

784^A-გ
2009

ISSN - 0321 - 1665



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

BIOLOGICAL SERIES

**ბიოლოგიის
სერია**

A

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

*მაისი - აგვისტო
Май - Август
May - August*

2009 № 3-4

35

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

ბიოლოგიის სერია
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
BIOLOGICAL SERIES

A

2009 № 3-4

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 ბექია (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
თემურ ნანეიშვილი (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
ალექსანდრე ქორელი (მდივანი)

თეიმურაზ იოსელიანი თენგიზ ონიანი
ნოდარ მითაგვარია 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 ქემურთელიძე
გიორგი კვეციანი ვახტანგ ყიფიანი
პალიკო კინტრია ნოდარ ყიფშიძე
ილია ლაზრიშვილი ბექან წინამძღვრიშვილი
გელა ლეჟავა სიმონ ხენინაშვილი
ლავრენტი მანაგაძე რამაზ ხეცურიანი
ბაადურ მოსიძე არჩილ ხომასურაძე
გიორგი ნანეიშვილი

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბდონება: ა. სურმაკა

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

<i>В. Окуджавა</i>	(гл. редактор)
<i>Г. Бекая</i>	(зам. гл. редактора)
<i>Т. Нанейшвили</i>	(зам. гл. редактора)
<i>А. Корели</i>	(секретарь)
<i>Т. Иоселиани</i>	<i>Т. Ониани</i>
<i>Н. Митагвария</i>	<i>Р. Шакаршвили</i>
<i>Д. Микеладзе</i>	<i>Н. Джавахишвили</i>
<i>К. Надарейшвили</i>	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Н. Антелава</i>	<i>Н. Окуджавა</i>
<i>Р. Гагуა</i>	<i>Г. Санадзе</i>
<i>А. Гамкრელიძე</i>	<i>И. Сванидзе</i>
<i>М. Заалишвили</i>	<i>Г. Татишвили</i>
<i>Ф. Тодუა</i>	<i>Э. Кемертелидзе</i>
<i>Г. Квесиადзе</i>	<i>В. Кипиани</i>
<i>П. Кинತ್ರია</i>	<i>Н. Кипшидзе</i>
<i>И. Лазришвили</i>	<i>Б. Цинамдзგвришвили</i>
<i>Г. Лежсაва</i>	<i>С. Хечинашвили</i>
<i>Л. Манагадзе</i>	<i>Р. Хецуриани</i>
<i>Б. Мосидзе</i>	<i>А. Хомасуридзе</i>
<i>Г. Нанейшвили</i>	

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

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

ALANINE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY IN THE TISSUES OF VARIOUS
BRAIN STRUCTURES IN RATS UNDER NORMAL CONDITIONS AND AFTER
THE IMPACT OF ACUTE HYPOXIA IN THE EMBRYONIC PERIOD
(DAYS 9-16) OF PRENATAL DEVELOPMENT

M.T. Abbasova

ალანინ-ამინოტრანსფერაზის აქტიურობა ვირთაგვების თავის ტვინის
სხვადასხვა სტრუქტურაში ნორმასა და პრენატალური განვითარების
ემბრიონულ პერიოდში მიყენებული ზეგავი ჰიპოქსიის პირობებში

მ. აბასოვა

АКТИВНОСТЬ АЛАНИН-АМИНОТРАНСФЕРАЗЫ В ТКАНЯХ РАЗНЫХ
СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В НОРМЕ, А ТАКЖЕ У КРЫС,
ПОДВЕРГНУТЫХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ В ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ
ПЕРИОД (9-16 СУТКИ) ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

M.T. Аббасова 167

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Е. Бибилури, Н. Сакварелидзе, Т. Кекошвили

ცერებრული და პერიფერიული სისხლძარღვების ტონუსის
ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რეგულაცია

ე. ბიბილური, ნ. საკვარელიძე, თ. კეკოშვილი

ENDOTHELIUM-DEPENDENT REGULATION
OF THE TONE OF CEREBRAL AND PERIPHERAL VESSELS

E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, T. Kekoshvili 175

II

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ШТАММОВ E.COLI, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ КОЛИБАКТЕРИНА

Т. Габисония, К. Дидебулидзе, Г. Мелашвили, К. Курашвили, Н. Курашвили,
З. Закареишвили

კოლიბაქტერიის დასაგზავმადად გამოყენებული

E. COLI-ს შტამების ანტიბიოტიკოგზობუნება

ტ. გაბისონია, გ. მელაშვილი, კ. დიდებულიძე, მ. ნადირაძე, კ. კურაშვილი,
ნ. კურაშვილი, ზ. ზაქარეიშვილი

ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF E. COLI STRAIN USED FOR PREPARATION OF COLIBACTERIN

T. Gabisonia, K. Didebulidze, G. Melashvili, M. Nadiradze, K. Kurashvili, N. Kurashvili,
Z. Zakareishvili..... 181

ИЗУЧЕНИЕ ПЛАЗМИДНЫХ ПРОФИЛЕЙ ШТАММОВ SALMONELLA CHOLERAE SUIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ КУР

Т. Габисония, Г. Мелашвили, К. Дидебулидзе, К. Курашвили, Н. Курашвили,
З. Закареишвили, Вл. Бараташвили, С. Лежава

ნაწლავური ინფექციების დროს გამოყოფილი

SALMONELLA CHOLERAE SUIS-ის შტამების

პლასმიდური პროფილის შესწავლა

ტ. გაბისონია, გ. მელაშვილი, კ. დიდებულიძე, კ. კურაშვილი,
ნ. კურაშვილი, ზ. ზაქარეიშვილი, ვლ. ბარათაშვილი, ს. ლეჟავა

STUDY OF PLASMID PROFILES OF SALMONELLA CHOLERAE SUIS ISOLATED FROM POULTRY DURING INTESTINAL INFECTIONS

T. Gabisonia, G. Melashvili, K. Didebulidze, K. Kurashvili, N. Kurashvili, Z. Zakareishvili,
V. Baratashvili, S. Lezhava..... 187

POSTNATAL CONSEQUENCES OF PRENATAL HYPOXIA AND HYPOKINESIA

A.G. Gaziyeв

პრენატალური ჰიპოქსიის და ჰიპოკინეზიის პოსტნატალური შედეგები

ა.გ. გაზიევი

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ГИПОКИНЕЗИИ

А.Г. Газиев..... 191

USAGE OF *LIFS* FOR STUDYING OF VITAMIN "A" METABOLISM
IN LIVER AND INTESTINES

P. Tushurashvili, N. Merkviladze, E. Ekaladze, M. Papava, G. Margvelani, N. Jojua

ლაზერული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის გამოყენება
ვიტამინის მეტაბოლიზმის შესასწავლად ღვიძლსა და ნაწლავებში

პ. თუშურაშვილი, ნ. მერკვილაძე, მ. პაპავა, გ. მარგველანი, ნ. ჯოჯუა,
ე. ეკალაძე

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА А В КИШЕЧНИКЕ И ПЕЧЕНИ

П. Тушурашвили, Н. Мерквиладзе, Е. Экаладзе, М. Папавა, Г. Маргвелани,
Н. Джоджуа 201

პროგესტერონის პრეპარატების გამოყენება
ორსულობის დრომდემიუტანლობის დროს

ო. მამამთავრიშვილი, ნ. ჯანელიძე, ე. გოცირიძე, ნ. კინტრაია

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА
ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

И. Мамамтавршвили, Н. Джanelidze, Э. Гоциридзе, Н. Кинтрая

USE OF PRODUCTS OF PROGESTERONE IN TREATMENT OF PRETERM LABOR

I. Mamamtavrishvili, N. Janelidze, E. Gotsiridze, N. Kintraia 207

АДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА БАЛЬЗАМА "ГРААЛЬ"

Р.Г. Мелкадзе, К.М. Кинцურашвили, Л.З. Цибაძე

ბალზამი "გრალის" ადაპტოგენური თვისებები

რ. მელქაძე, კ. კინცურაშვილი, ლ. ციბაძე

THE ADAPTIVE CHARACTERISTICS OF BALSAM "GRAAL"

R. Melkadze, K. Kintsurashvili, L. Tsibadze 215

მიკროორგანიზმების როლი ოდონტოგენურ აბსცესებში

ე. მირველაშვილი, მ. ძაგნიძე, ე. კიკაჩიშვილი

РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОДОНТОГЕННЫХ АБСЦЕССАХ

Э. Мирвелашвили, М. Дзагნიძე, Э. Кикачеишвили

THE ROLE OF MICROORGANISMS IN ODONTOGENIC ABSCESSSES

E. Mirvelashvili, M. Dzagnidze, E. Kikacheishvili 227

IV

Ni-ATP-ის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის ზოგიერთი საკითხი
ე. ნოზაძე, ნ. არუთინოვა, მ. კირია

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА Ni-АТРАЗЫ
Е. Нозадзе, Н. Арутинова, М. Кирия

SOME ASPECTS OF MOLECULAR MECHANISM OF Ni-ATPASE
E. Nozadze, N. Arutinova, M. Kiria 231

თავის ტვინის და თვალის სისხლით მომარაგების ავტორეგულაციის
ასპექტში ცვლილებები
თ. ტორნჯაძე

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ОКУЛЯРНОГО И МОЗГОВОГО
КРОВООСНАБЖЕНИЯ
Т. Торонджадзе

AGE-DEPENDENT CHANGES IN OCULAR AND CEREBRAL BLOOD FLOW
AUTOREGULATION
T. Toronjadz 235

ტრანსაბდომინალური საკეისრო კვეთისას მოდიფიცირებული
ოპერაციით საშვილოსნოს კედლის მთლიანობის აღდგენა ერთშიან
ბანუყვებულ ნაპერით და პერიტონეისას ახალი მეთოდის
გამოყენებით

შ. კორიძე, ა. კორიძე, ი. მუხაძე, დ. ჯინჯარაძე, ლ. კორიძე

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ СТЕНКИ МАТКИ ОДНОСЛОЙНЫМ
НЕПРЕРЫВНЫМ ШВОМ И НОВЫМ МЕТОДОМ ПЕРИТОНИЗАЦИИ ПРИ
МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ
Ш. Коридзе, А. Коридзе, И. Мухадзе, Д. Джинчарадзе, Л. Коридзе

THE RESTORATION OF THE UTERUS WALL BY MEANS OF ONE LAYER
CONTINUOUS SUTURE AND THE NEW METHOD OF PERITONIZATION
AT MODIFIED OPERATION OF TRANSABDOMINAL CESAREAN SECTION
Sh. Koridze, A. Koridze, I. Mukhadze, D. Jincharadze, L. Koridze 243

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОПЕРАЦИИ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ МЕТОДОМ ИССЛЕДОВАНИЯ
Т. Канчавели, А. Коридзе, Д. Джинчарадзе, Л. Коридзе, И. Мухадзе

საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული მეთოდის უზრუნველყოფის
ულტრაბერითი კვლევის გამოყენებით

თ. კანჩაველი, ა. კორიძე, დ. ჯინჯარაძე, ი. მუხაძე

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE MODIFIED METHOD OF
CESAREAN SECTION OPERATION WITH THE METHOD OF
ULTRASONOGRAPHY RESEARCH
T. Kanchaveli, A. Koridze, D. Jincharadze, L. Koridze, I. Mukhadze 249

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛФОСФОРИЛХОЛИНА
С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ**

V.B. Шарикадзе, Н.В. Гонгадзе, Т.Д. Кезели, Т.Г. Махарадзе

**აცეტილქოლინის ურთიერთქმედება
სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინებთან**

ვ. შარიქაძე, ნ. გონგაძე, თ. კეხელი, თ. მახარაძე

**THE INTERACTION OF ACETYLPHOSPHORYLCHOLINE
WITH PLASMA LIPOPROTEINS OF BLOOD**

V. Sharikadze, N. Gongadze, T. Kezeli, T. Makharadze 253

**МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ**

И. Черкезишвили, А. Коридзе, Л. Коридзе, И. Мухадзе, Д. Джинчарадзе

**საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული მეთოდი და საშვილოსნოს
ნაწიბურის მდგომარეობის განსაზღვრა**

ი. ჩერკეზიშვილი, ა. კორიძე, ლ. კორიძე, ი. მუხაძე, დ. ჯინჭარაძე

**THE MODIFIED METHOD OF CESAREAN SECTION AND DETERMINATION OF
THE CICATRIX POSITION ON THE UTERUS**

N. Cherkezishvili, A. Koridze, L. Koridze, I. Mukhadze, D. Jincharadze 259

**CHANGES IN ER BETA VERSUS ER ALPHA IN SHORT-TERM STUDIES OF ANTI-
ESTROGEN THERAPIES OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

G. Dzagnidze, J.Fr. Robertson, I. Ellis, A. Green, H. Zhang, V. Speirs, A.M. Shaaban, S. Garnett, J. Lindemann

**ER ბეტას ცვლილებები ER ალფასთან შედარებით კუძუს კიბოს
ანტიესტროგენური მკურნალობისას ხანმოკლე კვლევების დროს
პოსტმენოპაუზურ ქალებში**

გ. ძაგნიძე, ჯ. რობერტსონი, ი. ელისი, ა. გრინი, ჰ. ცანგი, ვ. სპირსი, ა.შ. შაბანი, ს. გარნეტი, ჯ. ლინდემანი

**ИЗМЕНЕНИЯ ER БЕТА ПО СРАВНЕНИЮ С ER АЛЬФА В КРАТКОСРОЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИ АНТИЭСТРОГЕННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН**

Г. Дзагнидзе, Дж. Робертсон, И. Эллис, Э. Грин, Г. Цанг, В. Спирс, М. Шабан, С. Гарнет, Дж. Линдеман 263

Mn-ATPასას Mg²⁺-ით რეგულაციის მექანიზმი

გ. ჭკადუა, ლ. შიოშვილი, ნ. კვიციანიძე

РЕГУЛЯЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ Mn-АТРазы Mg²⁺-ем

Г. Чкадуа, Л. Шиошвили, Н. Квицинадзе

Mg²⁺ REGULATION MECHANISM OF Mn-ATPase

G. Chkadua, L. Shioshvili, N. Kvicinadze 273

VI

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОРФО-НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ТАЛАМУСА

К. Хуцишвили, Т. Бекаია, И. Квачадзе, М. Пруидзе, А. Сурмава, Г. Бекаია

თალამუსის ანტინოციცეპტური გავლენის

მულტიფუნქციური მორფონეიროქიმიური მექანიზმები

ქ. ხუციშვილი, თ. ბეკაია, ი. კვაჭაძე, მ. ფრუიძე, ა. სურმავა, გ. ბეკაია

MULTIFUNCTIONAL MORPHO-NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF THALAMIC ANTINOCICEPTIVE INFLUENCE

K. Khutsishvili, T. Bekaia, I. Kvachadze, M. Pruidze, A. Surmava, G. Bekaia 279

პრეპარატ დუფასტონის გამოყენება გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში

ნ. ჯანელიძე, ი. თორთლაძე, ე. გოცირიძე, ნ. კინტრაია,
ი. მამამთავრიშვილი

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЮФАСТОНА В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Джanelidze, И. Tortladze, Э. Gotsiridze, Н. Kintria, И. Mamamtavrishvili

USE OF DUPHASTONE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

N. Janelidze, I. Tortladze, E. Gotsiridze, N. Kintraia, I. Mamamtavrishvili 285

ინტერუქცია ავტორთათვის

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2009, ტ. 35, № 3-4
Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2009, т. 35, № 3-4
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2009, vol. 35, No 3-4

ISSN-0321-1665

ALANINE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY IN THE TISSUES OF VARIOUS BRAIN STRUCTURES IN RATS UNDER NORMAL CONDITIONS AND AFTER THE IMPACT OF ACUTE HYPOXIA IN THE EMBRYONIC PERIOD (DAYS 9-16) OF PRENATAL DEVELOPMENT

M.T. Abbasova

A.I. Garaev Institute of Physiology, Azerbaijan NAS, Baku

Accepted 15.04.2009

The impact of prenatal hypoxia on alanine aminotransferase activity in the tissues of various brain structures at different stages of postnatal development has been studied. The experiments were conducted on the offspring (at the age of 1, 3 and 6 months) of rats subjected to hypoxia on days 9-16 of pregnancy. Hypoxia was administered every day for 20 minutes in a pressure chamber, with the use of a mixture of N₂ (95%) and O₂ (5%). In 1-month-old rats, we observed an increase in the activity of alanine aminotransferase in all studied structures of the brain, with the exception of the hypothalamus, where enzymatic activity was decreased. In 3- and 6-month-old rats, the levels of alanine aminotransferase activity were significantly lower in the experimental group than in control animals.

Key words: alanine aminotransferase, acute hypoxia, prenatal development

The chief cause of prenatal mortality, as well as of a number of diseases in childhood and adolescence is currently believed to be hypoxia endured by the organism during prenatal development (days 9-16) and at birth. Infants subjected to hypoxia have a higher occurrence of sudden death syndrome, pronounced respiratory dysfunctions and morpho-functional CNS alterations of various degrees [16, 17].

Among many current problems of age-related physiology and biochemistry, the attention of researchers has recently been focused on the possibility of using stress as a factor that allows investigating the important correlations in the development of the body and its interactions with the external environment. It is interesting to define key features in the formation of mechanisms supporting geno- and phenotypic adaptation, depending on the nature of influences it is subjected to, at the early stages of development as well.

Studies show that after normobaric hypoxic hypoxia administered on various days of embryonic development the embryo reacts to the state of hypoxia since day 12 with

various changes of GABA_A receptors; it is possible that the last days of embryonic development are marked by the synthesis of receptors that are less vulnerable to.

Therefore, the present study was designed with the purpose to investigate the total and specific activity of alanine aminotransferase in the tissues of various brain structures after the impact of hypoxia on days 9-16 of prenatal development.

MATERIAL AND METHODS

For the study, we used 40 mature female albino rats and their offspring (males and females) at the age of 1, 3 and 6 months. Mature female rats were placed in a chamber with males in the ratio of 2 to 1 for 3 days. The smears were taken every day. The day on which spermatozooids were found in a vaginal smear was considered to be the first day of pregnancy. The rats that did not get pregnant within 3 days were excluded from the study. Female albino rats were subjected to hypoxia during days 9-19 of pregnancy, which spans the organogenesis stage of prenatal development. Hypoxia was created in a special chamber with an area of 0.12 sq. meters with the use of a mixture of O₂ (5%) and N₂ (95%). Hypoxia was administered every day for 20 minutes. In all cases, animals of the same age that had been born by female rats not subjected to acute hypoxia were used as controls. All cases of spontaneous abortions, the death of mother rats during delivery, the delivery of dead newborns and the killing of newborn rats by their mothers in the first hours after the birth were considered to be unsuccessful pregnancy outcomes. In the course of the study, we also counted the number of dead newborns and their mortality rate. In the control and experimental groups of 1-, 3- and 6-month-old animals, the brain cortex, hypothalamus, cerebellum, mesencephalon and medulla oblongata were dissected after decapitation in the cold. Brain structures were identified with the use of the brain atlas [9, 15].

The experiments were conducted at the tissue, mitochondrial and cytosol levels. The mitochondrial fraction was extracted by differential centrifugation in 0.32 M saccharose at 11 500 g and 105 000 g for 20 and 60 minutes with the use of the method described in [13]. Alanine aminotransferase activity was assayed using the method described in [7]; total protein content was determined using Lowry's method [14]. The results were analyzed using non-parametric and parametric statistical methods; data were processed using MS Excel and Statistika software packages with the use of Fisher's *t*-test and the Wilcoxon test [4].

RESULTS AND DISCUSSION

The data shown in the table indicate that the total activity of alanine aminotransferase is not equal in the tissues of the studied brain structures of 1-month-old control rats. The highest level was observed in the hypothalamus, followed by the medulla oblongata; in the brain cortex and mesencephalon, the activity of the enzyme was equal and lower than in the medulla oblongata; the lowest level of activity was found in the tissues of the cerebellum.

It is noteworthy that, as compared to the control group, alanine aminotransferase activity in 30-day-old rats subjected to hypoxia during organogenesis (days 9-16) in prenatal development is statistically higher in the tissues of the cerebellum,

mesencephalon and brain cortex (30, 21 and 18%, respectively); significantly lower (24%) in the tissues of the hypothalamus, and somewhat (no statistically) lower in the tissues of the medulla oblongata at the age of one month of postnatal development. In both the control and experimental groups, the levels of alanine aminotransferase activity in 1-month-old rats vary, and this variation is statistically significant; alanine aminotransferase activity is higher in the tissues of the mesencephalon and lower in the hypothalamus. It is noteworthy that the levels of alanine aminotransferase activity in the tissues of the brain cortex and cerebellum in the experimental groups were found to be virtually the same and higher than in the control group.

As compared to 1-month-old rats, at the age of 3 months the total activity of alanine aminotransferase in the experimental group is significantly lower than in control animals, particularly in the tissues of the brain cortex, medulla oblongata and mesencephalon (44, 42 and 40%, respectively), with less distinct differences in the tissues of the hypothalamus and cerebellum (27 and 25%, respectively). It is noteworthy that, unlike 1-month old rats, 3-month-old animals subjected to acute hypoxia on days 9-16 of prenatal development at the stage of organogenesis, are characterized by the underdevelopment of nerve cells, particularly glutamatergic and GABA-ergic neurons, which is further indicated by a low level of alanine aminotransferase in those brain structures. The similarly low level of alanine aminotransferase activity was observed in the tissues of the studied brain structures in 6-month-old rats subjected to acute hypoxia at the organogenesis stage (days 9-16) of prenatal development. The total activity of alanine aminotransferase in the tissues of the hypothalamus, brain cortex, medulla oblongata, mesencephalon and hypothalamus was 47, 43, 37, 29 and 16% lower, respectively, than in the tissues of the control groups. It is also noteworthy that the total activity of alanine aminotransferase in the tissues of the cerebellum and hypothalamus stays almost the same in 3- and 6-month-old animals. The only difference we observed was confined to the tissues of the brain cortex and mesencephalon, where the level of alanine aminotransferase activity was statistically higher in 6-month-old rats than in 3-month-old ones.

We also observed certain typical changes in the specific activity of alanine aminotransferase (see table) at the organogenesis stage (days 9-16) of prenatal development in various structures of the brain in the rats subjected to acute hypoxia in postnatal development. These changes observed in the tissues of the studied brain structures vary distinctly between different stages of postnatal development.

In 1-month-old rats subjected to acute hypoxia at the organogenesis stage, the specific activity of alanine aminotransferase was statistically higher in the tissues of the brain cortex, cerebellum, mesencephalon and medulla oblongata (31, 19, 23 and 15%, respectively) and lower in the tissues of the hypothalamus (17%) than in the control group.

The comparison between the data in the experimental groups of 1-month-old animals with those of 3-month old rats shows that at the age of 3 months the specific activity of alanine aminotransferase is statistically lower in the tissues of all studied brain structures. The low level of specific activity was observed in the studied structures of the brain in 3-month-old experimental animals, as compared to the control group, in which the specific activity of the enzyme in the tissues of the hypothalamus, brain cortex, cerebellum, medulla oblongata and mesencephalon was 59, 55, 42, 18 and 20% higher than in the experimental group. This evidence suggests that the specific activity of alanine

aminotransferase in rats undergoes more profound changes at the age of three months, than in 1-month-old animals.

Table

Postnatal changes in the levels of the total and specific activities of alanine aminotransferase in the tissues of various brain structures in normal rats and in rats subjected to prenatal hypoxia at the stage of organogenesis (days 9-16, n = 8-10)

Age	Animal groups	Indices	Cerebral cortex	Cerebellum	Hypo-thalamus	Mesen-cephalon	Medulla oblongata
<i>Total activity. per 1 g wet weight (μmol of piruvate/hour)</i>							
1-month-old	Control	M \pm m	27.0 \pm 1.4	24.7 \pm 1.4	35.7 \pm 1.5	27.6 \pm 1.1	29.4 \pm 1.5
	Experiment	M \pm m	31.9 \pm 1.2	32.0 \pm 1.6	27.1 \pm 1.2	33.3 \pm 1.6	28.5 \pm 0.3
		P	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05	> 0.5
		%	118	130	76	121	97
3-month-old	Control	M \pm m	25.4 \pm 1.3	28.9 \pm 1.6	25.4 \pm 1.1	27.6 \pm 1.2	26.7 \pm 1.3
	Experiment	M \pm m	14.1 \pm 0.7	21.8 \pm 1.0	18.6 \pm 1.0	16.6 \pm 0.8	15.5 \pm 0.6
		P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
		%	56	75	73	60	58
6-month-old	Control	M \pm m	30.0 \pm 1.5	26.8 \pm 1.5	32.9 \pm 1.4	30.5 \pm 1.6	31.6 \pm 1.4
	Experiment	M \pm m	17.0 \pm 0.7	22.6 \pm 1.0	17.5 \pm 0.9	21.8 \pm 1.2	19.9 \pm 0.9
		P	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.01	< 0.001
		%	57	84	53	71	63
<i>Specific activity (μmol of piruvate/1 mg of protein/hour)</i>							
1-month-old	Control	M \pm m	1.3 \pm 0.04	1.6 \pm 0.05	1.8 \pm 0.09	1.3 \pm 0.07	1.3 \pm 0.05
	Experiment	M \pm m	1.7 \pm 0.05	1.9 \pm 0.02	1.5 \pm 0.03	1.6 \pm 0.04	1.5 \pm 0.04
		P	< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		%	131	119	83	123	115
3-month-old	Control	M \pm m	2.0 \pm 0.10	1.9 \pm 0.09	1.7 \pm 0.07	1.7 \pm 0.08	1.5 \pm 0.06
	Experiment	M \pm m	0.9 \pm 0.05	1.1 \pm 0.07	0.7 \pm 0.03	1.4 \pm 0.06	1.2 \pm 0.02
		P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.05
		%	45	58	41	82	80
6-month-old	Control	M \pm m	1.6 \pm 0.09	1.3 \pm 0.07	1.9 \pm 0.08	1.9 \pm 0.06	1.8 \pm 0.04
	Experiment	M \pm m	1.0 \pm 0.08	1.8 \pm 0.09	1.24 \pm 0.05	1.6 \pm 0.08	1.4 \pm 0.08
		P	< 0.01	< 0.01	< 0.001	< 0.05	< 0.01
		%	63	138	63	84	78

In 6-month-old animals, the specific activity of the enzyme in the studied structures of the brain becomes somewhat steadier in comparison with 3-month-old rats.

The high level of specific activity in the brains of 6-month-old animals in the experimental groups was observed only in the tissues of the cerebellum, where it was 38% higher than in the control animals. It is noteworthy that at this age the specific activity of alanine aminotransferase in the rats subjected to hypoxia during organogenesis was 37, 37, 22 and 16% lower in the tissues of the brain cortex, hypothalamus, medulla oblongata and mesencephalon, respectively, than in the control group.

In conclusion, we would like to add that, depending on the period of development (in this case, organogenesis), hypoxia results in various alterations in the levels of the total and specific activity of alanine aminotransferase, particularly at the age of 3 and 6 months in the tissues of the brain cortex and hypothalamus, followed by the tissues of the rest of the studied brain structures.

We found that the impact of hypoxia on days 13-15 of pregnancy leads to a slower neurogenesis as compared to the control animals during the first two weeks of postnatal ontogenesis, whereas the majority of large neurons undergo degeneration via the chromatolysis pathway with the swelling of cell bodies, processes and the lysosomes of cytoplasmic organoids [2].

Among the factors of developmental determination in the animal kingdom, the level of oxygen in natural habitat appears to be the most important, since redox processes involving oxygen serve as the main source of energy to sustain their life.

It has been shown that acute hypoxia, endured by pregnant female rats during embryonic organogenesis, had led to more severe and lasting effects in the offspring, which is manifested in the impairment of behavioral patterns, as well as in considerable changes in the levels of brain monoamines, especially in its dopaminergic system. Female rats have been shown to be the most vulnerable to the impact of antenatal hypoxia [1].

The detailed analysis of the obtained experimental data showed certain variations in the dynamics of alanine aminotransferase activity in the tissues of the studied brain structures at the early stage of postnatal development in rats subjected to acute hypoxia during the ontogenesis stage of prenatal development. We also found significant differences between the levels of the specific activity of alanine aminotransferase, which are indicative of a certain resistance to hypoxia in the specific activity of alanine aminotransferase in the tissues of the studied brain structures.

Therefore, the impact of stress (acute hypoxia) at the organogenesis stage of prenatal development may predispose the body to the development of various mental disorders and other dysfunctions in the future. There are certain critical stages in the development of biochemical processes and functional systems, at which they exhibit maximum vulnerability to any damaging influence.

REFERENCES

1. Ашмарин И.П., Гончаренко Е.Н., Граф А.В. и др. *Нейрохимия*, 2001, 18, 3, 212-215.
2. Журавин И.А., Туманова Н.Л., Озирская Е.В. и др. *Журн. эволюц. биохим. и физиол.*, 2007, 43, 2, 194-202.
3. Зайченко И.Н., Проїмшина Ф.И., Ордян Н.Э. *Журн. высш. нервн. деят.*, 1999, 49, 106-112.

4. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М., “Высшая школа”, 1990, 352 с.
5. *Лукьянова Л.Д.* Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. М., Изд-во здравоохранения СССР, 1990. 18 с.
6. Объекты биологии развития (Под ред. Бакулиной Э.Д., Барановой В.С.). М., “Наука”, 1975, 579 с.
7. *Осадчая Л.М.* Выделение субклеточных фракций из мозга крыс. В кн: “Методы биохимических исследований”, изд-во ЛГУ, 1982, 36-37.
8. *Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В.* Бюлл. экпер. биол. мед., 2003, 135. 497-499.
9. *Светухина В.М.* Архив анатомии, эмбриологии и гистологии, 1968, 42, 2, 31-45.
10. *Урюмов М.В.* Механизмы нейроэндокринной регуляции. М., “Наука”, 1999, 299 с.
11. *Шалытина В.Г.* Физиол. журнал им.И.М.Сеченова, 1996, 82, 4, 9-14.
12. *Шалытина В.Г., Зайченко И.Н., Ордян Н.Э., Батуев А.С.* Росс. физиол. журн., 2001, 57, 1193-1201.
13. *De Robertis E.* Adv. Cytopharmacol., 1971,1, 291-300.
14. *Lowry O.H. et al.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 1, 265-275.
15. *Pellegrino I.T. et al.* Stereotaxic Atlas of the Rat Brain. Plenum Press, New York, 1979.
16. *Trowitzsch E., Meyer G., Schluter B., Buschatz D., Aandler W.* Monatsschr Kinder-heitkd., 1992, 140, 4, 233-236.
17. *Volpe J.J.* Biol. Neonate, 1992, 62, 231-242.

ალანინ-ამინოტრანსფერაზის აქტიურობა ვირთაგვების თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურაში ნორმასა და პრენატალური განვითარების ემბრიონულ პერიოდში მიყენებული მწვავე პიოქსიის პირობებში

მ. აბასოვა

ახერბაიჯანის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ა. ი. კარაევის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაქო

რეზიუმე

ვარშოდგენილ შრომაში შევისწავლიდით პრენატალური პიოქსიის გავლენას ალანინ-ამინო-ტრანსფერაზის აქტიურობაზე პრენატალური განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურების ნერვულ ქსოვილში. ექსპერიმენტები ჩატარდა 1, 3, და 6 თვის ვირთაგვების ნაშიერებზე, რომელთა დედები განიცდიდნენ 20 წუთიან პიოქსიას (N₂ – 95%, O₂ – 5%) ორსულობის მე-9-16 დღეებში.

ერთი თვის ვირთაგვებში აღინიშნებოდა ალანინ-ამინო-ტრანსფერაზის აქტიურობის ზრდა თავის ტვინის ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში, პიოქსიის გამოკლებით, რომელშიც ფერმენტული აქტიურობა იყო დაკლებული. 3- და 6-თვიან ვირთაგვებში ალანინ-ამინო-ტრანსფერაზის აქტიურობა სარწმუნოდ იყო შემცირებული საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით.

АКТИВНОСТЬ АЛАНИН-АМИНОТРАНСФЕРАЗЫ В ТКАНЯХ РАЗНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В НОРМЕ, А ТАКЖЕ У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ В ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД (9-16 СУТКИ) ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

М.Т. Аббасова

Институт Физиологии им. А. И. Караева НАН Азербайджана, Баку

РЕЗЮМЕ

В представленной работе изучалось влияние пренатальной гипоксии на активность аланин-аминотрансферазы в тканях различных структур мозга крыс на различных этапах постнатального онтогенеза. Объект исследования – потомство крыс (1-, 3-, 6-месячного возраста), полученное от самок, подвергшихся гипоксии на 9-16 дни беременности. Продолжительность гипоксии составляла 20 мин. ежедневно в барокамере смесью газов N_2 (95%) и O_2 (5%). Выявлено повышение ферментативной активности во всех структурах мозга одномесячных крыс за исключением гипоталамуса, где обнаружено снижение.

У 3-х и 6-ти месячных крыс показатели активности фермента у опытной группы крыс значительно ниже контрольных величин. Были сделаны выводы о влиянии пренатальной гипоксии как стрессорного фактора на биохимические показатели у потомства крыс.

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Е. Бибури, Н. Сакварелидзе, Т. Кекошвили

Тбилисская медицинская Академия; Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

Принята 19.12.2008

Исследована роль ацетилхолина, тромбина и гепарина в регуляции тонуса гладких мышц сосудов головного мозга. При этом исходили из того, что в отличие от немозговых сосудов в артериях головного мозга влияние ацетилхолина на эндотелий-опосредуемое расслабление – спорный вопрос. Ряд авторов считает, что единственным источником ацетилхолина в стенке артерий мозга могут быть холинергические терминали, которые морфологически не настолько хорошо выражены, чтобы выделять медиатор в количестве, достаточном для проникновения в эндотелиоциты.

Полученные результаты показывают, что как тромбин, так и гепарин способны инициировать двухфазные эндотелий-зависимые реакции. При повреждении эндотелия эти белки и, что важно отметить, гепарин вызывают мощный сократительный ответ. Последнее, вероятно, следует учитывать при назначении антикоагулянтной терапии больным с выраженным атеросклеротическим перерождением сосудов.

Ключевые слова: эндотелий, ацетилхолин, тромбин, гепарин

Феномен эндотелий-зависимых регуляций тонуса гладкой мускулатуры различных артерий уже с восьмидесятых годов прошлого столетия привлек к себе особое внимание исследователей [7, 12, 13, 16, 17]. Однако, в перечисленных работах, к сожалению, недостаточно внимания было уделено анализу этой проблемы относительно церебральных артерий и с тех пор принципиальных сдвигов в этом плане не было. В настоящей работе мы попытаемся изложить то немногое, что известно к настоящему времени и опишем результаты собственных исследований, которые, на наш взгляд, дают возможность оценить возможные пути участия эндотелиоцитов как источника метаболитов в регуляции кровоснабжения головного мозга. В частности, мы попытались исследовать роль ацетилхолина, тромбина и гепарина в регуляции тонуса гладких мышц сосудов головного мозга. При этом исходили из того, что, в отличие от немозговых сосудов, в артериях головного мозга влияние ацетилхолина на эндотелий-опосредуемое расслабление – спорный вопрос. Ряд авторов считает, что единственным источником ацетилхолина в стенке артерий мозга могут быть холинергические терминали, которые морфологически не

настолько хорошо выражены, чтобы выделять медиатор в количестве, достаточном для проникновения в эндотелиоциты [8, 16, 19]. Тромбин на мозговых артериях собаки проявляет себя как активатор эндотелий-зависимого расслабления. Но следует заметить, то он вызывает быстро проходящую реакцию, и постепенно расслабление сменяется сократительным ответом. Поскольку тромбин является уникальным плазменным белком, вызывающим церебральную вазоконстрикцию [3, 15, 18], то можно полагать, что повреждение эндотелия в сочетании с повышенной активностью системы прокоагулянтов может стать весьма опасным состоянием, играющим важную роль в патогенезе церебрального спазма. Не менее интересным в этом плане представляется нам уточнить реакцию церебральных сосудов с поврежденным эндотелием и на гепарин, который широко применяется при антикоагулянтной терапии, и вазопрессин, активирующий расслабление гладких мышц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одним из наиболее объективных методов анализа функции сосудистых гладких мышц следует признать измерение (посредством механотронных преобразователей) параметров сократимости изолированных сосудистых препаратов. Метод позволяет измерить степень повышения или понижения тонуса сосудов при действии на них различных факторов. При таком подходе предоставляется возможность анализа некоторых механизмов регуляции тонуса гладких мышц без участия в них центральных нейрогуморальных сигналов.

Опыты проводились на нормальных и деэндотелизированных кольцевых сегментах изолированных пиальных (бассейн средней мозговой артерии), сонных артерий и аорты кролика. Для изготовления изолированных сосудистых препаратов использовали способ изготовления кольцевых сегментов [1, 2]. При использовании данного способа значительно не повреждается архитектура и цельность сосудистого препарата, пространственная ориентация сосудистых гладких мышц. Структурная цельность препарата обычно контролируется под микроскопом.

Перед началом опыта, под бинокулярным микроскопом готовится кольцевой сегмент. 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. Препарат вытягивают, при этом величину постоянного натяжения препарата подбирают в результате тестирования сократимости гладких мышц. Тестирование проводится с помощью стандартных растворов, которые содержат калий в концентрации 80 М. Обычно среднее натяжение составляет 5,1 мН.

Сократительную активность изолированных сосудистых препаратов возможно регистрировать в изометрическом режиме на тензометрической установке с механотронами типа БМХ1С.

Сигналы с механотронов передаются на усилители, в которых используется мостовая схема. Калибровка механотронов осуществляется в миллиньютонх (мН). Диапазон изменений обычно должен составлять 0-10,2 мН, что вполне удовлетворяет потенциальным характеристикам исследуемых нами сосудов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наших опытах не удалось зарегистрировать эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц при действии ацетилхолина на пиальные артерии кролика. Однако, вместе с этим, четко выявилась реакция расслабления в сонной артерии (рис. 1), в которой, как известно, относительно хорошо представлена холинергическая иннервация.

В аналогичных экспериментах, проведенных с использованием тромбина и гепарина на кольцевых сегментах изолированной аорты крысы, были получены результаты, приведенные на рисунках 2 и 3.

Полученные результаты показывают, что как тромбин, так и гепарин способны инициировать двухфазные эндотелий-зависимые реакции. При повреждении эндотелия эти белки и, что важно отметить, гепарин вызывают мощный сократительный ответ. Последнее, вероятно, следует учитывать при назначении антикоагулянтной терапии больным с выраженным атеросклеротическим перерождением сосудов.

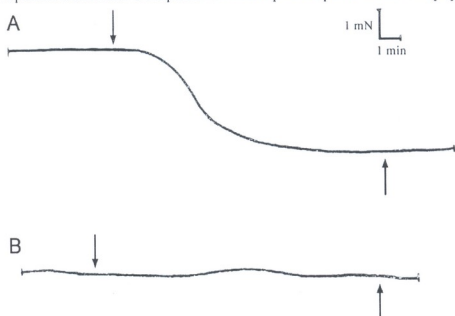


Рисунок 1. Особенности реакций гладких мышц на стимуляцию эндотелиоцитов ацетилхолином (10^{-5} моль). А – в сонных артериях; В – в пиальных; стрелки вверх – начало, стрелки вниз – окончание действия ацетилхолина

Как уже было отмечено, к числу факторов, способных активировать расслабление гладких мышц следует отнести и вазопрессин. Полагают, что этот нейропептид вызывает расслабление путем активации V_1 -вазопрессинергических рецепторов [6, 14], локализованных на эндотелиальных клетках. Ингибиторы циклооксигеназы и липооксигеназы не влияют на расслабляющий эффект вазопрессина. Это обстоятельство позволяет исключить из рассуждений возможное влияние простаглицина в данном феномене, ранее высказанное в работе Белча [4]. Эндотелий-зависимое расслабление, вызванное вазопрессинном в базилярной артерии собаки, предотвращает подавление NaK-АТФазы и пока непонятно, связан ли этот факт с подавлением АТФазы клеток эндотелия, или же он связан с подавлением транспортного фермента в клетках гладких мышц.

Интересно отметить, что вазопрессин способен оказывать мощное констрикторное влияние в периферических артериях как *in vivo* [5], так и *in vitro*. Причем, на изолированных полосках доказано его эндотелий-зависимое действие [9]. Эти эффекты вызываются физиологически допустимыми концентрациями гормона, которые возможны как в нормальном состоянии, так и во время геморрагии, септического шока, повышения внутричерепного давления.

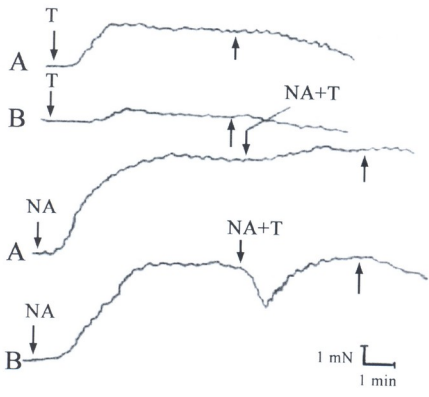


Рисунок 2. Реакция кольцевых сегментов изолированной аорты крысы на тромбин (Т) на исходном тоне и после предварительной активации гладкомышечных клеток норадреналином. (А) – после деэндотелизации; (В) – эндотелий сохранен

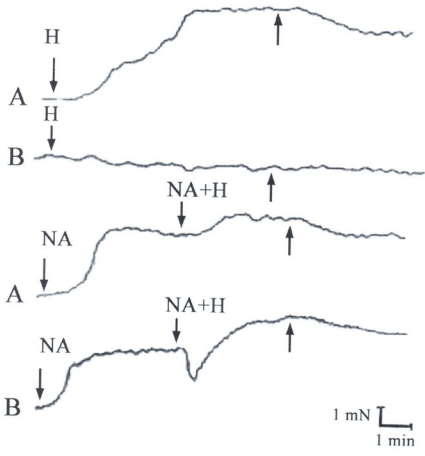


Рисунок 3. Реакция кольцевых сегментов изолированной аорты крысы на гепарин (Н) на исходном тоне и после предварительной активации гладкомышечных клеток норадреналином (NA). (А) – после деэндотелизации; (В) – эндотелий сохранен

Известно и то, что периваскулярная аппликация вазопрессина не изменяет диаметра пияльных артерий [11]. Однако, интракаротидная инъекция этого пептида в высоких дозах закономерно приводит к увеличению мозгового кровотока [10]. Эти данные, на первый взгляд, противоречат друг-другу, но, если признать, что единственной точкой приложения в артериях является эндотелиальная клетка, то тогда все становится на свои места. Различия эффектов вазопрессина в церебральных и периферических артериях позволяют считать, что при повышении концентрации гормона происходит перераспределение крови между периферическими и мозговым сосудистыми руслами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Водерников Ю., Игнатенко А. Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 91Э, 1, 14-15.
2. Орлов П.С., Айвар Ю.Н. Физиол. ж. СССР, 1979, 65, 7, 1040-1045.
3. Bartha K, Domotor E., Lanza F., Adam-Vizi V., Machovich R. Journal of Cerebral Blood Flow, 2000, 20, 175-182.
4. Belch J., Skall M., McKenzie F. Thromb. Haemostas., 1982, 47, 122-123.
5. Cowley A., Quillen E., Skelton M. Fed. Proc., 1983, 42, 3170-3176.
6. Fernandez N., Martinez M., Garsia-Villalon, Monge L., Dieguez. British J. of Pharmacology, 2001, 132, 1837-1844.
7. Furhgott R.F. Circ. Res., 1983, 53, 557-573.
8. Gorlach Ch., Benyo Z., Wahl M. Kidney International, 1998, 54, S226-S227.
9. Katusick Z.S. Free Rad. Biol. Med., 1996, 20, 443-448.
10. Kozniewska E., Skolasinska C. The effect of vasopressin on cerebral blood flow and its modulation by the central adrenergic system. Effects of nerves and neurotransmitters. Amsterdam, 1982, 517-528.
11. Lassooff S., Altura B. Brain Res., 1980, 196, 266-269.
12. Lee T. Circ. Res., 1982, 50, 870-879.
13. Miller V.A., Vanhoutte P.A. Eur. J. Pharmacol., 1985, 118, 123-129.
14. Pittman Q.J., Mulligan S.J. Endocrinology, 2008, 149, 9, 4276-4278.
15. Simeone F., Vinall P. J. Neurosurg., 1975, 43, 37-47.
16. Vanhoutte P., Katusio Z. Endothelium-dependent responses in cerebral blood vessels. Neural regulation of blood circulation. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1986, 19-25.
17. Vanhoutte P., Rimele T. J. Physiol. (Paris), 1982, 78, 681-686.
18. Vaughan P., Cotman C., Cunningham D. Protease nexin-1, a potent thrombin inhibitor, is reduced around cerebral blood vessels in alzheimer's disease, 1994, 668, 1-2, 160-170.
19. Yamada M., Lamping K., Duttaroy A., Zhang W., Cui Y., Bymaster F., McKinzie D., Felder C., Deng C., Faraci F., Wess J. PNAS, 2001, 98, 24, 14096-14101.

ცერებრული და პერიფერიული სისხლძარღვების ტონუსის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რეგულაცია

ე. ბიბილური, ნ. საყვარელიძე, თ. კეკოშვილი

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

რეზიუმე

შესწავლილია აცეტილქოლინის, თრომბინის და ჰეპარინის როლი თავის ტვინის სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების ტონუსის რეგულაციაში. გათვალისწინებული იყო ის, რომ, განსხვავებით სხვა სისხლძარღვებისგან, აცეტილქოლინის გავლენა თავის ტვინის არტერიების ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ რეაქტორულ სარქოლზე – საკამათო საკითხია. ზოგი ავტორი მიიჩნევს, რომ თავის ტვინის არტერიებში აცეტილქოლინის ერთადერთი წყარო ქოლინერგული ტერმინალებია, რომლებიც მორფოლოგიურად იმდენად კარგად არ არის წარმოდგენილი, რომ ენდოთელიოციტებში შესაძლებელი იყოს აცეტილქოლინის საკმარისი რაოდენობა გამოყოფა.

მიღებული შედეგები მოწმობს, რომ როგორც თრომბინი, ისე ჰეპარინი იწვევს ორფაზიან ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ რეაქციებს. ენდოთელიუმის დაზიანების შემთხვევაში ეს ცილები და, რაც მთავარია, ჰეპარინი იწვევს ძლიერ კონსტრიქტორულ ეფექტს, რაც, ალბათ, გასათვალისწინებელია სისხლძარღვთა გამოსატყუარი ათეროსკლეროზული გადაგვარების მქონე პაციენტებში ანტიკოაგულაციური თერაპიის დანიშვნისას.

ENDOTHELIUM-DEPENDENT REGULATION OF THE TONE OF CEREBRAL AND PERIPHERAL VESSELS

E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, T. Kekoshvili

P. Shotatdze Tbilisi Medical Academy; I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

The role of acetylcholine, thrombin and heparin in regulation of cerebral and peripheral vessels' smooth muscle tone has been studied. We act on the premise that unlike to peripheral vessels influence of acetylcholine on endothelium-dependent relaxation in the brain arteries is a question at issue. Some authors believe that in cerebral arterial wall only source for acetylcholine might be the cholinergic terminals, which morphologically are not so well expressed, as it is necessary for releasing of the mediator in a quantity sufficient to penetrate endotheliocytes.

The received results show that thrombin, as well as heparin is able to initiate binary phase endothelium-dependent reactions. If the endothelium is damaged, these proteins may cause strong contractile response. This have to be taken into account when anticoagulants are prescribed to the patients suffered from expressed atherosclerotic degeneration of the vessels.

რეზიუმე

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ШТАММОВ E.COLI, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ КОЛИБАКТЕРИНА

*Т. Габисония, К. Дидебулидзе, Г. Мелашвили, К. Курашвили,
Н. Курашвили, З. Закареишвили*

Грузинский аграрный Университет; Институт бактериофагии, микробиологии
и вирусологии им. Г. Элиава

Принята 08.01.2009

Широкое применение антибиотиков приводит к росту числа различных побочных реакций, часть из которых связана со специфическим действием антибиотиков, вызывающих нарушение состава нормальной микрофлоры организма больного, что, в конечном итоге, вызывает дисбактериоз. В процессе антибиотикотерапии, направленной на подавление основного возбудителя процесса, одновременно подавляется рост чувствительной к назначаемым препаратам нормальной микрофлоры. В этих условиях многие патогенные или условнопатогенные микроорганизмы начинают усиленно размножаться и становятся причиной нового эндогенного заболевания [1].

Ключевые слова: E.coli, колибактерин, антибиотикорезистентность

Эндогенные инфекции могут быть вызваны различными микроорганизмами, как природно нечувствительными к данному антибиотику, так и приобретенными устойчивостью в процессе антибиотикотерапии. Учитывая патогенетическое значение дисбактериоза в развитии и поддержании этих заболеваний и, в первую очередь, дисфункций кишечника, осложняющих течение основного патологического процесса, целесообразно своевременно начать применение средств, восстанавливающих нормальный биоценоз кишечника – бактериальных препаратов из представителей нормальной микрофлоры: лактобактерина, бифидум-бактерина и колибактерина [2].

Ранее нами была изучена чувствительность бифидо- и лактобактерий, используемых для приготовления бифидумбактерина и лактобактерина и кишечной палочки, применяемой для приготовления колибактерина, в отношении ограниченного числа антибиотиков; была отмечена устойчивость кишечной палочки только к леворину и нистатину.

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности к антибиотикам штамма кишечной палочки, который используется в качестве базисного штамма для приготовления колибактерина.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали стандартный штамм *E.coli* M17. Для определения антибиотикочувствительности штамма *E.coli* применяли антибактериальные антибиотики: аминогликозиды – гентамицин, канамицин, мономицин, неомицин, стрептомицин, макролиды – олеандомицин, эритромицин, пенициллины – ампициллин, бензилпенициллин, оксациллин, карбенициллин, метициллин; левомецетин, линкомицин, тетрациклин, цефалоридин, противогрибковые препараты – леворин, нистатин.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли в соответствии с требованиями действующей инструкции методом серийных разведений в пробирках с мясо-пептонном бульоном в объеме 10 мл на последовательно двукратно убывающих концентрациях препаратов.

Предварительно была изучена зависимость результатов опытов от состояния, в котором находилась культура *E.coli* M17. Сравнивали степень чувствительности культуры, выращенной на агаре и лиофилизированной культуры после регидратации. В ходе проведенных испытаний была установлена стабильность результатов, получаемых при использовании как агаровой, так и лиофилизированной культур. На этом основании все дальнейшие опыты проводили с лиофильно высушенным штаммом *E. coli* M17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что *E. coli* M17 обладает широким спектром чувствительности к антибиотикам. Наиболее выраженное ингибирующее действие на указанные колибактерии оказывают тетрациклин, ампициллин и гентамицин, для которых МПК составляла 0,5-2,0 мкг/мл. Чувствительность штамма к карбенициллину, метициллину, цефалоридину, канамицину, мономицину и стрептомицину также была достаточно выраженной (МПК 4,0-8,0 мкг/мл). Клетки *E. coli* M17 были умеренно устойчивы к бензилпенициллину, левомицетину, неомицину, эритромицину (МПК 32 ЕД/мл или, соответственно мкг/мл). Наряду с этим, выявлена высокая устойчивость бактерий к олеандомицину, оксациллину, линкомицину (МПК 256-320 мкг/мл). Минимальную подавляющую концентрацию леворина и нистатина установить не удалось (16 000 ЕД/мл).

Таблица 1

Чувствительность *E. coli* M17 к антибиотикам

Антибиотик	МПК мкг/мл	Чувствительность
Тетрациклин	0,5-1,0	Ч
Ампициллин	2,0	Ч
Гентамицин	2,0	Ч
Карбенициллин	4,0	Ч
Метициллин	4,0	Ч

Таблица 1 (продолжение)

Антибиотик	МПК мкг/мл	Чувствительность
Цепорин	6,0	Ч
Канамицин	8.0	Ч
Мономицин	8.0	Ч
Стрептомицин	8.0	Ч
Бензилпенициллин*	32	У
Левომицетин	32	У
Неомицин	32	У
Эритромицин	32	У
Олеандомицин	256	У
Оксацillin	320	У
Линкомицин	320	У
Леворин	> 16000	У
Нистатин	>16000	У

Примечание: Ч – чувствительный, У – умеренно чувствительный

Таблица 2

**Сравнительная чувствительность к антибиотикам
B.bifidum-1, Lactobacterium-F1, E.coli M17**

Оценка чувствительности	МПК мкг/мл	Чувствительность к антибиотикам		
		E. coli M17	B.bifidum-1	Lactobacterium-F1
Высоко-чувствительные	0,003 0,1 0,3 0,8-1,0	тетрациклин	эритромицин олеандомицин бензилпенициллин ампициллин	ампициллин эритромицин
Чувствительные	2,1-2-7	гентамицин ампициллин	тетрациклин цефалоридин оксацillin	
	4-8	канамицин стрептомицин карбенициллин цефалоридин		
Умеренно чувствительные	8,4-25	-	гентамицин	олеандомицин карбенициллин цефалоридин
Устойчивые	8,4-32	бензилпенициллин левомицетин неомицин эритромицин	стрептомицин мономицин стрептомицин	
Высокоустойчивые	75 226-680	олеандомицин оксацillin линкомицин	канамицин неомицин левомицетин	неомицин стрептомицин гентамицин оксацillin

Результаты, полученные с производственным штаммом *E.coli* M17, были подтверждены в опытах по изучению готового препарата колибактерина. Степень чувствительности препаратов, изготовленных различными предприятиями, практически была одинакова и не отличалась от таковой исходного штамма.

Полученные данные свидетельствуют о том, что как производственный штамм, так и приготовленные из него готовые препараты колибактерина высокочувствительны к целому ряду антибиотиков, МПК которых находится в пределах терапевтических концентраций.

В таблице 2 приведены сравнительные результаты изучения чувствительности бифидо- и лактобактерий, используемых для приготовления бифидумбактерина и лактобактерина, и *E.coli* M17, используемого для приготовления колибактерина. Как видно из таблицы, наиболее устойчивым является *Lactobacterium-F1*, который высокочувствителен только к 2 антибиотикам – ампициллину и эритромицину, умеренно чувствителен к 4 – бензилпенициллину, олеандомицину, цефалоридину, карбенициллину (МПК 8.4-25 ЕД/мл или мкг/мл) и устойчив к остальным антибиотикам (МПК > 25 мкг/мл).

Штаммы *B.bifidum-1* и *E.coli* M17 чувствительны к 9 антибиотикам, к 6 из которых *B. bifidum-1* высокочувствителен – МПК 0,03-0,09 мкг/мл.

Полученные данные о высокой чувствительности изученных бактерий к ряду антибиотиков, особенно к таким, как эритромицин, ампициллин, бензилпенициллин, карбенициллин, свидетельствуют о необходимости обязательного восстановления нормального биоценоза кишечника путем дифференцированного применения препаратов именно тех микроорганизмов, которые больше всего подавлены из-за применения данного антибиотика в процессе лечения. В то же время выявлена высокая устойчивость бифидобактерий к левомицетину, неомицину, канамицину, а лактобактерий – еще к оксациллину, мономицину, линкомицину, метициллину, гентамицину, стрептомицину; кишечной палочки – к олеандомицину, оксациллину, линкомицину, что может явиться обоснованием совместного применения изучаемых бактериальных препаратов с вышеперечисленными антибиотиками при наличии дисбактериоза, вызванного предшествующим лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boselli E., Breilh D., Rimmele T. et al.* Diffusion into lung tissue of ceftazidime administrated in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Proceed. of the 43rd ICAAC: 2003, Sep 14-17, Chicago, USA. Washington: ASM Press, 2003, Abstract A-32.
2. *Howden B.P., Richards M.J.* J. Antimicrob. Chemother., 2001, 48, 311-314.

**კოლიბაქტერიის დანაწილებულად გამოყენებული E. COLI-ს
შტამების ანტიბიოტიკოგრაფიკობა**

*ტ. გაბისონია, გ. მელაშვილი, კ. დიდებულიძე, მ. ნადირაძე,
კ. ყურაშვილი, ნ. ყურაშვილი, ზ. ზაკარეიშვილი*

საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი; გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის,
მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილ იქნა კომერციულ კოლიბაქტერინში შემავალი ნაწილაკის ჩხირის E. coli M-17 შტამის მგრობელობა სხვადასხვა ანტიბიოტიკების მიმართ. მინიმალური დამორგუნველი კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდებოდა სერიული განსავეების მეთოდით. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ კოლიბაქტერინში შემავალი E. coli-ს შტამები მგრობობიარენი არიან ტეტრაციკლინის, ამპიცილინის, კარბენიცილინის, მეტიცილინის, გენტამიცინის, კანამიცინის, მონომიცინის, სტრეპტომიცინის და ცეფალორიდინის მიმართ. მათ გამოავლინეს რეზისტენტობა ოლეანდომიცინის, ოქსაცლინის, ლინკომიცინის, ლევორინის და ნისტატინის მიმართ.

**ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF E. COLI STRAIN USED FOR
PREPARATION OF COLIBACTERIN**

*T. Gabisonia, K. Didebulidze, G. Melashvili, M. Nadiradze, K. Kurashvili,
N. Kurashvili, Z. Zakareishvili*

The Agrarian University of Georgia; G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi

SUMMARY

Sensitivity of E. coli M-17 strain and commercial colibacterins prepared using this strain to antibiotics was studied. The MIC was determined by the method of serial dilutions. It was shown that the strain and colibacterins were sensitive to tetracycline, ampicillin, karbenicillin, methicillin, gentamycin, kanamycin, monomycin, streptomycin, cephaloridine, and were resistant to oleandomycin, oxacyllin, linkomycin levorin and nystatin.

ИЗУЧЕНИЕ ПЛАЗМИДНЫХ ПРОФИЛЕЙ ШТАММОВ SALMONELLA CHOLERAЕ SUIС, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ КУР

*Т. Габисония, Г. Мелашвили, К. Дидебулидзе, К. Курашвили,
Н. Курашвили, З. Закарешивили, Вл. Бараташвили, С. Лежгава*

Грузинский аграрный Университет; Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава

Принята 16.01.2009

На основании независимо проанализированных данных профиля и фаголизиса были обнаружены 6 отчетливых штаммов. Их комбинированный анализ показал, что три штамма явно не содержали плазмидную ДНК и у нескольких штаммов не распознаны образцы фаголизиса. Данные плазмиды и фага часто были комплементарны, например, внутри фаготипа 4 и RDNC и внутри 34 и 60-MD профилей. Интересно, что 34-MD плаزمида, по-видимому, сохранялась внутри серотипа *S. cholerae suis*, в то время как измерение относительно сохраненной в “домашнем хозяйстве” подвижности энзимов показало хромосомное генетическое расхождение. Несмотря на то, что 34-MD плазмида соединена с вирулентностью *S. cholerae suis*, она преобладает и в других штаммах *S. cholerae suis*.

Ключевые слова: *S. cholerae suis*, R-плазмиды, вирулентность

Молекулярное субтипирование бактериальных штаммов может обеспечить беспримерную разборчивость и позволяет идентифицировать различия между штаммами. Определение различий штаммов – ключ к распознаванию и раскрытию вспышек заболеваний, особенно, где подозревается общий источник инфекции. Распознавание возбудителей при вспышках кишечных инфекций часто необходимо для последующей дифференциации эпидемических штаммов от других микроорганизмов, встречающихся при этих заболеваниях. Молекулярные технические приемы, которые непосредственно исследуют ДНК или РНК эпидемических штаммов, предлагают несколько преимуществ над фенотипическими анализами, которые часто требуют патоген-специфического культивирования и системы обнаружения для экспрессии антигенов, энзимов и токсинов. Одним из наиболее часто используемых методов в расследовании вспышек кишечных инфекций является анализ плазмидного профиля [1].

Эпидемиологи быстро признали ценность анализа плазмидных профилей, особенно в изучении инфекций, вызванных сальмонеллами. Плазмидные профили особенно полезны для изучения кишечных инфекций, вызванных бактериями рода *Salmonella*, благоприятно сравнивая с серотипоспецифическим фаготипированием в распознавании эпидемических штаммов. Хотя плазмидные профили обеспечивают чувствительность и специфичность эпидемических маркеров штаммов, когда они присутствуют, плазмидная ДНК не необходима для выживания организма, не обнаруживается во всех бактериальных патогенах, может быть самопереносима и самопроизвольно утеряна, поэтому их применение ограничено [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал для исследования (штаммы *S. typhimurium*, *S. cholerae suis*) представляли штаммы микроорганизмов, выделенные в птицеводческих фермах разных районов Грузии (Сенаки, Сагареджо, Гурджаани, Марнеули, Гардабани) при кишечных инфекциях в 2008-2009 годах. Материалом для исследования также служили внутренние органы и кала больных и павших кур. Плазмидная ДНК выделялась методом Hooper et al. [3]. Проводили электрофорез плазмидной ДНК через вертикальный 0,85%-ый агарозный гель. Препараты также обрабатывались РНК-азой и фенолом перед рестрикцией *Hind III*. Плазмидные профили и изображения рестрикции впоследствии визуализировались в ультрафиолетовом свете геля, окрашенного бромистым этидиумом, и фотографировались. Вычисление молекулярной массы основано на стандартах молекулярной массы, включенных в каждый гель. По ходу работы нами были определены фаготипы изученных штаммов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные плазмидного профиля для представителей разных электрофоретических энзимотипов (ЭТ) *Salmonella cholerae suis* представлены в таблице 1. На основании независимо проанализированных данных профиля и фаголизиса, было обнаружено 6 отчетливых штаммов. Их комбинированный анализ показал, что три штамма явно не содержали плазмидную ДНК, и у нескольких штаммов не распознаны образцы фаголизиса. Данные плазмиды и фага часто были комплементарны, например, внутри фаготипа 4 и RDNC и внутри 34 и 60-MD профилей. Интересно, что 34-MD плазмиды, по-видимому, сохранялись внутри серотипа *S. cholerae suis*, в то время как измерение относительно сохраненной в “домашнем хозяйстве” подвижности энзимов показало хромосомное генетическое расхождение. Это кажется истиной для фаготипов, которые обычно рассматриваются такими разнообразиями, как плазмидные профили, и в самом деле воздействуют на приобретение или потерю плазмиды.

В текущих эпидемических исследованиях вспышек, вызванных *Salmonella cholerae suis*, связанных с куриными яйцами в Грузии, плазмидные профили эффективно дифференцировали особенные штаммы в пределах двух наиболее часто встречающихся фаготипов (Colindale 8, 13a). Несмотря на то, что многие штаммы, связанные с куриными яйцами, имеют близкородственные профили, изоляты от животных не родственны птичьим и показывают большое различие.

Таблица 1

Характеристика штаммов *Salmonella cholerae suis*, представленных электрофоретическими энзимотипами

№	Тип фермента	Район (источник)	Фаготип MD	Плазмидный профиль
1.	1	Марнеули (курица)	13 а	36, 2.6
2.	4	Сенаки (яйцо)	9 а	65
3.	5	Гардабани (яйцо)	8	34
4.	9	Сагареджо (цыпленок)	15	60
5.	10	Гурджаани (индейка)	RDNC	Нет
6.	12	Марнеули (яйцо)	RDNC	70

Несмотря на то, что 34-MD плазида связана с вирулентностью *Salmonella cholerae suis*, плазида не присутствует в других изолятах *Salmonella cholerae suis* от кур, выделенных из разных птицеводческих ферм Грузии. Неподобные на штаммы Гардабани (яйцо) и Марнеули (курица) эти изоляты были устойчивы ко множеству антибиотиков.

Таким образом, нерегулируемое использование антибиотиков в птицефермах Грузии привело к отбору устойчивых *Salmonella cholerae suis*, приобретших R-плазмиду, которые несовместимы с 34-MD плазмидой; это давление антибиотиками также могло привести к перестановкам во всей или в части 34-MD плазмиды, со вставкой в R-плазмиду или в хромосому. Эти данные о плаزمиде поставили вопросы о 34-MD-плазмид-опосредованной вирулентности и навели на мысль о необходимости экспериментов по гибридизации для определения присутствия или отсутствия 34-MD плазмидной ДНК, выделенных в штаммах *Salmonella cholerae suis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fallacara D.M., Monahan T.Y., Wack R.F. Avian Diseases, 2005, 45, 128-135.
2. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. Science, 2001, 291, 881-884.
3. Kullas H., Coles M., Rhyan J., Clark L. International Journal of Environmental Health Research, 2002, 12, 153-162.

ნაწლავური ინფექციების დროს გამოყოფილი

SALMONELLA CHOLERAЕ SUIS -ის შტამების

პლაზმიდური პროფილის შესწავლა

ტ. ვაბისონია, გ. მელაშვილი, კ. დიდებულიძე, კ. კურაშვილი,
ნ. კურაშვილი, ზ. ზაქარეიშვილი, ვლ. ბარათაშვილი, ს. ლეჟავა

საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი; გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

ნაშრომში წარმოდგენილია ნაწლავური ინფექციების დროს გამოყოფილი *Salmonella cholerae suis*-ის პლაზმიდური პროფილების შესწავლის შედეგები. პლაზმიდური პროფილების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ 6 შტამი არ შეიცავდა პლაზმიდურ დნმ-ს, ასევე არ ექვემდებარებოდნენ ფაგოლიზისს. ეს პლაზმიდები და ფაგები ხშირად ურთიერთკავშირში იყო (ფაგოტიპი 4 RDNC და 34 და 60 MD პროფილები). აღსანიშნავია, რომ 34 MD პლაზმიდა შეიძლება დარჩეს *Salmonella cholerae suis*-ის სეროტიპში, მათი ზომა იყოს იდენტური. მაგრამ ენზიმური თვისებებით განსხვავდებოდეს. იმის მიუხედავად, რომ 34 MD პლაზმიდა დაკავშირებულია *Salmonella cholerae suis*-ის ვირულენტობასთან, ეს პლაზმიდა არ აღმოჩნდა *S. cholerae suis*-ის სხვა შტამებში.

STUDY OF PLASMID PROFILES OF *SALMONELLA CHOLERAЕ SUIS* ISOLATED FROM POULTRY DURING INTESTINAL INFECTIONS

T. Gabisonia, G. Melashvili, K. Didebulidze, K. Kurashvili, N. Kurashvili,
Z. Zakareishvili, V. Baratashvili, S. Lezhava

The Agrarian University of Georgia; G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi

SUMMARY

In the given work the plasmid profiles of *Salmonella cholerae suis* isolated from egg and organs of poultry during intestinal diseases have been studied. During the investigation of plasmid profiles of isolated strains 6 strains were found, which did not contain plasmid DNA, also some strains with no phage lysis. These plasmids and phages were often complemented (Phage type 4 RDNC and 34 and 60 MD profiles). It should be mentioned that 34 MD plasmid may be remained inside the serotype of *Salmonella cholerae suis*, and their sizes are similar, but enzyme study has proven the difference between them. In spite of the fact that 34 MD plasmid is related to *Salmonella cholerae suis* virulence, this plasmid is not found in another strains of *S. cholerae suis*.

POSTNATAL CONSEQUENCES OF PRENATAL HYPOXIA AND HYPOKINESIA

A.G. Gaziye

A. I. Garayev Institute of Physiology, Azerbaijan NAS

Accepted 14.01.2009

In the present research, we studied the viability of the offspring whose mothers were subjected to hypoxia at various stages of pregnancy. Biometric indices and the functional dynamics of electrophysiological data of the brain at the early stages of postnatal ontogenesis were analyzed. The results show that prenatal hypoxia influences essentially the functional activity of the central nervous system and decreases viability in the offspring, especially at the early stages of individual development.

Keywords: embryogenesis, brain cortex, EEG, biogenic monoamines, hypoxia, postnatal ontogenesis

Examining the embryonic stage of development with the consideration of animal survival training, P.K. Anokhin [3] stated that this stage is characterized by selective maturation not of separate organs but of those functional systems that are necessary for survival in the first days of life. To maintain the constancy of the internal environment, the organism needs resources, one of which is oxygen [1, 2, 7, 8, 11]. Multiple physiological studies allow making important conclusions concerning the degree of the brain sensitivity to lack of oxygen and investigating the dynamics of physiological, morphological and biochemical brain dysfunctions caused by hypoxia. [2, 4, 5, 6, 10, 11, 17, 18, 19].

This aspect of scientific research has become more topical after the determination of the critical periods of development that are most vulnerable to the influence of factors mediating the implementation of hereditary patterns.

As clinicians often observe, the deviations in the development of the nervous system are most frequently related to hypoxia endured by the organism in prenatal development, causing pathological changes in pregnant women or the fetus, the environmental pollution, etc. [4, 8, 9, 12, 13, 15, 21]. However, most of these studies concern the physiological systems that are definitive in functional terms. Ontogenetic data concerning the consequences of oxygen supply disruption are scarce [1, 5].

Antenatal and early postnatal hypoxia and hypokinesia deteriorate significantly the formation of functional systems in postnatal development. The certain studies indicate that antenatal hypoxia stimulates hyperactivity and lowers the ability to study, which is

typical for the attention deficiency syndrome [8, 14, 18, 20]. It has been established that asphyxia and hypoxic-traumatic brain injuries in children very often lead to death or to subsequent psychic and physical disabilities [15, 18, 21]. The results of such studies may indirectly point to certain alterations in the interaction between structural units of the brain under perinatal hypoxia [4, 6, 9, 11].

In this regard, the purpose of our research was to study the impairment of the development of functional characteristics at the early stages of postnatal ontogenesis in neonatal animals subjected to chronic hypoxia (by reducing the concentration of oxygen in the air inhaled by pregnant animals) and hypokinesia (by restricting the motor activity of mothers) in the critical embryonic development periods.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted on the offspring of Wistar rats, Shinshilla rabbits and outbred cats, in accordance with the "Regulations for the conducting of studies on experimental animals". The time of fertilization was determined with the use of vaginal smears. In our experiments, we used 15-, 20- and 30-day-old animals. We registered prolonged fragments of the background summary bioelectric activity of the brain cortex (visual, sensomotory and limbic) in experimental animals. EEG registration was performed using a 16-channel Medcor encephalograph. The amplitude indices of bio-potentials were analyzed using accepted standard procedures. Registration was performed in the unipolar mode from the focus of maximum activity (FMA) with one electrode attached to the film from the screen of the 2nd of oscillograph beam, and synchronization of excitation by the apportionment of the ray of 50 ms. The results of our study were statistically analyzed using the non-parametric Mann-Whitney method. Data were processed using SPSS v.12.0 of for Windows (SPSS Inc.) and are represented as $M \pm m$.

RESULTS AND DISCUSSION

The vitality of newborn animals subjected to hypoxia in prenatal ontogenesis

These series of our experiments were focused on investigation of the viability of newly born animals subjected to an extreme factor during prenatal development. The results obtained in the first group of animals, whose prenatal development passed under normal conditions were deemed standard. The average body weight of 15-day-old rats (Table 1) was 22.2 ± 0.2 g. The average body weight of 15-day-old rats was 25.4 ± 0.9 g. The average body weight of 30-day-old rats was 36.4 ± 1.4 g.

The average body length of 15-day-old control rats was 13.5 ± 0.3 cm. The average body length of 20-day-old control rats was 14.6 ± 0.1 cm. The average body length of 15-day-old control rats was 18.5 ± 0.5 cm. The average body weight of 15-day-old rats subjected to prenatal hypoxia in the first period (E0-E7) of pregnancy was 20.5 ± 0.6 g and was statistically different from the controls. In the young rats subjected to hypoxia in the second period (E8-E14), the body weight was 19.6 ± 0.3 g. The body weight of young rats of the third group (E15-E20), subjected to prenatal hypoxia was 21.5 ± 0.2 g, which was close to the control values. The average body weight of 20-day-old rats that were subjected to prenatal hypoxia in the first period (E0-E7) of embryogenesis was $21,8 \pm 0,4$ g.

which was statistically different from the controls. In the young rats that were subjected to hypoxia in the second period (E8-E14) of embryogenesis, the average body weight during prenatal development was 23.0 ± 0.5 g, while in the last week of embryogenesis it was 23.0 ± 0.5 g. We found that the impact of hypoxia administered during various periods of prenatal ontogenesis (E0-E7, E8-E14, E15-E20) does not influence the process of growth during early postnatal development. We found that the average body weight of 10-day-old control was 196.6 ± 23.8 g, while the body weight of those subjected to prenatal hypoxia during days E0-E10 of embryogenesis was 162.4 ± 41.0 g. The average body weight of rabbits subjected to prenatal hypoxia during days E11-E20 of embryogenesis was 217.8 ± 49.0 g, while the average body weight of the rats subjected to hypoxia during days E11-E20 of embryogenesis was 152.6 ± 21.8 g (Fig. 1). The average body weight of 20-day-old control rabbits was 306.6 ± 34.5 g. The body weight of the animals subjected to prenatal hypoxia during days E0-E10 embryogenesis was significantly reduced, and amounted at 265.8 ± 29.1 g. The average body weight in the second group of rabbits (E11-E20) was 315.8 ± 75.0 g, while in the E21-E30 group it was 281.0 ± 32.0 g.

Table 1

Biometric indices of the young rats subjected to hypoxia during prenatal development

Series	Biometric indices	15 days n = 19	20 days n = 19	30 days n = 20
Controls	Weight, g	22.2 ± 0.2	25.4 ± 0.9	36.4 ± 1.4
	Length, cm	13.5 ± 0.3	14.6 ± 0.1	18.5 ± 0.5
E0-E7	Weight, g	$20.5 \pm 0.6^{**}$	$21.8 \pm 0.4^{***}$	$44.9 \pm 1.7^{***}$
	Length, cm	$13.1 \pm 0.1^*$	14.3 ± 0.5	$16.7 \pm 0.3^{***}$
E8-E14	Weight, g	$19.6 \pm 0.3^{***}$	$23 \pm 0.5^{**}$	$43.1 \pm 1.3^{***}$
	Length, cm	$13 \pm 0.1^*$	$14 \pm 0.1^{**}$	$16.3 \pm 0.2^{***}$
E15-E20	Weight, g	21.5 ± 0.2	$23.8 \pm 0.8^*$	$41.6 \pm 1.7^{***}$
	Length, cm	13 ± 0.2	14.7 ± 0.2	$15.9 \pm 0.3^{***}$

n = 58, *** – $p < 0.001$, ** – $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Thus, our results indicate that the impact of prenatal hypoxia on the dynamics of body weight in the first month of postnatal development is significant and depends on the period of action [2, 4, 7, 14, 20]. We also found that the early periods of embryogenesis are more sensitive to prenatal hypoxia.

EP dynamics in the visual cortex

The analysis of EP indices in the visual cortex in response to light stimulation showed that in 10-day-old control rabbits, the latent period of the EP recorded in the right hemisphere of the visual cortex was 57.0 ± 5.0 ms. The peak latent period of the EP was 78.0 ± 6.5 ms. The response reaction had three phases, where the low-amplitude of the primary positive component (EP). The negative component (EP) had the greatest amplitude among all the components of the response reaction. The amplitude of the

negative phase of the evoked potential reached an average of 142.0 ± 8.5 V. The amplitude of the second time-positive phase reached 85.0 ± 5.5 V. We found that the duration of the negative component (EP) was 35.5 ± 2.5 ms, and that of the positive component (EP) was 43.0 ± 3.5 ms (Fig. 1).

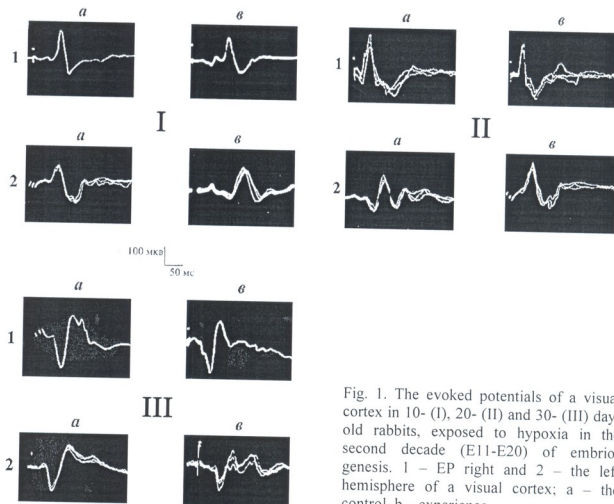


Fig. 1. The evoked potentials of a visual cortex in 10- (I), 20- (II) and 30- (III) day-old rabbits, exposed to hypoxia in the second decade (E11-E20) of embryogenesis. 1 - EP right and 2 - the left hemisphere of a visual cortex; a - the control, b - experience

The latent period of the evoked potentials recorded from the left hemisphere of the visual cortex of 10-day-old control rabbits was 42.5 ± 2.5 ms. The latent period of the peak EP was 64.0 ± 5.0 ms. The response reaction had three phases. However, in contrast to the control indices, the amplitude of the positive component (EP) was noticeably increased ($11 \mu\text{V}$, 14 ms). EP configuration was negative-positive. The average amplitude of the negative phase of the evoked potential reached 85.0 ± 6.5 V with a duration of 35.5 ± 3.0 ms. However, the amplitude of the second time-positive phase (EP) in the left hemisphere of the visual cortex was 99.0 ± 8.5 V with a duration of 42.5 ± 3.5 ms (Table 2). The EP of the visual cortex of young rabbits subjected to prenatal hypoxia during days E11-E20 was essentially marked a weak expression of the three-phase potential. The amplitude of the primary positive phase (EP) was 14.5 ± 1.0 V with a duration of 15 ms, and the amplitude of the negative phase was of 94.0 ± 7.5 V with a duration of 35.5 ± 2.5 ms. The second time-positive phase (EP) had a duration of 43.5 ± 3.0 ms, and its amplitude reached 71.0 ± 4.5 V.

In 20-day-old rabbits subjected to hypoxia during days E0-E10 the duration of the latent period of the EP registered in response to light stimulation in the visual cortex was 34.0 ± 2.5 ms. In the young rabbits that were subjected to prenatal hypoxia during E11-E20, the latent period of the EP recorded in the right hemisphere registration was 25.0 ± 2.5 ms. The LP of the peak EP, in this case, was 33 ± 3 ms. In 20-day-old animals subjected to hypoxia during days E21-E30, the LP of the EP recorded in the right hemisphere was 25.4 ± 3.5 ms. The peak LP of the negative wave was 35 ± 4 ms. With the left hemisphere registration, the LP of the EP was 27.1 ± 3.6 ms and the LP of the peak EP was 35.5 ± 2.8 ms.

In 30-day-old control animals, we recorded the EP with an LP of 31.0 ± 2.0 ms. However, in 30-day-old rabbits subjected to hypoxia during days E0-E10, the amplitude of the negative phase reached 125.0 ± 6.0 V with a duration of 56.0 ± 4.5 of ms. The EP recorded in the right hemisphere of the visual cortex had a duration of (LP) 16.6 ± 1.6 ms. In the left hemisphere the LP of the EP was 16.2 ± 1.5 ms, and the peak value was 30.5 ± 3.0 ms. In the young rabbits subjected to prenatal hypoxia during days E11-E20, the EP recorded in the right hemisphere registration had an LP of 31.0 ± 2.0 ms. The obtained data indicate that the EP parameters of the visual cortex of the young rabbits, prenatally subjected to hypoxia, are not restored on the 30th day of postnatal development and are marked by a certain increase in the latent period and by a decrease in the amplitudes of the EP components [9, 12, 14]. We found that the second period of prenatal ontogenesis is more sensitive to hypoxia. In this case, the considerable decrease in the amplitude of the negative phase and the appearance of the second positive phase (EP) in the visual cortex are particularly remarkable. We found that the EP of the visual cortex at the early stages of postnatal life in control animals is frequently characterized by the presence of negative-positive potentials in the EP.

EEG dynamics in the cerebral cortex

In our analysis of the summary bioelectric activity in visual cortex of young rabbits that were developed under normal conditions, we found that in the EEG spectrum of the visual cortex the distribution of delta-waves was insignificant. Theta and delta waves, however, formed a substantial part of the spectrum (40.6%, and 39.6%). However, the distribution of beta-waves in the spectrum of summary activity constituted 20.7% with the right hemisphere registration and 21.8% with the left hemisphere registration.

EEG spectrum

A small increase in the distribution of theta-waves was observed on the EEG of the visual cortex in animals subjected to hypoxia. We found that the theta-rhythm constituted 41.7% with the right hemisphere registration and 40.6% in the left hemisphere registration. The alpha-rhythm constituted 37.0% with the right hemisphere registration and 35.4% with the left hemisphere registration (Table 2).

We found that the alpha-rhythm on the EEG of the visual cortex was noticeably reduced in comparison with control animals, constituting 29.4%. In the left hemisphere registration, however, the alpha rhythm was represented in 34.1% of cases. In 10-day-old rabbits of the experimental group E21-E30, we observed an increase in the distribution of delta (Δ) and theta (θ) waves in the summary bioelectric activity of the visual cortex. The delta-rhythm constituted 0.6% of the EEG spectrum. Theta-waves were represented in

53.3% of cases in the right hemisphere registration, and in 51.9% of cases in the left hemisphere registration. The alpha-rhythm was represented in 33.4% and 31.9%, respectively. The results are shown in Table 3. In 20-day-old rabbits that experienced hypoxia during days E21-E30 of embryogenesis, the distribution of delta waves constituted 1.2% with the right hemisphere registration and 1.4% with the left hemisphere registration. We found that the distribution of the theta-rhythm in the spectrum of bioelectric activity substantially decreased in comparison with the controls and constituted 26.2% and 30.9%, respectively.

Table 2

EEG waves distribution (in %) in the visual cortex of 15-day-old rabbits under normal conditions and after prenatal hypoxia

Hypoxia periods		Right hemisphere				Left hemisphere			
		Δ	θ	α	β	Δ	θ	α	β
Controls	%	0.1	38.6	40.6	20.7	0.1	38.5	39.6	21.8
	μV	38	29	20	10	38	30	16	10
E0-E10	%	0.1	41.7	37.0	21.2	0.1	40.6	35.4	23.9
	μV	29	25	17	9	25	22*	15	10
E11-E20	%	0.2	41.2	29.4**	29.0**	0.2	38.1	34.1	27.0*
	μV	28	24	16	8	31	25	15	9
E21-E30	%	0.6	52.0***	33.4*	13.0**	0.6	52.0**	31.9*	15.6*
	μV	23	20*	14*	9	26*	28	14	8

n = 24, *** – p < 0,001, ** – p < 0,01, * – p < 0,05

Table 3

EEG waves distribution (in %) in the visual cortex of 20-day-old rabbits under normal conditions and after prenatal hypoxia

Hypoxia periods		Right hemisphere				Left hemisphere			
		Δ	θ	α	β	Δ	θ	α	β
Controls	%	1.9	48.2	38.0	11.0	1.5	44.3	42.5	11.7
	μV	138	123	91	51	132	114	83	52
E0-E10	%	4.9**	55.5*	29.0**	10.8	5.4***	53.9	33.4*	7.3*
	μV	163*	103*	70*	50	127	96*	62*	41
E11-E20	%	1.9	39.5*	38.2	21.0**	1.5	38.6*	37.9	20*
	μV	158*	132	80.5	55*	190**	125	78	51
E21-E30	%	1.2	26.0***	40.2	32.0**	1.4	31.0**	38.4	29.0**
	μV	162**	120	85	47	174*	111	78	47

n = 24, *** – p < 0,001, ** – p < 0,01, * – p < 0,05

The alpha rhythm was observed in 40.2% of cases with the right hemisphere registration, and in 38.4% – with the left hemisphere registration (Table 3). The EEG analysis showed that the delta-rhythm in control animals was more pronounced with the right hemisphere registration (Table 4). In 30-day-old rabbits subjected to hypoxia during days E11-E20 of prenatal ontogenesis, the delta rhythm was distributed almost evenly with the right and left hemisphere registrations and constituted 1.2% and 1.0%, respectively.

Table 4

EEG waves distribution (in %) in the visual cortex of 30-day-old rabbits under normal conditions and after prenatal hypoxia

Hypoxia periods		Right hemisphere				Left hemisphere			
		Δ	θ	α	β	Δ	θ	α	β
Controls	%	3.3	49.0	36.5	11.2	1.1	44.8	39.0	15.1
	μV	224	140	104	55	194	128	91	50
E0-E10	%	1.3*	42.5	34.9	21.3**	1.2	40.6	33.8	24.4**
	μV	201*	117*	69*	45*	190	112	62**	43*
E11-E20	%	1.2*	37.0**	45.0**	17.0*	1.0	38.0*	45.6*	15.4
	μV	183**	99**	60**	45	154**	111	67*	46
E21-E30	%	0.4***	51.8	29.8*	18.0*	0.3**	50.3	31.2	18.2
	μV	240*	180**	126*	70**	219**	175**	118**	53

n = 24, *** – p < 0,001, ** – p < 0,01, * – p < 0,05

The EEG analysis in the experimental group E21-E30 showed that the theta-rhythm was insignificantly increased in comparison with the controls in both registrations and constituted 51.8% with the right hemisphere registration and 50.3% with the right hemisphere registration [3, 7, 10]. Thus, our results showed that, similarly to the previous series, the EEG of the visual cortex of 30-day-old rabbits subjected to hypoxia at the second (E11-E20) and third (E21-E30) stages of prenatal ontogenesis was marked with a decrease in the distribution of delta-waves and an increase in the distribution of beta-waves.

CONCLUSIONS

Our results show that changes in the weight of various degrees can be observed in the animals subjected to prenatal hypoxia during all studied stages of postnatal development. We also found that the second period of embryogenesis (E8-E14) is more sensitive to prenatal hypoxia. This fact indicates that prenatal hypoxia, together with carbohydrates, disrupts protein metabolism.

We found that prenatal factors cause changes in the electrical activity of the visual cerebral cortex. Prenatal hypoxia and hypokinesia lead to an increase in the latent period and a decrease in the amplitude of the positive component (EP) in the visual cortex.

The results of our study confirm the fact that the disturbance of the “mother-fetus” interaction during prenatal development of mammals causes significant destructive changes in the EEG spectrum (most likely, mediated by morphological changes in neurons and glial cells in the neopallium and the entire brain) of the offspring during early postnatal development.

REFERENCES

1. Газыйев А.Г., Мустафайева Э.Г. Сабламлыг журналы, 2007, 4, 156-162.
2. Александров М.В., Иванов А.О., Косенков Н.И., Луцкык М.А. Журнал физиологии человека, 2001, 27, 6, 58-62.
3. Анохин П.К. Бюл. exper. биол. и мед., 1948, 26, 8, 81-99.
4. Ватаева Л.А., Кудрин В.С., Вершинина Е.А., Мосин В.М., Тюлькова Е.И., Отеллин В.А. Журн. высш. нерв. деят., 2008, 58, 3, 359-367.
5. Вольнова А.Б., Иванова М.Б. Журн. эвол. биохим. и физиол., 2002, 38, 4, 348-353.
6. Газиев А.Г. Извест. НАНА, серия биол. наук, 2003, 1-2, 129-139.
7. Газиев А.Г. Влияние некоторых неблагоприятных факторов, применяемых в пренатальном онтогенезе, на становление биоэлектрической активности мозга животных. International Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”, Sudak, Crimea, Ukraine, June 12-20, 2007, с. 78-79.
8. Газиев А.Г. Док. НАНА, 2007, 2, 100-109.
9. Газиев А.Г., Гаджиева Э.Х. Науч. тр. и-та Физиологии, Баку, 2002, XX, с.75-79.
10. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Газиев А.Г. Сборник статей научно-практической конфер. Баку, 2003, 125-126.
11. Журавин И.А., Дубровская Н.М., Туманова Н.Л. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 2003, 89, 5, 522-532.
12. Максимова Е.В., Газиев А.Г. Смена механизма взаимодействия между нейронами коры на ранних этапах онтогенеза. В кн. “Роль сенсорного притока в созревании мозга”. Суздаль, 1987.
13. Наточин Ю.В. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2002, 88 (2), 129-143.
14. Раевский В.В., Александров Л.И., Воробьева А.Д., Голубева Т.Б., Корнеева Е.В., Кудряшов И.Е., Кудряшова И.В., Пигарева М.Л., Ситникова Е.Ю., Сташкевич И.С. Журн. высш. нерв. деят., 1997, 47, 2, 299-307.
15. Ставицкая Т.В. Глаз, 2004, 1, 32-36.
16. Шулейкина К.В., Максимова Е.В., Раевский В.В. Нейроонтогенез. М., Наука, 1985, 110 с.
17. Vuznikov G.A., Peterson R.E., Nikitina L.A. et al. Neurochem. Res., 2005, 30, 825-837.
18. Chapillon P., Patin V., Roy V., Vincent A., Caston J. Dev. Psychobiol., 2002, 41, 373-387.
19. Cheung E., Wong N., Moviola J.P. J. Comp. Physiol., 2000, 170 (3), 193-199.
20. Gal J.S., Morozov Y.M., Ayoub A.E., Chatterjee M., Rakic P., Haydar T.F. J. Neurosci., 2006, 26 (3), 1045-1056.
21. Glttckman P.O., Hanson M.A. The fetal matrix – evolution, development and disease, Cambridge: Univ. Press, 2005, 268 p.

პრენატალური ჰიპოქსიის და ჰიპოკინეზიის პოსტნატალური შედეგები

ა.გ. გაზიევი

ასურბაიჯანის ნაციონალური აკადემიის ა. კარაევის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი,
ბაქო

რეზიუმე

წარმოდგენილ ნაშრომში ჩვენ შევისწავლეთ იმ მაკე ცხოველთა ერთ თვემდე ასაკის შთამომავლობის სიცოცხლისუნარიანობის ხარისხი, რომლებიც გესტაციის სხვადასხვა პერიოდში იმყოფებოდნენ ჰიპოქსიის და ჰიპოკინეზიის პირობებში. ამ მიზნით ჩვენ აღვრიცხეთ ახალშობილი ცხოველების ბიომეტრული პარამეტრები და სისხლის მანევრებლები. გარდა ამისა, თავის ტვინის ქერქის სხვადასხვა უბნებიდან წარმოებდა ბიოპოტენციალების რეგისტრაცია. მიღებული შედეგები მოწმობს, რომ მაკეობის დროს გადატანილი ჰიპოქსიური და ჰიპოკინეზიური ზემოქმედება სერიოზულ გადახრებს იწვევს შთამომავლობის ნერვული სისტემის განვითარებაში და სისხლის მანევრებლების დინამიკაზე გავლენით ასუსტებს ცხოველთა სიცოცხლისუნარიანობას.

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ГИПОКИНЕЗИИ

А.Г. Газиев

Институт Физиологии им. А. И. Караева, НАН Азербайджана, Баку

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе нами была исследована степень жизнеспособности потомства (в возрасте до одного месяца) тех животных, которые подвергались влиянию гипоксии и гипокинезии в различные периоды беременности. С этой целью мы измерили биометрические параметры и показатели крови новорожденных животных. Кроме того, нами была проведена регистрация общих биопотенциалов в различных областях коры головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о том, что влияние гипоксии и гипокинезии при беременности приводит к серьезным отклонениям в развитии нервной системы потомства, а также ослабляет жизнеспособность животных, влияя на динамику показателей крови.

USAGE OF LIFS FOR STUDYING OF VITAMIN "A" METABOLISM IN LIVER AND INTESTINES

P. Tushurashvili, N. Merkviladze, E. Ekaladze, M. Papava, G. Margvelani, N. Jojua

Tbilisi State Medical University

Accepted 25.03.2009

Distribution of vitamin A after overdose feeding along the rats' intestines and liver was studied by LIFS. It is clearly demonstrated, that after overdose feeding rats on vitamin A, retinol-rich regions can be found in all, but in cecum part of rat intestine. Obtained results demonstrate that LIFS can be used for study of metabolism and real-time monitoring of intratissue retinol. The major dietary forms of preformed vitamin A are longchain fatty acid esters of retinol (RE).

Nowadays it's known, that active forms of vitamin A are retinol, retinal (retinaldehyde) and retinoic acid. Their precursors are synthesized as carotenoids by the plants. Carotenoids are converted into retinol and are stored in liver as retinol palmitate. According to the accepted pathway, which was recently reviewed by Harrison [6]: retinol esters are hydrolyzed prior to intestinal absorption catalyzed by the pancreatic and by enzymes associated directly with intestinal cells; free retinol derived from hydrolysis of RE is then taken up by the mucosal cell; retinol is re-esterified with long-chain, mainly saturated, fatty acids by the membrane-bound lecithin: retinol acyltransferase (LRAT); the resultant REs are incorporated with other neutral lipid esters into chylomicrons and absorbed via the lymphatic.

Despite of intensive studies each pathway step mentioned above requires more detailed study or in some cases reevaluation. Here we are highlighting some concerns well described in literature corresponding to steps mentioned above:

- 1) pancreatic enzymes, involved in vivo digestion are not identified yet and various enzymes might be involved including bile salt-nondependent intestinal enzymes. Among suggested ones – pancreatic triglyceride lipase (PTL) and intestinal phospholipase B seem to be major enzymes involved in digestion of REs [3];
- 2) uptaking of nonesterified free retinol seems to be carrier-mediated and diffusion-dependent process. No specific intestinal cellular transporter for retinol is identified yet [10]; 3-4) much of the retinol is esterified and stored in enterocytes, but significant amount is also secreted into portal circulation, probably as free retinol. From two identified enzymes-lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) and acyl-CoA:retinol acyltransferase (ARAT), possibly involved in retinol esterification – LRAT was shown to be essential [2]. It is not excluded, that other enzymes are also involved in reesterification of retinol under retinol excess conditions. Strong evidence indicates that ABCA1 transporter is involved in secretion

of free retinol [5]. Data reported by During and Harrison [5] led to idea, that only newly synthesized REs are incorporated into chylomicrons and that preformed REs cannot be used for chylomicron assembly.

Key words: LIFS, vitamin A, liver, intestines

The aim of our pilot study was to investigate possible usage of LIFS for real time monitoring of vitamin A digestion and storage in intestine as in liver and to identify regions of intestine where vitamin A droplets are formed.

MATERIALS AND METHODS

Animals: normal male Wistar rats (250-300 g, $n = 7$) were fed on vitamin A enriched diet during the experimental 21 days' period. The control group (250-300 g, $n = 5$) was maintained by ordinary diet. The experimental group was fed on oral dose of 2ml of 3.44% retinol acetate every second day. The experimental rats were administrated with double dose of vitamin A (4ml of 3.44% retinol acetate) one day before the experiment. During the experimental period the vitamin A group received a total of 82.56 mg (24 ml of 3.44% retinol acetate) retinol acetate. All rats used in our studies were sacrificed in the morning between 9:30 and 11:30 a.m. The animal experimentation described in this study was conducted in accordance with the National Research Council [15] and was approved by Institutional Committee on Animal Care, Tbilisi State Medical University. Liver and intestinal regions of duodenum, jejunum, ileum and cecum were examined in this experiment. Small pieces of tissues (1.5-2 cm of intestine and 1-2 cm of liver) were removed, intensively washed and immediately placed in the solution of NaCl - 0.8%, KCl - 0.02%, $CaCl_2$ - 0.02%, $NaHCO_3$ - 0.1%, NaH_2PO_4 - 0.005 %, $MgCl_2$ - 0.01% at 4°C. Laser induced fluorescence spectroscopy (LIFS) was performed as previously described [1]. The fluorescence was excited by a 337 nm pulsed nitrogen laser (pulse duration 10 ns; pulse repetition rate 100 Hz; energy per pulse 0.04 mJ). Emission spectra recorded from 370 to 540 nm were displayed on a PC monitor and stored as data files.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Typical LIF spectra for different parts of intestine and liver are presented in Figures 1-5. LIF spectra in all parts of intestine demonstrates characteristic fluorescence peaks at approximately 390 nm and at 470 nm (Fig. 1-4 a), which correspond to collagen and NADH, respectively [6]. As expected collagen peak in liver sample is less defined (Fig. 5 a). Vitamin A load LIF spectra of cecum part of intestine practically was not changed (Fig. 4 a and b) and is well distinguishable from control spectra of free retinol acetate (Fig. 4 c). More complex is LIF spectra of duodenum (Fig. 1 b) after vitamin A load. In this case collagen peak is still recognizable, and emission peak at 470 nm is "shifted" toward longer wavelength, indicating existence of some stored retinol. Shape of LIF spectra of jejunum and ileum parts of vitamin A loaded intestine (Fig. 2 b and 3 b) approximates more to spectra of free retinol acetate, and in case of retinol-loaded liver spectral shapes of vitamin A and liver tissue are almost identical (Fig. 5 b and c).

Obtained LIF spectra of different tissues are clearly demonstrating, that main storage places of vitamin A are jejunum and ileum parts of intestine and liver.

Vitamin A (all-trans-retinol) is the parent compound of a family of natural and synthetic compounds, the retinoids, which regulate gene transcription in numerous cells and tissues by binding to nuclear retinoid receptor proteins, which act as transcription factors [8,10]. Retinoic acid after binding to RAR (retinoic acid receptors) or RXR (retinoid X receptors) modulates the synthesis of proteins involved in the process of differentiation and development of the cell.

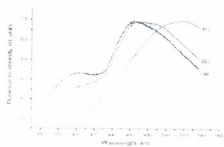


Fig. 1. LIF spectra from the duodenum part of intestine tissue: (a)- control group (b) vitamin A fed group (c) oil solution of vitamin A. Each point of the graph corresponds to the mean value of measurements in 12 neighboring regions picked by the chance from each of three different animals. Graphs are normalized by the maximal

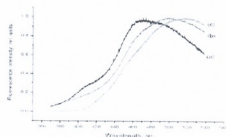


Fig. 2. LIF spectra from the jejunum part of intestine tissue. (a)- control group (b) vitamin A fed group (c) oil solution of vitamin A. All other details are described in legend to fig. 1

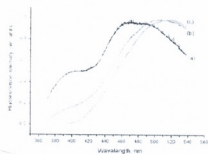


Fig. 3. LIF spectra from the ileum part of intestine tissue. (a)- control group (b) vitamin A fed group (c) oil solution of vitamin A. All other details are described in legend to Fig. 1

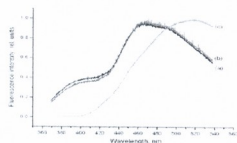


Fig. 4. LIF spectra from the cecum part of intestine tissue. (a)- control group (b) vitamin A fed group (c) oil solution of vitamin A. All other details are described in legend to Fig. 1

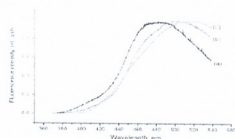


Fig. 5. LIF spectra from the liver tissue. (a)- control group (b) vitamin A fed group (c) oil solution of vitamin A. All other details are described in legend to Fig. 1

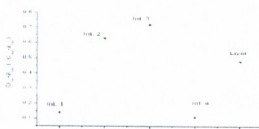


Fig. 6. Relative quantity of vitamin A droplets in different tissues. (Int.1)- duodenum (Int.2) jejunum (Int.3) ileum and (Int.4) cecum parts of intestine. See text for other details

From the above said it's clear, that retinol acts as steroid hormone. In mammals, 50-80% of the body's total retinol (retinol plus retinyl esters) is normally present in the

hepatic stellate cells [13]. More than 95 % of the stellate cell vitamin A is present in the form of retinyl esters packed together in cytoplasmic lipid droplets. Long-term introduction of vit A leads to toxicity. Generally toxicity develops after long-time receiving of vit A, when everyday dose is 25000-50000 RE. After the administration of excess vitamin A to rats, lipid droplets were increased in number in the cytoplasm of the stellate cells of the liver [8]. It was demonstrated, that extrahepatic stellate cells in lung and intestine of normal rats contain lipid droplets, and that these lipid droplets increase in volume when high doses of vitamin A are fed on the animals [12]. Lipid droplets are now coming to be regarded as an independent organelle. Furthermore, lipid droplets and/or lipid droplet-related proteins appear to play important roles in several human diseases, including obesity, atherosclerosis, and hepatitis type C [14].

Detailed analysis of the metabolism of vitamin A is out of the scope of this publication and here we are focusing attention to usage of LIFS for identification of vitamin A storage. After cell entrance free retinol is bound to cellular retinol-binding protein CRBP-I (liver) or CRBP-II (intestine) and after esterification is stored in form of retinyl ester droplets [6]. In previous publication [1] we've demonstrated, that LIF spectra of vitamin A loaded liver and ileum part of intestine tissues can be described as sum of retinol-free tissue and free retinol acetate spectra, when appropriate superposition coefficients are used. Obtained result proves, that most of stored vitamin A is in form of droplets that is in accordance with data reported in literature. Nevertheless, for a moment we can't distinguish protein-bound retinol from one stored in droplets. It is speculative, but cannot be excluded, that some retinol stored in duodenum part of intestine is in protein-bound form than in form of droplets.

While overall spectral shape is more informative to distinguish chemical compounds, we can assume, that extent of spectral shift toward retinol acetate can be used for quantification of vitamin A droplets formed in different tissues. In other words, difference of vitamin A and control tissue spectral maximum (cmaxamax in Fig. 6) reflects theoretical maximal shift, difference of vitamin A-loaded and control tissue maximum (bmax-amax in Fig. 6) gives real value and the ratio of calculated values would $((bmax-amax)/(cmaxamax))$ reflect relative quantity of vitamin A stored in form of droplets. Figure 6 demonstrates this idea. It is clear, that in case of intestine – jejunum and ileum (Int.2 and Int.3 in Fig. 6, respectively) parts are rich in vitamin A droplets, while small and negligible amounts can be detected in case of duodenum and cecum, respectively (Int.1 and Int.4 in Fig. 6, respectively).

Finally we would like to notice, that liver fibrosis is accompanied by the activation of the liver stellate cells and dischargement of retinol droplets [see ref. 4 and references cited there]. From our point of view, data described in this publication are indicating, that LIFS should be valuable tool for identification of activated stellate cells in liver. Appropriate study is underway.

REFERENCES

1. Akhmeteli K.T., Ekaladze E.N., Jaliashvili Z.V., Medoidze T.D., Melikishvili Z.G., Merkviladze N.Z., Papava M.B., Tushurashvili P.R. *Laser Phys. Lett.*, 2008, 5 (6), 471-475.
2. Batten M.L., Imanishi Y., Maeda T., Tu D.C., Moise A.R. *et al. J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 10422-32.

3. Bennekum van A.M., Fisher E.A., Blaner W.S., Harrison E.H. *Biochemistry*, 2000, 39, 4900-6.
4. Besshi K., Fujiwara M., Senoo H., Kondou Y., Ohsugi Y., Ishidate K. *Hepatol.*, 2004, 3 (Suppl. 1), S14.
5. During A., Harrison E.H. *FASEB J.*, 2003, 17, A314.
6. Harrison E.H. *Ann. Rev. Nutr.*, 2005, 25, 87-103.
7. Jaliashvili Z.V., Medoidze T.D., Mardaleishvili K.M., Ramsden J.J., Melikishvili Z.G. *Laser Phys. Lett.*, 2008, 5 (3), 217-219.
8. Kenjiro W. *Journal of Cell Biology*, 1974, 63, 683-691.
9. Laudet V., Gronemeyer H. *The nuclear receptor factsbook* (London: Acad Press), 2002.
10. Levin M.S. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 8267-76.
11. Michalik L., Wahli W. *Cell*, 2007, 129 (4), 649-651.
12. Nagy N.E., Holven K.B., Roos N., Senoo H., Kojima N., Norum K.R., Blomhoff R. *Journal of Lipid Research*, 1997, 38, 645-658.
13. Senoo H. *Medical Electron Microsc.*, 2004, 37, 3-15.
14. Toyoshi Fujimoto, Yuki Ohsaki. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006, 1086, 104-115.
15. Washington D.C. National research council, guide for the care and use of laboratory animals. 7th ed. National Academy Press, 1996.

ლაზერული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის გამოყენება A ვიტამინის მეთაბოლიზმის შესასწავლად ღვიძლსა და ნაწლავებში

ბ. თუშურაშვილი, ნ. მერკვილაძე, მ. პაპავა, ვ. მარგველანი,
ნ. ჯოჯუა, ე. კეკელიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

შესწავლილ იქნა A ვიტამინის განაწილება ვირთავის ღვიძლსა და ნაწლავებში ლაზერული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიით (LIFS) ვიტამინის მაღალი დოზებით კვების შემდეგ. კვლევის მიზანი იყო, დაგვედგინა ლაზერული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის გამოყენების შესაძლებლობა A ვიტამინის მონელების, დაგროვების მონიტორინგისთვის ნაწლავებსა და ღვიძლში, ასევე მისი ნანართების იდენტიფიკაციისთვის. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ვისტარის ჯიშის მამრობითი სქესის ვირთავები (n = 7; m = 250-300 გ). ვირთავებს კვლილიყდათ A ვიტამინით გაძიდებული საკვები (82.56 მგ, A ვიტამინი) 21 დღის განმავლობაში. შესწავლილ იქნა ღვიძლის, თორმეტგოჯა, თქმო, მღივი და ბრმა ნაწლავების ცალკეული უბნების LIF სპექტრები. ღვიძლისა და ნაწლავის უბნებში

ფლუორესცენციის დამახასიათებელი პიკები გამოვლინდა 390 ნმ-სა და 470 ნმ-ზე. რეტინოლით მდიდარი უბნები მკვეთრად იყო გამოხატული ნაწლავის მოვლ სიგრძეზე, გარდა ბრმა ნაწლავისა. მიღებული შედეგები აჩვენებს LIFS-ის გამოყენების მიზანშეწონილობას რეტინოლის შიგაუჯვრედული მეტაბოლიზმის მონიტორინგისთვის.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА А В КИШЕЧНИКЕ И ПЕЧЕНИ

П. Тушурашвили, Н. Мерквиладзе, Е. Экаладзе, М. Папавა, Г. Маргвелანი, Н. Джоджуа

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Распределение витамина А в кишечнике и печени после перорального питания экстремально высокими дозами было изучено с помощью лазерной флюоресцентной спектроскопии (LIFS). Целью нашей работы явилось изучение возможности применения лазерной флюоресцентной спектроскопии для мониторинга переваривания, накопления витамина А как в кишечнике, так и в печени, а также идентификация участков формирования включения витамина А в кишечнике. Крысам линии Вистар мужского пола, массой тела 250-300 г ($n = 7$) давали обогащенную витамином А пищу в течение 21-го дня (82,56 мг витамина А). Изучены LIF спектры печени и отдельных участков двенадцатиперстной, подвздошной, тощей и слепой кишок. LIF спектр участков кишечника и печени выявил характерные пики флюоресценции примерно при 390 нм и 470 нм. Богатые ретинолом участки отчетливо обнаруживались во всех частях кишечника, кроме слепой кишки. Полученные результаты показывают целесообразность применения LIFS для изучения мониторинга внутриклеточного метаболизма ретинола.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2009, ტ. 35, № 3-4
Известия АН Грузии, сер. биол. A, 2009, т. 35, № 3-4
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2009, vol. 35, No 3-4

ISSN-0321-1665

პროგნოსტიკური პრეპარატების გამოყენება ორსულობის დრომდე მიუტანლობის დროს

ი. მამათაგარიშვილი, ნ. ჯანელიძე, ე. გოცირიძე, ნ. კინტრაია

ს.ს.კ.ვ. ჩანავას სახელობის პერინატალური მედიცინისა და მეანობა-გინეკოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 26.03.2009

გამოკვლეულია პროგნოსტიკური ანალოგის – დიდროგესტერონის (დუფასტონის) გამოყენების ეფექტურობა მოსალოდნელი აბორტის და ნაადრევი მშობიარობის მკურნალობის კომპლექსში.

დუფასტონის გამოყენება ორსულობის დრომდე მიუტანლობის დროს არის პათოგენეზურად გამართლებული, როგორც სხვა პროგნოსტიკური მდგომარეობებში.

საკანძო სიტყვები: პროგნოსტიკური, ორსულობის დრომდე მიუტანლობა, დუფასტონი

ძალზედ მნიშვნელოვანია აღინიშნოს პროგნოსტიკური და მისი მეტაბოლიტების მოქმედება ორსულობის განვითარებასა და ნორმალურ მიმდინარეობაზე. პროგნოსტიკური ორსულობის ძირითად ჰორმონს წარმოადგენს. ის საჭიროა, რათა ენდომეტრიუმში ტრანსფორმირდეს დეცდუალურ ქსოვილად და მომზადდეს ნიადაგი ემბრიონის იმპლანტაციისთვის. პროგნოსტიკური ხელს უწყობს მიომეტრიუმის ვასკულარიზაციას, ამცირებს მის ტონუსს ოქსიტოცინის მოქმედების განეიტრალებით და პროსტაგლანდინების სინთეზის დაქვეითებით. აინჰიბირებს ნაყოფის გამოძევების რეაქციას T ლიმფოციტებზე მოქმედებით. პროგნოსტიკურის მონაწილეობით პროდუცირდება პროგნოსტიკური დეცდუალური ფაქტორი (PIBF), რომელიც მოქმედებს ნატურალურ კილეერებზე (CD 16+) და გადაყავს დედის იმუნური პასუხი ემბრიონზე უფრო ნაკლებ აქტიურ ნატურალურ კილეერებზე – დიდ გრანულარულ ლიმფოციტებზე, რომლებიც ატარებს (CD56+ CD16) მარკერებს [6]. PIBF განაპირობებს დედის ორგანიზმის იმუნურ ტოლერანტობას განვითარებადი ემბრიონისადმი და ახდენს ენდომეტრიუმში ლოკალურ ჰემოსტაზს. ემბრიონის იმპლანტაციის მომენტისთვის ენდომეტრიუმში არსებული იმუნური უჯრედების 80%-ს შეადგენს დიდი გრანულარული ლიმფოციტები CD56+. ისინი დიდ როლს

ასრულებენ ტროფობლასტების ინვაზიაში, ცვლიან რა დედის იმუნურ სტატუსს, ზრდიან ტოლერანტობას ორსულობისადმი, PIBF გამოყოფის და Th2 აქტივაციის ხარჯზე, განაპირობებენ ზრდის ფაქტორისა და პროანთებითი ციტოკინების გამომუშავებას, რომლის ბალანსი აუცილებელია ტროფობლასტის ინვაზიისა და პლაცენტაციისთვის [5].

მოსალოდნელი და ჩვეული აბორტების შემთხვევაში, პროგესტერონის მიღება დადებითად მოქმედებს შემდეგი 2 მექანიზმით:

- ყვითელი სხეულის ნაკლოვანების საწინააღმდეგოდ, რაც ამცირებს ორსულობის შეწყვეტის რისკს I ტრიმესტრში;
- გლუვი მუსკულატურის მოღუნებით.

სარწმუნო გახდა, რომ გესტაგენების, კერძოდ, დუფასტონის გამოყენება იწვევს დედის იმუნური ცვლილებებისა და იმუნური პასუხის რეგულაციას ორსულობის ადრეულ ვადაზე. ამ შემთხვევაში დუფასტონის კლინიკური ეფექტურობა წარმოადგენს 70%-ს.

ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს, პერიფერიულ სისხლში, კერძოდ ლიმფოციტებში წარმოიქმნება პროგესტერონის რეცეპტორები და მათი რიცხვი მატულობს ორსულობის ვადასთან ერთად. დამტკიცებულია, რომ მოსალოდნელი აბორტის დროს პროგესტერონის რეცეპტორების შემცველი უჯრედების - ლიმფოციტების რიცხვი გაცილებით დაბალია, ვიდრე ჯანმრთელ ქალებში გესტაციის იმავე ვადაზე. ემბრიონის ანტიგენის ზემოქმედებით ხდება ლიმფოციტების აქტივაცია და მასში პროგესტერონის რეცეპტორების წარმოქმნა. პროგესტერონის მოქმედებით ლიმფოციტების მიერ პროდუცირდება ზემოაღნიშნული ცილის მოლეკულები, მასით 34 KDa (PIBF). ამ ციკლის დონე იზრდება ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად და მკვეთრად მცირდება 40 კვირამდე [9].

მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის ან მოსალოდნელი აბორტის დროს RIBF დონე გაცილებით დაბალია. მისი განსაზღვრა ხდება ორსული ქალის იმუნოფერმენტული ანალიზით შარდში (ELISA). პროგესტერონი, კერძოდ, დუფასტონი ახდენს PIBF ფაქტორის სინთეზის ინდუცირებას ლიმფოციტებში. მიღებული ეფექტი პირდაპირპროპორციულია მიღებული პრეპარატის დოზისა. ეფექტი გამოიხატება პროგესტერონისა და მისი რეცეპტორების ურთიერთმოქმედებით.

PIBF-ის იმუნოლოგიური ეფექტი ვლინდება როგორც უჯრედულ დონეზე, ასევე კუმორულ იმუნურ მექანიზმზეც. PIBF გააღწიანს ახდენს Th-ლიმფოციტებში, ციტოკინების სინთეზზე. ციტოკინები კი იწვევს ანთებით რეაქციას და ახდენს მეორადი თორამბოციტალური რეაქციის დათრგუნვას 3 გზით:

- ასტიმულირებს დამცავი „მაბლოკირებელ ანტისხეულების“ სინთეზს;
- აფერხებს - NK უჯრედების დეგრანულაციას;
- ასტიმულირებს - Th-ჰელპერების მიერ ციტოკინების სინთეზს.

ამრიგად, დუფასტონის მიერ პროგესტერონის რეცეპტორების სტიმულაცია აინდუცირებს PIBF-ის გამომუშავებას, რომელიც მოქმედებს Th1/Th2-ის ბალანსზე, რის ხარჯზეც Th1-ციტოკინების პროდუქცია ითრგუნება. ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს NK ნატურალური კილერების აქტიურო-

ბის შემცირებას, რაც დადებითად მოქმედებს ორსულობის მიმდინარეობაზე [4].

პროგესტერონის რეცეპტორების ქიმიური ბლოკადის დროს PIBF რეცეპტორები არ გამოქმუვდება, იზრდება პროანთებითი ციტოკინების (Th1) რაოდენობა. ეს უკანასკნელი მოქმედებს NK-ზე და ბოლოს ზრდის მის აქტიურობას, რაც იწვევს თვითნებით აბორტს. პროგესტერონის თავისუფალი რეცეპტორების არსებობას, PIBF ნორმალური გამოქმუშავებას და მისი სინთეზის ნეიტრალიზაციას სათანადო ანტისხეულებით ისევ მივყევართ Th1 ციტოკინების სინთეზის აქტივაციისკენ, უჯრედული იმუნური პასუხის გაძლიერებისკენ და NK-ის დონის მომატებისკენ, რაც იწვევს ორსულობის შეწყვეტას.

როგორც ცნობილია, იმუნური უჯრედები T-კვლეპერები (Th) იყოფა 2 ტიპად, რაც დამოკიდებულია სეკრეტირებული ციტოკინების სახეობაზე (Th1 და Th2). Th1 წარმოადგენს ციტოკინებს, რომელიც ასტიმულირებს უჯრედულ იმუნურ პროცესებს, გამოყოფს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებს, რომლებიც აფერხებს უჯრედულ იმუნურ პასუხს და ხელს უწყობს ანტისხეულების სინთეზს.

ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლში ჭარბობს Th2. ის გამოყოფა ფეტოპლაცენტარული კომპლექსიდან მთელი ორსულობის დროს და მისი გამოყოფა შეიძლება როგორც დეციდუალური ქსოვილიდან, ასევე პლაცენტის ქსოვილიდან. Th2 აბლოკირებს უჯრედულ იმუნურ რეაქციებს, ხელს უწყობს ტროფობლასტის ინვაზიას და ასტიმულირებენ პროგესტერონისა და ქორიონალური გონადოტროპინის სინთეზს. მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობისა და აბორტის დროს ციტოკინების პროფილი იცვლება, იმატებს Th1-ის დონე. პროანთებითი ციტოკინები ააქტიურებს მაკროფაგებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით არის ენდომეტრიუმში და დეციდუალურ ქსოვილში. ისინი პირდაპირ უარყოფით გავლენას ახდენენ ტროფობლასტზე. Th1-ციტოკინები აფერხებს ქორილური გონადოტროპინის სინთეზს [3].

წარმოდგენილი მონაცემების გათვალისწინებით, გასაგები ხდება დუფასტონის უმნიშვნელოვანესი როლი როგორც პროგესტერონის რეცეპტორების აქტივირებაში, ისე დედის და ნაყოფის იმუნურ ურთიერთკავშირებში, რაც განაპირობებს ორსულობის შენარჩუნებას და პროგრესირებას.

საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ პროგესტერონის არასაკმარისი გამოქმუშავება საკვებზე უზირეს მიზეზს წარმოადგენს, 12 კვირამდე ორსულობის შეწყვეტის. მაგრამ, ყველა არ იზიარებს იმ აზრს, რომ ორსულობის შეწყვეტის ნიშნები ორსულობის უფრო გვიან ვადებში აგრეთვე განპირობებულია პროგესტერონის არასაკმარისი სინთეზით უკვე პლაცენტარულ ქსოვილში [1, 2].

უკანასკნელ წლებში უკვე ჩატარდა პლაცენტო-კონტროლირებადი გამოკვლევები პროგესტერონის პრეპარატების წარმატებული გამოყენებისა კომბინაციაში ინტრავენურ ბეტა-მიმეტიკურ პრეპარატებთან ერთად ნაადრევი მშობიარობის დროს [8].

მასალა და მეთოდები

გამოკვლეულია 38 ორსული ქალი 7-28 კვირის ვადებში. I ჯგუფს წარმოადგენენ მცირე ვადის ორსულები 9-10 კვირამდე (20 პაცი.), II ქვეჯგუფს - 18 პაციენტი მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობით 22-28 კვირის.

ტარებოდა სტანდარტული კლინიკურ-ლაბორატორული გამოკვლევები, ულტრაბგერითი და კარდიოტოკოგრაფიული გამოკვლევები, პროგესტერონის დონის განსაზღვრა სისხლში რადიოიმიუნოლოგიური მეთოდით მეურნალობამდე და მეურნალობის შემდეგ.

I ჯგუფის ორსულების საშუალო ასაკი იყო 24 ± 7 წელი, მეორე ჯგუფის - 23 ± 6 წელი.

დამატებით იყო გამოკვლეული ჯგუფი 12 პაციენტის ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით 22-28 კვირის გესტაციით იდენტური ასაკობრივი ცენზის, რომელიც გამოყოფილია შესაძარებელ ჯგუფად.

შედეგები და ამაი განხილვა

მცირე ვადის 20 ორსულს დაუდასტურდა კლინიკური დიაგნოზი, მოსალოდნელი აბორტი, შემდეგი ჩივილებისა და დიაგნოსტიკური გამოკვლევების საფუძველზე; მოვლითი ხასიათის ტკივილები ქვედა მუცლისა და წელის არეში (პერიოდულად) ქანჩისა და სიმძიმის შეგრძნება. 20-დან 5 პაციენტში გამოიხატა სისხლოვანი გამონადენის არსებობა საშოდან (მცირე რაოდენობით). ულტრაბგერითი მონაცემებით ფიქსირდებოდა სანაყოფე ბუშტის დეფორმაცია საშვილოსნოს მომატებული ტონუსის გამო (15 პაციენტებში). 5 პაციენტში ამ მონაცემებს ემატებოდა ქორიონის აშრევა 1,5-2,0 მმ-მდე. პროგესტერონის დონე სისხლში 18 შემთხვევაში შეესაბამებოდა ნორმას, 2 შემთხვევაში იყო დაქვეითებული.

20 პაციენტიდან 15 პაციენტს, რომელთაც ჰქონდათ ჩივილები და ულტრაბგერითი კვლევით დასტურდებოდა საშვილოსნოს ჰიპერტონუსი, ენიშნებოდათ მოსვენებითი რეჟიმი და დუფასტონი 10 მგ, 1 აბი 3-ჯერ დღეში ყოველ 8 სთ-ში - მინიმუმ 2 კვირის განმავლობაში. შემდეგ კვლავ ხდებოდა მდგომარეობის შეფასება და ტარდებოდა განმეორებითი ულტრაბგერითი კვლევა. 15-დან 13 პაციენტში მოიხსნა ჩივილები და საშვილოსნოს ჰიპერტონუსი. 2 პაციენტში დარჩა საშვილოსნოს ჰიპერტონუსი მხოლოდ ულტრაბგერითი გამოკვლევით. პრეპარატის კლინიკურმა ეფექტურობამ შეადგინა 80%.

5 პაციენტს, რომელთა ჩივილებს ემატებოდა სისხლიანი გამონადენი საშოდან, ენიშნებოდათ დუფასტონი 40 მგ ერთჯერადად, შემდეგ 1 აბი 3-ჯერ დღეში - 2 კვირის მანძილზე. ისაზღვრებოდა პროგესტერონის დონე სისხლში მეურნალობამდე და მეურნალობის შემდეგ. 5 პაციენტიდან 3 შემთხვევაში პროგესტერონი იყო დაქვეითებული. 3-დან 2 პაციენტში დუფასტონის მიღების შემდეგ მოხდა პროგესტერონის დონის კორექცია, 1 პაციენტში დარჩა დაბალი. აღნიშნული პაციენტების ჯგუფიდან დუფასტონის კლინიკურმა ეფექტურობამ შეადგინა 60%.

I პაციენტში, სადაც პროგნოსტიკონის დონე იყო დაბალი, სისხლიანი გამონადენი საშოდან პროგრესულად იმატებდა და ორსულობა საბოლოოდ დასრულდა თვითნებითი აბორტით (ამ უკანასკნელ პაციენტში საყუარადღებო ანამნეზური მონაცემები – 3 თვითნებითი აბორტი).

ეკლემამ აჩვენა, მიუხედავად იმისა, რომ სისხლში პროგნოსტიკონის დონე იყო ნორმის ფარგლებში 80%-ში, დუფასტონის ეფექტურობა გამოიხატებოდა მოსალოდნელი აბორტის სიმპტომატიკის მკვეთრ შემცირებასა და ორსულობის პროგრესირებაში.

შემდეგ, ჩავატარეთ კლინიკური დაკვირვება 18 პაციენტზე, რომელთაც მოგვიარათეს სტაციონარში მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის გამო 22-28 კვირის ვადაზე, პაციენტებს განესაზღვრათ პროგნოსტიკონის დონე სისხლში როგორც ძირითად ჯგუფში, ასევე საკონტროლო ჯგუფის 12 პაციენტში. ორივე ჯგუფის პაციენტების პლაზმაში პროგნოსტიკონის დონე მერყეობდა 329-დან 1208-მდე ნმოლ/ლ. მისი საშუალო მაჩვენებელი მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის შემთხვევაში იყო უფრო დაბალი, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში – 567 ± 231 და 897 ± 114 ნმოლ/ლ. 83%-ში პროგნოსტიკონის დონე არ აღემატებოდა 800 ნმოლ/ლ. ნაადრევი მშობიარობის შემთხვევაში, საკონტროლო ჯგუფში, მხოლოდ 72%-ში პროგნოსტიკონის დონე აღემატებოდა 800 ნმოლ/ლ-ს.

იმის გათვალისწინებით, რომ ბოლო წლებში მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის დროს არ არის რეკომენდებული ბეტა-მიმეტიკების ხანგრძლივი გამოყენება, ჩვენ ენიშნავდით კალციუმის ანტაგონისტებს (ნიფედინი), პროტოკოლის გათვალისწინებით ყველა ორსულში ნაადრევი მშობიარობის სიმპტომებით. ჩვენს პაციენტებზე გამოყენებულ იქნა შემდეგი სქემა-ნიფედინი (10 მგ) ენიშნებოდა ყოველ 15-წთ-ში ერთხელ 1 სთ-ის განმავლობაში, სუბლინგივლურად. შემდგომში 60-160 მგ 24 სთ-ის განმავლობაში, დოზირება დამოკიდებული იყო საშვილოსნოს აქტიურობის ხასიათზე.

10 პაციენტში გამოიყენებოდა მხოლოდ ნიფედინი, 8 პაციენტში ნიფედინის ემატებოდა დუფასტონი 40 მგ (4 ტაბლეტი) ერთჯერადად, შემდეგ ყოველ 8 საათში ერთხელ 10 მგ. პაციენტებს პრეპარატი დუფასტონი ენიშნებოდათ 2 კვირიდან 1 თვემდე. პირველ შემთხვევაში დადებითი ეფექტი გამოიხატა 76%-ში, მეორე შემთხვევაში დუფასტონის დამატებით დადებითი ეფექტი გამოიხატა 94%-ში. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ I ჯგუფში 4 პაციენტში 23-26 კვირამდე დაეღოთ ცირკულარული ნაკერი საშვილოსნოს ყელზე, რადგანაც, მიუხედავად მკურნალობისა, საშვილოსნოს ყელი დამოკლდა 2,3-2,8 სმ-მდე. II ჯგუფში დუფასტონის მიღების შემდეგ ცირკულარული ნაკერის დადების საჭიროება არ დადგა, მიუხედავად იმისა, რომ შემოსვლისას 8 პაციენტთან სამ ულტრაბერითი ყელე-ვით და კლინიკურად დადასტურებული ჰქონდათ საშვილოსნოს ყელის დამოკლება 2,5-2,6 სმ-მდე. დუფასტონით და ნიფედინით მკურნალობის 10 დღის შემდეგ ამ პაციენტებში საშვილოსნოს ყელის სიგრძე იყო 3,5-3,8 სმ-მდე.

ამრიგად, ისთმიკო-ცერვიკალური უკმარისობის დროს დუფასტონის გამოყენება ამცირებს ნაადრევი მშობიარობის განვითარების რისკს, რაც

აიხსნება პრეპარატის პათოგენეზური მოქმედებიდან გამომდინარე და წარმოადგენს შემდგომში გამოყენებადი მკურნალობის პერსპექტიულ მეთოდს.

დასკვნა

დუფასტონის დანიშვნა მიზანშეწონილია როგორც მოსალოდნელი აბორტის, ასევე ნაადრევი მშობიარობის დროს (22-28 კვ.) და საჭიროების შემთხვევაში ნიფედიპინთან კომბინაციაში. დადასტურებულია პრეპარატის კარგი ეფექტი ისტმიო-ცერვიკალური უკმარისობის დროს - 22-27 კვ. ვადაზე, თუმცა მიზანშეწონილია საბოლოო დასკვნების გაკეთება უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევის შედეგად.

მოსალოდნელი აბორტისა და ნაადრევი მშობიარობის დროს, მიუხედავად სისხლში პროგესტერონის ნორმალური მაჩვენებლისა, დუფასტონის დანიშვნა მიზანშეწონილად მიგვაჩნია, რადგან ორსულობის შეწყვეტის მექანიზმი შესაძლოა განპირობებული იყოს არა მარტო პროგესტერონის არასაკმარისი გამოყოფით, არამედ პროგესტერონის რეცეპტორების ნაკლოვანებით, ან მათი სინთეზის დარღვევით. სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორული აპარატის ნაკლოვანება შეიძლება გამოვლინდეს მცირე მენჯის დრუს ორგანოების ქრონიკული ანთებითი დაავადებების ფონზე, საშიელოსნოს დრუსი ჩატარებული მანიპულაციების შედეგად, მძიმე სომატური დაავადებების დროს, საშიელოსნოს ანატომიური ცვლილებების პირობებში. ასეთ პაციენტებში ორსულობა მიმდინარეობს თავიდანვე არასასურველ პირობებში, რასაც თან სდევს პლაცენტის ფორმირების დარღვევები და პლაცენტური უკმარისობის განვითარება. პლაცენტური უკმარისობის გადრმაგება სათანადო და დროული მკურნალობის გარეშე მიგვიყვანს მდგრად და, რიგ შემთხვევაში, პროგესტერონის შეუქცევად ნაკლოვანებასთან, რაც უშეტეს შემთხვევაში ორსულობის შეწყვეტის მიზეზი ხდება.

ლიტერატურა

1. *Дубровина С.О.* Российский вестник акушер-гинеке., 2006, 3, 33-37.
2. *Краснопольский В.И., Лозутова Л.С., Серова О.Ф. и др.* Рос. вестник акуш-гинеке, 2006, 3, 66-71.
3. *Никитина А.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е. и др.* Акушерство и гинекология, 2007, 3, 5-10.
4. *Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р.* Акушерство и гинекология, 2006, 2, 11-15.
5. *Vany B.M., Schultze C.A.* Mol.Reprod.Dev., 2001, 59, 2, 159-167.
6. *Bouchard P. J.* Reprod. med., 1999, 44, 153-157.
7. *Coomarasamy A., Da Fonseca E.R., Bittar R.E., Carvalho M. et al.* Журнал "Проблемы репродукции", 2004, 6, 6-68.
8. *Coomarasamy A., Thangaratnam S., Gee H., Khan K.S.* Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2006, 129, 2, 111-118.
9. *Szekecs-Barfho Y.* Progesterone-receptor mediated immunomodulations and anti-abortion effects. The role of progesterone induced bloking Factor (PIBF) IX World congress of gynec. Endocrinology, 2001, 237.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

И. Мамамтавршвили, Н. Джanelidze, Э. Гоциридзе, Н. Кинтрая

АО НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. К. В. Чачава

РЕЗЮМЕ

Исследована эффективность применения аналога прогестерона-дидрогестерона (дюфастон) в комплексе лечения угрожающих абортос и преждевременных родов.

Применение препаратов прогестерона при невынашивании беременности является патогенетически обоснованным, как и при других прогестерондефицитных состояниях. Коррекция дефицита прогестерона в крови при преждевременных родах до 18 нед. при назначении дюфастона в виде монотерапии или в комбинации с нифедипином в 82% случаев.

USE OF PRODUCTS OF PROGESTERONE IN TREATMENT OF PRETERM LABOR

I. Mamamtavrishvili, N. Janelidze, E. Gotsiridze, N. Kintraia

Scientific and Research Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology

SUMMARY

In most of cases the blood progesterone is normal in patients with threatened abortion and Preterm delivery. The reason may be the lack of progesterone receptors. The main pathologies: Pelvik inflammatory disease, IUI (intrauterine) procedures, hormonal disbalance, anatomical abnormalities are associated with risks of normal placenta formation during pregnancy.

The correction of progesterone level in the blood with progesterone drugs such as duphastone in monotherapy and combination with nifedipine prevents the outcome in 82% of cases.

АДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА БАЛЬЗАМА “ГРААЛЬ”

Р.Г. Мелкадзе, К.М. Кинцурашвили, Л.З. Цибадзе**

Кутаисский научный центр; * Грузинский Государственный университет субтропического хозяйства

Принята 16.03.2009

Бальзам “Грааль” создан по Транснациональной программе “Чернобыль-Помощь” в качестве средства для профилактики и лечения лучевых поражений. Он представляет собой смесь экстрактов более 20 лекарственно-пищевых растений, продуктов пчеловодства и виноделия [1].

Как препарат радиопротекторного действия, он зарегистрирован в Минздравах Грузии, Украины и Республики Беларусь [5, 6, 7].

Помимо антирадиантного свойства, бальзам обладает широким спектром других лечебных действий [2, 3, 4, 9].

В данной работе приводятся результаты исследования влияния бальзама на адаптогенные свойства.

Ключевые слова: бальзам, безалкогольный концентрат, стресс, гипоксия, иммуномодуляция

Ценнейшим свойством чая, женьшеня, элеутерококка, золотого корня, пантов и других компонентов, входящих в состав бальзама “Грааль” (БГ), является способность повышать жизнестойкость организма при перегрузках, охлаждениях, перегревании и тому подобных воздействиях, предъявляющих к организму повышенные требования. Это свойство, подтвержденное многочисленными экспериментальными и клиническими данными, получило название адаптогенного эффекта, под которым подразумевается способность лекарственных веществ повышать неспецифическую резистентность (сопротивляемость, устойчивость) организма к воздействию физических, химических и биологических факторов, вызывающих нарушение гомеостаза и ведущих к заболеваниям.

Поскольку основой испытуемого бальзама являются чай, золотой корень, женьшень и элеутерококк, обогащенные дополнительными растительными компонентами с кардиотропными и другими видами биологической активности, оценка адаптогенных свойств концентрата проведена соответственно с ожидаемым профилем его фармакологической эффективности, а именно, исследованы адаптогенные свойства концентрата при экстремальных (стрессорных) воздействиях, кислородном голодании, перегревании, повышенных нагрузках на систему кровообращения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Антистрессорное действие

Известно, что различные патологические состояния и экстремальные воздействия вызывают общую адаптационную реакцию организма, проявляющуюся в стандартной триаде Селье – гипертрофией коры надпочечников, инволюцией тимико-лимфатических органов и изъязвлениями в желудочно-кишечном тракте. Фармакологические средства и фитопрепараты – регуляторы стресса (адаптогены) при предварительном введении повышают неспецифическую сопротивляемость организма к экстремальным воздействиям и ослабляют реакцию на стресс с ее гуморальными и морфологическими последствиями.

Для оценки эффективности бальзама в качестве потенциального антистрессорного препарата в опытах на крысах было изучено влияние многократного введения безалкогольного концентрата бальзама на проявления стресса, вызываемого длительной иммобилизацией.

Эксперименты проведены на 36 самцах крыс Вистар, массой 115-130 г, которым на протяжении 7 дней до стрессорного воздействия интрагастрально вводили концентрат в дозах 1 и 3 мл/кг. Контрольные крысы в качестве плацебо получали водопроводную воду (0,3 мл/100 г), а биологический контроль – только воду и не подвергались стрессу.

Стресс вызывали жесткой фиксацией крыс на спине на 24 часа. По истечении срока фиксации животных забивали декапитацией, извлекали и взвешивали надпочечники, тимус, селезенку. В надпочечниках определяли содержание аскорбиновой кислоты – один из наиболее чувствительных показателей степени активации синтеза глюкокортикоидов (реакцией с дихлорфенолиндофенолом). Макроскопически оценивали состояние слизистой желудка и кишечника, определяли содержание сахара в крови.

Профилактика физического переутомления

Известно, что чрезмерные физические нагрузки при систематическом повторении приводят, как правило, к нарастающему истощению физических сил, а порой и к необратимым патологическим изменениям в сердечной мышце и других органах и системах. Адаптогены, в отличие от нейростимуляторов мобилизирующего типа действия (фенамина, сиднокарба и подобных им средств), должны повышать устойчивость организма в условиях таких хронических перегрузок. В связи с этим, для оценки адаптогенных свойств концентрата была использована модель систематических перегрузок у крыс – ежедневный бег на тредбане с субмаксимальной скоростью до полного утомления.

Влияние концентрата на устойчивость к систематическим физическим перегрузкам изучено в экспериментах на крысах по тесту скоростной выносливости при беге на тредбане.

Тест проводили на тредбане с автоматическим поддержанием заданной скорости движения дорожек с точностью до 0,1 м/мин. Работоспособность оценивали по времени бега до утомления (при скорости 32 м/мин), критерием которого служили повторная посадка животных на электрофицированный пол и другие признаки усталости. Для эксперимента отбирали стандартизированных крыс-самок (массой

120-130 г) после их предварительного обучения навыкам бега в тредбане при пониженной скорости. Отобранных животных разделяли по 10 особей на равноценные контрольные и подопытные группы.

БГ вводили подопытным крысам в дозах 1 и 3 мл/кг интрагастрально за 1 час до испытаний. Контрольные крысы получали внутрь водопроводную воду в том же количестве. Повторные испытания на работоспособность проводили ежедневно в течение 10 суток. При каждом испытании крысы получали препарат в тех же дозах за 1 час до бега.

Антигипоксические свойства

Устойчивость организма к гипоксии – один из наиболее интегральных показателей функционального состояния различных физиологических систем и биоэнергетических процессов. Для установления эффектов бальзама на резистентность к гипоксии использованы модели гипобарической и гемической гипоксии, характеризующие различные механизмы реализации антигипоксического эффекта.

Гемическая гипоксия. Опыты проведены на самцах мышей (СВА х С₅₇BL₆)F₁. Гемическую гипоксию вызывали нитритом натрия в смертельной дозе 300 мг/кг. Безалкогольный концентрат бальзама вводили однократно в дозах 3, 10 и 30 мл/кг за 1 час до введения нитрита натрия или многократно в дозах 3 и 10 мл/кг на протяжении 7 дней. Антигипоксический эффект оценивали по времени выживания животных при смертельном отравлении.

Гипобарическая гипоксия. Влияние бальзама на устойчивость мышей к гипобарической гипоксии оценивали по времени выживания животных в разреженной атмосфере на “высоте” 11 км.

Влияние на устойчивость к перегреванию. В опытах на 20 крысах-самцах Вистар массой 220-250 г оценивали влияние бальзама на реактивность сердечно-сосудистой системы и дыхания при тотальном конвекционном перегреве.

Животных предварительно адаптировали к условиям измерения артериального давления и пульса осцилляторным методом на хвостовых артериях при температуре 36°C. Тепловой стресс (41°C) вызывали потоком нагретого воздуха в тепловой камере при контроле температуры потока с точностью 0,2°C. Безалкогольный концентрат бальзама вводили за 1 час до испытаний, в дозе 10 мл/кг.

Антиэндотоксическое действие

Известно, что биологические эффекты эндотоксина – липополисахарида грамотрицательных бактерий, вызывающих тяжелые инфекционные поражения (брюшной тиф, дизентерия, сальмонеллез) и токсико-инфекции, обусловлены освобождением в организме из лимфоцитов и макрофагов эндогенного цитокина – тумор некротического фактора (ТНФ), ответственного за большинство проявлений токсического действия эндотоксина в организме (расстройства гемодинамики, гиперкоагуляция крови, шок и гибель животных). Известно также, что адаптогены растительной и синтетической природы повышают резистентность к бактериальным инвазиям и эндотоксину. Один из возможных механизмов этого защитного эффекта – блокада освобождения ТНФ, индуцируемого эндотоксинами.

Для оценки протекторных свойств бальзама, содержащего набор эффективных природных адаптогенов, в экспериментах на мышах было изучено влияние безалкогольного концентрата на индуцируемое эндотоксином освобождение ТНФ.

Эксперименты проведены на гибридных мышах-самцах массой 18-20 г. Концентрат животным вводили интрагастрально в дозах 1 и 3 мл/кг в течение 6 суток. В качестве положительного контроля использовали порошок корней женьшеня в дозе 10 мг/кг и контроля на плацебо – водопроводную воду. На 7-е сутки всем животным внутривенно вводили эндотоксин в дозе 0.5 мг/мышь. Через 1 час животных забивали декапитацией для получения сыворотки крови, в которой определяли титр ТНФ цитотоксическим тестом на монослойной культуре мышинных фибробластов [9]. За единицу активности принимали разведение сыворотки (EC_{50}), вызывающее 50% гибель клеток в культуре. Индивидуальные и среднegrupповые значения EC_{50} определяли регрессионным анализом с вычислением доверительных интервалов при $P = 0,05$.

Иммунотропная активность

Наличие в составе бальзама растительных компонентов, обладающих иммуномодулирующими эффектами, явилось основанием для изучения иммуностимулирующего действия безалкогольного концентрата по влиянию на продукцию антителообразующих клеток (В-клеток) и фагоцитарную активность, которые, по известным данным, чувствительны к различным фитопрепаратам.

Стимуляция В-клеток. Влияние концентрата на состояние антителогенеза оценивали в экспериментах на гибридных мышах массой 21-23 г по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке при иммунизации эритроцитами барана (3×10^8 клеток). Иммунизацию проводили через 1 сутки после окончания 6-дневного курса введения концентрата в дозах 3 и 10 мл/кг или плацебо (вода) интрагастрально. Количество АОК в селезенке определяли методом Каннинггема через 4 суток после введения антигена.

Влияние на фагоциты. Эксперименты проведены на культуре перитонеальных макрофагов, полученных от контрольных и опытных мышей после 6-дневного введения концентрата в дозах 1 и 3 мл/кг. Фагоцитарную активность определяли по интенсивности восстановления тетразолия нитросинего (NBT) в ответ на стимуляцию фагоцитарного процесса зимозаном. Перитонеальную полость смывали средой 199 с добавлением 10% сыворотки крупного рогатого скота, по 5×10^6 клеток, высаживали на пластиковые чашки Петри диаметром 3,5 см и инкубировали 2 часа при 37°C. После прикрепления клеток, среду замещали свежей, содержащей зимозан (50 мг/мл), инкубировали 30 минут и затем вносили NBT (10 мг/мл), в присутствии которого инкубация продолжалась 60 минут. Краситель экстрагировали 1 М NaOH и оптическую плотность экстракта измеряли при 675 нм. В контрольные чашки зимозан не вносили или инкубацию проб с зимозаном проводили при 4°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антистрессорное действие

Результаты исследований представлены в таблице 1.

Установлено, что иммобилизационный стресс в данной модификации у контрольных крыс вызывает отчетливо выраженные проявления реакции напряжения –

гипертрофию надпочечников с падением содержания в них аскорбиновой кислоты, инволюцию тимуса и селезенки, гипергликемию и изъязвления слизистой желудка.

Таблица 1

Влияние безалкогольного концентрата бальзама (3 мл/кг)^х на метаболические и органичные проявления стресса у крыс, вызываемого иммобилизацией

Показатели	Биологический контроль	Стресс	
		Плацебо	Бальзам
Надпочечники, мг%	22,7 ± 1,2	29,3 ± 1,6 ⁺	25,4 ± 1,3 ^U
Аскорбиновая к-та в надпочечниках, мг%	852 ± 19	564 ± 17 ⁺	681 ± 19* ⁺
Сахар в крови, мг%	115 ± 5	157 ± 6 ⁺	130 ± 5*
Тимус, мг%	174 ± 8	109 ± 6 ⁺	137 ± 7* ⁺
Частота случаев изъязвления желудка	0/9	8/9	4/9 ^T

Примечание: ^х Концентрат вводили в течение 7 дней (1 раз в день), в группах – по 9 крыс. ⁺ – достоверное различие с биологическим контролем ($P \leq 0,05$); * – то же в сравнении с плацебо по критерию t-Стьюдента; ^U – то же по U-критерию; ^T – то же по ТМФ

Введение безалкогольного концентрата бальзама в дозе 3 мл/кг существенно ослабляет вышеуказанные проявления стресса: гипертрофия надпочечников уменьшается примерно на 2/3 и, соответственно, снижается декремент аскорбиновой кислоты, гипергликемия почти полностью нивелируется, достоверно ослабляется падение веса лимфоидных органов. Частота развития изъязвлений слизистой желудка снижается от 90% до 45% ($P \leq 0,05$).

В дозе 1 мл/кг в день бальзам существенно не влиял на указанные метаболические и органичные проявления стресса у крыс.

Таким образом, бальзам при курсовом введении обладает отчетливой антистрессорной активностью, оцениваемой по гормональным и органичным проявлениям реакции напряжения. Сущность антистрессорного эффекта этого многокомпонентного растительного препарата, вероятно, заключается в том, что бальзам при многократном введении индуцирует состояние повышенной специфической сопротивляемости организма и, в связи с этим, ослабляет уровень аларм-реакции (гиперсекрецию глюкокортикоидов) на повреждающий стимул. В данном отношении бальзам имитирует эффекты известных адаптогенов.

Профилактика физического переутомления

Результаты исследований представлены в таблице 2, где приведены средние значения и медианы времени бега крыс до утомления ежедневно на протяжении 10-дневного эксперимента.

Установлено, что при первом испытании концентрат существенно не влияет на среднее время бега до утомления, однако, в дальнейшем преимущество животных,

получавших препарат перед работой, стабильно нарастает. Фактически до 8-9-го дня ежедневных нагрузок у подопытных крыс увеличивается среднее время бега и у большей половины этих животных в 1,5-2 раза возрастают абсолютные показатели работоспособности. Доля подопытных крыс, у которых развивается переутомление (время бега падает ниже исходного), составляет 20-30%.

Таблица 2

Влияние ежедневного введения БГ на продолжительность бега до утомления у крыс при 10-дневных испытаниях (мин., $M \pm m$, $n = 10$)

Дни испытаний	Плацебо	Концентрат в дозах, мл/кг	
		1	3
1	13,2 ± 0,9(13)	13,4 ± 1,0(13)	13,4 ± 2,3(13)
2	18,6 ± 1,6(18)	22,4 ± 2,5(20)	20,1 ± 3,4(20)
3	25,6 ± 4,5(21)	27,4 ± 4,0(28)*	34,2 ± 7,2(28)*
4	26,8 ± 7,6(19)	33,2 ± 8,3(29)*	36,6 ± 7,6(30)*
5	24,5 ± 8,0(9)	32,2 ± 7,8(22)*	34,1 ± 10,9(20)*
6	17,1 ± 7(3)	34,4 ± 8,0(25)*	37,7 ± 8,5(25)*
7	11,1 ± 5,0(3)	34,1 ± 7,7(24)*	24,0 ± 6,8(16)*
8	11,9 ± 4,9(3)	24,4 ± 5,2(17)*	20,0 ± 4,1(13)*
9	3,6 ± 1,4(3)	17,2 ± 3,1 (13)*	21,4 ± 9,3(7)*
10	4,2 ± 2,2(0)	14,4 ± 3,1 (10)*	13,1 ± 5,3(4)*

Примечание: в скобках указаны значения медианы; * – достоверные различия с контролем ($P \leq 0,05$) по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни

У контрольных крыс наблюдается иная динамика работоспособности при систематических перегрузках. После 3-5-го дня испытаний работоспособность у большинства из них падает ниже исходной вплоть до нуля; в итоге половина крыс (см. значения медиан) после 5-го дня, выдерживает нагрузку не больше трех минут и лишь у отдельных животных (30%) возникает некоторый тренировочный эффект и временная адаптация к нагрузке (до 7-8-го дня).

Максимальным стимулирующим эффектом концентрат обладает в дозе 3 мл/кг. В этом случае высокая работоспособность, превышающая исходный уровень, сохраняется у большей половины крыс до 8-го дня непрерывных истощающих нагрузок. При дозе 1 мл/кг стимулирующий эффект на работоспособность несколько ниже, однако, адаптогенное действие при этом проявляется в течение более длительного периода, вплоть до 10-го дня, когда большинство контрольных крыс становятся практически полностью недееспособны.

Таким образом, БГ оказывает выраженное адаптогенное действие при систематических истощающих нагрузках, обеспечивая сохранение высокой работо-

способности при многократных испытаниях в условиях работы до предельного утомления.

Антигипоксические свойства

Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

Защитный эффект бальзама на модели острой гемической гипоксии

Группы	Дозы, мл/кг	СПЖ, мин.*	P	Индекс защиты
Контроль	–	18,5 ± 1,1		
Однократное введение	3	20,3 ± 1,5		1,09
	10	23,4 ± 1,8	< 0,05	1,26
	30	25,7 ± 2,2	< 0,05	1,39
Контроль	–	17,6 ± 0,8		
7-дневное введение	3	23,7 ± 1,4	< 0,05	1,34
	10	28,9 ± 1,7	< 0,01	1,64

* СПЖ – средняя продолжительность жизни

Как видно из таблицы 3, бальзам оказывает антигипоксическое действие на модели гемической гипоксии при однократном введении в дозах 10 и 30 мл/кг, но более эффективен при многократном введении.

Гипобарическая гипоксия

Установлено (таблица 4), что на данной модели при однократном введении в дозах 10 и 30 мл/кг бальзам увеличивал продолжительность жизни животных свыше 20 минут в 100% случаев при $14,6 \pm 2,4$ мин. в контроле и повышал процент выживаемости в условиях гипобарии в первые 30 минут экспозиции с 40 до 80-100%. В интервале испытанных доз препарат не изменял температуру тела животных.

Таблица 4

Влияние бальзама на устойчивость мышей к острой гипобарической гипоксии

Дозы, мл/кг	n	СПЖ, мин.	Выживаемость, %
Контроль (вода)	10	14,6 ± 2,4	40
3,0	10	18,4 ± 2,3	60
10,0	10	> 20*	80*
30,0	10	> 20*	100*

* $P \leq 0,05$ по сравнению с контролем. Остальные обозначения см. Табл. 3

Наличие протекторных свойств бальзама, выявленных на классических моделях гипоксии, при отсутствии существенного влияния на основной обмен, свидетельствует, что бальзам повышает устойчивость систем жизнеобеспечения жив-

отных в условиях экстремального кислородного дефицита и может быть отнесен к умеренно эффективным антигипоксическим средствам.

Влияние на устойчивость к перегреванию

Установлено, что тепловой нагрев вызывает у контрольных животных, получивших внутрь воду в объеме 10 мл/кг, резкую гипертензию, тахикардию и тахипноэ с последующим срывом функциональной устойчивости сердечно-сосудистой системы и развитием теплового шока в течение первого часа. Введение концентрата замедляло наступление гемодинамических срывов и уменьшало частоту случаев шока на 33% (у 2 из 6 крыс) при перегреве в течение часа.

Антиэндотоксическое действие

Результаты изучения антиэндотоксического действия бальзама по тесту индукции ТНФ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Ингибирующее влияние испытуемого концентрата и субстанции корней женьшеня на индуцируемое эндотоксином освобождение ТНФ у мышей

№	Группы	Число мышей	Титр ТНФ (ЕС-50)	Процент ингибиции [§]
1.	Биологический контроль	6	< 10	
2.	Плацебо + эндотоксин	10	409 (365-459)	—
3.	Женьшень 10 мг/кг + эндотоксин	6	177 (142-222)*	57
4.	БГ 1 мл/кг + эндотоксин	6	217 (189-250)*	47
5.	БГ 3 мл/кг + эндотоксин	6	107 (75-154)**	74

[§] – Процент ингибиции рассчитан по формуле $(T_3 - T_p)/T_3 \times 100$, где T_3 – титр ТНФ при изолированном введении эндотоксина (группа 2), T_p – титр на фоне препаратов. * – $P < 0.01$; ** – $P < 0.001$ по сравнению с эндотоксином (плацебо)

Полученные данные показывают, что испытуемый концентрат и субстанция корней женьшеня при предварительном введении мышам на протяжении 6 дней вызывают выраженное снижение чувствительности животных к действию эндотоксина и подавляют освобождение эндогенного ТНФ.

Примечательно, что эффекты женьшеня в дозе 10 мг/кг и концентрата в дозе 1 мл/кг практически совпадают. Экстракт в дозе 3 мл/кг обладает существенно большей активностью по степени ингибиции освобождения ТНФ.

Таким образом, женьшень и концентрат в составе экстрактов женьшеня, элеутерококка и других компонентов обладают выраженным антиэндотоксическим эффектом – ингибируют вызываемое эндотоксином освобождение ТНФ в организме. Концентрат по этому тесту более эффективен, чем эквивалентные дозы женьшеня, что указывает на комплексное действие входящих в композицию растительных веществ. Антиэндотоксическое действие женьшеня и концентрата проявляется в дозах, которые входят в интервал рекомендуемых доз для человека.

Проведенные исследования позволяют заключить, что систематическое применение бальзама может приводить к повышению устойчивости организма к эффектам, вызываемым бактериальными эндотоксинами.

Стимуляция В-клеток

Установлено (таблица 6), что 6-дневное введение концентрата в обеих испытанных дозах оказывает стимулирующее влияние на процесс генерации антителообразующих клеток, выход которых повышается в среднем в 1.5 раза по сравнению с контролем. Подобный эффект стимуляции можно оценивать как умеренно адьювантный.

Таблица 6

Влияние 6-дневного введения БГ на количество антителообразующих клеток в селезенке у мышей, иммунизированных эритроцитами барана ($M \pm m, n = 10$)

Доза, мл/кг в сутки	Масса селезенки, мг	АОК $\times 10^3$
Плацебо	126 \pm 6	232 \pm 8
3,0	139 \pm 11	326 \pm 15*
10,0	158 \pm 8*	384 \pm 22*

* $P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

Влияние на фагоциты

Результаты, представленные в таблице 7, свидетельствуют, что 6-дневное введение концентрата в дозах 1 и 3 мл/кг повышает способность фагоцитарных клеток отвечать реакцией метаболической активации НАДФ-пентозного шунта, индуцирующего активные формы кислорода, обуславливающие бактерицидный эффект при фагоцитозе.

Таблица 7

Влияние 6-дневного введения БГ на фагоцитарную метаболическую реакцию перитонеальных макрофагов, индуцируемую зимозаном

Варианты постановки теста	Оптическая плотность восстановленного NTB
Макрофаги интактных мышей	
+ зимозан, 37°C	0,169 \pm 0,021
+ зимозан, 4°C	0,061 \pm 0,012
- зимозан, 37°C	0,055 \pm 0,010
Макрофаги подопытных мышей, получивших БГ в указанных дозах, стимулированные зимозаном при 37°C	
1,0 мл/кг	0,267 \pm 0,027*
3,0 мл/кг	0,332 \pm 0,036*
Плацебо	0,138 \pm 0,021

$P < 0,05$ по сравнению с плацебо

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что бальзам в дозовом интервале 1-10 мл/кг оказывает умеренно выраженное стимулирующее действие на гуморальный и неспецифический иммунитет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения адаптогенных свойств концентрата БГ убедительно свидетельствуют, что данная композиция лекарственных трав в интервале доз 1-10 мл/кг обладает свойством повышать резистентность организма к стрессу, физическим нагрузкам, отравлению гипоксическими ядами, кислородному голоданию, перегреванию и действию бактериального эндотоксина.

Наиболее примечательный из этих эффектов – адаптогенное действие при длительном иммобилизационном стрессе, который у большинства контрольных животных вызывает ярко выраженную триаду Селье – гипертрофию коры надпочечников и снижение содержания в них аскорбиновой кислоты (признак повышенной секреции глюкокортикоидов), инволюцию тимико-лимфатической системы и изъязвления слизистой желудка. В таких условиях концентрат обеспечивает существенное ослабление метаболических и органных проявлений стресса, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма и снижении реакции на повреждающие воздействия под влиянием бальзама аларм.

Другой примечательный эффект бальзама – адаптогенное действие при ежедневных физических перегрузках, которые у большинства контрольных животных сравнительно быстро приводят к переутомлению и полной физической недееспособности. В таких условиях бальзам обеспечивает не только сохранение, но и прирост работоспособности при ежедневной работе до полного утомления, удляняя при этом период работоспособного состояния животных.

Поскольку все использованные здесь модели перегрузок, интоксикаций и гипоксических состояний характеризуют выносливость организма в целом и важнейших его систем жизнеобеспечения – биоэнергетических процессов, функциональной устойчивости мозга и сердечно-сосудистой системы, полученные результаты дают основание заключить, что бальзам – адаптогенное средство, способное повышать общую неспецифическую резистентность организма к воздействию различных факторов, вызывающих расстройства гомеостаза.

В интервале доз 1-10 мл/кг концентрат проявляет умеренно выраженные иммуномодулирующие свойства – стимулирует Т-зависимую пролиферацию В-клеток и повышает функциональную активность фагоцитов. Иммуностимулирующая компонента может быть ценным дополнением к адаптогенному влиянию бальзама на неспецифическую резистентность организма.

Совокупность описанных свойств концентрата может быть обозначена термином “общеукрепляющее действие”.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мелкадзе Р.Г.* Композиция ингредиентов для бальзама “Грааль”. Патент РФ 2018519, 1992.
2. *Мелкадзе Р., Шаламберидзе М.* Изв. АН Грузии, биол. серия А, 2006, 1, 33.
3. *Мелкадзе Р.* Изв. АН Грузии, биол. серия А, 2006, 6, 32.
4. *Мелкадзе Р.Г.* Изв. АН Грузии, биол. серия А, 2007, 2, 33.
5. *Balsamum “Graal” /* ФС Грузии #111/97.
6. *Balsamum “Graal” /* ВФС 42У-235-96.
7. *Balsamum “Graal” /* ФС 42Б-57-97.

8. *Lastargues A., Chaby A.* Cell Immunol., 1988, 115, 165.
9. *Melkadze R.* Antioxidant Potential and Polifenolic Complex of "Georgian Elixir". J. Novation, Kutaisi, 2008.

ბალზამი გრაალის ადაპტოგენური თვისებები

რ. მელქაძე, კ. კინწურაშვილი, ლ. ციბაძე**

ქუთაისის სამეცნიერო ცენტრი; * საქართველოს სუბტროპიკული მეურნეობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

გამოკვლეულია ბალზამი "გრაალის" უალკოჰოლო კონცენტრატის ადაპტოგენური თვისებები და ნაჩვენებია, რომ 1-10 მლ/კგ დოზების ინტერვალში იგი გამოკვეთილად ამაღლებს ორგანიზმის რეზისტენტობას სტრესის, ფიზიკური გადატვირთვის, ჰიპოქსიური საწამლავეებით მოწამვლის, ჟანგბადის დეფიციტის, გადახურების და ბაქტერიული ენდოტოქსინის მოქმედების მიმართ. დოზების ამავე ინტერვალში იგი ამჟღავნებს გამოკვეთილ იმუნომოდულატორულ თვისებას – ასტიმულირებს T-დამოკიდებულ პროლიფერაციას და ამაღლებს ფაგოციტების ფუნქციურ აქტიურობას. იმუნომოდულატორული კომპონენტი ამჟღავნებს ბალზამის ადაპტოგენურ გავლენას ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეზისტენტობაზე.

კონცენტრატის წარმოდგენილი თვისებების ერთობლიობა შეიძლება აღინიშნოს ტერმინით "საერთო გამაძლიერებელი".

THE ADAPTIVE CHARACTERISTICS OF BALSAM "GRAAL"

R. Melkadze, K. Kintsurashvili, L. Tsibadze**

Kutaisi Scientific Centre; * Georgian State University of Subtropical Agriculture

SUMMARY

The adaptive characteristics of the non-alcoholic concentrated product balsam "Graali" were studied and it was shown that in the interval of 1-10 ml/kg doses, it noticeably increased the body's resistance to stress, physical overloading, poisoning by the hypoxic poison, deficiency of oxygen, fire-fanging and the activity of bacterial endotoxin. In the same interval of doses it exposes a clear-cut immunomodulated feature – it stimulates T-dependence proliferation and increases the functional activity of phagocytes. Immunomodulated component exposes adaptive effect on the non-specific resistance of the organism. The totality of the given features of the concentrated product can be designated by the term "common intensifier".

მიკროორგანიზმების როლი ოდონტოგენურ აბსცესებში

ე. ძირველაშვილი, მ. ძაგნიძე, ე. კიკაჩიშვილი

თსსუ დიპლომის შემდგომი სამედიცინო განათლებისა და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი

მიღებულია 2.02.2009

მიკრობიოლოგიური კვლევები ჩაუტარდა ოდონტოგენური აბსცესით დაავადებულ 40 პაციენტს. აერობული ბაქტერიების მიკრობიოლოგიურ კვლევებს ვატარებდით საყოველთაოდ მიღებული მეთოდით. ბაქტერიოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ოდონტოგენური აბსცესების ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში აერობული ბაქტერიებიდან დომინირებს გრამ-დადებითი ფლორა 76,4%-ში, ხოლო გრამ-უარყოფითი კი - 23,6%-ში. გამოყოფის სიხშირის მიხედვით დომინირებს *S. aureus* - 55,5%, *S. epidermidis* - 22,2%, *S. aeruginosa* - 14,2%, *C. albicans* კი - 10%.

საკვანძო სიტყვები: მიკროორგანიზმები, ოდონტოგენური აბსცესი, ეტიოლოგიური სტრუქტურა

მწვავე ოდონტოგენური ჩირქოვანი დაავადებები ყბა-სახის ქირურგიაში ფართოდაა გავრცელებული. აღნიშნული პათოლოგია ძნელად ექვემდებარება მეურნალობას და ხშირად პროცესის გენერალიზაციას იძლევა. ეს დაავადებები უფრო ხშირად ანტიბიოტიკების შემოდებამდე გვხვდებოდა, შემდგომში თანდათან შემცირდა, უკანასკნელ წლებში კი აღინიშნა მატების ტენდენცია (59-დან 65-მდე). აღნიშნულის მიზეზი შეიძლება ვეძიოთ მონო- და პოლირეზისტენტობის მომატებაში, ვირულენტობის ფაქტორების ადაპტოგენურ ცვლილებებში და სხვ. ასევე მნიშვნელოვანია ცვლილებები მაკროორგანიზმების მხრივაც, რაც, ძირითადად, სხვადასხვა ეტიოლოგიურ-სოციალური ფაქტორების ზეგავლენით იმუნური სტატუსის ცვლილებაში გამოიხატება. ხაზგასმულია ის ფაქტი, რომ მიკროორგანიზმების ადრეული აღმოჩენა მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია დაავადების განვითარებისთვის, რაც გარკვეულ საფუძველს იძლევა მათი პრევენციული ღონისძიებების შემუშავებისთვის.

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო ჩაგვეტარებინა ოდონტოგენური აბსცესების მიზეზების ეპიდემიოლოგიური მონიტორინგი ბაქტერიოლოგიური კვლევის თანამედროვე ტექნოლოგიების გამოყენებით.

მასალა და მეთოდები

მიკრობიოლოგიური კვლევები ჩატარდა ოდონტოგენური აბსცესით დაავადებულ 40 პაციენტს 2006-2008 წლებში. აერობული ბაქტერიების მიკრობიოლოგიურ კვლევებს ვატარებდით საყოველთაოდ მიღებული მე-თლით [1, 2, 3].

ცხრილი 1

ოდონტოგენური აბსცესების ვარიანტურობა და ინფექციის გამოსავალი*

ვარიანტურობა	ინფექციის გამოსავალი: ინფექციასთან ერთად	მახასიათებელი
საშუალო აბაი	38,7 ± 10,1	არ არის მნიშვნელოვანი
სქესი		
ქალი	14 (35%)	არ არის
მამაკაცი	26 (65%)	მნიშვნელოვანი
დღეების საშუალო ტკივილი	20,5 ± 18,0	არ არის მნიშვნელოვანი

* n = 40

ცხრილი 2

ოდონტოგენური აბსცესების მიკრობიოლოგიური ფლორა

წლები	გამოყოფილი მიკრობები	მიკრობთა რაოდენობა	%
2006 (9 პაციენტი)	<i>S. aureus</i>	5	55,5%
	<i>S. epidermidis</i>	2	22,2%
	<i>S. xylosum</i>	1	11,1%
	<i>S. haemolyticus</i>	1	11,1%
2007 (21 პაციენტი)	<i>S. aureus</i>	6	28,5%
	<i>S. epidermidis</i>	4	19,04%
	<i>Ps. aeruginosa</i>	3	14,2%
	<i>K. pneumoniae</i>	2	9,5%
	<i>C. albicans</i>	2	9,5%
	<i>Gemella morbillorum</i>	1	4,7%
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	4,7%
	<i>S. epidermidis</i> + <i>C. albicans</i>	1	4,7%
	<i>S. aureus</i> + <i>C. albicans</i>	1	4,7%
2008 (10 პაციენტი)	<i>S. aureus</i>	4	40%
	<i>C. albicans</i>	1	10%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	10%
	<i>S. serogroup A</i>	1	10%
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	10%
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>C. albicans</i>	1	10%
	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	10%

მასალას ვიღებდით ოდონტოგენური აბსცესების ქირურგიული დრენირების შედეგად. მასალის ჩათესვა ხდებოდა შემდეგ საკვებ

ნიდაგებზე: 1%-იან გლუკოზიან მარტენის აგარზე, საბუროს ნიდაგზე, ბულიონის ნიდაგში. თერმოსტატში ინკუბაციის შემდეგ (37°C, 18-24 სთ), ხდებოდა სუფთა კულტურის გამოყოფა, მათი იდენტიფიკაცია ხორციულ-დებოდა ბიოქიმიური ტესტების საშუალებით. ოდონტოგენური აბსცესების ეტიოლოგიური სტრუქტურის მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილებში 1 და 2.

შედეგები და მათი განხილვა

როგორც ცხრილიდან 2 ჩანს, 2006 წელს ყველა შემთხვევაში (9 პაციენტი) მიკრობები გამოიყო მონოკულტურის სახით. *S.aureus* გამოიყო 55,5%-ში, *S. epidermidis* – 22,2%-ში, ხოლო *S.xylosus* და *S.haemolyticus* გამოიყო 11,1%-ში. მიკრობული ასოციაციები არ აღინიშნა.

2007 წლის მონაცემებით (21 პაციენტის მასალა), მონოკულტურები ამოითესა 90,4%-ში, ხოლო ასოციაციები – 9,6%-ში. გამოყოფის სისწირის მიხედვით, 28,5%-ში გამოიყო *S.aureus*, 19,4%-ში – *S.epidermidis*, 14,2%-ში – *Pseudomona aeruginosae*, *Klebsiela pneumoniae* და *C. albicans* გამოიყო 9,5%-ში, ხოლო *Gaemella morbillorum* და *Acinetobacter spp.* გამოვლინდა 4,7%-ში. მიკრობული ასოციაციები ძირითადად წარმოდგენილი იყო კოკოვანი ფლორის და *C.albicans*-ის ასოციაციების სახით 9,5%-ში.

2008 წლის მონაცემებით (10 პაციენტი), მონოკულტურები ამოითესა 80%-ში, ხოლო ასოციაციები კი – 20%-ში. გამოყოფის სისწირის მიხედვით, ისევე როგორც წინა წლებში, დომინირებდა *S.aureus* – 40%-ში, ხოლო *C.albicans*, *Enterobacter cloacae*, *S. serogroup A*, *Corynebacterium jeikeium* 10 პაციენტიდან გამოიყო თითო შემთხვევაში 10-10%-ში. ასოციაციები გამოიყო 2 შემთხვევაში (20%-ში).

მთლიანობაში 40 შემთხვევიდან 36 შემთხვევაში მიკრობები მონოკულტურის სახით 90%-ში გამოიყო, ხოლო ასოციაციები 4 შემთხვევაში 10%-ში ამოითესა.

ლიტერატურა

1. Berkowitz R. Journal of the Canadian Dental Association, 2003, 69, 5, 304-307.
2. Покровский В.Н., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. Москва. Медицина, 2008.
3. Тей В.В. Справочник по клинической микробиологии. Санкт-Петербург, 1994.

РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОДОНТОГЕННЫХ АБСЦЕССАХ

Э. Мирвелашвили, М. Дзагнидзе, Э. Кикачешвили

Институт постдипломного непрерывного профессионального развития и медицинского образования ТГУ

РЕЗИОМЕ

Одонтогенные инфекции являются каждодневной проблемой здравоохранения. Частота и тяжесть одонтогенных абсцессов в большой степени зависит от микроорганизмов.

Для выполнения цели нашего исследования было проведено микробиологическое изучение 40 пациентов с одонтогенными абсцессами. Микробиологические исследования аэробных бактерий проводили по общепринятым методам. Бактериологические исследования показали, что в этиологии одонтогенных абсцессов из аэробных бактерий доминирует грамположительная флора (76.4%), а грамотрицательная отмечается только в 23,6%. По частоте выделения доминирует у *S.aureus* – 55,5%, *S.epidermidis* – 22,2%, *Pseudomonas aeruginosae* – 14,2%, *C.albicans* – 10%.

THE ROLE OF MICROORGANISMS IN ODONTOGENIC ABSCESES

E. Mirvelashvili, M. Dzagnidze, E. Kikacheishvili

TSU Institute of Post-Diploma Continuous Professional Development and Medical Education

SUMMARY

Odontogenic infections are a common problem in daily practice. Occasionally, an odontogenic infection evolves an abscess. The spread and severity of odontogenic abscesses may depend upon microorganisms. Untampered samples of pus from odontogenic abscesses yield a complex mixture of microorganisms including facultative and anaerobic bacteria. Strict anaerobes are implicated in the pathogenesis of odontogenic abscesses although facultative viridans streptococci may be isolated from a large percentage of samples.

The aim of this study was to reveal the role of microorganisms in odontogenic abscesses. Total of 40 patients with odontogenic abscess were selected.

The results showed that the most commonly found facultative anaerobes belong to the viridans group streptococci, the anginosus group streptococci were isolated from *S. aureus* in 55.5 percent of the samples, *S. epidermidis* – 22.2%. *Pseudomonas aeruginosae* – 14.2%, *C. albicans* – 10%.

In the patients with odontogenic abscess predominantly contains Gram-positive facultative organisms in 76.4%, especially viridans streptococci.

Ni-ATP-ის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის ზოგიერთი საკითხი

ე. ნოზაძე, ნ. არუთინოვა, მ. ქირია

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 25.12.2008

Ni^{2+} აუცილებელი მიკროელემენტი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცოცხალ ორგანიზმთა ფუნქციონებაში. 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. თეთრი ვირთავას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანებისა და მიკროსომების ფრაქციაში ნანახი იქნა Ni^{2+} -ით აქტივირებული Mg^{2+} -დამოკიდებული ATP-ის აქტიურობა [6]. უნდა აღინიშნოს, რომ Ni^{2+} -ით აქტივირებული ATP-ის აქტიურობის შესახებ მონაცემები საკმაოდ მწირია და არაფერია ცნობილი მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის შესახებ. ამ ფერმენტული სისტემის მოლეკულური მექანიზმის კვლევის ერთ-ერთ საკითხია Mg^{2+} -ით რეგულაციის შესწავლა.

საკვანძო სიტყვები: P ტიპის ATP-ის, Ni-ATP-ის აქტიურობა, Ni^{2+} , Mg^{2+}

მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა თეთრი ვირთავას თავის ტვინიდან დიფერენცირებული ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანებისა (1,2-0,9 M საქაროზას ფენებს შორის) და მიკროსომების (0,32 M საქაროზას) ფრაქციები. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [5], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუსა [1] და კაზანოუ-მასლოვას მეთოდით [3].

ATP-ის აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში და ისაზღვრებოდა უშუალოდ Ni^{2+} -ით გამოწვეული ATP-ის აქტიურობის ცვლილებით.

ATP, Mg^{2+} , Ni^{2+} , Mg-ATP და Ni-ATP-ის კონცენტრაციებს ვსაზღვრავდით ხუთგანტოლებიანი სისტემის საშუალებით:

$$\left\{ \begin{aligned} [ATP_f] \cdot [Mg_r^{2+}] &= [Mg-ATP] \cdot K_{Mg} \\ \Sigma Mg^{2+} &= [Mg_r^{2+}] + [Mg-ATP] \\ [ATP_f] \cdot [Ni_r^{2+}] &= [Ni-ATP] \cdot K \\ \Sigma Ni^{2+} &= [Ni_r^{2+}] + [Ni-ATP] \\ \Sigma ATP &= [ATP_f] + [Mg-ATP] + [Ni-ATP] \end{aligned} \right.$$

სადაც K_{Mg} და K_{Ni} არის, შესაბამისად, Mg-ATP კომპლექსის და Ni-ATP კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტები და $K_{Mg} = 0,0603 \text{ mM}$, $K_{Ni} = 0,0095 \text{ mM}$ [2].

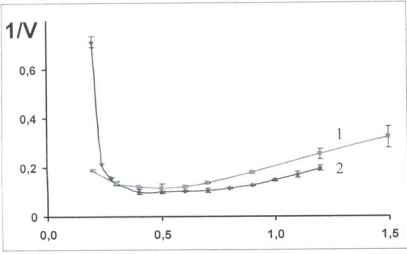
ექსპერიმენტული მრუდების ანალიზისას გამოყენებულ იქნა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები [4].

შედეგები და განხილვა

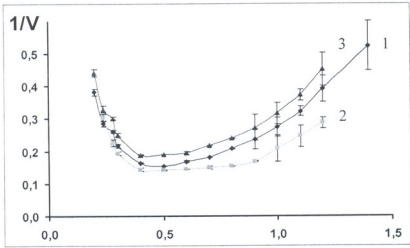
Ni-ATP-ისას Mg^{2+} -ით რეგულაციის მექანიზმის გასარკვევად შესწავლილ იქნა Ni-ATP-ის აქტიურობის (შებრუნებულ კოორდინატში) დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე, Mg-ATP-ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციებისას (სურ. 1.1 - $[Mg-ATP] = 1 \text{ mM}$; სურ. 1.2 - $[Mg-ATP] = 1,6 \text{ mM}$). სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ Mg-ATP-ის დაბალი ფიქსირებული კონცენტრაციისას $I/V = f(Mg^{2+})$ მრუდს აქვს მარტივი, ჩაზნექილი ფორმა (სურ. 1.1). Mg-ATP-ის მაღალი ფიქსირებული კონცენტრაციისას კი $I/V = f(Mg^{2+})$ დამოკიდებულება არასწორხაზოვანია. არგუმენტის მცირე მნიშვნელობებისას ($[Mg^{2+}] < 0,4 \text{ mM}$) შეინიშნება ფერმენტული სისტემის აქტივაცია, ხოლო Mg^{2+} -ის მაღალი კონცენტრაციებისას ($[Mg^{2+}] > 0,8 \text{ mM}$) ფერმენტული სისტემა ინჰიბირდება. ამასთან, Mg^{2+} -ის $0,4 \text{ mM} - 0,8 \text{ mM}$ ფარგალში, ფერმენტული აქტიურობა ერთნაირია და მრუდზე აღინიშნება „პლატო“ (სურ. 1.2). $I/V = f(Mg^{2+})$ მრუდის აღნიშნული ფორმა შეიძლება იმით იყოს განპირობებული, რომ ფერმენტს გააჩნია Mg^{2+} -ის დაკავშირების 2 უბანი, რომელთაგან ერთი აქტივატორულია, ხოლო მეორე - ინჰიბიტორული. თუმცა, თუ გაეთვალისწინებთ Na,K-ATP-ისას მაგალითს, აქაც შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ Mg^{2+} -ის დაკავშირება ხდება როგორც Mg^{2+} -დაკავშირების, ისე სუბსტრატულ უბანზეც. სწორედ ამიტომ, დაბალი კონცენტრაციისას Mg^{2+} იწვევს აქტივაციას (რადგანაც Ni-ATP-ისას Mg^{2+} -სტიმულირებული ATP-ისაა), ხოლო მაღალი კონცენტრაციისას, სუბსტრატთან კონკურენციის გამო - ინჰიბიციას. რადგანაც Mg-ATP-ის ფიქსირებული დაბალი (სურ. 1.1) და მაღალი (სურ. 1.2) კონცენტრაციებისას $I/V = f(Mg^{2+})$ მრუდების ფორმა ერთმანეთისგან განსხვავებულია, ეს მიუთითებს, რომ ფერმენტული სისტემის ფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს მინიმუმ დიმერი. ამიტომ, თუ ფერმენტის ერთი სუბერთეული ფოსფორილებულია, სუბსტრატის (Mg-ATP-ის) მაღალი კონცენტრაციისას Mg^{2+} ვერ უწევს კონკურენციას Mg-ATP-ს, ხოლო სუბსტრატის დაბალი კონცენტრაციისას Mg^{2+} ადვილად უკავშირდება ფერმენტულ სისტემას სუბსტრატულ უბანზეც და ავლენს თავის ინჰიბიტორულ ბუნებას.

სურათზე 2 წარმოდგენილია Ni-ATP-ის აქტიურობის (შებრუნებულ კოორდინატში) დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Ni^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციებისას (მრუდი 1 - $[Ni_r^{2+}] = 0,00006 \text{ mM}$,

მრუდი 2 - $[Ni^{2+}] = 0,0001 \text{ mM}$, მრუდი 3 - $[Ni^{2+}] = 0,0006 \text{ mM}$). აღებული იყო Mg-ATP-ის მაღალი კონცენტრაცია - $[Mg-ATP] = \text{const} = 1,6 \text{ mM}$. სამივე შემთხვევაში, მრუდებს ერთნაირი ფორმა აქვთ, კერძოდ, არგუმენტის მცირე მნიშვნელობებისას შეინიშნება ფერმენტული სისტემის აქტივაცია, Mg^{2+} -ის მაღალი კონცენტრაციებისას ფერმენტული სისტემა ინჰიბირდება, ხოლო არგუმენტის საშუალო მნიშვნელობებისას $1/V = f(Mg^{2+})$ მრუდზე აღინიშნება „პლატო.“ აღნიშნულიდან გამომდინარე, Ni^{2+} -ის კონცენტრაციის ცვლილება გავლენას არ ახდენს $1/V = f(Mg^{2+})$ მრუდის გეომეტრიულ ფორმაზე.



სურ. 1. Ni-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Mg-ATP-ისა და Ni^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციის პირობებში: $[Ni^{2+}] = \text{const} = 0,0001 \text{ mM}$. მრუდი 1 - $[Mg-ATP] = \text{const} = 1 \text{ mM}$; მრუდი 2 - $[Mg-ATP] = \text{const} = 1,6 \text{ mM}$



სურ. 2. Ni-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე, Mg-ATP-ისა და Ni^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციისას: $[Mg-ATP] = \text{const} = 1,6 \text{ mM}$. მრუდი 1 - $[Ni^{2+}] = 0,00006 \text{ mM}$; მრუდი 2 - $[Ni^{2+}] = 0,0001 \text{ mM}$; მრუდი 3 - $[Ni^{2+}] = 0,0006 \text{ mM}$

ამრიგად, Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Ni-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულების შესწავლისას დადგინდა, რომ Mg^{2+} -ის დაბალი კონცენტრაციები ააქტივებს ფერმენტულ სისტემას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციები ინჰიბირებს. სავარაუდოდ, ეს იმითაა განპირობებული, რომ Mg^{2+} -ის დაკავშირება ხდება როგორც Mg^{2+} -დაკავშირების უბანზე, ისე სუბსტრატულ უბანზეც. Ni-ATPაზას ფუნქციური ერთეული წარმოადგენს მინიმუმ დიმერს.

ცოცხალ ორგანიზმებში მთელი რიგი ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების მიმდინარეობისთვის ძალზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება Ni^{2+} -ს, რომლის ტრანსპორტიც, სავარაუდოდ, ხორციელდება Ni-ATPაზას საშუა-

ლებით. Ni-ATP-ისა და Mg^{2+} -დამოკიდებული ATP-ისა და ფერმენტული აქტიურობა აღინიშნება მხოლოდ სარეაქციო არეში Ni^{2+} -ისა და Mg^{2+} -ის თანაარსებობისას. ამიტომ, შესწავლილ იქნა Ni-ATP-ისა და Mg^{2+} -ის გავლენა და დადგინდა, რომ ფერმენტულ სისტემასთან Mg^{2+} -ის დაკავშირება ხდება როგორც Mg^{2+} -დაკავშირების, ისე სუბსტრატულ უბანზეც. Ni-ATP-ის ფუნქციური ერთეული წარმოადგენს მინიმუმ დიმერს.

ლიტერატურა

1. Fiske G., Subbarow Y. J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
2. Iacimirsky K., Kriss, Gvasdovskaia V. Dissociation constants of metal and bioligand complexes, Kiev, "Naukova Dumka," 1972, 134 p.
3. Kazanov A., Maslova M. Zhur. Evol. Biokh. Fiziol., 1980, 16, 5, 81-87.
4. Kometiani Z. Methods for kinetic analysis of multi-sited enzyme systems. 2005, Publ. House "Tbilisi," Georgia.
5. Lowry O.H., Rosenbrogh N.J. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
6. Nozadze E., Chkadua G., Kometiani Z. J. Neurosciences (Georgian), 2005, 1, 4, 49-53.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА Ni-АТРазы

Е. Нозадзе, Н. Арутюнова, М. Кирия

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Как известно, ионы Ni^{2+} играют большую роль в ряде физиологических и биохимических процессов. Предположительно, транспорт Ni^{2+} осуществляется посредством Ni-АТРазы. Ni-АТРаза является Mg^{2+} -зависимой АТРазой, ферментная активность которой проявляется при одновременном присутствии ионов Ni^{2+} и Mg^{2+} в реакционной среде. При изучении Ni-АТРазы было установлено, что присоединение Mg^{2+} происходит как на участке, отведённом магнию, так и на субстратном участке. Ni-АТРаза – ферментная система, её функциональной единицей является минимум димер.

SOME ASPECTS OF MOLECULAR MECHANISM OF Ni-ATPase

E. Nozadze, N. Arutinova, M. Kiria

I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

Ni^{2+} is the important microelement for biophysical and biochemical processes in live organisms. This microelement maybe is transported by Ni-ATPase. Ni-ATPase is Mg^{2+} dependent enzyme system. The regulation by Mg^{2+} was studied. It has been found out that Mg^{2+} can be binded to the Mg-site as well as to the substrate site of the enzyme. Ni-ATPase is minimum a dimmer.

თავის ტვინის და თვალის სისხლით მომარაგების აუტორეგულაციის ასაკდამოკიდებული ცვლილებები

თ. ტორთაძე

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია

მიღებულია 9.02.2008

სტატიაში განხილულია ლიტერატურაში არსებული კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემები თავის ტვინის და მხედველობის ნერვის დისკოს სისხლით მომარაგების აუტორეგულაციის მექანიზმების ფუნქციობის ასაკთან დამოკიდებული შესაძლო ცვლილებები.

ურთიერთსაპირისპირო მონაცემების ანალიზის საფუძველზე კეთდება დასკვნა, რომ როგორც თავის ტვინის, ისე თვალის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის საკითხები როგორც ზოგადად, ისე ასაკთან დაკავშირებით შემდგომ ექსპერიმენტულ კვლევას საჭიროებს ყველა იმ თანამედროვე შეხედულებების გათვალისწინებით, რაც ჩამოყალიბდა აზოტის ოქსიდის უაღრესად მნიშვნელოვანი და მრავალმხრივი ფუნქციების დადგენის შედეგად.

საკვანძო სიტყვები: თავის ტვინის და თვალის სისხლის მიმოქცევა, აუტორეგულაცია, აზოტის ოქსიდი

თავის ტვინის და თვალის სისხლით მომარაგების მარეგულირებელი მექანიზმების ნორმალური ფუნქციობის მოშლამ როგორც ასაკზე დამოკიდებული ცვლილებების, ისე რაიმე დაავადების შედეგად, შესაძლოა, მნიშვნელოვნად დაარღვიოს ამ ორგანოთა ფუნქციობა [4, 18]. ასე მაგალითად, სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის დარღვევა ვლინდება ასაკთან დაკავშირებულ ისეთ დაავადებებისას, როგორიცაა ჰიპერტონია, ათეროსკლეროზი, პარკინსონის დაავადება, ჰატგინტონის დაავადება და სხვა [4, 5]. უდავოა, რომ სისხლის მიმოქცევის მარეგულირებელი მექანიზმები განიცდის აღნიშნულ დაავადებათა გავლენას [21]. მაგალითად, ჰიპერტენზია, რომელიც თავისთავად წარმოადგენს ინსულტის აღმოცენების მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს, იწვევს ადაპტაციურ ცერებროვასკულურ ცვლილებებს, რომლებიც შეიძლება გახდეს შეუქცევადი და შექმნას განსაკუთრებული მდგომარეობა ასაკოვნებში ჰიპერტენზიის მკურნალობის დროს, ვინაიდან წნევის დაქვეითებამ (ფაქტიურად – ნორმალიზებამ) შესაძლოა გამოიწვიოს მრავალი ნევროლოგიური ხასიათის გართულება

[25]. ხსენებულმა ცვლილებებმა, პირველ რიგში, შესაძლოა მოახდინოს გავლენა თავის ტვინის და თვალის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მახასიათებლებზე.

როგორც ირკვევა, ასაკთან ერთად ხდება ორგანული სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დაბალი ზღვარის წანაცვლება მაღალი წნევებისკენ და ქვეითდება ტოლერანტობა დაბალი წნევებისადმი [25]. ზოგადად, სისტემური არტერიული წნევის ცვლილების ის დიაპაზონი, რომლის ფარგლებში აუტორეგულაციის მექანიზმი ახერხებს ორგანოში სისხლის მიმოქცევის მუდმივობის შენარჩუნებას, ფრიად ინდივიდუალურია და, შესაძლოა, საკმარისად ფართოდ ვარირებდეს როგორც სხვადასხვა სახეობებში, ისე ერთი სახეობის ფარგლებში. ხანდაზმულებში აღვილი აქვს ამ დიაპაზონის წანაცვლებას მაღალი წნევებისკენ, რაც აიხსნება სისხლძარღვთა კედლების ელასტიური თვისებების გაუარესებით, პიპერტენზიულ მდგომარეობასთან ადაპტირებით და სხვ. [25].

ექსპერიმენტულ კვლევებში აღნიშნული საკითხების გარკვევის მიზნით გამოიყენება ფიშერ-344 ჯიშის ბებერი ვირთაგვები, რომლებსაც, როგორც ცნობილია, არ უვითარდებათ სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანებები [7, 8]. რამდენიმე ასეთ კვლევაში დადგინდა, რომ ასაკთან ერთად სისხლძარღვებში იზრდება ჰემოდინამიკური წინაღობა. ასე, მაგალითად, ნახევნებია, რომ მცირდება ცერებრული არტერიოლების განივკვეთი და ელასტიურობა [10]. დადგინდა ისიც, რომ ელასტიურობის შემცირება ასოცირებული იყო არტერიოლის კედელში ელასტიურ ელემენტის ელასტინის და გლუვი კუნთების შეფარდებითი პროპორციის შემცირებასთან. ნახევნებია ისიც, რომ ასაკოვან ცხოველებში აცეტილქოლინით, ბრადიკინინით და სეროტონინით ინდუცირებული ვაზოდილატაცია დარღვეულია ცერებრულ არტერიებში [11]. ყოველივე ეს ადასტურებს, რომ ბებერ ცხოველებში ცერებრული სისხლძარღვების წინაღობა მართლაც გაზრდილია, თუმც არის მონაცემები, რომ ასაკოვან ცხოველებში აღვილობრივი სისხლის ნაკადის დონე თავის ტვინში არ არის შეცვლილი [3], ან თუ არის, ისიც მხოლოდ ცალკეულ უბნებში [13, 22].

ამასთან ერთად, კვლავ შეიძლება მოვიტანოთ საპირისპირო მონაცემები – არის მტკიცებულება, რომ ასაკთან ერთად სისხლის მიმოქცევა თავის ტვინში, რომელიც მჭიდროდ არის დაკავშირებული ცერებრულ ჟანგვით მეტაბოლიზმთან, კნინდება და მასთან ერთად მცირდება ნერვული ქსოვილის მასა [6].

როგორც ვხედავთ, ლიტერატურაში არსებული მონაცემები ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა და ამიტომ გვაქვს უფლება დავასკვნათ, რომ დღეისთვის დოკუმენტირებულად არ არის დადგენილი თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ასაკამოკიდებული ცვლილებები. უფრო მეტი საფუძველი არის, რომ იგივე ითქვას ასაკდამოკიდებული ცვლილებების შესახებ თვალის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში, რომელსაც გარკვეული სპეციფიკა ახასიათებს. კერძოდ, ვინაიდან მხედველობის ნერვის სისხლით მომარაგება ძირითადად ხორციელდება ღარიბად ანასტამოზირებული უკანა ცილიალური არტერიების ხარჯზე, ამიტომ ოპტიკური დისკოს ქსოვილის სისხლით მომარაგება სეგმენტურ ხასიათს ატარებს,

რაც მყისიერად ვლინდება, თუ რომელიმე არტერიაში დაირღვევა სისხლის ნაკადის ნორმალური დონე.

დადგენილია, რომ ოპტიკური ნერვის დისკოს სისხლით მომარაგება, მიუხედავად თვალის პერფუზიული წნევის გარკვეულ ფარგლებში ცვლილებისა, რჩება მეტ-ნაკლებად სტაბილურ დონეზე. ეს ფენომენი, რომელიც ვლინდება მრავალ ორგანოში (მათ შორის ცერებრული სისხლის მიმოქცევის შემთხვევაშიც), ატარებს სისხლით მომარაგების “აუტორეგულაციის” დასახელებას [12, 16, 19].

მხედველობის ნერვის დისკოს სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის განმახორციელებელი მექანიზმის მოშლამ, რომელსაც თან სდევს სისხლის ნაკადის არაადეკვატური ცვლილება თვალის პერფუზიული წნევის ცვლილებისას, შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს გლავუკომას პათოგენეზში [1, 23] და თვალის მწვავე იშემიურ ნეიროპათიაში [17].

ვინაიდან მხედველობის ნერვის დისკოს სისხლძარღვოვან სისტემას არ გააჩნია ინერვაცია [15], ითვლება, რომ სწორედ აუტორეგულაციის მექანიზმით ხორციელდება მეტაბოლური მოთხოვნის ადეკვატური სისხლით მომარაგების რეგულაცია [2, 20].

ვინაიდან, როგორც უკვე აღინიშნა, სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია არ არის დამახასიათებელი მხოლოდ მხედველობის ნერვის დისკოს სისხლით მომარაგების მარეგულირებელი სისტემისთვის და ვლინდება სხვა ორგანოებშიც, და საკმარისად დეტალურად არის შესწავლილი თავის ტვინის სისხლით მომარაგების რეგულაციის სისტემაში, განვიხილოთ ზოგადად მისი ფუნქციონირების ძირითადი პრინციპები.

ორგანოს თვისებას არტერიული წნევის ცვლილების დროს გარკვეულ საზღვრებში მუდმივ დონეზე შეინარჩუნოს თავისი სისხლით მომარაგების (უზრუნველყოფის) დონე, ორგანოს სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია ეწოდება.

ორგანული სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია ნაჩვენებ იქნა როგორც ადამიანებში, ასევე ცხოველებში. პერფუზიული წნევის დაცემისას ორგანოში სისხლის ნაკადის მუდმივობა მიიღწევა რეზისტენტული სისხლძარღვების დილატაციით, ხოლო წნევის გაზრდისას კი – მათი შევიწროებით. თუმცა, აუტორეგულაციის შესაძლებლობანი შეზღუდულია წნევათა განსაზღვრული დიაპაზონით. ზოგადად რომ ვთქვათ, ეს დიაპაზონი მოთავსებულია პერფუზიული წნევის “დაბალ” და “მაღალ” დონეებს შორის. აუტორეგულაციის დიაპაზონის დადგენა გართულებულია ფართო ინდივიდუალური განსხვავებების გამო. იმ სტატისტიკურ შერჩევითობაზე დამოკიდებულების მიხედვით (რომელიც მიღებულია ექსპერიმენტში ან კლინიკაში), რომელსაც ფლობს მკვლევარი, ლიტერატურაში მოცემულია როგორც ძალზე ვიწრო, ისე საკმაოდ ფართო დიაპაზონები, რომლებიც შეიძლება გადახრილი იყოს როგორც დაბალი, ისე მაღალი წნევების მხარეს. ალბათ ყველაზე უფრო მისაღებია ვენ აკენის მიერ მოცემული საზღვრები: ქვედა ზღვარი – 60-80 mmHg და ზედა – 150-200 mmHg. ამ საზღვრებს მიღმა ორგანული სისხლის ნაკადი პასიურად მიჰყვება სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებას.

მტკიცედ დადგენილი ფაქტების კატეგორიას მიაკუთვნებენ ორგანული სისხლის ნაკადის აუტორეგულაციის მოშლას (თვით მის სრულ გაქრობამდე) ტრავმის, ნარკოზის მდგომარეობის, ხანგრძლივი ჰიპოქსიის ან იშემიის და პიპერკაინის დროს.

ამრიგად, ორგანული სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია ფრიად მგრძობიარეა სხვადასხვა გენეზის დაზიანებების მიმართ.

თუ თვით ორგანული სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის ფაქტი საყოველთაოდ არის აღიარებული და არ იწვევს მკვლევარების ეჭვს, სულ სხვაგვარად არის საქმე იმ მექანიზმების ახსნასთან დაკავშირებით, რომლებიც მას უდევს საფუძვლად. ამ საკითხისადმი მიძღვნილი უამრავი გამოკვლევა ძირითადად სამ თეორიამდე დაიყვანება - მიოგენური, ნეიროგენური და მეტაბოლური.

ყოველი მათგანი მეტ-ნაკლებად აღწერს აუტორეგულაციის პროცესს, თუმცა რეგულაციის კონკრეტული კონტურის დეტალიზაცია, მისი ლოკალიზაცია და ხასიათი ბოლომდე ცნობილი არ არის. ამის მიზეზი არის რამდენიმე ფაქტორი:

იმ ექსპერიმენტული მიდგომების შეუფასებლობა და შეუთავსებლობა, რომელიც გამოიყენება სისტემური არტერიული წნევის შესაცვლელად. ამ მეთოდების მრავალსახეობა და მათ შორის პრინციპული სხვაობა იწვევს მიღებული შედეგების ასეთივე მრავალსახეობას, რაც ართულებს ერთიანი თეორიის ჩამოყალიბებას და აუტორეგულაციის მექანიზმის სრულყოფილ აღწერას.

როგორც უკვე აღინიშნა, ორგანული სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის პროცესი განისაზღვრება მიოგენური, ნეიროგენური და მეტაბოლური მექანიზმების მოქმედებით, და ხასიათდება მათი თვითკოორდინირებული და თანმიმდევრული ჩართვით რეგულაციის პროცესში. აუტორეგულაციის პროცესის ასეთი ორგანიზაცია ზრდის მარეგულირებელი სისტემის მოქმედების საიმედოობას. თუ გავითვალისწინებთ, რომ სამივე დასახელებული მექანიზმი საკმარისად განსხვავდება თავისი ბუნებით, ძნელად წარმოსადგენია ისეთი ზემოქმედება, რომელიც მარეგულირებელი სისტემის სამივე რგოლს ერთდროულად გამოიყვანს მწყობრიდან. ამდენად, ძალიან მაღალია იმის ალბათობა, რომ აუტორეგულაციის პროცესი ამა თუ იმ სახით მაინც განხორციელდება, პირველ რიგში ეს ეხება მეტაბოლური რგოლის მოშლის პრაქტიკულ შეუძლებლობას.

ორგანოების და მათი ცალკეული უბნების სისხლით მომარაგება ხორციელდება საკმარისად რთული მარეგულირებელი სისტემის მეშვეობით. ზოგადად ეს სისტემა, აუტორეგულაციის სისტემის ანალოგიურად, იყოფა სამ შემადგენელ ქვესისტემად, რომელთა ფუნქცია შეიძლება განისაზღვროს შემდეგნაირად [9]:

1. სისხლის ნაკადის ადგილობრივი (ლოკალური) რეგულირება ყოველ ცალკეულ ქსოვილში მისი მეტაბოლური მოთხოვნის ადეკვატურად; ამ ქვესისტემას ხშირად მარეგულირებელი სისტემის მეტაბოლურ რგოლს უწოდებენ [12].
2. სისხლის ნაკადის ნერვული რეგულირება (ანუ მარეგულირებელი

სისტემის ნეიროგენური რგოლი), რომელიც გავლენას ახდენს სისტემური და ორგანული ცირკულაციის შედარებით დიდ სეკმენტებზე.

3. სისხლის ნაკადის ჰემორული რეგულირება, ანუ სისხლში გახსნილი სხვადასხვა სუბსტანციებით (ჰორმონები, იონები და სხვა ქიმიური შენაერთები) სისხლის ნაკადის ლოკალური ან ფართო, გენერალიზირებული ცვლილება.

მე-20 საუკუნის დასასრულს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში აზოტის ოქსიდის როლის დადგენამ ზემომოყვანილი კონცეფციის ნაწილობრივი ტრანსფორმაცია გამოიწვია.

ფართოდაა აღიარებული, რომ სისხლძარღვთა ტონუსს განაპირობებს ტონური, ეფერენტული სიმპატიკური ვაზოკონსტრიქტორული ინერვაცია. მაგრამ ისიც დადგენილია, რომ არსებობს ვაზოდილატატორული ინერვაცია, რომლის მოქმედება ვაზოკონსტრიქტორული ინერვაციის საპირისპიროა [14]. მიიჩნევენ, რომ სისხლძარღვთა ასეთი რეციპროკული ინერვაცია მნიშვნელოვან მარეგულირებელ როლს ასრულებს [24]. გაირკვა, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემის ბევრ უბანზე ნეიროგენური ვაზოდილატაცია ხორციელდება სწორედ აზოტის ოქსიდის (NO) მეშვეობით. ის რომ NO მოქმედებს როგორც ნეიროტრანსმიტერი, ნათელია იქიდან, რომ NO-სინთაზას ინჰიბირება თრგუნავს ნეიროგენურ ვაზოდილატაციას, ხოლო L-არგინინის შეყვანა კვლავ აღადგენს ამ რეაქციას. ვაზოდილატატორულ ნერვს უწოდებენ “აზოტოქსიდერგულს” [24]. ამგვარად, აზოტის ოქსიდის გამოყენამ სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ სისტემაში პრაქტიკულად ამ სისტემის მეტაბოლური და ნეიროგენური რგოლების ნაწილობრივი გაერთიანება მოახდინა.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეიძლება შევაჯამოთ, რომ როგორც თავის ტვინის, ისე თვალის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის საკითხები როგორც ზოგადად, ისე ასაკთან დაკავშირებით შემდგომ ექსპერიმენტულ კვლევას საჭიროებს ყველა იმ თანამედროვე შეხედულებების გათვალისწინებით, რაც ჩამოყალიბდა აზოტის ოქსიდის უადრესად მნიშვნელოვანი და მრავალმხრივი ფუნქციების დადგენის შედეგად.

ლიტერატურა:

1. Anderson D. *Ophthalmologica*, 1996, 210, 257-262.
2. Bill A., Sperber G.O. *Eye*, 1990, 4 (Pt 2): 319-25.
3. Buchweitz-Milton E., Weiss H.R. *Neurobiol. Aging*, 1987, 8, 55-60.
4. Dastur D.K. J. *Cereb. Blood Flow Metab.*, 1985, 5, 1-9.
5. De la Torre J.C. *Gerontology*, 1997, 43, 26-43.
6. Farkas E., Luiten P. *Progress in Neurobiology*, 2001, 64, 575-611.
7. Folkow B., Svanborg A. *Physiol. Rev.*, 1993, 73, 725-764.
8. Fox H. In: *Arteriosclerosis, a Survey of the Problem* (ed. by C.V. Cowdry). New York: Macmillan, 1993, p.153-193.
9. Guyton A.C. *Textbook of medical physiology*. Saunders Comp., Philadelphia, 1976.
10. Hajdu M.A., Heistad D.D., Siems J.E., Baumbach G.L. *Circ. Res.* 1990, 66, 1747-1754.
11. Mayhan W.G., Faraci F.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258 (Heart Circ. Physiol. 27), H1138-H1143.

12. *Mitagvaria N.P., Bicher H.I.* Cerebral blood flow regulation. Nova Science Publishers, New York, 2009.
13. *Ohata M., Sundaram U., Fredericks W.R., London E.D., Rapoport S.I.* Brain, 1981, 104, 319-332.
14. *Okamura T., Ayajiki K., Uchiyama M., Uehara M., Toda N.* JPET, 1999, 288, 1031-1038.
15. *Okuno T., Sugiyama T., Tominaga M., Kojima S., Ikeda T.* JPET, 2001, 105 (5), 308-13.
16. *Pillunat L., Anderson D., Knighton R.* Exp. Eye Res., 1997, 64, 737-744.
17. *Potarazu S.* Clin. Neurosci., 1997, 4, 264-269.
18. *Ravalico G., Giovanni T., Pastori G., Croce M., Calderini S.* Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 2645-2650.
19. *Riva C., Cranstoun S., Petrig B.* Microvasc. Res., 1996, 52, 258-269.
20. *Riva C., Hero M., Titzer P., Petrig B.* Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1997, 235 (10), 618-26.
21. *Schultz S.K., O'Leary D.S., Boles Ponto L.L., Watkins G.L., Hichwa R.D., Andreasen N.C.* Neuroreport, 1999, 10, 12, 2493-2496.
22. *Tamaki K., Nakai M., Yokota T., Ogata J.* Gerontology, 1995, 41, 11-17.
23. *Tielsch J., Katz J., Sommer A.* Arch. Ophthalmol., 1995, 113, 216-221.
24. *Toda N., Okamura T.* Am. J. Physiol., 1990, 259, H1511-H1517.
25. *Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K., Hayashi M., Kimura J.* Adverse Stroke, 1998, 29, 570-576.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ОКУЛЯРНОГО И МОЗГОВОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Т. Торонджадзе

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены существующие в литературе клинические и экспериментальные данные касательно возрастных изменений в функционировании механизмов ауторегуляции кровоснабжения диска зрительного нерва и головного мозга.

На основе анализа, имеющихся в литературе противоречивых данных, делается вывод, что вопросы ауторегуляции как окулярного, так и мозгового кровообращения как вообще, так и в связи с возрастными изменениями, в частности, требуют дальнейших экспериментальных исследований с учетом всех тех современных воззрений, которые сформировались после выяснения чрезвычайно важных и множественных функций оксида азота.

AGE-DEPENDENT CHANGES IN OCULAR AND CEREBRAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION

T. Toronjadze

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

Clinical and experimental data published in literature concerning the age-dependent changes in functioning of mechanism of optical disk and cerebral blood flow autoregulation are analyzed.

Based on an analysis available in the literature of contradictory data, it is concluded that the regulation of ocular, and cerebral blood flow in general and with regard to age-related changes, in particular, require further experimental studies, taking into account all the modern paradigm, which emerged after ascertain the critical and multiple roles of nitric oxide.

ტრანსაბლომინალური საკეისრო კვეთისას მოდიფიცირებული ოპერაციით საშვილოსნოს კედლის მოლიანობის აღგენა ერთშრიანი ბანუფყვებელი ნაკერით და პერიტონიზაციის ახალი მეთოდის გამოყენებით

შ. ქორიძე, ა. ქორიძე, ი. მუხაძე, დ. ჯინჭარაძე, ლ. ქორიძე

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია

მიღებულია 10.04.2009

წარმოდგენილ სტატიაში მოყვანილია თბილისის ექსპერიმენტულ სამშობიარო სახლში ა. ქორიძის მიერ მოწოდებული საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული ოპერაციით საშვილოსნოს კედლის მოლიანობის აღდგენის და პერიტონიზაციის ახალი მეთოდის გამოყენებით მიღებული შედეგების ანალიზი და ამ მეთოდის უპირატესობა სხვა მეთოდებთან შედარებით.

პრაქტიკოსი ექიმების ყურადღება მიქცეულია საკეისრო კვეთის ოპერაციის მოდიფიცირებული მეთოდის რაციონალურ ქირურგიულ ტექნიკაზე, კერძოდ: მუცლის წინა კედელი იხსნება იოველ-კოხენის განაკვეთით. საშვილოსნოს წინა კედელი იკერება ერთ შრედ განუწყვეტელი კატგუტის ნაკერით. პერიტონიზაცია ხორციელდება მრგვალი იოგების, შარდ-ბუშტ-საშვილოსნოს და ვისცერალური პერიტონეუმის „ერთ წერტილში“ თავმოყრით. შემდგომში ადგილი აქვს პერიტონეუმის პარიესული ფურცლის და აპონევროზის გაკერვას (კუნთები არ იკერება). კანი იკერება 3-4 აბრეშუმის კვანძოვანი ნაკერით.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, მინიმუმამდეა დაყვანილი საშვილოსნოზე არასრულფასოვანი ნაწიბურის განვითარება; ოპერაციის შემდგომი შეხორცებები და ენდომეტრიოზი; საშვილოსნოს მდებარეობის ანომალიები; არ ირღვევა მენსტრუალური და გენერაციული ფუნქციები.

საკვანძო სიტყვები: საკეისრო კვეთა, პერიტონიზაცია, მოდიფიცირებული მეთოდიკა

სადღეისოდ სამედიცინო პრაქტიკაში ყველაზე გავრცელებულ ოპერაციულ ჩარევად ითვლება საკეისრო კვეთა. ამ ოპერაციის წარმოების სიხშირე საშუალოდ 2-17%-ს შეადგენს [5]. ცნობილია ისიც, რომ ოპერაციული ტექნიკის სრულყოფის, მკურნალობის კომპლექსში ფართო სპექტრის ანტი-ბიოტიკების და იმუნომოდულატორული საშუალებების ჩართვის მიუხედავად, აღინიშნება გართულებების საკმაოდ მაღალი პროცენტი, ოპერაციის შემდგომ როგორც ადრულ, ისე გვიან პერიოდში.

10%-დან 50%-ს აღწევს იმ გართულებათა ჩამონათვალი, რომლებიც გვხვდება საკეისრო კვეთის ოპერაციის წარმოების შემდეგ (ესენია: ენდომიომეტრიტი, პარამეტრიტი, ქვემო კიდურების ზერედე და ღრმა ვენების თრომბოფლებიტი, ნაწლავების პარეზი და გაუვალობა, მუცლის წინა კედელზე ნაკერების შემდგომი გახსნა და დაჩირქება, პერიტონიტი და სეფსისი, საშიფლოსნოს გახვევა ძველ ნაწიბურებზე განმეორებითი ორსულობის დროს, შეხორცებითი პროცესი მუცლის ღრუში [4].

წამყვანი ადგილი საკეისრო კვეთის ოპერაციის შემდეგ გართულებებს შორის უკავია პერიტონიტს, რომლის სისშირე მრავალი წლის მანძილზე სტაბილურია და შეადგენს გართულებათა 0,5%-ს. პერიტონიტის მიზეზი თითქმის ყოველთვის საშიფლოსნოს კედელზე არსებული ნაკერის არასრულდირებულება წარმოადგენს [3].

სადღეისოდ საკეისრო კვეთის წარმოების მრავალი მეთოდია მოწოდებული. მიუხედავად ამისა, საკეისრო კვეთის ოპერაციის არც ერთი მეთოდი არ არის უნაკლო და სრულყოფილი. შესაბამისად, დროული და აქტუალურია ამ პროცესის ღრმა შესწავლა, ოპერაციული ტექნიკის დახვეწა და ახალი მოდიფიცირებული მეთოდების შემოთავაზება და დანერგვა.

პრაქტიკოსი ექიმის ყურადღება უნდა მიექცეს საკეისრო კვეთის ოპერაციის რაციონალური ქირურგიული ტექნიკის ათვისებას, რაც ითვალისწინებს ოპერაციის ნაკლებად ტრავმული მეთოდის გამოყენებას, ოპერაციის რაციონალური მეთოდის შერჩევას და ოპერაციული ჩარევის ხანგრძლივობის შემცირებას. ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, თავიდან იქნება აცილებული:

- საშიფლოსნოზე არასრულფასოვანი ნაწიბურის განვითარება (რაც ლიტერატურის წყაროებზე დაყრდნობით [1] გვხვდება 10-15%-ში);
- ოპერაციის შემდგომი შეხორცებები და ტკივილის სინდრომი მცირე მენჯის ღრუში (25-35%);
- საშიფლოსნოს მდებარეობის ანომალიები (მონაცემებით გვხვდება 20%-ში);
- ოპერაციის შემდგომი ენდომეტრიოზი (ეს მაჩვენებელი მერყეობს 10-15%-ის ფარგლებში);
- უშიფლობა (7-15%);
- სასქესო ორგანოების ანთეპები (20-30%). არ ირღვევა მენტრუალური და გენერაციული ფუნქცია;
- ოპერაციის შემდგომი თიაქარი (გართულებების პროცენტი დაბალია, მაგრამ მაინც გვხვდება 3%-ში).

საკეისრო კვეთის ოპერაციის დროს საშიფლოსნოს წინა კედელზე ნაკერის დადების რამდენიმე მოდიფიკაცია არსებობს, რომელთა შორის აღსანიშნავია: ცალკეული კვანძოვანი ნაკერი, რვისმაგვარი „ღეიბისებური“ განუწყვეტელი ნაკერი, განუწყვეტელი ნაკერი „ნაძვისებური“ ან კომბინირებული - განუწყვეტელი ცალკეულ კვანძოვან ნაკერებთან მონაცვლეობით და ა.შ. ნაკერის პერიტონიზაცია წარმოებს ან საშიფლოსნოს მფარავი ვისცერალური პერიტონიუმით (კორპოლარული საკეისრო კვეთის შემდეგ) ან შარდ-ბუშუმტ-საშიფლოსნოს ნაოჭის საშუალებით (საშიფლოსნოს ქვემო სეგმენტში ნაწარმოები საკეისრო კვეთის შემდეგ).

ნაკერის პერმეტულობის და ჭრილობის შეხორცების უზრუნველსაყოფად აუცილებელია საშვილოსნოს კედლის ერთგვაროვანი შრეების მჭიდრო შეხება და მათი სრული ადაპტაცია, რაც ხშირად ზემოთ ჩამოთვლილი მოდულოკაციების გამოყენებისას ვერ ხერხდება.

ამიტომ, ქ. თბილისის ექსპერიმენტულ სამშობიაროსა და ჯანმრთელობის სახლში ფართოდ გამოიყენება ა. ქორიძის მიერ მოწოდებული [2] საშვილოსნოს წინა კედლის გაკერვის და პერიტონიზაციის ორიგინალური მეთოდი, რომელიც, როგორც შედეგებმა გვაჩვენა, განაპირობებს ჭრილობის სრულ პერმეტიზაციას, საიმედო ჰემოსტაზს და საგრძნობლად ამცირებს ოპერაციის შემდგომ გართულებებს.

საკეისრო კვეთის ოპერაციის არსი მდგომარეობს შემდეგში: მუცლის წინა კედელი იხსნება თითქმის ყველა შემთხვევაში (თუ არ არის ძველი ნაწიბური თეთრ ხაზზე) იოველ-კოხნის განაკვეთით. საშვილოსნოზე განაკვეთი კეთდება ქვედა სუბკენტში განივად. ნაყოფის ამოყვანისა და პლაცენტის მოცილების შემდეგ ხდება საშვილოსნოს ამოტანა ჭრილობაში და კერვის პროცესში მისი ზეით დაჭიმულ მდგომარეობაში ყოფნა (ამ დროს ადგილი აქვს სისხლის დანაკარგის მნიშვნელოვან შემცირებას). საშვილოსნოს წინა კედელი იკერება ერთ შრედ განუწყვეტელი კეტგუტის ნაკერით, ხოლო ნემსი, სერიოზული შრის გარდა, გადის საშვილოსნოს კედლის მიუღ სისქეში. აღსანიშნავია, რომ ამ დროს კედლის მთლიანობის აღდგენა ხდება კუნთოვან შრეში კეტგუტის ზერეფე და ღრმა ნაკერის დადებით განაკვეთის ორივე მხარეზე, მათგან ღრმა ნაკერი – კუნთთან პირისპირ მიმტანი, ხოლო ზერეფე – კუნთოვან შრეზე მეორე სართულის კვანძოვანი ნაკერის ანალოგიურად.

პერიტონიზაცია ხორციელდება შემდეგნაირად: საკერავი მასალა კეტგუტით გადის ერთ-ერთი მრგვალი იოგის ქვეშ, შემდეგ მონაცვლეობით შარდ-ბუშტ-საშვილოსნოს ნაოჭსა და საშვილოსნოს მფარავ ვისცერალურ პერიტონიუმში, და ბოლოს – მეორე მრგვალი იოგის ქვეშ ჭრილობის დონეზე. აღნიშნული ნაკერის შეკერვის შემდეგ ხდება როგორც საშვილოსნოს სერიოზული გარსის მთლიანობის აღდგენა და მისის „ერთ წერტილში“ თავმოყრა, ისე ამავე არეში მრგვალი იოგების მოჭიმვა და დაფარვა.

აღნიშნული მეთოდი საშუალებას იძლევა განვახორციელოთ ე.წ. „ორმაგი პერიტონიზაცია“ შარდ-ბუშტ-საშვილოსნოს ნაოჭისა და მრგვალი იოგების ხარჯზე.

შემდგომში ადგილი აქვს პერიტონეუმის პარიეტული ფურცლის მთლიანობის აღდგენას, აპონევროზის გაკერვას (კუნთები არ იკერება) კეტგუტის განუწყვეტელი ნაკერით (ლიგატურული ფისტულის განვითარების პროფილაქტიკის მიზნით) და კანის გაკერვას 3-4 აბრეშუმის კვანძოვანი ნაკერით. ამრიგად, ამ მეთოდის გამოყენებით:

წარმოებს ორმაგი პერიტონიზაცია და, შესაბამისად, ნაკერის პერმეტულობა უფრო საიმედოა. ჭრილობაში ნაკერი მასალის და კვანძების რაოდენობა დაყვანილია მინიმუმამდე. ნაკერის პირველადი შეხორცება სექტური გართულების ალბათობას ამცირებს.

საშვილოსნოს ვისცერალური პერიტონეუმის და შარდ-ბუშტ-საშვილოსნოს ნაოჭის ერთ წერტილში მოყვანა და ამავე დროს მასთან იოგების

მოჭიშვია უზრუნველყოფს ჰემოსტაზს, რეფლექსურად ძლიერდება საშვილო სისხლის შეკუმშვა, ხოლო მისი ინვოლუცია უზრუნველყოფს ფიზიოლოგიურ მდებარეობას (ინარჩუნებს ანატომიას) – ანტევერსიოში, რის შედეგადაც ლოქიების ევაკუაცია უფრო თავისუფალია და არ ვითარდება კემატომეტრა.

განმეორებითი ოპერაციების დროს მუცლის ღრუში შეხორცებითი პროცესი არ აღინიშნება და იოგების ანატომია (კერძოდ, მრგვალი იოგების) შენარჩუნებულია. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ქრომირებული კეპტუტის გაწოვა ხდება საშუალოდ ორ-სამ კვირაში და ამ დროისთვის იოგები ანატომიურად თავის ადგილს უბრუნდება.

იმის გამო, რომ ნაკლებია შრეების მიხედვით ნაკერების რაოდენობა შემცირებულია ოპერაციის ხანგრძლივობა და, შესაბამისად, მცირდება ნარკოზის ზემოქმედების ხანგრძლივობა. ოპერაციის ნაკლებ დროში ჩატარება, ბუნებრივია, განაპირობებს სისხლის დანაკარგის შემცირებას.

ცნობილია, რომ ხანგრძლივად წარმოებული ნარკოზი მოქმედებს იმუნური სისტემის ცენტრალურ ორგანოებზე. კერძოდ, აქვეითებს თიმუსის და ძვლის ტვინის ფუნქციურ აქტიურობას, რაც განაპირობებს იმუნომარეგულირებელი უჯრედების დისბალანსს, ეს უკანასკნელი კი, დედის ორგანიზმში არსებული მიკროფლორის ფონზე, მშობიარობის შემდგომი ჩირქოვან-სექტური გართულებების წარმოქმნის საშიშროებას ქმნის. შესაბამისად, ტექნიკურად სწრაფად და კვალიფიციურად ხანმოკლე დროში ჩატარებული მოდიფიცირებული ოპერაცია და ნარკოზის მცირე დოზა ზემოთ აღნიშნული გართულებების პრევენციულ ღონისძიებად უნდა ჩაითვალოს.

პოტენციური ან კლინიკურად გამოხატული ინფექციის არსებობისას ტრადიციული საკეისრო კვეთის (დროებითი შემოფარგვლა – პოპროსკით ან ექსტრაპერიტონეალური – მოროზოვით) ნაცვლად, მოწოდებული მოდიფიცირებული მეთოდი წარმატებით გამოიყენება, რაც ნაყოფის ნაკლებ დროში ამოყვანის საშუალებას იძლევა, ხოლო ორმაგი პერიტონისაცია განაპირობებს, ერთი მხრივ, ინფექციის განვითარების დათრგუნვასა და პროფილაქტიკას და, მეორე მხრივ, სრულ ჰემოსტაზს.

ლიტერატურა

1. *Стрижасков А.А., Лебедев В.А.* Кесарево сечение в современном акушерстве. 1998, М., 1-300.
2. *Koridze A.* Annals of Biomed. res. and educ., 2004, 4, 3, 159-160.
3. *Mahmound A., Silapaswan S., Zin K., Pemey P.* Am. Surg., 1997, 65, 382-385.
4. *Milasinovic Z., Cetrovic N., Radeka E. et al.* Med. Prege., 1996, 45, 221-224.
5. *Witlin A.C., Baha M., Sibai M.D.* Ann. Rev. Med., 1997, 48, 115-127.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ СТЕНКИ МАТКИ ОДНОСЛОЙНЫМ НЕПРЕРЫВНЫМ ШВОМ И НОВЫМ МЕТОДОМ ПЕРИТОНИЗАЦИИ ПРИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ш. Коридзе, А. Коридзе, И. Мухадзе, Д. Джинчарадзе, Л. Коридзе

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается модифицированный метод восстановления стенки матки и перитонизации с использованием нового метода, предложенного профессором А. Коридзе. Сравнение этого метода с другими методами, применяемыми в Тбилиском экспериментальном родильном доме, показало его преимущество.

Внимание практических врачей должна привлекать рациональная хирургическая тактика, конкретно заключающаяся в следующем: передняя стенка брюшины раскрывается по методу Иовел-Кохена; следовательно, передняя стенка матки ушивается кетгутум в один слой непрерывным швом. Перитонизация производится за счет круглых связок, *plica vezico uterina*, что сводится “в одну точку” висцерального перитония. Затем производится ушивание париетального листка перитония и апоневроза (мышцы не зашиваются), на кожу накладывается 3-4 “шелкового” шва.

Исходя из вышесказанного, до минимума сводится появление неполноценности рубца на матке, послеоперационных спаек и эндометриоза, аномалии расположения матки; не нарушается менструальная и генеративная функции.

THE RESTORATION OF THE UTERUS WALL BY MEANS OF ONE LAYER CONTINUOUS SUTURE AND THE NEW METHOD OF PERITONIZATION AT MODIFIED OPERATION OF TRANSABDOMINAL CESAREAN SECTION

Sh. Koridze, A. Koridze, I. Mukhadze, D. Jincharadze, L. Koridze

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

The modified method for the restoration of uterus wall and the peritonization using the new method, offered by Professor A. Koridze is described in this article. The comparison of this method with the other ones, applied in Tbilisi experimental maternity house, has shown its advantage.

The attention of practical doctors should be paid to the rational surgery, consisting in the following: the front wall of the peritoneum is opened by Iovel-Kokhen method; consequently, the front wall of the uterus is sewed in one layer with continuous catgut suture. The peritonization is carried out at the expense of round ligaments which comes to “one point” of visceral peritoneum. Then the suture of peritoneum parietal leaf and aponeurosis is carried on (the muscles aren't sewed), the skin is sewed with 3-4 silk sutures.

Proceeding from the above-mentioned it follows that the development of imperfect scar on the uterus, as well as of post-operation cicatrices and endometriosis, anomalies of uterus position are minimized. The menstrual and generative functions aren't disturbed.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ МЕТОДОМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т. Канчавели, А. Коридзе, Д. Джинчарадзе, Л. Коридзе, И. Мухадзе

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

Принята 6.02.2009

В предложенной статье проведена оценка эффективности модифицированной методики операции кесарева сечения ультразвуковым и иммунологическим методами исследования. Проведен ретроспективный анализ 98 историй болезни.

На основании клинико-ультразвукового анализа установлено, что в результате кесарева сечения, произведенного традиционным методом, темп инволюции, по сравнению с пациентами основной группы, заметно отстает. Вместе с тем, изменения в эхопараметрах опережают клинические проявления, что дало возможность своевременно провести превентивные меры и, тем самым, предотвратить осложнения.

Ключевые слова: кесарево сечение, ультразвук

На сегодняшний день главной и актуальной задачей акушерства и гинекологии является снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Решение этой проблемы связано с разработкой рациональной тактики и оптимальности ведения родов. Вместе с тем, необходимо отметить, что как в нашей стране, так и в ближнем зарубежье одним из главных направлений поиска является разработка, применение и внедрение высокоэффективной модификации кесарева сечения с использованием современных методов исследования. Приоритетность применения кесарева сечения обусловлена более благоприятными последствиями для матери, плода и новорожденного. При этом наиболее эффективным является использование комплекса ультразвуковых диагностических методик.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым была проведена операция кесарева сечения. Выделены две группы. В I – основную группу – вошли 86 (87,75%) женщин, которым была произведена операция кесарева сечения, по предложенной автором методике [1]. Во вторую – контрольную группу –

вошли 12 женщин (12,24%), которым была произведена операция кесарева сечения, по методу Гусакова-Занченко.

Целью исследования являлось изучение эффективности применения модифицированной методики операции кесарева сечения для предотвращения или снижения до минимума послеоперационных и перинатальных осложнений и потерь.

Для достижения поставленной цели нами были выполнены следующие задачи:

Клиническая оценка эффективности предложенной методики операции кесарева сечения ультразвуковым и иммунологическим методами диагностики.

Во всех случаях оценка состояния заживления послеоперационного рубца проводилась по методике вагинального сканирования, предложенной О.Р. Баевым и М.И. Хататбе. При этом определяется толщина передней и задней стенок, состояния шва и переднезаднего размера матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные анализа историй болезни дали возможность изучить характерные особенности инволюции матки после операции кесарева сечения.

На основании проведенного анализа установлена динамика снижения объема и поперечных размеров матки. Установлено, что при использовании традиционного метода проведения операции, отмечалось отставание уменьшения объема и размеров матки (таблица 1).

Таблица 1

Ультразвуковые параметры пациентов основной и контрольной групп

Послеродовой период	Группы	Длина, см	Ширина, см	Переднезадний размер, см	Объем, см ³
3-й день	основная n = 86	12,20 ± 0,16	10,40 ± 0,14	8,10 ± 0,10	570,60 ± 18,0
	контрольная n = 12	14,11 ± 0,12	13,10 ± 0,16	8,20 ± 0,20	670,90 ± 21,0
5-й день	основная n = 86	10,40 ± 0,30	8,98 ± 0,34	7,64 ± 0,22	450,10 ± 14,5
	контрольная n = 12	13,70 ± 0,16	11,68 ± 0,24	7,50 ± 0,12	559,62 ± 18,40
7-й день	основная n = 86	9,90 ± 0,18	9,98 ± 0,16	7,70 ± 0,18	350,20 ± 16,16
	контрольная n = 12	11,94 ± 0,16	10,30 ± 0,11	7,20 ± 0,04	398,60 ± 11,0

Ультразвуковым трансвагинальным исследованием в нижней трети матки вырисовывались экзогенные участки (после восстановления стенок матки в мышечном слое фиксировались кровоизлияния). Отмеченные очаги в подавляющем большинстве случаев встречались в группе пациентов контрольной группы, тогда как аналогичные показатели в единичных случаях зафиксированы в основной группе (причем в дважды оперированных случаях). Следует отметить, что в контрольной

группе пациентов локальные утолщения передней стенки матки визуализировались в виде эхонегативного очага в пределах 1-2 см, реже – до 3-4 см (гематомы).

В таблице 2 представлены данные толщины стенки матки и переднезадних размеров пациентов контрольной и основной групп.

Таблица 2

**Толщина стенки матки и ее переднезадний размер
(контрольная и основная группы)**

После-родовой период	Группы	Толщина средней стенки матки на уровне нижнего сегмента, см	Толщина задней стенки матки на уровне нижнего сегмента, см	Переднезадний размер матки на уровне нижнего сегмента
3-й день	основная n = 86	2,34 ± 0,06	2,50 ± 0,04	1,50 ± 0,12
	контрольная n = 12	3,16 ± 0,06	2,44 ± 0,06	0,60 ± 0,02
5-й день	основная n = 86	2,52 ± 0,05	2,55 ± 0,04	1,30 ± 0,10
	контрольная n = 12	3,20 ± 0,08	2,38 ± 0,004	0,56 ± 0,02
7-й день	основная n = 86	2,58 ± 0,08	2,56 ± 0,06	1,04 ± 0,09
	контрольная n = 12	2,98 ± 0,08	2,36 ± 0,05	0,54 ± 0,01

$p < 0,05$

Анализ динамики послеоперационного периода выявил (см. эхопараметры в табл. 2), что в основной группе пациентов физиологическая инволюция не нарушена. Сокращение матки в длину не было замедлено, передняя стенка не утолщена, тогда как, по ультразвуковым параметрам, в контрольной группе пациентов имело место сужение просвета матки на уровне шва; в результате нарушался отток лохий и создавались условия развития эндометрита.

Следует отметить, что наши данные, полученные в результате анализа динамики послеродового периода, соответствуют данным других авторов [2, 3, 4].

Таким образом, по данным анализа ультразвуковой биометрии можно заключить, что после кесарева сечения, произведенного по методике Гусакова-Занченко, темп инволюции заметно отстает, по сравнению с данными пациентов основной группы. Вместе с тем, изменения в эхопараметрах опережали клинические выявления, что дало возможность своевременно провести превентивные меры и, тем самым, предотвратить осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коридзе А., Херодинашвили Ш., Асатиани Т. Восстановление стенки матки одно-родным непрерывным швом при кесаревом сечении с применением нового метода

- перитонизации. Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. Симферополь, 1998, 174-176.
2. Серов В., Стрижаков А., Маркин С. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 1997, с. 424.
 3. Стрижаков А. Метод рекомендации. Совершенствование операции кесарева сечения и профилактика ее осложнений. М., 1996, с. 27.
 4. Стрижаков А., Лебедев В., Баев О.Р. и др. Акушерство и гинекология, 1998, 5, 37-42.

საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული მეთოდის შეფასება ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენებით

თ. ყანჩაველი, ა. კორიძე, დ. ჯინჭარაძე, ი. მუხაძე

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია

რეზიუმე

ნაშრომში განხილულია საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული მეთოდის ეფექტურობის შეფასება, რაც განხორციელდა ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენებით.

ჩატარდა 98 ქალის ავადმყოფობის ისტორიის ანალიზი. კლინიკურ-ულტრაბგერითი მასალის ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ ტრადიციული მეთოდით ჩატარებული საკეისრო კვეთა ინვოლუციის ტემპით გაცილებით ნაშორნება იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც გაუკეთდა საკეისრო კვეთა მოდიფიცირებული მეთოდით. ამასთან ერთად, ექოპარამეტრული ცვლილებები წინ უსწრებდა კლინიკურ გამოვლინებებს, რაც იძლეოდა საშუალებას დროულად გატარებულიყო პრევენციული ზომები, რითაც, შესაბამისად, თავიდან იქნებოდა აცილებული შესაძლო გართულებანი.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE MODIFIED METHOD OF CESAREAN SECTION OPERATION WITH THE METHOD OF ULTRASONOGRAPHY RESEARCH

T. Kanchaveli, A. Koridze, D. Jincharadze, L. Koridze, I. Mukhadze

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

On the basis of retrospective analysis of 98 clinical cases, the effectiveness of the modified method of cesarean section operation with the ultrasonography and immunological technique has been evaluated.

Clinical-ultrasonography analysis proved that evolution rate after using of traditional method of cesarean section is markedly behind in comparison with the results received in the patients of main group. At the same time, the changes in echo-parameters prevailed the clinical manifestations which allow to carry out preventive measures in proper time and correspondingly to avoid the possible complications.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛФОСФОРИЛХОЛИНА С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

В.В. Шарикадзе, Н.В. Гонгадзе, Т.Д. Кезели, Т.Г. Махарадзе

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Тбилисский
государственный медицинский университет

Принята 2.03.2009

В работе представлены данные по изучению связывания ацетилфосфорилхолина (АФХ) с различными фракциями липопротеинов плазмы крови. Показано, что при инкубации АФХ с липопротеинами АФХ быстро взаимодействует с ними, при этом отдельные классы липопротеинов отличаются по своей способности связываться с АФХ. Анализ зависимости связывания АФХ с липопротеинами показал, что липопротеины высокой плотности (ЛВП) содержат места связывания, обладающие высоким сродством к АФХ, а также места неспецифического связывания АФХ. В отличие от ЛВП, связывание АФХ с липопротеинами низкой плотности (ЛНП) носит только неспецифический характер.

Ключевые слова: ацетилфосфорилхолин, липопротеины высокой и низкой плотности, места специфического и неспецифического связывания

Ацетилфосфорилхолин (АФХ) имеет широкий спектр биологической активности. Он оказывает значительное воздействие на систему гемостаза, обладает гипотензивной активностью, а при внутривенном введении приводит к повышению проницаемости сосудов [7, 9]. АФХ является также медиатором аллергических реакций и одним из индукторов агрегации тромбоцитов, в которых он стимулирует реакцию высвобождения вазоактивных аминов [3, 4]. Возможно, что АФХ индуцирует также синтез лейкотриенов в лейкоцитах [1].

Ранними исследованиями [12] было показано, что при инкубации дериватов фосфорилхолина с плазмой крови происходит их активное включение в состав липопротеинов [14]. Было высказано предположение, что липопротеины плазмы могут играть роль переносчика дериватов фосфорилхолина с их доставкой к клеткам-мишеням, имеющим рецепторы для липопротеинов [12].

В данной работе изучено взаимодействие АФХ с отдельными классами липопротеинов плазмы крови. Показано, что липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП) отличаются друг от друга по характеру взаимодействия с АФХ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на кроликах весом 2,5-3,0 кг. В работе использовали сефарозу 6В (Pharmacia-LKB, Швеция), ^3H -ацетил-СоА (Amersham, Англия, удельная активность 150 мКи/ммоль), фосфорилхолин (Sigma, США).

Ацетилфосфорилхолин получали путем ацетилирования фосфорилхолина уксусным ангидридом, как описано ранее [7]. Кровь у животных забирали из ушной вены.

Плазму крови получали путем центрифугирования (5 000 об/мин, 15 мин).

Выделение индивидуальных фракций липопротеинов плазмы проводили путем ультрацентрифугирования в ступенчатом градиенте плотности NaBr (центрифуга L5-50, ротор Ti 50, 40 000 об/мин). Фракции ЛНП получали при центрифугировании плазмы при 15.000 g в течение 12 ч, а фракции ЛВП – центрифугированием плазмы при 17.000 g в течение 18 ч.

Гель-фильтрацию липопротеинов проводили на колонке (0,8 × 12 см) сефарозы 6В, уравновешенной 0,15 M NaCl. Скорость элюирования колонки составляла 0,14-0,16 мл/мин. Для измерения радиоактивности из полученных фракций отбирали аликвоты, к которым добавляли сцинтилляционную жидкость, содержащую толуол-диоксан-метанол, 0,4% PPO и 0,01% POPOP, и далее измеряли радиоактивность на счетчике L7000 (Beckman, США). Степень связывания АФХ с липопротеинами определяли как отношение радиоактивности, содержащейся во фракции липопротеинов, к исходному количеству радиоактивности, добавленной при инкубации с липопротеинами. Инкубацию АФХ с липопротеинами проводили при комнатной температуре в течение 15 мин.

Определение белка проводили по методу Лоури [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении связывания АФХ с липопротеинами плазмы для отделения липопротеинов от несвязанного АФХ была использована гель-фильтрация на сефарозе 6В. Липопротеины плазмы инкубировали с ^3H -АФХ, инкубационную смесь наносили на колонку сефарозы 6В, которую затем элюировали 0,15 M NaCl. В полученных фракциях определяли содержание белка (по поглощению при 280 нм) и радиоактивность. Было найдено, что в указанных условиях липопротеины элюируются в свободном объеме колонки и отделяются от несвязанного АФХ. При хроматографии раствора АФХ в 0,15 M NaCl во фракциях, соответствующих по выходу фракциям липопротеинов, АФХ отсутствовал. При гель-фильтрации различные классы липопротеинов элюируются с колонки в соответствии с размером липопротеиновых частиц в следующей последовательности – ЛНП, ЛВП.

На рис. 1 представлена зависимость связывания АФХ с ЛНП и ЛВП от времени инкубации. Как видно на рисунке, основная часть АФХ быстро связывалась с ЛНП и ЛВП. Для ориентировочной оценки скорости процесса связывания к суспензии липопротеинов добавляли АФХ и полученную смесь сразу же наносили на колонку. Основная часть АФХ связывалась с ЛНП и ЛВП уже за 1-1,5 мин., а через 6-10 мин кривые зависимости связывания от времени выходили на плато, причем содержание АФХ во фракции ЛНП было в 4 раза выше, чем во фракции ЛВП.

Полученные зависимости связывания АФХ были анализированы в координатах Скетчарда, которые обычно используются для выявления специфического (рецепторного) и неспецифического связывания лигандов [10]. На рис. 2 представлены кривые Скетчарда для связывания АФХ с ЛНП и ЛВП.

Как видно на рисунке, ЛНП неспецифически связывались с АФХ. Иная зависимость наблюдалась при связывании АФХ с ЛВП. В этом случае кривые имели резкий излом, что указывало на наличие двух типов связывания – специфического и неспецифического. При этом наличие крутого участка кривой при низких концентрациях АФХ свидетельствовало о наличии в ЛВП специфических мест связывания АФХ, обладающих высоким сродством к АФХ, тогда как пологий участок кривой, наблюдаемый при высоких концентрациях АФХ, указывал на неспецифический характер связывания.

Таким образом, ЛВП содержит места связывания, обладающие высоким сродством к АФХ, и связывание носит неспецифический характер. При высоких концентрациях АФХ ЛВП также способны неспецифически связывать АФХ, в связи с чем можно предположить, что неспецифическое связывание АФХ с липопротеинами происходит, главным образом, за счет присоединения АФХ к наружному фосфолипидному монослою и, следовательно, зависит от его упаковки.

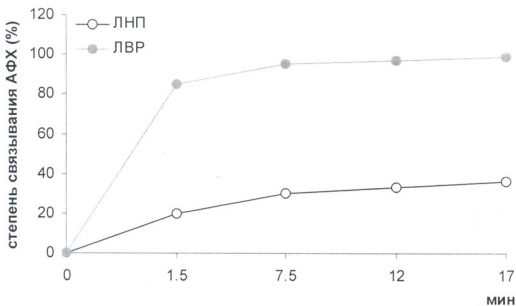


Рис. 1. Зависимость связывания АФХ с липопротеинами от времени инкубации

Наличие мест специфического связывания АФХ в ЛВП было подтверждено также результатами экспериментов по конкуренции связывания меченого и немеченого АФХ.

Принимая во внимание то обстоятельство, что ацетил-глицерил эфир фосфорилхолин способствует образованию фактора агрегации тромбоцитов, который, являясь потенциальным хемотоксином для нейтрофилов и моноцитов, с “рекрутизацией” эозинофилов [9], активирует фосфолипазу A_2 , с усилением васкулярной проницаемости и бронхоконстрикции, то можно высказать предположение, что взаимодействие АФХ с липопротеинами плазмы влияет на активность некоторых

ферментов, которые стимулируют синтез эйкозаноидов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках [6, 8]. Другое возможное физиологическое действие АФХ, связанное с липопротеинами, может быть обусловлено тем, что АФХ повышает проницаемость кровеносных сосудов, что приводит к увеличению эндотелиальных промежутков [2, 9, 13]. При наличии такого действия АФХ, связанный с ЛВП, может привести к стимуляции нерецепторного проникновения ЛНП в сосудистую стенку, что в итоге может приобретать важное значение при развитии различных воспалительных и иммунологических реакций.

Результаты проведенного исследования показывают, что АФХ может играть важную роль в регуляции процессов в плазме крови, в которых принимают активное участие липопротеины.

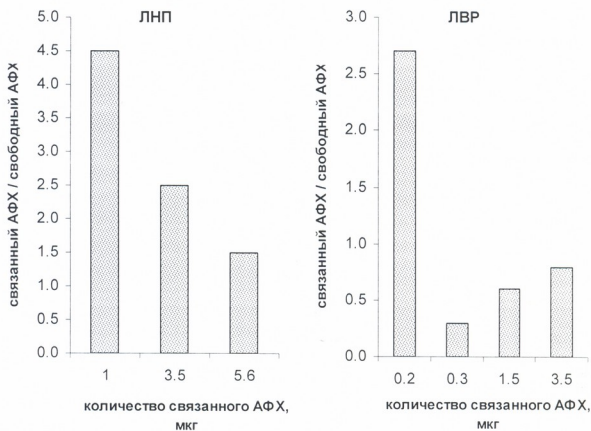


Рис. 2. Кривые Скетчарда для связывания АФХ с липопротеинами

ЛИТЕРАТУРА

1. Brink C., Dahlen S.E., Drazen J. et al. *Pharmacol. Rev.*, 2004, 56, 1, 149-157.
2. Cammussi G., Tetta G. *J. Immunology*, 1998, 128, 1, 86-88.
3. Chilton F., O'Flaherty J. *J. Biol. Chem.*, 1992, 257, 10, 5402.
4. Klimek J.J., Winslow C.M. *Federal. Proc.*, 1999, 42, 3, 693.
5. Lowry O.H., Rosebrough N.T., Farr A.L., Randall R.T. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 1, 265-273.
6. Luster A.D. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 436-445.
7. Masugi F., McManus L., Hanahan D. *J. Adv. Inflammation Res.*, 1982, 4, 147.
8. Panes J., Perry M., Granger D.M. *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 126, 537-550.

9. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore. Pharmacology, Fifth Edit., 2003, 236-237.
10. Scatchard G. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1949, 51, 660.
11. Sharikadze V.V., Gongadze N.V. Georgian Medical News, 2005, 2, 44-48.
12. Sharikadze V.V., Mikeladze D.G. Bulletin of Georg. Acad. Sci., 1989, 98, 1, 544-547.
13. Shaw I., Klusick S., Hanahan D.J. J. Biochim. et Biophys. Acta, 1981, 663, 1, 222-223.
14. Smith K., Cornett L., Norris J. Life Sci., 1982, 31, 18, 1891-1893.

აცეტილქოლინის ურთიერთქმედება სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინებთან

ვ. შარიკაძე, ნ. გონგაძე, თ. კეზელი, თ. მახარაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ნაშრომში წარმოდგენილია სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების სხვადასხვა ფრაქციებთან აცეტილფოსფორილქოლინის (აშქ) შეკავშირების კვლევის მონაცემები. ნაჩვენებია, რომ აშქ-ის ლიპოპროტეინებთან ინკუბაციისას აშქ სწრაფად ურთიერთქმედებს მათთან და მასთან შეკავშირების უნარის მხრივ ლიპოპროტეინების ცალკეული ჯგუფები განსხვავდება ერთმანეთისგან. აშქ-ის ლიპოპროტეინებთან შეერთების ანალიზით დადგენილ იქნა, რომ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს მის მიმართ გააჩნია როგორც მაღალი აფინურობის მქონე, ასევე არასპეციფიკური შეკავშირების უბნები. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისგან განსხვავებით აშქ-ის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან შეერთება მხოლოდ არასპეციფიკურ ხასიათს ატარებს.

THE INTERACTION OF ACETYLPHOSPHORYLCHOLINE WITH PLASMA LIPOPROTEINS OF BLOOD

V. Sharikadze, N. Gongadze, T. Kezeli, T. Makharadze

I. Javakhishvili Tbilisi State University; Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The binding of acetylphosphorylcholine (APCh) to individual classes of plasma lipoproteins has been studied in the experiments in rabbits. It was found that during incubation of APCh with lipoproteins APCh was rapidly incorporated into plasma lipoproteins. The degree of APCh binding to the lipoproteins depends on their type. The analysis of APCh binding in Scatchard plots revealed that HDL contain high affinity binding sites for APCh, while, on the other hand, LDL bind APCh in a nonspecific manner.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ

Н. Черкезишвили, А. Коридзе, Л. Коридзе, И. Мухадзе, Д. Джинчарадзе

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

Принята 10.02.2009

В предложенной статье приводится анализ отдаленных результатов (по прошествии трех лет) 64 женщин, которым была проведена операция кесарева сечения по методике, предложенной А. Коридзе.

Исследованные пациенты разделены на две группы. В I группу вошли 45 женщин, которым операция кесарева сечения была проведена однократно, а во II – вошли 19 пациенток, которым кесарево сечение было сделано два раза (среди них 12 пациентов забеременели через 1,5 года после операции, 5 – через год, 2 – через 6 месяцев).

Всем пациентам состояние рубца на матке оценивалось ультразвуковым исследованием нижнего сегмента матки.

Определялась толщина нижнего сегмента матки, эхоструктура миометрия и непрерывность контура передней стенки матки.

Исследование осуществлялось с помощью прибора “Sonoace 6000” фирмы “Medison” посредством 3.5 мг/г частотного трансабдоминального датчика.

Исходя из анализа результатов исследований, следует, что после проведения кесарева сечения по предложенной модификации, толщина рубца остается нормальной, а рубец – полноценный. Соответственно, последующие роды допустимы через естественные родовые пути.

Ключевые слова: кесарево сечение, модифицированный метод, катамнез, ультразвуковое исследование

В последние годы в связи с увеличением числа абдоминального родоразрешения, естественно увеличивается число женщин, имеющих рубец на матке.

Полноценное заживление рассеченной стенки матки является основной проблемой повторной операции кесарева сечения [4]. При этом происходит значительное улучшение исхода беременности для матери, а также нормализация состояния плода.

При удовлетворительном состоянии нижнего сегмента реже отмечается:

- угроза прерывания беременности,
- аномалии прикрепления плаценты,

- неправильные положения и предлежания плода,
- хроническая гипоксия и гипотрофия плода [5].

В работах убедительно показано, что на процесс заживления рассеченной стенки матки влияет:

- состояние организма беременной перед родами,
- характер микрофлоры гениталий,
- продолжительность безводного промежутка,
- локализация разреза и методика ушивания,
- качество и вид шовного материала,
- продолжительность оперативного вмешательства,
- степень кровопотери и адекватность восполнения и др.

В экспериментальном роддоме г. Тбилиси на протяжении почти 15 лет при проведении операции кесарева сечения используется оригинальный метод прошивания передней стенки матки и перитонизации, который, как показали результаты исследований, вызывает полную герметизацию раны, надежный гемостаз и заметно снижает риск послеоперационных осложнений.

Мы задались целью изучить отдаленные результаты операции кесарева сечения, проведенной по модифицированной методике, предложенной А. Коридзе [6].

Обследовано 64 женщин, перенесших операцию кесарева сечения по вышеуказанной методике.

Исследованные пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 45 пациенток (70,31%), которым операция кесарева сечения была произведена однократно, а во II группу вошли 19 (29, 68%) женщин, которым кесарево сечение было проведено два раза.

Анализ катamnестических данных выявил, что:

- 99% пациентов не жалуются на боли в области малого таза. Не наблюдаются послеоперационные спайки,
- ни одна пациентка не обращалась в клинику с жалобами, характерными для эндометриоза,
- ни в одном случае не были зафиксированы грыжа, бесплодие и воспаление половых органов. 12 пациенток забеременели через 1,5 года после операции, 5 – через год, 2 – через 6 месяцев,
- эхоспоническими исследованиями установлено, что анатомия связок не изменена и, следовательно, не выявлена аномалия положения матки.

С целью оценки состояния рубца на матке у женщин, перенесших операцию кесарева сечения, применялось ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки [2, 3].

Метод позволяет оценить толщину нижнего сегмента матки, эхоструктуру миометрия и непрерывность контура передней стенки матки.

Ультразвуковое исследование пациентов нами осуществлялось с помощью прибора “Sonoace 6000” фирмы “Medison”, посредством 3,5 мГ/г частотного трансабдоминального датчика.

Исследование начинали с продольного сканирования, при котором определяли форму нижнего сегмента (конусовидная или У-образная).

Перемещение датчика на 6-7 см в латеральные отделы позволяло измерить толщину нижнего сегмента по длине разреза матки.

Особое внимание уделяли непрерывности переднего контура матки и описанию эхоструктуры всего нижнего сегмента.

Нормальная У-образная форма нижнего сегмента матки установлена у 56 (87,5%) обследованных пациенток, а у 8 (12,5%) – форма нижнего отдела матки оказалась конусовидной.

Непрерывный передний контур матки отмечен у всех пациенток с полноценной зоной предыдущего разреза на матке.

Ряд авторов [1] считает, что эхографически определяемая толщина полноценного нижнего сегмента матки составляет не менее 4-5 мм.

Почти у всех женщин с полноценным миометрием в зоне бывшего разреза нами была установлена однородная эхоструктура.

На основании анализа вышеперечисленных отдаленных показателей можно считать, что после проведения операции кесарева сечения по предложенной модификации толщина рубца остается нормальной, а рубец – полноценный. Соответственно, последующие роды допустимы через естественные родовые пути.

Вместе с тем необходимо отметить, что основным методом оценки состояния поперечного рубца у женщин после кесарева сечения считается эхографический метод, что необходимо учитывать при выработке метода родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев В.А., Стрижаков А.Н., Железнов Б.И. Акуш. и гин., 1998, 8, 44-49.
2. Лозутова Л.С. Оптимизация кесарева сечения: медицинские и социальные аспекты. Дисс. д-ра мед. наук, М., 1996.
3. Сенчакова Т.Н. Отсроченные осложнения кесарева сечения. Дисс. канд. мед. наук, М., 1997.
4. Серов В.И., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. 1997, М., ООО “Медицинское информационное агентство”.
5. Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Акуш. и гин., 1991, 4, 13-18.
6. Stark M., Shavkin J., Kupfersretuin C. et al. Int. J. Gynecol. Obstet., 1995, 48, 3, 273-276.
7. Koridze A.Sh. Annals Biomedical Res. and Educ., 2004, 4, 3, 159-160.

საკეისრო კვეთის მოდიფიცირებული მეთოდი და სავსილოსნოს ნაწიბურის მდგომარეობის განსაზღვრა

ნ. ჩერქეზიშვილი, ა. ქორიძე, ღ. ქორიძე, ი. მუხაძე, დ. ჯინჭარაძე

პ. შოთაძის სახელმწიფო თბილისის სამედიცინო აკადემია

რეზიუმე

მოცემულ სტატიაში მოყვანილია 64 ქალის შორეული შედეგების ანალიზი (მომდევნო 3 წლის განმავლობაში), რომელთაც ჩაუტარდათ საკეისრო კვეთის ოპერაცია ა. ქორიძის მიერ შემოთავაზებული მეთოდით.

გამოკვლეული პაციენტები დაყოფილი იყვნენ ორ ჯგუფად. I ჯგუფში შეყვანილია 45 ქალი, რომელთაც საკეისრო კვეთის ოპერაცია ჩატარდათ პირველად, ხოლო II ჯგუფში – 19 ქალი, რომელთაც ორჯერ გაუკეთდათ საკეისრო კვეთის ოპერაცია (მათგან 12 დაორსულდა ოპერაციიდან 1,5 წლის შემდეგ, 5 – ერთ წელიწადში, ხოლო 2 – 6 თვის შემდეგ).

საშილოსნოზე არსებული ნაწიბურის შეხორცების სრულფასოვნობის შეფასების მიზნით ყველა პაციენტს ჩატარდა ქვემო სეგმენტის ულტრაბგერითი კვლევა. განისაზღვრა მისი კედლის სისქე, მომეტრიუმის ექოსტრუქტურა და საშილოსნოს წინა კედელზე არსებული კონტურის სწორხაზოვნობა. გამოკვლევა განხორციელდა ფირმა „Medison“-ის „Sonoace 6000“ ხელსაწყოთა საშუალებით, რომლის ტრანსაბდომინალური გადამწოდის სიხშირე შეადგენდა 3,5 მგ/კ-ს.

კვლევის შედეგების განხილვიდან გამომდინარეობს, რომ მოწოდებული მოდიფიცირებული მეთოდით საკეისრო კვეთის ოპერაციის წარმოების შემდეგ ნაწიბურის სისქე რჩება უცვლელი, ხოლო თვით ნაწიბური – სრულფასოვანი. შესაბამისად, მომდევნო მშობიარობა დასაშვებია ბუნებრივი სამშობიარო გზების საშუალებით.

THE MODIFIED METHOD OF CESAREAN SECTION AND DETERMINATION OF THE CICATRIX POSITION ON THE UTERUS

N. Cherkezishvili, A. Koridze, L. Koridze, I. Mukhadze, D. Jincharadze

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

The analysis of follow-up results obtained in 64 women who were subjected to Cesarean section operation using the method offered by A. Koridze is described. The examined patients were divided into two groups: the I group – 45 women who had been first operated on Cesarean section and the II group – 19 women who had been twice operated on Cesarean section (among them 12 women became pregnant after 1,5 years, 5 – after 3 years and 2 – after 6 months of the operation). For the evaluation of the position of the cicatrix on the uterus, all patients were subjected to ultrasonographic study of the lower segment. The thickness of its wall and echo-structure of the myometrium were determined.

The research was carried out using the equipment “Sonoace 6000” of the firm “Medison” with 3.5 mg/g frequency of transabdominal transmitter.

According to the analysis of received results the operation of Cesarean section carried on by means of offered modified method the thickness of cicatrix remains normal while the cicatrix itself is perfect. Therefore, the following childbirth is acceptably by natural way.

CHANGES IN ER BETA VERSUS ER ALPHA IN SHORT-TERM STUDIES OF ANTI-ESTROGEN THERAPIES OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

G. Dzagnidze, J.Fr. Robertson¹, I. Ellis², A. Green³, H. Zhang³, V. Speirs³,
A.M. Shaaban⁴, S. Garnett⁵, J. Lindemann⁶

¹National Oncology Center, Tbilisi, Georgia; ²Division of Breast Surgery, Nottingham City Hospital, University of Nottingham, Nottingham, UK; ³Division of Pathology, School of Molecular Medical Sciences, University of Nottingham and Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK; ⁴Leeds Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, Leeds, UK; ⁵St James's Institute of Oncology, St James's University Hospital, Leeds, UK; ⁶Astra Zeneca Pharmaceuticals, Alderley Edge, UK

Accepted 20.12.2008

Changes in ER beta or ER beta 2 did not correlate with Fulvestrant dose (50 mg, 125 mg, or 250 mg) or other variables that have previously been shown to be related to fulvestrant activity (ER expression, PgR expression, or Ki67 LI).

This study does not support the investigation of ER beta or ER beta 2 as markers of the biological activity of high dose Fulvestrant (500 mg/month) in trials such as FIRST (Faslodex first line study comparing endocrine treatments) and CONFIRM (Comparison of Fulvestrant in Recurrent or Metastatic breast cancer).

Key words: ER beta, Fulvestrant, estrogen receptor, breast cancer, endocrine therapy

Estrogen Receptor (ER) has a crucial role in normal breast development and is expressed in the most common breast cancer subtypes. Importantly, its expression is very highly predictive for response to endocrine therapy [6].

Estrogen receptors are the members of the nuclear receptor superfamily that mediate the pleiotropic effects of the steroid hormone estrogen in a diverse range of developmental and physiological processes. Although estrogens are important physiological regulators in the reproductive system, in bone metabolism, and in the maintenance of the cardiovascular and central nervous systems, pathologically they have also been associated with an increased risk for breast and endometrial cancer. Consequently, estrogen receptors have been found to be essential in the initiation and development of most of

these cancers. Current endocrine therapies for ER-positive breast cancers are primarily designed to target either estrogen or ER levels and/or activity.

ER was cloned nearly two decades ago and was believed to be the only ER for many years, but in 1996 a second ER subtype, estrogen receptor beta was identified. Both receptors belong to the family of ligand-activated nuclear transcription factors and share a high degree of homology in their DNA binding domains. However, they differ considerably in their N-terminal regions, which contain the ligand-independent transcription activation function, AF1. These differences suggest that ER α and ER β could have distinct functions in the terms of gene regulation and may contribute to the selective action of oestradiol in different target tissues. There is the evidence from *in vitro* studies to suggest that imbalanced ER α /ER β expression may be a feature of oestrogen-dependent tumour progression and that ER β has a key role in providing protection against ER α -induced hyperproliferation. It has also been suggested that ER β may be a dominant regulator of oestrogen signaling as it causes a dose-dependent reduction in ER α -mediated transcription when co-expressed with ER α . ER alpha is a well-established prognostic marker in breast cancer. The clinical importance of ER beta in the management of breast cancer remains to be defined [7]. There are five known ER beta isoforms and studies investigating the potential role of ER beta in breast cancer have yielded discrepant results. Since its discovery in 1996, progress in understanding the potential role of estrogen receptor β (ER β) in the clinical management of breast cancer has been hindered by the publication of contradictory data from studies that used small numbers of cases, relied on poorly validated primary antibodies, or failed to account for the contribution of the five known ER β isoforms.

Approximately 75% of breast tumors in postmenopausal women are estrogen receptor (ER)-positive and/or progesterone receptor (PgR)-positive and these patients are therefore the candidates for endocrine treatment. Tamoxifen was the mainstay of endocrine treatment for these patients for many years, but recently the third-generation of aromatase inhibitors (AIs) have started to be used ahead of Tamoxifen in the first-line advanced and adjuvant settings because of their superior efficacy and tolerability profiles. Tamoxifen continues to be commonly used, but many clinicians use it further down the treatment sequence. Despite these changes in clinical practice, most patients with advanced breast cancer ultimately experience a relapse or disease progression following endocrine treatment. As a result there is a need for new, non-cross-resistant, well-tolerated agents that can be integrated into the endocrine treatment sequence.

New hormonal therapies with novel mechanisms of action that are not cross-resistant with the existing treatments make important additions to the repertoire of treatments for breast cancer. This enables additional endocrine agents to be used sequentially with the aim of extending the effective duration of well-tolerated treatment [3].

Fulvestrant is a new type of endocrine treatment – an ER antagonist with a novel mode of action. Fulvestrant disrupts ER dimerization and nuclear localization, completely blocking ER-mediated transcriptional activity and accelerating receptor degradation [8]. Consequently, Fulvestrant also blocks the activity of oestrogen-regulated genes associated with breast tumour progression, invasion, metastasis and angiogenesis. The antitumour effects of Fulvestrant have been demonstrated both in preclinical studies and in clinical trials, using a number of prognostic and predictive markers. This new type of

endocrine therapy has no oestrogen agonist effects, and lacks cross-resistance with other antioestrogens. Antioestrogens with novel mechanisms of action such as Fulvestrant represent a valuable second-line treatment option for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer, who have progressed on prior Tamoxifen therapy. Fulvestrant and other new endocrine therapies may also provide opportunities for a longer treatment period with well-tolerated endocrine therapy before the need for cytotoxic chemotherapy.

On binding to the ER, Fulvestrant induces a rapid and dose-dependent degradation of ER alpha and concomitant decreases in progesterone receptor (PgR) levels and Ki67 labeling index (LI) with doses up to 250 mg (Figure 1) [2, 4].

The action of Fulvestrant on ER beta is currently unknown and has been investigated in relation to other clinically important biomarkers (ER alpha, PgR, and Ki67 LI) in this study of postmenopausal women with primary breast cancer.

MATERIAL AND METHODS

Patients

This randomized, multicenter, partially blinded study included 200 postmenopausal patients with previously untreated breast tumors (stages T1-T3) that were either ER+ or ER unknown at entry to the trial.

Patients had to be fit for surgery within one month and have a tumor large enough to provide sufficient biopsy samples.

Patients were not eligible for the study if they had evidence of metastatic disease or had received any prior treatment for their tumor.

Study design and treatments

Patients with histologically proven primary breast cancer were randomized to receive a single intramuscular dose of Fulvestrant (50 mg [n = 39], 125 mg [n = 38], or 250 mg [n = 44]), continuous daily Tamoxifen for 14-21 days (20 mg/day [n = 36]), or matching Tamoxifen placebo (n = 43) for 14-21 days prior to tumor resection surgery (Figure 2).

The administration of Tamoxifen and Tamoxifen placebo was double blind, and the administration of Fulvestrant (at one of three doses) was open.

Patients were scheduled for tumor resection surgery with curative intent between day 15 and day 22 after the start of treatment.

The Tru-cut/core biopsy taken at first clinical attendance for diagnostic purposes was used as the pre-randomization tumor sample. The post-treatment specimen was obtained at definitive surgical resection.

All of the tissue samples were fixed in 3.7% formalin immediately after removal, then embedded in paraffin wax for sectioning and subsequent analysis of biologic markers.

Assessments

The effects of anti-estrogen therapy on the levels of ER beta and ER beta 2 expression, and the relationship between these effects and changes in ER alpha, PgR, and Ki67 LI were investigated.

ER beta1 (14c8; 1:100; Abcam Ltd, Cambridge, UK) and ER beta 2 (57/3; 1:10 overnight at 4°C; Serotec, Oxford, UK) were assessed on sections of the pre- and post-

treatment tissue specimens using standard immunohistochemical techniques as previously described [1, 5].

ER alpha expression was assessed on sections of the pre and post- treatment tissue specimens using the rat antihuman ER alpha antibody (clone H222) supplied in the ER-ICA kit by Abbot Laboratories. PgR expression was assessed using the primary anti-PgR antibody (Clone KD68) supplied by Abbot laboratories in the PgR-ICA kit [8].

Effects on ER (alpha and beta) and PgR were determined by immunohistochemistry using the H-score method of receptor analysis, which includes an assessment of both the intensity of staining and the percentage of positively stained tumor nuclei [8]. Receptor levels were expressed as mean percentage change from baseline H-score.

As described previously, Ki67 expression was assessed using the MIB -1 anti Ki67 antibody supplied by Coulter Electronics (Luton, United Kingdom). The Ki67 LI (percentage of positively stained tumor nuclei) was determined and expressed as median percentage change from baseline.

RESULTS AND DISCUSSION

There was no overall treatment effect following placebo or anti-estrogen therapy on ER beta H-score ($p = 0.8537$; Table 1) or ER beta 2 H-score ($p = 0.5494$; Table 2).

Table 1

ER beta 1 H-score

	Placebo	Fulvestrant 50 mg	Fulvestrant 125 mg	Fulvestrant 250 mg	Tamoxifen 20 mg
N	26	31	31	22	22
Pre-treatment mean	58.0	54.8	54.6	60.1	57.6
Change (post-treatment)*	+29.7%	+34.8%	+42.8%	+15.5%	+29.8%
Overall treatment effect	$p = 0.8537$				

*Calculated as mean change from baseline expressed as a percentage of the baseline mean value (mean used due to data being normally distributed)

Table 2

ER beta 2 H-score

	Placebo	Fulvestrant 50 mg	Fulvestrant 125 mg	Fulvestrant 250 mg	Tamoxifen 20 mg
N	28	31	27	21	21
Pre-treatment mean	57.4	51.5	61.8	55.2	63.0
Change (post-treatment)*	+64.2%	+87.9%	+82.9%	+97.4%	+98.1%
Overall treatment effect	$p = 0.5494$				

*Calculated as mean change from baseline expressed as a percentage of the baseline mean value (mean used due to data being normally distributed)

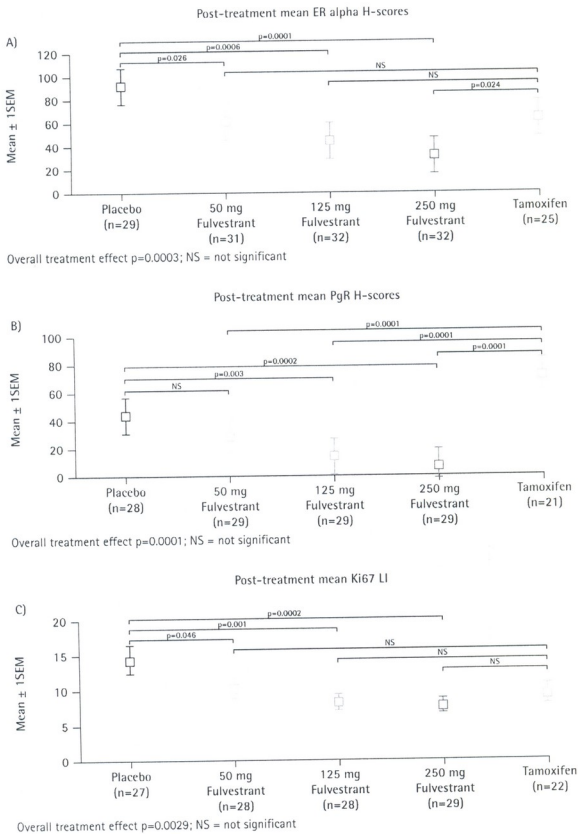


Figure 1. Fulvestrant produces dose-dependent reductions in ER alpha expression, PgR expression, and Ki67 LI.⁴

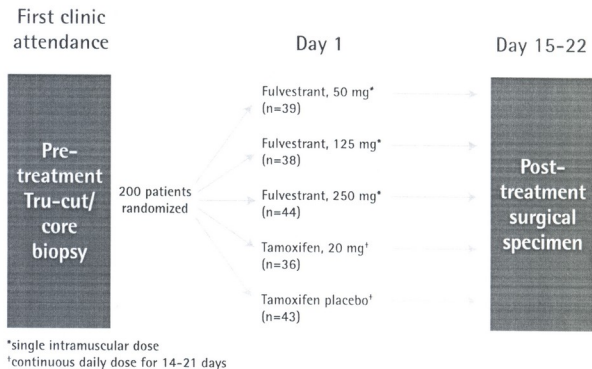


Figure 2. Study design

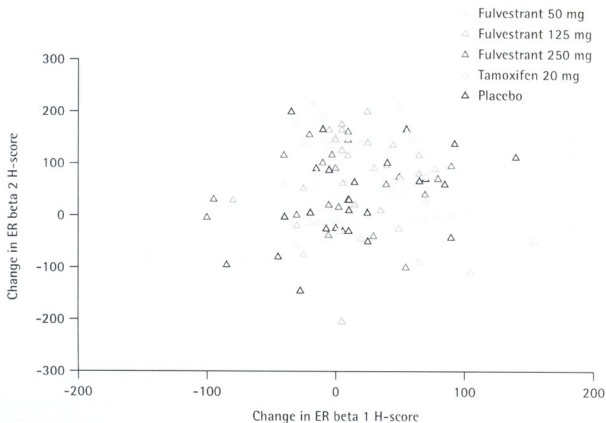


Figure 3. Scatter plot of absolute change in ER beta 1 H-score versus absolute change in ER beta 2 H-score.

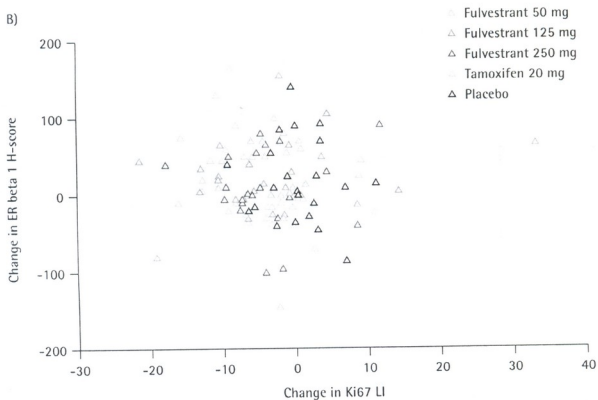


Figure 4. Scatter plot of absolute change in ER beta 1 H-score versus a) absolute change in ER alpha H-score, and b) absolute change in Ki67 LI.

No correlation was observed between changes in ER beta H-score and changes in ER beta 2 H-score (Figure 3).

Overall, no correlations were observed between either ER beta or ER beta 2 and ER alpha, pGR, or Ki67 LI (see Figure 4 as an example)

This trial investigated the effect of a single Fulvestrant 250 mg i.m. dose on hormone receptors and an anti-proliferation marker in postmenopausal women with ER-positive primary breast cancer. At the time of surgery, within 15-22 days after Fulvestrant administration, no significant differences in ER beta1 and Er beta 2 levels in breast tumour tissue were observed. The short duration of the present study may also have contributed to the lack of observed biological effects of Fulvestrant in this setting, although the timeframes are in line with those used in the earlier study of Fulvestrant in postmenopausal women, where down regulation of these markers was apparent.

Overall, there are few published clinical trial data on the biological effects of endocrine therapy specifically on ER beta changes. Current and future clinical trials will help to determine the predictive value ER beta and its co-activator/co repressor proteins for efficacy of different endocrine therapy in breast cancer treatment.

REFERENCES

1. Green A.R. et al. Histopathology, 2008, in press.
2. De Friend D.J. et al. Cancer Res., 1994, 54, 408-414.
3. Howell A. Endocr. Relat. Cancer, 2006, 13, 689-706.
4. Robertson J.F. et al. Cancer Res., 2001, 61, 6739-6746.
5. Shaaban A.M. et al. Clin. Cancer Res., 2008, 14, 5228-5235.
6. Shao W., Brown M. Breast Cancer Res., 2004, 6, 39-52.
7. Speirs V. et al. J. Clin. Oncol., 2008, Nov 10 [pub. ahead of print].
8. Wakeling A.E. Endocr. Relat. Cancer, 2000, 7, 17-28.

ER ბეტას ცვლილებები ER ალფასთან უპარაბოთი ქაქუს კიბოს ანტიმეტროპანური მკურნალობისას ხანმოკლე კვლევების დროს პოსტმენოპაუზურ ქალებში

ვ. ძაგნიძე, ჯ. რობერტსონი¹, ი. ელისი², ე. გრინი³, ჰ. ტანგი³,
ვ. სპირსი³, ა.მ. შაბანი⁴, ს. გარნეტი⁵, ჯ. ლინდემანი⁶

¹ ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო; ² ტორაკალური ქირურგიის განყოფილება, ნოტინგემ სიტი ჰოსპიტალი, ნოტინგემის უნივერსიტეტი, ნოტინგემი, დიდი ბრიტანეთი; ³ პათოლოგიის განყოფილება, მოლეკულური მედიცინის მეცნიერებათა სკოლა, ნოტინგემის უნივერსიტეტი და ნოტინგემის უნივერსიტეტის საავადმყოფოთა NHS ფონდი, ნოტინგემი, დიდი ბრიტანეთი; ⁴ მოლეკულური მედიცინის ლიდის ინსტიტუტი, ლიდის უნივერსიტეტი, ლიდსი, დიდი ბრიტანეთი; ⁵ წმ. ჯეიმსის სახელობის ონკოლოგიის ინსტიტუტი, წმ. ჯეიმსის უნივერსიტეტის ჰოსპიტალი, ლიდსი, დიდი ბრიტანეთი; ⁶ ასტრა ზენეკა ფარმასიუტიკალს, ოლდერლი ეჯ, დიდი ბრიტანეთი

რეზიუმე

ER ბეტა 1 და ER ბეტა 2 ცვლილებები არ უკავშირდება ფულვესტრანტის დოზას (50 მგ, 125 მგ ან 250 მგ), ასევე სხვა ცვლილებებს, რომლებიც

დაკავშირებული იყო ფულვესტრანტის მოქმედებასთან წინა კვლევებში (ER ექსპრესია, PgR ან Ki67LI ექსპრესია).

ჩვენი კვლევა რეკომენდაციას არ აძლევს ER ბეტა 1 და ER ბეტა 2 შემდგომ შესწავლას, როგორც ფულვესტრანტის მაღალი დოზის (500 მგ/თვე) ბიოლოგიური მოქმედების მარკერებისა ისეთ ცდებში, როგორიცაა FIRST (ფასლოდექსით პირველი ხაზის სხვადასხვა ენდოკრინული მკურნალობის ურთიერთშედარება) და CONFIRM (რეციდივული და მეტასტაზური ტუპუს კიბოს ფულვესტრანტით მკურნალობის შედარებითი შეფასება).

ИЗМЕНЕНИЯ ER БЕТА ПО СРАВНИЕНИЮ С ER АЛЬФА В КРАТКОСРОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИ АНТИЭСТРОГЕННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

Г. Дзагнидзе, Дж. Робертсон¹, И. Эллис², Э. Грин³, Г. Цанг³, В. Спирс³, А.М. Шабан⁴, С. Гарнет⁵, Дж. Линдеман⁶

¹ Национальный онкологический центр, Тбилиси, Грузия; ² Отделение торакальной хирургии, госпиталь Ноттингем Сити, Ноттингемский университет, Ноттингем, Англия; ³ Отделение патологии, Школа молекулярных медицинских наук, Ноттингемский университет и NHS фонд больниц Ноттингемского университета, Ноттингем, Англия; ⁴ Лидсовский Институт молекулярной медицины, Лидсовский Университет, Лидс, Англия; ⁵ Институт онкологии им. св. Джеймса, больница Университета им. св. Джеймса, Лидс, Англия; ⁶ Астра Зенека Фармасьютикалс, Олдерли Едж, Англия

РЕЗЮМЕ

Изменения ER бета 1 или ER 2 бета не коррелировали с дозой фулвестранта (50 мг, 125 мг или 250 мг) или с другими изменениями, связанными с воздействием фулвестранта, обнаруженными в предыдущих исследованиях (экспрессия ER, экспрессия PgR или Ki67LI).

Данное исследование не поддерживает дальнейшее изучение ER бета 1 или ER бета 2 как биологических маркеров при воздействии высокой дозы фулвестранта (500 мг/месяц) в таких опытах как FIRST (сравнительное исследование эндокринного лечения рака молочной железы с использованием фаслодекса в первой линии) и CONFIRM (сравнение действия фулвестранта при рецидивном или метастазированном раке молочной железы).

Mn-ATP-ისა და Mg^{2+} -ით რეგულაციის მექანიზმი

ვ. ჭკადუა, ლ. შიოშვილი, ნ. კვიციანიძე

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 15.01.2009

ბუბუშვილებში ნანახი Mn-ATP-ისა და მნიშვნელოვანი ფერმენტული სისტემაა, რომელიც შესაძლოა ახორციელებს Mn^{2+} -ის ტრანსპორტს და, აქედან გამომდინარე, მონაწილეობს ამ მიკროელემენტის უჯრედული კონცენტრაციის დონის რეგულაციის მექანიზმში. აღნიშნული ფერმენტული სისტემის მოლეკულური მექანიზმის გაშიფვრის ერთ-ერთი საკითხია Mg^{2+} -ით რეგულაციის შესწავლა. კვლევამ აჩვენა, რომ Mg^{2+} წარმოადგენს ორმაგი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორს, დაბალი კონცენტრაციისას ააქტიურებს ფერმენტულ სისტემას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციის ფარგალში ინიჰიბირებს მას.

საკვანძო სიტყვები: Mn-ATP-ისა, ორვალენტური იონები, ფერმენტული კინეტიკა

Mn^{2+} ყველა ცოცხალი ორგანიზმისთვის მნიშვნელოვან მიკროელემენტს წარმოადგენს, მაგრამ, ამავდროულად, მისი მაღალი კონცენტრაცია ტოქსიკურია. აქედან გამომდინარე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება უჯრედში მისი კონცენტრაციის დონის მუდმივობის შენარჩუნებას. ეს შესაძლებელია იმ სატრანსპორტო სისტემებით, რომლებიც ლოკალიზებულია მემბრანაში და უზრუნველყოფს ამ მიკროელემენტის გადატანას მემბრანის გავლით. თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის ფრაქციებში ნანახი იქნა Mn^{2+} -ით განპირობებული Mg-ATP-ის აქტიურობის ცვლილება. ეს ფერმენტული სისტემა, შესაძლოა, ახორციელებდეს Mn^{2+} -ის ტრანსპორტს. ამრიგად, Mn^{2+} -ის კონცენტრაციის დონის რეგულაციის მექანიზმის უკეთ გაგების მიზნით, მნიშვნელოვანია აღნიშნული ფერმენტული სისტემის მოლეკულური მექანიზმის და თვისებების შესწავლა. ამ ფერმენტული სისტემის მოლეკულური მექანიზმის კვლევის ერთ-ერთ საკითხს წარმოადგენს აღნიშნულ ფერმენტულ სისტემაზე Mg^{2+} -ის ზეგავლენის შესწავლა. სწორედ ამ საკითხის გარკვევას ეძღვნება ეს ნაშრომი.

მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან დიფუ-

რენცირებული ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანების (1,2-0,9 M) [7] მიკროსომული (0,32 M) ფრაქციები [3]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [5], ხოლო არარორგანული ფოსფორი მოდიფიცირებულია ფისკე-სუბაროუს მეთოდით [1].

ATP-ასურ აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლისას გამოყოფილი არარორგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში. Mn-ATP-ასური აქტიურობა ისაზღვრებოდა უშუალოდ Mn^{2+} ის დამატებით გამოწვეული Mg-ATP-ასური აქტიურობის ცვლილებით. ამრიგად, Mn-ATP-ასური 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.

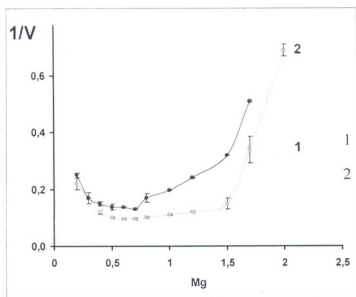
თავისუფალი ATP, Mg^{2+} , Mn^{2+} , Mn-ATP და Mg-ATP კონცენტრაციის განსაზღვრა ხორციელდებოდა Mn-ATP და Mg-ATP კომპლექსების დისოციაციის კონსტანტების მნიშვნელობების გათვალისწინებით: Mg-ATP-თვის - $K_d = 0,0603$ mM, Mn-ATP-თვის $K_d = 0,0166$ mM [2].

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

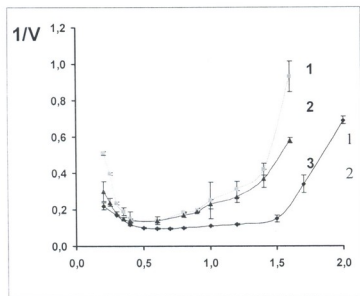
შედეგები და ამით განხილვა

Mn-ATP-ასის Mg^{2+} -ით რეგულაციის მექანიზმის გასარკვევად შევისწავლეთ ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე $1/V = f(Mg^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში სუბსტრატის, MgATP-ის კომპლექსის დაბალი (სურ. 1.1) და მაღალი (სურ. 1.2) კონცენტრაციისას. სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო: $[MgATP] = 0,8$ mM, 17 nM $< [MnATP] < 140$ nM, $0,2$ mM $< [Mg^{2+}] < 1,7$ mM, $0,24$ mM $< [ATP] < 0,028$ mM (სურ. 1.1) და $[MgATP] = 1,5$ mM, 27 nM $< [MnATP] < 270$ nM, $0,2$ mM $< [Mg^{2+}] < 2$ mM, $0,45$ mM $< [ATP] < 0,045$ mM (სურ. 1.2), ორივე შემთხვევაში Mn^{2+} -ის კონცენტრაცია ერთნაირი იყო - $[Mn^{2+}] = 10$ nM. სურათიდან 1 ჩანს, რომ Mg^{2+} -ის დაბალი კონცენტრაციებისას $[Mg^{2+}] < 0,4$ mM ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაციას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციისას $[Mg^{2+}] > 0,8$ mM (სურ. 1.1) და $[Mg^{2+}] > 1,5$ mM (სურ. 1.2) - ფერმენტული სისტემის ინჰიბიციას. ამრიგად, შეიძლება ითქვას, რომ Mg^{2+} წარმოადგენს ორმაგი ეფექტის მოდიფიკატორს. სუბსტრატის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში (სურ. 1.2) Mg^{2+} -ის საკმაოდ დიდ კონცენტრაციულ ფარგალში $0,5$ mM $< [Mg^{2+}] < 1,5$ mM შეინიშნება პლატო, რომელიც არ მიიღება სუბსტრატის დაბალი კონცენტრაციებისას (სურ. 1.1). ეს ადგილი ასახსნელია ფერმენტული სისტემის დიმერული ბუნებიდან გამომდინარე. Mg^{2+} -ს შეუძლია დაიკავოს სუბსტრატის (MgATP-ის კომპლექსის) დამაკავშირებელი უბანი. ამიტომ, თუ ფერმენტის ერთი სუბერთეული ფოს-

ფორილირებულია, სუბსტრატის მაღალი კონცენტრაციისას Mg^{2+} ვერ უწყევს კონკურენციას $MgATP$ -ს და ამიტომ მისი მოდიფიკატორული ეფექტი არ ვლინდება. სუბსტრატის დაბალი კონცენტრაციისას კი ადვილად უკავშირდება ფერმენტულ სისტემას და ავლენს თავის ინჰიბიტორულ ბუნებას. სურათიდან 1 ჩანს, რომ სუბსტრატის როგორც მაღალი, ისე დაბალი კონცენტრაციისას Mg^{2+} -ის მაღალი კონცენტრაციის ფარგალში $[Mg^{2+}] > 1,5 \text{ mM}$ ადვილი აქვს $1/V = f(Mg^{2+})$ ფუნქციის სწორხაზოვნობას. მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემის კინეტიკური ანალიზის მეთოდიდან გამოდინარე, ეს აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რომ ითქვას, Mg^{2+} -ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის (m) განკუთვნილი რიცხვი უტოლდება ერთს ($m = 1$).



სურათი 1. ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე $1/V = f(Mg^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. $[MgATP] = 0,8 \text{ mM}$, $17 \text{ nM} < [MnATP] < 140 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 1,7 \text{ mM}$, $0,24 \text{ mM} < [ATP] < 0,028 \text{ mM}$ (სურ. 1.1) $[MgATP] = 1,5 \text{ mM}$, $27 \text{ nM} < [MnATP] < 270 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 2 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,045 \text{ mM}$ (სურ. 1.2), $[Mn^{2+}] = 10 \text{ nM}$.



სურათი 2. ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Mn^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციებისას. $3,4 \text{ nM} < [MnATP] < 27 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 1,6 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,056 \text{ mM}$ $[Mn^{2+}] = 1 \text{ nM}$ (სურ. 2.1), $16 \text{ nM} < [MnATP] < 150 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 1,6 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,056 \text{ mM}$ $[Mn^{2+}] = 50 \text{ nM}$ (სურ. 2.2), $27 \text{ nM} < [MnATP] < 270 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 2 \text{ mM}$, $0,045 \text{ mM} < [ATP] < 0,045 \text{ mM}$ $[Mn^{2+}] = 10 \text{ nM}$ (სურ. 2.3), $[MgATP] = 1,5 \text{ mM}$.

სურათზე 2 წარმოდგენილია ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Mn^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული

კონცენტრაციების შემთხვევაში $[Mn^{2+}] = 1 \text{ nM}$ (სურ. 2.1), $[Mn^{2+}] = 50 \text{ nM}$ (სურ. 2.2), $[Mn^{2+}] = 10 \text{ nM}$ (სურ. 2.3). სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო: $3,4 \text{ nM} < [MnATP] < 27 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 1,6 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,056 \text{ mM}$ (სურ. 2.1), $16 \text{ nM} < [MnATP] < 150 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 1,6 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,056 \text{ mM}$ (სურ. 2.2), $27 \text{ nM} < [MnATP] < 270 \text{ nM}$, $0,2 \text{ mM} < [Mg^{2+}] < 2 \text{ mM}$, $0,45 \text{ mM} < [ATP] < 0,045 \text{ mM}$ (სურ. 2.3). ყველა შემთხვევაში აღებული იყო სუბსტრატის მაღალი კონცენტრაცია $[MgATP] = 1,5 \text{ mM}$. სურათიდან 2 ნათლად ჩანს, რომ Mn^{2+} -ის კონცენტრაციის ცვლილება არ იწვევს სურათზე 1.2 გამოსახული $1/V = f(Mg^{2+})$ ფუნქციის ფორმის ცვლილებას. სამივე შემთხვევაში არგუმენტის დაბალი მნიშვნელობისას $[Mg^{2+}] < 0,4 \text{ mM}$ აღილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაციას, მაღალი მნიშვნელობისას – ინჰიბიციას $[Mg^{2+}] > 1,5 \text{ mM}$, სამივე შემთხვევაში მიიღება პლატო და არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობისას $1/V = f(Mg^{2+})$ ფუნქცია სწორხაზოვანია. ამრიგად, შეიძლება ითქვას, რომ Mg^{2+} წარმოადგენს ორმაგი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორს, დაბალი კონცენტრაციისას ააქტივებს ფერმენტულ სისტემას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციის ფარგალში ინჰიბირებს მას და მისი, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი უტოლდება 1-ს.

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. of Sciences, Biol.Ser., 2007, 4, 211-215.
7. Wittaker R. Handbook of Neurochemistry, Plenum Press, New York, 1962.

РЕГУЛЯЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ Mn-АТФазы Mg^{2+} -ем

Г. Чкадуа, Л. Шиошвили, Н. Квицинадзе

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Предполагают, что, найденная у млекопитающих Mn-АТФазы осуществляет транспорт Mn^{2+} и участвует в механизме урегулирования концентрации иона в клетке. Для расшифровки молекулярного механизма действия данного фермента одним из глобальных вопросов является изучение регуляции Mg^{2+} -ем. Исследования показали, что Mg^{2+} представляет собой модификатор двойного действия: в низких концентрациях – активирует ферментную систему, в высоких – ингибирует ее.

Mg^{2+} REGULATION MECHANISM OF Mn-ATPase

G. Chkadua, L. Shioshvili, N. Kvicinadze

I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

Mn-ATPase, founded in mammals is an important enzyme system, which performs the transportation of Mn^{2+} and thus participates in the regulatory mechanism of the cellular concentration of this microelement. One of the subjects of deciphering of molecular mechanism of this enzyme is the study of activation by Mg^{2+} . The study has shown that Mg^{2+} appears to be a modifier with dual effect, which activates system in low concentration and inhibits in high concentrations.

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОРФО-НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ТАЛАМУСА

К. Хуцишвили, Т. Бекая, И. Квачадзе, М. Пруидзе, А. Сурмава, Г. Бекая

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

Принята 20.01.2009

С целью выявления антиноцицептивного воздействия нейрхимических механизмов специфических и неспецифических таламических ядер на кору головного мозга (восходящее действие), а также на ядра тройничного нерва, ядра шва, гипоталамуса и на центральное серое вещество (нисходящее действие) в опытах на кошках регистрировали вызванную активность нейронов ноцицептивных структур; с использованием нейронантагонистов и нейроблокаторов проведен нейрофармакологический анализ. Выяснилось, что анальгетическое влияние центромедиального ядра таламуса носит адренэргический характер, влияние парафасцикулярного ядра – дофаминэргическое, ретикулярного ядра – ГАМКэргическое, а влияние специфических медиальных ядер таламуса – серотонинэргическое.

Ключевые слова: таламус, антиноцицепция, налоксон, миансерин, галлоперидол, адреноблокаторы, кошка

Растущий интерес к проблеме боли обусловлен ростом контингента людей, страдающих синдромом боли различного происхождения.

Исследователи – экспериментаторы в интересах требований практической медицины продолжают интенсивно искать причины боли и противоболевых реакций [1, 2, 5, 6, 10, 13]. Значительным направлением таких исканий является изучение центральных нейрхимических и нейрофизиологических механизмов, контролирующих интенсивность реакций организма в ответ на болевое раздражение [1, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12].

В 1969 году Рейнольдс [11] впервые показал, что центральное серое вещество (ЦСВ) обладает анальгетическим воздействием. Согласно последующим исследованиям, анальгезия и гипоанальгезия проявляются и при раздражении многих структур головного мозга [1, 5, 6, 7, 9], в том числе неспецифических и специфических ядер таламуса [1, 5, 6, 10, 12]. Была создана концепция об эндогенной анальгетической (антиноцицептивной) системе головного мозга [1-6, 13]. Затем было установлено, что механизмы боли и обезболивания в каждом конкретном

случае осуществляются выборочными и специфическими нейрохимическими (опиатные, катехоламинные, серотониновые и др.) и нейрофизиологическими механизмами [3, 4, 5, 7, 13, 14]. Контролирующие боль нейрохимические таламические механизмы не уточнены, т.к. антиноцицептивные зоны этой структуры идентифицированы сравнительно недавно [2, 5, 7]. Поэтому, в настоящей работе опираясь на экспериментальный материал, мы попытались выяснить нейрохимическую природу антиноцицептивного действия таламуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на кураризированных кошках (56) под легким хлоралозным наркозом (40-50 мг/кг интравенозно). До начала основных опытов в зубную пульпу животных имплантировали раздражающие электроды, выделяли нижний орбитальный нерв, макро, микроэлектроды и хемитроды стереотаксически вживляли в кору и подкорковые структуры головного мозга. Манипуляции проводили в стерильных условиях под глубоким эфирным наркозом. Обнаженные ткани пропитывались 2% раствором новокаина. Микроэлектроды представляли собой стеклянные капилляры (диаметр 0,5-1,0 мкм, сопротивление 5-6 мегом). Макроэлектроды служили дввоенные константановые проволоки диаметром 100-150 мкм. Глубинные повреждения достигались проведением через вживленные электроды постоянного тока (5-10 мА в течение 30 с), что затем давало возможность морфологически установить точную локализацию кончика вживленных электродов. По окончании эксперимента животных забивали интравенозным введением смертельной дозы нембутала.

В работе приведены статистически обработанные данные 210-и зарегистрированных нейронов.

Для нейрохимического анализа использовали морфин, налоксон (опиатный антагонист), фентоламин, пропранолол (адреноблокаторы), миансерин, парахлорфенилаланин (антагонисты серотонина), галлоперидол (антагонист дофамина), пикротоксин (антагонист гаммааминомаслянной кислоты). Различные дозы перечисленных веществ вводили интравенозно, интраперитонеально, путем микроинъекций (хемитродом), интравентрикулярно и аппликацией непосредственно на поверхность коры больших полушарий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты проводились следующим образом – из ядер тройничного нерва (ЯТН) и шва (ДЯШ), специфических и неспецифических ядер таламуса, гипоталамуса, коронарной извилины и II соматосенсорной зоны коры головного мозга внеклеточным отведением регистрировалась активация нейронов в ответ на болевую стимуляцию зубной пульпы и надпороговое раздражение и неболевое пороговое раздражение нижнего орбитального нерва. Из соматосенсорной коры регистрировалась также активность нейронов, одновременно реагирующих как на периферическое болевое раздражение, так и на стимуляцию специфического таламического ядра (VPM). На фоне вызванной активности ноцицептивных и конвергентных (нейроны реагирующие, как на болевое, так и на неболевое раздражение) нейронов.

Для выяснения того, каким путем осуществляется антиноцицептивное воздействие неспецифических ядер таламуса на ниже расположенные ноцицептивные структуры, электролитически было повреждено ЦСВ. Проведенные через 2 часа после повреждения ЦСВ опыты показали, что вызванная активность ноцицептивных нейронов ЯТН и ДЯШ значительно меньше была заторможена раздражением неспецифических ядер таламуса. На основании этих опытов можно думать, что, кроме прямого воздействия, таламические неспецифические ядра осуществляют свое тормозящее антиноцицептивное влияние на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ частично и посредством ЦСВ. Вместе с тем, дальнейшими экспериментами было выяснено, что осуществляемое через ЦСВ тормозящее влияние СМ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ имеет опиядную природу. Это было доказано путем использования нейрофармакологических веществ.

Только под влиянием налоксона (антагониста опиятных рецепторов) тормозящее влияние СМ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ значительно уменьшилось. Этого и следовало ожидать, поскольку хорошо известно, что главная анальгетическая структура ЦНС – ЦСВ – свое антиноцицептивное влияние осуществляет опиядным механизмом [1, 2, 4, 5, 9, 14].

В последующем, на фоне налоксона, введением аденоблокатора пропранолола полностью снялся тормозящий эффект СМ на неноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ. А это свидетельствует о том, что антиноцицептивное нисходящее влияние СМ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ опиядной природы, если оно реализуется посредством ЦСВ, и адренэргическое, если осуществляется прямыми путями.

Антиноцицептивное влияние РЯ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ также осуществляется опиядным механизмом, частично путем ЦСВ, а его прямое влияние является ГАМКэргическим, т.к. только после применения пикротоксина (антагониста ГАМК) блокируется его прямое нисходящее тормозящее антиноцицептивное воздействие.

Отдельно следует рассмотреть неспецифическое антиноцицептивное влияние таламуса на ноцицептивные нейроны гипоталамуса.

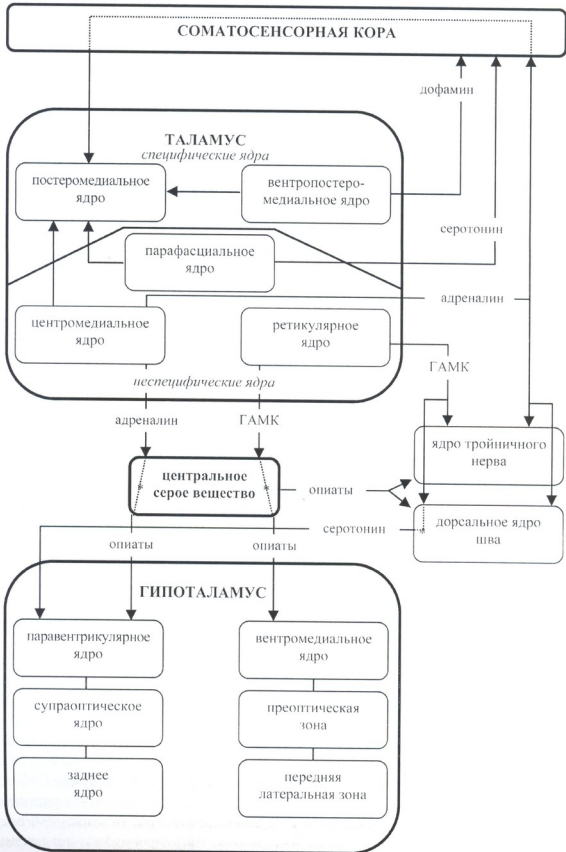
В ответ на болевое периферическое раздражение и стимуляцию ЯТН раздражением СМ и РЯ подавлялась вызванная активность ноцицептивных нейронов, расположенных во всех участках гипоталамуса, а те нейроны, чья активность на болевое раздражение (в ответ как на периферическое, так и ЯТН раздражение) подавлялась, на раздражение неспецифического ядра таламуса активировались тонически.

Для выяснения путей и механизмов антиноцицептивного действия неспецифических ядер таламуса на ноцицептивные нейроны гипоталамуса электролитически были повреждены ЦСВ и ДЯШ, а также был проведен нейрофармакологический анализ. Было выяснено следующее: раздражением СМ подавляется активность ноцицептивных нейронов заднего гипоталамуса, супраоптических и паравентрикулярных ядер, вызванная стимуляцией ЯТН.

Это тормозящее влияние значительно уменьшалось повреждением ЦСВ и ДЯШ. После проведения нейрофармакологических экспериментов с введением налоксона, пропранолола и миансерина (антагониста серотонина), было выяснено, что СМ подавляет ноцицептивные нейроны выше указанных участков гипоталамуса различными путями и механизмами: прямыми путями – адренэргическим механизмом, посредством ЦСВ – опиядным, а посредством ДЯШ – серотонинэргическим механизмом.

Схема 1

Нейрохимические взаимосвязи антиноцицептивных структур головного мозга



Раздражением РЯ были подавлены вентромедиальное ядро, преоптическая зона и передний латеральный участок гипоталамуса. Подавляющее действие ретикулярного ядра частично осуществляется через ЦСВ (повреждением ЦСВ уменьшился тормозящий эффект), в этом случае оно имеет опиятную природу. Что касается прямого влияния РЯ, оно оказалось ГАМКэргическим, поскольку при воздействии налоксона, миансерина и пропранолола его подавляющее влияние оставалось неизменным, а после использования пикротоксина тормозящий эффект РЯ был устранен.

Антиноцицептивное влияние неспецифических ядер таламуса – СМ и РЯ на гипоталамические участки при временном отключении коронарной извилины коры головного мозга (охлаждение хлортилом), свидетельствует о том, что этот эффект частично реализуется путем таламо-кортико-кортикофугальных (кортико-гипоталамических) проекций.

В других опытах было показано, что миансерин (антагонист серотонина) изолированно снимает тормозящее влияние специфического ядра таламуса -VPM, таким же образом на неспецифическое ядро таламуса – РР действует галлоперидол (антагонист дофамина). Т.о. можно утверждать, что антиноцицептивный эффект VPM серотонинэргической природы, а эффект РР осуществляется дофаминэргическим механизмом.

Полученные данные указывают на то, что расположенные в различных участках головного мозга структуры, регулирующие, контролирующие и обрабатывающие болевую информацию обладают специфической нейрхимической и морфологической организацией и характеризуются мультифункциональными особенностями.

Общая картина установленных нейрхимических взаимосвязей антиноцицептивных структур головного мозга представлена на схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М., Бершвили В.Г., Бегеладзе Л.А. Нейрофизиология, 1990, 22, 3, 381-387.
2. Бекая Г.Л., Абзианидзе Е. В., Мествиришвили Л.И., Сакварелидзе З.А., Пруидзе М.В. Механизмы антиноцицептивной функции таламуса. Изв. АН Грузии, Серия биол., А. 2003, 29, 5-6, 617-622.
3. Брагин Е.О. Нейрхимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М., 1991.
4. Лиманский Ю.П. Физиология боли. Киев, "Здоров'я", 1986.
5. Сакварелидзе З.А. Проблема боли в стоматологии и ее клинико-экспериментальные аспекты. Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1999.
6. Bekaia G., Sakvarelidze Z., Terashvili M., Jamashia T. Proc. Georg. Acad. Sci., Biol. Ser., 1997, 23, 1-6, 149-153.
7. Bordin F., Guartaroli M.J. Pain, 2000, 84, 2-3, 213-224.
8. Jasmin L., Burkey A.R., Granato A., Ohara P.T. J. Comp. Neurol., 2004, 12, 468, 3, 425-440.
9. Neto F., Castro-Lopez I. Neurosc. Lett., 2000, 296, 25-28.
10. Qu C.L., Tang J.S. Seong Li Ke Xue Jin, Zhan, 2008, 39, 4, 297-301.
11. Reynolds D. Science, 1969, 164, 444-445.
12. Shih Y.Y., Chiang Y.C., Chen J., Huang C.H., Chen Y., Liu R.S., Chang C., Jaw F.S. Neurosci., 2008, 9, 155, 4, 1221-1226.
13. Xiao D.O., Zhu J.X., Tang J., Jia H. Brain Res., 2005, 28, 1057, 1-2, 161-167.
14. Zhao M., Li O., Tang J. Neurosci. Lett., 2006, 19, 4010, 1-2, 103-107.

თალამუსის ანტინოციცეპტური გავლენის მულტიფუნქციური მორფონეიროქიმიური მექანიზმები

ქ. ხუციშვილი, თ. ბეკაია, ი. კვაჭაძე, მ. ფრუიძე, ა. სურმავა, გ. ბეკაია

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია; თბილისის სახელ-
მწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

თალამუსის სპეციფიკური და არასპეციფიკური ბირთვების ანტინოციცეპტური აღმავალი (თაღის ტვინის ქერქზე) და დაღმავალი (სამწვერა ნერვისა და ნაკერის ბირთვებზე, შიპოთალამუსზე, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაზე) გავლენის ნეიროქიმიური მექანიზმების გარკვევის მიზნით კატეზზე ჩატარებული ცდებით, სადაც აღირიცხებოდა აღნიშნული სტრუქტურების ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტიურობა, შესრულებულ იქნა ნეიროფარმაკოლოგიური ანალიზი სხვადასხვა ნეიროანტაგონისტებისა და ნეირობლოკატორების გამოყენებით.

აღმოჩნდა, რომ ცენტრომედიალური ბირთვის ანალგეზიური გავლენა ადრენერგული ბუნებისაა, პარაფასციკულურის – დოფამინერგული, რეტიკულური ბირთვის – გაემერგული, ხოლო თალამუსის სპეციფიკური მედიალური ბირთვების კი – სეროტონინერგული.

MULTIFUNCTIONAL MORPHO-NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF THALAMIC ANTINOCICEPTIVE INFLUENCE

K. Khutsishvili, T. Bekaia, I. Kvachadze, M. Pruidze, A. Surmava, G. Bekaia

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

SUMMARY

The neuropharmacological analysis has been carried out with an aim to reveal the neurochemical mechanisms of the analgesic action of thalamic nonspecific and specific nuclei on the nociceptive activity of the neurons of coronary gyrus and somatosensory cortex, specific nuclei of the thalamus, trigeminal nerve nucleus, raphe nuclei, hypothalamus and central gray matter.

It was found that analgetic action of central medial nucleus is of adrenergic nature, of parafascicular nucleus – dopaminergic, of reticular nucleus – GABA-ergic, while an antinociceptive influence of specific thalamic nucleus VPM is fulfilled by the serotonergic mechanism.

პრეპარატ დუფასტონის გამოყენება გინეკოლოგიაში პრაქტიკაში

*ნ. ჯანელიძე, ა. თორთლაძე, ე. გოციანიძე, ნ. კინტრაია,
ა. მამამთავრიშვილი*

ს.ს. კ.ჩაჩავას სახელობის პერინატალური მედიცინისა და მეანობა-გინეკოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 26.03.2009

დღესდღეობით მეან-გინეკოლოგიებისა და რეპროდუქტოლოგიების წინაშე დგას ბალზე აქტუალური საკითხები, როგორცაა მენსტრუალური ციკლის დარღვევები მოზარდებში და რეპროდუქციული ასაკის ქალბატონებში, ტკივილი მენსტრუაციის დროს – პირველადი და მეორადი დისმენორეა. ჩვენი დაკვირვებით და გამოკვლევების შედეგად კიდევ ერთხელ დადასტურდა პროგესტერონის დეფიციტი ამ დაავადებების პათოგენეზურ მექანიზმებში.

საკვანძო სიტყვები: დარღვეული მენსტრუალური ციკლი, პირველადი და მეორადი დისმენორეა, დუფასტონი

კლინიკური გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ დუფასტონის კლინიკური ეფექტურობის შეფასება გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში. ბელგიური ფარმაცევტული კომპანია – „Solvay-pharma“-ს მიერ წარმოებული ნატურალური პროგესტერონის ანალოგი – დიდროგესტერონი ანუ დუფასტონი წარმოადგენს 10 მგ ტაბლეტირებული ფორმის პრეპარატს.

შეისწავლებოდა პროგესტერონის როლი დისმენორეის მკურნალობასა და დარღვეული მენსტრუალური ციკლის რეგულირებაში.

პირველადი და მეორადი დისმენორეის შემთხვევაში დუფასტონი ინიშნებოდა ციკლურად, მენსტრუალური ციკლის მეორე ფაზაში, I შემთხვევაში – მონოთერაპიის სახით. II შემთხვევაში კი ზემოთ აღნიშნული მკურნალობის პროტოკოლს ემატებოდა ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (ზოჯერ ანტიბიოტიკებიც). ვინაიდან ტკივილი გამოწვეულია პროსტაგლანდინების აქტიური სინთეზით და პროგესტერონის შეფარდებით დეფიციტით ესტროგენების მომატების ფონზე, პროგესტერონის შემცველი პრეპარატების, კერძოდ, დუფასტონის გამოყენებით, მიიღწევა

ანტიესტროგენული ეფექტი - მცირდება საშვილოსნოს შეკუმშვის აქტიურობა და ხდება ენდომეტრიუმის სეკრეტორული ტრანსფორმაცია.

დარღვეული მენსტრუალური ციკლის შემთხვევაში პროგესტერონი ინიშნებოდა II ფაზის ნორმალიზებისა და ენდომეტრიუმის სეკრეტორული ტრანსფორმაციისა და, შემდგომში, დესკვაამაციის მიზნით.

პრეპარატი დუფასტონი გამოიყენებოდა პაციენტებში შემდეგი დიაგნოზით: პოლიკისტური საკვერცხის სინდრომი, ანოვულატორული მენსტრუალური ციკლი, ჰიპერპროლაქტინემია, ჰიპო- და ჰიპერთირეოიდიზმი. მენსტრუალური ციკლის პროვოცირება და რეგულირება ხდებოდა ეთიოპათოგენურ მკურნალობასთან ერთად.

მასალა და მეთოდები

კლინიკური კვლევა ჩატარდა ს.ს. „კ. ჩაჩავას სახელობის პერინატალური მედიცინისა და მეანობა-გინეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი“-ს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კაბინეტის ბაზაზე. სულ მონაწილეობას ღებულობდა 78 პაციენტი, აქედან 40 - არაორსული. პაციენტებს უტარდებოდათ კომპლექსური კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები, ფასდებოდა ჩივილების გამოვლინების ინტენსივობა და პერიოდულობა, მენარხეს ასაკი, მენსტრუალური ასაკი, მენსტრუალური ციკლის ხასიათი, ოჯახური ანამნეზი, სომატური ანამნეზი, სოციალური სტატუსი. ტარდებოდა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევა, რიგ შემთხვევაში მენსტრუალურ ციკლზე დაკვირვება - ფოლიკულის მონიტორინგი, პორმონული პროფილის განსახდვრა. შემუშავებულ იქნა სპეციალური კითხვარები - ანკეტების ფორმით. ყველა პაციენტს უტარდებოდა მკურნალობა დუფასტონით იზოლირებულად ან ეთიოპათოგენურ თერაპიასთან ერთად. მიმდინარეობდა პაციენტებზე დინამიკური დაკვირვება.

კლინიკურ კვლევაში ჩართული პაციენტები ინფორმირებული იყვნენ პრეპარატ დუფასტონის სამკურნალო ეფექტურობის, პრეპარატის გამოყენების მეთოდისა და შესაძლო გვერდითი მოვლენების არსებობის შესახებ. პაციენტებს დუფასტონი ენიშნებოდათ შემდეგი სქემით: არაორსულ პაციენტებს მე-14, მე-15 დღიდან 23-ე დღის ჩათვლით, ან მე-16 დღიდან - 10 დღე შემდეგი რეჟიმით: 10 მგ ორჯერ დღეში, მინიმუმ 3 ციკლზე (გათვალისწინებული იყო მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა).

პაციენტები დაიყო 3 ჯგუფად. I ჯგუფში გაერთიანდა 20 პაციენტი კლინიკურად დამტკიცებული დიაგნოზით - დისმენორეა. მათი საშუალო ასაკი შეადგენდა $21 \pm 4,1$ წ. მათგან გამოიყო 2 ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი (5 პაციენტი) - პირველადი დისმენორეა (I და II ხარისხის) და II ქვეჯგუფში 15 პაციენტი - მეორადი დისმენორეა (II და III ხარისხის).

II ჯგუფში გაერთიანდა 20 პაციენტი, საშუალო ასაკი - 23 ± 7 წ. კლინიკურად დამტკიცებული დიაგნოზი - დარღვეული მენსტრუალური ციკლი. პაციენტები დაიყო 2 ქვეჯგუფად. I ქვეჯგუფში შევიდა 10 პაციენტი ოლიგომენორეით, II ქვეჯგუფში - 10 პაციენტი - მეორადი ამენორეით.

შედეგები და გამო განხილვა

როგორც ცნობილია, დისმენორეა წარმოადგენს ერთ-ერთ გავრცელებულ გინეკოლოგიურ პათოლოგიას. მისი სიხშირე შეადგენს 8-დან 92%-ს. იგი კვალიფიცირდება შემდეგნაირად: პირველადი დისმენორეა (ანუ სპაზმური) და მეორადი დისმენორეა (ორგანული) [4]. მეორადი დისმენორეის უხშირეს მიზეზებს წარმოადგენს: მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ანთებითი დაავადება, ენდომეტრიოზი, საშვილოსნოს მიომა, საშვილოსნოს შიდა კონტრაცეფცია, საშვილოსნოსშიდა სინეკიები.

პირველადი დისმენორეა არ არის დაკავშირებული ორგანულ ცვლილებებთან. ითვლება, რომ იგი გამოწვეულია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზისა და საკვრცხეების დისფუნქციით, რასაც თან სდევს ესტროგენების, პროგესტერონის, ნეირომედიატორებისა და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზის დათრგუნვა. დისმენორეის დროს ძლიერდება პროსტაგლანდინების სეკრეცია. ეს ნივთიერებები გადმოსროლება საშვილოსნოს ღრუში მენსტრუაციის დროს, რაც იწვევს საშვილოსნოს კუმშვადობის გაზრდას, ქსოვილის იშემიას. პროსტაგლანდინების სინთეზს განაპირობებს ფერმენტი - ციკლოოქსიგენაზა, რომლის სინთეზიც აქტიურად მიმდინარეობს მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში. პროგესტერონის შეფარდებითი დეფიციტისა და ესტროგენების მომატების ფონზე სტიმულირდება პროსტაგლანდინების სინთეზი და გამოიყოფა K^+ და Ca^{++} იონები. ისინი ხელს უწყობს უჯრედიდან უჯრედშორის სივრცეში, აღიზიანებს ნერვულ დაბოლოებებს, რასაც მოჰყვება აფერენტული იმპულსაცია ჰიპოთალამუსში, სპაზმი და იშემია. გარდა საშვილოსნოსი, იშემია ვითარდება სხვა ორგანოებშიც და იწვევს შემდეგ ჩივილებს პაციენტებში: ტაქიკარდია, ტკივილი, ლებინება. დისმენორეას თან ახლავს შემდეგი სიმპტომები: სიმძვარლე პირის ღრუში, მუცლის შეებრილობა, სისუსტე, სახსრების ტკივილი, კანის ქავილი, გაღიზიანებადობა, დეპრესია, გემოვნების გაუკუღმართება და სხვ. [1]. პირველადი დისმენორეის მკურნალობა ემყარება მენსტრუალური ციკლის ნორმალიზებას და პროსტაგლანდინების დონის შემცირებას. ძირითად სამკურნალო პრეპარატებს წარმოადგენს გესტაგენები, ჰორმონული კონტრაცეპტივები და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები. მათ შორის დუფასტონი ეფექტურად მოქმედებს, ამცირებს რა საშვილოსნოს შეკუმშვის აქტიურობას, აქვს ანტიესტროგენული ეფექტი, იწვევს ენდომეტრიუმის სეკრეტორულ ტრანსფორმაციას [3].

დუფასტონი (დიდროგესტერონი) მიიღება მცენარეულის - სოოს და იამსასგან 3-ეტაპიანი დამუშავების გზით. ის წარმოადგენს 6 - დიჰიდროგესტერონის იზომერს, არ იწვევს per-os მიღების დროს. მისი მოლეკულური სტრუქტურა და ფარმაკოკინეტიკა ენდოგენური პროგესტერონის მსგავსია. ამგვარად, ის უარყოფითად არ მოქმედებს ორგანოებზე და აქვს ნაკლებად გამოხატული გვერდითი ეფექტი. დუფასტონი ეფექტურად მოქმედებს ენდომეტრიუმში პროლიფერაციულ პროცესებზე, ახდენს მიტოზური აქტიურობის შემცირებას უჯრედის დონეზე, რაც იწვევს პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვას, მოქმედებს საშვილოსნოს კუნთზე, ამცირებს მის ავზნებულობას, იწვევს მოდუნებას [1].

I კლინიკურ ჯგუფში გაერთიანებული იყო 20 პაციენტი კლინიკური დიაგნოზით – დისმენორეა. უნდა აღინიშნოს, რომ დისმენორეა წარმოადგენს ციკლური ხასიათის პათოლოგიურ პროცესს, რომელიც გამოვლენილება ტკივილებით მუცლის ქვედა ნაწილში მენსტრუაციის დღეებში, მას თან სდევს ვეგეტატიური სიმპტომოკომპლექსი, ენდოკრინულ-ცვლითი და ემოციურ-ფსიქიკური სიმპტომოკომპლექსი. გამოკვლეული პაციენტების ჩივილები და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

პაციენტების ჩივილები და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები დისმენორეის დროს

	ჩივილები	პაცი. რაოდ.	ულტრაბგერითი კვლევა	პრ სისხლში	სბზი
I ქმეჯ.	ტკივილები ქვედა მუცლისა და წელის არეში საშ. და ძლიერი ინტენსივობის, ჭარბი სისხლიანი გამონადენი საშოდან კოლტების სახით მენსტრ. I-II დღეს	5	საშიელოსნო – N საკვერცხ. – N ენდომეტრიუმი < 5 მმ ანოვულატორული მენსტრ. ციკლი	< 1,7 ნგ/მლ	-
II ქმეჯ.	ტკივილები ქვედა მუცლისა და წელის არეში საშუალო და ძლიერი ინტენსივობის	5	საშიელოსნო – N საკვერცხეები – N ენდომეტრიუმი – N მენსტრ. ციკლი ოვულატორ. ხასიათის	ნორმა	-
		10			ქლამიდია ტრიქომონიაზი

პრ – პროგესტერონი, სბზი – სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციები

გამოკვლეული პაციენტებიდან I ქმეჯგუფის 5 პაციენტში გამოვლინდა შემდეგი ჩივილები: მსუბუქი ხასიათის ტკივილები წელისა და ქვედა მუცლის არეში მენსტრუაციამდე 2-3 დღით ადრე, ძლიერი ინტენსივობის ტკივილი მენსტრუაციის დღეებში. ტკივილი გრძელდებოდა 4-5 დღის მანძილზე. 5-დან 3 პაციენტში ტკივილს ემატებოდა სხვა ჩივილებიც: თავის ტკივილი, სისუსტე, ძუძუს ტკივილი, მუცლის შეებრილობა, გაღიზიანებადობა, კიდურების დაბუჟება (პრემენსტრუალური სინდრომისთვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკა), ჭარბი მენსტრუალური გამონადენი კოლტების სახით. მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი კვლევიით დადასტურდა ანოვულატორული მენსტრუალური ციკლი. მწირი ენდომეტრიუმი < 5 მმ მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში (სეკრეტორულ ფაზაში), სისხლში პროგესტერონის დონის დაქვეითებისკენ ტენდენცია – < 1,7 ნგ/მლ (დუთეინური ფაზისთვის პროგესტერონის ნორმალური მაჩვენებელი მერყეობს 1,7-დან 27 ნგ/მლ-მდე).

საშუალო ასაკი 23 ± 7 წ. I ქვეჯგუფში იყო 2 დიასახლისი, 3 მოსამსახურე, 5 სტუდენტი, II ქვეჯგუფში – 3 სტუდენტი, 7 მოსამსახურე.

I ქვეჯგუფში პაციენტების ჩივილი იყო: გახანგრძლივებული მენსტრუალური ციკლი მინიმუმ 45 დღე, მაქსიმუმ 3 თვემდე. ულტრაბგერითი კვლევით დადასტურდა პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის და ანოვულატორული მენსტრუალური ციკლი; საკვერცხეები მრავლობითი ცისტური ჩანარებით – 8-10 მმ ზომის პერიფერიაზე; საკვერცხეები მოცულობაში მომატებულია, სქელი კაფსულით. 10-დან 3 პაციენტში აღმოჩნდა მწირი ენდომეტრიუმი < 5 მმ, ანოვულაციის ფონზე. 6 პაციენტში სექრეტორული ენდომეტრიუმი > 8 მმ. I შემთხვევაში ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია > 18 მმ, I ფაზაში მე-3, მე-4 დღეს.

გამოკვლეულია FSH, DEA, testosterone, 17-OH-progesterone, prolactin, E2 და ინსულინ/გლუკოზა, TSH და FT4, მენსტრუალური ციკლის 23-24-ე დღეს პროგესტერონი სისხლში. 10-დან 3 პაციენტში აღინიშნებოდა ჰიპერპროლაქტინემია, დაბალი პროგესტერონი სისხლში. 10-დან 1 პაციენტში აღინიშნებოდა ინსულინის მაღალი ციფრები. 6 პაციენტში FSH – ნორმა, LH-ის და ტესტოსტერონის დონის მომატება სისხლში.

პაციენტებს დუფასტონი 2 მიხნით ენიშნებოდათ: მენსტრუალური ციკლის პროოცირებისა და შემდგომში რეგულირებისთვის ეტიოპათოგენეზურ მკურნალობასთან ერთად. მენსტრუალური ციკლის აღსადგენად დუფასტონი პაციენტებს შემდეგი რეჟიმით ეძლეოდათ: 10 მგ 1 აბი 2-ჯერ დღეში 7-10 დღე (მიუხედავად მენსტრუალური ციკლის დღეებისა). თუკი ულტრაბგერითი კვლევის საფუძველზე ენდომეტრიუმი 6 მმ-ზე ნაკლები იყო, საჭირო ხდებოდა ნატურალური ესტროგენის დამატება 1 გ დივიგელი 10-14 დღე და მე-14, მე-15 დღიდან დუფასტონი 10გ 2-ჯერ დღეში, 10 დღე.

აღდგენილი მენსტრუალური ციკლის ფონზე ეტიოპათოგენეზურ მკურნალობასთან ერთად პაციენტებს დამოუკიდებლად ენიშნებოდათ დუფასტონი 10 მგ 2-ჯერ დღეში 10 დღე, მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში, მინიმუმ 3 მენსტრუალურ ციკლზე. 10-დან 6 პაციენტს დაენიშნა დუფასტონი მინოთერაპიის სახით. 10-დან 1 პაციენტს დაენიშნა სიოფორი 500 მგ 1 აბი 2-ჯერ დღეში და შემდეგ II ფაზაში – დუფასტონი მე-16 დღიდან 10 დღე 1 აბი 2ჯერ დღეში, 3 შემთხვევაში – ბრომკრიპტინი ბაზისურ თერაპიაში და II ფაზაში – დუფასტონი. ცხრილში 2 ნაჩვენებია კლინიკური სიმპტომები და გამოკვლევის მაჩვენებლები.

II ქვეჯგუფის 10 პაციენტში გამოხატული იყო მენსტრუალური ციკლის გახანგრძლივება 6 თვე და მეტი. პაციენტებში კლინიკურად დიაგნოსტირებულ იქნა მეორადი ამენორეა. მათ ჩაუტარდათ შემდეგი სახის გამოკვლევები: მცირე მენჯის დრუს ორგანოების ულტრაბგერითი კვლევა, ჰორმონული პროფილის განსაზღვრა მ/ციკლის I ფაზაში (FSH, LH, TSH, FT4, პროლაქტინი), II ფაზაში მ/ციკლის 23-24-ე დღეს პროგესტერონი სისხლში. 10-დან 2 პაციენტში ჰორმონული და იმუნოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე დადასტურდა აუტოიმუნური თირკობიტი (ანტი-TPO – მაღ., TSH – მაღ., FT4 – N, progesterone – დაბალი). ჩატარდა ულტრაბგერითი

გამოკვლევა. აღსანიშნავია ოვულატორული მენსტრუალური ციკლი. II ფაზაში ენდომეტრიუმის სისქე > 8 მმ.

ცხრილი 2

პაციენტების ჩივილები და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები მენსტრუალური ციკლის დარღვევის დროს

	ჩივილები	რაოდ.	ულტრაბგერითი გამოკვლევა	პორმონული პროფილი
I ქვეჯგუფი	მენსტრუალური ციკლი გახანგრძლივებულია მაქს. 3 თვემდე	6	ენდ > 8 მმ	FSH მაღ. LH მაღ. Test. მაღ.
		1	ენდ > 18 მმ	ინსულინი მაღ. გლუკოზა – N
		3	ენდ > 6 მმ	პროლაქტინი მაღ. პროგესტერონი დაბ.
II ქვეჯგუფი	მენსტრუალური ციკლის გახანგრძლივება 6 თვე და მეტი	6	ენდ > 8 მმ	TSH, fT4 დაბ. Prolactin – N
		2	ენდ > 8 მმ	ანტი-TPO მაღ. TSH – N fT4 – N Prolactin – N
		2	ენდ > 5 მმ	TSH მაღ. fT4 დაბ. Prolactin დაბ Progesterone დაბ.

10-დან 6 პაციენტში დადასტურდა ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია – ჰიპოთირეოდიზმი (TSH მაღ., fT4 დაბ., პროლაქტინი – N, progesterone – N), ენდომეტრიუმის სისქე > 8 მმ.

10-დან 2 პაციენტში TSH არის მაღალი, fT4 პროლაქტინი – მაღალი, progesterone – დაბალი, ენდომეტრიუმის სისქე < 6 მმ II ფაზაში (მწირი). ამ მონაცემებით დადასტურდა ჰიპოთირეოდიზმი, შერწყმული ჰიპერპროლაქტემიასთან.

თავდაპირველად დუფასტონი პაციენტებს დაენიშნათ მენსტრუალური ციკლის პროვოცირების ანუ აღდგენის მიზნით და შემდგომ – ციკლურად მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში, ეტიოპათოგენეზურ მკურნალობასთან ერთად 10 მგ ანუ 1 აბი 2-ჯერ დღეში 10 დღე მენსტრუალური ციკლის მე-15 – მე-16 დღიდან, მინიმუმ 3 მენსტრუალურ ციკლზე მენსტრუალური ციკლის რეგულირებისა და სეკრეტორული ფაზის აღდგენის მიზნით. აქ ყურადღება ექცეოდა ენდომეტრიუმის სისქეს, რომელიც < 5 მმ. ამ შემთხვევაში ინიშნებოდა ესტროგენი დივიგელის სახით, 1 გ 1-ჯერ დღეში – 10-14 დღის განმავლობაში ენდომეტრიუმის აღდგენის მიზნით და შემდგომში დუფასტონი პაციენტებს დაენიშნათ იზოლირებულად ან

ესტროგენთან კომბინაციაში მენსტრუალური ციკლის დღეების მიუხედავად, შემდგომში დაგეგმილი პორმონული ანალიზების სარწმუნობის მიზნით.

აღსანიშნავია, რომ მენსტრუალური ციკლი აღდგა ათივე შემთხვევაში და დარეგულირდა 3 მენსტრუალურ ციკლზე 9 შემთხვევაში, გარდა 1 შემთხვევისა, როცა პაციენტმა თვითნებურად შეწყვიტა ბრომკრიპტინის მიღება, ე.ი დუფასტონის კლინიკურმა ეფექტურობამ შეადგინა 90%.

დასკვნა

1. დუფასტონით მკურნალობისას არც ერთ შემთხვევაში პრეპარატმა არ გამოავლინა გვერდითი ეფექტები, არტერიული წნევის მომატება, წონაში მატება, გულისრევის შეგრძნება და თავბრუსხვევა როგორც ორსულ, ასევე არაორსულ ქალებში.
2. დისმენორეის შემთხვევაში, მიუხედავად გენეზისა, დუფასტონის მიღებამ მენსტრუალური ციკლის მეორე ფაზაში მოგვცა დადებითი ეფექტი პირველივე თვეში შემთხვევათა 60%-ში, მხოლოდ 3-თვიანი კურსის შემდეგ – 82%-ში. დუფასტონის კომბინაციამ ანთუბის საწინააღმდეგო არასტეროიდულ პრეპარატებთან ერთად გამოიღო შედეგი 80%-ში პირველ თვეს და 92%-ში – 3 თვის შემდეგ.
3. პაციენტებში კლინიკურად დამტკიცებული დიაგნოზით – ოლიგომენორეა ან მეორადი ამენორეა, დუფასტონის დანიშნამ ეტიოპათოგენურ მკურნალობასთან ერთად მოახდინა მენსტრუალური ციკლის აღდგენა-დარეგულირება 91% შემთხვევაში.

ლიტერატურა

1. Монография “Дюфастон”, Solvay Pharma, Москва, 2002, 57 с.
2. Прилепская В.Н., Межсвитинова Е.А. Акушерство, гинекология, эндокринология, 2007, 4, 8-11.
3. Akoum A., Metz C.N. Horin. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2005, 90, 5, 2904-2910
4. Simon Y.A. J. Reprod. med., 1999, 44, 185-185.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЮФАСТОНА В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Джанелидзе, И. Тортладзе, Э. Гоциридзе, Н. Кистряя, И. Маматавишвили

Научно-исследовательский институт перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. Г. Чачава

РЕЗЮМЕ

1. Результаты исследования не показали наличия побочных эффектов при применении Дюфастона у небеременных и беременных женщин: побочными эффектами Дюфастона являются: повышение АД, прибавка в весе, тошнота и рвота.

2. Терапевтический эффект Дюфастона при лечении дисменореи в виде монотерапии выявляется в 60% после одного месяца и в 82% – после трех месяцев лечения.

Комбинация Дюфастона с нестероидным противовоспалительным препаратом повышает лечебный эффект до 80% при лечении в течение месяца и до 92% – в течение 3-х месяцев.

3. Менструальный цикл у пациентов восстанавливается в 91% случаев при его нарушениях.

4. Дюфастон в комбинации с этиотропным лечением восстанавливает гомеостаз при синдроме поликистозных яичников, гиперпролактинемии, гипер- и гипотиреозидизме, ановуляции.

USE OF DUPHASTONE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

N. Janelidze, I. Tortladze, E. Gotsiridze, N. Kintraia, I. Mamamtavrishvili

G. Chachava Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Tbilisi

SUMMARY

1) Results of this study reveal no side effects of Duphastone in the treatment of non-pregnant women. These side effects are: high arterial pressure, weight growth, nausea and vomiting.

2) Therapeutic effect of Duphastone for the treatment of dysmenorrhea in monotherapy is observed in 60% during one month and 82% – during 3 month of treatment.

In combination with NSAID the preparation gives the effect in 80% of cases during one month and 92% – during 3 month.

3) In 91% of cases the menstrual cycle was regulated using Duphastone in patients with menstrual cycle disorders.

4) Duphastone was given in combination with drugs which are used for the treatment of main disease to correct the hormonal status (polycystic ovary syndrome, hyperprolactinemia, hyper- and hypothyroidism, anovulation).

ონსტრუქცია ავტორთათვის

ჟურნალი “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია – A” ბეჭდვას 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 სურვილისამებრ). 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, მეთოდიკა, მიღებული შედეგები და მათი განსჯა.

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 ეწ. საკვანძო სიტყვების შოკლე (4-6) სია, ლიტერატურის სიაში უნდა იყოს მითითებული: ავტორები (გვარები, ინიციალები), ჟურნალის (წიგნის) სახელწოდება, წელი, ტომი, პირველი და ბოლო გვერდები. წიგნის ციტრების 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 ქალაქზე ამობეჭდილი (2 ცალად), ისე ელექტრონული ფორმით – კომპიუტერულ დისკეტზე კომპიუტერზე ტექსტის აკრეფისას ავტორებმა უნდა გაითავალისწინონ შემდეგი წესები: ქართული ტექსტი უნდა აიკრიფოს ფონტებით AcadNux ან AcadMavr (ან სხვა ფონტებით, რომლებიც ლათინურ კლავიატურაზე დამოკიდებული). რუსული და ინგლისური ტექსტები აუცილებლად Times New Roman-ით უნდა იყოს აკრეფილი. ფონტის ზომა ყველგან – 12, სტრიქონთაშორის ინტერვალი – 1.5. ცხრილებში დასაშვებია ნაკლები ზომის ფონტი. ცხრილები უნდა დამზადდეს ან Microsoft Word-ში ან Excel-ში. ცხრილებზე ავტომატური ვრაფიკები კი აუცილებლად Excel-ში. უკანასკნელის შემთხვევაში, სათანადო ფაილი (ფაილები) ცალკე უნდა იყოს ჩაწერილი დისკეტზე. მკაფიო შავ-თეთრი ვრაფიკები და სხვა სურათები მიიღება ორიგინალების სახითაც (არაელექტრონული). ფერადი სურათები ჟურნალში არ იბეჭდება. დისკეტზე წარმოდგენილი წერილი უნდა შეიცავდეს ტექსტს და ცხრილებს (Word-ში) – ცალკე ფაილად, და სხვა სურათები – ცალკე ფაილად. ფაილის ან ფოლდერის სახელწოდება წერილის პირველი ავტორის მიხედვით უნდა იყოს წარმოდგენილი. კომპიუტერული დისკეტები მანამდე უხმარი და ვირსებისგან თავისუფალი უნდა იყოს და არ უნდა შეიცავდეს სხვა დოკუმენტებს. დისკეტები ავტორს არ უბრუნდება. ილუსტრაციების ჩაკაბდონება ტექსტში დაუშვებელია. ისინი ცალკე გვერდებზე უნდა იყოს ამობეჭდილი. სურათების წარწერები წერილის ბოლო გვერდზე (გვერდებზე) უნდა იყოს აკრეფილი.

წერილი წარმოდგენილი უნდა იყოს A4 ფორმატის ქაღალდზე, კვლებით: 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 გაგზავნება სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნის შემთხვევაში წერილი ავტორს უბრუნდება უპირობოდ.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანდო სერიაში.

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური რეგულირების სააგენტოს გადაწყვეტილებით, ავტორებს, რომელთაც გამოქვეყნებული ექნებათ სამეცნიერო წერილი ჟურნალში “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია – A”, მიენიჭებათ 10 უკმ 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 მითაგვარია – ტელ. 37-21-50 (სამს.), 69-66-42 (ბ.), 899-304-104 (მობილური) ან ოთახი № 415; პროფ. გურამ ბეჟია – ტელ. 37-42-16 (სამს.), 95-27-75 (ბ.), 899-587-027 (მობილური) ან დოქტორ სიხაძე – ტელ. 23-15-93 (სამს.), 899-298-348 (მობილური) (ი. ჭავჭავაძის გამზ. 29, III სართ., კ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია).

ა. 31/42

3-