ISSN – 0321 – 1665

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

784-8
2012

BIOMEDICAL SERIES

ბიომედიცინის სერია

БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ

სექტემბერი – დეკემბერი
Сентябрь – Декабрь
September – December

2012 № 5-6 38

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

BIOMEDICAL SERIES
ბიომედიცინის სერია
БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ

2012 № 5-6

ტომი
ТОМ
VOL. **38**

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi
2012

ეროვნული ბიბლიოთეკა

სარედაქციო კოლეგია

ნოდარ მითაგვარია (მთავარი რედაქტორი)
ფრიდონ თოდუა (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
გურამ ბექაია (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
ჯეიმს ბიჩერი (აშშ) (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
არკადი სურმავა (სწ. მდივანი)

ნიკო გონგაძე
მერაბ კოკაია (შვედეთი)
ბორის კორსანტია
ილია ლაზრიშვილი
დავით მიქელაძე
დავით ნადარეიშვილი
რომან შაქარიშვილი

სარედაქციო საბჭო

რევაზ ადამია
ტელმან აგაევი (აზერბაიჯანი)
ივა ბერაძე
რევაზ გაგუა
აფიკ გაზიევი (აზერბაიჯანი)
ივანე დემჩენკო (აშშ)
ზურაბ ვადაჭკორია
დმიტრო ვასილენკო (უკრაინა)
ოთარ თოიძე
არჩილ კეზელი
ირინე კვაჭაძე
დიმიტრი კორძაია
ფელიქს მაკაროვი (რუსეთი)
ლავრენტი მანაგაძე
ლევონ მანველიანი (სომხეთი)
დავით მეტრეველი
ბაადურ მოსიძე
ეკატერინე პატარაია (ავსტრია)
ალექსანდრე სკრებიცკი (რუსეთი)
ზურაბ ქევანიშვილი
ალექსანდრე ცისკარიძე
ნინო წაქაძე (აშშ)
დიმიტრი წვერავა
ბეჟან წინამძღვრიშვილი
არჩილ ხომასურიძე

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბადონება: ა. სურმავა

გამოცემულია საქართველოს ი.ბერიტაშვილის ფიზიოლოგთა საზოგადოების მიერ
თბილისი, 0160, ლ. გოთუას 14

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М. Митагвария (гл. редактор)
Ф. Тодуа (зам. гл. редактора)
Г. Бекая (зам. гл. редактора)
Дж.И. Бичер (США) (зам. гл. редактора)
А. Сурмава (уч. секретарь)

Н. Гонгадзе
М. Кокая (Швеция)
Б. Корсантия
И. Лазришвили
Д. Микеладзе
Д. Надарейшвили
Р. Шакаришвили

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р. Адамия
Т. Агаев (Азербайджан)
И. Берадзе
З. Вадачкория
Д. Василенко (Украина)
Р.О. Гагуа
А. Газиев (Азербайджан)
И. Демченко (США)
И. Квачадзе
З. Кеванишвили
А. Кезели
Д. Кордзая
Ф. Макаров (Россия)
Л. Манагадзе
Л. Манвелян (Армения)
Д. Метревели
Б. Мосидзе
Е. Патарая (Австрия)
А. Скребицкий (Россия)
О. Тоидзе
А. Хомасуридзе
Н. Цакадзе (США)
Д. Цверава
Б. Цинамдзгвришвили
А. Цискаридзе

Корректор: *Д. Сохадзе* *Компьютерный дизайн и верстка:* *А. Сурмава*

Издано Обществом физиологов Грузии им. И.С. Бериташвили
Тбилиси, 0160, ул. Л. Готуа, 14

ეროვნული ბიბლიოთეკა

EDITORIAL BOARD

N. Mitagvaria (Editor-in-Chief)
P. Todua (Vice-Editor)
G. Bekaya (Vice-Editor)
J.I. Bicher (USA) (Vice-Editor)
A. Surmava (Scientific Secretary)

N. Gongadze
M. Kokaia (Sweden)
B. Korsantia
I. Lazrishvili
D. Mikeladze
D. Nadareishvili
R. Shakarishvili

ADVISORY BOARD

R. Adamia
T. Agaev (Azerbaijan)
I. Beradze
I. Demchenko (USA)
R. Gagua
A. Gaziev (Azerbaijan)
Z. Kevanishvili
A. Kezeli
A. Khomasuridze
D. Kordzaia
I. Kvachadze
F. Makarov (Russia)
L. Managadze
L. Manvelian (Armenia)
D. Metreveli
B. Mosidze
E. Pataraia (Austria)
A. Skrebitskiy (Russia)
O. Toidze
N. Tsakadze (USA)
A. Tsiskaridze
B. Tsinamdzgvrishvili
D. Tsverava
Z. Vadachkoria
D. Vasilenko (Ukraine)

Proof-reader: *D. Sokhadze* *Computer design and make-up:* *A. Surmava*

Published by I. Beritashvili Georgian Physiologic Society
14, L. Gotua Str., Tbilisi, 0160

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

შინაარსი СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

LEWIS სისტემის ერითროციტული ანტიგენების გავრცელება დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე ორსულებში
ნ. აბესაძე, მ. ბეთანელი, თ. ბუკია, ნ. შავიძე

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ LEWIS СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ С ОТЯГЧЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ
Н.Г. Абесадзе, М.А. Бетанели, Т.Ш. Букия, Н.Г. Шавидзе

ERYTROCYTE LEWIS SYSTEM ANTIGEN DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED OBSTETRICAL ANAMNESIS
N. Abesadze, M. Betaneli, T. Bukia, N. Shavidze 251

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖАБЕРНОЙ ТКАНИ РЫБ, ОБИТАЮЩИХ В РЕКАХ НАХИЧЕВАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКИ
А.Г. Ахундов, Э.К. Рустамов

მდინარეებში მობინადრე თევზების ლაყუჩების ქსოვილის პათოლოგიური დაზიანებები
ა. გ. ახუნდოვი, ე. კ. რუსტამოვი

PATHOLOGICAL DAMAGES OF GILLS OF FISH, LIVING IN RIVERS OF NAKHICHEVAN AUTONOMOUS REPUBLIC
A.G. Akhundov, E.K. Rustamov 257

ეროვნული ბიბლიოთეკა

COMPARATIVE STUDY OF INFLUENCE OF ALISKIREN, ENALAPRIL, LOSARTAN AND ENALAPRIL/LOSARTAN COMBINATION ON BLOOD COAGULATION, MORPHOLOGICAL CHANGES IN MYOCARDIUM AND LIPID CONTENT IN RATS WITH DOCA-SALT HYPERTENSION
N. Gongadze, L. Gabunia, R. Rukhadze, K. Gambashidze, T. Kaladze, A. Dgebuadze, E. Gogokhia

ალისკირენის, ენალაპრილის, ლოზარტანისა და ენალაპრილ/ლოზარტანის კომბინაციის შედარებითი ზეგავლენის შესწავლა სისხლში ლიპიდების შემცველობაზე, მორფოლოგიურ ცვლილებებზე მიოკარდიუმში და სისხლის შედედებაზე დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მქონე ვირთაგვებში
ნ. გონგაძე, ლ. გაბუნია, რ. რუხაძე, ქ. დამბაშიძე, თ. კალაძე, ა. დგებუაძე, ე. გოგოხია

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ АЛИСКИРЕНА, ЭНАЛАПРИЛА, ЛОЗАРТАНА И КОМБИНАЦИИ ЭНАЛАПРИЛ/ ЛОЗАРТАН НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ У КРЫС С ДОКА-СОЛЕВОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
Н. Гонгадзе, Л. Габуния, Р. Рухадзе, К. Гамбашидзе, Т. Каладзе, А. Дгебуадзе, Е. Гогохия 263

სისხლძარღვოვანი ტონუსის მარეგულირებელი მექანიზმების მიმოხილვა
ი. დიასამიძე, ნ. მითაგვარია

ОБЗОР МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА
И. Диасамидзе, Н. Митагвария

REVIEW OF REGULATORY MECHANISMS OF THE VASCULAR TONE
I. Diasamidze, N. Mitagvaria 271

C პეპტიდი და ენდოგენური ინსულინი პაციენტებში **HCV** ინფექციით
ე. ვაშაკიძე, თ. ბოჭორიშვილი

С-ПЕПТИД И ЭНДОГЕННЫЙ ИНСУЛИН У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ
Е. Вашакидзе, Т. Бочоришвили

C-PEPTIDE AND ENDOGENIC INSULIN IN PATIENTS WITH HCV INFECTION
E. Vashakidze, T. Bochorishvili 283

ინტერლეიკინ-10-ის როლი და მნიშვნელობა **HCV** ინფექციით დაავადებულ პაციენტებში
ე. ვაშაკიძე, ი. მიქაძე

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У ПАЦИЕНТОВ С HCV ИНФЕКЦИЕЙ
Е. Вашакидзе, И. Микадзе

THE ROLE AND MEANING OF INTERLEUKIN-10 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION
E. Vashakidze, I. Mikadze 289

ცხენის შერჩევა
რაიტთერაპიის პროცედურებისთვის
ჯ. ზალდასტანიშვილი

ОТБОР ЛОШАДИ
ДЛЯ ПРОЦЕДУР РАЙДТЕРАПИИ
Дж. Залдастанишвили

HORSE SELECTION
FOR RIDETHERAPY PROCEDURES
J. Zaldastanishvili 295

THE STUDY OF ANION-ACTIVATED ATPases RELATION
M. Leladze, S. Dzneladze, L. Tsakadze, T. Jariashvili

ანიონით აქტივირებული
ATPაზების შეფარდების შესწავლა
მ. ლელაძე, ს. ძნელაძე, ლ. წაქაძე, თ. ჯარიაშვილი

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ АНИОНАМИ АКТИВИРОВАННЫХ АТРаз
М. Леладзе, С. Дзнеладзе, Л. Цакадзе, Т. Джариашвили 305

ზოგიერთი მოდიფიკატორის გავლენა
Mg^{2+}-დამოკიდებულ Ca-ATPაზურ სისტემაზე
ე. ნოზაძე, ნ. არუთინოვა, გ. ჭკადუა, თ. ჯარიაშვილი

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МОДИФИКАТОРОВ
НА Mg^{2+}-ЗАВИСИМУЮ Ca-АТРазу
Е. Нозадзе, Н. Арутюнова, Г. Чкадуа, Т. Джариашвили

THE EFFECT OF SOME MODIFICATORS
ON THE Mg^{2+}-DEPENDENT Ca-ATPase
E. Nozadze, N. Arutinova, G. Chkadua, T. Jariashvili 309

ლოკალური ანესთეტიკების გავლენა
აზოტის ოქსიდით განპირობებულ
ენის არტერიის რელაქსაციაზე
მ. პლიასუნოვა, ზ. გერსამია, ი. კვაჭაძე, ვ. მესხიშვილი, მ. ქავთარაძე,
მ. ფრუიძე, გ. ბექაია

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ АНЕСТЕТИКОВ
НА ОБУСЛОВЛЕННУЮ ОКСИДОМ АЗОТА
РЕЛАКСАЦИЮ ЯЗЫКОВОЙ АРТЕРИИ
М. Плясунова, З. Герсамия, И. Квачадзе, М. Кавтарадзе, В. Месхишвили, М. Пруидзе,
Г. Бекая

EFFECT OF LOCAL ANESTHETICS
ON NITRIC OXIDE MEDIATED RELAXATION OF LINGUAL ARTERY
M. Plyasunova, Z. Gersamia, I. Kvachadze, M. Kavtaradze, V. Meskhishvili, M. Pruidze,
G. Bekaya..... 315

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ РЫБ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СЫРОЙ НЕФТИ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ И ГОЛОДАНИЯ
Х.М. Сафиханова

ერითროციტების ცვლილება თევზების სისხლში მაღალი კონცენტრაციის დაუმუშავებული ნავთობის და შიმშილის ერთობლივი ზემოქმედებისას
ხ.მ. საფიხანოვა

PATHOLOGICAL CHANGES IN FISH BLOOD ERYTHROCYTES UNDER THE JOINT EXPOSURE TO CRUDE OIL OF HIGH CONCENTRATION AND STARVATION
Kh.M. Safikhanova 325

Zn^{2+} დამოკიდებული Mg-ATPაზური აქტიურობა
ლ. შიოშვილი, ნ. კვიწინაძე, გ. ჭკადუა, თ. ჯარიაშვილი

Zn^{2+} ЗАВИСИМАЯ Mg-ATPазная АКТИВНОСТЬ
Л. Шиошвили, Г. Чкадуа, Н. Квицинадзе, Т. Джариашвили

Zn^{2+} DEPENDED Mg-ATPase ACTIVITY
L. Shioshvili, G. Chkadua, N. Kvitsinadze, T. Jariashvili 335

ANALYSIS OF FORMATION OF ACTIVE AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS
S.N. Tsagareli , N.G. Archvadze , O.N. Tavdishvili

ინტაქტური და ოპერირებული ვირთაგვების აქტიური განრიდების ანალიზი
ს. ცაგარელი, ნ. არჩვაძე, ო. თავდიშვილი

АНАЛИЗ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ
У ИНТАКТНЫХ И ОПЕРИРОВАННЫХ КРЫС
С. Цагарели, Н. Арчвадзе, О. Тавдишвили 341

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ექსპრესია ადამიანის ენდომეტრიუმში მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს
ნ. ძნელაშვილი, ა. მარიამიძე, დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭПИДЕРМИСА В ЭНДОМЕТРИИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОСТЫХ И КОМПЛЕКСНЫХ ГИПЕРПЛАЗИЯХ
Н. Дзнелашвили, А. Мариамидзе, Д. Касрадзе, А. Таварткиладзе

EPIDERMAL GROWTH FACTOR EXPRESSION IN SIMPLE AND COMPLEX HYPERPLASIA OF THE HUMAN ENDOMETRIUM
N. Dznelashvili, A. Mariamidze, D. Kasradze, A. Tavartkiladze 349

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

LEWIS სისტემის ერითროციტული ანტიგენების გავრცელება დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე ორსულებში

ნ. აბესაძე, მ. ბეთანელი, თ. ბუკია, ნ. შავიძე

აკად. ზ. ცხაკაიას სახ. დასავლეთ საქართველოს ინტერვენციული მედიცინის ეროვნული ცენტრი

Lewis-სისტემის ანტიგენის ფენოტიპსა და დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე ორსულებში სამეანო პათოლოგიების განვითარებას შორის კავშირის დადგენის მიზნით Lewis-სისტემის ანტიგენებზე ფენოტიპირება ჩაუტარდა 55 პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულს (საშუალო ასაკი – 30 ± 4.5 წელი) და დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე 22 ორსულს (საშუალო ასაკი – 28 ± 7.5 წელი). ჯანმრთელ პოპულაციაში Le^{a-b+} ფენოტიპი აღმოაჩნდა 28 პირს (51%); Le^{a-b-} ფენოტიპი – 16-ს (29%); Le^{a+b-} ფენოტიპი – 8-ს (15%); ყველაზე იშვიათად გვხვდება Le^{a+b+} ფენოტიპი – 3 (5%). დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე 22 ორსულიდან Le^{a+b+} ფენოტიპი 12 ორსულს (55%) აღმოაჩნდა: Le^{a-b-} ფენოტიპი – 8 (36%), Le^{a+b-} ფენოტიპი კი მხოლოდ – 2 (9%) ორსულს. დადგინდა, რომ ორსულებში სამეანო პათოლოგიების განვითარებასა და Le^{a-b+} ფენოტიპს შორის არსებობს დადებითი კორელაციური კავშირი. აღნიშნული საშუალებას იძლევა გესტაციის ნაადრევ ვადაში გამოვყოთ ორსულთა რისკ-ჯგუფი, რაც მომავალში ორსულობის და სამეანო გართულებების შემცირების საშუალებას იძლევა.

საკვანძო სიტყვები: Lewis ანტიგენი, დამძიმებული სამეანო ანამნეზი, ორსული

პერინატალური სიკვდილიანობა და ორსულობის დრომდე მიუტანლობა თანამედროვე მედიცინის მწვავე პრობლემად რჩება [10]. ორსულობის გართულების პათოგენეზში სხვადასხვა ფაქტორების როლის შესწავლა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორსულობის მართვის, მიმდინარეობისა და მშობიარობის გამოსავლისთვის [4, 9]. საქართველოს სტატისტიკის ეროვნული სამსახურის მონაცემებით, საქართველოში 2010 წელს 0-1 წლის ასაკის ბავშვთა სიკვდილიანობის სტრუქტურაში 73.3% პერინატალური პერიოდის ავადმყოფებზე მოდის [1].

ორსულთა პათოლოგიის განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება როგორც გენეტიკურ დარღვევებს, ისე იშემიური პროცესების განვი-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

თარებას [6, 8]. გასული საუკუნის 90-იან წლებში მეცნიერთა ყურადღება მიიპყრო ერითროციტულმა ანტიგენურმა სისტემამ – Lewis, რომელიც მოგვიანებით ჰემოსტაზის და სისხლის რეოლოგიის დარღვევით მიმდინარე სხვადასხვა დაავადებების (გულის იშემიური დაავადება, იშემიური ინსულტი და სხვ.) არაკორეგირებად რისკ-ფაქტორად იქნა წარმოჩენილი [2, 3]. Lewis-სისტემის ანტიგენი წარმოადგენს FUT3 გენის პროდუქტს, რომელიც მე-19 ქრომოსომის მოკლე მხარზეა (19 p 13.3) განლაგებული. დომინირებს სამი ძირითადი Le^{a-b-}, Le^{a+b-}, Le^{a-b+} და იშვიათია Le^{a+b} ფენოტიპი [5, 7]. ევროპის მოსახლეობაში ჭარბობს Le^{a-b+} ფენოტიპი (72%); Le^{a+b-} აღინიშნება მოსახლეობის 22%-ში, ხოლო Le^{a-b-} ფენოტიპი აქვს 6%-ს. სკანდინავიის ქვეყნებსა და დიდ ბრიტანეთში ამ ფენოტიპის მატარებელია მოსახლეობის 10%.

ჩვენი კვლევის საგანს წარმოადგენდა ერითროციტული Lewis-სისტემის ანტიგენის გამოვლენის სიხშირის შესწავლა დასავლეთ საქართველოს მოსახლეობაში – ჯანმრთელ პირებში (n = 376) და სისხლის რეოლოგიის და ჰემოსტაზის სისტემის დარღვევებით მიმდინარე ზოგიერთი დაავადების მქონე პაციენტებში (n = 196), მათ შორის გამოვიკვლიეთ დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე ორსულები (n = 22). Lewis სისტემის ანტიგენის გამოვლენასა და სამეანო პათოლოგიების (განმეორებითი აბორტები ორსულობის 10 კვირამდე, ნაადრევი მშობიარობა ორსულობის 34 კვირამდე) განვითარებას შორის კავშირის დადგენის მიზნით, Lewis-სისტემის ანტიგენებზე ფენოტიპირება ჩაუტარდათ პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულებს (საკონტროლო ჯგუფი – n = 55, საშუალო ასაკი – 30 ± 4,5 წელი) და დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე ორსულებს (n = 22, საშუალო ასაკი – 28 ± 7,5 წელი). Lewis-ანტიგენის ფენოტიპი განისაზღვრა Ortho-Clinilal Diagnostics-ის ბიოკლონი Anti-Lea; Anti Leb საშუალებით. ორსულებს პარალელურად უტარდებოდათ: საერთაშორისო ნორმალიზებული ინდექსის, ფიბრინოგენის, ფიბრინ-მონომერული კომპლექსის, ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულების, D-დიმერის, შრატის ცილის შემცველობის განსაზღვრა, პერიფერიული სისხლის საერთო ანალიზი. პლაცენტური უკმარისობის დიაგნოსტიკა ორსულებში განხორციელდა სამეანო ულტრაბგერითი გამოკვლევით.

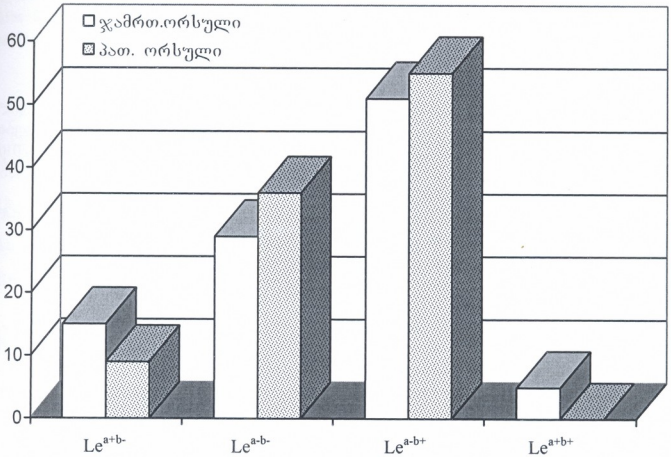
გამოკვლევის შედეგების მიხედვით, Lewis-ანტიგენის ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე შემდეგნაირად გადანაწილდა: ჯანმრთელ პოპულაციაში Le^{a-b+} ფენოტიპი აღმოაჩნდა 28 ორსულს (51%); Le^{a-b-} ფენოტიპი – 16-ს (29%); Le^{a+b-} ფენოტიპი – 8-ს (15%); ყველაზე იშვიათად გვხვდებოდა Le^{a+b+} ფენოტიპი – 3 (5%).

დამძიმებული სამეანო ანამნეზის მქონე 22 ორსულიდან Le^{a-b+} ფენოტიპი 12 ორსულს (55%) აღმოაჩნდა, Le^{a-b-} ფენოტიპი – 8-ს (36%), Le^{a+b-} ფენოტიპი კი მხოლოდ 2 (9%) ორსულს.

ჰემოსტაზის მაჩვენებლების შედარებისას აღმოჩნდა, რომ Le^{a-b+} ფენოტიპის მქონე ორსულებს მეტად აქვთ მიდრეკილება ჰიპერკოაგულაციისკენ, მათ სისხლში აღენიშნებათ პროთრომბინის ინდექსის

ეროვნული ბიბლიოთეკა

(90 ± 15.3, $p < 0.05$)) და ფიბრინოგენის (370 mg/dL ± 20.8, $p < 0.03$) კონცენტრაციის მომატება ორჯერ მეტად, ვიდრე Le^{a-b-} და Le^{a+b-} ფენოტიპის მქონე ორსულებში. ანალოგიური მონაცემებია D-დიმერის განსაზღვრის შემთხვევაშიც, მისი შემცველობა სისხლში 1.5-ჯერ მომატებულია (1.8μg/ml ± 0.6, $p < 0.05$), ვიდრე Le^{a-b-} და Le^{a+b} ფენოტიპის მქონე ორსულებში (0.5μg/ml ± 001, $p < 0.03$).



გამოსაკვლევ პირებში კარდიოლიპინის მიმართ წარმოქმნილი IgG და IgM ანტისხეულების გამოკვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ დამძიმებული სამეანო ანამნეზის და Le^{a-b+} ფენოტიპის მქონე 12 ორსულიდან კარდიოლიპინის მიმართ IgG და IgM ანტისხეულები აღმოაჩნდა 7 (58.3%) ორსულს, Le^{a-b-} ფენოტიპის მქონე 8 ორსულიდან 2-ს (25%), Le^{a+b-} ფენოტიპის მქონე 2 ორსულიდან – არც ერთს.

ცხრილი

	ჯანმრთელი ორსული (Le^{a-b+})	დამძ. სამეანო ანამნეზით ორსული (Le^{a-b+})	p
რაოდენობა	28	12	
პროთრომბინის ინდექსი (%)	90 ± 15,3	110 ± 20.2	0.05
ფიბრინოგენი (მგ/დლ)	370 ± 20.8	420 ± 10.5	0.03
D-დიმერი (მკგ/მლ)	1.8 ± 0,6	2.5 ± 0,8	0.06
ანტიკარდიოლიპინი IgG	neg	pos	0.0
ანტიკარდიოლიპინი IgM	neg	pos	0.05

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ამრიგად, მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით დადგინდა, რომ ორსულებში სამეანო პათოლოგიების განვითარებასა და Le^{a-b+} ფენოტიპს შორის დადებითი კორელაციური კავშირი არსებობს. აღნიშნულის საშუალებით შესაძლებელია გესტაციის ნაადრევ ვადაში გამოვყოთ ორსულთა რისკ-ჯგუფი, რაც მომავალში ორსულობის ნორმალურად წარმართვის საშუალებას მოგვცემს, შესაბამისად შეამცირებს პერინატალურ სიკვდილიანობასა და სამეანო გართულებებს.

ლიტერატურა

1. ჯანმრთელობის დაცვა, სტატისტიკური ცნობარი 2010 წელი, საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო, დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, 2010.
2. *Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Сазанова О.В., Радомская В.М.* Клиническая лабораторная диагностика, 2008, 9, 26-29.
3. *Жибурт Е.Б., Серебряная Н. Б., Ионова А.И.* Гематология и трансфузиология, 1997, 1, 3-4.
4. *Backos M.,Rai R., Regan L.* Hum. Fertil. (Camb.), 2002, 5, 30-34.
5. *Green C.* FEMS microbiology, immunology, 1989, 01/07/1(6-7), 321-330.
6. *Hatasaka H.H., Branch D.W., Kutteh W.H., Scott J.R.* Autoantibody screening for infertility, 1997, 34, 137-153.
7. *Henry S, Oriol R, Samuelsson B.* Vox Sang., 1995, 69, 166-182.
8. *Lurie S., Sigler E., Weissman A., Rabinerson D., Barash A.* International journal of fertility and women medicine, 2001, 43 (3), 155-158.
9. *Murai J., Naka K., Shimojo N., Katakami T., Nakagishi M., Kuuroki T., Okuda K.* International journal of clinical chemistry, 1994, 01/05/226(1), 21-28.
10. Progress for Children: A Report Card on Maternal Mortality 2008, 7, UNICEF.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ LEWIS СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ С ОТЯГЧЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

Н.Г. Абесадзе, М.А. Бетанели, Т.Ш. Букия, Н.Г. Шавидзе

Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии им. Акад. З. Цхакая

РЕЗЮМЕ

С целью установления связи между развитием акушерских патологий среди беременных, имеющих антигенный фенотип системы Lewis и обременений в акушерском анамнезе (повторный аборт до 10 недели беременности, ранние роды до 34 недель беременности), фенотипирование антигенов системы Lewis было проведено практически здоровым беременным женщинам (n = 55, средний возраст – 30 ± 4/5 л.) и беременным женщинам, имеющим обремененный акушерский анамнез (n = 22, средний возраст – 28 ± 7.5 л.).

В здоровой популяции Le^{a-b+} фенотип был определен у 28 лиц (51%); Le^{a-b-} фенотип – у 16 (29%); Le^{a+b} фенотип – у 8 (15%); реже всего встречался Le^{a+b+} фенотип – у 3 (5%).

Среди 22 беременных с отягченным акушерским анамнезом Le^{a-b+} фенотип выявился у 12 беременных (55%), Le^{a-b-} фенотип – у 8 (36%), а Le^{a+b-} фенотип только у 2 (9%) беременных.

Таким образом установлено, что между развитием акушерских патологий среди беременных и фенотипом Lewis существует корреляционная связь. Указанное даст возможность выделить риск-группу беременных в ранние сроки гестации для своевременного проведения превентивных мероприятий, направленных на нормальное течение беременности, приведет к сокращению перинатальной смертности и акушерских осложнений.

ERYTROCYTE LEWIS SYSTEM ANTIGEN DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED OBSTETRICAL ANAMNESIS

N. Abesadze, M. Betaneli, T. Bukia, N. Shavidze

Academician Z. Tskhakaia West Georgian National Center for Interventional Medicine

SUMMARY

Lewis antigen system among healthy pregnant women (n = 55, average age -30 ± 4,5) and pregnant women suffering from obstetrical anamnesis (n = 22, average age – 28 ± 7.5) has been studied in order to find the connection between the phenotypes of Lewis Antigen System and the development of obstetrical pathologies (repeated abortion done in the first 10 weeks of pregnancy, premature birth before the 34th week of pregnancy) among the pregnant women suffering from obstetrical anamnesis. According to the findings, the frequency of Lewis antigen phenotypes in pregnant women is given below: Le^{a-b+} phenotype ($p < 0.05$); Le^{a-b-} phenotype – in 22 (2.9%, $p < 0.03$); Le^{a+b-} phenotype – in 11 (1.7%, $p < 0.03$). The rarest phenotype Le^{a+b+} was observed in 2 pregnant women (0.2%). Among 22 pregnant women with complicated obstetrical anamnesis we found out that 12 women (55%) had phenotype Le^{a-b+}. 8 women (36%) had phenotype Le^{a-b-} and 2 (9%) of them had phenotype Le^{a+b-}.

Conclusion: a positive correlation exists between obstetrical pathologies development and Le^{a-b+} phenotype that gives us the possibility to find risk-group among pregnant women in the early period of gestation. Consequently, normal pregnancy is guaranteed and the rate of perinatal mortality and obstetrical problems can be reduced as well.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖАБЕРНОЙ ТКАНИ РЫБ, ОБИТАЮЩИХ В РЕКАХ НАХИЧЕВАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКИ

А.Г. Ахундов, Э.К. Рустамов*

*Нахичеванский государственный университет; Институт Физиологии им. А. И. Караева НАНА, Баку, Азербайджан

Изучено гистопатологическое состояние жаберной ткани двух видов рыб – сазана и серебряного карася, обитающих в реках Араз (Аракс) и Арпачай, протекающих по территории Нахичеванской Автономной Республики. Из этих двух рек всего было выловлено 20 особей рыб по 10 из каждой реки, где на каждый вид приходилось по 5 особей. Все особи были половозрелого возраста. Жаберная ткань обрабатывалась по общепринятой процедуре; полученные срезы окрашивались гематоксилин-эозином. В жаберной ткани у рыб, выловленных из реки Араз, были обнаружены следующие нарушения: у сазана – отрыв с поверхности вторичных ламелл дыхательного эпителия, гиперплазия, утончение и слияние вторичных ламелл; у серебряного карася – гиперплазия, лифтинг эпителия вторичных ламелл, слабое концевое разрастание эпителиальных клеток, отшелушивание эпителиальных клеток. У рыб, пойманных в реке Арпачай, в жаберной ткани были отмечены сдвиги следующего характера: у сазана – гиперплазия межламеллярного эпителия и концевая гиперплазия, лифтинг, утончение вторичных ламелл, отёки, гипертрофия и некроз; у серебряного карася – утончение вторичных ламелл, лифтинг, слабое отшелушивание, гипертрофия, аневризм, гиперплазия вторичных ламелл и их концевая гиперплазия. Делается вывод, что функциональное состояние рыб, выловленных из р. Араз, предпочтительнее (лучше) по сравнению с рыбами, обитающих в р. Арпачай.

Ключевые слова: рыбы, жаберная ткань, гистопатология, реки, Нахичевань

Состояние водной среды, в том числе и рек, напрямую зависит от нахождения рядом с ними больших и малых населённых пунктов (городов, посёлков), промышленных предприятий с их стоками, а также, что важно, сельскохозяйственных объектов, полей и угодий с широким применением на них различных агрохимических реагентов [3]. Во всех случаях происходит вынос вредных (отработанных) веществ в близлежащие водные артерии и водоёмы, тем самым, безусловно, возрастает риск аккумуляции этих поллютантов организмами на клеточном, тканевом и органном уровнях, в том числе и у рыб, населяющих загрязнённые акватории [1]. Однако, обращает на себя внимание мнение ряда авторов, считаю-

ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

щих, что наличие в воде ксенобиотиков не всегда приводит к появлению различного рода патологий у всех особей водных животных данной биоты, а может проявиться лишь у отдельных индивидуумов [6, 9].

Целью настоящей работы было исследование состояния жаберной ткани у двух наиболее широко распространённых видов рыб, обитающих в реках – Араз и Арпачай, являющиеся наиболее крупными водными артериями Нахичеванской Автономной Республики (НАР). Кроме того, на основании полученных данных будет дано заключение о состоянии воды в этих реках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В работе исследуется качество воды двух основных рек НАР – Араз и Арпачай, на основании гистологического состояния жаберной ткани у двух видов рыб – обыкновенного сазана (*Cyprinus carpio L*) и серебряного карася (*Carassius auratus L*). Всего жаберная ткань была изъята у 20 особей рыб. Из каждой реки по 10 особей по 5 каждого вида. Вес выловленных сазанов из реки Араз был 400-600 г при длине 27-34 см, а серебряных карасей – 400-450 г при длине 27-29 см. Из реки Арпачай сазаны были весом 150-300 г, длиной – 24-31 см, а караси – 250-480 г и длиной 25-30 см. Жаберная ткань бралась с первой жаберной дуги. Изымались филаменты (ламеллы I порядка) вместе с ламеллами II порядка. Ткани фиксировались в 4% нейтральном формалине и сохранялись в течение двух недель. После этого изъятая ткань промывалась, обезвоживалась в восходящем ряду спиртов и смесях спиртов с хлороформом, затем её заливали в парафин по принятой процедуре. Залитые в парафин образцы резались на роторном микротоме «Leica 2245», толщина срезов – 7 мкм. После депарафинирования срезы окрашивались гематоксилин-эозином и заключались в канадский бальзам. Подготовленные препараты изучались и фотографировались под световым микроскопом NU-2 (Karl Zeiss, Jena) с применением цифровой камеры Canon G-9.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение морфологической организации жаберной ткани, взятой у рыб, выловленных в р. Араз, показало, что она имела ряд нарушений в организации. Так, у всех исследованных особей сазанов отмечался: 1) отрыв с поверхности вторичных ламелл дыхательного эпителия (лифтинг) (рис.1), 2) у 5 особей гиперплазия эпителиальных клеток (рис.1), 3) у 3 особей утончение вторичных ламелл (рис.2), и 4) у 1 особи был обнаружен факт слияния вторичных ламелл.

У серебряных карасей в жаберной ткани отмечены: 1) у 5 особей гиперплазия, 2) у 5 особей лифтинг эпителиального слоя ламелл второго порядка, 3) у 3 особей гипертрофия, 4) у 2 особей слабые концевые разрастания эпителиальных клеток, и 5) у 1 особи наличие отшелушивания эпителиальных клеток (рис.3).

Изучение морфологической организации жаберной ткани, взятой у сазанов (5 особей), выловленных из р. Арпачай, выявило следующую картину: 1) гиперплазию (разрастание) межламеллярного эпителия первичных ламелл (у 5 особей), 2)

лифтинг эпителиального слоя вторичных ламелл (у 4 особей), 3) утончение вторичных ламелл (у 4 особей), 4) концевая гиперплазия вторичных ламелл (у 2 особей), 5) гипертрофия (у 2 особей), 6) отёки (у 1 особи), 7) один случай аневризма (у 1 особи), и 8) некроз эпителиальных клеток (у 1 особи).

В жаберной ткани серебряных карасей (5 особей), выловленных из той же реки, нарушения носили следующий характер: 1) у 5 особей гиперплазия эпителиальных клеток вторичных ламелл, 2) у 3 особей утончение вторичных ламелл, 3) у 3 особей концевая гиперплазия, 4) у 3 особей гипертрофия эпителиальных клеток, 5) у 2 особей – лифтинг, 6) у 2 особей слабое отшелушивание, 7) у 2 – аневризма (наполненность вторичных ламелл кровяной жидкостью (рис.4).

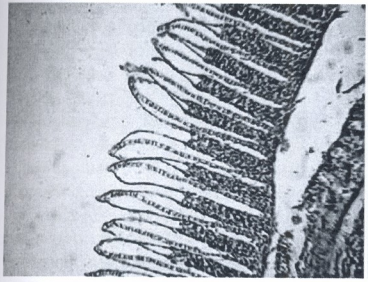


Рис.1 Лифтинг. Гиперплазия.
Сазан. Увел. ×125

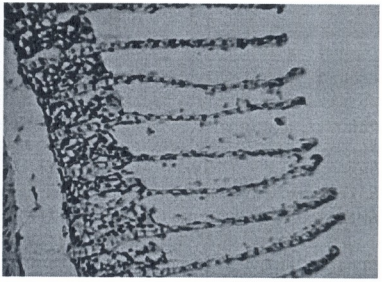


Рис.2 Утончение вторичных ламелл.
Сазан. Увел.×125

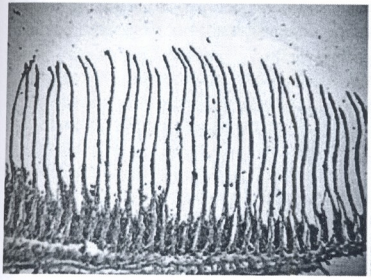


Рис.3. Отшелушивание
Карась. Увел. ×50

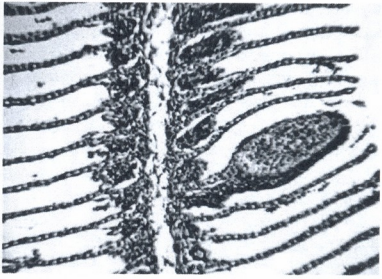


Рис.4. Аневризм
Карась. Увел. ×125

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение жаберной ткани сазана и серебряного карася из двух рек НАР – Араз и Арпачай, показало, что состояние данной ткани, по числу и наличию патологий, у

ეროვნული ბიბლიოთეკა

рыб, обитающих в р. Араз можно рассматривать как более предпочтительное, чем таковое у рыб, обитающих в р.Арпачай. Несмотря на число описанных нарушений в организации жаберной ткани у исследованных рыб, они носили, за исключением нескольких случаев, не глубокий характер и оценивались как обратимые и легкообратимые.

Аналогичные нарушения в жаберной ткани отмечаются и у других видов рыб, выловленных из природных условий. Так, в жаберной ткани у леща (*Abramis brama L.*), плотвы (*Rutilus rutilus L.*), окуня (*Perca fluviatilis L.)* и судака (*Stizostedion lucioperca L.)* отмечались: гиперплазия эпителиальных клеток, эпителиальный лифтинг, локальный некроз эпителиальных клеток, находящихся у основания вторичных ламелл, гипертрофия и аневризм [2]. У другой группы рыб, а именно у желтополосой барабульки *(Mulloidichthus flavolineeeatus*) и плоскоголовой кефали *(Muggel cephalus*) из залива Poudre d'Or (Мавритания), наиболее общими нарушениями были отставание эпителиального слоя вторичных ламелл от подлежащей соединительной ткани (lifting), эпителиальный лифтинг, часто сопровождающийся отёчными состояниями. Кроме того, важной особенностью обоих видов являлась клеточная гиперплазия эпителия, а также наличие многочисленных расширений вершинок вторичных ламелл [4]. Аналогичные нарушения в организации жаберной ткани отмечаются также у других видов, обитающих в естественных условиях. Например, у прохилодуса *(Prochilodus lineatus*) с наиболее часто встречающимися повреждениями жаберной ткани был лифтинг дыхательного эпителия, гиперплазия и гипертрофия эпителиальных клеток, слияние вторичных ламелл и их аневризм [5]. У сазанов же, выловленных из естественных прудов, доминировала большей частью разного вида гиперплазия. Следует отметить, что у приведённых видов рыб, включая и у нами исследованных видов, данный тип повреждения – гиперплазия представляется как одна из форм защитного механизма, предотвращающего возможность проникновения поллютанта внутрь организма из окружающей среды. При резком разрастании числа эпителиальных клеток на ламеллах происходит увеличение расстояния между загрязнённой водой и жаберными капиллярами, что приводит к существенному сокращению дыхательной поверхности и, тем самым, уменьшает вероятность отравления организма [7, 8, 10].

Таким образом, представленные данные как литературные, так и собственные указывают на то, что у рыб, выловленных из природных условий, в жаберной ткани имеет место целый ряд различных патологий. Хотя, в большинстве своём носят они обратимый характер. Однако следует отметить, что при усугублении экологической ситуации может наблюдаться, как это нередко случается при бесконтрольном возрастании антропогенного воздействия, резкое сокращение или даже исчезновение отдельных видов рыб или их популяций так же как и других организмов, населяющих водную среду.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Au D.W.T.* Marine Pollution Bulletin, 2004, 48, 814-834.

2. *Belicheva L.A., Sharova J.N.* Assessment of fish health status under long-term water pollution: vygozero reservoir, north-west Russia. Environment. Technology Resources. Proc. 8th Internat. 2 Sci. Pract. Conf., 2011, II, 368-373.
3. *Bernet D., Schmidt H., Meier W., Burkhardt-Holm P., Wahli T.* J. Fish Dis., 1999, 22, 26-34.
4. *Bhagwant S., Elahee K.B.* Western Indian Ocean J. Mar. Sci., 2002, 1, 1, 35-42.
5. *Camargo M.M.P., Martinez C.B.R.* Neotropical Ichthyology, 2007, 56, 3, 327-336.
6. *Hogarh J.N, Fobil J.N., Ofosu Budu G.K., Carboo D., Ankrah N.A., Nyarko A.* Global J. Environmental Research, 2008, 2, 3, 133-139.
7. *Raskovic B., Poleksic V., Zivic İ., Spasic M.* Bulgarian journal of agricultural science, 2010, 16, 3, 253-263.
8. *Roberts R.J.* Fish pathology. Bailliere Tindall, London, 1989, 467 p.
9. *Salamat N., Zarie M.* World journal of fish and marine sciences, 2012, 4, 3, 223-231.
10. *Takashima F., Hibiya T.* An atlas of fish histology. Normal and pathological features. Gustav Fisher Verlag. Kodansha, Tokyo, 1995, 192 p.

მდინარეებში მობინადრე თევზების ლაყუჩების ქსოვილის პათოლოგიური დაზიანებები

ა. გ. ახუნდოვი, ე. კ. რუსტამოვი*

* ნახიჩევანის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; აზერბაიჯანის მეცნიერებათა აკადემიის ა. კარაევის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

შესწავლილია ნახიჩევანის ავტონომიურ რესპუბლიკის ტერიტორიაზე მდინარეებში არაქსსა და არპაჩაიში მობინადრე თევზების ორი სახეობის (კობრი და ვერცხლისფერი კარჩხანა) ლაყუჩების ქსოვილის ჰისტოპათოლოგიური მდგომარეობა. ამ მდინარეებში დაჭერილი იყო დასახელებული სახეობის 5-5 ზრდასრული თევზი (სულ 20). ლაყუჩების ქსოვილი დამუშავდა სტანდარტული პროცედურის მიხედვით, ანათლები შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით. არაქსიდან ამოყვანილი თევზების ლაყუჩებში გამოვლენილი იყო შემდეგი გადახრები: კობრებში – სასუნთქი ეპითელიუმის აგლეჯვა მეორადი ლამელების ზედაპირიდან, ჰიპერპლაზია, მეორადი ლამელების გათხელება და შერწყმა; ვერცხლისფერ კარჩხანაში – ჰიპერპლაზია, მეორადი ლამელების ეპითელიუმის ლიფტინგი, ეპითელური უჯრედების ჩამოფცქვნა. არპაჩაიში დაჭერილ თევზებში გამოვლინდა: კობრებში – ლამელებსშორისი ეპითელიუმის ჰიპერპლაზია, მეორადი ლამელების ლიფტინგი და გათხელება, შეშუპებები, ჰიპერტროფია და ნეკროზი; ვერცხლისფერ კარჩხანებში – მეორადი ლამელების გათხელება, სუსტი ჩამოფცქვნა, ჰიპერპლაზია, ჰიპერტროფია, ანევრიზმები. კეთდება დასკვნა, რომ არაქსში მობინადრე თევზების ფუნქციური მდგომარეობა არპაჩაიში მობინადრე თევზებთან შედარებით უკეთესია.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

PATHOLOGICAL DAMAGES OF GILLS OF FISH, LIVING IN RIVERS OF NAKHICHEVAN AUTONOMOUS REPUBLIC

A.G. Akhundov, E.K. Rustamov*

* Nachichevan State University; A. I. Karayev Institute of Physiology, Azerbaijan NAS, Baku

SUMMARY

The histopathological state of gill tissues of two species of fish – carp and goldfish living in the rivers – Araz (Araks) and Arpachay flowing in the Nakhichivan Autonomous Republic has been studied. Only 20 species accounted for 5 individuals were caught from these two rivers. All the individuals were of mature age. Gill tissue was processed according to the standard procedure, obtained sections were stained with hematoxylin-eosin. In the gill tissue of fish taken from the Araz river were found the following violations: the common carp – separation from the surface of the respiratory epithelium of the secondary lamellae, hyperplasia, thinning and fusion of secondary lamellae; the silver crucian – hyperplasia, epithelial lifting of secondary lamellae, an end weak proliferation of epithelial cells, exfoliation of epithelial cells. In gill tissue of the fish caught in the river Arpachay were marked the shifts of following nature: the common carp – hyperplasia of epithelium between lamellae, hyperplasia of terminal part, lifting, thinning of the secondary lamellae, edema, hypertrophy and necrosis; the silver crucian – thinning of the secondary lamellae, lifting, a weak exfoliation of epithelial cells, hypertrophy, aneurism, hyperplasia of the secondary lamellae and the end hyperplasia. It is concluded that the functional state of the fish taken from r. Araz is preferable (better) than the fish that live in r. Arpachay.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

COMPARATIVE STUDY OF INFLUENCE OF ALISKIREN, ENALAPRIL, LOSARTAN AND ENALAPRIL/LOSARTAN COMBINATION ON BLOOD COAGULATION, MORPHOLOGICAL CHANGES IN MYOCARDIUM AND LIPID CONTENT IN RATS WITH DOCA-SALT HYPERTENSION

N. Gongadze, L. Gabunia, R. Rukhadze, K. Gambashidze, T. Kaladze, A. Dgebuadze, E. Gogokhia

Tbilisi State Medical University

The aim of the present study was the evaluation of the influence of ACEI-Enalapril (E), Ang-II receptor antagonist-Losartan (L), rennin secretion direct inhibitor – Aliskiren (A) and E+L combination on lipid metabolism and blood coagulation system in rats with DOCA-salt induced hypertension. The experiments were carried out in male Wistar rats weighing 250-300 g. Animals were divided into six groups: I control (C) – nephrectomized rats receiving a 0.9% NaCl drinking solution; II – DOCA-salt induced hypertension; III – DOCA-salt hypertension+E; IV – DOCA-salt hypertension+L; V – DOCA-salt hypertension+E+L; VI – DOCA-salt hypertension+A. It was shown that DOCA-salt hypertension group rats showed a marked increase of cholesterol and triglycerides level in blood VS. C group animals that correlated to decreased level of high density lipoproteins-c (HDL-c) and to increased content of low density lipoproteins-0c (LDL-c) to compare to C group rats. These changes in lipid content were associated with the significant reduction in blood clotting time (BCT), prothrombine time (PT) and activated partial thromboplastine time (APTT) with the augmentation of fibrinogen (F) concentration. Four weeks treatment of animals with DOCA-salt hypertension with E, E+L and A markedly reduced the changes in blood lipid content and blood coagulation indices. More emphasized effects have been produced by E+L and A. They significantly prolonged BCT, BT and PT, decreased F concentration, which was associated with reduced level of cholesterol, triglycerides and LDL-c and increased content of HDL-c. L monotherapy unlike E+L and A did not reveal marked influence either on lipid content or blood coagulation parameters in DOCA-salt induced hypertensive rats.

It is suggested that inhibition of RAAS system may play a favourable role in the correction of lipid metabolism and blood coagulation abnormalities.

Key words: arterial hypertension, coagulation, lipid metabolism, DOCA-salt hypertension, enalaprin, aliskiren, losartan

Arterial hypertension (AH) is the most common cardiovascular disease which leads to an increased incidence of heart failure, coronary disease, renal damage and stroke [1, 2,

ЭКЗЕМПЛЯР ДЛЯ ЛИЧНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ

15]. The effective pharmacologic lowering of blood pressure has been shown to prevent damage to blood vessels and substantially reduce morbidity and mortality rates. The dysregulation of the rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the development of target sign. RAAS suppression has been most widely used for slowing or preventing target organ damage [2, 5, 15]. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEY), angiotensine-II receptor (Ang-II) antagonists and drugs with direct inhibitory action on rennin production effectively decreased the arterial pressure and revealed organ protection related to an antihypertensive effect [14], but there is a lack of evidence concerning their effects on lipid metabolism and blood coagulation independence from blood pressure reduction [7, 10].

Goal of investigation. The aim of the present study was the evaluation of the influence of ACEI- Enalapril (E), Ang-II receptor (AT1R) antagonist-Losartan (L), rennin secretion inhibitor-Aliskiren (A) and E+L combination on lipid metabolism and blood coagulation system in rats with Doca-salt hypertension.

MATERIAL AND METHODS

The experiments were carried out in male Wistar rats weighing 250.0-300.0 g. The animals were maintained on a 12-hour light/12 hour dark cycle for a 1 week acclimatization period in the animal unit, received standard chow. DOCA (Desoxy-corticosterone acetate) salt induced hypertension was performed [9, 12] by right unilateral nephrectomy and subcutaneous administration of DOCA (25 mg in powder) twicely in 10 days interval in animals that were provided 0.9% NaCl drinking solution [17].

The animals were divided into six groups: I control (C) – nephrectomized rats receiving a 0.9% NaCl drinking solution; II – DOCA-salt induced hypertension; II I- DOCA-salt hypertension+E; IV – DOCA-salt hypertension+L; V – DOCA-salt hypertension+E+L; VI – DOCA-salt hypertension+A. In DOCA-salt hypertension group have been included animals with systolic arterial pressure (SAP) exceeding 140 mm HG. SAP was measured in pre-warmed animals using tail-cuff plethysmography method. After an overnight fast a blood was drown from the retro-orbital sinus under light ether anesthesia (before starting and the end of experiments after 4 weeks) and placed into 3.15% sodium citrate (1 volume for 9 volumes of blood). Plasma triglycerides, total cholesterol and cholesterol analysis [7] were performed by kits ("Roche Diagnostics", using spectrophotometer "Cobas Mira"). Blood coagulation was explored with global tests [3] measuring the activated partial thromboplastine time (APTT), prothrombine time (PT), blood clotting time (BCT), bleeding time (BT) and fibrinogen. All the measurements were made on a coagulometer ("Dia-Timer 2, Hungary"). During 4 weeks all of the animals received the drugs with food in a daily dose: E-20 mg/kg, L-15 mg/kg, E+L-10 mg/kg + 7.5 mg/kg and A-25 mg/kg, respectively. All the experiments were conducted with the approval of the university institutional animal care and use council. Statistical analysis employed analysis of variance (ANOVA) and Student`s T-test with significance at $p < 0.05$. The results are expressed as the mean ± SEM.

RESULTS AND DISCUSSION

The effects of the drugs usage on lipid content in blood are shown in Table 1. DOCA-

salt hypertensive group of rats showed a marked increase of cholesterol (26.2 ± 3.4%) and triglycerides (34.6 ± 5.8%) vs C animals ($p < 0.05$) that correlated to decreased (30.4 ± 4.5%) level of high density lipoproteins-c (HDL-c) and to increased (36.6 ± 7.2%), content of low density lipoproteins-c (LDL-c) respectively ($p < 0.05$) in compare to C group of rats. Four weeks treatment of DOCA-salt induced hypertensive animals with E, E+L and A in contrast to L caused significant alteration in blood lipid content in comparison to untreated rats of II group. E, E+L and A markedly reduced the cholesterol (10.4 ± 1.2%, 16.8 ± 2.0%, 18.2 ± 2.4% respectively, $p < 0.05$) and triglyceride levels (14.3 ± 1.6%, 19.4 ± 3.5%, 23.8 ± 3.6% respectively, $p < 0.05$) with statistically significant increase of HDL-c (20.8 ± 3.4%, 27.0 ± 4.1%, 33.3 ± 5.2%, respectively $p < 0.002$) and decrease of LDL-c (23.6 ± 3.8%, 30.0 ± 3.4%, 19.4 ± 2.5% respectively, $p < 0.05$) vs II group animals. More expressive effect on the changes in lipid concentration was demonstrated with E+L and A treatment.

Table 1

Losartan, Enalapril+Losartan and Aliskiren influence on lipid content in DOCA-salt hypertensive rats

	Animal Groups	Lipid content in blood (mmol/L)			
		Cholesterol	Triglycerides	HDL-C	LDL-C
I	C – Control (n = 5)	1.22 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.69 ± 0.08	0.44 ± 0.02
II	Doca-salt-hypertensive (n = 6)	1.54 ± 0.08*	1.05 ± 0.05*	0.48 ± 0.05*	0.6 ± 0.06*
III	Doca-salt-hypertensive+E (n = 7)	1.38 ± 0.18**	0.9 ± 0.06**	0.58 ± 0.02**	0.46 ± 0.04**
IV	Doca-salt-hypertensive+L (n = 7)	1.41 ± 0.15	0.98 ± 0.1	0.54 ± 0.12	0.58 ± 0.05
V	Doca-salt-hypertensive+E+L (n = 7)	1.28 ± 0.06**	0.85 ± 0.01**	0.61 ± 0.01**	0.42 ± 0.01**
VI	Doca-salt-hypertensive+A (n = 7)	1.26 ± 0.01**	0.8 ± 0.06**	0.64 ± 0.04**	0.49 ± 0.02**

Note: E – Enalapril, L – Losartan, A – Aliskiren; *-$p < 0.05$ when compared to C – I group; **-$p < 0.05$ when compared to II group; n – number of animals

The influence of these drugs on the blood coagulation system is presented in Table 2. The estimation of coagulation indices in rats with DOCA-salt induced hypertension revealed significant reduction in BCT (18.4 ± 1.6%, $p < 0.05$), BT (14.0 ± 2.1%, $p < 0.05$), PT (19.4 ± 3.4%, $p < 0.05$) and APTT (16.7 ± 1.2%, $p < 0.05$), which was associated with the augmentation of fibrinogen level (15.9 ± 1.8%, $p < 0.05$) compared with C rats. Treatment with E, E+L and A restored these changes in blood coagulation indices approximated them to initial values. More emphasized effects have been produced by the combined action of E+L, which in compare to II group animals significantly prolonged BCT (23.9 ± 3.2%, $p < 0.05$), BT (24.4 ± 2.8, $p < 0.05$), PT (29.0 ± 4.4%, $p < 0.05$) APTT (38.6 ± 5.2%, $p < 0.002$) and decreased F concentration (24.0 ± 3.5%, $p < 0.05$). Among investigated drugs L produced less effect on the blood coagulation parameters.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

Table 2

Enalapril, Losartan, Enalapril+Losartan and Aliskiren influence on blood coagulation system in DOCA-salt hypertensive rats

	Animals Group	Blood Coagulation indices				
		BCT (S)	BT (S)	PT (S)	APTT (S)	F (mg/dl)
I	C – Control (n = 5)	127.0 ± 2.6	86.0 ± 6.0	27.0 ± 0.2	18.0 ± 0.5	202.8 ± 8.4
II	Doca-salt-hypertensive (n = 6)	105.0 ± 2.4*	74.0 ± 4.2*	21.9 ± 1.2*	15.0 ± 0.1*	234.0 ± 6.6*
III	Doca-salt-hypertensive+E (n = 7)	129.4 ± 3.1**	84.2 ± 5.8**	28.6 ± 0.8**	20.4 ± 0.2**	181.0 ± 5.4**
IV	Doca-salt-hypertensive+L (n = 7)	124.5 ± 3.0**	82.5 ± 3.6**	26.2 ± 0.6**	18.6 ± 0.4**	205.4 ± 7.1**
V	Doca-salt-hypertensive+E+L (n = 7)	130.1 ± 4.2**	92.1 ± 7.4**	29.0 ± 1.4**	20.8 ± 1.6**	178 ± 3.6**
VI	Doca-salt-hypertensive+A (n = 7)	126.8 ± 3.8**	83.4 ± 5.1**	27.4 ± 1.0**	19.5 ± 1.1**	196.0 ± 5.8**

Note: BCT – blood clotting time; BT – bleeding time; PT – prothrombine time; APTT – activated partial thromboplastine time; F – fibrinogen; *-$p < 0.05$ when compared to C – I group; ** – $p < 0.05$ when compared to II group, n-number of animals

In the animals with experimental arterial hypertension the hypertrophy of cardiomyocytes was observed, which have been accompanied by a slight perivascular fibrosis around the small vessels. Under treatment with Aliskiren the slight hypertrophy of cardiomyocytes still remained without features of interstitial and perivascular fibrosis. No any morphologic alterations have been identified under the action of Enalapril and Losartan.

As it has been shown RAAS blockers through A and E monotherapy or E+L combination therapy produced the beneficial effects on the changes in lipid metabolism and coagulation indices in DOCA-salt induced hypertensive rats. Our results are in accordance with the data of other investigators [7, 8] and showed organ-protective effects, such as the improvement of functional and structural changes in the heart and correction of lipid abnormalities by the blocking of RAAS [7, 13, 14]. Furthermore, rennin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, improves lipid metabolism and systemic insulin sensitivity in transgenic rats that overexpressed rennin [8, 11]. The favourable effects of ACEI and A on lipid metabolisms have been also demonstrated by other studies [7]. Some authors have proved that beneficial effect of ACEI inhibitors on lipid content was highly dependent on the accumulation of bradykinin, because this positive effect was abolished by pretreatment with bradykinin B2 receptor antagonist agents [4]. In our experiments E and E+L revealed more significant effects on lipid content and blood coagulation than L monotherapy. These results are in good agreement with other data [13] in which it was observed NO and PCI2 dependent antithrombolitic effect of ACEI in experimental thrombosis and in DOCA-salt hypertensive rats, where they produced hypocoagulative and antihyperlipidemic action [13]. According to our

ეროვნული ბიბლიოთეკა

results, A like E and E+L exerted more pronounced effect than L monotherapy. It was established [16, 18] that in diabetic mice, mRNA expression levels of enzyme involved in cholesterol synthesis such as HMG-COA reductase was significantly increased. The treatment with A induced improvement in the alteration of renal lipid metabolism and subsequently reduced renal cholesterol contents. These results suggest that in rats renin inhibition improves renal function via the improvement of renal lipid metabolic abnormalities. Unlike E that may producing its beneficial effect on lipid metabolism and blood coagulation system via bradykinin induced NO-PGI2 releasing mechanism and A, that by direct inhibition of renin production provides a more logical approach to the creation of complete blockade of RAAS activity, L favorable effects on above-mentioned parameters may be partially attenuated by the stimulation of renin that results from the negative feedback loop associated with decreased ANG II activation [18].

It should be noted that a large body of literature shows the positive effect of E on the myocardium in different pathologic states. The increasing body of evidences suggest that in old rats the long-term wing of E prevents the development of fibrosis in myocardium. Presumably the protective effect on Enalapril is realized by the activation of superoxide dismutase. At the same time E improves the myocardial ultrastructure in mice with experimental diabetes and reveals cardioprotective effect in rats with experimental myocardial infarction [6].

Our results suggest beneficial effects of E, E+L, and A on lipid content and blood coagulation abnormalities in rats with DOCA-salt induced hypertension.

REFERENCES

1. *Burnier M., Brunned H.R.* Lancet, 2000, 355, 637-645.
2. *Calhoun D.A. et al.* Circulation, 2008, 117, 510.
3. *Caria-Manzano A., Gonzalez-Llaven J., Lemini C. et al.* Proc west. Pharmacology soc. 2011, 44, 153-155.
4. *Costa-Neto C.M. et al.* Int. Immunopharmacology, 2008, 8, 135-138.
5. *Dia S., McNeill J.H.* Am. H. physiology, 1992, 223 (6pt), H 1798-17805.
6. *Ferder L., Romano L.A., Ercole L.B. et al.* Am. J. Hypertension, 1998, 11 (11PT 1), 1279-1304.
7. *Gonzalez-Juanatey and Ramos P.M.* Rev. Esp. cardiology, 2008, 61(8), 861-879.
8. *Habibi J. et al.* Endocrinology, 2088, 149, 5643-5653.
9. *Jacob F., Clerk L.A., Guzman P.A., Oslorn J.* Amer. Journal of physiology, 2005, 289 (U) H, 1519.
10. *Kelly D.J., Zhang Y. et al.* Diabetologia, 2007, 50, 2398-2404.
11. *Lastra G., Habibi J. et al.* Endocrinology, 2009, 150, 1561-1568.
12. *Lyez A. et al.* Cardiology reviews, 2010, 6 (4) 291-297.
13. *Pawiak R., Chalelska E., Matys T. et al.* J. Cardiovascular pharmacology, 2000, 36, 503-509.
14. *Rosenthal T., Erlich Y., Rozermanon E., Colen A.* J. Hypertension, 1997, 29,:260-1264.
15. *Stanton A., Jensen C., Nusserberg J. et al.* Hypertension, 2003, 42, 1137-1143.
16. *Weiss D., Taylor W.K.* Hypertension, 2008, 51, 218-224.
17. *Yaman H., Busauskas M., Burris J.K. and Knueper M.L.* Exper. Physiology, 2009, 95,51-55.
18. *Young S.K., Lee M.H., Iong H.K. et al.* Nephrol. Dial. Transplant., 2010, 10, 1-11.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ალისკირენის, ენალაპრილის, ლოზარტანისა და ენალაპრილ/ლოზარტანის კომბინაციის შედარებითი ზეგავლენის შესწავლა სისხლში ლიპიდების შემცველობაზე, მორფოლოგიურ ცვლილებებზე მიოკარდიუმში და სისხლის შედედებაზე დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მქონე ვირთაგვებში

ნ. გონგაძე, ლ. გაბუნია, რ. რუხაძე, ქ. დამბაშიძე, თ. კალაძე, ა. დგებუაძე, ე. გოგოხია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

კვლევის მიზანს შეადგენდა ანგიოტენზინმაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორის – ენალაპრილის (ე), ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტის – ლოზარტანის (ლ), ე+ლ კომბინაციისა და რენინის სეკრეციის ინჰიბიტორის – ალისკირენის (ა) შედარებითი ზეგავლენის შესწავლა დოკა (დეზოქსიკორტიკოსტერონ აცეტატი), მარილოვანი ჰიპერტენზიის მქონე ვირთაგვების სისხლში ლიპიდების შემცველობაზე, მორფოლოგიურ ცვლილებებზე მიოკარდიუმში და სისხლის შედედების მაჩვენებლებზე. ცდები ტარდებოდა ვისტარის ჯიშის მამრ ვირთაგვებზე, წონით 250.0-300.0 გ. ცხოველები დაყოფილნი იყვნენ 6 ჯგუფად: I – საკონტროლო (ს) – ნეფრექტომირებული ვირთაგვები, რომლებიც სასმელად ღებულობდნენ NaCl 0.9%-იან ხსნარს; II – დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მქონე ცხოველები; III – დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზია+ე; IV – დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზია+ლ; V – დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზია+ე+ლ; VI – დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზია+ა. როგორც ჩატარებულმა ცდებმა ცხადყო, დოკა-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მქონე ვირთაგვებში ადგილი ჰქონდა სისხლში ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მომატებას, რაც კორელირებდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლ) დონის შემცირებასა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (დსლ) კონცენტრაციის გაზრდასთან. აღნიშნულ ცვლილებებთან ერთად მცირდებოდა სისხლის შედედების დრო (სშდ), პროთრომბინის დრო (პდ), აქტივირებული პარციული თრომბოპლასტინის დრო (აპთდ), რასაც თან ახლდა ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მომატება. ე, ე+ლ და ა ხელს უწყობდნენ ამ ცვლილებების კორექციას. კერძოდ, ისინი ამცირებდნენ ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდებისა და დსლ დონეს და ზრდიდნენ მსლ კონცენტრაციას. ამასთან ერთად, ისინი ხელს უწყობდნენ სშდ-ს, პდ-ს და აპთდ-ს გახანგრძლივებას და ფიბრინოგენის დონის შემცირებას. ყველაზე ნათლად ვლინდებოდა ე+ლ და ა ეფექტები, ხოლო, ლ მათგან განსხვავებით არ იწვევდა სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს სისხლში ლიპიდების შემცველობასა და სისხლის შედედების მაჩვენებლების მხრივ.

კეთდება დასკვნა რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბიციის კეთილმყოფელი ზეგავლენის შესახებ ისეთი მდგომარეობისას, რომელთაც თან ახლავს ლიპიდების მეტაბოლიზმისა და სისხლის შედედების სისტემის დარღვევა.

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ АЛИСКИРЕНА, ЭНАЛАПРИЛА, ЛОЗАРТАНА И КОМБИНАЦИИ ЭНАЛАПРИЛ / ЛОЗАРТАН НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ У КРЫС С ДОКА-СОЛЕВОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н. Гонгадзе, Л. Габуния, Р. Рухадзе, К. Гамбашидзе, Т. Каладзе, А. Дгебуадзе, Е. Гогохия

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования являлось изучение сравнительного влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – эналаприла (Э), антагониста ангиотензина – II рецепторов-лозартона (Л), комбинации Э+Л и ингибитора секреции ренина-алискирена (А) на метаболизм липидов и систему свёртывания крови у крыс с Дока-солевой гипертензией. Эксперименты проводились на крысах самцах линии Вистар, весом 250-300 г. Животные были разделены на 6 групп: I – контрольная (К), нефректомизированные крысы, получавшие в качестве питья 0.9% раствора NaCl; II – животные с Дока-солевой гипертензией; III – Дока-солевая гипертензия +Э; IV – Дока-солевая гипертензия +Л ; V – Дока-солевая гипертензия +Э +Л; VI – Дока-солевая гипертензия +А. Как показали опыты, у животных с Дока-солевой гипертензией, в отличие от К крыс, наблюдалось достоверное повышение в крови уровня холестерола и триглицеридов, что коррелировало с уменьшением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и с увеличением количества липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Эти изменения со стороны липидов в крови сочетались с выраженным уменьшением времени свертывания крови (ВСК), протромбинового времени (ПВ), времени активированного парциального тромбопластина (АПТВ) и с повышением концентрации фибриногена (Ф). 6 недельное лечение крыс с Дока-солевой гипертензией Э, Э+Л и А значительно уменьшало изменения в содержании липидов в крови и показателей свертывания крови. Более выраженное действие в этом плане проявляли Э+L и А, которые достоверно пролонгировали ВСК, ПВ и АПТВ и уменьшали уровень Ф, что сочеталось со снижением концентрации холестерина, триглицеридов и ЛНП и с увеличением содержания в крови ЛВП. Монотерапия Л, в отличие от Э+Л и А, характеризовалась с меньшим влиянием на содержание в крови липидов и показателей свёртывающей системы крови у крыс с Дока-солевой гипертензией.

Делается заключение о благотворном влиянии ингибиции РААС при состояниях с нарушением метаболизма липидов и свертывающей системы.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

სისხლძარღვოვანი ტონუსის მარეგულირებელი მექანიზმების მიმოხილვა

ი. დიასამიძე, ნ. მითაგვარია

ბათუმის შ. რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

სტატიაში განხილულია სისხლძარღვის ტონუსის მარეგულირებელი ფაქტორების შესახებ ლიტერატურაში არსებული მონაცემები, დაწყებული მე-19 საუკუნის დასასრულიდან დღემდე. ძირითადი ყურადღება დათმობილია სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელი მეტაბოლური ფაქტორებისა და მათი მოქმედების შესაძლო მექანიზმებისადმი.

განხილულია ისეთი ფაქტორების მოქმედება, როგორიცაა ადენოზინი, ნახშირორჟანგი, არაორგანული იონები (ძირითადად, კალიუმის იონები). განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო აზოტის ოქსიდს და მის მრავალმხრივ მარეგულირებელ როლს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში როგორც ნორმის, ისე პათოლოგიის პირობებში.

საკვანძო სიტყვები: სისხლძარღვის ტონუსი, მეტაბოლური ფაქტორი, ადენოზინი, კალიუმის იონები, აზოტის ოქსიდი

ვარაუდი სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობაზე მეტაბოლიტების შესაძლო გავლენის შესახებ პირველად ჯერ კიდევ 1890 წელს [72] გამოითქვა, რომლის თანახმად თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დონე განისაზღვრება ორი ფაქტორით: სისტემური არტერიული წნევით და შიდა მექანიზმებით, რომლებიც ეფუძნება მეტაბოლიზმის პროდუქტების მოქმედებას და მათ უნარს შეცვალონ თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევა ფუნქციური აქტიურობის შესატყვისად. უფრო ადრე ბაყაყის დენერვირებულ კიდურში გამოვლენილი იყო მეტაბოლიტების მონაწილეობა რეაქტიული ჰიპერემიის განვითარებაში [71]. შემდგომში მეტაბოლური რეგულაციის თეორიამ ექსპერიმენტული დადასტურება ჰპოვა გასკელის შრომებში [35]. მან თეორიული საფუძველი ჩაუყარა მეტაბოლური თეორიის კონცეფციის ჩამოყალიბებას, რომლის თანახმად მეტაბოლური მექანიზმი არის ერთ-ერთი წამყვანი ჰემოდინამიკის რეგულაციაში და უზრუნველყოფს მის ადეკვატურობას ფუნქციურ-მეტაბოლური აქტიურობისადმი.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

XX საუკუნის 90-ან წლებამდე ძირითადი ვაზოაქტიური მეტაბოლიტების სია ასე გამოიყურებოდა: ნახშირორჟანგი, ადენოზინი, კალიუმის და წყალბადის იონები, ჰისტამინი, სეროტონინი, ბრადიკინინი და ა.შ. [3, 5, 9, 12, 37, 58, 83]. ხოლო საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის აღმოჩენამ პრინციპულად შეცვალა ექსპერიმენტული კვლევის მიმართულება მთელი მსოფლიოს მასშტაბით და ყურადღება მთლიანად იქნა გადართული სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში ამ ახალი ფაქტორის როლისა და ფუნქციის დადგენისადმი [18, 43, 27, 32, 20, 42, 61].

დადგინდა, რომ აზოტის ოქსიდი წარმოადგენს ძლიერ ვაზოდილატატორს, რომელიც თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის ფაქტორი [34]. ახლა უკვე ცნობილია, რომ NO აგრეთვე გამომუშავდება თავის ტვინშიც პერივასკულური ნერვული ბოჭკოების, გლიის, აქტიური ნეირონების მიერ და, შესაბამისად, შეუძლია თავის ტვინში ფართოდ აკონტროლოს სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა [20]. ზოგიერთი გამოკვლევით ნაჩვენებია, რომ აზოტის ოქსიდს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ცერებროვასკულურ ბაზალურ ტონუსში და ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ნახშირორჟანგით გამოწვეულ გაძლიერებაში [43]. აზოტის ოქსიდს ასევე მნიშვნელოვანი როლი მიანიჭეს სისტემური ჰიპოქსიის [42, 68] და ჰიპოტენზიის [81] პირობებში. ითვლება აგრეთვე, რომ NO მნიშვნელოვანი მედიატორია ნეირონული აქტიურობის, მეტაბოლიზმისა და ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონის შეუღლების საქმეში. გაირკვა, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიციამ შეამცირა სენსორული სტიმულაციის გზით ინდუცირებული ცერებრული ვაზოდილატაცია [28].

ვაზოაქტიურ ფაქტორთა ცალკე ჯგუფს ქმნის მეტაბოლიზმის პროცესში წარმოქმნილი ადენინური ნუკლეოტიდები, ATP-ს დაშლის პროდუქტები: ადფ, ამფ, ადენოზინი, ინოზინი, ჰიპოქსანტინი, ქსანტინი, შარდმჟავა [10, 11]. დადგენილია ამ ფაქტორების არსებობა ინტერსტიციალურ სითხეში, ლიქვორსა და სისხლში [16, 73].

ადენოზინის მატება შეიმჩნევა ჰიპოქსიის, ჰიპერკაპნიის, ჰიპოტენზიის და ნერვული ქსოვილის ფუნქციური გააქტივების დროს [73]. ადენოზინის კონცენტრაცია სისტემური არტერიული წნევის დაგდებიდან უკვე 10 წამის შემდეგ აღწევს მაქსიმუმს, რომელიც 5-ჯერ აჭარბებს კონტროლს [85], ხოლო მე-60 წამზე ადენოზინის შემცველობა ემთხვევა დოზებს, რომელიც საჭიროა სისხლძარღვების დიამეტრის გამოხატული ცვლილებისთვის მისი ადგილობრივი აპლიკაციის პირობებში. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ადენოზინს შეუძლია მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს სისხლის მიმოქცევაზე. ამასთან ერთად, პ. გრეგორის [36] პუბლიკაციაში გამოქმულია ეჭვი იშემიის დროს ადენოზინის რაიმე როლის შესახებ სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ადენოზინის ვაზოაქტიური მოქმედება რეალიზდება მხოლოდ ცერებრული სისხლძარღვების გლუვი კუნთების სპეციფიკური ციტორეცეპტორების

ეროვნული ბიბლიოთეკა

აქტივაციით [6, 14]. ასეთი სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობა ნაჩვენები ცერებრული სისხლძარღვების ორგანიზაციის ყველა დონეზე [30]. გამოვლენილია სხვადასხვა ცხოველების თავის ტვინის იზოლირებული სისხლძარღვების ვარიაბელური რეაქტიულობა ადენოზინზე, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს სხვადასხვა სახეობის ცხოველების თავის ტვინის სისხლძარღვებში ადენოზინური რეცეპტორების განსხვავებულ განაწილებასთან [1].

სისხლძარღვთა გლუვ კუნთებზე ადენოზინის მოქმედების მექანიზმისადმი მიძღვნილ საკმარისად დიდი რაოდენობით გამოქვეყნებულ ნაშრომთა მიუხედავად, ბევრი რამ ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული. ასე, მაგალითად, გაურკვეველია ადენოზინის როლი სისხლძარღვთა ვაზოკონსტრიქტორულ რეაქციაში, რომელიც ნანახი იყო ბოცვერის თირკმელებში სიმპატიკური ნერვის გაღიზიანების და ნორადრენალინის შეყვანის საპასუხოდ [39]. თვით ავტორები ამ რეაქციას ხსნიან არა ადენოზინის უშუალო ზემოქმედებით სისხლძარღვის კედელზე, არამედ განიხილავენ, როგორც ნერვული ბოლოებიდან ნორადრენალინის გამოთავისუფლების დათრგუნვით გაშუალედებულ რეაქციას.

არაერთგვაროვანია ასევე შეხედულებანი კალციუმის როლის შესახებ ადენოზინით გამოწვეულ ვაზოდილატაციაში. კოვაჩისა და მისი ჯგუფის მონაცემების მიხედვით, კალციუმი არ უნდა მონაწილეობდეს ამ პროცესში [29, 51]. მაგრამ მ. შუბას ლაბორატორიაში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, ადენოზინი რეალიზდება გლუვკუნთოვანი უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე, პირდაპირ მოქმედებს, თრგუნავს უჯრედგარეთა კალციუმის უჯრედში შეღწევას და აქვეითებს უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციას [4].

მეტაბოლური ფაქტორების რიცხვს, რომლებსაც შეუძლია სისხლძარღვების გლუვი კუნთების ტონუსის მნიშვნელოვანი ცვლილება, პირველ რიგში მიეკუთვნება ნახშირორჟანგი [38]. ლიტერატურაში საკმარისზე მეტი მონაცემია არტერიულ სისხლში ნახშირორჟანგის პარციალურ წნევასა ($PaCO_2$) და სისხლის მიმოქცევას შორის კორელაციის შესახებ [3, 50]. ყველაზე დიდი მგრძნობელობა არტერიულ სისხლში ნახშირორჟანგის პარციალური წნევისადმი გააჩნია თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევას [70].

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ადენინური ნუკლეოტიდებისა და ნახშირორჟანგის გარდა სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ არაორგანული იონები, და პირველ რიგში, K^+.

არსებული მონაცემები და მათი თეორიული გააზრება საშუალებას გვაძლევს კალიუმი განვიხილოთ, როგორც ერთ-ერთი შესაძლო ფაქტორი, რომელიც უნდა მონაწილეობდეს ჰიპერემიის განვითარებაში და უზრუნველყოფდეს შესაბამისობას ქსოვილში მეტაბოლურ აქტიურობასა და მის სისხლით მომარაგებას შორის.

სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებზე ნეიროტრანსმიტერების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მოქმედება განპირობებულია სისხლ-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ძარღვთა კედელში სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობით და მაინ საკმარისად კარგი ინერვაციით. ჰისტოქიმიური და ფიზიოლოგიური მეთოდების გამოყენებით გამოვლენილია ადრენერგული, პურინერგული, პეპტიდერგული და სხვა ტიპის რეცეპტორები [8, 13, 67, 82].

როგორც უკვე აღინიშნა, უკანასკნელი ორი ათწლეულის განმავლობაში განსაკუთრებული ყურადღების ქვეშ მოექცა აზოტის ოქსიდის შესაძლო როლი ორგანული სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში.

ცნობილია, რომ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას, რომელიც ჩართულია სხვადასხვა ბიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში, მათ შორისაა იმუნური სისტემის რეაქციები, სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელი სიგნალები და ნეიროტრანსმისია [19, 24, 49, 63, 66, 74, 75, 80]. კერძოდ, ფიზიოლოგიურ პირობებში, ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციასა და აუტორეგულაციაში [24, 50], ორგანოში მეტაბოლიზმისა და სისხლის ნაკადის შეუღლებაში [79].

აზოტის ოქსიდი ლიპოფილურია, ტრანსცელულარული დიფუზიით იოლად აღწევს ინტრაცელულარულ სამიზნეებს, რითაც გარკვეულწილად ემსგავსება ჰორმონს [65]. NO ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობით ხასიათდება. ჟანგბადი აზოტის ოქსიდს წყალხსნარში აზოტურ აციდრიდამდე ჟანგავს ნიტრიტის შემდგომი წარმოქმნით. თუ ჟანგბადისა და აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია შესაბამისად 20 და 1 მიკრომოლია, მაშინ აზოტის ოქსიდის ნახევარსიცოცხლის დრო დაახლოებით 500 წამია, მაგრამ in vivo პირობებში ეს მაჩვენებელი განისაზღვრება 5 წამით, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ აზოტის ოქსიდი აქტიურ ურთიერთქმედებაშია უჯრედოვან კომპონენტებთან. ყველაზე დიდი სიჩქარით აზოტის ოქსიდი (NO) რეაგირებს სუპეროქსიდურ ანიონთან (O2-) და გარდამავალი ვალენტობის ლითონებთან: რკინისა და სპილენძის ჰემურ კომპლექსებთან, რკინაგოგირდოვან სტრუქტურებთან.

აზოტის ოქსიდის უმრავლესი უჯრედული ეფექტების გამოვლენა დამოკიდებულია NO და O_2 კონცენტრაციათა თანაფარდობაზე, ვინაიდან ბევრ ჯგუფზე მოქმედებს არა უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, არამედ პეროქსინიტრიტი, რომელიც ბევრად უფრო აქტიურია და პოტენციურად უფრო ტოქსიკური შენაერთია, ვიდრე ცალ-ცალკე აღებული NO და O_2^-. გარკვეულ პირობებში, მაგალითად, ციტოკინების მოქმედებისას, როდესაც უჯრედებში აქტიურად მიმდინარეობს თიოლების და რკინაგოგირდოვანი ცენტრების ჟანგვა, ჭარბობს აზოტის ოქსიდის ციტოტოქსიკური მოქმედება. მაგრამ, თუ შეიცვალა კონცენტრაციების ბალანსი, ანუ თუ აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აჭარბებს O_2-ის კონცენტრაციას, მაშინ ხდება პეროქსინიტრიტის აღდგენა NO_2-მდე და ამ პირობებში NO მოქმედებს უკვე როგორც ანტიოქსიდანტი, რომელიც იცავს უჯრედებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების ციტოტოქსიკური მოქმედებისგან [15, 21, 84].

გარდა მაღალი ქიმიური აქტიურობისა, აზოტის ოქსიდის, როგორც სასიგნალო მოლეკულის მნიშვნელობა, განისაზღვრება მისი სწრაფი

ეროვნული ბიბლიოთეკა

დიფუზიის უნარითაც. თანახმად არსებული მონაცემებისა [57], აზოტის ოქსიდი მისი მასინთეზირებელი უჯრედისგან საკმარისად შორს და სწრაფად ვრცელდება. სინთეზის დაწყებიდან დაახლოებით ორი წამის შემდეგ მასინთეზირებელი უჯრედისგან 100 მკმ დაცილებით აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია წონასწორული მნიშვნელობის ნახევარს შეადგენს [55]. წარმოქმნის ადგილიდან 160 მკმ დაცილებით (რაც დაახლოებით რვა უჯრედული დიამეტრის ტოლია) სინთეზის მუდმივი დონის შენარჩუნების პირობებში აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია ორჯერ მცირდება [55].

ტრადიციული ნეიროტრანსმიტერებისგან განსხვავებით, NO არ გროვდება ნერვული დაბოლოებების სინაფსურ ვეზიკულებში და არ გამოიყოფა სინაფსურ ნაპრალში ეგზოციტოზის მექანიზმის გზით. L-არგინინის L-ციტრულინად კატალიზურად გარდაქმნის თანაპროდუქტის ფერმენტ NO-სინთაზას (NOS) საშუალებით NO-ს მოლეკულა სინთეზირდება ფიზიოლოგიური მოთხოვნილების მიხედვით [22].

აღმოჩნდა, რომ უჯრედში არსებობს NOS ჯგუფის ფერმენტები, რომლებიც შეიცავენ ნეირონულ (nNOS), ენდოთელურ (eNOS) და ინდუციბელურ (iNOS) იზოფორმებს. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდებიან მოლეკულური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით [49, 75].

კონსტიტუციონალური NOS-ის იზოფორმები (eNOS და nNOS) ჩვეულებრივ არსებობს ენდოთელურ უჯრედებში და ნეირონებში და აქტივდება კალციუმის, კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილის კალმოდულინის, ჟანგბადის თანაარსებობისას და იშლება ნიკოტინამიდ ფოსფატამდე მაშინ, როცა არგინინის დერივატები ჩვეულებრივ აინჰიბირებენ მათ კატალიზურ აქტიურობას. კონსტიტუციონალური იზოფორმები უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდამდე არააქტიურ მდგომარეობაშია. გაზრდის შედეგად კალმოდულინი უკავშირდება კალციუმს, ხოლო კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი უკავშირდება და ააქტივებს NOS-ს. უკვე შემდეგ სინთეზირდება NO და მცირე რაოდენობით გამოიყოფა კალციუმის დონის შემცირებამდე. აზოტის ოქსიდის ასეთი პერიოდული წარმოქმნით ხდება სიგნალების გადაცემა. ამის საწინააღმდეგოდ, ინდუციბელური NOS, იყენებს რა ტეტრაჰიდრობიოპროტეინს, როგორც მის მთავარ კოფაქტორს, ჩვეულებრივ დაკავშირებულია მაკროფაგებთან და იმუნური ფუნქციის სხვა უჯრედებთან. ინდუციბელური NOS-ის საშუალებით NO მუდმივად სინთეზირდება დიდი (1000-ჯერ მეტი) ოდენობით იმ უჯრედებში, რომლებიც ირგვლივ მყოფი უჯრედებისთვის პათოლოგიურია, ანუ ბაქტერიებსა და პარაზიტებში [22]. iNOS-ის აქტივაციისას NO-ს წარმოქმნა მკვეთრად იზრდება და მაქსიმალურ მნიშვნელობას საათების შემდეგ აღწევს [7].

მრავალი ფაქტორი, ისეთი როგორიცაა ოქსიჰემოგლობინისა და პეროქსიდული ანიონის ნაკლებობა, ჰიპოქსია, კალციუმის დაბალი შიგაუჯრედული მარაგი და ექსტრემალური ტუტე-მჟავური პირობები, შეიძლება წარმოადგენდეს NO-ს წარმოქმნისა და აქტიურობის ხელის შემშლელ ფაქტორს [64, 75].

ეროვნული ბიბლიოთეკა

NOS-ის გენის ექსპრესია შესაძლოა გამოვლინდეს კოფაქტორებზე მოთხოვნებით და სხვადასხვა სასიგნალო გზების ურთიერთქმედებით [75]. მისი მარეგულირებელი ზეგავლენების რიცხვში შედის განსაზღვრული ზრდის ფაქტორები, ციტოკინებისა და ტრანსკრიპციის ფაქტორები, ასევე მექანიკური ფაქტორები, როგორიცაა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფენომენი, რომელიც განსაზღვრავს ენდოთელური NOS გენის ექსპრესიას.

ჟანგბადის აქტიური ნაერთებიც ახდენს გავლენას NOS-ის აქტიურობაზე. დადგენილია, რომ თავის ტვინში L-არგინინისგან NO-ს წარმოქმნის პროცესში, რომელიც კატალიზდება iNOS-ის ციტოლიზური იზოფორმით, მონაწილეობენ სუპეროქსიდ ანიონი, წყალბადის ზეჟანგი და ჰიდროქსილ რადიკალი [25, 59, 62].

პოსტულირებულ იქნა NO-ს გავლენა NOS-ის აქტიურობის უშუალო უკუკავშირის ინჰიბიციაზე, ენზიმის ჰემის ნაწილთან ურთიერთქმედებით.

NO-ს ძირითად ბიოქიმიურ ფუნქციას წარმოადგენს მეორადი სასიგნალო მოლეკულის 3',5'-ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) შიგაუჯრედული წარმოქმნის სტიმულირება [19, 49, 63, 66, 75]. NO გუანილატციკლაზას გააქტივებას იწვევს, რომელიც შემდგომში გუანოზინ-5'-ტრიფტოფანდან აკატალიზებს cGMP-ს წარმოქმნას. უფრო მეტად, ვიდრე ციკლური ნუკლეოტიდი 3',5'-ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP), cGMP ამოდულირებს სხვადასხვა უჯრედშიდა ფუნქციებს გლუვი კუნთების მნიშვნელოვანი რელაქსაციისა და სისხლის ნაკადის მნიშვნელოვანი მატების გზით [22].

NO-სთვის დამატებით ბიოქიმიურ ფუნქციებს შეადგენს ურთიერთობა ჰემოგლობინთან, სისხლის შრატის ალბუმინთან, არაჰემურ რკინაგოგირდოვან ცილებთან და მათთან სტაბილური კომპლექსების შექმნა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს NO-ს ბიოლოგიური ეფექტების გავრცელებას სისხლძარღვებზე.

NO გამოიყოფა ენდოთელიუმში და მიგრირებს სისხლძარღვთა კედლის გლუვკუნთოვან უჯრედებში, იწვევს რა მათ მოდუნებას და, ამგვარად, NO წარმოადგენს ბუნებრივ მიორელაქსანტს, რომლის "სამიზნე" არის სისხლძარღვთა კედლის კუნთი. ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური NOS გენის გამოთიშვას მივყავართ მკვეთრ ჰიპერტენზიამდე. ადამიანში NO-სინთაზას დეფექტებს გენში მივყავართ ათეროსკლეროზამდე.

როგორც ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციასა და აუტორეგულაციაში [50], ორგანოში მეტაბოლიზმისა და სისხლის ნაკადის შეუღლებაში [17, 79], წარმოადგენს ნოციცეპციის, თერმოგენეზის, ყნოსვის მედიატორს [18, 53], მონაწილეობს ასევე ნეიროტრანსმისიისა და მეხსიერების ფორმირებაში, ნეიროენდოკრინული ფუნქციების მოდულაციასა და ქცევით აქტიურობაში [78]. დღეისთვის მას განიხილავენ სისხლძარღვების ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის განმახორციელებელ ფაქტორად.

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აზოტის ოქსიდის წყაროს წარმოადგენს არაქოლინერგული ნერვები, გლუტამატური

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ნეირონები, აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედები, მიკროგლიის უჯრედები და ასტროციტები [54]. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით დაადგინეს nNOS-ის ყველაზე მაღალი აქტიურობა ნათხემის გამ-ერგულ უჯრედებსა და ასტროციტებში. NOS-ის ფერმენტული აქტიურობის უფრო დაბალი დონე აღმოჩენილია ჰიპოთალამუსში, შუა ტვინში, სტრიატუმსა და თავის ტვინის ქერქის ნეირონებში. ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებში აღმოჩენილია ენდოთელური NO-სინთაზას – eNOS-ის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია [2, 7]. Ca^{2+}-დამოკიდებული ინდუციბელური NO-სინთაზა ნორმალურ თავის ტვინში აღმოჩენილი არ იყო [Sinz et al., 1999].

NO დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში და შეზღუდულია მხოლოდ სუბსტრატის და კოფაქტორის რაოდენობით. იშემიის შემდეგ iNOS-ის მიერ პროდუცირებული NO ავლენს ტოქსიკურ თვისებებს, შესაძლოა პეროქსინიტრიტის და მისი მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის გამო [44-46]. ამის საწინააღმდეგოდ, ექსპერიმენტები ალერგიული ენცეფალიტების იმუნოდამოკიდებული დაზიანების და ცნს-ის ინფექციების მოდელზე მეტყველებენ iNOS-ის პროტექტორული როლის შესახებ.

ენდოთელური NO-სინთაზას მიერ წარმოქმნილი NO, ტვინის ტრავმული დაზიანების და ფოკალური ისქემიის მოცულობაში, სისხლის ნაკადის გაზრდის შედეგად მდგომარეობის გაუმჯობესებას იწვევს [26, 41]. პირიქით, ნეირონული NO-სინთაზას (nNOS) მიერ წარმოებულმა NO-მ, ისქემიური ან ტოქსიკური ინსულტის შემდეგ, შეიძლება ნეირონების დაზიანება გამოიწვიოს [40, 77].

მოწოდებულია რამდენიმე ჰიპოთეზა NO-ს წარმოქმნასა და მეტაბოლიზმზე თვით ჰიპოქსიის უშუალო გავლენის ასახსნელად. ჰიპოქსია იწვევს შიგაუჯრედული თავისუფალი Ca^{2+}-ის და Ca^{2+}-დამოკიდებული NO-სინთაზას გაზრდას [23, 56]. ის ასევე თრგუნავს პეროქსიდული იონების გენერაციას, რომელიც იწვევს NO-ს ინაქტივაციას [73]. ანოქსიის მდგომარეობაში NO-ს პროდუქცია დათრგუნულია, რადგან NO-ს სინთეზი საჭიროებს ჟანგბადის მოლეკულების თანაარსებობას [Palmer et al., 1988]. პოლმა და ბუსემ [69] უჩვენეს, რომ ჰიპოქსია ($PaO_2 = 24 \pm 8$ mmHg) ასტიმულირებს NO-ს გამოყოფას სისხლძარღვებიდან და კულტივირებული ენდოთელური უჯრედებიდან. აღსანიშნავია, რომ $PaO_2 = 36\text{-}37$ mmHg ჰიპოქსიის დროსაც ხდება NO-ს სინთეზი და გამოყოფა, როგორც პოლ და ბუსეს შემთხვევაში, თუმცა ენდოთელური უჯრედების ან Ca^{2+}-ის და სუპეროქსიდ ანიონების როლი ჯერ კიდევ საჭიროებს გარკვევას [47].

დადგენილია, რომ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული სახეობები ჩართული არიან სხვადასხვა მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების პათოგენეზში. კერძოდ, ხშირად აზოტის ოქსიდს შეუძლია გამოიწვიოს უარყოფითი მოქმედება ანთებით ქსოვილზე, რომელიც მანიფესტირდება გაუარესებული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციით [Suzuki et al., 2000], ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივაციით,

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ანთებითი ციტოკინების შესაბამისი პროდუქციით [33], ლეიკოციტების მობილიზაციით და აქტივაციით [52], აჩქარებული აპოპტოზით [86] და პარენქიმული უჯრედების ნეკროზით [60]. არაისქემიურ ცდებში ნაჩვენები იყო, რომ ეპითელიური ნეკროზი და/ან აპოპტოზი კორელირებს აზოტის ოქსიდის დისრეგულაციასთან [31]. ამავე ნაშრომში ნაჩვენები იყო, რომ ლორწოვანი გარსის ადრეული ნეკროზი ვითარდება ლიპოპოლისაქარიდებით ინდუცირებული ანთების და მიკროცირკულაციის მოშლის შედეგად, ხოლო აზოტის ოქსიდის როლი გამოკვეთილია უფრო მოგვიანო სტადიაზე – ეპითელური აპოპტოზის დროს.

აზოტის ოქსიდის ჰემოდინამიკაზე ქმედების მოკლე შეჯამება შეიძლება ასეთი სახით:

1. აზოტის ოქსიდი არის ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) რაოდენობის ძირითადი განმაპირობებელი. მისი მომატებით ის თრომბოციტებსა და გლუვ კუნთებში ამცირებს კალციუმის შემცველობას. კალციუმის იონები კუნთის შეკუმშვის ყველა ფაზის აუცილებელი მონაწილეა. თავის მხრივ, cGMP ააქტიურებს cGMP-დამოკიდებულ პროტეინაზას და ქმნის პირობებს კალიუმის და კალციუმის მრავალი არხის გახსნისთვის. განსაკუთრებით დიდ როლს ასრულებს KCa^{2+}-არხები. ამ არხების გახსნა კალიუმისთვის გლუვი კუნთებიდან კალიუმის და კალციუმის გამოსვლის შედეგად რეპოლარიზაციისას იწვევს გლუვი კუნთების მოდუნებას. KCa^{2+} არხების აქტივაცია, რომელთა სიმჭიდროვე მემბრანებზე ფრიად მაღალია, აზოტის ოქსიდის მოქმედების ძირითად მექანიზმს წარმოადგენს [Грибкова и др., 2002; Fukao et al., 1999]. ამიტომ, აზოტის ოქსიდის საბოლოო ეფექტი გამოიხატება ანტიაგრეგაციულ, შედედების საწინააღმდეგო და ვაზოდილატატორულ მოქმედებაში.

2. აზოტის ოქსიდი ახდენს აგრეთვე სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების ზრდის და მიგრაციის პრევენციას, აფერხებს ადჰეზიური მოლეკულების გამომუშავებას, ხელს უშლის სისხლძარღვებში სპაზმის განვითარებას. იგი ასრულებს ნეირომედიატორის, ნერვული იმპულსების ტრანსლიატორის ფუნქციებს, უზრუნველყოფს ბაქტერიციდულ ეფექტს [80].

3. აზოტის ოქსიდის სინთეზის ძირითადი სტიმულატორი სისხლძარღვებში არის წანაცვლების დაძაბულობის ცვლილება. მისი რაოდენობა იზრდება აგრეთვე აცეტილქოლინის, კინინების, სეროტონინის, კატექოლამინების და ა.შ. მოქმედების შედეგად. ინტაქტური ენდოთელიუმის პირობებში მრავალი ვაზოდილატატორი აზოტის ოქსიდის მეშვეობით ახორციელებს ვაზოდილატატორულ ეფექტს [80]. განსაკუთრებული სიძლიერით აზოტის ოქსიდი აფართოებს თავის ტვინის სისხლძარღვებს.

ლიტერატურა

1. *Азин А., Климин В., Митагвария Н., Бараташвили И.* Регуляторные механизмы коры головного мозга. Екатеринбург, Наука, 1995.
2. *Баикатова В.Г., Раевский К.С.* Биохимия, 1998, 63-67, 1020-1028.
3. *Вайнштейн Г.Б., Парфенов В.Е., Гайдар Б.В.* Физиол. ж. СССР, 1988, 74, 6, 820-826.

4. *Гокина Н.И., Гурковская А.В.* Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 92, 9, 261-264.
5. *Демченко И.Т., Буров С.В.* Физиол. ж. СССР, 1971, 57, 10, 1553-1555;
6. *Кулинский В.И., Ольховский И.А., Ковальский А.А.* Вопросы медицинской химии, 1987, 3, 107-112.
7. *Меньшикова Е.Б., Венков Н.К., Реутов В.П.* Биохимия, 2000, 65, 4, 485-503.
8. *Москаленко Ю.Е.* Физиол. ж. СССР, 1986, 72, 8, 1027-1038.
9. *Орлов Р.С., Айвар Ю.Н.* Физиол. ж. СССР, 1979, 65, 7, 1040-1045.
10. *Соколов Е.И., Подачин В.Н., Белова Е.В.* Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы. М., Наука, 1980.
11. *Халфен Э.Ш., Денисова С.Г.* Кардиология, 1975, 7, 51-56.
12. *Шамсутдинова А.Г.* Физиол. ж. СССР, 1980, 26, 1, 63-67.
13. *Черток В.М., Ломакин А.В., Пиголкин Ю.И.* Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1987, 103, 2, 215-218.
14. *Beck D., Hart M.N., Hansen K.E.* Stroke, 1984, 15, 134.
15. *Beckman J.S., Chen J., Crow J., Ye Y.Z.* Prog. Brain Res., 1994,103, 371-380.
16. *Berne R.M., Rubio R. and Curnish R.R.* Circ. Res., 1974; 35: 262-271.
17. *Bicher H.I., Bruley D.F., Reneau D.D., and Knisely M.H.* Bibl. Anat., 1973, 11, 526-531.
18. *Bredt D.S. and Snyder S.H.* PNAS, 1990, 87, 682-685.
19. *Bredt D.S. and Snyder S.H.* Neuron, 1992, 8(1), 3-11.
20. *Brian J.E. Jr, Faraci F.M., and Heistad D.D.* Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996. 23 (6-7), 449-457.
21. *Brune B., Messmer U.K., and Sandau K.* Toxicol. Lett., 1995, 82-83, 233-237.
22. *Burnet L., Finkelman F.D., Cheever A.W., Kopf M.A., and Pearce E.J.* J. Immunol., 1997, 159, 777-785.
23. *Busse R. and Mulsch A.* FEBS Lett., 1990, 275 (1-2), 87-90.
24. *Cacanyiova S.* Curr. Pharm. Biotechnol., 2011, 12, 1294-1304
25. *Claney R.M., Leszczynska-Pasiak J., Abramson S.B.* J. Invest., 1992, 90, 1116-1121.
26. *De Witt D.S., Smith T.G., Deyo D.J., Miller K.R., Uchida T., and Prough D.S.* J. Neurotrauma, 1997, 14(4), 223-233.
27. *Dirnagl U., Lindauer A., Villringer U.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1993, 264, 1223.
28. *Dirnagl U., Niwa K, Lindauer U. and Villringer A.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1994, 267, 296.
29. *Dutta-Choudhury T.A. and Rosenberry T.L.* J. Biol. Chem., 1984, 259, 5653-5660.
30. *Edvinsson L.U., Yensen I., and McCulloch J.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1986, 251, 824.
31. *Elliot S.J., Striker L.J., Connor E., Stetler-Stevenson W., McQuinn W.C., Blagg C.R., and Striker G.E.* Clin. Nephrol., 2000, 54(2), 121-127.
32. *Faraci F.M. and Brian J.E., Jr.* Stroke, 1994, 25, 692-703.
33. *Flohe S., Lang T., and Moll H.* Infect. Immun., 1997, 65, 3444-3450.
34. *Furchgott R.F. and Zawadzki J.V.* Nature, 1980, 288(5789), 373-376.
35. *Gaskell W.H.* Brain, 1889, 12, 1-20.
36. *Gregory D.S., Bromberg B.B.* Invest. Ophthalmol., 1980, 19, 203.
37. *Hansen T.R., Dineen D.X., and Petrak R.* Am. J. Physiol. Cell Physiol., 1984, 246, 235.
38. *Harder D.R., Madden J.A.* Circ. Res., 1986, 58, 565.
39. *Hedqvist P., Fredholm B.* Arch. Pharmacol., 1976, 293, 3, 217-223.
40. *Huang M., Leblanc M.L., and Hester R.L.* Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 1994, 267, 84-88.
41. *Huang J., Roby K.F., Pace J.L., Russell S.W., Hunt J.S.* Biol., 1996, 57, 27-35.
42. *Hudetz A.G., Alkayed N.J., Birks E.K., Roman R.J., Henderson L., and Harder D.R.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1996, 271, 1541.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

43. *Iadecola C.* Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 1992, 263, 1156- 1161.
44. *Iadecola C., Zhang F., and Xu X.* Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 1995 (a), 268, 286-292.
45. *Iadecola C., Zhang F., Xu S., Casey R., and Ross M.E.* J. Cereb. Blood Flow Metab., 1995 (b); 15(3): 378-84.
46. *Iadecola C., Xu X., Zhang F., Fakahany E.E., and Ross M.E.* J. Cereb. Blood Flow Metab., 1995 (c), 15 (1), 52-59.
47. *Ishimura N., Kitaguchi K., Tatsumi K., and Furuya H.* Anesthesiology, 1996, 85(6), 1350-1356.
48. *Kieren J., Helmut O., Steinberg and Baron A.D.* Diabetes, 2004, 53, 8, 2060-2066.
49. *Knowles R.G. and Moncada S.* Biochem. J., 1994 298, 249.
50. *Kobari M., Fukuuchi Y., Tomita M., Takahashi N., Takeda H.* Brain Res., 1994, 26, 667, 2, 255-252.
51. *Kovach A.G., Dora E.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1982, 243, 619.
52. *Kubes P., Suzuki M., and Granger D.N.* PNAS, 1991, 88, 4651.
53. *Lancaster J.R.* Am. Sci., 1992, 80, 248-258.
54. *Lancaster F.E.* Nitric oxide and Ethanol-induced Brain damage. A Hypothesis, research Nomegraph, 1993, N22, p. 373-387.
55. *Lancaster F.E. Jr, Werner-Felmayer G., and Wachter H.* Free Radic. Biol. Med., 1994, 16(6), 869-870.
56. *Luckhoff A., Pohl U., Busse R.* Pflugers Arch., 1986, 406 (Suppl 1), R46.
57. *Malinski T., Kapturczak M., Dayharsh J., and Bohr D.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 194(2), 654-658.
58. *Martins A.N., Doyle T.F., Wright S.J., Jr and Bass B.G.* Stroke, 1980, 11, 469.
59. *McCell T.B., Boughton-Smith N.K.* Biochem. J., 1989, 261, 293-296.
60. *McKenzie K.E., Armstrong B.A., Chen Y., Nagarajan M., Aldaz C.M., Sukumar S.* Mol. Carcinog, 1997, 20, 2 194-203.
61. *Mitagvaria N.P., Bicher J.I.* Nova Science Publishers, NY, 2009.
62. *Mittal C.K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 193, 126-132.
63. *Moncada S., Palmer R.M., and Higgs E.A.* Pharmacol. Rev., 1991, 43, 109-142.
64. *Moncada S.* J. Lab. Clin. Med., 1992, 120, 187.
65. *Murad F.* Recent Prog. Horm. Res., 1998, 53, 43-59.
66. *Nathan C.* FASEB J., 1992, 6, 3051-3064.
67. *Nielsen K., Edvinsson L., Owman C.* Cerebral Circ. and Metabolism, 1975, 473-475.
68. *Pelligrino D.A.* J. Neurosurg. Anesthesiol., 1993, 5(4), 221-231.
69. *Pohl U. and Busse R.* Circ. Res., 1989, 65, 1798-1803.
70. *Reivich M.* Amer. J. Physiol., 1964, 206, 1, 25-35.
71. *Roy C., Brown J.* J. Physiol., 1879, 2, 323-359.
72. *Roy C., Sherrington C.* J. Physiol., 1890, 11, 85-108.
73. *Rubio H., Berne R.* Amer. J. Physiol., 1969, 216, 4, 56-62.
74. *Sessa W.C., Pritchard K., Seyedi N., Wang J., and Hintze T.H.* Circ. Res., 1994, 74, 349- 353.
75. *Sessa W.C.* J. Vasc. Res., 1994, 31(3), 131-43.
76. *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.
77. *Shulz J.B.* J. Neurol. 1995, 15, 8419-8429.
78. *Szabo C.* Brain Res. Bull., 1996, 41(3), 131-141.
79. *Tanaka K.* Keio J. Med., 1996, 45, 1, 14-27.
80. *Toda N. and T. Okamura.* J. Vasc. Res., 2011, 48, 1-10.
81. *Toyoda K., Fujii K., Ibayashi S., Nagao T., Kitazono T., and Fujishima M.* J. Cereb. Blood Flow Metab., 1997, 17(10), 1089-1096.

82. *Tsukahara T., Tanigushi T., Shimahata S., Fujwara M., Haveda H.* Stroke, 1986, 17, 2, 202-207.
83. *Wahl M., Unterberg A., Whalley N., Bacthmann A., Young A., Edvinsson L., Wagner F.* Neural. Regul. Brain Circ., Amsterdam, 1988, 119-430.
84. *Wink D., Cook J.A., Kim Y., Vodovotz Y., Pacelli R. KrishnaM.C., Russo A., Mitchell J.B., Jourd'heuil D., Miles A.M., Grisham M.B.* J. Biol. Chem., 1997, 272, 11147-11151.
85. *Winn H., Morri S., Berne R.* Ann. Biomed. Eng., 1985, 13, 3-4, 321-328.
86. *Zhai Peiyong, Thomas E. Eurell, Robert Cotthaus, Elizabeth H. Jeffery, Janice M. Bahr, and David R. Gross.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2000, 279, 2766-2775.

ОБЗОР МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

И. Диасамидзе, Н. Митагвария

Батумский государственный университет им. Ш. Руставели; Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены данные литературы, посвященные факторам регуляции сосудистого тонуса. В обзоре охвачены данные, полученные, начиная с конца 19-го века по сегодняшний день. Основное внимание уделено метаболическим факторам регуляции сосудистого тонуса и возможным механизмам их реализации.

Рассмотрены действия таких факторов, как аденозин, двуокись углерода, неорганические ионы (в основном, ионы калия). Особое внимание уделено оксиду азота и его многранной регулирующей роли в системе кровообращения как в условиях нормы, так и патологии.

REVIEW OF REGULATORY MECHANISMS OF THE VASCULAR TONE

I. Diasamidze, N. Mitagvaria

Batumi Sh. Rustaveli State University; I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

SUMMARY

The review is devoted to the analysis of data published in literature concerning the factors involved in the regulation of vascular tone. The review covers the data obtained since the late 19th century to the present day. The main attention is paid to the metabolic factors of vascular tone regulation and possible mechanisms of their realization.

The action of factors such as adenosine, carbon dioxide, inorganic ions (mainly the potassium ions) are considered. Particular attention is paid to nitric oxide and its multifaceted regulatory role in the circulatory system, both in conditions of norm and pathology.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

C ჰეპტიდი და ენდოგენური ინსულინი პაციენტებში HCV ინფექციით

ე. ვაშაკიძე, თ. ბოჭორიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი

კვლევის მიზანია C ჰეპტიდისა და ინსულინის, როგორც ინსულინრეზისტენტობის მარკერების როლისა და მნიშვნელობის შესწავლა HCV-ინფექციის იმუნოპათოგენეზში.

გამოკვლეული იყო C ჰეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლები 130 პაციენტში HCV ინფექციით (20 – მწვავე, 38 – ქრონიკული, 72 პაციენტი ქრონიკული C ჰეპატიტით ციროზის სტადიაზე). კვლევის შედეგებმა აჩვენა C ჰეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლების მომატება C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში, რაც მიუთითებს ინსულინრეზისტენტობის არსებობაზე. აღნიშნული დარღვევები კორელირდება ღვიძლის დაზიანების ხარისხთან. შესაბამისად, ასეთ პაციენტებში აუცილებელია ინსულინრეზისტენტობის მონიტორინგი, რაც ხელს შეუწყობს აღნიშნულ კონტინგენტში გართულებების დროულად თავიდან აცილებასა და პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას.

საკვანძო სიტყვები: HCV-ინფექცია, ენდოგენური ინსულინი, გლუკოზა, C ჰეპტიდი

ვირუსული ჰეპატიტების გამომწვევ ეტიოლოგიურ აგენტთა შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას HCV იპყრობს.

C ჰეპატიტი უბიკვიტარული ვირუსული ინფექციაა. ის სადღეისოდ ჯანდაცვის ერთ-ერთი უმწვავესი პრობლემაა მთელს მსოფლიოში და, მათ შორის, საქართველოშიც.

"ჯანმო"-ს მონაცემებით, C ვირუსით ინფიცირებულთა რაოდენობა მსოფლიოში 200 მილიონს აჭარბებს [2], რაც დედამიწის მოსახლეობის 2.35%-ზე მეტს შეადგენს [7].

საქართველოს ნაციონალურ დაავადებათა კონტროლის ცენტრის მონაცემებით ინფიცირებულია მოსახლეობის 8%-ზე მეტი. ამ პაციენტთა 30%-ს უახლოეს ათწლეულში ღვიძლის ციროზი განუვითარდება [8].

ეროვნული ბიბლიოთეკა

C ჰეპატიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია ვირუსის პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი ღვიძლის ქსოვილზე და იმუნური რეაქციები, რომელიც განაპირობებს არა მარტო ღვიძლის, არამედ სხვა ორგანოებისა და ქსოვილების დაზიანებას.

წლების მანძილზე HCV-ს მხოლოდ ჰეპატოტროპულ ვირუსად მიიჩნევდნენ, ვირუსის რეპლიკაციის არედ ღვიძლი და ინფექციის ერთადერთ გამოვლინებად ჰეპატიტი (მწვავე და/ან ქრონიკული) მიაჩნდათ. თუმცა დადგინდა, რომ ავადმყოფთა 70-75%-ს ღვიძლის დაზიანების პარალელურად აღენიშნება მრავალფეროვანი ღვიძლგარეშე გამოვლინება, რომელთა შორის მნიშვნელოვანია ენდოკრინული დარღვევების, კერძოდ მაღალი სიხშირით ინსულინრეზისტენტობის განვითარება [6].

არსებობს მონაცემები C ვირუსით გამოწვეული ღვიძლის ციროზის დროს შაქრიანი დიაბეტის მაღალი სიხშირით (50%-მდე) განვითარების შესახებ.

ბოლო წლებში მრავალი კვლევის შედეგი ადასტურებს HCV ინფექციის პირდაპირ კავშირს გლუკოზის მეტაბოლიზმთან. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი სარწმუნოდ ხშირია HCV-ასოცირებული ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში სხვა ეტიოლოგიის ციროზთან შედარებით [1, 5].

კვლევის მიზანია C ჰეპტიდისა და ინსულინის, როგორც ინსულინრეზისტენტობის მარკერების, როლისა და მნიშვნელობის შესწავლა HCV-ინფექციის იმუნოპათოგენეზში. C ჰეპტიდი ბიოლოგიურად არააქტიურია და ღვიძლში შედარებით ნაკლებ ტრანსფორმაციას ექვემდებარება. მისი დონე ინსულინის სეკრეციის უფრო სტაბილური ინდიკატორია, ვიდრე თვით ინსულინის სწრაფად ცვალებადი დონე.

გამოკვლეული იყო HCV ინფექციით დაავადებული 130 პაციენტი, რომელთა ასაკმა შეადგინა 18-78 წელი. 130 პაციენტიდან 20-ს მწვავე C ჰეპატიტის (18 მამაკაცი და 2 ქალი), 38-ს ქრონიკული C ჰეპატიტის (35 მამაკაცი და 3 ქალი) დიაგნოზი დაესვა. 72-ს აღენიშნა ქრონიკული C ჰეპატიტი ციროზის სტადიაზე (62 მამაკაცი და 10 ქალი). პაციენტები HCV ციროზით დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად. ციროზის A სტადია – 10 შემთხვევაში (6 მამაკაცი და 4 ქალი), B სტადია – 14 შემთხვევაში (12 მამაკაცი და 2 ქალი) და C სტადია – 48 შემთხვევაში (42 მამაკაცი და 6 ქალი) გამოვლინდა. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30-მა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა. პაციენტებს სტაციონარული მკურნალობა უტარდებოდათ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრში. C ჰეპატიტის დიაგნოზი დაისვა სეროლოგიური (შრატში ანტი-HCV აღმოჩენა ELIZA-3-ით), ვირუსოლოგიური (ვირუსის RNA – ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქციით), ბიოქიმიური (სისხლში ALT, AST, GGT-ს განსაზღვრით ულტრაიისფერი კინეტიკის მეთოდით, აპარატ Boeringen manheim-5010-ის გამოყენებით) და ექოდოპლეროგრაფიული კვლევის საფუძველზე. ყველა შემთხვევაში ფოტომეტრზე განსაზღვრული იყო გლუკოზის დონე, C პეპტიდის და ინსულინის მაჩვენებლები იმუნოფერმენტული ანალიზის მეშვეობით (Diagnostic Automation, I nc ტესტ-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

სისტემით). მიღებული შედეგები დამუშავდა ANOVA-ს სტატისტიკური ტესტით. ეს მაჩვენებლები შეფასდა დაავადების სიმძიმისა და სტადიის გათვალისწინებით.

ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ HCV ციროზით პაციენტებში (A სტადია – 3.4 ± 0.7; B სტადია – 5.3 ± 0.9; C სტადია – 6.5 ± 0.8) C პეპტიდის მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებთან შედარებით (2.8 ± 0.8). ასევე მაღალია ინსულინის მაჩვენებელი HCV ციროზით პაციენტებში B და C სტადიაზე (A სტადია – 9.6 ± 2.9; B სტადია – 23.3 ± 3.5; C სტადია – 28.8 ± 5.4), ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებთან შედარებით (9.1 ± 1.5). C პეპტიდის და ინსულინის მაჩვენებლები არ განსხვავდებოდა მწვავე HCV ინფექციით პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის (ჯანმრთელები) მაჩვენებლებს შორის. კვლევებმა ასევე აჩვენა კავშირი ინფექციური პროცესის სტადიასა და ნახშირწყლების ცვლის მაჩვენებლების დარღვევასთან.

ცხრილი 1

C პეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლები HCV-ინფექციით დაავადებულ პაციენტებში

	C პეპტიდი (ng/ml)		ინსულინი (мME/ml)	
	ინტერვალი	საშ. არით. ± სტანდ. გადახრა	ინტერვალი	საშ. არით. ± სტანდ. გადახრა
მწვავე HCV	0.7-2.6	1.7 ± 0.6	4.9-9.1	5.9 ± 3.2
ქრონიკული HCV	0.8-3.5	2.8 ± 0.8	7.1-11.2	9.1 ± 1.5
HCV ციროზი				
Child A სტადია	2.5-4.2	3.4 ± 0.7	8.7-11.7	9.6 ± 2.9
Child B სტადია	3.9-6.4	5.3 ± 0.9	15-27.6	23.3 ± 3.5
Child C სტადია	5.3-7.5	6.5 ± 0.8	17-35.1	28.8 ± 5.4
კონტროლი	0.5-2.8	1.7 ± 0.7	3.6-8.7	5.2 ± 2.9
P value[1]	< 0.001		< 0.001	

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა C ჰეპატიტით პაციენტებში C პეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლების მომატება, რაც მიუთითებს ინსულინრეზისტენტობის არსებობაზე. სავარაუდოდ, ეს ცვლილებები ღვიძლის პროგრესირებადი დაზიანების ერთ-ერთი ხელშემწყობი ხდება.

C პეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლები HCV ციროზით პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია მწვავე და ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით.

ჩვენი შედეგებით დასტურდება, რომ ინსულინრეზისტენტობა ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტების ხშირი თანამგზავრია, რაც სხვა

ეროვნული ბიბლიოთეკა

კვლევებითაც გამოვლინდა [9]. HCV იწვევს ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევას და, შესაძლოა, ხელი შეუწყოს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას [4]. თავის მხრივ, ინსულინრეზისტენტობა ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირების დამოუკიდებელი ფაქტორია [3]. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი სარწმუნოდ ხშირად გვხვდება ღვიძლის ფიბროზის შორსწასულ სტადიაზე [10]. გამომდინარე აქედან, აუცილებელია ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობის მონიტორინგი, რაც კლინიკურ პრაქტიკაში მარტივი განსახორციელებელია გლუკოზის, C პეპტიდისა და ინსულინის მაჩვენებლების განსაზღვრით. ინსულინრეზისტენტობის და C ჰეპატიტის ადრეული დიაგნოსტიკა და თერაპია მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს HCV ინფექციით პაციენტებში გლუკოზის ცვლის მაჩვენებლებს, ეს კი საბოლოოდ ხელს შეუწყობს აღნიშნულ კონტინგენტში გართულებების დროულად თავიდან აცილებას და სიცოცხლის გახანგრძლივების და/ან ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების წინაპირობა გახდება.

ლიტერატურა

1. *Allison M.D., Wreghitt T., Palmer C.R. et al.* J. Hepatology, 1994, 21, 1135-1139.
2. *Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V et al.* N.Engl.J.Med.,1999.34, 556-562.
3. *Bugianesi E., Marchesini G., Gentilcore E. et al.* Hepatology, 2006, 44, 1648-1655.
4. *Ernandez C., Genesca J., Esteban J.I., Hardi R., Garsia L., Knobler H., Schihmanter R., Zifroni A.* Mayo Clin. Proc., 2000, 75, 355-359.
5. *Fartoux L., Poujol-Robert A., Guechot J., Wendum D., Poupon R., Serfaty I.* Gut, 2005, 54, 1003-1008.
6. *Kaddai V., Negro F.* Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2011, 5, 503-516.
7. *Lavanchy D.* Clin. Microbiol. Infect., 2011, 17, 107-115.
8. *Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seef L.B.* Hepatol., 2004, 39, 1147-1171.
9. *Wang C.S., Wang S.T., Yao W.J., et al.* Am. J. Epidemiol., 2003, 158, 1154-1160.
10. *Zein C.O., Levy C., Basu A. et al.* Am. J. Gastroenterol., 2005, 100, 48-55.

С-ПЕПТИД И ЭНДОГЕННЫЙ ИНСУЛИН У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. Вашакидзе, Т. Бочоришвили

ТГМУ, Департамент инфекционных заболеваний

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение роли резистентности к инсулину у больных с HCV-инфекцией. Были исследованы 130 пациентов: 20 – с острым гепатитом С, 38 – с хроническим гепатитом С, 72 – с циррозом печени. Исследование показало, что уровень сывороточного С-пептида и инсулина у пациентов с циррозом печени выше, чем у больных

с острой и хронической HCV-инфекцией. Измерение этих показателей необходимо для мониторинга пациентов с резистентностью к инсулину, которая будет способствовать предотвращению осложнений и может улучшить качество жизни пациентов.

C-PEPTIDE AND ENDOGENIC INSULIN IN PATIENTS WITH HCV INFECTION

E. Vashakidze, T. Bochorishvili

Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases

SUMMARY

The aim of investigation was to study the role of insulin resistance in patients with HCV infection. Total of 130 patients were investigated: 20 – with acute hepatitis C; 38 – with chronic hepatitis C; 72 – with cirrhosis. The study has demonstrated that the serum level of C-peptide and insulin in patients with liver cirrhosis is higher, than in patients with acute and chronic HCV infection. This is necessary for the monitoring of patients with insulin resistance, which will contribute to the prevention of complications and can improve life quality of patients.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ინტერლეიკინ-10-ის როლი და მნიშვნელობა HCV ინფექციით დაავადებულ პაციენტებში

ე. ვაშაკიძე ი. მიქაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ინფექციურ დაავადებათა დეპარტამენტი

კვლევის მიზანი იყო სისხლის იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნის უნარის შესწავლა C ჰეპატიტის დროს ინფექციური პროცესისა და ღვიძლის ციროზის სტადიის გათვალისწინებით. გამოკვლეული იყო 130 ავადმყოფი: 72 ღვიძლის ციროზით: მათ შორის 10 – ციროზის A სტადიით, 14 – B სტადიით და 48 – C სტადიით. ვირუსული C ჰეპატიტის შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც კორელაციაშია ღვიძლის დაზიანების სიმძიმესთან. მიღებული შედეგების ანალიზისას დადგინდა, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტის მიმდინარეობისა და ღვიძლის ციროზის სხვადასხვა სტადიების დროს აღინიშნება ანტიანთებითი ციტოკინის პროდუქციის დისბალანსი, კერძოდ კი, ინტერლეიკინ 10-ის (IL-10) მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი ზრდა, რაც განსაკუთრებით გამოხატულია ღვიძლის ძლიერი დაზიანების დროს.

საკვანძო სიტყვები: C ჰეპატიტი, ინტერლეიკინ-10, ციტოკინები, იმუნური პასუხი

C ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულია 170 მილიონზე მეტი ადამიანი და იგი ჯანმრთელობის დაცვის გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს.

C ჰეპატიტი ღვიძლის პერსისტული ინფექციაა, რომელიც ღვიძლის ქრონიკული ანთების, ღვიძლის უკმარისობის და/ან ჰეპატოცელულარული კარცინომის ყველაზე ხშირი მიზეზია. ღვიძლის დეკომპენსირებული ციროზი, როგორც ქრონიკული C ჰეპატიტის შედეგი, ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ძირითადი ჩვენებაა მთელს მსოფლიოში [4].

C ვირუსის პათოგენეზის კვლევაში მნიშვნელოვანი წარმატებების მიუხედავად, საბოლოოდ დადგენილი არ არის ის მექანიზმები, რომლითაც ინფიცირების შემდეგ ზოგ პაციენტში ვირუსის ელიმინაცია და სრული გამოჯანმრთელება ხდება, სხვა შემთხვევებში კი – ვირუსის პერსისტენცია და ღვიძლში პათოლოგიური პროცესების ქრონიზაცია. ასევე ყურადსაღებია ის ფაქტიც, რომ მაშინ, როცა ზოგ პაციენტში ინფიცირებიდან

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მოკლე დროში მნიშვნელოვანი გართულებები ვლინდება მძიმე ფიბროზისა და ჰეპატოცელულარული კარცინომის სახით, სხვა პაციენტებში ხანგრძლივი ინფიცირების მიუხედავად განვითარებული ფიბროზი უმნიშვნელოა. ფიბროზის პროგრესირების დამაჩქარებელ ფაქტორად მიჩნეულია ასაკი, ინფიცირების ვადა, სქესი, ალკოჰოლის მოხმარება და ა. შ. გარდა ვირუსის და გარემო ფაქტორებისა ინფექციის მიმდინარეობაში, ფიბროზის პროგრესირებასა და მკურნალობის გამოსავალში დიდ მნიშვნელობას ანიჭებენ პაციენტის გენეტიკურ ფაქტორებს. თუმცა, გენეტიკური განწყობა ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შესწავლილი. უკანასკნელ წლებში მნიშვნელოვან როლს ანიჭებენ ცვლილებებს პროანთებით გენებში (MCPI, CCR5, IL-10), რომლებიც ასოცირებულია ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებში ფიბროზის სწრაფ პროგრესირებასთან [7]. ციტოკინები ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი რგოლია C ჰეპატიტის იმუნოპათოგენეზში, დაავადების პროგრესირებასა და მკურნალობის გამოსავალში.

ციტოკინები წარმოადგენენ მოლეკულების ქსელს, რომლებიც ჩართულნი არიან ანთებითი პასუხისა და ორგანული ფუნქციების ჰომეოსტაზის რეგულაციაში. გარდა ამისა, ციტოკინები ახდენენ ღვიძლში ისეთი ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პროცესების კოორდინაციას, როგორებიცაა: ღვიძლის ზრდა და რეგენერაცია; ანთებითი პროცესები ღვიძლის ვირუსული დაავადების ჩათვლით; ღვიძლის ფიბროზი და ციროზი. ღვიძლის ზრდისა და რეგენერაციის რეგულაციას ახდენს რამდენიმე ციტოკინი. უჯრედული იმუნური პასუხი ცენტრალურ როლს ასრულებს ჰეპატოცელულარული ნეკროზის განვითარებასა და იმუნოგენეტიკურ პროცესებში, რომლებიც ჩართულია ვირუსის კლირენსში ან მის პერსისტირებაში. იმის გამო, რომ ციტოკინების პროდუქციის კონტროლი კომპლექსურია და ციტოკინების ეფექტები ვრცელდება მრავალი ქსელის საშუალებით, მათი შესწავლა მნიშვნელოვანი უნდა იყოს დაავადების იმუნოპათოგენეზის უკეთ გარკვევაში, ამასთან შესაძლებლობას იძლევა მოხდეს ანტივირუსულ თერაპიაზე პასუხის პროგნოზირება [6].

ინტერლეიკინ-10-ის (IL-10), როგორც ანტიანთებითი ციტოკინის მიმართ მნიშვნელოვანი ინტერესის გაჩენა განპირობებულია მისი უნარით მოახდინოს ლიმფოციტების დეაქტივაცია როგორც in vivo, ისე in vitro ცდებში. ენდოტოქსემიის ექსპერიმენტულ მოდელსა და სეფსისის კვლევებში აღნიშნულია IL-10-ს სეკრეციის ორფაზიანი პასუხი, როდესაც პირველი მატება დაკავშირებულია ანტიანთებითი მედიატორების გამოთავისუფლებასთან, ხოლო მეორე ასოცირებულია ენდოტოქსემიის გვიან სტადიასა და მონოციტების დეაქტივაციასთან [9].

IL-10 პლეიოტროპული ციტოკინია, მკაცრად გამოხატული ანთიანთებითი და იმუნოსუპრესორული თვისებებით და რომელიც წარმოიქმნება აქტივირებული B, T უჯრედების, მონოციტებისა და კერატინოციტების მიერ. IL-10-ს გენი იყოფა ხუთ ექსონად და მდებარეობს პირველ ქრომოსომაზე. იგი აინჰიბირებს ზოგიერთი ციტოკინის პროდუქციას, IL-2, IL-3, INF-γ, GM-CSF

ეროვნული ბიბლიოთეკა

და TNF ჩათვლით და მიეკუთვნება Th2 ციტოკინების კატეგორიას. მწვავე C ჰეპატიტის დროს ვირუსული ანტიგენის საპასუხოდ პერიფერიული სისხლის CD4 T უჯრედების მიერ Th1 ტიპის ციტოკინების პროდუქცია კორელაციაშია თვითგანკურნებად ინფექციასთან მაშინ, როდესაც Th2 ტიპის ციტოკინური პასუხის შემთხვევაში უფრო ხშირია ქრონიკული ინფექციის განვითარება. ამრიგად, ქრონიკული C ჰეპატიტისთვის დამახასიათებელია Th2 ტიპის ციტოკინების მაჩვენებლების მატება და Th 1 ტიპის ციტოკინების მაჩვენებლების დაქვეითება [1].

რადგან IL-10 წარმოადგენს მნიშვნელოვან იმუნომოდულატორულ ციტოკინს, რომელიც ახდენს Th1 ტიპის შეძენილი იმუნიტეტის სუპრესიას, ამ შრომაში ჩვენ მიერ შესწავლილი იყო IL-10-ს მაჩვენებლები HCV პაციენტებში. გამოკვლეული იყო HCV-ით ინფიცირებული 130 პაციენტი, რომელთა ასაკმა შეადგინა 18-78 წელი. 130 პაციენტიდან 20-ს მწვავე C ჰეპატიტის (18 მამაკაცი და 2 ქალი), 38-ს ქრონიკული C ჰეპატიტის (35 მამაკაცი და 3 ქალი) დიაგნოზი დაესვა. 72-ს აღენიშნა – C ჰეპატიტი ღვიძლის ციროზის სტადიაზე (62 მამაკაცი და 10 ქალი). პაციენტები HCV ციროზით დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად. ციროზის A სტადია – 10 შემთხვევა (6 მამაკაცი და 4 ქალი), B სტადია – 14 შემთხვევა (12 მამაკაცი და 2 ქალი) და C სტადია – 48 შემთხვევა (42 მამაკაცი და 6 ქალი). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა. პაციენტებს სტაციონარული მკურნალობა უტარდებოდათ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრში. C ჰეპატიტის დიაგნოზი დაისვა სეროლოგიური (შრატში ანტი-HCV აღმოჩენა ELIZA-3-ით), ვირუსოლოგიური (ვირუსის RNA – სისხლში ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქციით), ბიოქიმიური (სისხლში ALT, AST, GGT-ს განსაზღვრით ულტრაიისფერი კინეტიკის მეთოდით, აპარატზე Boeringen manheim-5010), ექოდოპლეროგრაფიული კვლევის საფუძველზე. ყველა შემთხვევაში განსაზღვრული იყო IL-10-ს მაჩვენებელი სისხლის შრატში R&D systems-ის იმუნოფერმენტული ანალიზის მეშვეობით. მიღებული შედეგები დამუშავდა ANOVA-ს სტატისტიკური ტესტით. ეს მაჩვენებლები შეფასდა დაავადების სიმძიმისა და სტადიის გათვალისწინებით.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ყველა პაციენტს C ჰეპატიტით, ინფექციური პროცესის სტადიის მიუხედავად, აღენიშნებოდა IL-10-ს მაჩვენებლის სარწმუნო და მნიშვნელოვანი მატება ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით. პაციენტებში HCV ციროზით (A სტადია 32.9 ± 2.57; B სტადია 44.06 ± 4.25; C სტადია 65 ± 7.9) IL-10-ს მაჩვენებელი გაცილებით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მწვავე (22.9 ± 1.8) და ქრონიკული ჰეპატიტით პაციენტებში (26.9 ± 1.25, $p < 0.001$). ჩვენ მიერ ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა ინფექციური პროცესის სტადიასა და IL-10-ის მაჩვენებლების ზრდას შორის კავშირი.

ქრონიკული C ჰეპატიტი მთელს მსოფლიოში მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. C ჰეპატიტის ქრონიზაციის ძირითადი მექანიზმი ბოლომდე

ეროვნული ბიბლიოთეკა

შესწავლილი არ არის. გარდა უნიკალური მუტაგენური თვისებებისა, C ჰეპატიტის ვირუსი დამთრგუნველად მოქმედებს იმუნურ სისტემაზე, მათ შორის IL-10-ის პროდუცირებაზე. ეს ერთ-ერთი სავარაუდო მექანიზმია, რითაც იგი "უსხლტება" მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემას [8].

ინტერლეიკინ-10 (IL-10)-ის თანდაყოლილი იმუნიტეტის ძლიერი სუპრესიის მეშვეობით ციტოკინი აინჰიბირებს პროანთებით პასუხს, რაც, თავის მხრივ, შეძენილ იმუნიტეტზე მოქმედებს. IL-10 პროდუცირდება აქტივირებული B, T უჯრედების, მონოციტებისა და კერატინოციტების მიერ და მისი მოქმედება პლეოტროპულია მრავალი უჯრედის მიმართ. ძირითადად, იგი იწვევს იმუნური პასუხის სუპრესიას, რადგან აინჰიბირებს პროანთებითი და ანტივირუსული ციტოკინების პროდუქციას, როგორებიცაა TNF-α და IFN-γ. გარდა ამისა, IL-10 აინჰიბირებს CD4+ T-ჰელპერების პროლიფერაციასა და აქტივაციას. IL-10-ის ცვლილება მიჩნეულია ერთ-ერთ მექანიზმად, რომელიც C ვირუსით ინფიცირებისას ქრონიკული ანთების განვითარებისა და მისი პროგრესირების ხელშემწყობია [2]. ჩვენს კვლევაში IL-10-ის მაღალი მაჩვენებლები აღენიშნათ ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებს. სისხლის შრატში IL-10-ის კონცენტრაცია ღვიძლის ციროზით პაციენტებში (A სტადია – 32.9 ± 2.57; B სტადია – 44.06 ± 4.25; C სტადია – 65 ± 7.9) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ქრონიკული (26.9 ± 1.25) და მწვავე (22.9 ± 1.8) C ჰეპატიტით პაციენტებში.

IL-10 მნიშვნელოვანი იმუნორეგულატორული ციტოკინია და მისი ძირითადი ბიოლოგიური ფუნქციებია ანთებითი პასუხის შეზღუდვა-დასრულება და B, T, NK, ანტიგენ-წარმომადგენელი უჯრედების და გრანულოციტების დიფერენციაციისა და პროლიფერაციის რეგულირება. გარდა ამისა, IL-10 IFN-γ პროდუცირების ინჰიბირების გზით განაპირობებს Th2 ტიპის ციტოკინების წარმოქმნას [3].

ჩვენი კვლევით დადგინდა, რომ IL-10-ის კონცენტრაცია მომატებულია პაციენტთა ყველა ჯგუფში. IL-10-ს მაჩვენებელი HCV ციროზით პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია მწვავე და ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტების მაჩვენებლებთან შედარებით. ასევე, ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია მწვავე C ჰეპატიტთან შედარებით.

ამრიგად, C ჰეპატიტით პაციენტებში დაავადების პროგრესირება ასოცირდება IL-10-ის მაღალ შემცველობასთან. პერსისტული ინფექციის პირობებში ირღვევა ბალანსი მასტიმულირებელსა და მაინჰიბირებელ ციტოკინებს შორის, რასაც მივყავართ ანთების გახანგრძლივებამდე, რასაც ღვიძლში ნეკროზის პროგრესირება და ფიბროზის განვითარება მოჰყვება. ეს მონაცემები ცხადყოფს, რომ T-ჰელპერების ციტოკინების დისრეგულაცია Th2 ტიპის ციტოკინების სასარგებლოდ მნიშვნელოვან როლს უნდა თამაშობდეს ქრონიკული C ჰეპატიტის იმუნოპათოგენეზში. სავარაუდოდ, IL-10-ის ჭარბი პროდუქცია აინჰიბირებს იმ ტიპის იმუნურ პასუხს, რომლის განხორციელება აუცილებელია ვირუსის ელიმინაციისთვის. ესენია Th1 ტიპის T-ჰელპერების ლიმფოციტური პასუხი და

ეროვნული ბიბლიოთეკა

პროანთებითი ციტოკინების (TNF-α and IFN-γ) სეკრეცია. მონოციტების და მაკროფაგების მიერ ციტოკინების გაუკუღმართებული სეკრეციის პირობებში ეს უჯრედები ვეღარ უზრუნველყოფენ ეფექტური ანტივირუსული იმუნური პასუხის განხორციელებას, რაც ორგანიზმში C ვირუსის პერსისტენციას უწყობს ხელს [5]. T-ჰელპერების Th1 და Th2 ტიპის ციტოკინებს შორის დისბალანსი Th2 ტიპის სასარგებლოდ არაა მიმართული ვირუსის ელიმინაციისკენ, იგი მხოლოდ ზღუდავს ანთების ინტენსივობას, ეს, თავის მხრივ, ვირუსის გაგრძელებული აგრესიისა და ღვიძლის შემდგომი დაზიანების ხელშემწყობია.

ლიტერატურა

1. *Abdallah N., Abdel A., Hamed N.A., Gamal M.* J. Venom. Anim. Toxins inc. Trop. Dis., 2010, 16, is. 3.
2. *Abel M., Sene D., Pol S., Bourliere M., Poynard T. et al.* Journal of Hepatology 2006; 44:1607-1616.
3. *De Maria A., Fogli M., Mzza S., Basso M., Picciotto A. et al.* Eur. J. Immunology, 2007, 37, 445-455.
4. *Kaplan D.E., Ikeda F., Li Y., Nakamoto N. et al.* Journal of Hepatology, 2008, 48, 903-913.
5. *Marshall T.D., Romics L. Jr., Mandrekar P., Dolganiuc A., Kodys K., Kopasz A.* J. Immunol., 2003, 170, 5615-5624.
6. *Selzner N., McGilvray I.* Journal of Hepatology, 2008, 49, 494-497.
7. *Rose N.R., Hamilton R.G., Detrick B.* Manual of Clinical Laboratory Immunology, 2002, sixth edition; chapter 35, 328-330.
8. *Szabo G., Chang S., Dolganiue A.* Journal of Hepatology 2007, 1279-1290.
9. *William E.P.* Fundamental Immunology, 2003, fifth edition: chapter 39, 1206-1210.

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У ПАЦИЕНТОВ С HCV ИНФЕКЦИЕЙ

Е. Вашакидзе, И. Микадзе

ТГМУ, Департамент инфекционных заболеваний

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови при вирусном гепатите С в зависимости от стадии инфекционного процеса и цирроза печени. Обследовано 130 больных: 72 – с циррозом печени. Среди них: 10 – с А стадией цирроза, 14 – с В стадией и 48 с С стадией. При вирусном гепатите С выявлены значительные изменения цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови, коррелирующие с тяжестью поражения печени. Оценивая полученные результаты, можно отметить, что при различных вариантах течения хронической вирусной инфекции гепатита С и стадиях цирроза, установлен дисбаланс в продукции противовоспалительного цитокина в виде значительного повышения уровня интерлейкина-10 (IL-10), наиболее выраженного при тяжелом поражении печени.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

THE ROLE AND MEANING OF INTERLEUKIN-10 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION

E. Vashakidze, I. Mikadze

TSMU, Department of Infectious Diseases

SUMMARY

The aim of investigation was the study of cytokine-producing ability of blood immune cells in type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. Total of 130 patients were investigated: 72 with cirrhosis: among them 10 with Stage A, 14 with Stage B and 48 with Stage C. The study demonstrates the significant changes in cytokine-producing ability of blood immune cells type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. The results showed that various types of chronic viral hepatitis C and the stages of cirrhosis were associated with disbalance in production of anti-inflammatory cytokine, i.e. a significant rise of Interleukin-10 concentration, which was the most prominent in cases of severe hepatic lesion.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ცხენის შერჩევა რაიტთერაპიის პროცედურებისთვის

ჯ. ზალდასტანიშვილი

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია

ცხენის ინდივიდუალური შერჩევა – დაკავშირებული იქნება ეს სპორტთან თუ ცხენის სხვა მიზნებით გამოყენებასთან, ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან დატვირთვა, რომელსაც მხედარი იღებს სხვადასხვა ცხენებზე, სხვადასხვაგვარია და დამოკიდებულია ცხენის ტემპერამენტზე, ხასიათზე, ჯიშზე, იმპულსურობასა და მისი მართვის სირთულეზე.

ცხენის ხასიათის შეცნობის ხელოვნება წარმოადგენს უძველეს ტრადიციას მთელი რიგი ხალხების, მათ შორის უდიდესი მეცხენეების, ბედუინების კულტურაში, რომელთა მიხედვითაც თმის ნახვევების მდებარეობა და რიცხვი ცხენის თავზე ცხოველის ხასიათსა და ტემპერამენტის მაჩვენებელს წარმოადგენს.

ცნობილი ამერიკელი მკვლევარების ლ. ტელინგტონ-ჯონსის და ტეილორის მიხედვით [1], ცხენის ქცევის თავისებურებებზე მიუთითებს ერთად გაანალიზებული თავის ზომა და ფორმა, პროფილი და "ჯდომა", მასზე არსებული თმის ნახვევები და სხეულის პროპორციები, რის საფუძველზეც მათ დაადგინეს ცხენების ორ ათეულზე მეტი ხასიათი.

იმის გათვალისწინებით, რომ ლ. ჯონსის მეთოდის გამოყენება მნიშვნელოვანია რაიტთერაპიისთვისაც, ჩვენ მიზნად დავისახეთ რაიტთერაპიის პროცედურებისთვის ცხენების შეძენის მსურველებს დავხმარებოდით ცხენების სწრაფად და უშეცდომოდ შერჩევაში მათი "პერსონის", მომზადების და დაავადებების პათოგენეზის შესაბამისად.

საკვანძო სიტყვები: რაიტთერაპია, ცხენი, შერჩევა

ცხენისა და მხედრის ურთიერთობამ შეიძლება გაამრავალფეროვნოს და გაალამაზოს ორივეს ცხოვრება. ცხენოსნობაში მეცადინეობით თქვენ თავს დამოუკიდებელ, გაბედულ და ბედნიერ ადამიანად იგრძნობთ და ამან შეიძლება კეთილსასურველად იმოქმედოს თქვენი ცხოვრების ყველა სფეროზე.

ცხენები პრინციპში კეთილი და მადლიერი ცხოველები არიან, მაგრამ, შესაძლებელია, ისინი საშიშიც იყვნენ, რაც მხედრის ნერვიულობის ხშირი მიზეზი ხდება.

თანაარსებობის პროცესში ცხენის ქცევაზე დაკვირვებებმა მისი ფსიქიკური განწყობის შესახებ დასკვნების გაკეთების საშუალება მოგვცა.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ასეთი დასკვნების საგანია: თვალები, ყურები, კუდი, ხმა, ჭიხვინი, ხვიხვინი, ოფლის გამოყოფა და სიარულის მანერა.

დაკვირვების საინტერესო შედეგები აქვს მოყვანილი თავის წიგნში გერმანელ ავტორს ე. ეზეს [2]. იგი აღნიშნავს, რომ წყნარი, ჯანმრთელი, კეთილად მომზირალი თვალები კარგი ხნის მაჩვენებელია, მოუსვენარი, ტანჯული გამოხედვა კი – სიმფრთხალისა.

ყურების მდგომარეობა ცხენის განწყობილების მნიშვნელოვანი ნიშანია. წინ მიმართული ყურები გაწონასწორებულ განწყობილებაზე მეტყველებს, კეფაზე გადაწყობილი კი თავდაცვისთვის მზადყოფნაზე მიუთითებს. მოძრაობის ტაქტში წყნარად მოქანავე კუდი ძალდაუტანებელი მოძრაობისა და კარგი განწყობილების უტყუარი ნიშანია. ფიზიკური და ფსიქიკური დაძაბულობის გამომხატველია სხეულზე მჭიდროდ მიკრული ან უკან გაშვერილი კუდი. თუ ცხენი ხანგრძლივი ნავარდის დროს კუდის ტრიალს იწყებს, ეს დაღლილობის ნიშანია.

ძალზე მნიშვნელოვანია ცხენის ინდივიდუალური შერჩევა, რადგან დატვირთვა, რომელსაც მხედარი იღებს სხვადასხვა ცხენებზე, სხვადასხვაგვარია, რაც ცხენის ტემპერამენტზე, ხასიათზე, ჯიშზე, იმპულსურობასა და მისი მართვის სირთულეზეა დამოკიდებული.

ცხენის ხასიათის შეცნობის ხელოვნება მთელი რიგი ხალხების კულტურაში უძველეს ტრადიციას წარმოადგენს. ლ. ტელინგტონ-ჯონსის [1] მიხედვით, ბოშები ევროპასა და აზიაში, რომლებსაც არაჩვეულებრივად კარგად ესმოდათ ცხენებისა, მათი ხასიათის ანალიზისას იმავე მეთოდს იყენებდნენ, რაც ჩრდილოეთ აფრიკისა და არაბეთის უდაბნოების უდიდესი მეცხენეები – ბედუინები. ამ მეთოდის მიხედვით, ცხენის თავზე თმის ნახვევების განლაგება და რიცხვი ცხოველის ტემპერამენტისა და ხასიათის მაჩვენებელია.

უნდა ითქვას, რომ ბევრი ქცევითი პრობლემა, რომელსაც ცხენის უხასიათობას უკავშირებენ, ხშირად მის ორგანიზმში არსებული დისკომფორტისგან წარმოიშობა.

მაგალითად, ცხენს შეუძლია რეაგირება მოახდინოს დისკომფორტზე ან ტკივილზე, რომელიც ცუდი კონფორმაციითაა გამოწვეული. შესაბამისად, წინააღმდეგობა ან მუშაობის უნდობლობა შეიძლება წარმოიშვას არა ცხენის ნაკლოვანებებით, არამედ არასწორად მორგებული უნაგირით ან მხედრის გაუწონასწორებელი ჯდომით, რომელიც მას ტკივილს აყენებს.

არსებობს აზრი, რომ ცხენი უნდა დაიმორჩილო, რადგან ზედმეტი ლოლიავი აფუჭებს მას, ანუ სიჯიუტე, წინააღმდეგობა ანდა სიხარამაცე მისი დამახასიათებელი თვისებებია, რომელთაც ძალის გამოყენებით უნდა გაუსწორდე.

მაგრამ, თუ ჩვენ ცხენებს განვიხილავთ, როგორც "ინდივიდებს", ჩვენი მოქმედებები მოქნილი ხდება, ჩვენ აღარ გვეშინია ვიყოთ კეთილები ცხენების მიმართ. ეს, რასაკვირველია, არ ნიშნავს მათზე კონტროლის დაკარგვას.

ცხენის ხასიათის შეცნობა – ეს ხელოვნებაა, მაგრამ დახელოვნებისთვის საჭირო ცოდნა-ჩვევების დაუფლება, რის შემდეგ თქვენ ცხენს შეხედავთ სხვა თვალებით – დაასკვნის ლ. ჯონსი.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ლინდა ტელინგტონ-ჯონსი, რომელიც ღრმა ინდივიდუალობით, ენერგიითა და ცნობისმოყვარეობითაა აღსავსე, თავის ნაშრომში ცხენი წარმოაჩინა არა როგორც ვიწრო სპეციალისტისთვის ფრაგმენტებად დაყოფილი სამყაროს ნაწილები, არამედ სამყაროს ერთი მთლიანი და უნიკალური წარმომადგენელი. ჯონსის წიგნი – "როგორ შევარჩიოთ და აღვზარდოთ ცხენი" სხვადასხვა ელემენტების ენციკლოპედიური წარმოდგენაა, რომელიც ცხენის ხასიათს განსაზღვრავენ.

ჯონსის მიხედვით, ცხენის ქცევის თავისებურებებზე მიუთითებს თავის ფორმა და ზომა, მისი პროფილი და "ჯდომა". თავის ფორმა, მასზე არსებული თმის ნახვევები და სხეულის პროპორციები გაანალიზებული ერთად, ახალ აზრს ღებულობს და ცხენის ხასიათზე საერთო წარმოდგენას იძლევა.

ხაზგასმულია, რომ ცხენის თავი მისი ინდივიდუალობის მთავარი გამომხატველია. დიდი მნიშვნელობა აქვს ყურების, თვალების, პროფილის, შუბლის, ნესტოების, ცხვირის ქვედა ფუძის, ყბის, ტუჩების და ნიკაპის განლაგებას, ფორმასა და ზომას.

ლ. ჯონსის მეთოდი განუმეორებელია ნებისმიერი ადამიანისთვის, რომელსაც ცხენთან შეხება ექნება, მიუხედავად იმისა, დაკავშირებული იქნება ეს მაღალი მიღწევების სპორტთან თუ ცხენის სხვა მიზნებით გამოყენებასთან. ძალზე მნიშვნელოვანია ამ მეთოდის გამოყენება რაიტთერაპიაშიც.

გასათვალისწინებელია, რომ სხვადასხვა დაავადებათა სამკურნალოდ დანიშნული რაიტთერაპიის პროცედურების დროს ცხენ-მხედრის ხასიათის შეუთავსებლობას, ცხენის წონას ან სიმაღლესაც კი შეიძლება ჰქონდეს გავლენა მკურნალობის ეფექტურობაზე. ცხენის შერჩევისას გათვალისწინებული უნდა იყოს არა მხოლოდ დაავადება, არამედ პაციენტის ინდივიდუალობაც და მომზადებაც. ასეთი ამოცანის გადასაწყვეტად ლ. ჯონსის მეთოდი ზედგამოჭრილია, რადგან ცხენის სწრაფად (რაც ძალზე მნიშვნელოვანია) და თითქმის უშეცდომოდ შერჩევის საშუალებას იძლევა.

ცხენის შეძენისას როგორ უნდა დაადგინოთ, შეძლებთ თუ არა კარგი დამოკიდებულების დამყარებას მასთან? როგორ გავიგოთ, გამოდგება თუ არა ეს ცხენი თქვენთვის დანიშნული პროცედურებისთვის? იქნება თუ არა იგი კარგი პარტნიორი პირადად თქვენთვის არა მხოლოდ ტემპერამენტიდან, არამედ თქვენი მომზადებიდან გამომდინარე? როგორ შეიძლება განისაზღვროს თქვენსა და ცხენს შორის წარმოშობილი სიძნელეები – თქვენი ხასიათების შეუსაბამობით თუ უბრალოდ გაუგებრობით?

შერჩევის გასამარტივებლად ლ. ჯონსს ცხენის თავის ფოტოებზე დაკვირვებების საფუძველზე გაანალიზებული და დადგენილი აქვს ცხენის სხვადასხვა ხასიათი, თუმცა, როგორც თვითონ აღნიშნავს, მათი ერთმანეთისგან განსასხვავებლად იგი ბევრად მეტ დეტალს ხედავს.

რადგან რაიტთერაპიის პროცედურები ცხენთა შემადგენლობის ასეთ ზუსტ დიფერენციაციას არ მოითხოვს, ხასიათის მსგავსი ელემენტების გაერთიანების საფუძველზე ჩვენ შევადგინეთ ცხენების 9 ჯგუფი: 1)

ეროვნული ბიბლიოთეკა

წყნარები და კარგი ხასიათის; 2) სანდონი; 3) მფრთხალები; 4) ნერვიულები; 5) მოუქნელნი; 6) რთული ხასიათის; 7) ნელა შემთვისებლები; 8) საშუალო ინტელექტით; 9) მაღალი ინტელექტით.

ქვემოთ, ჯგუფების შესაბამისად, წარმოვადგენთ ნახატებს, რომლებშიც ნათლადაა გამოხატული ცხენის თავის ინდივიდუალობის თითოეული დეტალი და მივანიშნებთ, თუ როგორ გამოიხატება თავზე არსებული თითოეული დეტალის თავისებურება ცხენის ინდივიდუალობაზე (ხასიათსა და ქცევაზე).

I. წყნარები და კარგი ხასიათის

1. ***ლოყა დიდი, მრგვალი.*** ჭკვიანი და დამყოლი (სურ. 1(1-6)).

2. ***დიდი მრგვალი თვალები.*** ჩვეულებრივად აქვთ დამყოლ ცხენებს, რომლებიც ადამიანს ენდობიან

3. ***ულვაშები ტუჩზე.*** ძალზე იშვიათად გვხვდება. უმრავლესობა მეგობრული და მზრუნველი ცხოველები არიან

4. ***მოძრავი ზედა ტუჩები.*** ცნობისმოყვარე, ადამიანთან ფიზიკური კონტაქტის მოთხოვნილებით. მაგალითად, მასთან ტუჩების შეხებით ან მოჭიდებით

5. ***მრგვალი და რბილი ნიკაპი.*** მიუთითებს უბრალო, გულდია ხასიათზე

6. ***სწორი პროფილი.*** ურთიერთობაში მარტივი, რომელიც ადვილად ითვისებს.

II. სანდონი (სურ. 1(7-9))

7. ***თითქმის ჰორიზონტალურ ხაზამდე გადაშლილი ყურები.*** ეს განსაკუთრებული სანდოობის ნიშანია

8. ***განივი ფორმის, კარგი ფორმის ყურები.*** მიუთითებს სიწყნარეზე და სანდოობაზე

9. ***ნიკაპი მოკლე და მომრგვალებული.*** განიერი პირიდან მწვერვალამდე. სანდო ცხენის ნიშანია

III. მფრთხალები (სურ. 1(10-12))

10. ***ზევით გაფართოებული, დიდი გახსნილი ნესტოები.*** მიუთითებს მაღალ ინტელექტზე და იმაზე, რომ ცხენი ბევრს ფიქრობს. თუ ასეთი ნესტოების ზემოთ სირბილეა, ეს ხშირად იმის ნიშანია, რომ ცხენი ბევრს ფრუტუნებს და შინდება. ასეთი ცხენების ხასიათის შეცვლა ძნელია

11. ***ქარიყლაპიას პროფილი.*** ტენდენცია მგრძნობიარობისა და სიმფრთხალისკენ

12. ***დახვეწილი ცხვირი, ნაზი ნაკვთები.*** ჩვეულებრივად ახასიათებთ ძალზე მგრძნობიარე ცხენებს

IV. ნერვიულები (სურ. 1(13-14))

13. ***ძალზე წვეტიანი და მკვრივი ნიკაპი.*** ზედმეტად მაგარი ნიკაპი ნერვულ ცხენზე მიგვანიშნებს, რომელსაც შეუძლია არაადეკვატური რეაგირება და რომელიც ძნელი შესაცვლელია. იგი შეიძლება იყოს ჯიუტი და მხედართან ბრძოლაში ჩაბმის მიდრეკილება ჰქონდეს. ზოგიერთ ცხენს აფორიაქების შემთხვევაში შეიძლება ნიკაპი გაუმკვრივდეს, რის შემდეგ აღარ შეუძლია სწავლების აღქმა მანამდე, სანამ ნიკაპი ისევ არ დარბილდება

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

სურ. 1(1-12). აღნიშვნები იხ. ტექსტში

ეროვნული ბიბლიოთეკა

13

14

15

16

17

18

19

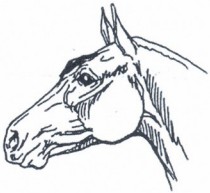
20

21

სურ. 1(13-21). აღნიშვნები იხ. ტექსტში

22

23



24

25

26

27

28

სურ. 1(22-28). აღნიშვნები იხ. ტექსტში

14. ***დაძაბული მრგვალი თვალები, თვალს ზევით ნაოჭების გარეშე.*** მიუთითებს დაძაბულობის და მოუსვენრობის მაღალ ხარისხზე.

V. მოუქნელნი (სურ. 1(15-17))

15. ***განიერი ან გამობურცული ცხვირის ფუძის ძვალი.*** შეიძლება არასაკმარის მოქნილობაზე მიუთითებდეს

16. ***პატარა თვალები.*** ასეთი ცხენები ჩვეულებრივად მოუქნელები არიან და ითვისებენ ნელა. მოთხოვნის გაძლიერებაზე ჯიუტდებიან და ცუდად იქცევიან

17. ***თავი განიერი ცხვირის ფუძის შუა ნაწილიდან ქვედა ყბისკენ, ცუდად გამოხატული ლოყით.*** ცხენი ნელა ითვისებს, მოუქნელია.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

29

30

31

32

33

სურ. 1(29-33). აღნიშვნები იხ. ტექსტში

VI. რთული ხასიათის (სურ. 1(18-21))

18. ***ქვედა ტუჩისა და ნიკაპის რთული ფორმა.*** ტუჩი ნიკაპიდან მკვეთრადაა გამოყოფილი და კარგადაა გამოხატული, რაც რთულ ხასიათზე მიუთითებს

19. ***რთული ნიკაპი.*** ნიკაპი ქვედა ტუჩიდან მკვეთრი გადასვლით ან მცირე ზომის ნაოჭებით. ხშირად რთულ ხასიათზე მიუთითებს

20. ***გრძელი.*** ბრტყელი და ვიწრო ნიკაპი. ჩვეულებრივ გრძელი პირით. მიუთითებს განვითარებულ ინტელექტზე. ხშირად ასეთ ცხენებს რთულებს ეძახიან

21. ***ქარიყლაპიას პროფილი.*** ლოსის დრუნჩთან შესაბამისობაში, გამოშვერილი შუბლით. მიუთითებს რთულ, ხშირად ცვალებად ხასიათზე. სწავლებისას ასეთ ცხენებთან საჭიროა მოთმინება და გაგება.

VII. ნელა შემთვისებლები (სურ. 1(22-25))

22. ***ვიწრო შუბლით.*** ცხენი ნელა ითვისებს. მაგრამ, როცა ასეთი ცხოველი სწავლობს გაკვეთილს, მას კარგად იმახსოვრებს და შემდგომში შესანიშნავად მუშაობს

23. ***მოკლე პირი.*** შეიძლება მიანიშნებდეს მოუქნელობაზე და იმაზე, რომ ცხენი ნელა ითვისებს. ასეთ ცხენს ძნელია მოარგო რკინის ლაგამი და ხშირად ისინი უკეთესად მუშაობენ მის გარეშე, "ხაკამორით"

24. ***კოპი ან შვერილი თვალებს შორის.*** ასეთი ცხენები, ჩვეულებრივ, მოულოდნელობებით არიან აღსავსენი, ხშირად ნელა ითვისებენ. მათთან საჭიროა მოთმინება და გაკვეთილის ბევრჯერ გამეორება

ეროვნული ბიბლიოთეკა

25. ***გრძელი დრუნჩი.*** თუ ყვრიმალის ძვლის კიდიდან მანძილი ზედა ტუჩამდე ჩვეულებრივზე გრძელია თავის ზომასთან შეფარდებით, ლოყა პატარა, ხოლო თავი ზემოთ საკმაოდ ვიწრო, ასეთი ცხენი ნელა აზროვნებს. თუ ლოყა დიდია, თავი – განიერი შუბლში, ქვევით კი ვიწრო, მაშინ ამ ცხენის ინტელექტი ჩვეულებრივზე უფრო მაღალია.

VIII. საშუალო ინტელექტით (სურ. 1(26-28))

26. ***საშუალო სიდიდის თვალი.*** ინტელექტის საშუალო დონე

27. ***სამკუთხა თვალები.*** ინტელექტის საშუალო დონე. ხასიათი დამოკიდებული იქნება სხვა მაჩვენებლებზე

28. ***საშუალო ზომის ლოყა.*** შესწავლის საშუალო უნარი (მაგრამ გონიერი მიდგომით იგი ძალიან მაღალ დონეზე შეიძლება გავიდეს).

IX. მაღალი ინტელექტით (სურ. 1(29-33))

29. ***ჭიქისმაგვარი ცხვირი.*** ეს განსაზღვრება მიეცა არაბულ ცხენებს, რომლებსაც იმდენად ნატიფი დრუნჩი ჰქონდათ, რომ შეეძლოთ ჩაის ჭიქაში ჩაძრომა. გამოირჩევიან მაღალი ინტელექტით და დიდი მგრძნობელობით

30. ***დიდი, მოძრავი, ზედა ნაწილში ვიწრო ნესტოები.*** განვითარებული ინტელექტის, ინტერესის და აქტიურობის გამოვლენისთვის მზადყოფნის ნიშანია

31. ***ორმაგი ნიკაპი.*** ასეთი ნიკაპის მქონე ცხენები ძალზე ჭკვიანები არიან

32. ***შუბლში განიერი თავით.*** გონიერი ცხენია, სწრაფად ითვისებს. მაგრამ შეუძლია ჭკუა გამოუცდელი მხედრის დასაჩაგრავად გამოიყენოს

33. ***ქარიყლაპიას პროფილი, ლოსისმაგვარი გრძელი დრუნჩით.*** ჩვეულებრივ მიუთითებს განვითარებულ ტვინსა და თავდაჯერებაზე.

პრინციპში რაიტთერაპიის პროცედურებისთვის პირველ რიგში შერჩეული უნდა იყვნენ მეგობრული, წყნარი, გულღია ცხენები, რომლებიც ენდობიან ადამიანებს. თუმცა, შემდგომში (რეაბილიტაციის მე-2 ეტაპის შემდეგ) პაციენტს, რომელიც გარკვეულწილად დახელოვნდა კიდეც სპორტის ამ სახეობაში და არ შეუძლია დაკარგოს ურთიერთობა ცხენთან, საკუთარი ხასიათიდან, მისწრაფებებიდან გამომდინარე, შეუძლია აირჩიოს ისეთი თვისებების ცხენები, როგორიცაა განსაკუთრებით ჭკვიანები და, ამავე დროს, თვითდაჯერებულები, ინტერესიანი და აქტიურები, ცვალებადი ხასიათის (რომელთანაც საჭიროა მოთმინება და გაგება) და რთული ხასიათის.

ლიტერატურა

1. *Телингтон-Джонс Л., Тейлор С.* Как правильно выбрать и воспитать лошадь. М., Аквариум, 2004.
2. *Эзе Э.* Конный спорт. М., ФиС, 1982.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ОТБОР ЛОШАДИ ДЛЯ ПРОЦЕДУР РАЙДТЕРАПИИ

Дж. Залдастанишвили

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

РЕЗЮМЕ

Индивидуальный отбор лошади, будет он связан со спортом или же с использованием лошади в других целях, имеет важное значение, так как нагрузка, которую всадник получает на разных лошадях, разная и зависит она от темперамента, характера, породы, импульсивности и сложности управления лошадью.

Искусство определения характера лошади является древней традицией многих народов, в том числе и в культуре великих конников-бедуйнов, согласно которой положение и число завитков на голове лошади является показателем характера и темперамента животного.

Согласно известной американской исследовательнице Л. Телингтон-Джонс, на особенности поведения лошадей указывают размер и форма головы, ее профиль и посадка, завитки волос на голове и пропорции тела, проанализированные вместе. На основании этого, она установила более двух десятков характера лошадей.

В связи с тем, что использование метода Л. Джонс значимо и для райдтерапии, мы поставили целью оказать содействие желающим выбрать лошадь для процедур райдтерапии адекватно их "персоне", уровню подготовки и патогенезу заболевания.

HORSE SELECTION FOR RIDETHERAPY PROCEDURES

J. Zaldastanishvili

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

Individual selection of horses – will be it associated with the sport or the use of horses for other purposes, is important, as the loading that the rider gets on different horses is different and depends on the temperament, nature, breeding, impulsivity, and the complexity of managing the horse.

The art of determining the nature of the horse is an ancient tradition of many peoples, including the culture of the great horsemen- bedouins, according to which the position and number of hair curls on the horse's head is an indication of the character and temperament of the animal.

According to famous american scientist L. Telington-Jones, the size and shape of the head, its profile and fit, hair curls on the head and body proportions analyzed together show the peculiarities of horse behavior. On this basis, she established more than two dozen of horses nature.

Due to the fact that the use of this method is also significant for ridetherapy, we set a goal to assist those wishing to select a horse for ridetherapy procedures adequately to their "personality", the level of training and pathogenesis of the disease.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

THE STUDY OF ANION-ACTIVATED ATPases RELATION

M. Leladze, S. Dzneladze, L. Tsakadze, T. Jariashvili

Iv. Beritashvili Centre for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The anion-activated ATPases (Cl^-, SO_4^{2-}, NO_3^-, HCO_3^-) relation with their synchronous action has been studied. Our experiments showed that this relation of anion-activated ATPases has a fairly complex graphic expressions and it is an indication that they are characterized by mutually antithetic effects.

Key words: plasma membrane, ATPase transport, anion dependent ATPase

Anion-dependent Mg^{2+}-activated ATP hydrolysis, namely HCO_3^- and activation by Cl^- ions, less SO_4^- and NO_3^-, is known from the literature [4]. HCO_3-ATPases and Cl-ATPases are found in plasma membrane of animals and plants. The participation of this enzyme appears to be the process of bicarbonate and chloride ions active transport [2, 3].

Mg-ATP complex is the substrate for anion ATPases, the main feature of which is considered to be the existence of phosphorylated intermediator, but molecular mechanism of brain membranes in this system has been less observed.

In the previous work [1] the Cl^--anion dependent Mg-ATPase molecular mechanism and its plasma in the ,,P-type ATPase" classification have been reported.

We found that Cl^-ATPase belongs to the transport-ATPases group such as Na,K-ATPase, H-ATPases, K,H-ATPase and bivalent cation-activated ATPases, but the difference is that Cl ions active transport is realized with several mechanisms, one of which is the antiport with other anions.

The aim of this investigation was to study Cl^- anion and other anions correlation with their synchronous action to manifest ATPases reaction.

MATERIAL AND METHODS

The sections of different membranes of albino rats brain of both sexes, weighing 200-300 g served as an experimental material. The fraction was obtained via osmotic shock to the synaptosomes between the layers of 0.9-1.2 M sucrose [5], as well as the fractions of microsomes (0.32 M sucrose). The preparations were washed in 2.5 mM EGTA and 2.5 mM EDTA solutions.

ATPase activity was determined by a volume of liberated inorganic phosphate [4], protein was determined according to Lowry method [6]. ATPase activity was represented

as μM mol P_i/hour, mg protein units. Reagent medium always contained 30 mM triss-mallat (pH 7.65), 0.4 mM EGTA and 0.2 mM Ouabain. The concentrations of other ligands (mM) in incubation solution are given in the text. Experimental data were processed statistically.

RESULTS AND DISCUSSION

Anions correlation is the means to show the contradictory influence of two anion ATPases (it is possible that the activation phase of one anion coincides with the inhibition phase of the other anion or on the contrary).

The curves reflecting the activities obtained by comparison of Cl^- and other anions, when the substrate concentration was constant, are shown on Figs 1 and 2.

The overall concentration of anions for each particular case was 20mM. On Fig. 2 0/200 mM (curve 1) reflects NO_3-ATPase activity, 0/200 mM (curve 2) – $S0_4$-ATPase. On Fig. 1 curve 1 expresses Mg^{2+} dependent HCO_3-ATPase activity, while curve 2 – Cl-ATPase. Marginal concentrations show the activation of ATPase reaction induced by definite anions. The curves are characterized by complex shape. In each case there are one or more convexity or concavity inflexion and turning points (more than one) are in evidence.

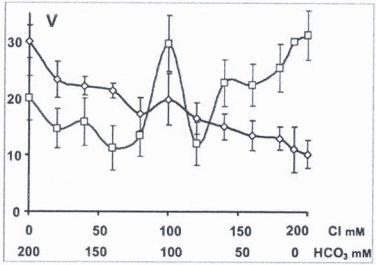


Fig. 1. The activity induced by Cl^- and HCO_3^- different concentrations ratio. 1 – synaptic fraction; 2 – microsomal fraction

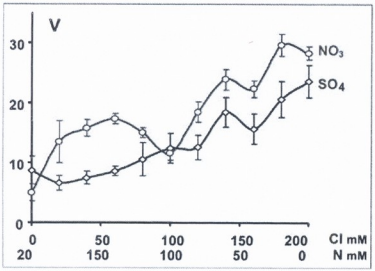


Fig. 2. MgATP hydrolysis induced by Cl^- and other anion ratio (microsomal fraction). 1 – NO_3^-; 2 – SO_4^{2-}.

The study of the interrelation of membrane Cl-ATPase with other ATPases will assist to some extent in deciphering the mechanism and function of its activity. To this end, we

have revealed anions' interaction in the membrane in ATP hydrolysis. In the living cell the excessive amount of anions was found on the external surface of the membrane, compared to the internal one. This fact determines their movement within concentration gradient from outwards into inwards. There is an indication in the literature that there may also be co-transport of Cl^- and other anions at the expense of ATP hydrolyzing energy (co-transport of Cl^-/HCO_3^- in particular) [7]. Cl^- is directed from inwards of the cell, in contrast to HCO_3^-. The given process may be due to the existence of Mg independent HCO_3-ATPase in the plasma membrane [8] whose substrate (as distinct from Mg-dependent HCO_3-ATPase) is only free ATP. This ATPase is likely to be attributed to the so-called Ecto-ATPases group, which functions on the external side of the membrane and does not require Mg-ions.

The simultaneous study of Cl^- and HCO_3^--induced ATPase reaction with the anions' ratio in incubation medium (in the presence of Mg^{2+}) (overall concentration being stable) has revealed a complex interdependence (Fig. 1). The activation phase induced by one anion coincides with the inhibition phase elicited by another anion and vice versa. As it seems Cl^-ATPase and HCO_3-ATPase counteract.

Likewise the complex dependence was observed in the schematic reflection of Cl^-/NO_3^- and Cl^-/ SO_4^{2-} ratio (Fig. 2). $V = f(Cl^-/N^-)$ is complex, curves are characterized by several inflexion and turning points. It should be assumed that the enzyme molecule within a cell exhibits a varying affinity for each anion under conditions of their concomitant presence.

Our experiments showed that this relation of anion-activated ATPases has a fairly complex graphic expressions and it is an indication that they are characterized by mutually antithetical effects.

REFERENCES

1. *Dzneladze S., Tsakadze L., Leladze M., Kometiani Z.* J. Membrane Biol., 2012, 245, 151-156.
2. *Gerencser G.A.* Comp. Biochem. Physiol., 2003, A, S1-S237.
3. *Isutsu K.T., Segel I.A.* Biochemistry, 1980, 45, 424-429.
4. *Ivaschenko A.T.* Biol. Science, 1977, 1, 25-33.
5. *Kazennov A., Maslova M.* Zhurn. Evol. Biokhim. Fiziol., 1980, 16(5), 81-87.
6. *Kometiani Z.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1982, 105, 401-404.
7. *Lowry O.H., Rosebrough N.L., Fazz A.U., Randall R.Y.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-276.
8. *Tsakadze L., Dzneladze S., Kometiani Z.* J. Acad. Sci. Biol. Ser. B. 2007, 5(2), 9-13.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ანიონით აქტივირებული ATPაზების შეფარდების შესწავლა

მ. ლელაძე, ს. ძნელაძე, ლ. წაქაძე, თ. ჯარიაშვილი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილია ანიონებით (Cl^-, SO_4^{2-}, NO_3^-, HCO_3^-) აქტივირებული ATPაზების თანაფარდობა მათი ერთდროული მოქმედებისას. აღმოჩნდა, რომ მათ საკმაოდ რთული გრაფიკული გამოსახულება აქვთ, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ ანიონური ATPაზები ხასიათდება ურთიერთსაწინააღმდეგო ეფექტით.

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ АНИОНАМИ АКТИВИРОВАННЫХ АТРаз

М. Леладзе, С. Дзнеладзе, Л. Цакадзе, Т. Джариашвили

Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В данной статье было изучено соотношение анионами активированных АТРаз (Cl^-, SO_4^{2-}, NO_3^-, HCO_3^-) во время их синхронного действия. Оказалось, что они имеют достаточно сложное графическое изображение. Это объясняется тем, что анионные АТРазы характеризуются противоположным эффектом.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ. 38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ზოგიერთი მოდიფიკატორის გავლენა Mg^{2+}-დამოკიდებულ Ca-ATPაზურ სისტემაზე

ე. ნოზაძე, ნ. არუთინოვა, გ. ჭკადუა, თ. ჯარიაშვილი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი

თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების ფრაქციაში ლოკალიზებული Mg^{2+}-დამოკიდებული Ca-ATPაზა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის ფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს მინიმუმ დიმერი. მისი სუბსტრატია MgATP კომპლექსი, ხოლო Mg^{2+} და ATP წარმოადგენენ შერეული მოქმედების მოდიფიკატორებს. ამასთან, ფერმენტთან MgATP-ისა და Mg^{2+}-ის, ასევე MgATP-ისა და ATP-ის დაკავშირება-გამოთავისუფლება ხდება რანდომული მექანიზმით.

საკვანძო სიტყვები: Ca,Mg-ATPაზა, MgATP კომპლექსი, სუბსტრატი, მოდიფიკატორი

Ca^{2+} მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ცოცხალ ორგანიზმთა ფუნქციობაში. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ Ca^{2+}, როგორც ზოგიერთი ფერმენტის მოდიფიკატორი და ერთ-ერთი მთავარი კომპონენტი, მონაწილეობს გარედან მიღებული ინფორმაციის უჯრედშიდა პროცესებზე გადაცემაში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია Ca^{2+}-ის, როგორც ტრანსმემბრანული პოტენციალის რეგულატორის როლი და მისი წვლილი სინაფსურ გადაცემაში. Ca^{2+} აუცილებელი იონია, რომლის გარეშეც შეუძლებელია უჯრედისა და ორგანიზმის ფუნქციობა. ამასთან, სასიცოცხლოდ აუცილებელია უჯრედში კალციუმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება, რაც ხორციელდება ტრანსპორტული სისტემების, მათ შორის Ca-ATPაზას, საშუალებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების ფრაქციაში ლოკალიზებული Mg^{2+}-დამოკიდებული Ca-ATPაზური სისტემის (Ca,Mg-ATPაზა) მოქმედების მოლეკულური შესწავლა.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან დიფერენცირებული ცენტრიფუგირებით საქაროზას სიმკვრივის გრა-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

დიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანების ფრაქცია [1, 3, 8]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [7], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – ჩვენს ლაბორატორიაში მოდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუსა და კანანოვ-მასლოვას მეთოდით [1, 2, 4].

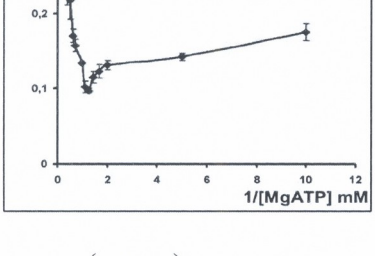
ATPაზურ აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში.

თავისუფალი ATP-ის, Mg^{2+}-ის, Ca^{2+}-ის, MgATP კომპლექსისა და CaATP კომპლექსის კონცენტრაციების განსაზღვრა ხორციელდებოდა MgATP კომპლექსისა და CaATP კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტების მნიშვნელობების გათვალისწინებით. MgATP კომპლექსისთვის Kd = 0.0603 mM, ხოლო CaATP კომპლექსისთვის – Kd = 0.107 mM [5].

Ca-ATPაზას შესწავლისას გამოყენებულ იქნა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები [6], რაც წარმოადგენს მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური კვლევის ერთადერთ მეთოდს.

შედეგები და მათი განხილვა

უპირველეს ყოვლისა, შესწავლილ იქნა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების ფრაქციაში ლოკალიზებული Ca,Mg-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება MgATP კომპლექსის კონცენტრაციიდან (ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში) CaATP-ის მუდმივი კონცენტრაციისას: [CaATP] = 1mM (სურ.1). MgATP-ის კონცენტრაცია იცვლებოდა 0.1-1.4mM-ის ფარგლებში. ამასთან, აღებული იყო ATP-ისა და Mg^{2+}-ის თანაბარი კონცენტრაციები.

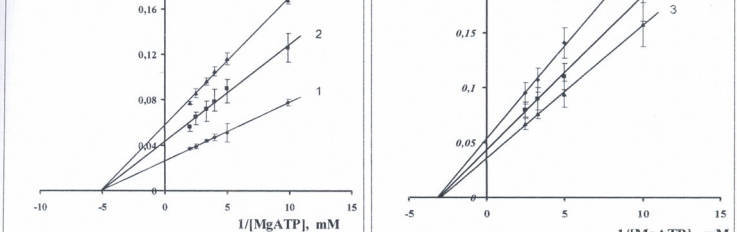


სურ. 1. ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში Ca,Mg-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება MgATP-ის კონცენტრაციაზე CaATP-ის მუდმივი კონცენტრაციისას: [CaATP] = const = 1 mM; [ATPf] = [Mg^{2+}]

$1/V = f\left(1/MgATP\right)$ დამოკიდებულებას (სურ. 1) რთული გეომეტრიული ფორმა აქვს: არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობებისას შეინიშნება ფერ-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მენტული სისტემის აქტივაცია, ხოლო არგუმენტის დაბალი მნიშვნელობებისას – ინჰიბიცია. ამასთან, არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობებისას $1/V = f\left(1/MgATP\right)$ ფუნქციას გააჩნია ასიმპტოტა და არგუმენტის საშუალო მნიშვნელობებისას შეინიშნება 1 მოტრიალებისა და 1 გადაღუნვის წერტილი. MgATP-ის მცირე კონცენტრაციებისას Ca,Mg-ATPაზური სისტემის აქტივაცია და არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობებისას $1/V = f\left(1/MgATP\right)$ ფუნქციის (სურ. 1) სწორხაზოვნება აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რომ MgATP-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი – n = 1 [6]. ამრიგად, MgATP Ca,Mg-ATPაზური სისტემის აუცილებელი აქტივატორია და წარმოადგენს Ca-ATPაზური სისტემის სუბსტრატს. უნდა აღინიშნოს, რომ MgATP-ის მაღალი კონცენტრაციებისას ფერმენტული სისტემა განიცდის ინჰიბიციას და MgATP-ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი – m = 1 [6]. მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემის კინეტიკური ანალიზის მეთოდის თანახმად, თუ ექსპერიმენტულ მრუდზე აქტივაციური და ინჰიბიციური ნაწილის არსებობისას არის გადაღუნვისა და მოტრიალების წერტილები (სურ. 1), მაშინ ფერმენტულ სისტემას უნდა ჰქონდეს ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორებისთვის განკუთვნილი უბანი [6].



A B

სურ. 5. ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში Ca-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება MgATP-ის კონცენტრაციაზე, Mg^{2+}-ისა (A) და ATP_f-ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციების დროს: 0.1mM≤[MgATP]≤0.5mM; $[Ca^{2+}]$ = const = 3mM. A – 1. $[Mg^{2+}]$ = const = 0.2 mM B – 1. [ATPf] = const = 0.1 mM 2. $[Mg^{2+}]$ = const = 0.4 mM 2. [ATPf] = const = 0.4 mM 3. $[Mg^{2+}]^+$ = const = 0.8 mM 3. $[ATP_f]^+$ = const = 0.6 mM

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ამრიგად, ფერმენტულ სისტემას MgATP-თვის გააჩნია აუცილებელი აქტივატორული, სრული ინჰიბიტორული და ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორული უბანი, რაც მიუთითებს, რომ Ca,Mg-ATPაზა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის ფუნქციურ ერთეულს, „მინიმალური მოდელის პრინციპიდან" გამომდინარე, წარმოადგენს მინიმუმ დიმერი ორი იდენტური სუბერთეულით.

Ca-ATPაზას მოქმედების მოლეკულეური მექანიზმის შესწავლისთვის აუცილებელია დადგინდეს ფერმენტული სისტემის მოდიფიკატორების ტიპი და მათი ურთიერთქმედება. ამ მიზნით, გამოკვლეულ იქნა MgATP-ის დაბალ კონცენტრაციებზე Ca,Mg-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება Mg^{2+}-ისა (სურ. 2A) და თავისუფალი ATP-ის (სურ. 2B) სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციების დროს. MgATP-ის კონცენტრაციები ისე იყო შერჩეული (0.1-0.5 mM), რომ ადგილი ჰქონდა სწორხაზოვან დამოკიდებულებას.

Mg^{2+}-ის ფიქსირებული კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად იზრდება წრფეების დახრა და ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის წერტილის კოორდინატები და წრფეების ურთიერთგადაკვეთა ხდება აბსცისთა ღერძზე (სურ. 2A). ATP-ის ფიქსირებული კონცენტრაციის გაზრდისას კი მცირდება წრფეების დახრა და ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის წერტილის კოორდინატები და წრფეების ურთიერთგადაკვეთა ხდება აბსცისთა ღერძზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ფერმენტთან MgATP-ისა და Mg^{2+}-ის, ასევე MgATP-ისა და ATP-ის დაკავშირება-გამოთავისუფლება ხდება რანდომული მექანიზმით. Mg^{2+}-ის ფიქსირებული კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად, $1/V = f\left(1/_{MgATP}\right)$ წრფეების დახრისა და ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის წერტილის გაზრდა და აღნიშნული წრფეების აბსცისთა ღერძზე ურთიერთგადაკვეთა (სურ. 2A) მიუთითებს, რომ MgATP-თვის Mg^{2+} წარმოადგენს ინჰიბიტორს უცვლელი თვისობით და ფერმენტის Mg^{2+}-დაკავშირებულ ფორმებს არ გააჩნიათ კატალიზის უნარი.

ამრიგად, თეორი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების ფრაქციაში ლოკალიზებული Ca,Mg-ATPაზა არის მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემა, რომლის ფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს მინიმუმ დიმერი. მისი სუბსტრატია MgATP კომპლექსი, ხოლო Mg^{2+} და ATP წარმოადგენენ შერეული მოქმედების მოდიფიკატორებს. ამასთან, ფერმენტთან MgATP-ისა და Mg^{2+}-ის, ასევე MgATP-ისა და ATP-ის დაკავშირება-გამოთავისუფლება ხდება რანდომული მექანიზმით.

ლიტერატურა

1. სუბუჯრედული ფრაქციების მიღებისა და შესწავლის მეთოდიკა (შემდგენელები: ნ. არუთინოვა, მ. ლელაძე). გამომც. ბიომედი, თბილისი, 2010.
2. *Казанова А., Маслова М.Ж.* Эвол. Биохим. Физиол., 1980, 16, 5, 81-87.
3. *De-Robertis E.* Structural components of the synaptic region. In: Handbook of Neurochemistry. Plenum Press, New York, 1969, 2, 365-380.
4. *Fiske G., Subbarow Y.* J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.

5. *Iacimirsky K., Gvasdovskaia V.* Dissociation constants of metal and bioligand Complex. Publ. House "Naukova Dumka," Kiev, 1972.
6. *Kometiani Z.* Kinetic analysis of the multi-sited enzyme systems. Publ. House "Sakartvelos Matsne," Tbilisi, 2007.
7. *Lowry O.H., Rosenbrogh N.J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
8. *Whittaker W.P.* The synaptosomes. In: Handbook of Neurochemistry (ed. by A. Lagtha), Plenum, Press, New York, 1969, 2, pp 327-364.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МОДИФИКАТОРОВ НА MG^{2+}-ЗАВИСИМУЮ Ca-АТРазу

Е. Нозадзе, Н. Арутюнова, Г. Чкадуа, Т. Джариашвили

Институт экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Mg^{2+}-зависимая Ca-АТР-аза синаптических мембран является многоучастковой ферментной системой, ее функциональной единицей является минимум димер. Субстратом является комплекс MgATP, а Mg^{2+} и АТР представляют собой модификаторы смешанного действия. Следует отметить, что присоединение и высвобождение MgATP и Mg^{2+}, а также MgATP и АТР к ферменту происходит рандомно.

THE EFFECT OF SOME MODIFICATORS ON THE Mg^{2+}-DEPENDENT Ca-ATPase

E. Nozadze, N. Arutinova, G. Chkadua, T. Jariashvili

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine

SUMMARY

Mg^{2+}-dependent Ca-ATPase, localized in rat's brain synaptic membrane, is a multi-sited enzyme system, whose functional unit is minimum a dimmer. Its substrate is MgATP, while Mg^{2+} and free ATP appear to be the mixed-effect modifiers for the enzyme. Moreover, binding-releasing of MgATP and Mg^{2+} as well as MgATP and ATP occurs through the random mechanism.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ლოკალური ანესთეტიკების გავლენა აზოტის ოქსიდით განპირობებულ ენის არტერიის რელაქსაციაზე

მ. ბლიასუნოვა[1], ზ. გერსამია[3], ი. კვაჭაძე[2], გ. მესხიშვილი[1], მ. ქავთარაძე[3], მ. ფრუიძე[2], გ. ბექაია[1]

[1] პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; [2] თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; [3] ესთეტიკური სტომატოლოგიის ცენტრი "ელიტი", თბილისი

ცნობილია, რომ ლოკალური ანესთეტიკების გამოყენებისას შესაძლებელია განვითარდეს იშემიური პროცესები. ჩვენ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ სისხლძარღვთა იზოლირებული პრეპარატების კუმშვადობის პარამეტრების გაზომვით შეგვესწავლა ლოკალური ანესთეტიკების (ლიდოკაინის და მეპივაკაინის) გავლენის შესაძლო მექანიზმი პირის ღრუს ძირითადი სისხლძარღვის – ენის არტერიის ტონუსზე.

ცდები ჩატარდა შინშილას ჯიშის ბოცვერების ენის არტერიის იზოლირებულ პრეპარატებზე.

მიღებული მონაცემები მოწმობს, რომ ამიდური ტიპის ლოკალური ანესთეტიკები (ლიდოკაინი და მეპივაკაინი) ასუსტებს ენის არტერიის ბრადიკინინით გამოწვეულ რელაქსაციის რეაქციას, ხოლო ამ სისხლძარღვის კონტრაქტილურ რეაქციას სეროტონინზე არც ლიდოკაინი და არც მეპივაკაინი პრაქტიკულად არ ცვლის. ამასთან ერთად დადგინდა, რომ L-არგინინის დამატება აუმჯობესებს ბრადიკინინით გამოწვეულ სისხლძარღვის რელაქსაციას, რომელიც ლიდოკაინის მოქმედების შედეგად საგრძნობლად იყო დათრგუნული. ლოგიკურია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ლიდოკაინი გარკვეულ გავლენას ახდენს L-არგინინ-აზოტის ოქსიდის სისტემაზე ენის არტერიის ენდოთელიუმში.

საკვანძო სიტყვები: ლოკალური ანესთეტიკები, აზოტის ოქსიდი, იზოლირებული არტერიის პრეპარატი, L-არგინინი

როგორც კლინიკური, ისე ექსპერიმენტული კვლევები აჩვენებს, რომ ლოკალური ანესთეტიკების გამოყენებისას შესაძლებელია განვითარდეს იშემიური პროცესები, სავარაუდოდ, დაკავშირებული რამდენიმე შესაძლო მექანიზმთან: 1) სისხლძარღვების მექანიკურ კომპრესიასთან, 2) ვაზოდილატატორული ნერვების ბლოკადასთან და 3) აზოტის ოქსიდთან ასო-

ეროვნული

ცირებული სისხლძარღვთა ტონუსის ლოკალური მარეგულირებელი სისტემის ფუნქციობის დარღვევასთან [1, 8, 9].

ჩვენ მიერ თეთრ ვირთაგვებზე ადრე ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ღრძილებში 2%-ანი სუფთა ლიდოკაინის ინექციით გამოწვეული ვაზოდილატატორული ეფექტი განპირობებული უნდა იყოს აზოტის ოქსიდით, ხოლო აზოტის ოქსიდის სინთეზის ბლოკირება აღრმავებს მეპივაკაინის ვაზოკონსტრიქციულ მოქმედებას [2].

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ უფრო დეტალურად შეგვესწავლა აღნიშნული ლოკალური ანესთეტიკების გავლენის მექანიზმი პირის ღრუს ერთ-ერთი ძირითადი სისხლძარღვის – ენის არტერიის ტონუსზე. აღნიშნული არტერიის (რომელიც მრავალრიცხოვანი განტოტებებით სისხლით ენასა და ღრძილებს კვებავს) ნეიროგენული დილატაციის ბუნების კვლევამ აჩვენა, რომ იგი ატარებს ორკომპონენტიან ხასიათს: პირველი კომპონენტი არის ატროპინმგრძნობიარე, ანუ ქოლინერგული ბუნების, ხოლო მეორე – არაქოლინერგული [4]. ასეთი შერეული დილატატორული მექანიზმი არ არის დამახასიათებელი მხოლოდ ენის არტერიისთვის, იგი აგრეთვე აღწერილი იყო სხვადასხვა სახის ქსოვილებისთვისაც [5]. ენდოთელური აზოტის ოქსიდი ითვლება ნეიროგენული ვაზოდილატაციის ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი მექანიზმის ძირითად კომპონენტად და, ამდენად, ლოკალური ანესთეტიკების (ლიდოკაინის და მეპივაკაინის) ენის არტერიის ენდოთელიუმზე ან გლუვ კუნთებზე შესაძლო გავლენის მექანიზმების შესწავლა აქტუალურ პრობლემად მიგვაჩნია.

მასალა და მეთოდები

სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების ფუნქციის ანალიზის ერთ-ერთ ყველაზე ობიექტურ მეთოდად ითვლება სისხლძარღვთა იზოლირებული პრეპარატების კუმშვადობის პარამეტრების გაზომვა მექანოტრონული გარდამქმნელების მეშვეობით [3]. მეთოდი სისხლძარღვთა ტონუსის მომატების ან დაქვეითების ხარისხის გაზომვის საშუალებას იძლევა მასზე სხვადასხვა სახის ზემოქმედების პირობებში. ამგვარი მეთოდური მიდგომის შედეგად შესაძლებელი ხდება გლუვი კუნთების რეგულაციის ზოგიერთი მექანიზმის ანალიზი მასში ცენტროგენული ნეიროჰუმორული სიგნალების ჩარევის გარეშე. იგი აგრეთვე ამოუწურავ საშუალებას აძლევს ექსპერიმენტატორს შეისწავლოს ბიოლოგიურად აქტიური სხვადასხვა ნივთიერებების თანმიმდევრული ან კომბინირებული ზემოქმედების ეფექტი გლუვი კუნთების რეაქტიულობაზე.

კვლევის ობიექტი

ცდები ჩატარდა 3.5-4 კგ მასის მქონე შინშილას ჯიშის ბოცვერების ენის არტერიის იზოლირებულ პრეპარატებზე. ნატრიუმის ეტამინალით (40 მგ/კგ) ცხოველების ანესთეზიის შემდეგ სწრაფი სისხლგამოშვების გამოყენებით ხდებოდა მათი ევთანაზია.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ბინოკულური ლუპის ქვეშ გამოვყოფდით ენის არტერიას, რომელიც წარმოადგენს გარეთა საძილე არტერიის ყველაზე დიდ კოლატერალურ ტოტს. არტერიას ვყოფდით რამდენიმე რკალისებრ სეგმენტად (დაახლოებით 1.5 მმ სიგრძით). ყველა სეგმენტი დაუყოვნებლივ თავსდებოდა რინგერ-კრებსის ცივ ხსნარში. საჭიროების შემთხვევაში მასალა შეიძლება შევინახოთ მაცივარში 24 საათის განმავლობაში +5°C ტემპერატურაზე.

სპეციალური დამხმარე ინსტრუმენტის მეშვეობით რინგერ-კრებსის ხსნარგამდინარე პატარა აბაზანაში პრეპარატს ათავსებენ პლატინისგან დამზადებულ ორ პატარა კავზე, რომელთაგან ერთი ხისტადაა მიმაგრებული მექანოტრონის შტოკზე. წონასწორული მდგომარეობის მიღწევისთვის პრეპარატი 90 წუთის განმავლობაში იმყოფება მოსვენებულ მდგომარეობაში და განიცდის მხოლოდ წინასწარ, 15.3 მნ (1.5 გ) ძალის პასიურ დაჭიმვას. დაჭიმვის სიდიდე შეირჩევა არტერიის გლუვი კუნთების კონსტრიქციის ტესტირების შედეგების მიხედვით. ტესტირება ტარდება სტანდარტული ხსნარებით, რომლებიც კალიუმს შეიცავს 80 მმოლ/ლ კონცენტრაციით. რინგერ-კრებსის ხსნარის სრული განახლება ხსნარგამდინარ კამერაში ხდება ყოველი 10-15 წუთის განმავლობაში.

იზოლირებული სისხლძარღვების კონტრაქტილური აქტიურობის რეგისტრაცია შესაძლოა ტენზომეტრულ დანადგარზე იზომეტრულ რეჟიმში 6 MX1C ტიპის მექანოტრონებით.

მექანოტრონებიდან მიღებული ელექტრული სიგნალი გადაეცემა გამაძლიერებლებს. მექანოტრონების კალიბრება ტარდება მილიგრამებში, ამისთვის ჰორიზონტალური შტოკი იტვირთება სტანდარტული, მცირე წონის გირებით და სარეგისტრაციო ქაღალდის დიაგრამაზე რეგისტრატორის კალმით საწყისი დონიდან გადახრა აღირიცხება. ასეთი მეთოდი სავსებით მისაღებია დასმული ამოცანის გადაწყვეტის თვალსაზრისით, ვინაიდან აღნიშნული ტიპის მექანოტრონები (ტენზომეტრული გადამწოდები) ტექნიკაში გამოიყენება წრფივი გადაადგილების და ძალების პრეციზიული აღრიცხვისთვის. თითოეული მექანოტრონის კალიბრება ინდივიდუალურად უნდა ჩატარდეს.

პრეპარატის დაჭიმვა ხორციელდება სპეციალური მოწყობილობით, რომლითაც პრეპარატს შეიძლება მოვდოთ დოზირებული მექანიკური დატვირთვა. დაჭიმვის სიდიდე ჩვეულებრივ ნორმირდება პრეპარატის მაქსიმალური კონტრაქტილური პასუხების მიხედვით ჰიპერკალიური (80 მმოლი/ლ) ხსნარის მოქმედებაზე.

ხსნარების მომზადება, pH-სა და ტემპერატურის კონტროლი

მკვლევავ ხსნარად ვიყენებდით რინგერ-კრებსის გამდინარე ხსნარს, რომლის შემადგენლობა (მმოლ/ლ) იყო შემდეგი: NaCl – 118.0; KCl – 4.7; $NaHCO_3$ – 14.9; KH_2PO_4 – 1.18; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 1.17; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ – 2.5; გლუკოზა – 11.0. ცდები ტარდებოდა ხსნარის pH-ს კონტროლის ქვეშ, რომლის გაზომვა მთელი ცდის განმავლობაში ხორციელდებოდა უშუალოდ ყოველი ზემოქმედების წინ. ხსნარის pH-ს ცვლილება დასაშვებია 7.35-7.45 ფარგლებში.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ხსნარის ტემპერატურის მუდმივობა ცდის განმავლობაში ხორციელდება 37 ± 0.5°C დონეზე ულტრათერმოსტატის მეშვეობით, რომელიც შემთბარ წყალს გადატუმბავს წყლის პერანგიან სპეციალურ კოლბებში და თერმოსტატირებულ კამერაში.

გამოყენებული ზემოქმედებები

არტერიის პრეპარატის კონტრაქტილობის ანალიზისთვის საჭირო გამოსაკვლევი ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების სასურველი კონცენტრაციის ხსნარები უშუალოდ ყოველი ცდის წინ უნდა მომზადდეს. ნივთიერებები შეჰყავთ აბაზანის სამუშაო კამერაში 15-30 წუთის ინტერვალით. ეს გვაძლევს საშუალებას შევისწავლოთ ამ ნივთიერებების მოქმედება იზოლირებულ სისხლძარღვოვან პრეპარატებზე და განვსაზღვროთ მათი ეფექტი სხვა ნივთიერებებთან შედარებით.

ექსპერიმენტების პროტოკოლი

ცდების ყველა სერიაში სისხლძარღვის პრეპარატის სეროტონინით ($3x10^{-7}$ M) გამოწვეულ მაქსიმალური კონსტრიქციის ფონზე ვადგენდით ბრადიკინინის (10^{-9} – 10^{-6}M) დოზა-ეფექტის მრუდის ხასიათს. პრეპარატის მომდევნო გამორეცხვის შემდეგ, 30 წუთის განმავლობაში მასზე ვმოქმედებდით ერთ-ერთი ლოკალური ანესთეტიკით. ამის შემდეგ სისხლძარღვის რგოლი კვლავ განიცდიდა სეროტონინით გამოწვეულ კონსტრიქციას და კვლავ ვადგენდით ბრადიკინინით მოქმედების დოზა-ეფექტის მრუდს.

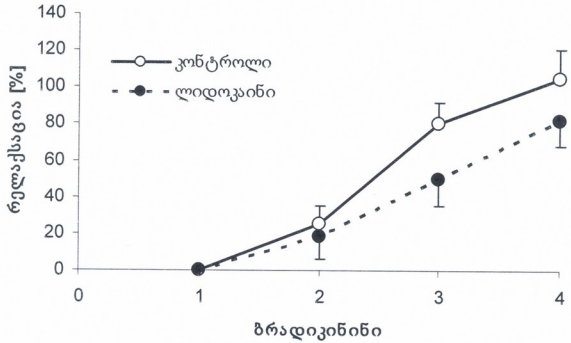
სისხლძარღვის რგოლის კონსტრიქციაზე ლოკალური ანსთეტიკების მოქმედების (10^{-5} M, 30 წუთი) შეწავლის მიზნით, მათზე ამ ანესთეტიკებით მოქმედებამდე და მოქმედების შემდეგ ვახდენდით სეროტონინით (10^{-9} – 10^{-5} M) ზემოქმედებას. ექსპერიმენტების ყოველი სერიის დასასრულს ხდებოდა პრეპარატის გამორეცხვა და მასზე 80 მმოლ/ლ KCl^-ით ზემოქმედება.

სტატისტიკური ანალიზი

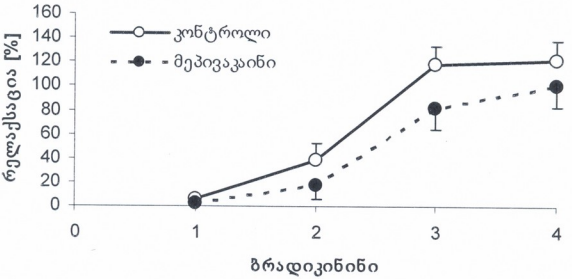
სისხლძარღვის პრეპარატზე მიღებული რელაქსაციური რეაქციები გამოიხატებოდა სეროტონინით გამოწვეული კონსტრიქციის პროცენტებში, ხოლო კონსტრიქტორული რეაქციები – კალიუმის ქლორიდით (80 მმოლ/ლ) გამოწვეულ მაქსიმალური კონსტრიქციის პროცენტებში. დაჭიმვის აბსოლუტური სიდიდე იზომებოდა მილიგრამებში. მონაცემების დამუშავება ხდებოდა სტიუდენტის კრიტერიუმის გამოყენებით (როგორც დაწყვილებული, ისე ჯგუფური შეფასების ვარიანტში). $p < 0.05$ შემთხვევაში მონაცემთა სხვაობა ითვლებოდა სარწმუნოდ.

შედეგები და განხილვა

მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი სისხლძარღვის პრეპარატებზე არც ლიდოკაინის და არც მეპივაკაინის მოქმედებამ არ გამოიწვია რაიმე ცვლილება სისხლძარღვის დაჭიმულობის მაჩვენებელში.



სურ. 1. ლიდოკაინის ეფექტი (პროცენტებში) სეროტონინით წინასწარ შეკეთებული ბოცვერის ენის არტერიის ბრადიკინინით გამოწვეულ დოზა-დამოკიდებულ რელაქსაციაზე. პროცენტები გათვლილია სეროტონინის (3×10^{-7} M) ეფექტთან შედარებით. აღნიშვნები: აბსცისაზე ციფრებით 1, 2, 3, 4 აღნიშნულია ბრადიკინინის მოლარული კონცენტრაცია (შესაბამისად, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} და 10^{-6} M)

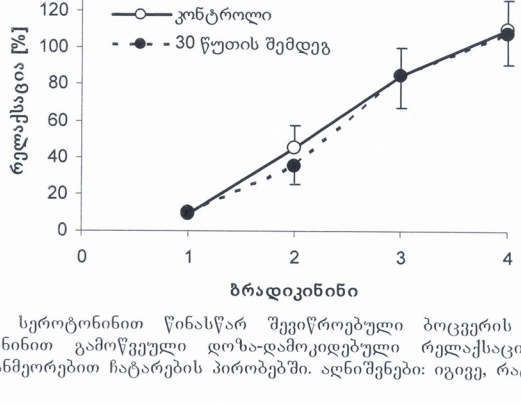


სურ. 2. მეპივაკაინის ეფექტი (პროცენტებში) სეროტონინით წინასწარ შეკეთებული ბოცვერის ენის არტერიის ბრადიკინინით გამოწვეულ დოზა-დამოკიდებულ რელაქსაციაზე. აღნიშვნები: იგივე, რაც სურ. 1-ზე

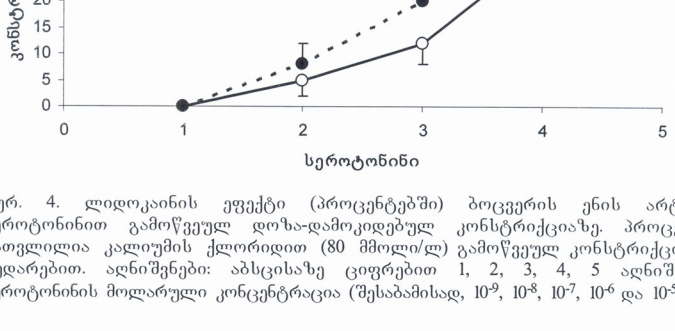
სისხლძარღვების პრეპარატებზე სეროტონინით (3x10-7 M) გამოწვეულ კონსტრიქციულ მდგომარეობაში ბრადიკინინის (10^{-9} – 10^{-6}M) ზემოქმედების შედეგად (საკონტროლო ცდები) აღირიცხა კონცენტრაცია-დამოკიდებული რელაქსაცია (სურ. 1 და 2). იგივე პირობებში, მაგრამ ლიდოკაინის და მეპივაკაინის (ორივე 10^{-5} M) მოქმედების ფონზე ბრადიკინინით გამო-წვეულმა რელაქსაციამ განიცადა ცვლილება (სხვაობა საკონტროლო

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მონაცემებთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოა – $p < 0.05$), მისი ეფექტურობა საგრძნობლად შემცირდა. იგივე პრეპარატებზე მათი გამორეცხვის შემდეგ განმეორებით ჩატარებულმა ორჯერადმა საკონტროლო გაზომვებმა (30-წუთიანი დაყოვნებით) აჩვენა, რომ ბრადიკინინით ინდუცირებული რელაქსაცია სისხლძარღვების პრეპარატებში არ შეცვლილა და დოზა-დამოკიდებული რეაქციის განმეორებადობა უაღრესად მაღალია (სურ. 3).



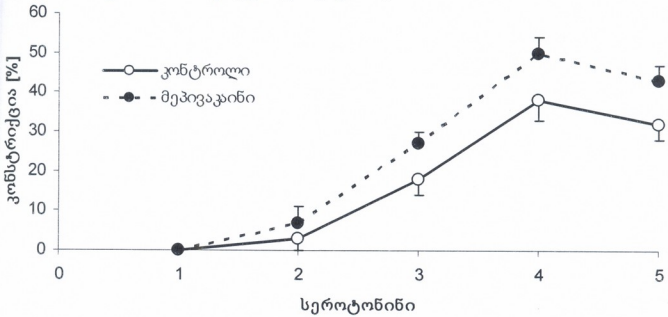
სურ. 3. სეროტონინით წინასწარ შევიწროებული ბოცვერის ენის არტერიის ბრადიკინინით გამოწვეული დოზა-დამოკიდებული რელაქსაციის უცვლელობა ცდის განმეორებით ჩატარების პირობებში. აღნიშვნები: იგივე, რაც სურ. 1-ზე



სურ. 4. ლიდოკაინის ეფექტი (პროცენტებში) ბოცვერის ენის არტერიის სეროტონინით გამოწვეულ დოზა-დამოკიდებულ კონსტრიქციაზე. პროცენტები გათვლილია კალიუმის ქლორიდით (80 მმოლი/ლ) გამოწვეულ კონსტრიქციასთან შედარებით. აღნიშვნები: აბსცისაზე ციფრებით 1, 2, 3, 4, 5 აღნიშნულია სეროტონინის მოლარული კონცენტრაცია (შესაბამისად, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} და 10^{-5} M).

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ცდების მომდევნო სერიებში შესწავლილ იქნა იგივე ანესთეტიკების (ლიდოკაინი და მეპივაკაინი) გავლენა ენის არტერიის გლუვი კუნთის კონსტრიქტორულ უნარზე. კერძოდ, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ სისხლძარღვის პრეპარატებზე აღირიცხა სეროტონინით (10^{-9} – 10^{-5} M) გამოწვეული დოზა-დამოკიდებული კონსტრიქცია (სურ. 4). სისხლძარღვის მაქსიმალური დაჭიმულობა შეადგენდა საშუალოდ 1243±96 მგ. ლიდოკაინის ან მეპივაკაინის მოქმედების ფონზე პრეპარატის სეროტონინისადმი მგრძნობელობამ გამოავლინა მატების ტენდენცია, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დადგინდა (სურ. 5).



სურ. 5. მეპივაკაინის ეფექტი (პროცენტებში) ბოცვერის ენის არტერიის სეროტონინით გამოწვეულ დოზა-დამოკიდებულ კონსტრიქციაზე. პროცენტები გათვლილია კალიუმის ქლორიდით (80 მმოლი/ლ) გამოწვეულ კონსტრიქციასთან შედარებით. აღნიშვნები: იგივე, რაც სურ. 4-ზე

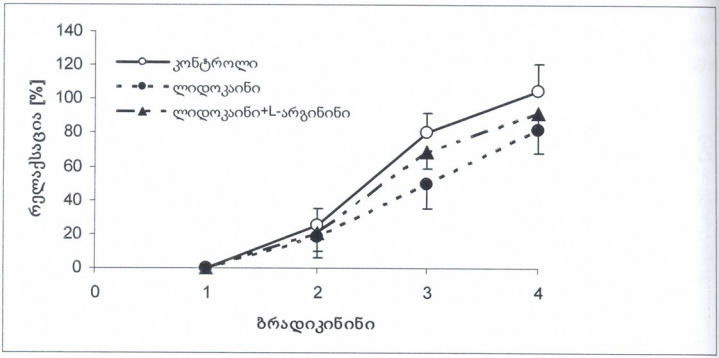
ცდების სპეციალური სერია ჩატარდა L-არგინინის (10^{-4} M) გამოყენებით. მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი პრეპარატის წინასწარმა დამუშავებამ L-არგინინით საკონტროლო ცდებში არ შეცვალა ბრადიკინინით გამოწვეული დოზა-დამოკიდებული რელაქსაცია. ლიდოკაინმა, როგორც უკვე იყო ნაჩვენები, შეცვალა ბრადიკინინით გამოწვეული რელაქსაციის მრუდი და ეს ცვლილება შემცირდა, როდესაც პრეპარატზე ჩატარდა წინასწარი ზემოქმედება L-არგინინით (სურ. 6).

მიღებული მონაცემები მოწმობს, რომ ამიდური ტიპის ლოკალური ანესთეტიკები (ლიდოკაინი და მეპივაკაინი) ასუსტებს ბოცვერის ენის არტერიის ბრადიკინინით გამოწვეულ რელაქსაციის რეაქციას, ხოლო ამ სისხლძარღვის კონტრაქტილურ რეაქციას სეროტონინზე არც ლიდოკაინი და არც მეპივაკაინი პრაქტიკულად არ ცვლის.

ცნობილია, რომ ბრადიკინინი ასტიმულირებს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის პროდუქციას [6, 7] და, ალბათ, სავარაუდოა, რომ ჩვენ მიერ გამოყენებული ლოკალური ანესთეტიკები ან აინჰიბირებენ აზოტის ოქსიდის პროდუცირებას ან აფერხებენ მის დიფუზიას. ლიდოკაინის და

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მეპივაკაინის ინჰიბიტორული ეფექტი სისხლძარღვის ენდოთელურ ფუნქციაზე შესაძლოა განპირობებული იყოს რამდენიმე ფაქტორით: (ა) ბრადიკინინის რეცეპტორების ფუნქციის მოშლით, (ბ) ცვლილებით ბრადიკინინის აქტივირებული რეცეპტორებიდან სიგნალის გადაცემის მექანიზმში, (გ) აზოტის ოქსიდის ფორმირების უჯრედშიგა პროცესების დარღვევით.



სურ. 6. ლიდოკაინის ეფექტი ბრადიკინინით გამოწვეულ რელაქსაციაზე პრეპარატის L-არგინინით წინასწარ დამუშავებისას და მის გარეშე

ენდოთელურ უჯრედებში აზოტის ოქსიდი L-არგინინიდან ფორმირდება. იმის გასარკვევად, განაპირობა თუ არა L-არგინინის დეფიციტმა ზემოთ აღწერილი შედეგების ხასიათი, ჩვენ ლიდოკაინთან ერთად სისხლძარღვის პრეპარატზე L-არგინინითაც ვიმოქმედეთ. საკონტროლო ცდებში L-არგინინმა სისხლძარღვის რეაქცია ბრადიკინინზე არ შეცვალა, რაც ცალსახად მოწმობს, რომ ნორმალურ პირობებში ენდოთელურ უჯრედებში L-არგინინი საკმარისი რაოდენობითაა და ამიტომ გამორიცხულია ამ ამინომჟავის დამატებითი შეყვანით მივიღოთ რაიმე ეფექტი. მაგრამ, როდესაც სისხლძარღვზე ვმოქმედებთ ლოკალური ანესთეტიკით და მასთან ერთად ვამატებთ L-არგინინსაც, ვხედავთ, რომ ამ უკანასკნელის დამატებამ გააუმჯობესა ბრადიკინინით გამოწვეული სისხლძარღვის რელაქსაცია, რომელიც მხოლოდ ლიდოკაინის მოქმედების შედეგად საგრძნობლად იყო დათრგუნული. ალბათ, ლოგიკურია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ენის არტერიის ენდოთელიუმში ლიდოკაინი გარკვეულ გავლენას ახდენს L-არგინინ-აზოტის ოქსიდის სისტემაზე.

ლიტერატურა

1. *დიასამიძე გ.* მიკროცირკულაციის ცვლილებები პირის ღრუს ქსოვილში, თბილისი, "ბიომედი", 2011, 142 გვ.

2. *პლიასუნოვა მ., საყვარელიძე ნ., წილოსანი ნ., ფრუიძე მ., ყვაჭაძე ი., ბექაია გ.* საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, 38, 1-2, 43-51.
3. *Берлин Г.С., Петров А.Г., Харкевич Д.А., Шорр В.А.* Бюлл. эксперим. биол. и медицины., 1979, 88, 11, 626-629.
4. *Brayden J.E., Large W.A.* British Journal of Pharmacology, 1986, 89, 163-171.
5. *Lundberg J.M., Anggard A., Fahrenkrug J.* Acta Physiol. Scand, 1982, 116, 387-392.
6. *Oldenburg O., Qin Q, Krieg T., Yang X.M., Philipp S., Critz S.D., Cohen M.V., Downey J.M.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2004, 286(1):H468-476.
7. *Sesti S., Martino G., Mazzulla S. and Chiment R.* BMC Physiology, 2005, 5:2. http://www.biomedcentral.com/1472-6793/5/2.
8. *Toda N., Okamura T.* J. Hypert., 1996, 14, 423-434.
9. *Wiles M.D., Nathanson M.H.* Anaesthesia. 2010, 65, Suppl. 1, 22-37.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ АНЕСТЕТИКОВ НА ОБУСЛОВЛЕННУЮ ОКСИДОМ АЗОТА РЕЛАКСАЦИЮ ЯЗЫКОВОЙ АРТЕРИИ

М. Плясунова[1], З. Герсамия[3], И. Квачадзе[2], М. Кавтарадзе[3], В. Месхишвили[1], М. Пруидзе[2], Г. Бекая[1]

[1] Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе; [2] Тбилисский государственный медицинский университет; [3] Центр эстетической стоматологии "Элит", Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Известно, что при использовании локальных анестетиков могут развиться ишемические процессы. Мы посчитали целесообразным, измерением параметров сокращения на препаратах изолированных сосудов, изучить возможный механизм воздействия локальных анестетиков (лидокаина и мепивакаина) на тонус основного сосуда ротовой полости – языковой артерии.

Опыты были проведены на препаратах изолированной языковой артерии кролика.

Полученные результаты свидетельствуют, что локальные анестетики амидного типа (лидокаин и мепивакаин) ослабляют, вызванную брадикинином, релаксационную реакцию языковой артерии, в то время как констрикторная реакция, в ответ на воздействие серотонина, остается неизменной. Вместе с этим установлено, что добавление L-аргинина улучшает релаксационную реакцию, которая в значительной степени была подавлена действием лидокаина (но не мепивакаина). Нам представляется логичным сделать вывод, что лидокаин оказывает определенный эффект на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии языковой артерии.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

EFFECT OF LOCAL ANESTHETICS ON NITRIC OXIDE MEDIATED RELAXATION OF LINGUAL ARTERY

M. Plyasunova[1], Z. Gersamia[3], I. Kvachadze[2], M. Kavtaradze[3], V. Meskhishvili[1], M. Pruidze[2], G. Bekaya[1]

[1] P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; [2] Tbilisi State Medical University; [3] The Center for Esthetic Stomatology "Elite", Tbilisi

SUMMARY

It is known that the local anesthetics may induce the development of ischemic processes. We decided to measure parameters of contractility in the preparations of isolated arteries to study the possible mechanisms of local anesthetics action (lidocaine and mepivacaine).

The experiments were performed on preparations of rabbit's isolated lingual artery – one of the main arteries of oral cavity. The measurements were performed by means of mechanotronic converter.

The obtained results suggest that amide-type local anesthetics (lidocaine and mepivacaine) can weaken the bradykinin-induced relaxation response of lingual artery, while the serotonin-induced constrictor response remains unchanged. Besides, the addition of L-arginine improves the relaxation response, which has been significantly suppressed by the action of lidocaine (but not by mepivacaine). It seems logical to conclude that lidocaine has a certain effect on the "L-arginine-Nitric Oxide" pathway in the endothelial system of lingual artery.

სსჯ მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ РЫБ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СЫРОЙ НЕФТИ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ И ГОЛОДАНИЯ

Х.М. Сафиханова

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

В работе проведен анализ совместного воздействия высокой концентрации сырой нефти (500 мг/л) и голодания на эритроциты крови куринского сазана. Материал брался на 5, 10, 14 дни после воздействия. Окрашивание мазков крови производилось по методике Романовского красителем Гимза. Исследование показало, что совместное воздействие высокой концентрации сырой нефти и голодания вызывает ряд патологических изменений эритроцитов крови рыб. Так, в ходе эксперимента в мазках крови рыб были обнаружены выступы на оболочке клеток, фестончатость эритроцитов, гипохромазия, смещение ядра, хроматинолиз, кариолиз. Кроме того, был отмечен амитоз эритроцитов, безъядерные эритроциты и эритроциты, имеющие два ядра. Также проведенное исследование показало увеличение процентного соотношения анизацитозных и пойкилоцитозных эритроцитов и разрушение эритроцитов на отдельные фрагменты.

Ключевые слова: куринский сазан, эритроциты рыб, гипохромазия, смещение ядра, патологии ядер эритроцитов

Неблагополучное состояние водной среды, в том числе и загрязнение нефтью, как известно, вызывает различные нарушения морфологической организации клеток крови [9, 10]. Существующие данные литературы указывают на то, что нефть вызывает значительные патологические изменения строения эритроцитов у различных видов рыб [1, 7, 8, 15, 17, 23]. Степень этих изменений зависит от концентрации этих веществ в воде, а также от времени воздействия [7]. Ранее проводимые исследования по влиянию сырой нефти на эритроциты крови рыб велись при концентрациях, не превышающих 100 мг/л [7]. Влияние же сырой нефти высоких концентраций на эритроциты крови рыб в литературных источниках не отмечается.

Следует отметить, что в предыдущих наших работах было исследовано раздельное воздействие сырой нефти высокой концентрации (500 мг/л) и голодания на морфологическую организацию эритроцитов периферической крови куринского сазана в течение 5,10 и 14 дней. Было установлено, что сырая нефть высокой концентрации в зависимости от продолжительности эксперимента вызывает

значительные изменения морфологической организации эритроцитов [12]. В сравнении с сырой нефтью высокой концентрации, влияние голодания на морфологическое строение эритроцитов периферической крови куринского сазана в течение 5,10 и 14 дней показало незначительные изменения в строении эритроцитов и то только на 14 день экспозиции [13].

Целью данной работы являлось изучение совместного воздействия сырой нефти высокой концентрации (500 мг/л) и голодания на морфологическую организацию эритроцитов периферической крови куринского сазана в течение 5,10 и 14 дней в лабораторных условиях.

В работе было использовано 40 особей 6-месячной молоди сазана (*Cyprinus Carpio*) весом 35.1-44.6 г, длиной 21.6-27.1 см. Из них 10 особей составляли контрольную группу, а остальные – экспериментальную. В ходе исследования изучалось совместное влияние сырой нефти концентрацией 500 мг/л и голодания на строение эритроцитов на 5, 10, 14 дни воздействия. В каждый из указанных дней для исследования изменений в эритроцитах бралось по 10 особей. На предметных стеклах были приготовлены мазки крови рыб. Фиксация мазков крови проводилась этиловым спиртом. Окрашивание мазков производилось по методике Романовского красителем Гимза. Окрашенные мазки крови промывались дистиллированной водой. Изучение мазков крови проводилось под световым микроскопом NU2 (Carl Zeiss, Jena). Процентное соотношение патологических эритроцитов вычислялось из расчета на 1000 эритроцитов. Фотографирование производилось при помощи цифровой камеры Canon G-9.

Было проведено исследование периферической крови сазана контрольной и экспериментальной групп. Исследование мазков крови контрольной группы рыб показало, что эритроциты имели овальную форму. В центре этих клеток находились продолговатые ядра фиолетового цвета. Цитоплазма эритроцитов была представлена широкой полосой розоватого цвета вокруг ядра. Каких-либо ярковыраженных отклонений в строении красных кровяных клеток отмечено не было (рис. 1).

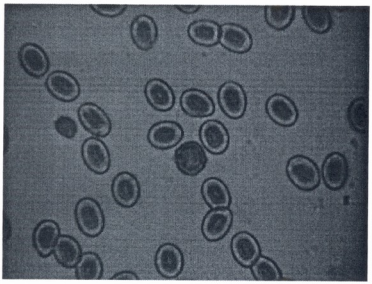


Рис. 1. Эритроциты крови сазана (норма)

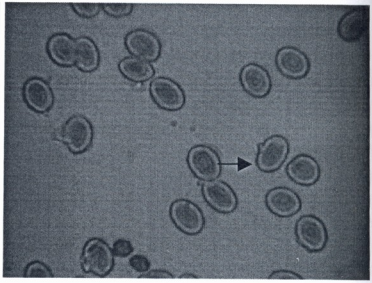


Рис. 2. Образование выступов на оболочке эритроцитов

В ходе исследования совместного воздействия сырой нефти высокой концентрации (500 мг/л) и голодания в мазках крови рыб были обнаружены

многочисленные нарушения морфологии эритроцитов. Отклонения в организации отмечены на оболочке эритроцитов, в их цитоплазме и ядре. На клеточной оболочке эритроцитов появляются выступы (шипы) (рис. 2). Число этих выступов на каждом отдельно взятом эритроците не было больше одного. В мазках крови присутствовали эритроциты, оболочка которых имела складчатую форму из-за выпячиваний и впадин ее поверхности, в результате которых у этих клеток были образованы фестончатые края (рис.3). В исследовании были обнаружены эритроциты с просветленными участками цитоплазмы – гипохромазия (рис.4) и эритроциты с различными патологиями ядер. Так, встречались эритроциты со смещенным ядром (рис.5). При этом, расположение ядра у этих клеток было двух типов: эксцентричное и пристеночное. Также встречались эритроциты, ядра которых были окрашены в светлый цвет с сохранением его структуры – хроматинолиз или выщелачивание. Были отмечены эритроциты с неокрашенной частью ядра – кариолиз или частичный лизис (растворение части ядра). Последние две патологии ядер эритроцитов – хроматинолиз и кариолиз могли присутствовать одновременно в одной клетке (рис.6).

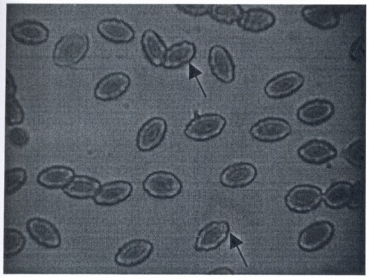


Рис. 3. Фестончатые эритроциты

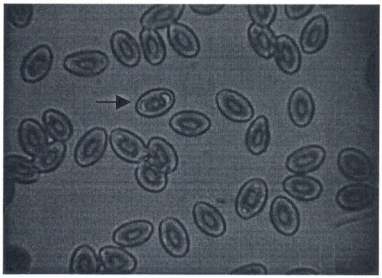


Рис. 4. Гипохромазия цитоплазмы

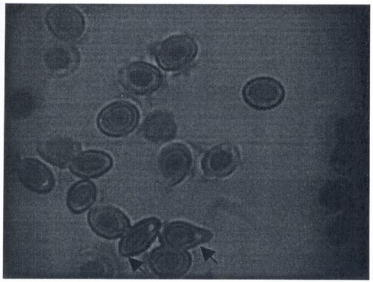


Рис. 5. Смещение ядер эритроцитов

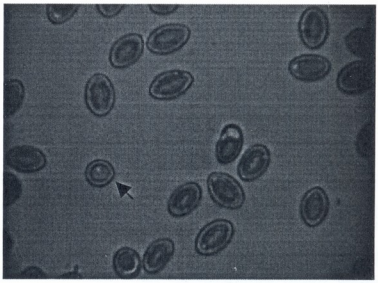


Рис. 6. Хроматинолиз и кариолиз эритроцитов

В ходе работы были обнаружены единичные случаи присутствия безъядерных эритроцитов, делящиеся эритроциты – амитоз и эритроциты, содержащие два ядра.

ЭБ РНБ ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

В мазках крови обнаружены эритроциты разного размера – анизацитоз (рис.7) и разной формы – пойкилоцитоз (рис.8).

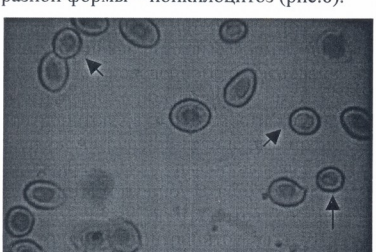


Рис. 7. Анизацитоз

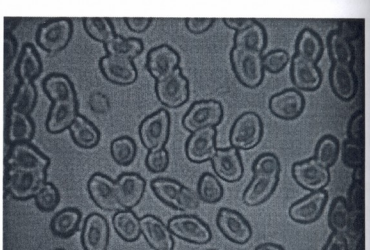


Рис. 8. Пойкилоцитоз

Кроме того, изучение мазков крови показало присутствие эритроцитов, распавшиеся на фрагменты. Следует отметить, что среди эритроцитов были обнаружены клетки, имеющие красно-фиолетовое округлое ядро и широкую полосу светлоокрашенной цитоплазмы (оксифильная цитоплазма). Данный тип клеток был рассмотрен как незрелые формы эритроцитов – оксифильные нормоциты.

В ходе проведенного исследования было установлено увеличение процентного соотношения эритроцитов с отклонениями в строении к общему числу эритроцитов, в зависимости от продолжительности дней экспозиции. Так, в экспериментальной группе рыб процентное соотношение эритроцитов с выступами на оболочке на 5 день составляло 3%. На 10 и 14 дни воздействия оно равнялось 5 и 6%, соответственно. В контрольной группе рыб отношение таких эритроцитов к общему числу эритроцитов составляло всего 0.2%. Процентное соотношение гипохромных эритроцитов на 5,10 и 14 дни воздействия равнялось 0.5, 1 и 2%, тогда как в норме таких клеток обнаружено не было. Процентное соотношение эритроцитов, у которых было обнаружено смещение ядер на 5, 10 и 14 дни, составило 0.1, 0.2 и 0.2%, соответственно. В норме такое отклонение в строении эритроцитов отсутствовало. В ходе настоящего исследования на 5, 10 и 14 дни экспозиции в эритроцитах были обнаружены процессы хроматинолиза и кариолиза. Процентное соотношение эритроцитов с данным видом патологии ядра к общему числу этих клеток на 5 день эксперимента составляло 0.01%, на 10 день – 0.02%, а на 14 день – 0.03%. В мазках крови контрольной группы рыб явления хроматинолиза и кариолиза отмечены не были.

Лишь в мазках крови экспериментальной группы, в сравнении с контрольной группой, встречались эритроциты с двумя ядрами, безъядерные эритроциты, а также было обнаружено деление красных кровяных клеток – амитоз. Процентное соотношение анизацитозных эритроцитов показывает прогрессивное их увеличение и на 5, 10, 14 дни эксперимента равнялось 15, 19, 30%, соответственно. В норме оно равнялось 5%. Процентное соотношение пойкилоцитозных эритроцитов на 5 день исследований составило 6%, а на 10 и 14 дни – 9%, против нормы, равной 2%.

Также, проведенное исследование показало тенденцию увеличения числа разрушенных эритроцитов (в мазках крови рыб присутствовали фрагменты распада эритроцитов). Процентное соотношение этих клеток на 5 день эксперимента составляло 4%, а на 10 и 14 дни – 6 и 10%, соответственно. В норме оно равнялось 0.3%. Отношение оксифильных нормоцитов к зрелым эритроцитам значительно увеличивалось на 5 день и составляло 0.7%. На 10 и 14 дни эксперимента оно равнялось 0.8%. В норме их процентное соотношение составляло 0.1%.

Данные, полученные в результате изучения совместного воздействия сырой нефти высокой концентрации и голодания, указывают на серьезные патологические изменения, имеющие место в эритроцитах периферической крови сазана. Эти деструктивные изменения были на внешней оболочке эритроцитов, в их цитоплазме и ядре, что свидетельствовало о степени нарушения внутриклеточного обмена этих клеток. Имеющиеся данные литературы также указывают на деформацию эритроцитов крови различных видов рыб в ответ на воздействие различных поллютантов (цинка, меди, свинца, кадмия, фосфата дихромата, полихлоринатного нафталина и т.д.) [18, 19, 20, 22].

Так, в результате воздействия различных загрязнителей на оболочке эритроцитов происходит образование своеобразных выступов. Образование выступов на оболочке эритроцитов рядом авторов рассматривается как компенсаторная реакция, в результате которой происходит увеличение общей площади наружной поверхности этих клеток, как известно, играющей существенную роль в осуществлении процесса газообмена и, таким образом, способствующей выполнению дыхательной функции этих клеток [16]. Данное исследование обнаружило такую аномалию формы мембраны эритроцитов как ее фестончатость. Образование фестончатых эритроцитов было вызвано действием сильного токсиканта, в нашем случае, сырой нефти высокой концентрации. Следует отметить, что появление этих клеток обычно связывают с нарушением осмотической резистентности этих клеток, вызывающее невозможность осуществления ими обменных процессов [3].

Следующим нарушением морфологической организации, отмеченным в настоящей работе, было наличие эритроцитов с просветленными участками цитоплазмы и ее неравномерное окрашивание – гипохромазия, что объясняется уменьшением содержания гемоглобина в красных кровяных клетках. Гипохромазия многими авторами рассматривается как признак анемии, которая возникает под действием различных токсических веществ, в том числе сырой нефти [4, 5, 19].

О глубоких патологических процессах, происходящих в эритроцитах, свидетельствует нарушение строения ядер в этих клетках. Известно, что различные токсиканты оказывают генотоксическое воздействие на эритроциты, вызывая у них нарушения в морфологии ядер. Так, в работе по воздействию одного из производных нефти – водорастворимой фракции дизельного топлива показан его генотоксический эффект на клетки крови у прохилодуса (*Prochilodus Lineatus*), который проявляется увеличением числа аномалий ядер эритроцитов [23]. Смещение ядер эритроцитов, их хроматинолиз и кариолиз, как отмечается в литературе, являются довольно часто встречающимися видами отклонений в строении ядер красных кровяных клеток рыб в ответ на воздействие различных

ЭКЗЕМПЛЯР ДЛЯ ЕГОРОВА

поллютантов [6]. В настоящей работе также были обнаружены вышеперечисленные аномалии в структурной организации ядер эритроцитов. Так, смещение ядер эритроцитов в нашей работе было двух типов: эксцентричное и пристеночное. Также встречались эритроциты, ядра которых были окрашены в светлый цвет с сохранением его структуры – хроматинолиз или выщелачивание. Хроматинолиз возникает при распаде хроматина [6]. Были отмечены эритроциты с неокрашенной частью ядра – кариолиз или частичный лизис (растворение части ядра) [6], что указывало на развитие дегенеративных процессов в организме рыб, которое обусловлено, по всей видимости, совместным воздействием сырой нефти высокой концентрации и голодания. Также встречались двуядерные эритроциты. Увеличение числа таких клеток многими авторами рассматриваются как патологи [10, 11, 14]. В настоящей работе у рыб были обнаружены безъядерные эритроциты, наличие которых в литературе рассматривается как приспособительная реакция организма при неблагоприятных условиях [2, 3]. Также в исследованных нами мазках крови были обнаружены эритроциты, находящиеся на различных стадиях деления, что может свидетельствовать об увеличении интенсивности эритропоэза [2]. Следует отметить, что в ходе эксперимента наблюдается увеличение числа эритроцитов, находящихся в процессе амитоза на фоне усиленного разрушения эритроцитов. Отсюда можно сделать вывод о компенсаторной функции крови, заключающийся в резком увеличении числа эритроцитов путем простого деления клеток. Как считает Кузина, амитоз эритроцитов является одним из патоморфологических состояний клеток красной крови и указывает на развитие дегенеративных процессов в организме рыб в ответ на действие химических токсикантов.

В настоящей работе было отмечено увеличение оксифильных нормоцитов или незрелых эритроцитов в зависимости от количества дней проведения эксперимента. Анализ данных литературы указывает на то, что присутствие незрелых эритроцитов может являться приспособительной реакцией рыб в ответ на распад эритроцитов в результате длительного совместного воздействия сырой нефти высокой концентрации и голодания. Увеличение числа оксифильных нормоцитов происходит потому, что данное воздействие оказывает стрессовый эффект на живые организмы [21]. Следует отметить, что пропорция незрелых эритроцитов по отношению к их зрелым формам в мазках крови рыб, может быть рассмотрена в качестве индикатора состояния окружающей среды.

Увеличение числа пойкилоцитов (эритроцитов разной формы), полученных в ходе эксперимента, можно рассматривать как компенсаторное явление, способствующее увеличению поверхности эритроцита, участвующей в обмене веществ. По мнению некоторых авторов, пойкилоцитоз проявляется вследствие того, что клетки теряют свою эластичность и свидетельствует о дегенеративном состоянии кроветворения при угнетении эритропоэза [2, 4]. Встречающиеся на мазках крови эритроциты разного размера (анизацитоз) указывают на функциональную недостаточность кроветворных органов, и является дегенеративным явлением, которое проявляется при различных формах анемии [4]. В случаях такой патологии эритроцитов как их разрушение (распад этих клеток на отдельные фрагменты) может вызвать значительное повышение содержания

свободного гемоглобина в плазме крови, а это, в свою очередь, сопровождается накоплением в тканях организма гемосидерина, являющегося продуктом его распада. Следовательно, можно предположить, что повышение содержания гемоглобина, не заключенного в строму эритроцита, приводит к сдвигам в ряде важных функций в организме, в данном случае, у рыб.

Такие патологические изменения эритроцитов как гипохромазия, а также явления анизацитоза и пойкилоцитоза, отмеченные в ходе проводимой нами работы, были выявлены при изучении эритроцитов крови карпов (Cyprinus carpio L.), подвергнутых воздействию сублетальных концентраций нефти: 50 и 100 мг/л при длительности опыта 10 суток [7].

Таким образом, в настоящей работе было показано, что совместное влияние сырой нефти высокой концентрации и голодания на эритроциты крови куринского сазана вызывает значительные патологические изменения в этих клетках и сопровождается появлением большого числа аномалий, необратимых в зависимости от времени воздействия. Полученные данные также могут служить критерием для оценки времени воздействия поллютанта и установления качества окружающей среды и физиологического состояния рыб.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аленичев С.В.* Картина крови рыб при отравлении нефтепродуктами. Матер. конф.: Современные проблемы водной токсикологии, 2002, стр. 28-29.
2. *Бугаев Л.А., Зинчук О.А., Смыр Т.М., Жердев Н.А., Нагорная Ю.В.* Токсикологическая характеристика промысловых рыб Азовского моря при пестицидной интоксикации. Мат. конф.: Ихтиологические исследования на внутренних водоемах. Саранск, 2007, стр.73-74.
3. *Бугаев Л.А., Рудницкая О.А, Сергеева С.Г., Засядько А.С.* Основы охраны природы, 2010, стр.64-65
4. *Высочина Ю.А., Кузьмина С.С.* Влияние пестицидов толбана и томилона на кроветворение сеголеток карпа. Основы охраны природы (Об экологии и охране окружающей среды), [интернет-ресурс], 2010.
5. *Дворецкий Л.И.* Ж.: Consilium Medicum, 2002, 3, №9, стр. 87-91.
6. *Иванова Н.Т.* Атлас клеток крови рыб, 1983.
7. *Каниева Н.А.* Современные проблемы Каспия, 2002, стр.130-132.
8. *Кармазин А.П.* Биомониторинг нефтяного загрязнения устья реки Дон с использованием водных позвоночных, 2010 (автореферат).
9. *Кузина Т.В.* Естественные науки 2010, №4, стр.124-129.
10. *Кузина Т.В.* Цитофизиологические особенности крови промысловых рыб Волго-Каспийского канала. Автореф. дис. канд.биол.наук. Астрахань, 2011, стр. 25.
11. *Поморцева Н.А., Родионова Н.К., Гудков Д.И.* Нарушения ядер эритроцитов периферической крови у рыб Чернобыльской зоны отчуждения. Матер. конф.: Экологические проблемы XXI века, 2010, ч. 1, стр. 230-231.
12. *Сафиханова Х.М.* Fiziologiya və biokimiya problemləri. A.İ.Qarayev ad. Fiziol. İnstitut və Az. Fiziol. Cəmiyyət. Elmi eser. kulliyatı. XXVİ cild. Bakı, Elm, 2008, c.340-344.
13. *Сафиханова Х.М., Рустамов Э.К.* İnsan və Biosfer" (MaB, Yunesko) Azər. Milli Komitəsinin əsərləri. Buraxılış 7, 2011.
14. *Afaf M. Hafez.* Australian journal of Basic and applied sciences, 2009, 3(3), p. 2176-2187.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

15. *Al-Ayed M.I.* Saudi J. Biol. Sci., 2001, p. 26-39.
16. *Alkindi A., Brown J.A., Waring C., Collins J.* Journal of Fish Biology, 2005, p. 361-366.
17. *Cavas T., Ergene-Gzukara S.* Mutation research, 2003, 534, p. 93-99.
18. *Gwozdzinski K.* Archives of environmental contamination and toxicology, 2011, v. 23, p. 426-430.
19. *Katalay S., Parlak H.* E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences, 2004, 21, p. 99-102.
20. *Kori-Siakpere, Ovie and Ubogu, Ewoma Oghoghene.* African Journal of Biotechnology, 2008, 7 (12), p. 2068-2073.
21. *Rios F.S., Oba E.T., Fernandes M.N., Kalinin A.L. and Rantin F.T.* Comparative Biochemistry and Physiology – Part A: Molecular and Integrative Physiology, 2005, p. 281-287.
22. *Serezli R., Akhan S. and Delihasan-Sonay F.* African Journal of Biotechnology, 2011, 10 (16), p. 3204-3209.
23. *Vanzella T.P., Martinez C.B.R., Colus I.M.S.* Mutation research, 2007, v. 631, p. 36-43.

ერითროციტების ცვლილება თევზების სისხლში მაღალი კონცენტრაციის დაუმუშავებული ნავთობის და შიმშილის ერთობლივი ზემოქმედებისას

ხ. მ. საფიხანოვა

ა. ი. კარაევის სახ. აზერბაიჯანის მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაქო

რეზიუმე

ნაშრომში წარმოდგენილია მტკვრის კობრის სისხლში ერითროციტებზე დაუმუშავებელი ნავთობის მაღალი კონცენტრაციის (500 მგ/ლ) და შიმშილის ერთობლივი მოქმედების ანალიზი. მასალა აღებული იყო ზემოქმედებიდან 5, 10 და 14 დღის შემდეგ. სისხლის ნაცხის შეღებვა ხდებოდა ჰიმზას საღებავით რომანოვსკის მეთოდიკის გამოყენებით.

კვლევამ აჩვენა, რომ აღნიშნული ორი ფაქტორის ერთობლივი მოქმედება თევზების სისხლში იწვევს რიგ პათოლოგიურ ცვლილებებს. კერძოდ, სისხლის ნაცხში გამოვლენილი იყო ჰიპოქრომაზია, ქრომატინოლიზი, კარიოლიზი და სხვ. ამასთან ერთად აღინიშნა ერითროციტების ამიტოზი, უბირთვო ერითროციტები და ორბირთვიანი ერითროციტებიც. გამოვლინდა აგრეთვე ანიზოციტოზული და პოიკილოციტოზული ერითროციტების პროცენტული შეფარდების ზრდა და ერითროციტების დაშლა ცალკეულ ფრაგმენტებად.

PATHOLOGICAL CHANGES IN FISH BLOOD ERYTHROCYTES UNDER THE JOINT EXPOSURE TO CRUDE OIL OF HIGH CONCENTRATION AND STARVATION

Kh.M. Safikhanova

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

SUMMARY

The paper analyzes the joint effect of high concentration of crude oil (500 mg/l) and starvation on the erythrocytes of *Kura carp's* blood. The material was taken at 5, 10, 14 days after exposure. Staining of blood smears was performed by the method of Romanovsky with the Gimsa stain. The study showed that the combined effect of high concentration of crude oil and starvation causes a number of the pathological changes in red blood cells of fish. Thus, in the course of the experiment in blood smears of fish were found the protrusions of membrane of cells, scalloped red blood cells, hypochromasia, the displacement of the nucleus, chromatinolysis, kariolysis. In addition, amitosis, nuclear-free red blood cells and red blood cells with two nuclei were observed in red blood cells. Also, this study showed an increase in the percentage of anisacytosis, poikilocytosis and destruction of red blood cells on individual fragments.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

Zn^{2+} დამოკიდებული Mg-ATPაზური აქტიურობა

ლ. შიოშვილი, ნ. კვიწინაძე, გ. ჭკადუა, თ. ჯარიაშვილი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი

ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსურ ფრაქციაში ნანახი იქნა Zn^{2+}-ით გამოწვეული Mg-ATPაზური აქტიურობის ცვლილება – Zn-ATPაზა. კვლევამ აჩვენა, რომ Zn-ATPაზა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის ფუნქციური ერთეული მინიმუმ დიმერია. მისი სუბსტრატია MgATP-ის კომპლექსი. Zn^{2+}-თვის განკუთვნილი აუცილებელი აქტივატორების და სრული ინჰიბიტორების უბნების რიცხვი ერთმანეთის ტოლია. P-ტიპის ATPაზების კინეტიკური თავისებურებიდან გამომდინარე, Zn-ATPაზა შესაძლოა აწარმოებდეს Zn^{2+}-ის ტრანსპორტს.

საკვანძო სიტყვები: Zn-ATPაზა, ორვალენტიანი იონები, მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემები, ტრანსპორტული ATPაზები

ორვალენტიანი კათიონები ცოცხალი ორგანიზმების ფუნქციობაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი მიკროელემენტია Zn^{2+}, რომელიც თითქმის ყველა უჯრედსა და ორგანოში გვხვდება. Zn^{2+} ძირითადად კონცენტრირდება თავის ტვინის ქერქში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, ღვიძლსა და კუნთებში. იგი ადვილად უკავშირდება ამინომჟავებს, ცილებს, ნუკლეინის მჟავებს და ასრულებს მრავალ ფუნქციას, მათ შორის კატალიზურ, სტრუქტურულ და რეგულატორულ ფუნქციებს [8]. ცოცხალი ორგანიზმების ნორმალური ფუნქციობისთვის აუცილებელია აღნიშნული ელემენტის კონცენტრაცია იცვლებოდეს განსაზღვრულ ვიწრო ფარგლებში. თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის ფრაქციებში ჩვენ მიერ ნანახი იქნა Zn^{2+}-ით აქტივირებული ATPაზური აქტიურობა [7]. Zn^{2+}-ით აქტივირებული ATPაზას ფუნქციის და რეგულაციის გზების შესწავლის საშუალებას იძლევა მემბრანოლოგიის ლაბორატორიაში შემუშავებული მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდი [4].

მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან

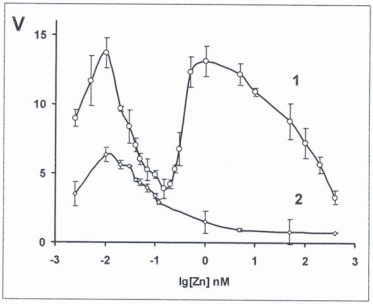
ეროვნული ბიბლიოთეკა

ცენტრიფუგირების მეთოდით დიფერენცირებული საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანების [1.2-0.9 M] ფრაქცია [1]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [6], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუს [2] და კახანოვ-მასლოვას მეთოდებით [3]. Zn-ATPაზური აქტიურობა ვუწოდეთ Zn-ით განპირობებულ Mg-ATP-აზური აქტიურობის ცვლილებას. ATP-აზურ აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლისას გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით მგ ცილაზე საათში. Zn-ATPაზური აქტიურობა ისაზღვრებოდა უშუალოდ Zn^{2+}-ის დამატებით გამოწვეული Mg-ATPაზური აქტიურობის ცვლილებით. ამრიგად, Zn-ATPაზური აქტიურობა ისაზღვრებოდა სხვაობით, რომელიც მიიღებოდა, ერთი მხრივ, სარეაქციო არეში Zn^{2+}-ის არსებობის და, მეორე მხრივ, არარსებობის პირობებში, სხვა დანარჩენი პირობების მუდმივობისას (შესაბამისი კონცენტრაციის $ZnCl_2$, $MgCl_2$, ATP და Tris-HCl 30 mM, pH 7.7). კინეტიკური მრუდების ანალიზის, აუცილებელი აქტივატორების (n) და სრული ინჰიბიტორების რიცხვის (m) დასადგენად გამოიყენებოდა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდი [4]. ცდები ექვემდებარებოდა მკაცრ სტატისტიკურ დამუშავებას.

შედეგები და მათი განხილვა

Zn-ATPაზა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომელიც არ ემორჩილება კლასიკურ მიხაელ-მენთენის თეორიას. მისი მოქმედება აღიწერება რთული გეომეტრიული ფორმის მრუდებით, რაც ძალიან ართულებს კინეტიკურ ანალიზს. სურათზე 1 წარმოდგენილია ფერმენტული აქტიურობის Zn^{2+}-ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების ამსახველი გრაფიკი სარეაქციო არეში Mg_f^{2+}-ის არსებობისა (სურ. 1.1) და არარსებობის დროს (სურ. 1.2). Zn_f^{2+}-ის კონცენტრაცია იცვლებოდა საკმაოდ დიდ კონცენტრაციულ ფარგლებში, რის გამოც აბსცისაზე აღებულია Zn^{2+}-ის კონცენტრაციის ათობითი ლოგარითმი.

სურათი 1.1-დან ჩანს, რომ $V = f(\log Zn_f^{2+})$ ფუნქციის გრაფიკს აქვს მკვეთრად გამოხატული ორი პიკი, რომელთაგან თითოეულს ზარისებრი ფორმა აქვს. Zn^{2+}-ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად 0.0025 nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 0.01nM ფერმენტული აქტიურობა იზრდება და აღწევს მაქსიმუმს, როცა $[Zn_f^{2+}]$ = 0.01nMM, ხოლო შემდეგ, როცა 0.01nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 0.15nMM, ფერმენტული აქტიურობა მცირდება. სურათი მეორდება $[Zn^{2+}]$-ის კონცენტრაციის შემდგომი ზრდისას, კერძოდ, 0.15nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 1 nM კონცენტრაციულ ფარგლებში ხდება ფერმენტული სისტემის აქტივაცია, რომლის მაქსიმუმი მიიღწევა, როდესაც $[Zn_f^{2+}]$ = 1nM, ამის შემდეგ 1nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 400nM ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის ინჰიბიციას. ექსპერიმენტი გავიმეორეთ სარეაქციო არეში Mg^{2+}-ის იონების არარსებობის პირობებში (სურ. 1.2).



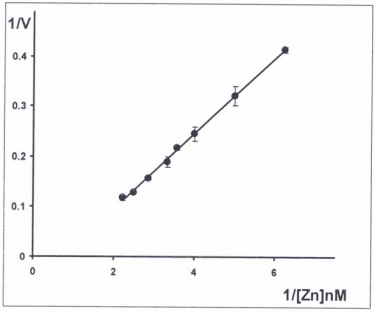
სურ. 1. ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Zn^{2+}-ის მცირე კონცენტრაციიდან $V = f(lgZn^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. Mg^{2+}-ის იონების არსებობის (სურ.1.1) და არარსებობის დროს (სურ. 1.2). სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო [MgATP] = 1.5mM, $[Mg_f^{2+}]$ = 0.4mM, [ATPf] = 0,23 mM, 0.0004μM < [ZnATP] < 6.52μM (სურ1.1) [MgATP] = 0mM, $[Mg_f^{2+}]$ = 0mM, [ATPf] = 1.5mM, 0.0027μM < [ZnATP] < 42.55μM (სურ.1.2)

აღნიშნულ სურათზე ჩანს მკვეთრად გამოხატული მხოლოდ ერთი ზარისებრი ფორმის პიკი. ამასთან, როცა 0.005nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 0.01nM, ხდება ფერმენტული აქტიურობის ზრდა, ხოლო როცა 0.01nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 0.5nM, ფერმენტული აქტიურობა მკვეთრად მცირდება. ტრანსპორტის ბუნებიდან გამომდინარე, ფერმენტული სისტემის თვისობა ტრანსპორტირებადი იონის მიმართ მეტია ერთ მხარეს და ნაკლებია მეორე მხარეს. ე.ი. ტრანსპორტირებადი იონი წარმოადგენს აქტივატორს მემბრანის ერთ მხარეს და ინჰიბიტორს – მეორე მხარეს, რაც კინეტიკურად გამოისახება ზარისებრი ფორმის მრუდით, რომლის არსებობა არის აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობა იმის აღნიშვნისთვის, რომ ფერმენტული სისტემა ახორციელებს იონის ტრანსპორტს. ბუნებრივია, ტრანსპორ-ტირებადი იონისთვის აუცილებელია ფერმენტული სისტემის ერთ მხარეს დაკავშირებულ და მეორე მხარეს გამოთავისუფლებულ იონთა რიცხვის ტოლობა, რაც კინეტიკურად აისახება ტრანსპორტირებადი იონისთვის აუცილებელი აქტივატორების და სრული ინჰიბიტორების უბნების რიცხვის ტოლობაში.

ამრიგად, ფერმენტული აქტიურობის ტრანსპორტირებადი იონის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების შესწავლისას ზარისებრი ფორმის მრუდის არსებობა და იონისთვის აუცილებელი აქტივატორებისთვის და სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვის ტოლობა წარმოადგენს იმ აუცილებელ, მაგრამ არასაკმარის კინეტიკურ მტკი-ცებულებას, რომლის საფუძველზეც შეიძლება ითქვას, რომ ფერმენტული სისტემა ახორციელებს იონის ტრანსპორტს. როგორც სურ.1-ზე ჩანს, $V = f(lgZn)$ ფუნქციას აქვს ზარისებრი ფორმა. სარეაქციო არეში Mg^{2+}-ის

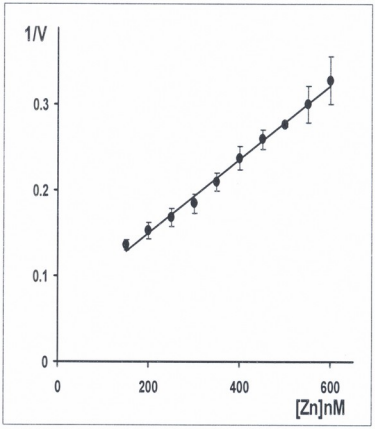
ეროვნული ბიბლიოთეკა

იონების არარსებობისას, V = f(lgZn) მრუდზე მეორე პიკი აღარ მიიღება (სურ. 1.2). ამრიგად, Zn^{2+}-ის დაბალი კონცენტრაციის ფარგლებში ფერმენტული აქტიურობის არსებობა მიუთითებს, რომ სისტემა არ საჭიროებს Mg^{2+}-ის იონებს და, შესაძლოა, ის წარმოადგენს ecto ATPაზას Zn^{2+}-ით აქტივაციის შედეგს. Zn^{2+}-ის მაღალი კონცენტრაციების ფარგლებში (სურ. 1.1) ფერმენტული აქტიურობა საჭიროებს სარეაქციო არეში Mg^{2+}-ის იონების არსებობას. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ V = f(lgZn) მრუდის აღნიშნული ნაწილი წარმოადგენს Zn-ATPაზურ აქტიურობას და აღნიშნული ფერმენტული სისტემის სუბსტრატი სავარაუდოდ არის MgATP-ის კომპლექსი. სურ. 2-ზე წარმოდგენილია Zn-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება Zn^{2+}-ის ექსტრემალურად მცირე კონცენტრაციაზე $0.16nM < [Zn_f^{2+}] < 0.45nM$ $1/v = f(1/Zn^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. სურათიდან 2 ჩანს, რომ $1/v = f(1/Zn^{2+})$ დამოკიდებულება სწორხაზოვანია. $1/v = f(1/Zn^{2+})$ ფუნქციის სწორხაზოვანება გვაძლევს საფუძველს დავასკვნათ, რომ Zn^{2+}-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების, რიცხვი უტოლდება ერთს (n = 1).



სურ. 2. ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Zn^{2+}-ის მცირე კონცენტრაციაზე $1/V = f(1/Zn^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო: $0.16nM < [Zn_f^{2+}] < 0.45nM$; [MgATP] = 1.5mM, $[Mg_f^{2+}] = 0.4mM$, [ATPf] = 0.226mM; 2.6nM < [ZnATP] < 7.3nM

სურათზე 3 წარმოდგენილია Zn-ATPაზური აქტიურობის დამოკიდებულება Zn^{2+}-ის ექსტრემალურად დიდ კონცენტრაციაზე 150 nM < $[Zn^{2+}]$ < 600 nM $1/v = f(Zn^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. სურათიდან 3 ნათლად ჩანს, რომ $1/v = f(Zn^{2+})$ დამოკიდებულება სწორხაზოვანია, რაც აუცილებელი და საკმარისი პირობაა იმის აღსანიშნავად, რომ Zn^{2+}-ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი, უტოლდება ერთს (m = 1).



სურ. 3. ფერმენტული აქტიურობის დამოკიდებულება Zn^{2+}-ის მაღალ კონცენტრაციაზე $1/V = f(1/Zn^{2+})$ კოორდინატთა სისტემაში. სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო: 150 nM < $[Zn_f^{2+}]$ < 600nM; [MgATP] = 1.5mM, $[Mg_f^{2+}]$ = 0.4mM; [ATPf] = 0.226mM; 2.45μM < [ZnATP] < 9.79μM.

ამრიგად, Zn-ATPაზური აქტიურობის Zn^{2+}-ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების შესწავლამ (სურ. 1, 2, 3) აჩვენა, რომ სრულდება ის კინეტიკური მტკიცებულებანი, რომ (V = f(lgZn) ფუნქციის ზარისებრი ფორმა (სურ. 1.1) Zn^{2+}-თვის აუცილებელი აქტივატორების და სრული ინჰიბიტორების რიცხვის ტოლობაა n = m = 1 (სურ. 2, 3), რომლის საფუძველზეც შეიძლება ითქვას, რომ ფერმენტი შესაძლოა ახორციელებს Zn^{2+}-ის ტრანსპორტს.

ლიტერატურა

1. *De Robertis E., de Lores R., Armair G.* Structural component of the synaptic region. Handbook of Neurochemistry, Plenum Press, New York, 1969, p.365-380.
2. *Fiske G., Subbarow Y.* J. Biol. Chem., 1925, 66, p.375 400.
3. *Kazanov A., Maslova M.* Zhur. Evol. Biokh. Fiziol., 1980, 16, № 5, p.81-87.
4. Kometiani Z. Methods for kinetic analysis of multi-sited enzyme systems. Publ. House "Sakartvelos Matsne," Georgia, 2007.
5. *Kometiani Z., Nozadze E.* Bull. of the Georgian National Academy of Sciences, 2007, 1(175), 4, p. 106-109.
6. *Lowry O., Rosenbrogh N.* Biol. Chem., 1951, 93,p.265-275.
7. *Nozadze E., Chkadua G., Kometiani Z.* Georgian J. of Neurosciences, 2005, 1, N 4, p. 49-53.
8. *Nozdrukhina L.* The biological role of trace elements in animals and men. Publ. House "Science,"Moscow, 2001.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

Zn^{2+} ЗАВИСИМАЯ Mg-АТРазная АКТИВНОСТЬ

Л. Шиошвили, Г. Чкадуа, Н. Квицинадзе, Т. Джариашвили

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Нами обнаружена Zn^{2+}-АТРазная активность, обусловленная ионами Zn^{2+}. Изучение молекулярного механизма действия данного фермента показало, что он представляет собой, по меньшей мере, димер и его субстратом является комплекс MgATP. Возможно, Zn-АТРаза осуществляет транспорт Zn^{2+}. Установлено также число участков как для обязательных активаторов, так и для полных ингибиторов.

Zn^{2+} DEPENDED Mg-ATPase ACTIVITY

L. Shioshvili, G. Chkadua, N. Kvitsinadze, T. Jariashvili

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine

SUMMARY

Zn^{2+} stipulated change in Mg-ATPase activity has been found in the synaptic fraction of rat's brain that was named Zn-ATPase. The investigation has shown that Zn-ATPase is a multi-sited enzyme system. Its substrate is the MgATP complex. The number of sites for Zn^{2+} as for essential activators and that of full-effect inhibitors is equal. From the point of view of peculiarities of transporting P-type ATPase, it is presumable that Zn-ATPase is responsible for Zn^{2+} transport.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ. 38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ANALYSIS OF FORMATION OF ACTIVE AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS

S.N. Tsagareli[1], N.G. Archvadze[1], O.N. Tavdishvili[2]

[1] Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; [2] Institute of Cybernetics, Georgian Technical University

Unsupervised cluster analysis is proposed for the study of active avoidance formation in three groups of albino rats across learning: intact, with electrolytic lesions of neocortex over the dorsal hippocampus, and dorsal hippocampus. The learning abilities of animals' assessed by acquisition of active avoidance were found to vary within the test groups. Some animals were not able to meet learning criteria and consequently it should be different groups of animals with different behavior, i.e. the groups into which the animals with resembling behavior should be involved. For the identification of such groups in three populations of white rats the method of automatic classification has been applied.

The objective of the work was to approve the compliance of unsupervised cluster analysis method for quantitative description of behavioral conformities through active avoidance acquisition in different population of albino rats. Such approach enables to classify the animals through the learning process into groups by the degree of behavioral similarity. For quantitative assessment of the rats' behavior across learning processes the term 'behavior vector' has been introduced. The behavioral parameters (features) getting different numerical values during the experiment form the components for the behavior vector.

The proposed method is convenient to assess learning capacities in animals and makes ground for getting additional information concerning correlative relationships between their learning skills and other neuroethological and neurobiological parameters.

Key words: unsupervised cluster analysis, active avoidance, learning, behavior vector

Unsupervised cluster analysis has a wide range of applications in the many fields of science where the identification of the data point's structure and intrinsic correlations in data sets are needed. In the proposed paper unsupervised cluster analysis is used for the quantitative description of behavioral conformities through active avoidance acquisition in different populations of albino rats. Such approach enables to assess active avoidance acquisition revealing behavioral differences and similarities between the animals within the extracted groups. The clustering methods with different approaches and different foci have been used in studies on learning, memory and behavior [1-4].

In the experimental stage the animals' learning abilities assessed by acquisition of active avoidance were found to vary within the test groups. Some animals were not able

ეროვნული ბიბლიოთეკა

to meet the learning criteria and consequently, it should exist different groups of animals with different behavior, i.e. the groups into which the animals with resembling behavior should be involved. For the identification of such groups in three populations of white rats: (a) intact (INT); (b) with electrolytic coagulation of neocortex above the dorsal hippocampus (NCC) and (c) dorsal hippocampus (DHPC) the method of automatic classification (cluster analysis) has been applied [5, 6].

Such an approach enables to classify the animals through the learning process into groups by the degree of behavioral similarity. The term 'behavior vector' has been introduced for quantitative assessment for rats' behavior across learning processes. The behavioral parameters (features) getting different numerical values during the experiment compose the components for the behavior vector.

Experimentally observed behavioral parameters assessed quantitatively were: (a) reactions to the light – avoidance reactions; (b) reactions to the painful foot-shock evaluated in frequencies – escape reactions, and (c) inter-trial spontaneous behavior, measured in numbers of jumping onto shelves. As all the three parameters were targeting and served to preserve from painful stimuli, we characterized the active avoidance learning by general analysis of values encompassing all the three parameters in total.

MATERIALS AND METHODS

Three different groups of albino rats of both sexes (with an average body weight of 150 g) comprising 31 subjects were examined. The animals were individually housed in stainless steel cages in a room with a natural light-dark cycle and constant temperature of 20 ± 1^0C. The rats had free access to food and water throughout the experiment. The animals were numbered before the experiment and divided into three groups designated as Group A (intact; N1-13; n = 13), Group B (NCC; N41-49; n = 9), and Group C (DHPC; N32-40; n = 9).

The equipment consisted of a chamber (61x36x46) with three walls and lid made of dark opaque plastic and with transparent frontal door. The floor of chamber was made of stainless steel rods (2 mm in diameter) that were spaced 1 cm apart; the floor of the chamber was electrified. On the lateral wall at a height of 11 cm the dynamic shelves were attached onto which the animals could jump up fulfilling self-defensive behavior. The equipment was placed in an acoustically insulated room at a constant temperature of 20 ± 1^0C. Illumination lamp of 60 Lx was used as a light stimulus.

Our experiment continued during 20 days. Three behavioral parameters, as it has been already mentioned, were used to evaluate active avoidance conformities in albino rats: (a) jumping up onto the shelf as a response to the conditional (light) stimulus; (b) escape response to the unconditional stimulus (avoidable painful foot-shock coming through the floor), and (c) spontaneous activity (jumping onto the shelf) during the inter-trial intervals [7].

Each experimental parameter was assessed quantitatively. The frequencies of light-induced avoidance and shock-induced escape behaviors were measured for each animal tested for acquisition of active avoidance task. Inter-trial activity was measured in numbers relevant to spontaneous jumping onto the shelves.

Cluster Analysis. For multi-parameter description of behaviour in learning process each animal placed in cabin was described by the 'behavior vector'. The components of

the vector were behavioural characteristic parameters (features) measured for each animal and they took different numerical values during the experiment. Consequently, it might exist several groups of animals expressing different behavior during the learning process.

For partitioning of rats according to their behavior similarities unsupervised clustering (automatic classification) algorithm based on Parzen statistical estimation of probability density function was used [5, 6, 8].

For the quantitative estimation of similarity between the behavior vectors (the initial data set elements) representing animals' behavior Euclidean metric is introduced.

As a result of classification we'll obtain classes the elements of which are the behavior vectors. So, rats will be distributed by classes according to the level of their behavior similarity.

RESULTS AND DISCUSSION

Cluster analysis of experimental data involved all the three groups: Intact, NCC and DHPC rats (31 animals, in total). The proposed approach enabled us to assess active avoidance formation conformities in the studied groups by a total analysis subjected to overall parameters. As a result of cluster analysis, all the studied rats from different populations were grouped according to their behavioral similarities and defined the classes that included animals with similar learning abilities. The class distribution of 31 rats from different test groups is shown in Table 1. Also the relative frequencies of homogeneous classes were assessed.

No differences in the number of similar behavioral classes were found between the studied populations after the data analysis.

The relative frequencies of appearance of the obtained homogeneous classes according to Table 1 were assessed. The calculations showed that the relative frequency of appearance of class 1 (0.98) significantly differed from the other. As for the classes 2 and 3, the relative frequencies were significantly lower (0.28 and 0.41, respectively), than that for class 1, however, exceeded the other classes not included in the final analysis because of their extremely low rates. The first class involved the rats with the most resembling behavioral patterns during active avoidance acquisition, and every next group exhibited less similarity to it.

It was stated that 24% of intact, 35% of NCC and 26% of DHPC rats were not included in class 1. Therefore, for the quantitative assessment of the rats' individual learning abilities and taking into account the fact that large majority of the animals were referred to class 1, the rats' appearance frequency in class 1 (frequency range $0 \div 1$) was conditionally divided into four frequency intervals ($0{,}60 \div 0{,}69$, $0{,}70 \div 0{,}79$, $0{,}80 \div 0{,}89$, $0{,}90 \div 1$). For calculation of the appearance frequency for each rat the number of their appearance in class 1 has been divided by the number of days (20 days). This enabled us to identify the mixed groups each of which contained the animals with different learning abilities of active avoidance throughout 20-day experiment.

The frequency interval of $0{,}90 \div 1$ included only the rats that were most successful through their active avoidance behavior – superior learners (3 intact rats).

Table 1a

Class distribution of rats from different test groups (1-10 days)

Days	Class	Rats (numbered)		
		Intact	NCC	DHPC
1	1	2-13	41-43 46-49	32-40
	2	1	44, 45	
2	0		48	
	1	1-13	41-49	32, 33, 35 37-40
	3			34, 36
3	0		47	
	1	1, 2, 7, 8 10-13	41-43, 45 ,49	32, 33, 36, 38, 39
	3	4, 5, 6, 9	44, 46, 48	34, 40
	5	3		35, 37
4	0		41	32
	1	1, 3, 4, 6, 7, 8, 10-13	42, 44-46, 48, 49	33-40
	5	2, 9	47	
	16	5	43	
5	0	5		
	1	3,7-9, 11,12	41, 45-47,	33-40
	2		42,44,49	
	3	1, 2, 4, 10	48	32
	4	6, 13	43	
6	0	9		
	1	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-13	41, 43- 45, 47-49	32, 34-40
	2	6	42	

Days	Class	Rats (numbered)		
		Intact	NCC	DHPC
6	4	3	46	
	22			33
	2	6	42	
	4	3	46	
	22			33
7	1	1-13	41, 43-49	32, 34, 36-39
	2		42	
	3			33, 35, 40
8	0	12		
	1	2, 3, 9, 10,13	41,43	32-34, 36, 38, 40
	2	1, 6, 7,	42, 44, 47, 48	39
	3		46, 49	
	5	8		35, 37
	8	5		
	13	4,11	45	
9	1	1,3-8, 10, 11, 13	41-49	1,3-8, 10, 11, 13
	3	2, 9, 12		2, 9, 12
10	0	3		
	1	1, 2, 4- 13	41-49	32-38, 40
	3			39

Table 1b

Class distribution of rats from different test groups (11-20 days)(Continued)

Days	Class	Rats (numbered)		
		Intact	NCC	DHPC
11	1	1-8, 11,12	41-44, 49	32,35
	2	10,13	46,47	
	3			33,39,40
	4	9		37
	5			34,36
	6		48	
	10		45	
	27			38
	6		48	
	10		45	
	27			38
12	1	1-3, 5-8, 10,11,13	41-44, 46-49	32-35
	3	9,12		36,38, 40
	4			
	5	4	45	37,39
13	0	11		
	1	1,2,4,5, 7,8	42-45, 47-49	36
	2	13		33,35
	4	3,6,9, 10,12	41,46	32,34, 37-40
14	1	2-12	41,42, 46-48	32-40
	2	1	45	33
	3		44,49	
	6	13	43	
15	0	0	13	
	1	1	1,2,4,6,7 9,11,12	41-43, 45-49
	3	3	3,5	44
	9	8,10		
16	0	0		49
	1	1	2-13	41-46
	3	3		48
	11	11	1	47
17	0		48	
	1	1-4,7-13	41-45, 47,49	32-38,40
	3	12		39
	4		46	
	8	5,6		
18	0		49	
	1	1-7,9, 11-13	41-48	32-40
	2	8,10,		
19	1	1-3,5-13	41-47,49	32,33,35, 37-40
	6		48	36
	7	4		34
20	0			40
	1	1-7,10, 11,13	41-43, 45,46,49	32,33, 35-39
	3	1,9,12	47,48	34
	11	8	44	

The animals of the second rate group – good learners ($0{,}80 \div 0{,}89$) included the animals with well performed behavior test (1 – intact; 3 – NCC and 2 – DHPC rats). However, they were less successful than the animals of Group 1. Medium learners – 8 intact, 5 – NCC and 7 – DHPC were within the interval of $0{,}70 \div 0{,}79$. The fourth rate interval – inferior learners ($0{,}60 \div 0{,}69$) contained only 1 intact and 1 NCC rats. No DHPC rats were found to meet the criteria stipulated for that group (Table 2).

Table 2

Distribution of the animals (Class 1) with different learning abilities in divided frequency intervals

Groups	Frequency ranges			
	0.9-1	**0.8-0.89**	**0.7-0.79**	**0.6-0.69**
INTACT	2, 7, 11	8	1, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 13	9
NCC	49	41, 42, 43	45, 46, 47, 48,	44
DHPC	0	32, 38	33, 34, 35, 36, 37, 39, 40	0

Of all the studied populations, 9.67% of intact animals best succeeded at active avoidance behavior. No animals among DHPC or NCC groups could achieve such levels. 3.22% of intact, 9.67% of NCC and 6.45% DHPC rats were found to be good at learning. Lower learning ability was revealed among 25.8% of intact, 12.9% of NCC and 6.45% with DHPC.

CONCLUSIONS

We have demonstrated the compliance of our approach simplifying capability to reveal similarities in neuroethological studies throughout the multi-parameter behavioral assessment. The proposed approach enables the assessment of active avoidance behavior in rats by analysis of three or more parameters in total. It enables further grouping of all the studied rats from different populations by their behavioral similarities. Besides, the proposed method is convenient to assess the learning capacities of animals. It also lays the groundwork for obtaining of the additional information and defining the correlation between learning skills and other neuroethological and neurobiological parameters.

REFERENCES

1. *Balslev D., Finn Å.N., Frutiger Sally S.A., Sidtis J.J., Christiansen T.B., Svarer C., Strother S.C., Rottenberg D.A., Hansen L.K., Paulson O.B., Law I.* Human Brain Mapping, 2002, 15, 3, pp.135-198.
2. *Cohen H., Zohar J., Matar M.A., Kaplan Z., Gev, A.B.* Biological Psychiatry, 2005, 58, 8, pp. 640-650.
3. *Speakman J.R., Bullock D.J.* Animal Behaviour, 1992, 43, 2, pp. 491-501.
4. *Stevens M.C., Fein D.A., Dunn M., Allen D.D., Waterhouse L.H., Feinstein C.M.D., Rapin I.M.D.* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2002, 39, 3, pp. 346-352.

5. *Tavdishvili O.* Proceedings of the Institute of Cybernetics, Georgian Academy of Sciences, 2004, 3, N1-2, pp. 136-141.
6. *Tavdishvili O., Sulaberidze T.* Segmentation Method of 3D Segments Extraction On the Scene Image, Image Processing III: Mathematical Methods, Algorithms and Applications, Edited by J.M. Blackledge and M.J. Turner, Horwood Publishing, Chichester, 2001, pp. 82-88.
7. *Tsagareli S.N., Jgarkava N.N.* Assesment of Food-obtaining and Avoidance Behavior in Albino rats (In Georgian). Biology today. Collected works, Tbilisi State University, Tbilisi, 2002, pp. 166-177.
8. *Tsagareli1 S.N., Archvadze N.G., Tavdishvili O.N.* Journal of Behavioral and Brain Science, 2012, 2, 10-17 doi:10.4236/jbbs.2012.21002 Published Online February 2012 (http://www.SciRP.org/journal/jbbs)

ინტაქტური და ოპერირებული ვირთაგვების აქტიური განრიდების ანალიზი

ს. ცაგარელი[1], ნ. არჩვაძე[1], ო. თავდიშვილი[2]

[1] ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი;
[2] საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, კიბერნეტიკის ინსტიტუტი, სახეთა ამოცნობის გამოყენებითი სისტემების განყოფილება

რეზიუმე

თეთრი ვირთაგვების აქტიური განრიდების რაოდენობრივი ანალიზისთვის ნაშრომში შემოთავაზებულია კლასტერ-ანალიზის მეთოდის გამოყენება. შესწავლილია ინტაქტური, ახალქერქდაზიანებული და დორსალურ ჰიპოკამპკოაგულირებული ცხოველების საექსპერიმენტო ჯგუფები. რამდენადაც ცხოველების დასწავლის უნარი განსხვავებულია და აქტიური განრიდების პროცესში ისინი სხვადასხვა დონის დასწავლის ხარისხს ავლენენ, შესაბამისად, გამოიყოფა მსგავსი ქცევის მქონე ცხოველების ჯგუფები. ასეთი ჯგუფების იდენტიფიცირებისთვის გამოყენებულია ავტომატური კლასიფიკაციის მეთოდი.

ნაშრომის მიზანია ვირთაგვების აქტიური განრიდების პროცესის ანალიზი კლასტერიზაციის მეთოდის გამოყენებით, რაც დასწავლის პროცესში ცხოველების ქცევის მსგავსების მიხედვით კლასიფიკაციის შესაძლებლობას იძლევა. დასწავლის პროცესში ვირთაგვების ქცევის რაოდენობრივი აღწერისთვის გამოყენებულია „ქცევის ვექტორის“ ცნება. ექსპერიმენტის მსვლელობისას გაზომილი ქცევითი პარამეტრები სხვადასხვა რიცხვით მნიშვნელობებს იღებენ, რომლებიც შესაბამისად ქცევის ვექტორის კომპონენტებს წარმოადგენენ.

შემოთავაზებული მეთოდი ცხოველების დასწავლის უნარის რაოდენობრივი ანალიზისთვის ეფექტური საშუალებაა და დასწავლის უნარსა და სხვა ნეიროეთოლოგიურ და ნეირობიოლოგიურ პარამეტრებს შორის კორელაციის შესახებ დამატებითი ინფორმაციის მიღების წყაროს წარმოადგენს.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

АНАЛИЗ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У ИНТАКТНЫХ И ОПЕРИРОВАННЫХ КРЫС

С. Цагарели[1], Н. Арчвадзе[1], О. Тавдишвили[2]

[1] Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, Департамент биологии; [2] Грузинский технический университет, Институт кибернетики, Отдел прикладных систем распознавания образов, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

В работе предлагается использование кластер-анализа для количественной оценки активного избегания у белых крыс. Изучены три экспериментальных групп животных: интактные, с электролитически коагулированной новой корой над гиппокампом и дорсальным гиппокампом.

Так как животные обладают различной способностью к обучению и, соответственно, в процессе активного избегания достигают различных уровней степени обучения, выделяются разные группы животных со сходным поведением. Для идентификации таких групп используется метод автоматической классификации.

Целью работы является оценка активного избегания использованием метода кластер-анализа, что дает возможность классифицировать животных в процессе обучения на основе сходства поведения. Для количественной оценки поведения крыс в процессе обучения используется понятие «вектор поведения». Измеренные поведенческие параметры принимают разные числовые значения, которые и являются компонентами вектора поведения.

Предложенный метод является эффективным инструментом для количественной оценки способности животных к обучению и дает возможность получить дополнительную информацию о корреляции между способностью к обучению и разными нейроэтологическими и нейробиологическими параметрами.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2012, ტ.38, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2012, т. 38, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2012, vol. 38, No 5-6

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ექსპრესია ადამიანის ენდომეტრიუმში მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ნ. ძნელაშვილი, ა. მარიამიძე, დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე

დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი

ჩვენი ინტერესის საგანი იყო ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) ექსპრესია ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში. კლინიკურად და მორფოლოგიურად შევისწავლეთ 35 პაციენტი: მათ შორის – რეპროდუქციული ასაკისა (27-45 წწ.) – 22 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევა გამოვლენილი მენომეტრორაგიით; ასევე – პრეკლიმაქსური ასაკის 8 პაციენტი არარეგულარული მენსტრუალური ციკლით და დისფუნქციური სისხლდენებით. კლინიკური კვლევებით (ენდოვაგინალური ექოსკოპია) დადიაგნოზდა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, რაც ვლინდებოდა მეტრორაგიით. მორფოლოგიური კვლევისთვის მასალა მიღებულ იქნა ენდომეტრიუმიდან გამონაფხეკის სახით. ჩატარდა ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევები. პროგრამა SPSS-12-ის გამოყენებით მიღებული რიცხობრივი მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად. კვლევის შედეგების მიხედვით, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ექსპრესია დადგინდა პაციენტთა 100%-ში. აქედან EGF-ის სუსტი ექსპრესია გამოვლენილია პაციენტების 51.5%-ში, ხოლო მკვეთრი ექსპრესია – პაციენტთა 48.5 %-ში; ამასთან, EGF-იმუნორეაქტიულობა ნანახი იყო ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. ენდომეტრიუმში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს EGF სხვადასხვა ინტენსივობით ვლინდება, მაგრამ უფრო მეტად, ანუ 19-დან 11 პაციენტში (57.8%-ში) EGF ვლინდება სუსტი ინტენსივობით ($p < 0.01$); 8 პაციენტში კი (42.2%-ში) EGF მკვეთრი ინტენსივობითაა გამოვლენილი ($p < 0.1$). ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს EGF ვლინდება როგორც სუსტი, ისე მკვეთრი ინტენსივობით: 15 პაციენტიდან 8-ში (53.3%-ში) EGF მკვეთრადაა გამოვლენილი ($p < 0.01$), 6 პაციენტში (40%-ში) EGF სუსტად ვლინდება ($p < 0.1$), ხოლო 1 პაციენტში (6.7%-ში) აღინიშნება EGF-ის როგორც მკვეთრი, ისე სუსტი ინტენსივობა ($p>0.01$), ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიით) დროს კი (ანუ ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, მართალია, სულ 1 შემთხვევა გვქონდა) EGF მკვეთრი ინტენსივობით ვლინდება. ამასთან, EGF-იმუნორეაქტიულობა ნანახი იყო ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. კვლევის შედეგების მიხედვით შესაძლოა დავასკვნათ, რომ ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მნიშვნელოვნად ჭარბობს EGF-ის სუსტი ექსპრესია, ხოლო კომპლექსურ ჰიპერპლაზიაში უფრო მეტად ვლინდება EGF-ის მკვეთრი ექსპრესია; ამასთან, ჰიპერპლაზიის სიმძიმის მიხედვით, EGF-ის შედებვის ინტენსივობა მატულობს.

საკვანძო სიტყვები: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, იმუნოჰისტოქიმია

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი გამოყოფილ იქნა 1962 წელს. მრავალ სხვა ეფექტთან ერთად ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF) ააქტივებს საკვერცხის გრანულოზური უჯრედების პროლიფერაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას, ასევე თრგუნავს მათში პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ინჰიბინის პრომოციას; ის ააქტივებს პლაცენტის კულტივირებული ტროფობლასტის უჯრედების პროლიფერაციას, მაგრამ არა მათ დიფერენციაციას; ასევე ის აჩქარებს ემბრიონის განვითარებას, ხელს უწყობს სარძევე ჯირკვლის უჯრედების პროლიფერაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას. ასევე, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი გავლენას ახდენს საშვილოსნოს ენდომეტრიუმზე. მას შეუძლია იყოს სინერგიზმში ესტრადიოლთან [12], ესტროგენი ასტიმულირებს EGF-ის სინთეზს ენდომეტრიუმში [8]. რაც მეტია ესტროგენის შემცველობა პლაზმაში, მით მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმის პროლიფერაცია, იზრდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის აქტიურობაც და მისი რეცეპტორების ექსპრესიაც [8]. თუმცა, EGF-ს შეუძლია იმოქმედოს დამოუკიდებლადაც [12] და აწარმოოს ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულაცია [12]. EGF რისკის მატარებელია სიმსივნეების პათოგენეზში, შესაბამისად, მისი რეცეპტორის დათრგუნვა შეამცირებს სიმსივნეების განვითარების შესაძლებლობას.

ჩვენთვის საინტერესო იყო ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ექსპრესიის შესწავლა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. კლინიკურად და მორფოლოგიურად შევისწავლეთ 35 პაციენტი, მათ შორის იყო რეპროდუქციული ასაკისა (27-45 წწ.) 22 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევა გამოვლენილი მენომეტრორაგიით, ასევე – პრეკლიმაქსური ასაკის 8 პაციენტი არარეგულარული მენსტრუალური ციკლით და დისფუნქციური სისხლდენებით. კლინიკური კვლევებით (ენდოვაგინალური ექოსკოპია) დადიაგნოზდა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, რაც ვლინდებოდა მეტრორაგიით.

მორფოლოგიური კვლევისთვის მასალა მიღებულ იქნა ენდომეტრიუმიდან გამონაფხეკის სახით. ჩატარდა ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევები.

მორფოლოგიური მასალის ფიქსაცია მოხდა 4%-იან ნეიტრალურ ბუფერულ ფორმალინში 24 სთ-ის განმავლობაში და შემდგომ ჩაყალიბებულ იქნა პარაფინში. 4 მკმ-ის სისქის ანათლები დავაკარით poly-L-lysine-ით დაფარულ მინებზე. ჰისტოლოგიური პრეპარატების მისაღებად ანათლების ნაწილი შევღებეთ ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისთვის პირველად ანიტისხეულად გა-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მოყენებულ იქნა anti-EGFR (Novocastra; Leica biosystems Newcastle ltd, UK). მოვახდინეთ ანათლების დეპარაფინიზაცია და 3%-იანი ჰიდროგენპეროქსიდაზით დამუშავება (10 წთ) – ენდოგენური პეროქსიდაზის ბლოკირებისთვის. ანტიგენის აღდგენა ვაწარმოეთ 0.01 M ციტრატულ ბუფერში და გავაციეთ 20 წთ-ს განმავლობაში. შემდეგ გავრეცხეთ ტრიფოსფატურ ბუფერში (Tbs) (5 წთ). ინკუბაცია მოვახდინეთ პროტეინბლოკით 5 წთ-ის განმავლობაში.

გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). ინკუბაცია ჩატარდა anti-EGFR, განზავებით 1:50, 60 წუთის განმავლობაში 25^{0}C-ზე. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). ვაწარმოეთ ინკუბაცია Post primary block, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). მოვახდინეთ ინკუბაცია Novo Link Polimer, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). პეროქსიდაზას აქტივაცია მოვახდინეთ დიამინობენზიდინის სამუშაო ხსნარით, 5 წთ-ს განმავლობაში. გავავლეთ წყალში და ბირთვები შევღებეთ ჰემატოქსილინით (5 წთ).

ჰიპერპლაზიის ტიპის შეფასება მოხდა ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე დაყრდნობით. განვსაზღვრეთ მისი კლინიკურ-მორფოლოგიური ვარიანტი.

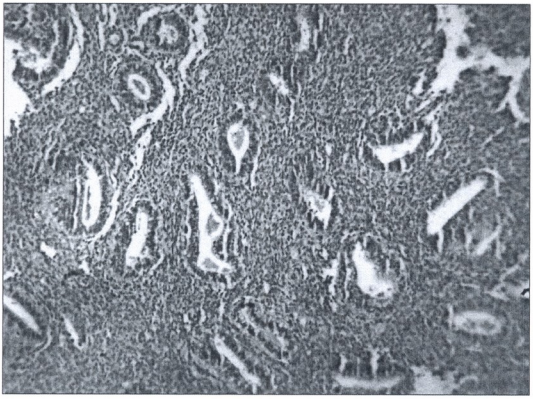
იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით გამოვავლინეთ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შედებვის ინტენსივობა და მისი გავრცელება. ინტენსივობა ფასდებოდა: (++) ინტენსიური (მკვეთრი) შედებვა, (+) ზომიერი შედებვა, (+/–) სუსტი შედებვა Niikura et al.-ის მიხედვით [10] და გამოვსახეთ პროცენტებში.

EGF-ის გავრცელება დადგინდა პოზიტიური EGF-იმუნორეაქტიულობის შეფასებით ჯირკვლოვან ეპითელიუმში და სტრომაში [10]. მიღებული რიცხობრივი მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად SPS-12-ის გამოყენებით. შედარებისთვის გამოყენებულ იქნა ნორმის მიღებული სტანდარტი Niikura et al.-ის მიხედვით. ნორმულ ენდომეტრიუმში EGF-ის სუსტი ექსპრესია ვლინდება 66.7%-ში, ამასთან, გავრცელების თვალსაზრისით, EGF-იმუნორეაქტიულობა პოზიტიურია მხოლოდ ჯირკვლოვან ეპითელიუმში და ნეგატიური – სტრომულ უჯრედებში.

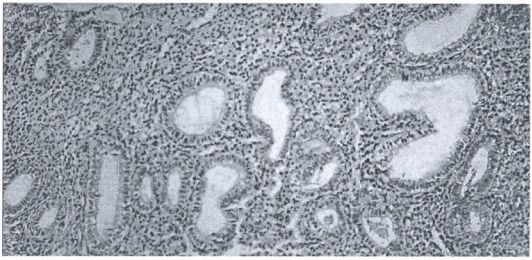
მიღებული შედეგები

რეპროდუქციული ასაკის 27 პაციენტიდან 13-ში გამოვლინდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე, კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე აღმოჩნდა 13 პაციენტში, კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიით კი – 1 პაციენტში; პრეკლიმაქსური ასაკის 8 პაციენტიდან 6-ში გამოვლინდა მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე, ხოლო კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე – 2 პაციენტში. საერთო ჯამში, 35 პაციენტიდან 19-ში აღინიშნა მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე (სურ. 1), 15 პაციენტში – კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე (სურ. 2) და 1 შემთხვევაში – კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიით (სურ. 3).

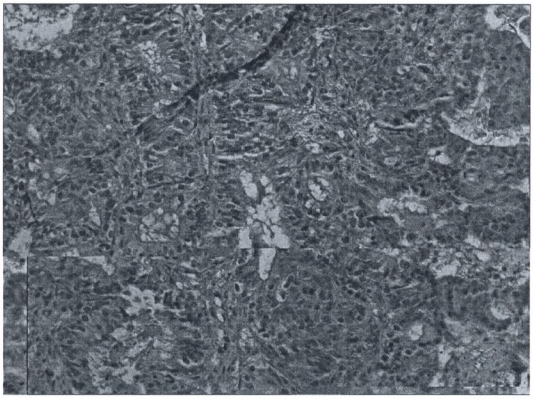
ეროვნული ბიბლიოთეკა



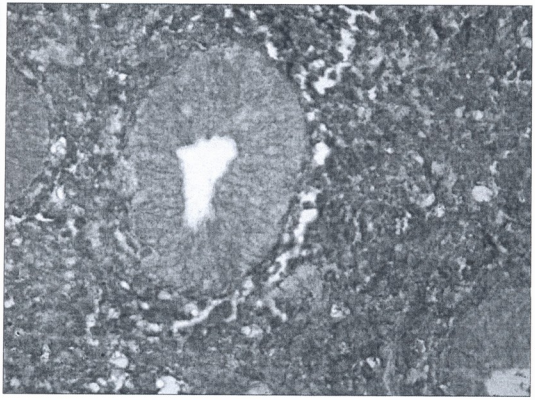
სურ. 1. ენდომეტრიუმი. მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. H&EX10



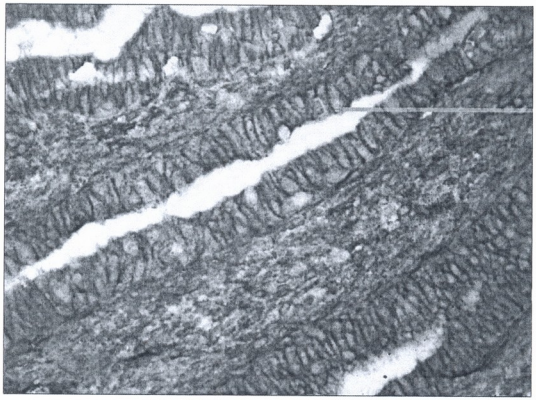
სურ. 2. ენდომეტრიუმი. კომპლექსური ჰიპერ-პლაზია ატიპიის გარეშე. H&E. X10



სურ. 3. ენდომეტრიუმი. კომპლექსური ჰიპერ-პლაზია ატიპიით. H&E X10



სურ. 4 პოზიტიური EGF X40-იმუნორაქტიულობა ჯირკვლოვან ეპითელიუმში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, ზომიერი ინტენსივობა (+)



სურ. 5. პოზიტიური EGF X40-იმუნორეაქტიულობა ჯირკვლოვან ეპითელიუმში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, მკვეთრი (++)

მიღებული შედეგების მიხედვით, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ინტენსივობა გამოვლენილია პაციენტების 100%-ში. აქედან სუსტი ექსპრესია (სურ. 4) გამოვლენილია პაციენტების 51.4%-ში ($p>0.1$), ხოლო მკვეთრი ექსპრესია (სურ. 5) – პაციენტთა 48.4 %-ში ($p < 0.1$). ამასთან, EGF-იმუნორეაქტიულობა ნანახი იქნა ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში.

ენდომეტრიუმში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს EGF ვლინდება სხვადასხვა ინტენსივობით, მაგრამ უფრო მეტად, ანუ 19-დან 11 პაციენტში (57.8%-ში) EGF სუსტად ვლინდება ($p < 0.01$); 8 პაციენტში კი (42.1%-ში) EGF მკვეთრადაა გამოვლენილი ($p < 0.1$). ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერ-

ეროვნული ბიბლიოთეკა

პლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს EGF ვლინდება როგორც სუსტი, ისე მკვეთრი ინტენსივობით: 15 პაციენტიდან 8-ში (53.3%-ში) EGF გამოვლინდა მკვეთრი ინტენსივობით ($p < 0.01$), 6 პაციენტში (40 %-ში) EGF ვლინდება სუსტი ინტენსივობით ($p < 0.1$), ხოლო 1 პაციენტში (6.6%-ში) – როგორც მკვეთრი, ისე სუსტი ინტენსივობით ($p>0.1$), ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიით) დროს კი (ანუ ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, მართალია, სულ 1 შემთხვევა გვქონდა) EGF ვლინდება მკვეთრი ინტენსივობით.

მაშასადამე, საკუთარი კვლევების შედეგების თანახმად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში მნიშვნელოვნად ჭარბობს EGF-ის სუსტი ექსპრესია, ხოლო კომპლექსურ ჰიპერპლაზიაში უფრო მეტად ვლინდება EGF-ის მკვეთრი ექსპრესია; ამასთან, ჰიპერპლაზიის სიმძიმის მიხედვით EGF-ის შედეგების ინტენსივობა მატულობს.

ამ მხრივ საინტერესოა სხვა ავტორთა მონაცემების განხილვა: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი უნდა იყოს მედიატორი ენდომეტრიუმში ესტროგენის მოქმედებისთვის [5]. EGF-ს შეუძლია იყოს სინერგიზმში ესტრადიოლთან, მას დამოუკიდებლად არ ძალუძს უჯრედების პროლიფერაციაზე იმოქმედოს, მაგრამ ესტრადიოლთან კომბინაციაში იგი მაღლა სწევს ჯირკვლების უჯრედებში გამრავლების ხარისხს (50%), რაც არ ხდება სტრომულ უჯრედებში (in vivo) [1]. ასევე დადგენილია, რომ მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციული ფაზა ძირითადად გაშუალებული ესტროგენით. ესტროგენის რეცეპტორები მნიშვნელოვნად იკარგება ეპითელიუმზე, მას შემდეგ რაც პროგესტერონის ექსპოზიცია იწყება [8, 12]. არანაკლებ საინტერესოა ის ფაქტი, რომ EGF-ის სტიმულაცია მიდის არაპირდაპირ ესტროგენის რეცეპტორის აქტივაციამდე და რეცეპტორის დაღმავალი მიმართულებით (downstream) სამიზნეს ექსპრესიამდე, EGF-ს შეუძლია გააშუალოს ეპითელური უჯრედების პროლიფერაცია ენდომეტრიუმში ადრეული ფოლიკულური ფაზის მიმდინარეობაში, როცა ესტრადიოლის დონე საზოგადოდ ძალიან დაბალია [12]. იგივე ავტორის აზრით, მოპროლიფერაციე ენდომეტრიუმში, ანუ ნორმაში – EGF-r-ის (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის) ექსპრესია უფრო მაღალია, ვიდრე ენდომეტრიულ კარცინომებში. თუმცა, სხვა კვლევები გვიჩვენებს, რომ EGF-r-ის მაღალი ექსპრესია ნანახია ხშირად ენდომეტრიულ კარცინომებში [11]. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიუმში EGF-ის მოქმედებისთვის საჭიროა სასქესო სტეროიდები, ასევე, ამ სტეროიდების ფუნქციის გაშუალებისთვის სჭირდებათ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი [6]. სიმსივნურ პროცესებში კი გამოთქმულია მოსაზრება, რომ EGF-r-ის არსებობა არაა კავშირში ავთვისებიანობის ხარისხთან თუ პროგნოზთან, სასქესო ჰორმონების დონესთან, ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების (ER, PR) არსებობასთან. იმუნოჰისტოქიმიურად: EGF-r არაა კორელაციაში სიმსივნის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთნ [2, 3, 4]. ავტორის მონაცემებით, შესაძლოა EGF-r-ს ჰქონდეს პროგნოზული მნიშვნელობა, თუ გავითვალისწინებთ მოსაზრებას, რომ EGF-r-ის მაღალი

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ექსპრესია კორელაციაშია ჰისტოლოგიურად ცუდ – დაბალ დიფერენ-ციაციასთან, თუმცა სხვა კრიტერიუმებთან (დაავადების სტადია, ლიმფურ კვანძებში ინვაზია) არ არის კორელაცია. ასევეა ენდომეტრიულ სარ-კომებშიც: დაბალდიფერენცირებულ სარკომებში 74%- ში აღინიშნა რე-ცეპტორის HER1-ის ექსპრესია (ესაა იგივე EGF-r), ხოლო არადი-ფერენცირებულ შემთხვევაში არ აღინიშნება [9]. ამ დროს საინტერესოა EGF-ის საშუალო დონე პლაზმაში: იგი ყველაზე მაღალია საშუალო დიფერენციაციის კარცინომებში, ხოლო დაბალია ცუდად დიფერენცი-რებულ კარცინომებში; მაჩვენებელი ძალიან დაბალია სარკომის 2 შემთხვევაში [14].

დაბოლოს: საკუთარ თუ სხვა ავტორთა მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ EGF-ის დაბალი შემცველობა შრატშიც და ენდომეტრიუმის ქსოვილშიც ხომ არ ნიშნავს ცუდ პროგნოზს?! გა-მოვთქვამთ მოსაზრებას, რომ, როგორც ჩანს, გარკვეულ ეტაპზე და გარკვეულ კონცენტრაციაში EGF-ს აქვს არა მხოლოდ პროლიფერაციის "დანიშნულება", არამედ შესაძლოა მონაწილეობდეს დიფერენციაციაშიც! და თუ ნეოპლაზია იწყება ან კიდევ ავთვისებიანი ზრდა პროგრესირებს – იქნებ იმიტომ, რომ EGF ცოტაა, ან კიდევ იქნებ იმიტომაა ცოტა, რომ რაც შეიძლება "ხელი შეუშალოს" ნეოპლაზიის პროგრესიას. ვფიქრობთ შემდგომი კვლევები – შრატში EGF-ისა და მელატონინის (ანტიპროლი-ფერაციული და ანტინეოპლაზიური ეფექტების მქონე უნივერსალური ჰორმონი) შემცველობის გამოსავლენად როგორც საშვილოსნოს ლორწოვანი გარსის ჰიპერპლაზიებში, ისე სიმსივნეებში ნათელს მოჰფენს ჩვენს ვარაუდს.

ლიტერატურა

1. *Blaustein A., Kurman R.J.* Blaiustein's pathology of the female genital tract. 5th edition. Springer, 2002, 1391 p.
2. *Ferenczy A., Gelfand M.* Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 160, 1, pp. 126-131.
3. *Gershtein E.S., Bocharova L.B., Ermilova V.D. et al.* Vopr. Onkol., 2000, 46, 2, pp. 180-186 (Russian).
4. *Grimbizis G., Tsalikis T., Tzioufa V. et al.* Oxf. J. Med. Hum. Reprod., 1999, 14 (2), pp. 479-484.
5. *Haining R.E.B., Cameron I.T., van Papendorp C. et al.* Hum. Reprod., 1991, 6, 9, pp. 1200-1205.
6. *Ishihara S., Taketani Y., Mizuno M.* Asia Oceania J. Obstet. Gynecol., 1990, 1, 2, pp.165-168.
7. *Leone M., Costanitini C., Gallo G. et al.* Maturitas, 1993, 16, 1, pp. 31-38.
8. *McBean J.H., Brumsted J.R., Stirewalt W.S.* J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1997, 82, N5, pp. 1467- 1471.
9. *Moinfar F., Gogg-Kamerer M., Sommersacher A. et al.* Am. J. Surg. Pathol., 2005, 29, Issue 4, pp. 485-489.
10. *Niikura et al.* Human Pathology, 1996, 27, Issue 3, pp. 282-289.
11. *Oza A.M., Eisenhauer E.A., Elit L. et al.* J. Clin. Oncol., 2008, 26, 26, pp. 4319-4325.
12. *Santoro N.* Amenorrhea: A case-Based, Clinical Guide. Springer, 2010, 218 p.
13. *Singer G.A., Stowitzki T., Retting I., Kimming R.* Hum. Reprod., 1998, 4, 6, pp. 577-583.
14. *Tomaszewski J., Miturski R., Kotarski J.* Ginekol. Pol., 1996, 67, 5, pp. 248-253.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭПИДЕРМИСА В ЭНДОМЕТРИИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОСТЫХ И КОМПЛЕКСНЫХ ГИПЕРПЛАЗИЯХ

Н. Дзнелашвили, А. Мариамидзе, Д. Касрадзе, А. Таварткиладзе

Медицинский университет им. Д. Твилдиани, департамент патологии

РЕЗЮМЕ

Интерес нашего предмета – выраженность фактора роста эпидермиса (ФРЭ) при гиперплазиях эндометрия. 35 пациентов были изучены клинически и морфологически; из них 22 репродуктивного возраста, у которых отмечалось нарушение менструального цикла, с клинически выраженной меноморрагией; также изучали 8 пациентов преклимактерического возраста с нерегулярным менструальным циклом и с дисфункциональными маточными кровотечениями. С помощью клинических исследований (эндовагинальное ультразвуковое исследование) диагностирована гиперплазия эндометрия, вызвавшая меноморрагию. С целью морфологического исследования материал был взят из полости матки с помощью выскабливания стенок матки. Проводили гистологические и иммуногистологические исследования. Полученные статистические данные были обработаны с помощью программы SPSS – 12. Выяснилось, что экспрессия ФРЭ отмечалась у 100% женщин. Из них у 51.4% выражена слабая экспрессия, а у 48.4% – сильная, при этом иммунореактивность ФРЭ найдена в железистой эпителии эндометрия в обеих формах гиперплазии. У 11 (57.8%) пациентов из 19 с простой гиперплазией интенсивность выражена слабо ($P < 0.01$). При комплексной гиперплазии (без атипии) отмечается как слабое, так и сильное выражение. У 8 (53.3%) пациентов из 15 с наличием комплексной гиперплазии определяется сильная интенсивность ФРЭ ($P < 0.01$), у 6 (40%) пациентов слабое выражение ($P < 0.1$), а у 1 (6.6%) пациента отмечается как слабая, так и сильная экспрессия ($P>0.01$). Мы имеем 1 случай комплексной гиперплазии с атипией и интенсивность ФРЭ сильная. Учитывая данные исследования, можно сделать заключение, что при простых гиперплазиях эндометрия преобладает слабая интенсивность ФРЭ, а при комплексных гиперплазиях – сильная.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR EXPRESSION IN SIMPLE AND COMPLEX HYPERPLASIA OF THE HUMAN ENDOMETRIUM

N. Dznelashvili, A. Mariamidze, D. Kasradze, A. Tavartkiladze

Davit Tvildiani Medical University, Department of Pathology, Tbilisi

SUMMARY

The focus of our interest was the expression of epidermal growth factor (EGF) in endometrial hyperplasia. 35 patients have been investigated clinically and morphologically; 22 of them (patients of reproductive age: 27-44) had menstrual cycle disorders and were diagnosed menometrorrhagia; 8 patients of preeclamptic gestational age had irregular menstrual cycle and dysfunctional uterine bleeding. Clinical examination (endovaginal endoscopy) revealed endometrial hyperplasia manifested by metrorrhagia. For morphological study the material was

collected by endometrial scrap. The histological and immunohistochemical studies were performed as well. The numeric data obtained were processed statistically using the SPSS-12 program. Based on the results, the expression of epidermal growth factor was diagnosed in 100% of the patients., Mild EGF expression was documented in 51.5% of them, while sharp EGF expression – in 48.5% of patients. EGF-immunoreactivity was observed in endometrial glandular epithelium both in simple and complex hyperplasia. In simple endometrial hyperplasia EGF was expressed with different intensities, however in most cases, i.e. in 11 out of 19 patients (57.8%) EGF was expressed with low intensity ($p>0.01$); in 8 patients (42.2%) high intensity of EGF expression was revealed. In complex endometrial hyperplasia EGF was expressed both with low and high intensity: in 8 patients out of 15 (53.3%) EGF was sharply expressed ($p>0.01$), 6 patients (40%) showed mild EGF expression ($p>0.01$), whereas 1 patient revealed both low and high intensity of EGF expression. In complex endometrial hyperplasia (only one case of atypical hyperplasia), EGF was revealed with high intensity. Additionally, EGF-immunoreactivity was observed in endometrial glandular epithelium in simple and complex hyperplasia. The results of the study suggest that in complex hyperplasia mild EGF expression predominates, while sharp EGF expression is mostly typical of complex hyperplasia. At the same time, EGF staining intensity increases with the severity of hyperplasia.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, ტ. 38
Известия Национальной Академии Наук Грузии, Биомедицинская серия, т. 38
Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical Series, Vol. 38

ავტორთა საძიებელი

აბესაძე ნ.	251
აბულაძე გ.	189
აგლაძე რ.	83
ალადაშვილი ა.	1
არველაძე ე.	53
არუთინოვა ნ.	309
არჩვაძე ნ.	201
არჩვაძე ნ.გ.	341
აფრიდონიძე კ.	91
ახუნდოვი ა.	257
ბეთანელი მ.	251
ბერაძე გ.	241
ბექაია გ.	43, 95, 315
ბიჩერი ჰ.	105
ბოჭორიშვილი თ.	283
ბოჭორიშვილი ი.	83
ბუაჩიძე ო.	179
ბუკია თ.	251
გაბრიჩიძე ხ.	69
გაბუნია ლ.	263
გაიხარაშვილი თ.	95
გედევანიშვილი მ.	201
გერზმავა ო.	115
გერსამია ზ.	315
გვახარია გ.	127
გიორგაძე ე.	133
გობეჟია რ.	195
გოგიტიძე ნ.	201

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Abesadze N.	251
Abuladze G.	189
Agladze R.	83
Akhundov A.	257
Aladashvili A.	1
Apridonidze K.	91
Arveladze E.	53
Arutinova N.	309
Archvadze N.	201
Archvadze N.G.	341
Arutinova N.	309
Arveladze E.	53
Bekaya G.	43, 95, 315
Beradze G.	241
Betaneli M.	251
Bicher H.	105
Bochorishvili I.	83
Bochorishvili T.	283
Buachidze O.	179
Bukia T.	251
Cherkezishvili N.	69
Chibalashvili N.	143
Chigogidze E.	217
Chigogidze N.	217
Chikobava N.	95
Chkadua G.	309, 335
Cohen Z.	169
Dandurishvili S.	127
Datikashvili-David I.	161
Davlianidze L.	105

AUTHOR INDEX

Абесадзе Н.	251
Абуладзе Г.	189
Агладзе Р.	83
Аладашвили А.	1
Апридонидзе К.	91
Арвеладзе Е.	53
Арутюнова Н.	309
Арчвадзе Н.	201
Арчвадзе Н.Г.	341
Ахундов А.Г.	257
Бекая Г.	43, 95, 315
Берадзе Г.	241
Бетанели М.	251
Бичер Х.	105
Бочоришвили И.	83
Бочоришвили Т.	283
Буачидзе О.	179
Букия Т.	251
Вашакидзе Е.	153, 283, 289
Габричидзе Х.	69
Габуния Л.	263
Гайхарашвили Т.	95
Гамбашидзе К.	263
Гвахария Г.	127
Гедеванишвили М.	201
Герзмава О.	115
Герсамия З.	315
Гиоргадзе Е.	133

ეროვნული ბიბლიოთეკა

გოგოხია ე.	263
გონგაძე ნ.	233, 263
დაველიანიძე ლ.	105
დათიკაშვილი-დავიდი ი.	161
დანდურიშვილი ს.	127
დგებუაძე ა.	263
დგებუაძე ი.	91
დევდარიანი თ.	143
დევდარიანი მ.	105
დიასამიძე ი.	271
ვაშაკიძე ე.	153, 283, 289
ზალდასტანიშვილი ჯ.	295
ზირაქაშვილი მ.	53
ზოდელავა მ.	161
თავართქილაძე ა.	1, 349
თავდიშვილი ო.	341
თევზაძე ლ.	153
თუშიშვილი მ.	143
კალაძე თ.	263
კანდელაკი გ.	233
კასრაძე დ.	349
კასრაძე ს.	9, 19
კვაჭაძე ი.	43, 315
კვიწინაძე ნ.	335
კიკაჩეიშვილი ე.	91
კიკნაველიძე ი.	227
კილაძე მ.	127
კლდიაშვილი რ.	217
კოპაძე თ.	179
კოჩენი ზ.	169
ლელაძე მ.	305
ლორია მ.	27, 61
მალაშხია ნ.	33
მამამთავრიშვილი ნ.	189
მანია მ.	9, 19, 33
მარიამიძე ა.	349
მაცაბერიძე გ.	189
მაჭარაშვილი ლ.	195
მეგრელიშვილი თ.	153
მერაბიშვილი ი.	61
Devdariani M.	105
Devdariani T.	143
Dgebuadze A.	263
Dgebuadze I.	91
Diasamidze I.	271
Dzagnidze M.	91
Dzneladze S.	305
Dznelashvili N.	349
Gabrichidze Kh.	69
Gabunia L.	263
Gaikharashvili T.	95
Gambashidze K.	263
Gedevanishvili M.	201
Gersamia Z.	315
Gerzmava O.	115
Giorgadze E.	133
Gobechia R.	195
Gogitidze N.	201
Gogokhia E.	263
Gongadze N.	233, 263
Gvakharia G.	127
Jangavadze M.	153
Jariashvili T.	305, 309, 335
Javashvili L.	9, 19
Jincharadze D.	69
Kaladze T.	263
Kandareli L.	53
Kandelaki G.	233
Kasradze D.	349
Kasradze S.	9, 19
Katsarava L.	195
Katsarava V.	195
Kavtaradze M.	315
Kevanishvili Z.	143
Khaburzania M.	83
Kikacheishvili E.	91
Kiknavelidze I.	227
Kiladze M.	127
Kituashvili T.	201
Kldiashvili R.	217
Гобечия Р.	195
Гогитидзе Н.	201
Гогохия Е.	263
Гонгадзе Н.	233, 263
Давлианидзе Л.	105
Дандуришвили С.	127
Датикашвили-Давид И.	161
Дгебуадзе А.	263
Дгебуадзе И.	91
Девдариани М.	105
Девдариани Т.	143
Джавашвили Л.	9, 19
Джангавадзе М.	153
Джариашвили Т.	305, 309, 335
Джинчарадзе Д.	69
Дзагнидзе М.	91
Дзнеладзе С.	305
Дзнелашвили Н.	349
Диасамидзе И.	271
Залдастанишвили Дж.	295
Зиракашвили М.	53
Зоделава М.	161
Кавтарадзе М.	315
Каладзе Т.	263
Кандарели Л.	53
Канделаки Г.	233
Касрадзе Д.	349
Касрадзе С.	9, 19
Кацарава В.	195
Кацарава Л.	195
Квачадзе И.	43, 315
Квицинадзе Н.	335
Кеванишвили З.	143
Кикачейшвили Е.	91
Кикнавелидзе И.	227
Киладзе М.	127
Китуашвили Т.	201
Клдиашвили Р.	217
Копадзе Т.	179
Кохен З.	169

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მესხიშვილი ვ.	315
მითაგვარია ნ.	105, 271
მორველაშვილი ე.	91
მიქაძე ი.	289
მომცელიძე ნ.	105
მოსულიშვილი თ.	27
მუხაძე ი.	69
ნებიერიძე მ.	105
ნოზაძე ე.	309
ოკუჯავა მ.	33
ოკუჯავა ნ.	9, 19, 33
ონიანი ბ.	195
პაჭკორია ე.	153
პლიასუნოვა მ.	43, 315
რუსტამოვი ე.კ.	257
რუხაძე ი.	33
რუხაძე რ.	263
საგანელიძე ხ.	27, 61, 241
საფიხანოვა ხ.	325
საყვარელიძე ნ.	43
სირბილაძე ც.	53
სიხარულიძე ნ.	105
სულაქველიძე გ.	217
სხილაძე რ.	217
ტატიშვილი ნ.	53
უზნაძე ნ.	95, 115
ფაღავა ზ.	83
ფერაძე დ.	127
ფრუიძე მ.	43, 315
ქავთარაძე მ.	315
ქაცარავა ვ.	195
ქაცარავა ლ.	195
ქევანიშვილი ზ.	143
ქიტუაშვილი თ.	201
ღამბაშიძე ქ.	263
ყანდარელი ლ.	53
შაგიძე ს.	33
შავიძე ნ.	251
შანიძე მ.	227
შარიქაძე ვ.	233
Kopadze T.	179
Kvachadze I.	43, 315
Kvitsinadze N.	335
Leladze M.	305
Loria M.	27, 61
Macharashvili L.	195
Malashkhia N.	33
Mamamtavrishvili N.	189
Mania M.	9, 19, 33
Mariamidze A.	349
Matsaberidze G.	189
Megrelishvili T.	153
Merabishvili I.	61
Meskhishvili V.	315
Mikadze I.	289
Mirvelashvili E.	91
Mitagvaria N.	105, 271
Momtselidze N.	105
Mosulishvili T.	27
Mukhadze I.	69
Nebieridze M.	105
Nozadze E.	309
Okujava M.	33
Okujava N.	9, 19, 33
Oniani B.	195
Pachkoria E.	153
Pagava Z.	83
Peradze D.	127
Plyasunova M.	43, 315
Pruidze M.	43, 315
Rukhadze I.	33
Rukhadze R.	263
Rustamov E.	257
Safikhanova Kh.	325
Saganelidze Kh.	27, 61, 241
Sakvarelidze N.	43
Shagidze S.	33
Shakarishvili R.	83
Shanidze M.	227
Sharikadze V.	233
Леладзе М.	305
Лория М.	27, 61
Малашхия Н.	33
Мамамтавришвили Н.	189
Мания М.	9, 19, 33
Мариамидзе А.	349
Мацаберидзе Г.	189
Мачарашвили Л.	195
Мегрелишвили Т.	153
Мерабишвили И.	61
Месхишвили В.	315
Микадзе И.	289
Мирвелашвили Е.	91
Митагвария Н.	105, 271
Момцелидзе Н.	105
Мосулишвили Т.	27
Мухадзе И.	69
Небиеридзе М.	105
Нозадзе Е.	309
Окуджава М.	33
Окуджава Н.	9, 19, 33
Ониани Б.	195
Пагава З.	83
Пачкория Е.	153
Перадзе Д.	127
Плясунова М.	43, 315
Пруидзе М.	43, 315
Рустамов Э.К.	257
Рухадзе И.	33
Рухадзе Р.	263
Саганелидзе Х.	27, 61, 241
Сакварелидзе Н.	43
Сафиханова Х.М.	325
Сирбиладзе Ц.	53
Сихарулидзе Н.	105
Сулаквелидзе Г.А.	217
Схиладзе Р.А.	217
Таварткиладзе А.	1, 349
Тавдишвили О.	341
Татишвили Н.	53

ეროვნული ბიბლიოთეკა

შაქარიშვილი რ.	83	Shavidze N.	251	Тевзадзе Л.	153
შეროზია მ.	241	Sherozia M.	241	Тушишвили М.	143
შეშაბერიძე ე.	61	Sheshaberidze E.	61	Узнадзе Н.	95, 115
შიოშვილი ლ.	335	Shioshvili L.	335	Хабурзания М.	83
ჩერქეზიშვილი ნ.	69	Sikharulidze N.	105	Цагарели С.	341
ჩიბალაშვილი ნ.	143	Sirbiladze Ts.	53	Цакадзе Л.	305
ჩიგოგიძე ე.	217	Skhiladze R.	217	Цверава Д.	209
ჩიგოგიძე ნ.	217	Sulakvelidze G.	217	Цверава М.	209
ჩიქობავა ნ.	95	Tatishvili N.	53	Цивцивадзе Т.	217
ცაგარელი ს.	341	Tavartkiladze A.	1, 349	Цилосани Н.	43
წაქაძე ლ.	305	Tavdishvili O.	341	Черкезишвили Н.	69
წვერავა (უმცრ.) დ.	209	Tevzadze L.	153	Чибалашвили Н.	143
წვერავა მ.	209	Tsagareli S.	341	Чигогидзе Е.	217
წიკწივაძე თ.	217	Tsakadze L.	305	Чигогидзе Н.	217
წილოსანი ნ.	43	Tsilosani N.	43	Чикобава Н.	95
ჭკადუა გ.	309, 335	Tsivtsivadze T.	217	Чкадуа Г.	309, 335
ხაბურზანია მ.	83	Tsverava D.	209	Шавидзе Н.	251
ძაგნიძე მ.	91	Tsverava M.	209	Шагидзе С.	33
ჯავაშვილი ლ.	9, 19	Tushishvili M.	143	Шакаришвили Р.	83
ჯანგავაძე მ.	153	Uznadze N.	95, 115	Шанидзе М.	227
ჯარიაშვილი თ.	305, 309, 335	Vashakidze E.	153, 283, 289	Шарикадзе В.	233
ჯინჭარაძე დ.	69	Zaldastanishvili J.	295	Шерозия М.	241
ძნელაშვილი ნ.	349	Zirakashvili M.	53	Шешаберидзе Э.	61
ძნელაძე ს.	305	Zodelava M.	161	Шиошвили Л.	335

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ჟურნალი **"საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია"** ბეჭდავს ექსპერიმენტული ბიოლოგიის, ადამიანისა და ცხოველთა ფიზიოლოგიისა და მედიცინის პროფილის ორიგინალურ სამეცნიერო წერილებს. მიმოხილვითი ხასიათის წერილები იბეჭდება მხოლოდ სარედაქციო კოლეგიის დაკვეთით.

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა). სამივე რეზიუმე მკაცრად ერთი შინაარსიის უნდა იყოს. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორებს და დაწესებულებას, რომელშიც შესრულებულია ნაშრომი, რეზიუმეში ლაკონურად უნდა იყოს ასახული შრომის მიზანი, მეთოდიკა, მიღებული შედეგები და დასკვნა. თითოეულ წერილს ძირითადი ტექსტის ენაზე უნდა დაერთოს 4-6 ე.წ. საკვანძო სიტყვა.

წერილის მოცულობა, რეზიუმეების და ილუსტრაციების ჩათვლით არ უნდა იყოს A4 ფორმატის 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. უფრო დიდი მოცულობის წერილის ბეჭდვა საჭიროებს რედკოლეგიის სპეციალური თანხმობის მიღებას. წერილის გაფორმება ხდება სტანდარტული რუბრიკაციით: შესავალი, კვლევის მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ეს უკანასკნელი პირველი ავტორების გვარების მიხედვით ანბანით უნდა იყოს დალაგებული და შესაბამისად დანომრილი (ჯერ ქართული, შემდეგ რუსული და ბოლოს ლათინურენოვანი). ტექსტში ციტირებული ლიტერატურა მითითებული უნდა იყოს შესაბამისი ნომრებით, კვადრატულ ფრჩხილებში. ლიტერატურის სიაში უნდა იყოს მითითებული: ავტორები, (გვარები, ინიციალები), ჟურნალის (წიგნის) სახელწოდება, წელი, ტომი, ნომერი და პირველი და ბოლო გვერდები. წიგნის ციტირების შემთხვევაში აუცილებელია ქალაქისა და გამომცემლობის მითითება (მაგ.: თბილისი, მეცნიერება). შრომათა კრებულის შემთხვევაში საჭიროა რედაქტორის (რედაქტორების) ინიციალების და გვარების მითითება.

გამოსაქვეყნებელი წერილი რედაქციაში წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ამობეჭდილი (2 ეგზ.), ისე ელექტრონული ვერსიით – კომპაქტ-დისკზე (აკრეფილი MS Word-ში). ტექსტის ასაკრეფად გამოიყენება 12 ზომის ფონტები. ქართული ტექსტისთვის გამოიყენება **AcadNusx** და **AcadMtavr**, რუსული და ინგლისური ტექსტებისთვის – **Times New Roman**. სტრიქონთაშორის ინტერვალი – 1,5; ველები: მარცხნივ 3 სმ, ზევით და ქვევით 2,5 სმ, მარჯვნივ – 1,5 სმ). შავ-თეთრი გრაფიკები წარმოდგენილი უნდა იყოს **MS Excel**-ის ფაილით, სხვა შავ-თეთრი სურათები jpg-ფაილის სახით, დასაშვებია აგრეთვე მკაფიო შავ-თეთრი ორიგინალების (ნახატების ან ნახატების) სახითაც (არა-ელექტრონული). ფერადი სურათები ჟურნალში არ იბეჭდება.

წერილის ელექტრონული ვერსია ცალკე ფაილების სახით უნდა შეიცავდეს ტექსტს, ცხრილებს და სურათებს. ფაილების და/ან ფოლდერის სახელწოდება უნდა იწყებოდეს წერილის პირველი ავტორის გვარით. ილუსტრაციების და ცხრილების ადგილი უნდა მიეთითოს ისრით ამობეჭდილი ვერსიის შესაბამისი გვერდის ველზე, მათი ჩაკაბადონება ტექსტში დაუშვებელია. სურათების წარწერები ცალკე გვერდზე უნდა იყოს აკრეფილი.

წერილი ხელმოწერილი უნდა იყოს ყველა ავტორის მიერ. ბოლო გვერდზე მითითებული უნდა იყოს საკორესპონდენტო ავტორის ტელეფონი და ელექტრონული ფოსტის მისამართი. აუცილებელია წამყვან ავტორთა დაწესებულების ადმინისტრაციის წარდგინება.

ჟურნალში წერილის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯით ხორციელდება.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

რედკოლეგიაში წარმოდგენილი წერილი სარეცენზიოდ იგზავნება ორ ანონიმურ რეცენზენტთან. რეცენზენტთა აზრში პრინციპული სხვაობის შემთხვევაში წერილი დამატებით რეცენზირებაზე გადაეცემა სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ შესაბამის წევრს, რომლის აზრი გადამწყვეტია.

გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

რედაქციაში წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, დღის 12 სთ-დან 15 სთ-მდე თბილისის სამედიცინო აკადემიაში (ქეთევან წამებულის გამზ., 51ა, ოთახი 304, დოდო სოხაძე (599-298-348, 2-477-435) ან სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრში, ლ. გოთუას ქ., 14, პროფ. გ. ბექაია (599-587-027), ან პროფ. ნ. მითაგვარია (599-304-104).

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал **"Известия Национальной Академии наук Грузии, биомедицинская серия"** печатает оригинальные статьи в области экспериментальной биологии, физиологии человека и животных и медицины. Статьи обзорного характера печатаются только по заказу редколлегии.

Статьи принимаются на грузинском, русском или английском языках. В любом случае, независимо от языка статьи, к ней должны быть приложены резюме (объемом не более 250 слов) на всех трех языках. Содержание всех резюме должно быть строго одинаковым и состоять из заголовка, авторов, учреждения, где выполнена работа и лаконично изложенных – введения, цели работы, методики, основных результатов и заключения. В конце резюме, изложенного на языке текста статьи, приводятся 4-6 ключевых слов.

Объем статьи, с учетом всех резюме и иллюстративного материала должен быть не менее 5 и не более 12 страниц (формат А4). Для печатания статьи большего объема требуется специальное согласие редколлегии. Статья оформляется согласно стандартной рубрикации: введение, цель исследования, материал и методы, результаты, обсуждение и список литературы, который составляется по алфавиту (по фамилиям первых авторов) и нумеруется. Последовательность должна быть такой – сперва грузинские источники, а затем русские и латыноязычные. Ссылки на использованную литературу в тексте указываются соответствующими номерами в квадратных скобках. В списке литературы должны быть указаны: авторы (фамилии и инициалы), наименование журнала (книги), год издания, том, номер и номера первой и последней страниц. В случае книги, необходимо указать город и название издательства. а сборника трудов – следует также указать фамилии и инициалы редакторов.

Статья в редколлегию представляется как в распечатанном (2 экз.) виде, так и в виде электронной версии на компакт-диске (должна быть набрана в формате MS Word). Для грузинского текста необходимо использовать шрифты **AcadNusx** и **AcadMtavr**, а для русских и латыноязычных текстов – **Times New Roman** (размер 12 pt). Межстрочный интервал – 1,5, поля: слева 3,0 см, сверху и снизу 2,5 см, справа – 1,5 см. Черно-белые графики должны быть представлены в виде файлов формата **MS Excel**, другие черно-белые рисунки можно представлять и в виде оригиналов (неэлектронная версия). Цветные иллюстрации в журнале не печатаются. Текст, таблицы и графики в электронной версии статьи должны быть записаны на компакт-диске (CD) в виде отдельных файлов. Наименования файлов и/или папок должны начинаться с фамилии первого автора. На CD диске не должно быть данных, не относящихся к материалам статьи. Диски авторам не возвращаются. Места размещения иллюстраций и таблиц должны быть указаны в тексте статьи. Подписи к рисункам набираются на отдельной странице.

Статья должна быть подписана всеми авторами. На последней странице указывается номер телефона и адрес эл.почты одного из ведущих авторов. К статье должно быть приложено направление от администрации учреждения, в котором выполнена работа.

Печатание статьи в журнале осуществляется за счет ее авторов.

Редколлегия направляет рукопись статьи на рецензирование обычно двум анонимным рецензентам. В случае разногласия во мнениях рецензентов, мнение одного из членов Редакционного Совета, специалиста соответствущей области, будет решающим.

Русское резюме опубликанной статьи печатается в соответствующей серии реферативного журнала России.

Сдавать статьи в редакционный совет можно ежедневно, кроме субботы и воскресенья с 12 до 15 часов по адресу: Тбилисская медицинская академия (пр. Кетеван Цамебули 51а, комн. 304, Додо Сохадзе (599-298-348, 2-477-435) или в Научно-исследовательском центре наук о жизни, ул. Готуа, 14, проф. Г. Бекая (599-587-027) или проф. Н. Митагвария (599-304-104).

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Journal **"Proceedings of the National Academy of Sciences of Georgia, Biomedical Series"** is committed to the publishing of original findings in the fields of experimental biology, human and animal physiology and medicine. Review articles are printed only on request of the editorial board.

Manuscripts should be submitted in Georgian, Russian or English languages. In any case, regardless of the language of the manuscript, it must be accompanied by the Abstracts (not more than 250 words) written in all the three languages. The content of the Abstracts should be strictly identical and consist of a title, authors, institution where the study has been done and briefly – the introduction, objectives, methods, results, conclusion and 4-6 key words.

The total volume of manuscript including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references and figure legends, should be not less than 5 and not more than 12 pages (A4 format). For the printing of articles more than 12 pages, special consent of the Editorial Board is required. In the list of references, papers should be numbered and given in alphabetical order according to the surname of the first author. Sequence of references should be the next – first Georgian sources, and then Russian and in Latin characters.

References should be cited in the text by the corresponding numbers given in square brackets. The reference list must include: authors (surname and initials), name of the journal (the book), year of publication, volume, number and first and last pages. In the case of books, you must specify the name of the city and publisher, proceedings – should also provide the names and initials of editors.

A manuscript must be submitted as a hard copy (2 copies.) and in the form of an electronic version on CD-ROM (typed in MS Word format). For Georgian text please use the **AcadNusx** and **AcadMtavr** fonts, and for Russian and English texts – **Times New Roman** (font size – 12). Line spacing – 1.5, margins: left – 3 cm, top and bottom – 2.5 cm, right – 1.5 cm. Black and white graphics should be submitted in **MS Excel** format, the other black and white drawings can be submitted in the form of jpg-files. Color illustrations in the journal are not printed. The names of files and /or folders should begin with the first author's surname. Placements of illustrations and tables in the text should be indicated by arrows in the margins of hard copy. Figure legends must be typed on a separate page.

Manuscript must be signed by all authors. The phone number and e-mail of the corresponding author should be indicated on the last page of manuscript.

Printing of article in the journal is provided at the expense of its authors.

The Editorial Board will select anonymous reviewers for the manuscript. Typically, two independent reviewers will evaluate each paper. If a consensus is not reached, a third opinion (one of the member of Editorial Council) may be sought.

Russian Abstract of the published article will be printed in the appropriate series of the Abstract Bulletin of Russia.

The manuscripts must be submitted to the offices of Editorial Board daily, except Saturdays and Sundays from 12 to 15 hours at the following addresses: Tbilisi Medical Academy (Ketevan Tsamebuli Av., 51a, room 304, Dodo Sokhadze. Tel.: 2-477-435; 599-298-348 (mob.) or Life Science Research Center (L. Gotua St., 14), Prof. Guram Bekaya (599-587-027) or Prof. Nodar Mitagvaria (599-304-104).