



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

საქართველო

784-8  
2013

# BIOMEDICAL SERIES

# ბიომედიცინის სერია

# БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ

*მაისი - აგვისტო*  
*Май - Август*  
*May - August*

2013 № 3-4 **39**

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

**BIOMEDICAL SERIES**

**ბიომედიცინის სერია**

**БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ**

**2013 № 3-4**

ტომი  
TOM  
VOL.

**39**

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi  
2013

## სარედაქციო კოლეგია

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

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

## სარედაქციო საბჭო

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

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბდონება: ა. სურმავა

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

<i>М. Митагвария</i>	(гл. редактор)
<i>Ф. Тодуа</i>	(зам. гл. редактора)
<i>Г. Бекая</i>	(зам. гл. редактора)
<i>Дж.И. Бичер (США)</i>	(зам. гл. редактора)
<i>А. Сурмава</i>	(уч. секретарь)
<i>Н. Гонгадзе</i>	<i>Д. Микеладзе</i>
<i>М. Кокая (Швеция)</i>	<i>Д. Надарейшвили</i>
<i>Б. Корсантия</i>	<i>Р. Шакаришвили</i>
<i>И. Лазришвили</i>	

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

## 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*      *D. Mikeladze*  
*M. Kokaia (Sweden)*      *D. Nadareishvili*  
*B. Korsantia*      *R. Shakarishvili*  
*I. Lazrishvili*

## ADVISORY BOARD

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

Proof-reader: *D. Sokhadze*

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

**ზიგნარსო**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

ГИСТОПАТОЛОГИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ САЗАНА НА РАННИХ ЭТАПАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЫРОЙ НЕФТИ МЕСТОРОЖДЕНИЯ “НЕФТЯНЫЕ КАМНИ”

С.Л. Абдулкеримова, Э.К. Рустамов, Р.Ю. Касимов

საზანის კუნთოვანი ქსოვილის ჰისტოპათოლოგია „ნავთობიანი ქვების“  
საბადოდან აღებულ ნედლი ნავთობით მოქმედების ადრულ ეტაპებზე

ს. აბდულქერიმოვა, ე. რუსტამოვი, რ. კასიმოვი

HISTOPATHOLOGY OF MUSCLE TISSUE OF COMMON CARP AT THE EARLY TERMS OF CRUDE OIL FROM THE “OIL ROCKS” DEPOSIT

S.L. Abdulkerimova, E.K. Rustamov, R.Y. Kasimov..... 83

მიასტენოით გართულებული თიმომების დიაგნოსტიკისა და  
ძირუბრებული მკურნალობის თავისებურებები

რ. გაგუა, ფ. თოდუა, ვ. კუჭავა, ლ. გზირიშვილი, გ. წივცივაძე, მ. ვაშაკიძე

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ОСЛОЖНЕННЫХ МИАСТЕНИЙ ТИМОМ СРЕДОСТЕНИЯ

Р.О. Гагва, Ф.И. Тодуа, В.О. Кучава, Л.М. Гзиршвили, Г.Д. Цивцивадзе, М.Ш. Вашакидзе

PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF  
MEDIASTINAL THYOMAS COMPLICATED BY MYASTHENIA

R.O. Gagva, F.I. Todua, V.O. Kuchava, L.M. Gzirishvili, G.D. Tsivtsivadze,  
M. Sh. Vashakidze ..... 89

მანგანუმის ძლორით ხანმოკლე ინტოქსიკაციის გავლენა

ფეადრობითი და მამრობითი სქესის ახალგაზრდა ვირთაგვების ქცევაზე

ი. ლაზრიშვილი, თ. ბიკაშვილი, ა. შუკაკიძე, ნ. ჩხარტიშვილი, ნ. მითაგვარია

ВЛИЯНИЕ КРАТКОСРОЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИСТЫМ МАРГАНЦЕМ  
НА ПОВЕДЕНИЕ МОЛОДЫХ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

И. Лазришвили, Т. Бикашвили, А. Шукакидзе, Н. Чхартишвили, Н. Митагвария

EFFECT OF SHORT-TERM INTOXICATION BY MANGANESE CHLORIDE ON THE  
BEHAVIOR OF YOUNG MALE AND FEMALE RATS

I.L. Lazrishvili, T.Z. Bikashvili, A.A. Shukakidze, N.N. Chkhartishvili, N.P. Mitagvaria ..... 101



**II**

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕНОМЕНА ГОРМЕЗИСА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ У КРЫС**

Н. Митагвария, Л. Гумберидзе, Л. Давლიანიძე, М. Девдариანი, И. Квачакидзе, М. Небиеридзе, Н. Сихарулидзе

**ოქსიდაციური სტრესთან დაკავშირებული პორმეზისის ფენომენის ქცევითი გამოვლენა ვირთაგვებში**

ნ. მითაგვარია, ლ. გუმბერითე, ლ. დავლიანიძე, ი. ქვანაკითე, მ. ნებერითე, ნ. სიხარულიძე

**THE BEHAVIORAL MANIFESTATIONS OF THE PHENOMENON OF HORMESIS, ASSOCIATED WITH AN OXIDATIVE STRESS IN RATS**

N. Mitagvaria, L. Gumberidze, L. Davlianidze, I. Kvachakidze, M. Nebieridze, N. Sikharulidze .....

113

**INFLUENCE OF SERIAL ELECTRICAL STIMULATIONS OF DORSAL AND LATERAL HYPOTHALAMIC OREXIN-CONTAINING NEURONS ON THE REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE (SWC) RECOVERY FROM EXPERIMENTAL COMATOSE STATE AND ANESTHESIA-INDUCED DEEP SLEEP**

N. Nachkebia, O. Mchedlidze, E. Chkhartishvili, E. Chijavadze, Sh. Dzadzamia, M. Babilodze, N. Maglakelidze, V. Tsomaia

**ლორსალური და ლატერალური ჰიპოთალამუსის ორემსინის ნეირონების სერიული ელექტრული ბაღიზიანების გავლენა ძილის პორმეოსტაზის რეგულაციაზე და ძილ-ღვიძილის ციკლის აღდგენის სინქაროზე მძაპერიმენტული კომური მდგომარეობის და ღრმა ნარკოზული ძილის ღრის**

ნ. ნაჭეებია, ო. მჭედლიძე, ე. ჩხარტიშვილი, ე. ჩიჯავაძე, შ. ძაძამია, მ. ბაბილოძე, ნ. მაღლაკელიძე, ვ. ცომაია

**ВЛИЯНИЕ СЕРИЙНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ОРЕКСИН-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ ДОРСАЛЬНОГО И ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА НА РЕГУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАЗА СНА И СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ-СОН ВО ВРЕМЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОМАТОЗНОГО СОСТОЯНИЯ И ГЛУБОКОГО СНА ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ**

Н.Г. Начкебия, О.М. Мчедлидзе, Е.В. Чхартишвили, Э.О. Чиджавадзе, Ш.Ш. Дзadzamia, М.Р. Бабилодзе, Н.Т. Маглакелидзе, В.М. Цомаия .....

125

**ღრძილში გუპივაკაინის ლოკალური ინექციით გამოწვეული სისხლის მიმოქცევის ცვლილებების ანალიზი (მძაპერიმენტული კვლევა ვირთაგვებში)**

მ. პლიასუნოვა, ზ. გერსამია, ი. კვაჯაძე, ვლ. მესხიშვილი, გ. ბეკაია

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ МЕСТНОГО КРОВОТОКА В ДЕСНЕ, ВЫЗВАННЫХ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ БУПИВАКАИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)**

М. Плясунова, З. Герсамия, И. Квачадзе, В. Месхишвили, Г. Бекая

**ANALYSIS OF CHANGES IN GINGIVAL BLOOD FLOW CAUSED BY LOCAL INJECTION OF BUPIVACAINE (EXPERIMENTAL STUDY IN RATS)**

M. Plyasunova, Z. Gersamia, I. Kvachadze, V. Meskhishvili, G. Bekaya.....

135

**ორსულობა: კიპერაბზნეპული ტვიონის დაცვა თუ რისკ-ფაქტორი?**

ნ.ტ. სამსეიშვილი, ი.გ. ბილანიშვილი, მ.გ. ბარბაქაძე, ა.გ. სურმავა,  
ნ.ა. ხიზანიშვილი, ზ.ი. ნანობაშვილი

**БЕРЕМЕННОСТЬ: ЗАЩИТА ИЛИ РИСК-ФАКТОР ГИПЕРАКТИВНОГО МОЗГА?**

Н.Т. Самсеишвили, И.Г. Биланишвили, М.Г. Барбакадзе, А.Г. Сурмава,  
Н.А. Хизанишвили, З.И. Нанобашвили

**PREGNANCY: PROTECTION OR RISK-FACTOR OF HYPERACTIVE BRAIN?**

N.T. Samseishvili, I.G. Bilanishvili, M.G. Barbakadze, A.G. Surmava, N.A. Khizanishvili,  
Z.I. Nanobashvili ..... 145

**ANTIAMNESIC EFFECT OF VASOPRESSIN**

Z.A. Sakvarelidze, N.G. Bukia, M.P. Butskhrikidze, M.J. Svanidze, L.I. Machavariani,  
E.S. Moniava

**ვაზოპრესინის ანტიამნეზიური მოქმედება**

ზ. საყვარელიძე, ნ. ბუკია, მ. ბუცხრიკიძე, მ. სვანიძე, ლ. მაჭავარიანი,  
ე. მონიავა

**ПРОТИВОАМНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВАЗОПРЕССИНА**

З.А. Сакварелидзе, Н.Г. Букия, М.П. Буцхрикидзе, М.Д. Сванидзе, Л.И. Мачавариани,  
Э.С. Мониава ..... 153

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ**

В.А. Кипиани, Т.Г. Петриашвили, Т.В. Саникидзе, Н.С. Павлиашвили, Нина  
В. Кипиани, М.Л. Топуридзе, Нана В. Кипиани, Р.М. Шенгелия

**სისხლის და სისხლძარღვის კედლის რედოქს-სტატუსის ასაკობრივი ცვლილებები**

ვ. ყიფიანი, თ. პეტრიაშვილი, თ. სანიკიძე, ნ. პავლიაშვილი, ნინო ყიფიანი,  
მ. თოფურიძე, ნანა ყიფიანი, რ. შენგელია

**AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD REDOX-STATUS AND BLOOD VESSELS**

V.A. Kipiani, T.G. Petriashvili, T.V. Sanikidze, N.S. Pavliashvili, Nino V. Kipiani,  
M.L. Topuridze, Nana V. Kipiani, R.M. Shengelia ..... 161

**პაროდონტის დენტროშტაის და ბანლემის მემანეზიზმი მონაწილე**

**პირითადი ფაქტორები და მათი ურთიერთქმედება**

ნანა ყიფიანი, ნ. მოსემღვლიშვილი, მ. ივერიელი, ნინო ყიფიანი,  
მ. ნამორაძე, მ. თოფურიძე, ჯ. კუჭუხიძე, ს. ჯაფარიძე

**ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕХАНИЗМЕ ДЕСТРУКЦИИ И ИСТОЩЕНИЯ ПАРОДОНТА**

Нана В. Кипиани, Н. Мосемгвдlishvili, М. Ивериели, Нино В. Кипиани,  
М.Ш. Наморадзе, М.Л. Топуридзе, Ж. Кучухидзе, С.А. Джапаридзе

**MAJOR FACTORS INVOLVED IN PERIODONTAL DESTRUCTION AND THE WASTING MECHANISM, THEIR INTERACTION**

Nana Kipiani, N. Mosemghvdlishvili, M. Iverieli, Nino Kipiani, M. Namoradze,  
M. Topuridze, J. Kutchukhidze, S. Japaridze ..... 169



#### IV

ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის დამოკიდებულება  
სპორტსმენის ასაკზე, კვალიფიკაციასა და სპეციალიზაციაზე

კ. ხვედელიძე, მ. მნათობიშვილი

ЗАВИСИМОСТЬ МАКСИМАЛЬНОЙ СКОРОСТИ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ДВИЖЕНИЙ  
ОТ ВОЗРАСТА, КВАЛИФИКАЦИИ И СПЕЦИАЛИЗАЦИИ СПОРТСМЕНА

К. Хведелидзе, М. Мнатобிшვილი

DEPENDENCE OF THE MAXIMUM SPEED OF ELEMENTARY MOVEMENTS ON  
THE AGE, QUALIFICATION AND SPECIALIZATION OF SPORTSMEN

K. Khvedelidze, M. Mnatobishvili..... 177

რესპირატორული სისტემის მაჩვენებლები სხვადასხვა კვალიფიკაციის  
მოკრივეებში საფეხურებრივად მზარდი დატვირთვის დროს

კ. ხვედელიძე, მ. მნათობიშვილი

ПОКАЗАТЕЛИ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОКСЕРОВ РАЗНОЙ  
КВАЛИФИКАЦИИ ПРИ ПОЭТАПНО РАСТУЩЕЙ НАГРУЗКЕ

К. Хведелидзе, М. Мнатобიшვილი

THE INDICES OF RESPIRATORY SYSTEM IN BOXERS HAVING DIFFERENT  
QUALIFICATION AT GRADUALLY INCREASING LOADING

K. Khvedelidze, M. Mnatobishvili..... 183

ИММУНОМОДУЛЯТОРНАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ПРЕПАРАТОВ ФЕНОВИНА И УНА ДЕ ГАТО

Л. Джашаи, Н. Гогобашვილი, Т. Саникидзе

ფენოვინისა და უნა დე გატოს იმუნომოდულირებელი და  
ანტიოქსიდანტური აქტიურობა

ლ. ჯაში, ნ. გოგებაშვილი, თ. სანიკიძე

IMMUNOMODULATORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PHENOVIN AND  
UNA DE GATO

L. Jashi, N. Gogebashvili, T. Sanikidze..... 189

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## ГИСТОПАТОЛОГИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ САЗАНА НА РАННИХ ЭТАПАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЫРОЙ НЕФТИ МЕСТОРОЖДЕНИЯ “НЕФТЯНЫЕ КАМНИ”

*С.Л. Абдулкеримова, Э.К. Рустамов, Р.Ю. Касимов*

Институт физиологии НАН Азербайджана, Баку

В работе представлены результаты исследования влияния сырой нефти с месторождения (м/р) “Нефтяные Камни” при концентрации 100 и 500 мг/л на мышечную ткань сазана в 1, 3, 6, 24, 48, 72 и 96-е часы воздействия. Выявлены следующие гистологические изменения: отрыв сарколеммы, расширение миоцента, расщепление, расслоение и разрывы мышечной ткани, извилистый ход миофибрилл, кровоизлияния, межволоконные отёки, лизис, замещение мышечного волокна соединительной тканью, некротические изменения. Было установлено, что токсическое влияние сырой нефти на мышечную ткань рыб проявляется уже с первого часа её воздействия.

**Ключевые слова:** сазан, мышечная ткань, сырая нефть, гистопатологические изменения

### ВВЕДЕНИЕ

Нефть и нефтепродукты являются основными загрязняющими веществами Мирового океана. Способность нефти аккумулировать в себе такие поллютанты, как тяжёлые металлы и пестициды резко увеличивает риск загрязнения водной среды [2,9]. Загрязнение мировой акватория, в первую очередь, сказывается на жизнеспособность представителей ихтиофауны, вызывая ряд серьёзных нарушений в морфофункциональной организации их органов и тканей [8]. Мышечная ткань рыб, находящаяся в тесной связи с нервной, кровеносной системами, а также с окружающей водной средой, является удобной моделью для изучения характера и последствий загрязнения [5]. Так, гистологические сдвиги, имеющие место в мышечной ткани рыб, могут служить биомаркерами при определении качества водной среды. Исследованию патоморфологических изменений мышечной ткани при воздействии сырой нефти было посвящено ряд работ [1, 4, 5, 7, 10, 11]. Вместе с тем, следует отметить, что гистопатология мышечной ткани на ранних сроках воздействия сырой нефти на рыб мало изучена.

Целью настоящей работы было изучение гистологических сдвигов мышечной ткани сазана (*Suigrinus carpio* L.) в начальные часы и сутки воздействия сырой нефти.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Исследование проводилось на 84-х особях 6-ти месячных сазанов, длиной 9-14 см и весом 30-65 г. После 2-х недельного периода адаптации, все рыбы были разделены на контрольные и экспериментальные группы, после чего были переведены в аэрируемые ванны, объемом воды 40 литров. Температура воды в ваннах составляла 18-20°C. Экспериментальные рыбы, в свою очередь, были разделены на две группы. В ванны, где содержалась одна из групп экспериментальных рыб, добавлялась сырая нефть с м/р “Нефтяные Камни” концентрацией 100 мг/л, а в ванны с другой группой рыб добавлялась сырая нефть концентрацией 500 мг/л. Контрольные рыбы содержались в чистой воде. Взятие материала проводилось через 1, 3, 6, 24, 48, 72 и 96 часов после добавления нефти. Для проведения гистологического анализа образцы мышечной ткани брали с левой стороны спинной части рыб. В указанные промежутки времени брали по 5 особей из каждой группы. Взятые образцы фиксировались в нейтральном забуферированном 4%-м формалине. Обезвоживание ткани проводилось по общепринятой методике: в спиртах возрастающей концентрации и хлороформе, с последующей заливкой их в парафин. Срезы толщиной 7 мкм резались на микротоме LEICA RM 2245 и окрашивались гематоксилином и эозином, с последующим заключением в канадский бальзам. Полученные таким образом препараты изучались под микроскопом NU-2 Carl Zeiss, Jena. Фотографирование производилось при помощи камеры Canon G-9.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мышечная ткань, взятая у контрольной группы, была без каких-либо ярко выраженных патологий. На продольных срезах мышечные волокна были расположены параллельно друг другу, покрыты тонкой сарколеммой, поперечная исчерченность была хорошо выражена.

У рыб экспериментальной группы сырая нефть концентрацией 100 мг/л к первому часу воздействия вызывает отдельные отрывы сарколеммы мышечных волокон и их незначительное расщепление. В целом, ткань сохраняет нормальную структуру. К третьему часу воздействия наблюдается расширение миосепт, расщепление мышечного волокна, а также эпизодические их разрывы. На шестой час воздействия отмечается расщепление и расслоение мышечного волокна, извилистый ход миофибрилл и увеличение расстояния между миофибриллами. К началу вторых суток (24 ч), при сохранении поперечной исчерченности было обнаружено проникновение форменных элементов крови под сарколемму, местами истончение миофибрилл, разрывы мышечного волокна учащаются. На 48 ч воздействия отмечается извилистый ход миофибрилл, изломы и разрывы миофибрилл, разволокнение мышечного волокна, в межволоконных пространствах обнаружены липидные включения. К концу третьих суток (72 ч) наблюдается различная толщина миофибрилл по ходу волокна, в основном, мышечные волокна истончены, по периферии миофибриллярных полей образуются оптические пустоты, отмечаются фокальные некротические изменения. Частота встречаемости

форменных элементов крови увеличивается как и частота выпадений отдельных волокон. На 96 ч воздействия наблюдаются отёки и кровоизлияния, эндомиоциты и перимиоциты утолщены. Отмечается лизис мышечных волокон и замещение их соединительной тканью.

При воздействии сырой нефти, при концентрации 500 мг/л к первому часу воздействия обнаружены отрывы сарколеммы мышечного волокна, расщепление и расслоение мышечного волокна в межволоконном пространстве, встречаются форменные элементы крови. На третий час воздействия отмечается извилистый ход миофибрилл, разрывы мышечных волокон и расширение миоцента. К шестому часу воздействия наблюдается проникновение форменных элементов крови под сарколемму, частота встречаемости расщепления миофибрилл увеличена, иногда встречаются истонченные волокна. На 24 ч воздействия отмечаются разволокнение и разрывы мышечных волокон. Поперечная исчерченность в местах поражения отсутствует. К началу третьих суток (48 ч) был отмечен извилистый ход миофибрилл, часто встречаются разрывы и расслоения волокон, изредка — лизис и некротические фокусы. К 72 ч воздействия наблюдается прерывистый ход миофибрилл, их истончение, лизис и замещение мышечного волокна соединительной тканью. Также отмечаются кровоизлияния, наличие гемосидерина и отёки. На 96 ч воздействия обнаруживается дегенерация и деформация мышечной ткани, усиливается образование оптических пустот и частота встречаемости форменных элементов крови, мышечные волокна сильно истончены и укорочены, часто встречаются лизис и некротические фокусы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение воздействия сырой нефти с м/р “Нефтяные Камни” при её концентрации 100 и 500 мг/л на мышечную ткань сазана в первые часы (1, 3, 6 ч) экспозиции выявило следующие патологии: отрывы сарколеммы мышечных волокон, расширение миоцента, расщепление, расслоение и разрывы мышечной ткани, извилистый ход миофибрилл и увеличение расстояния между ними.

Дальнейшее воздействие сырой нефти на мышечную ткань (24, 48, 72 и 96-е часы) вызывает кровоизлияния в них и наличие гемосидерина, межволоконные отёки, лизис, замещение мышечного волокна соединительной тканью и некротические изменения.

Схожие сдвиги в мышечной ткани отмечаются в исследованиях других авторов по влиянию нефти и нефтепродуктов на данную ткань. Так, в мышечной ткани у бычка песочника (*Neogobius fluviatilis*) и у каспийской атерины (*Atherina moschoni caspia*), выловленных из Кура-Каспийского региона, в местах преобладания нефтяного загрязнения, обнаружены нарушение целостности мышечного волокна, разволокнение и лизис мышечных волокон, образование дендрита на концевых участках мышечных волокон и инфильтрация форменных элементов крови в межволоконное пространство [4]. Аналогичные изменения в мышечной ткани были получены и при их гистологическом изучении у ряда осетровых. Так, у осетра (*Acipenser gueldenstaedti*), белуги (*Huso huso*) и севрюги (*Acipenser stellatus*), выловленных из различных участков Каспийского моря, загрязнённых

нефтепродуктами, были выявлены расслоение мышц, перегибы и разрывы волокон, вакуольная дистрофия саркоплазмы, замещение мышечной ткани на липидные и соединительнотканые включения с потерей поперечной исчерченности в местах поразения, атрофия и деструкция мышечных волокон [1].

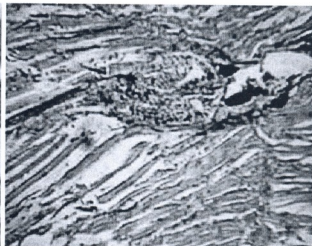
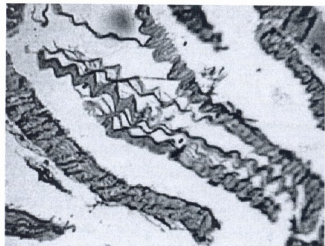


Рис.1. Разволокнение и извилистый ход миофибрилл (x 312,5)

Рис.2. Кровоизлияния и наличие гемосидерина (x 125)

В другой работе, проведённой на каспийских осетровых, было показано, что влияние нефти и нефтепродуктов приводит к исчезновению характерной исчерченности в структуре мышц, разволокнению мышечных пучков и к фрагментации мышечных фибрилл [6]. Частичное разволокнение, полиморфизм мышечных волокон, изменения тинкториальных свойств, небольшие участки некроза отдельных мышечных волокон наблюдаются также в мышечной ткани двухлеток карпа при воздействии сублетальной концентрации (150 мг/л) сырой каспийской нефти в течение 10 суток. При увеличении времени воздействия до 20 суток в мышечной ткани этих рыб происходит нарушение тинкториальных свойств и полиморфизм крупных участков мышечной ткани, распад некоторых волокон на отдельные фрагменты, некротические изменения. На 30-е сутки воздействия отмечались отеки и выраженный некроз мышечных волокон [3]. Морфологические изменения также происходят и при действии нефтепродуктов. В частности, при воздействии 2 частей моторного масла и 1 части дизельного топлива концентрацией 0,096 мг/л, в структуре мышц молоди сибирского осетра происходит расщепление мышечного волокна, лизис миофибрилл с исчезновением сарколеммы [7].

Нарушения, связанные с изменениями в мышечной ткани под воздействием поллютантов, по мнению разных авторов, имеют различную природу. Так, по мнению Патнаик и др. [10], изменения в мышечной ткани на начальных этапах воздействия поллютантов связаны с гиперактивностью и возбудимостью у животных. При этом наблюдается большой выброс молочной кислоты, что вызывает целый ряд последовательных изменений в данной ткани. В другом исследовании патологические сдвиги в мышечной ткани обосновывают непосредственным действием загрязнителя на исследуемую ткань [11].

Таким образом, изменения, имеющие место в мышечной ткани у исследованных сазанов, начинаются уже в первые часы воздействия нефти. Анализ собственных и литературных данных позволяет предположить, что наблюдаемые сдвиги связаны с резким изменением физиологического статуса организма рыб при попадании его в условия загрязнённой среды.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Алтуфьев Ю.В., Романов А.А., Шевелёва Н.Н.* Вопросы ихтиологии, 1992, 32, 2, 157- 171.
2. *Воробьев Д.С.* Извест. Томского политех. универ., 2006, 309, 3, 42-45.
3. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. М., Медицина, 1981, ч.1, гл. 5, с. 204-216.
4. *Джосерт С.Р.* Естественные и технические науки, 2010, 3, 98-102.
5. *Евгеньева Т.П.* Гистофизиология мышечной ткани рыб. М.: 2004, 153 с.
6. *Журавлёва Г.Ф.* Естественные науки, 2012, 2 (39), 133-138.
7. *Маврин А.С., Виноградов В.А., Еришов И.Ю., Соколов В.А., Клайн Н.П.* Материалы конф. "Вторая Всесоюз.конф. по рыбохоз. токсикол." Тез. докл., Санкт-Петербург, 1991, с. 20-21.
8. *Моисеенко Т.И., Галиев С.Н., Петухова Г.А., Елифанов А.В., Селюков А.Г.* Вестник Тюменского ГУ, 2010, 7, 21-40.
9. *Шамраев А.В., Шорина Т.С.* Вестник ОГУ, 2009, 6, 642-645.
10. *Patnaik B.V., Howrelia J.H., Mathews T., Selvanayagam M.* African Journ. of Biotechnology, 2011, 10(57), 12218-12223.
11. *Dhevkrishnan R., Hussain uz Zaman G.M.* Online Inter. Research Journal, 2012, 2, 9-19.

**სახანის კუნთოვანი ქსოვილის ჰისტოპათოლოგია «ნავთობიანი ჰეპზის» საბადოდან აღებულ ნედლი ნავთობით მოქმედების აღრეულ ეტაპებზე**

*ს. აბდულქერიმოვა, ე. რუსტამოვი, რ. კასიმოვი*

აზერბაიჯანის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაქო

**რეზიუმე**

ნაშრომში წარმოდგენილია 100 და 500 მგ/მლ კონცენტრაციის ნედლი ნავთობის („ნავთობიანი ჰეპზის“ საბადოდან) სახანის კუნთოვან ქსოვილზე მოქმედების კვლევის შედეგები ნავთობის მოქმედებიდან 1, 3, 6, 24, 48, 72 და 96 საათის შემდეგ. გამოვლენილია შემდეგი ჰისტოლოგიური ცვლილებები: სარკოლემის აგლეჯვა, მიოსებტების გაფართოება, კუნთოვანი ქსოვილის დაშლა, მიოფიბრილების დაკლაკენა, სისხლჩაქცევები, ბოჭკოთაშორისი შეშუპებები, ღიზისი, კუნთოვანი ქსოვილის ჩანაცვლება შემაერთებული ქსოვილით, ნეკროზული ცვლილებები. დადგენილია, რომ ნედლი ნავთობის ტოქსიკური მოქმედების შედეგები თევზების კუნთოვან ქსოვილში ვლინდება ზემოქმედების პირველივე საათიდან.

## HISTOPATHOLOGY OF MUSCLE TISSUE OF COMMON CARP AT THE EARLY TERMS OF CRUDE OIL FROM THE "OIL ROCKS" DEPOSIT

*S.L. Abdulkerimova, E.K. Rustamov, R.Y. Kasimov*

Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences

### SUMMARY

The study presents the results of investigation of the effects of crude oil from "Oil Rocks" deposit (concentration 100 and 500 mg/L) on the muscle tissue of common carp for 1, 3, 6, 24, 48, 72 and 96 hour of exposure. The following histological alterations are revealed: separation of sarcolemma, dilation of miosept, splitting, stratification and rupture of muscle fibers, curvature, hemorrhage, interfiber edema, lysis, replacement of muscle fibers by connective tissue, necrotic alterations. It is revealed that toxic effects of crude oil on the muscle tissue of fish are already observed in the first hours of exposure.

## მიასთენიით გართულებული თიმომების დიაგნოსტიკისა და ქირურგიული მკურნალობის თავისებურებები

რ. გაგუა, ფ. თოდუა, ვ. კუჭავა, ლ. გზირიშვილი, მ. წიფწივაძე, მ. გაშაკიძე

საქართველოს ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი, თბილისი;  
კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

შრომის მიზანს წარმოადგენს თიმომების დიაგნოსტიკისა და ქირურგიული მკურნალობის გაუმჯობესების გზების ძიება. ამ მიზნის მისაღწევად უკანასკნელი 10 წლის განმავლობაში, საქართველოს ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში თიმომის დიაგნოზით შესწავლილია 128 შესრულებული ოპერაციის შედეგები.

128 ავადმყოფიდან A ტიპის თიმომის დიაგნოზი დაუდგინდა 7-ს, AB - 14-ს, B1 - 52-ს, B2 - 37-ს და B3 - 18 ავადმყოფს. მიასთენია აღენიშნა 51 პაციენტს. ყველაზე ხშირად მიასთენია დაფიქსირებულია B1 (48.1%) და B2 (40.8%) თიმომების დროს, მაშინ როდესაც A და AB ტიპის დროს მიასთენია აღინიშნა 28.6%-სა და 28.5%-ში, შესაბამისად, ხოლო B3-ის - 16.7%-ში.

თიმომების დიაგნოსტიკაში წამყვანი ადგილი სპირალურ კომპიუტერულ ტომოგრაფიას უჭირავს. მეერდუკანა ჯირკვლის სიმსივნეთა მკურნალობის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია თიმომთიმექტომია, რაც ძირითადად კეთდება სტერნოტომული მიდგომით. ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის ერთ-ერთი ძირითადი წინაპირობაა ავადმყოფთა ოპტიმალური წინასაოპერაციო მომზადება, რაც ხშირ შემთხვევაში სტეროიდულ მკურნალობასა და პლაზმაფერეზს ითვალისწინებს. ოპერაციის შემდეგ მიასთენიის სრული ლიკვიდაციის ვადები 1-დან 14 თვემდე მერყეობს. მკურნალობის შორეული შედეგები დამოკიდებულია სიმსივნის პისტოლოგიურ ტიპსა და გავრცელების ხარისხზე. A და AB ტიპის I და II სტადიის თიმომების დროს რადიკალური ოპერაციის შემდეგ სიცოცხლის 5-წლიანი ხანგრძლივობა 100%-ია, III სტადიის დროს - 86%. I სტადიის B3 თიმომების დროს სიცოცხლის 5-წლიანი ხანგრძლივობა არის 95-97%, III სტადიის დროს კი არ აღემატება 38%-ს.

საკვანძო სიტყვები: თიმომა, პისტოტიპი, მიასთენია, სტერნოთორაკტომია, თიმომთიმექტომია

შესავალი და მიზნები. თიმომა - წინა შუასაყრის ორგანული სიმსივნების ყველაზე ხშირი სახეა, თუმცა ონკოლოგიურ დაავადებათა სტრუქტურაში მისი ხვედრითი წილი 1.5-2.5 % არ აღემატება [1, 3, 4, 6, 12, 13, 14].



ტერმინით “თიმომა” აღინიშნება მკერდუკანა ჯირკვლის ორგანოსპეციფიკური სიმსივნეები, რომელთა ჰისტოგენეზი მთლიანად დაკავშირებულია ორგანოს ეპითელურ სტრუქტურებთან. ლიმფოიდური კომპონენტი ჭეშმარიტი თიმომების დროს არ განიცდის სიმსივნურ ტრანსფორმაციას [5, 10, 11]. უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში მოწოდებულია თიმომების სწავდიებისა და ჰისტოტიპების მრავალრიცხოვანი კლასიფიკაცია. ყველაზე სრულყოფილად ითვლება ის კლასიფიკაცია, რომელიც ახდენს სიმსივნური უჯრედების კორელაციას თიმუსის კორტიკალური და მედულური შრის ეპითელურ უჯრედებთან და მათ თანაფარდობას ინტაქტურ ლიმფოიდურ ელემენტებთან. აღნიშნული კლასიფიკაციის მიხედვით, თიმომები იყოფა: A, AB, B1, B2, B3 ჰისტოტიპებად. ავთვისებიანობის ვექტორი მიმართულია A-დან B3-სკენ, შესაბამისად, ამავე გზით მიიმდება დაავადების პროგნოზი და სიმსივნის ინვაზიის ალბათობა [1, 2, 8, 9].

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული მორფოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით, A ტიპის ეპითელური თიმომები შედგება მედულური შრის თითისტარი ეპითელური უჯრედებისგან, მათში არის ნორმალური ლიმფური ქსოვილის ჩანართები. AB ტიპი A (ლიმფოიდური ქსოვილით ღარიბი) და B (ლიმფოიდური ქსოვილით მდიდარი) თიმომების შერეულ ვარიანტს წარმოადგენს. B1 – სტრუქტურულად ნორმალური თიმუსის ქსოვილის მსგავსია და ცნობილია, როგორც ლიმფოციტებით მდიდარი ან ლიმფოციტური თიმომა. სიმსივნური კომპონენტი უპირატესად წარმოდგენილია კორტიკალური ეპითელით. B2-ტიპის მორფოლოგიური სტრუქტურა ძირითადად წარმოდგენილია კორტიკალური ეპითელური ქსოვილით, რომელშიც გაბნეულია არასიმსივნური ლიმფოიდური ქსოვილი. B3 – მორფოლოგიური სტრუქტურა ძირითადად წარმოდგენილია ატიპური ეპითელური ქსოვილით და იგი განიხილება, როგორც მაღალდიფერენცირებული კიბო. ცალკე ჰისტოლოგიურ ფორმებადაა წარმოდგენილი თიმუსის კიბო, მედიასტინური ლიმფომები თიმუსის დაზიანებით, მეზენქიმური თიმომები, იშვიათი ექტოპური სიმსივნეები და თიმუსის მეტასტაზური სიმსივნეები.

მაისთენური სინდრომი ვითარდება პრაქტიკულად მხოლოდ ეპითელური თიმომების დროს. ამიტომაც, აღნიშნულ ნაშრომში განხილულია მაღალდიფერენცირებული თიმომების მიმდინარეობის თავისებურებები.

თიმომათა პროგნოზზე ჰისტოლოგიური ტიპის პარალელურად უდიდეს გავლენას ახდენს სიმსივნის ინვაზიის და ზრდის ტიპი. ამისთვის 1981 და 1994 წელს მოწოდებულ იქნა დღეისთვის ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი მასაოკას კლინიკური კლასიფიკაცია [5, 10].

აღნიშნული კლასიფიკაციის მიხედვით, I სტადიად მიჩნეულია მთლიანად ინკაფსულირებული სიმსივნე. II სტადიისას გამოყოფენ a და b ჯგუფებს – IIa სიმსივნე ჩაზრდილია თიმუსის კაფსულაში, IIb – თიმუსის კაფსულასა და მიმდებარე ცხიმოვან ქსოვილში. III სტადია – სიმსივნე ჩაზრდილია მიმდებარე მედიასტინურ ორგანოებში (პერიკარდიუმი, პლევრა, ფილტვები და მსხვილი სისხლძარღვები). IVa – სიმსივნე ვრცელდება

პლევრასა და პერიკარდზე. IVb – აღინიშნება ლიმფო- და ჰემატოგენური მეტასტაზები.

TNM კლასიფიკაციამ თიმომების დროს ვერ ჰპოვა ჯეროვანი აღიარება, თუმცა 2009 წლის შესწორებული ვარიანტი იმდენად ესადაგება მასაოკას კლასიფიკაციას, რომ ზოგიერთი წამყვანი კლინიკა მას ფართოდ იყენებს.

თიმომათა კლინიკური მიმდინარეობა ფრიად მრავალფეროვანია. იგი უფრო ინდოლენტური ზრდით ხასიათდება, მიდრეკილია ადგილობრივი გავრცელების, ვიდრე შორეული მეტასტაზებისკენ. შემთხვევათა 40%-ში დიაგნოზის დასმის მომენტში დაავადება უსიმპტომოა, ხოლო 60%-ში იგი ვლინდება სიმსივნის უშუალო ინვაზიით და კომპრესიით მეზობელ ორგანოებზე, ან აუტომიუნური დაავადებების ფართო სპექტრით. აუტომიუნურ პათოლოგიათა მიზეზს წარმოადგენს T-ლიმფოციტების მონაწილეობა იმუნურ პროცესებში.

ყველაზე ხშირად თიმომებთან ასოცირებულია მიასთენია, რაც შემთხვევათა 10-20%-ში აღინიშნება. ასევე შეიძლება ადგილი ჰქონდეს თიმომასთან ასოცირებულ წითელ მგლურას, პერიკარდიტს, აღისონის დაავადებას, აგრანულოციტოზს, კუშინგის სინდრომს, რეჰმატოიდულ ართრიტს, ჰემოლიზურ ანემიას და ა.შ.

მიასთენია აუტომიუნური ხასითის ნერვულ-კუნთოვანი დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს კუნთების პათოლოგიური სისუსტე და დადლილობა. ყოველივე ამის საფუძველია აცეტილქოლინის ცვლის დარღვევა. მიასთენიის დროს ირღვევა აცეტილქოლინის სინთეზის, დაგროვების, გადმოსროლის, გამოყოფისა და უკუშეწოვის რთული მექანიზმი და სიგნალს უფრო მეტად უჭირს კუნთებამდე მიღწევა. მოძრაობა თანდათან ძნელდება და ბოლოს წყდება, სწორედ ასეთ მდგომარეობას ეწოდება კუნთების პათოლოგიური გადაღლის სინდრომი, რაც შეიძლება პარეზით ან დამბლით გამოიხატოს. საბოლოოდ, მისი მიზეზი აცეტილქოლინის რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულის წარმოქმნაა.

მიასთენია შეიძლება მიმდინარეობდეს ლატენტურად და რამდენიმე წლის შემდეგ გამოვლინდეს ასევე დუნედ ან განვითარდეს ელვისებურად. არჩევნ მიასთენიის გენერალიზებულ, ლოკალიზებულ და ლატენტურ ფორმებს.

პირველი სიმპტომები, რაც ყველაზე ხშირად აღენიშნებათ მიასთენიით დაავადებულ პაციენტებს, არის ქუთუთოს ფტოზი. ხშირად ფტოზი ასიმეტრიულია, სხვადასხვა ინტენსივობით ვლინდება დღის განმავლობაში და ძლიერდება საღამოს. ფტოზთან ერთად ხშირად შეიძლება აღმოჩნდეს დიპლოპია, სრულ ოფთალმოპლევგიამდე. შემდგომ თავს იჩენს მიმიკური, საღეჭი და საფეთქლის კუნთების სისუსტე, რასაც, როგორც წესი, მოჰყვება ღეჭვის, მეტყველების დარღვევა და ამიზია. ბუღბური სიმპტომატია, რაც ვლინდება რბილი ხასის, ხორხის, საყლაპავის ზედა კუნთების დაზიანებით, ცუდი პროგნოზული ნიშანია და კლინიკურად მანიფესტირდება დისფაგიით, დიზართრიით, სუნთქვის გაძნელებით. სასუნთქი კუნთების სისუსტის გამო განვითარებული სუნთქვის უკმარისობა და ოროფარინგული კუნთების პარეზით გამოწვეული მძიმე

დისფაგია აუცილებელ ინტუბაციას და ხელოვნურ ვენტილაციას მოითხოვს. მიასთენიის პროგრესირების პარალელურად შეიძლება განვითარდეს მიასთენური კრიზები, რაც საჭიროებს გადაუდებელ ინტენსიურ თერაპიას ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ჩართვით.

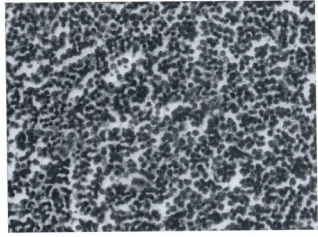
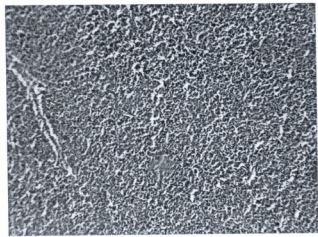
მიასთენიის მიმდინარეობის ხასიათის მიხედვით განასხვავებენ:

1. მიასთენურ ეპიზოდებს, რომლებიც სწრაფად გაივლის. ინტერვალები მიასთენურ გამოვლინებებს შორის რამდენიმე თვიდან ათ წლამდეა.
2. მიასთენურ მდგომარეობას, რომელიც ხასიათდება შედარებით სწრაფი განვითარებით და შემდგომ მრავალწლიანი არაპროგრესირებადი მიმდინარეობით.
3. პროგრესირებადი ფორმა ვითარდება და პროგრესირებს, თუმცა ნელი ტემპით. ზოგჯერ პროგრესი წყდება, თუმცა არ აღინიშნება მისი უკუგანვითარება.
4. უაღრესად მძიმე, ანუ ავთვისებიანი ფორმა. ახასიათებს პათოლოგიურ პროცესში ახალ-ახალი კუნთების სწრაფი ჩართვა და მძიმე ზოგადი მდგომარეობა.

მიასთენიის დიაგნოსტიკა კომპლექსურია. იგი დგინდება კლინიკურად, სეროლოგიური და ფარმაკოლოგიური ტესტებით და ელექტროფიზიოლოგიური კვლევებით. წამყვანი მნიშვნელობა კლინიკურ მიმდინარეობას და ანტიქოლინესთერაზული პრეპარატებით ფარმაკოლოგიურ ტესტებს ენიჭება.

**მასალა და მეთოდები**

ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში ეპითელური თიმომების გამოქორციელებული მკურნალობა ჩაუტარდა 128 ავადმყოფს, რომელთაგან A ტიპის თიმომა დაფიქსირდა 7 შემთხვევაში, B ტიპის - 14, B1 - 52, B2 - 37, B3 - 18 შემთხვევაში (სურ. 1, 2, 3, 4, 5 მიკროფოტო).

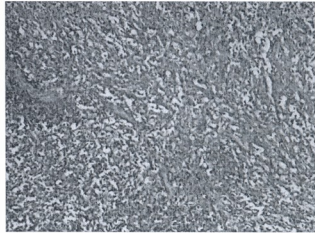


სურ. 1. A-ტიპის ეპითელური თიმომის მიკროფოტო

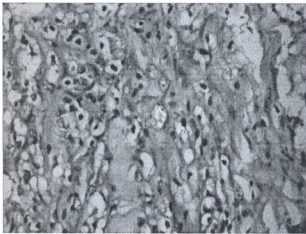
სურ. 2. AB-ტიპის ეპითელური თიმომის მიკროფოტო



სურ. 3. B1-ტიპის ეპითელური თიმომის მიკროფოტო



სურ. 4. B2-ტიპის ეპითელური თიმომის მიკროფოტო



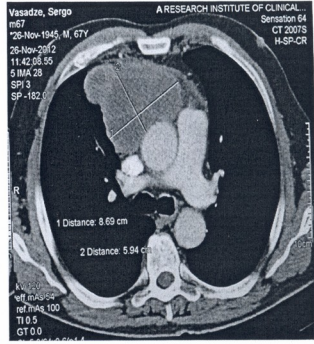
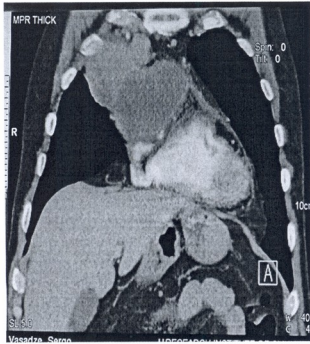
სურ. 5. B3-ტიპის ეპითელური თიმომის მიკროფოტო

მიასთენია აღენიშნა 51 პაციენტს. მათგან ტიპი A დაუდგინდა 2-ს (28.6%), B ტიპი - 4-ს (28.5%), B1 - 25-ს (48.1%), B2 - 17-ს (40.8%), B3 - 3-ს (16.7%). ასე რომ, ყველაზე ხშირად მიასთენია დაფიქსირებული იყო B1 და B2 თიმომების დროს. თიმომათა ადგილობრივი და რეგიონული გავრცელების დიაგნოსტიკაში წამყვანი ადგილი რენტგენოლოგიურ და კომპიუტერულ ტომოგრაფიულ კვლევას უჭირავს. აღნიშნული 128 ავადმყოფიდან 106-ში (82%) რენტგენოლოგიური დიაგნოზი იყო “შუასაყრის სიმსივნე”, მათგან თიმომასე ეჭვი იქნა მიტანილი შემთხვევათა 60%-ში, 11%-ში რენტგენოლოგიური პათოლოგია არ იქნა ნანახი. ამ ავადმყოფებს კვლევა ჩაუტარდა მიასთენიის გამო და მხოლოდ კომპიუტერული ტომოგრაფიით დაუდგინდათ მცირე ზომის (< 3 სმ) თიმომების არსებობა.

### შედეგები და მათი განხილვა

თიმომის დიაგნოსტიკაში დღეისთვის ყველაზე ეფექტურ მეთოდად ითვლება კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული ანგიოგრაფია (სურ. 6, 7 - გულ-მკერდის CT-გრამები). მეთოდი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს პირვე-

ლადი სიმსივნის თითქმის ყველა პარამეტრი: ზომა, ფორმა, სიმკვრივე, სტრუქტურა, სიმსივნის დამოკიდებულება კაფსულაზე, მისი ინვაზია მედიასტინურ სტრუქტურებსა და ორგანოებში, შუასაყრის ფაშარი ცხიმოვანი ქსოვილის მდგომარეობა აფასებს გულმკერდშიდა ლიმფურ კვანძებს (სიდიდე, სტრუქტურა, ლოკალიზაცია, რაოდენობა).



სურ. 6. გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია, წინა შუასაყარში ისახება სიმსივნური წარმონაქმნი

სურ. 7. გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია, წინა შუასაყარში ისახება სიმსივნური წარმონაქმნი

უმრავლეს შემთხვევაში თიმომები ლოკალიზდება წინა შუასაყარში, მარცხენა მხარ-თავის ვენასა და ფილტვის არტერიულ ღეროს შორის, მკერდის ძვლის უკან და აორტის წინ. ხშირად აღნიშნულ მდებარეობას თიმომის ტიპურ ლოკალიზაციას უწოდებენ. ნორმაში მკერდუკანა ჯირკვალი შემორტყმულია შემაერთებელქსოვილოვანი მკვრივი კაფსულით, მისი კონტურები სწორი და მკაფიოა. კეთილთვისებიანი თიმომების დროს, როგორც წესი, კაფსულა დარღვეული არ არის. ავთვისებიანი თიმომების დროს სწორკონტურიანი ჩრდილი გაცილებით იშვიათად გვხვდება. ასე რომ თიმომის კონტურების სწორი შეფასება ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი თიმომების დიფერენციაციის მნიშვნელოვან კრიტერიუმად შეიძლება ჩაითვალოს. სიმსივნის უსწორო კონტურები და ინვაზია მეზობელ სტრუქტურებში დადგენილია B2-3 თიმომების 92%-ში. მხარ-თავის ღეროში, აორტის რკალსა და ფილტვის არტერიაში ინვაზიის დადგენისთვის ანგიოგრაფია მნიშვნელოვნად ზრდის სპირალური კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კვლევის ინფორმატულობას. სიმკვრივეს ასევე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება თიმომის დიაგნოსტიკაში. ჩვეულებრივ, კეთილთვისებიანი თიმომები ერთგვაროვანი სტრუქტურისაა, მაშინ როდესაც ავთვისებიანი თიმომების დროს არცთუ იშვიათია კისტური დაბალი

სიმკვრივის უზუნუნების მონაცვლელობა ქსოვილოვან სტრუქტურებთან, რაც შეეხება კალცინატებს, ის თანაბარი სისშირითაა როგორც აუთვისებებიანი, ისე კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დროს.

**თიმომების მკურნალობა.** თიმომების მკურნალობის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია ქირურგიული ჩარევა. ოპერაცია ითვლება არა მარტო მკურნალობის ძირითად მეთოდად, არამედ ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკისა და სტადირების საბოლოო ეტაპად.

მიასთენიით გართულებული თიმომის ქირურგიული მკურნალობა შესაძლებელია მხოლოდ მას შემდეგ, რაც ავადმყოფი სრულყოფილად იქნება მომზადებული. წინასაოპერაციო თერაპიის ხანგრძლივობა შეიძლება იყოს 2-6 კვირა, რაც დამოკიდებულია მიასთენიის ხანგრძლივობასა და სიმძიმეზე. სამკურნალო ტაქტიკა მიასთენიის დროს მოიცავს ანტიქოლინესთერაზულ და იმუნოდეპრესიულ მკურნალობას, პლაზმაფერეზს, თერაპიას და ინტრავენურ იმუნოგლობულინურ მკურნალობას.

მიასთენიით მიმდინარე თიმომათა 51 შემთხვევიდან სხვადასხვა ხანგრძლივობის და ინტენსივობის ოპერაციამდელი მკურნალობა დასჭირდა 46 პაციენტს. ყველა მათგანი იტარებდა ანტიქოლინესთერაზულ და იმუნოდეპრესიულ (გლუკოკორტიკოიდებით) მკურნალობას. ანტიქოლინესთერაზული მკურნალობის მიზანია ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის გაუმჯობესება. ამ ჯგუფის პრეპარატები ინიშნება არჩევითად და დამოკიდებულია მიასთენიის კლინიკურ ტიპზე იმდენად, რამდენადაც შეიძლება განვითარდეს ქოლინური კრიზი, როგორც მუსკარინული (ბრონქორეა, პროფუზული ოფლიანობა, ღებინება, დიარეა, ფილტვების შეშუპება), ასევე ნიკოტინური (ბრადიკარდია, ჰიპოტენზია) ეფექტებით.

უკანასკნელ წლებში გენერალიზებული მიასთენიის დროს წინასაოპერაციო მომზადებისთვის ფართოდ გამოიყენება პლაზმაფერეზი, რომლის მიზანია აცეტილქოლინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების ტიტრის შემცირება. პლაზმაფერეზი გამოყენებული იყო 22 ავადმყოფში. ყველა შემთხვევაში მიღებულ იქნა დადებითი კლინიკური ეფექტი. ამავე დროს აღსანიშნავია, რომ პლაზმაფერეზის დროს შეიძლება განვითარდეს ჰიპოპროტეინემია, რომლის დროს აუცილებელია ცილოვანი სხნარების გადასხმა, რისი აუცილებლობა 22-დან 19 შემთხვევაში დადგინდა.

წინასაოპერაციო პერიოდის ოპტიმიზაციამ შესაძლო გახადა ნარკოზის ინტრაოპერაციული გართულებების აღმოფხვრა.

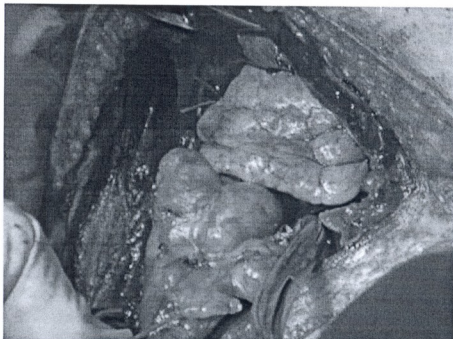
მიასთენიით გართულებული თიმომების ანესთეზიოლოგიურ უზრუნველყოფაში დღეს სტანდარტია შერწყმული ტიპის ანესთეზია: ზოგადი ბალანსირებული პლუს ეპიდურული ანესთეზია.

თიმომათა ქირურგიული მკურნალობა ითვალისწინებს თიმუსის ექსტრა-კავსულარულ ამოკვეთას შუასაყრის ფაშარ ქსოვილებთან ერთად. სტანდარტულ მიდგომას წარმოადგენს შუა გასწვრივი ანწილობრივი ან მთლიანი სტერნოტომია, აუცილებლობის შემთხვევაში ცალმხრივი ან ორმხრივი თორაკოტომიით (სურ. 8 – ინტრაოპერაციული ფოტო).

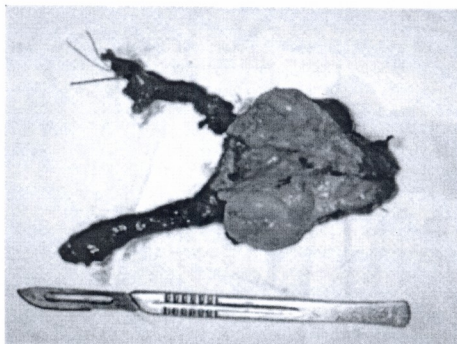
ცერვიკალურ და ვიდეოთორაკოსკოპულ მიდგომებს იყენებენ მცირე ზომის არაინვაზიური თიმომების დროს, ხოლო სრული გასწვრივი-



სტერნოტომია და სტერნო-თორაკოტომია (ბი- ან მონოლატერალური) გამოიყენება გვიანტური ზომის სიმსივნეების ან ინვაზიური (პერიკარდში, მსხვილ სისხლძარღვებში, ფილტვში) თიმომების დროს (სურ. 9 – მაკროპრეპარატი).



სურ. 8.  
ინტრაოპერაციული  
ფოტო



სურ. 9.  
მაკროპრეპარატი

ჩვენ მიერ ოპერირებული 128 ავადმყოფიდან თიმომთიმექტომია გაუკეთდა 84 პაციენტს, მათგან მთავანი მთასთენია ჰქონდა 39-ს; გაფართოებული თიმომთიმექტომია გაუკეთდა 25 ავადმყოფს, მათ შორის მთასთენიით – 9-ს; პალიატიური რეზექცია გაკეთდა 11 შემთხვევაში, მათ შორის მთასთენიით – 2

და საცდელი ოპერაცია სიმსივნის ბიოფსიით გაუკეთდა 8 პაციენტს, მათ შორის მიასთენია აღენიშნებოდა 1 ავადმყოფს.

გაფართოებული თიმექტომია მედიასტინური პლევრის რეზექციით გაკეთდა 9 შემთხვევაში, პერიკარდის რეზექციით – 5, ფილტვის ატიპური რეზექციით – 6, თიმექტომია და ლობექტომია – 3, მხარ-თავის ვენის რეზექცია – 3, ზემო ღრუ ვენის რეზექცია – 1 შემთხვევაში. კიდევ ერთ ავადმყოფს გაუკეთდა თიმომექტომია პერიკარდის რეზექციით და შუა ლობექტომია და ერთს – პერიკარდის რეზექცია ზედა ღრუ ვენასთან ერთად.

მიასთენიის დროს ოპერაციის შემდგომი პერიოდის კრიტიკულ ვადად მიღებულია ოპერაციიდან მე-2-4 დღე. ამ პერიოდში შესაძლებელია აღინიშნოს ნევროლოგიური სტატუსის გაუარესება, მიასთენიური და ქოლინერგიული კრიზები. განსაკუთრებულ ხიფათს სუნთქვისა და ყლაპვის ფუნქციის დეპრესია ქმნის. ისეთი გართულებები, როგორიცაა ჩირქოვანიანობითი პროცესები მნიშვნელოვნად შემცირებულია თანამედროვე ანტიბიოტიკოთერაპიის ფონზე, თუმცა ოპერაციამდე ჩატარებული იმუნოდეპრესიული მკურნალობის გამო მათი ალბათობა კვლავ არსებობს.

ჩვენ მიერ ოპერირებული 128 ავადმყოფიდან ოპერაციის შემდგომი ფილტვების გახანგრძლივებული ხელოვნური ვენტილაციის აუცილებლობა შეიქმნა 6 (4.7%) შემთხვევაში, მათგან 5-ს აღენიშნებოდა მიასთენია.

ჩირქოვანიანობითი გართულებები ჭრილობის დაჩირქების, ოსტეომიელიტის და მედიასტინიტიის სახით აღინიშნა 12 (9.4%) შემთხვევაში. მათგან 7-ს დასჭირდა ქირურგიული ჩარევა: 3-ს შუასაყარის რეკონსტრუქცია, 2-ს სტერნოტომიული ჭრილობის კიდვების განახლება ძვლის ანთებითი ფრაგმენტებისა და სეკვესტრების რეზექციის სახით. 3 ავადმყოფს აღენიშნა ჭრილობის დაჩირქება და მკერდის ძვლის ოსტეომიელიტი.

უახლოეს ოპერაციის შემდგომ პერიოდში გარდაიცვალა 3 (2.4%) ავადმყოფი, მათგან ერთი ფილტვის არტერიის ემბოლიით, ერთი – მიასთენიური კრიზით ფილტვის ხანგრძლივი ვენტილაციის შემდეგ და კიდევ ერთი ჩირქოვანი პროცესების გენერალიზაციის გამო.

მიასთენიური მდგომარეობის გამოსწორებაში ოპერაციის შემდგომი ვადები დამოკიდებულია მიასთენიის ხარისხზე, ხანგრძლივობაზე, ოპერაციამდე დამკურნალობის სახესა და მეთოდზე. ოპერაციის შემდგომი სტეროიდული და ანტიკოლინესთერაზული მკურნალობა აუცილებელი იყო ყველა 46 შემთხვევაში. მათგან მკურნალობა 1 თვემდე ხანგრძლივობით დასჭირდა 9 ავადმყოფს, 1-დან 1.5 თვემდე – 12 ავადმყოფს, 1.5-2 თვემდე – 10-ს, 2 თვე და მეტი – დანარჩენ 15-ს. მიასთენიის ლიკვიდაციის მყისიერი ოპერაციის შემდგომი ეფექტი (ნაწილობრივი ან სრული) აღენიშნა 13 ავადმყოფს, მათგან 2-ს ჰქონდა მიასთენიის გენერალიზებული, ხოლო 11-ს – ლოკალიზებული ფორმა.

თიმომების მკურნალობის შორეული შედეგები დამოკიდებულია სიმსივნის ჰისტოტიპზე, გავრცელების ხარისხსა და ჩატარებული მკურნალობის სახეზე. A და AB ტიპის I-II სტადიის თიმომების დროს რადიკალური ოპერაციის შემდეგ სიცოცხლის 5-წლიანი ხანგრძლივობა იყო



100%, B1-ის დროს – 95%, B2 – 79%, 3 – 67%. მე-3 სტადიის კიბოს დროს ასევე რადიკალური ოპერაციის შემდეგ სიცოცხლის 5-წლიანი ხანგრძლივობა 86%-დან (A და AB ტიპის) 38%-მდე (2-B4) მერყეობს. A ტიპის I-III სტადიის თიმომების დროს ოპერაცია შეიძლება მიხნეულ იქნას მკურნალობის დამოუკიდებელ რადიკალურ მეთოდად. AB ტიპის III სტადიის სიმსინეების მკურნალობის ეფექტურობის გასაზრდელად მიმართავენ ოპერაციის შემდგომ სხივურ თერაპიას. 1-3 თიმომების დროს ოპერაცია, როგორც დამოუკიდებელი მეთოდი, გამოიყენება მხოლოდ I სტადიის არაინვაზირებული თიმომების დროს, II-III სტადიის შემთხვევებში კი რეკომენდებულია რადიოთერაპია როგორც ადიუვანტურ, ასევე ნეoadიუვანტურ რეჟიმებში. სხივური თერაპია ასევე ზრდის მკურნალობის ეფექტურობას პალიატიური ოპერაციების შემდგომი ნებისმიერი ჰისტოლოგიური ტიპის თიმომების დროს. ქიმიოთერაპიის ეფექტურობა ეპითელიური თიმომების შემთხვევაში ჯერ დადასტურებული არ არის.

## ლიტერატურა

1. Amirghogran A.A., Ememina A., Rayatpisheh S. et al. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, 87, 1616-1618.
2. Detterbeck F., Parsons A.M. *Thymic tumors: a review of current diagnosis, classification, and treatment. Thoracic and esophageal surgery. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2008, 1589-614.*
3. Detterbeck F. *J. Thorac. Oncol.*, 2010, 5(10), 1500-1501.
4. Detterbeck F., Alden M., Parsons MD. *Thoracic Surgery Clinics*, 2011, 21, 1, 59-67.
5. Hashimoto H., Oshika Y., Obara K., Sato K., Matsukuma S., Tanaka Y. *Kyobu Geka*, 2010, 63(5), 415-418.
6. Huang J., Wang Z., Loehrer P. et al. *J. Thorac. Oncol.*, 2010 [Epub ahead of print].
7. Lucchi M., Ricciardi R., Melfi F. et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2009, 35(5), 812-816.
8. Margaritora S., Casario A., Cusumano G. et al. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, 89, 245-252.
9. Marom E., Milioto M., Moran C. et al. *Thorac. Surg. Clin.*, 2009, 19, 7-15.
10. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K. et al. *Cancer*, 1981, 48, 2485-2492.
11. Odaka M., Akiba T., Yabe M. et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2010, 37, 824-826.
12. Soon J.L., Agasthian T. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2008, 6, 366-369.
13. Strobel P., Bargou R., Wolff A. et al. *Br. J. Cancer*, 2010, 03, 196-200.
14. Venuta F., Erino A., Rendina, Klepetko W., Rocco G. *Thoracic Surgery Clinics*, 2011, 21, 1, 85-91.
15. Zieliński M. *Thoracic Surgery Clinics*, 2011, 21, 1, 47-57.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ МИАСТЕНИЕЙ ТИМОМ СРЕДОСТЕНИЯ

*Р.О. Гагуа, Ф.И. Тодуа, В.О. Кучава, Л.М. Гзиршвили, Г.Д. Цивцивадзе,  
М.Ш. Вашакидзе*

Онкологический Национальный Центр Грузии, г. Тбилиси; Научно-Исследовательский Институт клинической медицины, г. Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

*Целью работы* является улучшение результатов диагностики и хирургического лечения тимом средостения. С этой целью изучены данные 128 больных опухолями вилочковой железы, которые за последние 10 лет были оперированы в торакальном отделении ОНЦ Грузии.

*Материалы и методика.* Из 128 больных тимомы типа А диагностированы у 7 больных, типа АВ – у 14, В1 – у 52, В2 – у 37, В3 – у 18. Миастения выявлена у 51 больного. Наиболее часто миастения была отмечена при тимомах типа В1 (48.1%) и В2 (40.8%), тогда как при тимомах А и АВ типов миастения отмечена, соответственно, в 28.6% и 28.5%, а при В3 – в 16.7%.

*Результаты и обсуждение.* В диагностике тимом средостения ведущее место занимает спиральная компьютерная томография. Золотым стандартом в лечении тимом является хирургический в объеме тимомтимэктомии, что, в основном, выполняется из стернотомного доступа. Эффективность хирургического лечения во многом зависит от оптимизации предоперационной подготовки больных, что нередко включает стероидную терапию и плазмаферез. Сроки послеоперационной ликвидации явлений миастении колебались от 1 до 14 месяцев. Отдаленные результаты лечения зависят от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. При I-II стадий тимом типа А и АВ после радикальной операции 5 лет и более жили 100% больных, а при III стадии – 86%. При I стадии тимом типа В1-3 5-летняя выживаемость составила 95-97%, а при III стадии – не более 38%.

## PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MEDIASTINAL THYOMAS COMPLICATED BY MYASTHENIA

*R.O. Gagua, F.I. Todua, V.O. Kuchava, L.M. Gzirshvili, G.D. Tsvitsivadze,  
M. Sh. Vashakidze*

National Cancer Centre of Georgia, Tbilisi; Research Institute of Clinical Medicine, Tbilisi

### SUMMARY

*The aim* of this work is to improve the results of diagnosis and surgical treatment of mediastinal thymomas. With this reason, 128 patients with the tumors of thymus have been undergone operations at the Thoracic Department of the NCC of Georgia.

*Material and methods.* Out of 128 patients, type A thymomas were diagnosed in 7, type AB – in 14, type B1 – in 52, type B2 – in 32, type B3 – in 18 patients. Myasthenia was revealed in 51

patients. Most frequently myasthenia was found in type B1 (48.1%) and in type B2 (40.8%) thymomas while in type A and type AB – in 28.6% and in 28.5% correspondingly, but in type B3 myasthenia was found in 16.7%.

*Results.* Helical CT is leading in diagnosis of mediastinal thymomas. Surgical method in the volume of thymomectomy is the best choice of treatment of thymomas and it is performed basically by sternotomic approach. The effectiveness of surgical treatment depended upon the optimization of patients presurgical preparing and it often included steroidal therapy and plasmapheresis. The period of post surgical liquidation of myasthenia signs was between 1- 14 months. The remote results of treatment depend on histological type of tumor and its stage. At I-II stages of A and AB type thymomas, 100% of patients survived 5 and more years after radical operation, while in III stage – 86%. 5-year survival rate was 95-97% in thymomas of B1-3 types stage I, but at stage III it was no more than 38%.

## მანგანუმის ქლორიდით ხანმოკლე ინტოქსიკაციის გავლენა მდედრობითი და მამრობითი სქემის ახალგაზრდა ვირთაგვების ქცევაზე

\**ი. ლაზრიშვილი*, \**თ. ბიკაშვილი*, \*\**ა. შუკაკიძე*,

\*\*\**ნ. ჩხარტიშვილი*, \**ნ. მითავარი*

\* სსიპ ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; \*\* თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; \*\*\* აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი

ცნობილია, რომ ცოცხალ ორგანიზმებში მანგანუმის სიჭარბისას ვითარდება მნს-ის შეუქცევადი დაზიანებები. მანგანუმისმიერი ნეიროტოქსიკოზის პრობლემის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს განვითარებადი ორგანიზმების ემოციურ მდგომარეობაზე გავლენის გარკვევა. ჩვენ მიერ ადრე ჩატარებული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ახალგაზრდა მამრობითი სქემის ვირთაგვების მანგანუმით ხანმოკლე ინტოქსიკაცია იწვევს მოტორული და საორიენტაციო-საძიებო აქტიურობის ზრდას, შფოთვისა და შიშის დონის შემცირებას. უცნობია თუ როგორ ცვლილებებს აქვს ამ დროს ადგილი მდედრობითი სქემის ინდივიდებში. გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ ზოგი სახის ექსპერიმენტული ზემოქმედებისას განვითარებული ფიზიოლოგიური და ქცევითი ძვრების გენდერული სხვაობა განპირობებულია სწორედ მდედრებისა და მამრების თავის ტვინის სქესობრივი დიმორფიზმით. წარმოდგენილ ნაშრომში შესწავლილია მანგანუმის ქლორიდით ხანმოკლე ინტოქსიკაციის გავლენა მდედრობითი და მამრობითი სქემის ახალგაზრდა ვირთაგვების წონის მატებაზე და შფოთვისა და შიშის რეაქციის გამოვლინებაზე. ორივე სქემის 30-დღიან ღლაპებს 30 დღის განმავლობაში სასმელად ეძლეოდათ წყალი, რომელშიც გახსნილი იყო  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ , დოზებით 1 მგ/მლ (I ჯგუფი) და 10 მგ/მლ (II ჯგუფი). მესამე ჯგუფს შეადგენდა ინტაქტური ღლაპები. მანგანუმით დატვირთვის შეწყვეტიდან მეორე დღეს ხდებოდა ცხოველების ტესტირება “ღია ველსა” და ამჟღავნებულ ჯვარედინ ლაბორინტში. დადგენილია, რომ საკონტროლო ჯგუფის მდედრების წონის მატება სარწმუნოდ აღემატება მამრების წონის მატებას. მანგანუმის ორივე დოზით დატვირთვა გავლენას არ ახდენს მამრების წონის მატებაზე, ხოლო მდედრებში აღინიშნება წონის მატების სარწმუნო დაქვეითება. გენდერული განსხვავება არ აღინიშნებოდა ჯვარედინ ლაბორინტში ქცევაშიც – მანგანუმის ორივე დოზით დატვირთული და საკონტროლო ცხოველები კვლევიით აქტიურობის მიხედვით ერთმანეთისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება. იგივე

ითქმის ცხოველების მიერ ლაბირინთის ჩაბნელებულ და განათებულ ტოტებსა და ცენტრალურ უბანში გატარებული დროის შესახებაც. “ღია ველში” 5-წუთიანი ტესტირებისას ვერტიკალური დგომების რიცხვის მიხედვით, მანგანუმის ორივე დოზით დატვირთვისას მდებრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვებს შორის განსხვავება არ აღინიშნება. ორივე შემთხვევაში ადგილი აქვს კვლევითი აქტიურობის სარწმუნო მატებას. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული მოტორული აქტიურობის შემთხვევაშიაც. რაც შეეხება შიშის რეაქციას, მდებრობეში ინტოქსიკაცია სარწმუნო ცვლილებებს არ იწვევს. მამრებში კი მანგანუმის ჩვენ მიერ გამოყენებული მხოლოდ დაბალი დოზის შემთხვევაში აღინიშნება შიშის რეაქციის მკვეთრი დათრგუნვა. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ “ღია ველსა” და ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში ახალგაზრდა მდებრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვების ქცევა ერთმანეთისგან არსებითად არ განსხვავდება.

**საკვანძო სიტყვები:** მანგანუმი, ხანმოკლე ინტოქსიკაცია, შიში, შფოთვა, ახალგაზრდა ვირთაგვა, “ღია ველი”, ჯვარედინი ლაბირინთი

მანგანუმი ცოცხალი ორგანიზმებისთვის აუცილებელ მიკროელემენტთა რიცხვს მიეკუთვნება. მას თითქმის ყველა საკვები პროდუქტი შეიცავს, ამიტომ საკმაოდ იშვიათია ორგანიზმში მანგანუმის ნაკლებობით გამოწვეული დარღვევები, მაგრამ ხშირია მისი სიჭარბით ინდუცირებული ინტოქსიკაციები, რომლის შედეგად ვითარდება სხვადასხვა სახისა და სიმძიმის დარღვევები, პირველ რიგში კი ცენტრალური ნერვული სისტემის აშლილობები და შეუქცევადი დაზიანებებიც [9, 10, 18, 19, 23].

მანგანუმის სიჭარბით ინდუცირებული ნეიროტოქსიკოზის პრობლემის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს განვითარებადი ორგანიზმების ემოციურ მდგომარეობაზე ინტოქსიკაციის გავლენის გარკვევა. ჩვენ მიერ ადრე ჩატარებული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ახალგაზრდა მამრობითი სქესის ვირთაგვების მანგანუმის ქლორიდით ( $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ) ხანმოკლე ინტოქსიკაცია იწვევს მოტორული და საორიენტაციო-საძიებო აქტიურობის ზრდას, შფოთვისა და შიშის დონის შემცირებას [5]. თუმცა, არ არის ცნობილი, თუ როგორ ცვლილებებს აქვს ადგილი მდებრობითი სქესის ინდივიდებში.

გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის ბევრი უბნისთვის (ნუშისებრი სხეულის მედიალური ბირთვი, ჰიპოთალამუსის მედიალური ბირთვი, ცენტრალური რუხი ნივთიერება, ლურჯი ლაქა, კორძიანი სხეული, ტერმინალური ზოდის ბირთვი და სხვ.) დამახასიათებელია სქესობრივი დიმორფიზმი, ანუ სხვადასხვა სახეობის ცხოველების მდებრობითი და მამრობითი სქესის ინდივიდების თავის ტვინის აღნიშნული წარმონაქმნების სტრუქტურა ერთმანეთისგან განსხვავდება, ზოგი - ზომებით (მაგალითად, ლურჯი ლაქა [11] და ჰიპოკამპი [25]), ზოგი - უჯრედების რაოდენობით (მაგალითად, ტერმინალური ზოდის და ჰიპოთალამუსის პერივენტრიკულური ბირთვები [16]), ზოგი ნეირონების დატოტიანების ხარისხით (მაგალითად, ნუშისებრი სხეულის უკანა მედიალური ბირთვი [1]), ზოგი სინაფსოარქიტექტონიკით (მაგალითად, ჰიპო-

თლამუსის ვენტრომედიალური ბირთვი [21] და ნუშისებრი სხეულის მედიალური უბანი [15]) ზოგი - აფერენტული და ეფერენტული კავშირებით (მაგალითად, ცენტრალური რუხი ნივთიერება [20]) და ა.შ.

გენდერული სხვაობა ადამიანის თავის ტვინის ცალკეული უბნებისთვისაცაა დამახასიათებელი. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ I წლის ასაკის ბიჭების ბოლო ტვინის ზომები გოგონებისას ჭარბობს, ხოლო გოგონების ტვინის დეროვანი ნაწილის სტრუქტურები უფრო დიდი ზომებისაა, ვიდრე ბიჭების [2]. მამაკაცების კორპიანი სხეული უფრო დიდი ზომისაა, ვიდრე ქალებისა [13, 22]. აღწერილია აგრეთვე, რომ ზოგი სახის ექსპერიმენტული ზემოქმედებით გამოწვეული ფიზიოლოგიური და ქცევითი ძვრების გენდერული განსხვავებულობა განპირობებულია სწორედ მდებარეობისა და მამრების თავის ტვინის წარმონაქმნების დიმორფიზმით [15, 17].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმის გარკვევა, განსხვავდება თუ არა ერთმანეთისგან მამრობითი და მდედრობითი სქესის ახალგაზრდა ვირთაგვებში მანგანუმის ქლორიდით ხანმოკლე ინტოქსიკაციის შედეგად განვითარებული ქცევითი ცვლილებები.

**მასალა და მეთოდები**

შესწავლილია მანგანუმის ქლორიდით ხანმოკლე ინტოქსიკაციის გავლენა პრეპუბერტული მდედრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვების წონის მატებასა და შფოთვისა და შიშის რეაქციის გამოვლინებაზე. ორივე სქესის 30-დღიანი დღაპების ორ ჯგუფს (ყოველ ჯგუფში F და M სერიები, ყოველ სერიაში 7 ცხოველი) 30 დღის განმავლობაში სასმელად ეძლეოდათ წყალი, რომელშიც გახსნილი იყო  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  დოზებით 1 მგ/მლ (I ჯგუფი) და 10 მგ/მლ (II ჯგუფი). მესამე ჯგუფს შეადგენდნენ ინტაქტური დღაპები (CF და CM სერიები). მანგანუმით დატვირთვის შეწყვეტიდან მორე დღეს ხდებოდა ცხოველების ტესტირება “ღია ველსა” და ამადლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში. სულ ექსპერიმენტებში გამოყენებულია 42 ცხოველი. ისინი იმყოფებოდნენ ბუნებრივი განათების პირობებში, საკვები და წყალი შეუზღუდავად მიეცემოდათ.

ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოყენებული “ღია ველი” წარმოადგენდა 30 სმ სიმაღლის გაუმჭვირვალე კედლით შემოსაზღვრულ 80 სმ დიამეტრის კამერას, რომლის იატაკი ერთმანეთისგან 20-20 სმ-ით დაშორებული ურთიერთპერპენდიკულური ხაზებით სექტორებად იყო დაყოფილი. “ღია ველი” განათებული იყო ველის ცენტრიდან 150 სმ სიმაღლეზე განთავსებული 40-ვატიანი სიმძლავრის ელექტრონათურით. “ღია ველში” 5-წუთიანი ტესტირებისას აღირიცხებოდა: (1) ცხოველის მიერ გადაკვეთილი გამყოფი ხაზების რიცხვი, (2) “ღია ველის” ცენტრალურ უბანში შესვლათა რიცხვი, (3) უკანა კიდურებზე (ვერტიკალურ) დგომათა რიცხვი, (4) გრუშინგის სხშირე და ხანგრძლივობა, (5) ფეკალური ბოლუსების რაოდენობა.

ამადლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში ორი ტოტი იყო ღია, ორი კი - გარშემორტყმული მაღალი კედლებით. ცხოველის უსაფრთხოებას ლაბირინთის დახურული ტოტები უზრუნველყოფს, ღია ტოტები კი გარემოს

გამოკვლევის საშუალებას იძლევა [24]. ლაბორინტში 5-წუთიანი ტესტირებისას აღირიცხებოდა: ღია და დახურულ ტოტებში ცხოველის მიერ გატარებული დრო (ღია ტოტები და ლაბორინტის ცენტრალური ნაწილი შემდგომში ნათელ უბნებადაც იქნება მოხსენიებული) და კვლევათი აქტიურობისა და ემოციურობის დონის გამომხატველი ქცევები – ვერტიკალური დგომები, დახურული ტოტიდან გამოხედვა, ნათელი ტოტიდან დახურულში შეხედვა, ქვევით ჩახედვა.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) პროგრამული პაკეტით, რაც კომპიუტერული პროგრამის Excel-ის მეშვეობით რეალიზდებოდა. შედეგები გამოისახებოდა, როგორც საშუალო სიდიდე  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. სხვაობათა სტატისტიკური სარწმუნოა ფასდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით.

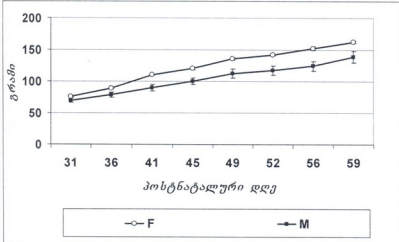
### შედეგები და მათი განხილვა

ცხოველების წონის მატების რეგისტრაციის შედეგად აღმოჩნდა, რომ საკონტროლო ჯგუფის მდედრების წონის მატება სარწმუნოდ აღემატება მამრებისას ( $p \leq 0.01$ ) (სურ. 1). მანგანუმის ქლორიდის ორივე დოზით დატვირთვა გავლენას არ ახდენდა მამრების წონის მატებაზე (სურ. 2), ხოლო მდედრებში აღინიშნებოდა წონის მატების სარწმუნო დაქვეითება ( $p \leq 0.05$ ) (სურ. 3).

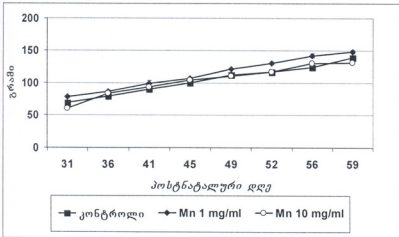
ჯვარედინ ლაბორინტში ტესტირებამ გვიჩვენა, რომ მანგანუმის ორივე დოზით დატვირთული და საკონტროლო ცხოველები კვლევათი აქტიურობისა და ემოციურობის დონის ამსახველი როგორც ცალკეული ქცევის, ასევე მათი გაერთიანებული მაჩვენებლების მიხედვით ერთმანეთისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება.

განსხვავება არ აღინიშნება მდედრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვების ქცევაშიც (სურ. 4). იგივე ითქმის ცხოველების მიერ ლაბორინტის ჩაბნელებულ (სურ. 5) და განათებულ (სურ. 6) ტოტებში გატარებული დროის შესახებაც, რაც თანამედროვე წარმოდგენების მიხედვით [4, 8] იმაზე მიუთითებს, რომ მანგანუმის ჩვენ მიერ გამოყენებული დოზებით ხანმოკლე ინტოქსიკაცია გავლენას არ ახდენს ახალგაზრდა ვირთაგვების შფოთვისა და შიშის დონეზე. რაც შეეხება ცხოველების ლაბორინტის ცენტრალურ უბანში გატარებულ დროს როგორც მდედრებში, ასევე მამრებში ის მკვეთრად არის შემცირებული მანგანუმის ქლორიდის ჩვენ მიერ გამოყენებული დაბალი დოზის შემთხვევაში ( $p \leq 0.01$ ), მაგრამ მაღალი დოზით ინტოქსიკაციისას საკონტროლო ცხოველების მაჩვენებლისგან არ განსხვავდება (სურ. 7).

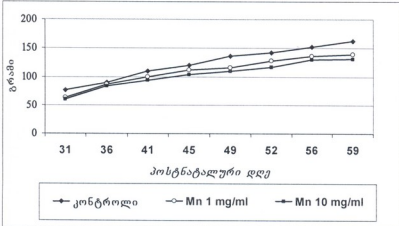
“ღია ველში” 5-წუთიანი ტესტირებისას ვერტიკალური დგომების რიცხვის მიხედვით (რაც საძიებო-კვლევათი აქტიურობის გამოვლენებად ითვლება [7, 14]), მანგანუმის ქლორიდის ორივე დოზით დატვირთულ მდედრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვებს შორის განსხვავება არ აღინიშნებოდა. ორივე შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა კვლევათი აქტიურობის სარწმუნო მატებას ( $p \leq 0.05$ ) (სურ. 8).



სურ. 1. საკონტროლო ცხოველების წონის მატების მრუდი



სურ. 2. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული მამრი ვირთაგვების წონის მატების მრუდი

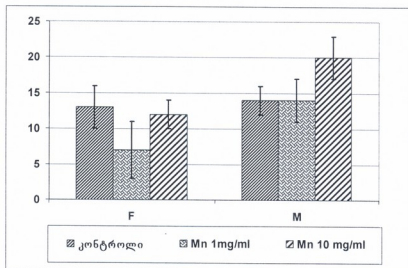


სურ. 3. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული მდედრი ვირთაგვების წონის მატების მრუდი

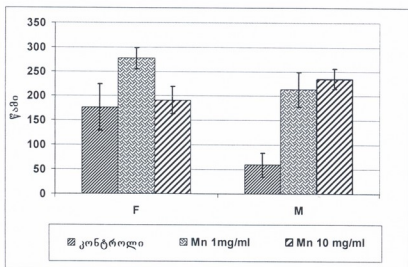
მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული მოტორული აქტიურობის (გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობის) შემთხვევაშიაც (სურ. 9). რაც შეეხება შიშის რეაქციას ("ღია ველის" ცენტრალურ უბანში შესვლათა სიხშირე), მდებრებში მანგანუმის ქლორიდის ორივე დოზით ინტოქსიკაცია სარწმუნო ცვლილებებს არ იწვევდა. მამრებში კი მანგანუმის ჩვენ მიერ გამოყენებული დაბალი დოზის შემთხვევაში აღინიშნებოდა შიშის რეაქციის მკვეთრი დათრგუნვა ( $p \leq 0.01$ ), ხოლო მაღალი დოზით ზემოქ-



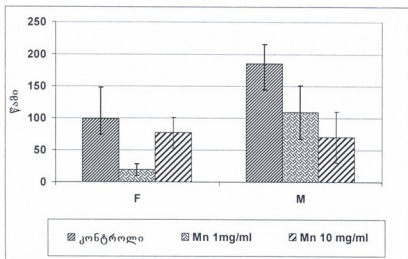
მედებისას კი მონაცემები საკონტროლო ცხოველების მონაცემებისგან არ განსხვავდებოდა (სურ. 10).



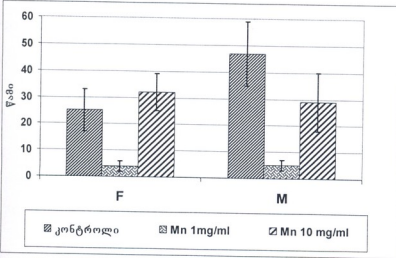
სურ. 4. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგუების ამადლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში საორიენტაციო-კვლევითი აქტიურობის გამოხატველი ქვევების (ვერტიკალური დგომები, დახურული ტოტიდან გამოსხედევა, ნათელი ტოტიდან დახურულში შეხედვა, ქვევით ჩახედვა) გაერთიანებული მაჩვენებელი



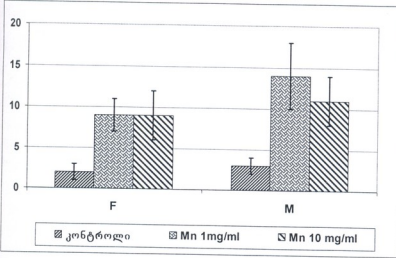
სურ. 5. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგუების ამადლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ჩახედვებულ ტოტებში ყოფნის ხანგრძლივობა



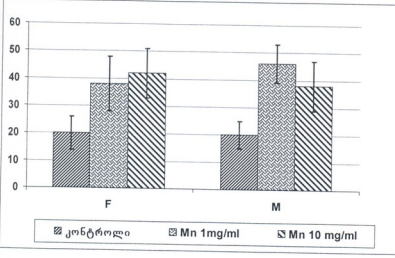
სურ. 6. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგუების ამადლებული ჯვარედინი ლაბირინთის განათებულ ტოტებში ყოფნის ხანგრძლივობა



სურ. 7. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგვების ამდლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ცენტრალურ უბანში ყოფნის ხანგრძლივობა



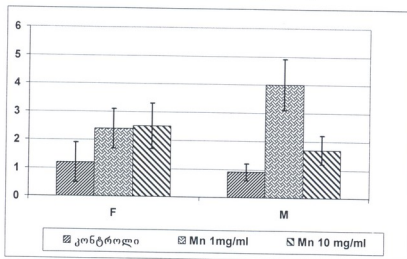
სურ. 8. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგვების "ღია ველში" ტესტირებისას უკანა კიდურებზე (ვერტიკალური) დგომების რიცხვი



სურ. 9. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგვების "ღია ველში" ტესტირებისას გადაკვეთილი ხაზების რიცხვი

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, თავის ტვინის ზოგიერთი უბნის – ჰიპოთალამუსის, სეპტუმის, ნუშისებრი სხეულის, ლურჯი ლაქას და სხვ. ცალკეულ სტრუქტურისთვის დამახასიათებელია სქესობრივი დიმორფიზმი. ეს უბნები გადამწყვეტ როლს ასრულებს ცხოველებისა და ადამიანის

მოტივაციურ-ემოციური რეაქციების, დასწავლის პროცესისა და მეხსიერების რეგულაციაში [3, 6, 12] და სხვ.



სურ. 10. საკონტროლო და მანგანუმით დატვირთული ვირთაგვების “ღია ველის” ცენტრალურ ზონაში შესვლათა რიცხვი

ჩვენ მიერ მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ “ღია ველსა” და ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში როგორც ინტაქტური, ასევე მანგანუმით დატვირთული ახალგაზრდა მდედრობითი და მამრობითი სქესის ვირთაგვების ქცევა ერთმანეთისგან არსებითად არ განსხვავდება და გენდერული განსხვავებულობა არ აღინიშნება, ანუ სავარაუდოა, რომ თავის ტვინის სქესობრივად დიმორფული ემოციოგენური სტრუქტურები არსებით გავლენას არ უნდა ახდენდეს ახალგაზრდა ვირთაგვების შფოთვისა და შიშის რეაქციის გამოვლინებაზე.

## ლიტერატურა

1. *Ахмадеев А.В.* Морфология, 2007, 132, 6, 17-21.
2. *Байбаков С.Е., Федоров В.П.* Морфология, 2008, 133, №6, 10-13.
3. *Берташвили И.С.* Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. Москва, Наука, 1974.
4. *Воронина Т.А., Молодавкин Г. М., Сергеева С.А.* Бюлл. эксп. биол. мед., 2003, 1, 31-33.
5. *Лазришвили И.Л., Бикашвили Т.З., Шукაкидзе А.А. и др.* Мед. нов. Грузии, 2011, 11, 102-106.
6. *Ониани Т.Н.* Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси, Мешниереба, 1980.
7. *Подковкин В.Г., Иванов Д.Г.* Усп. совр. естествознания, 2009, 6, 12-16.
8. *Шишкина Г.Т., Юдина А.М., Дыгало Н.Н.* Ж. ВНД, 2006, 56, 523-528.
9. *Alves G., Thiebot J., Tracqui A. et al.* J. Parenter. Enteral Nutr., 1997, 21, 41-45.
10. *Aschner M., Lukey B., Tremblay A.* Neurotoxicology, 2006, 27, 733-736.
11. *Babstock D., Malsbury C.W., Harley C.W.* Neurosci. Lett., 1997, 224(3), 157-160.
12. *Beninger R.J.* Brain Res., 1983, 287, 173-196.
13. *Bishop K.M., Wahlsten D.* Neurosci. and Biobehav. Rev., 1997, 21(5), 581-601.
14. *Bureš J., Burešova O.* Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Amsterdam: Elsevier, 1983.
15. *Cooke B.M., Woolley C.S.* J. Neurosci., 2005, 25(46), 10759-10767.

16. Forger N.G. J. Neuroendocrinol., 2009, 21(4), 393-399.
17. Galanopoulou A.S. J. Neurosci., 2008, 28(7), 1557-1567.
18. Huang C.C., Weng Y.H., Lu C.S. et al. J. Neurol., 2003, 250, 1335-1339.
19. Liu X., Sullivan K.A., Madl J.E. et al. Toxicol. Sci., 2006, 91, 521-531.
20. Loyd D.R., Murphy A.Z. Neural Plasticity, 2009, Article ID 462879, 12 p.
21. Matsumoto A., Arai Y. Neurosci. Lett., 1986, 68(2), 165-168.
22. Shin Y.W., Kim D.J., Ha T.H. et al. Neuroreport, 2005, 16(8), 795-798.
23. Stanwood G.D., Leitch D.B., Savchenko V. et al. J. Neurochem., 2009, 110, 378-389.
24. Wall P.M., Messier C. Neurosci. Biobehav. Reviews, 2001, 25, 275-286.
25. Zhang J.M., Konkle A.T., Zup S.L., McCarthy M.M. Eur. J. Neurosci., 2008, 27(4), 791-800.

## ВЛИЯНИЕ КРАТКОСРОЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИСТЫМ МАРГАНЦЕМ НА ПОВЕДЕНИЕ МОЛОДЫХ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

\*И. Лазришвили, \*Т. Бикашвили, \*\*А. Шукакидзе, \*\*\*Н. Чхартшвили,  
\*Н. Митагвария

\* Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; \*\* Тбилисский государственный медицинский университет; \*\*\* Кутаисский государственный университет им. А. Церетели

### РЕЗЮМЕ

Известно, что избыток марганца в организме влечет за собой необратимые повреждения ЦНС. Одним из важных аспектов проблемы марганцевого нейротоксикоза является выяснение влияния избытка марганца на эмоциональное состояние развивающегося организма. Ранее нами было показано, что кратковременная интоксикация хлоридом марганца ( $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ) вызывает рост двигательной и ориентировочно-поисковой активности и понижение уровня чувства тревожности и страха молодых крысят самцах; а реакция самок не изучена. Следует учитывать и тот факт, что гендерные различия в физиологических и поведенческих сдвигах, проявляемые при определенных экспериментальных воздействиях, обусловлены половым диморфизмом структур ЦНС.

Изучено влияние кратковременной интоксикации  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  на прирост массы тела, на уровень тревожности и страха молодых крыс обоего пола. 30-дневных крысят в течение 30 дней поили водой с растворенным в ней  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  в дозах 1 мг/мл (группа I) и 10 мг/мл (группа II). На второй день после окончания нагрузки марганцем производилось тестирование животных в «открытом поле» и приподнятом крестообразном лабиринте. Установлено, что прирост веса самок контрольной группы достоверно выше, чем крысят самцов. Интоксикация обеими дозами  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  не влияла на прирост веса у крысят самцов и вызывала некоторое уменьшение веса самок. Гендерные различия не были обнаружены в поведении животных в крестообразном лабиринте. При этом поисковая активность животных контрольной группы и нагруженных обеими дозами  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  была идентичной. Не было выявлено различий и по времени, проведенному в открытой и закрытой ветвях лабиринта. При тестировании в «открытом поле» гендерные различия в ориентировочно-поисковой активности между нагруженными марганцем животными не были обнаружены, в обоих случаях, по сравнению с контролем, отмечался рост его уровня. Аналогичные результаты были получены и в случае горизонтальной моторной активности.

Что же касается чувства страха, у крысят самок изменения не были обнаружены, а у самцов нагрузка лишь низкой дозой  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  вызывала резкое подавление чувства страха. Полученные данные свидетельствуют, что поведение в "открытом поле" и приподнятом крестообразном лабиринте молодых животных обоего пола всех групп в целом не отличается друг от друга.

## EFFECT OF SHORT-TERM INTOXICATION BY MANGANESE CHLORIDE ON THE BEHAVIOR OF YOUNG MALE AND FEMALE RATS

*\*I.L. Lazrshvili, \*T.Z. Bikashvili, \*\*A.A. Shukakidze, \*\*\* N.N. Chkhartishvili, \*N.P. Mitagvaria*

\* LEPL I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi; \*\* Tbilisi State Medical University; \*\*\* A. Tsereteli State University, Kutaisi

### SUMMARY

It is known that the excess of manganese in the organism leads to irreversible damage to the CNS. One of the important aspects of manganese neurotoxicity is to determine its influence on the emotional state of the developing organism. Earlier we have shown that short-term toxicity by manganese chloride causes an increase in motor and orienting-search activity and lowering of the level of anxiety and fear in young male rats, but the responses of female ones has not been studied. It should be taken into account the fact that gender differences in physiological and behavioral shifts that occur under certain experimental conditions, are related to sexually dimorphic structures of the central nervous system.

The main purpose of this study was to elucidate the effects of short-term intoxication by different doses of manganese chloride on the levels of fear and anxiety and body weight gain of the young male and female rats. Three groups (F and M subgroups in each) of animals were studied. Two groups of 30-day old rats during 30 days were given drinking water with dissolved  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  in doses of 1 mg/ml (I group) and 10mg/ml (II group). The third one was group of control animals. A day after the termination of manganese consumption the animals were tested in the "Open field" and Elevated plus maze.

It was revealed that the body weight gained in females of the control group was considerably higher than that of males. The using of both doses of manganese chloride had no effect on weight gain in males, whereas in females a significant decline in this parameter was observed.

No gender difference was found in the behavior of animals. Plus maze testing showed that there were no significant differences between the control animals and animals received both doses of manganese chloride in both individual and total rates of exploratory activity as well as in the level of emotional tension. The same goes for the time spent by the animals in the central, dark and in the light compartments of plus maze.

According to the number of rises on the hind feet at 5-minute test in the "Open Field" (which is an indicator of exploratory activity) any differences between males and females (in both used doses) were not observed, but a significant increase in exploratory activity in both gender groups was recorded. Similar results were obtained in study of motor activity (number of crossed squares). Regarding the anxiety or fear indices (frequency of getting to the central part of the open field) manganese intoxication in females did not cause any changes while the behavior of males in case

of low doses of manganese intoxication caused a suppression of fear and in case of high doses – did not lead to any difference in the behavior of control group animals.

The obtained results allow concluding that the behavior of young animals of both sexes is not considerably different. It is possible to suggest that the sexual dimorphism of some brain structures has no effect on the behavior of young animals.

## **ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕНОМЕНА ГОРМЕЗИСА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ У КРЫС**

*Н. Митагвария, Л. Гумберидзе, Л. Давლიანი, М. Девдариани, И. Квачакидзе, М. Небиеридзе, Н. Сихарулидзе*

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

Оксидативный стресс по своей сути является массивным выбросом свободных радикалов. Возможные механизмы, связанные с запуском этого процесса до конца не изучены. Повышение резистентности к оксидативному стрессу ассоциирует с продолжительностью жизни. В частности, установлено, что оксидативный стресс низкой дозы замедляет процесс старения. Фактически здесь имеет место явление, которое носит название «гормезис»-а. С биомедицинской точки зрения под этим термином подразумевают такое явление, когда в ответ на низкие дозы токсинов или других стрессогенных факторов, в организме развивается биологически положительная реакция – адаптивная стресс-реакция.

За последние годы интерес к феномену гормезиса чрезвычайно возрос. К настоящему времени изучают и радиационный гормезис, т.е. защитные эффекты низких доз радиоактивного облучения.

Целью настоящего исследования было изучение эффекта оксидативного стресса, вызванного двумя различными методами (гипертермическим воздействием и хроническим введением перекиси водорода) на поведение крыс в лабиринте. Полученные результаты, в частности, существенное усиление моторной активности, позволяют говорить о поведенческом проявлении явления гормезиса на крысах, что до настоящего времени было выявлено лишь на дрозофилах. В статье рассмотрены те возможные физиологические механизмы, которые могут участвовать в формировании указанного поведенческого эффекта.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, гормезис, лабиринт, оксид азота, крыса

Проблема оксидативного стресса интенсивно изучается, начиная с шестидесятых годов прошлого столетия и, можно сказать, что ее актуальность к настоящему времени достигла своего пика. Наверное трудно найти какое-либо патологическое состояние, которое не сопровождается, или в развитии которого не вовлечено это явление – нейродегенеративные расстройства, опухолевые заболевания, развитие ишемического каскада, болезни Паркинсона и Альцгеймера и др. [9, 16, 17, 21, 22].

Установлено, что и гипертермическое воздействие также связано с развитием оксидативного стресса в клетках [6].

По своей сути оксидативный стресс относится к процессу массивного выделения свободных радикалов. Все возможные механизмы, ответственные за развитие этого процесса, вряд ли изучены в достаточной степени, хотя некоторые из них, можно сказать, что известны. Например, активация иммунной системы в ответ на инфицирование организма, когда для уничтожения микроорганизмов в дело включается “выстреленная” из фагоцитов перекись водорода – сильнейший оксидант.

Известно, что повышение резистентности к оксидативному стрессу ассоциируется с продлением жизнеспособности организма [14]. В частности, установлено, что оксидативный стресс низкой дозы (индуцированный, например, тепловым шоком) замедляет процесс старения [13]. Практически здесь имеет место феномен, который известен под названием «гормезиса». Термин этот берет свое начало с древнего греческого и означает «приведение в движение, понукание, ускорение». С биомедицинской точки зрения, гормезисом описывают такие явления, когда в ответ на низкие дозы токсинов или любых стрессогенных факторов, в организме развиваются с биологической точки зрения положительные реакции – имеются в виду адаптивные стресс-реакции, которые обеспечивают устойчивость клеток к более высоким (гибельным) дозам агентов, стимулирующих эту реакцию.

За последние годы интерес к явлению гормезиса чрезвычайно повысился [1, 3], так как стресс может быть вызван как физическими, так и химическими и психологическими факторами. В настоящее время уже изучают и радиационный гормезис, т.е. защитный эффект облучения низкими дозами радиации [12].

Основной целью настоящего исследования было изучение эффектов оксидативного стресса, вызванного двумя различными методами на поведение белых крыс. Следует отметить, что при формировании данной цели, мы не предполагали какую-либо связь с явлением гормезиса, но полученные результаты заставили нас углубиться в суть именно этого явления.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

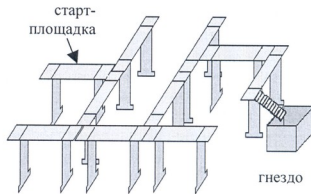
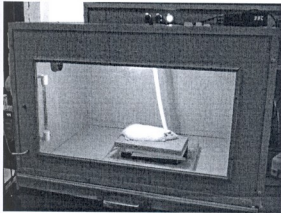
Опыты проводились на семи группах белых, беспородных крыс массой 250-300 г (как на самцах, так и самках).

Состояние оксидативного стресса у животных (до их тестирования во многоходовом лабиринте) вызывали или введением перекиси водорода или гипертермическим воздействием. В частности:

1. Первой группе крыс вместо питьевой воды в течение четырех недель давали 0.1% раствор перекиси водорода. Использовали перекись водорода пищевого качества (Wellness, 35% food grade  $H_2O_2$ ); с начала пятой недели животные начинали обучаться в лабиринте определению оптимальной траектории движения для попадания в ящик-гнездо. До завершения тестирования (7-8 дней) крысы вместо питьевой воды продолжали принимать раствор перекиси водорода.
2. Вторая группа крыс подвергалась общей гипертермии в специальной гипертермической камере (рис. 1А), температура в которой поддерживалась на уровне, необходимом для достижения ректальной температуры  $40^{\circ}C$ , и этот уровень поддерживался в течение 4-х часов. Такое воздействие они получали



каждый второй день в течение четырех недель. После завершения гипертермических воздействий животные, аналогично таковым первой группы, проходили тестирование во многоходовом лабиринте.



А

В

Рис. 1. А – гипертермическая кабина; В – конструкция многоходового лабиринта

3. Третья группа крыс получала комбинированную дозу стресса: в процессе приема 0.1% перекиси водорода в течение 4 недель через каждый день животные подвергались гипертермическому воздействию, аналогично второй группе животных. Далее животные и этой группы тестировались во многоходовом лабиринте.
4. Четвертая группа крыс за 15-20 минут перед каждым гипертермическим воздействием получала интраперитонеальную инъекцию (30 мг/кг) неселективного ингибитора синтаз оксида азота – Нитро-L-аргинин метил эстера (L-NAME). После завершения указанных воздействий животные этой группы также проходили тестирование в лабиринте.
5. Животным пятой группы за 15-20 минут до начала лабиринтной сессии, аналогично животным четвертой группы, ежедневно делали интраперитонеальную инъекцию неселективного ингибитора синтаз оксида азота – Нитро-L-аргинин метил эстера (L-NAME), но не подвергались гипертермическому воздействию.
6. Шестую группу составили животные, которым за 20 минут до начала ежедневной лабиринтной сессии, в отличие от пятой группы, делали инъекцию селективного ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота аминуганидина в дозе 30 мг/кг.
7. Понятно, что была еще одна (седьмая) группа интактных животных, которая не подвергалась воздействию каких-либо стрессогенных или фармакологических факторов – контрольная группа.

Общий вид использованного нами лабиринта представлен на рис.1В. Он состоит из отдельных мостков (высотой 30 см), что дает возможность легко менять его конфигурацию, усложнять или упрощать решаемую задачу – попадание в ящик-гнездо. При первых пусках животных по лабиринту (первый день обучения) им обычно помогают в нахождении оптимальной траектории движения от старт-

площадки до ящик-гнезда, а в дальнейшем они обучаются уже самостоятельно, методом проб и ошибок. Опыты проводятся без пищевого подкрепления, стимулом для поиска пути служит избавление от неэтологических условий. Условия в экспериментальной комнате (освещенность, расположение предметов и т.д.) до полного завершения экспериментов сохранялись строго неизменными. Оценка тестирования проводится по двум показателям – число совершаемых ошибок (отклонений от оптимальной траектории движения) и времени, затрачиваемого на прохождение от старт-площадки до ящика гнезда. Регистрацию указанных показателей начинали со второго дня обучения, так как в первый день большинство из животных получало помощь от экспериментатора.

По завершению лабиринтных сессий с каждой экспериментальной группы рандомизированно брали двух животных, которым делали анализ крови на оценку ее реологических свойств, а также еще по две крысы для морфометрического исследования сенсомоторной зоны коры головного мозга (результаты этих исследований будут рассмотрены в отдельной статье).

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С самого же начала анализа полученных данных считаем необходимым подчеркнуть, что статистически достоверной разницы в процессе обучения прохождению многоходового лабиринта, с точки зрения уменьшения количества совершаемых ошибок (отклонений от оптимальной траектории движения), между указанными выше группами выявлено не было. На седьмой день обучения (по пять пусков в день) практически все животные проходили лабиринт без единой ошибки. Но принципиально другая картина наблюдалась с точки зрения времени, которое животные той или иной группы в среднем затрачивали на прохождение лабиринта.

График, представленный на рис. 2, показывает время прохождения лабиринта животными контрольной группы, которые в стадии «автоматизированного» поведения на седьмой день тестирования проходят лабиринт в среднем за 22 секунды и тот же показатель для животных, которые подверглись оксидативному стрессу от введения перекиси водорода или гипертермического воздействия, а также совместного эффекта этих двух стрессогенных факторов.

Оказалось, что животные, которые подверглись стрессогенному воздействию или от хронического введения перекиси водорода или от гипертермической экспозиции, существенно повысили свою поведенческую активность. По сравнению с контрольными животными они вели себя на эстакадах лабиринта весьма живо и энергично и к концу седьмого дня лабиринтных сессий, безошибочно проходили весь путь до ящика-гнезда. практически, в два раза быстрее контрольных (рис.2).

В отличие от указанных групп, животные, которые получили комбинированное воздействие как перекисью водорода, так и гипертермии (третья группа), резко замедлили поведенческую активность, вели себя на эстакадах заторможенно и для достижения целевого ящика-гнезда в конце седьмого дня лабиринтных сессий им требовалось время в два раза больше, чем контрольным животным и в три раза и

более, чем группам, подвергшихся воздействию лишь одним стрессогенным фактором.

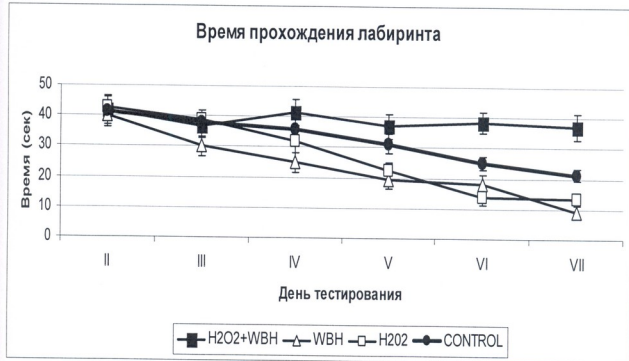


Рис. 2. Время прохождения многоходового лабиринта крысами контрольной группы (черные кружочки), а также крысами, которые до лабиринтной сессии получили хроническое воздействие перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) – светлые прямоугольники; гипертермии – 4-х часовое воздействие через день в течение 4-х недель (светлые треугольники) и животными, которые подверглись совместному воздействию перекиси водорода и гипертермии (темные прямоугольники)

Как указано в методической части, были еще и другие группы животных. В одной из них (в четвертой группе), животным вводили L-NAME, но помимо этого они через день подвергались гипертермической экспозиции. Испытание таких животных в лабиринте показало, что их поведение по скорости прохождения лабиринта не отличается от таковой, наблюдаемой у животных, которые подвергались только гипертермическому воздействию, или тех, которые вместе с питьевой водой принимали раствор перекиси водорода (рис. 3, кривая со светлыми треугольниками).

В пятой группе, до начала лабиринтных сессий вводили неселективный ингибитор синтазы оксида азота – Нитро-L-Аргинин метил эстер – L-NAME (в дозе 30 мг/кг), но в отличие от предыдущей группы, животные не подвергались гипертермической экспозиции. Как видно из рисунка 3, локомоторная активность животных данной группы резко понизилась и в конце обучения животные достигали ящик-гнездо в среднем за 55 секунд, что более чем в два раза превосходило время, затрачиваемое на решение той же задачи животными контрольной группы.

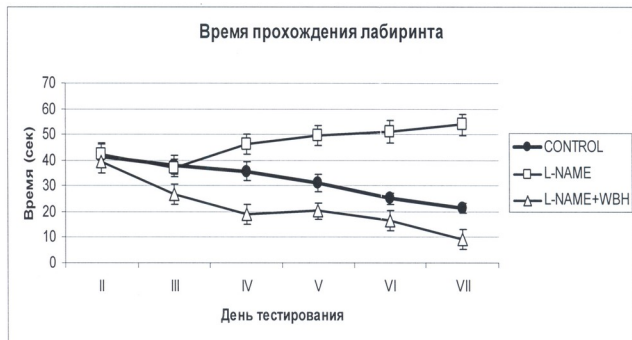


Рис. 3. Время прохождения многоходового лабиринта крысами контрольной группы (черные кружочки), а также крысами, которым до начала лабиринтной сессии вводили L-NAME (неселективный ингибитор синтаз оксида азота, в дозе 30 мг/кг) – светлые прямоугольники, и животными, которые на фоне действия L-NAME получали гипертермическое воздействие (светлые треугольники)

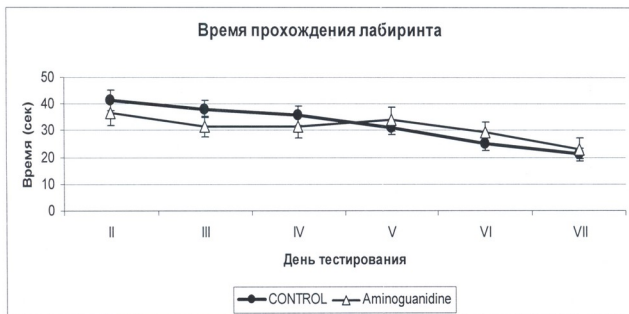


Рис. 4. Время прохождения многоходового лабиринта крысами контрольной группы (черные кружочки), а также крысами, которым до начала лабиринтной сессии вводили аминогуанидин (30 мг/кг) – селективный ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота (светлые треугольники)

С целью оценки роли оксида азота, продуцированного за счет активации его индуцибельной синтазы, специальной (шестой) группе животных вместо L-NAME вводили селективный ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота – аминогуанидин (тоже в дозе 30 мг/кг). В этой группе животных статистически достоверного отличия во времени прохождения лабиринта от животных контрольной группы (см. рис. 4) обнаружено не было.

Несмотря на описанные выше различия во времени прохождения лабиринта, как уже отмечалось выше, в процессе лабиринтных сессий статистически достоверной разницы в количестве совершаемых ошибок от пуска к пуску между группами животных, выявлено не было. Процесс обучения по данному критерию у всех групп животных практически проходил одинаково.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Устойчивость организма к стрессовым воздействиям является одним из важнейших показателей его жизнеспособности и понятно, что изучение механизмов, формирующих эту устойчивость, носит принципиально важный характер [25].

Оксидативный стресс, как уже отмечалось, вовлечен в развитие многих патологических процессов, но, как выясняется, он может играть существенную роль и в процессах физиологической адаптации и в регуляции трансдукции внутриклеточных сигналов. Полагают, что наиболее удачной дефиницией оксидативного стресса является “состояние, когда окислительные силы превосходят антиоксидативные системы вторично после расстройтва баланса между ними” [24].

Маркеры, которые могут помочь в распознавании оксидативного стресса в *in vivo* условиях приобретают все большую значимость, так как определение состояния оксидативного стресса крайне необходимо для изучения как многих заболеваний, так и повышения эффективности их лечения [24].

Вышесказанное убеждает, что для изучения указанных проблем совершенно необходимо наличие адекватных, как *in-vivo*, так и *in vitro* моделей. К таким моделям уверенно можно отнести хроническое введение перекиси водорода (0.1% вместе с питьевой) водой или использование управляемой гипертермии всего тела (тепловой шок), которые и были использованы в нашей работе.

Есть предположения, что хронический стресс может способствовать нарушениям процессов обучения и памяти, а также, что он является важным фактором в развитии болезни Альцгеймера [12].

Согласно теории Д. Хармана [11] оксидативный стресс играет существенную роль и в процессах старения. Дальнейшее развитие эта теория, как это ни странно, получила в работах, в которых утверждается, что свободные радикалы могут существенно способствовать метаболическому здоровью и продолжительности жизни [19]. Этот эффект получил название митохондриального гормезиса (митогормезис).

Процесс старения связывают со стохастическим накоплением повреждения на молекулярном уровне и прогрессированием невозможности их восстановления. Применение феномена гормезиса при исследовании этого процесса базируется на

принципе стимуляції процесів відновлення повторними стресовими впливами середнього рівня. Одним із перших варіантів такого підходу було використання повторних теплових шоків на культурі кліток людини. Результати цих досліджень показали, що використання принципу гормезису в геронтологічних дослідженнях має дуже багатообіцяюче майбутнє [18].

Активуючи стресс-реакції на клітинному рівні, Маттсон [15] прийшов до висновку, що організми, які в процесі еволюції отримали можливість використання токсичних агентів із оточуючої середовища в свою користь, часто використовували їх як сигнальні молекули, запускаючі адаптивні стресс-реакції. Прикладами можуть служити оксид азоту (NO) і оксид вуглецю (CO), амінокислоти (наприклад, глутамат) і іони Са і К.

Аналізуючи механізми індукованого перекисню водню окислювального стрессу в *in vitro* моделях, Коїл [5] прийшов до висновку, що в його розвитку задіяні системи синтази оксиду азоту (NOS) і NADPH-оксидазу, які, по суті, служать джерелом збільшення реактивних форм кисню.

Наявність цитопротекторного властивості відповідей на стрессові фактори викликало широкий інтерес до створення фармако-агентів, здатних індукувати стресс-реакції, але їх рівень не повинен вийти за межі горметических реакцій.

Фундаментальною основою для розуміння феномену гормезису служить крива «доза-відповідь», яка показує стимуляцію процесу при низьких дозах і його інгібування – при високих.

Мала або висока доза стрессогенних факторів викликає відповідно або зустресс або сильний дистресс, результатом є включення або помірних або пошкоджуючих аллостатических буферних можливостей організму. Цей принцип діє незалежно від того, який характер стрессогенного фактора – фізичний, хімічний або психічний [4]. Ці автори вважають, що добре відома концепція прекодиціонування є класическою маніфестацією явища гормезису.

На фоні всього викладеного, аналіз отриманих нами результатів дозволяє зробити висновок, що і в наших експериментах ми спостерігали поведінчеське проявлення феномену гормезису. Дуже суттєве підвищення поведінчеської активності, направленої на звільнення від незтологічеського стану тварин після окислювального стрессу, викликаного введенням перекису водню (перша група) або гіпертермічеським впливом (друга група), на нашу думку, свідчить про те, що в обох випадках дози нанесених нами стрессових впливів опинилися в межах стимуляції горметических механізмів. Комбіноване ж вплив (гіпертермія і перекис водню), очевидно, вивело нас на рівень їх інгібування. Приблизно аналогічеські дані були отримані раніше на дрозофілах, швидкість польоту яких після нанесення окислювального стрессу перекисню водню, за словами авторів, «драматично підвищена» [8]. А ще раніше, знову ж на дрозофілах, було показано, що гіпертермічеське прекодиціонування (36°C протягом одного години) також підвищує їх локомоторну активність [23]. Крім цього, виявилось, що стресс низької дози підвищує і тривалість життя дрозофіли [2]. Вважають, що цей ефект досягається за рахунок активації білків теплового шоку і їх шаперонної функції, в

результате чего происходит репарация не только нанесенных стрессом повреждений, но и имеющих место до нанесения стрессогенного воздействия [2]. Функционирование указанного механизма обычно ассоциируют с продуцированием оксида азота [20].

В наших опытах ингибирование продуцирования оксида азота в группе животных, которым гипертермическое воздействие осуществлялось на фоне введенного неселективного ингибитора NOS – нитро-L-аргинин метил эстера (L-NAME), как видим из рисунка 3, практически не изменило горметического эффекта гипертермического стресса. На том же рисунке наглядно демонстрируется, что на нормальных животных (без стрессового воздействия) блокирование продуцирования оксида азота, по сравнению с контрольной группой, а еще более с группой, которая на фоне блокады продуцирования NO подверглась гипертермическому стрессу, существенно снизило локомоторную активность животных. Как показали данные, полученные на следующей группе животных, резкое снижение локомоторной активности на фоне действия L-NAME было опосредовано блокадой продуцирования эндотелиальной изоформы NOS. На рисунке 4 хорошо видно, что избирательное ингибирование индуцибельной изоформы NOS аминоксидом, практически не оказало какого-либо эффекта на поведение крыс в лабиринте – статистически достоверной разницы с животными контрольной группы не было выявлено. Не исключено, что в случае неселективного ингибирования NOS (в опытах с гипертермией), другой источник кислородных радикалов, а именно NADPH оксидаза [5] обеспечила формирование оксидативного стресса, вызвавшего горметический эффект. Так или иначе, но результаты наших опытов позволяют утверждать, что для формирования оксидативного стресса и, соответственно, горметического эффекта, наличие оксида азота не является необходимым фактором, по крайней мере при стрессе, вызванном гипертермической экспозицией.

В данной работе мы не коснулись таких важных вопросов, как активация транскрипционного фактора Nrf2, а также системы белков теплового шока, участие которых в формировании горметического эффекта оксидативного стресса сегодня не вызывает сомнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bruchey A., Gonzales-Lima F.* Am. J. Pharmacol Toxicol, 2008, 3, 1, 72-79.
2. *Butov A., Johnson T., Cypser J., Sannikov I., Volkov M., Sehl M., Yashin A.* Experimental gerontology, 2001, 37, 57-66.
3. *Calabrese V., Cornelius C., Dinkova-Kostova A.T., Calabrese E.J., Mattson M.P.* Antioxidants & Redox Signaling, 2010, 13, 11, 1763-1811.
4. *Cornelius C., Perrota R., Graziano A., Calabrese E.J., Calabrese V.* Immunity and Aging, 2013, 10, 15.
5. *Coyle C.H.* Mechanisms of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in endothelial cells. Thesis and Dissertation. 2004, <http://ir.uiowa.edu/etd/117>.
6. *Finkel T., Holbrook J.* Nature, 2000, 408, 239-247.
7. *Giuliano V., Watson J.P.* Multifactorial hormesis – the theory and practice of maintaining health and longevity. Posted 11.12.2012. <http://www.anti-agingfirewalls.com/2012/12/11/>.
8. *Grover D., Ford D., Brown C., Hoe N., Erdem A. et al.* (2009). PloS ONE 4(10): e7580. doi:10.1371/journal.pone.0007580.

9. *Halliwel B.* Biochem. J., 2007, 401, 1, 1-11.
10. *Harman D.* Journal of Gerontology, 1956, 11(3), 298-300.
11. *Harman D.* Journal of the American Geriatrics Society, 1972, 20(4), 145-147.
12. *Jeong Y.H., Park C.H., Yoo J. et al.* The FASEB Journal, 2006, 10.1096/fj.05-4265fje (published online).
13. *Kurapti R., Passananti H.B., Rose M.R., Tower J.* Journal of Gerontology and Biological Sciences and Medical Sciences, 2000, 55, 11, B552-B559.
14. *Larsen P.L.* Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1993, 90, 19, 8905-8909].
15. *Mattson M.P.* BELLE Newsletter, 2005, 13, 2, 6-14.
16. *Nunomura A., Castellani R.J., Zhu X., Moreira P.I., Perry G., Smith M.A.* J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2005, 65, 7, 631-41.
17. *Ramalingam M., Kim S.J.* Journal of Neural Transmission. 2012, 119, doi:10.1007/s00702-011-0758-7.
18. *Rattan S.I.S.* BELLE Newsletter, 2005, 13, 2, 1-5.
19. *Ristow M., Schmeisser S.* Extending life span by increasing oxidative stress. Free Radic Biol Med., 2011, 51, 2, 327-336.
20. *Romano G., Costantini M., Buttino I., Ianora A., Palumbo A.* (2011) PLoS ONE 6(10): e25980. doi:10.1371/journal.pone.0025980.
21. *Singh N., Dhalla A.K., Seneviratne C., Singal P.K.* Molecular and Cellular Biochemistry. 1995, 147, 1, 77-81.
22. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J.* International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007, 39, 1, 44-84.
23. *Xiao C., Mileva-Seitz V., Seroude L., Robertson R.M.* Dev. Neurobiol., 2007, 67, 4, 438-455.
24. *Yoshikawa T., Naito Y.* JMAJ, 2002, 45, 7, 271-276.
25. *Михальский А.И., Новосельцев В.Н.* Успехи геронтол., 2005, 17, 117-129.

## ოქსიდაციური სტრესთან დაკავშირებული პორაქვისის ფენოქსის ქცევითი გამოვლენა ვირთაგვებში

*ნ. მითაგვარია, ლ. გუშბერძე, ლ. დავლიანიძე.*

*ა. ქვანაკიძე, მ. ნებიერიძე, ნ. სიხარულიძე*

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

ოქსიდაციური სტრესი, თავისი არსით, წარმოადგენს თავისუფალი რადიკალების მასიურ გამოთავისუფლებას. ამ პროცესის გამწეები მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ცნობილია, რომ ოქსიდაციური სტრესისადმი რეზისტენტობა სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან ასოცირებს. კერძოდ, დადგენილია, რომ დაბალი დოზის ოქსიდაციური სტრესი ანელებს დაბერების პროცესს. ფაქტიურად აქ ადგილი აქვს ისეთ ფენომენს, რომელიც ცნობილია „ჰორმეზისის“ დასახელებით. ბიომედიცინის თვალსაზრისით, ამ ტერმინით აღწერენ ისეთ მოვლენას, როდესაც ტოქსინების ან სხვა სტრესოგენული ფაქტორების დაბალი დოზით მოქმედების საპასუხოდ ორგანიზმში ვითარდება ბიოლოგიურად დადებითი



რეაქცია – ადაპტური სტრეს-რეაქცია. უკანასკნელ წლებში ინტერესი პორმეზისის მოვლენისადმი მკვეთრად გაიზარდა. შესწავლება რადიაციული პორმეზისიც, ანუ დაბალი დოზებით დასხივების პროტექტორული ეფექტები.

წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანს შეადგენდა ორი განსხვავებული მეთოდით (მიპეროტერმია და წვალბადის ზეჟანგის შეყვანა) გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის გავლენის შესწავლა ვირთაგვების ქცევაზე ლაბორინტში. მიღებული შედეგები, კერძოდ ცხოველთა მორტორული აქტიურობის მკვეთრი მატება, გვაძლევს საშუალებას ვისაუბროთ პორმეზისის ფენომენის ქცევით გამოვლენაზე, რაც ადრე ნანახი იყო მხოლოდ დროზოფილებზე ჩატარებულ ცდებში. სტატიაში განხილულია შესაძლო ფიზიოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც უნდა მონაწილეობდნენ აღნიშნული ქცევითი ეფექტის ფორმირებაში.

## THE BEHAVIORAL MANIFESTATIONS OF THE PHENOMENON OF HORMESIS, ASSOCIATED WITH AN OXIDATIVE STRESS IN RATS

*N. Mitagvaria, L. Gumberidze, L. Davlianidze, I. Kvachakidze, M. Nebieridze, N. Sikharulidze*

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

### SUMMARY

Oxidative stress in its essence, is a massive release of free radicals. Possible mechanisms associated with the launch of this process is not fully understood. Increased resistance to oxidative stress is associated with a life expectancy. In particular, it has been established that a low dose of oxidative stress slows down the aging process. In fact, here we have to deal with a phenomenon that is called "Hormesis". From a biomedical point of view, this term means a phenomenon when, in response to low doses of toxins or other stressors, biologically positive reaction – an adaptive stress response develops in the organism.

In recent years the interest to the phenomenon of Hormesis has been increased enormously. To date, the study of a "radiation hormesis", i.e protective effects low doses of radioactive exposure is under intensive investigation.

The aim of this study was to investigate the effect of oxidative stress induced by two different methods (hyperthermic exposure and chronic administration of hydrogen peroxide) on the behavior of rats in a maze. The results, in particular, the significant strengthening of the motor activity, suggest that we have observed a behavioral manifestation of the phenomenon of hormesis on rats, which so far has been observed only in the experiments with drosophilas. The article deals with those possible physiological mechanisms, that may be involved in the formation of this behavioral effect.

## **INFLUENCE OF SERIAL ELECTRICAL STIMULATIONS OF DORSAL AND LATERAL HYPOTHALAMIC OREXIN-CONTAINING NEURONS ON THE REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE (SWC) RECOVERY FROM EXPERIMENTAL COMATOSE STATE AND ANESTHESIA-INDUCED DEEP SLEEP**

*N. Nachkebia, O. Mchedlidze, E. Chkhartishvili, E. Chijavadze, Sh. Dzadzamia, M. Babilodze, N. Maglakelidze, V. Tsomaia*

I. Beritashvili Centre for Experimental Biomedicine, Tbilisi

The aim of the study was the ascertainment of the following question – whether orexin-containing neurons of dorsal and lateral hypothalamus and brain orexinergic system in general are the neurobiological substrates which can speed up the recovery of disturbed sleep homeostasis and accelerate the restoration of sleep-wakefulness cycle phases during some pathological conditions – experimental comatose state and/or deep anesthesia-induced sleep.

The study was carried out on white rats. The modeling of experimental comatose state was made by midbrain cytotoxic lesions at intracollicular level. The animals were under artificial respiration and special care. The different doses of sodium ethaminal were used for deep anesthesia. 30 min after comatose state and/or deep anesthesia induced sleep serial electrical stimulations of dorsal or lateral hypothalamus were started. Stimulation period lasted 1 hour with the 5 min intervals between subsequent stimulations applied by turn to the left and right side hypothalamic parts. The EEG registration of cortical and hippocampal electrical activity was started immediately after experimental comatose state and deep anesthesia induced sleep and continued continuously during 72 hours.

According to the obtained new evidences, serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic orexin-containing neurons significantly accelerate recovery of sleep homeostasis, disturbed because of comatose state and/or deep anesthesia induced sleep. Speed up recovery of sleep homeostasis was manifested in the acceleration of coming out from comatose state and deep anesthesia induced sleep and significant early restoration of sleep-wakefulness cycle behavioral states.

**Key words:** orexinergic system, dorsal and lateral hypothalamus, sleep-wakefulness cycle

### **INTRODUCTION**

Orexin/hypocretin neuropeptides were discovered not so long ago, independently, at the same time, by two scientific groups, in dorsal, lateral, perifornical and posterior parts of hypothalamus [7,16]. Soon, after their discovery two sub-groups of orexins – orexinA

and orexinB and their respective orexin-1 and orexin-2 receptors were identified [11]. Since the discovery of the orexin/hypocretin neuro-peptides much information has been gathered concerning their functions in the regulation of appetite, water intake, learning and memory, energy homeostasis, neuroendocrine and cardiovascular control, sleep, etc. [1, 2, 3, 6, 9, 10, 11, 15, 17, 18], but despite all these their precise function is not known so far.

The intensive study of hypothalamic orexinergic system, using various experimental designs, have proved its key role in: a) the development of narcolepsy [4, 5]; b) the triggering and maintenance of wakefulness state and paradoxical sleep inhibition [1, 2, 3, 8, 10, 13, 15, 17].

Considering our early results about serial electrical stimulations of posterior hypothalamus to be able to produce simultaneous activation of neocortex and hippocampus in cats during acute comatose state [14], the above mentioned facts give us a possibility for the suggestion that hypothalamic orexin-containing neurons can take part in fast-speed recovery from pathological states characterized by significant sleep disorders.

The above mentioned evidences have become the basis for the present study the aim of which is to answer some important questions: whether orexin-containing neurons of dorsal and lateral hypothalamus, and brain orexinergic system in general, are those cellular targets which can regulate sleep homeostasis and accelerate the recovery of wakefulness and/or sleep phases during some pathological conditions – experimental comatose state and/or closer to it anesthesia-induced deep sleep?

The consideration of hypothalamic orexinergic system as the neurophysiological substrate or cellular target necessary for the accelerated normalization of these pathological states is a priority and meaningful scientific novelty of the presented work since so far this problem never has arisen or has been studied besides the intensive research of various aspects of orexin-containing neurons functioning.

## MATERIAL AND METHODS

Our investigation was carried out on wild type white rats (weight 200-250 g). Surgery and electrode implantation in neocortical areas, hippocampus, dorsal hypothalamus, lateral hypothalamus, neck muscles was made under general anesthesia (4% solution of chloral hydrate, 100 ml/100 g). Modeling of acute comatose state was made by the infusion of cytoxin at intracollicular level. The animals were under artificial respiration and special care.

*Experiment I.* 30 min after comatose state the serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus (2-4 V; 200 c/sec; 0.1 msec) were started. The stimulation period lasted an hour with the 5 min intervals between subsequent stimulations applied by turn to the left and right side hypothalamic parts. The EEG registration of cortical and hippocampal electrical activity was started immediately after cytotoxin infusion and continued permanently during 72 hours.

*Experiment II.* 30 min after comatose state the serial electrical stimulations of lateral hypothalamus (2-4 V; 200 c/sec; 0.1 msec) were started. Procedure for electrical stimulation and EEG registration was the same as in the experiment I.

*Experiment III.* There was 8-10 day recovery period after surgery and electrodes implantation. Then animals received systemic administration of anesthetic drugs [80, 70,

60 mg/kg of sodium ethaminal (nembotal]) and EEG registration of SWC was started. 30 min after EEG registration the serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus (2-4 V; 200 c/sec; 0.1 msec) began. Procedure for electrical stimulation and EEG registration was the same as in the experiment I.

*Experiment IV.* There was 8-10 day recovery period after surgery and electrodes implantation. Then animals received systemic administration of anesthetic drugs [80; 70; 60 mg/kg of sodium ethaminal (Nembotal)] and EEG registration of SWC was started. 30 min after EEG registration the serial electrical stimulations of lateral hypothalamus (2-4 V; 200 c/sec; 0.1 msec) began. Procedure for electrical stimulation and EEG registration was the same as in the experiment I.

The EEG registration of SWC was performed by SAGURA EEG/PSG system. The results were treated statistically by Student's t test using computer program "FARM".

## RESULTS AND DISCUSSION

Modeling of acute comatose state by means of cytotoxin infusion in brainstem at intracollicular level entirely disrupts SWC ultradian structure, eliminates normal cyclic alteration of wakefulness, slow wave and paradoxical sleeps and animals instantly fall into comatose state. It results in disturbances in normal functioning of various brain structures, there develops pathological pattern of electrical activity spontaneously taking dominant position approximately 40 hours and then the first signs of normalization appear. The serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexin-containing neurons have similar effects. Fig.1 represents the dynamics of SWC recovery in these conditions. The forced recovery of isolated forebrain was started by the restoration of light slow wave sleep EEG picture taking place during spontaneous recovery approximately 40 hours. Under serial activations of dorsal and/or lateral hypothalamic Orexin-containing neuronal populations its recovery starts up by 30-35 hours after intracollicular lesion (Fig. 1.1). The similar effects were noted in the recovery of deep slow wave sleep, active and passive wakefulness. Namely, deep slow wave sleep recovery was sped up by 13-15 hours in comparison with its spontaneous recovery (Fig.1.2). Approximately, the equal acceleration was noted for forced recovery of passive and active wakefulness (Fig. 1.3; 1.4). In sum, it has been shown by us that under serial electrical stimulations of dorsal and/or lateral hypothalamic Orexin-containing neuronal regions significant speed up of the recovery process for SWC phases takes place. Indeed these facts indicate the significant acceleration of regulation of sleep homeostasis disturbed during experimental comatose state.

In the third and fourth experiments we have studied the influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on the speed of replacement of anesthesia-induced deep sleep by EEG patterns characteristic of normal healthy sleep. We have found out that such experimental design reveals significant speed up recovery from anesthesia-induced deep sleep. Statistically high-significant effect was revealed in all three cases of anesthesia-induced sleep (Fig. 2.1; 2.2; 2.3). It appeared, naturally, that spontaneous recovery of the first episodes of wakefulness depends on the depth of anesthesia and in three cases, presented on Fig. 1, takes 5-5.5 hours after the administration of anesthetic drugs. Serial electrical stimulations of lateral

and/or dorsal hypothalamic Orexinergic neuronal regions equally accelerate the recovery process and the first episode of wakefulness in both conditions starts 3.5-4 hour after the administration of anesthetic drugs. Statistically significant speed up was noted by the sleep latency (Fig. 3). The recovery of full-value wakefulness rapidly leads (after 20-30 min) to the appearance of the first EEG episodes of deep slow wave sleep with the same EEG picture as in normal conditions.

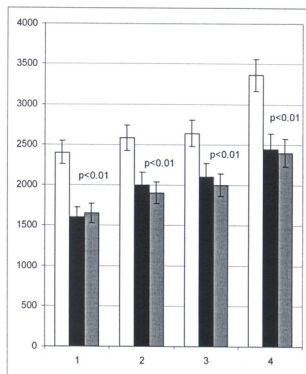


Fig. 1. Influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of SWC phases from experimental comatose state. On the ordinate – time in min, on the abscissa: 1 – the rate of light slow wave sleep recovery; 2 – the rate of deep slow wave sleep recovery; 3 – the rate of passive wakefulness recovery; 4 – the rate of active wakefulness recovery. White columns – spontaneous recovery of SWC phases without stimulations, black columns – recovery of SWC phases under serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus, gray columns – recovery of SWC phases under serial electrical stimulations of lateral hypothalamus

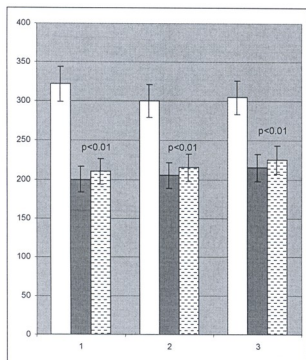


Fig. 2. Influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of wakefulness from anesthesia-induced deep sleep. On the ordinate – time in min, on the abscissa: 1 – 3 wakefulness recovery from different depth of anesthesia. White columns – spontaneous recovery of wakefulness without stimulations, black columns – wakefulness recovery under serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus, hatched columns – wakefulness recovery under serial electrical stimulations of lateral hypothalamus

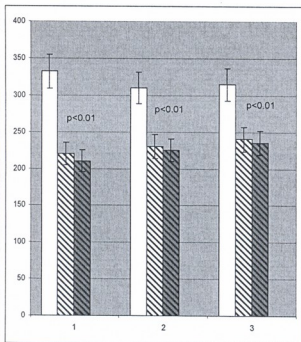


Fig.3 Influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of deep slow wave sleep after anesthesia-induced deep sleep. On the ordinate – time in min, on the abscissa: 1 – 3 deep slow wave sleep recovery from different depth of anesthesia. White columns – spontaneous recovery of deep slow wave sleep without stimulations, white hatched columns – deep slow wave sleep recovery under serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus, black hatched columns – deep slow wave sleep recovery under serial electrical stimulations of lateral hypothalamus

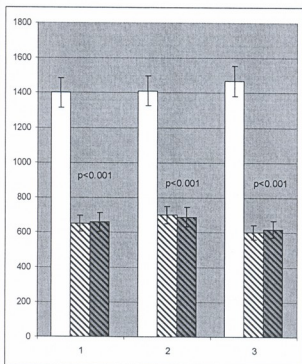


Fig.4 Influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of paradoxical sleep after anesthesia-induced deep sleep. On the ordinate – time in min, on the abscissa: 1 – 3 paradoxical sleep recovery from different depth of anesthesia. White columns – spontaneous recovery of paradoxical sleep without stimulations, white hatched columns – paradoxical sleep recovery under serial electrical stimulations of dorsal hypothalamus, black hatched columns – paradoxical sleep recovery under serial electrical stimulations of lateral hypothalamus

The serial activations of dorsal and lateral hypothalamic orexin-containing neurons especially diminishes paradoxical sleep latency. The first episode of this phase starts appearing 10-11 h after the injection of anesthetic drugs (Fig. 4, hatched columns). Paradoxical sleep recovery itself is a direct indicator for the sharp speed up of the whole normalization of sleep homeostasis after anesthesia-induced deep sleep.

Thus, the new facts on the significance of dorsal and lateral hypothalamic orexinergic neurons for the acceleration of recovery processes from acute experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep has been obtained in the present work.

Despite the numerous works, existing today, the functional significance of brain orexinergic system for normal duration of many physiological processes is still an issue of intensive investigation.

It has been unequivocally shown that the deficit of orexin-containing neurons leads to narcolepsy, disease characterized by sleep disorders and intrusions of paradoxical sleep episodes in wakefulness state. In other words, the deficiency of orexin-containing neurons diminishes normal functioning of brain wakefulness and paradoxical sleep systems [2, 4, 5, 8, 15, 17, 20]. Moreover, release of orexins in brain structures is at maximal level during wakefulness [20] and paradoxical sleep [10].

Thus, the results available for today indicate the significance of hypothalamic orexin-containing neurons for normal functioning of wakefulness system but despite such conclusion a possible therapeutic meaning of hypothalamic orexinergic system for the normalization of pathological states characterized by wakefulness disturbances and whole disorder of SWC – that are experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep – was studied by us for the first time. The new results have been obtained in present study concerning fast speed recovery of SWC phases and sleep homeostasis from both above mentioned pathological states under the influence of serial artificial activations of dorsal and lateral hypothalamic orexinergic system. What are the neurophysiological mechanisms for serial electrical activations of orexin-containing neurons to be the accelerator for SWC forced recovery?

Brain monoaminergic and cholinergic systems have been considered long ago as the basic parts for the current models of sleep regulation. Sudden cessation of afferent pathways ascending from these regions to forebrain structures leads to the whole disintegration of SWC and isolated forebrain falls into comatose state [14, 19]. The drastic changes in electrical activity of forebrain structures (neocortical areas and hippocampus) are characteristic features for experimental comatose state. The strong diminution of anatomical and functional interrelationship between brain stem and forebrain structures is also a direct target for general anesthesia-inducing drugs [chloral hydrate, ethaminal sodium (nembatal)]. Orexin-containing neurons have a broad projection to different forebrain and brainstem structures [4, 12, 15, 18] with excitatory action on basal forebrain cholinergic neurons. Orexin infusions in basal forebrain have increasing influence on wakefulness [8]. Orexinergic neurons project on latero-dorsal and pedunculo-pontine tegmental nuclei and excite cholinergic neurons in these regions [4].

We believe that neurophysiological mechanism underlying serial activation of Orexin-containing neurons, to be the accelerator for the above mentioned fast speed recovery from experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep, can be based on broad direct connections of these neurons to other forebrain structures, neocortex, thalamus and anterior hypothalamus. These direct connections force functional interconnectivity between mentioned structures under serial electrical stimulations and physiologically it reveals in the speed up of recovery of wakefulness and deep slow wave sleep normal EEG and behavioral signs.

Special interest deserves inability of paradoxical sleep restoration after come out of comatose state, while after come out of anesthesia-induced deep sleep, under serial electrical stimulations of hypothalamic orexin-containing neurons, there appears very fast-speed recovery of paradoxical sleep.

Indeed, despite significant similarities between sleep disorders during these two pathological states mechanisms for their development are very different. Particularly comatose state is linked to the entire isolation of forebrain structures from midbrain and medullar regions and recovery of SWC phases from this state can be realized on the basis of forced put in action of forebrain neuroanatomical and neurochemical linkages. In the case of anesthesia-induced deep sleep neuroanatomical and neurochemical linkage between forebrain and midbrain/medullar regions is switched off temporarily and with coming out from general narcosis normal functioning of these connections gradually restores. Restoration becomes easier under artificial activation of hypothalamic Orexinergic system.

Our investigation has directly shown that the effect of hyperactivation of dorsal and lateral hypothalamic orexinergic systems on paradoxical sleep recovery reveals in only case when their connections with brainstem monoaminergic and cholinergic neuronal populations remains intact.

Thus, it can be concluded that serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic orexinergic neurons significantly speed up regulation of sleep homeostasis and the rate of recovery for SWC phases from experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep.

*Acknowledgement.* Supported by Shota Rustaveli National Science Foundation, Grant 11/04.

## REFERENCES

1. *Baxter C.A., Cleator E.D., Brands K.M.J., Edwards J. S., Reamer R.A., Sheen F. J., Stewart G.W., Strotman N.A.* Organic Process Research & Development, 2011, 15, 2, 367-375.
2. *Bonnavion P., De Lecca L.* Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2010, 10, 174-179.
3. *Brisbare-Roch C., Dingemans J., Koberstein R., Hoever P., Aissaoui H., Flores S., Mueller C., Nayler O., van Gerven J., De Haas S.L.* Nat. Med., 2007, 13, 150-155.
4. *Burlet S., Tyler C.J., Leonard C.S.* J. Neurosci., 2002, 22, 2862-2872.
5. *Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y.* Cell, 1999, 98, 437-451.
6. *Davis J.F., Derrick L., Choi D.L., Benoit S.C.* Orexinergic Hypothalamic Peptides Behavior and Feeding. In: Handbook of Behavior, Food and Nutrition, Victor R. Preedy, Ronald Ross Watson, Colin R. Martin, eds. Springer, 2011, 361-362.
7. *De Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C., Gao X., Foye P.E., Danielson P.E., Fukuhara C., Battenberg E.L., Gautvik V.T., Bartlett F.S.* Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1998, 95:322-327.
8. *España R.A., Baldo B.A., Kelley A.E., Berridge C.W.* Neuroscience, 2010, 106, 699-715.
9. *Heifetz A., Morris G.B., Biggin P.C., Barker O., Fryatt T., Bentley J., Hallett D., Manikowski D.* Biochemistry, 2012, 12, 32, 154-160.
10. *Kiyashchenko L.I., Mileykovskiy B.Y., Maidment N., Lam H.A., Wu M.F., John J., Peever J., Siegel J.M.* J. Neurosci., 2002, 22, 5282-5286.
11. *Kukkonen J.P., Holmqvist T., Ammoun S., Akerman K.E.* Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2002, 283, C1567-1591.
12. *Liu R.J., van den Pol A.N., Aghajanian G.K.* J. Neurosci., 2002, 22, 9453-9464.
13. *Liu Z.W., Gao X.B.* Neurophysiol., 2007, 97, 1, 837-848.
14. *Nachkebia N., Nachkebia A., Chkhartishvili E., Ontani T., Gvilia I.* Effect of electrical stimulation of posterior hypothalamus on the sleep-wakefulness cycle recovery in "cerveau"



- isole” cats. In: The Function and Functional Significance of Sleep. Dresden – Germany, 1999, 408-409.
15. Ohno K., Sakurai T. Front Neuroendocrinology, 2008, 29, 1, 70-87.
  16. Sakurai T, Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M. Cell, 1998, 92, 4, 573-585.
  17. Selbach O., Haas H.L. Chronobiology International., 2006, 23, 1-2, 63-70.
  18. Tsujino N., Sakurai T. Pharmacol. Rev., 2009, 61:162-176.
  19. Villalbanca J. J. Sleep Res., 2004, 13, 198-208.
  20. Zeitzer J.M., Buckmaster C.L., Parker K.J., Hauck C.M., Lyons D.M., Mignot E. J. Neurosci., 2003, 23, 3555-3560.

## დონორული და ლატერალური ჰიპოთალამუსის ორპიხინის ნეირონების სერიული ელექტრული გაღიზიანების გავლენა ძილის პოლიფაზიის რეგულაციაზე და ძილ-ღვიძილის ციკლის აღდგენის სინქრონიზაციის მნიშვნელოვანი კომპონენტი და მისი ნარკოზული ძილის დროს

*ნ. ნაჭყეაძე, თ. მჭედლიძე, ე. ჩხარტიშვილი, ე. ჩიჯავაძე,  
შ. ძაძაძია, მ. ბაბილოძე, ნ. მაღლაკელიძე, ვ. ცოთია*

სსიპ ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

კვლევის მიზანს შეადგენდა იმის გარკვევა, არის თუ არა ჰიპოთალამუსის ორპიხინურული სისტემა ნეირონული სუბსტრატი ძილის დარღვეული პოლიფაზიის ფორსირებული მოწესრიგების და ძილ-ღვიძილის ციკლის ქცევით მდგომარეობების დაჩქარებული აღდგენისთვის ისეთი პათოლოგიური სიტუაციების დროს, როგორცაა ექსპერიმენტული კომური მდგომარეობა და ღრმა ნარკოზული ძილი. გამოკვლევა ჩატარებულია თეთრ ვირთაგვებზე. ექსპერიმენტული კომური მდგომარეობის მოდელირება ხდებოდა შუა ტვინის ციტოტოქსინური დაზიანებებით ოთხგორაკებს შუა დონეზე. ღრმა ნარკოზული ძილი გამოიწვეოდა ნატრიუმის ეთამინალის სხვადასხვა დოზების გამოყენებით. დორსალური და/ან ლატერალური ჰიპოთალამუსის ელექტრული გაღიზიანება იწყებოდა კომური მდგომარეობის ან ნარკოზული ძილის დაწყებიდან 30 წთ შემდეგ და გრძელდებოდა 1 სთ განმავლობაში, გაღიზიანებებს შორის 5 წთ ინტერვალებით. ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგისტრაცია ხდებოდა უწყვეტად, 72 სთ განმავლობაში.

მიღებულია ახალი მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ დორსალური და ლატერალური ჰიპოთალამუსის ორპიხინის შემცველი ნეირონების სერიული ელექტრული გაღიზიანება მკვეთრად აუმჯობესებს ძილის დარღვეული პოლიფაზიის დარღვეულობის პროცესს, რაც კომური მდგომარეობიდან და ღრმა ნარკოზული ძილიდან გამოსვლის და ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა აღდგენის მნიშვნელოვან დაჩქარებაში ვლინდება.

# ВЛИЯНИЕ СЕРИЙНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ОРЕКСИН-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ ДОРСАЛЬНОГО И ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА НА РЕГУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАЗА СНА И СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ-СОН ВО ВРЕМЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОМАТОЗНОГО СОСТОЯНИЯ И ГЛУБОКОГО СНА ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

*Н.Г. Начкебия, О.М. Мчедлидзе, Е.В. Чхартушвили, Э.О. Чиджавадзе, Ш.Ш. Дзадзамия, М.Р. Бабилодзе, Н.Т. Маглакелидзе, В.М. Цомая*

Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, г. Тбилиси

## РЕЗЮМЕ

Настоящим исследованием предполагалось выяснить – является ли орексиновая система гипоталамуса нейробиологическим субстратом для ускорения регуляции нарушенного гомеостаза сна и акселерации восстановления поведенческих состояний цикла бодрствование-сон при таких патологических состояниях как экспериментальная кома и глубокий сон под общей анестезией.

Исследование проведено на белых крысах. Экспериментальное коматозное состояние моделировалось с помощью цитотоксического повреждения среднего мозга на межколликлярном уровне. Глубокий сон вызывали с помощью различных доз этиминала натрия. Электрические раздражения орексиновых нейронов дорсального или латерального гипоталамуса начинались спустя 30 мин. после начала коматозного состояния или глубокого сна, вызванного общей анестезией. Период раздражения продолжался в течение 1 часа с интервалом 5 мин. между раздражениями, примененными поочередно к латеральной и дорсальной части левого и правого гипоталамуса. Цикл бодрствование-сон регистрировали непрерывно в течение 72 часов.

Получены новые данные, указывающие, что серийные электрические раздражения орексиновых нейронов дорсального или латерального гипоталамуса значительно ускоряют регулирование нарушенного гомеостаза сна, что выявляется в форсированном выходе из коматозного состояния и глубокого сна, вызванного общей анестезией и в значительном ускорении восстановления фаз цикла бодрствование-сон.

## **ღრძილში ბუპივაკაინის ლოკალური ინიექციით გამოწვეული სისხლის მიმოქცემის ცვლილებების ანალიზი (მქსპერიმენტული კვლევა ვირთაგვებზე)**

*მ. პლიასუნოვა, \*ზ. გერსამია, ი. კვაჭაძე, ვლ. მესხიშვილი,  
გ. ბექიაი*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

\* სტომატოლოგიური კლინიკა “ელიტი”, თბილისი

უკვე მრავალი ათეული წელია, რაც ლოკალური ანესთეტიკები კლინიკაში გამოიყენება ანალგეზია-ანესთეზიის მიზნებისთვის, მაგრამ მათი ჯერ კიდევ უცნობი თვისებები კვლავ მოითხოვს შემდგომ კვლევას. მოცემულ სტატიაში განხილულია ერთ-ერთი ამიდური ტიპის ლოკალური ანესთეტიკის “ბუპივაკაინის” ვაზოდილატაციური თვისების განხორციელების შესაძლო მექანიზმი. თეთრი ვირთაგვების ღრძილებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციური თვისება უმეტესწილად განპირობებულია აზოტის ოქსიდთან ასოცირებული და კარგად ცნობილი ვაზოდილატაციის მექანიზმით.

საკვანძო სიტყვები: ბუპივაკაინი, ღრძილი, ვირთაგვა

აღიარებულია, რომ ადგილობრივ ანესთეტიკთა მოქმედება დაკავშირებულია ნერვული დაბოლოების ან ნერვული ბოჭკოს ელექტროქიმიური პროცესების შექცევად ბლოკადასთან, რომლებიც მემბრანაში ახორციელებს იონების და, პირველ რიგში, Na-ის იონების ტრანსპორტს. ადგილობრივი გამაუმტკივარებელი ეფექტის მისაღწევად პრეპარატმა უნდა გაიაროს ნერვული ბოჭკოს მემბრანა და გავლენა მოახდინოს გარკვეულ რეცეპტორებზე.

მათი ეფექტურობა განპირობებულია პრეპარატის კონცენტრაციით, დისოციაციის კონსტანტით, წყალში და ცხიმში ხსნადობის კოეფიციენტით და, აგრეთვე, ნერვული ბოჭკოს მემბრანის ცილებთან პრეპარატის შეკავშირების უნარით [10].

საანესთეზიო ნივთიერებების უმრავლესობა ხასიათდება ვაზოდილატაციური ეფექტით, რომელიც, როგორც თვლიან, ხორციელდება არტერიოლების გლუვიკუნთოვან ელემენტებზე პირდაპირი მიორელაქსაციური

მოქმედების გზით, ასევე იმ ვაზოკონსტრიქციული ნერვული იმპულსების ბლოკადის გზით, რომლებიც სიმპათიკური ბოჭკოებით მოდის და თავისი ანატომიურ-ფიზიოლოგიური თავისებურებებით C ჯგუფის ბოჭკოებს მიეკუთვნება. ასეთი მოქმედების გამო ადგილი აქვს რიგ არასასურველ მოვლენებს: სისხლდენას, საოპერაციო ველიდან ანესთეტიკის გამორეცხვას, პრეპარატის მოხვედრას სისხლის ნაკადში და მისი ტოქსიკურობის გამოვლენას [9].

ლოკალურ ანესთეტიკთა რეზორბციული ეფექტის თავიდან აცილების მიზნით და მათი მოქმედების პროლონგირებისთვის საანესთეზიო ხსნარებში ემატება ვაზოკონსტრიქტორები. ამ გზით გამოწვეული ჰიპოქსია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნერვულ ბოჭკოთა აგზნებადობაზე. ჰიპოქსიისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა მიელინის ნერვული ბოჭკოები, მაშინ როცა C-ჯგუფის უმიელინო ბოჭკოები პრაქტიკულად არ რეაგირებს ჟანგბადის დეფიციტზე. რაც მეტია ბოჭკოს სისქე, მით მეტად ქვეითდება მისი აგზნებადობა ჰიპოქსიის ფონზე [2].

ამგვარად, ვაზოკონსტრიქტორები არა მარტო ახანგრძლივებს გამაუტევიკარებელ ეფექტს, არამედ აძლიერებს მას მიელინის ნერვული ბოჭკოების აგზნებადობის დაქვეითების გზით.

ფართოდაა აღიარებული, რომ სისხლძარღვთა ტონუსს განაპირობებს ტონური, ეფერენტული სიმპათიკური ვაზოკონსტრიქციული ინერვაცია. მაგრამ ისიც დადგენილია, რომ არსებობს ვაზოდილატაციური ინერვაციაც, რომლის მოქმედება ვაზოკონსტრიქციული ინერვაციის საპირისპიროა [8]. მიიწვევენ, რომ სისხლძარღვთა ასეთი რეციპროკული ინერვაცია მნიშვნელოვან მარეგულირებელ როლს ასრულებს [11]. გაირკვა, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემის ბევრ უბანზე ნეიროგენური ვაზოდილატაცია ხორციელდება აზოტის ოქსიდის (NO) მეშვეობით. ის რომ NO მოქმედებს როგორც ნეიროტრანსმიტერი, ნათელია იქიდან, რომ NO-სინთაზას ინიპობირება თრგუნავს ნეიროგენურ ვაზოდილატაციას, ხოლო L-არგინინის შეყვანა კვლავ აღადგენს ამ რეაქციას. ვაზოდილატაციურ ნერვს უწოდებენ “აზოტოქსიდერგულს” [11].

ამგვარად, აზოტის ოქსიდის როლის დადგენამ სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ სისტემაში პრაქტიკულად ამ სისტემის მეტაბოლური და ნეიროგენური რგოლების ნაწილობრივი გაერთიანება მოახდინა.

ჩვენს წინა პუბლიკაციაში [1] გამოთქმულია ვარაუდი, რომ ლიდოკაინის და მეპივაკაინის ვაზოდილატაციური ეფექტი შესაძლოა განპირობებული იყოს L-არგინინ-აზოტის ოქსიდის სისტემაზე მისი მოქმედებითაც და არა მარტო იმ მექანიზმით, რომელიც უკავშირდება ეფერენტულ ვაზოკონსტრიქციულ-სიმპატიკურ ნერვებში ნატრიუმის არხების ბლოკირებას.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, წარმოდგენილი კვლევის მიზანი იყო ვირთაგვებზე ჩატარებულ ცდებში ამჯერად დაგვედგინა ლოკალური ანესთეტიკით ბუპივაკაინით (როგორც სუფთა სახით, ისე ადრენალინთან ერთად) ღრძილში გამოწვეულ ვაზოდილატაციურ ეფექტში აზოტის ოქსიდის შესაძლო როლი.

## მასალა და მეთოდები

მწვავე ცდები (350-400 გ მასის მქონე 24 ვირთავა) მიმდინარეობდა ქლორალ ჰიდრატის მსუბუქი (0.4 გ/კგ) ნარკოზის პირობებში.

ცდების პირველ სერიაში (12 ცხოველი) შეისწავლებოდა სისტემური არტერიული წნევის და ქვედა ყბის ღრძილის ქსოვილში მარცხენა და მარჯვენა მხარეს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონური მაჩვენებლები და მათი ცვლილება 0.5%-იანი ბუპივაკაინის (მარჯვენა მხარეს) და იგივე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარეს) ინიექციის შემდეგ (პირველი ჯგუფი, 6 ცხოველი).

ამავე სერიის ცხოველთა მეორე ჯგუფში (6 ცხოველი) იგივე მაჩვენებლები შეისწავლებოდა 0.5%-იანი ბუპივაკაინის ადრენალინთან ერთად (1:20000) ინიექციის პირობებში.

ცდების მეორე სერიაში (12 ცხოველი) იგივე ექსპერიმენტულ პირობებში ფონური გაზომვების შემდეგ ინტრავენურად შეგვეყვდა 30 მგ/კგ L-NAME (N<sup>o</sup>-ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესთერი). 15 წუთის შემდეგ იზომებოდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადი და პირველი სერიის მსგავსად კეთდებოდა ბუპივაკაინის და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინიექციები, რასაც მოსდევდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობის გაზომვა ორივე მხარეს. ამავე სერიის მეორე ჯგუფში L-NAME-ს შემდეგ კეთდებოდა 300 მგ/კგ L-არგინინის ინტრავენური ინიექცია, ხოლო შემდგომ მეორდებოდა უკვე აღწერილი პროცედურა.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის აღრიცხვა წარმოებდა წყალბადის კლირენსის მეთოდის გამოყენებით [3]. გამზომი ელექტროდი (60 მკმ ტეფლონით დაფარული პლატინის მავთული) ღრძილის ქსოვილში ფიქსირდებოდა ვერტიკალურ მდგომარეობაში, ხოლო რეფერენტული ელექტროდი (ქლორირებული ვერცხლის მცირე ზომის ფირფიტა) – კისრის არეში კანქვეშ. სისხლის ნაკადის ინტენსივობა იზომებოდა როგორც პრეპარატების ინიექციამდე, ისე მის შემდეგ, ყოველი 5-10 წუთის განმავლობაში.

სისტემური არტერიული წნევა “უსისხლო” მეთოდით დისკრეტულად (ყოველ 5-10 წუთში) იზომებოდა ხელსაწყო “არტერია“-ს გამოყენებით. ამისთვის მცირე ზომის მანუეტი თავსდებოდა ცხოველის კუდაზე (რომელიც განუწყვეტლივ თბებოდა 37°C-მდე). სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა აღირიცხებოდა ოსცილოგრაფზე და შემდეგ სტანდარტული წესით გაითვლებოდა საშუალო არტერიული წნევის დონე [4].

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ტარდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით.

## მიღებული შედეგები

0.5% ბუპივაკაინის ინიექცია ღრძილში იწვევდა სისხლის ნაკადის ინტენსივობის სწრაფ და მკვეთრად გამოხატულ მატებას (ცხრ. 1, სურ. 1), რასაც დაახლოებით 10 წუთის შემდეგ მოსდევდა მისი თანდათანობითი შემცირება და დაახლოებით 50-60 წუთის შემდეგ სისხლის ნაკადის ინტენსივობა უახლოვდებოდა თავის საწყის (ინიექციამდე არსებულ)

დონეს. ფიზიოლოგიური ხსნარის ინიექცია (საკონტროლო მხარეს) იწვევდა სისხლის ნაკადის მხოლოდ მეისიერ (ბუპივაკაინთან შედარებით მნიშვნელოვნად მცირე) მატებას, რომლის ხანგრძლივობა არ აღემატებოდა 2-3 წუთს.

ცხრილი 1

ვირთაგვების მარჯვენა და მარცხენა ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება (მლ/100 გ/წთ) ბუპივაკაინის (0.5%) და ბუპივაკაინის (ადრენალინთან ერთად) ადგილობრივი ინიექციის შემდეგ

გაზომვის დრო	გაზომვის მხარე	საინექციო ხსნარი	
		მარჯვ. - 0.5% ბუპივაკ. მარცხ. - ფიზ.ხსნარი	მარჯვ. - 0.5% ბუპივაკ. + ადრენალინი (1:200000) მარცხ. - ფიზ.ხსნარი
პრეპარატების შეყვანამდე	მარჯვენა	71 ± 6.1	70 ± 7.5
	მარცხენა	73 ± 6.5	69 ± 8.5
ინიექციიდან 5 წთ შემდეგ	მარჯვენა	136 ± 17.1	90 ± 6.9
	მარცხენა	91 ± 8.9	88 ± 9.5
ინიექციიდან 10 წთ შემდეგ	მარჯვენა	141 ± 22.3	64 ± 5.9
	მარცხენა	74 ± 6.7	72 ± 8.7
ინიექციიდან 20 წთ შემდეგ	მარჯვენა	123 ± 18.2	61 ± 5.2
	მარცხენა	71 ± 5.9	70 ± 7.7
ინიექციიდან 30 წთ შემდეგ	მარჯვენა	114 ± 15.3	58 ± 4.8
	მარცხენა	73 ± 6.9	69 ± 8.1
ინიექციიდან 40 წთ შემდეგ	მარჯვენა	97 ± 14.3	57 ± 5.2
	მარცხენა	70 ± 7.5	70 ± 7.2
ინიექციიდან 50 წთ შემდეგ	მარჯვენა	82 ± 12.4	59 ± 6.5
	მარცხენა	72 ± 6.6	68 ± 8.3
ინიექციიდან 60 წთ შემდეგ	მარჯვენა	77 ± 9.4	52 ± 6.1
	მარცხენა	70 ± 8.5	71 ± 7.5
ინიექციიდან 70 წთ შემდეგ	მარჯვენა	75 ± 9.1	54 ± 6.5
	მარცხენა	71 ± 7.1	73 ± 8.1
ინიექციიდან 80 წთ შემდეგ	მარჯვენა	74 ± 8.2	53 ± 6.3
	მარცხენა	69 ± 8.5	71 ± 7.6
ინიექციიდან 90 წთ შემდეგ	მარჯვენა	72 ± 8.1	53 ± 6.2
	მარცხენა	70 ± 7.5	72 ± 8.8

ბუპივაკაინის და ადრენალინის (1:200000) კომბინირებულმა შეყვანამ სისხლის ნაკადის პრინციპულად განსხვავებული ცვლილება გამოიწვია (ცხრ. 1, სურ. 1) შეიძლება ითქვას, რომ სისხლის ნაკადის ცვლილების დინამიკა და მასშტაბიც პრაქტიკულად ფიზიოლოგიურ ხსნარზე რეაქციის ანალოგიური იყო და მასთან შედარებამ სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ მოგვცა.

როგორც მეთოდურ ნაწილშია მითითებული, ცდების მომდევნო სერიაში ბუპივაკაინის ინექციას წინ უსწრებდა აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექტიური ინჰიბიტორის ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესთერის (L-NAME) ინტრავენური შეყვანა (30 მგ/კგ). მისი შეყვანიდან დაახლოებით 15 წუთის შემდეგ აღირიცხებოდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონე და მხოლოდ ამის შემდეგ შეგვეყავდა ბუპივაკაინი.

როგორც მიღებული მონაცემები მოწმობს, აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორების ფონზე ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციური ეფექტი პრაქტიკულად დაითრგუნა. ცხოველთა მომდევნო ჯგუფში L-NAME-სთან ერთად L-არგინინის მაღალი დოზის (300 მგ/კგ) შეყვანამ პრაქტიკულად აღადგინა (თუმცა შემცირებული მასშტაბით) ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციური მოქმედება (ცხრ. 2, სურ. 1).

რაც შეეხება სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებებს პირველი სერიის ცხოველების პირველ ჯგუფში, მისი საშუალო დონე იყო  $93 \pm 8.4$  mmHg, ხოლო მეორე ჯგუფში ბუპივაკაინისა და ადრენალინის შეყვანის შემდეგ მისი საშუალო დონე იყო  $98 \pm 9.7$ .

ცდების მეორე სერიაში, რომელშიც გამოიყენებოდა აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორის L-NAME-ს ინტრავენური ინექცია (ცხოველთა პირველი ჯგუფი) და L-NAME-ს და L-არგინინის კომბინირებული შეყვანა (ცხოველთა მეორე ჯგუფი) სისტემური არტერიული წნევის ცვლილება შემდეგნაირი იყო:

პირველ ჯგუფში, რომლის საშუალო არტერიული წნევა იყო  $95 \pm 7.7$  mmHg, L-NAME-ს ინტრავენური შეყვანის შემდეგ მისი დონე აიწია დაახლოებით 12-15 პროცენტით და 80-90 წუთის შემდეგ კვლავ დაუბრუნდა საწყის მნიშვნელობას.

მეორე ჯგუფის ცხოველებში, რომელთა საშუალო არტერიული წნევა შეადგენდა  $93 \pm 8.4$  mmHg, L-NAME-ს და L-არგინინის კომბინირებული შეყვანის შემდეგ მისი დონე აიწია საშუალოდ 5-7%-ით და დაუბრუნდა საწყის დონეს დაახლოებით 50-60 წუთის შემდეგ.

მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ღრძილში ბუპივაკაინის ინექციით გამოწვეული სისხლის ნაკადის ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოდ ( $p < 0.01$ ) განსხვავდება ბუპივაკაინისა და ადრენალინის კომბინირებული შეყვანით მიღებული შედეგებისგან და აგრეთვე იმ ცვლილებისგან, რომელიც აღირიცხა ცხოველებში, რომელთაც წინასწარ შეუყვანეს აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორი (L-NAME). ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოა ამავე მაჩვენებლის სხვაობა შედეგებთან, რომლებიც მიღებული იყო ცხოველთა იმ ჯგუფში, რომელთაც L-არგინინთან ერთად წინასწარ შეუყვანეს L-NAME, მაგრამ

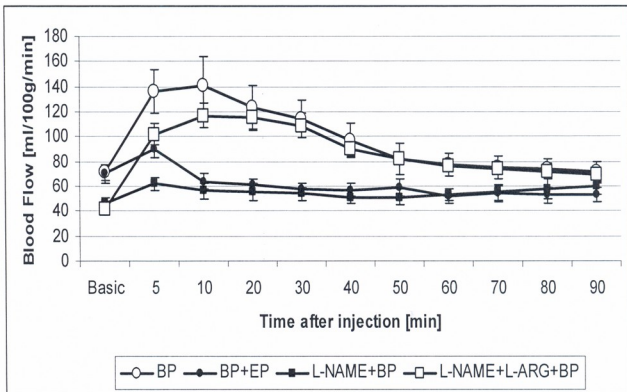
სტატისტიკური სარწმუნოება ამ შემთხვევაში გამოვლინდა ბუპივაკაინის ინიექციიდან მხოლოდ პირველი 20 წუთის განმავლობაში.

ცხრილი 2

ვირთაგვების მარჯვენა და მარცხენა ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება (მლ/100 გ/წთ) ბუპივაკაინის (0.5%) ადგილობრივი ინიექციის შემდეგ წინასწარ შეყვანილი (ი/ვ) L-NAME-ს და L-NAME+L-არგინინის ფონზე

გაზომვის დრო	გაზომვის მხარე	საინიექციო ხსნარი	
		მარჯვ. – 0.5% ბუპივაკ. მარცხ. – ფიზ. ხსნარი (L-NAME-ს ფონზე)	მარჯვ. – 0.5% ბუპივაკ. მარცხ. – ფიზ. ხსნარი (L-NAME+L-არგინინის ფონზე)
პრეპარატების შეყვანამდე	მარჯვენა	69 ± 6.2	70 ± 5.5
	მარცხენა	71 ± 7.7	69 ± 7.5
L-NAME-ს და L-NAME + L-არგ. ი/ვ შეყვანიდან 15 წთ შემდეგ	მარჯვენა	46 ± 5.0	42 ± 5.1
	მარცხენა	44 ± 6.3	40 ± 4.9
ინიექციიდან 5 წთ შემდეგ	მარჯვენა	62 ± 5.1	102 ± 8.9
	მარცხენა	50 ± 5.9	88 ± 5.2
ინიექციიდან 10 წთ შემდეგ	მარჯვენა	56 ± 6.3	117 ± 9.7
	მარცხენა	48 ± 4.7	96 ± 5.4
ინიექციიდან 20 წთ შემდეგ	მარჯვენა	55 ± 7.1	115 ± 9.4
	მარცხენა	46 ± 5.5	92 ± 5.8
ინიექციიდან 30 წთ შემდეგ	მარჯვენა	54 ± 5.3	109 ± 9.8
	მარცხენა	44 ± 6.0	50 ± 6.0
ინიექციიდან 40 წთ შემდეგ	მარჯვენა	51 ± 5.2	90 ± 5.6
	მარცხენა	46 ± 5.7	52 ± 4.1
ინიექციიდან 50 წთ შემდეგ	მარჯვენა	51 ± 6.4	82 ± 4.5
	მარცხენა	50 ± 6.1	55 ± 5.3
ინიექციიდან 60 წთ შემდეგ	მარჯვენა	53 ± 4.9	76 ± 5.0
	მარცხენა	52 ± 5.5	61 ± 5.1
ინიექციიდან 70 წთ შემდეგ	მარჯვენა	55 ± 6.0	74 ± 5.2
	მარცხენა	53 ± 6.2	66 ± 6.0
ინიექციიდან 80 წთ შემდეგ	მარჯვენა	58 ± 8.0	72 ± 6.1
	მარცხენა	57 ± 7.3	68 ± 5.5
ინიექციიდან 90 წთ შემდეგ	მარჯვენა	60 ± 6.8	69 ± 6.2
	მარცხენა	58 ± 5.7	67 ± 6.8





სურ. 1. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ვირთაგვას ღრძილში ბუპივაკაინის (BP), ბუპივაკაინის და ადრენალინის (BP+EP) ინიექციის შემდეგ და ბუპივაკაინის ინიექციის შემდეგ წინასწარ შევანილი L-NAME-ს (L-NAME+BP) და L-NAME-სა და L-არგინინის (L-NAME+L-ARG+BP) ფონზე

### შედეგების განხილვა

ლოკალური ანესთეტიკების თერაპიული აქტიურობის ხანგრძლივობის განსაზღვრის თვალსაზრისით და მათი სისტემური აბსორბციის ხარისხის დასადგენად პრინციპული მნიშვნელობა ენიჭება ანესთეტიკების ვასკულურ თვისებებს. ვასოკონსტრიქციული აგენტი ადრენალინი, როგორც წესი, ემატება ლოკალურ ანესთეტიკს, რათა მოხდეს მისი მოქმედების გახანგრძლივება და შემცირდეს სისტემური აბსორბციის და, შესაბამისად, ტოქსიკური ქმედების გამოვლენის რისკი.

სხვა ამილური ანესთეტიკების მსგავსად, ბუპივაკაინიც (კლინიკური დოზების გამოყენებისას) ვასოდილატაციას იწვევს, ხოლო მცირე დოზები – ვასოკონსტრიქციას, რაც ნანახი იყო მხოლოდ იზოლირებული გლუვი კუნთების პრეპარატებზე და მოდელურ ცდებში [6, 12]. პირველად, ბუპივაკაინის ეფექტი და ვასოაქტიური მოქმედების ხასიათი ნანახი და შესწავლილი იყო ადამიანის კანზე კლინიკური და სუბკლინიკური დოზების გამოყენებისას და ნაჩვენებია იყო, რომ ეს ამილური ტიპის ლოკალური ანესთეტიკი 0.125-0.75% კონცენტრაციისას იწვევდა დოზა-დამოკიდებულ ვასოდილატაციას, რომელიც, როგორც წესი, დაახლოებით

40 წუთის განმავლობაში ვლინდება, ხოლო დაბალი (სუბკლინიკური დოზები, 0.008-0.031%) იწვევდა უადრესად სუსტ ვაზოდილატაციას და მისი ეფექტი ფიზიოლოგიურ ხსნარზე უფრო დაბალი იყო. ადრენალინის დამატების შემდეგ (1:400000) ყველა შემთხვევაში ვაზოკონსტრიქცია გამოიწვეოდა [7].

ითვლება, რომ ბუპივაკაინი ახდენს ნერვული მემბრანის სტაბილიზაციას და ნერვული იმპულსების გადაცემის ინიციაციის პრევენციას. სტომატოლოგიურ კლინიკაში მისი გამოყენება რეკომენდებულია იმ პაციენტებში, რომლებიც ხანგრძლივ პროცედურებს საჭიროებენ, ვინაიდან ბუპივაკაინით გამოწვეული ანესთეზია თავისი ხანგრძლივობით რამდენჯერმე აღემატება ლიდოკაინით გამოწვეულს და თუ მასთან ერთად ხდება ადრენალინის დამატება, იგი, შესაძლოა, გრძელდებოდეს თითქმის 7 საათის განმავლობაში. აგრეთვე ნაჩიხია, რომ ქსოვილის მგრძობელობის აღდგენის შემდეგ ნაწილობრივ გრძელდება ანალგეზიური ეფექტი, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ძლიერი ანალგეზიური პრეპარატების საჭიროებას [13].

დადგენილია, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებით შესაძლებელია ლოკალური ანესთეტიკების ტოქსიკურ ეფექტზე ზემოქმედება, კერძოდ კი იგულისხმება აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექტიური ინჰიბირება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესთერით [9], რომლის მოქმედების შედეგად (ავტორების მიხედვით) შესაძლებელია ბუპივაკაინის გამოყენებული დოზის მკვეთრი შემცირება (და, შესაბამისად, ტოქსიკური ეფექტის შემცირებაც).

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, ჩვენ მიერ ჩატარებული ცდების ერთ-ერთ ძირითად მიზანს შეადგენდა სწორედ აზოტის ოქსიდის როლის დადგენა ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციურ ეფექტში და, შესაბამისად, სისხლის ნაკადის ინტენსივობის ცვლილებაზე ინიექციის ლოკალიზაციაში, რაც, თავის მხრივ, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს შეყვანილი პრეპარატის აბსორბციის პროცესზე.

ვინაიდან ლოკალური ანესთეტიკების შეყვანა ხდება ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენებით, ცდების ყველა სერიაში კონტროლის სახით გამოვიყენეთ სუფთა ფიზიოლოგიური ხსნარის ინიექცია ღრძილის მარცხენა მხარეს (იგივე მოცულობით, რაც გამოიყენებოდა საცდელ, მარჯვენა მხარეს) და დავადგინეთ, რომ ასეთი ინიექცია მხოლოდ უადრესად ხანმოკლე და დაბალი ინტენსივობის ადგილობრივ ჰიპერემიას იწვევს, რომელიც სრულდება პირველი 2-3 წუთის განმავლობაში და არ ახდენს რაიმე გავლენას იმ კარგად გამოხატულ ხანგრძლივ ჰიპერემიაზე, რომელიც აღირიცხება ღრძილში ბუპივაკაინის ინიექციის შემდეგ. როგორც ვნახეთ, ადრენალინის დამატებამ მკვეთრად შეამცირა ჩხვლეტასთან დაკავშირებული საწყისი ჰიპერემიული რეაქცია და დაახლოებით ინიექციის მე-5 წუთიდან სისხლის ნაკადის ინტენსივობა ღრძილში საწყის დონესთან შედარებით დაახლოებით 15-20 მლ/100გ/წთ დაკვივოდა. რაც, ბუნებრივია, მოსალოდნელი იყო და სწორედ ამ მიზნით ხდება ადრენალინის დამატება სისხლის ნაკადის ინტენსივობის შესამცირებლად.

ეს კი ამცირებს შეყვანილი პრეპარატის გამორეცხვის ინტენსივობას, აგრძელებს მისი მოქმედების დროს და ასევე ამცირებს პრეპარატის შესაძლო ტოქსიკურ ეფექტს.

ადრენალინის დამატებასთან შედარებით კიდევ უფრო მკვეთრი და იგივე მიმართულების ცვლილება მივიღეთ, როდესაც ბუპივაკაინის შეყვანამდე ცხოველს ინტრავენურად გაეუკეთეთ L-NAME-ს ინიექცია, ანუ მოვახდინეთ აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექტიური ინჰიბირება. როგორც ნათლად ჩანს წარმოდგენილი სურათიდან, ბუპივაკაინმა ამ შემთხვევაშიც მხოლოდ ნაწილობრივი ვაზოკონსტრიქცია გამოიწვია და ღრძილში სისხლის ნაკადის ინტენსივობის შემცირების დონე 15-20 მლ/100/წთ შეადგენდა (ანუ, რაც ეთანადება ადრენალინის დამატებით მიღებულ ეფექტს). ის რომ ბუპივაკაინით გამოწვეული ვაზოდილატაციის ელიმინაცია და უფრო მეტიც, სისხლის ნაკადის შემცირება ნაწყის დონეზე დაბლა უკავშირდება სწორედ აზოტის ოქსიდით განპირობებული მექანიზმის მოშლას, დასტურდება ცდების იმ სერიაში, რომელშიც L-NAME-სთან ერთად ცხოველებს ინტრავენურად შევუყვანეთ აზოტის ოქსიდის დონორი L-არგინინი საკმაოდ მაღალი დოზით (300 მგ/კგ) და რომელმაც ფაქტიურად მოხსნა L-NAME-თი გამოწვეული ეფექტი და პრაქტიკულად აღადგინა ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციური მოქმედება, რაც საკვებით ეთანხმება Gursoy et al. [5] მონაცემებს.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, შეიძლება დიდი ალბათობით ვამტკიცოთ, რომ ვირთაგვას ღრძილში ბუპივაკაინის ვაზოდილატაციური ქმედება უმეტესწილად განპირობებულია აზოტის ოქსიდთან დაკავშირებული ვაზოდილატაციის მექანიზმით.

## ლიტერატურა

1. პლიახუნოვა მ., საყვარელიძე ნ., წილოსანი ნ., ფროიძე მ., კვაჭაძე ი., ბუქია გ. საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედიცინის სერია, 2012, 38, 1-2, 43-51.
2. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии. – М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2000, 144 с.
3. Aukland K. Acta Neurol. Scand., 1965, 41, 14, Suppl., 42-45.
4. Christensen K.L., Mulvany M.J., Jespersen L.T. J. Hypertens., 1990, 8(4):321-6.
5. Gursoy H., Burak B., Hikmet B., Mete O., Nese T. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2012, 53: E-Abstract 1007.
6. Johns R.A., Seyde W.C., Di Fazio C.A., Longnecker D.E. Anesthesiology, 1986, 65, 86-89.
7. Newton D.J., Mcleod G.A., Khan F., Belch J.F. Reg. Anaesth. Pain Med., 2004, 29, 307-312.
8. Okamura T., Ayajiki K., Fujioka H., Toda M., Fujimiya M., Toda N. Br. J. Pharmacol., 1999, 127(3), 802-8.
9. Shi B., Heavner J.E. Biochemistry and Behavior, 2000, 66, 3, 623-629.
10. Shipton E.A. Anesthesiology Research and Pract. Hindawi Publ. Corp., 2012, ID 546409, 11 p.
11. Toda N., Okamura T. Pharmacol. Rev., 2003, 55, 271-324.
12. Tuvemo T., Wildeck-Lund G. Acta Anaest. Scand., 1982, 26. 04-07.
13. Wahl M.J., Schmitt M.M., Overton D.A. et al. The Journal of the American Dental Association, 2002, 133, 1652-1656.

## **АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ МЕСТНОГО КРОВотоКА В ДЕСНЕ, ВЫЗВАННЫХ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ БУПИВАКАИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)**

*М. Плясунова, \*З. Герсамия, И. Квачадзе, В. Месхишвили, Г. Бекая*

Тбилисский государственный медицинский университет; \*Стоматологическая клиника "Элит", Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Прошло уже много десятков лет, как локальные анестетики применяются в клинике для анальгезии и анестезии, однако многие, еще неизвестные, их свойства требуют дальнейших исследований. В представленной работе рассмотрен возможный механизм вазодилатационного свойства одного из локальных анестетиков амидного типа "бупивакаина". В экспериментальных исследованиях, проведенных на десне белых крыс, установлено, что вазодилатационное свойство бупивакаина во многом обусловлено хорошо известным механизмом вазодилатации, который ассоциируется с оксидом азота.

## **ANALYSIS OF CHANGES IN GINGIVAL BLOOD FLOW CAUSED BY LOCAL INJECTION OF BUPIVACAINE (EXPERIMENTAL STUDY IN RATS)**

*M. Plyasunova, \*Z. Gersamia, I. Kvachadze, V. Meskhishvili, G. Bekaya*

Tbilisi State Medical University; \*Dental Clinic "Elit", Tbilisi

### **SUMMARY**

For many decades the local anesthetics are clinically used for analgesia and anesthesia, but many, still unknown their properties require further research. In the present study the possible mechanism of vasodilatory properties of one of the amide-type local anesthetics "Bupivacaine" has been examined. In the experimental studies conducted on the gingiva of white rats it has been established that vasodilatory property of bupivacaine is largely due to the well-known mechanism of vasodilation, which is associated with nitric oxide.

# ორსულობა: ჰიპერაგზნებული ტვინის ღაცვა თუ რისკ-ფაქტორი?

*\*ნ.ტ. სამსეიშვილი, ი.გ. ბილაჩიშვილი, მ.გ. ბარბაქაძე,  
ა.გ. სურმავა, ნ.ა. ხიზანიშვილი, ზ.ი. ნანობაშვილი*

სსიპ ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი;  
\* თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ზრდასრულ, აუდიოგენური კრუნჩხვებისადმი დეტერმინირებულ კრუნჩხვისკი-  
მოლოდინას ხაზის მდგრად ვირთაგვებზე შეისწავლეოდა მაკეობის გავლენა  
კრუნჩხვითი რეაქციების მიმდინარეობაზე. გამოიკვია, რომ მაკეობის დროს  
ადგილი აქვს: 1. ბგერითი გამღიზიანებლის საპასუხოდ პირველი ველური  
სირბილის ფარული პერიოდის ზრდას; 2. ორ ველურ სირბილს შორის პაუზის  
გახანგრძლივებას; 3. მეორე ველური სირბილის ხანგრძლივობის შემცირებას.  
განხილულია ის მექანიზმები, რომლებიც შესაძლოა განაპირობებს მაკეობის  
დროს ბგერით სტიმულაციაზე განვითარებული კრუნჩხვითი რეაქციების აღ-  
ნიშნულ ცვლილებებს.

საკვანძო სიტყვები: აუდიოგენური კრუნჩხვები, მაკეობა, ვირთაგვა

სტერეოიდული ჰორმონების მნიშვნელობას ეპილეფსიაში ყურადღება  
მიექცა მას შემდეგ, რაც გოვერსის [8] მიერ 1885 წ. ქალებში აღწერილ  
იქნა კრუნჩხვითი რეაქციების გაძლიერება მენსტრუაციის დროს. შემ-  
დგომში, 1956 წ. ლეიდლევის [12] მიერ, ეპილეფსიით დაავადებულ ქალებზე  
დაკვირვებით, ნაჩვენებ იქნა კრუნჩხვითი რეაქციების დაკნინება მენ-  
სტრუალური ციკლის ე.წ. მიდ-ლუტეალ ფაზაში და ამ რეაქციების გაძ-  
ლიერება მენსტრუაციის დროს. ამ დაკვირვებებზე დაყრდნობით გამოითქვა  
მოსაზრება, რომ მიდ-ლუტეალ ფაზაში კრუნჩხვების დაკნინება, მეორადად,  
პროგესტერონის სეკრეციასთანაა დაკავშირებული, ხოლო მენსტრუაციის  
დროს კრუნჩხვების გაძლიერება პროგესტერონის დონის დაქვეითებითაა  
განპირობებული.

მიუხედავად ამისა, კრუნჩხვითი რეაქციების ჰორმონალური მოდუ-  
ლაციის მექანიზმები არასაკმარისადაა შესწავლილი. ეჭვს არ იწვევს ის  
ფაქტი, რომ კრუნჩხვით რეაქციებსა და ოვარიანული ჰორმონების ურთიერ-

თობის მექანიზმების დადგენის ჭეშმარიტ გზას წარმოადგენს ლაბორატორიული ცხოველური მოდელების გამოყენება.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიმართულებით გამოყენებულია კრუნჩხვითი რეაქციების სხვადასხვა ცხოველური მოდელები [14, 15], ეს კვლევები არ იძლევა ნათელ წარმოდგენას ოვარიანულ ჰორმონებსა და ეპილეფსიურ აქტიურობას შორის ურთიერთობის შესახებ. ამიტომ ჰორმონების როლი კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარება/გავრცელებაში დამატებით გამოკვლევას მოითხოვს.

ეპილეფსიისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული ცხოველური მოდელები ფართოდ გამოიყენება ეპილეფსიის განვითარება/ბლოკირების მექანიზმების გარკვევის მიზნით. ეპილეფსიის ცხოველური მოდელებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების მოდელი [11, 15]. თავდაპირველად, აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებზე ექსპერიმენტები ჩატარებულ იქნა ი. პავლოვის ლაბორატორიასა და ფილადელფიის ვისტარის ინსტიტუტში 1924 წელს [11]. აღნიშნული ცხოველური მოდელი არ მოითხოვს დამატებით მანიპულაციებს (მაგ., ფარმაკოლოგიურ ან ელექტრულ სტიმულაციას), რადგან კრუნჩხვითი რეაქციები მიიღება მხოლოდ სპეციფიკური სენსორული სტიმულაციის საპასუხოდ.

აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა თავის ტვინის ღეროვან წარმონაქმნებს ენიჭება. ეს სტრუქტურებია: ოთხგორაკის უკანა ბორცვები და ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაცია. ეფერენტული გზები ოთხგორაკების უკანა ბორცვებიდან მიემართება ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაციისკენ, რომელიც, თავის მხრივ, აუდიოგენური ქცევითი კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებისთვის მნიშვნელოვან სუპრასპინალურ სტრუქტურას წარმოადგენს [1, 4]. აღსანიშნავია, რომ აუდიოგენური სტიმულის ერთჯერადი გამოყენებისას, როდესაც ცვლილებები მიიღება ტვინის ღეროს ღონეზე, ეპილეფსიური განმუხტვები ტვინის ზედა განყოფილებებში არ ვითარდება. ამ უკანასკნელში ეპილეფსიური რეაქციები მიიღება მხოლოდ ბგერითი გამღიზიანებლის მრავალჯერადი გამოყენებისას, ანუ როდესაც მიიღება ე.წ. აუდიოგენური კინდლინგი [15].

უკანა ოთხგორაკებში გლუტამატს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში. ნმღა-ს (N-მეთილ-D-ასპარტატი) უკანა ოთხგორაკებში მიკროინექცია ნორმალურ ცხოველებში განაპირობებს კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებას მხოლოდ ძლიერი ბგერითი სტიმულაციის საპასუხოდ. ასევე, გაემ-ა (გამა-ამინო-ერბოს-მჟავა) და გაემ-ბ რეცეპტორების ანტაგონისტების ინექცია უკანა ოთხგორაკებში იწვევს ბგერით გაღიზიანებაზე კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებას [13].

ეპილეფსიის ცხოველური მოდელებიდან ფართოდ გამოიყენება კრუნჩხვითი რეაქციებისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული კრუნჩხვითი-მოლდკინას ხაზის ვირთავებში, რომელთაც ძლიერ ბგერით გამღიზიანებელზე უვითარდებათ კრუნჩხვითი რეაქციები და რომლებიც შეიძლება დაიყოს ორ ქვეხაზად: 1. ცხოველები, რომელთაც ბგერით გამღიზიან-

ნებელზე უვითარდებათ მხოლოდ შიშის რეაქცია და სახის კუნთების კლონუსი; 2. ცხოველები, რომელთაც უვითარდებათ შიშის რეაქცია, გაძლიერებული მოტორული აქტები (ველური სირბილი, ხტომები), რასაც თან სდევს კლონურ-ტონური ქცევითი კრუნჩხვები. აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარების აუცილებელ პირობას ველური სირბილის რეაქცია წარმოადგენს. ველური სირბილის რეაქცია შეიძლება შედგებოდეს ერთი ან ორი ფაზისგან. ველური სირბილის პირველ ფაზას ლიტერატურაში [6] უწოდებენ კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარების „კრუ სტარტს“. მიუხედავად იმისა, რომ ველური სირბილის რეაქცია, რომელიც შემდგომი კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარების ინტეგრალური კომპონენტია, ველურ სირბილებს შორის პაუზის მნიშვნელობის და თავის ტვინის სხვადასხვა ფუნქციური მდგომარეობის დროს ცვლილებების შესახებ არაფერია ცნობილი. გამოთქმულია მხოლოდ თეორიული მოსაზრება, რომ ორ ველურ სირბილს შორის პაუზა უნდა გამოხატავდეს შეკავებითი პროცესების განვითარებას [6].

თუ გავითვალისწინებთ იმ თეორიულ დაშვებას, რომ ორ ველურ სირბილს შორის პაუზა უნდა გამოხატავდეს შეკავებითი პროცესების განვითარებას, მიზნად დავისახეთ აუდიოგენური კრუნჩხვებისადმი დეტერმინირებულ ვირთაგვებში შეგვესწავლა მაკეობის გავლენა ველურ სირბილებს შორის განვითარებული პაუზის მიმდინარეობაზე.

**მეთოდები**

გამოკვლევები შესრულდა ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ცხოველების დაცვისა და მოვლის კომიტეტის მიერ დამტკიცებული ნორმების შესაბამისად. ექსპერიმენტის სპეციფიკიდან გამომდინარე, ცდები ტარდებოდა მამრებისგან იზოლირებულად გაზრდილ მდედრ კრუშინსკი-მოლოდინას ხაზის ვირთაგვებზე, წონით 200-250 გ ( $n = 12$ ). ცხოველები იმყოფებოდნენ ერთნაირ საცხოვრებელ პირობებში. წყალი და საკვები ცხოველებს მიეწოდებოდათ შეუზღუდავად. აღნიშნული ვირთაგვების შეჯვარება ხდებოდა აუდიოგენური კრუნჩხვებისადმი დეტერმინირებულ მამრ ვირთაგვებთან და მაკეობის მეორე და მესამე კვირას ვაკვირდებოდით კრუნჩხვითი რეაქციების მიმდინარეობას.

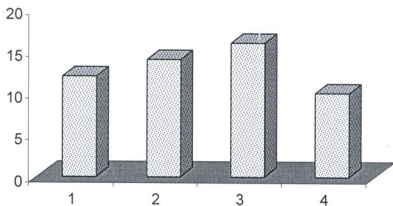
ცხოველის მაკეობა დგინდებოდა საშვილოსნოდან აღებულ ნაცხში (ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა) სპერმატოზოიდების მიკროსკოპული დათვალიერებით და პარალელურად, პალპაციის მეთოდით.

ვირთაგვებს წარედგინებოდათ ძლიერი ბგერითი გამღიზიანებელი (ზარი – 90 დბ, 60 წამის განმავლობაში), რის საპასუხოდ მათ უვითარდებოდათ კრუნჩხვითი რეაქციები. ფასდებოდა აუდიოგენური კრუნჩხვების ქცევითი გამოვლინების პარამეტრები: 0 – ნორმალური ქცევა ბგერით სტიმულაციაზე; 1 – სახის კუნთების კლონუსი, დეჭვითი რეაქციები; 2 – წინა კიდურების მიოკლონუსი; 3 – წინა და უკანა კიდურების მიოკლონუსი, ვერდზე გადავარდნა; 4 – ოთხივე კიდურის კლონუსი, ჩონჩხის კუნთების სრული რიგილობა, ატაქსია, ასფიქსია.

ცდებისთვის გამოიყენებოდა მხოლოდ ის ცხოველები, რომელთაც ძლიერი ბგერითი სტიმულაციის საპასუხოდ უვითარდებოდათ ორი ველური სირბილის რეაქცია.

### შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან გამოირკვა, რომ მაკეობის მეორე და მესამე კვირას ადგილი ჰქონდა ბგერით გამღიზიანებელზე განვითარებული პირველი ველური სირბილის განვითარების ფარული პერიოდის მნიშვნელოვან ზრდას (სურ. 1). აღნიშნული უკვე მიუთითებს, რომ მაკეობის დროს უნდა ხდებოდეს აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებში მონაწილე სტრუქტურების ნეირონებში აგზნებადობის დაქვეითება. უნდა აღინიშნოს აგრეთვე ის ფაქტი, რომ პირველი ველური სირბილის ხანგრძლივობები მაკე ვითარებებში არ იცვლებოდა.



სურათი 1. პირველი ველური სირბილის ფარული პერიოდების საშუალო მაჩვენებელი. 1 - მაკეობამდე, 2 - მაკეობის მეორე კვირას, 3 - მაკეობის მესამე კვირას და 4 - მაკეობის დასრულებიდან ორი კვირის შემდეგ. ორდინატა - დრო წამებში

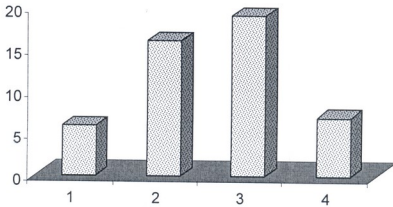
მაკე ვითარებებში მნიშვნელოვნად იცვლებოდა პირველ და მეორე ველურ სირბილებს შორის პაუზის ხანგრძლივობა (სურ. 2). სურათიდან ჩანს, რომ მაკეობის მეორე და, განსაკუთრებით მესამე კვირას, ადგილი ჰქონდა ველურ სირბილებს შორის პაუზის მნიშვნელოვან გახანგრძლივებას.

აღსანიშნავია ფაქტი, რომ მაკეობის მეორე და მესამე კვირას ხდებოდა მეორე ველური სირბილის ხანგრძლივობის მნიშვნელოვანი შემცირება (სურ. 3). ამასთან ერთად, მაკეობის მესამე კვირას ხშირად მეორე ველური სირბილის რეაქცია საერთოდ არ ვითარდებოდა.

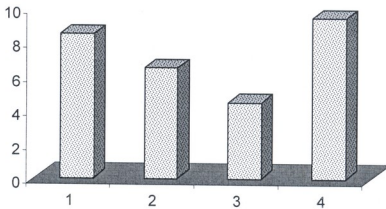
ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები მიუთითებს ესტროგენ/პროგესტერონის ინდექსის მნიშვნელობაზე კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში და/ან ბლოკირებაში. ნაჩვენებია პროგესტერონის ანტიკონვულსიური მოქმედება [9, 12] და გაემ რეცეპტორების მაღალი მგრძობილობა პროგესტერონის მიმართ [17]. ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ გაემ რეცეპტო-



რების აგონისტების მიკროინექცია ოთხორაკების უკანა ბორცვებში განაპირობებდა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებას [2]. ამიტომ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პირველი ველური სირბილის ფარული პერიოდის ზრდა და ველურ სირბილებს შორის პაუზის გახანგრძლივება გაემ-ერგული სინაფსების მოქმედების გაძლიერებით უნდა იყოს განპირობებული.



სურათი 2. პირველ და მეორე ველურ სირბილებს შორის პაუზების საშუალო მანძილები. 1 - მაკეობამდე, 2 - მაკეობის მეორე კვირას, 3 - მაკეობის მესამე კვირას და 4 - მაკეობის დასრულებიდან ორი კვირის შემდეგ. ორდინატა - დრო წამებში



სურათი 3. მეორე ველური სირბილის ხანგრძლივობების საშუალო მანძილები. 1 - მაკეობამდე, 2 - მაკეობის მეორე კვირას, 3 - მაკეობის მესამე კვირას და 4 - მაკეობის დასრულებიდან ორი კვირის შემდეგ. ორდინატა - დრო წამებში.

ამასთან ერთად, ნაჩვენებია შავი სუბსტანციის მნიშვნელობა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში. კერძოდ, შავი სუბსტანციის დაზიანება იწვევდა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების გაძლიერებას [7]. ოთხორაკების ნეირონების აქტიურობის მოდულაცია შავი სუბსტანციის ნეირონებით ნეოსტრიატუმის ნეირონების გააქტივებით უნდა იყოს განპირობებული, სადაც დოფამინის აქტიურობა იწვევს გაემის

გაძლიერებულ გამოყოფას შავი სუბსტანცია/ოთხგორაკების მიმართულ-  
 ბით [5].

ნავარაუდევია აგრეთვე ნორადრენალინისა და სეროტონინის მნიშვნე-  
 ლობა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებაში. სეროტონინის  
 პრეპურსორის ინექცია განაპირობებდა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქ-  
 ციების დაკნინებას [18]. ამასთან ერთად, *in vitro* გამოკვლევებით დადგინდა  
 ლურჯი ლაქის მნიშვნელობა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების  
 ბლოკირებაში. ნაჩვენებია, რომ ნორადრენალინის შემცველი ბოჭკოების  
 დეფიციტი იწვევს აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების გაძლიერებას [16].

ჩვენ მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან გამომდინარე შეიძლება  
 ვივარაუდოთ, რომ თეორიული შეხედულება [6] იმის შესახებ, რომ ველურ  
 სირბილებს შორის პაუზა განპირობებული უნდა იყოს შეკავებითი პრო-  
 ცესების გაძლიერებით, სამართლიანია. ყოველივე აღნიშნული საშუალებას  
 იძლევა, რომ ველურ სირბილებს შორის პაუზა გამოყენებულ იქნას  
 აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების მოდულაციის მექანიზმების დად-  
 გენისას.

## ლიტერატურა

1. *Browning R.A.* Fed. Proc., 1985, 44, 2425-2431.
2. *Browning R.A., Lanker M.L., Faingold C.L.* Epilepsy Res., 1989, 4, 119-125.
3. *Clough R.W., Browning R.A., Maring M., Statnick M.A.* J. Neur. Trans. Plast., 1994, 5, 65-79.
4. *Coleman J.R., Clerici W.J.* J. Comp. Neurol., 1987 262, 215-226.
5. *Cools A.R., Coolen J.M., Smit J.C.* Eur. J. Pharmacol., 1984, 100, 71-77.
6. *Fuller J.L., Smith M.E.* American J. of Physiology, 1953, 172, 661-678.
7. *Garcia-Cairasco N., Terra V.C., Doretto M.C.* Physiol. Behav., 1991, 50, 21-27.
8. *Gowers W.R.* Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases. Their Causes. Symptoms and Treatment. William Wood, New York, 1885, 255 pp.
9. *Holmes G.L., Weber D.A.* Developmental Brain Research, 1984, 16, 45-53
10. *Jobe P.C., Picchioni A.L., Chin I.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, 184, 1-10.
11. *Kryshinsky L.V., Molodkina I.N., Fress D.A., Dobrokhotova L.P., Steshenko A.P., Semiokhina A., Zorina Z.A., Romanova L.G.* In: Welch B.L. and Welch A.S. (eds) Physiological effects of noise. New York, Plenum Press, 1970, 151-159.
12. *Leidlaw J.* Lancet, 1956, 271, 1235-1237.
13. *Millan M.H., Meldrum B.S., Faingold C.L.* Exp. Neurol., 1986, 91, 634-639.
14. *Morimoto K., Fahnestock M., Racine R.J.* Progress in Neurobiology, 2004, 73, 1-60.
15. *Ross K.C., Coliman J.R.* Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2000, 24, 639-653.
16. *Ryu J.R., Jobe P.C., Milbrandt J.C., Mishra P.K., Clough R.W., Browning R.A., Daily J.W., Seo D.O., Ko K.H.* Exp. Neurol., 1999, 156, 84-91.
17. *Scarfmán H.E., Goodman J.H., Berger R.E., Walling S.G., Mercurio T.C., Stormes K., Macluský N.J.* Experimental Neurology, 2005, 196, 73-86.
18. *Sparks D.L., Bukholtz N.S.* Pharmacol. Biochem. Behav., 1985, 23, 753-757.

## БЕРЕМЕННОСТЬ: ЗАЩИТА ИЛИ РИСК-ФАКТОР ГИПЕРАКТИВНОГО МОЗГА?

*\*Н.Т. Самсеишвили, И.Г. Биланишвили, М.Г. Барбакадзе, А.Г. Сурмава,  
Н.А. Хизанишвили, З.И. Нанобашвили*

И. Бериташвили центр экспериментальной биомедицины, Тбилиси; \* Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

На взрослых крысах линии Крушинского-Молодкиной, детерминированных к аудиогенным судорожным реакциям, исследовали влияние беременности на течение эпилептических поведенческих реакций. Было показано, что во время беременности в ответ на звуковое раздражение происходит: 1. Увеличение скрытого периода первого дикого бега. 2. Удлинение пауз между двумя дикими бегами. 3. Уменьшение продолжительности второго дикого бега. Обсуждаются те механизмы, которые, возможно, участвуют в изменении судорожных реакций у беременных крыс в ответ на звуковое раздражение.

## PREGNANCY: PROTECTION OR RISK-FACTOR OF HYPERACTIVE BRAIN?

*\*N.T. Samseishvili, I.G. Bilanishvili, M.G. Barbakadze, A.G. Surmava,  
N.A. Khizanishvili, Z.I. Nanobashvili*

LEPL I. Beritashvili Center for Biomedicine, Tbilisi; \* Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

On adult rats of Krushinsky-Molodkina line determined to audiogenic seizure reactions the effect of pregnancy on the course of epileptic behavioral reactions has been investigated. It was shown that during pregnancy in response to sound stimulation the following occurs: 1) the increase in the latent period of the first wild run; 2) the lengthening of intervals between two wild runs; 3) the reduction of the length of second wild run. The mechanisms which may be involved in the change in seizure reactions in pregnant rats in response to sound stimulation are discussed.

## ANTIAMNESIC EFFECT OF VASOPRESSIN

*Z.A. Sakvarelidze, N.G. Bukia, M.P. Butskhrikidze, M.J. Svanidze,  
L.I. Machavariani, E.S. Moniava*

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Neuropeptides participate in learning and memory processes. Despite certain successes, achieved in researches, available actual data frequently had inconsistent character. Till now it is not finally found out the role of vasopressin in the organisation, formation and reproduction of long-term memory trace. For this we have studied the influence of small doses of vasopressin in the dynamics of conditioned bilateral escape reflex elaboration in rats weighing 250-300 g. The animals were divided into two groups: control and experimental. Experimental animals were administered 4 µg / 0.2 ml lysine 8-vasopressin (Gedeon-Rixter), intraperitoneally during 12 days, 15 minutes before the testing. Control animals were injected with the same amount of saline. For statistical analysis of data we used the criterion of t-Student.

It was shown that in the experimental group the indices of correct responses, as a latent period of reaction of active avoidance, significantly lagged behind the control group. The level of conditioned reflex on active defensive escape was checked during three days in two weeks, 1 month and 2 months after such termination of experiment in both control and experimental groups of animals. However, through the first and second month breaks, the level of fulfillment of conditioned reflex reaction in the experimental animals statistically significantly ( $p < 0.01$ ) exceeded those of control group animals.

Thus, vasopressin promotes the preservation of memory trace and has anti-amnesic effect.

**Key words:** vasopressin, conditioned reflex, memory, anti-amnesic effect

Learning and memory are essential requirements for every living organism in order to adapt to the changes in life conditions.

The research on the effects of hormones on memory has focused on such hormones as adrenocorticotrophic hormone (ACTH), glucocorticoids, vasopressin, oxytocin, epinephrine, corticotropin-releasing factor (CRF) that are released into the blood and brain following arousing or stressful experiences. Most of the information has been derived from studies on conditioned behavior, in particular, avoidance behavior in rats. In these tasks, an aversive situation was used as a stimulus for learning. Aversive stimuli are associated with the release of stress hormones and neuropeptides. Neuropeptides not only affect attention, motivation, concentration and arousal or vigilance, but also anxiety and fear. In this way, they participate in learning and memory processes [1, 2, 6, 8]. Despite certain successes, achieved in researches, accumulated actual data frequently had

inconsistent character and required further specialization. Till now it is not finally found out, what role vasopressin can play in the organization, formation and reservation of memory at all the stages of its reproduction. Originally, the assumption about a possible role of hypophysial hormones (especially vasopressin) in the organization of memory was studied by Wied et al. [4].

The aim of this study was to find out lysine 8-vasopressin role in the process of consolidation, preservation and reproduction of long-term memory trace. For this we have studied the influence of small doses of vasopressin in the dynamics of conditioned bilateral escape reflex elaboration.

## MATERIAL AND METHODS

The experiments were carried out on adult male albino rats ( $n = 40$ ), weighing 220-250 g. For the study of conditioned defense reflexes the model of bilateral escape reaction was used. The experimental cage appeared to be a box (dimensions –  $30 \times 50 \times 30$  cm) made of transparent organic glass. The box was divided into two equal compartments by a 10 cm height partition. The floor of the cage was made from metallic rods, by means of which a threshold electrical painful stimulation was rendered to the paws. The source of a conditioned signal – 60 W electric bulbs – was placed in the center of the cage at a height of 60 cm, which illuminated the whole cage. If after the presentation of a conditioned signal the animal jumped in other compartment of the cage during 5 sec, the answer was considered to be correct and the animal failed to get electrical punishment, otherwise it was punished by an electrical current. Each experimental session consisted of 20 trails.

The dynamics of elaboration and course of bilateral escape reaction were studied during the experiment. The following indices were registered: duration of latent period of conditioned signal; duration of latent period of conditioned (bilateral escape reaction), and unconditioned (escape) reaction. The general behavior of the animal was also observed.

For the revelation of vasopressin influence on the elaboration of conditioned reflexes the experiments were carried out in two groups of animals. In experimental group ( $n = 20$ ) for 15-20 minutes prior to the beginning of experiments vasopressin (Lysine-vasopressin “Koch-Light, England) was administered intraperitoneally (4 mg/kg). In control group ( $n = 20$ ) for the similar time prior to the beginning of experiments the same amount of saline was administered.

The level of conditioned reflex on active defensive escape was checked during three days in two weeks, 1 month and 2 months after such termination of experiment in both control and experimental groups of animals.

## RESULTS

It has been shown that in the first day of experiment (20 couplings) the quantity of the correct answers of animals reached 30% in control group. In the following days, this parameter grew and on the seventh experimental session (in limits of 140 couplings) critical level was reached. The indices of adequate reactions achieved 90%. This level was also remained stable in further days. After vasopressin administration the indices of

correct responses of the animals did not exceed 5%. In the subsequent days this parameter gradually increased, but nevertheless much lagged behind from those in the control group of the animals. The experimental animals reached the critical level only for the 10-th day (200 couplings). At the further stages of experiment the quantity of correct reactions of experimental group did not give any difference (Fig. 1).

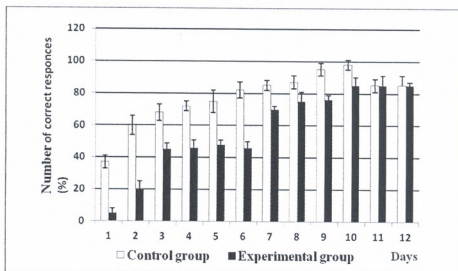


Fig. 1. Effect of vasopressin on bilateral escape conditioned reflex in rats

During 12 days of active defense reaction elaboration were revealed significant differences in the latent period of conditioned reaction in control and experimental groups. In particular the latent period of conditioned reaction changed in range of 1.9-2.4 sec and on the average made 2.1 sec. The minimal value of a similar parameter in experimental group of the animals has made 2.9 sec, and maximum – 3.8 sec. In general, during all the period of conditioned reaction elaboration, the latent period in experimental group of the animals statistically significantly ( $p < 0.05$ ) exceeded those of control group animals (Fig. 2).

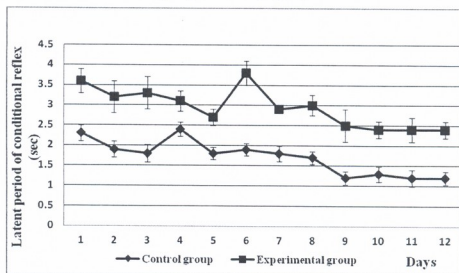


Fig. 2. The dynamics of latent period of conditioned reflex in control and experimental group of animals

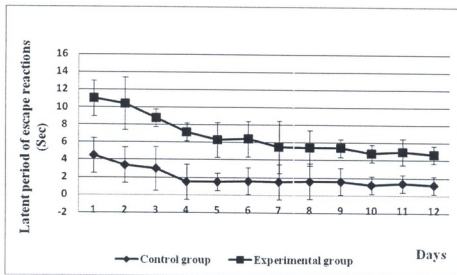


Fig. 3. Dynamics of latent period of escape reactions

The distinction between those two groups of the animals was marked also in the latent period of unconditioned escape reaction. In particular, during the first 9 days of elaboration of active escape defense reaction, statistically the latent period of escape in experimental group significantly exceeded those in control group. During the three last days of experiments this distinction was kept, but statistically already was not significant (Fig. 3).

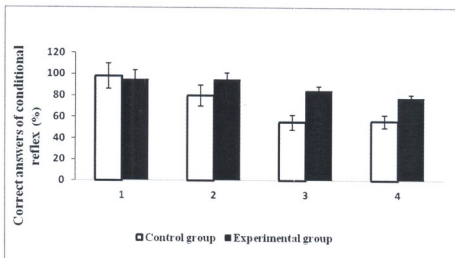


Fig. 4. Effect of vasopressin on the preservation and reproduction of active escape reaction: 1. before rest; 2. two weeks later; 3. one month later; 4. two months later

On the basis of experiments it was established that the elaboration of adequate defense behavior for the animals receiving vasopressin in comparison with the control animals much more couplings (80) were required.

As we mentioned above, the level of conditioned reflex on active defensive escape was checked during three days in two weeks, 1 month and 2 months after such termination of experiment in both control and experimental groups of animals.

Two weeks after rest the distinction in a level of reaction on conditioned reflex between the control and experimental animals was not found out. However, through the

first and second month breaks, the level of fulfillment of conditioned reflex reaction in the experimental animals statistically significantly ( $p < 0.01$ ) exceeded those of control group animals. In particular, on 20 conditioned signals they adequately reacted 11 times (55%), and the conditioned reactions were carried out on the verge of fortuity. In the experimental group of the animals the level of the correct answers made 80-90% (Fig. 4).

Proceeding from the above mentioned we can conclude that the chronic 12 day administration of vasopressin after each experimental session promotes preservation of a trace of memory and its perfect reproduction.

## CONCLUSION

We consider that such influence of lysine vasopressin on the elaboration of conditioned reflexes should be caused both by direct action of specified hormone on memory, and by the alteration of motivational-emotional condition of the animal. The neuropeptide vasopressin might be affect motor performance in the early stage of formation conditioned reflex (in order to maintain active avoidance extinction, the motor activity must be kept high) and this condition in its turn finds reflection during formation of memory. Furthermore, vasopressin might be modulated the release of stress hormones such as epinephrine. In turn, systemic catecholamines enhance memory consolidation. Vasopressin is co-localized with CRF in neurons from the nucleus paraventricularis, which project to nuclei in the brainstem involved in autonomic regulation [3, 5, 7]. These neuropeptides may act synergistically or in a concerted action aimed to learn to adapt to environmental demands.

## REFERENCES

1. *Appenrodt E., Schwarzberg H.* Peptides, 2003; 24(1), 129-136.
2. *Beets I., Janssen T., Meelkop E., Temmerman L., Suetens N., Rademakers S., Jansen G., Schoofs L.* Science, 2012, 26; 338 (6106), 543-545.
3. *Currás-Collazo M.C., Gillard E.R., Jin J., Pandika J. J.* Neuroendocrinol., 2003, 15(2), 182-190.
4. *De wied D.* Nature, 1978, 232, 58-60.
5. *Engelmann M., Wotjak C.T., Neumann I., Ludwig M., Landgraf R.* Neurosci. Biobehav. Rev., 1996, 20(3), 341-358.
6. *Ferris C.F.* Novartis Found Symp., 2005, 268, 190-198.
7. *McKaughan D.J., Elliott K.C.* Science, 2012, 7, 338(6112), 1285.
8. *Van Duxe H., Andersson K. et al.* Federation of American Soc. for Experimental Biology, 2003, 18, 1, 163.



## ვაზოპრესინის ანტიამნეზიური მოქმედება

ზ. საყვარელიძე, ნ. ბუკია, მ. ბუცხრიკიძე, მ. სვანიძე,  
 ლ. მაჭავარიანი, ე. მონიავა

სისპ ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

ნეიროპიოპოფიზური პორმონი - ვაზოპრესინი გავლენას ახდენს ცენტრალური ნერვული სისტემის ისეთ მნიშვნელოვან ფუნქციაზე, როგორცაა დასწავლა. მიუხედავად რიგი გამოკვლევებისა, დღეისთვის ბოლომდე არ არის შესწავლილი ვაზოპრესინის როლი მეხსიერების ფორმირების და დამახსოვრებული ინფორმაციის კვლავწარმოქმნის პროცესში. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო ვაზოპრესინის როლის დადგენა ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმირების პროცესში. ამ მიზნით შევისწავლეთ ვაზოპრესინის მცირე დოზების შეყვანის გავლენა ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეფლექსის (ოგარ) ფორმირებასა და შემონახვაზე ვირთაგვებში (წონით 250-300 გ,  $n = 40$ ). ექსპერიმენტები ტარდებოდა ცხოველების ორ ჯგუფზე. ექსპერიმენტის დაწყებამდე 15 წუთით ადრე, ინტრაპერიტონეალურად, ცხოველების ერთ ჯგუფს ვუკეთებდით ლიზინ 8-ვაზოპრესინის (Gedeon-Richter) ინექციას (4 მგ/0.2 მლ), ხოლო II ჯგუფს კი - იგივე რაოდენობის ფიზიოლოგიურ ხსნარს. დადგინდა, რომ ვაზოპრესინის შეყვანის ფონზე, ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვები ოგარ-ის ფარული პერიოდით და აღნიშნული რეაქციის ფორმირების მიხედვით ჩამორჩებოდნენ საკონტროლო ჯგუფს.

პირობითრეფლექსური მეხსიერების კვალის შემონახვასა და რეპროდუქციაზე ვაზოპრესინის გავლენის შესწავლის მიზნით, პირობითრეფლექსური ქცევის განმტკიცების შემდეგ, პრეპარატის შეყვანას ვწყვეტდით და თავდაკვითი პირობითი რეაქციის დონეს ვამოწმებდით 3 დღის განმავლობაში 2 კვირის, 1 თვის და 2 თვის შემდეგ. ორკვირიანი შესვენების შემდეგ ორივე ჯგუფის ცხოველები პირობითრეფლექსურ მოქმედებას მაღალ დონეზე ახორციელებდნენ. ერთთვიანი და ორთვიანი შესვენების შემდეგ კი რეფლექსი მკვეთრად გაუარესდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებში ( $p < 0.01$ ).

ექსპერიმენტები გვიჩვენებს, რომ ვაზოპრესინი ჩართულია გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესში და აფერხებს აქტიური განრიდების რეაქციის ფორმირებას. რაც შეეხება ამ რეაქციის შემონახვას, იგი აუმჯობესებს ამ პროცესს და ხელს უშლის დავიწყებას. ამასთანავე, ვვარაუდობთ, რომ ვაზოპრესინი გრძელვადიანი მეხსიერების ორგანიზაციაში მონაწილეობს როგორც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე უშუალო ზემოქმედებით, ასევე არაპირდაპირ, ცხოველის მოტივაციისა და ემოციის ცვლილების გზითაც.

ამრიგად, ვაზოპრესინს აქვს ანტიამნეზიური მოქმედება.

## ПРОТИВОАМНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВАЗОПРЕССИНА

*З.А. Сакварелидзе, Н.Г. Букия, М.П. Буцхрикидзе, М.Д. Сванидзе,  
Л.И. Мачавариани, Э.С. Мониава*

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Несмотря на ряд исследований, до сих пор не до конца изучена роль вазопрессина в процессе формирования и воспроизведения обученной информации. Для этого было изучено влияние введения малых доз вазопрессина на выработку и воспроизведение условного рефлекса активного, двухстороннего избегания у крыс, весом 250-300 г ( $n = 40$ ). Животные были разделены на две группы: контрольные и экспериментальные. Животным экспериментальной группы вводили 4 мкг/0.2 мл лизин 8-вазопрессина (Gedeon-Richter), интраперитонеально, в течение 12 дней, за 15 минут до тестирования. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор по той же схеме. Для статистической обработки данных использовали Т-критерий Стьюдента.

Было показано, что на фоне введения вазопрессина животные экспериментальной группы значительно отстают от животных контрольной группы как латентным периодом, так и формированием оборонительной реакции активного избегания. Для изучения влияния вазопрессина на сохранение и репродукцию следа условнорефлекторной памяти, прекращалось введение вазопрессина и происходила проверка уровня условной оборонительной реакции спустя 2 недели, 1 и 2 месяца. Между группами, по уровню исполнения условных реакций различие не отмечалось после 2-х недельного перерыва. Животные обеих групп на высоком уровне осуществляли условный рефлекс. Спустя 1 и 2 месяца реакция активного избегания была ухудшена в контрольной группе ( $p < 0.01$ ).

Можно заключить, что вазопрессин ухудшает формирование реакций активного избегания, но улучшает процесс запоминания и репродукции следа памяти. Можно предположить, что данный эффект вазопрессин осуществляет как прямым влиянием на центральную нервную систему, так и косвенно, через изменения мотивационно-эмоционального состояния животного.

Таким образом, вазопрессин имеет антиамнетическое влияние.

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

*В.А. Кипиани, Т.Г. Петриашвили, Т.В. Саникидзе, Н.С. Павлиашвили,  
Нино В. Кипиани, М.Л. Топуридзе, Нана В. Кипиани, Р.М. Шенгелия*

Тбилисский государственный медицинский университет

В крови и стенке аорты лабораторных крыс изучены ЕПР спектры крови и ткани аорты. Установлены связанные с возрастом животных прогрессирующие изменения митохондриального дыхания, про-и антиоксидантной систем метаболизма оксида натрия.

Показано, что в процессе старения участвуют процессы, вызывающие хронический оксидативный стресс и нарушение метаболизма оксида азота с образованием супероксидрадикалов, низкую активность антиоксидантной системы.

Избыток реактивного кислорода, сопровождающего оксидантный стресс, повреждает стенки кровеносных сосудов пероксидативными процессами, характерными для процесса старения.

**Ключевые слова:** редокс-статус, возраст, ЕПР спектр, кровь, кровеносный сосуд

К концу XX века существенно изменились воззрения о механизмах, связанных с возрастом изменений стенок кровеносных сосудов, вследствие чего наметились новые направления исследований. Гемодинамические, ренальные и нейрогуморальные концепции были дополнены новыми теориями – эндотелиальной дисфункции и активации провоспалительных цитокинов. Эти процессы, видимо, связаны с усилением свободнорадикального окисления, возможную роль которого в патогенезе старения предположил Harman D. еще в 1956 году и которая интенсивно изучается за последние 20-25 лет [1].

Считается, что инициированные интермедиантами кислорода (гидроксил, супероксиданионрадикал) пероксидационные процессы вызывают повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, которая должна играть существенную роль в процессе старения.

Вызванное оксидационным стрессом повреждение сосудов является связывающим звеном атеросклероза и гипертензии. О значении липопероксидации в патогенезе атеросклероза говорят данные [3, 5].

Несмотря на весьма вероятную роль усиления пероксидации в процессе старения и сопряженных с ними атеросклероза и гипертонии, ее сущность и механизмы у особей различного возраста изучены недостаточно. В первую очередь,

это касается исследования окислительных процессов на клеточном и субклеточном уровнях, являющихся провоцирующим фактором тех биохимических и патофизиологических нарушений, которые характерны для развития процесса старения, его основных сопровождающих явлений.

Исходя из вышесказанного, становится понятной необходимость изучения на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях механизмов процессов, которые являются основой возрастных изменений функций органов и тканей, окислительно-восстановительных процессов. С этой целью необходимо углубленное изучение сущности изменений, являющихся основой перексидации, нарушения транспорта электронов в митохондриях клеток, сопоставление нарушений клеточных изменений с индикаторами окислительных процессов крови. Для выявления интимных механизмов перексидационных процессов представляется перспективным и изучение содержания ионов некоторых металлов ( $Fe^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ), так как они являются мощными индукторами свободнорадикального окисления.

За последние годы накопился большой материал о весьма важной роли оксида азота в функционировании организма в норме и при патологии. Действие этого вещества распространяется на клеточные и субклеточные структуры почти всех тканей.

В различных условиях NO может вызвать как положительный, так и отрицательный, токсический эффект. NO повреждает комплекс митохондриальной электронной цепи и усиливает освобождение свободных радикалов, которые могут вступить в реакцию с NO с образованием токсического пероксинитрита – весьма мутогенного оксиданта.

Особенно важна роль NO в регуляции метаболизма клеток сосудистой стенки и сосудистого тонуса. Известно, что эндотелии кровеносных сосудов выделяет вещества, оказывающие значительное влияние на сосудистый тонус. Важнейшие из них – NO, эндотелин и простагландины.

Образованный в эндотелиоцитах NO диффундирует в гладкие мышцы сосудистой стенки и активирует гуанилатциклазу. В результате этого происходит фосфорилирование внутриклеточных протеинов: регулирующую субъединицу легкой цепи миозина и белков, контролирующих внутриклеточное содержание кальция. NO модулирует вазодилатацию также экспрессией генов гладких мышц.

Приведенная далеко не полная палитра механизмов действия NO на тонус кровеносных сосудов и метаболизм гладких мышц позволяет с большой вероятностью допустить возможную роль NO в механизме изменений сосудистой стенки и тонуса кровеносных сосудов, в том числе и при старении организма.

Хорошо известно, что свободнорадикальное окисление провоцирует нарушение митохондриального дыхания и гиперпродукцию супероксидрадикалов (например, при аллоксановом диабете, которые приводят к повреждению стенок кровеносных сосудов [2]. Но поражение сосудов такого рода может быть связано и с возрастом.

Понятно, что связанное с возрастом повреждение сосудов перексидативными процессами касается не только аорты. По-видимому, такие процессы поражают и церебральное кровообращение, следствием чего выявляются и малые флюктуации кровяного давления [7]. Влияние возраста на резистентность сосудов проявляется как при отдыхе, так и при физической нагрузке [4]. Следует отметить роль

окисления липопротеидов низкой плотности на ранних стадиях развития атеросклероза [6].

Свободные радикалы способны активировать матриксные металлопротеиназы, что вызывает ремоделирование и повреждение сосудистой стенки. Свободнорадикальная липопероксидация сопровождается атеросклерозом, гипертонической патологией [6].

**Цель исследования** – установление возрастных изменений редокс-статуса организма, митохондриального дыхания про – и антиоксидантных систем, метаболизма оксида азота, изучение их возможной роли в механизмах старения и в возрастных изменениях сосудистой стенки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 360 лабораторных крысах разных возрастных групп: возраст молодой (90 крыс – 6-8 месяцев), возраст зрелый (90 крыс – 14-16 месяцев), возраст предстарческий (90 крыс – 20-22 месяца), возраст старческий (90 крыс – выше 23 месяцев). По 60 крыс из каждой возрастных групп (4) использовали для исследования ЭПР спектров крови, по 40 – для изучения ЭПР спектров ткани аорты у 3-х возрастных групп животных (зрелый, предстарческий, старческий).

Об интенсивности митохондриального дыхания, о целостности цепи электронного транспорта в митохондриях, интенсивности генерации свободных радикалов в клетках исследуемых тканей судили высокочувствительным методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Для регистрации ЭПР спектра на радиоспектрометре РЭ 1307 забирались кровь или ткань аорты крыс. Куски ткани или кровь в полиэтиленовых трубочках длиной 20 мм замораживались в жидком азоте с использованием кварцевого дюара. С помощью компьютерной программы и самописца получили запись ЭПР сигналов.

Для определения свободной NO кровь или ткань помещали в 1-молярный раствор диэтилдитиокарбамата натрия в течение 0.5 часа. В дальнейшем ЭПР спектр проб тканей определялся на радиоспектрометре РЭ-1307, при температуре жидкого азота. Результаты опытов обработаны статистически.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В таблице 1 представлены ЭПР сигналы крови лабораторных крыс разного возраста. Видно, что ЭПР спектр крови крыс молодого возраста содержит сигналы  $Fe^{2+}$ -трансферина, NO и существенно не отличается от ЭПР спектра крови крыс зрелого возраста.

У крыс предстарческого возраста выявляются изменения интенсивности отмеченных и появление ЭПР сигналов, отсутствующих у крыс предыдущих возрастных групп ЭПР сигналов. В частности, появляются двухвалентные железа, метгемоглобина, манганумсодержащих комплексов, нитрозильных комплексов негемического железа.

Наряду с этим, отмечается уменьшение интенсивности сигнала обладающего антиоксидантными свойствами  $Fe^{3+}$ -трансферина (на 22% исходного уровня),

оксида азота (на 29% исходной величины), усиление сигнала окисленного церулоплазмينا (на 25%). Последнее указывает на усиление пероксидативных процессов.

У крыс старческой группы выявились более существенные сдвиги ЭПР спектра крови: снижение интенсивности сигнала  $Fe^{3+}$ -трансферина составило 26%, оксида азота – 44%, сигнал окисленного церулоплазмينا усилился на 27%. Отмечалось также усиление ЭПР сигналов, отсутствующих у крыс молодого и зрелого возраста и появляющихся у крыс предстарческого возраста.

Таблица 1

## ЭПР-сигналы крови у крыс разного возраста

Возраст	№	Mn <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup> транс- ферин g = 2,2	окисл. церуло- плазмин g = 2,056	NO	Fe <sup>2+</sup> g = 2,2	MentHb
Крысы молодого возраста	60	1 -	5 27 ± 0.3	9 24 ± 0.4	13 24 ± 0.2	17 -	21 -
Крысы зрелого возраста	60	2 -	6 26 ± 0.3	10 26 ± 0.3	14 23 ± 0.3	18 -	22 7 ± 0.2
Крысы предстар- ческого возраста	60	3 13.0 ± 0.3	7 20 ± 2.2	11 30 ± 1.2	15 17 ± 2.7	19 18 ± 2.9	23 12 ± 2.5
Крысы старческого возраста	60	4 12.9 ± 0.3	8 19 ± 0.4	12 28 ± 1.2	16 13 ± 0.5	20 18 ± 0.4	24 8 ± 0.8

Статистически достоверные изменения следующих величин: 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 5-7(-22%), 5-8(-26%), 6-7(-23%), 6-8(-27%), 9-10 (-8%), 9-11(+25%), 9-12(+27%), 10-11(+16%), 10-12(+8%), 13-15(-29%), 13-16(-44%), 14-16(-43%), 17-19, 17-20, 18-19, 18-20, 21-23, 21-24, 22-23(+71%) 22-24(14%)

Таблица 2

## ЭПР- сигналы аорты крыс разного возраста

Возраст	№	Свободные радикалы		HbNO	NO	Fe <sup>2+</sup>
		J	H			
Крысы зрелого возраста	40	1 4.8 ± 0.07	4 8.5 ± 0.51	7 -	10 14 ± 0.9	13 -
Крысы предстар- ческого возраста	40	2 5.4 ± 0.3	5 8.7 ± 0.7	8 22 ± 1.06	11 12.4 ± 0.5	14 12.5 ± 1.5
Крысы старческого возраста	40	3 7.2 ± 0.4	6 9.2 ± 0.5	9 20 ± 1.7	12 12.4 ± 0.5	15 15 ± 1.6

Статистически достоверные изменения следующих величин: 1-3(+50%), 2-3(+33%), 7-8, 7-9, 10-11(-11%), 10-12(-28%), 11-12, 13-14, 13-15, 14-15(+20%)

Таким образом, с увеличением возраста животных в ЭПР спектре крови прогрессивно нарастают сдвиги ЭПР сигналов, указывающие на развитие оксидационного стресса, снижение активности антиоксидантных ферментов, усиление пероксидационных процессов, накопление прооксидантных факторов. Указанное наглядно представлено на рисунке 1.

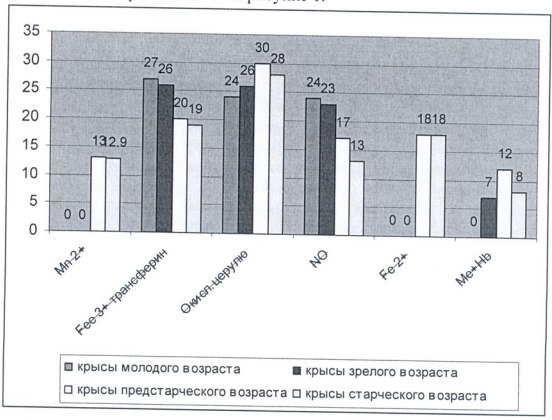


Рис. 1. ЭПР спектры крови крыс разных возрастных групп

На рисунке четко прослеживается параллельное увеличению возраста снижению содержания в крови мощного антиоксиданта Fe<sup>3+</sup>-трансферина с одновременным нарастанием окисленного церулоплазмينا (вследствие усиления пероксидации).

Антиоксидантный фермент церулоплазмин обладает фероксидазными и супероксиддисмутантными свойствами. Этот фермент, окисляя Fe<sup>2+</sup> в Fe<sup>3+</sup>, способствует включению железа в апотрансферин. Отмеченная реакция способствует освобождению сыворотки крови от мощного индуктора пероксидации, ведущего к образованию радикалов кислорода, что могло бы осуществиться путем неферментативного окисления Fe<sup>2+</sup>.

В механизме возрастных изменений пероксидации, видимо, участвует снижение Fe<sup>3+</sup>- трансферина, приводящее к усилению перекисных процессов и расходу свободного церулоплазмينا (значительная часть которого окисляется), чем и вызвано установленное нами у крыс более высокого возраста увеличение содержания в крови соответствующего ЭПР сигнала. Вследствие этих процессов уменьшается резерв свободного (антиоксидантного) церулоплазмينا. В результате происходит накопление в крови Fe<sup>2+</sup>, ведущего к уменьшению (см. рис.1)

пероксидации. Таким образом, замыкается своеобразный „порочный круг“ нарушения редокс-статуса с преобладанием перекисных процессов.

Приведенные данные свидетельствуют о развитии в предстарческом и старческом возрасте оксидационного стресса. На таком фоне не могла оставаться интактной весьма реактивная сосудистая система. Для исследования состояния сосудов при старении, нами были изучены ЭПР спектры тканей аорты у крыс зрелого, предстарческого и старческого возрастов.

В таблице 2 и на рисунке 2 приводятся данные о ЭПР сигналах ткани аорты у различных возрастных групп крыс. Установлено, что ЭПР-спектр аорты зрелых крыс состоит из свободнорадикальных J и H сигналов и ЭПР сигнала оксида азота. У крыс предстарческого возраста дополнительно появляются ЭПР сигналы нитрозилированного гемоглобина и феритин-несвязанного железа. Изменения ЭПР спектра ткани аорты еще более резко выражены у крыс старческого возраста: полуширина свободнорадикального сигнала J, по сравнению со зрелыми животными, увеличивалась на 50%, по сравнению с животными предстарческого возраста – на 33%, резко возрастала интенсивность сигнала  $F^{2+}$ , указывающего на деструкцию клеток.

Таким образом, с увеличением возраста усиливаются нарушения ЭПР спектра ткани аорты, что является выражением расстройства функции и структуры клеток этой ткани. Обращает на себя внимание изменения митохондриального дыхания эндотелиоцитов, приводящих к увеличению генерации супероксиданионрадикалов. Комплексное действие реактивного кислорода и снижение содержания NO приводят к повреждению эндотелиоцитов, что проявляется появлением ЭПР сигнала  $Fe^{2+}$ . Видимо, при старении происходит пероксидация липопротеидов, которая вызывает дегенеративные процессы с повреждением стенки сосуда.

С другой стороны, выявленное нами снижение содержания оксида азота приводит к их склонности к сужению, столь характерному для старческого возраста.

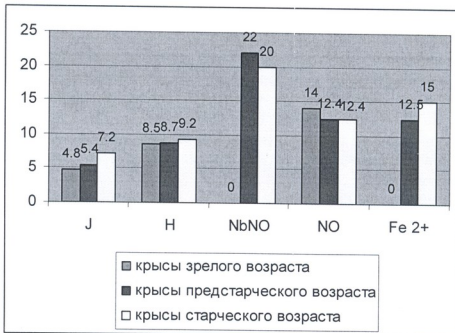


Рис. 2. ЭПР спектры аорты крыс разных возрастных групп



## ВЫВОДЫ

1. С увеличением возраста организма развиваются прогрессирующие нарушения редокс-статуса тканей, усиление прооксидантной и депрессия антиоксидантной систем, которые играют важную роль в механизме старческих изменений биологического дыхания, функции и структуры кровеносных сосудов.
2. В механизме старения участвуют взаимосвязанные и взаимообуславливающие процессы, которые вызывают развитие постоянного, непрерывного, хронического оксидационного стресса и снижение нарушения метаболизма оксида азота. Основными компонентами этих процессов являются избыток супероксидрадикалов, низкая активность антиоксидантных ферментов, оксидационный стресс, за которым следует нарушение регуляции функции клеток.
3. Комплексное действие избытка реактивного кислорода, образованного при оксидантном стрессе, сопровождается повреждением эндотелиальных клеток стенки кровеносных сосудов. Следует считать, что в них происходит пероксидация липопротеидов, которая в стенках кровеносных сосудов вызывает развитие дегенеративных процессов, характерных для старения.
4. Особое значение для развития сосудистых расстройств, связанных с возрастом, должны иметь нарушения метаболизма оксида азота. Большая часть синтезированного в сосудистой стенке NO входит в соединение с гемоглобином. Это приводит к фактическому дефициту этого мощного сосудорасширяющего вещества, что обуславливает склонность кровеносных сосудов к сужению, характерную для пожилого возраста.
5. Для предотвращения сосудистых расстройств в пожилом и старческом возрасте следует применять индивидуализованный подход с учетом степени изменений редокс-статуса тканей и метаболизма NO. Рекомендовано применение природных антиоксидантов и донаторов оксида азота.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Gervos-Navarro J., Diemer N.H.* 1991.
2. *Kipiani V.A., Delibashvili D., Kipiani Nana V., Namoradze M.Sh., Sanikidze T.G.* Internat. J. Immunorehabilitation, 2002.
3. *Morrow G.D., Starke R.M.* Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol., 2005, 25(2), 279-286. Epub 2004.
4. *Padilla J., Simmons H., Fadel P., Laughin H.M., Loyner M.J.* Hypertension, 2001, 57, 484-489.
5. *Starke R.M., Chalont N., Ali M.S., Jabbour P.M., Tjoumakaris S.I., Gonzales L.F., Rosenwasser Rh., Koch W.J., Dumont A.S.* Curr. Neurovas. Res., 2013.
6. *Strocker, Keanny J.E.* Physiol. Rev., 2004. Okt; 84(4):1381-478.
7. *Vermrij A., Meei-van den Abeelen A.S., Kessels R.P., van Beek A.H., Classen J.A.* Neuroimage. 2013, May 6. S1053-8119(13)00466-7.

## სისხლის და სისხლძარღვის კედლის რედოქს-სტატუსის ასაკობრივი ცვლილებები

*ვ. ყიფიანი, თ. პეტრიაშვილი, თ. სანიკიძე, ნ. პავლიაშვილი,  
ნინო ყიფიანი, მ. თოფურაძე, ნანა ყიფიანი, რ. შენგელია*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით, სპინ ხაფანგების გამოყენებით შესწავლილია ვირთაგეების სისხლის და აორტის ქსოვილის ეპრ-სპექტრები. დადგენილია მიტოქონდრიული სუნთქვის, პრო- და ანტიოქსიდაციური სისტემების, აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის ასაკთან დაკავშირებული პროგრესირებადი ცვლილებები.

ნაჩვენებია, რომ დაბერების მექანიზმში მონაწილეობს ქრონიკული ოქსიდაციური სტრესი, აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის დარღვევა, ანტიოქსიდაციური სისტემის დაბალი აქტიურობა. რეაქციული ჟანგბადის სიჭარბე, რომელიც თან სდევს ოქსიდაციურ სტრესს და პეროქსიდაციული პროცესებით აზიანებს სისხლძარღვის კედლებს, იწვევს დაბერების პროცესისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებს.

## AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD REDOX-STATUS AND BLOOD VESSELS

*V.A. Kipiani, T.G. Petriashvili, T.V. Sanikidze, N.S. Pavliashvili,  
Nino V. Kipiani, M.L. Topuridze, Nana V. Kipiani, R.M. Shengelia*

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

EPR spectra of blood and aorta tissues were studied in blood and wall of aorta of the rats under the observation. Progressive changes in mitochondrial breathing, pro- and antioxidant systems of sodium oxide metabolism, related to the animal's age were established.

It was shown that some processes, provoking chronic oxidative stress and nitric oxide metabolism derangements with formation of superoxideradicals, poor activity of antioxidant system, take part in the ageing process.

The excess of reactive oxygen, which accompanies the oxidant stress, injures the wall of blood vessels by peroxidation processes, which are typical for the ageing process.

## პაროდონტის დესტრუქციის და განღვინის იმპანიზოში მონაწილე ძირითადი ფაქტორები და მათი ურთიერთქმედება

ნანა ყიფიანი, ნ. მოსემღვდლიშვილი, მ. ივერიელი, ნინო  
ყიფიანი, მ. ნამორაძე, მ. თოფურძე, ჯ. კუჭუხიძე, ს. ჯაფარიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

პაროდონტიტის დროს პაროდონტის ქსოვილის დესტრუქციისა და განღვინის იმპანიზოში ურთიერთდაკავშირებულ და ურთიერთგანმამხრობებელ ფაქტორთა რიგი მონაწილეობს. მათგან უმთავრესია პირის ღრუს დამაზიანებელი მიკროფლორა (რომელიც იწვევს ანთებას), პეროქსიდაციური პროცესები პირის ღრუში სუპეროქსიდანიონრადიკალების ჭარბწარმოქმნითა და ანტიოქსიდაციური სისტემის დეპრესიით, აგრეთვე, აზოტის ოქსიდის შემცველობის მომატებით. ნერწყვისა და პაროდონტულ სითხეში მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდის გარდაქმნა პეროქსინიტრიტად, რაც მკვეთრად აზიანებს მიკროპემოციურკულაციას, აქვეითებს პაროდონტის რბილი ქსოვილების რეგენერაციის უნარს. ღრძილის ლორწოვანის უჯრედებში ვითარდება პროაპოპტოზური ცილის p-53-დადებითი სუბსტრატის უკმარისობა, რაზეც მეტყველებს ამ უჯრედების მიტოქონდრიადამოკიდებული ენერგოკენეზის დაქვეითება. ეს კი ხელს უწყობს უჯრედების ნეკროზის განვითარებას.

მკურნალობისთვის ალვის ხის (*Populus nigra*) საფოთლე კვირტებისგან დამზადებული პრეპარატების გამოყენება იწვევს მიტოქონდრიული სუნთქვის ნორმალიზებას, პაროდონტის ქსოვილში მკვეთრად აბრკოლებს ანთებითი პროცესის განვითარებას და ამ გზით ეწინააღმდეგება პაროდონტის ქსოვილის დესტრუქციას და განღვინას, მკვეთრად აუმჯობესებს ღრძილების ქსოვილის ეპრ სპექტრს, მაგრამ სრული ნორმალიზაცია არ აღინიშნება – რჩება პეროქსიდაციის გაძლიერების საშიშროება. მიუხედავად ამისა, ჩვენ მიერ რეკომენდებული პრეპარატები, მათი ძლიერი ანტიოქსიდანტური და ანტიინფლამატორული მოქმედების გამო, შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც სარეაბილიტაციო სამკურნალო საშუალება გინგივიტისა და პაროდონტიტის დროს.

**საკვანძო სიტყვები:** პაროდონტიტი, პეროქსიდაცია, აზოტის ოქსიდი, პეროქსინიტრიტი, უჯრედების რეგენერაცია

პაროდონტის ქსოვილების ანთებით-დესტრუქციული დაავადება – პაროდონტიტი ხასიათდება განსაკუთრებით ფართო გავრცელებით, ღრძილ-კბილის აპარატის მიმე დაზიანებით, ესთეტიკური დისკომფორტით,

დაავადების მკურნალობის ნაკლებეფექტურობით, მისი ხშირი რეციდივებით. პაროდონტიტის ქრონიზების, გამწვავების მიზეზებია დამაზიანებელი ფაქტორებით პირის ღრუს ქსოვილების მუდმივი ექსპოზიცია და პათოგენეზური მკურნალობის გზების დაუხვეწაობა, რაც პირობადებულია ავადმყოფობის განვითარების მექანიზმების არასრულყოფილი ცოდნით, დაავადების გამომწვევ ფაქტორებს შორის ურთიერთკავშირის შესახებ ცნობების უკმარისობით.

წარმოდგენილ სტატიაში შევეცადეთ შეგვეჯამებინა ამ მიმართულებით ჩვენეული გამოკვლევების შედეგები და გამოგვეტანა გარკვეული დასკვნები პაროდონტიტის განვითარების ინტიმური მექანიზმების და მისი გამომწვევი ფაქტორების ურთიერთდამოკიდებულების შესახებ.

### კვლევის მიზანი

ღრძილის უჯრედებში მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ცვლილებების, აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის, პრო- და ანტიოქსიდაციური სისტემების ფუნქციონის, ღრძილის უჯრედების რეგენერაციის უნარის, ამ უჯრედების მიტოქონდრიადამოკიდებული ენერგოგენეზის ცვლილებების როლის დადგენა პაროდონტიტის პათოგენეზში. აგრეთვე პაროდონტიტის მიმდინარეობაზე *populus nigras*-ს კვირტებიდან შექმნილი პრეპარატების გაგლენა.

### კვლევის ამოცანები

- პაროდონტიტის დროს პირის ღრუს მიკრობული ფლორის გამოკვლევა;
- პაროდონტიტის დროს ღრძილის ქსოვილში უჯრედის ჟანგვითი პროცესების (მიტოქონდრიული სუნთქვის, ლიპოპეროქსიდაციის) ინტენსივობის და თავისუფალი NO-ს შემცველობის განსაზღვრა;
- პაროდონტიტის დროს ნერწყვში სუპეროქსიდრადიკალების და თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO) შემცველობის განსაზღვრა;
- პაროდონტიტის დროს ღრძილის ქსოვილის მიკრობისტოლოგიური კვლევა;
- ღრძილის ქსოვილში პროაპოპტოზური ცილის p53-ის ექსპრესიის ინტენსივობის განსაზღვრა.

### კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა: ა) ჯანმრთელ ( $n = 25$ ) და პაროდონტიტით დაავადებულ ადამიანებზე ( $n = 82$ ); ცალკე ჯგუფი შეადგინა პაროდონტიტის მძიმე ფორმით ორმოცმა დაავადებულმა; ბ) ჯანმრთელ ( $n = 15$ ) და ა. ვოლოჟინის [1] მეთოდით ექსპერიმენტული პაროდონტიტით დასნებოვნებულ ვირთავებზე ( $n = 30$ ). კლინიკაში შემოსვლისას ავადმყოფებს ეოკვლევდით სტანდარტული გეგმით, დაავადების სიმძიმეს ვაფასებდით მისი კლინიკური გამოვლინებების მიხედვით.

ჯანმრთელი და პაროდონტიტით დაავადებული ვირთაგვების ღრძილის ქსოვილის რეგენერაციის უნარის შესახებ ვმსჯელობდით ღმმ-ს სინთეზის ინტენსივობის მიხედვით, რომელსაც ვაფასებდით ელექტრონულ-ავტორადიოგრაფიული მეთოდით გამოსაკვლევი ქსოვილის რადიაქტიულ  $^3\text{H}$ -თომიდინ-თან  $90$ -წუთიანი ინკუბაციის შემდეგ. ღმმ-ს შექცევულობის შესახებ ვმსჯელობდით წუთში მისი მუხტების რაოდენობის მიხედვით.

ღრძილში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (მპრ) მეთოდს. ეპრ სპექტროსკოპული კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე  $\text{P}\bar{\text{C}}-1307$  თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

სისხლში, ღრძილის ქსოვილში, პირის ღრუს და პაროდონტული ჯიბეების სითხეში თავისუფალი  $\text{NO}$ -ს განსაზღვრისთვის ვიყენებდით მის სპინ-ხაფანგს – ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს, რომლის სიგნალს ესაზღვრავდით რადიოსპექტრომეტრზე  $\text{P}\bar{\text{C}}-1307$  კომპიუტერული უზრუნველყოფით. მისივე საშუალებით ვიკვლევდით სისხლის და ქსოვილების ეპრ-სპექტრს.

უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის შეფასებისთვის ვიყენებდით იმუნოჰისტოქიმიურ მეთოდს – უჯრედის ბირთვში პროაპოპტოზური მარკერის, ცილა p53-ის გამოვლენას თავვის  $\text{LgG-2b}$  კლასის მონონუკლეარული ანტისხეულების გამოყენებით.

მიღებული შედეგები დამუშავებულია სტატისტიკურად სტიუდენტის  $t$  კრიტერიუმის გამოყენებით.

## კვლევის შედეგები

ცნობილია, რომ პაროდონტიტის პროოციერების მთავარი ინიციატორი ინფექციური აგენტებია [2, 3], მით უფრო, თუ ისინი დაქვეითებული ადგილობრივი იმუნიტეტის ფონზე მოქმედებს [9, 10]. ჩვენი კვლევით კიდევ ერთხელ დადასტურდა პაროდონტიტების ეტიოლოგიაში მიკრობული ფაქტორის ფრიად მნიშვნელოვანი როლი, რაც, პირველ რიგში, განპირობებულია ორგანიზმის იმუნური სისტემის ცვლილებებით: ზოგადი და ადგილობრივი დაცვის ფაქტორების დაქვეითება იწვევს პირის ღრუს დისბაქტერიოზს და, როგორც ამის შედეგს, მიკრობულ აგრესიასა და პაროდონტიტის ქსოვილებში ანთებით-დესტრუქციული პროცესების განვითარებას.

თუ რა ხდება ღრძილის უჯრედებში მიკრობული აგრესიის შედეგად, მოტანილია ცხრილში, რომელშიც ნაჩვენებია ღრძილის ქსოვილის ელექტრონულ-პარამაგნიტური სიგნალები ნორმაში და სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტების დროს. როგორც ცხრილიდან ჩანს, საშუალო და, მით უფრო, მძიმე პაროდონტიტის დროს ვითარდება ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევა – უბიქინონოქსირედიქტაზულ უბანზე, რასაც თან სდევს ჰიპეროქსიდრადიკალების ჭარბწარმოქმნა. მცირდება თავისუფალრადიკალური სიგნალის ინტენსივობა, გროვდება უბიქსემიქინონები. ეს

ცვლილებები კი უზრდელში ენერგოგენეზს აქვეითებს. შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პაროდონტიტის დროს ადგილი აქვს მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონული ტრანსპორტის შეფერხებას, ენერგოგენეზის ინტენსივობის დაქვეითებას, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, მემბრანული სტრუქტურების რღვევას.

ცხრილი

**ჯანმრთელი ადამიანების და სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტებით დაავადებული ადამიანების ღრძილის ქსოვილის ელექტროლ-პარამაგნიტური ცენტრების სივანალები**

	თავისუფალ-რადიკალური ცენტრები g = 2.00		FeS g = 1.94	FeS-NO g = 2.03	Mn <sup>2+</sup> -ის შემცველი კომპლექსები g = 2.14	Mo <sup>5+</sup> -ის შემცველი კომპლექსები g = 1.97
	I	ΔH				
ჯანმრთელი ადამიანები (n = 25)	30 ± 0.9	12.3 ± 0.3	20.4 ± 0.26	-	4.93 ± 0.2	-
საშუალო სიმძიმის პარადონტიტით დაავადებულნი (n = 25)	40.0 ± 1.2	8.0 ± 0.4	40.29 ± 0.34	1.6 ± 0.02	7.0 ± 0.3	3.02 ± 0.2
			p < 0,001		p < 0,001	
მძიმე ხარისხის პარადონტიტით დაავადებულნი (n = 25)	12.0 ± 0.8	7.0 ± 0.4	12.52 ± 0.24	5.0 ± 0.35	9.45 ± 0.06	6.88 ± 0.07
			p < 0.001		p < 0.001	

**აზოტის ოქსიდი.** პაროდონტიტით ავადმყოფთა პირის ღრუს სითხეში აღინიშნა აზოტის ოქსიდის შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება. ამასთანავე, გამოვლინდა კორელაცია მის ზრდას და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის: პაროდონტიტის მსუბუქი ფორმის დროს NO-ს მატება შეადგენდა ნორმის (12 mmSmg) 25%-ს (p < 0.001), საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს – 50%-ს (p < 0.001), მძიმე ფორმის დროს – 100%-ს (p < 0.001).

პაროდონტული ჯიბის სითხესთან კონტაქტისას ნატრიუმის დიეთილ-კარბამატით დასველებული ფილტრის ქაღალდი იძლეოდა ინტენსიურ მარ-სიგნალს, რომელიც ქაღალდის ამგვარი წინასწარი დამუშავების გარეშე პაროდონტული ჯიბის სითხესთან კონტაქტისას არავითარ სიგნალს არ იწვევდა. ლოგიკურია დავასკვნათ, რომ რეგიტრირებადი სიგნალი (რომელიც პირველად ნ. ყოფიანის მიერაა დაფიქსირებული) აზოტის ოქსიდს (NO) ეკუთვნის. ამ სიგნალის ინტენსივობა პაროდონტიტის მძიმე

ფორმის დროს ორჯერ უფრო მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს. ეს ფაქტი, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია NO-ს გამოყოფასთან ლეიკოციტების მიერ გაძლიერებული ფაგოციტოზის დროს.

ამრიგად, პაროდონტიტის სიმძიმის ზრდის პარადელურად პირის ღრუს და პაროდონტული ჯიბის სითხეში აზოტის ოქსიდის შემცველობა მნიშვნელოვნად მატულობს, რაც არ შეიძლება ითქვას ამ ნივთიერების შემცველობის შესახებ ღრძილის ქსოვილში. პაროდონტიტის მსუბუქი ფორმის დროს ნიტროოქსიდის რაოდენობა ღრძილის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით პრაქტიკულად არ იცვლება, საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს ის მცირდება მკვეთრად საკონტროლო სიდიდის 50%-ით ( $p < 0.001$ ), ხოლო მძიმე ფორმის დროს – 67%-ით ( $p < 0.001$ ), რაც უნდა იწვევდეს ღრძილის სისხლმომარაგების შემცირებას, ადგილობრივი იმუნიტეტის და ანტიმიკრობული რეზისტენტობის დარღვევას, ამიტომ ანთებითი პროცესი ღრმავდება. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მიკრობიოციდული ეფექტის შემცირება.

ჩვენმა გამოკვლევებმა გამოავლინა, ერთი შეხედვით, წინააღმდეგობრივი ფაქტი – ღრძილის ქსოვილში თავისუფალი NO-ს შემცველობის მკვეთრი შემცირების ფონზე მნიშვნელოვნად მატულობს მისი რაოდენობა ნერწყვში, პირის ღრუს და პაროდონტული ჯიბეების სითხეში. მაგრამ უფრო ღრმა ანალიზი აბათილებს ამ მოჩვენებით შეუსატყვისობას. პაროდონტიტის დროს ღრძილის ქსოვილში აზოტის ოქსიდის შემცველობის ჩვენ მიერ გამოვლენილი დაქვეითება NO-ს სინთეზის გაძლიერებისკენ საერთო ტენდენციის ფონზე, ასხნილ უნდა იქნას მიტოქონდრიული FeS ჯგუფების ნიტროზილებით [5]. ეს პროცესი, ერთი მხრივ, ამცირებს NO-ს დადებით ეფექტებს, მეორე მხრივ კი იწვევს მიტოქონდრიების სუნთქვით ჯაჭვში ელექტრონების გადამტანთა ინაქტივაციას. ამის შედეგად, ორდგევა უჯრედული სუნთქვა და ჟანგვითი ფოსფორირება, რაც შემთხვევებში ვითარდება ქსოვილების ინდუცირებული ნეკროზი. ნაწილობრივ მაინც, ამასთან უნდა იყოს დაკავშირებული უჯრედების ნეკროზი და ღრძილების განღვევა პაროდონტიტის დროს.

ღრძილის ქსოვილის თავისუფალი NO-ს მეორე ნაწილი ურთიერთქმედებს პაროდონტიტისთვის დამახასიათებელ სუპეროქსიდანიონთა ჭარბ რაოდენობასთან [5] ძლიერი ტოქსიკური პეროქსინიტრიტის წარმოქმნით. ეს ნივთიერება არღვევს მემბრანულ სტრუქტურებს, აზიანებს ფერმენტულ კომპლექსებს, იწვევს NO-ინდუცირებულ ნეკროზს და აპოპტოზს. ის ხელს უწყობს, აგრეთვე, ელასტაზას და კოლაგენაზას გათავისუფლებას, რაც იწვევს პაროდონტის კოლაგენური ბოჭკოების ღიზისს, ქსოვილში შეუქცევადი პროცესების განვითარებას.

ამრიგად, პაროდონტიტის შედარებით მძიმე მიმდინარეობის დროს იქმნება პირობათა კომპლექსი, რომელიც მიმართულია ღრძილის ქსოვილის დაზიანების და განღვევისკენ. ყოველივე ამას ემატება ჩვენ მიერ ავტორადიოგრაფიული მეთოდით დადგენილი ღრძილის უჯრედების რეგე-

ნერაციის დაქვეითება. ჯანმრთელი და პაროდონტიტიანი ვირთავეების ღრძილის და ყბის ძვლის ალვეოლური მორჩის ქსოვილის ავტორადიოგრაფიულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ, პაროდონტიტიან ცხოველებში წუთში, შესაბამისად, 316% და 30.6%-ით მცირდება ღნმ-ში 3H-თიმიდინის ჩართვა, მათი მუხტების რაოდენობა, რაც ნათლად მეტყველებს ღრძილის ქსოვილის რეგენერაციის სერიოზულ დაქვეითებაზე. ეს, ნაწილობრივ მაინც, კვლავ თავისუფალი ნიტროქსიდის უკვე კონსტატირებულ დეფიციტთანაა დაკავშირებული.

ცხადია, რომ პაროდონტის ქსოვილების დესტრუქციის, ნეკროზის [6, 11] და განღვევის მექანიზმში მისი ანთების დროს ჩვენ არ გამოვრიცხავთ სხვა ფაქტორების და პროცესების მონაწილეობასაც, მაგრამ მივიჩნევთ, რომ ზემოთ მოყვანილი ფაქტები და მოსახრებები ყველა შემთხვევაში სერიოზულ ყურადღებას იმსახურებს.

**პისტოლოგიური კვლევა.** ჩვენს კვლევებში ჯანმრთელი პირების ღრძილის ლორწოვანი გარსის შესწავლისას მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელიუმში ცილა p53-ის მიმართ დადებითი ბირთვები გამოვლინდა მარცვლიანი და წვეტიანი შრის ერთეულ უჯრედებში.

ბაზალური შრის ეპითელურ უჯრედებში, რქოვანა შრეში, p53-დადებითი სუბსტრატები არ გამოვლინდა. სუბეპითელური შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედულ კომპონენტებში p53 დადებითი სუბსტრატები ასევე არ აღმოჩნდა. უჯრედული ელემენტები – ფიბრობლასტები, ლიმფოციტები, პოხიერი უჯრედები და მაკროფაგები შეიცადნენ ჰემატოქსილინით შეღებილი ჩვეული სიმკვრივისა და ფორმის ბირთვაკებს. აღნიშნული შედეგები მეტყველებს ჯანმრთელი ღრძილის ქსოვილში p53-დამოკიდებული აპოპტოზის დაბალი ინტენსივობით მიმდინარეობის შესახებ.

მიიმე პაროდონტიტის დროს ღრძილის ლორწოვანი გარსის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის როგორც გერმინაციული, ასევე მარცვლოვანი და რქოვანა შრის უჯრედები არ შეიცავს p53 დადებით სუბსტრატს. რეაქცია უარყოფითია სუბეპითელიუმის, შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედულ ინფილტრატსა და სისხლძარღვთა კედლის ენდოთელიოციტებშიც. გამოვლენილია ანთების ინფილტრატების და ეპითელიოციტების დისქვამაციისა და ნეკროზის უბნები. აღნიშნულ უბნებში არსებული უჯრედები და მათი ბირთვები ავლენენ უარყოფით რეაქციას p53 ცილაზე.

## ზოგადი დასკვნა

სრულიად ნათელია პაროდონტიტის განვითარებაში პირის ღრუს მიკროფლორის როლი. მიკრობების ინვაზია პაროდონტის ქსოვილებში უზრუნველყოფს ანთებითი პროცესების განვითარებას, ლოკალურად ლიმფოციტების და მაკროფაგების დაგროვებას და პროანთებითი ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების და ქანგზადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებულ პროდუქციას. განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი არღვევს ელექტრონულ სატრანსპორტო ჯაჭვს, ამცირებს ენერგოგენეზს, იწვევს



აპოპტოზის და ნეკროზის განვითარებას. უჯრედების დაზიანებას იწვევს, აგრეთვე, NO-ს პეროქსინიტრიტად გარდაქმნა, რაც მიტოქონდრიული სატრანსპორტო ცილების ნიტროზილირების შედეგია. ოქსიდაციური სტრესს და NO-ს უმარისობას ღრძილის ქსოვილში მოჰყვება ცილა p53-ის ექსპრესიის დაქვეითება ღრძილის ქსოვილში, რაც არღვევს უჯრედული ციკლის რეგულაციას და უჯრედების ტერმინალურ დიფერენციაციას [8]. უჯრედების ნეკროზის განვითარებას ხელს უწყობს ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული მიტოქონდრიადამოკიდებული ენერგოგენეზის მკვეთრი დაქვეითება. ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებულმა არაკომპენსირებადმა (ანტიოქსიდაციური სისტემის მიერ) წარმოქმნამ შეიძლება განაპირობოს პირის ღრუს ქსოვილებში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური პროცესების განვითარება, უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების რღვევა, ფერმენტული კომპლექსების და სისტემების ფუნქციონის მოშლა, რაც რეაქციული ჟანგბადის დამატებით გენერაციას და ლოკალური ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერებას უწყობს ხელს. უკანასკნელი კი იწვევს პაროდონტის ქსოვილების სასიცოცხლო ციკლის დარღვევას და ქსოვილის დესტრუქციას.

პაროდონტიტის სამკურნალოდ ჩვენ გამოვიყენეთ *populus nigra*-ს საფოთლე კვირტებისგან მომზადებული საცხი [7], რომელსაც აქვს ანტი-მიკრობული, ანტიოქსიდაციური და ანტიანთებითი თვისებები. მკურნალობის ტრადიციულ საშუალებებთან ერთად ასეთმა ზემოქმედებამ მკვეთრად დააბრკოლა პაროდონტიტის განვითარება.

## ლიტერატურა

1. *Воложин А.И., Виноградова С.И.* Стоматология, 1991, 4, 10-12.
2. *Григорян А.С.* Стоматология, 1999, 1, 16-20.
3. *Грудянов А.И.* Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии. М., 2004, 840 с.
4. *Kutiani H.B.* Internat. J. of Immunorehabilitation, 2000, 2, 291-292.
5. *Kutiani H.B.* Аллергология и иммунология, 2005, 6, 4, 523-526.
6. *Crawford J.M., Wilton J.M., Richardson P. J.* Periodontol., 2000, 71(7), 1121-9.
7. *Kuchuchidze J., Favel A., Regli P., Kipiani N.* First Internat. Pharmaceutical Congress. Tbilisi, 2002, 49-50.
8. *Mosemgvlishvili N., Gogishvili L., Jangavadze M.* Ann.of biomed. research and Education, 2006, 15, Issue 1, 72-73.
9. *Murakami S., Hino E. J.* Dentres, 1999, 78(1), 69-76.
10. *Seymour A.L. J.* of Periodontal Research, 1993, 5, 478-486.
11. *Steinsvoll S.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2006, 23, 126(5), 613-4.

## ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕХАНИЗМЕ ДЕСТРУКЦИИ И ИСТОЩЕНИЯ ПАРОДОНТА

*Нана В. Кипиани, Н. Мосемгвдlishvili, М. Ивериели, Нино В. Кипиани,  
М.Ш. Наморадзе, М.Л. Топуридзе, Ж. Кучухидзе, С.А. Джaparидзе*

Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Недостаточность р-53 – положительного субстрата в слизистой десен при тяжелом пародонтите свидетельствует о нарушении терминальной дифференциации клеток десен. При этом вызванное оксидационным стрессом митохондрий-зависимое падение энергогенеза способствует повышению интенсивности некроза клеток.

Применение препаратов лиственных почек тополя *Populus nigra* нормализует митохондриальное дыхание, снижает проявления воспаления, резко улучшает ЭПР спектр ткани десен, однако полной нормализации не происходит – остается опасность нарастания пероксидации. Несмотря на это, очевидно, что предложенные нами препараты, ввиду их мощного антиоксидантного и противовоспалительного действия, могут быть рекомендованы как эффективные реабилитационные лечебные средства гингивита и пародонтита.

## MAJOR FACTORS INVOLVED IN PERIODONTAL DESTRUCTION AND THE WASTING MECHANISM, THEIR INTERACTION

*Nana Kipiani, N. Mosemghvdlishvili, M. Iverieli, Nino Kipiani, M. Namoradze,  
M. Topuridze, J. Kutchukhidze, S. Japaridze*

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The interrelated and mutually conditioned number of factors are involved in the destruction of periodontal tissue and wasting mechanism during the parodontitis. The most important one is a very harmful micro flora (which causes the inflammation), peroxidation processes in the mouth with the excess generating of superoxide anion radicals, antioxidant system depression, as well as increase nitric oxide content in saliva and periodontal liquids. The nitric oxide is converted into peroxynitrite which significantly affects the micro hemocirculation, reduces the ability of periodontal soft tissue regeneration. The p53 positive substrate failure is developed into gingival mucosal cells as evidenced the decreased energy genesis of mitochondria dependent of these cells. This will contribute to the development of cell necrosis.

The medication made of *Populus nigra* is used for the treatment of periodontal tissue and dramatically reduces the inflammatory process in the periodontal tissue destruction and wasting mechanism.

## **ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის დამოკიდებულება სპორტსმენის ასაკზე, კვალიფიკაციასა და სპეციალიზაციაზე**

*კ. ზვედელიძე, მ. მნათობიშვილი*

ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის აკადემია, თბილისი

კვლევის პროცესში გამოიკვეთა მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის მაჩვენებლების დამოკიდებულება სპორტსმენის ასაკზე, თუმცა აღნიშნული მაჩვენებლის ცვლილება სხვადასხვა ასაკში არათანაბარი ტემპით ხდება. მაგალითად, თუ 17 წლის ასაკამდე ეს მაჩვენებელი ასაკთან ერთად სწრაფად იზრდება, 17 წლის ასაკის შემდეგ ზრდა უმნიშვნელოა. მაქსიმუმს კი მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე 22 წლის ასაკში აღწევს. აღნიშნული მაჩვენებელი მკვეთრად და დამოკიდებული სპორტსმენის გაწვრთნილობის დონეზე და გაწვრთნილობის ერთერთ მაჩვენებელადაც კი შეიძლება იყოს გამოყენებული.

**საკვანძო სიტყვები:** ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე, სპორტსმენი, ასაკი, გაწვრთნილობა

ადამიანის სხვადასხვა კუნთური ჯგუფების მოძრაობის მაქსიმალური სიხშირე სხვადასხვა ავტორების მიერ იყო შესწავლილი, რომლებმაც აჩვენეს, რომ მოძრაობის სიხშირე უფრო მაღალია მარჯვენა მხარეს და იგი მატულობს გაწვრთნილობისა და ასაკის ზრდასთან ერთად.

მოძრაობის მაქსიმალური სიხშირის პიროვნების ასაკის ზრდასთან დამოკიდებულების შესახებ გარკვეულ წარმოდგენას იძლევა ა. სიომკინის მიერ მიღებული მონაცემები [5].

### **ცდის პირები და მეთოდები**

ჩვენი მიზანი იყო თითის მოძრაობის მაგალითზე შეგვესწავლა კუნთური მოძრაობის მაქსიმალური სიხშირის ცვლილება ასაკთან და სპორტსმენის გაწვრთნილობასთან დაკავშირებით და გამოგვევლინა ამ მოძრაობის მაქსიმალური ტემპის ხანგრძლივი დროით შენარჩუნების უნარი. ამოცანის გადაწყვეტისათვის გამოყენებული იყო ჩვენ მიერ კონსტრუირებული ხელსაწყო (ხელსაწყო აღწერილია სადისერტაციო ნაშრომში: “სხვადასხვა კვალიფიკაციის სპორტსმენთა კარდიო-რესპირა-

ტორული და საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დინამიკა წვრთნისა და შეჯიბრის დროს”, თბილისი, 2003), რომელიც იძლევა მოძრაობის მაქსიმალური სიხშირის ელექტრო აღმრიცხველზე რეგისტრაციის საშუალებას. მოძრაობის მაქსიმალურ სიხშირეში იგულისხმება 10 წამის განმავლობაში დილაკზე თითის მაქსიმალური სიხშირით დაჭერა. ყველა მოძრაობა სრულდება სანქვებელი თითით, მინიმალური ამპლიტუდით მიღებული შედეგები დამუშავებულია ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით.

## შედეგები და ათი განხილვა

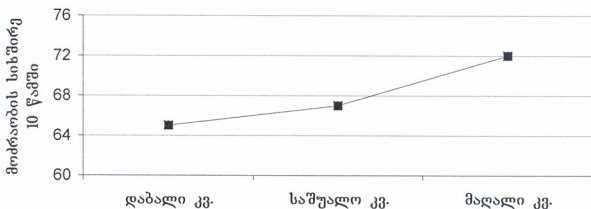
ჩვენ მიერ მიღებული შედეგების თანახმად, ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე ასაკთან ერთად გაუმდუმებით იზრდება და მაქსიმუმს 20-22 წლის ასაკში აღწევს. ასე, მაგალითად, თუ 7-8 წლის ბავშვებში ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის მაჩვენებელი 10 წამში 25 მოძრაობას შეადგენს, ხოლო 10 წლის ასაკში მაჩვენებელი სწრაფად იზრდება და აღწევს  $34 \pm 5$  მოძრაობას 10 წამში. სხვაობა 7-8 და 10 წლის ბავშვებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $p < 0.001$ ). 13-14 წლის მოზარდებში აღინიშნება ამ მაჩვენებლის უფრო მნიშვნელოვანი ზრდა და იგი 10 წამში 55-59 მოძრაობას აღწევს. ეს მონაცემებიც სტატისტიკურად სარწმუნოა.

ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე 17 წლის მოკრივეებში შეადგენს 62-64 მოძრაობას. უნდა აღინიშნოს, რომ, თუ 17 წლამდე აღნიშნული მაჩვენებლის ზრდა ასაკთან ერთად საკმაოდ მაღალი ტემპებით მიმდინარეობდა, 17 წლის ასაკის შემდეგ ზრდა უმნიშვნელოა და 20-22 წლის ასაკისათვის 64-69 მოძრაობას აღწევს, ხოლო 22 წლის შემდეგ იწყება გაიშვიათება და 27-30 წლის ასაკისთვის ეს მაჩვენებელი 60-62 მოძრაობამდე მცირდება.

ასაკის მატებასთან ერთად ხდება მაქსიმალური სიხშირით მოძრაობის შენარჩუნების უნარის გარკვეულწილად შემცირება. ასე, მაგალითად, 7-8 წლის ასაკში ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე მე-10-ე ათი წამის განმავლობაში პირველ ათწამიან მონაკვეთთან შედარებით შემცირდა  $70.03 \pm 6.2\%$ -ით. 10 წლის ბავშვებში შემცირება შეადგენს  $73.16 \pm 5.11\%$ , ხოლო 12-13 წლის ასაკში –  $80.46\%$ -ს. ასეთი კანონზომიერება შეინიშნება არასპორტსმენებისა და დამწყები სპორტსმენების მაგალითზე. კარგად გაწვრთნილ სპორტსმენებში კი ასაკის მატებას უმეტესწილად თან სდევს გაწვრთნილობის დონის ზრდაც, რაც ასაკის მატებასთან ერთად ამ მაჩვენებლის შემცირების კომპენსაციას ახდენს.

განვიხილოთ ამ მაჩვენებლის სხვაობა სხვადასხვა კვალიფიკაციის მოკრივეებში (სურ. 1).

17 წლის დამწყებ სპორტსმენებში აღნიშნული მაჩვენებელი 10 წამში 64-66 მოძრაობას შეადგენდა, საშუალო კვალიფიკაციის მოკრივეებში – 66-70 მოძრაობას, ხოლო მაღალი კვალიფიკაციის მოკრივეებში 70-73 მოძრაობამდე იზრდება.



ხურათი 1. ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის ცვლილება სხვადასხვა კვალიფიკაციის მოკრივეებში

მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებს შეუძლიათ შედარებით ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში შეინარჩუნონ მოძრაობის მაქსიმალური ტემპი. ასე, მაგალითად, დაბალი კვალიფიკაციის მოკრივეებში შემცირება მე-10-ე 10 წამიან მონაკვეთში პირველ 10-წამიან მონაკვეთთან შედარებით  $81.52 \pm 11.5\%$ -ს შეადგენდა, ხოლო მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში  $68.57 \pm 7.007\%$ -ს არ აღემატება. გარკვეულ ინტერესს წარმოადგენდა აღნიშნული მაჩვენებლის შესწავლა სპორტის ისეთ სახეობაში, რომელშიც ზედა კიდურების ფუნქციურ შესაძლებლობებს გადაამწყვეტი მნიშვნელობა არ აქვს, ჩვენს შემთხვევაში სპორტის ასეთ სახეობად შერჩეული იყო ფეხბურთი.

რაიმე კანონზომიერი სხვაობა ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის მაჩვენებლებში ფეხბურთელებსა და მოკრივეებს შორის შემჩნეული არ ყოფილა. უფრო მეტიც, ზოგიერთ შემთხვევაში ფეხბურთელებში დაფიქსირებული მაჩვენებლები (ცალკეულ შემთხვევებში 90-95 მოძრაობა 10 წამში) აღემატებოდა მოკრივეების მაჩვენებლებს. თუმცა, მოძრაობის მაქსიმალური ტემპის ხანგრძლივი დროით შენარჩუნების უნარი მოკრივეებში მეტია. მაგრამ ასეთი სხვაობა უმნიშვნელო და სტატისტიკურად არასარწმუნოა.

აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ აღნიშნული მაჩვენებელი სპორტსმენებში დამოკიდებულია არა იმდენად სპორტსმენის სპეციალიზაციაზე, რამდენადაც სპორტსმენის ორგანიზმის საერთო ფუნქციურ მდგომარეობაზე. გაწვრთნილობის დონის ზრდასთან ერთად აღნიშნული მაჩვენებელი იზრდება როგორც მოკრივეებში, ასევე ფეხბურთელებში, თუმცა ერთი და იგივე ასაკისა და კვალიფიკაციის მოკრივისა და ფეხბურთელის (ჩვენი მონაცემებით) მაჩვენებლები, მიუხედავად იმისა, რომ სპორტის ეს ორი სახეობა თავისი სპეციფიკით მკვეთრად განსხვავდებულია, უმნიშვნელოდ განსხვავდება ერთმანეთისგან.

მიღებული შედეგების ანალიზი საშუალებას გვაძლევს იმ დასკვნამდე მივიდეთ, რომ ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე იზრ-

დება ასაკის მატებასთან ერთად. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ასეთი ზრდა ასაკთან დაკავშირებით არ ატარებს წრფივ ხასიათს და ახასიათებს კარგად გამოხატული ინდივიდუალობა. მოძრაობის მაქსიმალური სიხშირე, რომელიც იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად, თავის მაქსიმალურ მანევრებელს აღწევს 20-22 წლის ასაკში. ამასთან ერთად, მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე დამოკიდებულია სპორტსმენის გაწვრთნილობის დონეზე. თავის მხრივ, გაწვრთნილობის ზრდა ხელს უწყობს ელემენტარულ მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირის ხანგრძლივი დროით შენარჩუნების უნარს და ასეთი ტენდენცია დამახასიათებელია ყველა ასაკისთვის. ამიტომ, მოძრაობათა მაქსიმალური სიხშირე მოძრაობითი რეაქციის ფარულ პერიოდთან ერთად შეიძლება იყოს სპორტსმენის გაწვრთნილობის ერთ-ერთი მანევრებელი, განსაკუთრებით სპორტის ისეთ სახეობებში, სადაც სისწრაფეს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს და საწვრთნო პროცესი მისი განვითარებისკენაა მიმართული.

### ლიტერატურა

1. ნარიკაშვილი ს. ადამიანის კუნთური მოქმედების შესწავლის ზოგიერთი შედეგი. მე-18-ე სამეცნიერო კონფერენციის მოხსენებათა თეზისები. საქართველოს სახელმწიფო ფიზიკური კულტურის ინსტიტუტი. თბილისი, 1959, გვ. 22-24.
2. ნიტაშვილი დ. სპორტსმენთა კარდიო-რესპირატორული და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემების ანალიზი ფიზიკური დატვირთვის პირობებში. სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი, 1996.
3. ხვედელიძე კ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2000, ტ. 26, 4-6, გვ. 529.
4. Коробков А.В. Исследование взаимосвязи развития физических качеств и обучения технике видов лёгкой атлетики. Канд. Дисс. Москва, 1964.
5. Семкин А.А. Изменения временных и силовых параметров движения у школьников и взрослых спортсменов. В материалах XI Всесоюзной конференции, 1970, стр. 383-384.

## ЗАВИСИМОСТЬ МАКСИМАЛЬНОЙ СКОРОСТИ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ДВИЖЕНИЙ ОТ ВОЗРАСТА, КВАЛИФИКАЦИИ И СПЕЦИАЛИЗАЦИИ СПОРТСМЕНА

К. Хведелидзе, М. Мнатобишвили

Академия физического воспитания и спорта, г. Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

В процессе исследования выявилась зависимость показателя частоты элементарных движений от возраста спортсмена. Но изменения данного показателя происходят неравномерно в разном возрасте. Например, если до 17 лет этот показатель растет быстро, то после 17-летнего возраста прирост незначительный. Максимального же показателя частота элементарных движений достигает в возрасте 22 лет. Этот показатель зависит и от уровня тренированности спортсмена и может быть использован как один из показателей тренированности.

## DEPENDENCE OF THE MAXIMUM SPEED OF ELEMENTARY MOVEMENTS ON THE AGE, QUALIFICATION AND SPECIALIZATION OF SPORTSMEN

*K. Khvedelidze, M. Mnatobishvili*

Georgian Academy of Physical Education and Sport, Tbilisi

### SUMMARY

During the research, dependence of maximum frequency index of movements on sportsmen's age was revealed, though the variation of the noted indices is unequally presented in various ages. For example, if this index quickly increases at the age of 17 together with the age, this growth is insignificant after the age of 17. The maximum index of frequency index of movements is reached at the age of 22. This index significantly depends on the training level of the sportsmen and it may even be one of the characteristic features of sportsmen's training in general.

## **რესპირატორული სისტემის მანევრებლები სხვადასხვა კვალთმობის მოკრივეებში საფეხურებრივად მზარდი ღაჭვირთვის დროს**

*კ. ხვედელიძე, მ. მნათობიშვილი*

საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის აკადემია, თბილისი

ცნობილია, რომ ვარჯიშის დაწყებამდე სასუნთქი კუნთების დაღლის ინდექსების შედგენად მცირდება გამძლეობის ხანგრძლივობის მანევრებელი. არასპორტული ცხოვრების წესის მიმდევრებშიც კი ვარჯიშის გზით შესაძლებელია სასუნთქი კუნთების ფუნქციის 62-75%-ით გაუმჯობესება. როგორც წესი, სისტემატურად მოვარჯიშე სპორტსმენებს ორგანიზმის მაღალ გამძლეობასთან ერთად გააჩნიათ კარგად გავარჯიშებული სასუნთქი კუნთები. ამის მიუხედავად, დამატებითი ვარჯიშის გზით შესაძლებელია სასუნთქი კუნთების ფუნქციონის ეფექტურობის შემდგომი მატება. ეს კი მეტყველებს იმაზე, რომ სასუნთქი სისტემის ფუნქციონის გაუმჯობესების თვალთახვევით არსებობს გარკვეული ფიზიოლოგიური სივრცე. სწორედ ამ სივრცის ათვისება ხდება, როგორც წესი, ინტენსიური და მიზანდასახული ვარჯიშებით, რაც კარგად ჩანს ზემოთ განხილულ გაწვრთნილ და დამწყებ სპორტსმენებზე დაკვირვების შედეგებში.

**საკვანძო სიტყვები:** რესპირატორული სისტემა, სპორტსმენი, ასაკი, გაწვრთნილობა

სპორტსმენტთა კარდიო-რესპირატორული სისტემის შესწავლისას დიდი მნიშვნელობა აქვს გარეგანი სუნთქვის სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის გამოკვლევას [5]. ეს გვაძლევს საშუალებას შევაფასოთ ფიზიკური დატვირთვებისადმი სასუნთქი სისტემის ადაპტაციის უნარი [1-4].

### **ცდის პირები და მეთოდები**

ჩვენი გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა სიმძლავრის დატვირთვებისადმი სასუნთქი სისტემის რეაქციის შესწავლა.

ექსპერიმენტი მოიცავდა ორ დატვირთვას ველოერგომეტრზე, რომელთა შორის ინტერვალი 3 წუთს შეადგენდა. თითოეული დატვირთვა გრძელდებოდა 5-6 წუთის განმავლობაში, როდესაც სპიდომეტრზე მოძრაობის სისწრაფე 30-40 კმ/სთ-ს შეადგენდა. წინააღმდეგობა პირველი დატვირთვისას იყო 2-2.5 კგ, მეორე დატვირთვისას – 4-4.5 კგ.



გამოკვლევაში მონაწილეობა მიიღეს სხვადასხვა კვალიფიკაციის მოკრივეებმა. ცდის დაწყებამდე ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობა განისაზღვრებოდა მოსვენებულ მდგომარეობაში. ამის შემდეგ ექსპერიმენტში მონაწილე სპორტსმენები ასრულებდნენ პირველ დატვირთვას, რომლის სიმძლავრე 500-600 კგ/მ/წთ-ს არ აღემატებოდა. 3-წუთიანი დასვენების შემდეგ სრულდებოდა მეორე დატვირთვა. ამ დროს მუშაობის სიმძლავრე უკვე 1000-1200 კგ/მ/წთ-მდე იზრდება. თითოეული დატვირთვის ხანგრძლივობა შეადგენს 5-6 წუთს. მიღებული შედეგები დამუშავებულია მათემატიკური სტატისტიკის მეთოდებით.

ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობა განისაზღვრება პირველი დატვირთვის დაწყებამდე, მისი მიმდინარეობის მე-4-5 წუთზე, დასრულების შემდეგ დასვენების პერიოდის ყოველი წუთის ბოლოს, შემდეგ მეორე დატვირთვის მე-4-5 წუთზე და მისი დასრულების შემდეგ კიდევ 5 წუთის განმავლობაში. ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის განსაზღვრა ხდებოდა მაღალი სიზუსტის წყლიანი სპირომეტრის საშუალებით.

## შედეგები და მათი განხილვა

დადგენილ იქნა, რომ ველოერგომეტრზე მუშაობის დროს ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობა როგორც მაღალი, ისე დაბალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში გარკვეულ კანონზომიერ ცვლილებებს განიცდის.

პირველი დატვირთვის მე-4-5 წუთზე ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობა მაღალი კვალიფიკაციის მოკრივეებში  $4000 \pm 19.20$  სმ<sup>3</sup>-დან  $4220 \pm 22.3$  სმ<sup>3</sup>-მდე იზრდება დამწყებ მოკრივეებში -  $3500 \pm 21.05$  სმ<sup>3</sup>-დან  $3640 \pm 19.20$  სმ<sup>3</sup>-მდე. ამრიგად, მაღალი კვალიფიკაციის მქონე სპორტსმენებში, მიუხედავად იმისა, რომ ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის საწყისი მაჩვენებელი შედარებით მეტია, ზრდამ საშუალოდ  $220 \pm 15.11$  სმ<sup>3</sup> შეადგინა, მაშინ, როდესაც დაბალი კვალიფიკაციის მოკრივეებში ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის მაჩვენებლების მომატება  $140 \pm 10.5$  სმ<sup>3</sup>-ს არ აღემატებოდა.

პირველი დატვირთვის დასრულების შემდეგ შესვენების 3-წუთიანი ინტერვალში ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის ცვლილება მაღალი კვალიფიკაციისა და დამწყებ მოკრივეებში კარგად ჩანს სურათზე (სურ. 1). კარგად გაწვრთნილ სპორტსმენებში შესვენების პირველი წუთიდან დაწყებული ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობა განუხრელად იზრდება და მესამე წუთისთვის საკმაოდ მაღალ მაჩვენებლებს აღწევს, საშუალოდ  $4750 \pm 12.6$  სმ<sup>3</sup>-ს მაშინ, როდესაც დამწყებ მოკრივეებში ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის მაჩვენებლები შესვენების 3-წუთიანი ინტერვალში იცვლება არასტაბილურად - ჯერ მცირდება, შემდეგ აღდგენის მეორე წუთზე ზრდას იწყებს და შესვენების ბოლო მესამე წუთზე კვლავ შემცირების ტენდენცია გააჩნია. ეს ფაქტი უნდა მიუთითებდეს მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში არა მარტო სასუნთქი კუნთების მეტ ფუნქციურ შესაძლებლობაზე, არამედ სპორტსმენთა რესპირატორული სის-

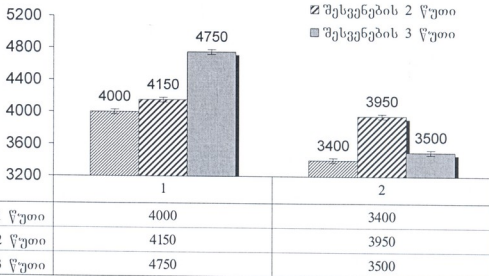
ტემის ცენტრალური კოორდინაციული მექანიზმების ქმედითუნარიანობის მაღალ დონეზე.

მეორე დატვირთვის დროს, რომლის სიმძლავრეც 1000-1200 კვ/წთ-ს შეადგენდა, ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობის შემცირება აღინიშნებოდა ექსპერიმენტში მონაწილე ყველა როგორც მაღალი, ისე დაბალი კვალიფიკაციის მოკრივეში. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ რაც უფრო დაბალი იყო გაწვრთნილობის დონე, მით უფრო მეტად იყო გამოსატული ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობის შემცირების ტენდენცია.

მეორე დატვირთვის დამთავრების შემდეგ ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობა აღდგენის პირველივე წუთიდანვე იწყებს ზრდას როგორც მაღალი კვალიფიკაციის, ისე დამწყებ სპორტსმენებში. თუმცა, ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში აღდგენის პირველ წუთზე ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობის ზრდა შეადგენს  $250 \pm 5.3$  სმ<sup>3</sup>-ს, ხოლო დამწყებ სპორტსმენებში ეს მაჩვენებელი  $150-200$  სმ<sup>3</sup>-ს არ აღემატება. აღდგენითი პროცესი მეორე დატვირთვის შემდეგ გაცილებით უფრო სტაბილურად მიმდინარეობდა იმ სპორტსმენებში, რომლებსაც გაწვრთნილობის მაღალი დონე გააჩნდათ. ეს გამოიხატება აღდგენის პროცესში ამ მაჩვენებლის მონოტონურ ზრდაში, რასაც დამწყებ სპორტსმენებში ადგილი არ აქვს. ამ უკანასკნელებს აღდგენითი პროცესის საწყის დონეზე აღენიშნებათ ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობის შემცირება და მხოლოდ მეოთხე წუთის შემდეგ შეინიშნება მისი მომატების ტენდენცია. ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში სასუნთქი კუნთების კოორდინაციული მექანიზმებისა და თვით ამ კუნთების ფუნქციური შესაძლებლობების მაღალ დონეს.

სმ3

▨ შესვენების 1 წუთი  
▩ შესვენების 2 წუთი  
■ შესვენების 3 წუთი



მაღალი კვალიფიკაცია

დამწყები

სურ. 1. ფილტვების სასიცოცხლო ტევალობის ცვლილება მაღალი კვალიფიკაციისა და დამწყები მოკრივეების მაგალითზე პირველი მუშაობის დასრულების შემდეგ დასვენების 3-წუთიან ინტერვალში

პირველი დატვირთვის შემდეგ ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობა ორივე კატეგორიის მოკრივეებში საწყის დონეს უბრუნდება (თუმცა, მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში აღდგენითი პროცესის მესამე წუთზე იგი საწყის დონეზე მაღალი ხდება). მეორე დატვირთვის დამთავრების შემდეგ აღდგენის პერიოდში ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობა როგორც მაღალი, ისე დაბალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში საწყის დონეზე დაბალია, თუმცა მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში იგი სწრაფად იზრდება და 2-3 წუთის განმავლობაში უბრუნდება ფონურ დონეს, ხოლო დამწყებ მოკრივეებში კი კვლავ განაგრძობს შემცირებას.

ამრიგად, რაც უფრო მაღალია სპორტსმენების სასუნთქი სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა, მით ნაკლებად ხდება ფიზიკური დატვირთვის დროს ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობის შემცირება და არათუ შემცირება, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ხშირად მისი მომატებაც კი შეინიშნება.

მიღებული შედეგების თანახმად შეიძლება დავასკვნათ, რომ კარგად გაწვრთნილ სპორტსმენებში რესპირატორული სისტემის მაღალი ფუნქციური დონე განპირობებული უნდა იყოს, ერთი მხრივ, თვით სუნთქვაში მონაწილე რესპირატორული კუნთების შესაძლებლობების გაზრდით და, მეორე მხრივ, სასუნთქი კუნთების კოორდინაციული მექანიზმების სრულყოფით.

## ლიტერატურა

1. ნარიაკაშვილი ს. ადამიანის კუნთური მოქმედების შესწავლის ზოგიერთი შედეგები. მე-18-ე სამეცნიერო კონფერენციის მოხსენებათა თეზისები. საქართველოს სახელმწიფო ფიზიკური კულტურის ინსტიტუტი. თბ., 1959, გვ. 22-24.
2. ჩიტაშვილი დ. სპორტსმენთა კარდიო-რესპირატორული და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემების ანალიზი ფიზიკური დატვირთვის პირობებში. სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი, 1996.
3. ხვედელიძე კ., ჩიტაშვილი დ. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, 28, 1-2.
4. ხვედელიძე კ. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2003, 29, 1-2.
5. Бутченко Л.А., Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Дистрофия у спортсменов. М., Медицина, 1980, с. 224.

## РЕЗЮМЕ

В результате индуцирования утомления дыхательных мышц (путем продленного изокапнического гиперпноэ) до начала тренировки, уменьшается показатель длительности выносливости. Даже у лиц, ведущих неспортивный образ жизни, посредством упражнений, возможно улучшение функций дыхательных мышц на 62-75%. Как правило, у систематически тренирующихся спортсменов, вместе с высокой выносливостью организма, хорошо тренированы и дыхательные мышцы. Несмотря на это, путем дополнительных упражнений возможно дальнейшее увеличение функциональной эффективности дыхательных мышц, а это свидетельствует о том, что, с точки зрения улучшения функционирования дыхательной системы, существует некое физиологическое пространство. Освоение именно этого пространства происходит, как правило, при интенсивных и целенаправленных упражнениях, что хорошо видно из рассмотренных наблюдений на тренированных и начинающих спортсменах.

## THE INDICES OF RESPIRATORY SYSTEM IN BOXERS HAVING DIFFERENT QUALIFICATION AT GRADUALLY INCREASING LOADING

*K. Khvedelidze, M. Mnatobishvili*

Georgian Academy of Physical Education and Sport, Tbilisi

## SUMMARY

The endurance index is decreased as a result of the induction of respiratory muscles fatigue before exercises. Even among individuals following non-sporting lifestyle, the function of respiratory muscles can be improved by 62-75% via exercises. As a rule, sportsmen having intensive exercises are distinguished by high endurance and well-developed respiratory muscles. Though, the further development of effectiveness of the respiratory muscle functions can be provided via additional exercises. This means that, from the point of view of development of respiratory system functioning, there is some specific physiological space. And exactly this space is being occupied via intensive and target exercise, widely shown in the results of observations held among well-trained and beginner sportsmen.

## ИММУНОМОДУЛЯТОРНАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ФЕНОВИНА И УНА ДЕ ГАТО

*Л. Джаши, Н. Гогобашиვილი, Т. Саникидзе*

Тбилисский государственный медицинский университет

Целью настоящего исследования явилось установление иммуномодуляторной, антиоксидантной активности препаратов Феновина и Уна де Гато в модельной системе клеток Jurkat (Т-клеточный лимфобластный лейкоз, DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), инкубированных в условиях окислительного стресса.

В результате наших исследований было установлено, что 24-часовая инкубация клеток Jurkat с перекисью водорода способствует нарушению баланса редокс системы и развитию окислительного стресса, снижению митохондриального мембранного потенциала и жизнеспособности клеток.

Под влиянием Уна де Гато и Феновина значение мембранного митохондриального потенциала приближалось к контрольным значениям, что указывает на снижение вероятности гибели клеток и восстановлении их окислительного гомеостаза и жизнеспособности. Антиоксидантная, цитопротекторная активность Феновина и Уна де Гато позволяет рекомендовать их для использования при различных воспалительных процессах, в том числе воспалении тканей парадонта. Одновременное использование этих препаратов будет эффективно корректировать иммунологические нарушения, характерные для воспаления, поскольку РСК – важнейшие медиаторы Т-клеток. Посредством регуляции интенсивности окислительного стресса будет возможно обеспечить модуляцию клеточного иммунитета и, тем самым, обеспечить эффективность реабилитации патологического процесса.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, патогенез, цитопротекторная активность, Феновин, Уна де Гато

По данным ВОЗ, частота воспалительных заболеваний парадонта составляет 98% воспалительных заболеваний. Эти заболевания широко распространены как среди пациентов среднего возраста (35-44 лет) – 65-95%, так и среди молодых (15-18 лет) – 55- 89%. Кроме широкого распространения, воспалительные заболевания парадонта часто характеризуются активным проявлением, частыми рецидивами и отрицательными эффектами на организм пациента. Воспалительные заболевания, этиология, патогенез и оптимальная тактика лечения все еще не установлены.

Среди многочисленных факторов, участвующих в патогенезе воспалительных заболеваний парадонта, ведущее место принадлежит иммунной системе. Компо-

ненты иммунной системы, включая функциональную активность иммунокомпетентных клеток, играют важную роль в регуляции гомеостаза слизистой оболочки.

Под воздействием различных факторов (тепловых, химических, механических, бактериальных и т.д.) в тканях парадонта развиваются воспалительные процессы, сопровождающиеся локальным накоплением лимфоцитов и макрофагов, усиленным высвобождением воспалительных цитокинов, факторов роста и реактивных соединений кислорода (РСК), в дальнейшем способствующих повреждению клеточных и субклеточных мембран, дисфункции ферментных комплексов и повреждению тканей ротовой полости [2- 6].

В этих процессах РСК принадлежит особая роль. Некомпенсируемое антиоксидантной системой избыточное образование РСК инициирует развитие локального окислительного стресса, способствующего нарушению жизненного цикла клеток тканей парадонта, инициацию апоптоза и деструкцию тканей.

Несмотря на теоретическую и практическую значимость вышеописанных процессов в функционировании тканей парадонта, механизмы развития воспалительных процессов парадонта до конца не изучены.

Исходя из вышесказанного, ясно, что в процессе лечения воспаления тканей парадонта целесообразно применение иммунокомпетентных препаратов, которые обеспечат нормализацию местного и общего иммунитета всего организма. С этой точки зрения, особый интерес представляет биологически активные препараты растительного происхождения, которые характеризуются адаптогенными свойствами, обеспечивают нейтрализацию свободных радикалов, выведение их из организма, снижение уровня гипоксии и т.д. К числу таких препаратов относятся Феновин и Уна де Гато.

Целью настоящего исследования явилось установление иммуномодуляторной, антиоксидантной активности препаратов Феновина и Уна де Гато.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы клетки линии Jurkat (Т-клеточный лимфобластный лейкоз, DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen),  $0.3-0.6 \times 10^6$  в 1 мл среды. Клетки размножались в биоактивной среде RPMI 1640 ("Gibco"), содержащей инактивированную эмбриональную телячью сыворотку ("Sigma"), L-глутамат (4 mM), пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 ед/мл), при 37°C во влажной среде с 5% CO<sub>2</sub>.

Для моделирования окислительного стресса в инкубационную среду клеток Jurkat добавляли 30% перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), в дозе 100 мкМ.

Об антиоксидантной активности Феновина и Уна де Гато судили по результатам исследования редокс-статуса и жизнеспособности клеток, находящихся в состоянии окислительного и/или нитрогенного стресса, после 24-часовой инкубации с указанными препаратами в дозе 5.8 мкг/мл.

Активность антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы определяли спектрофотометрическим методом. Клетки предварительно обра-

батовали ультразвуком при температуре льда. Активность ферментов определяли по отношению к содержанию белка [1].

О редокс-статусе клеток судили по содержанию супероксид- ( $O_2^{\cdot -}$ ), липопероксидрадикалов ( $LOO^{\cdot}$ ), свободного оксида азота (NO) и активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД). Содержание  $O_2^{\cdot -}$ ,  $LOO^{\cdot}$  и NO определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием соответствующих спин-меток (5.5-диметил-1-пирролин-N-оксид, DMPO; ( $\alpha$ -фенил-N-трет-бутилнитрон, PBN; диэтилдитиокарбамат, DETC) [1, 6]. Спектры ЭПР регистрировали на радиоспектрометре РЭ-1307, оперирующем на частоте высоковольтного излучения 9.77 кГц, при мощности микроволнового излучения 20 мВт.

Жизнеспособность клеток определяли с помощью реагента МТТ (3[4.5-диметил-1,2,4-оксазол-2-ил]-2,5-дифенил-тетразолий бромид) ("Sigma Chemical Co"). Клетки ( $2 \times 10^3$  клеток в ячейке) инкубировали в присутствии диметилсульфида (DMSO, 0.5%) в течение 8 ч. Далее к клеткам добавляли МТТ (конечная концентрация 1 мг/мл) и инкубировали дополнительно в течение 1 ч при 37°C (95% воздуха / 5%  $CO_2$ ), а затем смешивали с диметилформамидом и определяли оптическую плотность осадка при длине волны 570 нм. Для исследуемой суспензии рассчитывался коэффициент пролиферации:  $K = A_{\text{экс}} / A_{\text{контроль}}$

Кроме того, определялось значение митохондриального потенциала  $\Delta\psi_m$  клеток Jurkat методом проточной цитометрии с использованием липофильной катионной метки 3,3'-dihexyloxacarbocyanine iodide – DiOC<sub>6</sub>. С этой целью клетки (в количестве  $1 \times 10^5$ ) инкубировали 0.2  $\mu\text{M}$ -ым раствором DiOC<sub>6</sub> в течение 15 минут, при температуре 37°C. Исследования проводили на аппарате Vecton Dickinson, US. Возбуждение DiOC<sub>6</sub>-ом регистрировалось на длине волны 488 нм, эмиссию определяли на длине волны 530 нм.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета SPSS 12.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью установления антиоксидантной активности исследуемых препаратов определялась активность СОД, каталазы и глутатион редуктазы (ГТ) в клетках Jurkat после 24-часовой инкубации с  $H_2O_2$ , и исследуемыми препаратами (таблица 1).

Показано, что после инкубации с  $H_2O_2$  активность СОД в клетках Jurkat уменьшается, составляя 20.7% от контрольных значений; при добавлении Феновина или Уна де Гато изучаемый показатель возрастает до 85.3% и 60.6%, соответственно. При одновременном добавлении в инкубационную среду Феновина и Уна де Гато активность СОД возрастает до 80.2% от контрольных значений.

Во время 24-часовой инкубации клеток Jurkat с  $H_2O_2$  активность каталазы в клетках Jurkat и составляла 265% от контрольных значений; при добавлении Феновина или Уна де Гато изучаемый показатель возрастает до 182% и 244%, соответственно. При одновременном добавлении в инкубационную среду Феновина и Уна де Гато активность каталазы уменьшается до 162% от контрольных значений.

Таблица 1

## Изменение активности СОД и каталазы в клетках Jurkat

Условия инкубации	СОД	каталаза
Jurkat cell (контроль)	16.4 ± 2.0	1.15 ± 0.20
Jurkat cell+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3.4 ± 1.2*	3.05 ± 0.25*
Jurkat cell+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Феновин	14.0 ± 1.8**	2.10 ± 0.22**
Jurkat cell+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Уна де Гато	9.7 ± 1.8**	2.81 ± 0.32**
Jurkat cell H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Уна де Гато+Феновин	14.8 ± 16.6**	1.87 ± 0.27**

Примечание: \* – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем ( $p < 0.001$ ); \*\* – статистически достоверная эффективность лечебного средства по сравнению с контролем ( $p < 0.001$ )

Изучение изменения содержания  $O_2^{\cdot -}$ ,  $LOO^{\cdot -}$  и NO в клетках Jurkat после 24-часовой инкубации с  $H_2O_2$  и исследуемыми препаратами показало, что после инкубации с  $H_2O_2$  в спектре ЭПР клеток Jurkat выявляются интенсивные ЭПР-сигналы  $O_2^{\cdot -}$  и  $LOO^{\cdot -}$  (табл. 2), а интенсивность ЭПР-сигнала свободного NO возрастает на 11.8%, по сравнению с контролем. Добавление в инкубационную среду Феновина приводит к уменьшению содержания  $O_2^{\cdot -}$ ,  $LOO^{\cdot -}$  и свободного NO (соответственно, на 37%, 68.6% и 19%). Уменьшение содержания  $O_2^{\cdot -}$ ,  $LOO^{\cdot -}$  и свободного NO наблюдается также при добавлении в инкубационную среду Уна де Гато (соответственно, на 15%, 43% и 20%). Одновременное добавление в инкубационную среду обоих препаратов значительно уменьшает содержание  $O_2^{\cdot -}$ ,  $LOO^{\cdot -}$  и свободного NO (соответственно, на 58%, 73% и 14%).

Таблица 2

## Изменение содержания свободных радикалов в клеточной культуре Jurkat

Условия инкубации	$O_2^{\cdot -}$ (мм/мг)	$LOO^{\cdot -}$ (мм/мг)	NO (мм/мг)	HbNO (мм/мг)
Jurkat cell (контроль)	0.2 ± 0.3	0.1 ± 0.2	11.0 ± 1.3	-
Jurkat cell+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	7.2 ± 0.9*	7.0 ± 1.0*	13.0 ± 1.5	-
Jurkat cell+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Феновин	4.5 ± 0.2**	2.2 ± 0.6**	10.5 ± 1.2	-
Jurkat cell+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Уна де Гато	6.0 ± 0.7	4.0 ± 1.1**	10.0 ± 1.2	-
Jurkat cell+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Уна де Гато+Феновин	3.0 ± 0.8**	2.0 ± 0.7**	11.2 ± 1.2	-

Примечание: см. таблицу 1

В таблице 3 приведены результаты исследования жизнеспособности клеток Jurkat под действием  $H_2O_2$  и исследуемых препаратов (МТТ тест). В условиях 24-часовой инкубации клеток Jurkat с  $H_2O_2$  жизнеспособность клеток значительно



снижается ( $K = 0.1$ ;  $K = 0.2$ ). Препараты Феновин и Уна де Гато по отдельности и совместно не оказывают существенного влияния на жизнеспособность клеток Jurkat ( $K = 0.81$ ,  $K = 0.9$ ,  $K = 0.85$ ), однако добавление этих препаратов в инкубационную среду вместе с  $H_2O_2$  и/или SNP повышает жизнеспособность клеток.

Таблица 3

**Изменения пролиферационной активности клеток Jurkat**

Условия инкубации	МТТ тест	K
Среда инкубации	$0.190 \pm 0.15$	
Jurkat cell (контроль)	$0.460 \pm 0.19$	1
Jurkat cell (Феновин)	$0.410 \pm 0.14$	0.81
Jurkat cell+Уна де Гато	$0.430 \pm 0.15$	0.9
Jurkat cell+Уна де Гато+Феновин	$0.420 \pm 0.14$	0.85
Jurkat cell+ $H_2O_2$	$0.210 \pm 0.17$	0.1*
Jurkat cell+ $H_2O_2$ +Феновин	$0.480 \pm 0.14$	1.1**
Jurkat cell+ $H_2O_2$ +Уна де Гато	$0.300 \pm 0.15$	0.4* **
Jurkat cell+ $H_2O_2$ +Уна де Гато+Феновин	$0.410 \pm 0.18$	0.81**

Примечание: см. таблицу 1

Установлено, что в условиях 24-часовой инкубации клеток Jurkat с  $H_2O_2$  значение митохондриального мембранного потенциала значительно уменьшалось (на 42%) (таблица 4).

Таблица 4

**Изменения значения митохондриального мембранного потенциала клеток Jurkat**

Маркер	контроль	$H_2O_2$ 24 ч	$H_2O_2$ + Феновин	$H_2O_2$ + Уна де Гато	$H_2O_2$ + Феновин и Уна де Гато
All	100	100	100	100	100
M1	66.7	45	53	51	58
M2	31.7	55	47	49	42

Препараты Феновин и Уна де Гато по отдельности способствуют увеличению значения мембранного потенциала митохондрий клеток Jurkat на 17% и 13%, соответственно. Одновременное добавление этих препаратов в инкубационную среду вместе с  $H_2O_2$  значения мембранного потенциала митохондрий клеток Jurkat возрастает на 17% и составляет 87% от контрольных значений.

Таким образом, в результате исследования нами было установлено, что Феновин и Уна де Гато не оказывают влияния на жизнеспособность, интенсивность апоптоза

и состояние редокс-системы интактных клеток Jurkat. При добавлении Феновина и Уна де Гато в инкубационную среду клеток Jurkat, инкубированных в условиях окислительного стресса, выявилась ярко выраженная антиоксидантная активность этих препаратов, о чем свидетельствует снижение содержания супероксид-, липопероксид радикалов и свободного оксида азота, нормализация активности СОД и каталазы. При этом возрастает интенсивность митохондриального дыхания (по данным МТТ теста).

Об интенсивности апоптоза в клетках Jurkat мы судили по значению мембранного потенциала митохондрий клеток. Как известно, процесс переноса электронов с молекулярного кислорода в транспортной цепи митохондрий сопровождается активным переносом протонов ( $H^+$ ) из митохондриального матрикса в межмембранное пространство, что сопровождается образованием электрохимического градиента. Энергия этого градиента может быть использована митохондриями для синтеза АТР. В связи с этим, значение электрохимического градиента (и тем самым значение мембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\psi$ )) отражает энергетический ресурс митохондрий, а значит, жизнеспособность клетки и вероятность развития в ней апоптоза или некроза. Митохондрия играет ключевую роль в инициации механизмов гибели клеток, а митохондриальный мембранный потенциал ( $\Delta\psi$ ) является диагностическим маркером энергетического ресурса, а значит, жизнеспособности клетки. Снижение энергетических запасов клеток способствует интенсификации окислительного стресса и инициации апоптоза.

В результате наших исследований было установлено, что 24-часовая инкубация клеток Jurkat с перекисью водорода способствует снижению митохондриального мембранного потенциала, а значит, инициации апоптоза клеток, что сопровождалось также нарушением баланса редокс системы и развитием окислительного стресса.

Под влиянием Уна де Гато и Феновина значение мембранного митохондриального потенциала приближалось к контрольным значениям, что указывает на снижение вероятности гибели клеток и восстановлении их окислительного гомеостаза и жизнеспособности.

Антиоксидантная, цитопротекторная активность Феновина и Уна де Гато позволяет нам рекомендовать их для использования при различных воспалительных процессах, в том числе воспалении тканей парадонта. Считаем, что одновременное использование этих препаратов будет эффективно коррегировать иммунологические нарушения, характерные для воспаления, поскольку РСК – важнейшие медиаторы Т-клеток. Посредством регуляции интенсивности окислительного стресса, возможно, обеспечивается модуляция клеточного иммунитета и, тем самым, повышается эффективность реабилитации патологического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ყიფიანი ნ., ორჯონიძე ზ., ივერიელი მ., ხანიძე თ. პაროდონტიტი: ღრძილის ქსოვილის დაზიანების მოლეკულური და უჯრედული საფუძვლების ანალიზი. სტომატოლოგთა II საერთაშორისო კონგრესის მასალები. თბილისი, 2000.

2. *Барер Г.М.* Терапевтическая стоматология. М., 2009, 224 с.
3. *Безрукова И.В.* Микробиологические и иммунологические аспекты этиологии быстро прогрессирующего пародонтита. Ж. Пародонтология, 2000, 3 (17), 3.
4. *Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Ж.* Стоматология, 2008, 3, 20.
5. *Ерохин И., Акулович А.В.* Заболевания пародонта. М., Мед-Экспресс, 2009, 96 с.
6. *Stazka M.Ж.* Новое в стоматологии, 2000, 34, 84, 24.

## ფენოჰინისა და უნა დე გატოს იმუნომამოღულირებალი და ანტიოქსიდაციური აქტიურობა

ლ. ჯაში, ნ. გოგებაშვილი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფენოჰინისა და უნა დე გატოს იმუნომამოღულირებელი და ანტიოქსიდაციური აქტიურობის დადგენა ჟანგვითი სტრესის პირობებში ინკუბაციის დროს Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემაში. დადგენილ იქნა, რომ Jurkat უჯრედების 24-საათიანი ინკუბაცია წყალბადის ზეჟანგთან იწვევს რედოქს სისტემის ბალანსის დარღვევას, ჟანგვითი სტრესის განვითარებას და უჯრედთა მემბრანული მიტოქონდრიული პოტენციალის დაქვეითებას.

უნა დე გატო და ფენოჰინის გავლენით მემბრანული მიტოქონდრიული პოტენციალი მიუახლოვდა საკონტროლო მანქანებულს, რაც მიუთითებს უჯრედთა დაღუპვის შესაძლო დაქვეითებაზე და მათი ჟანგვითი პომეოსტაზის და სიციცხლისუნარიანობის დადგენაზე. უნა დე გატოს და ფენოჰინის ანტიოქსიდაციური და ციტოპროტექტორული აქტიურობა საფუძველს იძლევა აღნიშნული პრეპარატები რეკომენდებულ იქნან სხვადასხვა ქსოვილების ანთებითი პროცესების, მათ შორის პაროდონტის ქსოვილების მკურნალობის პროცესში. ანთებითი პროცესების დროს მათი ერთდროული გამოყენება ხელს შეუწყობს დარღვეული იმუნური სისტემის პომეოსტაზის კორექციას, ვინაიდან ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები წარმოადგენს T-უჯრედების მნიშვნელოვან მედიატორებს. სავარაუდოა, რომ ჟანგვითი სტრესის ინტენსივობის რეგულაცია შესაძლებელს გახდის უჯრედოვანი იმუნიტეტის მოდულაციას და უზრუნველყოფს პათოლოგიური პროცესის რეაბილიტაციის ეფექტურობას.

## IMMUNOMODULATORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PHENOVIN AND UNA DE GATO

*L. Jashi , N. Gogebashvili , T. Sanikidze*

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The present article deals with antioxidant effect of Phenovin and Una de Gato on culture of *in vitro* Jurkat cells. After the incubation period of Jurkat cells with Phenovin and Una de Gato the viability of oxidative stress in the culture of Jurkat cells, superoxide radicals, lipoperoxide radicals and nitric oxide (NO) and activity of antioxidant enzyme superoxidismutase (SOD) the mitochondrial membrane potential have been detected.

It was established that Phenovin and Una de Gato are characterized by well expressed antioxidant activity revealed in the reduction of hyperproduction of oxygen and lipopolysaccharides induced by oxidative and nitrogenous stress and the normalization of superoxidismutase activity.

Antioxidant and cytoprotective activity of Phenovin and Una de Gato are recommended to apply during the different types of inflammatory diseases, the inflammation of periodontal tissues because of their antioxidant and cytoprotective activity.

The simultaneous application of Phenovin and Una de Gato is effective to correct immunological disturbances. Reactive oxygen species are the main mediators of T-cells. After the regulation of oxidative stress it is possible to modulate cell immunity and efficient rehabilitation of pathological process.

## 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 დაკვივით.

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენაზე. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა). სამივე რეზიუმე მკაცრად ერთი შინაარსის უნდა იყოს. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორებს და დაწესებულებას, რომელშიც შესრულებულია ნაშრომი, რეზიუმეში ლაკონურად უნდა იყოს ასახული შრომის მიზანი, მეთოდოლოგია, 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 რედაქციის 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 (აქრეფილი MS Word-ში). ტექსტის ასაკურვად გამოიყენება 12 ზომის ფონტები. ქართული ტექსტისთვის გამოიყენება AcadNux 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 jpe-ფაილის სახით, დასაშვებია აგრეთვე მკაფიო შავ-თეთრი ორიგინალების (ნახაზების 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 მიუთითოს ისრით ამობეჭდილი ვერსიის შესაბამისი გვერდის ველზე. მათი ჩაკაბდონება 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.

რედაქციისგან წარმოდგენილი წერილი სარედაქციოდ იგზავნება ორ ანონიმურ რედაქციონთან. რედაქციონთან აზრში პრინციპული სხვაობის შემთხვევაში წერილი დამატებით რედაქციონებს გადაეცემა სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ შესაბამის წევრს, რომლის აზრი გადამწყვეტია.

გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სურიაში.

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, დღღო სოხაძე (599-298-348, 2-477-435) ან სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრში, დ. გოთუას ქ. 14, პროფ. გ. ბექაია (599-587-027), ან პროფ. ნ. მითავარი (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 латиноязычные. 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 **AcadNux** и **AcadMtavr**, а для русских и латиноязычных 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 соответствующей области, будет решающим.

Русское резюме опубликованной 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. Митавария (599-304-104).

## 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 **AcadMtvavr** 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 Mitgvaria (599-304-104).



г. 63/48