

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

784 - 8

2013

BIOMEDICAL SERIES

БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ

БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ

სექტემბერი – დეკემბერი
Сентябрь – Декабрь
September – December

2013 № 5-6 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 № 5-6

ტომი
TOM
VOL.

39

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

სარედაქციო კოლეგია

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

ნიკო გონგაძე 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 დემენეკო (აშშ) ალექსანდრე სკრებიცკი (რუსეთი)
ზურაბ ვადაჭკორია ზურაბ ქევანიშვილი
დმიტრო ვასილენკო (უკრაინა) ალექსანდრე ცისკარიძე
ოთარ თოიძე ნინო წაქაძე (აშშ)
არჩილ კეზელი დიმიტრი წვერავა
ირინე კვაჭაძე ბეჟან წინამძღვრიშვილი
დმიტრი კორძაია არჩილ ხომასურძე
ფელიქს მაკაროვი (რუსეთი)

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაპდონება: ა. სურმავა

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

28583

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*

შინაარსი

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ФАКТОРЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ВЫРАБОТКУ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО САМОВВЕДЕНИЯ МОРФИНА

Т. Асанидзе

წამლის ინტრავენური თვითშეყვანის ინსტრუმენტული ძვევის გამომწვევებზე გომომედი ფაქტორები

თ. ასანიძე

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF INSTRUMENTAL BEHAVIOR OF MORPHINE INTRAVENOUS SELF-ADMINISTRATION

T. Asanidze 197

აზოტის ოქსიდის როლი კანში ნეიტროგენური ანთეზით ინდუცირებული ჰიპერემიის განვითარებაში (ექსპერიმენტული კვლევა ვირთაგვებზე)

თ. ბასილაძე, გ. ბექაია, ე. ბიბილური, გ. გვარამია, ნ. გონგაძე, თ. იმნაიშვილი

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ГИПЕРЕМИИ В КОЖЕ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙРОГЕННЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)

Т. Басиладзе, Г. Бекая, Е. Бибилури, Г. Гварамия, Н. Гонгадзе, Т. Имнаишвили

ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE DEVELOPMENT OF NEUROGENIC INFLAMMATION-INDUCED HYPEREMIA IN SKIN (EXPERIMENTAL STUDY IN RATS)

T. Basiladze, G. Bekaya, E. Bibiluri, G. Gvaramia, N. Gongadze, T. Imnaishvili 203

პეპტიდი α-დეფენზინ-1-ის როლი შიზოფრენიით შეყვარობილი კაციენტების გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში

ბ. ბჟალავა, ზ. გურცყაია, შ. პეტრიაშვილი

РОЛЬ ПЕПТИДА АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Б.Л. Бжалава, З.Т. Гурцкая, Ш.Г. Петриашвили

THE ROLE OF PEPTIDE ALPHA-DEFENZIN-1 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

B. Bzhalava, Z. Gurtskaia, Sh. Petriashvili 211

II

ecto-ATPზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი

ბ. კვიციანიძე, ს. ძნელაძე, მ. ჯავახიშვილი

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЕСТО-АТРазы

Н. Квицинадзе, С. Дзнеладзе, М. Джавахишвили

MOLECULAR MECHANISM OF ECTO-ATPase ACTIVITY

N. Kvitsinadze, S. Dzneladze, M. Javakhishvili 223

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

САЗАНА – *CYPRINUS CARPIO* (LINNAEUS, 1758)

НАХЧЫВАНСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА

Т. Мамедов, А. Ахундов

ნახჩევანის წყალსაცავში გავრცელებული საზანის (*CYPRINUS CARPIO*)

ბიოლოგიური და ეკოლოგიური თვისებებზე

ტ. მამედოვი, ა. ახუნდოვი

BIOLOGICAL AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS

OF THE EUROPEAN CARP – *CYPRINUS CARPIO* (LINNAEUS, 1758)

IN NAKHICHEVAN RESERVOIR

T. Mamedov, A. Akhundov 231

მანბანუმისმიერი ტოქსიკური ენცეფალოპათიის

მსაერიმენტული მოდელი

ბ. პაპუაშვილი, თ. ჯორბენაძე, თ. ბაგაშვილი, გ. ანდრონიკაშვილი,

ს. ტურაშვილი, თ. გურაშვილი, ქ. გოგეშვილი, გ. კვერნაძე,

მ. ოკუჯავა, ნ. ახობაძე

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ МАРГАНЦЕВОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Н. Папуашвили, Т. Джорбенадзе, Т. Багашвили, Г. Андроникашвили, С. Чипашвили,

Т. Гурашвили, К. Гогешвили, Г. Квернадзе, М. Окуджава, Н. Ахобадзе

THE EXPERIMENTAL MODEL OF MANGANUM TOXICAL ENCEPHALOPATHY

N. Papuashvili, T. Jorbenadze, T. Bagashvili, G. Andronikashvili, S. Chipashvili,

T. Gurashvili, K. Gogeshvili, G. Kvernadze, M. Okujava, N. Akhobadze 237

ჰისტამინის H1 და H2 რეცეპტორების გავლენის შესწავლა შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე

რ. საკანდელიძე, ი. ლომსიანიძე, ა. შალამბერიძე

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ H1 И H2 РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА НА ТРЕВОЖНО- ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

Р. Саканделидзе, И. Ломсианидзе, А. Шаламберидзе

THE STUDY OF H1 AND H2 RECEPTORS OF HISTAMINE ON EMOTIONAL CONDITION OF THE ANXIETY

R. Sakandelidze, I. Lomsianidze, A. Shalamberidze 251

სტომატიტის პრობლემა ონკოლოგიურ კლინიკაში

ბ. საყვარელიძე, გ. აზიკური, ზ. საყვარელიძე, მ. ფრუიძე

ПРОБЛЕМА СТОМАТИТА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Н. Сакварелидзе, Г. Азикური, З. Сакварелидзе, М. Пруидзе

PROBLEM OF STOMATITIS IN CANCER CLINIC

N. Sakvarelidze, G. Azikuri, Z. Sakvarelidze, M. Pruidze 259

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებანი

ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი

და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ბ. ძნელაშვილი, ა. თავართქილაძე, დ. კასრაძე, რ. ხუციშვილი

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ

КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ

ЭНДОМЕТРИЯ

Н. Дзnelashvili, А. Tavartkiladze, Д. Kasradze, Р. Хуцишвили

CONCENTRATION OF BLOOD SERUM EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN

PATIENTS WITH SIMPLE AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

N. Dznelashvili, A. Tavartkiladze, D. Kasradze, R. Khutsishvili 269

მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის

შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური

ჰიპერპლაზიის დროს

ბ. ძნელაშვილი, ა. თავართქილაძე, დ. კასრაძე, რ. ხუციშვილი

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ

ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИИ

Н. Дзnelashvili, А. Tavartkiladze, Д. Kasradze, Р. Хуцишвили

CONCENTRATION OF BLOOD SERUM MELATONIN IN PATIENTS WITH SIMPLE

AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

N. Dznelashvili, A. Tavartkiladze, D. Kasradze, R. Khutsishvili 275

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ФАКТОРЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ВЫРАБОТКУ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО САМОВВЕДЕНИЯ МОРФИНА

Т. Асанидзе

Батумский государственный университет им. Шота Руставели

На белых крысах, в парадигме внутреннего самовведения (СВ) веществ, изучено влияние скорости введения морфина на выработку реакции нажатия на педаль, а также исследованы возможность выработки дискриминации зрительных раздражителей и возможность провоцирования поведения поиска веществ в ответ на предъявление дискретного условного сигнала. Показано, что при быстром внутривенном СВ морфина, обусловливание инструментальной реакции СВ происходит наиболее эффективно. Выявлено, что в данной парадигме, в условиях предъявления дискретного условного сигнала, крысы чаще осуществляют инструментальную реакцию нажатия лапы на педаль. В целом, полученные результаты указывают на условнорефлекторное происхождение феномена “наркомания” и способствуют пониманию механизмов развития феномена “релапс”.

Ключевые слова: морфин, внутривенное самовведение, инструментальное обусловливание, крыса

По современным представлениям, “наркомания” (по DSM-IV- “Поведенческие нарушения, связанные с приемом веществ”) является патологией поведения [2]. Механизмы развития этих нарушений на животных изучают в парадигме внутривенного СВ лекарств, имеющих потенцию пристрастия. Если постулат о развитии “наркомании” в результате обусловливания инструментального поведения СВ веществ справедлив и, соответственно, если в основе этой патологии действительно лежит деятельность системы подкрепления [2, 3], то, учитывая известные закономерности классического [5] и инструментального [1, 9] обусловливания, для выработки данного инструментального поведения существенным должен быть фактор скорости воздействия подкрепляющих веществ на мозг.

Целью настоящей работы было в парадигме внутривенного СВ морфина на белых крысах изучить влияние изменения скорости внутривенного введения морфина на выработку инструментального поведения нажатия лапы на педаль, а также исследовать возможность стимуляции поведения поиска лекарств в ответ на предъявление дискретных зрительных раздражителей и выработки дискриминации этих сигналов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хронические эксперименты проводились на 25 половозрелых белых беспородных крысах обоего пола, массой 300-350 г. Во время хирургической операции катетер, изготовленный по методу Каина и др. [3], вводили в наружную яремную вену (I и II группы животных) или внутримышечно (III группа животных). Экспериментальная камера состояла из двух, отделенных друг от друга дверьми, отделений: стартового (15×15 см) и рабочего (30×30 см). Рабочее отделение было оснащено двумя педалями (4×4 см), расположенными на стенке камеры, на расстоянии 15 см друг от друга. Над каждой pedalью была установлена электрическая лампочка, свечение которой служило “вторичным подкреплением” (I серия) или условным сигналом (II серия). Во всех сериях опытов разовая доза морфина составляла 0,06 мг/кг.

В первой серии опытов, при нажатии на правую (активную) pedalь, животным I-ой группы (n = 5), разовая доза морфина вводилась внутривенно, со скоростью 5 с, а животным II-ой группы (n = 5) – со скоростью 2 с. Животным III-ей группы (n = 10), при нажатии на pedalь, разовая доза морфина вводилась внутримышечно, со скоростью 2 с. В данной серии опытов, в период введения морфина и после завершения данной процедуры, на протяжении 20 с светилась, установленная над активной pedalью, лампочка – т.н. “вторичный подкрепитель”. В период свечения лампочки повторное нажатие на активную pedalь не влекло за собой введение морфина. В случае нажатия на левую (пассивную) pedalь, животным морфин не вводили и им не предъявляли “вторичный подкрепитель”. Инструментальная реакция СВ морфина считалась выработанной, если животное, в течение трех последовательных сессий, нажимало на активную pedalь не менее чем в 95% случаях.

Во второй серии опытов на голодных животных (IV группа, n = 5), заранее, в условиях пищевого подкрепления, вырабатывали дискриминацию зрительных раздражителей. В данной серии опытов корм клали на обе педали и, если после открытия двери стартового отделения крыса прямо подходила к сигнализируемой pedalю, то она получала пищу, а лампочка выключалась. В случае ошибочного ответа, животное возвращали в стартовое отделение без пищевого подкрепления. После достижения критерия обучения (9 правильных ответов из 10 проб), на заранее обученных в данной парадигме, насыщенных животных, пищевое подкрепление заменялось внутривенным введением разовой дозы морфина со скоростью 2 с. В парадигме СВ морфина тест на пространственную дискриминацию условных сигналов считался выработанным, если животное не менее чем в 90% случаях нажимало на pedalь, сигнализируемой светящейся лампочкой. В обеих сериях опытов продолжительность дневной сессии равнялась одному часу, а межпробный интервал, в тесте дискриминации условных сигналов, равнялся 2 мин.

Достоверность разницы полученных результатов между группами определялась тестом Мана-Уитни с помощью компьютерной программы Sigmapstat for Windows 1992, фирмы Джендел (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях внутривенного СВ разовой дозы (0.06 мг/кг) морфина со скоростью 2 с (II группа), инструментальное обусловливание происходит достоверно быстрее

($P < 0.05$), в среднем на четвертый ± 1.14 день, чем в условиях самовведения морфина со скоростью 5 с (I группа), в среднем на седьмой ± 1.14 день (рис. 1).

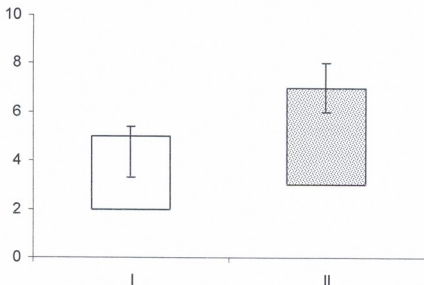


Рис. 1. Влияние скорости внутривенного введения морфина (0.06 мг/кг) на выработку реакции нажатия на педаль. На ординате – ежедневные сессии. На абсциссе – введение морфина со скоростью 2 с – (I) и со скоростью 5 с – (II). Каждый столбик содержит усредненные данные, полученные на пяти крысах

С целью сравнения влияния скорости введения морфина III группе животных, разовую дозу морфина вводили внутримышечно. Оказалось, что эти животные не производили СВ даже после 30 сессий. Такой результат получен несмотря на то, что в начальных 10 сессиях голодным крысам предоставлялась пища на обеих педалях и, поэтому, они в поиске пищи были вынуждены нажимать на педаль и вводить себе морфин. В последующих 10 сессиях насыщенные крысы исключительно редко нажимали лишь на пассивную педаль.

Таким образом, результаты первой серии экспериментов показали, что обучение инструментальной реакции СВ морфина эффективно происходит, если нажатие на активную педаль сопровождается быстрым воздействием вещества на ЦНС. Невозможность обусловливания инструментальной реакции СВ при внутримышечном введении морфина, по-видимому, определяется тем, что в данном случае, из-за длительности процесса всасывания, лекарство не оказывает подкрепляющего эффекта.

Данные первой серии экспериментов указывают на существенное значение скорости воздействия морфина на нервные элементы головного мозга для выработки инструментальной реакции СВ. Известно, что в парадигме пищевого подкрепления классическое обусловливание эффективно происходит в случае коротких интервалов между условным и безусловным раздражителями [5], а когда инструментальная реакция немедленно сопровождается пищевым подкреплением, обусловливание данного поведения существенно облегчается [9]. Поскольку в исследуемой нами парадигме отмечаются такие же закономерности, можно утверждать, что морфин, в данном случае, является безусловным стимулом, а вид и

пространственное расположение активной педали и экспериментальная обстановка, в целом, являются контекстуальными раздражителями.

Полученные во второй серии экспериментов данные показали, что в парадигме внутривенного СВ морфина дискриминацию зрительных раздражителей крысы (IV группа) успешно осуществляют, в среднем, в пятой (± 2) сессии. Возможность выработки дискриминации зрительных раздражителей в данной парадигме указывает на то, что эти дискретные раздражители (свечение лампочки) приобрели свойства условных сигналов.

Сопоставление результатов I-ой и II-ой серий экспериментов показало, что при равной продолжительности сессий (1 час), крысы значительно чаще нажимают на педаль и получают большее количество морфина в условиях предъявления дискретных условных сигналов (рис. 2 Б), чем в условиях их отсутствия (рис. 2 А – в среднем 17.2 ± 3.28 vs 11.0 ± 2.73). Эти результаты указывают, что в данной парадигме дискретные условные сигналы, путем стимулирования поискового поведения, изменяют поведение крыс.

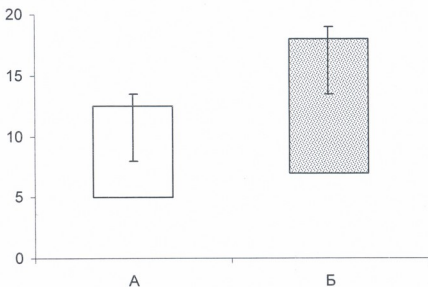


Рис. 2. Количество нажатий на педаль в течение 1 часа. В условиях отсутствия (А) и присутствия (Б) дискретных условных сигналов. На ординате – количество нажатий на педаль. Каждый столбик содержит усредненные данные, полученные на пяти крысах

Полученные результаты подтверждают положение об условнорефлекторном происхождении “наркомании” и способствуют пониманию механизмов возникновения поведения поиска лекарств у лиц, прекративших их прием [4], а также дают возможность высказать некоторые практические рекомендации. По-видимому, когда индивид, прекративший прием наркотических или других веществ, характеризующихся потенцией пристрастия [10], находится в присутствии лиц или предметов (игла, шприц и др.), имевших в прошлом непосредственное отношение к процедуре приема веществ, такие раздражители, приобретшие свойство условного сигнала, способны рефлекторным путем изменить мотивационное состояние индивида и стимулировать “поисковое” поведение. Такая интерпретация полученного материала согласуется с представлениями Зигеля [7, 9]

ო მექანიზმთა ვიზნიკნოვენია ფენომენა “რელაპე“, ოთმეაქოშეგოა ვ პერიოდ აბსტინენციის, ილი სპუსტა დოღოე ვრეა ვოსლე პრეკრაქენიის პრეიმა ლეარქარტ (5).

ლიტერატურა

1. *Копорски Е.* Интегративная деятельность мозга. Москва, Мир, 1970.
2. *Altman J., Everitt B., Glautier S., Markou D., Nutt R., Philipps G., Robbins T.W.* Psychopharmacology, 1996, 125, 285-345.
3. *Caine S., Lintz R., Koob G.* In: Sahgal A. (ed.) Behavioral Neuroscience: a practical approach. Oxford University Press, Oxford, 1992, 117-143.
4. *Carslon N.* Physiology of Behavior (4 th ed). Allyn and Bacon, Botson. Singapore, 1994.
5. *Childrens A., Holo A., Erhman R., Robbins S., McLellan T., O'Bion Ch.* NIDA Research Monograph, 1993, 137, 73-95.
6. *Pavlov I.* Conditioned Reflexes. London, Oxford University Press, 1927.
7. *Siegel S. J.* Comp. Physiol. Physiol., 1975, 89, 4998-5006.
8. *Siegel S.* In: Behavioral Tolerance: Research and Treatment Implications, Ed. By N.A. Krasnegor. Washington, D.C.: NIDA Research Monographs, 1978.
9. *Thornidike E.* Comp. Psychol., 1988, 97, 118-132.
10. *Weeks L., Collins R.* Psychopharmacologia, 1964, 6, 267-271.

წამლის ინტრავენური თვითშეყვანის ინსტრუმენტული ქცევის გამოუმუშავებაზე მოქმედი ფაქტორები

თ. ასანძე

შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ნივთიერებათა ინტრავენური თვითშეყვანის პარადიგმაში თეთრ ვირთაგვებში პედალზე თათის დაჭერის რეაქციის გამომუშავებაზე შესწავლილია მორფინის შეყვანის სინქარის გავლენა, აგრეთვე მხედველობითი დისკრიმინაციის გამომუშავებისა და წამლის მოძიების ქცევის აღძერის შესაძლებლობა დისკრეტული პირობითი სიგნალის საპასუხოდ. ნაჩვენებია, რომ წამლის სწრაფი ინტრავენური შეყვანისას თვითშეყვანის ინსტრუმენტული რეაქცია მუშავდება სარწმუნოდ სწრაფად, ვიდრე წამლის ნელი შეყვანისას. ნაჩვენებია დისკრეტულ მხედველობით გამიზიანებელზე წამლის თვითშეყვანის ინსტრუმენტული ქცევის გამომუშავების შესაძლებლობა. დადგენილია, რომ პირობითი სიგნალის წარდგენის პირობებში ვირთაგვები უფრო ხშირად ასრულებენ მორფინის თვითშეყვანის ინსტრუმენტულ ქცევას, ვიდრე ასეთი სიგნალის არარსებობისას. მიღებული მონაცემები მეტყველებს „ნარკომანიის“ პირობითრეფლექსური მექანიზმით განვითარებაზე და ხელს უწყობს „რელაფის“ ფენომენის მექანიზმების შეცნობას.

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF INSTRUMENTAL BEHAVIOR OF MORPHINE INTRAVENOUS SELF-ADMINISTRATION

T. Asanidze

Shota Rustaveli State University, Batumi

SUMMARY

In experiments on white rats, in the paradigm of substances self-administration (SA) the effect of morphine administration speed on the development of the pedal pressing reaction, on the possibility of discrimination of visual stimuli and the ability to provoke the search of substances in response to presentation of a discrete conditioned signal have been investigated. In case of rapid intravenous morphine SA, conditioning of instrumental reactions of SA is most effective. In this experimental paradigm (with using of discrete conditioned signal), rats more often carry out the pedal pressing instrumental reaction. The received results indicate that the phenomenon of “drug addiction” has a conditional reflex origin and they contribute to understanding the mechanisms of development of the “relapse” phenomenon.

აზოტის ოქსიდის როლი კანში ნეიროგენური ანთებით ინდუცირებულ პიპერამიდის განვითარებაში (მისპერამიდენტული კვლევა ვირთაგვებზე)

*თ. ბასილაძე, ვ. ბექიაი, ე. ბიბილოური, ვ. გვარამია, ნ. გონგაძე,
თ. იმნაიშვილი*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

თეთრ ვირთაგვებზე ჩატარებულ ცდებში აზოტის ოქსიდის პროდუცირების ინჰიბიციამ (L-NAME-ს გამოყენებით) არ გამოავლინა კანქვეშა ნერვის ანტიდრომული სტიმულაციით ინდუცირებული კანში სისხლის მომატებული ნაკადის ცვლილების ეფექტი. ამრიგად, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ კანში ანტიდრომული სტიმულაციით ინდუცირებული პიპერამია შესაძლოა იყოს აზოტის ოქსიდისგან დამოუკიდებელი მოვლენა და მის განვითარებაში ძირითად როლს ასრულებდეს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი.

საკანძო სიტყვები: აზოტის ოქსიდი, პიპერამია კანში, L-NAME, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი, ანტიდრომული სტიმულაცია

ნეიროგენურ ანთებას მიაკუთვნებენ ანთების იმ ნაირსახეობას, რომელიც აღმოცენდება აფერენტული ნეირონებიდან ლოკალურად გამოყოფილი ისეთი ანთებითი მედიატორების მოქმედების შედეგად, როგორცაა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) და სუბსტანცია-P [5]. თავის დროზე, ჯერ სტრიკერმა, შემდეგ კი ბეილისმა აჩვენეს, რომ კანის ნერვები კანში განვითარებულ ანთებით პროცესში მონაწილეობენ [8]. ამასთან დადგინდა, რომ ეს ანთება ექსკლუზიურად განპირობებული იყო აფერენტული ქემოსენსიტიური C ნოციცეპტორებით. ნეიროგენური ანთების კლასიკური კონცეფციის მიხედვით, ანტიდრომული აქსონ-რეფლექსის მედიატორები გამოიყოფა არა სენსორული, არამედ სპეციალიზებული აფერენტული ნერვების ტერმინალებიდან [4]. ამ ნერვებიდან გამოყოფილი ნეიროპეპტიდები, რომლებიც ხსენებულ მედიატორებს წარმოადგენს, მოქმედებს სამიზნე უჯრედებზე – ნეიროპეპტიდურ რეცეპტორებზე, რომლებიც, თავის მხრივ, როგორც ვარაუდობენ, დაწყვილებული უნდა იყოს უჯრედშიდა სასიგნალო სისტემის იონურ არხებთან, ხოლო მათმა აქტივაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ერთემა, შეშუპება, პიპერამია და ქავილი [8].

ნაჩვენებია, რომ შაკიკით გამოწვეული ტკივილი ასევე წარმოადგენს ნეიროგენური ანთების ერთ-ერთ ფორმას [7]. ამ კონცეფციის თანახმად, ტრიგერული ფაქტორი (ნეიროგენური ან ჰორმონალური ბუნების) ანტი-დრომულად ააქტიურებს სამწვერა ნერვის პერივასკულურ აფერენტულ ტერმინალებს. ეს იწვევს ნერვული დაბოლოებების დეპოლარიზაციას და აქაც კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის და სუბსტანცია P-ს გამოყოფას. გარდა ამისა, გამოიყოფა აგრეთვე ნეიროკინინი და ვაზონტესტინალური პეპტიდი. როგორც ცნობილია, ეს პეპტიდები იწვევს სისხლძარღვების გაფართოებას, მათი კედლების განვლადობის მომატებას, პლაზმური ცილების და სისხლის ფორმიანი ელემენტების გაუონვას, სისხლძარღვთა კედლების და თავის ტვინის მყარი გარსის მიმდებარე უბნების შეშუპებას, დრუბლოვანი უჯრედების დეგრანულაციას, თრომბოციტების აგრეგაციას. მთელ ამ პროცესს უწოდებენ „ასეპტიკურ ნეიროგენურ ანთებას“ [1]. ყოველივე ამის შედეგად ვითარდება ტკივილი.

ამრიგად, როგორც კანში, ისე მენინგეალურ სისტემაში ნეიროგენური ანთების განვითარებაში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი და სუბსტანცია P პრინციპულ როლს თამაშობენ.

ვითვალისწინებთ რა იმ გარემოებას, რომ ნეიროგენური ანთების განვითარებისას როგორც კანში, ისე მენინგეალურ სისტემაში ხსენებული ორივე პეპტიდის გამოყოფამ უნდა გამოიწვიოს ვაზოდილატაცია და სისხლის ნაკადის მატება, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია შევისწავლოთ ენდოგენური აზოტის ოქსიდის როლი ამ პროცესების განვითარებაში. სწორედ ეს საკითხი წარმოადგენდა მოცემული კვლევის მიზანს, რომელიც ჩატარდა თეთრ ვირთაგვებზე.

მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარდა ქლორალ ჰიდრატით ანესთეზირებულ (4მგ/კგ) თეთრ ვირთაგვებზე (300-350 გ). ცხოველთა სხეულის ტემპერატურა შენარჩუნებული იყო 36-37°C ტემპერატურაზე ავტომატურად რეგულირებადი გამათბობელი ბალიშით. ცხოველის უკანა თათი იპარსება და ხდება კანქვეშა ნერვის გამოყოფა. მისი გადაკვეთის შემდეგ პერიფერიულ ნაწილზე ოქსიდრდება პლატინის ბიოლარული ელექტროდი. ელექტროსტიმულაცია ხდება 15 ვოლტის და 1 მილისეკუნდის ხანგრძლივობის იმპულსებით, 2 კვ-ის სიხშირით 30 წამის განმავლობაში [3].

სისტემური არტერიული წნევის გაზომვის მიზნით გამოიყოფა კაროტიდული არტერია, რომელშიც შეგვყავს კათეტერი შეერთებული წნევის გადამწოდთან. ის, თავის მხრივ, დაკავშირებულია რეგისტრატორთან. არტერიული წნევის რეგისტრაცია ხდება როგორც ფარმაკოლოგიური ნივთიერების შეყვანამდე, ისე მის შემდეგ.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობა ჩვენს ცდებში დისკრეტულად (მაგრამ რაოდენობრივად) იზომებოდა წყალბადის კლირენსის მეთოდის გამოყენებით [2]. წყალბადის პარციალური წნევის რეგისტრაციისთვის საჭირო ელექტრული წრედი შედგება 60-100 მკმ დიამეტრის

პლატინის გამოზომი ელექტროდისგან, Ag/AgCl-ის ინდიფერენტული (დამხმარე) ელექტროდისა და სარევისტრაციო ხელსაწყოთაგან (Universal Polarograph OH-105 Radelkis, Budapest). პოლარიზაციის ძაბვა ექსპერიმენტში ტოლი იყო $+0.2 \pm 0.25$ ვ. წყალბადის კლირენსის მეთოდი გამოიყენება როგორც მწვავე, ისე ქრონიკულ ექსპერიმენტებში და გამოთვლის შედეგები მაღალი სიზუსტით გამოირჩევა.

სისხლის ნაკადის ცვლილებებში აზოტის ოქსიდის როლის დადგენის მიზნით გამოყენებული იყო მისი პროდუცირების არასელექტური ინჰიბირება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ეთერის (L-NAME) გამოყენებით (30 მგ/კგ როგორც ინტრაპერიტონეალურად, ისე ლოკალურად კანქვეშ შეყვანით).

ვირთაგვების ერთ ჯგუფში აფერენტული ნეირონების ფუნქციონის გაითვისების მიზნით, ცდების დაწყებამდე ორი კვირით ადრე შეგვყავდა 125 მგ/კგ კაპსაიცინი, ეს დოზა შეიყვანებოდა 2 დღის განმავლობაში შედეგნაირად: პირველი დღის დილას 25 მგ/კგ, ხოლო ნაშუადღევს ისევ 25 მგ/კგ. მეორე დღეს დილას – კვლავ 25 მგ/კგ, ხოლო ნაშუადღევს – 50 მგ/კგ. სუნთქვის სისტემაზე მოქმედების პრევენციის მიზნით, კაპსაიცინის პირველ და მესამე შეყვანამდე 15 წუთით ადრე ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა აგრეთვე 0.2 მგ/კგ ატროპინი.

მიღებული შედეგების და მათი სხვაობის სტატისტიკური სარწმუნობა ფასდებოდა t-კრიტერიუმის გამოყენებით.

შედეგები და განხილვა

აზოტის ოქსიდის პროდუცირების ლოკალური და სისტემური ინჰიბირების გავლენა სისხლის მიმოქცევაზე კანში

29553

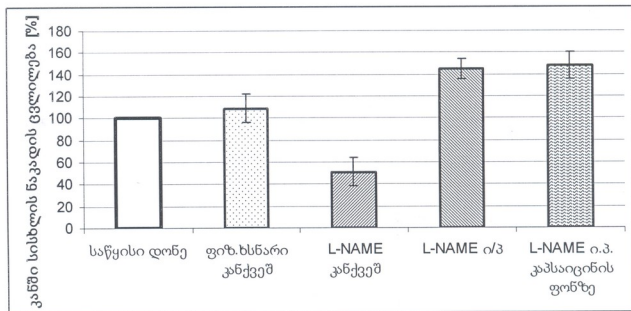
ცდების საწყის ეტაპზე ჩავატარეთ აზოტის ოქსიდის არასელექტური ინჰიბირების გავლენა კანში სისხლის მიმოქცევასა და სისტემურ არტერიულ წნევაზე ინჰიბიტორის (L-NAME) ადგილობრივი და სისტემური შეყვანის პირობებში.

L-NAME-ს კანქვეშ შეყვანამ მოგვცა სისხლის ნაკადის ინტენსივობის ორფაზიანი ცვლილება – საწყის ეტაპზე ხანმოკლე ზრდის შემდგომ მისი ინტენსივობა შემცირდა საშუალოდ 50 პროცენტით (იხ. ცხრილი 1 და სურ. 1). შემცირების მაქსიმალური დონე მიღწეული იყო დაახლოებით 20 წუთის განმავლობაში (12 ცხოველი). ამასთან ერთად, აღირიცხა საშუალო არტერიული წნევის უმნიშვნელო მატება (სინდიეის სვეტის 2-3 მმ-ით).

L-NAME-ს ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შედეგად, როგორც მოსალოდნელი იყო, აღირიცხა საშუალო არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი მატება და მასთან ერთად ნაწილობრივ გაიზარდა აგრეთვე სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა კანში (ცხრილი 1). ცხოველთა იმ ჯგუფში, რომლებსაც წინასწარ შევუყვანეთ კაპსაიცინი, არტერიული წნევის და სისხლის ნაკადის ცვლილება L-NAME-ს შეყვანის შემდეგ სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ცხოველთა წინამორბედ ჯგუფში აღრიცხული შედეგებისგან. ცდების ამ სერიაში მიღებული შედეგები პროცენტული გამოხატვით წარმოდგენილია სურათებზე 1 და 2.

საშუალო არტერიული წნევის და უკანა თათის კანში ლოკალური სისხლის ნაკადის ცვლილებები სხვადასხვა ექსპერიმენტულ პირობებში

| ზემოქმედება | სისხლის ნაკადი თათის კანში (მლ/100გ/წთ) | | საშუალო არტერიული წნევა (სს მმ) | | n |
|--------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|----|
| | ზემოქმედებამდე | ზემოქმედების შემდეგ | ზემოქმედებამდე | ზემოქმედების შემდეგ | |
| ფიზ. ხსნარი კანქვეშ | 32±3.4 | 35±4.5 | 92±2.5 | 95±4.7 | 6 |
| L-NAME კანქვეშ | 30.1±2.8 | საწყისი: 36.5±5.2 შემდგომი: 15.3±2.0 | 91±3.1 | 93±6.2 | 12 |
| L-NAME ი/პ | 33.4±4.1 | 48±4.4 | 96±4.2 | 140±10.2 | 12 |
| L-NAME კაპსაიდინის ფონზე | 35.2±4.4 | 52±6.7 | 100±6.2 | 149±8.1 | 12 |

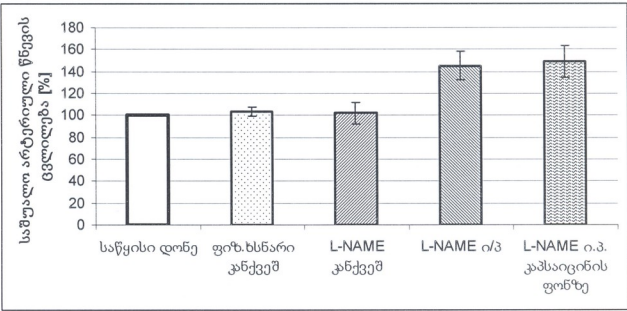


სურათი 1. ვირთავას უკანა თათის კანში სისხლის ნაკადის პროცენტული ცვლილება სხვადასხვა ექსპერიმენტულ პირობებში. 100%-ად აღებულია პარამეტრის საწყისი დონე

კანქვეშა ნერვის ელექტრული სტიმულაციის ეფექტი

კანქვეშა ნერვის 30-წამიანი ორჯერადი (20-25 წუთის ინტერვალთ) სტიმულაციის შემდეგ აღირიცხა კანში სისხლის ნაკადის გამოსატული მატება (ცხრილი 2). ამის შემდეგ, ცხოველთა ჯგუფებში შეყვანილი იყო ფიზიოლოგიური ხსნარი ან L-NAME (ი/პ) და 15-წუთიანი დაყოვნების შემდეგ კვლავ ჩატარდა კანქვეშა ნერვის სტიმულაცია. როგორც მე-2 ცხრილში მოტანილი შედეგები მოწმობს, სისხლის ნაკადის ცვლილება

კანში პრინციპულად არ განსხვავდება იმისგან, რაც მივიღეთ წინა ცდებში მხოლოდ ელექტროსტიმულაციის შედეგად.



სურათი 2. ვირთაგვას საშუალო არტერიული წნევის პროცენტული ცვლილება სხვადასხვა ექსპერიმენტულ პირობებში. 100%-ად აღებულია ზემოქმედებამდე არსებული საწყისი დონე

ცხრილი 2

ვირთაგვას უკანა თათის კანში ლოკალური სისხლის ნაკადის ცვლილებები კანქვეშა ნერვის ელექტრული სტიმულაციის პირობებში

| საწყისი დონე | ელ.სტიმულაციის ეფექტი | ელ.სტიმულაციის ეფექტი ი.პ. შუყვანილი ფიზ. ხსნარის ფონზე | ელ.სტიმულაციის ეფექტი ი.პ. შუყვანილი L-NAME-ს ფონზე |
|--------------|-----------------------|---|---|
| 33.3±4.2 | 47.4±4.5 | 49.2±6.7 | 52.3±8.3 |

ცნობილია, რომ კანის ნეიროგენური ანთება ვითარდება მიკროსისხლძარღვებში ვაზოაქტიური ნეიროპეპტიდების პროინფლამაციური მოქმედებით. ასეთებს მიეკუთვნება სუბსტანცია P და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) [1, 2]. ამ ნეიროპეპტიდების გამოყოფა სენსორული ნერვებიდან ხდება ეფერენტული სტიმულირების საპასუხოდ. ვინაიდან დადგინდა, რომ ნეიროგენური ანთება ასოცირებს ისეთ დაავადებებთან, როგორცაა შაკიკი, ასტმა, რევმატოიდული არტრიტი, მისი განვითარების და დათრგუნვის მექანიზმების კვლევა უაღრესად აქტუალური გახდა.

ვირთაგვებში კანქვეშა ნერვის ელექტრული სტიმულაცია დადგენილია, როგორც ყველაზე ადეკვატური ექსპერიმენტული მოდელი ნეიროგენური ანთების შესწავლის მიზნით, ვინაიდან ყალიბდება შესაბამისი შეშუპება და სისხლის ნაკადის ცვლილება, რაც ითვლება, რომ, პირველ რიგში, განპირობებულია CGRP-ით, ხოლო შეშუპება – სუბსტანცია P-ით, რომელიც იწვევს სისხლძარღვის კედლის გამტარიანობის მატებას.

ვინაიდან ნეიროგენური ანთების განვითარება პირველ რიგში უკავშირდება ხსნებულ ნეიროპეპტიდების გამოთავისუფლებას სენსორული ნერვიდან, გარკვეულ ინტერესს წარმოადგენს ენდოგენური აზოტის ოქსიდის როლი ამ პროცესის განვითარებაში როგორც ზოგადად, ისე მისი სინთაზას სხვადასხვა იზოფორმების (ენდოთელური, ინდუციბელური და ნეირონული) აქტივაციის ან ინიბიციის პირობებში. სწორედ ეს საკითხი წარმოადგენდა წინამდებარე კვლევის მიზანს, რომელიც ჩატარდა თეთრ ვირთაგვებზე და რომელშიც ჩვენ შევისწავლეთ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ჯერჯერობით მხოლოდ არასელექტური ინიბიციის შესაძლო როლი კანქვეშა ნერვის ანტიდრომული სტიმულაციის პირობებში, რადგან არ გამოვიღივებავით ამ აზოტის ოქსიდის გარკვეულ როლს ანტიდრომულ ვაზოდილატაციაში, განვითარებულს კანის სისხლძარღვთა სისტემაში.

როგორც ჩვენი ცდების შედეგები გვიჩვენებს, სისტემურად შეყვანილმა აზოტის ოქსიდის არასელექტურმა ინიბიტორმა კანში სისხლის ნაკადის მოსალოდნელი შემცირების ნაცვლად გამოიწვია მისი მატება, ხოლო შემცირება მივიღეთ მისი ლოკალური, კანქვეშა შეყვანის პირობებში. ეს უკანასკნელი ჯერ კიდევ 1992 წელს იყო ნაჩვენები Lawrence and Brain-ის მიერ [5]. არის ჰიპოთეზა, რომ აზოტის ოქსიდი არის კანში ნეიროგენური ვაზოდილატაციის მეორადი ვაზორელაქსაციური მესენჯერი [6]. მაგრამ ჩვენი შედეგების მიხედვით, ეს ჰიპოთეზა არ დასტურდება, რადგან L-NAME-მ არ გამოავლინა კანქვეშა ნერვის ანტიდრომული სტიმულაციით ინდუცირებულ კანში სისხლის ნაკადის მატების ინიბიტორების უნარი. ამრიგად, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ კანში ანტიდრომული სტიმულაციით ინდუცირებული ჰიპერემია, შესაძლოა, იყოს აზოტის ოქსიდისგან დამოუკიდებელი მოვლენა და მის განვითარებაში ძირითად როლს ასრულებდეს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი. ამასთან ერთად გასათვალისწინებელია ისიც, რომ შესაძლოა აზოტის ოქსიდს, კაპსაიცინით გამოწვეულ აფერენტული ნერვული ბოჭკოების დეფუნქციონალიზაციის ფონზე, გარკვეული წვლილი შეჰქონდეს ამ ბოჭკოებიდან ვაზოდილატატორული პეპტიდის – CGRP-ის გამოყოფის თვალსაზრისით, რაც, ალბათ, საჭიროებს შემდგომი კვლევების ჩატარებას.

ლიტერატურა

1. *Амелин А.* Фармакотерапия приступа мигрени, 2007, <http://medi.ru/doc/092702.htm>.
2. *Auckland K., Bower B., Berliner R.* Circ. Res., 1964, 14, 164-187.
3. *Escot K.J., Brain S.D.* Br. J. Pharmacol., 1990, 110, 772-776.
4. *Foreman J.C.* Br. Med. Bull., 1987 Apr, 43(2), 386-400.
5. *Geppetti P., Nassini R., Materazzi S., Benemei S.* BJU Int., 2008, 101 Suppl 3, 2-6.
6. *Lawrence E., Brain S.D.* Brain Res., 1992, 589, 102-108.
7. *Lippe I., Stabenheimer A., Holzer P.* Eur. J. Pharmacol., 1993, 232, 113-120.
8. *Moskowitz M.A., Cutrer F.M.* Ann. Rev. Med., 1993, 44, 145-154.
9. *Roosterman D., George T., Schneider S.W., Bunnett N.W., Steinhoff M.* Physiol. Rev., 2006, 86, 1309-1379.

**РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ГИПЕРЕМИИ В КОЖЕ,
ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙРОГЕННЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)**

*Т. Басиладзе, Г. Бекая, Е. Бибилури, Г. Гварамия, Н. Гонгадзе,
Т. Имнаишвили*

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

В экспериментах на белых крысах ингибирование продуцирования оксида азота (посредством L-NAME) не оказало влияния на повышение кровотока в коже животного, индуцированное антидромной стимуляцией подкожного нерва.

Полученные результаты позволяют предположить, что, вызванная электрической стимуляцией антидромная вазодилатация в микрососудах кожи на лапке животного является независимым от оксида азота процессом и в ее развитии основную роль может играть кальцитонин ген-зависимый пептид.

**ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE DEVELOPMENT OF NEUROGENIC
INFLAMMATION-INDUCED HYPEREMIA IN SKIN
(EXPERIMENTAL STUDY IN RATS)**

T. Basiladze, G. Bekaya, E. Bibiluri, G. Gvaramia, N. Gongadze, T. Imnaishvili

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The experiments on white rats with inhibition of the of nitric oxide production (by L-NAME) did not show any changes in increased level of the skin blood flow, induced by antidromic stimulation of the saphenous nerve.

These results suggest that antidromic vasodilatation in skin microvessels induced by electrical stimulation, does not depend on a nitric oxide and in the development of hyperemia the major role can play the calcitonin gene-related peptide (CGRP).

ჰექსილ α-დეფენზინ-1-ის როლი შიზოფრენიით შეპყრობილი პაციენტების გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში

ბ. ბჟალავა, ზ. ლურჯია, შ. პეტრიაშვილი

ა. აღადაშვილის სახელობის №1 კლინიკა; მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის ს/კ ინსტიტუტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიფერიულ სისხლში α-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა გულის იშემიური დაავადების არსებობასთან, ასევე აღნიშნული ცილების, როგორც შიზოფრენიის ბიოლოგიური მარკერის და გულის იშემიური დაავადების რისკ-ფაქტორის განხილვა.

გამოვლენილია α-დეფენზინების გაზრდილი კონცენტრაციის კავშირი შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებების არსებობასთან, ასევე პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით გამოვლენილია ჯგუფი, სადაც აღინიშნება ამ დეფენზინების მაღალი კონცენტრაცია. ასევე დადასტურდა კემბრიჯის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ გამოთქმული მოსაზრება იმის შესახებ, რომ α-დეფენზინები, შესაძლოა, განვიხილოთ, როგორც შიზოფრენიის ბიომარკერები. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, გამოვქვეყნეთ მოსაზრებას იმის შესახებ, რომ α-დეფენზინები შესაძლოა განვიხილოთ, როგორც გულის იშემიური დაავადების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი.

საკვანძო სიტყვები: ალფა-დეფენზინ-1, შიზოფრენია, გულის იშემიური დაავადება, იმუნოფერმენტული კვლევა

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები მსოფლიოს ყველა ქვეყნის ჯანდაცვის მნიშვნელოვანი პრობლემაა. მიუხედავად იმისა, რომ მიღწეულია გარკვეული წარმატებები პრევენციაში, ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში, კვლავ მაღალია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული ინვალიდობის და სიკვდილობის მაჩვენებელი [2].

მკვლევართა აზრით, დღეისთვის მკაფიოდ არ არის გარკვეული გულის იშემიური დაავადების განვითარების პათოგენეზი, მიუხედავად იმისა, რომ გამოვლენილია სხვადასხვა რისკ-ფაქტორები (თამბაქოს მოხმარება, შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, ხანდაზმული ასაკი), კვლავ მიმდინარეობს ახალი რისკ-ფაქტორების ძიება,

რომელთაც, შესაძლოა, გულის იშემიური დაავადების პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ეკავოს [5].

მეცნიერებმა ყურადღება მიაქციეს იმ ფაქტს, რომ პაციენტებს შიზოფრენიით უფრო ხშირად აღენიშნებათ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით [9]. ამერიკის შეერთებულ შტატებში ბოლო წლებში აღინიშნება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შემცირება, რაც ჯანდაცვის სისტემის ეფექტური მუშაობით და დაავადებების დროული პრევენციით მიიღწევა, მაგრამ არ აღინიშნება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების შემცირება შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში [3].

თვითმკვლელობის მაღალი რისკი და ჯანმრთელობის პრობლემები პაციენტებში შიზოფრენიით განაპირობებს სიცოცხლის დაბალ ხანგრძლივობას, რომელიც ავადმყოფებში 10-12 წლით შემცირებულია იმ ადამიანებთან შედარებით, რომლებიც არ არიან შეპყრობილი ამ დაავადებით [10].

კემბრიჯის უნივერსიტეტის დოქტორმა ს. ბენმა კვლევებში გამოავლინა ა-დეფენზინების გაზრდილი კონცენტრაცია შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში. მან აღნიშნული ცილების გამოყენება შემოგვთავაზა შიზოფრენიის ბიომარკერებად [3, 11].

ალფა-დეფენზინები არის ცისტეინ-გამდიდრებული კათიონური ცილები (მცირე ზომის, 15-20 ამინომჟავა), ალფა-დეფენზინები შედის იმუნური სისტემის უჯრედების შემადგენლობაში. ისინი აღწევენ მიკრობის მემბრანაში, ქმნიან მასში ფორებს და იწვევენ მისი შიგთავსის გამოდინებას [1].

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში სამეცნიერო ფსიქიატრიის დარგში შიზოფრენიისადმი წინასწარგანწყობის ბიოლოგიური მარკერების ძიება ერთ-ერთი პრიორიტეტული მიმართულება გახდა [4]. როგორც კვლევები გუბნიან, შიზოფრენიის დიაგნოსტიკა არათანმიმდევრულია. კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ორი სხვადასხვა ფსიქიატრის მიერ ერთდროულად შიზოფრენიის დიაგნოზის დასმის ალბათობა მხოლოდ 65%-ს შეადგენს და დღეისთვის არ არსებობს ამ დაავადების აღიარებული ბიოლოგიური მარკერი. აქედან გამომდინარე, კემბრიჯის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ გამოთქმული ჰიპოთეზა დიდ ინტერესს იძენს [8].

გაირკვა, რომ ა-დეფენზინები გვხვდება არა მარტო დაავადებულთა თავის ტვინში, არამედ სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის ღვიძლსა და ერთიანი ცილებში [6, 7]. ეს გვაფიქრებინებს, რომ არსებობს კავშირი აღნიშნულ ცილებსა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის. მათი გაზრდილი კონცენტრაცია აძლიერებს ოქსიდაციურ სტრესს და არღვევს უჯრედების მეტაბოლიზმს.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ კემბრიჯის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ გამოთქმული ჰიპოთეზის დადასტურება და დადებითი შედეგის შემთხვევაში, შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ა-დეფენზინების კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა გულის იშემიური დაავადების არსებობასთან, ასევე შიზოფრენიის არარსებობის პირობებში აღნიშნული ცილების კონცენტრაციის შესწავლა პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით.

კვლევის მიზანი და ღირებულება

კვლევა ჩატარდა 3 ეტაპად.

პირველ ეტაპზე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში α-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა დაავადების არსებობასთან (შიზოფრენია) და მის მიმდინარეობასთან (მწვავე და ქრონიკული ფორმები).

ჩვენ მიერ გამოკვლეულ იქნა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტები, რომლებიც 2011 წელს გადიოდნენ სტაციონარულ მკურნალობას მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში (საშუალო ასაკი 45.33 ± 1.86 წ.), მათ შორის 26 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 39.41 ± 2.39 წ.) და 13 ქალი (საშუალო ასაკი 45.04 ± 2.44 წ.), შიზოფრენიის მწვავე ფორმით 27 პაციენტი (საშუალო ასაკი 44.88 ± 2.42 წ.), ქრონიკული ფორმით – 12 პაციენტი (საშუალო ასაკი 46.33 ± 2.75 წ.).

ასევე გამოკვლეულ იქნა 15 ჯანმრთელი მოხალისე (საშუალო ასაკი 40.03 ± 2.94 წ.), მათ შორის 5 მამაკაცი და 10 ქალი.

კვლევა გულისხმობდა პერიფერიულ სისხლში α-დეფენზინების კონცენტრაციის შესწავლას იმუნოფერმენტული მეთოდით. პაციენტების კვლევაში ჩართვა ხდებოდა მათი ინფორმირებული თანხმობის პირობებში, საქართველოს კანონმდებლობისა და ეთიკის საერთაშორისოდ აღიარებული პრინციპების დაცვით (თსსუ ბიოეთიკის საბჭოს სხდომის დასკვნის ოქმი №25/10).

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაყოფილ იქნა 2 ჯგუფად. I ჯგუფი - შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტები, II ჯგუფი – ჯანმრთელი მოხალისეები. თავის მხრივ, პირველი ჯგუფი დაყოფილ იქნა 2 ქვეჯგუფად, I ქვეჯგუფი – შიზოფრენიის მწვავე ფორმა და II ქვეჯგუფი – შიზოფრენიის ქრონიკული ფორმა (ცხრილი 1).

იმუნოფერმენტული კვლევა ტარდებოდა ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში (იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის მიმართულება) ELISA მეთოდით. გამოყენებული იყო Hycolt Biotech-ის რეაგენტი (შვეიცარია). მონაცემები სტატისტიკურად მუშავდებოდა სტატისტიკის პროგრამული უზრუნველყოფის SPSS-ის გარემოში, განაწილების კანონი განსხვავდებოდა ნორმალური განაწილებისგან. შედეგებს შორის სტატისტიკური განსხვავება ისაზღვრებოდა მან-უიტნის U კრიტერიუმით.

ცხრილი 1

პაციენტების რაოდენობა ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში

| მაჩვენებელი | ჯგუფები | | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | I ჯგუფი | I ქვეჯგუფი | II ქვეჯგუფი | II ჯგუფი |
| ასაკი | 45.33 ± 3.23 | 44.88 ± 2.42 | 46.33 ± 2.75 | 39.57 ± 2.66 |
| სქესი | 26 კ. 13 ქ. | 20 კ. 7 ქ. | 6 კ. 6 ქ. | 5 კ. 10 ქ. |

მეორე ეტაპზე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში α-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა ამ პოპულაციაში გულ-სისხლძარღვთა დაავადების არსებობასთან.

ჩვენ მიერ გამოკვლეულ იქნა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტები, რომლებიც გადიოდნენ სტაციონარულ მკურნალობას მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში 2011 წელს (საშუალო ასაკი 45.33 ± 1.86 წ.), მათ შორის 26 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 39.41 ± 2.39 წ.) და 13 ქალი (საშუალო ასაკი 45.04 ± 2.44 წ.), შიზოფრენიის მწვავე ფორმით – 27 პაციენტი (საშუალო ასაკი 44.88 ± 2.42 წ.), ქრონიკული ფორმით – 12 პაციენტი (საშუალო ასაკი 46.33 ± 2.75 წ.).

ასევე გამოკვლეულ იქნა 15 ჯანმრთელი მოხალისე (საშუალო ასაკი 40.03 ± 2.94 წ.), მათ შორის 5 მამაკაცი და 10 ქალი.

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაყოფილ იქნა 2 ჯგუფად. I ჯგუფი - შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტები, II ჯგუფი – ჯანმრთელი მოხალისეები. პირველი ჯგუფი დაყოფილ იქნა 2 ქვეჯგუფად, I ქვეჯგუფი – პაციენტები გულის იშემიური დაავადებით და II ქვეჯგუფი – პაციენტები გულის იშემიური დაავადების გარეშე (ცხრილი 2).

I ქვეჯგუფში 5 პაციენტს დაესვა დიაგნოზი: ბილ არასტაბილური სტენოკარდია, 7-ს – ბილ სტაბილური სტენოკარდია. დიაგნოზი დადასტურებული იყო ანამნეზით და კლინიკურ-დიაგნოსტიკური კვლევებით. გულის იშემიური დაავადების სხვა რისკ-ფაქტორებიდან ერთ პაციენტს ჰქონდა შაქრიანი დიაბეტი და 7 პაციენტს – არტერიული ჰიპერტენზია, 12 პაციენტი იყო თამბაქოს მომხმარებელი. გულის იშემიური დაავადების რისკ-ფაქტორების მიხედვით, I ქვეჯგუფი შეესაბამებოდა II ქვეჯგუფს (ასაკი, შაქრიანი დიაბეტი, თამბაქოს მოხმარება).

ცხრილი 2

პაციენტების რაოდენობა ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში

| მაჩვენებელი | ჯგუფები | | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | I ჯგუფი | I ქვეჯგუფი | II ქვეჯგუფი | II ჯგუფი |
| ასაკი | 45.33 ± 3.23 | 46.57 ± 2.79 | 41.78 ± 3.14 | 39.57 ± 2.66 |
| სქესი | 26 კ. 13 ქ. | 13 კ. 4 ქ. | 13 კ. 9 ქ. | 5 კ. 10 ქ. |

მესამე ეტაპზე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის იშემიური დაავადებით შეპყრობილი პაციენტების პერიფერიულ სისხლში α-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა დაავადების (ბილ) არსებობასთან.

ჩვენ მიერ გამოკვლეულ იქნა გულის იშემიური დაავადებით დაავადებული პაციენტები, რომლებიც გადიოდნენ სტაციონარულ მკურნალობას ა. ალადაშვილის სახელობის № 1 კლინიკაში 2011 წელს (საშუალო

ასაკი 65.81 ± 1.89 წ.), მათ შორის 18 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 63.57 ± 2.39 წ.) და 9 ქალი (საშუალო ასაკი 63.48 ± 2.88 წ.). ყველა პაციენტში დადასტურებული იყო გულის იშემიური დაავადება კორონარული ანგიოგრაფიით, მათ შორის 5-ს წარსულში გადატანილი ჰქონდა მიოკარდიუმის ინფარქტი. ასევე გამოკვლეულ იქნა 15 ჯანმრთელი მოხალისე (საშუალო ასაკი 40.03 ± 2.94 წ.). მათ შორის 5 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 40.27 ± 2.58) და 10 ქალი (საშუალო ასაკი 40.63 ± 1.34).

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაყოფილ იქნა 2 ჯგუფად. I ჯგუფი - გულის იშემიური დაავადებით პაციენტები, II ჯგუფი - ჯანმრთელი მოხალისეები (ცხრილი 3).

ცხრილი 3

პაციენტების რაოდენობა ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში

| მაჩვენებელი | I ჯგუფი | II ჯგუფი |
|-------------|------------------|------------------|
| ასაკი | 65.81 ± 1.89 | 40.03 ± 2.94 |
| სქესი | 18 კ. 9 ქ. | 5 კ. 10 ქ. |

მიღებული შედეგები

კვლევის პირველი ეტაპი

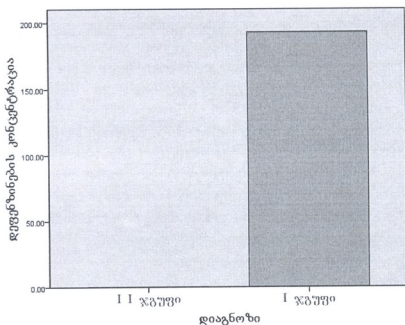
I ჯგუფში გამოვლინდა α -დეფენზინის უფრო მაღალი კონცენტრაცია (193.03 ± 45.68 გ/მლ), ვიდრე მეორეში (II ჯგუფში კონცენტრაცია უახლოვდებოდა ნულს). I ქვეჯგუფში გამოვლინდა α -დეფენზინების მეტი კონცენტრაცია (210.8 ± 65.13 პგ/მლ) II ქვეჯგუფთან შედარებით (157.49 ± 45.06 პგ/მლ) (ცხრილი 4, დიაგრამა 1, 2).

ცხრილი 4

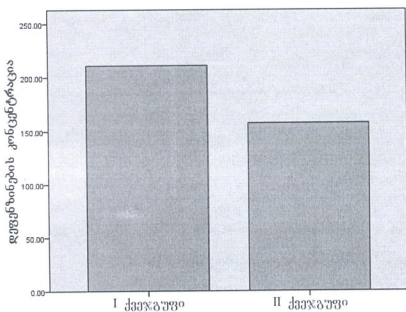
α -დეფენზინ-1-ის კონცენტრაცია (პგ/მლ)

| მაჩვენებელი | ჯგუფები | | | |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|----------|
| | I ჯგუფი | I ქვეჯგუფი | II ქვეჯგუფი | II ჯგუფი |
| α -დეფენზინ-1-ის კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში (პგ/მლ) | 193.03 ± 45.68 | 210.8 ± 65.13 | 157.49 ± 45.06 | 0.01 |

გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება α -დეფენზინების კონცენტრაციის მიხედვით I და II ჯგუფებს შორის ($p < 0.0001$). განსხვავება I და II ქვეჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო.



დიაგრამა 1. α-დღეფენზინ-
1-ის საშუალო კონცენ-
ტრაცია ჯგუფებში
(პგ/მლ)



დიაგრამა 2. α-დღეფენზინ-
1-ის საშუალო კონცენ-
ტრაცია ქვეჯგუფებში
(პგ/მლ)

კვლევის მეორე ეტაპი

I ჯგუფში გამოვლინდა α-დღეფენზინის უფრო მაღალი კონცენტრაცია (193.03 ± 45.68 პგ/მლ), ვიდრე მეორეში (II ჯგუფში კონცენტრაცია უახლოვდებოდა ნულს). I ქვეჯგუფში გამოვლინდა α-დღეფენზინების მეტი კონცენტრაცია (277 ± 70.2 პგ/მლ) II ქვეჯგუფთან შედარებით (78.2 ± 31.36 პგ/მლ) (ცხრილი 5).

მონაცემების სტატისტიკურად დამუშავების შედეგად გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება α-დღეფენზინების კონცენტრაციის

მიხედვით I და II ჯგუფებს შორის ($p < 0.0001$). ასევე სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება იყო I და II ქვეჯგუფებს შორის ($p < 0.05$).

ცხრილი 5

ა-დეფენზინ-1 ის კონცენტრაცია (პგ/მლ)

| მაჩვენებელი | ჯგუფები | | | |
|---|----------------|------------|--------------|----------|
| | I ჯგუფი | I ქვეჯგუფი | II ქვეჯგუფი | II ჯგუფი |
| ა-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში (პგ/მლ) | 193.03 ± 45.68 | 277 ± 70.2 | 78.2 ± 31.36 | 0.01 |

კვლევის მესამე ეტაპი

I ჯგუფში (პაციენტები გულის იშემიური დაავადებით) 4 პაციენტში გამოვლინდა ა-დეფენზინის მაღალი კონცენტრაცია (331 ± 12.01 გ/მლ), დანარჩენ პაციენტებში კონცენტრაცია უახლოვდებოდა ნულს, II ჯგუფში (ჯანმრთელი მოხალისეები) ყველა პაციენტში ა-დეფენზინის კონცენტრაცია ასევე უახლოვდებოდა ნულს (ცხრილი 6).

ცხრილი 6

ა-დეფენზინ-1 ის კონცენტრაცია (პგ/მლ)

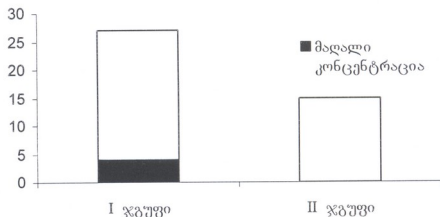
| მაჩვენებელი | I ჯგუფი | II ჯგუფი |
|---|---|----------|
| ა-დეფენზინ-1-ის კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში (პგ/მლ) | 331 ± 12 (4 პაციენტი) 0.02 (23 პაციენტი) | 0.02 |

ა-დეფენზინ-1-ის მაღალი კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში გამოვლინდა I ჯგუფის მხოლოდ 4 პაციენტში, რაც II მეორე ჯგუფთან შედარებით არ ატარებს სტატისტიკურად სარწმუნო ხასიათს ($p > 0.5$).

ნატარებულმა კვლევამ ვერ გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება გულის იშემიური დაავადებით შეპყრობილი პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ა-დეფენზინების გაზრდილი კონცენტრაციის მიხედვით გულის იშემიური დაავადების და ჯანმრთელი მოხალისეების ჯგუფებს შორის. თუმცა აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული ცილების მაღალი კონცენტრაცია გამოვლინდა მხოლოდ გულის იშემიური დაავადების ჯგუფში (4 პაციენტი).

რადგან ა-დეფენზინების მაღალი კონცენტრაცია მხოლოდ 4 პაციენტში აღინიშნა, სხვა პაციენტებში და ჯანმრთელ მოხალისეებში კი მისი

კონცენტრაცია ნულს უახლოვდებოდა, სტატისტიკური ანალიზისას ჩვენ სიდიდე “მაღალი კონცენტრაცია” განვიხილეთ, როგორც თვისობრივი და არა რაოდენობრივი მაჩვენებელი. თუ ა-დეფენზინების კონცენტრაციას განვიხილავთ, როგორც რაოდენობრივ მაჩვენებელს, მაშინ ამ მაჩვენებლის მიხედვით განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.05$).



დიაგრამა 3. პაციენტების რაოდენობა პერიფერიულ სისხლში ა-დეფენზინ-1-ის მაღალი კონცენტრაციით (I და II ჯგუფი)

შედეგების განხილვა

კვლევის პირველი ეტაპი მიზნად ისახავდა კემბრიჯის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ გამოთქმული ჰიპოთეზის დადასტურებას. კვლევამ გამოავლინა შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში ა-დეფენზინების სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდილი კონცენტრაცია, ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ეს განსხვავება იმდენად თვალსაჩინო იყო, რომ შესაძლებელია საუბარი არა რაოდენობრივ, არამედ თვისობრივ განსხვავებაზე (მარკერის არსებობა-არარსებობა), ჯანმრთელ მოხალისეებში მისი კონცენტრაცია ნულს უახლოვდებოდა. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია საუბარი ა-დეფენზინებზე, როგორც შიზოფრენიის შესაძლო ბიომარკერებზე.

შიზოფრენიის მკვლევარებისთვის დაავადების ბიოლოგიური მარკერების ძიება წმინდა გრაალის ძიების ტოლფასია. მსგავსი მარკერები დაგეგმვაზე განგასხვავოთ შიზოფრენიით დაავადებულები სხვა ფსიქიკური დარღვევებით შეპყრობილი პაციენტებისგან, გამოავლინონ დაავადების შესაძლო ქვეტიპები, იწინასწარმეტყველონ დაავადების რიცხვი ჯანმრთელ პოპულაციაში და მისცენ მიმართულება ახალ ფარმაკოლოგიურ კვლევებს.

მეორე ეტაპზე კვლევა გულისხმობდა ჩვენი მოსაზრების დამტკიცებას იმის შესახებ, რომ აღნიშნული ცილების გაზრდილი კონცენტრაცია ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილებში, შესაძლოა, იყოს შიზოფრენიით შეპყრობილ პაციენტებში გულის იშემიური დაავადების განვითარების მაღალი რისკის მიზეზი.

ჩვენ მიერ ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება პაციენტების ქვეჯგუფებს შორის. აღნიშნული პროტინების უფრო მაღალი კონცენტრაცია გამოვლინდა ქვეჯგუფში, სადაც განაწილებულები იყვნენ პაციენტები გულის იშემიური დაავადებით.

გამომდინარე იქედან, რომ გულის იშემიური დაავადების რისკ-ფაქტორების მიხედვით ქვეჯგუფები დაახლოებით ერთმანეთის შესაბამისი იყო (ასაკი, თამბაქოს მოხმარება, სქესი, შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია) და გვეჩვენა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ქვეჯგუფებში α -დეფენზინების კონცენტრაციის მიხედვით, შესაძლოა საუბარი იმაზე, რომ შიზოფრენიით შეპყრობილ პაციენტებში α -დეფენზინების მაღალი კონცენტრაცია შესაძლოა იყოს გულის იშემიური დაავადების განვითარების რისკ-ფაქტორი.

დღემდე მკვლევარები და კლინიციკები თვლიდნენ, რომ ამ კატეგორიის პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა და სხვა დაავადებების გაზრდილი მაჩვენებელი მხოლოდ მათ ცხოვრების პირობებზე და ფსიქიკურ პრობლემებთან იყო ასოცირებული (მაგალითად სოციალური პირობები, დაავადებისადმი არაადეკვატური დამოკიდებულება და სხვა). დღეისთვის დაგროვილმა ცოდნამ და ჩვენ მიერ ჩატარებულმა კვლევების შედეგებმა სხვა შეკითხვები წარმოშვა. შესაძლოა, ამ პაციენტებში სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების მაღალი ალბათობა მხოლოდ ამ ფაქტორებზე არ იყოს დამოკიდებული.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე მნიშვნელოვნად მივიჩინეთ შეგვესწავლა აღნიშნული პროტინების, როგორც გულის იშემიური დაავადების პათოგენეზში მონაწილე შესაძლო რისკ-ფაქტორის შემცველობა პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა ქრონიკული დაავადებებით, შიზოფრენიის გარეშე (კვლევის მესამე ეტაპი).

ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით, გამოვლინდა 4 პაციენტი α -დეფენზინების მაღალი კონცენტრაციით და ეს სხვაობა სხვა პაციენტებთან შედარებით იმდენად თვალსაჩინო იყო, რომ ატარებდა არა რაოდენობრივ, არამედ თვისობრივ ხასიათს. ასევე, ეს კონცენტრაცია უახლოვდებოდა შიზოფრენიის ჯგუფში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ქვეჯგუფის მონაცემებს.

საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ აღნიშნულ პაციენტებს არ ჰქონდათ შიზოფრენიის გენეტიკური წინასწარგანწყობა. ასევე ის, რომ აღნიშნული ცილების მაღალი კონცენტრაცია არ გამოვლინდა არც ერთ ჯანმრთელ მოხალისეში. ჩვენ გამოვთქვამთ მოსაზრებას იმის შესახებ, რომ ამ პაციენტებში შესაძლოა სწორედ α -დეფენზინები გვევლინებოდეს ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორად.

მიგვაჩნია, რომ α -დეფენზინების როლის გამოვლენისთვის გულის იშემიური დაავადების პათოგენეზში საჭიროა დამატებითი კვლევები, კვლევაში მონაწილე სუბიექტების უფრო დიდი ამორჩევის პირობებში.

დასკვნა

ჩვენ მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოვლენილია α -დეფენზინების გაზრდილი კონცენტრაციის კავშირი შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში

გულის იშემიური დაავადებების არსებობასთან, ასევე პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით გამოვლენილია ჯგუფი, რომლებსაც აღენიშნებათ ამ ცილების მაღალი კონცენტრაცია. დადასტურებულია კემბრიჯის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ გამოთქმული მოსაზრება იმის შესახებ, რომ α -დეფენზინები შესაძლოა განვიხილოთ, როგორც შიზოფრენიის ბიომარკერები. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, გამოვთქვამთ მოსაზრებას იმის შესახებ, რომ α -დეფენზინები შესაძლოა განვიხილოთ, როგორც გულის იშემიური დაავადების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი.

ლიტერატურა

1. *Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E.* J. Am. Coll. Cardiol., 2006, 47 (Suppl.), 21s-29s.
2. *Bzhalava B., Gurtskaia Z., Petriashvili Sh.* Experimental & Clinical Medicine, 2013, 1, 9-13.
3. *Bzhalava B., Petriashvili Sh., Gurtskaia Z., Zurabashvili D., Chikadze N.* Georgian Medical News, 2012, 6(207), 22-25.
4. Centers for Disease Control and Prevention State-Specific Mortality from Sudden Cardiac Death. United States, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5106a3.htm> Accessed August 25, 2008.
5. *Gurtskaia Z., Bzhalava B.* Cardiology and Internal Medicine XXI, 2008, 3-4, 127-133.
6. *Heron M.P., Hoyert D.L., Xu J., Scott C., Tejada-Vera B.* Deaths: preliminary data for 2006, Natl. Vital Stat Rep., 2008, 56, 1-52.
7. *Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J.* J. Am. Coll. Cardiol., 2007, 49, 1230-1250.
8. *Ni H., Coady S., Rosamond W. et al.* Am. Heart J., 2009, 157, 46-52.
9. *Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al.* Circulation, 2008, 117, e25-e146.
10. *Shaw L.J., Sharaf B.L., Johnson B.D. et al.* Circulation, 2006, 114, 894-904.
11. *Shaw L.J., Shaw R.E., Bairey Merz C.N. et al.* Circulation, 2008, 117, 1787-1801.

РОЛЬ ПЕПТИДА АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Б.Л. Бжალავა, З.Т. Гурцкая, Ш.Г. Петриашвили

№1 Клиника им. А. Алашавили, Тбилиси; НИИ психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было выявление заболевания коронарной артерии, связанного с высокой концентрацией альфа-дефензина в периферической крови, а также белков, как биологического маркера шизофрении и факторов риска ишемической болезни сердца.

Наряду с выявленным увеличением концентрации альфа-дефензинов у пациентов с шизофренией и ишемической болезнью сердца, была обнаружена группа пациентов с ишемической болезнью сердца, которые имели высокую концентрацию дефензина, что подтвердило мнение ученых Кембриджского университета касательно того, что альфа-дефензин можно рассматривать как биомаркер шизофрении. Таким образом, мы предполагаем, что альфа-дефензин можно рассматривать как один из риск-факторов ишемической болезни сердца.

THE ROLE OF PEPTIDE ALPHA-DEFENZIN-1 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

B. Bzhalava, Z. Gurtskaia, Sh. Petriashvili

A. Aladashvili N1 Clinic, Tbilisi; M. Asatiani Institute of Psychiatry, Tbilisi

SUMMARY

The aim of the study was to reveal the connection of alpha-defenzin-1 concentration in peripheral blood to the existence of cardiac ischemic diseases, as well as to consider the above-said protein to be as a biological marker of schizophrenia and the risk-factor of cardiac ischemic disease.

As a result of our research the connection of alpha-defenzin high concentration to cardiac ischemic diseases was revealed in the patients with schizophrenia. Also the group of patients with cardiac ischemic disease was revealed where a high concentration of alpha-defenzins was observed. The opinion of the scientists at Cambridge University that alpha-defenzins maybe considered to be as biomarkers of schizophrenia has been evidenced.

Proceeding from the above-said we suppose that alpha-defenzins maybe considered to be one of the risk-factors of cardiac ischemic disease.

ecto-ATPზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი

ნ. კვიციანიძე, ს. ძნელიძე, მ. ჯავახიშვილი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

შესწავლილ იქნა ecto-ATPზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი. დადგინდა, რომ ecto-ATP-აზა მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის სუბსტრატს წარმოადგენს ATP. აღმოჩნდა, რომ ორვალენტური კათიონები (როგორცაა Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}) და HCO_3^- ანიონი ააქტივებენ ecto-ATPზას სისტემას, ხოლო ნეიროტრანსმიტერებს (როგორცაა ნორადრენალინი, სეროტონინი და დოფამინი) და ციტოზოლურ სინაფტოსომურ ფაქტორს არ აქვთ გავლენა ფერმენტულ სისტემაზე. შეიქმნა ecto-ATPზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის „მინიმალური მოდელის“ ამსახველი კინეტიკური სქემა.

საკვანძო სიტყვები: ecto-ATPზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი, სუბსტრატი, მოდიფიკატორი, აქტივატორი, კინეტიკური სქემა

ცენტრალური და პერიფერიული სინაფსების უმეტესობაში ATP, სხვა კლასიკურ ნეიროტრანსმიტერებთან (როგორცაა აცეტილქოლინი, ნორადრენალინი და γ -ამინო-ერბოს მჟავა) ერთად, ჩართულია სწრაფ ნეიროტრანსმისიასა და კოტრანსმისიაში [3, 6]. ამიტომ, უაღრესად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმ ფერმენტული სისტემების შეწავლას, რომლებიც აწარმოებს უჯრედგარე ATP-ის დონის რეგულაციას.

ATPზა (EC3.6.1.3) წარმოადგენს ინტეგრალურ მემბრანულ ცილას, რომელიც აწარმოებს არაუჯრედული ATP-ის ჰიდროლიზს [10]. ATP-ის ADP-ად ჰიდროლიზის გამო, ATPზა წარმოადგენს პურინო-ფოსფატური სიგნალიზაციის ძირითად ინაქტივაციურ აგენტს [7]. ATPზა ჩართულია, აგრეთვე, უჯრედსა და ორგანიზმში მიმდინარე მთელ რიგ ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ პროცესში. ATPზა ნაკლებად შესწავლილი ფერმენტული სისტემაა, ამიტომ მნიშვნელოვანია მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმისა და რეგულაციის გზების დადგენა.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან

ცენტრიფუგირების მეთოდით დიფერენცირებული საქაროზას სიმკვრივის გრადიენტში მიღებული სინაფსური შემაერთებელი კომპლექსით მდიდარი ფრაქცია [1, 4, 11, 11]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [9], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – ჩვენს ლაბორატორიაში მოდიფიცირებული ვისკე-სუბაროუსა და კაზანოვ-მასლოვას მეთოდით [1, 2, 5].

ATP-ზე აქტიობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში. რადგან ARL67156 არის ATP-სას სპეციფიკური ინჰიბიტორი, ამიტომ ATP-ზე აქტიობა განისაზღვრება, როგორც ATP-ზე აქტიობის ARL 67156 მგრძობიარე ნაწილი.

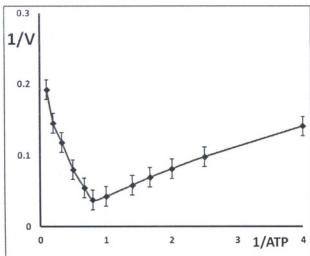
ATP-სას შესწავლისას გამოყენებულ იქნა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები [8]. კერძოდ, გამოყენებულ იქნა რთული კინეტიკური მრუდების გეომეტრიული ფორმის ანალიზის მეთოდი, რომელიც „მინიმალური მოდელის პრინციპთან“ ერთად ფერმენტული სისტემის პრინციპული კინეტიკური სქემის დადგენის საშუალებას იძლევა.

ცდები ექვემდებარებოდა მკაცრ სტატისტიკურ დამუშავებას. ორ სიდიდეს შორის განსხვავების სარწმუნობის შეფასებისთვის $p > 0.02$, ხოლო ერთნაირობის სარწმუნობის შეფასებისთვის $p < 0.1$. გამოიყენებოდა სტიუდენტის განაწილება.

შედეგები და მათი განხილვა

ATP-სას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის გაშიფვრისა და კინეტიკური სქემის შექმნისთვის აუცილებელია დადგინდეს ფერმენტული სისტემის სუბსტრატი, მოდიფიკატორების ტიპი და მათი ურთიერთქმედება, ოლიგომერული სისტემის ფუნქციური ერთეული და სხვ.

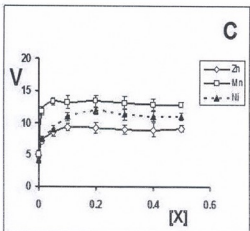
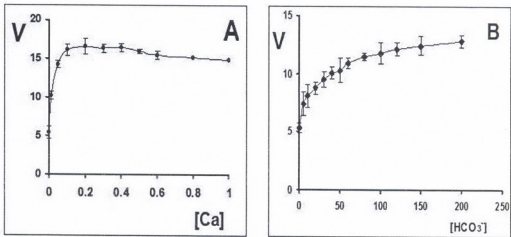
ATP-სას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის დადგენის მიზნით, შესწავლილ იქნა ATP-ზე აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციაზე. აღნიშნული დამოკიდებულება, ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში, წარმოდგენილია სურ. 1-ზე.



სურ. 1. ATP-ზე აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციაზე. [ATP] = 0.1mM-4mM

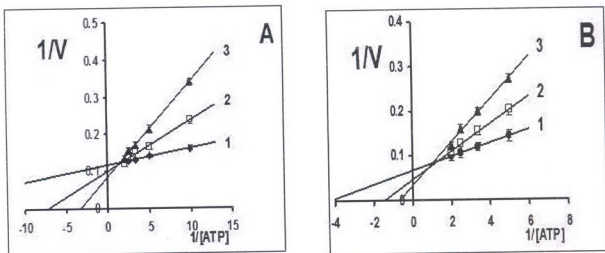
როგორც სურ. 1-დან ჩანს, დამოკიდებულება არასწორხაზოვანია. ATP-ის დაბალი კონცენტრაციებისას ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაციას, ხოლო ATP-ის მაღალი კონცენტრაციებისას – ინჰიბიციას. ამასთან, არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობებისას (ATP-ის დაბალი კონცენტრაციებისას) ფუნქციას გააჩნია ასიმპტოტა და აქვს მოტრიალების ერთი წერტილი. არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობისას ფუნქციის სწორხაზოვანება აუცილებელი და საკმარისი პირობაა იმის სათქმელად, რომ ATP წარმოადგენს სუბსტრატს ATP-ზე სისტემისთვის და მისი, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი არის ერთი. აღნიშნულ მრუდზე მოტრიალების წერტილის არსებობა კი მიუთითებს, რომ ATP-ზე მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა [8].

შესწავლილ იქნა ATP-ზე აქტიობაზე სხვადასხვა კათიონებისა და ანიონების გავლენა, რაც წარმოდგენილია სურ. 2-ზე. სურ. 2A-ზე წარმოდგენილია ATP-ზე აქტიობის დამოკიდებულება Ca^{2+} -ის კონცენტრაციაზე, სურ. 2B-ზე – HCO_3^- -ის კონცენტრაციაზე, ხოლო სურ. 2C-ზე ნაჩვენებია ATP-ზე აქტიობის დამოკიდებულება სხვადასხვა ორვალენტიან კათიონებზე, როგორცაა Zn^{2+} , Mn^{2+} და Ni^{2+} . აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული ორვალენტიანი კათიონები და HCO_3^- ანიონი ააქტივებს ATP-ზე სისტემას ($p > 0.02$).



სურ. 2. ecto-ATP-ზე აქტიობის დამოკიდებულება სხვადასხვა ორვალენტიანი კათიონისა (როგორცაა Ca^{2+} – სურ. 2A; Zn^{2+} , Mn^{2+} და Ni^{2+} – სურ. 2C) და HCO_3^- -ის (სურ. 2B) კონცენტრაციაზე, თავისუფალი ATP-ის მუდმივი კონცენტრაციის პირობებში: $[ATP] = \text{const} = 0.8 \text{ mM}$

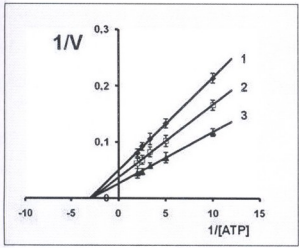
ATP-ის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის დადგენისთვის, როგორც უკვე აღინიშნა, აუცილებელია დადგინდეს ფერმენტული სისტემის მოდიფიკატორების ტიპი და მათი ურთიერთქმედება. ამ მიზნით შესწავლილ იქნა ATP-ის დაბალ კონცენტრაციებზე ATP-ის აქტიობის დამოკიდებულება ლიგანდების (როგორცაა Ca^{2+} , Mn^{2+} , HCO_3^-) სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციების დროს, რაც წარმოდგენილია სურათებზე 3 და 4. სურ. 3-ზე ნაჩვენებია ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში ATP-ის აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციებზე A – Ca^{2+} -ის ფიქსირებული სხვადასხვა კონცენტრაციების დროს და B – Mn^{2+} -ის ფიქსირებული სხვადასხვა კონცენტრაციების დროს. ATP-ის კონცენტრაციები ისე იყო შერჩეული, რომ ადგილი ჰქონდა სწორხაზოვან დამოკიდებულებას: $0.1 \text{ mM} \leq [\text{ATP}] \leq 0.5 \text{ mM}$.



სურ. 3. ecto-ATP-ის აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციაზე Ca^{2+} -ისა (A) და Mn^{2+} -ის (B) სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციის დროს. A: 1 – $[\text{Ca}^{2+}] = 0.2 \text{ mM}$, 2 – $[\text{Ca}^{2+}] = 0.7 \text{ mM}$, 3 – $[\text{Ca}^{2+}] = 2.0 \text{ mM}$. B: 1 – $[\text{Mn}^{2+}] = 0.005 \text{ nM}$, 2 – $[\text{Mn}^{2+}] = 0.05 \text{ nM}$, 3 – $[\text{Mn}^{2+}] = 0.5 \text{ nM}$.

სურ. 3-დან ნათლად ჩანს, რომ ორვალენტური კათიონების, როგორცაა Ca^{2+} (სურ. 3) და Mn^{2+} (სურ. 3), ფიქსირებული კონცენტრაციის გაზრდისას, წრფეების დახრა იზრდება, ხოლო ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის წერტილის კოორდინატები მცირდება და წრფეების ურთიერთკვეთის ხდება კოორდინატთა სისტემის I მეთოხედში. ეს მიუთითებს, რომ ATP-ის შემთხვევაში, ორვალენტური კათიონები (Ca^{2+} და Mn^{2+}) წარმოადგენს ორგანიზმის მოქმედების მოდიფიკატორებს [8]. კერძოდ, ATP-ის მაღალი კონცენტრაციებისას აღნიშნული ორვალენტური კათიონები ATP-ის სისტემას ააქტივებს, ხოლო ATP-ის დაბალი კონცენტრაციებისას – ინჰიბირებს.

სურ. 4-ზე ნაჩვენებია ორმაგშებრუნებულ კოორდინატებში ATP-ის აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციებზე HCO_3^- -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციების დროს.

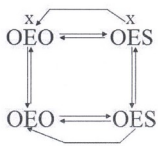


სურ. 4. ecto-ATP-ის აქტიობის დამოკიდებულება ATP-ის კონცენტრაციაზე HCO_3^- -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციის დროს. 1 – $[\text{HCO}_3^-] = 20 \text{ mM}$, 2 – $[\text{HCO}_3^-] = 50 \text{ mM}$, 3 – $[\text{HCO}_3^-] = 120 \text{ mM}$.

HCO_3^- -ის ფიქსირებული კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად, წრფეების დახრისა და ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის წერტილის კოორდინატის შემცირება და აღნიშნული წრფეების ურთიერთგადაკვეთა აბსცისათა ღერძზე (სურ. 4) მიუთითებს, რომ ATP-ის შემთხვევაში HCO_3^- სუბსტრატისთვის (ATP) წარმოადგენს აქტივატორს უცვლელი თვისობით [6].

უნდა აღინიშნოს, რომ ATP-ის სისტემასთან სუბსტრატისა და ორვალენტური კატიონების (Ca^{2+} , Mn^{2+}), ასევე ATP-ისა და HCO_3^- -ის დაკავშირება-გამოთავისუფლება ხდება რანდომული მექანიზმით.

წარმოდგენილი ექსპერიმენტული მასალის ანალიზის საფუძველზე შეიქმნა ATP-ის სისტემის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის „მინიმალური მოდელის“ ამსახველი კინეტიკური სქემა:



ATP-ის სისტემის რეგულატორული გზების დადგენის მიზნით, შესწავლილ იქნა ზოგიერთი ნეიროტრანსმიტერის (NT), როგორცაა ნორადრენალინი (NA), სეროტონინი (5-HT), დოფამინი (DA) და ციტოხლოური სინაფტოსომური ფაქტორის (SF) გავლენა ATP-ის აქტიობაზე.

აღმოჩნდა, რომ სარეაქციო არეში 5-200 μM აღნიშნული ნეიროტრანსმიტერების დამატება არ ცვლის ATP-ის აქტიობას. ფერმენტულ აქტიობაზე გავლენას არ ახდენს, აგრეთვე, სარეაქციო არეში არც მარტო სინაფტოსომური ფაქტორის და არც სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერებისა და სინაფტოსომური ფაქტორების ერთდროულად დამატება.

ნეიროტრანსმიტერებისა (NT) და ციტოზოლური სინაფტოსომური
ფაქტორის (SF) გავლენა ecto-ATPაზაზე

| საინკუბაციო არეში დამატებული ნივთიერება | კონცენტრაცია | ecto-ATPაზური აქტიობა $\mu\text{mol P}_i / \text{h mg P}$ |
|--|-------------------------------------|--|
| კონტროლი | – | 6.53 ± 0.21 |
| NA | 5-200 μM | 6.88 ± 0.23 |
| 5-HT | 5-200 μM | 6.54 ± 0.35 |
| DA | 5-200 μM | 6.42 ± 0.22 |
| SF | 15-92 $\mu\text{g/ml}$ | 6.77 ± 0.39 |
| SF/NT | 0.5 $\mu\text{g/ml}/100\mu\text{M}$ | 6.62 ± 0.28 |

ამრიგად, ATPაზა არის მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემა, რომლის სუბსტრატია ATP. ATPაზურ სისტემას ააქტივებს ორვალენტიანი კათიონები (როგორცაა Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}) და HCO_3^- ანიონი, ხოლო ნეიროტრანსმიტერებსა და ციტოზოლურ სინაფტოსომურ ფაქტორს არ აქვთ გავლენა ფერმენტულ სისტემაზე. შეიქმნა ATPაზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის „მინიმალური მოდელის“ ამსახველი კინეტიკური სქემა.

ლიტერატურა

1. სუბუჯრედული ფრაქციების მიღებისა და შესწავლის მეთოდთა (შემდგენლები: ნ. არუთინოვა, მ. ლელაძე). გამომც. ბიომედი, თბილისი, 2010.
2. *Казанова А., Маслова М. Ж.* Эвол. Биохим. Физиол., 1980, 16, 5, 81-87.
3. *Burnstock G.* Cotransmission. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004, 4, 47-52.
4. *De-Robertis E.* Stuctural components of the synaptic region. In: *Handbook of Neurochemistry*, 1969, 2, 365-380, Plenum Press, New York.
5. *Fiske G., Subbarow Y.* *J. Biol. Chem.*, 1925, 66, 375-400.
6. *Ghildyal P., Manchanda R.* *Auton. Neurosci.*, 2004, 115, 28-34.
7. *Hort A., Orlic T.A., Banjac T., Momic S., Petrovic, Dimajo M.* *Gen. Physiol. Biophys.*, 2006, 5, 91-105.
8. *Kometiani Z.* Kinetic analysis of the multi-sited enzyme systems. *Publ. House "Sakartvelos Matsne,"* Tbilisi, 2007.
9. *Lowry O.H., Rosenbrogh N.J.* *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265-275.
10. *Nagy A.* Enzymatic characteristics and possible role of synaptosomal ecto-ATPases from mammalian brain. In: *Cellular Biology of ecto-Enzymes*, 1986, 49-59.
11. *Whittaker W.P.* The synaptosomes. In: *Handbook of Neurochemistry* (Ed. by A.Lagtha), Plenum Press, New York, 1969, 2, 327-364.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЕСТО-АТРАЗЫ

Н. Квицинадзе, С. Дзнеладзе, М. Джсвахишвили

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В этой статье изучен молекулярный механизм действия ecto-АТРаза. Установлено, что ecto-АТРаза многоступенчатая ферментная система, субстратом которой является АТФ. Также оказалось, что двухвалентные катионы, такие как Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} и анионы HCO_3^- активируют данную ферментную систему, тогда как нейротрансмиттеры (норадреналин, серотонин, дофамин), а также фактор, обнаруженный в цитозоле синапсосом, не оказывают никакого влияния на ecto-АТРаза.

Была создана кинетическая схема, отображающая молекулярный механизм действия этой ферментной системы, которая является "минимальной моделью".

MOLECULAR MECHANISM OF ECTO-ATPase ACTIVITY

N. Kvitsinadse, S. Dzneladze, M. Javakhishvili

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

SUMMARY

Molecular mechanism of the ecto-ATPase was studied. It has been established that ecto-ATPase is multisited enzyme system, ATP is the substrate of this enzyme. Bivalent cations (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}) and HCO_3^- anion activate ecto-ATPase system while neurotransmitters (noradrenalin, serotonin, dophamin) and cytosolar synaptosomal factor have no effect on enzyme system. Kinetic scheme of ecto-ATPase reflecting molecular mechanism minimal model of the enzyme system was established.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САЗАНА – *CYPRINUS CARPIO* (LINNAEUS, 1758) НАХЧЫВАНСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА

Т. Мамедов, А. Ахундов*

Открытое Акционерное общество рыбного хозяйства Нахчыванской АР;
* Нахчыванский государственный университет, Азербайджан

В результате сооружения совместного азербайджанско-иранского гидроузла “Араз” произошли закономерные изменения экологических условий в Нахчыванском водохранилище. Заращение высшей водной растительностью мелководий благоприятствовало расширению ареала и росту численности сазана в данном водоеме. По материалам 2006-2011 гг. приведены данные по распределению, численности и плодовитости этого вида. Проанализированы его рост, питание, упитанность и стадии развития половых продуктов.

Ключевые слова: Нахчыванское водохранилище, ихтиофауна, распределение, размножение, питание

Сазан – *Cyprinus carpio* (Linnaeus, 1758) широко распространенная, полупроходная рыба. В пределах Азербайджанской республики распространен по всему побережью Каспия от Яламы до Астары. В наибольших количествах встречается в предустьевом пространстве Куры, Кызылагачском заливе, р. Кумбашинке, а также в придаточных водоемах р. Куры. Многочисленен в Пехлевинском, Астрабадском, Гасанкулийском заливах и Мингечаурском, Шемкирском, Варваринском, Джейранбанатском водохранилищах, где образует местные популяции.

Кроме Каспийского бассейна сазан встречается в бассейне р. Амура и в Китае. В результате акклиматизационных мероприятий сазан и его одомашненные формы расселены почти по всему земному шару в умеренных и низменных широтах [6].

В пределы ареала данного вида входит и Нахчыванское водохранилище, наиболее крупный искусственный водоем в долине р. Араз, которое находится на территориях Нахчыванской Автономной Республики Азербайджана и Исламской Республики Иран. Это водохранилище образовалось в результате перекрытия р. Араз плотиной азербайджанско-иранского гидроузла и заполнено в 1972 г.

Площадь водохранилища – 14500 га, объем – 1.35 км³, средняя глубина – 9,31 м, длина – 40,5 км, средняя ширина – 7 км. Максимальный уровень воды в водохранилище наблюдается в июне, минимальный – в сентябре. Колебания уровня достигают 13,3 м.

Материалом для работы послужили особи сазана, выловленные на 18 биологических станциях, входящих в состав Азербайджанской части акватории Нахчыванского водохранилища. В статье использованы фактические материалы за 2006-2011 г.г. Всего за этот период изучены 1674 экз. рыб по общепринятой в ихтиологии методике [8].

Возраст определяли по чешуям 1238 экз. рыб, выловленных, главным образом, весной 2008-2011 г.г. Плодовитость и стадии развития половых продуктов изучали по методике Л.Е.Анохиной [1]. Коэффициент зрелости и относительную плодовитость рыбы вычисляли по отношению массы гонад к общей массе тела. При статистической обработке материала использована методика, предложенная Н.А.Плохинским [7].

Одновременно со сбором ихтиологического материала отбирали пробы зоопланктона и зообентоса, а также вели фоновые наблюдения среды (характер дна, температура воды, уровень, прозрачность и др.). При анализе питания привлечены материалы других авторов [3].

Латинские и русские названия рыб указаны с учетом последних таксономических сводок [4, 9].

Данных литературы по биологии сазана до зарегулирования стока р. Араз нет, и это исключает возможность проведения ряда сравнительных анализов. Сведения об экологической характеристике сазана водоемов Азербайджана встречаются в некоторых научных источниках по Аграханскому и Кызылагачскому заливам Каспийского моря [5], Шемкирскому [2] и Мингечаурскому водохранилищам [10]. Заселение сазаном Нахчыванского водохранилища началось в 1974 году после его формирования.

В течение 1975-1980 г.г. численность сазана в водоеме была невелика. В 1985-1995 г.г. мелководные участки верхней, средней и нижней частей водохранилища интенсивно зарастали макрофитами, благодаря чему за последние 10 лет произошел подъем численности сазана, что привело к значительному увеличению его доли промысловых уловах.

Так, если за 1975-1980 г.г. рыб этого вида в Нахчыванском водохранилище добывалось в среднем 50-100 ц, то в 1981-2011 г.г. его вылов достиг, по данным Нахчыванского рыбного хозяйства, 208536 ц. Для сравнения отметим, что уловы карася (*Carassius auratus gibelio* (Bloch)) за эти годы составляли, по тем же данным 32091 ц, леща (*Abramis brama orientalis* Berg) – 6590 цб сома (*Silurus glanis* Linne) – 9684 ц и судака (*Sander lucioperca* (Linne)) – 3408 ц. Таким образом, вылов сазана и других промысловых рыб – карася, леща, сома и судака, традиционно одних из основных промысловых видов рыб Нахчыванского водохранилища, достиг несоизмеримых друг с другом величин.

В связи с этим могут представить интерес материалы, освещающие структуру популяции, линейный и весовой рост, упитанность, плодовитость, питание сазана в условиях данного искусственно созданного водоема.

Сазан в водохранилище встречается повсеместно, особенно многочисленен в участках, богатых растительностью и илистым грунтом. Весенне-летний улов представлен особями SL 14,4-71,0 см, W 80-8476 г. в возрасте от 2 до 9 лет. K_f в среднем составляет 2.47 (у годовиков – 2,23, у двухлеток – 2,32).

Таблица 1

**Размерно-весовая характеристика и упитанность сазана
Нахчыванского водохранилища**

| Длина (SL), см | | Масса (W), г | | Упитанность по Фултону | |
|----------------|-----------|----------------|------------|------------------------|-----------|
| М ± м | Мин-Макс. | М ± м | Мин-Макс. | М ± м | Мин-Макс. |
| 14.35 ± 0.25 | 10-17 | 79.6 ± 3.2 | 22-150 | 2.47 ± 0.01 | 2.03-3.14 |
| 22.22 ± 0.26 | 16-30 | 304.9 ± 17.0 | 105-805 | 2.42 ± 0.03 | 2.07-3.33 |
| 35.31 ± 0.40 | 28-40 | 1055.4 ± 36.1 | 495-1800 | 2.25 ± 0.05 | 1.1-3.8 |
| 46.6 ± 0.46 | 37-51 | 2369.5 ± 75.1 | 1505-4000 | 2.31 ± 0.04 | 1.92-3.01 |
| 54.52 ± 0.18 | 48-57 | 3721.0 ± 46.4 | 2550-5000 | 2.29 ± 0.03 | 1.76-2.88 |
| 57.64 ± 0.19 | 52-62 | 4425.4 ± 54.2 | 3500-6800 | 2.25 ± 0.03 | 1.85-3.00 |
| 60.91 ± 0.12 | 58-65 | 5064.2 ± 53.3 | 4000-7500 | 2.23 ± 0.02 | 1.77-2.92 |
| 65.35 ± 0.16 | 63-70 | 6384.3 ± 134.6 | 4600-9950 | 2.29 ± 0.03 | 1.87-2.82 |
| 71.03 ± 0.38 | 68-75 | 8475.7 ± 515.2 | 6250-11050 | 2.43 ± 0.05 | 1.94-2.89 |
| 47.51 ± 0.26 | 10-75 | 3542.2 ± 103.9 | 22-11050 | 2.32 ± 0.03 | 1.31-3.33 |
| 22.6 ± 0.24 | 20.1-25 | 306.2 ± 0.44 | 280-425 | 2.51 ± 0.04 | 1.84-2.94 |
| 27.4 ± 0.07 | 25.1-30 | 536.1 ± 0.61 | 325-780 | 2.61 ± 0.05 | 1.94-2.88 |
| 31.8 ± 0.15 | 30.1-35 | 846.1 ± 1.39 | 650-1020 | 2.45 ± 0.04 | 1.95-3.02 |
| 38.6 ± 0.22 | 35.1-40 | 1657.1 ± 3.01 | 1500-2100 | 2.84 ± 0.18 | 2.33-3.40 |
| 42.7 ± 0.19 | 40.1-45 | 2008.0 ± 2.27 | 1600-2450 | 2.54 ± 0.09 | 2.18-3.19 |
| 47.5 ± 0.15 | 45.1-50 | 2665.2 ± 1.48 | 2200-3100 | 2.58 ± 0.07 | 2.06-2.99 |
| 52.5 ± 0.11 | 50.1-55 | 3546.2 ± 1.57 | 3100-4455 | 2.34 ± 0.08 | 2.08-2.63 |
| 56.1 ± 0.46 | 55.1-60 | 4287.5 ± 4.12 | 3800-4800 | 2.43 ± 0.08 | 2.28-2.63 |
| 62.5 ± 0.31 | 60.1-65 | 6100.0 ± 1.05 | 5650-6800 | 2.49 ± 0.10 | 2.31-3.07 |
| 42.4 ± 0.21 | 20.1-65 | 2439 ± 1.77 | 280-6800 | 2.53 ± 0.08 | 1.84-3.40 |

По данным Нахчыванского рыбного хозяйства, в промысловых уловах попадались крупные особи сазана массой (W) 22 кг (05.04.1990), 23 кг (18, 12, 2000), 24,3 кг (05.02.2001), 28 кг (15.04.2005) и 20 кг (28.04.2010), длиной (SL), соответственно 61.5; 98; 62; 105 и 104 см.

Половая зрелость наступает в 3-годовалом возрасте при SL 28 см, W 495 г; большая часть особей впервые созревают в 4-годовалом возрасте. В нерестовой части преобладают самцы (1.1:1), которых больше среди 3-4 летних рыб. В марте-апреле у большей части особей половые железы находятся на IV стадии зрелости. Коэффициент зрелости самок перед нерестом составляет 8.0-18.5%, в конце мая, после вымета первой порции икры снижается до 3.5-10.6%. Нерест происходит в период со второй половины

апреля до конца июня; его пик – с 22 мая по 5 июня при температуре воды 22-24°C. ИАП у самок SL 40-50 см составляет 83 тыс., SL 70-80 см – 894 тыс. икринок.

Линейный и весовой рост сазана интенсивный. Наибольшие приросты длины отмечены на первых двух годах жизни, массы – на третьем (таблица 1).

Пищевой спектр включает 12 компонентов растительного и животного происхождения; личинки сазана переходят на внешнее питание при достижении длины 6.5 мм. В мае-июне они питаются, в основном, зоопланктоном (94-99% массы пищевого комка), помимо этого потребляют диатомовые водоросли, обрывки нитчаток; с увеличением размеров (TL 13-45 мм) доля зоопланктона уменьшается от 100 до 10%. С июля к августу отмечено возрастание роли детрита в питании молоди. С возрастом увеличивается роль растительных остатков. В пищевом комке они составляют 16%, у рыб старшего возраста – 35%. В питании всех возрастных групп среди организмов животного происхождения по массе и частоте встречаемости доминируют личинки хирономид (соответственно, 18.7 и 92.3%), второе место занимают копеподы (65.0 и 85.6%), третьи – клadoцеры (3.5 и 69.2%); растительность по массе составляет 21.6%, по частоте встречаемости – 64.6%. Индекс накопления кишечника у молоди достигает 880.2%, у взрослых – 258.3%.

Уловы и удельный вес сазана в общей добыче рыбы значительны. В отдельные годы он составляет основу улова (90%). Наибольшие уловы отмечаются в весенние (март-апрель) и осенние (сентябрь-октябрь) месяцы.

В 1985-2011 г.г. уловы колебались от 2.8 (2001 г.) до 252.9 т (1988 г.). На состояние запасов этого вида значительное влияние оказывает периодически наблюдаемое цветение воды в летние месяцы, приводящее к массовой гибели. В частности, в период с 07.07 по 15. 10 в 1986 году погибло около 200 т сазана.

Для борьбы с зарастанием водохранилища высшей водной растительностью целесообразно периодически заселять его годовиками белого амура, а с цветением - годовиками толстолобика из расчета 150-200 особей на гектар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина Л.Е. Закономерности изучения плодовитости рыб. Москва: Наука. 1969, с. 295.
2. Багирова Ш.М. Биология водохранилища Шамкир. Раздел – Ихтиология, Баку, Типография Азер. Мед. 1997, 177-185.
3. Байрамов А.В. Зообентос водохранилища Нахчеван. Автореф. канд. дисс., Баку, 2007, 22.
4. Богущая Н.Г., Насека А.М. Каталог бесчелюстных рыб пресных и солоноватых вод России с номенклатурными и таксономическими замечаниями. М.: Т-во науч. изданий, КМК, 2004, с. 389.
5. Кулиев З.М. Карповые и Окуневые рыбы Южного и Среднего Каспия. Баку: Араз, 2002, с. 246.
6. Никольский Г.В. Частная ихтиология. Москва: Высшая школа, 1971, с. 471.
7. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. Москва: МГУ, 1978, с. 265.
8. Правдин И.Ф. Руководство по изучению рыб. Москва: Пищевая промышленность, 1966, с. 376.
9. Решетников Ю.С. (ред.). Атлас пресноводных рыб России. 2002, т. 2, Москва: Наука, с. 379 и с. 253.
10. Саид-Рзаев М.М. Промышленные рыбы Мингечаурского водохранилища. Баку, изд-во Элм, 2007, 242.

ნახიჩევანის წყალსაცავში გავრცელებული საზანის (CYPRINUS CARPIO) ბიოლოგიური და ეკოლოგიური თვისებებთან

ტ. მამედოვი, ა. ახუნდოვი*

ნახიჩევანის ავტონომიური რესპუბლიკის თევზის მეურნეობის ღია სააქციო საზოგადოება; * ნახიჩევანის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, აზერბაიჯანი

რეზიუმე

აზერბაიჯანის და ირანის ერთობლივი ჰიდროკვანძის მშენებლობის შემდეგ ნახიჩევანის წყალსაცავში მოხდა ეკოლოგიური პირობების შესაბამისი ცვლილებები. 2006-2011 წლების მონაცემების მიხედვით, სტატიაში განხილულია მასალები ევროპული ჯიშის კობრის გავრცელების, მისი რაოდენობის და მასზე თევზაობის თავისებურებების შესახებ აღნიშნულ წყალსაცავში. გაანალიზებულია მისი ზრდის, კვების, მასის მატების და სქესობრივი მომწიფების სტადიები.

BIOLOGICAL AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE EUROPEAN CARP – *CYPRINUS CARPIO* (LINNAEUS, 1758) IN NAKHICHEVAN RESERVOIR

T. Mamedov, A. Akhundov

Open Joint Stock Company Fisheries of Nakhchivan AR; Nakhchivan State University, Azerbaijan

SUMMARY

The article presents data on the distribution, abundance and fishing of European carp in Nakhichevan reservoir. Its growth, fatness, the timing of puberty and fertility have been analyzed, as well as the change in the range of environmental conditions in the different parts of the reservoir, the formation of intensely overgrown vegetation, shallows favored the expansion of the range, growth and abundance of carp in the pond.

მანგანუმისმიერი ტოქსიკური ენცეფალოპათიის ქსპერიმენტული მოდელი

ნ. პაპუაშვილი^{1,3}, თ. ჯორბენაძე², თ. ბაგაშვილი²,
გ. ანდრონიკაშვილი¹, ს. ჭიბაშვილი¹, თ. გურაშვილი¹,
ქ. გოგეშვილი¹, ვ. კვერნაძე¹, მ. თეუჯავა¹, ნ. ახოზაძე¹

¹ სსიპ ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ექსპერიმენტული ნევროლოგიის ლაბორატორია, თბილისი; ² ი. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პათოლოგიის დეპარტამენტი; ³ სამედიცინო ცენტრი ურანტი, თბილისი

ადამიანებში ეფედრონული ტოქსიკომანიისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებთან დაახლოებული მანგანუმისმიერი ტოქსიკური ენცეფალოპათიის ვალიდური ზოომოდელის შექმნის მიზნით, ექსპერიმენტები ტარდებოდა თეთრ ვირთაგვებზე კალიუმის პერმანგანატის ხსნარის კულის ვენაში შეყვანით. ცხოველური მოდელის ადეკვატურობის დამადასტურებელ კლინიკურ სურათს წარმოადგენდა ცხოველებში ფიზიოლოგიური ნორმიდან ქვევითი და ნევროლოგიური გადახრები. კერძოდ, აღინიშნა ცხოველთა მოძრაობის შენელება/გაღარიბება (ოლიგო, ბრადიკინეზია), რეაგირების სისწრაფის დაქვეითება, პიპო- და აფონია, პოსტურული რეფლექსებისა და კოორდინაციის დარღვევა. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კალიუმის პერმანგანატის ინიექციების სიხშირის გაზრდის ფონზე ადამიანებში აღწერილი “მანგანუმისმიერი სიფიჯის” (“Locura Manganica”) მსგავსი მოვლენების აღმოცენება. ქვევითი ცვლილებები კორელირება თავის ტვინის პისტოპათოლოგიურ ცვლილებებთან. კერძოდ, მიკროსკოპული გამოკვლევით დიდი ტვინის ნახევარსფეროებისა და ნათხემის ქერქში აღინიშნა უსწორო კიდებიანი სიცარიელებები (“მიკროცისტები”), რომელთა ირგვლივ ქსოვილთა სტრუქტურა წაშლილი იყო. ქერქის ზოგიერთ უბანში შეინიშნებოდა უჯრედთა გამრავლება, კარგად გამოხატული პერიცელულური შეშუპება, ზომიერად გამოხატული გლიოზი.

საკვანძო სიტყვები: მანგანუმი, ენცეფალოპათია, მოდელი, Locura Manganica, თეთრი ვირთაგვა, ეფედრონი

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ მანგანუმი (Mn), რომელიც აუცილებელია ადამიანისა თუ სხვა ცოცხალი არსებების ცხოველმყოფელობისთვის, ამავდროულად შედის მრავალი ნეიროტოქსიკური ნივთიერების შემადგენ-

ლობაში [14]. მანგანუმი მონაწილეობს და შეუცვლელია სხვადასხვა, სრულიად განსხვავებულ მეტაბოლურ ფუნქციებში. განსაკუთრებით დიდი და მნიშვნელოვანია მისი გავლენა განვითარებადი ორგანიზმის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე [1]. როგორც ნებისმიერი ქიმიური ნაერთის მიმართებაში, მანგანუმის სასარგებლო თვისებები და ტოქსიკურობა განისაზღვრება მისი დოზის სიდიდით. მაგნე შეიძლება იყოს როგორც მისი ზედმეტი/ექსცესიური რაოდენობა, ასევე მისი დეფიციტი – სიმცირე. განვმარტავთ: Mn-ის, როგორც შეუცვლელი/აუცილებელი ელემენტის ტოქსიკურობის რისკის შეფასება მოითხოვს, რათა ყოველმხრივ შესწავლილ და შეფასებულ იქნას ბალანსი მის აუცილებლობასა და ტოქსიკურობას შორის. კერძოდ, Mn-ის ყოველდღიური მოხმარების ზღვრული სიდიდე, როდესაც მისი მიღება ისეთ მცირე დოზებში ხდება, რასაც შეუძლია გამოიწვიოს კვებითი დეფიციტი და Mn-ის მეორე ზღვრული რაოდენობა, რომელიც იმდენად მაღალია, რომ აღნიშნული რაოდენობით მისი მოხვედრა მომწამვლელი (ტოქსიკური) შეიძლება აღმოჩნდეს ორგანიზმისთვის. Mn-ის რაოდენობის ამ ორ ზღვრულ მნიშვნელობას შორის არის მისი ყოველდღიური მოხმარების ფარგლები, რომელიც აუცილებელია ორგანიზმის ჯანმრთელობისთვის და მისი ყველა სისტემის ნორმალური ფუნქციობის უზრუნველსაყოფად. აქვე მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ Mn-ის, როგორც ინიციალური/აუცილებელი მიკროელემენტის რაოდენობა ექვემდებარება პომეოსტაზური კონტროლის მექანიზმებს, რაც არ არის გამორიცხული გულისხმობდეს არა მარტო აბსორბციასა და ექსკრეციას, არამედ მისი ქსოვილებში რეგენციის ანუ დაგროვების რეგულაციას. ამდენად, მანგანუმით მოწამვლის რისკის შეფასებისას – უხიფათო ექსპოზიციის დონის დადგენისას განსაკუთრებით აუცილებელია გაეთვალისწინოთ ქსოვილებში Mn-ის დონის რეგულაციის უნარი.

სამედიცინო ლიტერატურაში მანგანუმის ტოქსიკურობა თავდაპირველად აღწერილ იქნა ჯონ კუპერის მიერ 1837 წელს გამოქვეყნებულ ნაშრომში [5], რომელშიც საფრანგეთში მანგანუმის მადნის დამფქველ საწარმოში მომუშავე ხუთი მუშის გამოკვლევისას მან აღწერა პარკინსონის დაავადების მსგავსი სურათი – კუნთების სისუსტე, კიდურების ტრემორი, ჩურჩულით საუბარი, გაზრდილი ნერწყვედენა და მოხრილი პოზა. სიმპტომთა ამ ერთობას მან უწოდა “მანგანუმის დამფქველთა დაავადება”, რომელიც მოგვიანებით აღიარებულ იქნა, როგორც “მანგანიზმი” ანუ მანგანუმით ქრონიკული ინტოქსიკაცია, პროფესიული, მძიმე ნეიროდეგენერაციული დაავადება, რომელიც უვითარდება მანგანუმის მაღალი კონცენტრაციის შემცველი ჰაერის ქრონიკულად წლების განმავლობაში შესუნთქვისას მანგანუმის გადამამუშავებელი თუ მომპოვებელი საწარმოების (მაღარო, კარიერი) პერსონალს [12]. თავის კვლევებში დღემდე “მანგანუმით გამოწვეულ (ინდუცირებულ) პარკინსონიზმად” მოიხსენებს ბევრი ექსპერტი მანგანუმისმიერი ნეიროტოქსიკურობის კლინიკურად მანიფესტირებულ სინდრომს [11]. მანგანუმით მოწამვლის მსგავსი სურათი ხშირია ელექტროშემდუღებლებშიც, რომლებიც ექსცესიური რაოდენობით სუნთქავენ გამდნარი მეტალისა და შედუღების ელექტროდის Mn-ის შემცველ

ორთქლს [13]. მანგანიზმის, როგორც პროფესიული დაავადების განვითარების რისკი მაღალია ფოლადის, ფეროშენდნობების, მშრალი ბატარეების, საღებავებისა თუ მათეთრებლების და ბენზინის წარმოებაში მომუშავე პერსონალის შემთხვევაში. პროფესიული პათოლოგიისას თუ ყოფით გარემოში მანგანუმი სხვადასხვა გზებით შეიძლება მოხვდეს ორგანიზმში. კერძოდ, კანიდან, ორალური/ინჟექციისა (კონტამინირებული საკვები, სასმელი წყალი), და მანგანუმით დაბინძირებული ჰაერის ინჰალაციით [12], თუ ორთქლის შესუნთქვით [13, 14]. გამოითქვა მოსაზრება Mn-ის ნაერთების პირდაპირი ოლფაქტორული ტრანსპორტის გზით თავის ტვინში უმოკლესი გზით მოხვედრის შესაძლებლობაზეც [7].

რაც შეეხება Mn-ის ტოქსიკური ნაერთების ორგანიზმში მოხვედრის ინტრავენურ (ი/ვ) გზას, ეს შესაძლებლობა პრაქტიკულად არ განიხილებოდა სპეციალისტების მიერ გასული საუკუნის 90-იანი წლებამდე, ვიდრე ყოფილ საბჭოთა რესპუბლიკებში ტოქსიკომანებში ფართო გავრცელება არ ჰქონდა სუროგატული ნარკოტიკის და ცენტრალური ნერვული სისტემის სტიმულატორის მეთკათინონის (ჟარგონული სახელით “ჯეფი”) ინტრავენურმა მოხმარებამ [6, 9]. საქმე იმაშია, რომ მეთკათინონის მაღალტოქსიკური საინიექციო ხსნარი მზადდება ნერვულ სისტემაზე ფსიქომასტიმულირებელი ეფექტის მქონე ეფედრინის, მისი შემცველი პრეპარატებისა და ფსევდოეფედრინის კალიუმის პერმანგანატით სინთეზური ოქსიდაციით ნაერთი 2-Methylamino-1-Phenylpropan-1-one, ანუ ეფედრინის მისაღებად [15]. ეფედრინის შეიცავს გაციების საწინააღმდეგო ბევრი საშუალება. მაგალითად, სოლუტანი, ხოლო ეფედრინის მსგავსი ზემოქმედების მექანიზმების მქონე პრეპარატს – ფენილპროპანოლამინს შეიცავს სამკურნალწამლო საშუალებები – კოლდაქტი და ეფექტი. ნარკომანიის ეფედრონული ტიპი პრაქტიკულად მხოლოდ ყოფილი საბჭოთა კავშირის ტერიტორიაზე გავრცელებულია [6, 9] და განსაკუთრებით ბევრი ახალგაზრდა ჩაითრია საქართველოში, სადაც ნარკოტიკულ საშუალებებზე მკაცრი კონტროლის/აკრძალვის დაწესების შემდეგ ოპიატებზე დამოკიდებულ და ინტრავენურად მომხმარებელ პირთა (ნარკომანთა) დიდი ნაწილი, რომლებიც ვერ მოხვდნენ მეტადონისა თუ სხვა, მაგალითად, სუბქსონის ჩანაცვლებით პროგრამებში, მასიურად გადაერთო ცენტრალური ნერვული სისტემის კუსტარული სტიმულატორების – მათ შორის მეთკათინონის, იგივე ეგრეთწოდებული “ჯეფის” ინტრავენურ დამზადება/მომხმარებაზე. პრობლემამ მცირე ხანში კატასტროფული მასშტაბი მიიღო ჩვენს ქვეყანაში, რაც, ერთი მხრივ, განპირობებული იყო “ჯეფის” ინტრავენურად მომხმარებელ პირთა სწრაფი ინვალიდისაციით და, მეორე მხრივ, მის დასამზადებლად აუცილებელი კომპონენტების სააფთიაქო ქსელში რეცეპტის გარეშე დაბალ ფასში ყოველგვარი სირთულეების გარეშე იოლად შექმნის შესაძლებლობით. მანგანუმის შემცველი ნაერთების ინტრავენური შეყვანის გზით განვითარებული ტოქსიკური ენცეფალოპათიის ექსპერიმენტულ ცხოველებში მოდელირების უკიდურესად დიდ მნიშვნელობას განაპირობებს მრავალი ფაქტორი. მათ შორის ის, რომ ახალგაზრდა ჯანმრთელი მოსახლეობის მნიშვნელოვანი ნაწილის ინვალიდისაციის

ფონზე ჯერ კიდევ დაუდგენელი რჩება ეფედრონული ენცეფალოპათიის პათოგენეზური მექანიზმები, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს მიზანმიმართული მკურნალობის მეთოდების შემუშავებას. ამას გარდა, კლინიკური კვლევებით დადგენილია, რომ მეთკათინონის მიღების სრული შეწყვეტის შემდეგაც კი რემისიის მიღწევა გაძნელებულია, მდგომარეობა აგრძელებს გაუარესებას, ადგილი აქვს ავადმყოფთა ინვალიდიზაციის პროგრესირებას.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლისენცეფალურ ცხოველებში, მღრღნელებში, კერძოდ, თეთრ ვირთაგვებში კალიუმის პერმანგანატის შემცველი წყალხსნარების ინტრავენური შეყვანის გზით ტოქსიკური მანგანუმისმიერი ენცეფალოპათიის შესაძლებლობისამებრ სრულფასოვანი ქრონიკული მოდელის შექმნა, რომელიც მაქსიმალურად იქნებოდა დაახლოებული ადამიანებში ეფედრონული ტოქსიკომანიისას ნაწახ ცვლილებებთან. შევეცადეთ დაგვედგინა მანგანუმისადმი ექსპოზიციის ზღვრული სიდიდე და იმ მდგომარეობასთან მიახლოების ბიომარკერები, რის შემდეგ თავიდან ასიმპტომური მიმდინარეობის ფონზე გამოვლენას იწყებს ფიზიოლოგიური ნორმიდან პირველი ქცევითი და ნევროლოგიური გადახრები.

მასალა და მეთოდები

კვლევა ტარდებოდა ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში ლისენცეფალურ ცხოველებზე ორივე სქესის ზრდასრულ თეთრ ვირთაგვებზე, რომელთა სხეულის წონა ვარირებდა 250 მგ-დან 350 მგ-ის ფარგლებში (მხოლოდ ერთი ვირთაგვის წონა სხვებისგან გამორჩეულად დიდი იყო – 440 მგ). როგორც საკვლევი (I), ასევე საკონტროლო (II) ჯგუფებისთვის შერჩეულ იქნა ათ-ათი მსგავსი არააგრესიული ქცევის ვირთაგვა. I საკვლევი ჯგუფის ცხოველებში მანგანუმის შემცველი ხსნარების მრავალჯერადი შეყვანის მიზნით, ექსპერიმენტის მოსამზადებელ ეტაპზე კულის ვენაში იღვმებოდა მცირე დიამეტრის სტანდარტული რბილი კათეტერი, რომელსაც ვაფიქსირებდით კულზე ლეიკოპლასტიკის სპეციალური დამცავი ნახვევით ისე, რომ ცხოველს არ ჰქონოდა შესაძლებლობა მოეძრო კათეტერი, რის შემდეგაც კათეტერი განმეორებით მოწმდებოდა გამტარუნარიანობაზე. სპეციალური დიზაინით პლიეთილენის გამჭვირვალე ბოთლების გადანატრებიდან შეიქმნა თეთრი ვირთაგვას საიმობილიზაციო კამერა მის უკანა კედელში წინასწარ დატანებული კულის გამოსაყოფი ხვრელით. საიმობილიზაციო კამერა იყო ძალზე ეფექტური საშუალება ვირთაგვას სხეულის უმოძროდ დასაფიქსირებლად ინტრავენური კათეტერის კულის ვენაში ჩადგმის მომენტში და კალიუმის პერმანგანატის ხსნარის ინტრავენურად შეყვანის დროს. უფრო მეტიც, რიგ ექსპერიმენტებში კამერამ მოგვცა იმის საშუალებაც კი, რომ ინტრავენური კათეტერის შემთხვევით ამოვარდნის შემდეგ გაგვეგრძელებინა ექსპერიმენტი და განმეორებადი ინექციების სერიის სახით კათეტერის გარეშეც უშუალოდ შპრიციდან მიერთვი პროცედურით პირდაპირ შეგვეყვანა კალიუმის პერმანგანატის ხსნარი კულის ვენაში. საინექციო ხსნარის დამზადებისას კალიუმის პერმანგანატის კრისტალურ ფხვნილს ვხსნიდით

ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონურ ხსნარში (Sol. Natrium Chloratum 0.9%) იმ პროპორციით, რომ იოლად დაგვემზადებინა დოზა ერთჯერადი ინექციისთვის. გამოყენებული კალიუმის პერმანგანატის ერთჯერადი ინტრავენური დოზა კი ყველა შემთხვევაში შეესაბამებოდა თეთრი ვირთავკას სხეულის წონის ერთეულზე გადათვლით ამ პრეპარატის რაოდენობას, რომელიც საშუალოდ მოდიოდა მეთაკათინონის (ანუ “ჯეფის”, ან ეფედრონის) ერთი ინტრავენური ინექციისას ეფედრონული ნარკომაინს/ ტოქსიკომაინის სხეულის წონის 1 კგ-ზე.

ვცდილობდით, რომ კალიუმის პერმანგანატის ხსნარის ერთჯერადი საინექციო დოზა შეძლებისდაგვარად ცდის განმავლობაში უცვლელი ყოფილიყო. ცდის განმავლობაში იცვლებოდა მხოლოდ ინტრავენური შეყვანის ჯერადობა (ანუ რაოდენობა) და სიხშირე – ინექციათაშორისი დროის ინტერვალი. საკვლევე ჯგუფში, როგორც წესი, ექსპერიმენტს ვიწყებდით კალიუმის პერმანგანატის ინტრავენური შეყვანით 2 საათიანი ინტერვალებით არაუმეტეს ორი-სამი ინექციისა, რის შემდეგ ცხოველს ვაბრუნებდით საერთო ვოლიერში. ვაკვირდებოდით მის ქცევას და განმეორებითი ცდების დროს ეფექტის არარსებობის შემთხვევაში ვამცირებდით ინექციათაშორისი ინტერვალებს 2 საათიდან 1.5 ან 1 საათამდე და ვზრდიდით ინექციების რაოდენობას. ყველაზე მცირე ინექციათაშორისი ინტერვალები, რომელსაც ვიყენებდით, იყო 30 ან 40 წუთი. აღვნიშნავთ, რომ ეს მცირე ინექციათაშორისი ინტერვალები საკვებით რეალისტურია და სრულად შეესაბამებოდა დროის იმ მონაკვეთს, რომელიც სჭირდებოდა ეფედრონულ ტოქსიკომაინს ახალი, მომდევნო ინექციის მოსამზადებლად და გასაკეთებლად მაქსიმალური სიხშირით “ჯეფის” მოხმარებისას, როდესაც ის მთლიანად კარგავს კონტროლის შეგრძნებას მოხმარებული ნივთიერების რაოდენობაზე.

ყოველი ექსპერიმენტის დაწყების წინ I დ II ჯგუფის ცხოველებს ვაჩვენებდით საექსპერიმენტო გარემოს (ვირთავები თავსდებოდნენ გამჭვირვალე კედლების მქონე მართკუთხა ორგანული მინისგან დამზადებულ ორ კამერაში ისე, რომ ცხოველები ერთმანეთს ხედავდნენ). კუდის ვენაში კალიუმის პერმანგანატის ხსნარის ყოველი ინექციის შემდეგ ცხოველს ვაბრუნებდით საკვლევე კამერაში. მას ერთდროულად აკვირდებოდა რამდენიმე მკვლევარი, რომელთა შორის ფუნქციები მკაფიოდ იყო განაწილებული. საკვლევე კამერაში მოთავსებული ცხოველის ვიზუალური დაკვირვების დროს ციფრული კამერით ვიღებდით ფოტო სურათებს და ვაკეთებდით ვიდეო ჩანაწერს ქცევის თავისებურებებისა და ნევროლოგიური დარღვევების (გადაადგილების ატაქსიურობა, წონასწორობის დარღვევები და ა.შ.) დასაფიქსირებლად და შემდგომი ანალიზისთვის.

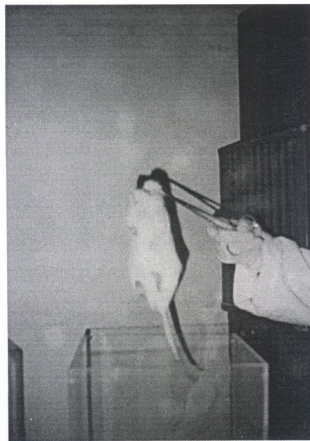
ექსპერიმენტების ბოლოს ღრმად ანესთეზირებული ცხოველის ეუთანაზიის შემდეგ ვიღებდით თავის ტვინს და მიმოხილვითი მიკრომორფოლოგიური გამოკვლევებისთვის მასალის ფიქსაცია ხდებოდა ფორმალინის 10%-იან ხსნარში. სათანადო დამუშავების შემდეგ იგი ყალიბდებოდა პარაფინში. როტაციულ მიკროტომზე მომზადებული ანათლები იღებებოდა პემატოქსილინითა და ეოზინით.

შედეგები და მათი განხილვა

ექსპერიმენტული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ კალიუმის პერმანგანატის იზოტონური წყალხსნარის ვენაში შეყვანის შემდეგ მანგანუმის ექსპოზიციის გარკვეული დონის მიღწევისას, I საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში გამოვლენას იწყებს ქცევითი და ნევროლოგიური დარღვევები ოლიგო- და ბრადიკინეზიის, უკანა კიდურებში მონო- და პარაპარეზის, პოსტურული არამდგრადობის, თუ ჰიპო- და აფონიის სახით. ერთი და იგივე სქემით რამდენიმე კვირის განმავლობაში კალიუმის პერმანგანატის ვენაში შეყვანისას იმდენად დიდია ექსპერიმენტული მონაცემების მსგავსება ტოქსიკომან ადამიანებში აღწერილ მანგანუმით ქრონიკული მოწამვლის სურათთან, რომ ეს განცვიფრებას იწვევს, კერძოდ, თუ ეფედრონული ნარკომანიისას აღწერილია მეტყველების დაზარდვება ჰიპო- და აფონიის სახით, გლოტიდური ხმის ამოსვლის შეფერხება-დაგვიანებით, ხმამაღლა დაძახების უნარობით [4, 6, 9].



სურ. 1ა. საკონტროლი ჯგუფის ცხოველი კისრით კამერიდან ამოყვანის მომენტში აქტიურად ცდილობს გაითავისუფლოს თავი და ხმამაღლა წრიპინებს



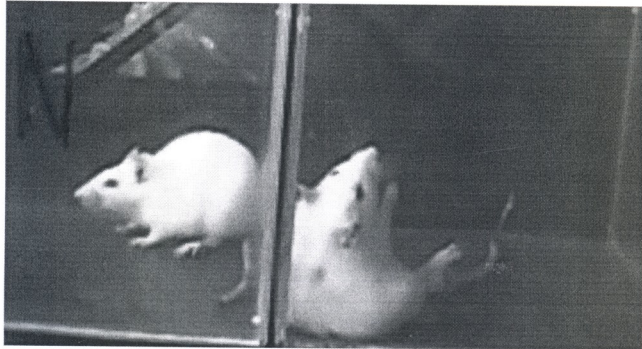
სურ. 1ბ. ცხოველი მანგანუმისმიერი ენცეფალოპათიით (ა) განსხვავებულად მორეაგირე კისრით აყვანაზე

ჩვენს ცდებში ვირთაგვებში კალიუმის პერმანგანატით ინტოქსიკაციისას არაერთგზის დაფიქსირებულ იქნა მტკივნეულ გაღიზიანებაზე (პწკენა,

ჩხვლეტა) წრიპინით რეაგირების სრული უუნარობა აფონიის გამო (ცხოველი აღებს პირს, მაგრამ ხმა არ ამოსდის) და შენელებული, დაყოვნებულ-დაქვეითებული მოტორული რეაქცია, სხეულისა და კიდურების დისტონიური პოზა (სურ. 1ბ), სრულიად განსხვავებული საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელი ცხოველის რეაქციის ტიპთან შედარებით (სურ. 1ა). იყო შემთხვევებიც, როდესაც დისტონიისა და პოსტურული რეფლექსების დარღვევის გამო, ორ თათზე წამოდგომის მცდელობისას საკვლევი ჯგუფის ცხოველები წონასწორობას ვერ იცავდნენ, სრულად ვერ იშლებოდნენ და გვერდზე ვარდებოდნენ სხეულის დისტონიური პოზით – რკალისებურად მოხრილი ხერხემლით (იხ. სურ. 2).



სურ. 2. რკალისებურად ხერხემალმოხრილი ვირთაგვა წონასწორობის გამოხატული დარღვევებით მარცხენა გვერდზე გადავარდნის მომენტში.



სურ. 3. ეფედრონულის მსგავსი რეტროპულსია და ძლიერი დისტონია ექსპერიმენტულ ცხოველში.

ფეფდრონულის მსგავსი რეტროპულსიისა და ძლიერი დისტონიის საილუსტრაციო კარგი მაგალითია სურ. 3-ზე ასახული შემთხვევა, როდესაც ცხოველი ორ ფეხზე წამოდგომის მცდელობისას უკან გადავარდა, მიყვრდნო ზურგით კამერის კედელს, რის შემდეგ ვერც ერთ გვერდზე ვერ გადატრიალდა და ვერაფრით ვერ გასწორდა (ვერ მიიღო მისთვის ჩვეული – ოთხ კიდურზე დაყრდნობილი სხეულის პოზა) – უსუსური, გაშეშებული კარგა ხანს იყო ამ მდგომარეობაში სრულიად უმოძრაოდ, წინა თათებმოხრილი და აწეული.

ჩვენი აზრით, მნიშვნელოვანია ექსპერიმენტული კვლევით დადგენილი ფაქტი, რომ მრღნელებში (თეთრი ვირთაგვები) შესაძლებელია მანგანუმით მოწამელის შედეგად ე.წ. “მანგანუმისმიერი სიგიჟის” (“Locura Manganica”) მსგავსი მდგომარეობის მოდელირება, როდესაც ცხოველი გაძლიერებული ლოკომოტორული აქტიურობის ფონზე გამოირჩევა გარეშე გამღიზიანებლებზე არაადეკვატურად გაძლიერებული ფსიქოტური რეაქციებითა და აგრესიული ქცევით, თანდართული ეგზოფთალმით (სურ. 4), რაც, თავის მხრივ, მეტყველებს სიმპათო-ადრენალური სისტემის გააქტიურებაზე. ამავედროულად, ცხოველი ცდილობდა ამომხტარიყო კამერიდან. როდესაც ცხოველი მარტო იყო კამერაში, ყველაზე ხშირად იხატებოდა გაღიზიანებითა (irritable) და შიშით (fear induced) გამოწვეული აგრესია [2]. მცირედ დაკაკუნებაზე კამერის კედელზე ვირთაგვა რეაგირებდა არათანაზომიერად ძლიერი შეკრთომით/შეხტომით. იქმნებოდა შთაბეჭდილება, თითქოს ცხოველი კარგავს შიშის შეგრძნებას – განრიდების რეაქციის ნაცვლად ცდილობდა დაედრღნა ხის წკირი, რომლითაც ეხებოდა ექსპერიმენტატორი.

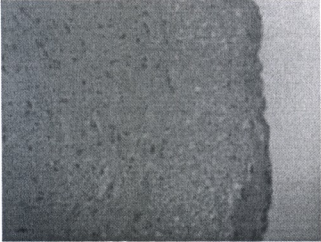


სურ. 4. თეთრი ვირთაგვა უკიდურესად აგზნებულ მდგომარეობაში. სიმპათო-ადრენალური სისტემის გააქტიურება, გამოხატული მკაფიო ეგზოფთალმით კალიუმის პერმანგანატის ი/ვ ინიექციითაშორის ინტერვალის ნახევარ საათამდე შემცირების შემდეგ

ამ ფაქტის განსაკუთრებულობას ხშირ შემთხვევაში ის განსაზღვრავს, რომ მანგანუმით მოწამელის გაშლილი კლინიკური სურათის პირველ მანიფესტაციას – წონასწორობის დარღვევებს, პოსტურულ არამდგრადობას, დისტონიას, უკანა კიდურების სისუსტეს, პარეზს, ჰიპო- და აფონიას, როგორც წესი, წინ უძღვის “მანგანუმისმიერი სიგიჟის” ეპიზოდი, ანუ ამ დროს ადგილი აქვს სუბკლინიკური მიმდინარეობიდან მანგანუმისმიერი ინტოქსიკაციის კლინიკურად მანიფესტირებულ სურათზე გადასვლას. არ გამოვრიცხავთ, რომ “locura manganica”-ს აღმოცენება დაკავშირებულია იმ

მომენტთან, როდესაც ორგანიზმის ექსკრეტორულ შესაძლებლობებს აღემატება 24 საათის განმავლობაში ინტრავენური გზით შეყვანილი მანგანუმის რაოდენობა და იწყება ექსცესიური (ზედმეტი) Mn-ის დაგროვება ქსოვილებში, რასაც ბუნებრივად მოსდევს ამ ელემენტის ნეიროტოქსიკურობის გამოვლენა. ამ მოსაზრებას აძლიერებს ჩვენი დაკვირვება, რომ "locura manganica"-სთვის დამახასიათებელი ირიტაციული ქცევითი სინდრომის აღმოცენებას, როგორც წესი, მაშინ ჰქონდა ადგილი, როდესაც 24 საათის განმავლობაში 2-3-დან 4-5-მდე ვზრდიდით კალიუმის პერმანგანატის იზოტონური წყალხსნარების ინტრავენური ადმინისტრირების (შეყვანის) სიხშირეს, შეყვანათაშორისი დროის ინტერვალის შემცირებით. ამგვარად, მიგვაჩნია, რომ სამომავლო ექსპერიმენტული კვლევებისთვის გამოვლენილია მოსახერხებელი და ინფორმაციული ბიომარკერი/ინდიკატორი მდგომარეობისა, როდესაც ორგანიზმი ვეღარ ტოლერირებს ექსცესიურ მანგანუმს.

პისტომორფოლოგიურმა მიკროსკოპულმა კვლევამ დაადასტურა თავის ტვინის ქსოვილში სიდრმისეული ცვლილებები, რაც დიდი ალბათობით საფუძვლად უდევს იმ ქცევით და ნევროლოგიურ დარღვევებს, რომელიც ნანახი იქნა ჩვენ მიერ კალიუმის პერმანგანატის იზოტონური ხსნარის ი/ვ შეყვანით ინდუცირებული ტოქსიკური ენცეფლოპათიის დროს. კერძოდ, მიკროსკოპული გამოკვლევისას თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროებისა და ნათხემის მოლექულურ შრეებში გამოვლინდა უსწოროკიდებიანი სიცარიელებების ("მიკროკისტები") არსებობა, რომელთა ირგვლივ ქსოვილის სტრუქტურა წაშლილია. აღნიშნული უნდა შეფასდეს ქსოვილის დესტრუქციის გამოვლინებად (სურ. 5).

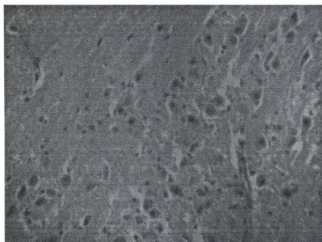


სურ. 5. დიდი ტვინის ჰემისფეროების ქერქის მოლექულურ შრეში ქსოვილის დესტრუქციის გამოვლინების მაჩვენებელი "მიკროკისტები". შედეგა: ჰემატოქსილინი და ეოზინი. გადიდება X100

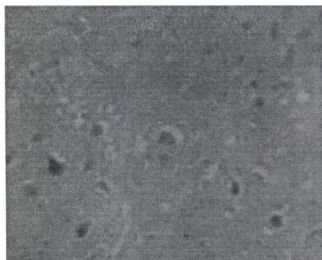
ყურადღებას იქცევს ქერქის ზოგიერთ უბანში უჯრედების გამრავლება და კარგად გამოხატული პერიცელულური შეშუპება (სურ. 6 და 7).

უჯრედის დონეზე შინაგანი ორგანოებიდან მორფოლოგიური ცვლილებები გამოვლინდა ლვიძლში. კერძოდ, აღინიშნება ჰეპატოციტების ცხიმოვანი დისტროფია (სურ. 8). საექსპერიმენტო ცხოველების გაკვეთისას თავის ტვინსა და შინაგან ორგანოებში მაკრომორფოლოგიური ცვლი-

ლებები ვერ იქნა ნანახი. მხოლოდ ზოგიერთ შემთხვევაში კალიუმის პერმანგანატის ხანგრძლივი შეყვანისას აღინიშნებოდა ღვიძლის ზომიერი გადიდება და შედარებით რბილი კონსისტენცია.



სურ. 6. თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქი. უჯრედების გამრავლება, პერიცელულური შეშუპება. შედეგა: ჰემატოქსილინი და ეოზინი. გადიდება: X200



სურ. 7. თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქი. პერიცელულური შეშუპება. შედეგა: ჰემატოქსილინი და ეოზინი. გადიდება: X200

ამგვარად ეჭვგარეშეა, რომ კალიუმის პერმანგანატის წყალხსნარის ი/ვ შეყვანა თავის ტვინის ნივთიერებასთან ერთდროულად აზიანებს ვირთაგვას ღვიძლსაც, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს მონაცემების ინტერპრეტაციას, ვინაიდან მინიმალური ჰეპატური (ღვიძლისმიერი) ენცეფალოპათიის დროს კლინიკური და ექსერიმენტული [3] კვლევით დაფიქსირებულია ბევრი ისეთი გადახრა, რომელიც იდენტური/იმეორებს ეფედრონული ენცეფალოპათიის დროს ნანახ ნევროლოგიურ და ქცევით დარღვევებს. ამ ეტაპზე მკაფიოდ გამოიჯენა თავის ტვინში ღვიძლის დისფუნქციით გამოწვეული ცვლილებებისა, უშუალოდ მანგანუმისმიერი ნეიროტოქსიკურობით განპირობებულისგან პრაქტიკულად შეუძლებელია.

მეთამფეტამინის ხანგრძლივად მომხმარებლებში აღწერილ კორტიკალური ატროფიის სურათს [10] რიგი მკვლევარებისა ადარებს ეფედრონული მანგანუმისმიერი ენცეფალოპათიისას ქერქში ნანახ ცვლილებებს და ხელავენ გარკვეულ მსგავსებას. ზოგადად, ცნს სტიმულატორების მოხმა-

რება დაკავშირებულია კორტიკალური ატროფიის განვითარების გაზრდილ რისკთან.



სურ. 8. ღვიძლის ჰეპატოციტების ცხიმოვანი დისტროფია. შედეგა: ჰეპატოქსილინი და ეოზინი. გადიდება: X200

ჩვენ მიერ წარმოდგენილი ჰისტომორფოლოგიური კვლევით დადგენილია სიღრმისეული, დესტრუქციული ხასიათის ცვლილებები დიდი ტვინისა და ნათხემის ქერქის მოლეკულურ შრეში, რაც პირდაპირ მიუთითებს, რომ დიდი ჰემისფეროების ქერქის მოლეკულური შრე მანგანუმისმიერი ნეიროტოქსიკურობის ერთ-ერთი მთავარი სამიზნეა. ამრიგად, ქცევითი დაკვირვებები და ჰისტომორფოლოგიური კვლევების მონაცემები ერთმანეთს ავსებენ და მათი ერთობლივი განხილვა აძლიერებს რწმენას, რომ ჩვენ მიერ მოწოდებული მანგანუმისმიერი ენცეფალოპათიის მოდელი ვალიდურია.

ლიტერატურა

1. ლაზრიშვილი ი., შუაკაიძე ა., ჩხარტიშვილი ნ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერია A, 2000, 33, 131-139.
2. ჭიჭინაძე კ. აგრესია. თბილისი, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2010, 239.
3. *Capriashvili A.G., Mumazgarua H.P., Azikuri G.Sh., Cicutadze T.G., Lazrlishvili H.L.* Georgian Medical News, 2006, 6(135), 134-139.
4. *Aquilonius S., Sikk K., Taba P., et al.* (abstract) Mov. Disord., 2006, 21 (suppl 15) S373.
5. *Couper J.* Br. Ann. Med. Pharm., 1837, 1, 41-42.
6. *de Bie R.M.A., Gladstone R.M., Strafella A.P., Ko Ji-H., Lang A.E.* Arch Neurol., 2007, 64, 886-889.
7. *Dorman D.C., Brenneman K.A., McElveen A.M., Lynch S.E., Roberts K.C., Wong B. J.* Toxicol. Environ. Health, 2002, 65, 1493-1511.
8. *Lazrlishvili (Lazriev) I.L., Shukakidze A.A., Chkhartishvili N.N., Bikashvili T.Z.* Neuroscience and Behavioral Physiology, 2009, 39, 7-12.
9. *Levin O.S.* Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S.S. Korsakova, 2005, 105, 12-20.
10. *Nakama H., Chang L., Feom G., Shimotsu R., Jiang C.S., et al.* Addiction, 2011, 106, 1474-1483.
11. *Olanow C.W.* Ann. NY Acad. Sci., 2004, 1012, 11-128.

12. *Roels H.A., Gheselen P., Buchet J.P., Ceulemans E., Lauwerys R.R.* Br. J. Ind. Med., 1992, 49, 25-34.
13. *Santamaria A.B., Cushing C.A., Antonioni J.M., Finley B.L., Mowat F.S.* J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev., 2007, 10, 417-465.
14. *Santamaria A.B.* Indian J. Med. Res., 2008, 128, 484-500.
15. *Shingel K.Y., Dowensky W., Crossman S., Allen A.* Journal of Forensic Sciences, 1991, 36(3), 915-920.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ МАРГАНЦЕВОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*Н. Папуашвили^{1, 3}, Т. Джорбенадзе², Т. Багашвили^{1, 2}, Г. Андроникашвили¹,
С. Чипашвили¹, Т. Гурашвили¹, К. Гогешвили¹, Г. Квернадзе¹,
М. Оқуджავა¹, Н. Ахобадзе¹*

¹ Ив. Бериташвили экспериментальный центр биомедицины, Тбилиси;

² Ив. Джавахишвили Тбилисский государственный университет;

³ Медицинский центр Урант, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

С целью создания валидной зоомодели марганцевой токсической энцефалопатии, приближенной к изменениям, характерных для эфедроновой токсикомании у человека, эксперименты проводились на белых крысах введением раствора перманганата калия в хвостовую вену. Подтверждением клинической картины адекватности животной модели являлись поведенческие и неврологические отклонения от физиологической нормы у животных. В частности, отмечалось замедление/обеднение (олиго-, брадикинезия) движения животных, понижение скорости реагирования, гипо-, и афония, нарушение постральных рефлексов и координации, особенно важным является возникновение явлений, похожих на “марганцевое помешательство”, описанное у человека на фоне повышения частоты инъекций калия перманганата (“*Locura Manganica*”).

Поведенческие изменения коррелировались с гистопатологическими изменениями головного мозга. В частности, микроскопическими исследованиями в гемисферах и в коре мозжечка отмечались “микрокисты”, вокруг которых структура тканей была стерта. В некоторых областях отмечались размножение клеток, хорошо выраженное перипикулярное набухание, умеренно выраженный глиоз.

THE EXPERIMENTAL MODEL OF MANGANUM TOXICAL ENCEPHALOPATHY

N. Papuashvili^{1, 3}, *T. Jorbenadze*², *T. Bagashvili*^{1, 2}, *G. Andronikashvili*¹,
*S. Chipashvili*¹, *T. Gurashvili*¹, *K. Gogeshvili*¹, *G. Kvernadze*¹, *M. Okujava*¹,
*N. Akhobadze*¹

¹LEPL Iv. Beritashvili Experimental Center for Biomedicine, Tbilisi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University; ³Medical Center Urant, Tbilisi

SUMMARY

For the creation of valid zoomodel of manganum toxical encephalopathy, approximate to the changes characteristic of ephedrine toxicomania in humans the experiments have been carried out on white rats by injection of potassium permanganate solution into caudal vein. The confirmation of the adequacy of animal model to the clinical picture appeared to be behavioral and neurological shifts from the physiological norm of the animals. Particularly, there were observed retardation/impoverishment (oligo-, bradikinesia) of animal movement, decrease of reaction rate (hypo-, and aphony), disorder of postural reflexes and coordination, especially important is the origin of phenomena, similar to "manganum madness" ("Locura Manganica") described in humans against the background of the increase of the frequency of potassium permanganate injection.

The behavioral changes correlated with histological changes in the brain. In particular, by microscopical studies the "microcysts" have been observed in the hemispheres and the cerebellum, around which the structure of tissue was erased. In some areas a multiplication of the cells, well expressed pericellular swelling and moderately expressed gliosis were noted.

ჰისტამინის H1 და H2 რეცეპტორების გავლენის შესწავლა შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე

რ. საკანდელიძე, ი. ლომიანიძე, ა. შალამბერიძე

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი

ჰისტამინის, როგორც ნეირორეგულატორის, როლი დღემდე ნაკლებად არის შესწავლილი. მან, როგორც ბიოგენურმა ამინმა, ჩვენი ყურადღება იმით მიიპყრო, რომ იგი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს) წარმოდგენილია H1, H2 და H3 რეცეპტორების სახით, რომლებიც ჩართულნი არიან ამაგზნებელ ფუნქციებში.

ჩვენ გადავწყვიტეთ ექსპერიმენტში შეგვესწავლა ჰისტამინის H1 და H2 რეცეპტორების მონაწილეობა ისეთი აქტიური ემოციის ფორმირებაში, როგორიცაა შფოთვა. დადგენილია, რომ შფოთვითი დარღვევა დაინვალიდების სერიოზული მიზეზია. შფოთვის მდგომარეობის პათოლოგიური გახანგრძლივება ორგანიზმს ადაპტაციის უნარს უკარგავს და ფსიქოსომატურ დაავადებებს იწვევს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორგანიზმში თავისუფალი ჰისტამინის ჭარბი (ჰისტამინოზი) ან ნაკლები (ჰისტამენია) რაოდენობის და, შესაბამისად, H1 და H2 რეცეპტორების გავლენა თავის ტვინის უმადლეს ფუნქციაზე – შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე.

ცდები ჩატარებულია უხაზო, ვისტარის ჯიშის ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებზე. გამოყენებული იყო ჰისტამინური რეცეპტორების აგონისტი და ანტაგონისტი ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები. შფოთვის მდგომარეობის ტესტირება მოხდა ორი აღიარებული ქცევითი ტესტით: „წყლის დასჯადი სმა“ და „ამადლებული ჯვარედინი ლაბირინთი“. შედეგების დასამუშავებლად გამოყენებულ იქნა სტატისტიკური მეთოდი, სტიუდენტის t-ტესტი.

მიღებული შედეგების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ ცნს-ში ჰისტამინერგული გადაცემის გაძლიერება ან გაადვილება საგრძნობლად ზრდის ცხოველთა შფოთვით ქცევას, ხოლო ამავე გადაცემის შესუსტება ან ბლოკირება აშკარად ამცირებს შფოთვის ემოციურ მდგომარეობას.

შფოთვითი დარღვევების მკურნალობისას გასათვალისწინებელია ჰისტამინერგული ნეირონების მონაწილეობა შფოთვის გენერაციაში და, შესაბამისად, ჰისტამინერგული ნივთიერებების (აგონისტების და ანტაგონისტების) ურთიერთქმედება სხვა ტიპის პრეპარატებთან.

საკვანძო სიტყვები: შფოთვა, ჰისტამინი, რეცეპტორი, აგონოსტი, ანტაგონისტი, ვირთაგვა

დღეისთვის ცნობილია მრავალი ბიოგენური ამინი, რომელთა ფუნქციები, როგორც ნეირორეგულატორების, თავის ტვინში კარგად არის შესწავლილი. ამ მხრივ ნაკლები მონაცემები არსებობს ჰისტამინის შესახებ. იგი ცხოველურ ორგანიზმებში წარმოიქმნება ამინომჟავა ჰისტიდინის დეკარბოქსილირებით, ფერმენტ L-ჰისტიდინ დეკარბოქსილაზას მონაწილეობით [4]. ჰისტამინის, როგორც ნეირორეგულატორის, როლი დღემდე ნაკლებად არის შესწავლილი. ჩვეულებრივ პირობებში ჰისტამინი არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფება და თითქმის ყველა ქსოვილში მოიპოვება. ლიტერატურის არსებული მონაცემების მიხედვით, ადამიანსა და სხვა ძუძუმწოვრებში ჰისტამინი ახორციელებს დამცველობით ფუნქციას, იმუნურ სისტემასთან ერთად ახდენს ორგანიზმის უცხო ნივთიერებებისგან გაუვნებელყოფას. ასევე არეგულირებს კუჭის წველის სეკრეციას, ძილ-ღვიძილის ციკლს და, რაც მნიშვნელოვანია, მონაწილეობს ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ფუნქციებში [1], მაგრამ ჯერჯერობით გაურკვეველია, რა მექანიზმებით არის იგი ჩართული ფსიქიკურ პროცესებში. ჰისტამინის შედარებით მაღალი კონცენტრაციით არსებობა დადასტურებულია თავის ტვინის ჰიპოთალამუსში და გამჭვირვალე ძვიდემში, ხოლო შედარებით მცირე კონცენტრაციით იგი წარმოდგენილია შუა ტვინში, ჰიპოკამპში, თალამუსში, ბაზალურ განგლიებსა და ნეოკორტექსში. საკუთრივ ჰისტამინერგული ნერვული გზები გამოვლენილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ ჰისტამინერგული ნეირონების აქსონები ჩართულია წინა ტვინის მედიალურ კონაში [2]. ჰისტამინერგული ნეირონები განთავსებულია ჰიპოთალამუსის ტუბეროზამილარულ უჯრედებში, საიდანაც ისინი პროეცირდებიან ტვინის მრავალ განყოფილებაში, მათ შორის ბაზალურ ბირთვებში. ბოლო პერიოდის მონაცემებით ცნობილია ჰისტამინის ოთხი სახის მეტაბოტროპული ტიპის რეცეპტორები – H1, H2, H3 და H4. ისინი როგორც თავის ტვინში, ისე პერიფერიებზე უპირატესად ჩართული არიან ამაგზნებელი ფუნქციის რეალიზაციაში. ვარაუდობენ, რომ H1 და H2 ჰისტამინური რეცეპტორები ააქტივებს აღენილარტიკლაზას. თუმცა, ამ თვალსაზრისით მეტი მონაცემები არსებობს H2 რეცეპტორის შესახებ. ჰიპოთალამუსში ჰისტამინი ამაგზნებელი ნეირომოდულატორის, ხოლო ნეოკორტექსში – შემაკავებლის როლს ასრულებს. უკანასკნელ პერიოდში დიდ ყურადღებას აქცევენ ჰისტამინის H3 რეცეპტორების ჩართულობას ცენტრალური ნერვული მოქმედების მექანიზმებში (ამ მიმართულებით საკითხის შესწავლა გათვალისწინებული გვაქვს კვლევის მომდევნო ეტაპზე). ჰისტამინური და ანტიჰისტამინური პრეპარატები, როგორც წესი, მოქმედებს სპეციფიკურ რეცეპტორებზე და აძლიერებს ან ამცირებს ჰისტამინურ გადაცემებს.

ჰისტამინმა, როგორც ბიოგენურმა ნაერთმა, ჩვენი ყურადღება მიიპყრო იმის გამო, რომ იგი ცნს-ში წარმოდგენილია H1, H2 და, განსაკუთრებით მძლავრად, H3 რეცეპტორების სახით, რომლებიც მონაწილეობენ ამაგზნებელი ფუნქციის რეალიზაციაში [2]. საყურადღებოა ისიც, რომ H1 და H2 რეცეპტორები იმყოფებიან, განსხვავებით H3 რეცეპტორებისგან, პოსტსინაპსურ მემბრანებზე.

ამრიგად, ლიტერატურის მონაცემები ეჭვგარეშე მიუთითებს ჰისტამინის, როგორც ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ბიოგენური ამინის გავლენის შესახებ ცნს-ზე, პირობით რეფლექსურ მოქმედებასა და ქცევაზე.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

გავითვალისწინეთ რა ჰისტამინის მოქმედება ცნს-ზე, რომელიც ხორციელდება H1, H2, H3 ჰისტამინურული რეცეპტორებით, გადავწყვიტეთ ექსპერიმენტში შეგვესწავლა მათი ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური მექანიზმების წვლილი ისეთი აქტიური ემოციის ფორმირებაში, როგორიცაა შფოთვა.

იმ ფაქტმა, რომ ცნს-ში ნაპოვნია ჰისტამინურული ნეირონები და გარკვეულია მათი მონაწილეობა უმაღლეს ფსიქიკურ პროცესებში, განაპირობა ჩვენი კვლევის მიზანი: 1) ორგანიზმში თავისუფალი ჭარბი ჰისტამინის (ჰისტამინოზი) ან ნაკლები (ჰისტაპენია) რაოდენობის გავლენა თავის ტვინის უმაღლეს ფუნქციებზე, კერძოდ, შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე; 2) H1, H2 ჰისტამინურული რეცეპტორების ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური მექანიზმების წვლილი ისეთი აქტიური ემოციური მდგომარეობის ფორმირებაში, როგორიცაა შფოთვა, მით უმეტეს თუ გავიზარებთ რიგი მკვლევარების მოსაზრებებს იმის შესახებ, რომ შფოთვა უმაღლესი ნერვული მოქმედების ფრიად მნიშვნელოვანი ნაწილია [3, 6]; 3) სხვადასხვა ჰისტამინურული ნივთიერებების გავლენის შედარებითი შესწავლა ზრდასრული ვირთაგვების თანდაყოლილ (უპირობო) და შექნილ (გარემოებითი) შფოთვის ქცევაზე, 4) აღნიშნული მოდელების ვალიდურობის დადგენა ამ ტიპის შემდგომი გამოკვლევებისთვის ახალი ჰისტამინური მედიკამენტების შესამოწმებლად. აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დავსახეთ შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

1. პასიური განრიდების ტესტში (წყლის დასჯადი სმა) ჰისტამინური რეცეპტორების (H1, H2) აგონისტების მოქმედების შესწავლა შფოთვის რეგულაციაში.
2. პასიური განრიდების ტესტში (წყლის დასჯადი სმა) ჰისტამინური H1, H2 რეცეპტორების ანტაგონისტების მოქმედების შესწავლა შფოთვის რეგულაციაში.
3. ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე ჰისტამინის H1, H2 რეცეპტორების აგონისტების მოქმედების შესწავლა შფოთვის ემოციური მდგომარეობის რეგულაციაში.
4. ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე ჰისტამინის H1, H2 რეცეპტორების ანტაგონისტების მოქმედების შესწავლა.
5. აგონისტებისა და ანტაგონისტების მოქმედების შედარებითი შესწავლა შფოთვის რეგულაციაში.

მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარებული იყო ქუთაისის აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფიზიოლოგიის სასწავლო ექსპერიმენტულ ლაბორატო-

რიაში უხაზო, ვისტარის ჯიშის ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებზე, სხეულის მასა 150-200 გ. ცდების დაწყებამდე და ცდებს შორის ინტერვალებში ცხოველები სპეციალურ პლასტმასის გალიებში იმყოფებოდნენ, 4-5 ცხოველი ერთად, სადაც რეგულარულად მიეწოდებოდათ მშრალი, გრანულირებული სრულფასოვანი საკვები. წყალი აგრეთვე შეუზღუდავად ჰქონდათ, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ექსპერიმენტი მოითხოვდა ცხოველების დაწყურებას (წყლის დასჯადი სმის ტესტში). გარემოს ტემპერატურა ცხოველების საცხოვრისში შენარჩუნებული იყო 15-25°C-ის ფარგლებში, ხოლო განათება – დღის ბუნებრივი ხანგრძლივობის მიხედვით. გამოყენებული ფარმაკოლოგიური ნივთიერებებისა და ექსპერიმენტის გეგმის მიხედვით ცხოველები დაყოფილი იყვნენ ჯგუფებად:

- I ჯგუფი – ბეტასერკი – ჰისტამინის H1 რეცეპტორის ანტაგონისტი
- II ჯგუფი – ტავეგილი – ჰისტამინის H1 რეცეპტორის ანტაგონისტი
- III ჯგუფი – 4 მეთილჰისტამინი – ჰისტამინის H2 რეცეპტორის ანტაგონისტი
- IV ჯგუფი – ციმეტიდინი – ჰისტამინის H2 რეცეპტორის ანტაგონისტი
- V ჯგუფი – პოლიფლუკინი – ჰისტამინურული პრეპარატი (ჰისტამინოზი)
- VI ჯგუფი – მეთიონინი – ჰისტამინურული პრეპარატი (ჰისტაპენია)
- VII ჯგუფი – ფიზიოლოგიური ხსნარი (NaCl 0.9%) საკონტროლო ცდებისთვის.

ვირთაგვების სხეულის წონის მიხედვით დადგინდა გამოსაყენებელ ფარმაკოლოგიურ ნივთიერებათა დოზები.

შფოთვის მდგომარეობის ტესტირება ჰისტამინური ნივთიერებების შეყვანამდე, თუ მათი შეყვანის შემდეგ მოხდა ორი, დღეისთვის ფართოდ აღიარებული ქვევითი ტესტი: პირველი ე.წ. ტესტი „წყლის დასჯადი სმა“, რომელიც წარმოადგენს პასიური განრიდების პირობითი რეფლექსის ნაირსახეობას და იყენებენ მესხიერების ზოგიერთი ფორმის შესასწავლად და რომლის მოდიფიკაცია საკვებით ადეკვატურია ემოციური (შფოთვის) მდგომარეობის შესამოწმებლად [7]. მეორე ტესტი „ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინტი“ შედარებით ახალი შემოღებულია და არსებითად „ღია ველ“-ს სპეციფიკურ მოდიფიკაციას წარმოადგენს და შფოთვის მდგომარეობის შესამოწმებლად საუკეთესო ტესტად ითვლება [5].

მიღებული შედეგების დასამუშავებლად გამოყენებული იყო უმარტივესი, მაგრამ საკმარისი მიდგომები – რიცხობრივი მონაცემების გამოანგარიშება და მათი გადახრები, ხოლო კონტროლში მიღებულ მონაცემებსა და ამა თუ იმ ნივთიერებების ზეგავლენით მიღებულ ცვლილებებს ვადარებდით ერთმანეთს და სხვაობის სარწმუნოებას ვამოწმებდით სტიუდენტის t-ტესტით [8]. ცხოველთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში იყო 3-4, რაც მინიმალურად საკმარისია $p < 0.05$ -ის დასაკმაყოფილებლად.

შედეგები და მათი განხილვა

საცდელ ცხოველებს ექსპერიმენტის გეგმისა და სხეულის წონის მიხედვით ეძლეოდათ ცალკეული ჯგუფისთვის გათვალისწინებული და

წინასწარ დადგენილი დოზებით ჰისტამინის H1 და H2 რეცეპტორების აგონისტი და ანტაგონისტი ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები.

ჩვენ დაკვირვების კომპლექსურობა საშუალებას გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ ჰისტამინური რეცეპტორების აგონისტებისა და ანტაგონისტების, შესაბამისად შფოთვის გამაძლიერებელი ან შემასუსტებელი მოქმედება საკმაოდ სპეციფიკური ფენომენია სწორედ შფოთვის მიმართ, რომელიც მომავალში დამატებით შესწავლას მოითხოვს, რადგან ამ შემთხვევაში შესაძლებელია ხდებოდეს სხვა დამატებითი მოვლენების პროვოცირება – ტიპიკულის, ადრენერგული, სეროტონინერგული და ქოლინერგული რეაქციების.

ჰისტამინური H1 და H2 რეცეპტორების შერჩევითი აგონისტებისა და ანტაგონისტების გამოყენებით დავადგინეთ, რომ ცნს-ში ჰისტამინერგული გადაცემის გაძლიერება ან გაადვილება საგრძნობლად ზრდის ცხოველთა შფოთვით ქცევას, ხოლო ამავე გადაცემის შესუსტება ან ბლოკირება აშკარად ამცირებს შფოთვის ემოციას და ცხოველთა ქცევა უფრო გამოთავისუფლებული ხდება.

ზემოთ მოყვანილი დებულებების სამართლიანობა იქიდან ჩანს, რომ დადგენილი ქცევითი ცვლილებები მსგავსი იყო შფოთვის ორ განსხვავებულ მოდელში – გამოწვეული ანუ გარემოებითი შფოთვისას (state anxiety) და თანდაყოლილი ანუ უპირობო შფოთვისას (trait anxiety). შფოთვის პირველი ნაირსახეობა გამოიწვევა სტრესული, მტკივნეული გაღიზიანებით (წყლის დასჯადი სმა), ხოლო თანდაყოლილი ანუ უპირობო შფოთვა არ არის დაკავშირებული რაიმე კონკრეტულ გამაღიზიანებელთან და მეტ-ნაკლები ოდენობით დამახასიათებელია ადამიანისა და ნებისმიერი საკმარისად განვითარებული ცხოველისთვის. შფოთვის სწორედ ეს უკანასკნელი ნაირსახეობა უნდა იყოს ის „უნივერსალური უარყოფითი ემოცია“, რომელიც თან ახლავს ნებისმიერ ქცევას უცნობ გარემოში და მნიშვნელოვანია გადარჩენისთვის. ამ ტიპის შფოთვა წარმატებით ხორციელდება ე.წ. ღია ველში და ჩვენ მიერ გამოყენებულ ამდღებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე.

ჩვენ ძირითადი მოსაზრება, განმტკიცებული ზემოთ მოტანილი მასალით, მდგომარეობს იმაში, რომ ადამიანისა და ცხოველთა ერთ-ერთი ძირითადი ემოციური მდგომარეობა – შფოთვა სხვა ნეირომოდულატორულ და ნეიროტრანსმიტერულ მექანიზმებთან ერთად ხორციელდება ჰისტამინერგული მექანიზმებითაც და ამიტომ ეს ფაქტი ყოველთვის გასათვალისწინებელია იმ კლინიკურ სიტუაციებში, როდესაც ავადმყოფს ენიშნება რამდენიმე სხვადასხვა მედიკამენტი ერთდროულად და ამათგან ერთ-ერთი ჰისტამინური ან ანტიჰისტამინურია. ყოველთვისაა მხედველობაში მისაღები ის, რომ ჰისტამინერგულ ნივთიერებებს შეუძლიათ გაზარდონ ან შეამცირონ შფოთვის ემოციური მდგომარეობა – ჰისტამინის H1 და H2 რეცეპტორების აგონისტები შფოთვას ზრდიან, ხოლო ანტაგონისტები ამცირებენ.

ლიტერატურა

1. ბოქიძია კლინიკური კორელაციებით – თომას მ. დეველინის რედაქციით, მეექვსე გამოცემა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, 2008, 782.

2. ნანეიშვილი თ. ქცევის ფსიქოფიზიოლოგია, მეორე გამოცემა, 2003, თბილისი, სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, 71-72.
3. შალამბერიძე ა., საკანდელიძე რ., ქორელი ა. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლოგიის სერია A, 2003, 29, 5-6, 755-760.
4. Березов Т.Е., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва, Медицина, 1998, 442-443.
5. Cruz J.P., Frei F., Graeff F.G. Pharmacol. Biochty. Bchav., 1994, 49, 171-176.
6. Nebieridze N., Sikharulidze N., Mitaishvili E., Koreli A. Bull. Georgian Acad.Sci., 2001, 163, 346-348.
7. Shalamberidze A., Sakandelidze R. Bull. Georgian Acad. Sci., 2002, 165, 544-546.
8. Townend J. Practical Statistics for Environmental and Biological Scientists. Chichester, England: John Willey Sons, 2003.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ H1 И H2 РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА НА ТРЕВОЖНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

Р. Саканделидзе, И. Ломсианидзе, А. Шаламбериძე

Кутаисский государственный университет им. А. Церетели

РЕЗЮМЕ

Роль гистамина как нейрорегулятора мало изучена. Он как биогенный амин привлек наше внимание тем, что в ЦНС он представлен H1, H2 и H3 рецепторами, вовлеченных в функции возбуждения.

Было решено в эксперименте изучить участие H1 и P2 рецепторов гистамина в процессе формирования тревожного эмоционального состояния. Установлено, что продление патологической тревоги приводит к потере адапционных возможностей организма и развитию психосоматических заболеваний.

Целью исследования было изучение влияния количества свободного гистамина (гистаминоз, гистопения), а также H1 и H2 рецепторов на высшую функцию головного мозга – на тревожно-эмоциональное состояние.

Эксперименты проводились на взрослых крысах-самцах линии Вистар. Были использованы фармакологические препараты – агонисты и антагонисты гистаминных рецепторов. Тестирование происходило двумя широко употребляемыми поведенческими тестами: “наказуемое питье воды” и “приподнятый крестообразный лабиринт”. Для статистической обработки результатов тестирования применяли t-критерий Стьюдента.

По полученным результатам было установлено, что усиление или облегчение гистаминной передачи в ЦНС увеличивает тревожно-эмоциональное состояние животных, а блокирование передачи, наоборот, уменьшает.

При лечении нарушений, связанных с состоянием тревоги, необходимо учесть участие гистаминэргических нейронов в процессы генерации тревоги и, соответственно, возможные взаимодействия гистаминэргических веществ (антагонистов, агонистов) с другими препаратами.

THE STUDY OF H1 AND H2 RECEPTORS OF HISTAMINE ON EMOTIONAL CONDITION OF THE ANXIETY

R. Sakandelidze, I. Lomsianidze, A. Shalamberidze

A. Tsereteli Kutaisi State University

SUMMARY

The role of histamine as a neuro-regulator has been poorly studied. Our attention was drawn to the fact that histamine as a biogenic amine in CNS is presented by H1, H2 and H3 receptors, which are involved in the excitatory functions.

The participation of histamine H1 and H2 receptors in the formation of such active emotion, as anxiety was experimentally studied.

It has been established that anxiety disorders appear to be a serious reason for invalidity. The pathological prolongation of anxiety condition deprives an adaptive function of the organism and evokes psychosomatic diseases.

The goal of the research was to study the influence of free histamine levels and, correspondingly, of H1 and H2 receptors on one of the higher function of the brain – emotional condition of anxiety.

The experiments were carried out on Wistar adult male rats. Agonist and antagonist pharmacological substances of histamine receptors were used. The testing of anxiety condition was done using the two accepted behavioral tests: “punishable water drinking” and “elevated cross maze”. For statistical evaluation of received results a Student’s t-test was used.

According to the obtained results it has been established that the enhancement of facilitation of histaminergic transmission in the CNS significantly increases an anxiety behavior of the animals, while the weakening or blocking of this transmission obviously decreases an emotional condition of anxiety.

During the treatment of anxiety disorders the participation of histaminergic neurons in the generation of anxiety should be taken into account and, correspondingly, the interaction of histaminergic substances (agonists and antagonists) with other used preparations.

სტომატიტის პრობლემა ონკოლოგიურ კლინიკაში

ნ. საყვარელიძე, ვ. აზიკური, ზ. საყვარელიძე, მ. ფრუიძე

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

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთება ონკოლოგიურ კლინიკაში რადიო- და ქიმიოთერაპიის ჩატარებისას ერთ-ერთ მძიმე გართულებად გვევლინება. პირობითად, კანცეროთერაპიით პროვოცირებული სტომატიტი შეიძლება გაიყოს ორ ჯგუფად იმის მიხედვით, პირდაპირ თუ არაპირდაპირ უკავშირდება მისი აღმოცენება ქიმიო- და რადიოთერაპიას. ორივე შემთხვევაში პაციენტი ძალიან ხშირად განიცდის მნიშვნელოვან ტკივილს და დისკომფორტს.

ონკოლოგიურ კლინიკაში სტომატიტის აღმოცენების სისშირე ცვალებადია და დამოკიდებულია დაავადების სახეობაზე, პაციენტის ასაკზე, პირის ღრუს მდგომარეობაზე, შეყვანილი წამლების დოზასა და სისშირეზე. სტატიაში განხილულია ლიტერატურაში არსებული მონაცემები ონკოლოგიურ კლინიკაში პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარების მექანიზმის შესახებ.

საკვანძო სიტყვები: სტომატიტი, პათოგენეზი, ქიმიო- და რადიოთერაპია

მიუხედავად მნიშვნელოვანი მიღწევებისა, პირის ღრუს ლორწოვანის ანთების, ანუ სტომატიტის ნაირსახეობათა იდენტიფიკაციაში ჯერ კიდევ ბევრი პრობლემაა გადასაწყვეტი. ხშირად გაურკვეველია ეტიოლოგია, ნოზოლოგიურად განსხვავებულ ფორმებს შორის მსგავსებაა კლინიკურ მანიფესტაციებში, რაც ბევრ სირთულეს ქმნის სწორი დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით.

დღეისთვის უკვე ნათელია, რომ მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარება პირის ღრუში უშუალო კავშირშია სხვადასხვა ორგანოებისა და სისტემების დაავადებებთან, მეტაბოლურ დარღვევებთან, ცვლილებებთან იმუნოლოგიურ სტატუსსა და ნერვულ სისტემაში. ამასთან ერთად, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთება ერთ-ერთ მძიმე გართულებად გვევლინება ონკოლოგიურ კლინიკაში რადიო- და ქიმიოთერაპიის ჩატარებისას. პირობითად, კანცეროთერაპიით პროვოცირებული სტომატიტი შეიძლება გაიყოს ორ ჯგუფად იმის მიხედვით, პირდაპირ თუ არაპირდაპირ უკავშირდება მისი აღმოცენება ქიმიო- და რადიოთერაპიას. ორივე შემთხვევაში პაციენტი ძალიან ხშირად განიცდის მნიშვნელოვან ტკივილს

და დისკომფორტს [30]. კბილის პროთეზის ტარებისას, სტომატიტის პათოგენეზში ლორწოვან გარსზე მექანიკური და ბაქტერიული ფაქტორების ზემოქმედებას მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია.

სტომატიტით დაავადების პრევენციის და მკურნალობის თანამედროვე კლინიკური მეთოდები, ბაქტერიოციდული ნივთიერებების შეყვანასთან ერთად, მოიცავს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ინჰიბიტორების, ლოკალური ანესთეტიკების, ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური პრეპარატების შეყვანას. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების მნიშვნელოვან პროცენტში, თითქოსდა განკურნების შემდეგ, ხშირად სიტუაცია კვლავ მეორდება [14, 22].

ქიმიო- და რადიოთერაპიით ინდუცირებული სტომატიტი კანცეროთერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შემზღუდავი ფაქტორია. ქიმიო- და რადიოთერაპიის მუკოტოქსიკური მოქმედებით გამოწვეული ქსოვილის წყლულოვანი დაზიანებანი ფრიად მტკივნეულია ავადმყოფისთვის, ხელს უშლის საკვების მიღებას და წარმოადგენს პირის ღრუს ენდოგენური ფლორის ორგანიზმში შეღწევისა და, შესაბამისად, მეორადი ინფექციის განვითარების საშიშ კერას [31].

ონკოლოგიურ კლინიკაში სტომატიტის აღმოცენების სიხშირე ცვალებადია და დამოკიდებულია დაავადების სახეობაზე, პაციენტის ასაკზე, პირის ღრუს მდგომარეობაზე, შეყვანილი წამლების დოზასა და სიხშირეზე [34]. ქიმიო- და რადიოთერაპია ჩატარებული პაციენტების 40-70%-ს უვითარდება ამა თუ იმ სიმძიმის სტომატიტი [3, 5, 11]. როგორც რადიო-, ისე ქიმიოთერაპია არის არასპეციფიკური და როგორც სიმსივნურ, ისე ნორმალურ ქსოვილში დიდ გავლენას ახდენს უჯრედულ პომეოსტაზზე. ამ მოქმედების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოვლენა არის სწრაფად პროლიფერადი ეპითელიური უჯრედების დაკარგვა პირის ღრუში, ნაწლავებსა და ძვლის ტვინში [23]. ასეთი პროცესის განვითარებას პირის ღრუში მიეყვართ ლორწოვანი გარსის ატროფიამდე, ნეკროზამდე და დაწყულელებამდე. დაავადებულთა თითქმის 50%-ს უვითარდებათ ისეთი სიმძიმის დარღვევები, რომლებიც ითხოვენ რადიო- და ქიმიოთერაპიის კურსის შეცვლას ან შეწყვეტას, პარენტრალურ ანალგეზიას. იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც სხვადასხვა მანქნებლებით შეადგენენ მაღალი რისკის ჯგუფს, სტომატიტის განვითარების სიხშირე აღემატება 70%-ს [28, 39].

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთებასთან ერთად ხშირად აღმოცენდება მიელოსუპრესიაც. ნეიტროპენიის შედეგად პაციენტი ხშირად სისტემური ინფექციის მაღალი რისკის ჯგუფში ხვდება. დადგენილია, რომ პაციენტების დაახლოებით 15%-ს, რომლებსაც კისრისა და თავის უბანში რადიკალური რადიოთერაპია ჩაუტარდა, პირის ღრუში აღმოცენებული გართულებების გამო ესაჭიროება პოსპიტალიზაცია [24]. უფრო მეტიც, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მძიმე დაზიანებამ შესაძლოა კითხვის ნიშნის ქვეშ დააყენოს ონკოდაავადების მკურნალობის გაგრძელება, პაციენტის სიცოცხლისთვის აქედან გამომდინარე ყველა შესაძლო შედეგით.

ქიმიოთერაპიის კლასიკური, პირდაპირი ტოქსიკური მოქმედება პირის ღრუს ლორწოვან გარსზე იწყება უშუალოდ თერაპიის დაწყების შემდეგ

და თავის მაქსიმუმს აღწევს მე-7-10 დღეს. ითვლება, რომ ქიმიო- და რადიოთერაპია თრგუნავს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის უჯრედების პროლიფერაციას და რნმ-ის რეპლიკაციას, რაც იწვევს ბაზალური ეპითელიუმის განახლების უნარის შემცირებას და სტომატიტის მძიმე ფორმების განვითარებას. ითვლება, აგრეთვე, რომ ამ პროცესებს მიეყვართ ლორწოვანი გარსის ატროფიამდე, კოლაგენის დაზიანებამდე და წყლულების წარმოქმნამდე [13, 16]. უჯრედული რეპლიკაციის უაღრესად მაღალი დონე განაპირობებს პირის ღრუსა და კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანი გარსის განსაკუთრებულ მგრძობიერებას ციტოტოქსიკურობისადმი [36].

სტომატიტის ანალიზი დიდი ხნის განმავლობაში იფარგლებოდა პროცესის მხოლოდ ფენომენოლოგიური აღწერით. ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ სტომატიტის განვითარების შესახებ ჩამოყალიბებული გარკვეული მოსაზრებანი არსებობს, მისი პათოფიზიოლოგია მნიშვნელოვანწილად მაინც უცნობია.

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარების მექანიზმის შესახებ შედარებით ახალი ჰიპოთეზა ძირითადად ეფუძნება კლინიკურ და ექსპერიმენტულ მონაცემებს, მაგრამ ბევრად მაინც სპეკულაციურია [8, 33, 35]. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით ითვლება, რომ სტომატიტი გადის ბიოლოგიური პროცესის ოთხ ფაზას:

- ანთებით-სისხლძარღვოვანი (შედარებით მწვავე) ფაზა: ვითარდება ქიმიო- და რადიოთერაპიის მოქმედების და ეპითელიუმიდან და შემაერთებული ქსოვილიდან ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლების შედეგად;
- ეპითელიური ფაზა - ვითარდება პირის ღრუში ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმში რნმ-ის სინთეზზე ციტოტოქსიკური მოქმედების შედეგად;
- წყლულოვან-მიკრობიოლოგიური ფაზა - ვითარდება ლორწოვანი გარსის ბარიერის დაზიანების შედეგად, სიმპტომატიკის მხრივ ეს ფაზა ყველაზე “მდიდარია”, ხოლო ბიოლოგიურად - ყველაზე რთული. იგი დიდ გავლენას ახდენს პაციენტის ზოგად მდგომარეობაზე და აძლიერებს პირის ღრუდან ორგანიზმში ინფექციის შეღწევის რისკს;
- მოშუშების ფაზა - ვითარდება პროლიფერაციის განახლების და უჯრედების დიფერენციაციის გამო, სისხლის ნორმალური შემადგენლობის აღდგენის და პირის ღრუს ბაქტერიული ფლორის კონტროლის შედეგად.

ითვლება, რომ სტომატიტის განვითარების თითოეული ფაზა შედარებით დამოუკიდებელია და ვითარდება პირის ღრუს ეპითელიუმზე, მის ბაქტერიულ ფლორასა და პაციენტის ძვლის ტვინის სტატუსზე ქიმიო- და რადიოთერაპიის პირდაპირი და თანმიმდევრული მოქმედების შედეგად.

ზემომოყვანილი ფაზების მოკლე დახასიათება შემდეგია:

პირველი, ანთებითი-სისხლძარღვოვანი ფაზა განპირობებულია ეპითელიუმიდან და შემაერთებული ქსოვილიდან ციტოკინების (ინტერლეიკინი-1) გამოთავისუფლებით [35]. ისეთ ციტოკინებს, როგორცაა ტუმორმანეკროზებელი ფაქტორი (TNF) და ინტერლეიკინი-1 შეუძლიათ ანთებითი პროცესის ინიცირება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს სუბეპითელიური ვასკულა-

რიზაციის გაძლიერებას. მოცემული ფაზა, როგორც უკვე აღინიშნა, შედარებით მწვავეა.

მეორე, ეპითელიური ფაზა ყველაზე კარგად არის აღწერილი და დოკუმენტირებული, განსაკუთრებით იმ ნივთიერებებისთვის, რომლებიც მოქმედებს უჯრედების გაყოფაზე პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმში. იგი, როგორც წესი, ვითარდება ქიმიო- და რადიოთერაპიის ნატარების მეოთხე-მეხუთე დღეს. წყლულოვანი დაზიანების პროცესი ყველაზე კარგადაა გამოხატული სწორედ ეპითელიურ ფაზაში. იგი ხასიათდება ეპითელიუმის განახლების შემცირებით და მისი ატროფით.

წყლულოვანი ფაზა, როგორც უკვე აღინიშნა, არის ბიოლოგიურად ყველაზე რთული და მრავალსიმპტომიანი. ამ ფაზაში სტომატიტი დიდ გავლენას ახდენს ავადმყოფის ზოგად მდგომარეობაზე. სწორედ ამ ეტაპზე იზრდება პაციენტის ინფიცირების რისკი.

უკანასკნელი - ჰიპოთეზური ფაზა ეხება სტომატიტის მოშუშებას და აერთიანებს უჯრედული პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის ელემენტებს, სისხლის ნორმალური სურათის და პირის ღრუს ნორმალური ბაქტერიული ფლორის აღდგენას.

მიელოსუპრესია და ანთება, როგორც წყლულოვან-მიკრობიოლოგიური ფაზის შემადგენელი ნაწილები, არღვევს ლორწოვანი გარსის ბარიერს და აქვეითებს პაციენტის უნარს წინააღმდეგობა გააწიოს პათოგენურ ფაქტორებს. პაციენტი უადრესად მგრძნობიარე ხდება სხვადასხვა სახის ინფექციების მიმართ (ვირუსული, სოკოვანი, ბაქტერიული). ქიმიო- და რადიოთერაპიის შემდეგ პირის ღრუ შეიძლება ინფიცირდეს მეორადად რიგი ვირუსული პათოგენების მიერ, მათ შორის კერპესის ვირუსი, რომელიც ყველაზე გავრცელებულია მოსახლეობაში და ვლინდება იმ პაციენტების 40-70%-ში, ვინც გაიარა ქიმიო- და რადიოთერაპია [12].

ხედაპირული, სოკოვანი ინფექცია *Candida albicans*-ით შეიძლება დაავადდეს ონკოლოგიურ პაციენტთა 60-90% [40]. გრამ-პარაყოფითი ჩხირები და ანაერობები ყველაზე ხშირად არიან ხოლმე ჩართული პირის ღრუს ბაქტერიულ ინფექციაში. ზოგადად, პირის ღრუს პოლიმიკრობული ფლორა ართულებს ბაქტერიული ინფექციის იდენტიფიკაციას.

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების "გაზომვის" რაოდენობრივი მეთოდებისა და ტექნიკის არარსებობა დიდ სირთულეებს ქმნის მისი ობიექტური შეფასების თვალთახედვით.

უკანასკნელი 20-30 წლის განმავლობაში მრავალი მეთოდი იქნა შემოთავაზებული პირის ღრუს ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებების რაოდენობრივი შეფასებისთვის და მათი უწყვეტის შეფასებისთვის როგორც ონკოდაავადების მიმდინარეობის, ისე მისი დასრულების შემდეგ. ტოქსიკურობის შეფასებისთვის შემოთავაზებულია როგორც მარტივი 3-4 ბალიანი სკალები, ასევე პირის ღრუს სხვადასხვა ანატომიური რეგიონების ლორწოვან გარსში მიმდინარე პროცესებისა და ცვლილებების უფრო დეტალური, სპეციფიკური აღწერით [29]. არის აგრეთვე რიგი პრაქტიკული რეკომენდაციებისა, რომელთა გათვალისწინება სასურველია ამა თუ იმ სკალის შერჩევის შემდეგ. კერძოდ, პიკო თანაავტორებით [25]

გვათავაზობს ცვლილებების შესწავლის დაწყებამდე დავაზუსტოთ, თუ ვინ და როგორ უნდა შეაფასოს ეს ცვლილებები და რა კლინიკურ პირობებში ჩატარდება შეფასება. ამასთან დაკავშირებით უნდა აღინიშნოს, რომ მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ დამტკიცებული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების შეფასების მარტივი 3-4 ბალიანი სკალის შესაძლებლობა ფრიად შეზღუდულია. ამიტომ, შემოთავაზებული იყო სისტემები, რომლებიც ათავსებს ლორწოვან გარსში მიმდინარე ცვლილებების დეტალურ აღწერას და სხვადასხვა სუბიექტურ შეფასებებს. ეილერის მიერ დამუშავებული სისტემა [9] შეიცავს რვა კატეგორიას – ხმა, ყლაპვა, ტუნები, ენა, ნერწყვი, ლორწოვანის მემბრანა, ღრძილები და კბილები, რომლებიც ფასდება სამბალიანი სკალით. ასეთი სკალები ნაკლებად გამოიყენება კლინიკებში, რადგან მათი კორექტული რეალიზაცია ექსპერტების სპეციალურ მომზადებას საჭიროებს.

ქიმიო- და რადიოთერაპიის გამოწვეული სტომატიტის განვითარების პოტენციური შესაძლებლობა ძლიერდება პაციენტზე დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორებითაც. ისინი მოიცავენ ისეთ ცნებებს, როგორცაა ასაკი, კვების თავისებურება, სიმსივნის სახე, პირის ღრუს მდგომარეობა მკურნალობის ჩატარებამდე, პირის ღრუს მოვლა მკურნალობის პროცესში და სხვ. ასაკობრივ ფაქტორთან დაკავშირებით ქიმიო- და რადიოთერაპიით გამოწვეული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების შესახებ ლიტერატურაში არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი ფაქტები [20]. მაგრამ მაინც ირკვევა, რომ ახალგაზრდა პაციენტებში უფრო მეტია სტომატიტის განვითარების რისკი. ეს ფაქტი აიხსნება ეპითელიუმის უფრო აქტიური მიტოზით და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების დიდი რაოდენობით ახალგაზრდა პაციენტების ეპითელიუმში (ასაკოვნებთან შედარებით). ამასთან ერთად, თირკმლის ფუნქციის დათრგუნვა (რაც ფიზიოლოგიურად არის ასოცირებული ასაკთან), უნდა იწვევდეს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარების უფრო დიდ რისკს ქიმიოთერაპიის ჩატარების დროს.

ცნობილია, რომ სისხლის აეთვისებებიანი დაავადებანი უფრო ხშირია ბავშვებსა და მოზარდებში და მათი მკურნალობა ხელს უწყობს პროლონგირებული და ინტენსიური მიელოსუპრესიის განვითარებას. ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს არაპირდაპირ, მაგრამ მძიმე მუკოტოქსიკურობას. სხვა, პაციენტ-დამოკიდებულ ფაქტორებს მიეკუთვნება აგრეთვე ქრონიკული პერიოდონტიტი დაავადებანი.

გარდა აღნიშნულისა, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარებაზე უთოდ მოქმედებს თვით წამალი, რომელიც გამოიყენება ქიმიოთერაპიის დროს, მისი დოზა და მკურნალობის ხანგრძლივობა და აგრეთვე თანდართული რადიოთერაპია [4]. ყველა ეს ფაქტორი განაპირობებს სტომატიტის სიმძიმეს და მის ხანგრძლივობას. ანტიმეტაბოლიტების გაჭიანურებული ინფუზია და თანდართული რადიოთერაპია იწვევს სტომატიტის უფრო მძიმე ფორმების განვითარებას. ზოგი ქიმიოთერაპეუტი, მაგალითად, მეტოტრექსატი, გამოიყოფა ნერწყვითაც და უშუალოდ ახდენს ტოქსიკურ მოქმედებას პირის ღრუს ლორწოვან

გარსზე. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმას, რომ სადაც კი შესაძლებელია და როდესაც კი შესაძლებელია, მოხდეს სტომატიტის განვითარების პრევენცია ან მისი მიმდინარეობის შემსუბუქება [26]. დღეისთვის სხვადასხვა სახის ინტერვენციებს შორის საკმაოდ დიდი არჩევანია, მაგრამ არც ერთი მათგანი არ არის გამაგრებული და განმტკიცებული მაღალი რანგის მეცნიერული კვლევით და ანალიზით. აქედან გამომდინარე, აბსოლუტურად აუცილებელია სისტემატური განზოგადოება და ანალიზი იმ შედეგებისა, რომლებიც მიიღება სტომატიტის მკურნალობისა და პრევენციის დარგში, რასაც, სამწუხაროდ, მსოფლიო ლიტერატურაში სისტემატური ხასიათი არა აქვს [7, 15, 19, 26, 33].

სტომატიტის მკურნალობის ფარმაკოლოგიური მეთოდები ძირითადად ორიენტირებულია ტკივილის შემცირებაზე (თბობების შეყვანის სხვადასხვა ვარიანტები), ანთების ჩაქრობაზე (ადგილობრივად გლუკოკორტიკოსტეროიდები [2] და ინფექციისკენ (ლოკალურად გამოყენებული ანტი-მიკრობული საშუალებები, [18]. მცირერიცხოვანი გამოკვლევები ეძღვნება სტომატიტით გამოწვეული დისკომფორტის პრობლემას და აშუქებს კრიოთერაპიის, აკუპუნქტურის, რელაქსაციის და სხვა მეთოდების გამოყენებას, არის აგრეთვე მეთოდები, მიმართული პროცესის მიმდინარეობის სიმძიმის შემსუბუქებაზე - დიეტური თერაპია, ვიტამინი E [37].

სტომატიტის მკურნალობისთვის ბევრი ტრადიციული მეთოდი სრულიად არ არის ეფექტური. პირის ღრუს მოვლის ძირითადი პრინციპები უნდა ჩამოყალიბდეს შემდეგნაირად: გაუტკივრება, დეჰიდრატაციის პრევენცია, ადეკვატური კვება და ნებისმიერი სახის ინფექციის გამორიცხვა.

ქიმიოთერაპიის დროს ჩასატარებელი პროფილაქტიკური ზომები შეიძლება დაიყოს სამ დიდ კატეგორიად: (ა) ცალკეული ქიმიური ნივთიერებების ლორწოვან გარსში მოხვედრის და ექსკრეციის საშუალების პრევენცია, (ბ) ლორწოვან გარსში ეპითელური პროლიფერაციის უნარის მოდიფიკაცია, (გ) ინფექციური და ანთებითი გართულებების თავიდან აცილება. ზოგიერთი ღონისძიება ითვალისწინებს კრიოთერაპიასაც [20, 27] და ფარმაკოლოგიურ ზემოქმედებას ისეთი პრეპარატებით, როგორიცაა ალოპურინოლი [17], პროპანტელინი [1] და პილოკარპინი [38].

გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ ბაზალური ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციის სინქარე კორელირებს მგრძობელობასთან, ლორწოვანი ქსოვილის მდგომარეობასა და ქიმიოთერაპიის ტოქსიკურ მოქმედებასთან [32]. ქიმიოთერაპიით გამოწვეული სტომატიტის თავიდან აცილების მიზნით, შესწავლილი იყო რიგი ნივთიერებები (მათ შორის ბეტა-კაროტინები, გლუტამინი, ციტოკინები, ვერცხლის ნიტრატი და სხვ.), რომლებსაც შესწავთ უნარი იმოქმედონ ეპითელურ პროლიფერაციაზე. ციტოკინებზე მიღებული წინასწარი (გამოქვეყნებული) შედეგები, სამწუხაროდ, ვერ უძლებს რანდომიზებულ, ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად შემოწმებებს [38].

კლინიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ქიმიოთერაპიის შემდეგ პირის ღრუს მდგომარეობის კორექცია, ადეკვატურ მოვლასთან კომბინაციაში, ამცირებს მძიმე სტომატიტით დაავადების რისკს. ამ დაავადების განვითარების პრევენციის მიზნით, პირის ღრუს ჰიგიენასთან ერთად სხვა-

დასხვა ანტიმიკრობული პრეპარატების გამოყენების მცდელობაც იყო, მაგრამ შედეგები ამ შემთხვევაშიც ურთიერთსაწინააღმდეგო აღმოჩნდა.

საკარისად იმედის მომცემა ისეთი ტიპის პრეპარატების გამოყენება, როგორცაა სუკრალფატი, იგი ლორწოვან გარსს ფარავს დამცველი ფენით [6, 21]. ყურადღებას იმსახურებს აგრეთვე ზრდის ისეთი ფაქტორები და საკვები ნივთიერებები, რომლებიც ხელს უწყობს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ახალი უჯრედების ფორმირებას [10].

ჩვენ ძირითადი ყურადღება დავუთმეთ ქიმიო- და რადიოთერაპიით გამოწვეული სტომატიტების ანალიზს, თუმცა, რა თქმა უნდა, არანაკლებ მნიშვნელოვანია სტომატიტების სხვა სახის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების ანალიზიც.

ლიტერატურა

1. Ahmed T., Engelking C., Szakyga J. Bone Marrow Transplant, 1993, 12, 131-132.
2. Baier G., Zillikens D. Laryngorhinootologie, 1999, 78, 11, 632-637.
3. Berger A., Henderson M., Nadoolman W., Duffy V., Cooper D., Saberski L., Bartoshuk L. J. Pain Symptom Manage, 1995, 10, 243-248.
4. Borowski B., Benhamou E., Pico J.L. Oral Oncol. Eur. J. Cancer, 1994, 30B: 93-97.
5. Carl W., Havens J. Curr. Rev. Pain, 2000, 4, 197-202.
6. Cengiz M., Ozyar E., Ozturk D., Akyol F., Aftahan I., Hayran M. J. Clin. Gastroenterol., 1999, 28, 40-43.
7. Coleman S. Journal of Advanced Nursing, 1995, 22, 6, 1085-1091.
8. Cope P.O., DeMeo M., Stiff P. Proc ASCO, 1997, 16-218a.
9. Eilers J., Berger A., Petersen M. Oncol. Nurs. Forum, 1988, 15, 325-330.
10. Epstein J., Gorsky M., Guglietta A., Le N., Sonis S. Cancer, 2000, 1, 89, 11, 2258-2265.
11. Graham K.M., Pecoraro D.A., Ventura M., Meyer C.C. Cancer Nurs., 1993, 16, 2, 117-122;
12. Greenberg M.S., Friedman H., Cohen S.G. J. Infect. Dis., 1987, 156, 280-287.
13. Gugenheimer J., Verbin R., Apple B. Oral Surg. Oral Med Oral Pathol., 1997, 44, 58-63
14. Ichimura K. 1985, JOHNS 1, 301-304.
15. Krishnasamy M. Eur. J. Cancer Care Engl., 1995, 4, 4, 173-177.
16. Lockhart P., Sonis S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. J. Dermatol. Surg. Oncol., 1981, 7, 1019-1025.
17. Loprinzi C.L., Cianflone S.G., Dose A.M., Ezzell P.S., Burnham N.L., Therneau T.M., Hagen L., Gainey D., Cross M., Athmann L. Cancer, 1990, 65, 1879-1882.
18. Lowry D., Embree J., Steinberg D., Sonis S., Fiddes J. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radio. Endod., 1999, 87, 5, 544-551.
19. Madeya M.L. Oncology Nursing Forum, 1996, 23, 5, 808-819.
20. Mahood D.J., Dose A., Loprinzi C.L. J. Clin. Oncol., 1991, 9, 449-452.
21. Makkonen T., Bostrom P., Vilja P., Joensuu H. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994, 30, 177-182.
22. Ora H. Clinic All-Round, 1984, 33, 2002-2003.
23. Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R. Oral Oncol., 1998, 34, 63-71.
24. Peters L.J., Ang K.K., Thames H.D. Altered fractionation schedules. In: Perez C., Brady L.W., eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1992, 97-113.
25. Pico J.L., Avila-Garavito A., Naccache P. The Oncologist, 1998, 3, 446-451.
26. Plevova P. Oral Oncol., 1999, 35, 453-470.

27. *Rocke L.K., Loprinzi C.L., Lee J.K.* Cancer, 1993, 72, 2234-2238.
28. *Schubert M., Sullivan K., Truelove E.* Development. Oncology, 1991, 36, 401-427.
29. *Schubert M.* Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: Chapman C.R., Foley K.H., eds. Current and Emerging Issues on Cancer Pain: Research and Practice. New York: Raven Press, 1993, 247-265.
30. *Sonis S., Sonis A., Liederman A.* Am. J. Dent. Assoc., 1978, 97, 468-472.
31. *Sonis S., Clark J.* Oncology, 1991, 5, 11-18.
32. *Sonis S., Costa J.W., Evitts S.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1992, 74, 749-755.
33. *Sonis S., Kindcuist I., VanVugt A.* Cancer Res., 1994, 54, 1135-1138.
34. *Sonis S.* Oral complications. In: Holland J., Frei E, Bast R.C. eds. Cancer Medicine, 4th Edition, Philadelphia: Lea & Febiger, 1997, 3255-3264.
35. *Sonis S.* Oral Oncol., 1998, 34, 39-43.
36. *Squier C.A.* Mucosal Alterations. NCI. Monograph, 1990, 9, 169-172.
37. *Turhal N., Erdal S., Karacay S.* Support Care Cancer, 2000, 8, 55-58.
38. *Wilkes J.D.* Semin Oncol., 1998, 25, 538-551.
39. *Woo S.B., Sonis S.T., Monopoli M.* Cancer, 1993, 20, 1493-1502.
40. *Yeo E., Alvarado T., Fainstein V.* J. Clin. Oncol., 1985, 3, 1668-1671.

ПРОБЛЕМА СТОМАТИТА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Н. Сакварелидзе, Г. Азикури, З. Сакварелидзе, М. Пруидзе

Тбилисский государственный медицинский университет; Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Воспаление слизистой оболочки ротовой полости является одним из осложнений в онкологической клинике. Индуцированный канцеротерапией стоматит условно, в зависимости от того, напрямую или вторично связано его развитие с проведением химио- и/или радиотерапии, можно поделить на две группы, но в любом случае пациент испытывает значительные боли и дискомфорт. В статье рассмотрены данные литературы по возможным механизмам развития воспаления слизистой в ротовой полости при лечении онкологических пациентов.

PROBLEM OF STOMATITIS IN CANCER CLINIC

N. Sakvarelidze, G. Azikuri, Z. Sakvarelidze, M. Pruidze

Tbilisi State Medical University; I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

SUMMARY

Inflammation of the oral mucosa is one of the complications in the cancer clinic. Cancerotherapy-induced stomatitis conditionally depending on whether directly or secondarily associated with chemo- and/or radiotherapy can be divided into two groups, but in any case the patient is experiencing a significant pain and discomfort. The article examines the literature on possible mechanisms for the development of mucosal inflammation in the oral cavity caused by treatment of cancer patients.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებაანი აღამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ნ. ძნელაშვილი, ა. თავართქილაძე, დ. კასრაძე, რ. ხუციშვილი

დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი;
 მარტინ დ. აბელოვის ლაბორატორია – კიბოს კვლევის ცენტრი,
 თბილისი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (epidermal growth factor – EGF) დონის განსაზღვრა/შესწავლა. კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ EGF-ის საშუალო დონე სისხლის პლაზმაში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 66.29%-ით ($p < 0.01$) ნაკლებია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულების სისხლის პლაზმის იმავე მაჩვენებელთან შედარებით. მაშასადამე, გამოიკვეთა, რომ საშუალოდ EGF-ის პლაზმური დონე ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიისთვის (ატიპიის გარეშე) დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ეს კვლევა კიდევ ერთხელ მიანიშნებს, რომ ამა თუ იმ მექანიზმით EGF უშუალოდ ჩართულია ენდომეტრიუმში განვითარებულ ჰიპერ- თუ ნეოპლაზიურ პროცესებში.

საკვანძო სიტყვები: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი, ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია, ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (epidermal growth factor – EGF) ქიმიური ბუნება 70-იან წლებში გაიშიფრა. სხვადასხვა ძუძუმწოვრებსა თუ ადამიანში (სხვადასხვა კონცენტრაციებით) EGF-ის წყაროა ყბისქვეშა/ენის-ქვეშა/ყბაყურა ჯირკვლები, კუჭი, თორმეტგოჯა ნაწლავი, მსხვილი ნაწლავი, თირკმელი, ფარისებრი ჯირკვალი, ჰიპოფიზი, წინამდებარე ჯირკვალი, სარტყვე ჯირკვალი. ამასთან, აღნიშნული ფაქტორი ნანახია ნერწყვში, სისხლში, შარდში, რძეში, თორმეტგოჯა ნაწლავისა და პანკრეასის წვენში, თავ-ზურგტვინისა და ამნიონურ სითხეში, საკვერცხის

ფოლიკულურ სითხეში, პროსტატის წვენიში [1, 2, 4]. EGF-ის ბიოსინთეზის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სასქესო და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები. EGF-ის მემბრანული რეცეპტორები აქვთ კანის კერატინოციტებს, თვალის კონიუნქტივასა და რქოვანას უჯრედებს, ხორხის ეპითელიუმსა და სარძევე ჯირკვლების ეპითელიოციტებს, საკვერცხის გრანულოზურ უჯრედებს, ლეიდიგის უჯრედებს, პლაცენტას, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმსა და გლუვიკუნთოვან ელემენტებს, ფიბრობლასტებსა და ქონდროციტებს [3, 5, 6, 8]. EGF-ის სამიზნეს წარმოადგენს საყლაპავი, ენა, ნაწლავები, ღვიძლი, ფილტვები, გული, პერიკარდიუმი, თირკმლის კაფსულა, ენდოკრინული ჯირკვლები, ნერვული სისტემა და ძვლოვანი ქსოვილი. გამოვლენილია EGF-ის სხვადასხვა ეფექტები [7], მაგალითად, ის ციტოპროტექტორულ ზემოქმედებას ახდენს კუჭის ღორწოვანზე და აფერხებს წყლულის წარმოქმნას სტრესულ სიტუაციებში; მისი დიდი დოზები სუსტად ასტიმულირებს, ხოლო მცირე დოზები გამოხატულად აფერხებს ძვლის რეზორბციას; ის ზრდის პროსტაგლანდინების შემცველობას ძვლოვანი ქსოვილის კულტურაში, ააქტივებს გრანულოზური უჯრედების პროლიფერაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას, ასევე თრგუნავს მათში პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ინჰიბინის პროდუქციას; ის ააქტივებს პლაცენტის კულტივირებული ტროფობლასტის უჯრედების პროლიფერაციას, მაგრამ არა მათ დიფერენციაციას; ის აჩქარებს ემბრიონის განვითარებას, ხელს უწყობს სარძევე ჯირკვლის უჯრედების პროლიფერაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას. ის წარმოადგენს ენდოკრინული სისტემის (მაგ., ფარისებრი ჯირკვალი, ლანგერჰანსის კუნძულები) ერთ-ერთ რეგულატორს, არის ნეირონების ტროფიკული ფაქტორი და სხვ. EGF რისკის მატარებელია სიმსივნეების პათოგენეზში. შესაბამისად, მისი რეცეპტორის დათრგუნვა შეამცირებს სიმსივნეების განვითარების შესაძლებლობას.

კვლევის მიზანი

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა განგვესაზღვრა EGF-ის დონე ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს და შეგვეფასებინა EGF-ის შესაძლო კლინიკურ-პრაქტიკული მნიშვნელობა საშვილოსნოს ტანის კიბოს ეტიოლოგიას და პათოგენეზში.

მასალა და მეთოდები

კვლევისთვის გამოყენებულ იქნა სისხლის შრატი – ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით დაავადებული 19 პაციენტისა, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებული – 16 პაციენტისა. პაციენტთა სისხლის პლაზმაში HPLC მეთოდით განისაზღვრა EGF-ის დონე ნგ/მლ ერთეულებში (მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია). EGF-ის პლაზმური დონე ნორმის პირობებში 0.35 ნგ/მლ-ზე ნაკლებია.

მიღებული ციფრული მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად SPSS v12 პროგრამის გამოყენებით.

შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენ მიერ შესწავლილ 19 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 19-დან 3 პაციენტში (15.79%; $p < 0.01$) EGF-ის შემცველობა სისხლში ნორმაშია და შეადგენს 0.22-0.30 ნგ/მლ-ს, ხოლო 16 შემთხვევაში (84.21%; $p < 0.01$) EGF-ის მაჩვენებელი მომატებულია/მნიშვნელოვნად მომატებულია/გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0.37-1.02 ნგ/მლ-ს.

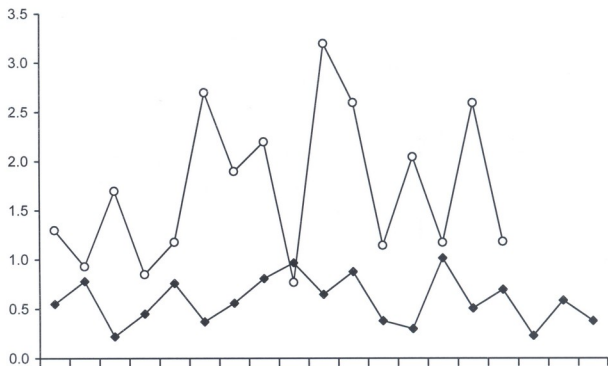
ცხრილი 1

შრატისმიერი EGF-ის აბსოლუტური მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში

| პაციენტები | | EGF-ის პლაზმური დონე (ნორმის პირობებში < 0.35 ნგ/მლ-ზე) | |
|-------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| მარტივი ჰიპერპლაზიით | კომპლექსური ჰიპერპლაზიით | მარტივი ჰიპერპლაზია | კომპლექსური ჰიპერპლაზია |
| №1 | №1 | 0.55 | 1.30 |
| №2 | №2 | 0.78 | 0.93 |
| №3 | №3 | 0.22 | 1.70 |
| №4 | №4 | 0.45 | 0.85 |
| №5 | №5 | 0.76 | 1.18 |
| №6 | №6 | 0.37 | 2.70 |
| №7 | №7 | 0.56 | 1.90 |
| №8 | №8 | 0.81 | 2.20 |
| №9 | №9 | 0.97 | 0.77 |
| №10 | №10 | 0.65 | 3.20 |
| №11 | №11 | 0.88 | 2.60 |
| №12 | №12 | 0.38 | 1.15 |
| №13 | №13 | 0.30 | 2.05 |
| №14 | №14 | 1.02 | 1.18 |
| №15 | №15 | 0.51 | 2.60 |
| №16 | №16 | 0.70 | 1.19 |
| №17 | | 0.23 | |
| №18 | | 0.59 | |
| №19 | | 0.38 | |

ჩვენ მიერ შესწავლილ 15 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 15-დან ყველა პაციენტში (100%) EGF-ის შემცველობა სისხლში მნიშვნელოვნად მომატებულია/გამოხატულად მომატებულია/მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 0.77-3.20 ნგ/მლ-ს. 1 პაციენტთან სახეზე იყო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიით, სადაც ასევე გამოხატულად მაღალია შრატში EGF-ის შემცველობა და შეადგენს 1.19 ნგ/მლ-ს.

კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში EGF დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 0.56 ნგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში EGF საშუალო დონე 1.71 ნგ/მლ-ს შეადგენს. ამ კვლევებიდან ჩანს, რომ EGF-ის საშუალო შემცველობა პლაზმაში მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 66.29%-ით ($p < 0.01$) ნაკლებია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულების სისხლის პლაზმის იმავე მანვენებელთან შედარებით (იხ. ცხრილი 1, დიაგრამა 1).



დიაგრამა 1. EGF-ის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამაზე ზედა ტეხილი ხაზი გამოხატავს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის დონეს სისხლის შრატში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მანვენებელს მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს)

კვლევის შედეგებიდან იკვეთება, რომ EGF-ის პლაზმური დონე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მომატებულია მარტივი ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ მიანიშნებს EGF-ის როლზე ონკოლოგიურ დაავადებათა ეტიოლოგიასა და პათოგენეზში. ამასთანავე, ცნობილია, რომ EGF-ის მაკოდირებელი გენის დისრეგულაციის დროს ხდება ზოგიერთი სიმსივნური დაავადების ინიციაცია და პროგრესია როგორც უჯრედულ კულტურებში, ასევე ექსპერიმენტულად ინდუცირებულ სიმსივნეებში ვირთაგებში. მოცემული გენის მუტაცია კი ასოცირებულია IV ტიპის ჰიპომაგნიემიასთან. შესაბამისად, უნდა ვივარაუდოთ, რომ ზოგიერთი ტიპის სიმსივნეში, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მყარი ჰიპომაგნიემია, გარკვეულ როლს ასრულებს EGF-ის მუტაცია ან მისი ფუნქციონის გარკვეული მოშლა. შესაბამისად, EGF-ის პლაზმური დონის შესწავლას გარკვეულწილად სადიაგნოსტიკო და პროგნოზული მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს საშვილოსნოს ტანის კიბოს განვითარებაში, და EGF-ის დროულად აღმოჩენილ ზრდის ტენდენციას სისხლის პლაზმაში მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს საშვილოსნოს ტანის მალიგნიზაციის პრევენციის საკითხებში.

ლიტერატურა

1. Barnham K.J., Torres A.M., Alewood D. et al. Protein Scienc, 1998, 7, 1738-1749.
2. Carpenter G., Cohen S. The Journal of Biological Chemistry, 1990, 265, 7709-7712.
3. Dreux A.C., Lamb D.J., Modjtahedi H., Ferns G.A. Atherosclerosis, 2006, 186, 38-53.
4. Fallon J.H., Seroogy K.B., Loughlin S.E. et al. Science, 1984, 224, 1107-1109.
5. Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. Experimental Cell Research, 2003, 284, 2-13.
6. Herbst R.S. Intern. J. Radiation Oncology, Biology, Physics, 2004, 59, (Suppl 2), 21-26.
7. Robbins S.L., Cotran R.S. Pathological basis of disease (9th Edition). Philadelphia, 2013. 910 p.
8. Venturi S., Venturi M. Nutrition and Health, 2009, 20, 119-134.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Н. Дзnelashvili, А. Таварткиладзе, Д. Касрадзе, Р. Хуцишvили

Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия; Лаборатория им. Мартина Д. Абеллофа – Центр исследования рака, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Целью нашего исследования являлось определение уровня эпидермального фактора роста в сыворотке крови пациенток при простой и комплексной гиперплазии эндометрия. Результаты показали, что средний уровень эпидермального фактора роста в сыворотке

крови у пациенток с простой гиперплазией (без атипии) эндометрия на 66.29% ($p < 0.01$) меньше того же показателя при эндометриальных комплексных гиперплазиях (без атипии). Следовательно, плазменный уровень эпидермального фактора роста значительно выше у пациенток с комплексной гиперплазией (без атипии) эндометрия. Из полученных нами данных явствует, что эпидермальный фактор роста включен в механизмы развития эндометриальных гипер- и неопластических процессов.

CONCENTRATION OF BLOOD SERUM EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH SIMPLE AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

N. Dznelashvili, A. Tavartkiladze, D. Kasradze, R. Khutsishvili

David Tvildiani Medical University (Tbilisi, Georgia); Martin D. Abeloff Laboratory – Cancer Research Center (Tbilisi, Georgia)

SUMMARY

The goal of the present work was to study the levels of blood serum epidermal growth factor in patients with simple and complex endometrial hyperplasia. The results showed that an average level of blood serum epidermal growth factor was observed to be by 66.29% ($p < 0.01$) lower in patients with simple endometrial hyperplasia (without atypia) as compared to those with complex endometrial hyperplasia (without atypia). The study demonstrated that with complex endometrial hyperplasia (without atypia) an average level of blood serum epidermal growth factor was significantly elevated in contrast to simple endometrial hyperplasia (without atypia). The results suggest that epidermal growth factor is included in developmental mechanisms of endometrial hyper- and neoplastic processes.

მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ნ. ძნელაშვილი, ა. თავართქილაძე, დ. კასრაძე, რ. ხუციშვილი

დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; მარტინ დ. აბელოვის ლაბორატორია – კიბოს კვლევის ცენტრი (თბილისი, საქართველო)

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის შრატში ჰორმონ მელატონინის დონის განსაზღვრა/შესწავლა. კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ მელატონინის საშუალო დონე სისხლის პლაზმაში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 29.33%-ით ($p < 0.01$) მეტია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულების სისხლის პლაზმის იმავე მაჩვენებელთან შედარებით. მაშასადამე, გამოიკვეთა, რომ მელატონინის პლაზმური დონე ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს ზომიერადაა შემცირებული მარტივი ჰიპერპლაზიისთვის (ატიპიის გარეშე) დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს მელატონინის ანტიპროლიფერაციულ და ანტიკანცეროგენულ მოქმედებას, ვინაიდან პრაქტიკულად ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია თავის თავში შეიცავს საშიშროებას – არა-ატიპური ვარიანტიდან გახდეს ატიპური, ხოლო ატიპური ჰიპერპლაზია რეციდივების შემთხვევაში უკვე კიბოსწინარე მდგომარეობაა. ამასთანავე, მიღებული შედეგებით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მელატონინის კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენება, როგორც ანტიპროლიფერაციული და პროაპოპტოზური საშუალებისა, ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს მნიშვნელოვნად შეაფერხებს დაავადების შემდგომ გაღრმავებას და გარკვეულწილად მოახდენს ენდომეტრიული კარცინომის განვითარების პრევენციას.

საკვანძო სიტყვები: მელატონინი, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, ენდომეტრიული კარცინომის პრევენცია

მელატონინი – ამინომჟავა ტრიფტოფანის წარმოებული ჰორმონია. ადამიანში იგი ტვინის ზედა დანაბტში – ეპიფიზში გამოიშუავდება დღე-ღამის ბნელ პერიოდში [3, 4]. აღმოჩნდა, რომ მელატონინს აქვს მრავალ-

გვარი მოქმედება: აწესრიგებს პიგმენტურ ცვლას, სასქესო ფუნქციებს, სადღეღამისო და სეზონურ რიტმებს, უჯრედთა გაყოფისა და მომწიფების პროცესებს, მონაწილეობს მხედველობითი აღქმის ფორმირებაში და ფერთა შეცნობაში, ძილსა თუ ღვიძილში და სხვ. [1, 2, 6].

მრავალრიცხოვანი კვლევების შედეგად დამტკიცებულია, რომ მელატონინი ერთდროულად ფლობს ანტისიმისივური მოქმედების რამდენიმე მექანიზმს, კერძოდ, იგი ხასიათდება: ანტიპროლიფერაციული, აპოპტოზის მასტიმულირებელი, ენდოკრინული და იმუნური სისტემის მოდულატორული და ანტიანგიოგენეზური აქტივობებით (ხელს უშლის სიმისივურ ქსოვილში სისხლძარღვების განვითარებას). გარდა აღნიშნულისა, მელატონინი (ძლიერი ანტიოქსიდანტური თვისებებიდან გამომდინარე) ახდენს უჯრედის მალიგნიზაციის პრევენციას ანუ ხელს უშლის კანცეროგენეზის ინიციაციის პროცესს [1-5, 7].

კვლევის მიზანი

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა განგვესაზღვრა მელატონინის დონე ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, და შეგვეფასებინა მელატონინის შესაძლო კლინიკურ-პრაქტიკული მნიშვნელობა საშვილოსნოს ტანის კიბოს პრევენციაში.

მასალა და მეთოდები

კვლევისთვის გამოყენებულ იქნა სისხლის შრატი – ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით დაავადებული 19 პაციენტისა, ასევე – ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებული 16 პაციენტისა. პაციენტთა სისხლის შრატში განისაზღვრა მელატონინის დონე პე/მლ ერთეულებში ELISA (IBL-International-ის რეაგენტით) მეთოდის გამოყენებით.

ნორმაში მელატონინის დღეღამური საშუალო შემცველობა სისხლის პლაზმაში შეადგენს 20.0 პე/მლ-ზე მეტს.

მიღებული ციფრული მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად SPSS v12 პროგრამის გამოყენებით.

შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენ მიერ შესწავლილ 19 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 19-დან 11 პაციენტში (57.8%; $p < 0.1$) მელატონინის შემცველობა სისხლში ნორმაშია (10 შემთხვევაში მელატონინის მაჩვენებელი შეადგენს 20.1-32.1 პე/მლ-ს, ხოლო 1 შემთხვევაში – ნორმის ზღვარზეა და შეადგენს 19/2 პე/მლ-ს). 19-დან 8 პაციენტში (42.1%; $p < 0/1$) მელატონინი ნორმაზე ნაკლებია და შეადგენს 8.2-17.8 პე/მლ-ს.

ჩვენ მიერ შესწავლილ 15 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის

კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 15-დან 9 პაციენტში (60/0%; $p < 0.1$) მელატონინის შემცველობა სისხლში მნიშვნელოვნად დაქვეითებულია და შეადგენს 9/2-14.2 პგ/მლ-ს.

ცხრილი 1

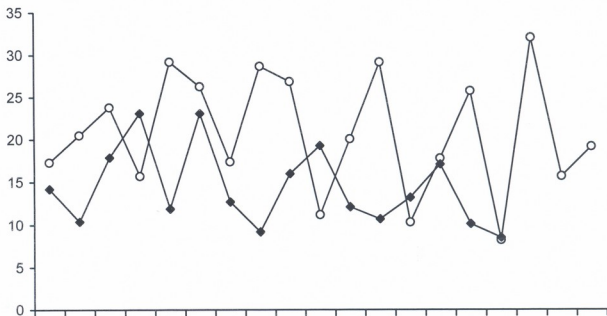
შრატისმიერი მელატონინის აბსოლუტური მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში

| პაციენტები | | მელატონინი (მელატონინის საშუალო შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი > 20.0 პგ/მლ) | |
|-------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| მარტივი ჰიპერპლაზიით | კომპლექსური ჰიპერპლაზიით | მარტივი ჰიპერპლაზია | კომპლექსური ჰიპერპლაზია |
| №1 | №1 | 17.3 | 14.2 |
| №2 | №2 | 20.5 | 10.4 |
| №3 | №3 | 23.8 | 17.9 |
| №4 | №4 | 15.7 | 23.1 |
| №5 | №5 | 29.2 | 11.9 |
| №6 | №6 | 26.3 | 23.1 |
| №7 | №7 | 17.4 | 12.7 |
| №8 | №8 | 28.7 | 9.2 |
| №9 | №9 | 26.9 | 16.0 |
| №10 | №10 | 11.2 | 19.3 |
| №11 | №11 | 20.1 | 12.1 |
| №12 | №12 | 29.2 | 10.7 |
| №13 | №13 | 10.3 | 13.2 |
| №14 | №14 | 17.8 | 17.1 |
| №15 | №15 | 25.8 | 10.1 |
| №16 | №16 | 8.2 | 8.5 |
| №17 | | 32.1 | |
| №18 | | 15.7 | |
| №19 | | 19.2 | |

15-დან 6 პაციენტში (40.0%; $p < 0.1$) მელატონინის პლაზმური დონე მერყეობს ნორმასა და მცირედ დაქვეითებულ შემცველობას შორის და შეადგენს 16.0-23.1 პგ/მლ-ს (2 შემთხვევაში მელატონინის პლაზმური დონე ნორმის ტოლია და შეადგენს 23.1 პგ/მლ-ს, 1 შემთხვევაში – ნორმის ზღვართანაა და შეადგენს 19.3 პგ/მლ-ს, 3 შემთხვევაში მცირედ

დაკლებულია და შეადგენს 16.0-17.9 პგ/მლ-ს). 1 შემთხვევაში სახეზეა კომპლექსური ჰიპერპლაზია (ატიპიით), სადაც მელატონინი ძალიან დაბალია და შეადგენს 8.5 პგ/მლ-ს.

კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 20.8 პგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის საშუალო დონე – 14.7 პგ/მლ-ს შეადგენს. ამ კვლევებიდან ჩანს, რომ მელატონინის საშუალო შემცველობა პლაზმაში მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 29.33%-ით ($p < 0.01$) მეტია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულების სისხლის პლაზმის იმავე მანვენებელთან შედარებით (იხ. ცხრილი 1, დიაგრამა 1).



დიაგრამა 1. მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამაზე ზედა ტეხილი ხაზი გამოხატავს მელატონინის დონეს სისხლის შრატში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მანვენებელს კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს)

კვლევის შედეგებიდან იკვეთება, რომ მელატონინის პლაზმური დონე ენდომეტრიული კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს ზომიერად შემცირებულია ენდომეტრიული მარტივი ჰიპერპლაზიისთვის (ატიპიის გარეშე) დამახასიათებელ შესაბამის მანვენებელთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს მელატონინის ანტიპროლიფერაციულ და ანტიკანცეროგენულ მოქმედებას – ვინაიდან, პრაქტიკულად კომპლექსური ჰიპერპლაზია თავის თავში შეიცავს საშიშროებას – არა-ატიპური ფორ-

მიდან გახდეს ატიპური, ხოლო ატიპური ჰიპერპლაზია, რეციდივების შემთხვევაში, უკვე კიბოსწინარე მდგომარეობაა. ამასთანავე, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მელატონინის კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენება (როგორც ანტიპროლიფერაციული და პროაპოპტოზური საშუალებისა) ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს მნიშვნელოვნად შეაფერხებს დაავადების შემდგომ გადრმაგებას და გარკვეულწილად მოახდენს საშვილოსნოს ტანის კიბოს განვითარების პრევენციას.

ლიტერატურა

1. *Hublin C., Partinen M., Koskenvuo M., Kapiro J.* Sleep, 2007, 30, 1245-1253.
2. *Pittendrigh C.S.* Ann. Rev. Physiol., 1993, 55, 16-54.
3. *Rajaratnam S.A., Arendt J.* Lancet, 2001, 358, 999-1005.
4. *Siegel J.M.* Nature, 2005, 437, 1264-1271.
5. *Sigurdson K., Ayas N.* Canadian J. Physiol. Pharmacol., 2007, 85, 179-183.
6. *Stevens R.G., Rea M.S.* Cancer Causes Control, 2001, 12, 279-287.
7. *Stevens R.G., Blask D.E., Brainard G.C. et al.* Environ. Health Perspect., 2007, 115, 1357-1362.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Н. Дзnelashvili, А. Таварткиладзе, Д. Касрадзе, Р. Хуцишvили

Медицинский университет им. Давида Твндлиани, Тбилиси, Грузия; Лаборатория им. Мартина Д. Абеллофа – Центр исследования рака, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Целью нашего исследования являлось определение уровня гормона мелатонина в крови при простых и комплексных гиперплазиях эндометрия. Результаты показали, что средний уровень мелатонина у пациенток с простой гиперплазией (без атипии) на 29.33% ($p < 0.01$) больше того же показателя при комплексных гиперплазиях (без атипии). Следовательно, плазменный уровень мелатонина значительно ниже у пациенток с комплексной гиперплазией (без атипии), что повторно неоднократно доказывает антипролиферативную и антиканцерогенную функции мелатонина – учитывая тот факт, что комплексная гиперплазия без атипии может перейти в комплексную гиперплазию с атипией, а рецидивирующая атипическая гиперплазия считается предраковым состоянием. Основываясь на наших данных, можно предполагать, что в клинической практике, помимо диагностической ценности, мелатонин приобретает важное значение как антипролиферативное и апопозное средство, применение которого при простых и комплексных гиперплазиях эндометрия (без атипии) значительно будет сдерживать дальнейшее усугубление заболевания и в определенной степени окажет профилактическое действие против развития рака тела матки.

CONCENTRATION OF BLOOD SERUM MELATONIN IN PATIENTS WITH SIMPLE AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

N. Dznelashvili, A. Tavartkiladze, D. Kasradze, R. Khutsishvili

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; Martin D. Abeloff Laboratory – Cancer Research Center, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The goal of the present work was to study the levels of blood serum melatonin in patients with simple and complex endometrial hyperplasia. The results showed that average levels of melatonin were observed to be by 29.33% ($p < 0.01$) higher in patients with simple endometrial hyperplasia (without atypia) as compared to those with complex endometrial hyperplasia (without atypia). The study demonstrated that with complex hyperplasia (without atypia) average levels of serum melatonin were moderately reduced in contrast to simple hyperplasia (without atypia), which confirms anti-proliferative and anticancer action of melatonin, since complex endometrial hyperplasia (without atypia) represents a pre-stage to atypical hyperplasia while the latter is a pre-cancer condition. The results suggest that in clinical practice, with simple and complex endometrial hyperplasia (without atypia) the administration of melatonin as anti-proliferative and pro-apoptotic drug considerably hinders further progression of disease and, to a certain extent, has a preventive effect against the development of uterus body cancer.

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, ტ. 39
 Известия Национальной Академии Наук Грузии, Биомедицинская серия, т. 39
 Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical Series, Vol. 39

ავტორთა
საქმიანობა

АВТОРСКИЙ
УКАЗАТЕЛЬ

AUTHOR
INDEX

| | | | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|-------------|-------------------|-------------|
| აბდულქერიმოვა ს. | 83 | Abdulkerimova S. | 83 | Асанидзе Т. | 197 |
| ახიკური გ. | 259 | Akhobadze N. | 237 | Абдулкеримова С. | 83 |
| ალადაშვილი ა. | 25 | Akhundov A. | 231 | Азикури Г. | 259 |
| ანდრონიკაშვილი გ. | 237 | Aladashvili A. | 25 | Аладашвили А. | 25 |
| არუთინოვა ნ. | 35 | Andronikashvili G. | 237 | Андроникашвили Г. | 237 |
| ასანიძე თ. | 197 | Arutinova N. | 35 | Арутюнова Н. | 35 |
| ახობაძე ნ. | 237 | Asanidze T. | 197 | Ахобадзе Н. | 237 |
| ახუნდოვი ა. | 231 | Azikuri G. | 259 | Ахундов А. | 231 |
| ბაბილოძე მ. | 125 | Babilodze M. | 125 | Бабилодзе М. | 125 |
| ბაგაშვილი თ. | 237 | Bagashvili T. | 237 | Багашвили Т. | 237 |
| ბარბაკაძე მ. | 145 | Bahmani M. | 7 | Барбакадзе М. | 145 |
| ბასილაძე თ. | 1, 203 | Barbakadze M. | 145 | Басиладзе Т. | 1, 203 |
| ბახმანი ტ. | 7 | Basiladze T. | 1, 203 | Бахмани Т. | 7 |
| ბეთანელი მ. | 75 | Bekaya G. | 1, 135, 203 | Бекая Г. | 1, 135, 203 |
| ბექაია გ. | 1, 135, 203 | Betaneli M. | 75 | Бетанели М. | 75 |
| ბიბილური ე. | 203 | Bibiluri E. | 203 | Бжалава Б. | 211 |
| ბიკაშვილი თ. | 101 | Bikashvili T. | 101 | Бибилури Е. | 203 |
| ბილანიშვილი ი. | 41, 145 | Bilanishvili I. | 41, 145 | Бикашвили Т. | 101 |
| ბუქია ნ. | 211 | Bukia N. | 153 | Биланишвили И. | 41, 145 |
| ბუცხრიკიძე მ. | 153 | Butskhrikidze M. | 153 | Букия Н. | 153 |
| ბუჯალა ბ. | 153 | Bzhalava B. | 211 | Буцхрикидзе М. | 153 |
| ვაგუა რ. | 89 | Chijavadze E. | 125 | Вашакидзе М. | 89 |
| ვერსამია ზ. | 135 | Chipashvili S. | 237 | Гагуа Р. | 89 |
| ვერსამია გ. | 203 | Chkadua G. | 35, 63, 69 | Гварамия Г. | 203 |
| გაგაშვილი დ. | 89 | Chkhartishvili E. | 125 | Герсамия З. | 135 |
| გოგბერაშვილი ქ. | 15 | Chkhartishvili N. | 101 | Гзиришвили Л. | 89 |
| გოგბერაშვილი ნ. | 189 | Davlianidze L. | 113 | Гогберашвили К. | 15 |
| გოგბერაშვილი ქ. | 237 | Devdariani M. | 113 | Гогбашвили Н. | 189 |

| | | | | | |
|--------------------|--------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|
| გონგაძე ნ. | 1, 203 | Devdariani T. | 15 | Гогешвили К. | 237 |
| გუმბერიძე დ. | 113 | Dzadzamia Sh. | 125 | Голамян С. | 7 |
| გურაშვილი თ. | 237 | Dzneladze S. | 31, 69, 223 | Гонгадзе Н. | 1, 203 |
| დავლიანიძე დ. | 113 | Dznelashvili N. | 25, 269, 275 | Гумберидзе Л. | 113 |
| დეკლარიანი თ. | 15 | Gagua R. | 89 | Гурашвили Т. | 237 |
| დეკლარიანი მ. | 113 | Gersamia Z. | 135 | Гурцкая З. | 211 |
| ვაშაკიძე მ. | 89 | Gholamian S. | 7 | Давлиანიძე Л. | 113 |
| თავართქილაძე ა. | 25, 269, 275 | Gogberashvili K. | 15 | Девдариანი М. | 113 |
| თოღუა ფ. | 89 | Gogebashvili N. | 189 | Девдариანი Т. | 15 |
| თოფურიძე მ. | 161, 169 | Gogeshvili K. | 237 | Джавахишвили М. | 31, 223 |
| ივერიელი მ. | 169 | Gongadze N. | 1, 203 | Джапаридзе С. | 169 |
| იმნაიშვილი თ. | 203 | Gumberidze L. | 113 | Джаши Л. | 189 |
| იუსუევი ა. | 7 | Gurashvili T. | 237 | Джорбенадзе Т. | 237 |
| კასიმოვი რ. | 83 | Gurtskaia Z. | 211 | Дзadzamia Ш. | 125 |
| კასრაძე დ. | 25, 269, 275 | Gvaramia G. | 203 | Дзneladze С. | 31, 69, 223 |
| კვაჭაძე ი. | 135 | Gzirishvili L. | 89 | Дзnelashvili Н. | 25, 269, 275 |
| კვერნაძე გ. | 237 | Imnaishvili T. | 203 | Ивериели М. | 169 |
| კვიციანიძე ნ. | 31, 63, 223 | Iverieli M. | 169 | Имнаишвили Т. | 203 |
| კუჭავა ვ. | 89 | Japaridze S. | 169 | Касимов Р. | 83 |
| კუჭუხიძე ჯ. | 169 | Jashi L. | 189 | Касрадзе Д. | 25, 269, 275 |
| ღაზრისვილი ი. | 101 | Javakhishvili M. | 31, 223 | Квачაძე И. | 135 |
| ღებლაძე მ. | 69 | Jorbenadze T. | 237 | Квачакидзе И. | 113 |
| ლომსიანიძე ი. | 251 | Kasimov R. | 83 | Кверნაძე Г. | 237 |
| მამედოვი ტ. | 231 | Kasradze D. | 25, 269, 275 | Кვიცინაძე Н. | 31, 63, 223 |
| მანჯავიძე ნ. | 15 | Kevanishvili Z. | 15 | Кевანიшвили З. | 15 |
| მადლაკელიძე ნ. | 125 | Kharabadze M. | 75 | Кипიანი В. | 161 |
| მაჭავარიანი დ. | 153 | Khetsuriani R. | 75 | Кипიანი Нана | 161, 169 |
| მეკოკიშვილი დ. | 75 | Khizanishvili N. | 41, 145 | Кипиани Нино | 161, 169 |
| მესხიშვილი ვლ. | 135 | Khutishvili R. | 25, 269, 275 | Кипиани Т. | 75 |
| მითაგვარია ნ. | 101, 113 | Khvedelidze K. | 177, 183 | Кучава В. | 89 |
| მნათობიშვილი მ. | 177, 183 | Kipiani Nana | 161, 169 | Кучухიძე Дж. | 169 |
| მონიავა ე. | 153 | Kipiani Nino | 161, 169 | Лазришвили И. | 101 |
| მოსემდეგლიშვილი ნ. | 169 | Kipiani T. | 75 | Лелაძე М. | 69 |
| მჭედლიძე ო. | 125 | Kipiani V. | 161 | Ломსიანიძე И. | 251 |
| ნამორაძე მ. | 169 | Kuchava V. | 89 | Маглакелиძე Н. | 125 |
| ნანობაშვილი ზ. | 41, 145 | Kutchukhidze J. | 169 | Мамедов Т. | 231 |
| ნაჭეჭბია ნ. | 125 | Kvachadze I. | 135 | Манджавიძე Н. | 15 |
| ნუბერიძე მ. | 113 | Kvachakidze I. | 113 | Мачавარიანი Л. | 153 |
| ნოზაძე ვ. | 35 | Kvernadze G. | 237 | Мekoიшвили Л. | 75 |
| ოკუჯავა მ. | 237 | Kvitsinadze N. | 31, 63, 223 | Месхишвили В. | 135 |

| | | | | | |
|------------------|------------|---------------------|----------|---------------------|--------------|
| პაელია შვილი ნ. | 161 | Lazrshvili I. | 101 | Митагварია Н. | 101, 113 |
| პაპუა შვილი ნ. | 237 | Leladze M. | 69 | Мнатобишвили М. | 177, 183 |
| პეტრია შვილი თ. | 161 | Lomsianidze I. | 251 | Мониава Э. | 153 |
| პეტრია შვილი შ. | 211 | Machavariani L. | 153 | Мосемгвдlishvili Н. | 169 |
| პლიასუნოვა მ. | 135 | Maglakelidze N. | 125 | Мchedlidze О. | 125 |
| რუსტამოვი ე. | 7, 83 | Mamedov T. | 231 | Наморадзе М. | 169 |
| საკანდელიძე რ. | 251 | Manjavidze N. | 15 | Нанобашвили З. | 41, 145 |
| სამსეი შვილი ნ. | 41, 145 | Mchedlidze O. | 125 | Начкебия Н. | 125 |
| სანიკიძე თ. | 161, 189 | Mekokishvili L. | 75 | Небиеридзе М. | 113 |
| საყვარელიძე ზ. | 153, 259 | Meskhishvili V. | 135 | Нозадзе Е. | 35 |
| საყვარელიძე ნ. | 259 | Mitagvaria N. | 101, 113 | Окуджавა М. | 237 |
| სვანიძე მ. | 153 | Mnatobishvili M. | 177, 183 | Павлишвили Н. | 161 |
| სიმაროვა ე. | 49 | Moniava E. | 153 | Папуашвили Н. | 237 |
| სიხარულიძე ნ. | 113 | Mosemghvdlshvili N. | 169 | Петриашвили Т. | 161 |
| სურმავეა ა. | 145 | Nachkebia N. | 125 | Петриашвили Ш. | 211 |
| ტერ-პოლოსიანი გ. | 55 | Namoradze M. | 169 | Плясунова М. | 135 |
| ტყეშელაშვილი ბ. | 41 | Nanobashvili Z. | 41, 145 | Приудзе М. | 259 |
| ფურუძე მ. | 259 | Nebieridze M. | 113 | Рустамов Э. | 7, 83 |
| ქვეანი შვილი ზ. | 15 | Nozadze E. | 35 | Саканделидзе Р. | 251 |
| ქვანიკიძე ი. | 113 | Okujava M. | 237 | Сакварелидзе З. | 153, 259 |
| ღურწკაია ზ. | 211 | Papuashvili N. | 237 | Сакварелидзе Н. | 259 |
| ეფიანი ვ. | 161 | Pavliashvili N. | 161 | Самсеишвили Н. | 41, 145 |
| ეფიანი თ. | 75 | Petriashvili Sh. | 211 | Саникидзе Т. | 161, 189 |
| ეფიანი ნანა | 161, 169 | Petriashvili T. | 161 | Сванидзе М. | 153 |
| ეფიანი ნინო | 161, 169 | Plyasunova M. | 135 | Симарова Е. | 49 |
| შალამბერიძე ა. | 251 | Pruidze M. | 259 | Сихарулидзе Н. | 113 |
| შენგელია რ. | 161 | Rustamov E. | 7, 83 | Сурмава А. | 145 |
| შიო შვილი დ. | 63 | Sakandelidze R. | 251 | Таварткиладзе А. | 25, 269, 275 |
| შუკაკიძე ა. | 101 | Sakvarelidze N. | 259 | Тер-Погосян Г. | 55 |
| ჩოჯაეძე ე. | 125 | Sakvarelidze Z. | 153, 259 | Ткешелашვილი Б. | 41 |
| ჩხარტი შვილი ე. | 125 | Samseishvili N. | 41, 145 | Тодუа Ф. | 89 |
| ჩხარტი შვილი ნ. | 101 | Sanikidze T. | 161, 189 | Топურიдзе М. | 161, 169 |
| ცომაია ვ. | 125 | Shalamberidze A. | 251 | Хараბაძე М. | 75 |
| წაჭაძე დ. | 69 | Shengelia R. | 161 | Хведელიძე К. | 177, 183 |
| წიფწიეძე მ. | 89 | Shioshvili L. | 63 | Хецуриანი Р. | 75 |
| ჭიკაშვილი ს. | 237 | Shukakidze A. | 101 | Хизანიшвили Н. | 41, 145 |
| ჭკადუა გ. | 35, 63, 69 | Sikharulidze N. | 113 | Хуцишвили Р. | 25, 269, 275 |
| ხარაბაძე მ. | 75 | Simarova E. | 49 | Цакаძე Л. | 69 |
| ხეცურიანი რ. | 75 | Surmava A. | 145 | Цившиვალდე Г. | 89 |
| ხვედელიძე კ. | 177, 183 | Svanidze M. | 153 | Цомаია В. | 125 |

iv

| | | | | | |
|----------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------|------------|
| ხიზანიშვილი ნ. | 41, 145 | Tavartkiladze A. | 25, 269, 275 | Чиджавадзе Э. | 125 |
| ხუციშვილი რ. | 25, 269, 275 | Ter-Poghosyan H. | 55 | Чипашвили С. | 237 |
| ჯაფარიშვილი მ. | 31, 223 | Tkeshelashvili B. | 41 | Чкадуа Г. | 35, 63, 69 |
| ჯაფარიძე ს. | 169 | Todua F. | 89 | Чхარტიშვილი Е. | 125 |
| ჯაში დ. | 189 | Topuridze M. | 161, 169 | Чхარტიშვილი Н. | 101 |
| კახაშია შ. | 125 | Tsakadze L. | 69 | Шаламберидзе А. | 251 |
| ძნელაშვილი ნ. | 25, 269, 275 | Tsivtsivadze G. | 89 | Шенгелия Р. | 161 |
| ძნელაძე ს. | 31, 69, 223 | Tsomaia V. | 125 | Шиошвили Л. | 63 |
| ჯორბენაძე თ. | 237 | Vashakidze M. | 89 | Шуакидзе А. | 101 |
| პოდამიანი ს. | 7 | Yosefi A. | 7 | Юсифи А. | 7 |

ინსტირუქცია ავტორიათვის

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

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა). სამივე რეზიუმე მკაცრად ერთი 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 ასაკრეფად 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 jpx-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 დაქან ფოლდერის სახელწოდება უნდა იწყებოდეს წერილის პირველი ავტორის გვარით. ილუსტრაციების და ცხრილების ადგილი უნდა მიეთითოს ისრით ამობეჭდილი ვერსიის შესაბამისი გვერდის ეგზზე. მათი ჩაკაბადონება ტექსტში დაუშვებელია. სურათების წარწერები ცალკე გვერდზე უნდა იყოს აკრეფილი.

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

ჟურნალში წერილის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯით ხორციელდება.

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

გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

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

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

Печатание статьи в журнале осуществляется за счет ее авторов.

Редколлегия направляет рукопись статьи на рецензирование обычно двум анонимным рецензентам. В случае разногласия во мнениях рецензентов, мнение одного из членов Редакционного Совета, специалиста 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, Годо Сохадзе (599-298-348, 2-477-435) или в Научно-исследовательском центре наук о жизни, ул. Готуа, 14, проф. Г. Бекая (599-587-027) или проф. Н. Митагвария (599-304-104).

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0137/19

