

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინის ფაკულტეტი

სალომე ხუბულავა

სელენის ნაწილობრივი 10% სუსპენზიის გამოყენების შესაძლებლობები
ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობისას

ავტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფესორი ნოდარ ხოდელი
სამეცნიერო თანახელმძღვანელი: პროფესორი გიორგი ფიჩხია

თბილისი
2023

პრობლემის აქტუალობა

შაქრიანი დიაბეტი (შ.დ.) არაგადამდებ დაავადებათა შორის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიხედვით განვითარებულ ქვეყნებში მას სიკვდილიანობის მიზეზებს შორის მეხუთე-მეექვსე ადგილი უჭირავს, განვითარებად ქვეყნებში კი მეცხრე-მეათე[1], ეჭვგარეშეა, რომ შაქრიანი დიაბეტი 21-ე საუკუნეში ჯანმრთელობის დაცვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა.

დიაბეტით დაავადებულთა უმრავლესობას აღენიშნება სერიოზული გართულებები, რაც შრომისუნარიანობის დაქვეითებას იწვევს. დიაბეტით გამოწვეული ნაადრევი სიკვდილიანობა ოჯახების შემოსავლის დაკარგვის ერთ-ერთი მიზეზია. დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებში, სადაც ამჟამად დიაბეტით დაავადებულთა თითქმის 75% ცხოვრობს, ყოველივე ეს მოითხოვს ამ დაავადების მიმართ სასწრაფო და გადამწყვეტი ზომების გატარებას[2][3]. დიაბეტის და მისი გართულებების მკურნალობაში აუცილებელია ხელმისაწვდომი და ეფექტური ტექნოლოგიების ჩართვა. ბოლო წლებში აღნიშნულ ტექნოლოგიებს შორის მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს ნანოტექნოლოგიები. ნანონაწილაკების გამოყენებამ ბიოლოგიასა და მედიცინაში სულ უფრო გაიკვალა გზა. დიაბეტთან მიმართებაში კი აღსანიშნავია სელენის ნანონაწილაკები.

სელენი ჩვენი ორგანიზმის ერთ ერთი მნიშვნელოვანი მიკროელემენტი. არსებობს სელენის ორგანული (სელენმეთიონინი, სელენოცისტინი) და არაორგანული (სელენიტი, სელენატი) ნაერთები. აღსანიშნავია სელენის შემცველი ცილები რომელთა შორის აღსანიშნავია გლუტათიონპეროქსიდაზა (GPX), თირეოიდრედუქტაზა (TR), სელენფოსფატსინთეტაზა (SPS) [4][5][6][7].

უახლესი გამოკვლევები მოწმობს სელენის დადებით გავლენას სხვადასხვა ორგანოთა სისიტემაზე. სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ ძლიერი ანტიოქსიდანტური, ანტიმიკრობული, ანტიკანცეროგენული თვისებები, ხასიათდებიან ქსოვილებში კარგი ბიოშელწევადობით, ნაკლებ ტოქსიურიბით, შესაძლებელია მათი პეროპალური მიღება [8] [9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19]

სელენის დეფიციტი იწვევს არითმიებს, გულის უკმარისობას, კარდიომეგალიას, კარდიომიოპათიას, თრომბოემბოლიებს, მიოკარდიუმის ინფარქტს[20][21][22][23]. სელენის დეფიციტის დროს მცირდება ორგანიზმის დამცველობითი უნარი თავისუფალი რადიკალების მიმართ [23][24].

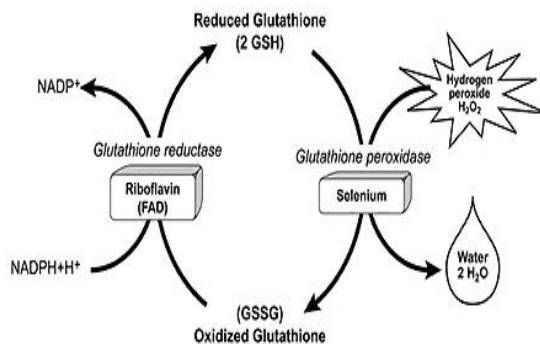
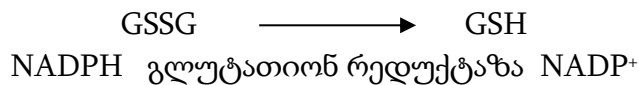
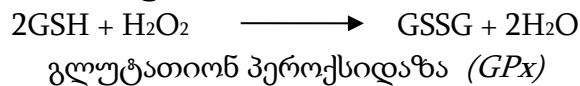
შაქრიანი დიაბეტი დაავადებაა რომელსაც ახასიათებს მრავალი გვიანი გართულება: ვასკულოპათია, ნეფროპათია, ნეიროპათია, რეტინოპათია და სხვა[25][26][3][27][28][29].

სხვადასხვა დაავადებების, სტრესის, არასწორი ცხოვრების რეჟიმის, გარემოს დაბინძურების, ორგანიზმში მძიმე მეტალების შეღწევის დროს ორგანიზმში იზრდება თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა[30][6][31][32][33][34][35]. აღნიშნულნი აზიანებენ უჯრედებს და შესაბამისად წარმოადგენენ მრავალი დაავადებების, მათი გართულებებისა და ნაადრევი სიბერის მიზეზი[32][33][36]. ანტიოქსიდანტები მაგალითად: გლუტათიონპეროქსიდაზა (GPX), სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD), ის ნივთიერებებია რომლებიც თრგუნავენ ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებს და იცავენ უჯრედულ სუბსტრატებს თავისუფალი რადიკალების "დამანგველი" მოქმედებისგან[37][38][39][40].

ორგანიზმში გლუტათიონპეროქსიდაზას GPX-ს რვა ტიპია, რვავეს ფუნქცია ანტიოქსიდანტური აქტივობაა, ახასიათებთ ქსოვილოვანი სპეციფიურობა. GPX1(გლუტათიონპეროქსიდაზა 1) უჯრედების ციტოპლაზმაში არის ლოკალიზებული. განსაკუთრებული აქტივობით გამოირჩევიან ღვიძლსა და ერითროციტებში. GPX2 ძირითადად საჭმლის მომნელებს სისტემის უჯრედებში გვხვდება, რაც მიუთითებს საკვებიდან მიღებული ოქსიდანტების წინააღმდეგ დამცველობით ფუნქციას. GPX4 ძირითადად სათესლებშია ლოკალიზებული[41][42][43][44].

ზეჟანგური ჟანგვა, თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის მატება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში, აღსანიშნავია ოქსიდაციური სტრესის კავშირი შაქრიანი დიაბეტის გვიანი გართულებების განვითარებაში [45][46][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56].

სელენის დეფიციტი აქვეითებს ანტიოქსიდანტ გლუტათიონპეროქსიდაზას GPX-ის რაოდენობას და შესაბამისად ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს[57][58][59][55][56][60]. ოქსიდაციურ სტრესს ასევე ზრდის ჰიპერგლიკემია - სუპეროქსიდ რადიკალის(O₂⁻) და სხვა რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების(ROS) მატების გამო. ამავდროულად მციდრება ანტიოქსიდანტების: სუპეროქსიდ დისმუტაზას(SOD), გლუტათიონ პეროქსიდაზას(GPx) და კატალაზას აქტივობა, რაც თავის მხრივ აქვეითებს ანტიოქსიდანტურ დაცვას. სელენი(Se) კერძოდ კი სელენოციტინი აუცილებელი კომპონენტია ანტიოქსიდანტური ფერმენტის კერძოდ კი GPx შემადგენლობაში. გლუტათიონი(GSH) ერთ ერთი ძლიერი ანტიოქსიდანტია. GPx-ის ბიოლოგიური როლია დაიცვას ორგანიზმი ოქსიდაციური სტრესისაგან. თავისუფალ რადიკალთან ურთიერთქმედების შემდეგ (GSH) გადადის ოქსიდირებულ ფორმაში (GSSG) (სურათი 1) [4][5][7][6][61].



სურათი 1. გლუტათიონპეროქსიდაზას მოქმედება

წყარო: *Glutathione and the Cofactors*. <https://www.purelabvitamins.com/blog/Glutathione-and-the-Cofactors.php>

მრავალი გამოკვლევები არის ჩატარებული ექსპერიმენტულ მედიცინაში დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებზე, სადაც გამოვლინდა სელენის დადებით ეფექტი. მას გააჩნია

ჰიპოგლიკემიური, ანტიდიაბეტური [62][63][64][65][66][67][68] ჰიპოლიპიდემიური (ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, LDL) [62][69][65][66][70] ანტიოქსიდანტური ეფექტი[69][65][66]. დიაბეტის მკურნალობისას გაცილებით დიდი ეფექტურობით გამოირჩევა სელენის კომბინაცია ინსულინთან და ჰიპოგლიკემიურ პერორალურ მედიაკმეტებთან[71][72][73], სელენმა ასევე გამოავლინა ინსულინის მსგავსი მოქმედება[63][74], აქვს ღვიძლის, პანკრეასის ბეტა უჯრედების დამცველობითი უნარი[64][75][76][77][67][78][74]. სელენით მკურნალობა ამცირებს კრეატინინის, შარდოვანას და ალბუმინურიის დონეს, ამცირებს დიაბეტით გამოწვეულ ნეფროპათიის შედეგებს[66][79], აქვს დადებითი ეფექტი დიაბეტური ჭრილობის შეხორცების დროს. სელენით გამდიდრებულ დიატას აქვს არა მარტო ანტიოქსიდაციური შედეგი არამედ იცავს თირკმლის ტუბულოინტესტინუმს[80][79], ეფექტურია თირკმლის უკმარისობისა და მისი ტერმინალური სტადიის დროს[81][82][83].

პანკრეასი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა სელენის დეფიციტის მიმართ. დადგენილია რომ სელენის დეფიციტი გავლენას ახდენს პანკრეასის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე[84]. სელენოდეფიციტის დროს აუტოფსიის შედეგად ნაწილობრივ პანკრეასის დისტროფიის შემთხვევები[85][86]. სელენის დეფიციტი კი თავის მხრივ ამცირებს ინსულინისა და გლუკაგონის რაოდენობას[87][88].

ჩატარებულია კვლევები სადაც ნაჩვენებია რომ შ.დ.-ით დაავადებულ ადამიანებში სელენის და GPx რაოდენობა ნაკლებია ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. ასევე დადგენილია რომ შ.დ. ტიპი 2-ის ერთ-ერთი გართულებით - ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში სელენის და GPx რაოდენობა მცირდება დიაბეტის პროგრესირებასთან ერთად, რაც ერთ-ერთ წამყვანი ფაქტორია შაქრიანი დიაბეტის ქრონიკული გართულებების ჩამოყალიბებაში[57][89][55][56].

GPx დეფიციტს შეიძლება ერთ-ერთი მთავარი როლი ქონდეს შ.დ.-ის გართულებების პათოგენეზში-ოქსიდაციური სტრესის გაზრდის გამო. თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის გაზრდისა და ანტიოქსიდანტური დაცვის დაქვეითების გამო შ.დ.-ით დაავადებული ადამიანი საჭიროებს ანტიოქსიდანტების შედარებით დიდი რაოდენობით მიღებას ვიდრე ჯანმრთელი პირი[90][91][92][93].

მას შემდგომ რაც დადასტურდა თავისუფალი რადიკალების როლი დიაბეტის პათოგენეზში, გამოითქვა მოსაზრება ანტიოქსიდანტების გამოყენების თაობაზე შ.დ.-ის შორეული გართულებების პრევენციის და მკურნალობის მიზნით.

აღსანიშნავია რომ პანკრეასის ბეტა უჯრედები წარმოდგენენ ერთ-ერთ ყველაზე ნაკლებად უზრუნველყოფილ უჯრედებს საკუთარი ანტიოქსიდანტური აქტივობის თვალსაზრისით. H₂O₂-ის აქტივობა აქვეითებს კატალაზას, გლუტათიონპეროქსიდაზას აქტივობას. GPX1-ის რაოდენობა ბეტა უჯრედებში სხვა ქსოვილებთან შედარებით მცირეა, მაგალითად ჰეპატოციტებთან შედარებით მხოლოდ 1%-ს აღწევს. ამიტომაც ბეტა უჯრედები ძალიან მგრძნობიარენი არიან ჰიპერგლიკემიისა და ანთების მედიატორების (ციტოკინების) ზემოქმედების მიმართ[94][95][96][97][98][99].

შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობა აქტუალურ საკითხად რჩება, ამავე ვინაიდან ჯერ არ ჩატარებულა ექსპერიმენტული კვლევა დიაბეტით დაავადებულ ვირთავებზე მეტალური სელენის ნაწილობრივების სუსპენზიის შედარებით მაღალი დოზების გამოყენებით.

წინამდებარე კვლევის განხორციელება საშუალებას მოგვცემს შევიმუშაოთ დიაბეტის გართულებების კომბინირებული მკურნალობის კიდევ ერთი ეფექტური, ხელმისაწვდომი და უსაფრთხო საშუალება.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანია ჩვენს მიერ დამზადებული სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის (10% SeNPsS) ეფექტურობის შესწავლა მღრღნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, მონო და ინსულინთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისა და მისი ტოქსიურობის შეფასება.

ამ მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის დამზადება, და მისი დახასიათება
- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლა მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას in vivo ექსპერიმენტში მღრღნელებზე
- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ეფექტურობის შესწავლა, მღრღნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, მონო და ინსულინთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას

მეცნიერული სიახლე

- შემუშავებულია სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის მიღების მარტივი, იაფი და ხარისხიანი მეთოდი
- დადგენილია სუსპენზიის მაქსიმალური დოზები და თერაპიული დიაპაზონი
- განხორციელდა დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიისა და ინსულინის კომბინირებული და მონო მკურნალობის შედარება მორფოლოგიური მასალის და სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების გამოყენებით
- შესწავლილია სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობა მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

სელენის ნანონაწილაკები ძლიერი ანტიოქსიდაციური თვისებების გამო, შეამცირებს შაქრიანი დიაბეტის შორეული გართულებების პროგრესირებას, რაც ხელს შეუწყობს დიაბეტის მართვას, გააუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს, შრომისუნარიანობას, შეამცირებს სიკვდილიანობის რიცხვსა და შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის დანახარჯებს.

პროექტის დასრულების შემდეგ დაწყებული საქმიანობის გაგრძელების პერსპექტივად გვესახება სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის სრული წინაკლინიკური და კლინიკური კვლევების განხორციელება შესაბამისი სამკურნალო საშუალების შექმნისათვის.

ექსპერიმენტის მსვლელობისას გამოყენებული მასალა და მეთოდები

კვლევა მიმდინარეობდა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ა.ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე; მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების

დახასიათება მასკანერებელი მიკროსკოპი Zeiss Ultra 55, დინამიური შუქის გამფანტავი და ზეტა საიზერით ჩატარებულ იქნა თურქეთის რექსპუბლიკის ქალაქ სტამბულში იედიტეპეს უნივერსიტეტის გენეტიკისა და ბიოინჟინერიის დეპარტამენტის ლაორატორიაში.

სელენის ნანონაწილაკების მიღებისთვის გამოყენებული იქნა სელენის ფხვნილი (სიწმინდის 97%-იანი ხარისხით, ნაწილაკების ზომა 50-80 მიკრომეტრი) (Beijing Goodwill Metal Technology Co.,Ltd., ჩინეთი)

ნიმუშების სტრუქტურულ-მორფოლოგიური და ელემენტური შედგენილობის კვლევა შესრულდა მასკანერებელ ელექტრონულ მიკროსკოპზე JSM-6510LV (JEOL, იაპონია) რომელიც აღჭურვილი იყო ენერგოდისპერსიული მიკრორენტგენო სპექტრალური ანალიზატორით X-Max N -ით. (OXFORD INSTRUMENTS, ინგლისი)-ის ზედაპირის ელექტრონული გამოსახულებების მიღება წარმოებდა როგორც მეორად (SEI), ასევე არეკვლილ (BES) ელექტრონებში, 20 კვ ამაჩქარებელი ძაბვის გამოყენებით. ზოგიერთ შემთხვევებში, ზედაპირული მუხტის შემცირების მიზნით, ნიმუშების დაფარვა ხდებოდა Pt-ის ფენით (დაახლოებით 10 ნმ), ვაკუუმური დაფარვის მოწყობილობით JEC-3000FC (JEOL, იაპონია) .

ნიმუშების დახასიათებისთვის გამოიყენებოდა ტრანსმისიული მიკროსკოპი JOEL JEM-100SX, მასკანერებელი მიკროსკოპი Zeiss Ultra 55, დინამიური შუქის გამფანტავის (Dynamic Light Scattering , Thermo Scientific Nicolet iS50-FT IR), ზეტა საიზერით (Malvern Instruments Zeta Sizer Nano ZS).

სელენის ნანონაწილაკების მიღებისთვის გამოყენებული იქნა ლაბორატორიული ნანოწისქვილი (DECO-PBM-V-0.4L, ჩინეთი) და მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი Ultrasonic Processor FS-1800N(ჩინეთი)

სისხლის ბიოქიმიური კვლევები ჩატარდა ნახევრად ავტომატური ფოტომეტრის HumaLyzer Primus REF 18200 (Human Diagnostics, Germany) და თერმოსტატ/ინკუბატორის HUMACUBE (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით.

საკვლევი ცხოველების ორგანოების მორფოლოგიური გამოკვლევისათვის ქსოვილების დასაჭრელად გამოყენებული იქნა მიკროტომით- Leica RM2235 (Leica Biosystems, აშშ), ხოლო მათი დათვალიერება განხორციელდა სინათლის მიკროსკოპით - Leica DM2500(Leica Biosystems, აშშ).

ვირთაგვებში მოხდა პირველი ტიპის დიაბეტის გამოწვევა Zanosar-ის ფირმის სტრეპროზოტოცინით. მედიკამენტი შეძენილ იქნა Adooq BioScience LLC კომპანიაში, აშშ) <https://www.adooq.com/streptozotocin-zanosar.html>.

სისხლში გლუკოზის კონტროლი მიმდინარეობდა გლუკომეტრით (One Touch Select, შვეიცარია).

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას გამოყენებულ იქნა გახანგრძლივებული მოქმედების ინსულინი Novo-Nordisk. შეყვანა ხორციელდებოდა ინსულინის შპრიცის მეშვეობით კანქვეშ. საერთაშორისო დასახელებით: Insulin Isophane, ხოლო სავაჭრო დასახელებით- ინსულატარდი (Novo-Nordisk დანია), რომელიც ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (5-8°C).

საკვლევი ჯგუფების დახასიათება

ექსპერიმენტები ჩატარდა თსუ ა.ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტში. ყველა ექსპერიმენტი მიმდინარეობდა მოქმედი საერთაშორისო სტანდარტების დაცვით (Directive 2010-63-EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes, 2010; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed., 2011)[100].

სელენის ნანონაწილაკების უსაფრთხოების შეფასება მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიიღებისას წარიმართა OECD გაიდლაინის მიხედვით: ერთჯერადი შეყვანისათვის - OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS 423 [101], ხოლო მრავალჯერადი შეყვანისათვის OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS 408 [102].

ექსპერიმენტული კვლევებისათვის გამოყენებული იქნა უჯიშო თეთრი ვირთაგვები (სხეულის მასა 250-300 გრ). ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში (ტემპერატურა $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, ტენიანობა $50\%\pm 5\%$, 12/12 სთ ნათელი/ბნელი ციკლი, წყალთან და საკვებთან თავისუფალი წვდომა) უჟანგავი ფოლადის ბადით დაფარულ პოლიპროპილენის გალიებში თითოში 5 ვირთაგვის მოთავსებით.

ექსპერიმენტის მსვლელობისას ჩატარდა: საკვლევი ცხოველის ზოგადი მდგომარეობისა და სიკვდილიანობის შეფასება, ბიოქიმიური ანალიზები, ორგანოთა ბიოფსიური მასალის შესწავლა მიკრო- და მაკრომორფოლოგიური, ჰისტოლოგიური მეთოდებით.

საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა მისი ერთჯერადი მიღებისას

8-12 კვირის ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: სამი ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (1 დედალი და 2 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მკე და არანამშობიარები. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია მიეწოდებოდათ ერთჯერადად ორალურად სპეციალური საკვები ნემსის გამოყენებით. საკონტროლო სუსპენზიის მიღებამდე ლაბორატორიულ ცხოველებს ეზღუდებოდათ საკვების მიღება 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ თავისუფლად შეეძლოთ წყლის მიღება.

ჯგუფი I - საკონტროლო ჯგუფი - ისინი იღებდნენ ერთჯერადად 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარს

ჯგუფი II - ვირთაგვები იღებდნენ SeNP სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერად დოზას 1000მგ/კგ

ჯგუფი III - ვირთაგვები იღებდნენ SeNP სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერად დოზას 5000მგ/კგ

საკონტროლო სუსპენზიის მიღების შემდეგ ვირთაგვების კონტროლი მიმდინარეობდა ყოველ 30 წუთში პირველი 4 საათის განმავლობაში, შემდეგ ყოველ 6 საათში პირველი 24 საათის განმავლობაში, მომდევნო დღეების განმავლობაში დღეში ორჯერ. ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 7 დღის განმავლობაში რაც რეკომენდებული არის OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of

chemicals). ერთი კვირის შემდეგ ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂-ით სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში. ევთანაზია განხორციელდა შესაბამისი გაიდლაინის მიხედვით <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/avma-guidelines-euthanasia-animals> [103]

საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა მისი მრავალჯერადი მიღებისას

8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: 10 ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (2 დედალი და 8 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მაკე და არანამშობიარები. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გაიხსნა წყალში და ვირთაგვებს მიეწოდებოდათ ყოველ დღე პერორალურად. საკონტროლო სითხის მიღების დრო ასევე განისაზღვრა OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of chemicals) [101][102]. ვირთაგვებზე დაკვირვება მიმდინარეობდა ყოველ დღიურად 3 თვის განმავლობაში.

ჯგუფი I - საკონტროლო ჯგუფი - იღებდა 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარს

ჯგუფი II- 10 ვირთაგვა ყოველ დღე იღებდა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას 500მგ/კგ 45 დღის განმავლობაში.

ჯგუფი III- 10 ვირთაგვა ყოველ დღე იღებდა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას 500მგ/კგ 90 დღის განმავლობაში

46-ე დღეს და 91-ე დღეს (შესაბამისად ჯგუფი II და ჯგუფი III) ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), და განხორციელდა მათი ევთანაზია CO₂-ით სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

ჯგუფი III – 91-ე დღეს ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂ სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის მონო და კომბინირებული მკურნალობისას შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში

8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები დაიყო 4 ჯგუფად თითოეულ ჯგუფში 10 ვირთაგვა (2 დედალი და 8 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მაკე და არანამშობიარები.

ვირთაგვებში მოხდა პირველი ტიპის დიაბეტის გამოწვევა სტრეპტოზოტოცინით (STZ). ვირთაგვებში შაქრიანი დიაბეტის გამოწვევა მიმდინარეობდა დადგენილი გაიდლაინის მიხედვით და ჩვენი მოდიფიკაციით (STZ 30მგ/კგ) (Furman, B.L. 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats) [104]

შაქრიანი დიაბეტის დადგენის შემდგომ ვირთაგვები არ იღებდნენ არანაირ მედიკამენტს ან საკვლევი სუსპენზიას პირველი 10 დღის განმავლობაში, სელენის

ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიისა თუ ინსულინის მიღება დაიწყო მხოლოდ 10 დღის შემდეგ და გრძელდებოდა ორი კვირის განმავლობაში.

ინსულინის ინექცია კეთდებოდა ყოველ დღე ვირთაგვების წონის და გლუკოზის მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

ვირთაგვებს მთელი ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას თავისუფალი წვდომა ქონდათ როგორც საკვებთან ისე წყალთან.

I ჯგუფი **DM+Se** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული 10 ვირთაგვა რომელიც იღებდა მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას

II ჯგუფი **DM+Se+Ins** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები, რომლებიც იღებდნენ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიასა და ინსულინის ინექციას

III ჯგუფი **DM+Ins** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები რომლებსაც უკეთდებოდათ მხოლოდ ინსულინის ინექცია

IV ჯგუფი **DM** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები რომლებიც არ იღებდნენ არანაირ მკურნალობას

ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას დასაწყისში (პირველი 10 დღე) სისხლში გლუკოზის კონტროლი მიმდინარეობდა ყოველ მეორე დღეს, ათი დღის შემდეგ უკვე შესაბამისი მკურნალობის დაწყებისას სისხლის გლუკოზის დონის გაგება მიმდინარეობდა ყოველდღე, მიღებული შედეგების მიხედვით ვადგენდით ინსულინის საინექციო დოზას.

ცდების დასრულების შემდგომ ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂ სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

ექსპერიმენტის დასრულებისას სისხლის აღება განხორციელდა კარდიალური პუნქციის გზით. სისხლი დაცენტრიფუგირდა 3000 ბრუნ/წთ 15 წთ განმავლობაში. მიღებული პლაზმა ინახებოდა მაცივარში -20°C-ზე. შემდგომში პლაზმა გამოყენებული იქნა სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრების: (შარდოვანა(BUN), კრეატინინი (CREA), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST), ალანინამინოტრანსფერაზა (ALT), გამაგლუტამილტრანსფერაზა (GGT), ტრიგლიცერიდები (TG), ქოლესტეროლი (CHOLF), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL), ალბუმინი (ALB), გლუკოზა (GLUC)) დასადგენად.

სელენის ნანონაწილაკების მისაღებად გამოყენებული მეთოდები

ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას გამოყენებული იქნა სელენის ფხვნილი 50-80 მიკრომეტრი ზომის (50000-80000ნმ) სელენის მეტალური ფხვნილის სველი წესით დაფქვის მეთოდი:

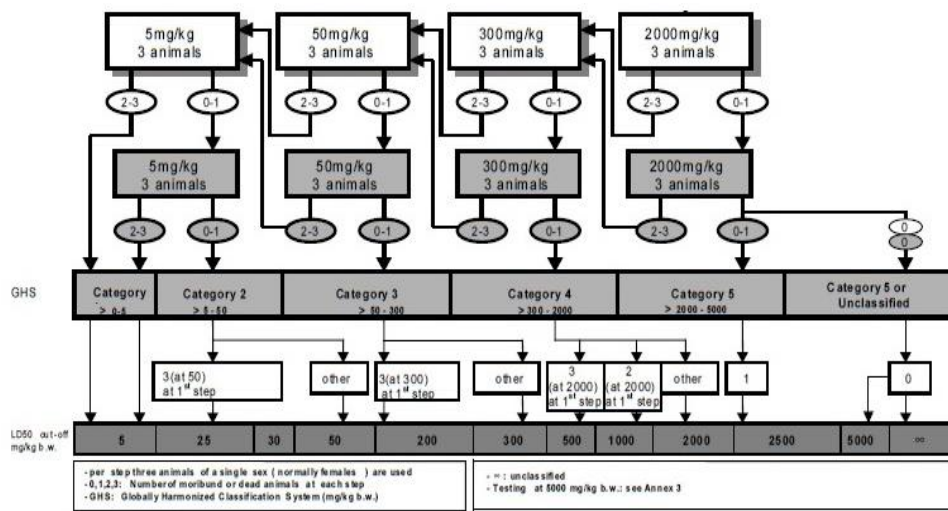
სელენის ფხვნილი მოთავსდა ლაბორატორიულ ნანოწისქვილში (DECO-PBM-V-0.4L, ჩინეთი). ოთხივე ჯამში მოთავსდა სელენის სუფთა ფხვნილი 40 გრამის ოდენობით, თითოეულ მათგანს დაემატა 40 მლ სტერილური(საინექციო) წყალი. დაწყებული იქნა სველი ფქვა, ნანოწისქვილი ჩართული იქნა ორმაგ ბრუნვის რეჟიმზე: როდესაც ბრუნავს ცენტრალური/მთავარი დისკო მასზე დამაგრებული ოთხი ჯამით(ჭიქა), ასევე თავის მხრივ თითოეული ჯამი ბრუნავს დისკოს მიმართულების საპირისპიროდ, ყოველ

20წუთში დისკო ჩერდება და იცვლის მიმართულებას, შესაბამისად ბრუნვის მიმართულებას იცვლის თითოეული ჯამი. ბრუნვის სიხშირე 800-900 ბრუნვა წუთში. სელენის ნანონაწილაკების მისაღებად ასევე გამოყენებული იქნა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები. 40მლ საკვლევ სუსპენზიას დაემატა 360 მლ საინექციო ხსნარი და მიღებულ იქნა სელენის 10% ხსნარი. მიღებული სითხე გატარებული იქნა ულტრაბგერით ჰომოგენაიზერში Ultrasonic Processor FS-1800N სადაც წარმოიქმნება მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები 1800W.

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტიუდენტის t-ტესტით SPSS-ით v.23, P <0.05 ჩათვლილი იქნა როგორც სარწმუნო.

სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლის მეთოდები ერთჯერადი და მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას

სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა ერთჯერადი და მრავალჯერადი შეყვანისათვის წარიმართა OECD გაიდლაინის მიხედვით [102][101]. იხილეთ ქვემოთ მოყვანილი სქემა 1



სქემა 1. OECD გაიდლაინი პროდუქტის ტოქსიურობის შესწავლა

გამოკვლევა დაწყებულ იქნა სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის 1000მგ/კგ დოზით, ვინაიდან აღნიშნული დოზის მიღების შემდგომ არც ერთი ვირთაგვის ლეტალობა არ დაფიქსირებულა, ერთჯერადი ორალური დოზა გაიზარდა 5000მგ/კგ-მდე, რომლის შემდეგაც ლეტალობა კვლავ არ აღინიშნა, შესაბამისად საკვლევ სუსპენზიის LD50 ვერ კლასიფიცირდა.

სელენის ნანონაწილაკების უსაფრთხოების დადგენისას მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას გამოვიყენეთ 5000 მგ/კგ-ის მეთადი დოზა 500 მგ/კგ. 20 ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე დაკვირვება მიმდინარეობდა 90დღე, ექსპერიმენტის შუაში ვირთაგვების ნახევარი გამოყვანილი იქნა ცდიდან. განხორციელდა მათი სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევა და ორგანოების მორფოლოგიური შესწავლა.

STZ-ით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელირება და შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის მეთოდიკა

შაქრიანი დიაბეტის გამოსაწვევად ჩატარდა STZ-ის ინექცია 30 მგ/კგ დოზით. მომზადდა ციტრატის ბუფერი (PH 4.5) რომელიც ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (5-8°C). თავად STZ ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (-20-25°C). STZ-ის აწონვის შემდეგ ხდებოდა მისი დაყოფა სპეციალურად ალუმინის ფოლგით დახურულ 1.5მლ-იან ტუბებში. თითო ტუბი განკუთვნილი იყო თითოეული ვირთაგვასათვის. სტრეპტოზოტოცინის ფხვნილი განზავდა ციტრატის ბუფერში (2.0მლ/კგ). STZ-ის ხსნარის მომზადება ხდებოდა მისი ყოველი ინექციის წინ.

ინექცია ხორციელდებოდა ინტრაპერიტონეალურად, შესაბამისად არ ჩატარებულა ვირთაგვების ანესთეზია. სტრეპტოზოტოცინის ინექციის დღეს ვირთაგვებს ეძლეოდათ საქაროზის 10% ხსნარი წყლის მაგივრად, ინექციის მეორე დღიდან აღნიშნული ხსნარი იცვლებოდა ჩვეულებრივი წყლით. შაქრიანი დიაბეტის დადგენა ხორციელდებოდა სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლით (დიაბეტი ჩამოყალიბებულად ითვლებოდა >300მგ/დლ კონცენტრაციის მიღწევას). დასნებოვნებული ვირთაგვების კონტროლი განხორციელდა 10 დღის განმავლობაში, რის შემდეგაც საკვლევ ჯგუფებში დაიწყო სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო- და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობა. გამოყენებულ იქნა გახანგრძლივებული მოქმედების ინსულინი Novo-Nordisk: შეყვანა ხორციელდებოდა ინსულინის შპრიცის მეშვეობით კანქვეშ.

ლაბორატორიული ვირთაგვების აუტოფსიური მასალის ჰისტოლოგიური შესწავლისას გამოყენებული მეთოდები

ბიოლოგიური ექსპერიმენტების მსვლელობისას, როგორც სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლის დროს ასევე შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიის გამოყენებისას. ჩატარდა ვირთაგვების ორგანოების (თირკმელები, ღვიძლი, პანკრეასი) ჰისტოლოგიური გამოკვლევა, ასევე ჩატარდა სისხლის ბიოქიმიური კვლევები.

ვირთაგვების გაკვეთის შემდეგ ამოიკვეთა შესაბამისი ორგანოები, მოხდა მათი გარეცხვა 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარში. თითოეული ორგანოს ფიქსაცია განხორციელდა 4% ფორმალდეჰიდის ხსნარში. ფიქსაციის შემდგომ განხორციელდა საკვლევი ქსოვილების გაუწყლოება-დეჰიდრატაცია საკვლევი მასალის აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში თანმიმდევრული მოთავსებით (70% დან 100%-მდე). დეჰიდრატაციის შემდგომ ქსოვილისთვის მყარი კონსისტენციის მისაღებად დაიწყო ჩაყალიბების პროცესი გამდნარ პარაფინში 58-60°C. პარაფინის ბლოკში მოთავსებული ქსოვილის დაჭრა განხორციელდა ფოლადის დანის მქონე მიკროტომით, ანათლების სისქე 3-5მკმ. ანათლების შეღებვა განხორციელდა ჰემატოქსილინითა და ეოზინით.

სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევებისას გამოყენებული მეთოდები

სისხლის ბიოქიმიური კვლევები კერძოდ: ALT, AST, GGT, CREA, BUN, CHOLF, TG, HDL, ALB, GLUC განსაზღვრა ჩატარადა ნახევრად ავტომატური ფოტომეტრის HumaLyzer Primus REF 18200 (Human Diagnostics, Germany) და HUMACUBE (220V) თერმოსტატ/ინკუბატორის (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით.

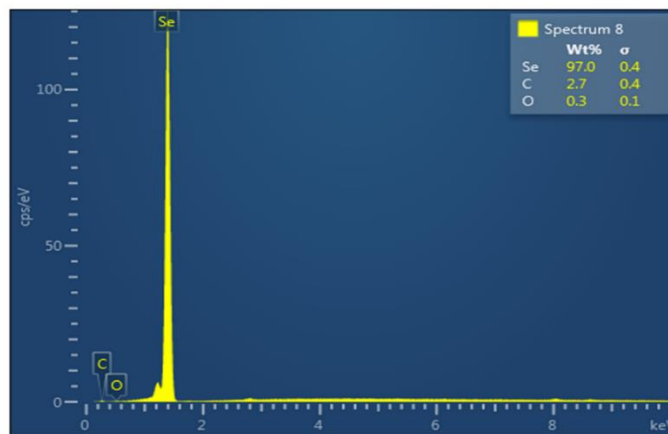
ბიოქიმიური ანალიზები ჩატარადა შესაბამისი კიტების (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით. <https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/by-alphabet/>.

ზემოთ აღნიშნული მეთოდების დეტალური განმარტება გთხოვთ იხილოთ სადისერტაციო ნაშრომის დანართებში

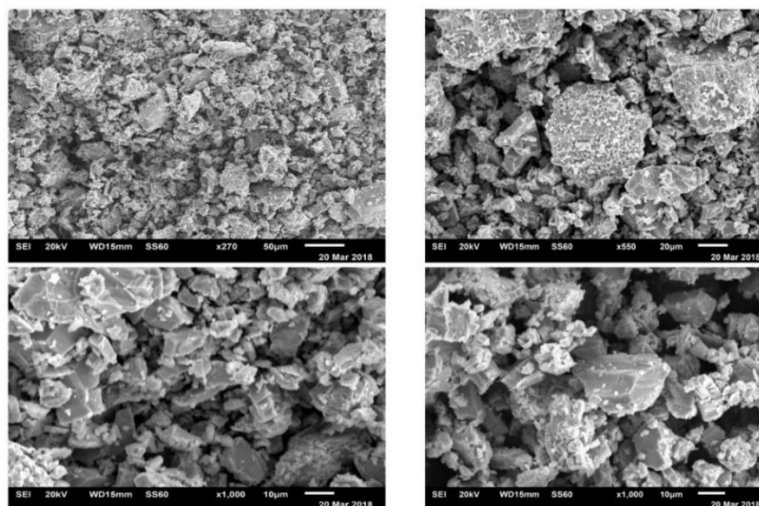
კვლევის შედეგები

სელენის ნანონაწილაკების დახასიათება.

საწყისი სელენის მეტალური ფხვნილი შემოწმებული იქნა JEOL -ის მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით JSM-6510LV. დადასტურდა ნაწილაკების ზომა (50000-80000 ნმ) და ფხვნილში სელენის 97%-იანი შემცველობა (სურათი 2,3).



სურათი 2. სელენის მეტალური ფხვნილის მოლეკულური შემადგენლობის რენტგენოსპექტრული ანალიზი (97%) JEOL -ის მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV

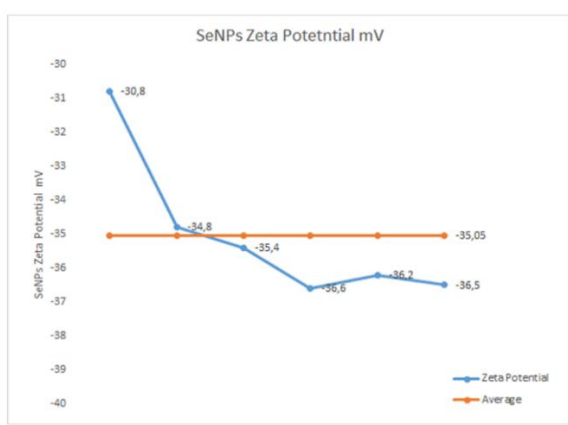


სურათი 3. სელენის სუფთა ფხვნილი(ნატეხები) ზომით 50-80 მიკრომეტრი, JEOL მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV

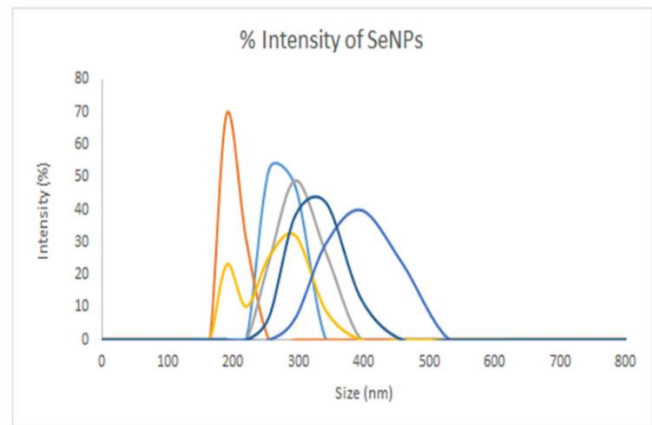
აღნიშნული მეტალური სელენის სველი წესით დაფქვა განხორციელდა ნანოწისქვილში ორმხრივი ბრუნვის მეთოდით, ბრუნვის სიჩქარე 800-900 ბრ/წთ. 3 საათიანი დაფქვის შემდეგ სელენის ნანონაწილაკების ზომა შემცირდა 20 მკმ-დე.

5 საათიანი სველი წესით დაფქვის შემდგომ ბრუნვის შემდეგ აღნიშნული სუსპენზია გამოკვლეული იქნა JEOL -ის JSM-6510LV და Zeiss Ultra 55 მასკანერებელი მიკროსკოპებით. დადგინდა რომ ზომა შემცირდა 5-10 მიკრომეტრამდე.

ნანოწისქვილით დაფქვის შემდეგ გამოვიყენეთ მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები. 40 მლ სუსპენზიას დაემატა 360 მლ საინექციო წყალი მივიღეთ სელენის 10% სუსპენზია, რომელიც დამუშავებული იქნა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი გამოსხივებით 400-500W 20 წუთის განმავლობაში. მიღებული სუსპენზიის ზეტა პოტენციალი შეადგენს -35,05 მილივოლტს (სურათი 4). დინამიური შუქის გამფანტავის (Thermo Scientific Nicolet iS50-FT IR) ხელსაწყოზე განისაზღვრა ნანონაწილაკების გაფანტვის მაჩვენებელი (სურათი 5).



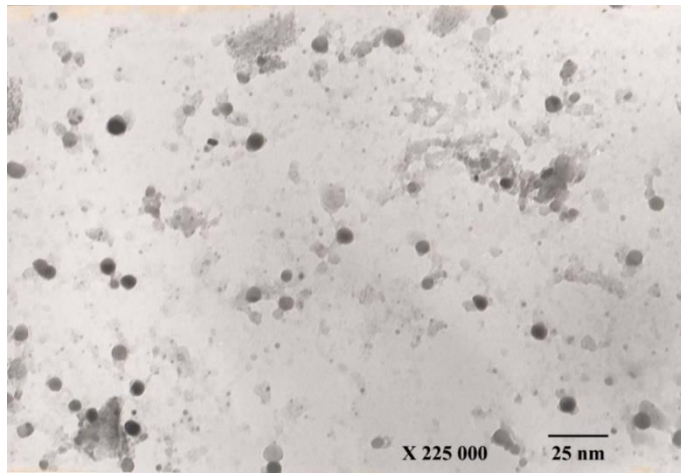
სურათი 4. SeNPs ზეტა პოტენციალი



სურათი 5. SeNPs ზომის გაფანტვის მაჩვენებელი

აღნიშნულ ხსნარზე გაგრძელდა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი დასხივება 500-1000W 30წუთის განმავლობაში, რის შემდეგაც ნანონაწილაკების ზომა შემცირდა 200-300 ნანომეტრამდე (Zeiss Ultra 55 მასკანერებელი მიკროსკოპი, სადისერტაციო ნაშრომის დანართი: სურათი 3)

საბოლოოდ ულტრაბგერითი დასხივება გაგრძელდა 500-1000W-ით 20წუთის(ჯამში 70წუთის) განმავლობაში, მიღებული სუსპენზიის გამოკვლევა ჩატარდა ტრანსმისიული მიკროსკოპით JOEL JEM-100SX და დადგინდა რომ სელენის ნანონაწილაკების ზომა 100ნმ-მდეა (სურათი 6).



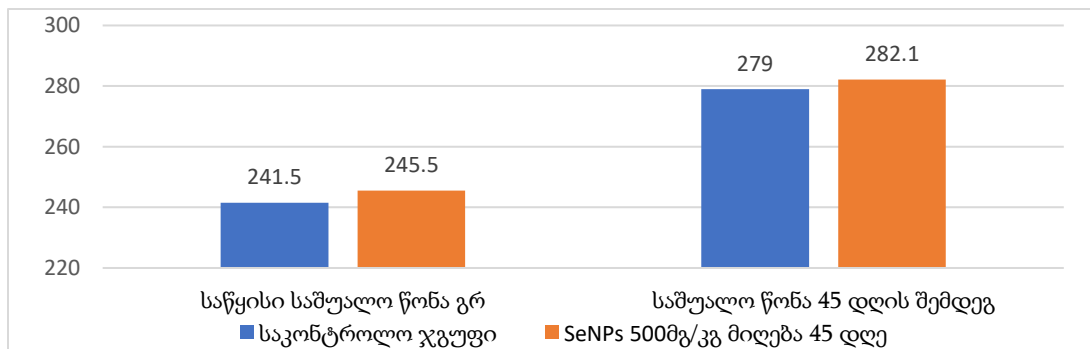
სურათი 6. სელენის ნანონაწილაკების ზომა, ტრანსმისიული მიკროსკოპი JOEL JEM-100SX

ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას

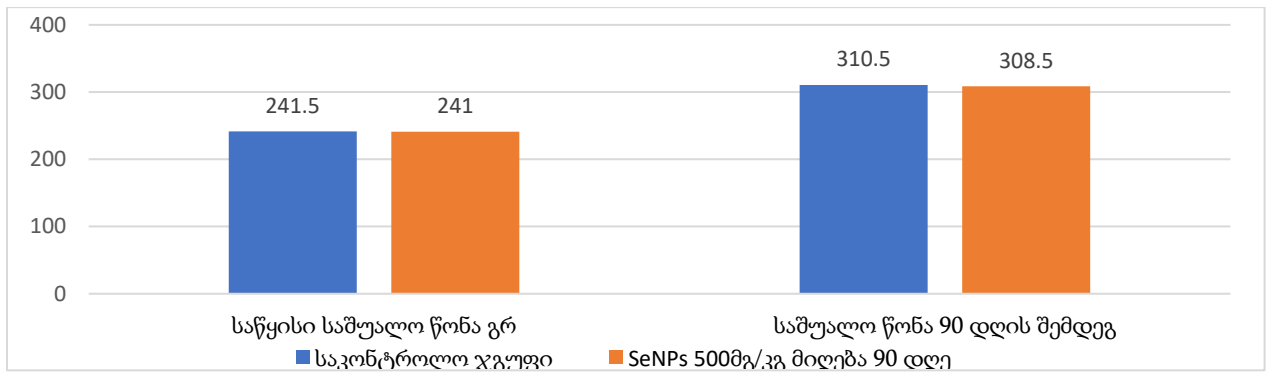
საკვლევი ცხოველების წონა

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღების დროს, ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 7 დღის განმავლობაში. დაკვირვებისას არც ერთი ლეტალური შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, არ შეცვლილა ცხოველების წონა.

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დროს, ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 90 დღის განმავლობაში რაც რეკომენდებული არის OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of chemicals) [102] დაკვირვებისას არც ერთი ვირთაგვის ლეტალობა არ დაფიქსირებულა. ქვემოთ ასახულია საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას, მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას დაწყებისას, 45 და 90 დღის შემდეგ(დიაგრამა 1,2)



დიაგრამა 1. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 45 დღის შემდეგ



დიაგრამა 2. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 90 დღის შემდეგ

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლისას როგორც ერთჯერადი ისე მრავალჯერადი მიღებისას არ დაფიქსირებულა ვირთაგვების ლეტალობა. არც ერთ ვირთაგვას არ ქონია კანის, ბეწვის, თვალების ან ლორწოვანი გარსის ცვლილებები, არ დაფიქსირებულა რესპირატორული, კარდიოვასკულარული აუტონომიური და ცენტრალური ნერვული სისტემის, სომატომოტორული და ქცევითი ცვლილებები.

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი მიღებისას

SeNPs 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღების დროს საკვლევ ჯგუფებს ეძლეოდათ SeNPs სუსპენზია ერთჯერადად 1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ. იხილეთ მიღებული სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების შედეგები.

	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	CRE A umol /L	BUN mmol/ L	CHOLF mmol/L	TG mmo l/L	HDL mmol/L	AL B g/L	GLUC mg/dL
საკონტროლო ჯგუფი	223.5±42	85±13	4.2±0.6	31±4	4.6±1.7	1.5±0.1	2.5±0.6	0.8±0.2	42±5	103±8
SeNPs 1000მგ/კგ	257±68*	72±1	3±0.7	39±12	5.5±1.2	1.76±0.2	2.1±1	1.2±0.5*	43±5	104±2
SeNPs 5000მგ/კგ	318±69*	101±29	3.7±1.4	38±12	6.8±1.6	1.39±0.1	3.6±0.1*	0.9±0.2	39±4	110±12

ცხრილი 1. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs ერთჯერადი მიღებისას.
შენიშვნა: საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=3); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი

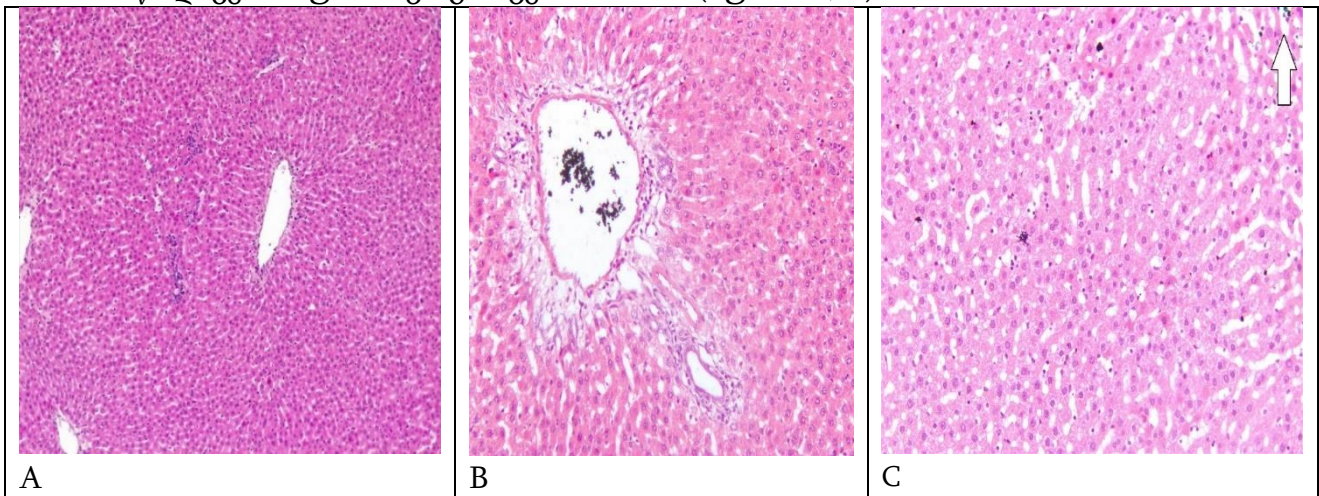
ექსპერიმენტის დასრულებისას ვირთაგვების დეკაპიტაციის შემდეგ ჰისტოლოგიური კვლევისათვის აღებულ იქნა სხვადასხვა ორგანოები (ღვიძლი, თირკმელი, პანკრეასი).

ჰისტოლოგიურ ანათლებში სელენის ნანონაწილაკები ვლინდება შავი ფერის მცირე ზომის სფერული ნაწილაკების გროვების სახით. ასეთი გროვები ძირითადად გვხვდება სისხლძარღვებსა და პერივასკულურ შემაერთებელ ქსოვილში. პარენქიმატოზულ ორგანოებში (ღვიძლი, თირკმელი, პანკრეასი). სელენის ნანონაწილაკები ასევე ნანახი იქნა ორგანოს პარენქიმაში, თუმცა ისინი მდებარეობს მხოლოდ სისხლძარღვებში, მათ შორის ღვიძლის სინუსოიდებში, თირკმლის გორგლების ფენესტრირებულ კაპილარებსა და პანკრეასის ლანგერჰანსის კუნძულების კაპილარებში. ექსტრა სისხლძარღვოვანი გავრცელება ნანახი არ იქნა. რაც საშუალებას იძლევა დავასკვნათ რომ ის ვერ გადის კაპილარულ ბარიერს, მათ შორის სინუსოიდალური და ფენესტრირებული ტიპის კაპილარების.

ღვიძლი

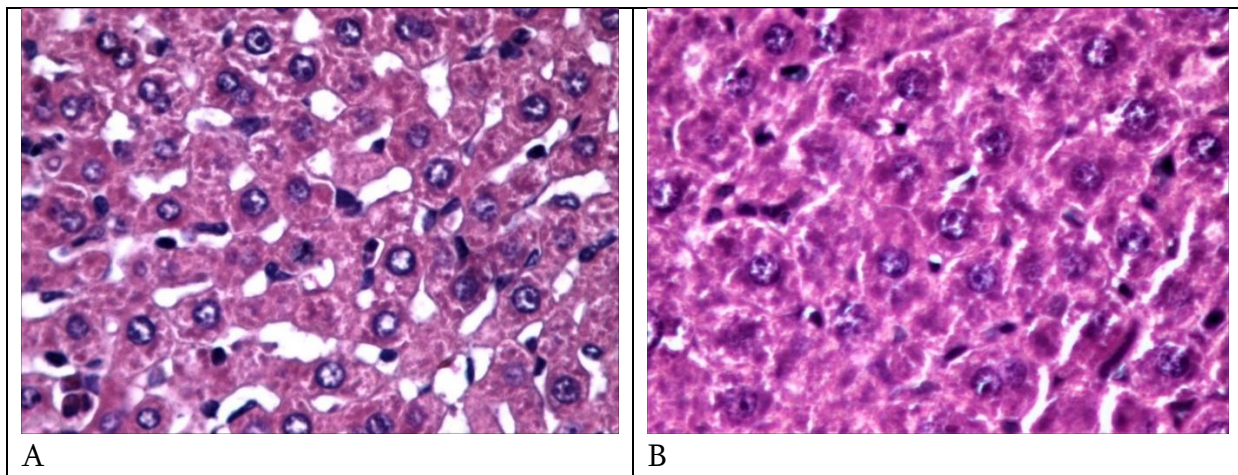
სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის 1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ ღვიძლის წილაკების სტრუქტურა შენარჩუნებულია, ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე ნანახია პოლიგონური ფორმის ეოზინოფილური ციტოპლაზმის მქონე ჰეპატოციტები, რომლებიც შეიცავენ ეუქრომატულ ბირთვს, ჰეპატოციტების გარკვეული ნაწილი ორბირთვიანია, ბირთვებში კარგად გამოხატულია ერთი ან ორი ბირთვაკი.

ღვიძლის წილაკების ჰექსაგონალური აგებულება შენარჩუნებულია, ცენტრში იკვეთება ცენტრალური ვენა ხოლო ჰექსაგონის წვეროებზე განლაგებულია პორტული ტრიადაები(ნაღვლის სადინარი, ღვიძლის არტერიის ტოტი და პორტული ვენის ტოტი)(სურ.7A). ზოგიერთ პორტულ ტრიადაში პორტული ვენის ტოტსა(წილაკთაშორისი ვენა) და ღვიძლის სინუსოიდებში ჩანს სელენის ნანონაწილაკები რუხი/შავი გროვების სახით (სურ. 7 B, C).



სურათი 7. A (X100) ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ. B (X250) ღვიძლი SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ პორტული ტრიადა. C (X250) ღვიძლი SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ სინუსოიდებში არსებული სელენის გრანულები (ისარი)

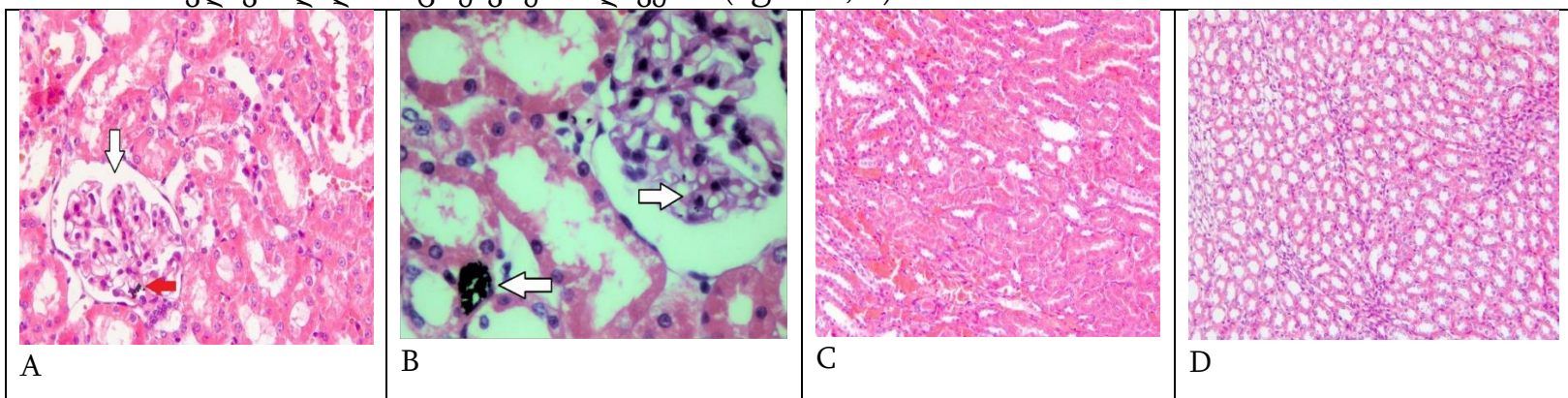
სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი მიღებისას ზოგიერთ უბანში ღვიძლის სინუსოიდები მცირედ გაგანიერებულია(სურ 8 A, B). 10% SeNPsS გავლენის შეფასებისას მისი ერთჯერადი მიღებისას არ არის გამოხატული შემაერთებელი ქსოვილის ჩალაგება(ფიბროზი) ან ჰეპატოციტების მწვავე ნეკროზი.



სურათი 8. A (X400) SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ მცირედ გაგანიერებული სინუსოიდები. B (X400) 1000მგ/კგ მიღების შემდეგ გაგანიერებული სინუსოიდები. H&E.

თირკმელი

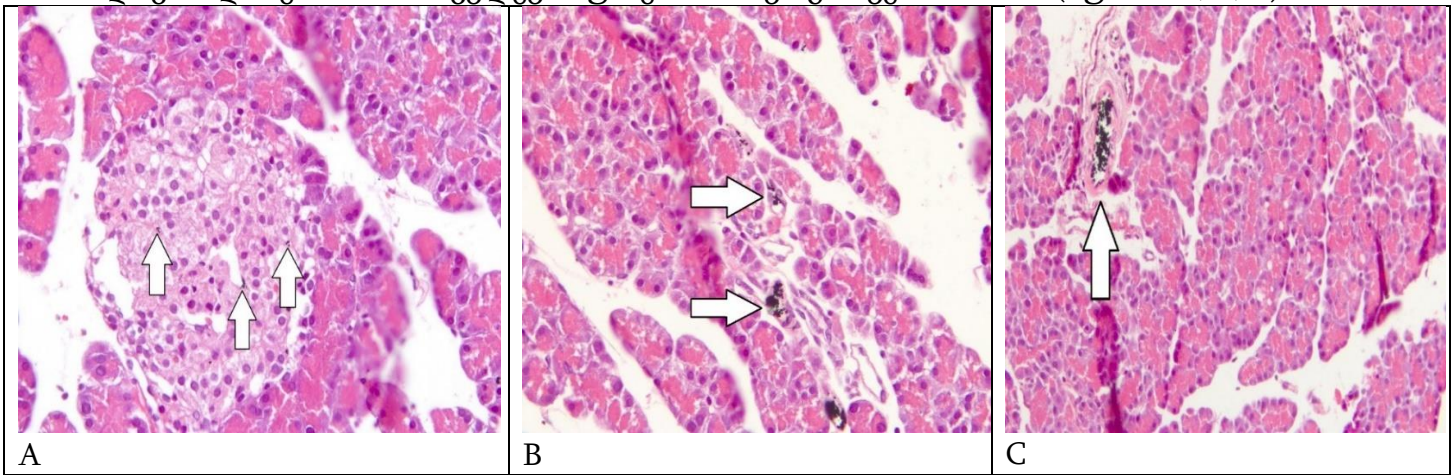
თირკმელის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას კარგად ჩანს მისი სტრუქტურულ ფუნქციური ერთეული - ნეფრონი რომელშიც განირჩევა თირკმლის გლომერულები და მილაკოვანი სისტემა. განირჩევა მომტანი და გამომტანი არტერიოლები, კაპილარული გორგალი და ორშრიანი - ბოუმანის კაფსულა. ჩანს მცირედ გაგანიერებული კაფსულის ღრუ (სურ. 9A) რომელიც ბოუმანის კაფსულის ფურცლებს(ვისცერული და პარისეულ) შორისაა მოქცეული. მომტან არტერიოლებსა და თვითონ ბოუმანის კაფსულის სისხლძარღვებში (სურ. 9A, B) ჩანს სელენის ნანონაწილაკები შავი ფერის გროვების სახით. აღსანიშნავია რომ სელენის ნანონაწილაკების გრანულები არ ჩანს არც პროქსიმალურ და არც დისტალურ კლაკნილ და არც შემკრებ მილაკებში (სურ 9 C, D)



სურათი 9. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ. A (X200) მცირედ გაფართოებული კაფსულის ღრუ (თეთრი ისარი); სელენის ნანონაწილაკების გროვები (წითელი ისარი). B (X300) სელენის ნანონაწილაკების გროვები (თეთრი ისარი). C (X200) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები. D (X200) თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის დადგენისას ერთჯერადი მიღების შემდგომ ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას ჩანს პანკრეასის ეგზოკრინული ალვეოლურ აცინური ჯირკვალი. უჯრედები ხასიათდებიან მკვეთრი პოლარობით-ბირთვი განლაგებული ბაზალურ ნაწილში, აპიკალურ ნაწილში კი სეკრეციული გრანულები მდებარეობს. კარგად ჩანს პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილი - ლანგერჰანსის კუნძულები, რომლებიც ეგზოკრინულ ნაწილებს შორის ჯგუფების სახით არის განლაგებული. კუნძულები ნათელი პოლიგონური ან მრგვალი უჯრედებისგან შედგება. ლანგერჰანსის კუნძულებში ისევე როგორც არტერიოლებსა და კაპილარებში ჩანს საკვლევი სუსპენზია შავი გროვების სახით (სურ:10 A, B, C)



სურათი 10. A - პანკრეასი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია (თეთრი ისარი). B და C - პანკრეასი SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია კაპილარებსა(C) და არტერიოლაში(D) თეთრი ისრებით

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი მრავალჯერადი მიღებისას

SeNPs 10% სუსპენზიის გავლენის შეფასებისას მისი მრავალჯერადი მიღებისას საკვლევ ჯგუფებს ეძლეოდათ SeNPs 10% სუსპენზია პერორალურად ყოველდღიურად 500მგ/კგ ოდენობით 45 და 90 დღის განმავლობაში. იხილეთ მიღებული სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების შედეგები.

	AST U/L	ALT) U/L	GGT U/L	CREA umol/ L	BUN mmo l/L	CHO LF mmol/ L	TG mmol /L	HDL mmol/ L	ALB g/L	GLU C mg/d L
საკონტროლო ჯგუფი	223.5± 42	85±1 3	4.2±0 .6	31±4	4.6±1 .7	1.5±0. 1	2.5±0. 6	0.8±0. 2	42± 5	103± 8
SeNPs 500მგ/კგ 45 დღე	214±29	66±6 *	3±0.3 *	30±6	7.0±1 .8	1.5±0. 3	2.3±0. 4	1.2±0. 2*	45±3	104± 10
SeNPs 500მგ/კგ 90 დღე	220±28	86±1 1	2±0.9 *	35.5±5	3.7±1 .6	1.4±0. 04	5.4±0. 2*	1.03± 0.2	47±2 *	97±1 2

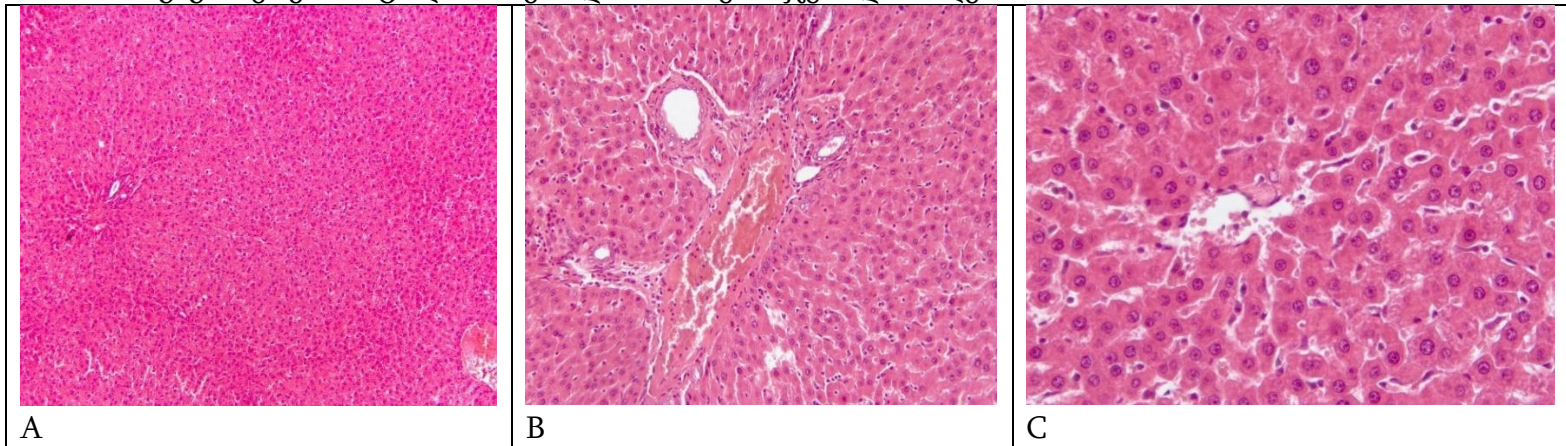
ცხრილი 2. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას. შენიშვნა: საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=10); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი

ღვიძლი

ღვიძლის წილაკოვანი სტრუქტურა შენარჩუნებულია, კარგადაა გამოხატული ეოზინოფილური ჰეპატოციტები ეუქრომატული ბირთვებით, ჩანს ასევე ორბირთვიანია ჰეპატოციტები, ისახება ერთი ან ორი ბირთვაკი.

ღვიძლის წილაკების ჰექსაგონური აგებულება შენარჩუნებულია, ცენტრში ჩანს ცენტრალური ვენა, წვეროებზე განლაგებულია პორტული ტრიადა(ნაღვლის სადინარი, ღვიძლის არტერიის ტოტი და პორტული ვენის ტოტი)(სურ. 11A).

პორტულ ტრიადაში პორტული ვენის ტოტსა(წილაკთაშორისი ვენა) და ღვიძლის სინუსოიდებში/სინუსოიდალურ კაპილარებში სელენის ნანონაწილაკების საკვლევი სუსპენზია არ ჩანს (სურ. 11 B, C). ასევე აღსანიშნავია რომ არ იკვეთება სინუსოიდების გაგანიერება რაც აღინიშნებოდა SeNPs ერთჯერადი მიღებისას



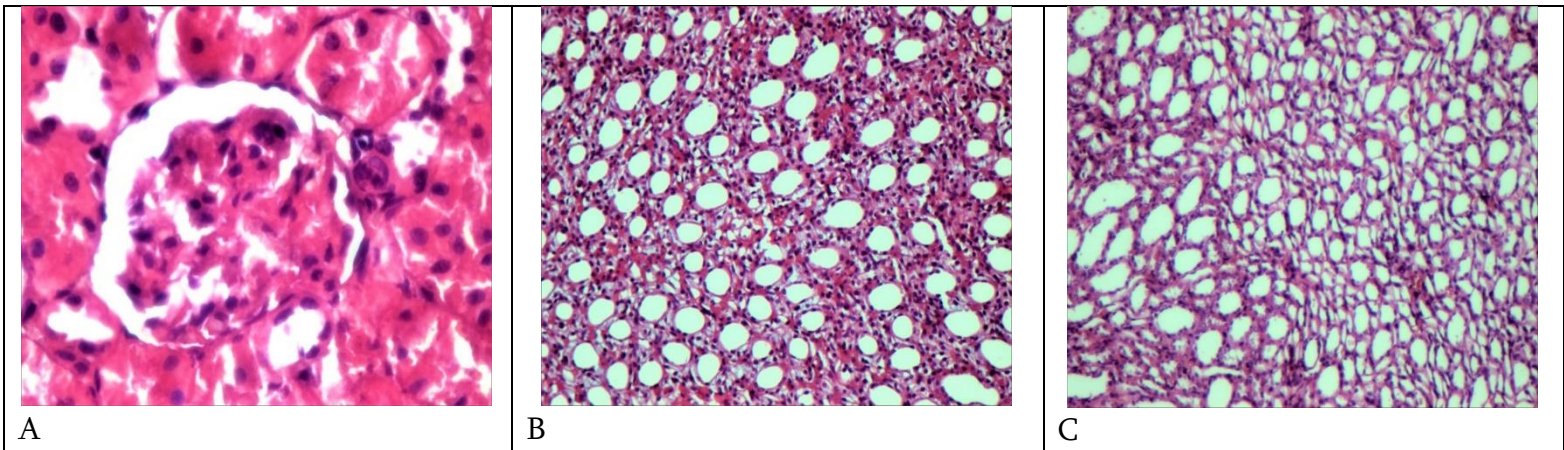
სურათი 11. A: ღვიძლი. H&E. SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X100) ღვიძლის კლასიკური წილაკები. B: ღვიძლი SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X300) პორტული ტრიადა, კარგად ჩანს ღვიძლის სინუსოიდები. C: ღვიძლი SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X400) ცენტრალური ვენა, კარგად ჩანს ღვიძლის სინუსოიდები

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას, მისი მრავალჯერადი მიღების შემდგომ (SeNPs 500მგ/კგ 90 დღე) ღვიძლის ჰისტოლოგიური შესწავლისას არ აღინიშნება მისი ფიბროზი ან ვაკუოლიზაცია, არ ისახება ცხიმოვანი დისტროფია.

თირკმელი

თირკმელის მორფოლოგიური კვლევისას ნეფრონში განირჩევა თირკმლის სხეულაკი და მილაკოვანი სისტემა. თირკმლის სხეულაკში განირჩევა მომტანი და გამომტანი არტერიოლები, ჩანს ბოუმანის კაფულა, მცირედ გაგნიერებული კაფსულის ღრუ (სურ 12) მომტან არტერიოლებსა და თვითონ ბოუმანის კაფსულის სისხლძარღვებში საკვლევი სუსპენზია შავი ფერის გროვების სახით არ განირჩევა SeNPs 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღებისგან

განსხვავებით. სელენის ნანონაწილაკების გრანულები არ ჩანს არც პროქსიმალურ და დისტალურ კლაკნილ და შემკრებ მილაკებში (სურ. 12)



სურათი 12. A: თირკმელი. H&E. SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X400) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება - ბოუმანის კაფსულა B: თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X200) თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება შემკრები მილაკები. C: : (X200) თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 45 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება შემკრები მილაკები

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის დადგენისას მისი მრავალჯერადი მიღების შემდგომ პანკრეასის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას არც ეგზოკრინულ და არც ენდოკრინულ ნაწილში ცვლილებები არ დაფიქსირებულა.

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შედეგები

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული ბიოქიმიური კვლევის შედეგები

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას ჩატარდა შემდეგი ბიოქიმიური კვლევები. იხილეთ (ცხრილი 3, დიაგრამა 3)

	AST U/L	ALT U/L	CREA umol/L	BUN mmol/L	CHOLF mmol/L	TG mmol/L	ALB g/L	HDLF mmol/L
საკონტროლო ჯგუფი	223.5±42	85±12	31±4	4.6±1.7	1.5±0.1	2.5±0.6	42±4	0.9±1
DM + Se	192±17	82±18	30,2±13	5,3±5,2	2,1±0,3	9,3±1*	36±2*	1.4±0.6
DM+Se+Ins	207±24	86±14	29±11	4.5±3.2	2,1±0,8	8,9±0,8*	44±3	1.5±1
DM+Ins	194±27	87±16	31±13	4,3±1,7	1,4±0,3	9.2±1.8*	40±4	0.8±0.2
DM	371±37*	142±33*	64,3±5*	9.6±0.8*	3,4±0.9*	19,3±7*	28±4*	0.6±0.1*

ცხრილი 3. ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ.

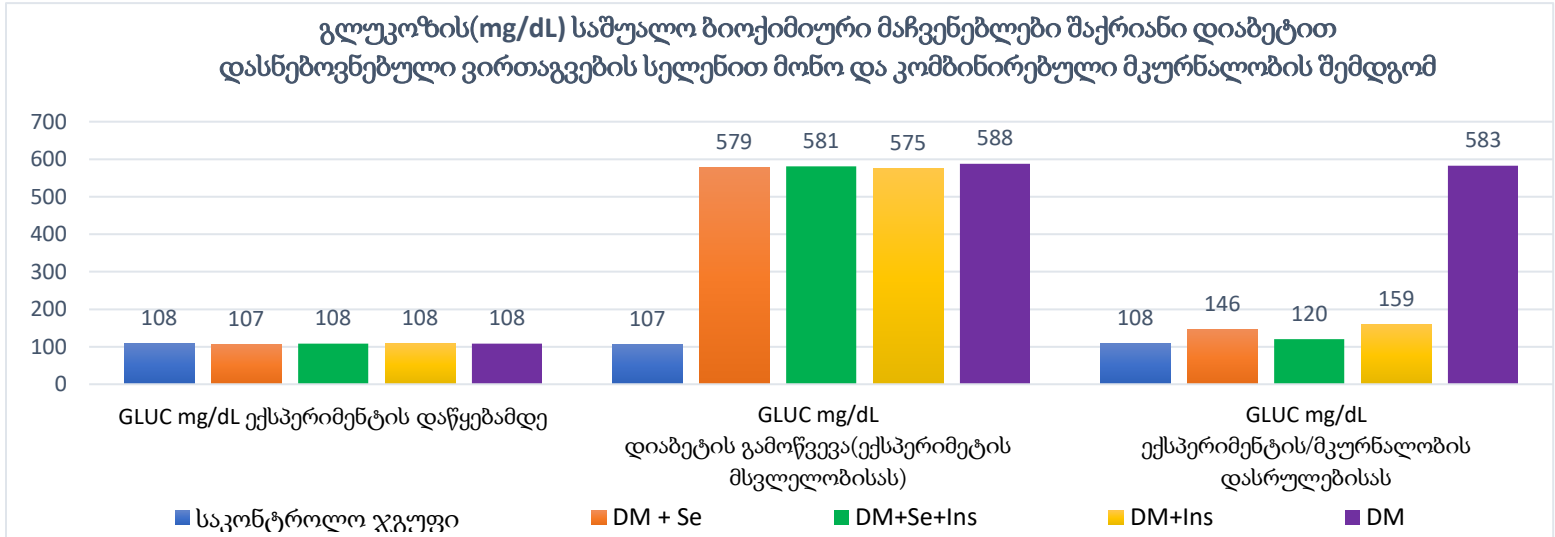
საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=5); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი.

DM+Se შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკებით მკურნალობაზე.

DM+Se+Ins შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან სელენის ნანონაწილაკებისა და ინსულინის ინექციის კომბინირებულ მკურნალობაზე.

DM+Ins დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ ინსულინის ინექციურ მკურნალობაზე.

DM დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები არ იმყოფებიან არანაირ მკურნალობაზე



დიაგრამა 3. **DM+Se** შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მკურნალობაზე. **DM+Se+Ins** შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინის ინექციის კომბინირებულ მკურნალობაზე. **DM+Ins** დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ ინსულინის ინექციურ მკურნალობაზე. **DM** დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები არ იმყოფებიან არანაირ მკურნალობაზე

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული მორფოლოგიური შედეგები

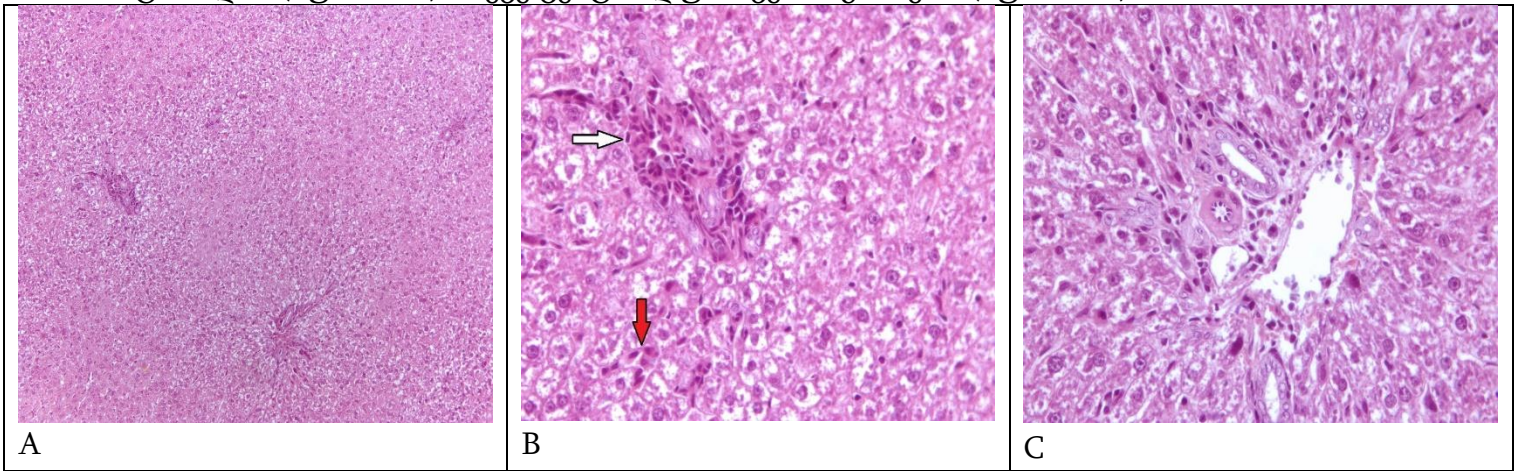
შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული ღვიძლის, თირკმლისა და პანკრეასის მორფოლოგიური კვლევა:

ჯგუფი DM: დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები

ღვიძლი

ღვიძლის არქიტექტონიკა დარღვეულია. ჰექსაგონური სტრუქტურა კარგად არ იკვეთება, არ არის ნათელი დემარკაცია ჰექსაგონებს შორის (სურ. 13A). ჰეპატოციტების ციტოპლაზმა გრანულარული აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული ვაკუოლიზაცია და ანთებითი(ლიმფოციტური) ინფილტრაცია (სურ. 13 B, C).

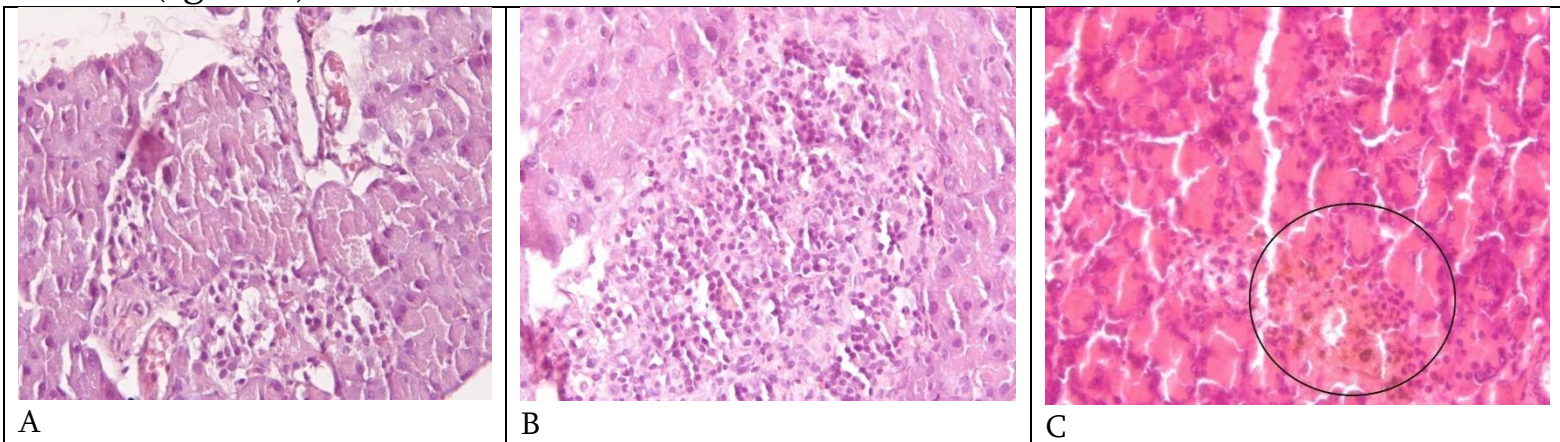
მომატებულია კუფფერის უჯრედების რაოდენობა. ინფილტრაცია გვხვდება როგორც ტრიადის (სურ. 13 C), ასევე ცენტრალური ვენის გარშემო (სურ. 13 C).



სურათი 13. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები. H&E. A (X100) ჰეპატოციტები წვრილმარცვლოვანი, დარღვეული ღვიძლის არქიტექტონიკა. B(X400) თეთრი ისრით მითითებულია ნაღვლის სადინრების მიდამოში მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია, წითელი ისრით მითითებული კუფფერის უჯრედები, მკვეთრად გამოხატულია ვაკუოლიზაცია. C (X400) ანთებითი ინფილტრაცია აღინიშნება პორტული ტრიადის მიდამოშიც, მკვეთრად გამოხატულია ვაკუოლიზაცია

პანკრეასი

ეგზოკრინულ პანკრეასში ცვლილებები არ იქნა ნანახი. ენდოკრინულ კუნძულებში პანკრეასში ჩანს ნარჩენი ლანგერჰანსის კუნძულები რომლებიც განიცდიან ნეკროზს (სურ.14 A, B), რომელთა გარშემოც შეინიშნება სიდეროფაგებით ინფილტრაცია (სურ.14 C)

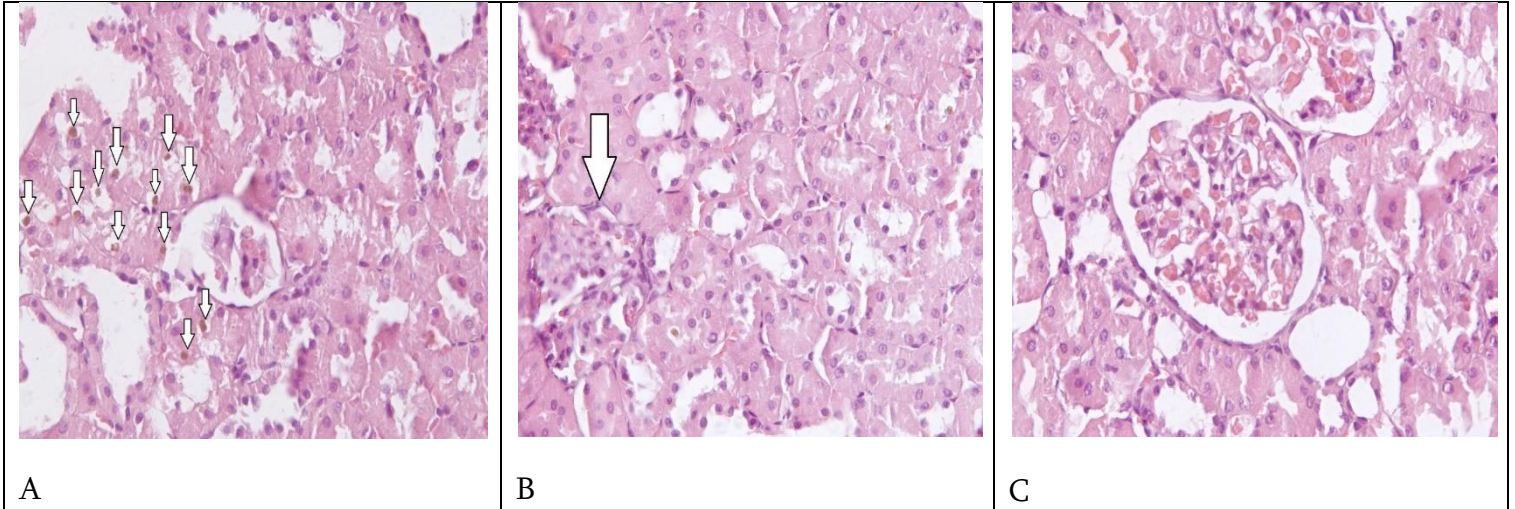


სურათი 14. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, პანკრეასი. H&E. (X400). A: ლანგერჰანსის კუნძულები დანეკროზებულია, აღინიშნება ანთებითი ინფილტრაცია. B: ლანგერჰანსის კუნძული, აღინიშნება მკვეთრი ანთებითი ინფილტრაცია. C: დანეკროზებული ლანგერჰანსის კუნძული, წრეში აღინიშნება სიდეროფაგები

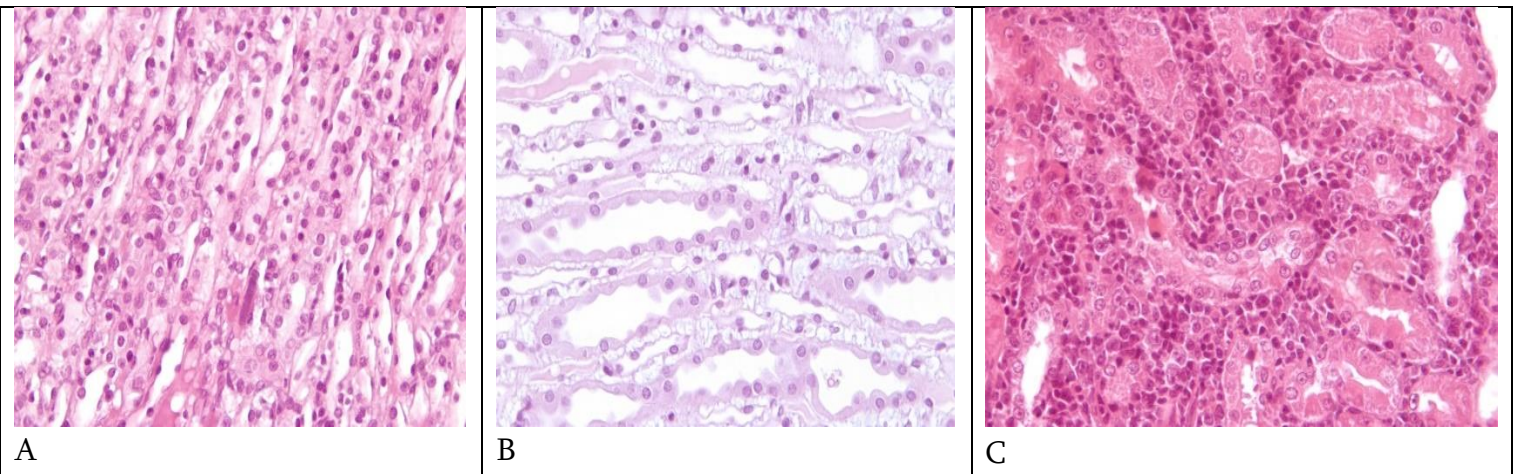
თირკმელი

აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია, ინტერსტიციუმის შეშუპება. თირკმლის გორგლები შეჭმუხნულია შეშუპებული ინტერსტიციუმის კომპრესიის გამო(სურ. 15, 16 A,B,C), გორგლოვან კაპილარებში ჩანს “სლაჯირებული”

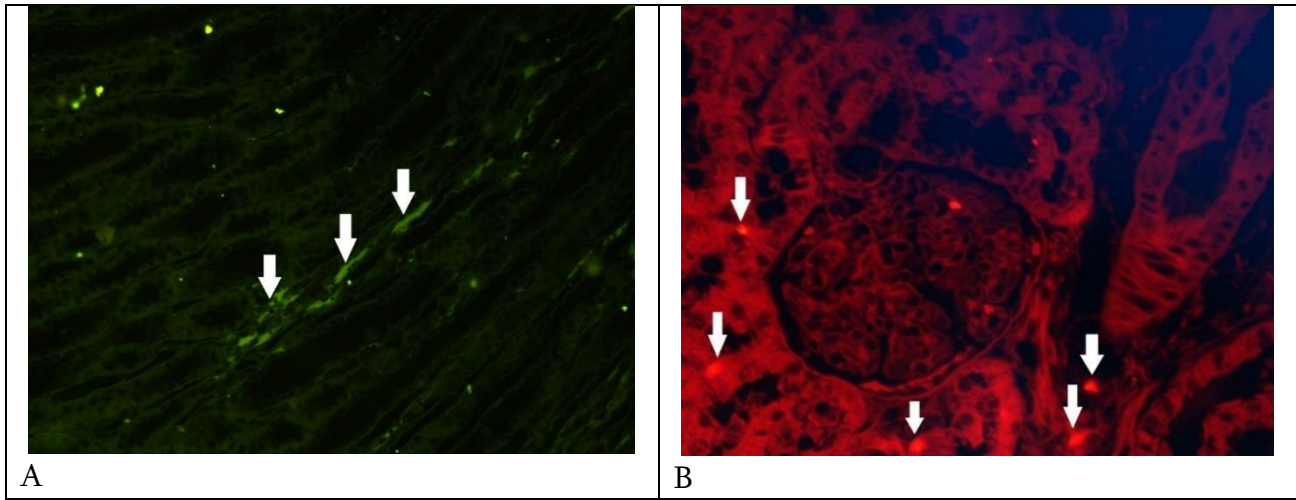
ერიტროციტები(სურ.15 C). სადინრებში მასიურად ჩანს ჰემოსიდერინი, კაპილარები დილატირებულია (სურ. 15 A, B, C). თირკმლის ინტერსტიციუმში ჩანს ცილოვანი კომპონენტები (სურ. 17)



სურათი 15. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი. H&E. (X400). A: თირკმლის სადინრები დიდი რაოდენობით ჰემოსიდერინი (ისარი). B: მკვეთრად შეჭმუხნილი თირკმლის გორგალი(ისარი), მკვეთრად დილატირებული კაპილარები. C: კაპილარები გაფართოებული, გლომერულები შეჭმუხნილი, ჩანს ერიტროციტების სტაზი



სურათი 16. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი. H&E. A: შემკრები მილაკები მკვეთრად შეშუპებულია (X200). B: მკვეთრადაა გამოხატული ინტერსტიციუმის შეშუპება (X400). C: თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება. მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია (X200)

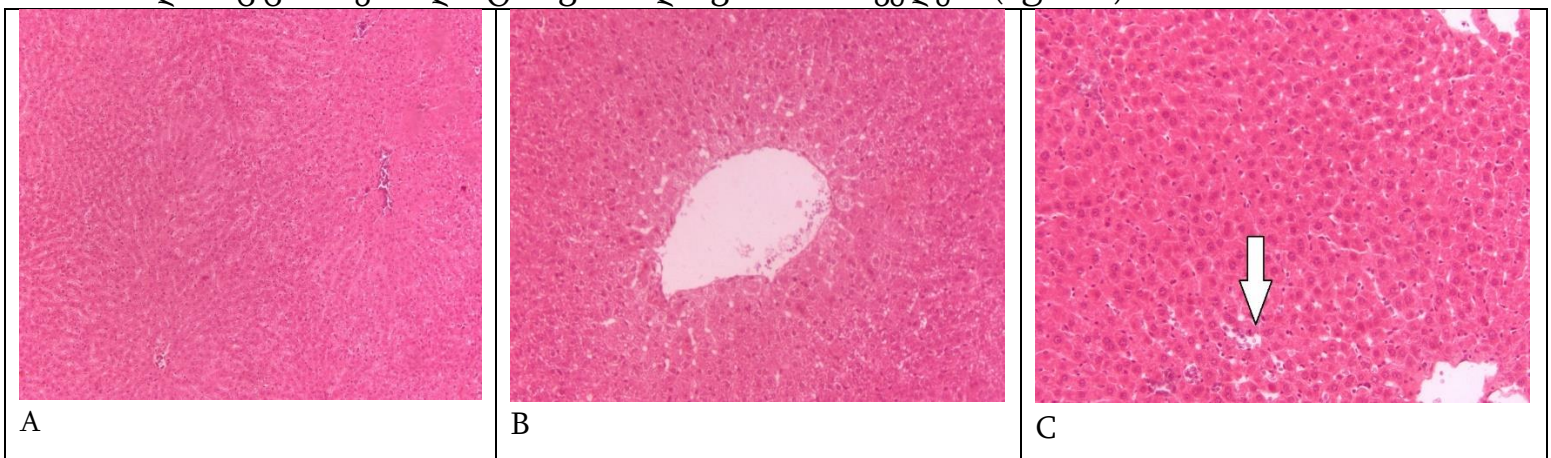


სურათი 17. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი (X400). ფლორესცენციულ მიკროსკოპი, ცილოვანი ნივთიერების დაგროვება ინტერსტიციუმში (ისარი)

ჯგუფი DM+Ins: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ ინსულინის ინექციით მკურნალობა

ღვიძლი

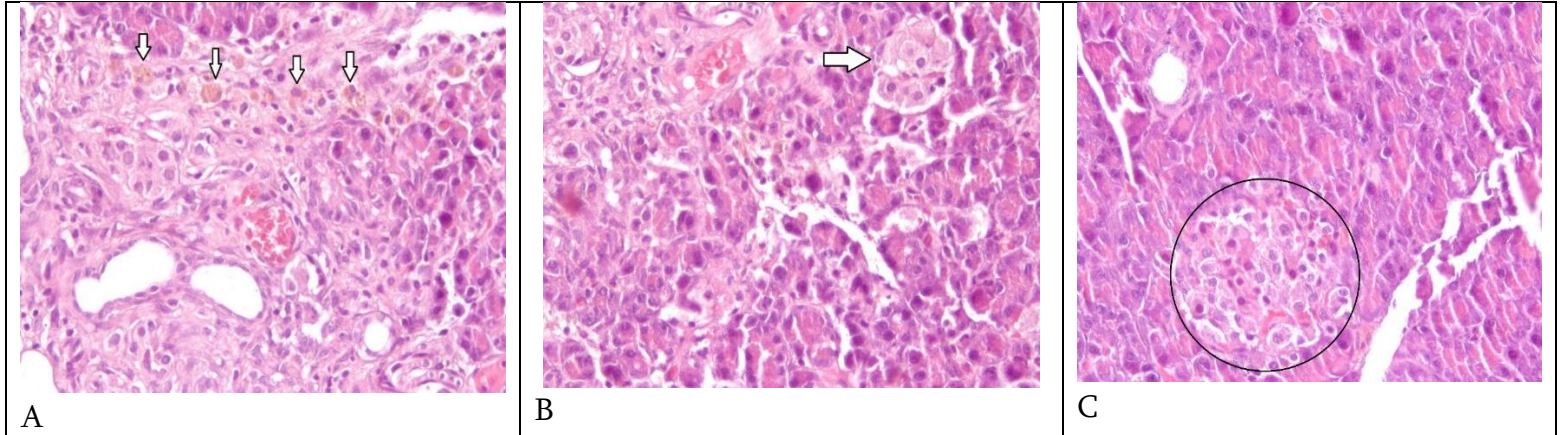
ღვიძლის არქიტექტონიკა მცირედ დარღვეული რაც გამოიხატება სინუსოიდების გაფართოებასა და უჯრედებს შორის სივრცის გაჩენით, არ გვხვდება ვაკუოლიზაცია, და არც ცხიმოვანი დისტროფიისა და ფიბროზის ველები (სურ. 18)



სურათი 18. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. H&E. A(X100), B(X200) ჩანს გადიდებული სინუსოიდები, უჯრედშორისი სივრცეები მცირედ მომატებული. C (X200) გადიდებული სინუსოიდები(ისარი)

პანკრეასი

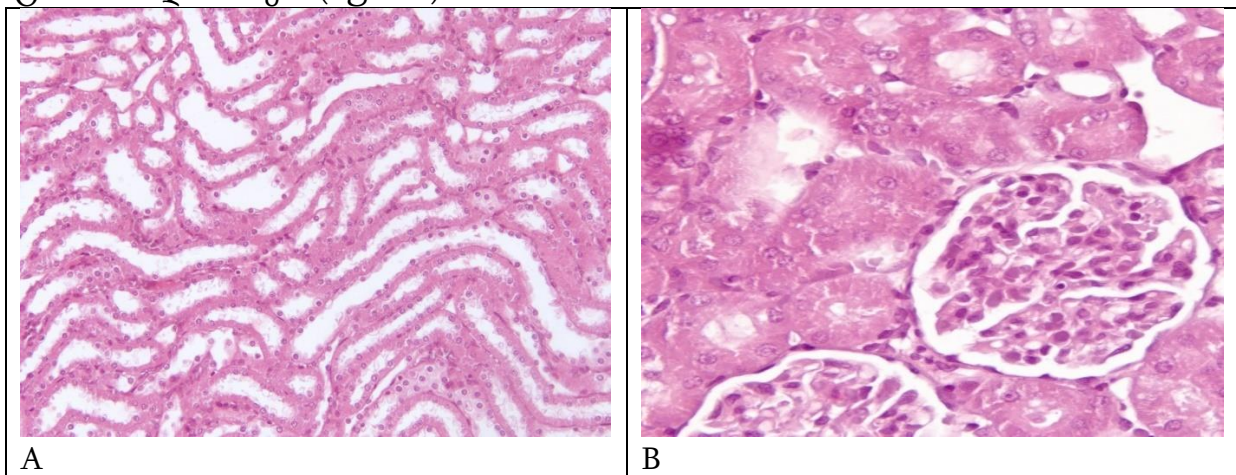
პანკრეასის ლანგერჰანსის კუნძულებში შეინიშნება ანთებითი ინფილტრაცია, დიდი რაოდენობით ჰემოსიდეროფაგები. კუნძულების ზომა მცირეა, რეგენერაციული პროცესები დაწყებულია, ბეტა უჯრედები გააქტივებულია მათ ბირთვები აღინიშნება ჰეტეროქრომატინი. ლანგერჰანსის კუნძულებში აღინიშნება კაპილარების რაოდენობის ზრდა(ჰიპერვასკულარიზაცია) (სურ. 19)



სურათი 19. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. პანკრეასი. H&E. A(X400) ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ ჩანს ანთებითი ინფილტრაცია, ჰემოსიდეროფაგები (თეთრი ისარი). B და C (X400) ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ ჩანს ანთებითი ინფილტრაცია, მცირე ზომის ლანგერჰანსის კუნძული (თეთრი ისარი). ლანგერჰანსის კუნძული, კუნძულში ბაზოფილური ბირთვები(შავი წრე)

თირკმელი

თირკმლის მილაკებში აღინიშნება შეშუპება, სანათურები ღიაა. ამომფენი ეპითელიუმიც მცირედ შეშუპებულია, თირკმლის გორგლები ნორმაშია, კაპილარული სტაზი არ აღინიშნება (სურ.20)

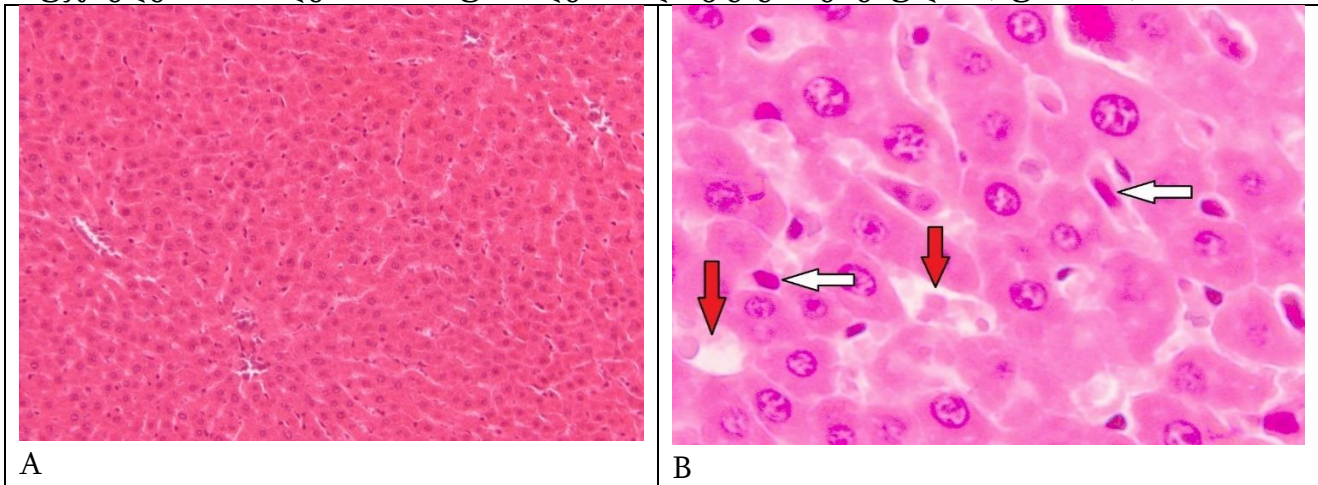


სურათი 20. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. თირკმელი. H&E. A: (X200). შეშუპებული მილაკების ამომფენი ეპითელიუმში მცირედ შეშუპებული B:(X400)თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება გამოხატულია ნორმალური ბოუმანის კაფსულა, პროქსიმალური კლავნილი მილაკის ამომფენი ეპითელიუმში მცირედ შეშუპებულია

ჯგუფი DM+Se: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მკურნალობა

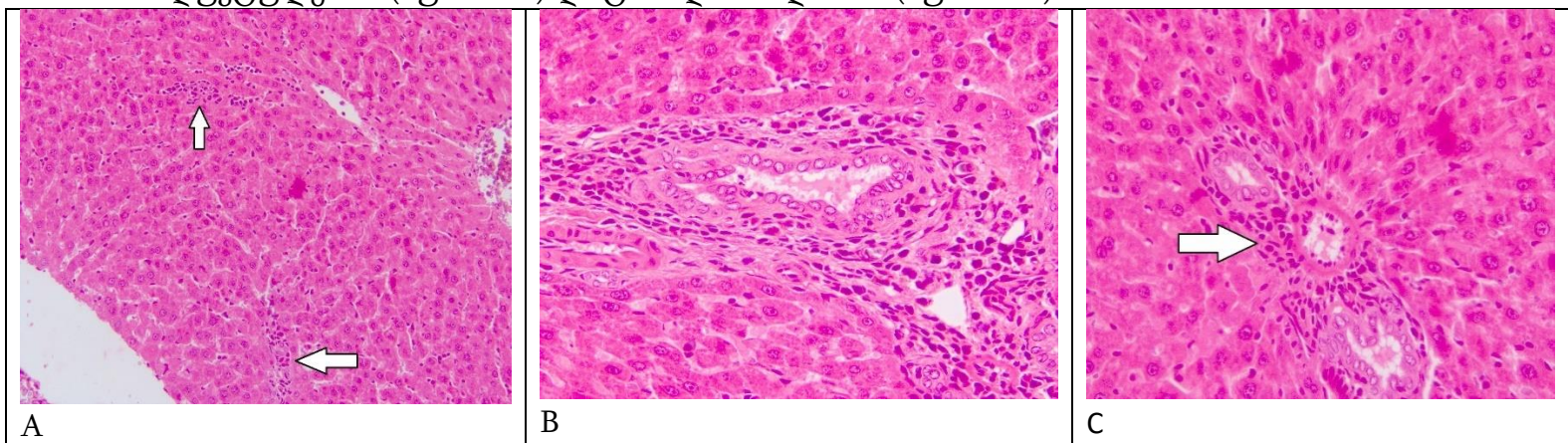
ღვიძლი

ღვიძლის არქიტექტონიკა შეუცვლელია, ჰეპატოციტების ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი არ ისახება. (სურ. 21 A), ღვიძლში მომატებულია კუფფერის უჯრედების რაოდენობა, სინუსოიდები ოდნავ გაგანიერებულია (სურ. 21 B)



სურათი 21. დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება ღვიძლი. H&E. A: (X200) ღვიძლის შეუცვლელი არქიტექტონიკა. B: (X400) კუფფერის უჯრედები(თეთრი ისარი), სინუსოიდები (წითელი ისარი)

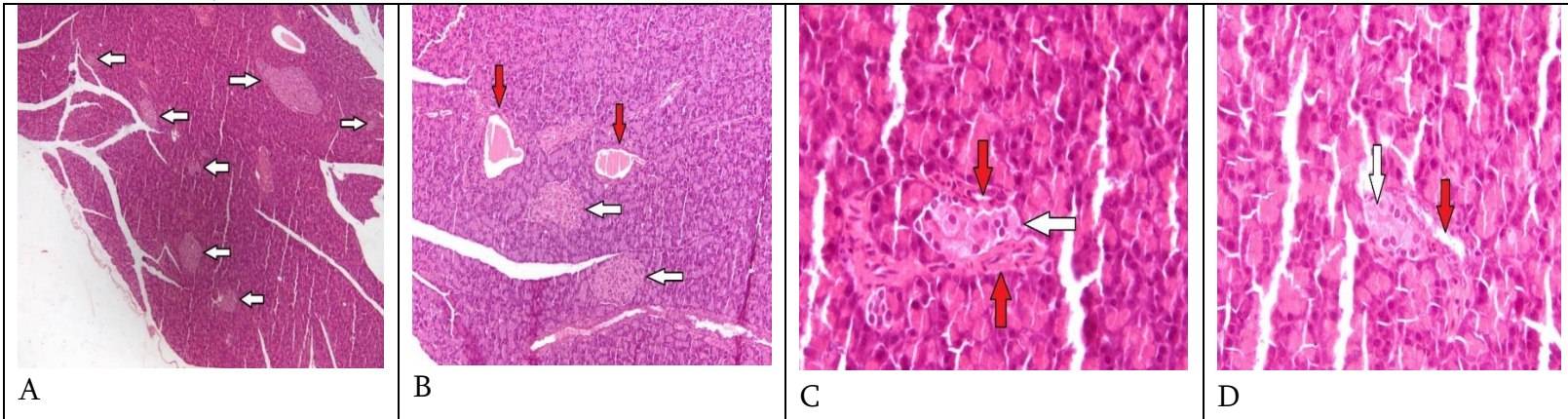
სინუსოიდების, ნაღვლის დუქტულებისა და ტრიადის გარშემო ნანახია ლიმფოციტური ინფილტრაცია (სურ. 22 A), რომელიც ასევე აღინიშნება ნაღვლის დუქტულების(სურ. 22 B) და ტრიადის მიდამოში(სურ. 22 C)



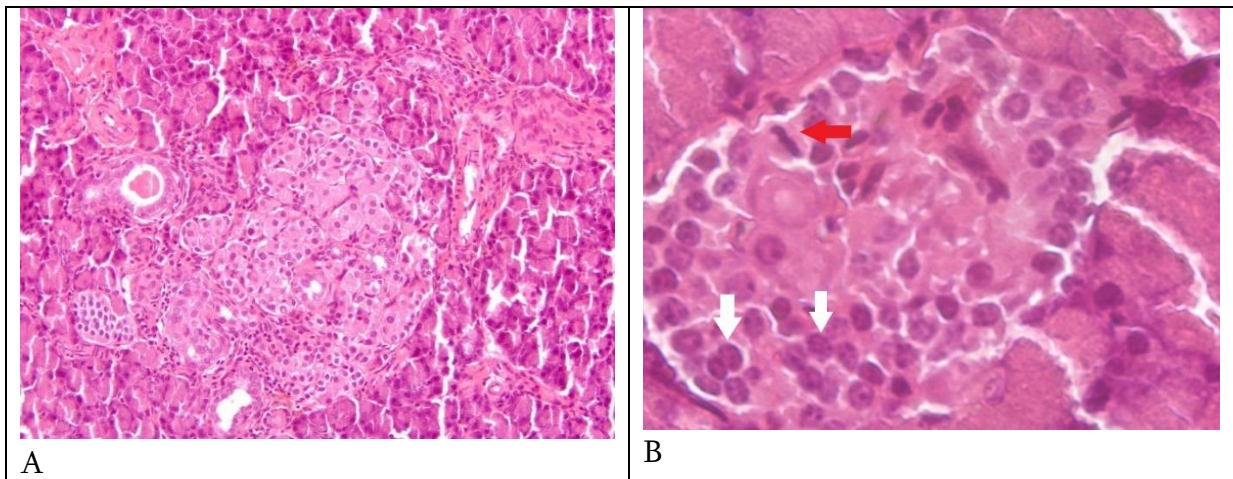
სურათი 22. DM-ით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება. H&E. A: (X200) ისრებით მითითებული პერისინუსოიდურ დისსეს სივრცეებში ლიმფოციტური ინფილტრაცია. B: (X300) ლიმფოციტებით ინფილტრაცია ნაღვლის დუქტულების მიდამოში პერიდუქტულურად. C: (X400) ისრით მითითებულია ლიმფოციტები პორტული ტრიადის მიმდებარედ პერიპორტულად

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიის შემდგომ შაქრიანი დიაბეტით დასნეზოვნებულ ვირთაგვებში აღინიშნება დიდი რაოდენობით რეგენერაციული, სხვადასხვა ზომისა და ფორმის ლანგერჰანსის კუნძულები(სურ.23, 24)



სურათი 23. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E. A: (X100) სხვადასხვა ზომისა და ფორმის ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი). B: (X200) ორ სისხლძარღვთან ახლად რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები. გაგანიერებული კაპილარები(წითელი), რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი). C და D: (X400). სისხლძარღვებთან ახლად რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები ჰიპერვასკულარიზაცია (წითელი ისარი), რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი)

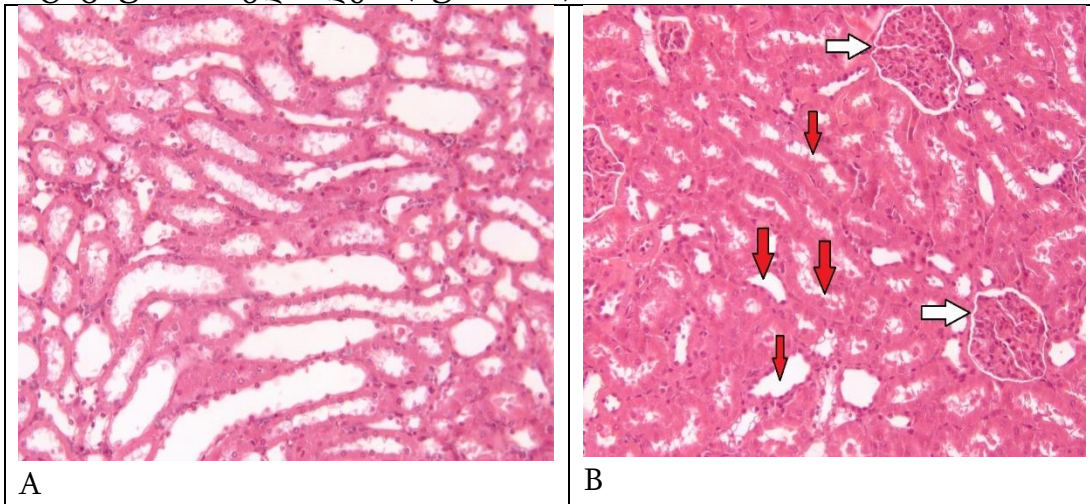


სურათი 24. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E. A: (X400) რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძული. B: (X400) ლანგერჰანსის კუნძულის უჯრედების ბაზოფილური ბირთვები (თეთრი ისრები). სავარაუდოდ მიტოზური მეტაფაზა (წითელი ისარი)

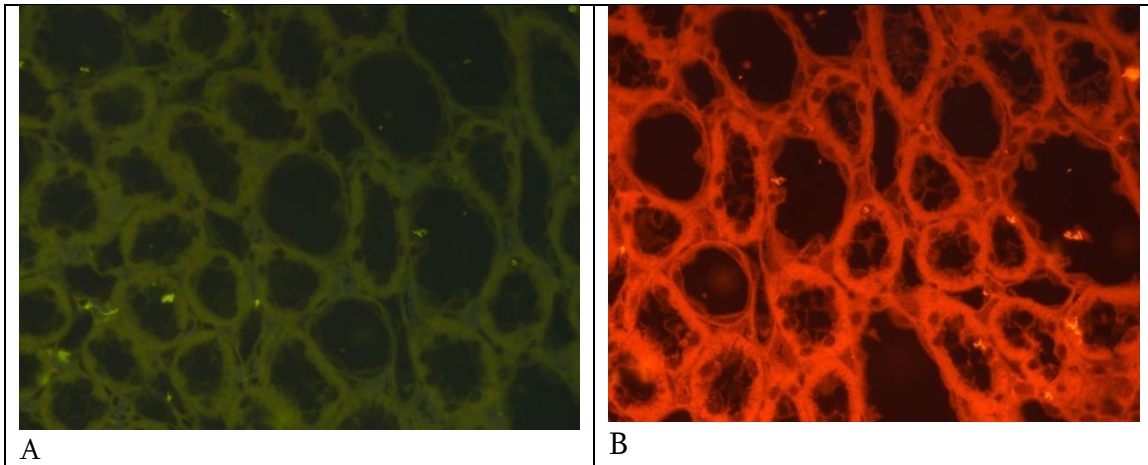
თირკმელი

ანთებითი ინფილტრაცია ან ნეკროზი მილაკების და ინტერსტიციუმის შემუშება არ არის გამოხატული, თირკმლის გორგლები-ბოუმანის კაფსულა ნორმაშია, მილაკების

სანათურები არ არის გაფართოებული (სურ.25) და ცილოვანი ნივთიერებები ინტერსტიციუმში არ ვლინდება (სურ.25, 26)



სურათი 25. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები. H&E. (X200). A: თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება, პროქსიმალური და დისტალური კლავნილი მილაკები. ანთებითი ინფილტრაცია, შეშუპება არ არის გამოხატული. B: თირკმლის გორგლები(თეთრი ისარი) პროქსიმალური და დისტალური კლავნილი მილაკები (წითელი ისარი)

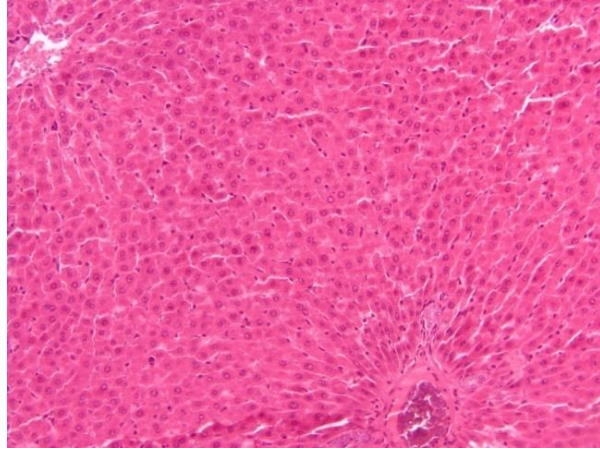


სურათი 26. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები. H&E. (X200) ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შეშუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგროვილი ინტერსტიციუმში.

ჯგუფი DM+Se+Ins: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობა

ღვიძლი:

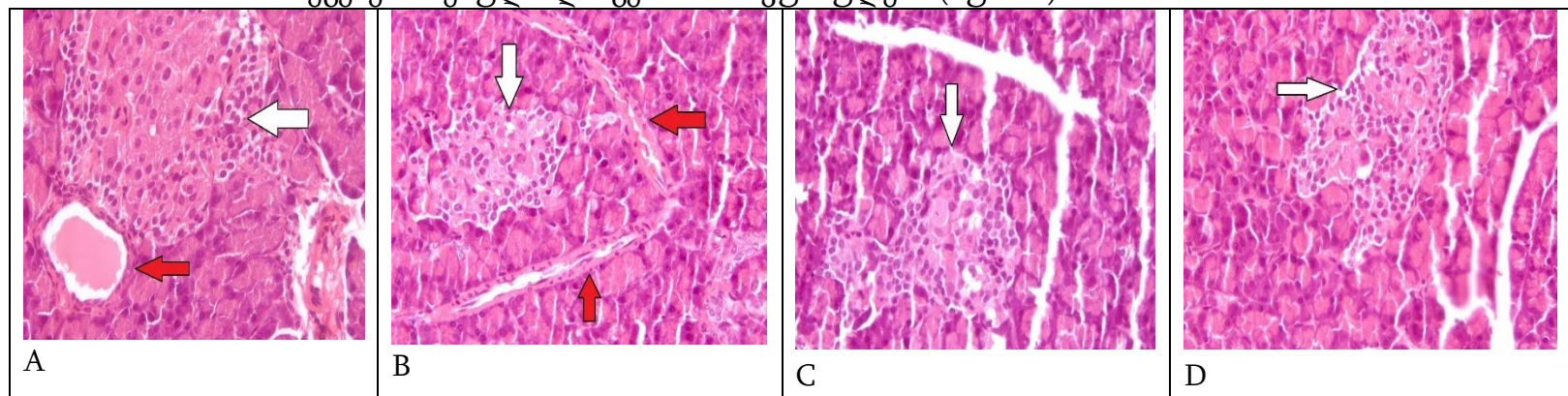
ღვიძლის არქიტექტონიკა დარღვეული არ არის, სინუსოიდები მცირედ გაგანიერებული, არ ისახება ვაკუალიზაცია, ლიმფოციტებით ინფილტრაცია, არ არის ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი (სურ. 27)



სურათი 27. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, ღვიძლი. H&E. (X200)

პანკრეასი

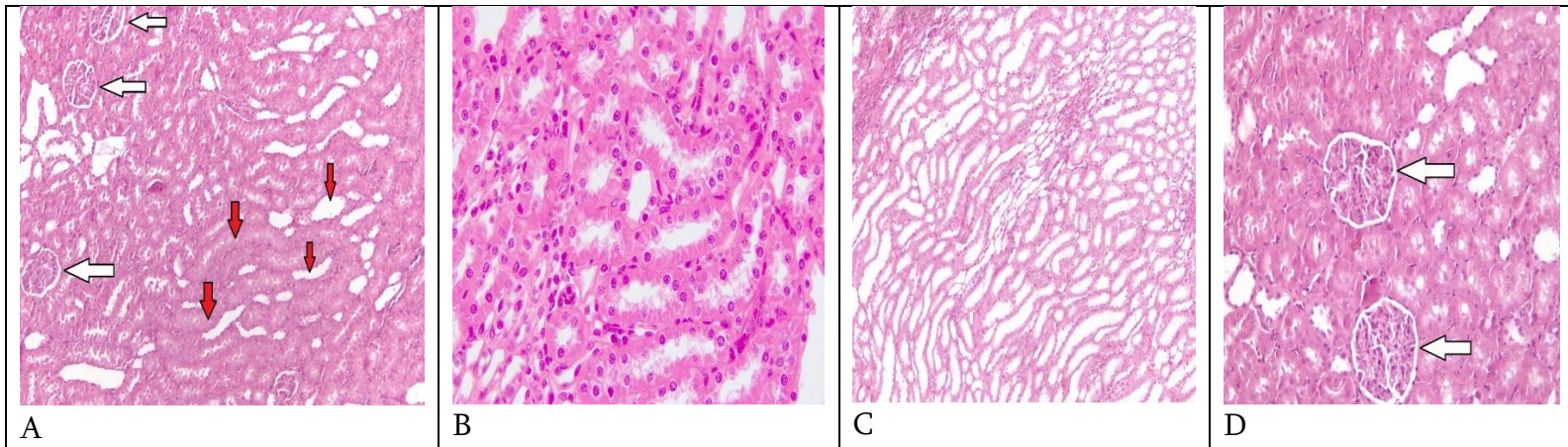
აღწერა ეგზოკრინული ნორმა. ენდოკრინულ ნაწილში სისხლძარღვთა მარყუებში(ჰიპერვასკულარიზაცია) აღინიშნება მრავლობითი სხვადასხვა ფორმის და ზომის რეგენერირებული ლანგერჰანის კუნძულები (სურ.28).



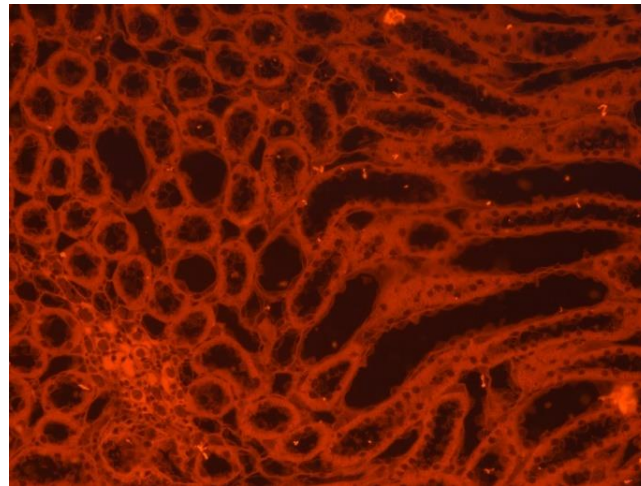
სურათი 28. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, პანკრეასი. H&E. A, B, C, D (X400). რეგენერირებული ლანგერჰანის კუნძულები (თეთრი ისარი), ჰიპერვასკულარიზაცია, სისხლძარღვები (წითელი ისარი)

თირკმელები

თირკმელებში ანთებითი ინფილტრაცია, ნეკროზი არ არის გამოხატული, მილაკების და ბოუმანის კაფსულის სტრუქტურა შენარჩუნებულია (სურ.29). ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შეშუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგროვილი ინტერსტიციუმში (სურ.30)



სურათი 29. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი. H&E. A: (X200). თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება, პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები(წითელი ისარი), თირკმლის გორგალი (თეთრი ისარი), დისტალური კლაკნილი მილაკები მცირედ დილატირებული. B: (X400) ნორმალური პროქსიმალური კლაკნილი მილაკები. C: (X200) თირკმლის ნორმალური შემკრები მილაკები, არ არის გამოხატული შეშუპება ან ანთებითი ინფილტრაცია. D:(X400) ნორმალური ბოუმანის კაფსულები (თეთრი ისარი)



სურათი 30. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი (X400). ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შეშუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგრივილი ინტერსტიციუმში.

ლანგერჰანის კუნძულების რეგენრაცია

ლანგერჰანის კუნძულების რეგენრაციის დასადასტურებლად საკვლევ ჯგუფებში მოხდა ლანგერჰანის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი პროცენტის გამოთვლა. ყოველი ჯგუფიდან რანდომულად შეირჩა პანკრეასის სამ-სამი ჰისტოლოგიური პრეპარატი. გამოვითვალეთ თითოეულ პრეპარატზე არსებული პანკრეასის ქსოვილის საერთო ფართობი და ამავე პრეპარატებში ლანგერჰანის კუნძულების ფართობები. შესაბამისად გამოვითვალეთ ლანგერჰანის კუნძულების

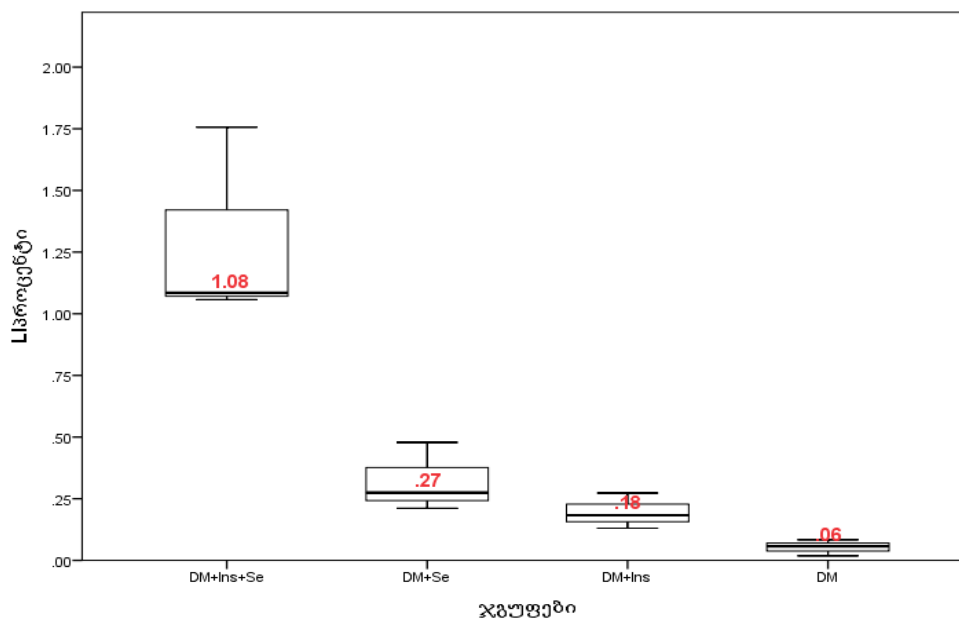
ფართობების შეფარდება პრეპარატზე არსებული პანკრეასის ქსოვილის საერთო ფართობთან (ცხრილი 4, დიაგრამა 4)

ჯგუფები	ლანგერჰანისი კუნძულების შეფარდება პანკრეასის მთლიან ფართობთან (%)
DM+Ins+Se	1.3 ±0.4%* ^{1 2}
DM+Se	0.3±0.1%* ^{1 3}
DM+Ins	0.2±0.07%* ^{2 3}
DM	0.05±0.03%*

Standard deviation ± SD (n=3);
 * P<0.05 VS DM Group
¹ P<0.05 DM+Ins+Se VS DM+Se
² P<0.05 DM+Ins+Se VS DM+Ins
³ P>0.05 DM+Se VS DM+Ins

ცხრილი 4. ლანგერჰანისი კუნძულების ფართობების შეფარდებითი პროცენტი

ლანგერჰანისი კუნძულების ფართობის შეფარდებითი პროცენტის გადანაწილება ჯგუფების მიხედვით



დიაგრამა 4. ლანგერჰანისი კუნძულების ფართობის შეფარდებითი პროცენტის გადანაწილება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით (LI Langerhans Islands)

კვლევის შედეგების ანალიზი

დადგენილია რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს მცირდება ანტიოქსიდანტების რაოდენობა და შესაბამისად იზრდება უჯრედების ოქსიდაციური სტრესი და ზეჟანგური ჟანგვა, რაც თავის მხრივ ამძიმებს დიაბეტის მიმდინარეობას და იწვევს სახვადასხვა გართულებებს [55][56][57][58][105][106][107][108].

სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების დადგენის მიზნით მისი ერთჯერადი პერორალური გამოყენებისას აღინიშნა ღვიძლის ფერმენტის AST-ს მატება, როგორც 1000მგ/კგ ისე 5000მგ/კგ მიღებისას(ცხრილი 1). ჩვენი შედეგები შეესაბამება სხვადასხვა მკვლევარების მიერ მიღებულ მონაცემებს ლაბორატორიულ ცხოველებში ღვიძლის ფერმენტების მატების შესახებ სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მიცემისას [109][110]. ჩვენს ექსპერიმენტში ერთჯერადად მიცემულმა მაქსიმალურმა დოზებმა (1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ) არ გამოიწვია არც ერთი ვირთავგას ლეტალობა, სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მრავალჯერადად მიღებისას (დოზის 10ჯერ შემცირებით-500მგ/კგ) AST-ს მომატებული მაჩვენებელი ნორმალიზდა(ცხრილი 2).

ცნობილია რომ ღვიძლის უჯრედების - ჰეპატოციტების ფერმენტები ამინოტრანსფერაზები - ALT და AST მონაწილობენ გლუკონეოგენეზში. AST მდებარეობს უჯრედების ციტოზოლსა და მიტოქონდრიაში, ღვიძლის გარდა გვხვდება გულისა და ჩონჩხის კუნთებში, თირკმელებში, თავის ტვინში, ფილტვებში, ლეიკოციტებსა და სისხლის წითელ უჯრედებში. აქედან გამომდინარე აღნიშნული ფერმენტის მატება მხოლოდ ჰეპატოციტების დაზიანებისათვის არ არის სპეციფიური [111][112]. ტრანსამინაზები ALT და AST წარმოადგენენ ერთგვარ მარკერებს რომელთა რაოდენობის ზრდა შეიძლება ასოცირებული იყოს ჰეპატოციტების დაზიანებასთან [74][113][114][115]. ALT (ჰეპატოციტების ციტოზოლური ფერმენტი) მცირე რაოდენობით გვხვდება ჩონჩხის კუნთებსა და თირკმელში. ღვიძლში ALT უმეტესად ციტოპლაზმაშია, AST კი ციტოპლაზმასა (20%) და მიტოქონდრიის (80%) მატრიქსში. AST უმეტესად ღვიძლის აცინუსის მესამე ზონაში გვხვდება, შესაბამისად ჰიპოქსიის, იშემიის ან ტოქსიური დაზიანებისას ხდება მისი რაოდენობის მატება[112][116]. სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის დიდი დოზით (5000მგ/კგ) მიღებამ გამოიწვია სინუსოიდების გაგანიერება, რომელიც განსაკუთრებით, OECD გაიდლაინით მითითებული[101] მაქსიმალური დოზის - 5000მგ/კგ სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მიღების შემდეგ შეიმჩნევა. პორტულ ვენულებში სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის კონგლომერატის წარმოქმნამ შესაძლოა გამოიწვია ჰიპოქსია და ტრანსამინაზა -AST-ს ციფრების მატება, სხვა ტრანსამინაზების (ALT და GGT) ციფრების მატების გარეშე(ცხრილი 1). GGT ფერმენტი ჰეპატოციტებსა და სანაღვლე გზების ეპითელიურ უჯრედებშია, მისი მომატება უმეტესად ნაღვლის შეგუბებისა და ჰეპატოციტების დაზიანებისას აღინიშნება [117][112]. სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის არც ერთჯერადი და არც მრავალჯერადი მიღებისას არც ALT-სა და არც GGT ტრანსამინაზების მატება არ დაფიქსირებულა(ცხრილი 1,2), ამასთანავე აღსანიშნავია რომ სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას- სელენის რაოდენობის 100ჯერ შემცირების შემდგომ AST-ს რაოდენობა ნორმალიზებულია როგორც 45 ისე 90 დღის შემდეგ(ცხრილი 2). ტრანსამინაზების ნორმალიზებას თანხვედბა ღვიძლის ჰისტომორფოლოგიური სურათის გაუმჯობესება, არ იკვეთება სინუსოიდების გაგანიერება, სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას- სელენის რაოდენობის 100ჯერ შემცირების შემდგომ AST-ს რაოდენობა ნორმალიზებულია როგორც 45 ისე 90 დღის შემდეგ(ცხრილი 2). ტრანსამინაზების ნორმალიზებას თანხვედბა ღვიძლის ჰისტომორფოლოგიური სურათის გაუმჯობესება, არ იკვეთება სინუსოიდების გაგანიერება, სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას- სელენის რაოდენობის 100ჯერ შემცირების შემდგომ AST-ს რაოდენობა ნორმალიზებულია როგორც 45 ისე 90 დღის შემდეგ(ცხრილი 2).

მიუხედავად 90 დღიანი მიღებისა ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი არ შეიმჩნევა(სურ. 11). შესაბამისად შეგვიძლია ვივარაუდოთ რომ სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიას არ ახასიათებს ჰეპატოტოქსიურობა და ის არ იწვევს ნაღვლის შეგუბებას, ფიბროზსა თუ ვაკუოლიზაციას.

სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი 5000მგ/კგ და მრავალჯერადი 500მგ/კგ (90დღე) მიღებისას აღნიშნულია ტრიგლიცერიდების მატება(ცხრილი 1, 2) . სელენისა და ლიპოპროტეინების დონე დამოკიდებულია მიღებული სელენის დოზაზე რასაც სხვადასხვა კვლევები მოწმობს: სელენის, როგორც ლიპიდური სპექტრის მარეგულირებლის ეფექტი დასტურდება სახვადასხვა კვლევებით სადაც სელენი/სელენის ნაონაწილაკების მიღების შემდგომ Tg-ს, საერთო ქოლესტერინისა და LDL ქოლესტერინის მომატებული დონე კლებულობს, ხოლო HDL ქოლესტერინის დონე კი იზრდება [118][119][120][121][122][123][124][125].

სხვადასხვა რანდომიზებული კვლევებით დადგენილია კავშირი სელენსა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებებს შორის. მაგალითად საფრანგეთის პოპულაციაში სელენის გახანგრძლივებული მიღების შემდეგ აღინიშნა ტრიგლიცერიდებისა და საერთო ქოლესტერინის რაოდენობის გაზრდა[126]. ჩინეთის პოპულაციაში პირებში რომელთაც აღენიშნებოდათ სელენის სიმცირე, სელენის დანამატის მიღების შემდგომ აღინიშნა საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის მცირე მატება[127]. Olivetti Heart Study ამ კვლევის შედეგად ბაზალური სელენის დონე პირდაპირპროპორციულ კავშირშია საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის დონესთან. თუმცა შემდგომ სელენის რაოდენობის ცვლილებას/მატებას ლიპიდურ სპექტრზე გავლენა არ მოუხდენია[128]. ჩინეთში 7.5 წლიანი კვლევის შედეგად დადგინდა რომ სელენის მიღების შედეგად შემცირდა საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის რაოდენობა და გაიზარდა HDL-ის დონე[119]. ჩატარებულმა ჯვარედინულმა კვლევამ ჯანმრთელობისა და კვების მესამე ეროვნული გამოკვლევებიდან (Cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey), აჩვენა უკუპროპორციული კავშირი სელენის რაოდენობასა და კარდიოვასკულარული მოვლენებით გამოწვეულ სიკვდილიანობას შორის[129].

ჩვენს მიერ ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში მოძიებული კვლევის შედეგების შესაბამისად, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სელენსა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებას შორის U-ფორმის დამოკიდებულებაა - ანუ, როგორც დაბალი ასევე მაღალი რაოდენობით სელენის მიღებისას შესაძლოა სხვადასხვა ტიპის დისლიპიდემია დაფიქსირდეს [130][131][132][120][133], რაც ასევე დადასტურდა ჩვენი კვლევითაც: ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის მაღალი დოზის ერთჯერადი მიცემის შემდგომ (5000მგ/კგ) და 90 დღის განმავლობაში (500მგ/კგ) მიღებისას აღინიშნა ტრიგლიცერიდების რაოდენობის სარწმუნო მატება ($P<0.05$) (ცხრილი 1, 2)

ზემოთ აღწერილი ფენომენის დაზუსტებული მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია. მკვლევართა ერთი ნაწილი სელენოპროტეინებსა და ლიპოპროტეინებს ერთმანეთთან აკავშირებს - სელენი სელენოპროტეინების შემადგენელი კომპონენტია რომელიც დამოკიდებულია სატრანსპორტო RNA-ის არსებობაზე-tRNA_{[Ser]Sec}. [134] სელენოპროტეინების სინთეზის შემცირება მიზანმიმართული tRNA_{[Ser]Sec} -

მაკოდირებელი გენის (Trsp) მოშორებით იწვევდა პლაზმის ქოლესტერინის კონცენტრაციისა და აპოლიპროტეინ E-ს მატებას. ამავე დროს აქტიურდებოდა იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ქოლესტერინის ბიოსინთეზში, და მიმდინარეობდა იმ გენების ექსპრესიის შემცირება რომლებიც პასუხისმგებლები იყვნენ ქოლესტერინის მეტაბოლიზმსა და ტრანსპორტში, შედეგად მოიმატა აპოლიპროტეინ E(ApoE) და ქოლესტერინის რაოდენობამ. Trsp “მოშორებული” ტრანსგენური თავებისა შედარებისას სხვა საკონტროლო ჯგუფთან აშკარა იყო სელენოპროტეინებისა და შესაბამისად აპოლიპროტეინ E და ქოლესტერინის ნორმალური რაოდენობა, აქედან შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა რომ სელენოპროტეინებს შეუძლიათ აპოლიპროტეინ E-სა და ქოლესტერინის კონცენტრაციის დაქვეითება [135].

სელენისა და ლიპიდების ურთიერთკავშირის შემთხვევაში აღსანიშნავია რომ სელენოპროტეინებისა და ქოლესტერინის სინთეზის გზები ერთმანეთთან დაკავშირებულია მევალონატეს გზით იზოპრენოიდის ბიოსინთეზში [136]. სიჩქარის შემზღუდავი ფერმენტი მევალონატეს ციკლში - 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA რედუქტაზას აინჰიბირებს სტატინები, რომლებიც გამოიყენება სისხლში ქოლესტერინის რაოდენობის შემცირების მიზნით. ამ ჯაჭვში isopentenyl pyrophosphate(IPP) დაკავშირებულია სელენოციტეინის სატრანსპორტო რნმ-თან selenocysteine-tRNA[Ser]Sec[137][138]. სელენის როგორც დანამატის მიღება ზრდის 15-deoxy-12, 14-prostaglandin J2-ის რაოდენობას სისხლში, აღნიშნული პროსტაგლანდინი წარმოადგენს პეროქსისომების პროლიფერატორ-აქტივატორ-ლიგანდს, რომელიც ააქტივებს პროქსისომების პროლიფერატორ აქტივატორ რეცეპტორს, აქტივაციის შედეგად მცირდება სტეროლ რეგულატორული ელემენტ-დამაკავშირებელი ცილა-2-ის რაოდენობა რაც თავის მხრივ ამცირებს ქოლესტეროლის სინთეზს [139]. სელენის მცირე რაოდენობა შესაძლებელია აღმოჩენილ იქნეს ადამიანის ლიპოპროტეინებში [140]. უფრო ადრეულ კვლევებში ნაჩვენებია, სელენის იზოტოპის ინტრავენურად შეყვანისას, მისი უმეტესად ძალიან დაბალი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან დაკავშირების შესაძლებლობა [141]. სელენოპროტეინ P “მიიტაცება” თავის ტვინისა და სათესლეების მიერ აპოლიპროტეინ E რეცეპტორ-2-ით[142], მეგალინი, მეორე აპოლიპროტეინის რეცეპტორი უზრუნველყოფს მის მიტაცებას თირკმელებში[143]. თავგები, რომლებსაც დაზიანებული აქვთ სელენოპროტეინების სინთეზი, ვერ ახდენენ ღვიძლის აპოლიპროტეინ E-სა და პლაზმის ქოლესტერინის სინთეზს. ასევე დაზიანებულია იმ გენების ექსპრესია რომლებიც ქოლესტერინის ბიოსინთეზსა და მეტაბოლიზმში არიან ჩართულნი. სელენოპროტეინის დეფიციტი იწვევს აპოლიპროტეინ E რაოდენობის ზრდას [135]. სხვადასხვა კვლევებში ურთიერთგამომრიცხავი შედეგებია მიღებული ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატებასა და კლებასთან. თუმცა ყველა მკვლევარი თანხმდება, რომ ეს ცვლილებები კავშირშია სელენის ზემოქმედებასთან.

მეცნიერთა დიდი ნაწილი თვლის, რომ სელენის ალიმენტარული გზით მიღება მოქმედებს სხვადასხვა ფერმენტების ფუნქციონალურ ექსპრესიაზე, მაგალითად: როგორცაა PEPCK (ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსიკინაზა), SREBP1-სერტოლ

მარეგულირებელი ელემენტ შემზოქველი ცილა 1, FASN-თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზა, ACC-აცეტილკოენზიმ-ა კარბოქსილაზა. ეს ფერმენტები ჩართულნი არიან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმში. SREBP1 მონაწილეობს ლიპოგენეზში, აღნიშნული ფერმენტის გააქტივება ხორცილედება ინსულინის მიერ და შესაბამისად აქტიურდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დამარაგება ტრიგლიცერიდების სახით[144][145][146]. FASN-თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზა ასევე მონაწილეობს ლიპოგენეზში, რომელიც გარდაქმნის აცეტილ კოენზიმ A-სა და მანოლინ კოენზიმ A-ს გრძელ ჯაჭვიან თავისუფალ ცხიმოვან მჟავად - პალმიტატად [147][148]. PEPCK-გლუკონეოგენეზში მონაწილეობს და ოქსალაოცეტატიდან ფოსფონოლპირუვატის გარდაქმას აკონტროლებს[149][150]. ACC-აცეტილკოენზიმ-ა კარბოქსილაზა მონაწილეობს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზში და აკატალიზებს მალონილ კოენზიმ A-ს წარმოქმნას[151][152].

აღსანიშნავია რომ შაქრიანი დიაბეტის და შესაბამისად ჰიპერგლიკემიის დროს PEPCK აქტივობა იზრდება[153][154], გენეტიკურად მოდიფიცირებულ თაგვებში, რომელთაც "გამორთული" ქონდათ (Gpx1-knockout) გლუტათიონპეროქსიდაზას(GPX) გენის ექსპრესია Gpx^{1-/-}, აღნიშნა PEPCK აქტივობის ზრდა[155]. შესაბამისად სელენის მიღებას სავარაუდოდ PEPCK-ის აქტივობის შემამცირებელი ეფექტი აქვს და მონაწილეობს ლიპიდური სპექტრის მოწესრიგებაში[68][155].

სხვადასხვა ავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში სელენის დიდი დოზებით მიღების შედეგად აღნიშნა ტრიგლიცერიდების მატება, რაც დაემთხვა SREBP1 და FASN ფერმენტების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიის ზრდას. PEPCK-ისა და ACC-ს აქტივობის ზრდით და შესაბამისად გლუკონეოგენეზის გაძლიერებით შეიძლება აიხსნას თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მატება[156], მაგრამ ასევე აღსანიშნავია რომ სხვადასხვა კვლევებში სელენის პერორალური მიღება იწვევდა ამ ფერმენტების რაოდენობის კლებას და შესაბამისად ლიპიდური პროფილის გაუმჯობესებას[157][158][159]. აღსანიშნავია სელენის გამააქტივირებელი მოქმედება PPAR γ -პეროქსიზომ პროლიფერატორი - გამააქტივებელი რეცეპტორ-გამაზე[158][160][161]. აღნიშნული ცილა მონაწილეობს ლიპიდების/თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში, PPARs -პეროქსიზომ პროლიფერატორი - გამააქტივებელი რეცეპტორი არის ტრანსკრიფციული ფაქტორი რომელიც არეგულირებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტსა და ოქსიდაციაში მონაწილე გენების ექსპრესიას.

სელენის ნაწილობრივი 10% სუსპენზიის მიღების შედეგად მისი ანტიოქსიდანტური თვისებების გამო მოიმატა HDL-ის დონემ(ცხრილი 1,2) რაც ასევე ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს[162][120][122][163][164] და შეიძლება აიხსნას სელენის მოქმედებით. PPAR (პეროქსიზომ პროლიფერატორ) - alpha აგონისტების მატება ეფექტურად ზრდის HDL-ქოლესტერინს და ამცირებს ტრიგლიცერიდებს, შესაბამისად უმჯობესდება ლიპიდური სპექტრი და მცირდება კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს [158][165][160][161]. შესაბამისად შესაძლებელია აიხსნას

სელენის ხანგრძლივი მიღებისას HDL-ქოლესტერინის მატება და სელენის ნანონაწილაკების ჰიპოლიპიდემიური ეფექტი.

ემთხვევა რა ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ლიტერატურულ მონაცემებს, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ ლიპიდური სპექტრის მოწესრიგების უნარი, მაგრამ აუცილებელია ვაკონტროლოთ მიღებული დოზა, ვინაიდან მაღალი დოზით მიღებისას შესაძლებელია დისლიპიდემიის განვითარება.

ლიტერატურაში დასტურდება სელენით მკურნალობის შედეგად ალბუმინის დონის ზრდა და შესაბამისად უჯრედების ანტიოქსიდანტური დაცვის მატება [166][167][168]. აღსანიშნავია ისიც რომ არა დიაბეტიან ლაბორატორიულ ცხოველებში სელენის მიღების შედეგად შეიმჩნევა ალბუმინის რაოდენობის გაზრდა[156][169]. აღნიშნული თანხვედრა ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგს 90 დღის განმავლობაში 500მგ/კგ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მიღებისას სისხლის შრატში ალბუმინის დონის მატებას (ცხრილი 2).

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლისას მის ერთჯერად(1000 და 5000მგ/კგ) და მრავალჯერად(45-90დღის განმავლობაში 500მგ/კგ) მიღებას ინტაქტურ ცხოველებზე გავლენა არ მოუხდენია გლუკოზის დონეზე(ცხრილი 1,2), რაც ემთხვევა სხვადასხვა ავტორების კვლევებს [162][170][171], თუმცა გამოავლინა მკვეთრი ჰიპოგლიკემიური ეფექტი შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში(დიაგრამა 3).

ლიტერატურის მონაცემებით დასტურდება შაქრიანი დიაბეტის დროს ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატება და HDL-ქოლესტერინის რაოდენობის შემცირება[172][173][174][175][176][177][178]. ჩვენ მიერ ჩატარებულ კვლევაში დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას შემცირდა ტრიგლიცერიდების რაოდენობა, თუმცა ის ვერ უბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებლებს, ხოლო საერთო ქოლესტერინის და HDL-ის კონცენტრაცია ნორმალიზდა(ცხრილი 3; $P>0.05$). შაქრიანი დიაბეტის დროს სელენის/სელენის ნანონაწილაკების დადებითი ზეგავლენა ლიპიდურ სპექტრზე ასევე დასტურდება სხვადასხვა ავტორების მიერ [62][65][66][69][74][179][172].

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვებში ვლინდება კლასიკური სურათი - ტრანსამინაზების მატება(ცხრილი 3), [180][181][175][182][173][174][183][184][185][186][187]. დადგენილია რომ ხანგრძლივი ჰიპერგლიკემია ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს, თავისუფალი რადიკალების რაოდენობას და შესაბამისად აზიანებს ჰეპატოციტებს (სურათი 13)[181][188][189][190][191]. დიაბეტით დაავადებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო-მკურნალობისას ტრანსამინაზების რაოდენობა ნორმალიზდება(ცხრილი 3), აღნიშნულს თან სდევს ღვიძლის დარღვეული ჰისტოლოგიური სურათის (ჰეპატოციტების ჰისტოლოგიური კვლევით ნანახია მკვეთრად გამოხატული ვაკუოლიზაცია, ანთებითი ინფილტრაცია, ღვიძლის წილაკების დარღვეული არქიტექტონიკა) გაუმჯობესება - ჰეპატოციტებში არ აღინიშნება ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია, ან ფიბროზი. სელენის ნანონაწილაკებისა და ინსულინის

კომბინირებული მკურნალობისას, ჰეპატოციტებში ვერ ვნახეთ ლიმფოციტური ინფილტრაცია, ორივე შემთხვევაში, მკურნალობის შემდეგ, ღვიძლის წილაკების არქიტექტონიკა აღდგა (სურ 21, 22, 27).

მრავალი ავტორი თანხმდება რომ სელენის ნაონნაწილაკებს სხვადასხვა ტოქსიური ნაერთების ზემოქმედების შემდგომი ჰეპატოპროტექტორული ეფექტი გააჩნია, რაც გამოიხატება სისხლში, მომატებული ტრანსამინაზური ფერმენტების - ALT, AST, GGT, დონეების დაქვეითებაში. აღნიშნული აიხსნება სელენის ანტიოქსიდანტური თვისებებით - თავისუფალი რადიკალების რაოდენობისა და უჯრედების დაზიანების შემცირებით[192][193][194][74]. დადგენილია კავშირი ჰეპატოტოქსიურობასა და გაზრდილ ოქსიდაციურ სტრესს შორის[193][195][196][197], ხოლო სელენი, გლუტათიონის-GSH-ის გაზრდისა და ლიპიდების პეროქსიდაციის შემცირების გზით, ამცირებს ჰეპატოციტების დაზიანებას და შესაბამისად ამცირებს გაზრდილ ტრანსამინაზურ ფერმენტებს [198][199][197].

ჩვენი კვლევების შედეგად შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში აღინიშნა კრეატინინის მატება(ცხრილი 3). კრეატინი ცილაა, რომელიც გვხვდება ღვიძლში, ჩონჩხის და გულის კუნთში, ბადურაში, თავის ტვინში. კრეატინინი კრეატინი/ფოსფორილკრეატინი/კრეატინინის მეტაბოლზმში ჩართულ ელემენტს წარმოადგენს. აღნიშნული სისტემა ჩონჩხის განივზოლიან კუნთებში მყისიერი ენერჯის(ATP) მიღების გზაა. ცნობილია, რომ კრეატინის დაშლა მიმდინარეობს უმეტესად ჩონჩხის კუნთებში და წარმოიქმნება პროდუქტი კრეატინინი რომლის ექსკრეცია ხორციელდება თირკმელების მიერ შარდოვანასთან ერთად [200][201][202]. შაქრიანი დიაბეტის დროს კლასიკურად ვხვდებით კრეატინინის რაოდენობის ზრდას. რაც გამოწვეულია ოქსიდაციური სტრესის შედეგად განვითარებული ანთებითი ინფილტრაციითა და უჯრედების დაზიანებით [186][184][203][204][205][194] [172][206][206].

ჩვენს მიერ დიაბეტთან ვირთაგვებში ჩატარებულ კვლევაში კრეატინინის მატებას(ცხრილი 3) ემთხვევა თირკმელებში მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია - ბოუმანის კაფსულების ინსტესტრიციუმისა და შემკრები მილაკების მკვეთრი შეშუპება, გლომერულების მკვეთრი შეჭმუხვნა შეშუპებული ინტერსტიციუმის კომპრესიის გამო, თირკმლის გორგლოვან კაპილარებში ჩანს სლაჯირებული ერთროციტები, სადინრებში მასიურად ჩანს ჰემოსიდერინი, კაპილარები დილატირებულია, გამოხატულია გლომერულოპათია(სურ 15, 16 17).

ცნობილია, რომ კრეატინინი გამოიყოფა თირკმელების მიერ შარდოვანასთან ერთად. შარდოვანას ციკლი ერთ-ერთი გზაა რომლის მეშვეობითაც ორგანიზმიდან ხორციელდება აზოტის ექსკრეცია. შარდოვანას ციკლის მეშვეობით ხორციელდება ამიაკის, ალფა-ნიტროგენის, ასპარტატისა და ბიკარბონატის გარდაქმნა შარდოვანად. ამიაკი საკმაოდ ტოქსიური ნაერთია, შარდოვანა კი შედარებით ინერტულია, წყალში ხსნადია და ადვილად გამოიყოფა შარდით[207][208][202][209][210]. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების თირკმელების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგად ზემოთ განხილული დაზიანებები ხსნის სისხლში შარდოვანას რაოდენობის მატებას, რაც თირკმლის უჯრედების დაზიანებითა და

ფუნქციის დარღვევით არის გამოწვეული. მსგავსი ცვლილები წარმოდგენს შაქრიანი დიაბეტის კლასიკურ გამოვლინებას[211][212][213][213]. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება შარდოვანას და კრეატინინის რაოდენობის ნორმალიზება (ცხრილი 3, $P>0.05$). ჰისტოლოგიური გამოკვლევით არ არის გამოხატული შეშუპება თირკმლის ინტერსტიციუმში, გორგლები და ბოუმანის კაფსულა ნორმაშია, მილაკების სანათური არ არის გაფართოებული, არ არის გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია (სურ. 29, 30). მიღებული შედეგები ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს, სადაც სელენს/სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ შარდოვანასა და კრეატინინის ნორმალიზაცია/შემცირების ეფექტი და შესაბამისად დიაბეტური ნეფროპათიის საწინააღმდეგო მოქმედება, აღნიშნული აიხსნება სელენის ნანონაწილაკების მიერ ოქსიდაციური სტრესისა და შესაბამისად ანთებითი ინფილტრაციის შემცირებით [66][79][80][194][203][172][214].

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში აღინიშნა ალბუმინის რაოდენობის შემცირება (ცხრილი 3). ალბუმინი სისხლის შრატის ყველაზე მრავალრიცხოვან ცილას წარმოადგენს, განსაზღვრავს მის ონკოზურ წნევას, ალბუმინის წარმოქმნა მიმდინარეობს ჰეპატოციტებში, ამიტომაც მისი რაოდენობის ცვლილება(კლება) შეიძლება ერთგვარად შეფასდეს როგორც ჰეპატოციტების დაზიანების ინდიკატორი[215]. აღსანიშნავია რომ ალბუმინს გააჩნია ანტიოქსიდანტური თვისებები, ის მონაწილეობს თავისუფალი რადიკალების გაუვნებელყოფაში, რომელთა დონე სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების დროს იზრდება [216][217][218][219][166]. შესაბამისად შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ალბუმინის დაბალი დონე გარდა ჰეპატოციტების დაზიანებისა მეტყველებს თავისუფალი რადიკალების გაუვნებელყოფის გაუარესებულ უნარზე [216][220][221][222]. აღსანიშნავია რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ჰეპატოციტების დაზიანებისას სისხლის შრატში ალბუმინის დონე იკლებს, რაც დიაბეტის დამახასიათებელ ბიოქიმიურ ცვლილებას წარმოადგენს [203][172][211][223][183][224][225]. ალბუმინის რაოდენობის შემცირების მიზეზად შეიძლება ვივარაუდოთ არა მხოლოდ ჰეპატოციტების დაზიანება და შესაბამისად მისი წარმოქმნის შემცირება, ასევე მისი გაძლიერებული გადმოსვლა ტუბულოინტესტიციუმში. ფლორესცენციული მიკროსკოპით თირკმელების გამოკვლევისას, ნათლად შეიმჩნევა ცილოვანი ბუნების ნაწილაკების გადმოსვლა თირკმლის ინსტერსტიციუმში(სურ. 17), რაც შეესაბამება თირკმლების ფილტრაციული ფუნქციის დარღვევას. თირკმლის დაავადებები და მათ შორის დიაბეტური ნეფროპათია ხასიათდება პროტეინურიითა და ანთებითი მედიატორების ზრდით [226][227][228][229], შესაბამისად ზიანდება თირკმლის მილაკების ბაზალური მემბრანა და მიმდინარეობს ცილის გადასვლა პერიტუბულურ სივრცეში, რაც თავის მხრივ კიდევ უფრო ამწვავებს ტუბულოინტესტიციალურ დაზიანებას [230][231][232][233]. კანონზომიერია ჩვენს მიერ მიღებული შედეგი, რომელიც გამოიხატა შაქრიანი დიაბეტით დასნეობვებული ვირთაგვების სისხლის შრატში ალბუმინის კონცენტრაციის კლებით. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული

მკურნალობის შემდგომ მოხდა ალბუმინის კონცენტრაციის გაზრდა მონოთერაპიისას და სრული ნორმალიზება ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას (ცხრილი 3). აღნიშნული დადასტურდა იმუნოფლორესცენტული მიკროსკოპიით რაც გამოიხატა თირკმლის შეშუპების შემცირებითა და ცილოვანი ბუნების კომპონენტების არარსებობით თირკმლის ინტერსტიციუმში (სურ. 29, 30).

ჰიპერგლიკემია, რომელიც სტრეპტოზოტოცინით (SZT) გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტისას ვითარდება, პანკრეასის ბეტა უჯრედების ნეკროზის შედეგია, [189][234][235][236][237][238][239]. აღნიშნული ასევე დადასტურდა ჩვენი კვლევებით, სადაც პანკრეასის ქსოვილის მორფოლოგიური შესწავლით გამოვლინდა ლანგერჰანსის კუნძულების ნეკროზი, მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია და დიდი რაოდენობით სიდეროფაგები (სურ. 14).

ჩვენს ექპერიმენტში სელენის ნანონაწილაკების 10%-იანი სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში აღნიშნება გლუკოზის დონის მკვეთრი დაქვეითება. ცალკე უნდა აღვნიშნოთ, რომ სელენის ნანონაწილაკებით მონო-თერაპიისას (DM+Se – 146±11) და მხოლოდ ინსულინით მკურნალობისას (DM+Ins–159±6) გლუკოზის მაჩვენებლები, სტატისტიკურად ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება (დიაგრამა 3, სადისერტაციო ნაშრომი ცხრილი 7; $P>0.05$). მსგავსი ჰიპოგლიკემიური შედეგები აღწერილია სხვადასხვა ავტორების მიერ, რაც ადასტურებს სელენის ინსულინის მსგავს მოქმედებას [240][241][242][243]. აღნიშნული მოქმედება დასტურდება პანკრეასის ჰისტოლოგიური გამოკვლევით. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობის შემდგომ პანკრეასში შეინიშნება სხვადასხვა ზომისა და ფორმის რეგენერაციული ლანგერჰანსის უბნები (სურ. 23, 24). აღნიშნის ღირსია ის ფაქტიც, რომ მხოლოდ ინსულინით მკურნალობისას ბეტა უჯრედების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მკურნალობის მსგავსი მრავლობითი რეგენერაციული უბნები არ შეინიშნება (სურ. 19). სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიისა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობისას მიღებულმა მრავლობითი სხვადასხვა ფორმისა და ზომის რეგენერირებული ლანგერჰანსის კუნძულებმა კორელირებს გლუკოზის ციფრების ნორმალიზაციასთან (სურ. 28, $P>0.05$).

საკვლევ ჯგუფებში ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი პროცენტის დათვლის შედეგად (ცხრილი 4 და დიაგრამა 4) მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების შედეგად, ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფის (DM+Ins+Se) ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი წილი განსხვავდება ინსულინით მონოთერაპიის ჯგუფისაგან (DM+Ins) ($p<0.05$), კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფში 6.6-ჯერ მეტია ლანგერჰანსის კუნძულების საერთო ფართობი მხოლოდ ინსულინით ნამკურნალებ ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 4).

სტატისტიკურად შევადარეთ ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფის (DM+Ins+Se) ლანგერჰანსის ფართობის შეფარდებითი წილი სელენის ნანონაწილაკების 10%

სუსპენზიის მონო თერაპიის ჯგუფის (DM+Se) ფართობის შეფარდებით წილს, ჯგუფები სტატისტიკურად განსხვავებულია ($p < 0.05$) კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფში 4-ჯერ მეტია ლანგერჰანსის კუნძულების საერთო ფართობი მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით ნამკურნალებ ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 4).

სტატისტიკურად შევადარეთ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიის მქონე ჯგუფის (DM+Se) ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი წილი ინსულინის მონო თერაპიის ჯგუფის (DM+Ins) ფართობის შეფარდებით წილს, ჯგუფები სტატისტიკურად არ განსხვავდება ($p > 0.05$), მაგრამ აღსანიშნავია, რომ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მონოთერაპიის დროს ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი წილი 2-ჯერ მეტია ინსულინით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 4).

კომბინირებული მკურნალობისა (DM+Ins+Se) და მონოთერაპიის ჯგუფები (DM+Se) (DM+Ins) დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებს ჯგუფების (DM) შედარებისას: (ცხრილი 4)

კომბინირებული მკურნალობის (DM+Ins+Se) დროს ლანგერჰანსის კუნძულების შეფარდებითი ფართობი 24-ჯერ აღემატება დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებ ჯგუფს (DM), სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიისას (DM+Se) 6-ჯერ აღემატება, ხოლო ინსულინით მონოთერაპიისას (DM+Ins) 3.6-ჯერ აღემატება დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებ ჯგუფს (DM).

ლიტერატურული მონაცემებით მღრღნელების პანკრეასი, ნორმაში, ლანგერჰანსის კუნძულების პროცენტული რაოდენობა 1-3%-მდე მერყეობს [244]–[249]. ჩვენი მონაცემებით, კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ, ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის პროცენტული რაოდენობა $1.3 \pm 0.4\%$ შეადგენს.

ჩენს მიერ მიღებული შედეგი - ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია და შესაბამისი გლუკოზის კონცენტრაციის კლება, შეიძლება აიხსნას სელენის ნანონაწილაკების ანტიოქსიდანტური ეფექტით - ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (SOD, CAT, GPx, and GR) მატებითა და შესაბამისად პანკრეასული მალონდიალდეჰიდის (MDA), აზოტის ოქსიდის (NO), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α (TNF- α) და პროდტაგლანდინ F2 α (PGF2 α) შემცირებით [240][250][251][252].

ეს მონაცემები ემთხვევა სხვა ავტორების მონაცემებს, სადაც შაქრიანი დიაბეტის დროს თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის მატება და შესაბამისად გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი ნეგატიურად მოქმედებს პანკრეასის ბეტა უჯრედების რეგენერაციასა და პროლიფერაციაზე [253][254][255][95]. სწორედ ამ უარყოფით ეფექტებს ეწინააღმდეგება ანტიოქსიდანტები და კერძოდ სელენი [95][68][242][240][251][256].

დასკვნები

1. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია როგორც ერთჯერადი ისე მრავალჯერადი მიღებისას არ იწვევს სამიზნე ორგანოებსა და სისტემებში ტოქსიურ ეფექტს;

2. სელენის ნანონაწილაკების 10%-ინ სუსპენზიას გააჩნია ინსულინის მსგავსი ჰიპოგლიკემიური მოქმედება;
3. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში ინსულინით მონოთერაპიისაგან განსხვავებით, სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონოთერაპია იწვევს თირკმელების შეშუპების შემცირებას.
4. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობისას თირკმელების შეშუპება არ ვითარდება;
5. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის როგორც მონო (DM+Se) - $0.3 \pm 0.1\%$, ისე ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას (DM+Ins+Se) - $1.3 \pm 0.4\%$, მორფოლოგიურად აღინიშნებოდა სხვადასხვა ზომის და ფორმის ბეტა უჯრედების რეგენერაციის მრავლობითი უბნები