

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

ბიომედიცინის სერია
БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ
BIOMEDICAL SERIES

2020 № 3-4

ტომი
TOM
VOL.

46

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi
2020

სარედაქციო კოლეგია

ნოდარ მითავარია (მთავარი რედაქტორი)
თემურ ნანეიშვილი (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
გურამ ბექაია (მთ. რედაქტორის მოადგილე)
თამარ დომიანიძე (სწ. მდივანი)

ნუგ ზარ ალექსიძე ოლღა ლავრიკი (რუსეთი)
ჯეიმს ბიჩერი (აშშ) ილია ლაზრიშვილი
ეგორ ვასეცკი (საფრანგეთი) დავით მიქელაძე
მერაბ კოკაია (შვედეთი) დავით ნადარეიშვილი
ბორის კორსანტია სერგეი რაზინი (რუსეთი)
პატრიკ კურმი (საფრანგეთი) რომან შაქარიშვილი

სარედაქციო საბჭო

ნაირა აივაზიანი (სომხეთი) ლავრენტი მანგაძე
ივან დემჩენკო (აშშ) დავით მეტრეველი
ზურაბ ვადაჭკორია ზურაბ ქევანიშვილი
დმიტრი ვასილენკო (უკრაინა) ნინო ცისკარიშვილი
ოთარ თოიძე ალექსანდრე ცისკარიძე
არჩილ კეზელი დიმიტრი წვერაგა
ირინე კვაჭაძე ბეჟან წინამძღვრიშვილი
დიმიტრი კორძია არჩილ ხომასურიძე
ფელიქს მაკაროვი (რუსეთი) ულდუზ კაშიმოვა (აზერბაიჯანი)

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბადონება: ა. სურმავა

ეს ნომერი გამოცემულია

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н. Митагвария (гл. редактор)
Т. Нанейшвили (зам. гл. редактора)
Г. Бекая (зам. гл. редактора)
Т. Доминидзе (уч. секретарь)

<i>Нугзар Алексидзе</i>	<i>Ольга Лаврик (Россия)</i>
<i>Джеймз Бичер (США)</i>	<i>Илья Лазришвили</i>
<i>Егор Васецки (Франция)</i>	<i>Давид Микеладзе</i>
<i>Мераб Кокая (Швеция)</i>	<i>Давид Надарейшвили</i>
<i>Борис Корсантия</i>	<i>Роман Шакаришвили</i>
<i>Патрик Курми (Франция)</i>	<i>Сергей Разин (Россия)</i>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Наира Айвазян (Армения)</i>	<i>Лаврентий Манагадзе</i>
<i>Зураб Вадачкория</i>	<i>Давид Метревели</i>
<i>Дмитрий Василенко (Украина)</i>	<i>Отар Тоидзе</i>
<i>Иван Демченко (США)</i>	<i>Улдуз Хашимова (Азербайджан)</i>
<i>Ирина Квачадзе</i>	<i>Арчил Хомасуридзе</i>
<i>Зураб Кеванишвили</i>	<i>Дмитрий Цверава</i>
<i>Арчил Кезели</i>	<i>Бежан Цинамдзгвришвили</i>
<i>Дмитрий Кордзая</i>	<i>Александр Цискаридзе</i>
<i>Феликс Макаров (Россия)</i>	<i>Нино Цискаришвили</i>

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

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

EDITORIAL BOARD

N. Mitagvaria (Editor-in-Chief)
T. Naneishvili (Vice-Editor)
G. Bekaya (Vice-Editor)
T. Domianidze (Scientific Secretary)

<i>Nugzar Aleksidze</i>	<i>Ilia Lazrishvili</i>
<i>James Bicher (USA)</i>	<i>David Mikeladze</i>
<i>Patrick Curmi (France)</i>	<i>David Nadareishvili</i>
<i>Merab Kokaia (Sweden)</i>	<i>Sergey Razin (Russia)</i>
<i>Boris Korsantia</i>	<i>Roman Shakarishvili</i>
<i>Olga Lavrik (Russia)</i>	<i>Egor Vassetzky (France)</i>

ADVISORY BOARD

<i>Naira Aivazian (Armenia)</i>	<i>Archil Kezeli</i>
<i>Ivan Demchenko (USA)</i>	<i>Irina Kvachadze</i>
<i>Zurab Kevanishvili</i>	<i>Otar Toidze</i>
<i>Ulduz Khashimova (Azerbaijan)</i>	<i>Alexander Tsiskaridze</i>
<i>Archil Khomasuridze</i>	<i>Nino Tsiskarishvili</i>
<i>Dmitri Kordzaia</i>	<i>Bezhan Tsinamdzgvrishvili</i>
<i>Felix Makarov (Russia)</i>	<i>Dmitry Tsverava</i>
<i>Lavrenty Managadze</i>	<i>Zurab Vadachkoria</i>
<i>David Metreveli</i>	<i>Dmitry Vasilenko (Ukraine)</i>

Proof-reader: *D. Sokhadze*

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

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

*ჟურნალი ეძღვნება გამოჩენილი მეცნიერის,
ნეიროფიზიოლოგის, ექსპერიმენტული ნევროლოგიის ერთ-
ერთი დამფუძნებლის, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის,
საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის
აკადემიკოსის, პროფესორ*

ვაჟა ოკუჯავას

*ხსოვნას, რომელსაც 2020 წლის 25 თებერვალს
შეუსრულდა 90 წელი*

*Журнал посвящается памяти выдающегося ученого,
нейрофизиолога, одного из основателей
экспериментальной неврологии, доктора медицинских
наук, академика Национальной Академии наук Грузии,
профессора*

Важа Окуджава,

которому 25 февраля 2020 года исполнилось бы 90 лет

*The journal is dedicated to the memory of an outstanding scientist,
neurophysiologist, one of the founders of experimental neurology,
Doctor of Medical Sciences, Academician of Georgian National
Academy of Sciences, Professor*

Vazha M. Okujava,

who turned 90 on February 25, 2020



ვინაა ოკუპანტი

აკადემიკოს ვაჟა ოკუჯავას ცხოვრება და მოღვაწეობა

აკადემიკოსი ვაჟა ოკუჯავა დაიბადა 1930 წლის 25 თებერვალს, თბილისში. მამა – მიხეილ ოკუჯავა იყო ცნობილი პოლიტიკური და საზოგადო მოღვაწე, დედა – ნინო მოდებაძე, ექიმი.

ოკუჯავების ოჯახს ოცდაათიანი წლების რეპრესიებმა უმძიმესი დარტყმა მიაყენა: მიხეილ ოკუჯავა, როგორც „ნაციონალ უკლონისტი“, დახვრიტეს, დააპატიმრეს და შემდგომ დახვრიტეს მისი მეუღლეც, ნინო მოდებაძე. ვაჟას უფროსი ძმა გივი, სრულწლოვანების მიღწევისთანავე, გადაასახლეს ციმბირში, როგორც „ხალხის მტრის შვილი“.

ვაჟას და მისი და-ძმის, არჩილის და ნათელას აღზრდის ურთულესი მოვალეობა იტვირთა დეიდამ, ლუდმილა მოდებაძემ, ცნობილმა ფთიზიატრმა, ქართული ფთიზიატრიული სკოლის ერთ-ერთმა ფუძემდებელმა. მან და ბავშვების ბებია მარიამმა არა მარტო ფიზიკურად გადაარჩინეს ბავშვები, არამედ მათ ბრწყინვალე განათლება მისცეს და აღზარდეს, როგორც ქართული საზოგადოების წარჩინებული წარმომადგენლები.

ვაჟა სწავლობდა ვაჟთა მეორე საშუალო სკოლაში, რომელიც 1948 წელს ოქროს მედლით დაამთავრა. თავდაპირველად იგი ფილოლოგიური მეცნიერებებით დაინტერესდა და ჩაირიცხა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში აღმოსავლეთმცოდნეობის ფაკულტეტზე სემიტოლოგიის განხრით. იგი გიორგი წერეთლის, არნოლდ ჩიქობავას, გიორგი ახვლედიანის, აკაკი შანიძის გამორჩეული მოსწავლე იყო და ბრწყინვალე მომავალსაც უქადდნენ, მაგრამ მას ახალი გატაცება გაუჩნდა – საბუნებისმეტყველო მეცნიერებები. ეს ინტერესი იმდენად ძლიერი აღმოჩნდა, რომ გადაწყვიტა შეეცვალა სპეციალობა და სამედიცინო ინსტიტუტში ჩააბარა.

1956 წელს ვაჟა ოკუჯავა წარჩინებით ამთავრებს თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტს. მედიცინის დარგში მისი ინტერესთა სფერო მეტად ფართო იყო, თუმცა საბოლოოდ თავის არჩევანს ნეირომეცნიერებაზე, კერძოდ ნეიროფიზიოლოგიაზე აჩერებს.

1956 წელს შედის საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ასპირანტურაში. მისი მასწავლებლები არიან ივანე ბერიტაშვილი და ვლადიმერ ვორონინი. ვაჟა ოკუჯავა იგონებს: „ჩემი მასწავლებლები იყვნენ მედიცინისა და ბიოლოგიის კორიფეები: ივანე ბერიტაშვილი, პეტრე სარაჯიშვილი, ვლადიმერ ვორონინი... ახლო ურთიერ-

თობა მქონდა იმ დროის მრავალ გამოჩენილ უცხოელ მეცნიერთანაც... საბჭოთა პერიოდში, მოგეხსენებათ, ეს იშვიათობა იყო. ახალგაზრდა მეცნიერისთვის არ გახლდათ ადვილი ჰქონოდა ახლო ურთიერთობა, თუნდაც პროფესიული, ისეთ უცხოელ მეცნიერებთან, როგორებიც იყვნენ ნობელის პრემიის ლაურეატები ბერნარდ კატცი, ალან ჰოჯკინი და სხვები. მე ეს ბედნიერებაც მხვდა წილად“. ამ პერიოდში ის დაინტერესდა ცენტრალური ნერვული სისტემის ელექტროფიზიოლოგიური ფენომენებით, მათი მექანიზმებითა და წარმოშობის საფუძვლებით. უკვე იმ დროს მისმა პირველმა შრომებმა გამოჩენილი სპეციალისტების ყურადღება მიიპყრო და მათი მაღალი შეფასება დაიმსახურა. აკად. პ. ანოხინი წერდა: „წარმატებით შეუთავსა რა თავის ტვინის ელექტრული სტიმულაციისა და ბიოპოტენციალთა რეგისტრაციის მეთოდები ნეიროფარმაკოლოგიური ზემოქმედების მეთოდებს, ვ. ოკუჯავა მივიდა მეტად მნიშვნელოვან და ორიგინალურ დასკვნებამდე. ეჭვგარეშეა ამ ფაქტებისა და დასკვნების დიდი სამეცნიერო ღირებულება.“

1960 წელს ვ. ოკუჯავამ აკადემიკოს ივანე ბერიტაშვილის ხელმძღვანელობით დაიცვა საკანდიდატო დისერტაცია თემაზე: „დიდი ჰემისფეროების ქერქის დენდრიტული აქტიობის ელექტროფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური ანალიზი“. ივანე ბერიტაშვილი მოგვიანებით ასე აფასებდა მის ნაშრომებს: „ვ.მ. ოკუჯავას სამეცნიერო კვლევები ეხება ნეიროფიზიოლოგიის უაღრესად მნიშვნელოვან პრობლემებს, რომელთა გადაწყვეტაშიც მან დიდი წვლილი შეიტანა. მისმა ნაშრომებმა მოიპოვა სპეციალისტ-ნეიროფიზიოლოგთა ფართო საზოგადოების აღიარება და უმაღლეს შეფასებას იმსახურებს“.

ასპირანტურის დამთავრების შემდეგ ვ. ოკუჯავა მუშაობას იწყებს კლინიკური და ექსპერიმენტული ნევროლოგიის ინსტიტუტში. აქედან იწყება მისი ხანგრძლივი თანამშრომლობა თავის მასწავლებელთან და თანამოაზრესთან აკადემიკოს პეტრე სარაჯიშვილთან. 1961 წელს მან შექმნა და სათავეში ჩაუდგა ექსპერიმენტული ნევროლოგიის განყოფილებას. პეტრე სარაჯიშვილი ასე წერდა ამის შესახებ: „მან შეძლო შეექმნა განყოფილება, რომელიც თავისი შესაძლებლობებით არ ჩამოუვარდება საერთაშორისო კლასის საუკეთესო ლაბორატორიებს.“

ყურადღებას იპყრობს მისი სამეცნიერო ინტერესების მეტად ფართო სპექტრი, სიახლის საოცარი შეგრძნება და კვლევების უზარმაზარი დიაპაზონი. ვაჟა ოკუჯავა იყო ერთ-ერთი პირველი ყოფილ საბჭოთა კავშირში, ვინც დანერგა უნატიფესი მიკროფიზიოლოგიური მეთოდები თავის ტვინის ცალკეული ელემენტარული სტრუქტურების ცხოველქმედების შესასწავლად. თავისი ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპებზე იგი იკვლევს ძილს, კოსმოსური და საავიაციო მედიცინის პრობლემებს, წამალთა თერაპიულ მონიტორინგსა და ფარმაკოკინეტიკას, ქცევის ფიზიოლოგიას.

სამოციან წლებში იკვეთება მისი მთავარი სამეცნიერო ინტერესი: ეპილეფსიის ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლა. ვაჟა ოკუჯავა ასე იგონებს ამ პერიოდს: „როდესაც ფიზიოლოგიაში ივანე ბერიტაშვილთან დავიწყე მუშაობა, დავინტერესდი ელექტროფიზიოლოგიური ფენომენებით, მათი მექანიზმებითა და წარმოშობის საფუძვლებით. მათ შორის იყო ისეთი ფენომენები და ელექტროფიზიოლოგიური ნიშნები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ეპილეპტოგენეზს. ნევროლოგიის ინსტიტუტში პეტრე სარაჯიშვილთან მუშაობისას ამ საკითხმა კიდევ უფრო გამიტაცა. დავინტერესდი როგორც ეპილეფსიური გულყრების ექსპერიმენტული კვლევიტა და სათანადო მოდულებზე მუშაობით, ასევე კლინიკური ფენომენებით და ამ ფენომენების ექსპერიმენტული მოდულების შესწავლით. ბატონი პეტრეც ძალიან იყო დაინტერესებული ეპილეფსიის პრობლემით, აღტაცებით ხვდებოდა ჩემს იდეებს, იზიარებდა ჩემს შეხედულებებს და ხალისით ხვდებოდა ჩემსა და ჩვენს ერთობლივ მიღწევებს. მუდამ ვგრძნობდი მის დიდ მხარდაჭერას“.

ვ. ოკუჯავამ შეძლო მდიდარი მასალის მიღება და სრულებით ახლებურად ახსნა უჯრედული მექანიზმების ბუნება, რომელიც ვითარდება ცალკეული ნეირონის დონეზე და განაპირობებს ეპილეფსიურ აქტიობას, აგრეთვე დაადგინა ახალი ნეირონების ეპილეფსიურ აქტიობაში ჩართვის მექანიზმი და მეორადი ეპილეფსიური კერების ბუნება და ა.შ. ვ. ოკუჯავამ შექმნა სრულებით ახალი, ორიგინალური წარმოდგენა ეპილეფსიური გულყრის შეწყვეტის ნეიროფიზიოლოგიური საფუძვლების შესახებ. 1966 წელს ვ. ოკუჯავამ ბრწყინვალედ დაიცვა სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: “ეპილეფსიური აქტიობის ძირითადი ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმები“. მისი შრომები უმაღლეს სამეცნიერო შეფასებას იმსახურებს. პეტრე სარაჯიშვილი წერდა: „უნდა აღინიშნოს, რომ ვ. ოკუჯავას შრომები ავტორს წარმოაჩენს, როგორც ღრმა თეორეტიკოსსა და ნატიფი ექსპერიმენტის ბრწყინვალე ოსტატს. იგი, ერთი მხრივ, სრულყოფილად ფლობს ექსპერიმენტულ ქირურგიულ ტექნიკას, მეორე მხრივ კი – თანამედროვე ელექტრონიკის უახლეს მიღწევებს, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ელექტროფიზიოლოგიურ პრაქტიკაში“. ჰერბერტ ჯასპერი ასე აფასებს მის მონოგრაფიას – “ეპილეფსიური აქტიობის ბაზისური ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმები“: „ეს არის შესანიშნავი ნაშრომი და მინდა მოგილოცოთ, რომ თქვენ შეძელით ზოგიერთი უკვე არსებული შრომის კრიტიკული შეფასება და შემოიტანეთ ბევრი, ჩემი აზრით, უაღრესად მნიშვნელოვანი, თქვენი საკუთარი დაკვირვება. მე ვათავსებ ამ წიგნს ჩვენს ბიბლიოთეკაში, რომ ჩვენს თანამშრომლებსა და სტუდენტებს ჰქონდეს მისი გამოყენებისა და ციტირების საშუალება.“

ვ. ოკუჯავას სამეცნიერო მუშაობამ თავიდანვე უდიდესი აღიარება ჰპოვა. 1967 წელს იგი, ჯერ კიდევ სრულიად ახალგაზრდა მეცნიერი, აირჩიეს საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტად, ხოლო 1974 წელს – აკადემიკოსად.

1967 წელს იგი მიემგზავრება ამერიკის შეერთებულ შტატებში, ბეტესდაში (NIH), სადაც 1967-1968 წლებში მუშაობს ნევროლოგიურ დაავადებათა და ინსულტის ინსტიტუტში მიწვეულ მეცნიერად. იქ მის მოღვაწეობას ამერიკელი კოლეგების აღფრთოვანებული გამოხმაურება მოჰყვა. აქედან მოყოლებული, ის მთელი ცხოვრების მანძილზე მჭიდროდ თანამშრომლობს ნეირომეცნიერების ისეთ კორიფეებთან მთელი მსოფლიოდან, როგორებიც არიან აიმონე მარსანი, ჩონ ლუ ლი, როლფ ჰასლერი, პლატონ კოსტიუკი, ბრაიან მელდრუმი, მორტიმერ მიშკინი და მრავალი სხვა.

გარდა სამეცნიერო მუშაობისა, ვ. ოკუჯავა იყო ნიჭიერი პედაგოგი. 1967 წლიდან სიცოცხლის ბოლო პერიოლამდე კითხულობდა ლექციებს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფიზიოლოგიის კათედრაზე ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიის სხვადასხვა განხრით. მისი ლექციები უზარმაზარი პოპულარობით სარგებლობდა. თვითონ ერთ-ერთ ინტერვიუში ასე წერს საკუთარი ლექციების შესახებ: „ყოველთვის ვცდილობდი ლექციები დიალოგის სახით წარმემართა. არ მიყვარდა აუდიტორიაში მონოლოგის კითხვა, მხოლოდ ჩემი ცოდნისა და გამოცდილების გადაცემა. მუდამ ვცდილობდი აქტიური საუბარი და ახლო კონტაქტი მქონოდა ახალგაზრდებთან, გამეგო მათი ნააზრვეიც, თუნდაც ის, როგორ გაიგეს, როგორ ჩასწვდნენ ჩემს ახსნილს“.

მისი ხელმძღვანელობით 31 დისერტაცია შესრულდა, აქედან 5 სადოქტორო. ისევ მას თუ დავესხებოთ: „ასპირანტებისა და მაძიებლების გაძლივლა დიდ სიამოვნებას მგვრიდა. მართლა კარგი მოწაფეები მყავდა. ჩემი ხელმძღვანელობით ბევრი საინტერესო სამუშაოა შესრულებული, მიხარია, როცა ამას თავად მოწაფეები აღნიშნავენ. ჩემმა მოწაფეებმა კარგი ავტორიტეტი მოიპოვეს სიბეჯითით, ნიჭიერებითა და შრომით“. მისი ერთ-ერთი გამორჩეული მოსწავლე და თანამშრომელი, პროფესორი ბეჟან ჭანკვეტაძე წერს: „ბატონ ვაჟას ხიბლავდა და იგი თავყვანს სცემდა ჭეშმარიტ ნიჭს, იმიტომ რომ თვითონ უნიჭიერესი ადამიანი (პიროვნება) იყო. მე ახლა ვხედავ, რომ მისი გადმოსახედიდან ჭეშმარიტად ნიჭიერი, კეთილშობილი და მეცნიერებისთვის თავდადებული ადამიანების გამოცნობა უფრო ადვილიც იყო. სწორედ ამით უნდა აიხსნას ის ფაქტი, რომ, ალბათ, არც ერთი ქართველი სწავლულის იმდენი მოწაფე არ ამბობს დღეს მსოფლიო მეცნიერებაში თავის გადამწყვეტ სიტყვას ჩვენი ერისა და ქვეყნის სასახელოდ, როგორც ბატონი ვაჟას მიერ “დაფრთიანებული შვილობილები“.

ვაჟა ოკუჯავა იყო მეცნიერების ბრწყინვალე ორგანიზატორი. მისი მოღვაწეობის ეს მხარე სრულად ვლინდება სამოცდაათიანი წლებიდან. 1973-75 წწ. ვ. ოკუჯავა მუშაობდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტში პრორექტორად სამეცნიერო დარგში, ხოლო 1975-80 წწ. იყო საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიოლოგიისა და ექსპერიმენტული მედიცინის განყოფილების აკადემიკოსი მდივანი. თავისი მოღვაწეობის ამ პერიოდში

იგი დიდ ყურადღებას უთმობს საქართველოში მედიკო-ბიოლოგიური მეცნიერებებისა და ფიზიკო-ქიმიური ბიოლოგიის ძირითადი მიმართულებების განვითარებას ჩვენს ქვეყანაში. ანიჭებდა რა განსაკუთრებულ მნიშვნელობას სხვადასხვა ფუნდამენტური და გამოყენებითი მიმართულებების განვითარებას ნეირობიოლოგიის პრობლემების გადასაჭრელად, მან ერთერთმა პირველმა საბჭოთა კავშირში შემოიტანა „ნეირომეცნიერების“ კონცეფცია და იყო მულტიდისციპლინური ნეირომეცნიერებების კონფერენციის ჩატარების ინიციატორი, რომელმაც შემდგომ რეგულარული ხასიათი მიიღო და ტარდებოდა ყოველწლიურად. აღნიშნულმა კონფერენციებმა ჰპოვა ფართო აღიარება და მაღალი შეფასება სამეცნიერო წრეებში. მისი ორგანიზებით თბილისში ორჯერ (1978 და 1982 წწ.) ჩატარდა ეპილეფსიის ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმებისადმი მიძღვნილი საერთაშორისო სიმპოზიუმი. სიმპოზიუმებში მონაწილეობდნენ მსოფლიო ეპილეპტოლოგიის ისეთი კლასიკოსები, როგორებიც არიან: ჯ. ვადა, ჩ. ლ. ლი, როლფ ჰასლერი, ჯ. მაცუმოტო, რ. გამნიტი, რ. უორდი, გ. ლუქსი, ი. ბურეში, გ. გოდარდი და სხვ. საბჭოთა პერიოდში სამეცნიერო ფორუმები ამგვარი საერთაშორისო წარმომადგენლობით მეტად იშვიათად იმართებოდა. სიმპოზიუმში მონაწილეობდნენ დარგის ლიდერები მთელი საბჭოთა კავშირიდან. ამიტომ, აღნიშნული სიმპოზიუმები უაღრესად მნიშვნელოვანი მოვლენა იყო ქართული და მთლიანად საბჭოთა ნეირომეცნიერებისთვის, ამავე დროს მათ უმაღლესი გამოხმაურება ჰპოვეს საერთაშორისო სამეცნიერო პრესაში.

ვაჟა ოკუჯავა აგრძელებს აქტიურ კვლევით მუშაობას და ქმნის ახალ სამეცნიერო ერთეულებს. 1977 წელს სათავეში უდგება საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტში მის მიერვე ორგანიზებულ ნერვული უჯრედის ფიზიოლოგიის, პათოლოგიის და ფარმაკოლოგიის ლაბორატორიას. 1983 წელს აყალიბებს და ხელმძღვანელობს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ნეირობიოლოგიის ლაბორატორიას, სადაც ავითარებს იმ დროისთვის სრულებით ახალ მიმართულებას, მედიცინის, ბიოლოგიისა და ქიმიის გასაყარზე ჩამოყალიბებულ დარგს, რომელიც მოიცავს წამალთა თერაპიულ მონიტორინგსა და ფარმაკოკინეტიკას.

1980 წლიდან იწეობს ახალი ეტაპი მის ცხოვრებაში, როდესაც ის ინიშნება თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის რექტორად და ამ თანამდებობზე 1985 წ-მდე მუშაობს.

ამ პერიოდში სრულად ვლინდება მისი ორგანიზატორული შესაძლებლობები. ბატონი ნოდარ ტაბიძე წერს: „პირველი, რაც ყველას თვალში მოგვხვდა, ეს იყო მისადები გამოცდების ახლებურად, უმაღლეს დონეზე ჩატარება... თითქმის გამოირიცხა ე.წ. „პირადი სიმპათიებით“ უნივერსიტეტში ჩარიცხვა, მეორე: ფართოდ გააღო სარკმელი ევროპისკენ, კატეგორიულად მოითხოვდა მსოფლიო მიღწევების ოპერატიულად გათავისებას...

საგულისხმოა, რომ ამ მხრივ თვითონ იყო მაგალითის მიმცემი“. აუცილებლად უნდა აღინიშნოს მისი როლი თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტსა და საბჭოთა კავშირისა და უცხოეთის წამყვან უნივერსიტეტებთან თანამშრომლობის და პარტნიორობის გაფართოებაში. იგი იყო ინიციატორი და მონაწილე ლიუბლიანის უნივერსიტეტთან (იუგოსლავია) და ზაარლანდის უნივერსიტეტთან (გერმანია) ურთიერთთანამშრომლობის ხელშეკრულების ხელმოწერისა, აგრეთვე ავითარებდა და აფართოებდა უკვე არსებულ საერთაშორისო კავშირებს.

იგი დიდ ძალისხმევასა და ენერგიას უთმობს უნივერსიტეტის სამეცნიერო დანაყოფების სრულყოფას და განვითარებას, საუნივერსიტეტო მეცნიერების პრობლემატიკის დაზუსტებას და გამსხვილებას, სამეცნიერო კვლევების მატერიალურ-ტექნიკური ბაზის განმტკიცებას. თავის ერთ-ერთ გამოსვლაში ვ. ოკუჯავა ამბობს: „უნივერსიტეტის სახელით ჩემს გამოსვლაში პირველ რიგში მინდა აღვნიშნო, რომ სამეცნიერო-ტექნიკური რევოლუციით დაყენებული პრობლემების გადაჭრაში უნივერსიტეტებმა უაღრესად მნიშვნელოვანი როლი უნდა ითამაშოს პირველ რიგში იმიტომ, რომ საუნივერსიტეტო მეცნიერება სამეცნიერო პროდუქციასთან ერთად იძლევა ცოცხალ პროდუქციასაც – სამეცნიერო კადრებს. ამასთან ერთად, განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს ორგანიზაციის უნივერსალური ხასიათი, უნივერსიტეტების პედაგოგიური მუშაობისა და საუნივერსიტეტო მეცნიერების უნივერსალურობა. ამ ფაქტს პირველხარისხოვანი მნიშვნელობა ენიჭება მეცნიერების დიფერენციაციისა და სპეციალიზაციის ეპოქაში, როდესაც, თუ ბერნარდ შოუს გონებამახვილურ გამონათქვამს გამოვიყენებთ, სპეციალისტებს თავიანთ ვიწრო ჩარჩოში ეცოდინებათ „ყველაფერი არაფრის შესახებ“. ამიტომ მეცნიერების ინტეგრაციის როლი გადამწყვეტი ხდება ამ პერიოდში“. იგი აქტიურად მონაწილეობდა საზოგადოებრივ და საბუნებისმეტყველო დისციპლინებში ახალი სამეცნიერო-კვლევითი და პრობლემური ლაბორატორიების შექმნასა და უკვე არსებულის გაფართოებაში. ერთი მხრივ, პედაგოგიური პროცესის გაძლიერებისა და გამდიდრების, ხოლო, მეორე მხრივ, მძლავრი სამეცნიერო კოლექტივებისა და უნივერსიტეტის კვლევითი პოტენციალის გაერთიანების მიზნით, ვ. ოკუჯავა ყველანაირად უწყობდა ხელს ე.წ. ფუნდამენტური საუნივერსიტეტო კათედრების შექმნას აკადემიური ინსტიტუტებისა და მსხვილი სამეცნიერო-საწარმო გაერთიანებების ბაზაზე. გარდა ამისა, ფუნდამენტური საუნივერსიტეტო მეცნიერებისა და პრაქტიკის დაახლოებისა და სამეცნიერო შედეგების პრაქტიკაში დანერგვის დაჩქარების მიზნით, მისი ინიციატივით დაარსდა რიგი დარგობრივი ლაბორატორიები. ვ. ოკუჯავას მცდელობით დამყარდა მტკიცე მიზნობრივი ურთიერთთანამშრომლობა დიდი სამეურნეო მნიშვნელობის მქონე უწყებებთან და წარმოებებთან. ამავე დროს, აუცილებლად უნდა აღინიშნოს მისი მოღვაწეობა ქვეყნის სამეცნიერო მუშაობაში ახალგაზრდა კადრების ხვედრითი წილის გაზრდისთვის. ვაჟა ოკუჯავა ამბობს: „ქვეყნის სამეცნიერო მუშაობაში ახალგაზრდა კადრების ხვედრითი წილის გაზრდის მწვავე აუცილებლობაა, მიუხედავად უფროსი თაობის,

ვთქვით ჩემი და ჩემზე უფროსი თაობის მეცნიერების უზარმაზარი დამსახურების და მნიშვნელობისა. ამ მიმართებაში ადრეც მითქვამს, რომ „ახალგაზრდა მეცნიერის“ ცნება მეტად პირობითია, რადგან არსებობს ერთი დიდი მეცნიერება და არასწორია მისი დაყოფა, ასე რომ ვთქვათ, „ახალგაზრდების მეცნიერებად“ და „მოწიფულების მეცნიერებად“ და ის არ უკეთებს შეღავათს ასაკს, სტუდენტურსაც კი; თანაც ე.წ. ახალგაზრდა მეცნიერთა ასაკი 35 წლამდე არის ასაკი მეტად თამამი, გაბედული, აქტიური და პროდუქტიული სამეცნიერო ძიებისა. მეცნიერებაში ახალგაზრდების როლისა და პასუხისმგებლობის ამადლებამ შესაძლოა მეტად სასურველი ეფექტი გამოიღოს. ამაში, სავარაუდოდ დევს რეზერვი სამეცნიერო მუშაობის ეფექტურობის ამადლებისთვის“.

ბატონი ნოდარ ტაბიძე თავის წიგნში „პორტრეტები და ესკიზები“ წერს: „ყო თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის რექტორი – უდიდესი პატივია და უზარმაზარი ტვირთიც. შენ გევალება ივანე ჯავახიშვილის ხაზის გაგრძელება. ყველაფერი უნდა შესწირო აღმა-მატერს – ერის გონსა და სინდისს. არ კმარა დიდი მეცნიერი ბრძანდებოდე, აუცილებელია, კარგი ორგანიზატორი და პატიოსანი მოქალაქე იყო. მაშინ გამოეყვებიან... უნივერსიტეტს ბევრი ღირსეული რექტორი ჰყავდა. მათ შორის ერთ-ერთი პირველთაგანია ვაჟა ოკუჯავა“.

ვაჟა ოკუჯავა ცხოვრების ბოლომდე ეწევა მეტად ნაყოფიერ სამეცნიერო მუშაობას, ხელმძღვანელობს მრავალ საერთაშორისო და ადგილობრივ სამეცნიერო პროექტს, აქვეყნებს სამეცნიერო პუბლიკაციებს. ხსენებულ პუბლიკაციებს შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია მისი მონოგრაფია „Mechanisms of Cortical Inhibition“ (ქერქული შეკავების მექანიზმები), რომელიც 1997 წელს ნიუ-იორკში (აშშ) გამოაქვეყნა გამომცემლობამ Nova Science Publishers, inc. აკადემიკოსი თენგიზ ონიანი მონოგრაფიის შეფასებისას წერდა: „ამ მონოგრაფიაში არის წარმოდგენილი ვ. ოკუჯავას მიერ ხანგრძლივი დროის მანძილზე მოპოვებული მეტად მდიდარი და მნიშვნელოვანი მასალა ქერქული ნეირონების შეკავების ზოგადი ბუნებისა და თავისებურებათა შესახებ. ახლებურადაა გაანალიზებული ნეირონთა შეკავების გამომხატველი პოსტსინაფსური ელექტრული პასუხების რთული შედგენილი ხასიათი და მათი ცალკეული კომპონენტების წარმომშობის იონური მექანიზმები... მონოგრაფია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ცენტრალური ნერვული სისტემის პათოფიზიოლოგიის საკითხებში გასარკვევად. ავტორი საერთაშორისო აღიარების ეპილეპტოლოგია. ამიტომ ბუნებრივია, რომ თავისი მონოგრაფიის მნიშვნელოვანი ნაწილი მან ქერქული შეკავების როლის საკითხს მიუძღვნა ეპილეფსიური აქტიობის აღმოცენების, განვითარებისა და კუპირების პროცესში... დასასრულ კი, სრული რწმენით შეიძლება დავასკვნათ, რომ ვ. ოკუჯავას მონოგრაფია „Mechanisms of Cortical Inhibition“ თანამედროვე ნეირომეცნიერების მნიშვნელოვანი შენაძენია.“ აღნიშნული მონოგრაფიის მაღალ სამეცნიერო ღირებულებაზე მიუთითებს ისიც, რომ ეს შრომა ციტირებულია ფუნდამენტურ მონო-

გრაფიებსა და სახელმძღვანელოებში, როგორცაა: C. Gyton and J.E. Hall. „Textbook of Medical Physiology“, 2000 და სხვ.

ამგვარად, ვაჟა ოკუჯავას მოღვაწეობის ძირითადი მიმართულება დაკავშირებულია თანამედროვე ნეირომეცნიერებათა მულტიდისციპლინარულ პრობლემასთან. ზოგადი და უჯრედული ნეიროფიზიოლოგიისა და ნეიროფარმაკოლოგიის საკითხებთან და მათ გამოყენებით ასპექტებთან კლინიკურ ნევროლოგიაში. მისი ხელმძღვანელობით შესწავლილ იქნა თავის ტვინის ნერვული და გლიური უჯრედების მოქმედების მექანიზმები, სხვადასხვა ზემოქმედებაზე მათი რეაგირების თავისებურებანი და, აგრეთვე, ფარმაკოლოგიურ ნივთიერებათა მოქმედების მექანიზმები ცალკეული უჯრედების დონეზე. ჩატარებული კვლევების შედეგად ვ. ოკუჯავამ მნიშვნელოვანი დასკვნები მიიღო თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების სინაფსური ორგანიზაციის შესახებ, ქერქში სინაფსური კავშირების დიდი პლასტიურობისა და მეხსიერების კვალის შენარჩუნების სავარაუდო მექანიზმების თაობაზე. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ვ. ოკუჯავას კვლევის შედეგები ქერქული ნეირონების თავისებურებათა შესახებ როგორც ნორმის, ასევე ეპილეფსიური აქტიობის პირობებში და ამ ნეირონების ჰიპერპლარიზაციული ელექტროგენეზის იონური მექანიზმების შესახებ. ვ. ოკუჯავამ დააზუსტა თავის ტვინის სხვადასხვა სახის გამოწვეული პოტენციალების უჯრედული მექანიზმები და ჩაატარა მათი დეტალური ანალიზი ქერქულ-ქერქული და ქერქულ-ქერქვეშა ურთიერთობათა რიგი რთული საკითხების გადასაჭრელად. მან მოიპოვა მნიშვნელოვანი მასალა ძილ-ღვიძილის ციკლის უჯრედული ორგანიზაციის საკითხთან დაკავშირებით.

ვაჟა ოკუჯავა და მისი თანამშრომლები ატარებდნენ აგრეთვე გამოკვლევებს მოძრაობის დაავადების ცენტრალური მექანიზმებისა და უწონადობის მოდელირების საკითხებზე, რასაც უდავო პრაქტიკული ღირებულება აქვს კოსმოსური და საავიაციო მედიცინისთვის.

განსაკუთრებით დიდია ვ. ოკუჯავას წვლილი ეპილეფსიური აქტიობის ნეიროფიზიოლოგიური საფუძვლების გარკვევაში, მისი აღმოცენების, განვითარებისა და შეწყვეტის მექანიზმების შესწავლაში და, აგრეთვე, კონვულსანტებისა და ანტიკონვულსანტების ფარმაკოლოგიური მოქმედების დეტალურ კვლევაში. ამ შრომებისთვის იგი ეპილეფსიის პათოგენეზის პრობლემების აღიარებულ ავტორიტეტადაა მიჩნეული.

ვ. ოკუჯავა დიდ ყურადღებას უთმობს სხვადასხვა ფუნდამენტური და გამოყენებითი მიმართულებების გაერთიანებას ნეირობიოლოგიურ პრობლემათა გადასაჭრელად; აგრეთვე, ფუნდამენტური ნეიროფიზიოლოგიის მეთოდების გამოყენებას ნევროლოგიური და ნეიროქირურგიული კლინიკების პრაქტიკული ამოცანების გადასაჭრელად როგორც დიაგნოსტიკური, ისე კონსერვატიული და ქირურგიული მკურნალობის საკითხების დასაზუსტებლად. ვ. ოკუჯავას ხელმძღვანელობით დამუშავებულია ბიოლოგიურ

სითხეებში ყველა ძირითადი ანტიეპილეფსიური პრეპარატის განსაზღვრის ორიგინალური მეთოდები და მათი გამოყენების ოპტიმალური სქემების შესამუშავებლად ჩატარებულია უაღრესად მნიშვნელოვანი გამოკვლევები კლინიკური ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოკინეტიკის დარგში.

სიცოცხლის ბოლო პერიოდში, 2000-იან წლებში იგი ქცევისა და სივრცითი მეხსიერების კვლევამ გაიტაცა. მისი ლაბორატორია იწყებს აქტიურ მუშაობას ამ მიმართულებით. ვ. ოკუჯავა, თავის სამეცნიერო ჯგუფთან ერთად, ახორციელებს ერთობლივ საერთაშორისო პროექტს ნეიროფსიქოლოგიის კლასიკოსთან მორტიმერ მიშკინთან ერთად (აშშ) და მის უმაღლეს შეფასებასაც იმსახურებს. 2010 წელს აშშ-ში გამოიცა ამ პრობლემისადმი მიძღვნილი მონოგრაფია მისი და თეიმურაზ ნათიშვილის თანაავტორობით: „კოგნიტური ვიზუალური მეხსიერება კატებში“ (Cognitive visual memory in cats // Nova Science Publishers, Inc, New-York).

თავისი ცხოვრების მანძილზე ვაჟა ოკუჯავა იყო სხვადასხვა სამეცნიერო ორგანიზაციებისა და საზოგადოებების წევრი: თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მრჩეველთა საბჭოს თავმჯდომარე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის წევრი, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ექსპერიმენტული მედიცინის საკოორდინაციო საბჭოს თავმჯდომარე, ფიზიკურ-ქიმიური ბიოლოგიისა და ბიოტექნოლოგიის რესპუბლიკური საკოორდინაციო საბჭოს თავმჯდომარე, ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიისა და პათოლოგიის საკავშირო სამეცნიერო საბჭოს წევრი, ეპილეფსიის საკავშირო საპრობლემო კომისიის წევრი, ტვინის შემსწავლელი სამეცნიერო საზოგადოების (IBRO) წევრი და ეროვნული კომიტეტის წარმომადგენელი, საქართველოს ფიზიოლოგთა საზოგადოების თავმჯდომარე, საკავშირო ფიზიოლოგთა საზოგადოების მმართველობის წევრი, ეპილეფსიასთან მეზობელი საერთაშორისო ლიგის წევრი, ეპილეფსიის საერთაშორისო ბიუროს წევრი, ეპილეფსიის საერთაშორისო ბიუროს საქართველოს განყოფილების დამფუძნებელი, რიგი ეროვნული და უცხოური სამეცნიერო ჟურნალების სარედაქციო კოლეგიისა და სარედაქციო საბჭოს წევრი: “Electroencephalography and Clinical Neurophysiology”, “Neurophysiology”, “Epilepsy Research” და სხვ., საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნეს (ბიოლოგიის სერია) მთავარი რედაქტორი. ვ. ოკუჯავა არის 326 სამეცნიერო ნაშრომის ავტორი, მათ შორის 6 მონოგრაფიის. მისი ხელმძღვანელობით დაცულია 31 დისერტაცია, მათ შორის 5 – სადოქტორო. მისი რედაქციით 1980 წელს გამოიცა წიგნი “Нейрофизиологические механизмы эпилепсии”. 1960 წელს მან (ც. ჩხიკვიშვილის თანაავტორობით) თარგმნა და საბჭოთა სივრცეში ხელმისაწვდომი გახადა ჯ. როსისა და ა. ცანკეტის ეპოქალური ნაშრომი “The Brain Stem Reticular Formation”, რომელიც მოსკოვში გამოიცა.

ვაჟა ოკუჯავას სამეცნიერო შრომები სხვადასხვა დროს ივ. ბერიტაშვილის სახელობის სამეცნიერო პრემიით და ხორეზმის სახელობის საერთაშორისო სამეცნიერო პრემიით აღინიშნა.

მრავალმხრივობა და დიდი დიაპაზონი იყო ვაჟა ოკუჯავას არა მარტო პროფესიული, არამედ პიროვნული თვისებაც. ის იყო ჭეშმარიტი ერუდიტი. ერკვეოდა როგორც ხელოვნების, ასევე მხატვრული ლიტერატურის, პუბლიცისტიკის, ეკონომიკის, სპორტის ძირითად საკითხებში. ბრწყინვალედ ფლობდა ინგლისურ, გერმანულ და ფრანგულ ენებს. მიღებული ჰქონდა მუსიკალური განათლება და შესანიშნავად უკრავდა ფორტეპიანოზე. კარგად ერკვეოდა ნებისმიერი ჟანრის მუსიკაში, თუმცა უპირატესობას კლასიკურს ანიჭებდა. მისდევდა სპორტს, კარგად თამაშობდა ჩოგბურთს, იყო საქართველოს ჩოგბურთის ფედერაციის თავმჯდომარე.

ვაჟა ოკუჯავა დიდ ოჯახს ედგა სათავეში. ჰყავს მეუღლე, სამი შვილი და ხუთი შვილიშვილი. 1964 წლიდან მან თავისი ცხოვრება ქალბატონ ზიზი ანთაძეს დაუკავშირა. ქალბატონი ზიზი ნევროლოგია, მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, წლების განმავლობაში კლინიკური და ექსპერიმენტული ნევროლოგიის ინსტიტუტის უფროსი მეცნიერ-თანამშრომელი. იგი იყო ბატონი ვაჟას უპირველესი მეგობარი, დასაყრდენი და გვერდში მდგომი მისი საინტერესო, მაგრამ სირთულეებით აღსავსე ცხოვრების მანძილზე. შვილები: ნათელა, მაია და მიშა ასევე მედიკოსები არიან. თავის ერთ-ერთ საგაზეთო ინტერვიუში ბატონი ვაჟა ნახევრად ხუმრობით ამბობს: „კმაყოფილი ვარ ჩემი შვილებით. სამივე მედიცინას გაჰყვა. ორი მათგანი კი, ნეირომედიცინაში მუშაობს და მიმანჩია, რომ თავიანთი ახალი მეთოდებით პერსპექტიული მიმართულებებით მაჯობეს კიდევ.“

ვაჟა ოკუჯავა იყო დიდი მეცნიერი, მოაზროვნე, პედაგოგი, მეცნიერების ორგანიზატორი, საზოგადო მოღვაწე, დიდი პატრიოტი და სახელოვანი მამულიშვილი. ყოველივე ზემოთქმული იყო იმის შედეგი, რომ იგი, უპირველეს ყოვლისა, იყო გამორჩეულად დიდი პიროვნება თავისი ბუნებით, განათლებითა და რწმენით.

VAZHA M. OKUJAVA
1930-2011

Professor Vazha Okujava, Full Member of the Georgian National Academy of Sciences, honored scientist, Doctor of Medical Sciences and an active member of ILAE died on March 14, 2011, aged 81. He passed away as an eminent scientist, a brilliant experimenter, a remarkable organizer of science, an extraordinary teacher and an extremely kind, sympathetic and wise researcher.

Professor Okujava was born on February 25, 1930. He graduated from the Tbilisi State Medical University. In 1960, he defended the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences, and in 1969 - Doctor of Sciences. In 1969, he became a professor of Human and Animal Physiology.

In 1974, he was elected as a Full Member of the Georgian National Academy of Sciences. From 1973 to 1975, Prof. Okujava was a Vice-Rector of Tbilisi State Medical University, and from 1975 to 1980 he was Academician-Secretary of the Department of Physiology of Georgian Academy of Sciences. From 1980-1985, he was a Rector of Iv. Javakhishvili Tbilisi State University. He led the Centre for Experimental Neurology from 1961 up to the end of his life.

His research accomplishments in experimental neurology are well known: neurophysiological mechanisms of epilepsy; neurophysiological mechanisms of sleep-wakefulness cycle and its disorders; neurological electrodiagnostics; experimental and clinical neuropharmacology and pharmacological monitoring, pharmacokinetics and metabolism of antiepileptic drugs; behavioral research: memory and memory disorders, modeling of psychopathology.

Having broad scientific interests, epileptology was always his essential field of research. He was one of the founders of the internationally accepted epileptological scientific school in Georgia, which was leading in this medical speciality in the former Soviet Union. Twice (in 1978 and 1982) he was the organizer of very important International IBRO Symposia on Neurophysiological Mechanisms of Epilepsy in Tbilisi, where many prominent epileptologists from different parts of the world participated.

In 1975, Professor Okujava became the President of the Georgian Physiological Society and maintained this position for the rest of his life. In 1975, he also was named Chief Editor of the Proceedings of the Georgian Academy of Sciences, Biomedical Series, and a Member of the editorial boards of the international journals "Neurophysiology", "Electroencephalography and Clinical Neurophysiology" and "Epilepsy Research".

Professor Okujava's monographs and articles are published in many languages, and they have earned him a well-deserved reputation. They relate both to the fundamental problems of neurophysiology and issues of clinical neurology.

შინაარსი

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**METHYLATION STATUS OF IL-1 β AND TNF- α GENES
IN INFLAMMATORY PAIN MODEL**

Elene Abzianidze, Eka Kvaratskhelia, Maia Zarandia, Merab Kvintradze,
Tinatin Tkemaladze, Tinatin Gorgiladze, Nana Tsiklauri, Gulnazi Gurtskaia,
Marina Devdariani, Merab Tsagareli

**IL-1 β და TNF- α გენების მეთილაციის სტატუსი
ანთების ტიპის მოდელში**

ელენე აბზიანიძე, ეკა კვარაცხელია, მაია ზარანდია,
მერაბ კვინტრადე, თინათინ ტყემალაძე, თინათინ გორგილაძე,
ნანა წიკლაური, გულნაზი ღურჭკაია, მარინა დევდარიანი,
მერაბ ცაგარელი

**СТАТУС МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ IL-1 β И TNF- α
В МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ**

Елена Абзианидзе, Ека Кварацхелия, Майя Зарандиа, Мераб Квинтрадзе,
Тинатин Ткемаладзе, Тинатин Горгиладзе, Нана Циклаური, Гулнази Гурцкая,
Марина Девдариани, Мераб Цагарели 69

**ღეროვანი უჯრედების
ბიოქიმიური დახასიათება
და მათი გამოყენება თერაპიაში**

ნუგზარ ალექსიძე, მარინა ფირცხალავა

**БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ТЕРАПИИ**

Нугзар Алексидзе, Марина Пирцхалава

**BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION
OF STEM CELLS AND THEIR USE
IN THERAPY**

Nugzar Aleksidze, Marina Pirtskhalava 79

II

SYNTHETIC CANNABINOIDS AND STROKE IN YOUNG (CASE REPORTS)

Maia Beridze, Mariam Kekenadze, Tamar Losaberidze, Omar Samushia

**სინთეზური კანაბინოიდები და ინსულტი ახალგაზრდებში
(კლინიკური შემთხვევები)**

მაია ბერიძე, მარიამ კეკენაძე, თამარ ლოსაბერიძე, ომარ სამუშია

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ И ИНСУЛЬТ СРЕДИ МОЛОДЫХ
(КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)**

Майя Беридзе, Мариам Кекенадзе, Тамар Лосаберидзе, Омар Самушия 89

**ინტრაკრანიალური კოლატერალების გავლენა დაავადების
გამოსავალზე თავის ტვინის მწვავე იშემიური ინსულტის დროს**

ერეკლე გიგიაძე

**ВЛИЯНИЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ НА ИСХОД
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Эрекле Гигиадзе

**THE EFFECT OF INTRACRANIAL COLLATERALS ON DISEASE OUTCOME
AT ACUTE ISCHEMIC STROKE OF THE BRAIN**

Erekle Gigiadze 97

**CONGENITAL CITOMEGALOVIRUS INFECTION AS THE CAUSE OF
SENSORINEURAL HEARING LOSSES IN CHILDREN**

Teona Devdariani, Mikhael Tushishvili, Zurab Kevanishvili

**თანდაყოლილი ციტომეგალოვირუსული ინფექცია, როგორც
სენსორეალური ტიპის სმენის დაქვეითების მიზეზი ბავშვებში**

თეონა დევდარიანი, მიხეილ თუშიშვილი, ზურაბ ქევანიშვილი

**ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
КАК ПРИЧИНА СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ДЕТЕЙ**

Теона Девдариани, Михаил Тушишвили, Зураб Кеванишвили 107

**იმობილიზაციით გამოწვეული სტრესის გავლენა ცხოველთა
აბრეშოვლ ქცევასა და მის ნეიროქიმიურ კორელატებზე**

გიორგი იორდანიშვილი, მარინე ნიკოლაიშვილი, მანანა პრუიძე,
ნინო ხვიტია, მაია ჯონსონი, ირინე კვაჩაძე

**ВЛИЯНИЕ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ИММОБИЛИЗАЦИЕЙ, НА АГРЕССИВНОЕ
ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ И ИХ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ**

Георгий Иорданишвили, Марине Николаишвили, Манана Пруидзе, Нино Хвития,
Майя Джонсон, Ирине Квачадзе

**THE EFFECT OF STRESS CAUSED BY IMMOBILIZATION ON THE AGGRESSIVE
BEHAVIOR OF ANIMALS AND THEIR NEUROCHEMICAL CORRELATES**

Georgi Iordanishvili, Marine Nikolaishvili, Manana Pruidze, Nino Khvitia, Maia Jonson,
Irine Kvachadze 115

ANXIOLYTIC EFFECT OF THE TREATMENT WITH
THE LEMON BALM (*MELISSA OFFICINALIS L.*)
TINCTURE IN RATS

Malkhaz Makashvili, Tamila Bagashvili, Giorgi Andronikashvili, Tea Gurashvili,
Nino Akhobadze, Ketevan Gogeshvili, Michael Okujava

ბარამბოს (MELISSA OFFICINALIS L.)

ნაყენის მიღება ამცირებს უფროტვას ვირთაბვებში

მალხაზ მაყაშვილი, თამილა ბაგაშვილი, გიორგი ანდრონიკაშვილი,
თეა გურაშვილი, ნინო ახობაძე, ქეთევან გოგეშვილი, მიხეილ ოკუჯავა

ПРИЕМ НАСТОЙКИ ЛИМОННОЙ МЯТЫ

(*MELISSA OFFICINALIS L.*) СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС

Малхаз Макашвили, Тамила Багашвили, Георгий Андроникашвили, Тей Гурашвили,
Нино Ахобадзе, Кетеван Гогешвили, Михаил Окуджава..... 129

EFFECT OF ETHANOL

ON THE ACTIVITY OF THE SYLVIAN AQUEDUCT
EPENDYMAL CELLS' CILIARY APPARATUS *IN VITRO*

Diana Museridze, Lali Gegenava, Nino Gvinadze, Sopho Kalmakhelidze

ეთანოლის ზეგავლენა

სილვიის წყალსადენის ეპენდიმური უჯრედების

წამყამოვანი აპარატის აქტიუბაზე

დიანა მუსერიძე, ლალი გეგენავა, ნინო გვინაძე, სოფო კალმახელიძე

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА

НА АКТИВНОСТЬ РЕСНИЧАТОГО АППАРАТА
ЭПЕНДИМНЫХ КЛЕТОК СИЛЬВИЕВОГО ВОДОПРОВОДА

Диана Мусеридзе, Лали Гегенава, Нино Гвинадзе, Софо Калмахелидзе 135

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF *STEPALOL E.*
IN GRAPE SEEDS OIL ON THE ALCOHOL-RELATED DAMAGE
TO GASTRIC MUCOUS MEMBRANE IN RATS

Marine Nikolaishvili, Tea Museliani, Salome Zenaishvili, Khatuna Dondoladze, Gogi Jiqia,
Zaur Lomtadidze

ალკოჰოლთან დაკავშირებული კუჭის ლორწოვანი ბარსის დაზიანება

და შურძნის წიკწიბან მიღებული ზეთის – სტეპალოლი E.-ის

ეფექტურობის შეფასება ვირთაბვებში

მარინე ნიკოლაიშვილი, თეა მუსელიანი, სალომე ზენაიშვილი, ხათუნა
დონდოლაძე, გოგი ჯიქია, ზაურ ლომთათიძე

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ *СТЕПАЛОЛА E.* В МАСЛЕ ВИНОГРАДНЫХ
КОСТОЧЕК ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У КРЫС

Марине Николаишвили, Тей Муселиани, Саломе Зенаишвили, Хатуна Дондоладзе,
Гоги Джикия, Заур Ломтатидзе 145

IV

INFLUENCE OF MYELIN BASIC PROTEIN CHARGE ISOMERS ON *IL-33* AND *GALECTINE-3* EXPRESSION IN ASTROCYTES

Marika Chikviladze, Lali Shanshiashvili, Irine Kalandadze, Elnar Zaalishvili, David Mikeladze

მიელინის ფუძე ცილის მუხტით განპირობებული იზომერების ზეგავლენა ინტერლეიკინ-33-ისა და გალექტინის ექსპრესიაზე ასტროციტებში

მარია ჩიკვილაძე, ლალი შანშიაშვილი, ირინე კალანდაძე,
ელნარ ზაალიშვილი, დავით მიქელაძე

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ИЗОМЕРОВ МИЕЛИНОВЫХ БЕЛКОВ НА ЭКСПРЕССИЮ *IL-33* И *ГАЛЕКТИНА-3* В АСТРОЦИТАХ

Марика Чиквиладзе, Лали Шаншиашвили, Ирине Каландадзе, Элнар Заалишвили,
Давид Микеладзе..... 157

კორონავირუსი და სპორტი

დურმიშხან ჩიტაშვილი, ელენე კორინთელი, ნანა ბერიანიძე,
ვაჟა ბალხამიშვილი, თემურ ბენდიანიშვილი, გიორგი ასანიძე

КОРОНАВИРУС И СПОРТ

Дурмишхан Читашвили, Елене Коринтели, Нана Берианидзе, Важа Балхамишвили,
Темур Бендианишвили, Георгий Асанидзе

CORONAVIRUS AND SPORT

Durmishkhan Chitashvili, Elene Korinteli, Nana Berianidze, Vazha Balkhamishvili,
Temur Bendianishvili, George Asanidze 165

LOOKING BACK ON SYNAPTIC PLASTICITY: A MINIREVIEW

Merab G. Tsagareli

შპან მიმართული მიზნის სინაფსურ პლასტიკურობაზე: მინი-მიმოხილვა

მერაბ ცაგარელი

ВЗГЛЯД НАЗАД НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ: МИНИ-ОБЗОР

Мераб Цагарели..... 171

PECULIARITIES OF AUDITORY BRAINSTEM RESPONSES IN KIMMERLE'S ANOMALY PATIENTS

George Japaridze, Otar Toidze, Mikhael Tushishvili, Zurab Kevanishvili

ტვინის ღეროს სმენის პასუხის თავისებურებები

კიმერლეს ანომალიით დაავადებულებში

გიორგი ჯაფარიძე, ოთარ თოიძე, მიხეილ თუშიშვილი, ზურაბ ქევანიშვილი

ОСОБЕННОСТИ СТЕЛОМОЗГОВЫХ СЛУХОВЫХ ОТВЕТОВ

У БОЛЬНЫХ АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ

Георгий Джапаридзе, Отар Тоидзе, Михаил Тушишвили, Зураб Кеванишвили 185

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

METHYLATION STATUS OF *IL-1 β* AND *TNF- α* GENES IN INFLAMMATORY PAIN MODEL

Elene Abzianidze^{1, 2}, *Eka Kvaratskhelia*¹, *Maia Zarandia*¹, *Merab Kvintradze*¹,
*Tinatin Tkemaladze*¹, *Tinatin Gorgiladze*³, *Nana Tsiklauri*², *Gulnazi Gurtskaia*²,
*Marina Devdariani*², *Merab Tsagareli*^{1, 2}

¹ Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi State Medical University;
² Laboratory of Pain and Analgesia, Iv. Beritashvili Center for Experimental
Biomedicine; ³ Batumi Shota Rustaveli State University

Chronic inflammatory pain is associated with excessive expression of pro-inflammatory cytokines. In the present study we evaluate DNA methylation status in the promoter regions of *IL-1 β* and *TNF- α* in adjuvant induced pain model. Adult rats receiving emulsion complete Freund's adjuvant (CFA) in the tail were tested for antinociception using thermal and mechanical paw withdrawal tests. Genomic DNA from brain tissue of the hippocampus were purified and subjected to bisulfite modification using EpiTect Fast Bisulfite Kit (Qiagen, USA). The effect of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and inhibitor of HDACs, such as SAHA on methylation status of *IL-1 β* and *TNF- α* genes promoters were investigated by methylation-specific polymerase chain reaction (MSP) analysis. The obtained results demonstrate that SAHA in combination with NSAID effectively decrease levels of unmethylated CpG sites of *IL-1 β* gene promoters and increases the levels of methylated CpG sites, while such changes are less visible in *TNF- α* ; These changes correlate with different states of pain.

Key words: *IL-1 β* , *TNF- α* , SAHA, pain

Chronic inflammatory pain remains the largest cause of mortality globally. This is mainly due to our limited understanding of the molecular mechanisms that underlie these complex pathologies. The available evidence indicates that studies of chronic inflammatory pain are associated with excessive expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines, vasoactive peptides, and various chemical mediators [5, 10]. Pro-inflammatory cytokines and their receptors have been found in the CNS. For example, *IL-1 β* 's receptor *IL-1R1* has been localized to the spinal dorsal horn and brain [4, 9, 13]. Recent studies suggest that the expression of these mediators is altered by the dysregulation of epigenetic mechanisms, such as DNA methylation and histone modifications in tumor tissues [12]. Most pain researches have traditionally focused on understanding the underlying genomics and pharmacogenetics of injury, inflammation and pain, on the other hand, epigenetics provides an important paradigm to explore the

plasticity of the nervous system [1-3, 6, 10]. All along the nociceptive pathway, from periphery to cortex, a wide range of molecular mechanisms exist to either facilitate or inhibit the processing of pain messages [3, 7]. In the present study we evaluate DNA methylation status in the promoter regions of *IL-1 β* and *TNF- α* genes in the hippocampus in adjuvant induced pain model.

MATERIAL AND METHODS

Adult rats receiving emulsion complete Freund's adjuvant (CFA) in the tail were tested for antinociception using thermal and mechanical paw withdrawal tests.

Animals

The experiments were carried out on Wistar rats, weighing 200-250 g and bred at Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine. Collagen-induced arthritis (CIA) is the most commonly studied experimental model of rheumatoid arthritis. The rats were immunized by an emulsion of complete Freund's adjuvant (CFA, 4 mg/ml) and type II collagen (lyophilized form, 4 mg/ml). An injection site was about 1.5 cm distal from the base of the tail 150 μ l volume intradermally. Six rats were used for each experimental and control groups. All procedures adhered to the Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding animal experimentation [14] and were approved by Institutional Animal Care and Use Committee of the Beritashvili Experimental Biomedicine Center.

Drug administration

Ketorolac (Ketorolac tromethamine 12 mg/kg, Latvia) was injected intraperitoneally (ip). Saline (BioPharma, Ukraine) was injected in the same volume and manner in a separate group of rats for control. The antinociceptive dose of ketorolac was clinically relevant, corresponding to maximal daily doses used in human patients. The doses were calculated by scaling human daily dosages to rat body weight once a day for three days pretreated ip. with SAHA (suberanolhydroxamic acid 5-50 mg/kgs.c.) prior of nociceptive tests.

Behavioral testing/Nociceptive testing

On rats receiving emulsion complete Freund's adjuvant (CFA) in the tail, two behavioral models were used: Thermal paw withdrawal (Hargreaves) and Mechanical paw withdrawal (von Frey) tests (IITC, Woodland Hills, CA, USA). Prior to initiating the tests, baseline values were assessed for the experimental and control rats for thermal and mechanical withdrawal tests with 10 min intervals between tests.

Measurement levels of methylation in promoter regions of IL-1 β and TNF- α genes

Samples of the hippocampus were obtained from all experimental rats. Genomic DNA from the hippocampus were purified and subjected to bisulfite modification using EpiTect

Fast Bisulfite Kit (Qiagen, USA). The basis of the assay is that sodium bisulfite converts all cytosines except those in methylated CpG regions to uracil. The effect of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and SAHA on methylation status of *IL-1 β* and *TNF- α* promoters were investigated by methylation-specific polymerase chain reaction (MSP) analysis. Primers for amplifying methylated and unmethylated sequences were purchased from IDT (Integrated DNA Technologies, Inc. Coralville, Iowa, USA). The sequences for the primers are provided in the Table 1.

Table 1

Primers for amplifying methylated and unmethylated sequences

TNF- α	Unmethylated	Forward primer : TTGAGATGTGTTGTAATTAAGATGA Reverse primer: AAACCTCAACCCTAAAAATTCACAAA
TNF- α	Methylated	Forward primer: TTGAGATGTGTTGTAATTAAGACGA Reverse primer : ATAAACTCAACCCTAAAAATTCACG
IL-1 β	Unmethylated	Forward primer: GTGGTAGTTATTTATGTTTTGTTTGT Reverse primer: AAACATTTTTATTATTCATCTCAAA
IL-1 β	Methylated	Forward primer: TGGTAGTTATTTATGTTTTGTTTCGT Reverse primer: AAACATTTTTATTATTCATCTCGAA

The reaction conditions for the PCR were as follows: 95°C for 3 minutes and 35 cycles of 94°C for 45 seconds, 55°C for 1 minute, and 72°C for 45 seconds, followed by 72°C for 5 minutes and then a hold at 4°C. After PCR amplification, 10 μ L product was separated by 3% agarose gel electrophoresis (constant pressure, 100 V, 30 min.). The results were imaged with ultraviolet light and analyzed using a gel electrophoresis image analysis system. Bands were analyzed using GelQuant.NET program.

Experimental procedures

The first group of rats (saline-injected control group) was tested for baseline thermal withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold.

The second group of rats was injected CFA in tail, after creating the inflammatory lesion, thermal and withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold (nociceptive tests) were tested.

The third group of rats was injected CFA in tail, 30 min. pretreated intraperitoneally (ip.) with NSAID prior of nociceptive tests.

The fourth group of rats was injected CFA in tail, once a day for three days pretreated ip. with SAHA prior of nociceptive tests.

The fifth group of rats was injected CFA in tail, once a day for three days pretreated ip. with SAHA and prior 40 min. NSAID of nociceptive tests.

Statistical Analysis

The data were expressed as means \pm standard deviation ($M \pm SD$). Statistical analyses were performed with the Statistics Package for Social Science (SPSS 12.0). The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

In these experiments we tested SAHA alone and in combination with NSAID in complete Freund's Adjuvant (CFA)-induced persistent inflammatory pain in rats and evaluate DNA methylation status in the promoter regions of *IL-1 β* and *TNF- α* genes. After inflammatory lesions were done, paw withdrawal latency and thermal threshold were tested. The first set of rats represented control group, which were received only saline and were tested for baseline (both paws) thermal withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold (Fig.1A, B).

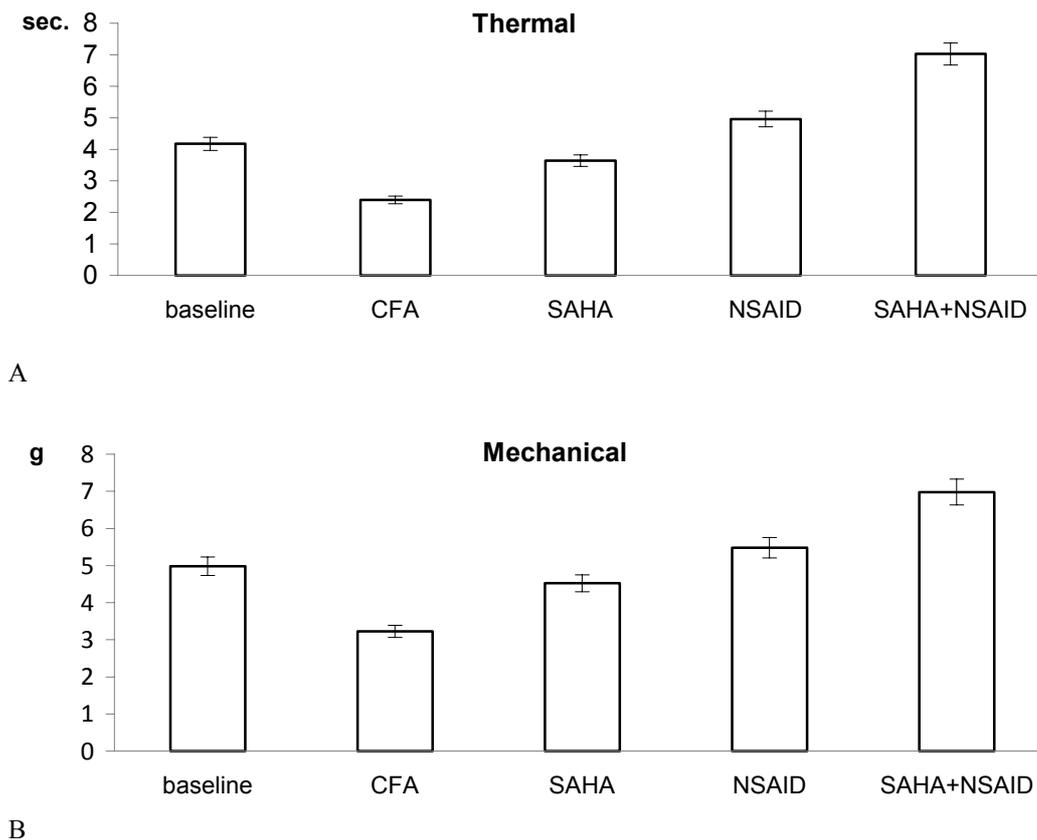
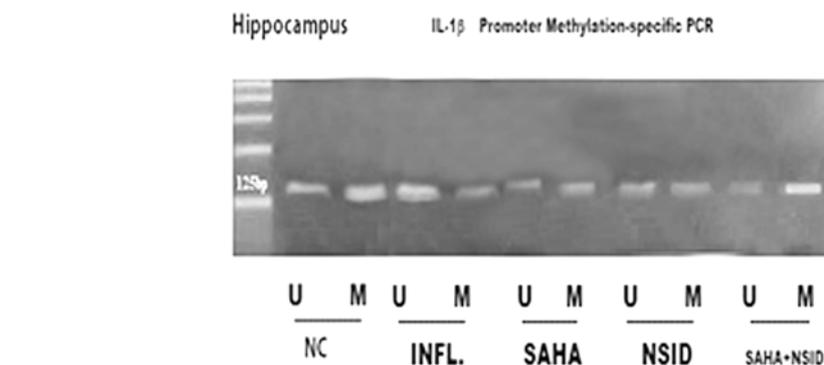
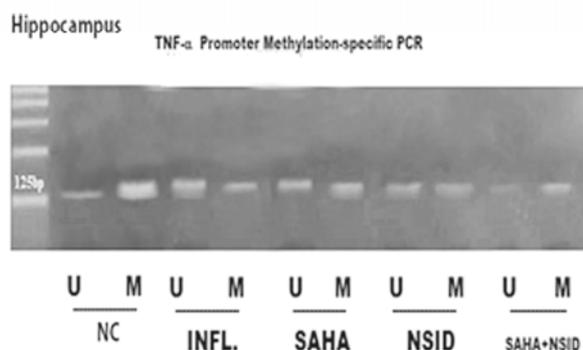


Fig.1. Thermal paw withdrawal latency (A) and mechanical paw withdrawal threshold (B) in control and CFA injected rats: baseline, CFA received rats, which pretreated with SAHA alone, NSAID alone, SAHA combined with NSAID on nociceptive tests

In the second group of rats intra-tail injection of CFA produces thermal mechanical or hyperalgesia (Fig. 1A, B), associated with an upregulation of $IL-1\beta$ and $TNF-\alpha$ inflammatory cytokines in the brain structure such as the hippocampus (Fig. 2-A, B) (Tab. 2, 3).



A



B

Fig. 2. (A) $IL-1\beta$ and (B) $TNF-\alpha$ Promoter Methylation Level in Chronic Inflammatory Pain Model in the hippocampus. M – Methylated, U – Unmethylated, NC – Negative Control

The third group of rats was pretreated with i.p. NSAID during CFA test; in this experiment we found that injection of i.p. Ketorolac produced antinociception, as detected by increase the threshold and latency in mechanical and thermal pain to the baseline control of intact rats (Fig. 1A, B). The differences between the level of unmethylated and methylated CpG sites in the promoters of $IL-1\beta$ and $TNF-\alpha$ genes were not observed; Separate injection of SAHA attenuated CFA-induced thermal and mechanical hyperalgesia, as well as the observed differences between the levels of unmethylated and methylated CpG sites in the promoters of $IL-1\beta$ only and did not affect on $TNF-\alpha$ genes (Fig. 2A, B) (Tab. 2, 3). Moreover, our results demonstrate that

SAHA, in combination with NSAID, effectively increased thermal withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold compare to baseline, as well as CFA received rats (Fig.1A,B). It should be noted that there is also observed decreased levels of unmethylated and increased levels of methylated CpG sites of *IL-1 β* gene promoter. However, this combination had less influence on methylation levels of *TNF- α* gene (Fig. 2A, B) (Table 2, 3), which correlated with different states of pain (Fig. 1A,B).

Table 2

Methylation frequency of the promoter region of *IL-1 β* , %

	NC	INF	SAHA	NSID	SAHA + NSAID
U	21.1 \pm 12.2	68 \pm 17.1	57 \pm 11.8	49 \pm 16.3	32 \pm 11.4
M	83.3 \pm 16.8	18 \pm 14.2	42 \pm 12.6	35 \pm 15.1	58 \pm 10.4

All data are summarized as the mean and standard deviations. $P < 0.05$ was considered statistically significant. U – Unmethylated, M – Methylated, NC – Negative Control

Table 3

Methylation frequency of the promoter region of *TNF- α* , %

	NC	INF	SAHA	NSID	SAHA + NSAID
U	18.1 \pm 16.2	64 \pm 15.0	47 \pm 10.4	41 \pm 15.4	29 \pm 16.6
M	75.3 \pm 12.1	24 \pm 12.8	52 \pm 14.5	37 \pm 11.1	62 \pm 15.1

All data are summarized as the mean and standard deviations. $P < 0.05$ was considered statistically significant. $P > 0.05$. U – Unmethylated, M – Methylated, NC – Negative Control

DISCUSSION

Direct injection of IL-1 β into the CNS has been shown to produce hyperalgesia and enhanced neuronal responses in animals [8, 9, 11]. In addition to the evidence cited above, suggesting that administration of IL-1 β in CNS can induce pain states, there exist data suggesting that IL-1 β act in the CNS and can contribute to nociceptive responses in animal models of pain. We tested the hypothesis that epigenetic mechanisms in the brain and the immune system associated with chronic pain. Epigenetic alterations may contribute to the generation and maintenance of inflammatory pain [1-3]. Our data suggest that changes in *IL-1 β* and *TNF- α* genes expression in the hippocampus that are associated with chronic pain conditions, maybe mediated by epigenetic mechanisms, such as histone modification and DNA methylation. The evidence presented in our data shows the effects of histone modification and DNA methylation on the expression of pro-inflammatory cytokines. This study supports the plausibility that HDAC inhibitor SAHA can modify nociceptive response and have analgesic inhibition through pharmacological modulation of acetylation and indirectly is involved in DNA methylation

processes, however this mechanism remains unclear. These results provide important evidence for further studies to determine the molecular mechanisms underlying the influence of HDACs inhibitors on DNA methylation status, which correlates with different states of pain.

REFERENCES

1. *Abzianidze E.V., Kvaratskhelia E.B., Tkemaladze T.T., Kankava K.* Georgian Medical News, 2014, 10 (235), 78-81.
2. *Abzianidze E., Kvaratskhelia E., Tkemaladze T., Gurtskaia G., Tsiklauri N., Nebieridze M., Nozadze L., Tsagareli M.* European Journal of Human Genetics, 2016, abstracts, E-P17.06, p. 718.
3. *Abzianidze E., Kvaratskhelia E., Zarandia M., Dzagoevi K., Tkemaladze T., Gurtskaia G., Tsiklauri N., Tsagareli M.G.* DNA methyltransferases as a target for chronic pain treatment. In: *Hyperalgesia and Allodynia: A Closer Look. Symptoms, Mechanisms and Treatment.* M.G. Tsagareli (Ed.). New York: Nova, 2019, 135-158i
4. *Guo W., Wang H., Watanabe M., Shimizu K., Zou S., La Graize S.C., Wei F., Dubner R., Ren K.* J. Neurosci., 2007, 27, 6006-6018. [PubMed: 17537972].
5. *Kovacs D., Eszlari N., Petschner P., Dorotya P., Vas S., Kovacs P., Gonda X., Bagdy G., Juhasz G. et al.* J. Neural. Transm., 2016, DOI 10.1007/s00702-016-1506-9.
6. *Lessans Sh., Dorsey S.G.* The Role for Epigenetic Modifications in Pain and Analgesia Response, 2013, Article ID 961493, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/961493>.
7. *Mao Y., Zhou J., Liu X., E. Gu, Zhang Z., Tao W.* Comparison of Different Histone Deacetylase Inhibitors in Attenuating Inflammatory Pain in Rats, Hindawi: Pain Research and Management V. 2019, Article ID 1648919, 10 p. <https://doi.org/10.1155/2019/1648919>.
8. *Oka T., Aou S., Hori T.* Brain Res., 1993, 624, 61-68. [PubMed: 8252417].
9. *Ren K., Torres R.* Brain Res. Rev., 2009 April, 60(1), 57-64. doi:10.1016.
10. *Tsiklauri N., Pirkulashvili N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.* Pharmacology and Toxicology, 2018, 19,2 . DOI 10.1186/s40360-017-0193-y.
11. *Vanderwall A.G., Milligan E.D.* Frontiers Immunology. Review, 2019, doi:10.3389/fimmu.2019.03009.
12. *Yasmin R., Siraj S., Hassan A., A. Rehman Khan, Abbasi R., Ahmad N.* Epigenetic Regulation of Inflammatory Cytokines and Associated Genes in Human Malignancies, Mediators Inflamm. 2015; 2015: 201703. doi: 10.1155/2015/201703.
13. *Zhang R.X., Li A., Liu B., Wang L., Ren K., Zhang H., Berman B.M., Lao L.* Pain, 2008, 135, 232-239. [PubMed: 17689191].
14. *Zimmermann M.* Pain, 1983, 16, 109-10.

IL-1 β და TNF- α გენების მეთილაციის სტატუსი ანთებითი ტივილის მოდელში

*ელენე აბზიანიძე^{1,2}, ეკა კვარაცხელია¹, მაია ზარანდია¹,
მერაბ კვინტრაძე¹, თინათინ ტყეშელაძე¹, თინათინ გორგილაძე³,
ნანა წიკლაური², გულნაზი ღურწყაია², მარინა დეგდარიანი²,
მერაბ ცაგარელი²*

¹ მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ² ტკივილის და ანალგეზიის ლაბორატორია, ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ³ ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

წარმოდგენილ კვლევაში შესწავლილ იქნა დნმ-ის მეთილირების სტატუსი IL-1 β და TNF- α გენების პრომოტორულ უბნებში და ჰისტონ დეაცეტილაზას (HDACs) ცვლილებები ფრენდის ადიუვანტით ინდუცირებული ანთებითი ტკივილის მოდელში. ანტინოციცეფციის შეფასება ხდებოდა თერმული და მექანიკური თათის აწვევის ტესტების გამოყენებით. თავის ტვინის ქსოვილიდან – ჰიპოკამპიდან მიღებული გენომური დნმ მუშავდებოდა ბისულფიტით EpiTect Fast Bisulfite Kit (Qiagen, USA)-ის გამოყენებით. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლებისა (NSAID) და HDAC-ს ინჰიბიტორის, SAHA-ს ეფექტი IL-1 β და TNF- α გენების პრომოტორების მეთილირების სტატუსზე შესწავლილ იქნა მეთილირება-სპეციფიკური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ანალიზით. ჰისტონ-დეაცეტილაზას დონეების განსაზღვრა განხორციელდა იმუნოფერმენტული ანალიზის ტესტ სისტემით (Aviva Systems Biology ELISA Kit, USA). მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ CFA ტესტის დროს IL-1 β -ს და TNF- α -ს გენების პრომოტორში არამეთილირებული CpG საიტების დონეები გაზრდილია; SAHA-ს და NSAID-ის კომბინირებული მოქმედებით მცირდება IL-1 β -ს არამეთილირებულის და იზრდება მეთილირებულის CpG საიტების დონეები, ამავე დროს, TNF- α -ში ასეთი ცვლილებები ნაკლებად აღინიშნება; ეს ცვლილებები კორელაციაშია ტკივილის სხვადასხვა მდგომარეობებთან.

СТАТУС МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ *IL-1 β* И *TNF- α* В МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

Елена Абзианидзе^{1,2}, *Ека Кварацхелия*¹, *Майа Зарандиа*¹,
*Мераб Квинтрадзе*¹, *Тинатин Ткемаладзе*¹, *Тинатин Горгиладзе*³,
*Нана Циклаури*², *Гулнази Гурицкая*², *Марина Девдариани*²,
Мераб Цагарели^{1,2}

¹ Тбилисский государственный медицинский университет, ² Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия, ³ Шота Руставели государственный университет, Батуми

РЕЗЮМЕ

В настоящем исследовании изучали уровень метилирования промоторных областей генов *IL-1 β* и *TNF- α* , а также изменения гистонацетилазы (HDACs) в модели Адьювант Фрейнда – индуцированной боли. Взрослые крысы, подвергшиеся действию эмульсии адьюванта Фрейнда (CFA) на хвосте, были тестированы на антиноцицепцию с помощью тепловых и механических тестов лапы. Геномная ДНК из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) и мозговых тканей ростоventральной области ядра (RVM) и гиппокампа были обработаны бисульфитной модификацией с помощью EpiTect Fast Bisulfite Kit (Qiagen, США). Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID) и ингибитора HDAC, таких как SAHA, на статус метилирования генов *IL-1 β* и *TNF- α* исследовали методом анализа метилирования-специфичных полимеразной цепной реакций (PCR). Измерение HDAC1 проводилось с использованием ELISA Kit (Aviva Systems Biology, США). Полученные результаты показывают, что SAHA в сочетании с NSAID, эффективно снижает уровни неметилированных CpG-сайтов промоторов *IL-1 β* и увеличивает уровни метилированных сайтов CpG, тогда как такие изменения менее заметны при *TNF- α* , что коррелирует с различным состоянием боли.

ღეროვანი უჯრედების ბიოქიმიური დახასიათება და მათი გამოყენება თერაპიაში

ნუგ ზარ ალექსიძე, მარინა ფირცხალავა

უნივერსიტეტი „გეომედი“, თბილისი

წარმოდგენილი მასალა გვიჩვენებს, რომ მიღებულია უაღრესად საინტერესო შედეგები ღეროვანი უჯრედებით პაციენტთა თერაპიის მიზნით, რაც მომავალში დაზიანებული ქსოვილების რეაბილიტაციის ფუნდამენტური ტექნოლოგიების დამუშავების პერსპექტივებს გვისახავს.

აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ მოხალისე ადამიანებზე მიღებული წარმატებული შედეგების მიუხედავად, ამ მიმართულებით ჯერ კიდევ ბევრი რამაა გასაკეთებელი და ის ბიომედიკოსების მხრივ სერიოზულ ფუნდამენტურ კვლევას მოითხოვს.

საკვანძო სიტყვები: პანკრეასის ღეროვანი უჯრედები, ჰემატოპოეზური უჯრედები, მეხენქიმური ღეროვანი უჯრედები

ბოლო ხანებში განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც გამოირჩევა მიზანმიმართული თვითგანახლების და მომწიფებელი სპეციალიზებული უჯრედების წარმოქმნის უნარით. ღეროვანი უჯრედების დანიშნულებაა საჭიროებისას ორგანიზმის ქსოვილებში დაზიანებული უჯრედების რეგენერაცია. ღეროვანი უჯრედების ფორმირება იწყება ემბრიონის განვითარების მე-5-14 დღეს და სხვა ქსოვილებისგან განსხვავებით, კულტივაციის სპეციალურ პირობებში მათ აქვთ პოტენციური უნარი წარმოქმნან ცოცხალი ორგანიზმებისთვის დამახასიათებელი ყველა ტიპის უჯრედები. მოზრდილი ორგანიზმებიდან გამოყოფილი ღეროვანი უჯრედებით კი ხდება იმ ძირითადი ქსოვილის დაზიანებული უჯრედების აღდგენა, საიდანაც მათი გამოყოფა მოხდა.

მე-20 საუკუნის 60-იანი წლებიდან ღეროვანი უჯრედები წარმატებით გამოიყენება ისეთი უმძიმესი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორცაა ლეიკემიები, ლიმფომები, თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტების და ანემიების, ლიზოსომური დაავადებების და სხვ. ღეროვანი უჯრედებით მკურნალობა. ღეროვანი უჯრედები პრაქტიკულად გენოთერაპიული ხასიათისაა იმ გან-

სხვაგვებით, რომ მათი გენმოდულირება მიზანმიმართულად ხდება ენდოგენურად შინაგანი სიგნალების ზემოქმედების პირობებში.

დეროვანი უჯრედები არადიფერენცირებული, არასპეციალიზებული უჯრედებია, რომლებიც სხვადასხვა ტიპის ქსოვილებში ჩართვისა და დაზიანებული ქსოვილების და ორგანოების რეპარაციის უნარს ემსახურება. საყურადღებოა, რომ დეროვანი უჯრედების ინფიცირება ვირუსებით არ ხდება, რის გამოც გამოირჩევა განსაკუთრებული რეზისტენტული უნარით დაავადებების გამომწვევების მიმართ. დეროვანი უჯრედები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ადამიანის „სათადარიგო“ ნაწილები, რომელთაგან, მათი განთავსების მიხედვით, შეიძლება ფორმირებულ იქნას ნებისმიერი ტიპის სარეაბილიტაციო უჯრედი. დღეისთვის სხვადასხვა ქსოვილებიდან გამოყოფილია 9 ტიპის დეროვანი უჯრედი.

თერაპიის მიზნით დეროვანი უჯრედების გამოსაყენებლად უმთავრესი ეტაპებია: ზრდასრული და ემბრიონული ქსოვილიდან დეროვანი უჯრედების გამოყოფა, მათი გამრავლება და ქსოვილებში შეყვანა. ამ შემთხვევაში გამოიყენება *in vivo* და *ex vivo* ექსპერიმენტები. დეროვანი უჯრედების ინიექციას ახდენენ ვენაში, კანქვეშ, თავის ტვინის სპეციფიკურ უბნებსა და კუნთებში. მკურნალობის კურსი, როგორც წესი, 2-3 თვის განმავლობაში გრძელდება.

სამწუხაროდ, ქსოვილებსა და ორგანოებში დეროვანი უჯრედების რაოდენობა განსხვავებული და ძალზე მცირეა. მაგალითად, ახალშობილებში ისინი საკმაოდ დიდი რაოდენობითაა, 20-25 წლის ასაკის ადამიანებში ყოველ 10000 და 100000 უჯრედზე მოდის ერთი დეროვანი უჯრედი, 50 წლის ადამიანებში ყოველ 500000 უჯრედზე მხოლოდ 1 დეროვანი უჯრედი იქნა გამოვლენილი. როგორც ჩანს, ასაკის მატებასთან ერთად დეროვანი უჯრედების რაოდენობა მცირდება, რის გამოც, ასაკის მატების შესაბამისად, იზრდება ათეროსკლეროზის, სტენოკარდიის, პარკინსონიზმის, ალცჰეიმერის და სხვა დაავადებების რისკი [2-5].

დეროვანი უჯრედების დიდი რაოდენობით გამოყოფის მიზნით, უპირატესად გამოიყენება პლაცენტა-ჭიპლარის სისხლი, ორსული ქალის აბორტირებული მასალა და ადამიანის ძვლის ტვინი, ვინაიდან ასეთი სახის საანალიზო მასალის მოპოვება და კულტივირების გზით მათი გამრავლება არაა რთული. ადამიანის ძვლის ტვინიდან გამოყოფილ დეროვან უჯრედებში განარჩევენ ჰემატოპოეზურ უჯრედებს, რომელთაგან სისხლის ყველა სახის უჯრედი წარმოიქმნება და მეზენქიმურ დეროვან უჯრედებს, რომელთა მეშვეობით ხდება ყველა სახის ქსოვილების რეპარაცია.

ბოლო ხანებში განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო ცხიმოვანი ქსოვილების დეროვანმა უჯრედებმა, რაც იმის გარანტიას იძლევა, რომ თითოეული პაციენტი შეიძლება საკუთარი სხეულისთვის საჭირო დეროვანი

უჯრედების დონორი გახდეს და თავიდან იქნას აცილებული ისეთი სერიოზული პრობლემა, როგორცაა „იმუნური კონფლიქტი“.

დეროვანი უჯრედების გამოყოფაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება უჯრედის ზედაპირულ მარკერებს, რომელთა მეშვეობით აფინური ქრომატოგრაფიის პრინციპების და სპეციფიკური ლიგანდების გამოყენებით შესაძლებელია სათანადო მატარებლებზე მათი მობილიზაცია და ჰაბიტებით შემდგომი გამოყოფა.

აღნიშნულ პრინციპზე დაყრდნობით გამოყოფილია და ჰომოგენური სახითაა მიღებული მრავალი ქსოვილის დეროვანი უჯრედები.

მეზენქიმური დეროვანი უჯრედებით [4, 5] თერაპიის მიზნით (ძვლის ფორმირება, ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია, დიაბეტი, გულის დაავადებები) დადგენილ იქნა მათი დადებითი გავლენა. მაგალითად, გულის დაზიანებულ უბანში აღინიშნა მეზენქიმური დეროვანი უჯრედების გაძლიერებული აკუმულაცია.

აღნიშნულთან დაკავშირებით, უკანასკნელ ხანებში განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ მიკროგარემოს ბიოლოგიური სიგნალების ზემოქმედებით, კანცეროგენული ქსოვილებიდან მომზადებული და ტრანსპლანტირებული დეროვანი უჯრედებიდან შესაძლებელია მიღებულ იქნას ნორმალური, ჯანმრთელი უჯრედები. მასშტაბური კვლევები მიმდინარეობს დეროვანი უჯრედებით ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის მიზნითაც.

ემბრიონული დეროვანი უჯრედების კიდევ ერთი განსაკუთრებული თვისებაა *in vitro* პირობებში კულტივაციისას ნერვულ და ჰემატოპოეზურ უჯრედებთან შერწყმისა და ბირთვის რეპროგრამირების უნარი.

დეროვანი უჯრედების ბიოქიმიური მახასიათებლების და სხვადასხვა სახის უჯრედებად მათი ტრანსფორმირების უნარის აღმოჩენის შემდეგ დაიწყო ფუნდამენტური კვლევები უჯრედული ბიოტექნოლოგიისა და გენური და უჯრედული ინჟინერიის მეთოდების გამოყენებით.

მრავალი მეცნიერი ფიქრობს, რომ დეროვანი უჯრედებით მკურნალობა, ანუ „რეგენერაციული მედიცინა“ სამომავლოდ ერთ-ერთი პერსპექტიული მიმართულებაა.

ახლა უკვე ცნობილია საკმაოდ გახმაურებული *ex vivo* ექსპერიმენტის შედეგი, რომელიც პარკინსონით დაავადებულ ადამიანებზე იქნა ჩატარებული. თავის ტვინის ბიოფსიური მასალიდან მომზადებული დეროვანი უჯრედებიდან *in vitro* კულტივირების პირობებში მიღებულ იქნა რამდენიმე მილიონი უჯრედი, რომელთა 20% ჩამოყალიბდა სპეციალიზებულ აქტიურ ნეირონებად.

1999 წელს მსგავსი უჯრედები ტრანსპლანტირებულ იქნა ადამიანის თავის ტვინში. 3 თვის შემდეგ პაციენტის მოტორული აქტიობა 37%-ით, სოლო დოფამინის რაოდენობა 56%-ით გაიზარდა. ერთი წლის შემდეგ სამკურნალო პრეპარატების გამოყენების გარეშე პაციენტის მდგომარეობა 87%-ით გაუმჯობესდა.

სიეტლში, ვაშინგტონის სამედიცინო ცენტრში, გაფანტული სკლეროზით დაავადებულ 26 ავადმყოფზე ძვლის დეროვანი უჯრედების გამოყენებით ჩატარებულ იქნა უჯრედული თერაპია. 20 პაციენტში მოხდა პროცესის სტაბილიზაცია, 6-ში მდგომარეობა გაუმჯობესდა. მკურნალობა კიდევ უფრო ეფექტური აღმოჩნდა ახალგაზრდებში, როცა დაავადება ჯერ კიდევ არ იყო ჩამოყალიბებული. 6 თვის შემდეგ პაციენტებში საერთოდ არ შეიმჩნეოდა რაიმე სახის დარღვევა.

2001 წელს გამოქვეყნდა ცნობა იმის შესახებ, რომ ქვედა კიდურების დამბლთ დაავადებულ ადამიანში სისხლის დეროვანი უჯრედების ინექციის შემდეგ პაციენტმა შეძლო თითებისა და კიდურების ამოძრავება. ჭიპლარის სისხლის დეროვანი უჯრედებით რეაბილიტირებული იყო ავთვისებიანი სიმსივნით დარღვეული იმუნური სისტემის მოქმედება.

თავის თავის ტვინიდან მომზადებული დეროვანი უჯრედებით შესაძლებელი გახდა ვირთავას პარალიზებული კიდურების ნაწილობრივი აღდგენა. უფრო მეტიც, დეროვანი უჯრედებით დღეს უკვე მოხერხდა 2 სმ სიგრძის დაზიანებული თუ გადატეხილი ზურგის ტვინის რეაბილიტაცია. ციტოლოგიური ანალიზის საფუძველზე ნაჩვენებ იქნა, რომ ინექცირებული უჯრედების 30% ჩაინერგა ზურგის ტვინში და მოხდა ზურგის ტვინის ტიპურ უჯრედებად ფორმირება, გაძლიერდა მიელინის სინთეზი.

მართალია უკვე მოპოვებულია მრავალი სერიოზული წარმატება უჯრედულ თერაპიაში, მაგრამ პრობლემად რჩება, თუ როგორ ავიცილოთ სიმსივნის განვითარება და იმუნური პასუხები ტრანსპლანტირებული უჯრედების მიმართ, როგორ გადავწყვიტოთ ადამიანის ეთიკის, მეცნიერებისა და ბიზნესის შეთავსებადობა.

დღეს მსოფლიოში არსებობს 100-დე კომპანია, სადაც უპირატესად ინახება ჭიპლარის სისხლი. აშშ-ში არსებობს 2 კომპანია – Sirius და Therapeutics Inc., რომელთა ფირმებში ინახება და გაყიდვაშია ადამიანის მეზენქიმური დეროვანი უჯრედები ძვლისა და შემაერთებული ქსოვილების რეაბილიტაციისთვის.

კომპანებში დეროვანი უჯრედები ინახება -196°C -ის პირობებში როგორც საერთო სარგებლობის, ისე პერსონალური მიზნებისთვის. საკულისხმოა, რომ დეროვანმა უჯრედებმა ტრანსფორმაციის უნარი გამოავლინა 25 წლის განმავლობაში გაყინვის შემდეგაც. არაა გამორიცხული, რომ

გაყინვის სწორად შერჩეული ტექნოლოგიის პირობებში შენახვის დრო შეიძლება კიდევ უფრო გაიზარდოს.

მომავალში, დეროვანი უჯრედები პერსონალურად იქნება გამოყენებული ძმების, დებისა და ახლო ნათესავების სამკურნალოდ „იმუნური კონფლიქტის“ გარეშე.

დღეს მკვლევარები იმ დასკვნამდე მივიდნენ, რომ ცოცხალ ორგანიზმებში წარმოდგენილი დიფერენცირების განსაკუთრებული უნარის მქონე ე.წ. დეროვანი უჯრედები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირება ხორციელდება მიკროგარემოს გავლენით, ჩვენი აზრით, *in vivo* ხდება დეროვანი უჯრედების მიზანმიმართული გენმოდიფიცირება.

როგორც ჩანს, ეს პროცესი გაცილებით აქტიურად მიმდინარეობს ემბრიონული დეროვანი უჯრედების კულტივირებისას სხვადასხვა სახის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ზემოქმედების პირობებში. ახლა უკვე ეჭვს არ იწვევს ის, რომ ემბრიონული უჯრედების სპეციფიკურ უჯრედებად მიზანმიმართული დიფერენცირება იმ ბიოქიმიური სიგნალების ზემოქმედებაზეა დამოკიდებული, სადაც ისინი განთავსდებიან და სადაც ხდება გენეტიკური აპარატის რეპროგრამირება.

ექსპერიმენტულად დამტკიცებულ იქნა, რომ მიკროგარემოს ენიჭება წამყვანი როლი დეროვანი უჯრედების სპეციფიკურ უჯრედებად მიზანმიმართულ რეპროგრამირებაში, რაც პროლიფერაციისა და დიფერენცირების სარეგულაციო ფაქტორებით ხორციელდება. უკვე მოხერხდა დასხივებულ ვირთაგვებში β-გალაქტოზიდაზას ექსპრესიის ნორმალიზაცია ჯანმრთელი ორგანიზმიდან β-გალაქტოზიდაზას მასინთეზირებელი დეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციით.

როდესაც დიპეპტიდილპეპტიდაზა IV-ის (DPPIV) მიმართ მუტანტურ ვირთაგვებში ტრანსპლანტირებულ იქნა ჯანმრთელი თაგვის ძვლის ტვინი, ღვიძლის უჯრედებში გამოვლინდა დიპეპტიდილპეპტიდაზა IV-ზე პოზიტიური უჯრედები. დადებითი შედეგები იქნა მიღებული აგრეთვე ჰემატოპოეზური უჯრედების დისტროფინ დეფიციტურ თაგვებში გადანერგვისას. ტრანსპლანტაციის შედეგად მუტანტური თაგვის კუნთებში გამოვლინდა X-ქრომოსომული პოზიტიური ბირთვებიც.

დეროვანი უჯრედების კულტურაში პროლიფერაციისა და დიფერენცირების მექანიზმების შესწავლაში გადამწყვეტი როლი შეასრულა ტრანსკრიპციის ფაქტორებმა. როგორც გაირკვა, სატრანსკრიპციო აქტივატორებისა და რეპრესორების თანაობისას, არსებითად იცვლება უჯრედის ფორმირების მიმართულება. ამიტომ, დეროვანი უჯრედების ტრანსფორმაციის რეგულაციის მექანიზმების დადგენა ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემა გახდა რიგი სამედიცინო საკითხების გადაწყვეტისას. ამ მოვ-

ლენას საფუძვლად დაედო გენების მიზანმიმართული პროგრამირებული ექსპრესია ტრანსკრიპციის ფაქტორების გენომთან სპეციფიკური ზემოქმედების გზით.

კალიფორნიის ტექნოლოგიური ინსტიტუტის მეცნიერებმა შეიმუშავეს თავის ტვინის ღეროვანი უჯრედების სწრაფი გამრავლების ტექნოლოგია, რაც მრავალი ნევროლოგიური დაავადების განკურნების პერსპექტივებს გვისახავს. თავის თავის ტვინის სპეციფიკურ უბანში შეყვანილი იყო ლეიკემიის ინჰიბირების ფაქტორი. შედეგად, ღეროვანი უჯრედების გამრავლების სიჩქარე, ნორმასთან შედარებით, დაახლოებით 6-ჯერ გაიზარდა.

ადამიანის ემბრიონის ღეროვანი უჯრედები შეიყვანეს ღორის დაზიანებულ გულში, სადაც ღეროვანმა უჯრედებმა შეინარჩუნა სიცოცხლისუნარიანობა, ფუნქციობდნენ ნორმალურად და მოხდა გულის უჯრედებად მათი ფორმირება და გულის ქსოვილებთან ინტეგრაცია.

შვეიცარიელმა მეცნიერებმა *in vitro* პირობებში ღეროვანი უჯრედებიდან „გამოზარდეს“ გულის სარქველი დაზიანებული გულის პროტეზირებისთვის. მისი გამოყენების დიდი პერსპექტივა დაისახა გულის მანკით დაბადებულ ბავშვებში იმპლანტირების მიზნით, რაც რეალურად ხორციელდება გულის სარქველების შეცვლის მიზნით. სენსაციური შედეგები იქნა მიღებული ღეროვანი უჯრედებით პარკინსონიზმის მკურნალობის მიზნითაც.

1970 წლიდან დაიწყო თავის თავის ტვინში ადამიანისა და ღორის ჩანასახიდან გამოყოფილი თირკმელზედა ჯირკვლის დოფამინმასინთეზირებელი უჯრედების ტრანსპლანტაცია.

ვირთაგვების შემთხვევაში, *in vitro* კულტურების ცდებში მოხდა ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების დოფამინმასინთეზირებელ უჯრედებად დიფერენცირება, რაც უდიდეს წარმატებად იქნა მიჩნეული (http://www.csa.com/discovery_guides/stemcell/overview.php).

აღნიშნულიდან გამომდინარე, პარკინსონიზმის სამკურნალოდ დამუშავდა დოფამინის მასინთეზირებელი უჯრედების მომზადების უახლესი ტექნოლოგია. ადამიანის ემბრიონიდან მომზადებულ იქნა ღეროვანი უჯრედები. უჯრედების გასააქტივებლად გამოიყენეს ძვლის მორფოგენეტიკური ცილის ანტაგონისტი ნოგინი (Noggin). ნოგინის თანაობისას შესამჩნევად გააქტივდა ნეიროეპითელური წინამორბედი უჯრედების გენერაცია, რომელთაგან მოხდა დოფამინერგული ნეირონების ფორმირება. პრაქტიკულად განხორციელდა გენების მიზანმიმართული რეპროგრამირება.

მოხდა დოფამინერგული ნეირონების ფორმირება. ავტორები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ ადამიანის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებით პარკინ-

სონიზმის მკურნალობა ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებად იქნა აღიარებული (<http://stemcells.alfamedpress.-org/cdi/content/abstract/2006,0380-v-1>).

ძვლის ადიპოზურ და ხრტილის უჯრედებად დიფერენცირება მოხდა სპეციფიკური გენების მიზანმიმართული რეპროგრამირება მიმდებარე უჯრედებითა და ქსოვილის სპეციფიკური ბიოლოგიური სიგნალების გავლენით.

ღვიძლი ერთ-ერთი პირველი ორგანო იყო, რომელშიც მოხერხდა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებიდან ჰეპატოციტებისთვის დამახასიათებელი სპეციფიკური გენის ექსპრესია და ღვიძლის ფუნქციის ნორმალიზაცია.

როდესაც პარკინსონით დაავადებულ ადამიანებში შეიყვანეს გლიური უჯრედებიდან გამოყოფილი ნეიროტროფული ფაქტორი (GDNF), ერთი წლის შემდეგ თავის ტვინში საგრძნობლად გაიზარდა დოფამინის რაოდენობა. პარკინსონით დაავადებულ პაციენტებში ნეირონული ღეროვანი უჯრედების უშუალოდ თავის ტვინში შეყვანისას, სიმპტომების მიხედვით, 1 წლის განმავლობაში მდგომარეობა 80%-ით გაუმჯობესდა. GDNF-ის გავლენით მოხერხდა ზურგის ტვინის დაზიანებული სენსორული აქსონის რეგენერაცია.

განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია იმ ფაქტმა, რომ, როდესაც ტრანსფორმირებული ოლიგოდენდროციტები და ასტროციტები (ex vivo) კლონირებული სახით ტრანსპლანტირებულ იქნა მიელინდეფიციტური თაგვების პარაკუჭებში, თავის ტვინის ქერქში, ჰიპოკამპსა და ჰიპოთალამუსში მოხდა დემიელინიზებული აქსონის სრული რემიელინიზაცია. ზრდის პორმონის ზემოქმედების შედეგად, ნერვული უჯრედების წინამორბედიდან ფორმირებულ იქნა მიელინიზაციის უნარის მქონე ოლიგოდენდროციტები, რომელთა რაოდენობამ უჯრედების საერთო რაოდენობის 80-90% შეადგინა.

ძალზე საინტერესო აღმოჩნდა ცდები ადამიანის ღეროვანი უჯრედების in vitro თერაპიული კლონირებისას. თერაპიულ კლონირებაში იგულისხმება სომატური უჯრედის ბირთვმოცილებულ ოციტში ბირთვის გადატანა (გენური თერაპია). ბლასტოციტის სტადიაზე იზოლირებული ღეროვანი უჯრედები ტრანსპლანტირებულ იქნა ვირთაგვის ღვიძლში. მოხდა ღეროვანი უჯრედებიდან ჰეპატოციტების დიფერენცირება, რომლებიც ინტეგრირებულ იქნა ცხოველების დაზიანებულ ღვიძლში, ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა.

პანკრეასის ღეროვანი უჯრედები

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, არსებობს მსგავსება ღვიძლისა და პანკრეასულ უჯრედებს შორის და მათი ურთიერთგარდაქმნის შესაძლებლობა. ამიტომ არაა გასაკვირი, რომ შესაძლებელი გახდა პანკრეასული ღეროვანი უჯრედებით დაზიანებულ ღვიძლში ნივთიერებათა ცვლის

ნორმალიზაცია. შესაძლებელი გახდა, აგრეთვე, თავად პანკრეასული ღეროვანი უჯრედებით პანკრეასში ინსულინის სინთეზის გააქტიურება, რაც გლუკოზის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული აღმოჩნდა. გაირკვა, რომ თავად პანკრეასშია წარმოდგენილი ღეროვანი უჯრედების წინამორბედი უჯრედები, რომელთა მეშვეობით შესაძლებელია კუნძულების რეგენერაცია *in vitro* და *in vivo* პირობებში და დიაბეტით დაავადებული თაგვების განკურნება.

ძალზე საინტერესო აღმოჩნდა *in vitro* ექსპერიმენტები, რომელშიც ნაჩვენებ იქნა ჰორმონის გავლენით თაგვის ნაწლავის ეპითელიური ღეროვანი უჯრედების ინსულინის მასინთეზირებელ უჯრედებად გარდაქმნა და მათი იმპლანტაციის შედეგად დიაბეტით დაავადებული თაგვების განკურნება. როდესაც გენეტიკური ინჟინერიის მეთოდების გამოყენებით ღვიძლის უჯრედებში *in vitro* პირობებში ჩართეს პანკრეასული გენი PDX-1, მოხდა ინსულინის მასინთეზირებელი უჯრედების ფორმირება. დიაბეტით დაავადებულ თაგვებში მათი ინიექციის შედეგად აღინიშნა სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ნორმალიზაცია.

როგორც წარმოდგენილი მასალიდან ჩანს, მიღებულია უაღრესად საინტერესო შედეგები ღეროვანი უჯრედებით თერაპიის მიზნით, რაც მომავალში დაზიანებული ქსოვილების რეაბილიტაციის ფუნდამენტური ტექნოლოგიების დამუშავების პერსპექტივებს გვისახავს.

აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ მოხალისე ადამიანებზე მიღებული წარმატებული შედეგების მიუხედავად, ამ მიმართულებით ჯერ კიდევ ბევრი რამაა გასაკეთებელი და ის ბიომედიკოსების მხრივ სერიოზულ ფუნდამენტურ კვლევას მოითხოვს.

ლიტერატურა

1. *Horn P.A., Morris J. C., Neff T., Kiem H.P.* Mol. Ther., 2004, 10(3), 417-31.
2. *Biehl J.K., Russell B. J.* Cardiovasc. Nurs., 2009, 24(2), 98-105.
3. Number of stem cells depending on organs and age. <http://nymag.com/health/features/aids-cure-2011-6>.
4. *Vangsnest C.T.Jr., Sternberg H., Harris L.* Arthroscopy. 2015; 31 (9):1836-43.
5. *Zarrabi M., Seyed Hadi Mousavi, Saeid Abroun, Bahareh Sadeghi.* Cell J., 2014, 15(4), 274-281.

БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ТЕРАПИИ

Нугзар Алексидзе, Марина Пирцхалава

Университет «Геомеди», Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Как видно из приведенного краткого обзора, чрезвычайно интересные результаты были получены при терапии стволовыми клетками, которая рассматривает перспективы развития фундаментальных технологий для восстановления поврежденных тканей в будущем.

Следует также отметить, что, несмотря на успешные результаты, полученные на добровольцах, многое еще предстоит сделать в этой области, что требует серьезных фундаментальных исследований в сфере биомедицины.

BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF STEM CELLS AND THEIR USE IN THERAPY

Nugzar Aleksidze, Marina Pirtskhalava

University “Geomed3”, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

As can be seen from this brief review, extremely interesting results have been obtained with stem cell therapy, which considers the prospects for the development of fundamental technologies for the restoration of damaged tissues in the future.

It should also be noted that, despite the successful results obtained in volunteers, much remains to be done in this area, which requires serious basic research in the sphere of biomedicine.

SYNTHETIC CANNABINOIDS AND STROKE IN YOUNG (CASE REPORTS)

Maia Beridze, Mariam Kekenadze, Tamar Losaberidze, Omar Samushia

The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Georgia

Synthetic cannabinoids, i.e. “spices” are psychoactive drugs with harmful neuropsychiatric and physical side effects. They supposed to be involved in neurovascular complications among the young. They don’t contain Cannabidiol (CBD), which realizes antipsychotic effect in natural cannabis.

Purpose: The present study described stroke in young patients using SCBs and studied the cognitive status and depression at 3 months post stroke.

Methods: Three investigated patients were male of Caucasian origin aged 26-34 years, treated at the Neurological Department of the First University Clinic of Tbilisi State Medical University in spring of 2019. The first patient 31 years old, had sudden onset of left hemiparesis and hemihypoesthesia. MRI (1.5T) revealed acute ischemic lesion in the right frontal-temporal lobe. The second patient, aged 34 years, developed sudden imbalance with ischemic area in the left cerebellum hemisphere on MRI. The third, 26 years old patient developed right side hemiparesis and motor aphasia. CT showed ischemic lesion in the left frontal lobe. Major risk-factors: Inheritance, hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, cardiac pathologies including patent foramen ovale, smoking, alcohol abuse, chronic vasculitis, as well as longevity of SCB usage investigated. Neurological status was evaluated by NIHSS. Disability was assessed by modified Rankin Scale (mRS), cognition was researched by Mini Mental Examination Scale (MMSE), mood was evaluated by Beck’s Depression Inventory (BDI). The statistics was performed by Mann-Whitney U test.

Results: All three patients had no major risks developing ischemic stroke except of abusing SCB. At three months post stroke mild/moderate depression found in all patients [BDI – 18(2.5)], disability was average [mRS – 2.7(1.3)], MMSE – 16 (3.5), NIHSS – 10 (3.8). Data represent median (interquartil ranges). SCB type was similar in all patients and usage longevity was 6 (2.4) years. Stroke cognitive decline at 3 months was mild/moderate and positively related with Bio usage longevity.

Conclusion: According to the present research, SCB carries the independent risk for acute ischemic stroke with consequent impact on cognition. Further research is required for proving this tendency.

Key words: Stroke, ischemia, cannabis, spices, cognition

As known, synthetic cannabinoids (“Spice”) are psychoactive drugs with increasing use worldwide. They are linked with many adverse effects, including seizures and myocardial infarction [9]. However, there are only single reports in scientific medical literature concerning the cerebral infarction associated with synthetic marijuana use [20]. Common side effects of “spice” include tachycardia, vomiting, agitation, confusion, and hallucinations. Furthermore, a number of spice-associated deaths have been reported in literature [8]. The natural cannabis psychotic effects include relaxation, euphoria, agitation (laughter), philosophic mood, increased appetite, as well as paranoia in several cases. No significant abstinence is reported as for smoking or alcohol abuse [12]. The active psychotic component of natural cannabis is the trans- Δ^9 - tetrahydrocannabinol that effects the endocannabinoid system or CB1 receptors found in limbic system (hippocampus), basal ganglion (striatum), cerebellum, eye retina producing Anandamide. It functions like neurotransmitters sending the chemical messages between nerve cells that influence pleasure, memory, thinking, concentration, etc. [17]. Natural cannabis also contains cannabidiol (CBD), which acts as CB1, CB2 receptor antagonist and inhibits the cognitive deterioration due to cannabis, prevents the damage. The first working memory assists to the good sleep pattern, and reveals the antipsychotic effects. CBD does not exist in spices and the mind of abusers applying synthetic cannabinoids stay without any protection [18].

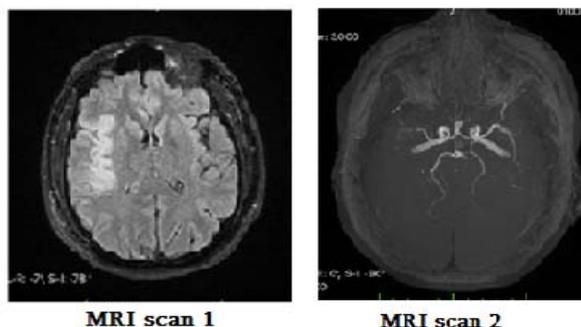
We purposed to investigate the synthetic cannabinoids’ young abusers, who developed acute ischemic lesions in brain and their poststroke cognitive abilities.

PATIENTS AND METHODS

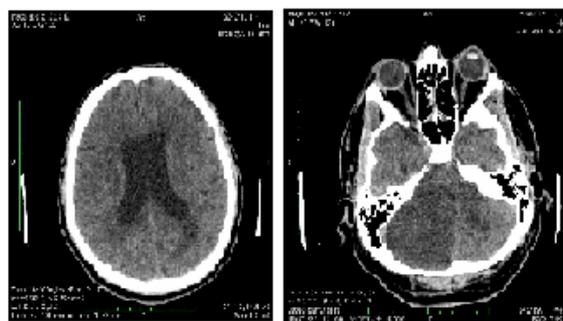
Present research describes three young patients with acute ischemic stroke admitted to the Neurological Department of the First University Clinic of TSMU during February-May of 2019. The first patient, 31years old male was admitted at hospital with left side hemiparesis, hemianesthesia and dysarthric speech.

Severity of stroke evaluated by National Institute Health Stroke Scale (NIHSS = 12), risk-factors of stroke (inheritance, hypertension, atherosclerosis, diabetes, cardiac pathologies, vasculities, smoking, alcohol abuse) found to be negative. Patient applied synthetic cannabinoids (spices) for 2 years. Blood tests (general test, coagulation, electrolytes, glucose, creatinine) did not show significant alterations. Transcranial Doppler, EEG, ECG, Transesophageal echocardiography did not reveal any significant pathologies.

Cerebral CT scan showed hypodensity in right fronto-temporal area with mass-effect. On MRI (1.5 T – T2 flair, T2 weighted images) the hyperintensity in right fronto-temporal region with diffusion restriction was revealed (MRI scan 1) and homogenic hyperintensive signals for middle cerebral artery (MCI) were absent (MRI scan 2). Patient was treated by standard methods for ischemic stroke (antiplatelets, anticoagulants, osmодиuretics, neuroprotectors) and discharged on 14th day from hospitalization with NIHSS = 8, modified Rankin Scale (mRS) = 3.



The second patient, 34 years old male, admitted at hospital at 10th hour poststroke with severe vertigo, dissociative left side hemiparesis with mostly hand involvement, dysarthric speech, right side hemianopsia. NIHSS = 19. Among risk-factors: hypertension, atherosclerosis, diabetes, cardiac diseases, smoking or alcohol abuse, inheritance were researched. His wife reported the permanent usage of synthetic cannabinoids (spice) for the last 5-6 years. Laboratory tests showed the hypercoagulation with PT- 108%, INR- 0.86, Fib-4.9g/l; Among ancillary investigations: Transcranialdopplerography showed no structural / atherosclerotic changes in carotid and vertebra-basilar arteries. On transesophageal echocardiography there was no significant pathology, PFO-N; The patient had the negative dynamics and on the 4th day post stroke developed stupor. Brain CT found obstructive supratentorial hydrocephaly and cerebral edema (CT scan 3). The decompressive trepanotomy was done and the patient was placed in reanimation department. After intensive and guideline treatment for stroke the patient discharged on 18 day with NIHSS = 14; mRs = 4.



The third patient, 26 years old male was admitted at hospital 18th hour post stroke, who developed right side hemiplegia and slight motor aphasia (NIHSS = 14) with previous history of hallucinations. No risk-factors of stroke were noted (inheritance, hypertension, atherosclerosis, diabetes, cardiac pathology, chronic or acute inflammatory pathology, smoking, alcohol abuse) despite cannabis usage since 18 years old and switching on spices for last 4 years. From special blood tests (ANA, ANCA-found negative, blood coagulation – PT- 104%, INR- 0.99, Fib-4.2g/l; On Transcranial-Doppler – no significant pathology revealed. Brain CT showed ischemic lesion in the left frontal lobe. Trans-

esophageal echocardiography showed no pathology, PFO-N; Patient was treated by standard guidelines and discharged with stroke consequences like right side hemiparesis and elements of motor aphasia on 14th day after stroke with NIHSS = 11; mRS = 3.

All 3 patients were checked neurologically (NIHSS, mRS) on 3 months after stroke. The mood was researched by Beck's Depression Inventory (BDI), cognitive status was evaluated by Mini Mental Examination Scale (MMSE). Statistics performed by Mann-Whitney U test. Data were represented in median (interquartil ranges).

Results: The median usage of spices in patients amounted 6 (2.4) years. At 3 months after stroke all three patients were assessed neurologically. The median NIHSS = 10 (3.8), the median disability status mRS = 2.7 (1.3). The median cognitive status of patients revealed the slight/moderate decline MMSE = 16 (3.5) and the mood investigation showed the mild/moderate depression, BDI = 18 (2.5); The spice (Bio) usage longevity had the significant impact on poststroke cognitive decline ($p < 0.05$).

All 3 patients continued the rehabilitative treatment with massage, electrical stimulation, speech therapists.

DISCUSSION

The mechanism by which cannabis may cause ischemic stroke (IS) is not completely understood, but there are some suppositions. Endocannabinoid system or CB1 receptors are highly expressed in the brain, as well as in cardiovascular tissues and vascular vessels. Activation of these receptors modulates the cellular activity of the vessel wall, which may contribute to the pathogenesis of atherosclerosis [15]. The other mechanism can be the activation of platelets via CB1 and CB2 receptors, leading to increased GPIIb-IIIa expression and activation of factor VII, a potent thrombogenic protein [16].

Synthetic Cannabis may also trigger the reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). The presence of multifocal intracranial stenosis was reported in 21 percent of marijuana users who presented with IS. This form of cerebral angiopathy appeared to be reversible in three to six months following cessation of marijuana usage. The authors found solitary focal stenosis or occlusion in 22.6 percent of IS patients, and RCVS – in 43 percent of marijuana users [1].

As considered, RCVS triggered by cannabinoids may be a convincing mechanism of stroke in 27% of cases [19]. Besides this a cellular effect of cannabis on brain mitochondria was recently suggested in an experimental study [11]. One of the potential mechanisms resulting in stroke may be the generation of reactive oxygen species among the cannabis users leading to the oxidative stress, a well-known mechanism causing stroke in humans. Moreover, free radical pathology may easily develop in synthetic cannabis users, where the potential protection from Cannabidiol (CBD) is absent. CBD is the antagonist of CB1, CB2 receptors, protects neurons from damage and thus prevents

the cognition, short-term, working memory from injury. CBD has anti-psychotic effect and being the 5-HT1A receptor agonist assists production of serotonin [2, 4, 14].

In 2018 FDA fixed the presence of Brodifacoum, rat's poison in several „spices”. Brodifacoum prolongs the euphoric effect of SCB-s, but can cause the hemorrhagic stroke and sudden death in abusers. It inhibits the enzyme vitamin K epoxide reductase and steadily decreases the level of active vitamin K in the blood. Vitamin K is required for the synthesis of prothrombin, which is involved in blood clotting. In addition, brodifacoum increases permeability of blood capillaries assisting to blood plasma and blood itself to leak from small blood vessels [10]. In presented clinical cases we could not find any other risk-factors for IS development but the relatively long-term usage of the spices. Neither had we found any spasms or vasoconstriction on Transcranial Doppler of above described patients. Though, this cannot exclude the possibility of RCVS transient attack that possible was resolved at the time of stroke patients' relatively later admission to the hospital [6]. Slight hyper coagulation in blood tests of these patients could also assist to the clotting of constricted vessels [5, 7]. Slight/moderate depression is attributable to stroke, especially in young due to disability they faced. Poststroke cognitive changes are also well known but here we deal with young persons, who should have a big capacity of functional restoration. Synthetic Cannabis long-term usage can have serious impact on cognition of researched patients, if consider that spices don't contain the inhibitory factor like CBD [8]. Though, several questions remained unresolved and further research is still needed.

CONCLUSION

According to present research SCB carries the independent risk for acute ischemic stroke with consequent impact on cognition. Further research is required for proving this tendency.

REFERENCES

1. Adams M.D., Earnhardt J.T., Dewey W.L., Harris L.S. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 96, 649-656.
2. Barber P.A. et al. Stroke, 2013, 44, 2327-2329.
3. Cohen K., Weinstein A. Brain Sci., 2018, 8(3), 40.
4. Desbois A.C., Cacoub P. Ann,Vasc, Surg., 2013, 1-10.
5. Deusch E., Kress H.G., Kraft B. et al. Anesth.Analg., 2004, 99, 1127-1130.
6. Ducros A., Boukobza M., Porcher R., Sarov M., Valade D., Bousser M.G. Brain, 2007, 130, 3091-3101.
7. Heiden D., Rodvien R., Jones R. et al. Thromb. Res., 1980, 17, 885-889.
8. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. Addiction, 2012, 108, 534-544.
9. Mittleman M.A., Lewis R.A., Maclure M.S. et al. Circulation, 2001, 103, 2805-2809.
10. Panigrahi B., Jones B.C., Rowe S.P. Emerg. Radiol., 2018, 25(6), 715-718.
11. Sarafian T.A., Habib N., Oldham M., Seeram N., Lee R.P., Lin L., Tashkin D.P., Roth M.D. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006, 290(6), L1202-9.

12. Schreiber S., Bader M., Lenchinski T., Meningher I.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/#term=Rubovitch+V&cauthor_id=29423994
13. Katz Y., Cohen E., Gabet Y., Rotenberg M., Wolf E.U., Pick C.G. *Addict. Biol.*, 2019, May 24(3), 414-42.
14. Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H., Fattore L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2012, 39, 234-243.
15. Singh N.N., Pan Y. *et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2012, 21, 555-560.
16. Singla S., Sachdeva R., Mehta J.L. *Clin. Cardiol.*, 2012, 35, 329-335.
17. Sugamura K., Sugiyama S., Nozaki T. *et al. Circulation*, 2009, 119, 28-36.
18. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. *Drug Alcohol Depend.*, 2012, 120, 238-241.
19. Wells D.L., Ott C.A. *Ann. Pharmacother.*, 2011, 45, 414-417.
20. Wolff V., Lauer V., Rouyer O. *et al. Stroke*, 2011, 42, 1778-1780.
21. Wolff V., Armspach J.P., Lauer V. *et al. Stroke*, 2013, 44, 558-563.

სინთეზური კანაბინოიდები და ინსულტი ახალგაზრდებში (კლინიკური შემთხვევები)

მაია ბერიძე, მარიამ კეკელიძე, თამარ ლოსაბერიძე, თმარ სამუშია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველი
საუნივერსიტეტო კლინიკა

რეზიუმე

სინთეზური კანაბინოიდები, ე.წ. „სფაისები“ წარმოადგენს ფსიქოაქტიურ საშუალებებს დამაზიანებელი ნეიროფსიქიატრიული და ფიზიკური გვერდითი ეფექტებით. ვარაუდობენ, რომ ისინი მონაწილეობენ ახალგაზრდებში განვითარებულ ნეიროსისხლძარღვოვან გართულებებში. „სფაისები“ არ შეიცავს კანაბინოიდებს, რომელიც ახორციელებს ანტიფსიქოზურ დაცვას ბუნებრივი კანაფის გამოყენებისას.

მიზანი. მოცემული კვლევა მიზნად ისახავდა სინთეზური კანაბინოიდების მომხმარებელ ინსულტით დაავადებული ახალგაზრდა პაციენტების კლინიკურ დახასიათებას, მათი კოგნიტური სტატუსის და გუნება-განწყობის შეფასებას ინსულტის განვითარებიდან 3 თვის თავზე.

მეთოდები. სამივე შესწავლილი პაციენტი იყო კავკასიური წარმოშობის 26-34 წწ. მამაკაცი, რომელნიც 2019 წ. გაზაფხულზე მკურნალობდნენ თსსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის ნერვულ განყოფილებაში. პირველ – 31 წ. პაციენტს განუვითარდა მარცხენამხრივი ჰემიპარეზი და ჰემიანესთეზია. მრტ-ზე (1.5 ტ) აღინიშნა ტვინის იშემიური დაზიანება მარჯვენა ფრონტო-ტემპორალურ წილში. მეორე – 34 წ. პაციენტს ნათხემის მარცხენა ჰემისფეროში უეცრად დაეწყო წონასწორობის დარღვევა მრტ-ზე იშემიური კერის გამოვლენით. მესამე – 26 წ. პაციენტს განუვითარდა მარჯვენამხრივი ჰემიპარეზი და მოტორული აფაზია. კტ კვლევაში აჩვენა იშემიური კერა მარცხნივ შუბლის წილში. პაციენტებთან გამოკვლეული იყო ინსულტის ძირითადი რისკ-ფაქტორები: მემკვიდრეობა, არტერიული ჰიპერტენზია, დიაბეტი, გულის პათოლოგიები ღია ოვალური ხერვლის ჩათვლით,

თამბაქოს და ალკოჰოლის მოხმარება, ქრონიკული ვასკულიტები, ასევე სინთეზური კანაბინოიდების მოხმარების ხანგრძლივობა. ნევროლოგიური სტატუსი შეფასდა ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტის ინსულტის (NIHSS) შკალით. ინვალიდობის შესაფასებლად გამოყენებული იყო მოდიფიცირებული რანკინის შკალა (mRS). კოგნიტური უნარები შეფასდა მენტალობის შეფასების მინიმალური (MMSE) შკალით, გუნება-განწყობა შეფასდა ბეკის (Beck's) დეპრესიის შკალით (BDI). სტატისტიკა ჩატარდა Mann-Whitney ტესტის გამოყენებით.

შედეგები. პაციენტებს არ დაუდგინდათ იშემიური ინსულტის დიდი რისკ-ფაქტორები, გარდა სინთეზური კანაბინოიდების მოხმარებისა. ინსულტიდან 3 თვის თავზე ყველა პაციენტს განუვითარდა იოლი ან საშუალო სიმძიმის დეპრესია, BDI – 18 (2.5), ინვალიდობა შეფასდა, როგორც საშუალო სიმძიმის [mRS – 2.7 (1.3)], MMSE – 16 (3.5); NIHSS – 10 (3.8). მონაცემები წარმოდგენილია ინტერკვორტილური საშუალოებით. პაციენტები იყენებდნენ სინთეზური კანაბინოიდის გაერცვლებულ ტიპს (ბიო), გამოყენების ხანგრძლივობა იყო 6 (2.4) წელი. ბიო-ს გამოყენების ხანგრძლივობა მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენდა ინსულტის შემდგომ კოგნიტურ დეფიციტზე.

დასკვნა. მოცემული კვლევის მიხედვით, სინთეზური კანაბინოიდები წარმოადგენს დამოუკიდებელი რისკის მატარებელს იშემიური ინსულტის განვითარებისთვის ნეგატიური ზეგავლენით პაციენტთა კოგნიტურ უნარებზე. საჭიროა შემდგომი კვლევები ამ ტენდენციის დასადასტურებლად.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ И ИНСУЛЬТ СРЕДИ МОЛОДЫХ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

მაია ბერიძე, მარიამ კეკელიძე, თამარ ლოსაბერიძე, ომარ სამუშია

Первая университетская клиника Тбилисского государственного медицинского университета

РЕЗЮМЕ

Синтетические каннабиноиды, т.н. “спайсы” являются психоактивными средствами с побочными нейropsychическими и физическими эффектами.

Предполагают, что они принимают участие в развитии нейроваскулярных осложнений у молодых. “Спайсы” не содержат каннабидол, который осуществляет антипсихотическую защиту при применении природной Конопля.

Цель. Данное исследование описывает молодых пациентов с ишемическим инсультом, которые принимали синтетические каннабиноиды, изучается когнитивный статус и депрессия на третий месяц развития инсульта.

Методы. Все три пациента были мужчинами кавказского происхождения от 26 до 34 лет, которые весной 2019 лечились в Неврологическом отделении Первой университетской клиники Тбилисского государственного медицинского университета. У первого пациента (31 год) развился левосторонний гемипарез и гемипарестезия. МРТ (1.5 Т) головного мозга

показала ишемическое повреждение правого фронто-темпорального отдела. У второго – 34-летнего пациента – внезапно началось нарушение равновесия, а на МРТ обнаружили ишемический очаг в левой гемисфере мозжечка.

У третьего – 26-летнего пациента – развились правосторонний гемипарез и моторная афазия. КТ показала ишемический очаг в левой лобной доле. При исследовании учитывались основные риск-факторы инсульта: наследственность, артериальная гипертензия, диабет, сердечные патологии, включая открытое овальное отверстие, употребление табака и алкоголя, хронические васкулиты. Выясняли длительность употребления синтетических каннабиноидов.

Неврологический статус оценили по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Инвалидность проверили по модифицированной шкале Ранкина (mRS), когнитивные способности оценили с применением минимальной шкалы оценки ментальности (MMSE), а также использовали шкалу депрессии Бека (BDI). Статистику провели, применив Mann-Whitney U Тест.

Результаты. Основные риск-факторы инсульта отсутствовали, кроме употребления синтетических каннабиноидов. По истечении 3 месяцев после развития инсульта, у всех пациентов обнаружили депрессию легкой и средней тяжести [BDI – 18 (2.5)], инвалидность по Ранкину mRS – 2.7(1.3), когнитивные способности MMSE – 16 (3.5) и неврологический статус NIHSS – 10 (3.8). Данные представлены межквартильными средними. Пациенты принимали одинаковые синтетические каннабиноиды (Био) в течение 6(2.4) лет. Длительность применения Био оказывала значительное влияние на постинсультный когнитивный дефицит.

Заключение. По данному исследованию применение каннабиноидов является отдельным риск-фактором развития ишемического инсульта с последующим негативным влиянием на когнитивные способности. Для подтверждения данной тенденции требуются дальнейшие исследования.

ინტრაკრანიალური კოლატერალების გავლენა დაავადების გამოსავალზე თავის ტვინის იშვიათი იშემიური ინსულტის დროს

ერეკლე ვიგიაძე

კ. ერისთავის სახელობის ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

კვლევის მიზანი. მწვავე იშემიური ინსულტის თრომბოლიზის მეთოდით მკურნალობისას ინტრაკრანიალური კოლატერალები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დაავადების პროგნოზირებაში. შედარებულ იქნა კოლატერალების დათვლის სხვადასხვა სისტემები და მათი კავშირი დაავადების გამოსავალთან.

მასალა და მეთოდები. იდენტიფიცირებულ იქნენ პაციენტები თავის ტვინის წინა ცირკულაციის მწვავე იშემიური ინსულტით, რომელთაც 2018 წლის ოქტომბრიდან 2019 წლის დეკემბრამდე ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი. ჩართვის კრიტერიუმი – პაციენტები, ვისაც მკურნალობის წინ ჩაუტარდათ ძვ ანგიოგრაფია და შემდგომ – თრომბოლიზისი. გამორიცხვის კრიტერიუმი – ორსულები, დაბალი ხარისხის ანგიოგრაფია, მხოლოდ ტვინის წინა არტერიის დისტალური ნაწილის ოკლუზია და ის პაციენტები, რომელთა მონიტორინგიც ვერ მოხერხდა.

შეფასებულ იქნა 76 პაციენტი, რომელთაც 2018-2019 პერიოდში თავის ტვინის მწვავე იშემიური ინფარქტის დროს ჩაუტარდათ მკურნალობა ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ი/ვ ინიექციით. კოლატერალების შეფასება ხორციელდებოდა Miteff-ის, Maas-ს, Tan-ის მორფოციტრებული სისტემით, ასევე Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი მეთოდოლოგიით. კარგ და მნიშვნელოვან ცუდ გამოსავლად ჩაითვადა გამოსავალი, შეფასებული მორფოციტრებული Rankin-ს სისტემით 0-1 და 5-6 ქულით, შესაბამისად, დაავადების დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ.

შედეგები. ლოჯისტიკური ანალიზისას მხოლოდ სისხლძარღვის რეკანალიზაცია, კარგი კოლატერალები Miteff-ის და Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი სისტემით დაავადების კარგი გამოსავლის დამოუკიდებელი პრედიქტორები აღმოჩნდა.

მწირე კოლატერალები Miteff-ის, Maas-ის სისტემით და ASPECTS მეთოდით ≤ 5 ქულა არის ექსტრემალურად ცუდი გამოსავლის დამოუკიდებელი პრედიქტორი.

დასკვნა. მხოლოდ Miteff-ის და Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი

სისტემა ინტრაკრანიალური კოლატერალებისთვის არის კარგი გამოსავლის სარწმუნო ნიშანი მწვავე იშემიური ინფარქტით დაავადებული პაციენტებისთვის (წინა ცირკულაცია), რომელთაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი. ამ დაავადების ცუდი გამოსავლის პროგნოზირება შესაძლებელია არსებული მეთოდების უმეტესობის გამოყენებით.

საკვანძო სიტყვები: ინტრაკრანიალური კოლატერალები, მწვავე იშემიური ინფარქტი, არტერიის ოკლუზია

ინტრაკრანიალური არტერიის ოკლუზია წინა ცირკულაციის მწვავე იშემიური ინსულტის კლინიკურ მანიფესტაციაზეა პასუხისმგებელი, ხოლო არტერიული თრომბის სწრაფი ლიზისი იწვევს სწრაფ კლინიკურ აღდგენას. ამრიგად, დროული რეკანალიზაცია რჩება მწვავე ინსულტის განყოფილებების მთავარ საზრუნავად.

მიუხედავად იმისა, რომ თავის ტვინის პარენქიმის იშემიური დაზიანება შეზღუდულია დაზიანებული არტერიის ტერიტორიით, ნეირონების დაზიანება და მისი კლინიკური გამოვლინება ერთნაირი არ არის პაციენტებში წინა ცირკულაციის მწვავე იშემიური ინსულტით, განსაკუთრებით ინტრაკრანიალური ოკლუზიის პირველ საათებში. კვლევების დეტალურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ თავის ტვინის ინფარქტის საბოლოო ჩამოყალიბებამდე პროცესი საკმაოდ ვარიაბელურია და შეიძლება გრძელდებოდეს რამდენიმე საათი და, შესაძლებელია, დღეც [5].

განურჩევლად იშემიის მექანიზმისა, სხვადასხვა კოლატერალების გზები მობილიზდება თავის ტვინის იშემიური დაზიანების შემცირებისთვის.

ინსულტის კლინიკური სურათის ფართო ვარიაციისთვის უმეტესად პასუხისმგებელია კოლატერალების რაოდენობა [5].

კოლატერალურ ცირკულაციას სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს სისხლის დინების შენარჩუნებისთვის იშემიური უბანში მწვავე, ქვემწვავე და ქრონიკულ ფაზებში იშემიური ინფარქტის ან გარდამავალი იშემიური შეტევის შემდგომ. კარგი კოლატერალური ცირკულაციის არსებობის შემთხვევაში იზრდება კეთილსაიმედო გამოსავლის ალბათობა (ძლიერდება ენდოვასკულარული მკურნალობის ეფექტი, მცირდება ჰემორაგიული ტრანსფორმაციის განვითარების ალბათობა და ინსულტის გამეორების რისკი პაციენტებში ინტრაკრანიალური ათეროსკლეროზული სტენოზით, მცირდება ინფარქტის მოცულობა იშემიური ინსულტის დროს) [5].

ამჟამად, თავის ტვინის კოლატერალური ცირკულაციის შეფასება აქტიური კვლევის საგანია. მწვავე იშემიური ინსულტის დროს, კოლატერალების სტატუსის შეფასებისა და პროგნოზთან კორელაციისთვის ჩატარდა სხვადასხვა კვლევები [4].

კოლატერალური ცირკულაციის სტატუსი პენუმბრის და ნეკროზის უბნების არსებობისა და მოცულობის უმნიშვნელოვანესი და განმსაზღვრელია.

ცერებრალური კოლატერალური ცირკულაცია შედგება პირველადი, მეორადი და მესამე რიგის კოლატერალებისგან. პირველადი კოლატერალები მიეკუთვნება ვილიზის წრის არტერიულ სეგმენტებს. მეორად კოლატერალებში შედის ლეპტომენინგეალური და თვალბუდის არტერიების, ასევე სხვა დისტალურ, წვრილი კალიბრის არტერიებს შორის ანასტომოზები. მესამე რიგის კოლატერალებს მიაკუთვნებენ ანგიოგენეზის შედეგად ახალ განვითარებულ მიკროსისხლძარღვებს იშემიური რეგიონის პერიფერიაზე.

მასალა და მეთოდები

იდენტიფიცირებულია პაციენტები თავის ტვინის წინა ცირკულაციის მწვავე იშემიური ინსულტით, ვისაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი 2018 წლის ოქტომბრიდან 2019 წლის დეკემბრამდე. ჩართვის კრიტერიუმში იყვნენ პაციენტები, ვისაც მკურნალობის წინ ჩაუტარდათ კტ ანგიოგრაფია და შემდეგ თრომბოლიზისი. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყვნენ ორსულები, დაბალი ხარისხის ანგიოგრაფია, მხოლოდ ტვინის წინა არტერიის დისტალური ნაწილის ოკლუზია და ის პაციენტები, ვისი მონიტორინგი ვერ მოხერხდა.

შეფასებულ იქნა 76 პაციენტი, ვისაც თავის ტვინის მწვავე იშემიური ინფარქტის დროს 2018-2019 წლებში ჩაუტარდათ მკურნალობა ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ი/ვ ინიექციით. კოლატერალების შეფასება ხორციელდებოდა Miteff-ის, Maas-ს, Tan-ის მოდიფიცირებული სისტემით, ასევე Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი მეთოდოლოგიით. კარგ და მნიშვნელოვან ცუდ გამოსავლად ჩაითვადა გამოსავალი, შეფასებული მოდიფიცირებული Rankin-ს სისტემით 0-1 და 5-6 ქულით, შესაბამისად დაავადების დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ.

მეთოდი

ცერებრალური კოლატერალური ცირკულაციის შეფასებისთვის გამოყენებულ იქნა კტ ანგიოგრაფია, მრ ანგიოგრაფია (TOF-MRA), დიგიტალური ანგიოგრაფია (DSA). ამ მეთოდებს შორის დიგიტალური ანგიოგრაფია (DSA) მიჩნეულია ოქროს სტანდარტად, მაგრამ ამ მეთოდის ინვაზიურობიდან და მაღალი ღირებულებიდან გამომდინარე, პრაქტიკაში უფრო ხშირად გამოიყენება არაინვაზიური მეთოდები.

თანამედროვე კვლევების რეკომენდაციები შემდეგია:

1. გამოსახულების სხვადასხვა სახეობები შეიძლება გამოყენებული იყოს ცერებრალური კოლატერალების სტატუსის შესაფასებლად თავის ტვინის იშემიური ინფარქტის ან გარდამავალი იშემიური შეტევის დროს.

დიგიტალური ანგიოგრაფია (DSA) მიჩნეულია ოქროს სტანდარტად. არაინვაზიური გამოსახულების სახეობებში კტ ანგიოგრაფია მეტად საიმედოა, ვიდრე მრ ანგიოგრაფია.

2. პაციენტებთან მწვავე იშემიური ინსულტით, რომლებიც არიან ენდოვასკულარული მკურნალობის კანდიდატები, მიზანშეწონილია კოლატერალების სტატუსის შეფასება მოხდეს ASITN /SIR Collateral Scale-Ti DSA. ენდოვასკულური მკურნალობისას ფასდება რისკი და სარგებლიანობა. ამ პაციენტებში მულტიფაზური კტა ან პერფუზია უნდა ჩატარდეს ცერებრული კოლატერალების ცირკულაციის შეფასებისთვის.
3. ამ მომენტისთვის არ არსებობს საერთო შეთანხმება, თუ გამოსახულების რომელი არაინვაზიური მეთოდია ოპტიმალური კოლატერალების შემფასებელ სისტემებს შორის [1].

სტატისტიკური ანალიზი

აღნიშნული კვლევების დროს გამოყენებულია ფიშერის ზუსტი ტესტი და The Mann-Whitney U-ტესტი, p value მაჩვენებლები – ძირითადად < 0.05 იქნა მიჩნეული სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

შეჯამება

ლოგისტიკური ანალიზისას მხოლოდ სისხლძარღვის რეკანალიზაცია, კარგი კოლატერალები Miteff-ის და Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი სისტემით აღმოჩნდა დაავადების კარგი გამოსავლის დამოუკიდებელი პრედიქტორები

მწირე კოლატერალები Miteff-ის, Maas-ის სისტემით და ASPECTS მეთოდით ექსტრემალურად ცუდი გამოსავლის დამოუკიდებელი პრედიქტორია ≤ 5 ქულა.

დისკუსია

ამჟამად, თავის ტვინის კოლატერალური ცირკულაციის შეფასება აქტიური კვლევის საგანია. მწვავე იშემიური ინსულტის დროს კოლატერალების სტატუსის შეფასებისა და პროგნოზთან კორელაციისთვის გამოყენებულ იქნა სხვადასხვა კვლევები.

მწვავე იშემიურ ინსულტიან პაციენტებში, რომლებიც ენდოვასკულარული მკურნალობის კანდიდატები არიან, მიზანშეწონილია კოლატერალების სტატუსის შეფასება ASITN /SIR collateral scale-Ti DSA-ს, რომელიც აფასებს ენდოვასკულური მკურნალობის რისკს და სარგებლიანობას. ამ პაციენტებში მულტიფაზური კტა ან პერფუზია უნდა ჩატარდეს ცერებრული კოლატერალების ცირკულაციის შეფასებისთვის.

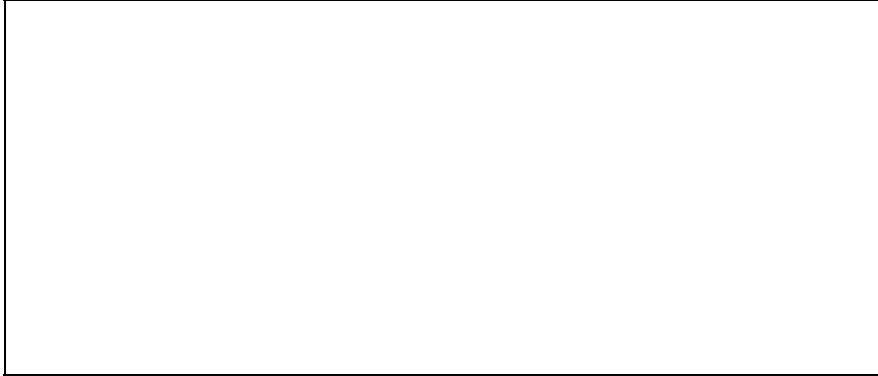
ამ მომენტისთვის არ არსებობს საერთო შეთანხმება, თუ გამოსახულების რომელი არაინვაზიური მეთოდია ოპტიმალური კოლატერალების შემფასებელ სისტემებს შორის.

ვინაიდან სულ უფრო მზარდია მწვავე იშემიური ინსულტის თრომბოლიზის და თრომბექტომიის მეთოდით მკურნალობის შემთხვევები, ამ მკურნალობის მეთოდებთან მიმართებაში შემუშავებულ იქნა შემდეგი რეკომენდაციები:

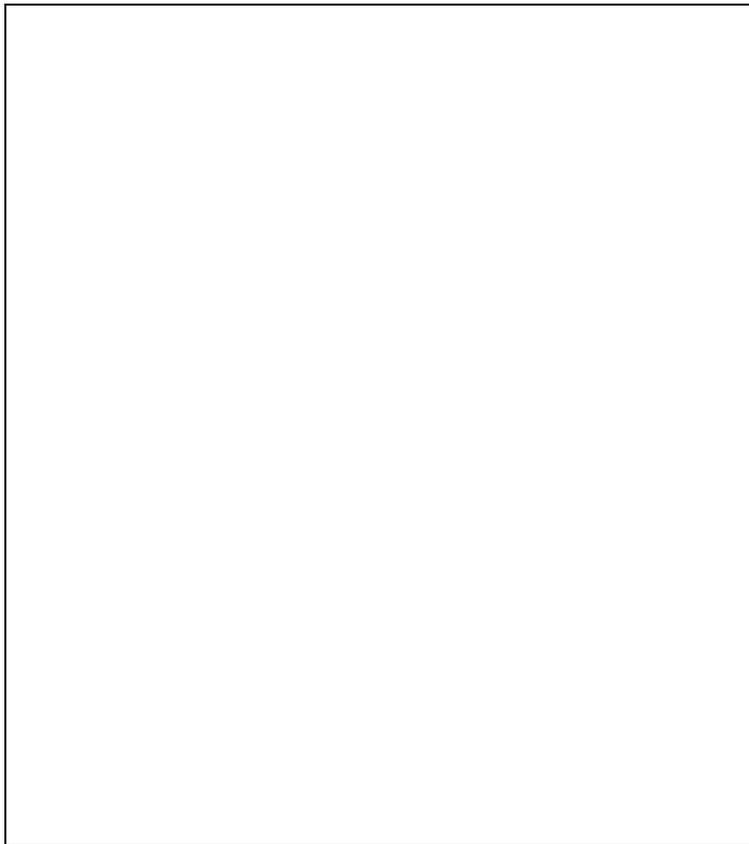
1. პაციენტებისთვის მწვავე იშემიური ინსულტით ცერვიკოცერებრალური არტერიალური ოკლუზიის გამო, ვისაც ჩაუტარდათ ინტრავენური, ინტრაარტერიული ან კომბინირებული რეპერფუზიული თერაპია, მკურნალობის წინ ცერებრალური კოლატერალების სტატუსის ცოდნა მნიშვნელოვანი პროგნოსტული ნიშანია დაავადების გამოსავლისთვის.
2. არსებულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, კოლატერალების სტატუსის და ინფარქტის ნეკროზის შეფასება გვეხმარება ისეთი პაციენტების გამოყოფისთვის, ვისთანაც შედეგიანი იქნება რეპერფუზიული თერაპია, განსაკუთრებით მათში, ვისთანაც დაავადების დაწყებიდან გასულია 6 საათზე მეტი.
3. პაციენტათვის ინტრაკრანიალური ათეროსკლეროზული სტენოზით კოლატერალების სტატუსი რისკის პრედიქტორია განმეორებითი ინსულტის და ფუნქციური გამოსავლის.
4. ლეპტომენინგეალური კოლატერალების სტატუსი მნიშვნელოვნად ცვლის განმეორებითი ინსულტის რისკს და ფუნქციური გამოსავლის შედეგს ინტრაკრანიალური ათეროსკლეროზული სტენოზით დაავადებულ პაციენტებში, თუმცა განსხვავებული შედეგები სხვადასხვა ხარისხის სტენოზისას შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

არ არის დადასტურებული ვილიზიის წრის კოლატერალების ეფექტური კავშირის განმეორებითი ინსულტის რისკი და ფუნქციური გამოსავლის შედეგებს შორის ინტრაკრანიალური ათეროსკლეროზული სტენოზით დაავადებულ პაციენტებში, რაც შემდგომ კვლევას საჭიროებს [1].

Miteff-ის სისტემას გააჩნია 3-ქულიანი შეფასების კრიტერიუმი ტვინის შუა არტერიის კოლატერალების გამომდინარე სილვიის ნაპრალთან მიმართებაში და კლასიფიცირდება შემდეგნაირად: 3 – როდესაც სისხლძარღვები რეკონსტრუქტირდება ოკლუზიის დისტალურად, 2 – სისხლძარღვები ვლინდება სილვიის ნაპრალში, 1 – კონტრასტი ვლინდება მხოლოდ დისტალურ ზედაპირულ ტოტებში.



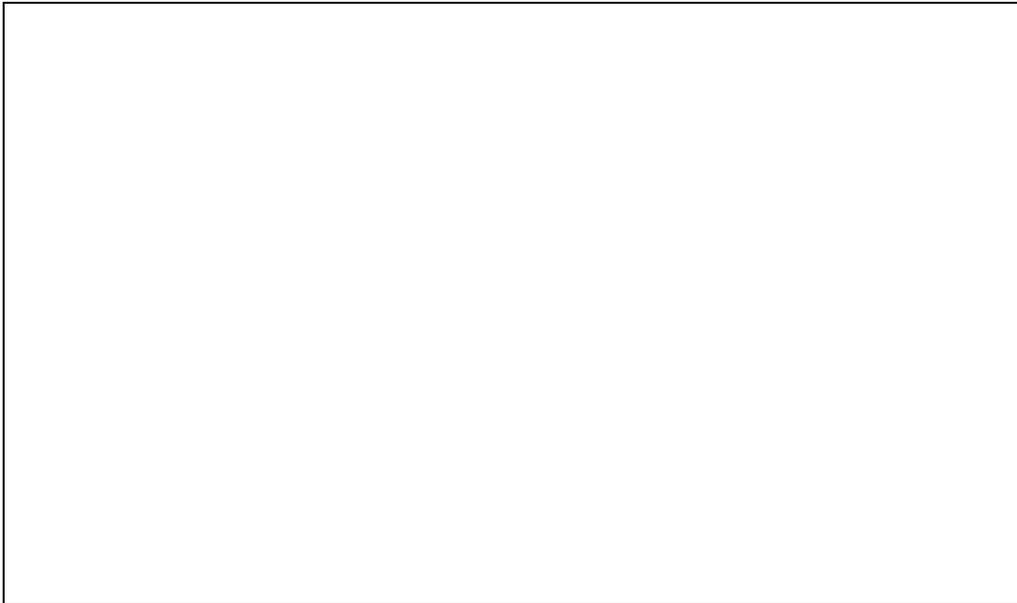
სურ. 1. Miteff-ის სისტემა. A – შემდგრევის კონტრასტი მარტივად ჩანს დისტალურ ზედაპირულ ტოტებში, B – სისხლძარღვები ჩანს სიღვის ნაპრადში, C – მსხვილი სისხლძარღვები რეკონსტრუქტურირებულია ოკლუზიის დისტალურად [2]



სურ. 2. Maas-ის სისტემა. A – არ ჩანს სისხლძარღვების შემდგრევა, B – შემდგრევა ნაკლებია, ვიდრე კონტრალატერალურ მხარეს. არ არის ნაჩვენები შემდგრევა, თანაბარი კონტრალატერალურ მხარეს, C – შემდგრევა მეტია, ვიდრე კონტრალატერალურ მხარეს, D – მოჭარბებული

Maas-ის სისტემა 5-ქულიანია და დაფუძნებულია პათოლოგიურ მხარეზე კოლატერალების შედარებაზე დაუზიანებელ ჰემისფეროსთან (ლეპტომენინგეალური კოლატერალები: 5 ქულა (გადაჭარბებული), 4 – მეტი, ვიდრე მოწინააღმდეგე კონტრალატერალურ მხარეს, 3 – მოწინააღმდეგე მხარესთან თანაბარი, 2 – ნაკლები მოწინააღმდეგე მხარესთან, 1 – სისხლძარვები არ კონტრასტირდება) [2].

Tan-ის მოდიფიცირებული სისტემა გამოირჩევა სიმარტივით და კოლატერალების შეფასება ხდება შემდეგნაირად: კარგი – თუ კოლატერალები ვლინდება ტვინის შუა არტერიის ტერიტორიის 50%, ცუდი – თუ ტ.შ. არტერიის < 50% ტერიტორიაზეა.

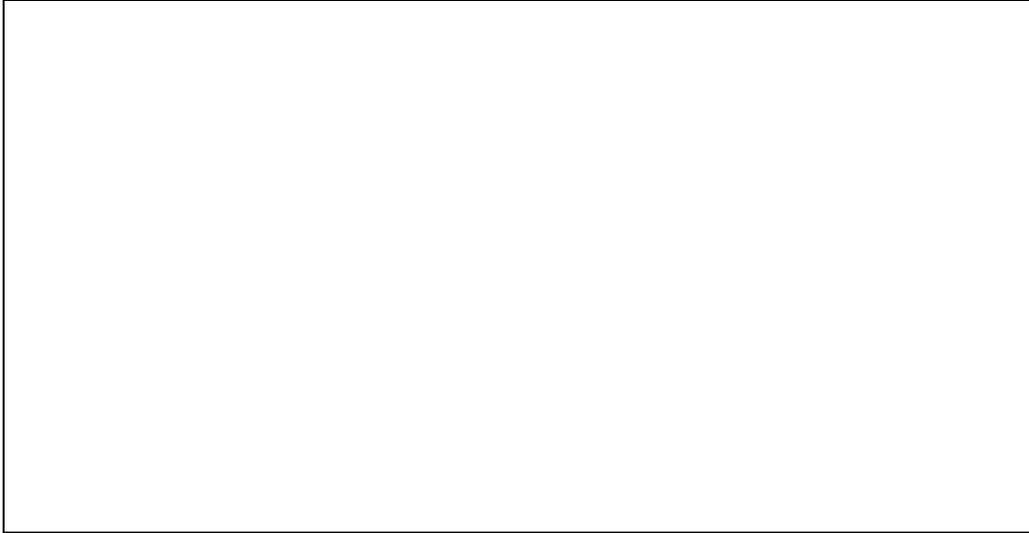


სურ. 3. ASPECTS-ს 20 ქულიანი სისტემა კოლატერალების შეფასებისთვის

ლენტიკოლოსტრიკული არტერიები ბაზალურ განგლიებში, რომლებიც ისახება რეტროგრადული დინებით ტვინის შუა არტერიის დისტალურად, ჩართულია დათვლის სისტემაში.

არტერიების შეფასება ხდება ოკლუზიის დისტალურად შემდეგი პრინციპით: 0 – არ ვლინდება, 1 – ნაკლები ინტენსივობით მოწინააღმდეგე მხარესთან, თანაბარი ან მეტი სიმკვრივე მოწინააღმდეგე ჰემისფეროსთან.

დათვლისას გამოიყენება 6 კორტიკალური რეგიონი (მ1-6), კუდიანი სხეული, ინსულა, შიგნითა კაფსულა და ლენტიფორმული ბირთვი.



სურ. 4. ASPECTS სისტემა ითვლის არტერიებს ოკლუზიის დისტალურად (0 - არტერია არ ჩანს, 1 - ნაკლებად გამოხატულია, 2 - თანაბარი ან უფრო გამოხატულია საპირისპირო ჰემისფეროს შესაბამის რეგიონთან შედარებით 6 ASPECTS კორტიკალურ რეგიონში (M1-6), კუდიანი სხეული, ინსულა, შიგნითა კაფსულა და ლენტიფორმული ბირთვი

დასკვნა

მხოლოდ Miteff-ის და Alberta Stroke Program Early CT Score 20-ქულიანი სისტემა ინტრაკრანიალური კოლატერალეზისთვის არის კარგი გამოსავლის სარწმუნო ნიშანი მწვავე იშემიური ინფარქტით დაავადებული პაციენტებისთვის (წინა ცირკულაცია), ვისაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი. ამ დაავადების ცუდი გამოსავლის პროგნოზირება შესაძლებელია არსებული მეთოდების უმეტესობით.

ლიტერატურა

1. *Liping L., Jing Ding, Xinyi Leng, Yuehua Pu et al.* Stroke Vasc. Neurol., 2018, 3(3), 117-130. Published online 2018 May 30. doi: 10.1136/svn-2017-000135. PMID: 30294467.
2. *Maas M.B., Lev M.H., Ay H., Singhal A.B., Greer D.M., Smith W.S. et al.* Stroke, 2009, 40, 3001-3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552513.
3. *Miteff F., Levi C.R., Bateman G.A., Spratt N., McElduff P., Parsons M.W.* Brain, 2009, 132 (pt 8), 2231-2238. doi: 10.1093/brain/awp155.
4. *Oh Young Bang, Mayank Goyal, David S. Liebeskind* Collateral Circulation in Ischemic Stroke, Assessment Tools and Therapeutic Strategies. Originally published 8 Oct. 2015 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010508>. Stroke. 2015, 46, 3302-3309.
5. *Yeo L.L., Paliwal P., Teoh H.L., Seet R.C., Chan B.P., Ting E. et al.* Am. J. Neuroradiol., 2015, 36, 289-294. doi: 10.3174/ajnr.A4117..

ВЛИЯНИЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Эрекле Гигиадзе

Национальный центр клинической и экспериментальной хирургии им. К. Эристави, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Интракраниальные коллатерали играют важную роль в прогнозировании исхода заболевания при лечении острого ишемического инсульта методом тромболиза. Были сравнены несколько систем подсчета интракраниальных коллатералей и их связь с исходом инсульта.

Материал и методы. Изучены были 76 пациентов с острым ишемическим инсультом передней циркуляции, которым проводился тромболизис в период с октября 2018 года по декабрь 2019 года. Критерием исключения являлось: беременность, некачественная ангиография, окклюзия только дистального отдела сосуда и пациенты, чей мониторинг не осуществлялся. Коллатерали были оценены системами Miteff, Maas, Tan и 20-очковой Alberta Stroke Program Early CT Score. Хорошим и плохим считались исходы, которые оценены модифицированной системой Rankin-s 0-1 и 5-6 очков через 3 месяца после начала заболевания.

Результаты. При логистическом анализе только реканализация, хорошие показатели Miteff и Alberta Stroke Program Early CT Score систем подсчета оказались независимыми предикторами хорошего исхода. Плохие коллатерали Miteff, Maas и ASPECTS методом ≤ 5 очка – независимые предикторы плохого исхода.

Заключение. Только Miteff и Alberta Stroke Program Early CT Score 20-очковая система подсчета интракраниальных коллатералей являются достоверными предикторами хорошего исхода у пациентов с ишемическим инсультом мозга (которым проводился тромболизис). Прогнозировать плохой исход заболевания возможно с использованием большинства этих методов.

THE EFFECT OF INTRACRANIAL COLLATERALS ON DISEASE OUTCOME AT ACUTE ISCHEMIC STROKE OF THE BRAIN

Erekle Gigiadze

K. Eristavi National Center for Clinical and Experimental Surgery, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Background and purpose. Intracranial collaterals influence the prognosis of patients treated with intravenous tissue plasminogen activator in acute anterior circulation ischemic stroke. We

compared the methods of scoring collaterals on pre-tPA brain CT angiography for predicting functional outcomes in acute anterior circulation ischemic stroke.

Material and methods. Total of 76 consecutive patients with acute anterior circulation ischemic stroke treated with IV-tPA during 2018-2019 were included. Intracranial collaterals were evaluated by using the Miteff system, Maas system, the modified Tan scale, and the Alberta Stroke Program Early CT Score 20-point methodology. Good and extremely poor outcomes at 3 months were defined by modified Rankin Scale scores of 0-1 and 5-6 points, respectively.

Results. On multivariable logistic regression, only recanalization, good collaterals by the Miteff and the Alberta Stroke Program Early CT Score 20-point method were independent predictors of good outcome. Poor collaterals by the Miteff system, Maas system and ASPECTS method ≤ 5 points were independent predictors of extremely poor outcomes.

Conclusions. Only the Miteff scoring system and the Alberta Stroke Program Early CT Score 20-point method for intracranial collaterals are reliable for predicting favorable outcome in thrombolized acute anterior circulation ischemic stroke. However, poor outcomes can be predicted by most of the existing methods of scoring intracranial collaterals.

CONGENITAL CITOMEGALOVIRUS INFECTION AS THE CAUSE OF SENSORINEURAL HEARING LOSSES IN CHILDREN

Teona Devdariani¹, Mikhael Tushishvili², Zurab Kevanishvili²

¹ Neonatal Department of Perinatal Centre of Tbilisi State Medical University;

² National Centre for Audiology; Tbilisi, Georgia

Cytomegalovirus (CMV) bearing has been estimated in children of 3-6 years old suffering from the inborn sensorineural hearing losses of severe or profound degrees. The hearing impairments have been evidenced by the negative outcomes of the audio-screening test. The disorders were confirmed then while their characteristics were detailed via computer registrations of auditory brainstem responses. The control group included randomly selected children of similar ages with normal hearing that being verified just by the positive screening results. In children of both test and control samples the CMV-specific IgG antibodies were determined in blood through the Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) method. The IgG antibodies were detected in 14 out of 15 children with sensorineural hearing losses (93.3%) and in 14 out of 30 with normal hearings (46.7%). The intergroup difference in CMV bearing scores (46.6%) was proved to be statistically highly significant. CMV-bearing happens thus twice as much in sensorineural hearing-loss than in normally-hearing children. Just CMV has been considered therefore as the primary reason of congenital hearing losses in individuals of the tested species. Early assessment of CMV attendance and instantaneous checking of hearing function seem essential for an in-time start of CMV-specific treatment and of adequate audio-habilitation procedures while the prompt application of recovery means offers a worthy opportunity for their positive outcomes.

Key words: cytomegalovirus infection, cytomegalovirus bearing, sensorineural hearing-loss children, cytomegalovirus-specific antibodies

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is stated among the most prevalent aetiological factors of inborn disorders and diseases [10, 11]. It seems particularly to be one of the main causes of innate sensory disabilities, e.g. of hearing losses.

Rather many newborns (0.2-2.4%) are evidenced to bear CMV [5, 6, 8, 9]. In about 85% from, the infection course is asymptomatic while in 10-17% the various disorders of the negative dynamics occur [1, 5, 8, 14]. Serious complaints are observed in 10-15% of the prenatally CMV-infected infants. The retardation in growth and in development, low birth weight, microcephaly, hepatosplenomegaly, jaundice, anaemia, and thrombocytopenia are the main constituents of CMV-attendant pathologies. Other neurological abnormalities can also happen in individuals by CMV infected just in adulthood [2, 7].

CMV is one among the eight types of human herpes viruses. After intruding into blood, CMVs replicate in monocytes and lymphocytes and reduce their immune properties [5, 11]. CMVs are able to *get shelter in lymphocytes*. The blood cells become therefore unapproachable and insensitive to the blocking actions of specific antibodies, as well as of interferon. By this reason, the mute CMV carriage can cover a long time period, the whole life sometimes.

CMV invasion dynamics depends primarily on mother's immune state [4, 5]. If woman gets CMV during pregnancy, due to immature immune mechanisms the probability of CMV transmission to the foetus is high (40%) [6, 7, 14]. When long-term CMV-infected female becomes pregnant, due to the blockage properties of developed immunities the CMV invasion rate into the foetus is reduced down to 0.5-1.5%.

The manifested forms of CMV infection are observed in 10% of infested newborns [10]. Retardation in growth, hepatosplenomegaly, hematological shifts, e.g. thrombocytopenia, as well as dermal abnormalities, e.g. petechia and purpura, are typical CMV signs. Central and/or peripheral neurological disorders also dominate actually in all pathological CMV cases. Microcephaly, ventriculomegaly, brain atrophy, chorioretinitis, hearing loss, intracerebral calcification verifying the involvement in pathological processes of periventricular brain regions are regularly stated in the list of CMV complications. With respect to the mental retardations, the rate and severity of congenital CMV infection lagged nevertheless behind those of Down's syndrome [2, 7].

Asymptotic CMV bearing is particularly observed in those infants whose mothers possessed high CMV immunity [4]. The newborns of these kinds are looked at birth healthy, although later they may exhibit growth retardations. The neurological disorder risks are also increased afterwards. Just these infant groups are characterized by sensorineural hearing losses tending to extend progressively. Monaural or binaural hearing impairments are observed in 15% of CMV-infected children. It should be emphasized that in earlier after-born periods the audio-screening test might not identify the disorder clearly: the hearing deficiency can occur later, months or years after the birth.

The mechanisms of CMV-related hearing-losses are not completely known [1]. Under manifested forms, the congenital CMV infection is exhibited in newborns initially in microcephaly, seizures, chorioenteritis, and muscle hypotony. Other mental, neurological, and motoric complications can occur later. Sensorineural hearing deficiency is also frequently associated just of the delayed CMV pathologies. Hearing-loss rate in congenital CMV-bearing individuals appears to be proportional to the CMV concentration in urine. Other factors which can promote the prediction of hearing losses under CMV infection remain obscure [12, 13]. In the course of both symptomatic and asymptomatic CMV-bearings, the hearing is therefore recommended to examine regularly while under certificated audiological problems the respective habilitation procedures have to begin without any delay.

Hearing is a dominant contributor of the development of mental aptitudes, in general, of speech function, in particular. The age at the hearing-loss moment has the critical

significance. The starting time of habilitation procedures is utterly essential therefore. For the speech development in hearing-loss children the hearing-speech activation of cerebral cortex earns much better result if it happens before six months of age than in those in which the hearing deficiency is defined later and the hearing-speech cortical activation takes accordingly place just after six-months critical time period [11, 12]. Early newborn audio-screening and instantaneous utilization of medical-habilitation means in proved hearing-loss cases have therefore the crucial significance for adequate acquirement of speech/cognition functions.

In the present paper the CMV-bearing rate was defined in children with sensorineural hearing losses attained the pathology during prenatal or early postnatal life period. The CMV incidents in hearing-loss children were matched with those in normally-hearings of the similar age ranges.

The test group covered 15 children, eight girls and seven boys at the age of 3-6 years being led for hearing consultation to the National Centre for Audiology. In order to estimate the middle-ear state, each child underwent initially to the standard tympanometry trial. The normal middle-ear function has been proved in all the cases. Afterwards the children were submitted to the audio-screening procedure based on monitoring of evoked otoacoustic emissions to monaurally applied clicks. All screening trials in children of the test group were completed with a *fail* indication on the device display, signifying the hearing disorder. On the next stage, hearing-loss properties were estimated via computer registrations of auditory brainstem responses (ABRs). In the process of ABR recordings the inspected child lay in an acoustically-attenuated and electrically-shielded booth. In most of the tested children, particularly in those up to five years of age, the investigations were carried out under sedation induced by intramuscular injection of Diazepam. ABR thresholds were measured to monaurally applied tone-pips of 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies known to cover the principal speech spectral band. The stimuli were applied monaurally via the headphone at a repetition rate of 11/s. The ABRs were derived by Ag-AgCl disc electrodes. The active, reference, and grounding electrodes were fixed on the vertex and the earlobes of stimulated and non-stimulated sides, respectively. The scalp-extracted bioelectric activity was amplified within 53-1600-Hz frequency band. The summation (averaging) of post-stimulus EEG time-periods was realized via the *Eclipse* objective audiometry system.

The sampling step was 25 μ s, the epoch (analyzing time) – 12 ms, and the averaging (summation) number – 2000. Under suspicious configuration of registered curves their cross-summations were carried out just by the computer device of the objective audiometry system. The summed averaging number in separate cases amounted to 4000, 6000, 8000, 10000. The tone-pips evoked ABRs even under the cross-summed recordings appeared in some cases not simple for interpretation. As compared to tone-pips, the ABRs to clicks were better distinguished and easier evaluated (Fig. 1). ABR recordings under monaurally and/or binaurally presented clicks promoted in such cases the clarification of dubious recordings happened under application of tone-pips.

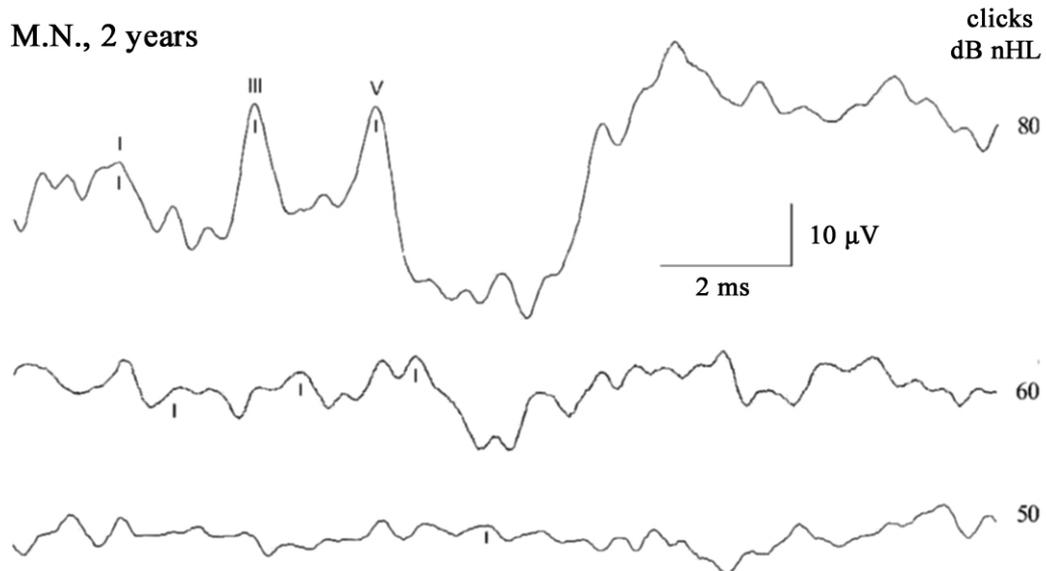


Fig. 1. ABRs registered in CMV-bearing child to clicks of 80-, 60-, and 50-dB nHL intensities. All three main ABR constituents, Waves I, III, and V, are differentiated at high stimulus intensities. Only Wave V is distinguished at threshold level. Under stimulus intensity decrease the ABR component structure becomes rare, while the amplitudes are reduced and the peak-latencies are prolonged

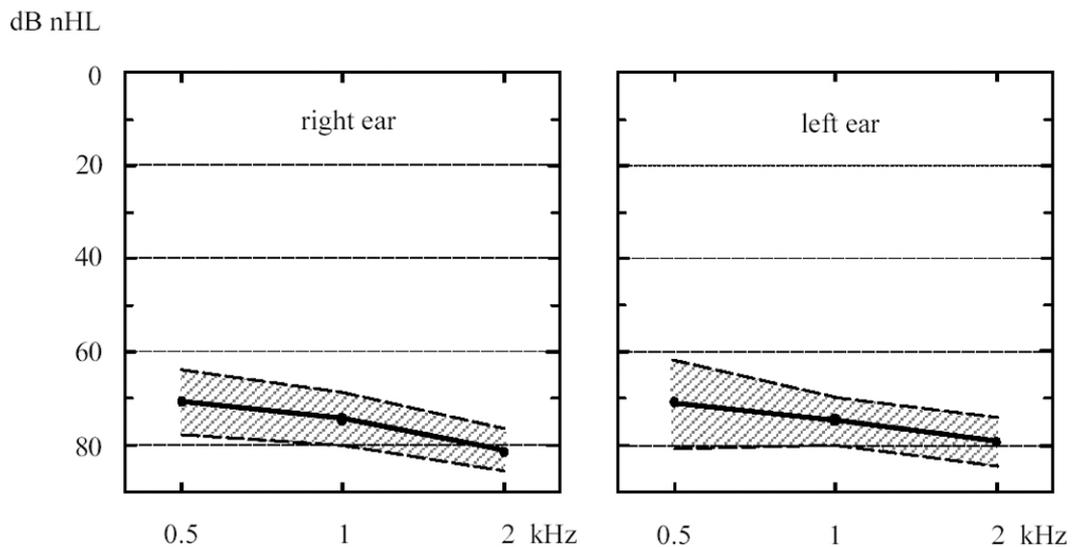


Fig. 2. Means (continuous line) and standard deviations of the means (broken lines above and below) of hearing thresholds determined by ABR recordings in CMV-bearing children at 0.5-, 1-, and 2-kHz stimulus frequencies

In the majority of children of the test group the perception thresholds at inspected 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies fell within the 60-90-dB nHL range (Fig. 2). The most of tested individuals possessed thus a hearing loss of severe or profound degrees. The hearing acuity tended to fall from the lower frequency, 0.5 kHz, to the higher ones, 1 and 2 kHz. The audiometric curves possessed therefore a descendent slope that is characteristic just for sensorineural hearing losses. The decline dynamics was alike while the threshold drop for each of the following frequency step approximated to 5 dB on the mean. Hearing indices in separate individuals generally resembled each other that determined rather narrow distribution of standard deviation (SD) values. Right- and left-ear thresholds were also alike. Interaural threshold differences fell mostly within 5-10-dB rank and were statistically non-significant with respect to all three frequencies utilized. Taking into account the coincidences of bilateral hearing indices, the data of right- and left-ears were summated. At 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies the mean hearing thresholds, \bar{x} , and corresponding SDs amounted to 71.2 ± 16.1 , 75.6 ± 10.4 , and 80.6 ± 10.5 dB, respectively. According to the data of right and left ears separately, as well as of both ears together, the SDs appeared greater at lower frequency (0.5 kHz), than at higher ones (1 and 2 kHz). At higher frequencies, on the other hand, the SD dimensions were comparable. Variability coefficient of hearing thresholds was calculated via the standard equation: $V\% = 100SD : \bar{x}$. By the data of both ears, at 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies the variability coefficient amounted to 22.7%, 13.8%, and 13.1%, respectively. It was proved thus that interindividual dispersion of hearing thresholds is wider at 0.5-, than at 1- and 2-kHz frequencies, at latter two being generally similar.

Along with the eminent hearing disorders, vision dysfunctions were also observed in some CMV-bearing children. Psychological investigations revealed furthermore retards in mental processes and delays in general psychological evolution.

The control group comprised randomly selected 30 healthy children (15 girls and 15 boys) of 3-6 years old also but without any hearing complains both at present and in past. According to the thorough inquiry and direct survey, none child of the control sample suffered from any hearing-speech deficiency. Automatic hearing screening test was completed in all control individuals by the *pass* indication on the screen of the device. The normal hearing function was confirmed thus objectively in all of them.

In children of both test and control groups the CMV-specific IgG antibodies were determined in blood through the Ezyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) method. The IgG CMV antibodies with high titer indices were found in 14 out of 15 children with sensorineural hearing losses (93.3%) and in 14 out of 30 with normal hearing (46.7%). The stable content of the active IgG antibodies in the blood substantiated in CMV-bearing children of the test group just the CMV origin of existing health disorders, in general, of sensorineural hearing losses, in particular.

The test vs. control group difference in IgG CMV antibody incident rates (46.6%) was confirmed to be statistically significant at high confidence level ($p = 0.007$, Fisher test).

According to the results of the present studies, the CMV bearing happens thus twice as much in congenitally sensorineural hearing-loss children than in normally-hearing ones. Just CMV has to consider therefore as the primary reason of the inborn hearing losses in individuals of the CMV species investigated.

Early assessment of CMV attendance and instantaneous estimation of hearing function seem essential for an in-time start of CMV-specific treatment and of adequate audio-habilitation procedures while the prompt involvements of medical, recovery, and habilitation services offer an optimistic opportunity for the positive outcomes of CMV-related disorders, in general, of sensorineural hearing losses, in particular.

REFERENCES

1. Barbi M., Binda S., Caroppo S. et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003, 22(1), 39-42.
2. Barbi M., Binda S., Caroppo S. et al. *J. Clin. Virol.*, 2006, 35(2), 206-209.
3. Boppana S.B., Fowler K.B., Pass D.F. et al. *J. Pediatr.*, 2005, 146, 817-823.
4. Boppana S.B., Rivera L.B., Fowler K.B. et al. *New Engl. J. Med.*, 2001, 344(18), 1366-1371.
5. Bradford R.D., Cloud G., Lakeman A.D. et al. *J. Infect. Dis.*, 2005, 191(2), 227-233.
6. Coll O., Benoist G., Ville Y. et al. *J. Perinat. Med.*, 2009, 37(5), 433-445.
7. Dollard S.D., Grosse S.C., Ross D.S. *Rev. Med. Virol.*, 2007, 17(5), 355-363.
8. Grosse S.D., Ross D.S., Dollard S.C. *Cong. J. Clin. Virol.*, 2008, 41(2), 57-62.
9. Kenneson A., Cannon M.J. *Rev. Med. Virol.*, 2007, 17(4), 253-276.
10. Milewska-Bobula B., Lipka B. *Pitzgel. Epidemiol.*, 2009, 63(1), 79-83.
11. Mocarski E.S., Courcelle C.T. In (eds. Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. et al.), *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2629-2673.
12. Nance W.E., Lim B.G., Dodson K.M. *J. Clin. Virol.*, 2006, 35(2), 221-225.
13. Pass R.F. In (eds. Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. et al.), *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2675-2705.
14. Sokol J., Hyde M. *Pediatr. Rev.*, 2002, 23(5), 155-162.

თანდაყოლილი ციტომეგალოვირუსული ინფექცია, როგორც სენსორნევრალური ტიპის სმენის დაქვეითების მიზეზი ბავშვებში

თონა დევდარიანი¹, მისეილ თუშიშვილი², ზურაბ ქვეანიშვილი²

¹ სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პერინატალური ცენტრის ნეონატალური დეპარტამენტი; ² აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

მიმე და უმძიმესი ხარისხის სენსორნევრალური ტიპის სმენადაქვეითებულ 3-6 წლის ასაკის ბავშვებში ციტომეგალოვირუსის (ცმმ) მატარებლობა იქნა შესწავლილი. სმენის დაქვეითება აუდიო-სკრინინგის პროცედურით დასტურდებოდა, სკრინინგის უარყოფითი შეფასების შემდეგ კი სმენაჩლუნგობის მანვენებლები ტვინის დეროს სმენის პასუხთა რეგისტრაციის მეთოდით განისაზღვრებოდა. საკონტროლო ჯგუფი

შემთხვევითობის პრინციპით შერჩეულმა სკრინინგის ტესტით დამოწმებული ნორმალური სმენის იმავე ასაკის ბავშვებმა შეადგინეს. ცმზ-ის მატარებლობის დადგენის მიზნით, გამოკვლეულთა ორივე ჯგუფში Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay-ის (ELISA) მეთოდით სისხლში განისაზღვრებოდა ცმზ-სპეციფიკური IgG ანტისხეულების არსებობა. IgG ანტისხეულები ტესტური ჯგუფის 15 ბავშვიდან 14-ში და საკონტროლო ჯგუფის 30 ბავშვიდან 14-ში, ანუ შესაბამისად 93.3%-ში და 46.7%-ში აღინიშნა. ჯგუფთაშორისი განსხვავება (46.6%) მაღალი ალბათობით სტატისტიკურად სარწმუნო იყო. ამგვარად, გაირკვა, რომ IgG ანტისხეულებით გამოვლენილი ცმზ-ის მატარებლობა ორჯერ უფრო ხშირია სმენადაქვეითებულ, ვიდრე ნორმალური სმენის ბავშვებში. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, სწორედ ცმზ იქნა მიჩნეული სმენაჩლუნგობის უწინარეს მიზეზად ტესტური ჯგუფის ბავშვებში. კეთდება დასკვნა, რომ ცმზ-ის მატარებლობის დროული დადგენა და სმენის დაქვეითების დროულივე გამოვლენა სათანადო სამკურნალო, საპრევენციო, საპაბილიტაციო ღონისძიებათა დაუხანებელი დაწყების და დროულობის გამო მოხმობილთა დადებითი შედეგების ოპტიმალურ შანსებს იძლევა.

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ДЕТЕЙ

Теона Девдариანი¹, Михаил Тушишвили², Зураб Кеванишвили²

¹ Департамент неонатологии перинатального центра Тбилисского государственного медицинского университета; ² Национальный центр аудиологии; Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Носительство цитомегаловируса (ЦМВ) исследовано в группе детей 3-6 лет, страдающих тугоухостью сенсоневрального типа тяжелой или тяжелеей степени. Снижение слуха вначале удостоверялось процедурой аудио-скрининга, а затем отрицательной оценкой скринингового теста, остаточный слух детализовался по записям усредненных стволомозговых слуховых ответов. Контрольную группу составили отобранные по принципу случайного подбора дети соответствующей возрастной полосы с нормальной слуховой функцией, подтвержденной скрининговым тестом. Для выявления ЦМВ-носительства ЦМВ-специфические IgG-антитела определялись в крови иммуноферментным методом Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA). Наличие IgG-антител выявлено у 14 из 15 детей с сенсоневральной тугоухостью и у 14 из 30 с нормальным слухом, соответственно 93.3% и 46.7% случаев. Достоверность межгруппового различия в содержании IgG-антител (46.6%) подтвердилась высокой степенью статистической достоверности. Таким образом, результаты исследований показали, что ЦМВ-носительство, проявляемое высоким показателем наличия IgG-антител, в два раза чаще имеет место при сенсоневральной тугоухости, чем при нормальном слухе. Соответственно, именно ЦМВ инфекция посчитана причиной сенсоневральной потери слуха в тестовой группе детей. Раннее выявление ЦМВ-носительства и раннее же документирование сопутствующей тугоухости представляется важным фактором раннего начала соответствующих превентивных, лечебных и реабилитационных процедур, незамедлительность же специфических подходов повышает шансы их оптимальных исходов.

იმობილიზაციით გამოწვეული სტრესის გავლენა ცხოველთა აბრეშის ქცევასა და მის ნეიროქიმიურ კორელატივზე

*გიორგი იორდანიშვილი¹, მარინე ნიკოლაიშვილი¹, მანანა ფრუიძე²,
 ნინო ხეიტი², მათა ჯონსონი³, ირინე კვაჭაძე²*

¹ ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ² თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ ბათუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ვირთაგვების 70%-ში იმობილიზაცია მათში აგრესიულ ქცევას იწვევს. იმობილიზაციიდან 12 დღის შემდეგ ცხოველები კარგავენ აგრესიულობას. აღსანიშნავია, რომ 7 გრეთ (გრ) დასხივება იმობილიზებულ ვირთაგვებში აგრესიულობის დაკარგვას 2 დღეში იწვევს.

შეიმჩნევა განსხვავება კონტროლსა და იმობილიზებულ ვირთაგვებს შორის პასიური განრიდების რეაქციის შემუშავებისა და შენახვის თვალსაზრისით. აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავება იმობილიზებულ ცხოველებში საკონტროლოსთან შედარებით გაძნელებულია და კრიტერიუმის მისაღწევად საჭიროა შეუღლებათა უფრო მეტი რიცხვი.

იმობილიზებულ ცხოველთა 7 გრ დასხივება შიშის ემოციურ რეაქცია-შემონახულ ცხოველთა რიცხვს ამცირებს. გამომუშავებული აქტიური განრიდების რეაქციის მოშლა კი რადიაციული სინდრომით უნდა იყოს განპირობებული.

იმობილიზებული ცხოველების თავის ტვინის სტრუქტურებში შეიმჩნევა ნორადრენალინის სეროტონინთან ფარდობის გაზრდა ნუშისებრ კომპლექსში, ჰიპოკამპში, ყნოსვის ბოლქვებსა და ჰიპოთალამუსში. იმობილიზებული ცხოველების დასხივება 7 გრ ამ შეფარდების შემცირებას იწვევს. ფარდობა უახლოვდება საკონტროლო ცხოველების თავის ტვინის სტრუქტურებში ნორადრენალინის სეროტონინთან ფარდობას. ამინების ასეთი ფარდობის დროს კი ცხოველები აღარ ავლენენ აგრესიულ ქცევას.

საკვანძო სიტყვები: ვირთაგვა, იმობილიზაცია, ბიოგენური ამინები, ამინომჟავები, ქცევა

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ცხოველთა ქცევის ცვლილება შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა ფაქტორების ზემოქმედებით, როგო-

რებიცაა ხანგრძლივი იზოლაცია, რადიაცია, მაგნიტური ველი, ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები და ა.შ. [1, 3, 6-8]. ცნობილია აგრეთვე, რომ რიგი სტრეს-ფაქტორი ავლენს ან თრგუნავს ცხოველის აგრესიულ ქცევასაც. ასე, მაგალითად, ცხოველის 5-საათიანი იმობილიზაციით გამოწვეული სტრესი იწვევდა არააგრესიულ ვირთაგვებში აგრესიული ქცევის გამოვლენას და ძვრებს პერიფერიული სისხლის შემადგენლობაში, რაც პერიფერიული სისხლის ერთროციტების საერთო რაოდენობისა და ჰემატოკრიტის მკვეთრ მატებაში გამოიხატებოდა [10, 12]. შეინიშნებოდა აგრეთვე ნელტაღლოვანი და პარადოქსული ძილის დადგომის ფარული პერიოდის გაზრდა, ძილ-ღვიძილის ციკლში სიფხიზლის მატება და ძილის შემცირება. ყოველივე აღნიშნულიდან გამომდინარე, საინტერესო იყო დამატებით შეგვესწავლა, თუ რადიაციასთან ერთად რა გავლენას მოახდენდა იმობილიზაცია ცხოველთა აგრესიულობაზე, „ღია ველში“ მესხიერების განსხვავებულ ფორმებსა და მათ ნეიროქიმიურ კორელატებზე.

სტრესი გლობალურ დონეზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე, რაც იწვევს ფსიქოსომატურ აშლილობას და პათოლოგიურ მდგომარეობას, როგორცაა კორონარული არტერიის დაავადებები, კიბო და შაქრიანი დიაბეტი [1, 3], რასაც თან ახლავს სხეულის წონის დაკლება, ნეიროენდოკრინული დაზიანებები. ხშირი სტრესის საპასუხოდ ადგილი აქვს სიმპათიკური ნერვული სისტემის, ასევე ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური ღერძის დაზიანებას, ასევე ბიოგენური ამინების: სეროტონინის, დოფამინის, ნორადრენალინის და აგზნებაში და შეკავებაში მონაწილე ამინომჟავების რაოდენობრივ ცვლილებებს. მწვავე სტრესი იწვევს მესხიერების გაუარესებას, შფოთვას და დეპრესიულ მდგომარეობას [4]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ექსპერიმენტულ ცხოველებს, რომლებიც ექვემდებარებიან სტრესულ მდგომარეობას, ეცვლებოდათ უჯრედული და ჰორმონალური იმუნიტეტი [5]. ნაწლავის მიკრობიოლოგიური ფლორა [9], ასევე, სტრესი იწვევს სიმპათიკურ სტიმულაციას და აძლიერებს მეტაბოლურ მახვენებელს, რამაც შეიძლება ზედმეტი თავისუფალი რადიკალები წარმოქმნას და ლიპიდების, ცილების და ნუკლეინის მჟავების ჟანგვითი დეზამინირება გამოიწვიოს [10, 13, 17].

კვლევის მეთოდები

ექსპერიმენტები ტარდებოდა ვივარიუმში მოთავსებულ უჯიშო თეთრ ვირთაგვებსა და თაგვებზე, საკვები და წყალი მათ მიეწოდებოდათ სტანდარტულ პირობებში (ქერი, სიმინდი, მზესუმზირა, კომბოსტო, სტაფილო, პოლივიტამინებიდან – უნდევითი). ექსპერიმენტები იწყებოდა დღის პირველ ნახევარში [4, 6, 10].

აგრესიულ ქცევასთან ერთად შეისწავლებოდა მესხიერების განსხვავებული ფორმები – პასიური და აქტიური განრიდება ღია ველში, ხოლო თავის ტვინის სტრუქტურებში ისაზღვრებოდა ბიოგენური ამინებისა და

თავისუფალ ამინომჟავათა რაოდენობრივი განაწილების ცვლილებები [5, 12, 16].

ცხოველების იმობილიზებისთვის ვიყენებდით წვრილი ცხოველებისთვის განკუთვნილ საექსპერიმენტო მაგიდას. ვირთაგვების კიდურებზე ედებოდა წვრილი თასებისგან დამზადებული ლიგატურა. ეს უკანასკნელი მიბმული იყო მაგიდის სადგამზე, რომელთა დიაგონალური გადაადგილებით შესაძლებელი იყო ცხოველის დაჭიმვა. ასეთ მდგომარეობაში ცხოველს 4 სთ-ის განმავლობაში ვტოვებდით. შემდეგ მას ვათავისუფლებდით და ვათავსებდით გალიაში. იმობილიზაციიდან მე-2 დღეს ვამოწმებდით ვირთაგვას აგრესიულობას თავის მიმართ [2, 3, 15].

შედეგები და მათი განხილვა

4-საათიანი იმობილიზაციიდან მე-2 დღეს ვირთაგვების შემოწმებამ თავის მიმართ აგრესიულობაზე გვიჩვენა, რომ ვირთაგვების 70% მკვლევებად ყალიბდებოდა. თუმცა საყურადღებოა ერთი გარემოება: იმობილიზაციიდან 1 სთ-ის შემდეგ გალიაში ჩასმულ თავგზე ვირთაგვების საორიენტაციო რეაქცია ნაკლებად შეიმჩნეოდა, რადგან ისინი წინა კიდურების კოსმეტიკით ან ხშირი გრუმინგით იყვნენ დაკავებულნი და აგრესიის ნიშნებს (წრიპინი, გამოდევნება) პრაქტიკულად არ ამჟღავნებდნენ. ვირთაგვები აქტიურები ხდებოდნენ მხოლოდ მაშინ, თუ თავი მიუახლოვდებოდა მათ. ასეთ შემთხვევაში ვირთაგვა აკეთებდა ნახტომს, იჭერდა თავს და კლავდა მას კისრის ძალების გადაღრღნით [1]. იმ შემთხვევაში, თუ ვირთაგვას თავი არ მიუახლოვდებოდა ერთსაათიანი ექსპოზიციის დროსაც კი, ვირთაგვა აგრესიულობას არ ავლენდა. ამიტომ, ამ დაკვირვებიდან გამომდინარე, ცხოველების ტესტირება აგრესიულობაზე მოწმდებოდა იმობილიზაციიდან მეორე და მომდევნო დღეებში. არააგრესიული ვირთაგვების 4-საათიანი იმობილიზაციიდან ჯგუფში შემავალი 10 ვირთაგვიდან მეორე დღეს 7 აგრესიული ხდებოდა. იმობილიზაციიდან მე-3 დღეს, აგრესიულ ცხოველთა რიცხვი თანდათანობით მცირდება, მე-4 დღეს ეს რიცხვი 40%-ია, ხოლო მე-6 დღეს 20%-მდე ეცემა. აგრესიულ ქცევაზე მონახულ ცხოველთა რიცხვის შემცირება მომდევნო დღეებში კვლავ გრძელდება და მე-12 დღისთვის ჯგუფში შემავალი ცხოველებიდან არც ერთი არ ავლენდა აგრესიულობას თავგების მიმართ. იმობილიზებით გამოწვეულ აგრესიულ ქცევაზე X-სხივების დოზის 7 გრ-ით გავლენის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ დასხივება იმობილიზაციიდან მე-2 ან მე-3 დღეს ხდება, ე.ი. მაშინ, როდესაც აგრესიული ვირთაგვების რიცხვი მაქსიმალურია. ცხოველების 60% აგრესიულობას 24 სთ-ში კარგავს, ხოლო აგრესიული ქცევა ყველა ცხოველში სრულიად ისპობა ორი დღის შემდეგ და აღარ აღდგება სიცოცხლის ბოლომდე, რომელიც 20 ან 30 დღეს არ აღემატება.

ჩვენს წინა გამოკვლევებში ნახვენები იყო, რომ ინტაქტურ ცხოველებს ესმანის კამერაში ერთჯერადად 30 (მე) ელექტრული დენით ზემოქმედების

შედგად უვითარდებოდათ შიშის რეაქცია, რომელიც შემონახებოდათ სამი თვის განმავლობაში. 4-საათიანი იმობილიზაციის შემდეგ გამომუშავებული შიშის ემოციური რეაქციის შემონახვის ხანგრძლივობა ჩვენს ექსპერიმენტში არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ინტაქტური ცხოველებისგან [19] მაშინ, როდესაც იმობილიზაციის შემდეგ ცხოველების ტოტალური დასხივება 7 გრ შიშის ემოციური რეაქციის გამომუშავებას და შემდეგ მის შემონახვაზე მკვეთრ გავლენას ახდენდა. ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ იმობილიზებული 8 ცხოველის დასხივებიდან მე-2 დღეს ორ ვირთაგვას დაკარგული ჰქონდა ინსტიქტური ქცევა სიბნელისკენ სწრაფვისა ესმანის კამერაში. ამიტომ შიშის ემოციური რეაქციის გამომუშავება ამ ცხოველებზე ვერ მოხერხდა. დანარჩენი ცხოველების შიშის ემოციური რეაქციის შემონახვაში კი შეიმჩნეოდა დარღვევები. დასხივებიდან მე-3 დღეს შიშის რეაქცია-შემონახულ ცხოველთა რიცხვი 40%-მდე შემცირდა, ხოლო დაკვირვების მე-6 დღეს იგი მხოლოდ 20%-ს შეადგენდა, რომელიც სავსებით გაქრა მე-12 დღეს.

არააგრესიულ ვირთაგვებში აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამომუშავების შესწავლისას ჩვენს წინა გამოკვლევებში [1] ნაჩვენები იყო, რომ ქცევის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭიროა 200-240 პირობითი (სინათლე) და უპირობო (მტკივნეული) გამღიზიანებლის შეუღლება. იმობილიზებულ ცხოველებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამომუშავებისას გარკვეულ სიძნელეებს ვაწყდებით. საწყის ეტაპზე საექსპერიმენტო ვირთაგვები უმნიშვნელოდ ჩამორჩებოდნენ საკონტროლო ცხოველებს. სინათლით გამოწვეული პირობითრეფლექსური ნახტომები მათ ოდნავ მოგვიანებით გაუჩნდათ, მუშაობის მე-6 დღიდან ჩამორჩენამ იმატა. თუ საკონტროლო ცხოველებს ექსპერიმენტის მე-7 და მე-8 დღეს პირობითრეფლექსური რეაქციების დადებითი მაჩვენებელი გამოყენებული პირობითი სიგნალების საერთო რიცხვის 70-80% შეადგენდა, იმობილიზებულ ცხოველთათვის ეს მაჩვენებელი 20%-ით ნაკლები იყო. რამდენიმე დღის შემდეგ საკონტროლო ცხოველებმა აუცილებელ კრიტერიუმს მიაღწიეს. პირობით სიგნალზე სწორი პასუხების რაოდენობა ბოლო 3 დღის განმავლობაში მათთვის 90-100%-ს შეადგენდა, ხოლო ექსპერიმენტული ცხოველებისთვის ეს მაჩვენებელი 70-80% იყო. საჭირო გახდა 4 დღის (80 შეუღლება) დამატებითი მუშაობა, რათა მიღწეული ყოფილიყო კრიტერიუმის საჭირო დონე.

იმობილიზებული ცხოველების ტოტალურმა დასხივებამ 7 გრ და მათზე აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ პირობით სიგნალზე ჩვენეული კრიტერიუმის მიღწევის შემდეგ დადებით რეაქციათა რიცხვი იკლებდა, რომელიც პროგრესულად ვითარდება. ექსპერიმენტის მე-15-17 დღეებში პირობით გამღიზიანებელზე დადებით რეაქციათა რიცხვი 10% აღწევდა ნაცვლად 90%-ისა, ხოლო მე-18 დღეს იგი მხოლოდ 5% იყო. ყურადსაღებია ფაქტი იმის თაობაზე, რომ ამ ცხოველებს უპირობო გამღიზიანებელზე რეაქცია შემორჩენილი ჰქონდა, სავა-

რაუდოა, რომ აქტიური განრიდების რეაქციის მოშლა რადიაციული სინდრომის განვითარებითაა განპირობებული, რაც დასტურდება ჩვენი მონაცემებით, 7 გრ დასხივებული ცხოველის სიცოცხლის ხანგრძლივობა არ აღემატებოდა 21 დღეს.

იმობილიზებული და ნორმალური ცხოველების ქცევის შესწავლამ „ღია ველში“ გვიჩვენა, რომ მათ შორის განსხვავება მოძრაობით რეაქტიულობაში ვლინდება. განსხვავებულია ცენტრალური წრიდან გამოსვლის ლატენტიური პერიოდი, რომელიც უფრო დიდ საკონტროლო ვირთაგვებს აღმოაჩნდათ (2.9 ნაცვლად 5.2-ისა) რაც 44,2% შეადგენს. საკონტროლო ცხოველებს ტრანსლოკაციის ციკლთა რიცხვიც უფრო მაღალი აქვთ იმობილიზებულ ვირთაგვებთან შედარებით (13.2 ნაცვლად 10.0-ისა) (ცხრილი 1, დიაგრამა 1).

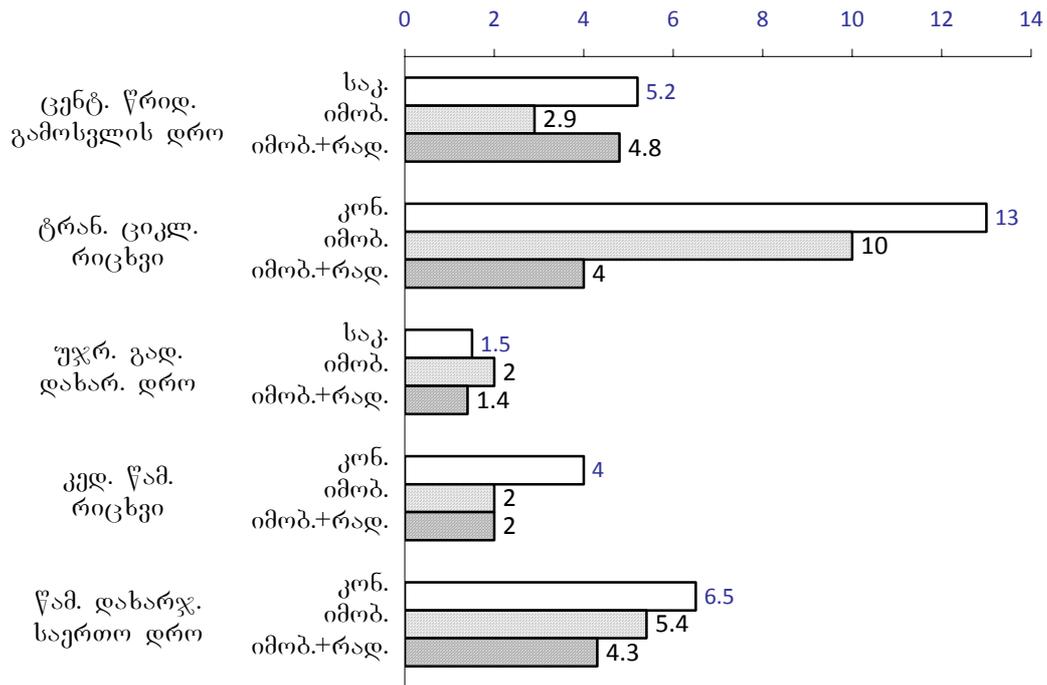
ცხრილი 1

**რადიაციის გავლენა ვირთაგვების ქცევაზე ღია ველში
(ტრანსლოკაცია და კედელთან წამოდგომათა რიცხვი)**

ვირთაგვები	საკონტროლო	იმობილიზაცია	იმობილიზაცია (7 გრ)
ცენტრ. წრიდან გამოსვ. დრო	5.2 ± 0.8	2.9 ± 0.6 -44.2%	4.8 ± 0.2 +65.5%
ტრანსლოკ. ციკლთა რიცხვი	13.0 ± 2.0	10.0 ± 1.2 -23.0%	4.0 ± 0.5 -60.0%
ტრანსლოკაციაზე დახარჯული დრო	55.5 ± 8.0	90.4 ± 1.0 -63.0%	46.3 ± 2.1 -48.0%
უჯრის გადაკვეთაზე დახარჯ. საშ. დრო	1.5 ± 0.1	2.0 ± 0.1 +33.3%	1.4 ± 0.1 -30.0%
კედელთან წამოდგომათა რიცხვი	4.0 ± 1.0	2.0 ± 0.5 -50%	2.0 ± 0.2
წამოდგომაზე დახარჯული საშუალო დრო	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.3 +88.8%	1.4 ± 0.1 -17.4%

განსხვავება შეიმჩნევა ტრანსლოკაციაზე დახარჯული დროის პროცენტშიც, რომელიც ექსპერიმენტზე დახარჯული დროიდანაა გათვლილი. ტრანსლოკაციაზე დახარჯული დრო იმობილიზებულ ცხოველებს 63%-ით მეტი აღმოაჩნდათ და ერთი უჯრის გადაკვეთაზე 33.3%-ით მეტ დროს ხარჯავენ, ვიდრე საკონტროლო ცხოველები. აქედან გამომდინარეობს, რომ იმობილიზებული ვირთაგვები საკონტროლოსთან შედარებით უფრო ნელა

მოძრაობენ, რაც დასტურდება უმოძრაობის ციკლთა რაოდენობების, უმოძრაობის ხანგრძლივობის და საერთო დროდან გათვლილი უძრაობის პროცენტის განხილვით. ირკვევა, რომ იმობილიზებულ ცხოველებს ეს მაჩვენებელი უფრო მცირე აქვთ (6.0-12.0 წმ, 42.1-90.6, 24.3-53.0 წმ), ვიდრე საკონტროლო ცხოველებს.



დიაგრამა 1. დასხივებული და დაუსხივებელი იმობილიზებული ცხოველების ქცევა ღია ველში

გარდა ამისა, იმობილიზებული ცხოველები ღია ველში საკონტროლო ცხოველებისგან საორიენტაციო კვლევითი აქტიობითაც განსხვავდებიან [1, 18]. კედელთან ვერტიკალურ წამოდგომათა რიცხვი ნორმალურ ვირთაგვებს 2-ჯერ მეტი აქვთ, ვიდრე იმობილიზებულებს და ერთი ციკლის შესრულებაზე თითქმის ორჯერ ნაკლებ დროს ხარჯავენ. ღია ველში იმობილიზებული და საკონტროლო ვირთაგვების სტერეოტიპური აქტიობის შესწავლისას გაირკვა, რომ მიუხედავად გრუმინგთა ციკლების ტოლი რაოდენობისა, იმობილიზებული ცხოველები ერთი ციკლის შესასრულებლად საჭიროებენ 7.9 წამს, მაშინ როდესაც საკონტროლო ცხოველებს ესაჭიროებათ 0.45 წმ. იმობილიზებული ცხოველების გრუმინგზე დახარჯული დრო 12-ჯერ აღემატება საკონტროლი ცხოველების მიერ დახარჯულ დროს. ექსპერიმენტებით გაირკვა, რომ იმობილიზებული ცხოველები ნაკლები ემოციურობით ხასიათდებიან, განსხვავება 43.4%-ს აღწევს.

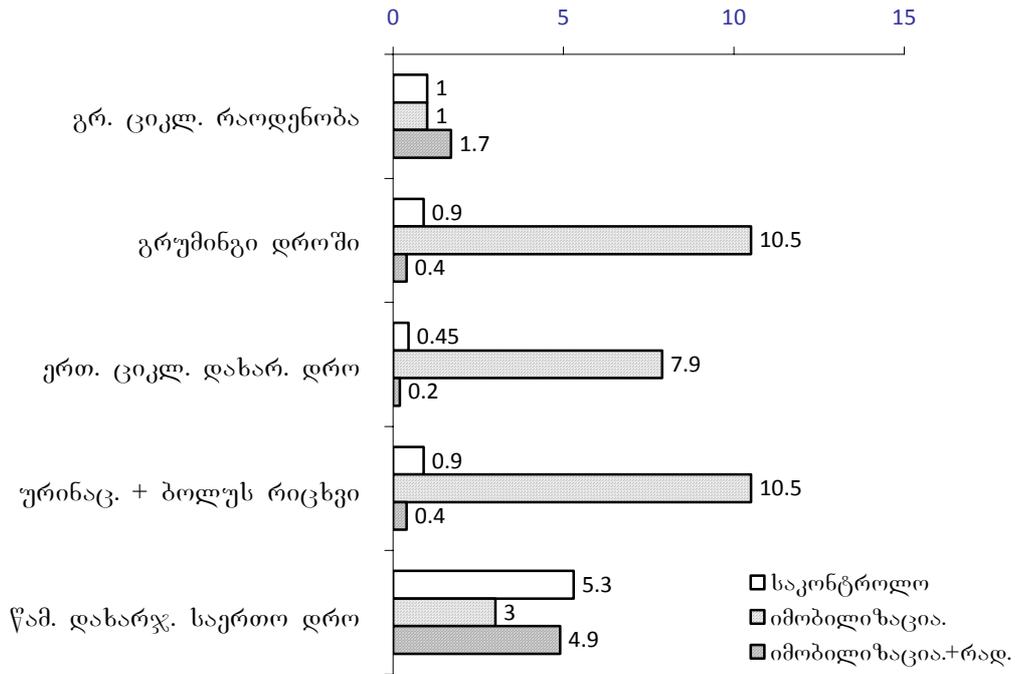
რადიაციის გავლენა ვირთაგეების ქცევაზე ღია ველში

ვირთაგეები	საკონტროლო ჯგუფი	იმობილიზაცია	იმობილიზაცია (7 გრ)
უძრავობა			
უმოდრაოთა ციკლთა რაოდენობა	12,8 ± 2.0	6.0 ± 0.1 -50%	10.0 ± 1.0 +66.6%
ერთ ციკლზე დახარჯული საშუალო დრო	7.9 ± 2.5	12.0 ± 2.6 +60.2%	9.0 ± 1.5 -28.0%
უმოდრაობა დროში	90.6 ± 7.5	42.1 ± 8.6 -53.3	70.0 ± 7.2 +47.5%
უმოდრაობის % საერთო დროიდან	53.0 ± 4.2	24.3 ± 4.7	35.8 ± 4.0 +47.3%
გრუმინგი			
გრუმინგის ციკლთა რაოდენობა	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.7 ± 0.04 +70.0%
გრუმინგი დროში	0.9 ± 0.3	10.5 ± 4.1	0.4 ± 0.3
ერთ ციკლზე დახარჯული დრო	0.45 ± 0.1	7.9 ± 3,7	0.2 ± 0.1 -97.4
ურინ-+ბოლუსების რიცხვი	5.3 ± 0.26	3.0 ± 0.15 43.4%	4.9 ± 0.2 +63.3%

როგორც ჩვენმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, იმობილიზებული ცხოველების 7 გრეით დასხივება ღია ველში იწვევს ცხოველთა ქცევის ცვლილებას. იმობილიზებულ ცხოველებთან შედარებით იზრდება ცენტრალური წრიდან გამოსვლის დრო – ნაცვლად 2.9-ისა 4.8-მდე, რაც 65.5% ტოლია. მიუხედავად იმისა, რომ გადაკვეთილ უჯრედთა რიცხვი არ იცვლება, X-სხივები 60%-ით ამცირებს ტრანსლოკაციის ციკლთა რაოდენობას. 48%-ით მცირდება ტრანსლოკაციაზე დახარჯული დრო, 30%-ით – ერთი უჯრედის გადაკვეთაზე დახარჯული დრო.

იმობილიზებული ცხოველები დასხივების შემდეგ კარგავენ აგრესიულობას, რაც მათ ემოციურობაშიც შეიმჩნევა და დასტურდება ფეკალური ბოლუსების რაოდენობის გაზრდით [2]. ამ ძვრებთან ერთად ნათლად

ისახება სტერეოტიპული ქცევის – გრუმინგის ცვლილებები. მცირდება გრუმინგის ერთი ციკლისთვის საჭირო დრო და გრუმინგზე დახარჯული დროის პროცენტული მაჩვენებელი. ეს ორივე მაჩვენებელი სტატისტიკურად უტყუარად მცირდება.



დიაგრამა 2. დასხივებული და დაუსხივებელი იმობილიზებული ცხოველების ქცევა ღია ველში (საკონტროლო, იმობილიზებული და იმობილიზაცია + რადიაცია ჯგუფები)

ბიოგენურ ამინებს და მედიატორულ ამინომჟავებს კი, როგორც ცნობილია, გარკვეული როლი ენიჭება აგრესიული ქცევის გამოვლენაში. ჩვენს წინა გამოკვლევებში ნაჩვენებია იყო, რომ შესაძლებელია ბიოგენური ამინებისა და მედიატორული ამინომჟავათა ცვლაში ჩარევით ბუნებით არააგრესიული ვირთაგვები შეიძლება აგრესიულები გახდნენ და, პირიქით, აგრესიული – არააგრესიულები. ამავე დროს ნაჩვენებია იყო, რომ აგრესიის გამოვლენაში გადამწყვეტი როლი განეკუთვნება არა რომელიმე ცალკეული ამინის რაოდენობრივ ძვრებს, არამედ ამინთა შორის შეფარდების სიდიდის ცვლილებას [19]. გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომლის თანახმად აგრესიული ქცევა გამოიწვევა ტვინის გარკვეულ უბანში ამგზნები ამინომჟავების (ასპარტატისა და გლუტამატის) ფარდობის გაზრდით შემაკავებელ ამინომჟავებთან (ასპარაგინთან და გლუტამატთან, გაბა გლიცინთან). ამ მოსაზრების შესამოწმებლად საინტერესო იყო გაგვეჩვენებინა, იმობილიზაციით გამოწვეული აგრესიული ქცევა ექვემდებარება თუ არა ამ კანონზომიერებას. ნეიროქიმიურ ანალიზს ვატარებდით საკონ-

ტროლო, იმობილიზებულ და იმობილიზაციის შემდეგ 7 გრ ტოტალურად დასხივებულ ვირთაგვებზე. მიღებული შედეგები მოცემულია ცხრილში 3, სადაც მოცემულია იმობილიზაციის გავლენით თავის ტვინის სტრუქტურებში ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავების ფარდობა ასპარაგინთან და გლუტამინთან და ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავების ფარდობა გაბასთან და გლიცინთან. ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ პირველი ცვლილებები იმობილიზებიდან 24 სთ-ის შემდეგ აისახება. ყნოსვის ბოლქვებში მაგრამ არა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს 27%-ით ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას ფარდობა, გაბა და გლიცინთან და სტატისტიკურად სარწმუნოდ 54%-ით მცირდება ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას ფარდობა გაბა და გლიცინთან იმობილიზაცია+რადიაციით დასხივებულ ვირთაგვებში.

ცხრილი 3

იმობილიზაციისა და X-სხივების (7 გრეი) გავლენა თავის ტვინის სტრუქტურებში ამგზნებ და შემაკავებელ ამინომჟავათა რაოდენობრივ თანაფარდობაზე

ვირთაგვები	ყნოსვის ბოლქვები		ნუშისებრი კომპლექსი		ჰიპოკამპი		ჰიპოთალამუსი	
	1	2	1	2	1	2	1	2
საკონტროლო ჯგუფი	2.03± 0.06	3.06± 0.07	2.39± 0.06	3.82± 0.06	2.11± 0.04	3.22± 0.07	2.14± 0.04	1.53± 0.03
იმობილიზებ. ცხოველები	2.93± 0.06	4.94± 0.08	3.32± 0.07	2.97± 0.05	1.04± 0.02	2.12± 0.04	2.60± 0.06	1.93± 0.05
იმობილიზ. +რადიაცია	1.59± 0.05	3.55± 0.07	1.91± 0.05	1.39± 0.04	1.44± 0.04	3.53± 0.06	1.85± 0.05	1.80± 0.05
ცვლილებები, % საკონტროლო. იმობილიზ. (1-2)	+27	+61*	+38*	-77*	-51*	-65.0	+22.5	+26
ცვლილებები, % იმობილიზ. +რადიაცია (2-3)	-54.0*	-72*	-52*	-47*	-38.5*	+67.4*	-71*	-93*

შენიშვნა: 1. ასპარტატისა და გლუტამატის ფარდობა /ასპარაგინისა და გლუტამინის რაოდენობასთან; 2. ასპარტატისა და გლუტამატის ფარდობა/ გაბასა და გლიცინთან

იმობილიზებული ცხოველების დასხივება 7 გრეით თავის ტვინის სტრუქტურებში ამინომჟავათა განაწილების თანაფარდობათა ცვლილებებში,

იმობილიზებულ ცხოველებთან შედარებით, საპირისპირო შედეგს იწვევს ყნოსვის ბოლქვებში, ნუშისებრ კომპლექსში და, განსაკუთრებით, ჰიპოკამპში. თუ ჰიპოკამპში იმობილიზაცია ასპარტატ+გლუტამატის ფარდობას ასპარაგინ+გლუტამინთან და გაბა+გლიცინთან სტატისტიკურად სარწმუნოდ ამცირებდა, იმობილიზებულ ცხოველებზე X-სხივების მოქმედება ამ ფარდობას ზრდიდა 67.4%-ით. ტვინის სხვა სტრუქტურებშიც ეს კანონზომიერება შეინიშნებოდა, თუმცა ისინი სტატისტიკურად სათუონი არიან.

ნუშისებრ კომპლექსში სტატისტიკურად უტყუარად იზრდება +38%-ით, გლუტამინისა და ასპარაგინის მჟავას ფარდობა იმობიზირებულ ვირთაგვებში, გლუტამინთან და ასპარაგინთან და უტყუარად მცირდება -52% გლუტამინისა და ასპარაგინის მჟავების ფარდობა გლიცინისა და გაბასთან იმობილიზებულ და დასხივებულ ვირთაგვებში. ჰიპოკამპში კი მცირდება ორივე შემთხვევაში ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას ფარდობა გაბას და გლიცინთან, როგორც იმობილიზებულ ვირთაგვებში ისე იმობილიზებულ დასხივებულ ვირთაგვებში. ხოლო მატულობს ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას ფარდობა გლიცინთან და გაბასთან 7 გრ დასხივებულ იმობილიზებულ ვირთაგვებში 67,4% და მცირდება იმობილიზებულ ვირთაგვებში გლუტამინისა და ასპარაგინის მჟავას ფარდობა ასპარაგინთან და გლუტამინთან. რაც შეეხება ჰიპოთალამუსს, აქ სტატისტიკურად უტყუარად მცირდება 71% ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას ფარდობა ასპარაგინთან და გაბასთან დასხივებულ იმობილიზირებულ ვირთაგვებში. როგორც ადრეულ გამოკვლევებში იყო მითითებული [1, 2], ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავები და გლიცინი ნეირომედიატორებია. დიკარბონის მჟავები აგზნების პროცესებში მონაწილეობს, ხოლო გაბა და გლიცინი, გლუტამინი და ასპარაგინი კი – შეკავების პროცესებში. ამავე დროს გადამწვევტი მნიშვნელობა აქვს ცნს-ის ნორმალური ფუნქციისთვის ამგზნებ და შემაკავებელ ამინომჟავათა შორის თანაფარდობის სიდიდეს ამ მოსაზრების გათვალისწინებით.

იმობილიზებული ცხოველების დასხივება 7 გრით, თავის ტვინის სტრუქტურებში ამინომჟავათა განაწილების თანაფარდობათა ცვლილებებში, იმობილიზებულ ცხოველებთან შედარებით, საპირისპირო შედეგს იწვევს ყნოსვის ბოლქვებში, ნუშისებრ კომპლექსში და, განსაკუთრებით, ჰიპოკამპში. თუ ჰიპოკამპში იმობილიზაცია ასპარტატ+გლუტამატის ფარდობას ასპარაგინ+გლუტამინთან და გაბა+გლიცინთან სტატისტიკურად სარწმუნოდ ამცირებდა, იმობილიზებულ ცხოველებზე x-სხივების მოქმედება ამ ფარდობას ზრდიდა 67.4%-ით. ტვინის სხვა სტრუქტურებშიც ეს კანონზომიერება შეინიშნებოდა, თუმცა ისინი სტატისტიკურად სათუონი არიან.

ამრიგად, ჩატარებულმა ნეიროქიმიურმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ იმობილიზაცია ცხოველის თავის ტვინის სტრუქტურებში იწვევს ამინოდიკარბონის მჟავების მატებას და მათი ამიდების ასპარაგინისა და გლუ-

ტამინის თანადროულ შემცირებას. მედიატორულ ამინომჟავათა ასეთი ცვლილება განაპირობებს აგზნების პროცესში მონაწილე ამინომჟავების (ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავების) ფარდობის გაზრდას შეკავების პროცესში მონაწილე ამინომჟავებთან (გაბა და გლიცინთან) აღნიშნული ძვრები მიუთითებს ცნს-ში განვითარებულ აგზნების პროცესებზე. ეს ნეიროქიმიური ძვრები იმობილიზაციიდან მე-2-3 დღეს განიცდის ცვლილებებს, რაც მკაფიოდ ვლინდება ყნოსვის ბოლქვებში. ნუშისებრ კომპლექსა და ჰიპოთალამუსში შეიმჩნევა ამინომჟავათა და ბიოგენურ ამინთა კონცენტრაციისა და თანაფარდობის ოპტიმალური დიაპაზონი, რომლის ფარგლებში ვირთაგვები ავლენენ აგრესიულ ქცევას და ხდებიან „მკვლელები“.

დასკვნები

1. ვირთაგვების ოთხსაათიანი იმობილიზაცია ცხოველების 70%-ის აგრესიულების დაკარგვას იწვევს. აგრესიული ქცევა ცხოველებში აღარ აღინიშნება იმობილიზაციიდან მე-12 დღეს.
2. იმობილიზებული აგრესიული ცხოველების დასხივება 7 გრ-ით აგრესიულობას ხსნის მე-2 დღეს.
3. პასიური განრიდების რეაქციის გამომჟღავნებასა და შემონახვის ხანგრძლივობაში საკონტროლო და იმობილიზებულ ცხოველებს შორის განსხვავება არ შეინიშნება.
4. აქტიური განრიდების რეაქციის გამომჟღავნება იმობილიზებულ ცხოველებში საკონტროლოსთან შედარებით გაძნელებულია და კრიტიკიუმის მისაღწევად საჭიროა შეუდლებათა უფრო მეტი რიცხვი.
5. იმობილიზებულ ცხოველთა დასხივება 7 გრ-ით შიშის ემოციურ რეაქცია-შემონახულ ცხოველთა რიცხვს ამცირებს. გამომჟღავნებული აქტიური განრიდების რეაქციის მოშლა კი რადიაციული სინდრომით უნდა იყოს განპირობებული.
6. იმობილიზებული ცხოველის ქცევა ღია ველში ნორმალურისგან განსხვავდება ცენტრალური წრიდან გამოსვლის ლატენტური პერიოდით, ტრანსლოკაციაზე დახარჯული დროით, საორიენტაციო კვლევიით აქტიობით კედელთან წამოდგომათა რიცხვის 2-ჯერ შემცირებით და ნაკლები ემოციურობით.
7. იმობილიზებული ცხოველების 7 გრ-ით დასხივება ცვლის მათ ქცევას „ღია ველში“, იზრდება ცენტრალური წრიდან გამოსვლის დრო, ხოლო ტრანსლოკაციაზე და ერთი უჯრის გადაკვეთაზე დახარჯული დრო მცირდება 48.0 და 30.2%-ით. მცირდება აგრეთვე გრუმიზის ერთი ციკ-

ლისთვის საჭირო დრო და გრუმინგზე დახარჯული დროის პროცენტული მაჩვენებელი.

8. ნეიროქიმიურმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ იმობილიზაცია ცხოველის თავის ტვინის სტრუქტურებში იწვევს ამინოდიკარბონის მჟავების მატებას და მათი ამიდეების ასპარაგინისა და გლუტამინის თანადროულ შემცირებას. მედიატორულ ამინომჟავათა ასეთი ცვლილება განაპირობებს აგზნების პროცესში მონაწილე ამინომჟავების (ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავების) ფარდობის გაზრდას შეკავების პროცესში მონაწილე ამინომჟავებთან (გაბა და გლიცინთან), ყნოსვის ბოლქვებსა და ნუშისებრ კომპლექსში.

ლიტერატურა

1. ნიკოლაიშვილი მ., იორდანიშვილი გ., ნადარეიშვილი კ., მელითაური ნ. რადიაციული გამოკვლევები, 2001, 8, 79-92.
2. Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Николаишвили М.И., Мелитаური Н.Н. Известия АН ГССР (серия биолог.), 1995, 21, 1-6, 202-207.
3. Bourke C. H., Neigh G.N. Hormones and Behavior, 2011, 60, 1, 112-120.
4. Can A., Dao D.T., Terrillion C.E., Piantadosi S.C., Bhat S., Gould T.D. Journal of Visualized Experiments, 2011, 58, 2-7.
5. Chiba S. et al. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012, 39, 1, 112-119.
6. Crowley J.J., Blendy J.A., Lucki I. Psychopharmacology, 2005, 183, 2, 257-264.
7. Cryan J.F., Mombereau C. Molecular Psychiatry, 2004, 9, 4, 326-357.
8. Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. Neurosci. Biobehav. Rev., 2005, 29, 4-5, 571-625.
9. Eiland L., Ramroop J., Hill M.N., Manley J., McEwen B.S. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37, 1, 39-47.
10. Gottesman I.L., Gould T.D. The American Journal of Psychiatry, 2003, 160, 4, 636-645.
11. Hurley L.L., Akinfiresoye L., Kalejaiye O., Tizabi Y. Behavioural Brain Research, 2014, 268, 5, 1-7.
12. Jangra A. et al. European Journal of Pharmacology, 2016, 770, 25-32.
13. Joo Y. et al. Neuroscience Letters, 2009, 461, 2, 121-125.
14. Jung S. et al. BMC Neuroscience, 2012, 13, 1.
15. Kim K.S., Han P.L. Journal of Neuroscience Research, 2006, 83, 3, 497-507.
16. Kim G. et al. BMB Reports, 2014, 47, 6.
17. Mayorga A.J., Lucki I. Psychopharmacology, 2001, 155, 1, 110-112.
18. Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Melitauri N., Nadareishvili K. Radiation Studies, 2001, 8, 67-76.
19. Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Jariashvili T., Petriashvili E., Museliani T. Bulletin of the Georgian Academy of Series, 2009, 1-2, 35, 49-53.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ИММОБИЛИЗАЦИЕЙ, НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ И ИХ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ

*Георгий Иорданишвили¹, Марине Николаишвили¹, Манана Пруидзе²,
Нино Хвития², Майя Джонсон³, Ирине Квачадзе²*

¹ Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, Тбилиси; ² Тбилисский государственный медицинский университет, ³ Батумский государственный университет

РЕЗЮМЕ

Иммобилизация крыс приводит к повышению агрессивного поведения крыс на 70%. Через 12-дневной иммобилизации, животные теряют свою агрессивность. Примечательно, что облучение (7 гр) у иммобилизованных крыс приводит к потере агрессии в течение 2 дней. Не наблюдалось разницы между контрольными и иммобилизованными животными по сравнению с пассивной реакцией избегания. Выработка активной реакции избегания у иммобилизованных животных является более трудным, чем в контроле, и для достижения нужного критерия требуется больше сочетаний. Увеличение соотношения норадреналина к серотонину в миндальном комплексе, гиппокампе, обонятельных луковицах и гипоталамусе наблюдается в структурах головного мозга иммобилизованных животных. Облучение (7 гр) иммобилизованных животных вызывает уменьшение агрессивности, соотношения норадреналина к серотонину приближаются к соотношению контрольных крыс, при таком соотношении аминов животные теряют свою агрессивность и становятся неагрессивными.

THE EFFECT OF STRESS CAUSED BY IMMOBILIZATION ON THE AGGRESSIVE BEHAVIOR OF ANIMALS AND THEIR NEUROCHEMICAL CORRELATES

*Georgi Iordanishvili¹, Marine Nikolaishvili¹, Manana Pruidze², Nino Khvitia²,
Maia Jonson³, Irine Kvachadze²*

¹ I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, ² Tbilisi State Medical University, ³ Batumi State University

SUMMARY

Immobilization of rats leads to the increase of their aggressive behavior by 70%. After 12 days of immobilization the animals lose their aggressiveness. It is noteworthy that irradiation (7 Gy) in immobilized rats leads to aggression loss within 2 days. No difference was observed between the control and immobilized animals compared to the passive avoidance reaction. The development of an active avoidance reaction in immobilized animals is more difficult than in the control, and more combinations are required to achieve the desired criterion. An increase in the ratio of norepinephrine to serotonin is observed in the brain structures of immobilized animals, such as the amygdala, hippocampus, olfactory bulbs and hypothalamus. The irradiation (7 Gy) of the

128

immobilized animals causes a decrease in aggressiveness; the ratio of norepinephrine to serotonin approaches the ratio of control rats. At this ratio of amines the animals lose their aggressiveness and become non-aggressive.

ANXIOLYTIC EFFECT OF THE TREATMENT WITH THE LEMON BALM (*MELISSA OFFICINALIS L.*) TINCTURE IN RATS

***Malkhaz Makashvili¹, Tamila Bagashvili^{2, 3}, Giorgi Andronikashvili²,
Tea Gurashvili^{2, 4}, Nino Akhobadze², Ketevan Gogeshvili², Michael Okujava²***

¹ Ilia State University; ² I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine;
³ I. Javakhishvili State University; ⁴ Caucasus University, Tbilisi, Georgia

Syntactic chain of grooming was found to be preserved after the exposition of rats to the bright light in case of preliminary treatment of animals with the tincture of the *Melissa officinalis L.*, while the same stressor destroyed the syntactic chain in rats, not treated with the tincture. The tincture of the *Melissa officinalis L.* is suggested to have an anxiolytic effect in rats, exposed to the stressogenic stimuli.

Key words: herbal tincture, anxiety, grooming

Stress-induced anxiety, as a consequence of the impact of stressogenic environment on living things, remains poorly understood and there is much to be learnt about its effective treatment. Antidepressant and anxiolytic drugs remain the most commonly prescribed treatment for anxiety. However, the current drug therapies for anxiety have many limitations, including the high financial expense, delay in onset, limited efficacy, unwanted side effects such as anticholinergic reactions, nausea, constipation, hypotension, arrhythmias, weight gain and sexual dysfunction [18, 21, 23], as well as drug dependence and the stigma associated with consuming and depending on pharmaceuticals [3, 10]. Further research is necessary to find new anxiolytic drugs with less adverse effects and higher availability for wider community [24]. Study of the treating effects of natural alternatives to prescription drugs is very important with this respect. Herbal alternatives are distinguished with less side effects and lower costs, as compared to drugs, produced by pharmaceutical industry. According to the World Health Organization, about three-quarters of the world population relies upon traditional herbal remedies for the health care [9].

A systematic review of the published literature revealed animal and human clinical trial data suggesting medicines derived from the various plant species (*general Ginkgo, Lavandula, Hypericum, Valeriana, Crataegus, Eschscholzia, Matricaria, Melissa, Passiflora, Scutellaria, Piper, Achillea, Angelica, Alpinia, Celastarus, Chamaecyparis,*

Citrus Cymbopogon, Copaifera, Ducrosia, Foeniculum, Lavendula, Lippia, Spiranthera, Salix, Stachys) to exert anxiolytic effect [5, 6, 16, 25].

The current study is a part of the project targeted to find the herbal medicines which may be effective in the treatment of stress-induced anxiety. This study was aimed at further clarification of the anti-anxiety effect of a plant species *Melissa officinalis* L. Stress-induced grooming in rats was used as an animal model of anxiety. Models of this kind attempt to approximate the natural conditions under which such emotional states are elicited. By employing non-painful aversive stimuli to induce fear and anxiety, ethological tests are thought to minimize possible confounding effects of motivational or perceptual states arising from interference with learning and memory, hunger and thirst or nociceptive mechanisms, and allow for a truly comprehensive “behavioral profiling” of experimental interventions. When compared with conditioned models, ethologically based tests seem better qualified to be analogs of human anxiety [2].

Behavior, expressed in strokes, licks and scratching of entire body is known as grooming. Grooming is an innate behavior which maybe expressed as either self-grooming or allogrooming – care of conspecifics body [12, 14, 15, 17, 28, 31] and is represented across species of vertebrates (mainly mammals and birds), as well as in some species of insects [14]. Grooming plays an important role in the care of body surface and regulation of body temperature [4], as well as in social communication among conspecifics [14, 31]. At the same time, grooming lowers the level of anxiety and helps in adaptation to stressogenic environment [1, 20, 29]. Rodents are distinguished by rich grooming repertoire. Grooming behavioral microstructure undergoes predictable changes in stressful situations [12, 17] and is used as an animal model of anxiety in translational medicine [14].

Grooming in rats consists of two principal patterns such as syntactic chain embedded in other forms of grooming behavior. Syntactic chain represents grooming movements into distinct, predictable phases that follow the cephalic-caudal direction, starting from the head and ending in genitals and the tail.

The phases of syntactic chain are such as 1) licking the paws, 2) nose and face grooming (strokes along the snout), 3) head washing (strokes over the top of the head and behind the ears by the forepaws), 4) scratching body by hind paws and licking the body fur and 5) licking hind paws, tail and genitals. Some authors distinguish 3 phases such as rostral grooming (grooming of forepaws, nose and face), head washing and body grooming, the latter comprising grooming of body, hind paws and tail/genitals [15].

Natural grooming develops spontaneously and maybe observed in everyday situation, while in the experiment grooming maybe provoked by various stressors. Stressors used for experimental provocation of grooming behavior are such as handling by the tail, restraints, placement of the rodent in novel chamber, moistening of the fur, delivering noise, exposition to the bright light, predator or larger conspecific.

MATERIAL AND METHODS

Material

Our experiment was performed on the total of 10 adult albino mongrel rats of both sexes. Rats were housed in cages according to the rules of animal care. They were divided into 2 groups: Group 1 – five animals treated with the tincture of *Mellissa officinalis* L. and Group 2 – five non-treated rats. The tincture of *Mellissa officinalis* was purchased in the phytotherapeutic drug store. The tincture was accompanied by a medical prescription for the use in human newborn. The dose was converted from human to animal taking into account the ratio between the weight of human newborn and experimental animal. The rats were treated with the tincture 24 hours before the beginning of experimental procedure. The tincture was dissolved in the tap water. The amount of the solvent equaled the amount of water, consumed by rats in 24 hours. The solution was placed in the empty container of housing cage and consumed by animals instead of a tap water. Experimental chamber (40x45 cm) was made from transparent plexyglass and dimly illuminated. It was cleaned with ethanol solution one hour before the beginning and immediately after the completion of the experimental procedure.

Procedure

Each animal was observed separately every day during 10 consecutive days of observation period. Every observation day consisted of control (Contr.) and experimental (Exp.) procedures such as following: In Contr. the rat was removed from the cage and placed in the experimental chamber. After one hr. acclimation, grooming was observed for 30 min. It was videotaped. Afterwards, in the Exp. the animal was exposed to the bright light for 30 min. and grooming was videotaped for the same period. Procedures were repeated in the each of 10 days of observation. Both Group 1 and Group 2 underwent the same control and experimental procedures (Contr.1/Exp.1 and Contr.2/Exp. 2, respectively).

Behavioral analysis

The number of grooming bouts (NB) was registered. The grooming bout implies grooming movements that develop in sequence in particular time period. The interval more than 5 s determines separate grooming bouts. The NB were calculated as a number of separated bouts. Bout was considered to be completed (CB) if animal performed all 5 phase movements in the sequence 0-1-2-3-4-5-0, where 0 stands for pause (5 s and more) between two bouts, while 1-2-3-4-5 stand for: 1) licking the paws, 2) nose and face grooming, 3) head washing, 4) scratching body by hind paws and licking the body fur, 5) licking hind paws, tail and genitals. Bout was considered incomplete (ICB) in case of the absence of one or more phases. Incorrect transitions (IT) between the phases were calculated, as well. IT implies aborted (prematurely terminated, for example 1-2-3-0, 1-2-3-4-0), skipped (for example 1-3, 1-2-4, instead of 1-2-3, 1-2-3-4), reversed (for example 3-2, instead of 2-3) and incorrectly initiated (for example 0-3, 0-4, instead of 0-1) stages.

Data were analyzed by different descriptive and inferential statistical methods using SPSS 20.0. The paired-simple t-test was used for within group comparisons.

RESULTS AND DISCUSSION

The main findings are listed bellow:

No difference in the number of CB and ICB between the Contr.1 and Exp.1 was found.

The number of IT was found increased in the Exp.1, as compared to the Contr. 1 ($r = -0.84$, $p < 0.036$).

No difference in the number of CB and IT between the Contr. 2 and Exp. 2 was found. The number of ICB was found increased in the Exp.2, as compared to the Contr. 2 ($r = 1$, $p < 0.036$).

No difference in the number of CB, ICB and IT between the Contr.1 and Contr. 2 was found.

No difference in the number of CB and ICB between the Exp.1 and Exp.2 was found.

The number of IT was found decreased in the Exp.2, as compared to the Exp. 1 ($r = -0.891$, $p < 0.017$).

Increase in the percentage of interrupted grooming bouts, incorrect transitions from one grooming phase to another, as well as more rostral pattern of grooming is described as a reaction to the stressor. These changes in grooming microstructure are believed a behavioral marker of stress in rats [1]. On the one hand, increase in the number of IT in the Exp. 1 (point 2 above) suggests the exposition to the bright light to induce the stress in rats in the current study. On the other hand, the amount of CB remained unchanged in control and experimental situations. However, it is believed that the amount of grooming (i.e. the number of bouts) may not be a reliable indicator of animal anxiety, while the “quality” of grooming – its sequencing varies substantially according to the degree of stress experienced [27]. Therefore, statistically reliable change in the sequence of grooming bouts and the increase in the number of IT in Exp.1 suggests the exposition to the bright light to elicit the stress in animals in this study.

At the same time, the overall number of grooming bouts in both Group 1 and 2 remained the same (point 4), the data suggesting the tincture of *Mellissa officinalis* L. not to affect the motor activity of experimental animals. Increase in the IT in the Exp. 1 and decrease in the same grooming parameter in the Exp. 2 (points 2 and 6, respectively) suggest the influence of the tincture on the pattern of grooming after the exposition of rats to the stressor. Presumably, treatment with the tincture of *Mellissa officinalis* lowers the anxious reaction of rats to the stressor.

Stress-induced grooming was found to significantly decrease in rats, treated with Bergamot essential oil, as compared to the control non-treated animals [22]. The same anxiolytic effect was confirmed for aqueous extract of *Alafia multiflora* (Stapf)Stapf. stem barks in rodents [8]. Significant decrease in grooming activity in Open Field Test was registered in rats, treated with *Arnica montana* L. extract [11], as well as *Cinnamomum tamala* (Buch-Ham) T.Nees&CH.Ebern and *Withania somnifera* (L.) Dunal extracts [32]. The anxiolytic effect of *Melissa officinalis* L., revealed in the current study, is another argument for the use of natural herbal alternatives to prescription drugs in the treatment of anxiety. Current study does not provide direct evidence to answer the question as which brain structures represent the target for the tincture of *Melissa officinalis* L. On the one hand, incomplete transitions represent the specific change in the pattern of grooming. In case of IT, syntactic chain is replaced by the non-sequential bouts, when grooming behavior is prematurely terminated, some stages are skipped, reversed or incorrectly initiated. Brainstem circuitry, as well as basal ganglia (in particular the striatum) is suggested necessary for the execution of fully patterned grooming sequences. The results of several experiments with brain lesions suggest that the essential pattern generator for syntactic chains is in the brainstem, and that the dorsolateral striatum may act as a forebrain controller to coordinate the normal completion of the chain pattern [15]. On the other hand, *Melissa officinalis* L. molecular contents (terpenoids and phenolic derivatives) are known to modulate the GABAergic system in the brain [19]. Based on these data, we suggest the tincture of *Melissa officinalis* L. to exert an inhibitory modulation of the neuronal systems of the brainstem and basal ganglia, involved in the completion of syntactic chain of grooming in rats.

CONCLUSION

The treatment of rats with the extract of the Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) decreases the level of anxiety of animals in stressogenic environment. The data obtained provide argument for the use of natural herbal alternatives to prescription drugs in the treatment of anxiety.

REFERENCES

1. Beery A.K., Kaufer. D. Neurobiol. of stress, 2015, 1, 116-27.
2. Bourin M. Dialogues in clinical neurosci., 2015, 17, 3, 295-303.
3. Davidson J.R., Feltner D.E., Dugar A. J. Clin. Psychiat., 2010, 12.
4. Daviu N., Bruchas M.R., Modhaddam B., Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. Neurobiol. of Stress, 2019, 11, Available (https://www.researchgate.net/publication/335155117_Neurobiological_links_between_stress_and_anxiety [accessed Mar 01 2020]).
5. de Sousa D.P., de Almeida Soares Hocayen. P. Andrade L.N., Andreatini R. A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models, Molecules (Basel, Switzerland), 2015,20, 10, 18620-18660. <https://doi.org/10.3390/molecules201018620>.
6. Ernst E. Advances in Psychiatric Treatment, 2007, 13, 312-316, doi: 10.1192/apt.bp.105.001735.

7. Foyet H.S., Tsala D.E., Bouba A.A., Hritcu L. *Advances in pharmacol. Sci.*, 2012, 912041. <https://doi.org/10.1155/2012/912041>.
8. Foyet H.S., Tchinda D.S., Koagne Yewo P. *BMC Complement Altern. Med.*, 2017, 17, 502, <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2012-9>.
9. Gilani A.H., Rahman A.U. *Trends in ethnopharmacology*, 2005, 22, 100 (1-2), 43-9.
10. Huffman J.C., Alpert J.E. *Med. Clin. North Am.*, 2010, 94, 1141-1160.
11. Jha P., Bhalerao S., Dhole M. *Internat. J. basic Clin. Pharmacol.*, 2018, 7, 4, 718-22, DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20181175
12. Kalueff A.V. *Grooming and stress*. 2002, KSF: Kiv., 4, 100-8.
13. Kalueff A.V., Tuohimaa P. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005, 143, 169-77.
14. Kalueff A.V., Laporte J.L., Bergner C.L. *Cambridge Univ. Press*, 2010, 281 p.
15. Kalueff A.V., Stewart A.M., Dong C., Berrige K.C., Graybel A.M., Fentress J.C. *Nature Reviews Neurosci.*, 2016, 17, 1, 45-59.
16. Komaki A., Hashemi-Firouzi N., Kakaie S., Shahidi S., Sarihi A., Salehi I. *Adv. Biomed. Res.*, 2015, 4, 258, Published online Nov. 30, doi: 10.4103/2277-9175.170683.
17. Komorowski J., Pellis S.M. *Behav. Process*, 2004, 67, 287-93.
18. Masand P.S., Gupta S. *Ann. Clin. Psychiatry*, 2002, 14, 175-82.
19. Matei C., Pineau S., Legros Ch. *Int. J. Clin. Pharmacol. Pharmacother.*, 2016, 1, 112 <http://dx.doi.org/10.15344/2016/ijccp/112>.
20. Pellis S.M., Pellis V.C. *Social play, social grooming and the regulation of social relationships*, 2010, 66-88. In: *Neurobiology of Grooming Behavior*. Kalueff, La Porte, Bergner (editors), Cambridge Univ. Press, 281 p.
21. Rahmati B., Roghani M., Khalili M., Ansari F. *Pharmaceutical boil.*, 2017, 55 (1), 958-65, <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285320>.
22. Rombola L., Scuteri D., Adornetto A., Straface M., Sakurada T., Sakurada S. *et al.* Anxiolytic-Like Effects of Bergamot Essential Oil Are Insensitive to Flumazenil in Rats, Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2156873. <https://doi.org/10.1155/2019/2156873>, 2019.
23. Rothschild A.J. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 47, 24.
24. Sahoo S., Brijesh S.D. *Biomed. & Pharmacotherapy*, 2019, 109, 1148-62.
25. Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Scholey A. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2011, doi:10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.
26. Southern Cross University, retrieved 2020, <https://www.scu.edu.au/southern-cross-plant-science/facilities/medicinal-plant-garden/monographs/anemone-pulsatilla>
27. Smolinsky A.N., Bergner C.L., La Porte J.L., Kalueff A.V. *Neuromethods*, 2009, 42, 21-36.
28. Spruijt B.M., van Hoof I., Gispen W.H. *Physiological reviews*, 1992, 72, 3, 825-52.
29. Stilwell F.M., Fentress J.C. *Grooming, sequences and beyond*. 1-19. In: *Neurobiology of Grooming Behavior*, Kalueff, La Porte, Bergner (editors), Cambridge Univ. Press, 2010, 281 p.
30. Su G.Q., Li H.T., Sun H., Zhang X.B., Zhang L.X., Li Y.J. *et al.* *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.*, 2017, 42, 22, 4329-35, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.2017.0179.
31. Thiessen D.D. *Annals of the New York Academy of Sci.*, 1988, 525, 27-39.
32. Upadhyay G., Khoshla S., Kosuru R., Singh S. *Indian J. Pharmacol.*, 2016, 48, 555-61.
33. Zhong F., Liu L., Wei J.-L., Hu Z.-L., Li L., Wang S. *Front. Psychiatry*, 2019, 9, 776, doi: 10.3389/fpsy.2018.00776.

ბარამბოს (*MELISSA OFFICINALIS L.*) ნაყენის მიღება ამცირებს უფოთვას ვირთაგვებში

*მაღნაზ მაყაშვილი¹, თამილა ბაგაშვილი^{2, 3},
გიორგი ანდრონიკაშვილი², თეა გურაშვილი^{2, 4},
ნინო ახობაძე², ქეთევან გოგეშვილი², მისეილ ოკუჯავა²*

¹ ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი; ² ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ³ ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ⁴ კავკასიის უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

დადგენილ იქნა, რომ ვირთაგვების ძლიერ განათებულ სივრცეში მოთავსებისას გრუმინგის სინტაქტური თანმიმდევრობა ნარჩუნდება იმ ცხოველებში, რომლებიც წინასწარ იღებდნენ *Melissa officinalis L.*-ის ნაყენს. იგივე სტრესორი არღვევს გრუმინგის სინტაქტურ თანმიმდევრობას იმ ცხოველებში, რომლებსაც არ მიუღიათ ბარამბოს ნაყენი. სავარაუდოდ, *Melissa officinalis L.*-ის ნაყენი ამცირებს უფოთვას სტრესულ გარემოში მყოფ ვირთაგვებში.

ПРИЕМ НАСТОЙКИ ЛИМОННОЙ МЯТЫ (*MELISSA OFFICINALIS L.*) СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС

*Малхаз Макашвили¹, Тамила Багашвили^{2, 3}, Георгий Андроникашвили²,
Тея Гурашвили^{2, 4}, Нино Ахобаძე², Кетеван Гогешвили²,
Михаил Окуджава²*

¹ Государственный университет Ильи, Тбилиси; ² Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили; ³ Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; ⁴ Кавказский университет, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Показано, что лабораторные крысы, помещенные в сильно освещенном пространстве, сохраняют синтаксический паттерн груминга в условиях предварительного приёма настойки *Melissa officinalis L.*, в то время как в аналогичной стрессовой ситуации синтаксический паттерн нарушается у животных, не принимающих настойку. Предположительно, настойка *Melissa officinalis L.* снижает уровень тревожности крыс, находящихся под стрессогенным воздействием.

EFFECT OF ETHANOL ON THE ACTIVITY OF THE SYLVIAN AQUEDUCT EPENDYMAL CELLS' CILIARY APPARATUS *IN VITRO*

Diana Museridze, Lali Gegenava, Nino Gvinadze, Sopho Kalmakhelidze

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Taking into account the importance of ciliated ependymal cells of the Sylvian aqueduct in the circulation of cerebrospinal fluid and stabilization of intracranial pressure, the purpose of this study was to investigate the short-term and direct effects of high and hormetic concentrations of ethanol on the locomotor activity of the ciliated apparatus of ependymal cells *in vitro*. The effect of various doses of ethanol (0.3 mol – 20⁻²² μmol) on the contractile activity of the Sylvian aqueduct ciliary apparatus in frontal and sagittal sections (200-300 μ) of the central gray matter of outbred white rat's brain were studied *in vitro*. *In vitro* sections were placed in glass chambers filled with nutrient medium. At the administration of high doses of ethanol (0.3 mol – 0.07 mol) into the nutrient medium, the ciliary apparatus contractile activity was stopped after 4 minutes. This effect was also maintained at lower concentrations (0.02 mol – 0.02 mmol). With the introduction of 2.2 μmol, the activity of the ciliary apparatus increased significantly and reached 60 minutes, and with a further decrease in the ethanol concentration (0.2 μmol – 20⁻²² μmol) the activity of the ciliary apparatus was steadily increased and reached 150 minutes. *In vitro* study of the effects of high and low concentrations of ethanol on the ciliary apparatus of Sylvian aqueduct ependymal cells of rat brain has revealed that the duration of contractile activity depends on the concentration of ethanol and is expressed in the cessation of contractions at its high concentrations and the conservation of activity at ultra-low concentrations.

Key words: ciliated ependymal cells, contractile activity, cerebrospinal fluid, Sylvian aqueduct, ethanol

Long-lasting consumption of alcohol leads to the formation of chronic alcohol neuropathy. Of particular importance is the study of various types of neuropathies during intoxication of the body with ethanol, including those associated with impaired functioning of the ventricular system and the ciliary apparatus of the ependymal cells of the Sylvian aqueduct. The ciliary apparatus of ependymal cells of Sylvian aqueduct is sensitive to the influence of physical and chemical factors. The oscillation of the magnetic induction of the vertical component of the geomagnetic field has an inhibitory effect on the work of the ciliary apparatus [11]. Increasing the concentration of transmitters – glutamate, glycine, GABA and taurine in the cerebrospinal fluid slows

down and then reduces the operation of the device *in vitro* [12]. In chronic alcohol intoxication having penetrated from the gastrointestinal tract into the systemic circulation, and then into tissues and biological fluids, ethanol, due to its high solubility in lipids, penetrates through the membrane, ion channels and the blood-brain barrier into the cerebrospinal fluid, where it persists for a long time and can affect the contractility of the cilia, cerebrospinal fluid migration, and intracranial pressure. A number of authors has revealed the participation of ethanol as a risk factor for impaired mobility of ependymal cilia in the brain [9]. Ethanol in high concentrations inhibits protein synthesis, disrupts the structure of microtubules in the cilia axonema, causes a delay or complete cessation of the movement of cilia of ependymal cells, which leads to disruption of the formation and circulation of the CSF, thereby creating favorable conditions for the development of hypertension and hydrocephalus [8].

The degree of destructive effect depends on the duration and concentration of ethanol consumed. Long-term use of ethanol leads to the formation of Wernicke-Korsakov syndrome. In this syndrome, the cytotoxic effect manifests itself mainly in the region of the central gray matter, in the depths of which the Sylvian aqueduct is located. Ependymal cells lining the walls of the ventricles, through the beating of cilia, make an important contribution in the circulation of cerebrospinal fluid [6, 9]. The wave-like beats of the cilia of the ependymocytes provide the movement of fluid from the lateral ventricles into the third ventricle and through the Sylvian aqueduct to the fourth ventricle. CSF continuously flows through the ventricles of the brain – a process necessary for brain homeostasis [1]. The accurate regulation of cerebral blood flow is crucial for the normal functioning of the brain, and its impairment underlies many neuropathologies [2].

Taking into account the importance of ciliated ependymal cells of the Sylvian aqueduct in the circulation of cerebrospinal fluid and stabilization of intracranial pressure, the aim of this study was to reveal the features of the short-term and direct influence of different ethanol concentrations on the motor activity of the ciliary apparatus of the Sylvian aqueduct ependymal cells.

METHODS

The short-term and direct effects of various concentrations of ethanol on the motor activity of the cilia of ependymal cells of the Sylvian aqueduct of the brain of outbred white rats have been studied. In the form of the structure that stably maintains the speed and duration of the motor activity of cilia, some parts of the midbrain in the aqueduct area were selected. The sagittal and frontal sections were dissected using The Atlas of Stereotaxic Coordinates of the Rat Brain [8]. 200-300 μm thick sections were placed in glass chambers with plane-parallel walls filled with a nutrient medium (DMEM, Sigma, pH 7.3 at t 36°C). The maximum duration of movement of the ciliary apparatus in the control sections was determined after detection of the zone of actively working ciliary cells using a binocular microscope (Jena, Zeiss) under the visual control in a phase-contrast microscope (Jenaval, Zeiss). In a series of experiments, the standard medium was removed and a nutrient medium with ethanol of a certain concentration was introduced

into the chamber. The following ethanol concentrations were used: 0.3 mol; 0.2 mol; 0.1 mol; 0.06 mol; 0.02 mol; 0.002 mol; 0.2 mmol; 0.02 mmol; 2.2 μmol ; 0.2 μmol ; 0.02 μmol ; 0.0002 μmol ; 20^{-12} μmol ; 20^{-22} μmol . The results of the effects of ethanol were judged by the time of complete cessation of the motor activity of cilia. The slowing and stopping the contractile activity of cilia in addition to direct visual observations were determined indirectly. The preliminary experiments have shown that the contractile activity of the ciliary apparatus drives the nutrient fluid with red blood cells located in the cavity of the aqueduct sections in close proximity to the working cilia. Observations of the movement of red blood cells revealed a direct relationship between the speed of movement of red blood cells and motor activity of cilia. This dependence contributed the determination of the onset of slowing down of cilia up to their stop. A total of 150 sections were studied.

The statistical processing of experimental material has been done by the use of variation statistics methods (ANOVA).

RESULTS

In the control series of slices, the speed and duration of the contractile activity of cilia without changing the nutrient medium remained unchanged for 24 hours (Fig. 1).

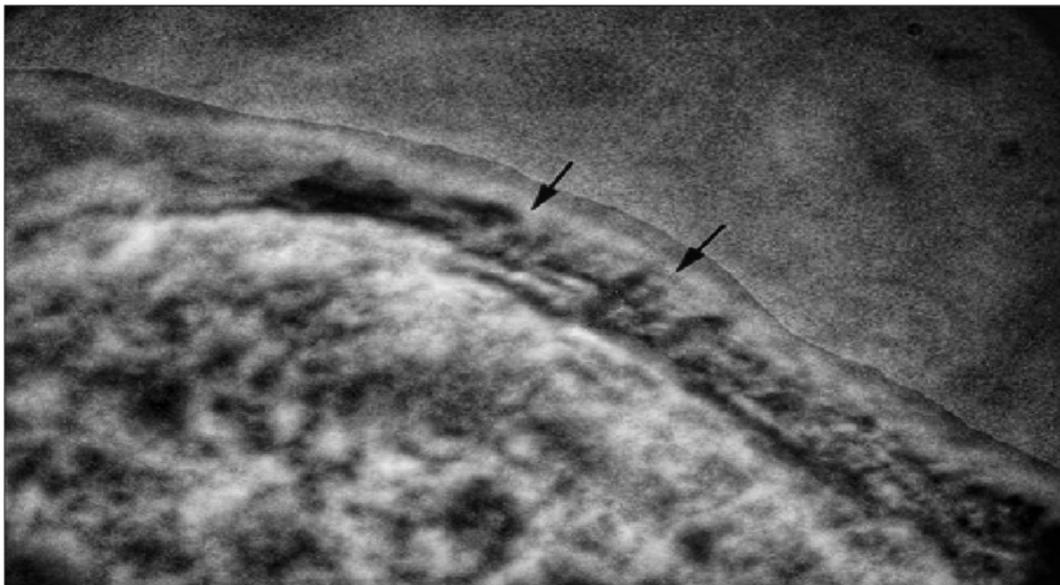


Fig. 1. Layer of ependymal cells, lining the inner surface of the Sylvian aqueduct in the sections of the outbred white rats brain *in vitro*. Moving cilia of the ependymal cells (\rightarrow)

At short-term and direct exposure to high and low concentrations of ethanol on the central grey matter sections, containing the Sylvian aqueduct, it has been shown that at high concentrations (0.3 mol – 0.01 mol) the contractile activity of the ciliary apparatus ceases

4 minutes after the administration of ethanol into nutrient medium. A similar picture persisted with a gradual decrease in ethanol concentration (0.2 mol; 0.1 mol; 0.06 mol). Ependymal cells of Sylvian aqueduct belong to highly specialized cells, the functional activity of which is closely related to the synthesis and contractile activity of the proteins contained in the axon microtubule. Chronic ethanol consumption leads to disruption of microtubule structure [10]. Ethanol of high concentration with short-term and direct *in vitro* contact with the system of cilia, having the ability to denaturation of proteins, can disrupt the assembly of microtubules from globular subunits in the structure of cilia, disrupting the processes of tubulin assembly and the movement of dienic handles, thereby disrupting the mode of ciliary apparatus operation [14]. It has also been shown that alcohol can significantly suppress the amplitude of calcium fluctuations and the frequency of beating of cilia [3, 7, 8]. The administration of 2.2 μmol of ethanol into the nutrient medium significantly increased the duration of the contractile activity of the ciliary apparatus and reached 60 minutes. With a further decrease in ethanol concentration (0.2 μmol – 20^{-22} μmol), the activity of the ciliary apparatus steadily increased and reached 150 minutes (Fig. 2).

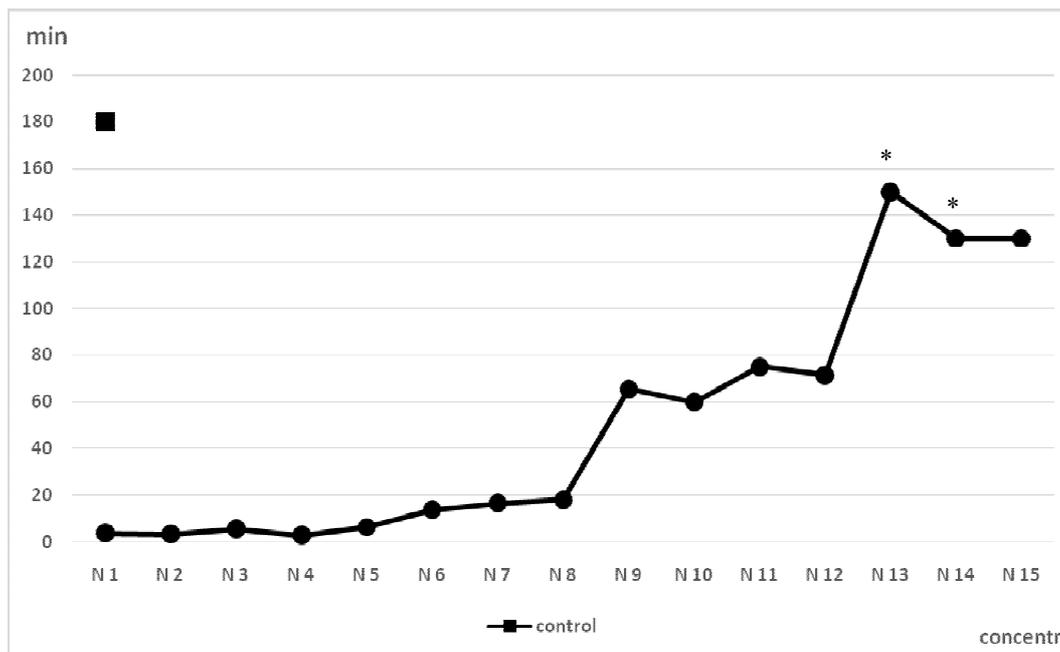


Fig. 2. Effect of different concentrations of ethanol on the activity of the ciliary apparatus. Abscissa – ethanol concentration, Ordinate – time of work of cilia apparatus. * – unreliable change between Control and Ethanol. № 1 – 0.3 mol; № 2 – 0.2 mol; № 3 – 0.1 mol; № 4 – 0.07 mol; № 5 – 0.02 mol; № 6 – 2.2 mmol; № 7 – 0.2 mmol; № 8 – 0.02 mmol; № 9 – 2.2 μmol ; № 10 – 0.2 μmol ; № 11 – 0.02 μmol ; № 12 – 0.002 μmol ; № 13 – 0.0002 μmol ; № 14 – 20^{-12} μmol ; № 15 – 20^{-22} μmol

In connection with the positive effect of ultra-low doses of ethanol on the movements of the cilia, it should be noted the data obtained by us and a number of authors that a low dose of ethanol in some cases can weaken the course of pathological processes [4, 5, 13].

Thus, the data obtained by us revealed that the direct and short-term effects of a high dose of ethanol on the sections of the Sylvian aqueduct supply had a toxic effect, causing the cessation of the motor activity of the cilia of epithelial cells, however, at much lower doses of ethanol, the duration of the motor activity of the ciliary apparatus remained for a rather long time, almost reaching the control level.

CONCLUSIONS

In vitro study of the effects of high and low concentrations of ethanol on the motor activity of ciliary apparatus of Sylvian aqueduct ependymal cells of rat revealed that the duration of contractile activity depends on the concentration of ethanol and is expressed in the cessation of contractions at its high concentrations and the conservation of activity at ultra-low concentrations.

REFERENCES

1. *Bisgrove B.W., Yost H.J.* Development, 2006, 133(21), 4131- 43.
2. *Hill R.A., Tong L., Yuan P., Murikinati S. et al.* Neuron, 2015, 87(1), 95-110.
3. *Liu T., Jin X., Prasad R.M. et al.* J. Neurosci. Res., 2014, 92(9), 1199-204.
4. *Lundgaard I., Wang W., Eberhardt A. et al.* Scientific Reports, 2018, 8, 2246.
5. *Museridze D.P., Svanidze I.K., Gegenava L.G. et al.* In: “Systemic Cellular and Molecular Mechanisms on Physiological Functions and Their Disorders”, Nova Science Publisher, Editors: Nodar Mitagvaria and Nargiz Nachkebia, 2018, pp. 195-208.
6. *Ohata S., Alvarez-Buylla A.* Trends Neurosci., 2016, 39(8), 543-551.
7. *Omran A.J.A., Saternos H.C., Liu T. et al.* J. Vis. Exp., 2015, 1(100), e52853.
8. *Omran A.J.A., Saternos H.C., Althobaiti Y.S. et al.* Sci. Rep., 2017, 7(1), 13652.
9. *Paxinos G., Watson Ch.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, 1982.
10. *Smith K.J., Butler T.R., Prendergast M.A.* Alcohol, 2013, Nov 47(7), 539-43. doi: 10.1016/j.alcohol.2013.
11. *Svanidze I.K., Sandodze V.I., Didimova E.V. et al.* Radiats. Biol. Radioecol., 1994, 34(1), 100-4.
12. *Svanidze I.K., Didimova E.V., Gvinadze N.N.* Morphologia, 2010, 138(6), 29-31.
13. *Su F., Guo A., Li W.W. et al.* Neurosci. Bull., 2017, 33(1), 28-40.
14. *Yang F., Pavlik J., Fox L. et al.* Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2015, March 15, 308(6), L569-76.

ეთანოლის ზეგავლენა სილვიის წყალსადენის ეპენდიმური უჯრედების წამწამოვანი აპარატის აქტიობაზე

*დიანა მუსერიძე, ლალი გეგენავა, ნინო გვინაძე,
სოფო კალმახელიძე*

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

იმის გათვალისწინებით, რომ სილვიის წყალსადენის წამწამოვანი ეპენდიმურ უჯრედებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ცერებროსპინალური სითხის მოქცევასა და ინტრაკრანიალური წნევის სტაბილიზაციაში, ამ კვლევის მიზანი იყო ეთანოლის მაღალი და დაბალი კონცენტრაციების მოკლევადიანი და უშუალო ზემოქმედების შესწავლა წამწამოვანი აპარატის კუმშვად აქტიობაზე.

შესწავლილი იყო ეთანოლის სხვადასხვა (მაღალი და დაბალი) დოზების (0.3 მოლ – 20⁻²² მოლ) ზემოქმედება უჯრო თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების 200-300 მიკრონის სისქის ანათლებში *in vitro* მოდელურ ექსპერიმენტებში. ანათლებს ვათავსებდით საკვები სითხით შევსებულ მინის კამერებში. ეთანოლის მაღალი დოზების 0.3 მოლ – 0.007 მოლ საკვებ არეში შეყვანის შემდეგ წამწამების კუმშვადი მოქმედება შეჩერდა 4 წუთის შემდეგ. ეს ეფექტი შენარჩუნდა უფრო დაბალ კონცენტრაციებზეც 0.02 მოლ – 0.02 მმოლ. საკვებ არეში 2.2 მოლ-ის დამატების შემდეგ წამწამოვანი აპარატის აქტიობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა და მიაღწია 60 წუთს, ხოლო ეთანოლის კონცენტრაციის შემდგომი შემცირების შედეგად (0.2 მოლ – 20⁻²² მოლ) აპარატის კუმშვადი აქტიობა გაიზარდა და 150 წუთს მიაღწია.

ამგვარად, ვირთაგვების თავის ტვინის სილვიის წყალსადენის ეპენდიმური უჯრედების წამწამოვანი აპარატზე ეთანოლის მაღალი და დაბალი კონცენტრაციების ეფექტის შესწავლამ *in vitro* პირობებში აჩვენა, რომ წამწამოვანი აპარატის შეკუმშვის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია ეთანოლის კონცენტრაციაზე და გამომისატება შეკუმშვის შეწყვეტაში მისი მაღალი კონცენტრაციით ზემოქმედებისას და უღტრა დაბალი კონცენტრაციის ზემოქმედებისას – კუმშვადი აქტიობის შენარჩუნებაში.

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА АКТИВНОСТЬ РЕСНИЧАТОГО АППАРАТА ЭПЕНДИМНЫХ КЛЕТОК СИЛЬВИЕВОГО ВОДОПРОВОДА

Диана Мусеридзе, Лали Гегенава, Нино Гвинадзе, Софо Калмахелидзе

Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Принимая во внимание важность мерцательных эпендимных клеток Сильвиевого водопровода в циркуляции спинномозговой жидкости и стабилизации внутричерепного давле-

ния, целью данного исследования было изучение краткосрочного и непосредственного влияния высоких и низких концентраций этанола на двигательную активность реснитчатого аппарата эпендимных клеток *in vitro*.

Было изучено влияние различных доз этанола ($0.3 \text{ моль} - 20^{-22} \text{ мкмоль}$) на сократительную активность цилиарного аппарата эпендимных клеток Сильвиевого водопровода в срезах ($200 - 300 \text{ мкм}$) центрального серого вещества головного мозга беспородных белых крыс в модельных экспериментах *in vitro*. Срезы помещали в стеклянные камеры, заполненные питательной средой. При введении высоких доз этанола ($0.3 \text{ моль} - 0.07 \text{ моль}$) в питательную среду, сократительная активность цилиарного аппарата прекращалась через 4 минуты. Этот эффект сохранялся при более низких концентрациях ($0.02 \text{ моль} - 0.02 \text{ ммоль}$). При введении 2.2 мкмоль активность цилиарного аппарата значительно усиливалась и достигала 60 минут, а при дальнейшем снижении концентрации этанола ($0.2 \text{ мкмоль} - 20^{-22} \text{ мкмоль}$) активность цилиарного аппарата неуклонно возрастала и достигала 150 минут.

Исследование *in vitro* влияния высоких и низких концентраций этанола на цилиарный аппарат эпендимных клеток Сильвиевого водопровода головного мозга крысы показало, что продолжительность сократительной активности зависит от концентрации этанола и выражается в прекращении сокращений при его высокой концентрации и сохранение активности при ультранизких концентрациях.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF *STEPALOL E.* IN GRAPE SEEDS OIL ON THE ALCOHOL-RELATED DAMAGE TO GASTRIC MUCOUS MEMBRANE IN RATS

*Marine Nikolaishvili*¹, *Tea Museliani*¹, *Salome Zenaishvili*²,
*Khatuna Dondoladze*¹, *Gogi Jiqia*¹, *Zaur Lomtadze*³

¹I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia; ² David Aghmashenebeli Georgian State University, Tbilisi; ³ Sukhumi State University, Georgia

The studies carried out showed that extraction from grape seeds oil (registered as *Stepalol E.*) is a direct correlation factor between dimensions of ulcers and indicators of oxidative stress, and moreover, the capacity of grape seeds oil has a positive effect on the dynamics of the indicated processes. The obtained data allows us to consider that the extraction from grape seeds oil is more reasonable to be included in the complex treatment of the patients with ulcer disease, who have more manifested ulcer defects with a higher degree of *H. pylori* infection and higher activity of POL, as the medicine has the evident cytoprotective, anti-helicobacterial and anti-oxidative actions. The work has been done at I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine and Department of Microbiology of Sukhumi State University.

Key words: *Stepalol E.*, alcohol, gastric ulcer, rat, grape seeds

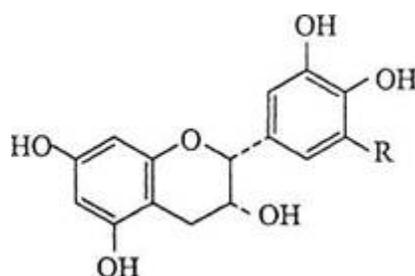
Helicobacter H. Pylori exists in a half of the adult population of the world. It is possible to chronically colonize in gastric mucous membrane, where it is attached to epithelial cells. Although the majority of infected subjects feel no symptoms, *Helicobacter pylori* infection causes severe gastritis and increases the risks of gastric cancer. It is considered as agents of peptic ulcers and gastritis and is associated with lymphoma of lymphoid tissue related to lymphoma and gastric cancer [3, 4, 7]. *H. Pylori Bacteria* is one of the most spread bacteria infecting the humankind. It has been detected in the whole families, where it is transmitted from one to another. *H. pylori bacterium* occupies the stomach and esophagus. It stimulates cells to produce a large amount of gastric or hydrochloric acid. The acid is sent back and up from stomach causing burning or *Gastroesophageal reflux disease (GERD)* in medical language also known as acid reflux. Acid-related diseases also involve a common pathogenic link-acid aggression of gastric juice and the basis of its treatment is anti-secretory therapy. The secretion of hydrochloric acid (HCl) by parietal cells of mucous membrane (CO) of the stomach is determined by transmembrane

transfer of protons, which is carried out by means of proton pump H^+/K^+ ATP phase [5, 11, 21]. The transfer of proton pump is associated with the increase in cytoplasmic concentration of Ca^{2+} level of *Cyclic adenosine monophosphate* that is determined by cell receptor apparatus. Pump blockage completely excludes a secretory process in parietal cell. In the regulation of the work of proton pump 3 types of receptors are participating: acetylcholinic, gastric, and histaminic. At present there are 5 types of muscarine receptors, two of which participate in the secretion of HCl: M1 – cholinoreceptors, localized in nervous textures of the stomach and M3 – on outer membrane of parietal cell. The stimulation of the given receptors triggers an acid formation. Three types of histaminic receptors are studied, out of which two participate in the regulation of acid formation: H2 receptors are localized on a membrane of parietal cells. Their stimulation (link with histamine) leads to the activation of adenylycyclic system of parietal cells with further formation of *Cyclic adenosine monophosphate*. The latter one acts as secondary transmitter activating H^+/K^+ -ATP-ase. Besides, the concentration of Ca^{2+} increases in cell cytosol, which also activates the proton pump. H3 receptors localize on enterochromaffin-like (ECL) cells secreting histamine. The stimulation of gastric receptors slightly influence the secretion of HCl. Central and peripheral mechanisms also participate in the regulation of gastric acid formation. Central stimulation of gastric acid formation is determined by the activation of hypothalamic nuclei of the vagus [2, 6, 25]. Further, along the fibers of vagus, the impulse is transferred to nervous textures in the stomach and through it to – parietal, pepsin forming, endocrine (G and D) *enterochromaffin-like* cells of mucous membrane of the stomach [27, 29, 30]. The mediator of the vagus stimulation is acetylcholine, which, contacting with M1 and M3 cholinoreceptors, activates proton pump. The vagus effects induce the secretion of histamine by ECL cells, which in turn stimulates HCl secretion. Thus, in central regulation of gastric secretion, two mediators (acetylcholine and histamine) and 3 types of receptors (M1, M3-cholinergic and H2-histaminic) are participating. Also the role of *H. pylori* in the regulation of acid formation is proved. The constant formation of ammonia in the process viability of *H. pylori*, causes uninterrupted alkalization of antral part of the stomach, destroys inhibitory mechanism of gastrin secretion, leading to hypersecretion of gastrin, constant stimulation of lining cells and hyperproduction of HCl; At the same time, some strains of *H. pylori* isolate cytotoxins, damaging CO.

In 1983 Marshal and Worren were the first to have isolated *H. pylori* from gastric epithelium and proved that this bacterium caused majority of gastroduodenal diseases, peptic ulcers and gastric cancer [9]. *H. pylori* is one of the most genetically various bacteria (Helicobacter: spiral core; *H. pylori*: keeper), is a small spiral (S-like) or curved linear gram negative movable bacillus, microaerophilic, irregular, and coccal transformation happens when it is exposed to air for approximately 2 hours [8, 12, 15]. Approximately 50% of the world population are infected by *H. pylori*, this rate could approach 80% in some developing countries and 40% in industrially developed countries and this explains why scientists consider that spreading of *H. pylori* could be inversely correlated with social-economical conditions and hygiene [10, 14]. Ironically, in industrially developed countries a relatively high spreading of gastric cancer was observed, while developing countries had a low level of gastric cancer [9, 14]. The

mechanisms of acquiring and transmission of *H. pylori* has not been known yet. Although it is considered that the primary means of transmission is fecal-oral and gastric-peroral from human to human, contaminated food and water and some domestic animals [10, 16, 17, 28].

Even though the treatment is usually effective, it can result in side effects, such as development of resistance to antibiotics [14] and recurrence because of low compliance [1]. Therefore, the alternative methods of the treatment of *H. pylori* should be studied. Lots of natural plant extracts with anti-*H. pylori* are mentioned in the studies, these extracts include: garlic, broccoli, cranberry, etc. [5, 13, 15, 28]. Pomegranates (*Vitisvinifera*) well known by their high levels of antioxidants and polyphenols also showed that they are new antimicrobial agents. In some studies it has been also reported about anti-*H. pylori* grape seeds and wines, having active chemical contents (e.g., Resveratrol). In some literature reviews the decrease in risks of gastric cancer by effective prophylactics are performed by the use of such herbal medicines, as grape seed oil. It is known that phenolic compounds of grape seeds are mostly flavonoids.



Catechine and epicatechine phenol compounds contain a large amount of hydroxyl groups. It enables them to reveal anti-oxidative features and absorb atomic oxygen. It allows us to consider polyphenols as restoring agents. Their anti-oxidative action is 4-5 times more than anti-oxidative potential of vitamin C and vitamin E. *Polyphenols*. Except for anti-oxidative action, grape seed polyphenols inhibit some enzymes that catalyze the shooting histamine into the blood; the latter determines inflammatory and allergic reactions of the body. Phenolic compounds protect vitamins from early oxidation and enable them to perform their function, where it is necessary. It is proved by the joint activity of such antioxidants as vitamin C and vitamin E, Selen and carotinoids [7, 8]. They have anti-inflammatory action, inhibit the functions of cyclooxygenase and hyperoxidase (action against the development of cancer cells). *Phytoestrogens* are biologically active herbal compounds. They are close to female natural hormones by structure and features. There are some evidences that phytoestrogens have ability to diminish the risk of cancer development, including breast cancer. One of the mechanisms that explain the activity of phytoestrogens, is their ability to connect and activate natural mechanisms of gastric mucincathelicidin LL-37 and O-glycan of hereditary system in the host body. These mechanisms have the key role in gastric against *H. pylori* infection. LL-37 is proteolytic processing peptide. LL-37 enables to stop the growth of bacteria, which is carried out by neutralization of bacterial wall and by connection of specific receptors existing in host cellular membrane. hGAP18 is antimicrobial peptide, while hGAP18/LL-

37 is multifunctional peptide, which is activated by *H. pylori* at the expense of gastric epithelium by cathelicidin or its derivate LL-37 believing that it will balance the existence of *H. pylori* in inhabitancy by the protection of mucous membrane. Cationic antibacterial peptides (GAPS), along with LL-37 are the potential source of new antibacterial molecules [26, 30]. All the mentioned suggest that bile acids based on antimicrobial agents oppose protolithic degradation and inhibition of mucin. Grape seed polyphenols possess specific affinity with some proteins and peptides. The reactions between protiens and polyphenols could be used for the inhibition of some enzymes. This influence can be used in the treatment of ulcers caused by *H. pylori*. It is also known from the literature that pro-cyanides and pro-anti-cyanides extracted from grapes seed prevent the body from the growth of cancer cells. In rats when the concentration of grape seed oil is 0.5 mg/ml, the amount of spontaneous mutations decreased by 65%, while in the conditions of the same concentration nuclear mutation decreased by 92%, which is performed by the neutralization of bacterial wall and by the connection of specific receptors existing in host cellular membrane. Hence our goal is to study the influence of *Stepalol E.* derived from cold pressured grape seed oil on gram positive, as well as gram negative bacteria [19, 20]. In our opinion this medicine can be used for the prevention of *H. pylori*. The medicines such as aspirin and its analogues such as glucocorticoids, reserpine, etc. cause the decrease in synthesis of mucin and prostaglandins, as well as the decrease in the regeneration of gastric mucous membrane. Acetylsalicylic acid once penetrates gastric epithelial cells and vessels endothelium, causes capillary bleeding, severe dystrophic and erosive changes in gastric mucous membrane, decreases the proliferative activity of cambial zone cells. Consequently, the decrease in mucous formation occurs and mucolytic effect is detected that is manifested by the dissociation of mucous formation structures and then by the elimination of mucous protective features. Acetylsalicylic acid causes the resistance of gastric mucous membrane with the destroy of metabolic processes: by switching off phosphorylation and oxidative processes and finally by de-energization of cellular systems, blocks Na/K⁺ pump disrupting ionic homeostasis [18, 24].

MATERIAL AND METHODS

Wistar line rats weighing 150-170 g were chosen for the experiment. In control and experimental groups were 18-18 rats. There were 3 groups of animals: the first group – control with 25 mg / 100g of weeding water and *Stepalol E.*, the second group – 25 mg / 100g of alcohol, and the third group – water and Alcohol + *Stepalol E.* administration daily for 10 days. The animals were both sexes in identical conditions on standard feeding. Gastric wall was damaged by administration of 25 mg/100 g/kg alcohol once a day. *Stepalol E.* was administered from the first day of alcohol usage daily for 10 days. Malonildialdehyde (MDA), ELISA Kit (#MBS9389387).

RESULTS

The results of gastric mucous membrane damage are given in Table 1. Based on the analysis of the received data, it is obvious that the administration of *Stepalol E.* statistically

reliably reduces the average data of erosion in experimental animals ($17.8 \pm 1.45 \text{ mm}^2$) compared with control ones ($48.62 \pm 4.4 \text{ mm}^2$). According to the experiments, in the animals who were administered *Stepalol E.* along with peritoneally injected water, the average data were reduced per 1 erosion animal than in control ones, where the average number of Paul's index in case of destruction such as striped erosion and splinter hemorrhages was less than in control animals.

Table 1

The impact of alcohol on the development of erosion in rats ($M \pm m, n = 6$)

Index of the gastric mucosa	A group of animals after administration of alcohol and <i>Stepalol E.</i>		
	Alcohol+water Control	Alcohol+ <i>Stepalol E.</i> Animals	<i>Stepalol E.</i> and water
Hyperemia relative unit (from 0 to 4)	3.3	3	2.6
Splinter hemorrhages	67.0 ± 2.9	45.65 ± 3.9	$42.68 \pm 4.9^*$
The average number of dotted blood vessels in one animal	11.78 ± 0.59	7.0 ± 0.31	$6.0 \pm 0.33^*$
Paul's index of dotted hemorrhages	11.7	8.0	5.0
The average size of erosion	$48.62 \pm 4.4 \text{ mm}^2$	$35.5 \pm 3.8 \text{ mm}^2$	$15.0 \pm 3.9 \text{ mm}^2^*$
The average number of erosion in one animal	1.6 ± 0.25	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.16
Paul's index for erosion	1.6	1.3	1.1
The average sizes of striped erosion, mm	14.68 ± 0.20	11.56 ± 0.22	$7.67 \pm 0.20^*$
The average number of striped erosion in one animal	3.34 ± 0.13	$2.65 \pm 0.12^*$	$2.64 \pm 0.12^*$
Paul's index for striped erosion	3.34	2.65	1.67

* – Authenticity in relation to controller < 0.05

Hyperemia and relief smoothness are well visible in rats, where alcohol and *Stepalol E.* are observed. It should be noted that the sizes of the surface of the mucous membranes in case of splinter hemorrhages were greater in the group of rats, where alcohol and water were administered by 67.0 ± 2.9 than alcohol and *Stepalol E.* by $42.68 \pm 4.9^*$. Biochemical data are given in Table 2. It was also shown that the free NS1 indicator was relatively more in rats taking *Stepalol E.* + alcohol, but fewer in those rats, which were administered *Stepalol E.* with water. As for pepsin, it was alcohol + water 487 ± 21.5 , alcohol + *Stepalol E.* 460.0 ± 9.14 and alcohol + water – 478.5 ± 25 .

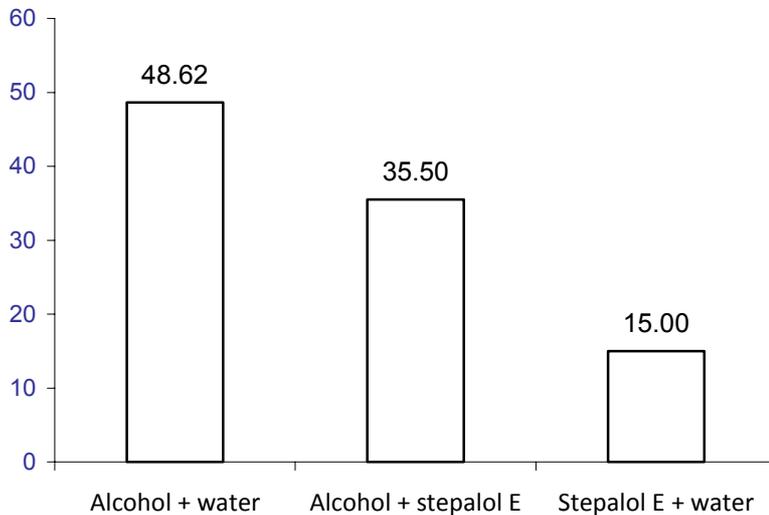


Fig 1. The impact of *Stepalol E*. and the decrease in ulcer size after administration of alcohol

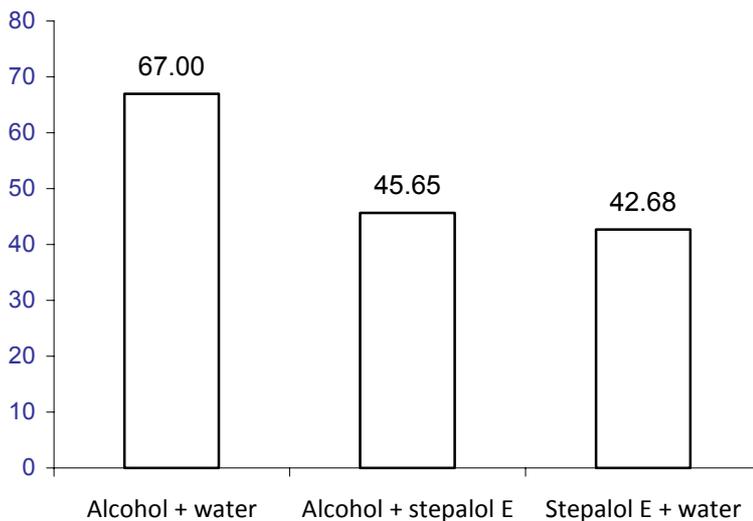


Fig. 2. The impact of *Stepalol E*. and the decrease in size of ulcer splinter hemorrhages after administration of alcohol

Thus, we can make a conclusion that the application of *Stepalol E*. during the gastric mucosal damage causes a decrease in the destruction degree in the stomach or, in other words, it has gastroprotective effect. Biological membranes are of great importance and the focus of science is directed towards them. The important role of its function depends on the active form of oxygen. Oxidative peroxidation, today according to many authors is the universal mechanism of damaging membrane structures during various pathological processes. Under the effect of oxidative radicals, enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems play the protective factor of the structural and functional integrity of membrane plays an important role in the normal functioning of the cell [24, 26].

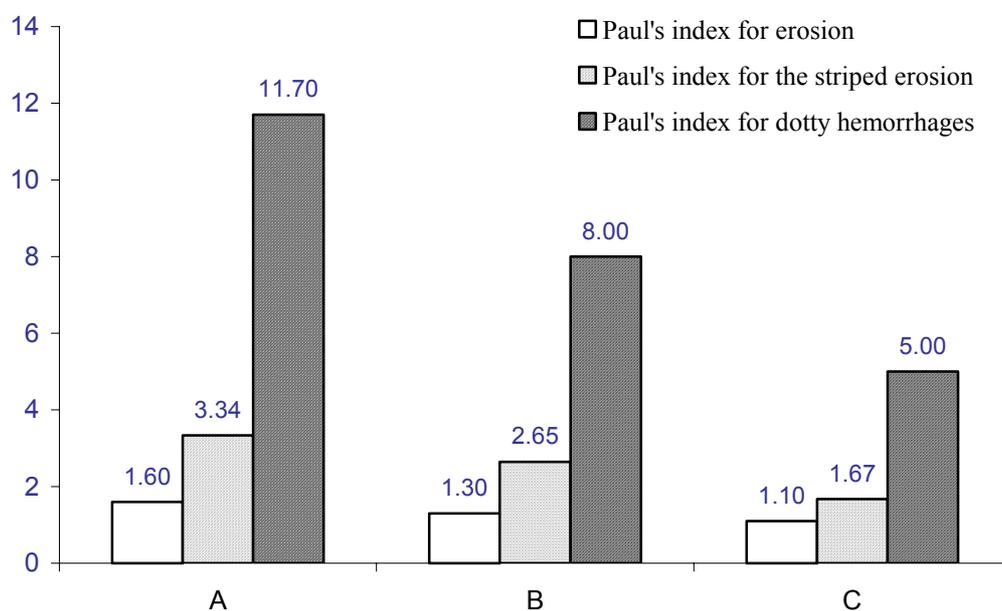


Fig. 3. The impact of *Stepalol E.* and Paul's index for erosions (A), Paul's index – for the striped erosion (B), Paul's index – for dotty hemorrhages after administration of alcohol (C)

Table 2

Biochemical indicators of gastric juice during the development of aspirin ulcer in Wistar rats ($M \pm m$, $n = 6$)

Indicators	Rats under appropriate procedure		
	Alcohol + water	Alcohol + Stepalol E.	Stepalol E. + water
Total acidity, a titer	55.16 ± 1.07	61.31 ± 0.7*	41.6 ± 2.37
Free NS1, a titer	13.14 ± 1.15	15.5 ± 0.7	8.05 ± 0.77
Secretion of gastric juice, ml / 100g x h	0.25 ± 0.01	0.22 ± 0.5	0.35 ± 0.02*
Pepsin, mg /%	478.5 ± 25. 8	460.0 ± 9.14	487.0 ± 21.5

* – Authenticity in relation to controller < 0.05

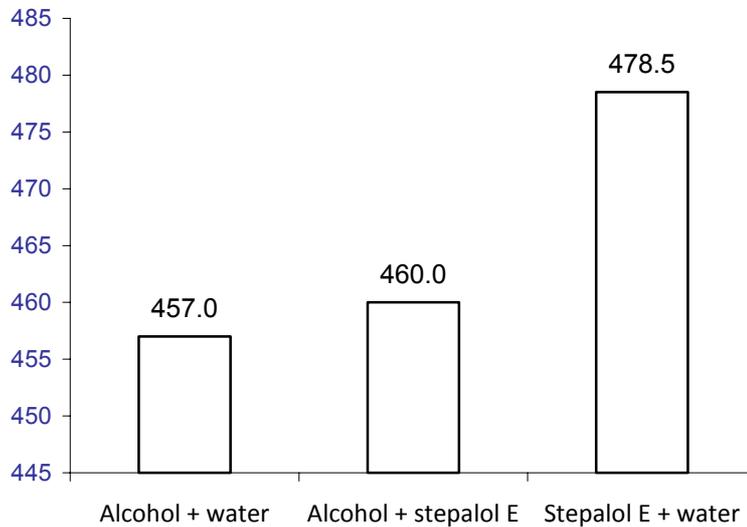


Fig. 4. Free pepsin indicator

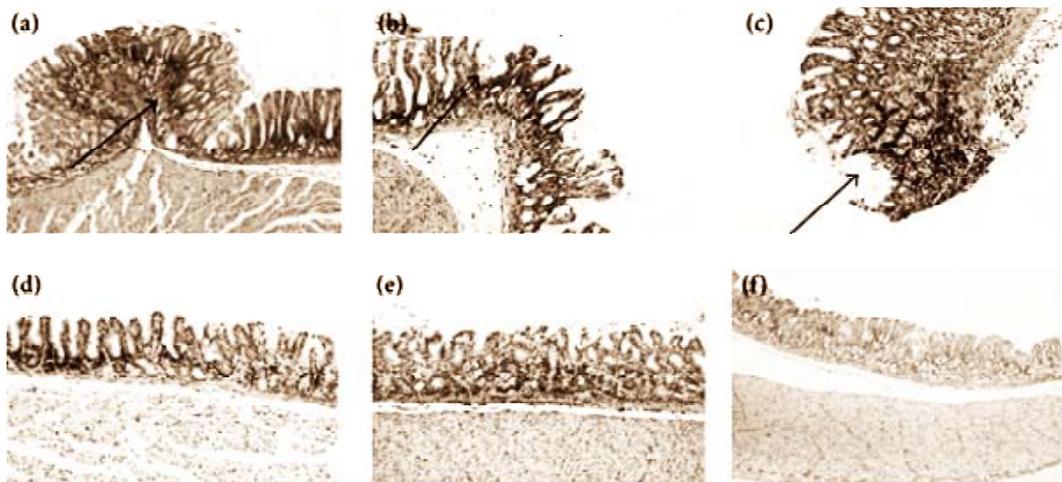


Fig. 5. Histopathological analysis of the gastric mucosain rats infected by alcohol. (a) Hyperemia, (b) hyperplasia, (c) erosion, (d) Uninfected, antioxidant properties of *Stepalol E*. H&E×40

In experimental and clinical studies, the reactions of LPO were studied and are being studied in case of peptic ulcer of the stomach and duodenum. However, until now, the features of LPO in this pathology have not been fully disclosed, the question of the state of LPO at different stages of peptic ulcer has not been elucidated, which in many ways can determine the place and role of free radical reactions in the pathogenesis of this disease. We have investigated the antioxidant activity of *Stepalol E*. on the model of gastric ulcer in white rats caused by the administration of alcohol by evaluating the inhibition of the formation of a colored malonic dialdehyde complex (MDA), the final product of LPO with thiobarbituric acid. The malonic dialdehyde concentration was

calculated using the molar extinction coefficient and the result expressed in n/mol for the sample.

The contents of malondialdehyde in the homogenets are 2.89 ± 0.12 nm/g and during the processes developed under the effect of Stepalol E. it reaches 4.2 ± 0.15 nm/gr. The difference between statistics is statistically significant ($R < 0.005$), which once again approves the antioxidant properties of Stepalol E. and the membrane stabilizing effect that stimulates the regenerative processes of the damaged gastric wall.

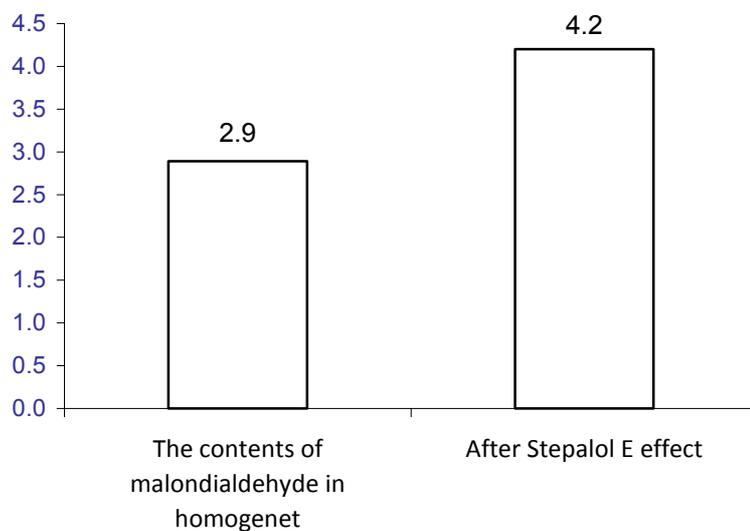


Fig. 6. Malondialdehyde content under *Stepalol E.* effect

The studies have shown that the inclusion of grape seeds oil (registered under the name Stepalol E.) serves as the direct corrective agent between the size of the ulcer, and the indices of oxidative stress, as well as the ability of grape seeds oil to affect positively on the dynamics of these processes. The obtained data make it possible to consider more appropriate the inclusion of grape seeds oil (Stepalol E.) in the complex treatment of patients with peptic ulcer with a more expressed ulcerative defect with a higher degree of *H. pylori* infection and a higher activity of LPO, since the medicine has expressed cytoprotective, anti-*Helicobacter* and antioxidative actions.

CONCLUSIONS

1. Cold pressing of the grape seed oil for use in alcohol-induced gastritis promoted complete regeneration of the ulcerative defect with the formation of tender scars after 12 days of treatment in 76-80%, while in the control groups a positive effect was noted in 66% of cases.
2. The inclusion of oil from the bones of grapes with a morphological study of biopsy specimens of the gastric mucosa, a more pronounced decrease in the inflammatory

process was noted, which was manifested by a more pronounced decrease in the number of interepithelial lymphocytes and neutrophil granulocytes.

REFERENCES

1. Береник Е.А. Diapazon-Plus, 2010, 19 с. “Диапазон-Плюс”, 2010. 19 с. (in Russian).
2. Bondarenko V.M., Vorobyev A.A. Zhurn. Microbiol., 2004, 1, 84-92 (in Russian).
3. Brooker S. et al. Radiother. Oncol., 2006, 79 (1), 45-51.
4. Caimari A. et al. Int. J. Obes., (Lond.), 2012, 37(4), 576-83.
5. Charradi K. et al. Neurochem. Res., 2012, 37(9), 67-77.
6. Chernin W.V., Bondarenko V.M., Bazlov S.N. H. *pylori* and dysbacteriosis gastroduodenal zone in etiology and pathogenesis LB and HG. Collection of abstracts of XXXIX session “Multidisciplinary subsystem with gastroenterological problems, 2013, 5-6, 49-50.
7. Kijima I. et al. Cancer Res., 2006, 66(11), 5960-7.
8. Mansouri E. et al. Iran Biomed. J., 2011, 15(3), 100-106.
9. Marshall B.J., Warren J.R. Lancet, 1983, 67(84), 1272-1273.
10. Meeprom A. et al. Br. J. Nutr., 2011, 106(8), 1173-81.
11. Morillas-Ruiz J.M. et al. Clin. Nutr., 2006, 25(3), 444-53.
12. Nifli A.P. et al. Exp. Cell Res., 2005, 1, 309(2), 329-39.
13. Norita K. et al. PLoS One, 2011, 24, 6(1), e14575.
14. Pinent M. et al. Endocrinology, 2004, 145(11), 4985-90.
15. Ramchandani A.G., Karibasappa G.S., Pakhale S.S. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 2008, 27(4), 321-31.
16. Rzeppa S. et al. J. Agric. Food Chem., 2011, 12, 59(19), 10594-603.
17. Sano A., Tokutake S., Seo A. J. Sci. Food Agric., 2013, 93(3), 457-62.
18. Serra A. et al. Br. J. Nutr., 2010, 103(7), 944-52.
19. Serrano J. et al. Molecular Nutrition & Food Research, 2009, 53 Suppl., 2(S2), S310-29.
20. Shao Z.H. et al. Journal of Cellular Biochemistry, 2009, 107(4), 697-705.
21. Shenoy S.F. et al. Thromb. Res., 2007, 121(3), 431-2.
22. Shoji T. et al. J. Agric. Food Chem., 2006, 54, N 3.
23. Terra X. et al. J. Agric. Food Chem., 2007, 30, 55(11), 4357-65.
24. Ulusoy S. et al. Ren. Fail., 2012, 34(2), 227-34.
25. Vogels N., Nijls I.M., Westerterp-Plantenga M.S. Eur. J. Clin. Nutr., 2004, 58(4), 667-73.
26. Wahner-Roedler D.L. et al. J. Diet. Suppl., 2014, 11(2), 184-197.
27. Wang J. et al. J. Neurosci., 2008, 18, 28(25), 6388-92.
28. Wang Y.H. et al. Int. Immunopharmacol., 2011, 1(10), 1620-7.
29. Ward N.C. et al. J. Hypertens., 2005, 23(2), 427-34.
30. Yamakoshi J. et al. Phytotherapy Research, 2004, 18(11), 895-9.

**ალკოჰოლთან დაკავშირებული კუჭის ღორღოვანი ბარის
დაზიანება და ყურძნის წიპვისგან მიღებული ზეთის
სტეპალოლი E.-ის ეფექტურობის შეფასება ზირთაგვებში**

*მარინე ნიკოლაიშვილი¹, თეა მუსელიანი¹, სალომე ზენაიშვილი²,
ხათუნა დონდოლაძე¹, გოგი ჯიქია¹, ზაურ ლომთათიძე³*

¹ ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი;

² დავით აღმაშენებლის სახ. საქართველოს სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი; ³ სოსუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი

რეზიუმე

ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ყურძნის წიპვისგან მიღებული ზეთი (დარეგისტრირებულია, როგორც *სტეპალოლი E.*) არის უშუალო მაკორელირებელი ფაქტორი წყლულების განზომილებებსა და ოქსიდაციური სტრესის მაჩვენებლებს შორის. უფრო მეტიც, ყურძნის თესლის ზეთის მოქმედება დადებით გავლენას ახდენს მითითებული პროცესების დინამიკაზე. მოპოვებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ ყურძნის თესლიდან მიღებული ზეთი მიზანშეწონილია შევიდეს წყლულოვანი დაავადების მქონე პაციენტთა კომპლექსურ მკურნალობაში, რომელთაც აქვთ უფრო გამოხატული წყლულოვანი დეფექტები, მაგ., გამოწვეული *H. pylori* ინფექციების მაღალი დონით, რადგან მედიკამენტს აქვს აშკარა ციტოპროტექტორული, ანტიჰელიკობაქტერიული და ანტიოქსიდაციური მოქმედებები. კვლევებმა აჩვენა, რომ ყურძნის თესლის ზეთის ჩართვა წყლულის ზომის უშუალო მაკორექტირებელი საშუალებაა და ყურძნის წიპვის ზეთის გავლენა დადებითად მოქმედებს ამ პროცესების დინამიკაზე.

სამუშაოები შესრულებულია ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕПАЛОЛА E. В МАСЛЕ ВИНОГРАДНЫХ
КОСТОЧЕК ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У КРЫС**

*Марине Николаишвили¹, Тея Муселиани¹, Саломе Зенаишвили²,
Хатуна Дондоладзе¹, Гого Джикия¹, Заур Ломтатидзе³*

¹ Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; ² Грузинский государственный университет им. Давида Агмашенебели, Тбилиси; ³ Сухумский государственный университет, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Проведенные исследования показали, что экстракция из масла виноградных косточек (зарегистрировано как *Степалол E.*) является прямым коррелирующим фактором между

размерами язв и показателями окислительного стресса, причем емкость масла виноградных косточек оказывает положительное влияние на динамику указанных процессов. Полученные данные позволяют считать, что извлечение из масла виноградных косточек более целесообразно для включения в комплексное лечение пациентов с язвенной болезнью, имеющих более выраженные язвенные дефекты с более высокой степенью инфекции *H. Pylori* и более высокой активностью ПОЛ, так как лекарство обладает выраженным цитопротекторным, анти-хеликобактериальным и антиоксидантным действием.

Исследования показали, что включение масла виноградных косточек служит прямым корректирующим фактором между размером язвы и показателями окислительного стресса, а также способностью масла виноградных косточек влиять положительно на динамику этих процессов.

Работа выполнена в Центре экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили.

INFLUENCE OF MYELIN BASIC PROTEIN CHARGE ISOMERS ON IL-33 AND GALECTINE-3 EXPRESSION IN ASTROCYTES

Marika Chikviladze¹, Lali Shanshiashvili^{1,2}, Irine Kalandadze², Elnar Zaalishvili², David Mikeladze^{1,2}

¹ Institute of Chemical Biology, Iia State University, Tbilisi, Georgia; ² Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

During demyelinating diseases, many peptide fragments and isomers of myelin basic protein are formed in the brain. Along with pro-inflammatory agents, they can strengthen the glial cell proliferation and neuron damage. Astrocytes are increasingly a source of cytotoxic mediators, rather than their targets. Among CNS alarmins, most impressive is IL-33 and galectin-3, which are released from astrocytes and oligodendrocytes immediately after CNS injury and promoted inflammation or recovery following CNS injury. We have studied whether myelin isomers have an effect on the release of IL-33 and Gal-3 in astrocytes. Our results have shown that the changes in the ratio of the C8 / C1 isomers can regulate the expression and production of these two cytokines – IL-33 and Gal-3, and consequently, may influence the processes of myelination/demyelination/remyelination.

Key words: myelin basic protein, IL-33, galectin-3, citrullination, myelination

This lipid-rich membrane is essential for proper nerve conduction and maintenance of neuronal health. Myelin basic protein (MBP) is one of the most abundant proteins of the mammalian myelin sheath and plays a structural role in maintaining myelin stability. MBP is localized on the cytoplasmic side of the myelin membrane. There are 4 isoforms of protein in the myelin sheath. In addition, each protein isoform can exist in the form of several charge isomers. Alteration of MBP cationicity may represent a regulatory mechanism for normal myelin assembly or a degradative mechanism in demyelinating disorders. MBP shows extensive post-translational modifications, including the deimination of the arginine residue. Deiminated MBP is structurally less ordered and more susceptible to proteolytic attack. The reduction in cationicity of deiminated MBP impedes the membrane assembly and exposes an immunodominant epitope in the membrane-bound protein to proteases. This exposure may cause a deiminated, highly immunogenic epitope to be released to prime the innate cells of the CNS. Deimination of arginine occurred at several sites and was elevated in MS, and the degree of deimination (or citrullination) of MBP is correlated with the severity of MS.

During demyelinating diseases many peptide fragments and isomers of myelin basic protein are formed in the brain. Along with pro-inflammatory agents, they can strengthen the glial cell proliferation and neuron damage. Astrocytes are increasingly a source of cytotoxic mediators, rather than their targets. They are much more resistant cells than oligodendrocytes. Moreover, they are more active and are continually rescuing the degree of proliferation in response to mediators, which can kill myelin-generating glial cells [1]. It is known that the cellular concentration of antioxidants, such as glutathione and alpha-tocopherol is much higher in astrocytes than in neurons, and perhaps, it protects their mitochondrion from injuries [8].

Among CNS alarmins, most impressive are IL-33 and galectin-3, which is released from astrocytes and oligodendrocytes immediately after CNS injury and promoted inflammation or recovery following CNS Injury [5, 14, 15]. Interleukin-33 is one of the newly described members of the IL-1 family. The IL-33 receptors are expressed in specific regions of the brain and spinal cord and play a crucial role in the development and homeostasis of the CNS. The primary source of local IL-33 are astrocytes. The deletion of IL-33 genes in these cells leads to abnormal synaptic connections. IL-33 dose-dependently induces nitric oxide production by microglia.

Thus, IL-33 produced in the CNS activates microglia and may function as a pro-inflammatory mediator in the pathophysiology of the CNS. IL-33 is involved in the neuroinflammation of many neurological diseases. Different studies suggest that IL-33 is involved in the myelination process during the CNS development and also likely the repair phase in demyelinating diseases such as MS [13].

The second alarmin that is expressed in astrocytes and participates in the recovery processes of the central nervous system is galectin-3. Galectins are a group of evolutionarily conserved proteins. Gal-3 is the only member of the Galectin family chimera-type group [10]. It is found extracellularly after being released from cells following different stimuli, like LPS and interferon- γ , in both physiological and pathophysiological conditions [4, 7]. Extracellular Gal-3 participates in a wide range of functions, both acute and chronic inflammation. As it thought to be potent regulators of neuroinflammation, it is not surprising that their dysregulation is associated with several diseases [13]. Extracellular galectin-3 affects the differentiation of progenitor cells of oligodendrocytes. As galectin-3 is expressed during development, we may assume that it must participate in the processes of demyelination/remyelination. It is experimentally seen that in *Lgals3*^{-/-} mice (C57Bl/6) – decreased percentage myelinated axons and myelin turns, based on this, myelin is loosely wrapped and less smooth. This alarmin is required for proper production and organization of myelin [6].

In the previous study, we have found that citrullination (i.e. deimination arginine residues) of myelin basic protein leads to the abnormal formation of myelin membranes [11]. The citrullinated peptide 45-89 released from modified deiminated MBP, activates microglial cells, and subsequent generation of nitric oxide induces damage of oligodendrocytes that may be a first step in the initiation of demyelinating disorders [12].

The purpose of our experiments was to study whether myelin isomers affect the release of IL-33 and Gal-3 in astrocytes.

MATERIAL AND METHODS

Preparation of MBP isomers

MBP was isolated and purified from bovine brain white matter according to the method of Chou et al. [2], followed by HPLC. Briefly, the acid-soluble material was dissolved in urea-glycine buffer, pH 9.6 and applied on a CM-52 cellulose cation exchange column, equilibrated in urea-glycine buffer, pH 10.5. Following the application of the sample, urea-glycine buffer (pH 10.5) flow was continued until the first big peak had completely eluted. This unbound fraction is the least cationic isomer, i.e., MBP C8. The charge isomers C-5, C4, C3, C2 and C-1 were eluted from the column with a sodium chloride gradient (0-0.2 M) in the glycine-urea buffer, pH 10.6. The most cationic, least modified charge isomer was C-1. Further purification of C-8 was achieved by HPLC on a C-18 reverse phase column (Nova Pak, Waters) using a trifluoroacetic acid (0.05 %)-acetonitrile (0-60 %) solvent system.

Cell Cultures

Primary mixed glial cell cultures containing astrocytes, microglia and oligodendrocytes were prepared from whole brains of 2-day-old Wistar rats. The initial mixture of dissociated glial cells was seeded in 75 cm² flasks coated with poly-D-lysine. The cultures were maintained in DMEM with 10% fetal calf serum and cultured for 48 h. This step provides a means of separating adherent cells, such as microglia and astrocytes, from nonadherent cells, such as oligodendrocytes. The nonadherent oligodendrocyte fraction was plated into poly-D-lysine-coated 25 cm² flasks. For isolation of microglial cells, confluent cultures between days 12 and 14 were agitated on a rotary shaker at 37⁰ C at 220 rpm for 1 h. The floating cells were collected and incubated in tissue culture plates. After 1 h, the cultures were washed. The adherent cells were identified as microglia. The astrocytes, i.e., the cells remaining adherent after the removal of microglia, were removed from the flasks by incubation with 0.25 % trypsin for 10 min.

Incubation of Cells with MBP

Cells were incubated for 24 h in the absence and presence of 0.5 μM MBP or its peptide in serum-free DMEM, at 37⁰ C in a humidified atmosphere of 95% air/ 5 % CO₂.

IL-33 and Gal-3 expression assay. To assess IL-33 , IL-33 assay kit (Abcam) was used. The analysis was carried out according to the manufacturer's instructions.

To assess Gal-3 expression, Gal-3 Kit (Abcam) was used. The analysis was carried out according to the manufacturer's instructions.

Statistical Analysis

Data shown in this study are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance was analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey test with the significance level set at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSIONS

In the present work we used pure fractions of the myelin basic protein charge isomers C1 and C8, which are markedly different forms. They have a different association and dissociation kinetics for the interaction with the lipid membrane [11]. For this purpose, MBP was isolated from bovine brain white matter, and for the separation of MBP isomers, the acid-soluble material was applied to a CM-52 cellulose cation-exchange column. The first, unbound fraction, was the least cationic isomer – citrullinated MBP C8. Other charge isomers were eluted from the column with a sodium chloride gradient (0-0.3M). The most cationic and least modified charge isomer C1 was the last one to be eluted from the column.

Primary astrocytes were incubated with myelin basic protein charge isomers C1 and C8. Incubation was carried out for 24, 48, and 72 h. After 24 h incubation, it was found that IL-33 expression/production by acting C8 isomer was increased by almost 2 times, compared to the control. Increased expression was also observed in the case of C1, although this was much less of an effect compared to C8. As the incubation time increased, the impact of C8 decreased, i.e., the maximum effect was observed during 24-hour incubation (Fig.1).

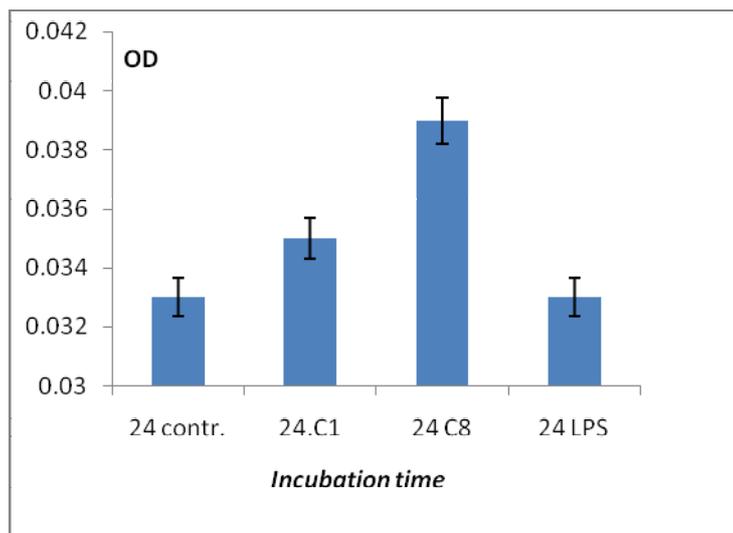


Fig. 1. Production of IL-33 in response to MBP charge isomers by primary astrocytes. Cells were treated with MBP charge isomers and LPS for 24 h, and then the culture supernatants were assayed for IL-33 by ELISA. Values in the ELISA (means \pm SD) are representative of three experiments. Each assay was performed at least in duplicate

In the same cells, we determined the effect of myelin basic protein charge isomers on galectin-3 production. In the case of galectin-3, no significant changes were observed during 24 and 48 h incubations. As for the 72-hour incubation period, the effect of C1 increased 2-fold compared to control and C8 (Fig. 2).

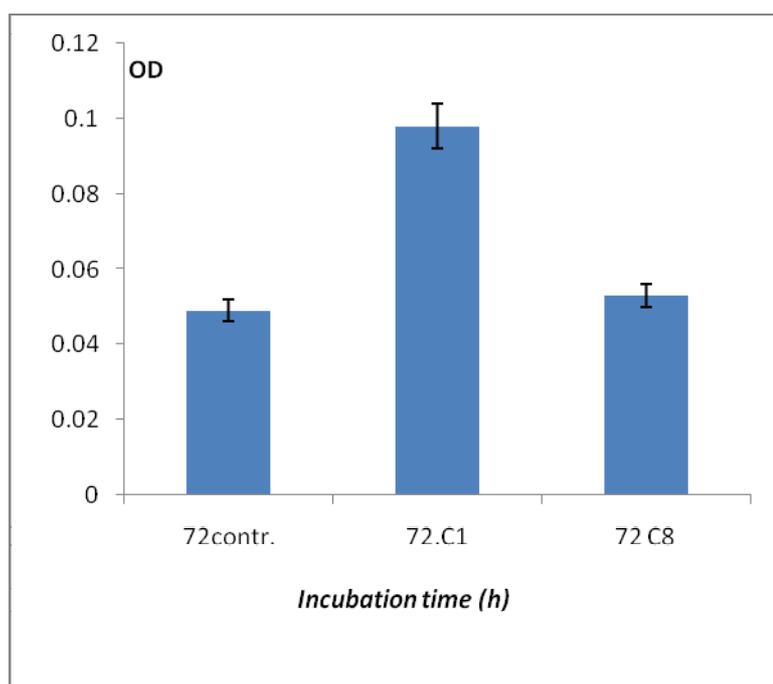


Fig. 2. Production of Gal-3 in response to MBP charge isomers by primary astrocytes. Cells were treated with MBP charge isomers and LPS for 72 h, and then the culture supernatants were assayed for Gal-3 by ELISA. Values in the ELISA (means ± SD) are representative of three experiments. Each assay was performed at least in duplicate

The results showed that C8 and C1 had different effects on astrocytes, and these were time-dependent effects. After the damage to the myelin sheath, some of these isomers extend beyond the myelin sheath and become loose. One of their targets are astrocytes. Based on our data, we can assume that within 24 hours of action, C8 begins to provoke inflammatory processes by releasing appropriate cytokines, including IL-33. As is well known, IL-33 has been elevated in normal-appearing white matter, and plaque areas from MS brains and astrocytes were identified as an important source of IL-33 expression in the CNS. IL-33 levels are elevated in the periphery and CNS of MS patients, implicating IL-33 in the pathogenesis of MS [3].

So, we can assume that elevated IL-33 level in MS maybe caused by the action of C8 isomer and the higher the C8 / C1 ratio, the higher the degree of IL-33 secretion from astrocytes, which affects oligodendrocytes and further enhances demyelination processes.

Recent literary emphasis on the emerging role of galectins in myelination/remyelination. Based on our data, the C1 isomer increases the expression of this alarmin after 72 hours. At this moment (72h) IL-33 production is decreased. Therefore, we may consider the following scheme of action of isomers: in the first stage of demyelination, the C8 isomer initiates the inflammatory process, and in the later stage, the effects of C1 are involved in

the recovery process. The changes in the ratio of the C8 / C1 isomers can regulate the expression and production of these two cytokines and, consequently, may influence the processes of myelination/demyelination/remineralization.

Acknowledgment

This research was supported by the SRNSF Georgia RF17_534 grant and by World Federation of Scientists National Scholarship award.

REFERENCES

1. *Benn T., Halfpenny C., Scolding N.* *Glia*, 2001, 36, 200-211.
2. *Chou F.C., Chou C.H., Shapira R., Kibler R.F.* *J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 2671-2679.
3. *Christophi G.P., Gruber R.C., Panos M., Christophi R.L., Jubelt B., Massa P.T.* *Clin. Immunol.*, 2012, 142, 308-19.
4. *Fritsch K., Mernberger M., Nist A., Stiewe T., Brehm A., Jacob R.* *BMC Cancer*, 2016, 16, 1, 502 2016.
5. *Gadani P., Walsh J.T., Smirnov I., Zheng J., Kipnis J.* *Neuron*, 2015, 85, 4, 703-709.
6. *Jong de Ch., Gabius J., Baron W.* *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77, 1289-1317.
7. *Kang H.G., Kim D.H., Kim S.J.* *Oncotarget*, 2016, 7, 42, 68229-68241.
8. *Makar T.K., Nedergaard M., Preuss A., Gelbard A.S., Perumal A.S., Cooper A.J.* *J. Neurochem.*, 1994, 62, 45-53.
9. *Musse A.A., Boggs J.M., Harauz G.* *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103, 12, 4422-4427.
10. *Nio-Kobayashi J.* *Anatomical Science International*, 2017, 92, 1, 25-36.
11. *Shanshiashvili L.V., Suknidze N.Ch., Machaidze G.G., Mikeladze D.G., Ramsden J.J.* *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003, 419(2), 170-177.
12. *Shanshiashvili L.V., Kalandadze I.V., Ramsden J.J., Mikeladze D.G.* *Neurochem. Res.*, 2012, 37, 1959-1966.
13. *Thomas L, Pasquini L.A.* *Neural Regen. Res.*, 2019, 14, 1380-1382.
14. *Yasuoka S., Kawanokuchi J., Parajuli B., Jin Sh., Doi Y., Noda M., Sonobe Y., Takeuchi H., Mizuno T., Suzumura A.* *Brain Res.*, 2011, 1385, 8-17.
15. *Yip P., Carrillo-Jimenez A., King P.* *Sci. Rep.*, 2017, 7, 41689.

მიელინის ფუძე ცილის მუსტიტ ბანშირობაზე ული იზომერების ზეგავლენა ინტერლეიკინ-33-ისა და გალექტინის ექსპრესიასა ასტროციტებში

მარიკა ჩიკვილაძე¹, ლალი შანშიაშვილი², ირინე კალანდაძე², ელნარ ზაალიშვილი², დავით მიქელაძე²

¹ ქიმიური ბიოლოგიის ინსტიტუტი, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; ² ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

დემიელინიზაციის დაავადებების დროს, ტვინში მიელინის ფუძე ცილის მრავალი პეპტიდური ფრაგმენტი და იზომერი წარმოიქმნება. მათ, ანთებით აგენტებთან ერთად, გლიური უჯრედების პროლიფერაციის გაძლიერება და ნეირონის დაზიანება შეუძლიათ. ასტროციტები ციტოტოქსიკური მედიატორების წყაროს უფრო წარმოადგენს, ვიდრე მათ სამიზნეებს. ცენტრალური ნერვული სისტემის ალარმინებს (განგაშის მოლეკულებს) შორის, ყველაზე მეტად შთაბეჭდავებია ინტერლეიკინი-33 და გალექტინ-3, რომლებიც გამოიყოფა ასტროციტებიდან და ოლიგოდენდროციტებიდან უშუალოდ ცნს-ის დაზიანების შემდეგ და ცნს-ის დაზიანების შემდეგ იწვევს ან ანთებას ან აღდგენას. ჩვენ შევისწავლეთ მიელინის ფუძე ცილის იზომერების ეფექტი ინტერლეიკინ-33-ისა და გალექტინ-3-ის გამოყოფაზე ასტროციტებში. ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ C8/C1 იზომერების ფარდობითი მნიშვნელობის ცვლილებას შეუძლია ამ ორი ციტოკინის – ინტერლეიკინ-33-ისა და გალექტინ-3-ის – ექსპრესიისა და პროდუქციის რეგულირება, და შესაბამისად, ზეგავლენის მოხდენა მიელინიზაციის / დემიელინიზაციის / რემიელინიზაციის პროცესებზე.

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ИЗОМЕРОВ МИЕЛИНОВЫХ БЕЛКОВ НА ЭКСПРЕССИЮ IL-33 И ГАЛЕКТИНА-3 В АСТРОЦИТАХ

Мари́ка Чиквиладзе¹, Лали Шаншиашвили^{1,2}, Ирине Каландадзе², Элнар Заалишвили², Давид Микеладзе^{1,2}

¹ Институт химической биологии, государственный университет Ильи, Тбилиси, Грузия; ² Центр экспериментальной биомедицины Ив. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

При демиелинизирующих заболеваниях в головном мозге образуются многие пептидные фрагменты и изомеры основного белка миелина. Они вместе с провоспалительными агентами могут усиливать пролиферацию глиальных клеток и повреждение нейронов. Астроциты все чаще являются источником цитотоксических медиаторов, а не их мишеней. Среди аларминов ЦНС наиболее впечатляющими являются ИЛ-33 и галектин-3, которые

высвобождаются из астроцитов и олигодендроцитов сразу после повреждения ЦНС и способствуют воспалению или восстановлению после повреждения ЦНС. Мы изучили, влияют ли изомеры миелина на высвобождение IL-33 и Gal-3 в астроцитах. Наши результаты показали, что изменения в соотношении изомеров C8 / C1 могут регулировать экспрессию и продукцию этих двух цитокинов – IL-33 и Gal-3 – и, следовательно, могут влиять на процессы миелинизации / демиелинизации / ремиелинизации.

კორონავირუსი და სპორტი

*დურმიშხან ჩიტაშვილი¹, ელენე კორინთელი², ნანა ბერიანიძე³,
 ვაჟა ბალხაშიშვილი³, თემურ ბენდიანიშვილი⁴, გიორგი ასანიძე⁵*

¹ ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ² საქართველოს სახელმწიფო ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სასწავლო უნივერსიტეტი; ³ საქართველოს ძიუდოს ფედერაცია; ⁴ საქართველოს რაგბის ფედერაცია; ⁵ საქართველოს ძალისხმობის ფედერაცია

საპასუხისმგებლო შეჯიბრებების წინ სპორტსმენები ყოველთვის ამოწმებენ თავიანთ ფიზიკურ და ფუნქციურ მონაცემებს და ამის საფუძველზე ადგენენ ტაქტიკური მოქმედების გეგმას მაღალი შედეგების მიღწევისთვის.

ოთხი თვის განმავლობაში კორონავირუსმა დაარღვია მზადების ყველა ნორმა, რაც მწვრთნელთა შეფასებით სხვადასხვა ნიშნულებით გამოვლინდა სპორტის სახეობების მიხედვით.

საკვანძო სიტყვები: კორონავირუსი, ასაკობრივი მონაცემები, სტატიკური ვარჯიშების ხარისხობრივი მაჩვენებლები, წონის პრობლემები

კორონავირუსის (Covid-19) მოულოდნელმა გამოჩენამ მსოფლიო მოსახლეობის დიდი უმრავლესობა საგონებელში ჩააგდო და როგორც ერთი კაცი ისე აღსდგა მისი განეიტრალებისთვის.

დღემდე ამ ვერაგი ვირუსის განეიტრალების საშუალება არ არსებობს და თუკი რამ არის მისი ზემოქმედების განეიტრალებისთვის შესაძლებელი, მსოფლიო ამ კითხვაზე საბოლოო პასუხის ძიების ფორმაშია. სწორედ ამის გამო მსოფლიოს ბევრმა ქვეყანამ კორონავირუსთან „ბრძოლაში“ დადებითი შედეგის მისაღებად სხვადასხვა მეთოდების დანერგვას შეუწყო ხელი. ამ მხრივ საქართველოში ისევე, როგორც მთელს მსოფლიოში ძირითადი სლოგანი გახდა სახლიდან გაუსვლელიობა, აგრეთვე პირბადის აუცილებელი ტარება, პარტნიორთან ორი მეტრის დაშორებით ყოფნა, ხელების საპნის გამოყენებით ხშირი დაბანა, საზოგადოების წევრების ერთმანეთისგან დისტანცირება და სხვა სახის დამცავი საშუალებები.

არ შეიძლება არ აღინიშნოს სამედიცინო პერსონალის ის დიდი ძალისხმევა, რომლებიც დღე და ღამე იბრძვიან ვერაგი კორონავირუსის წინააღმდეგ.

კორონავირუსთან ბრძოლაში პირველივე დღიდან პრაქტიკულად არიან ჩართულნი საქართველოს შინაგან საქმეთა და თავდაცვის სამინისტროების წარმომადგენლები, რომელთა აქტიური მოქმედებების შედეგად ჩაიკეტა ქვეყნის საზღვრის ყველა საკონტროლო პუნქტი და ქვეყანაში თითოეული შემომსვლელი თუ გამსვლელი საკონტროლო შემოწმებას და ორკვირიან კარანტინს გადის, ხოლო კორონავირუსის რომელიმე სიმპტომის აღმოჩენის შემთხვევაში ისინი თავსდებიან თანამედროვე სამედიცინო აპარატურით აღჭურვილ სამედიცინო დაწესებულებებში, სადაც საქართველოს ხელისუფლება უზრუნველყოფს მათი ნორმალური ცხოვრების პირობებს. ისინი ორჯერადად მოწმდებიან და ვირუსზე უარყოფითი პასუხის შემთხვევაში დადებითად წყდება საკითხი ტურისტის თავისუფლად გაშვების შესახებ.

საქართველოს მთავრობამ პრემიერ-მინისტრის ბატონი გიორგი გახარიას ხელმძღვანელობით მსოფლიოს დაანახა, რომ დროული და ენერგიული პროფილაქტიკური და მკურნალობა-რეაბილიტაციური მოქმედებების შედეგად მიღწეულ იქნა შესამჩნევი წარმატებები ამ ვერაგი დაავადების მაქსიმალურად შეკავებით მსოფლიოს განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით.

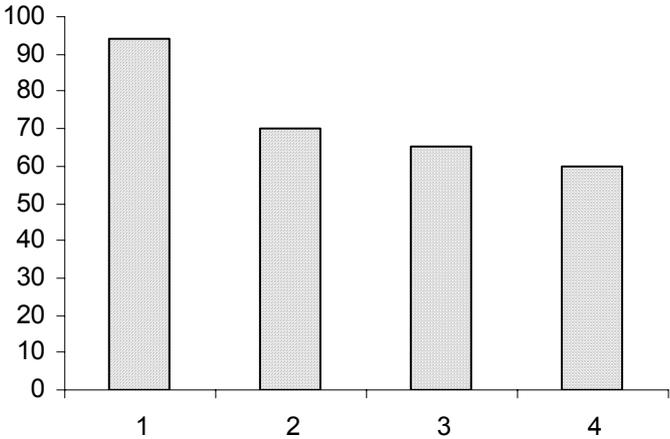
კორონავირუსმა უდიდესი დარტყმა მიაყენა მსოფლიოს, რაც შემდეგში გამოიხატება: გარდაიცვალა მრავალი ათასი ადამიანი, მკვეთრად დაზიანდა ქვეყნების ეკონომიკა, უმუშევრად დარჩა მრავალი ათასი ადამიანი, მნიშვნელოვნად მოიშალა სპორტული საქმიანობა, საშიშროება შეექმნა სოფლის მეურნეობის პერსპექტიული საკითხების დროში გადაჭრას, გართულდა საგანმანათლებლო დაწესებულებების საქმიანობა, ვირუსმა უარყოფითად იმოქმედა სატრანსპორტო საშუალებების გამოყენებაზე, დროებით მოიშალა კავშირები თბილისსა და ქვეყნის რეგიონებს შორის.

უმოკლეს დროში უამრავი საკითხი გახდა გამოსასწორებელი. უმნიშვნელოვანეს საკითხთა შორის კორონავირუსის არსებობამ დიდი ზიანი მიაყენა სპორტით დაკავებული ადამიანების შემოქმედებით საქმიანობას. სპორტის უმრავლეს სახეობებში შეწყდა აქტიური საქმიანობა, გაურკვეველი ვადით გადაიდო მრავალი მნიშვნელოვანი სპორტული ასპარეზობა, მსოფლიოსა და ევროპის ჩემპიონატები, მათ შორის ტოკიოს ოლიმპიური თამაშები. ყოველივე ამან მნიშვნელოვანი ფსიქოლოგიური გავლენა მოახდინა სპორტის მთელ რიგ მწვრთნელებსა და სპორტსმენებზე, გამოიწვია რა მათში პესიმიზმი და დეპრესიები. მაგრამ სპორტსმენთა უმრავლესობამ გამონახა სხვადასხვა გზები ფიზიკური და ფსიქოლოგიური მდგომარეობის შესანარჩუნებლად.

ამ საკითხების შესახებ გავესაუბრეთ სპორტის რამდენიმე სახეობის წამყვან სპეციალისტებს (მწვრთნელებს), რომლებმაც მოგვაწოდეს დაწვრილებითი ინფორმაციები სპორტსმენთა სპორტული ფორმის შესახებ. ისინი

შეშფოთებულები არიან იმით, თუ რამდენი თვე დასჭირდებათ სპორტსმენებს აღიდგინონ „ფორმა“ შეჯიბრებაზე გამოსვლისთვის.

უფროსი მწვრთნელის ნინო ბერიანიძის მოსაზრებით, აკრობატიკაში დაშვებული სახეებიდან შედარებით ხანმოკლე დროში სპორტული ფორმის აღდგენა შეიძლება ინდივიდუალურ სახეში მოვარჯიშისთვის. წყვილებსა და ოთხეულებში მოვარჯიშე მაღალი კლასის სპორტსმენები ასრულებენ ურთულესი სტატიკური და დინამიკური ვარჯიშების კომბინაციურ მოქმედებებს, რაც ითვალისწინებს სტატიკურ მდგომარეობაში ყოფნის გარკვეული დროის ხანგრძლივობით დაფიქსრებას, განსაკუთრებით ოთხეულებში, სადაც თითოეულ „უმნიშვნელო“ შეცდომაზეა დამოკიდებული სპორტული შედეგი. ეს კი მოითხოვს ძალიან ხანგრძლივ ვარჯიშს. წყვილების და ოთხეულების ვარჯიშების შესრულების ხარისხი პირდაპირ კავშირშია სპორტსმენტა ერთობლივ მოქმედებებთან, რომელშიც გათვალისწინებულია სპორტსმენტა შორის ვარჯიშის შესრულების ხარისხის ერთობლიობა. ქვემოთ მოყვანილ სურათზე მოცემულია სპორტსმენტა მომზადების ხარისხობრივი მაჩვენებლების დაქვეითება პროცენტებში სპორტის სახეობების მიხედვით.



სურ. 1. სურათზე მოცემულია სპორტის სახეობების მიხედვით რამდენი პროცენტით დაქვეითდა სპორტსმენტა მომზადების ხარისხობრივი მაჩვენებლები. 1 – აკრობატიკა, 2 – ჯიუდო, 3 – რაგბი, 4 – ძალოსნობა

ოთხ სახეობაში გამოკითხული მწვრთნელები ერთ საკითხში არიან იდენტურები. ისინი ამბობენ, რომ ამ სტრესულ მდგომარეობაში ყოფნისას მეტნაკლებად „გაუარესდა“ სპორტსმენტა მომზადების ხარისხობრივი მონაცემები და მის აღდგენას დასჭირდება დიდი დრო. აკრობატიკაში მსოფლიო ექს-ჩემპიონის ნ. ბერიანიძის მონაცემებით, აკრობატებში სპორტული ფორმა გაუარესდა 90%-ით (სურათზე – პირველი გრაფა).

ძიუდოს ცნობილი სპეციალისტის ვაჟა ბაღსამიშივილის შეფასებით, კორნავერუსის ფონზე, მიუხედავად იზოლაციის პირობებში ვარჯიშის სპეციალური მეთოდების და მითითებების შემუშავებისა, მოჭიდავეთა მომზადების საკითხი სხვადასხვა კომპონენტების (საერთო ფიზიკური მომზადება, სპეციალური ფიზიკური მომზადება, კონტაქტური ვარჯიშები, სპეციალური გამძლეობის ვარჯიშთა ხანგრძლივობა და სხვ.) გათვალისწინებით, სპორტსმენებს დამატებით უნდა ჩაუტარდეთ კომპლექსური აღდგენითი პროცესები. როგორც სურათზეა მოცემული, მოჭიდავეთა ფიზიკური და ფუნქციური შესაძლებლობა 70%-ით გაუარესდა (სურ. – მეორე გრაფა).

რაც შეეხება რაგბისტების მდგომარეობას (მწვრთნელი თემურ ბენდიანი-შვილი), დროებით მოიშალა რაგბისტებისთვის დამახასიათებელი კომპონენტების (ტექნიკური, ტაქტიკური საკითხები, სპორტსმენთა ურთიერთკავშირი თამაშის პროცესში და სხვა ფაქტორების) გაუარესებამ დააქვეითა კომპლექსში სპორტსმენთა ურთიერთმოქმედება, რის გამოც მათი მომზადების ხარისხი დაქვეითდა 65%-ით (სურ. – მესამე გრაფა).

საქართველოს ძალოსანთა ნაკრების უფროსმა მწვრთნელმა, ოლიმპიურმა ჩემპიონმა გიორგი ასანიძემ აღნიშნა, რომ ძალოსანთა ნაკრების დღევანდელი მდგომარეობა 60%-ით გაუარესდა (სურ. – მეოთხე გრაფა). მან იმედი გამოთქვა, რომ განსაკუთრებულ ყურადღებას გაამახვილებს ყველა საკითხზე, რათა უმოკლეს დროში აღმოიფხვრას ყველა ნაკლოვანი მხარე.

გამოცდილ მწვრთნელთა საერთო მოსაზრებით, სპორტსმენთა ფიზიკური და ფსიქოლოგიური მომზადების სრული აღდგენისთვის საჭიროა ეპიდემიოლოგების მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების გათვალისწინებით, სპორტსმენთა იზოლაციის პირობებში მაქსიმალურად გამოყენებულ იქნას აგრეთვე სპორტული ფიზიოლოგებისა და ფსიქოლოგების რჩევები და სპორტის სახეობის შესაბამისად მათ დიდ გამოცდილებაზე დაყრდნობით დამუშავდეს ვარჯიშების მეთოდები, რათა შენარჩუნებულ იქნას ფიზიკური კონდიციები.

როგორც ცნობილია, ფიზიკური თვისებების ხარისხობრივი გაუმჯობესება მჭიდრო ურთიერთკავშირშია ორგანიზმის ისეთ ფუნქციურ ცვლილებებთან, როგორცაა პულსის და სუნთქვის სიხშირე, სისხლის წნევის მონაცემები, ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობა, გულის სისტოლური და წუთმოდული სისხლის მიწოდება, ასაკობრივი თავისებურება, ორგანიზმის პერსპექტიული დატვირთვის მხედველობაში მიღება ფუნქციური მონაცემების აუცილებელი გათვალისწინებით. ნიშანდობლივია, რომ მნიშვნელოვანია სპორტსმენთა კვება, დასვენება და სხვ.

ახლა, როდესაც მოიხსნა მთელი რიგი შეზღუდვები, სპორტსმენებს ნელ-ნელა საშუალება მიეცათ დაიწყოთ ინდივიდუალური და კოლექტიური

ვარჯიშები დაკარგული სპორტული ფორმის აღსადგენად. ამისთვის, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ფსიქოლოგების და სპორტული ფიზიოლოგიის სპეციალისტების მაქსიმალური ჩართვა უმრავლესი სპორტსმენების სტრესული მდგომარეობიდან გამოყვანის პროცესში, დეპრესიული ელემენტების ელიმინაციისთვის, ნერვული სისტემის გაწონასწორება-გაძლიერებისთვის და ოპტიმისტურად განწყობისთვის.

КОРОНАВИРУС И СПОРТ

*დურმიშხან ჩიტაშვილი¹, ელენე კორინთელი², ნანა ბერიანიძე²,
ვაჟა ბალხამიშვილი², ტემურ ბენდიანიშვილი⁴, გეორგი ასანიძე⁵*

¹ Государственный университет Ильи, Тбилиси, Грузия; ² Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта; ³ Федерация дзюдо Грузии; ⁴ Федерация рагби Грузии; ⁵ Федерация тяжелой атлетики Грузии

РЕЗЮМЕ

Перед ответственными соревнованиями обычно спортсмены всегда проверяют свои физические и функциональные показатели и на этом основании составляют тактический план действия для достижения высоких результатов.

За последние 4 месяца коронавирус (Ковид-19) нарушил все нормы подготовки спортсменов, что, по оценкам тренеров, выявилось разными показателями по видам спорта.

CORONAVIRUS AND SPORT

*Durmishkhan Chitashvili¹, Elene Korinteli², Nana Berianidze²,
Vazha Balkhamishvili³, Temur Bendianishvili⁴, George Asanidze⁵*

¹ Iliia State University, Tbilisi, Georgia; ² Georgian Teaching University of Physical Training And Sports, Tbilisi; ³ Georgian Federation of Judo, Tbilisi; ⁴ Georgian Federation of Rugby, Tbilisi; ⁵ Georgian Federation of Weightlifting, Tbilisi

SUMMARY

Usually, before the responsible competitions, sportsmen always check their physical and functional indicators and based on them they make a tactical plan to achieve high results.

During the last four months coronavirus (Covid-19) had broken all the rules of sportsmen's training process, and according to the estimation of trainers it was revealed by different indicators for various kinds of sport.

LOOKING BACK ON SYNAPTIC PLASTICITY: A MINIREVIEW

Merab G. Tsagareli

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

This review is dedicated to my first supervisor Professor Vazha Okujava, who had made remarkable contributions to the study of fundamental neural mechanisms of brain epileptic activity and cognitive functions. In this concise review, the key findings from the synaptic plasticity literature that make these phenomena so much attractive for memory mechanisms are addressed, and some evidences obtained during my PhD student period at Moscow University are considered. Some recent data that indicate the importance of postsynaptic mechanisms in both short-term and long-term plasticity are furnished, and their implications for a general understanding of the synaptic mechanisms of learning and memory are discussed.

Key words: long-term plasticity, short-term plasticity, post-tetanic depression, post-tetanic potentiation, learning, memory

INTRODUCTION

It gives me a great pleasure to pay tribute to the fundamental important works of Professor Vazha Okujava (1930 – 2011) in the study of basic neurophysiological mechanisms of epileptic activity and higher brain functions. It is highly appropriate to dedicate this article on synaptic plasticity to him, as to my first supervisor and mentor. He was an excellent teacher giving us, the students interesting and comprehensive lectures on non-specific thalamus and reticular formation of the brain. On his recommendation, I became a post-graduate student at Moscow State University, where I pursued study of the short-term post-tetanic plasticity of cortical neurons and received a Ph.D. degree in 1982. In this review article which was published in the Journal founded by Prof. V.M. Okujava in 1975, I would like to discuss some pre- and postsynaptic mechanisms of plasticity from a historic point of view.

SOME PIONEERS OF SYNAPTIC PLASTICITY

The documentation of neuronal composition of the brain has begun with brilliant works of the Spanish neuroanatomist Santiago Ramón y Cajal at the end of the 19th century proposing that memory does not need new neurons, but rather the growth of new connections between the existing nerve cells [44]. However, the junction between

neurons only became known as a “synapse” by English physiologist Charles Sherrington calling them some years later [47].

Synapses are very complex functional structures because they must produce several (at least six) different forms of synaptic plasticity. This complexity is itself sufficient to explain why progress in understanding the synapse has been difficult, but there is also another reason: the field has been working with what now turns out to be a highly oversimplified view of how the quantal response of the synapse is generated. Fortunately, computational and anatomical methods are now converging to provide a new understanding of the structure/function relationship of synapses, leading to a new view of synaptic functioning. These developments are important steps towards the ultimate goal of understanding the electrophysiological, biochemical and structural processes that underlie synaptic plasticity [1, 12, 28, 32, 49].

The first half of the twentieth century witnessed a number of landmark studies that had a great influence on world physiological community views of chemical synapses, neurotransmitters, neuronal processing, and direction of information flow in neurons, learning, memory, and behavior. By the 1930s, it had become clear that information flowed from presynaptic axons to postsynaptic dendrites, that all inputs were integrated at the soma, and that – once the threshold for action potential generation was reached – the information propagated along the axon of the postsynaptic cell [17, 25].

The next leap in synaptic plasticity was made in the discoveries of synaptic changes that lasted for several minutes after the tetanic stimulus was over. Post-tetanic potentiation, thus, seemed to have been discovered in the 1940s by Larrabee and Bronk (1947) [27], and Lloyd (1949) [29]. By the end of the first half of the twentieth century, the pieces were in place for an early unification of ideas and a comprehensive theory of learning and memory based on synaptic plasticity. Long-lasting changes in synaptic efficacy were widely speculated upon, speculations that were fuelled by these early discoveries of short-term plasticity and post-tetanic potentiation [32].

Hebbian plasticity and neuronal assemblies

Canadian Donald Hebb (1904-1985) made considerable headway at developing the concept of the distributed location of memory. He brought together many of the earlier ideas and findings on neural plasticity in a tremendously influential formal postulate of the neural mechanisms of learning and memory [20]. In his famous book *The Organization of Behavior*, Hebb determined that memories could be stored if the connections that repeatedly drive activity in a cell become strengthened because this would couple specific groups of neurons together and explain how neurons could be molded together in an assembly as a function of past experience. In particular, any two cells that are repeatedly active at the same time will tend to become “associated,” so that activity in one facilitates activity in the other [20]. Strengthening of connections between such coactive cells has become today known as *Hebbian plasticity* because they involve changes in specific synapses mediated by coordinated activity in pre- and postsynaptic neurons (Fig. 1).

Here the term “homosynaptic” refers to the fact that plasticity only occurs at the stimulated synapse. The resulting groups of cells joined together through this form of plasticity even today go under the moniker of *Hebbian assemblies* [18].

One year before Hebb, Polish Jerzy Konorski (1948) [26] had already expressed remarkably similar ideas on synaptic plasticity and its relation to learning. In his book, Konorski aimed to show that morphological changes in neuronal synaptic connections are the substrate of learning. He argued against the view that the formation of new connections was important, and instead emphasized the role of changes in already existing pathways that were for some reason not yet in use. Coincident activation of neuronal centers should lead to the formation of actual excitatory pathways between them, based on pre-existing potential connections [26].

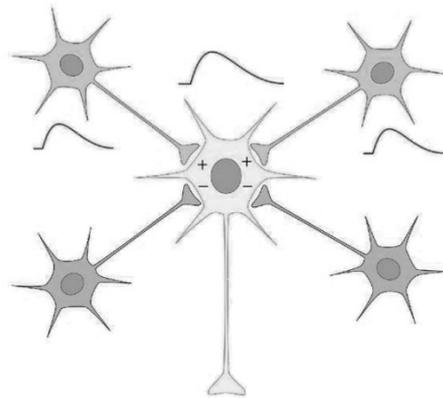


Fig. 1. Classic Hebbian plasticity in the simple cells assembly includes homosynaptic long-term synaptic potentiation (LTP) and long-term synaptic depression (LTD). Coincident activation in presynaptic neuronal inputs and the post-synaptic neuron strengthens specific synapses (shown in +). Inactive pre-synaptic inputs (or inputs out of phase with post-synaptic depolarization) are not potentiated and/or are depressed (shown in -) (adapted from Frank, 2012) [18]

Eric Kandel and Aplysia

In the 1960s, Austrian-American Eric Kandel and his group showed that pairing an excitatory postsynaptic potential (EPSP) with a conditioning stimulus in the giant marine snail *Aplysia* caused a long-lasting facilitation of the EPSP. More importantly, Kandel’s work strongly linked synaptic plasticity with behavioral associative learning of the gill withdrawal reflex in this sea snail [23].

The defensive gill-withdrawal reflex of *Aplysia* to a gentle touch with paintbrush, so dramatically weakened with repeated touching (habituation), exhibits a robust increase in strength with sensitization. After an *Aplysia* receives a shock to its tail, its reaction to siphon stimulation is substantially strengthened, it withdraws its gill more completely. A single shock to the tail produces a short-memory that persists for minutes. Four or five

shocks produce a long-term memory that lasts for two or more days (Fig. 2). Further training produces memory that lasts for weeks [48].

Nowadays, the molecular, biophysical and cellular mechanisms that underlie behavioral learning in *Aplysia* are known in great details. Although this form of plasticity is not Hebbian, the firm evidence for a role of synaptic plasticity in learning in the marine mollusk – literally ranging all the ways from molecules to memory – thus forms a solid foundation for on-going plasticity and memory research in mammals, where the role of synaptic plasticity in memory storage remains to be formally proven [24, 46].

Importantly, a focus on the molecular biology of systems consolidation will provide a critical framework for how memories are preserved in the face of biological and circuit dynamicity. The past half-century has provided considerable insight into the molecular mechanisms of synaptic consolidation. Progress in the coming decades will provide the necessary scaffold for understanding the molecular biology of systems consolidation and how memories persist across our lifespan. This progress will be an essential component in the development of better-targeted treatments for disorders of memory, such as Alzheimer’s disease, age-related memory loss, post-traumatic stress disorder, and many others [3, 13].

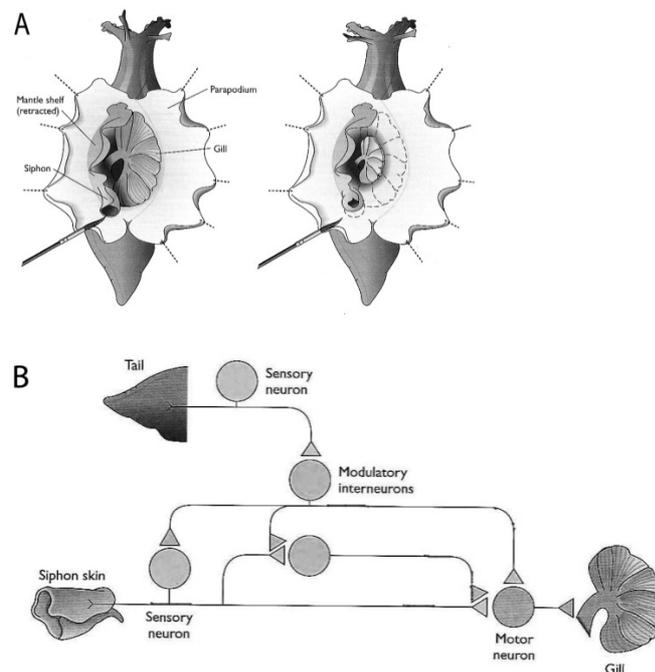


Fig. 2. Association learning in *Aplysia*. (A): A mild tactile conditioned stimulus (CS) applied to the siphon results in gill withdrawal reflex. (B): A noxious (electrical shock) unconditioned stimulus (US) to the tail activates tail sensory neurons that excite modulating interneurons. Their impulses to the sensory neurons of the siphon enhance transmitter glutamate release (adapted from Squire, Kandel, 2009 [48])

Long-lasting potentiation

In the beginning of the 1970s, Swedish scientists Bliss and Lømo showed that high-frequency electrical stimulation in the dentate gyrus of the rabbit hippocampus elicited responses that kept growing more than one hour. The condition for persistent growth of response amplitude was the high-frequency stimulation itself [11]. Their study was the first to demonstrate that the effects could last much longer than short-term facilitation or post-tetanic potentiation. These findings lent experimental support to Hebb's hypothesis that synapses are strengthened if they are involved in successfully driving a cell, since sufficiently strong high-frequency stimulation of afferent fibers could reasonably be assumed to drive activity in postsynaptic cells [32].

SHORT-TERM SYNAPTIC PLASTICITY

Short-term synaptic plasticity (STSP) refers to transient activity-dependent changes in synaptic strength. Forms of STSP include short-term facilitation and depression in the millisecond range, but also longer-lasting changes in response to highly repetitive activity, such as augmentation (lasting seconds) and post-tetanic potentiation (lasting minutes). These modifications are short-term in the sense that no persistent changes in the signaling machinery, such as membrane protein expression, are required. The cellular mechanisms of STSP are relatively well understood and are predominantly presynaptic [2, 7, 35].

Short-Term Presynaptic Plasticity

Different types of synapses are specialized to interpret spike trains in their own way by virtue of the complement of short-term synaptic plasticity mechanisms they possess. Numerous types of short-term, use-dependent synaptic plasticity regulate neurotransmitter release.

Use-dependent presynaptic plasticity lasting tens of milliseconds to minutes can be divided into three major categories: (1) depression, (2) facilitation, and (3) post-tetanic potentiation (PTP) augmentation. At synapses where depression is prominent, the second response is much smaller than the first one, and this reduction in synaptic strength lasts hundreds of milliseconds to seconds (Fig. 3A). However, sustained stimulation produces a post-tetanic depression (PTD) that recovers slowly from tens of seconds to minutes (Fig. 3B).

At some synapses facilitation is observed, and the second of two closely spaced stimuli evokes a larger response than the first, provided the stimuli are delivered within hundreds of milliseconds to seconds of each other (Fig. 3C). But sustained presynaptic activation at high frequency leads to synaptic enhancement known as PTP/ augmentation that lasts tens of seconds to several minutes (Fig. 3D). For these forms of plasticity each stimulus in the conditioning train produces a small amount of enhancement, but the cumulative effects of many stimuli can lead to a several fold enhancement [45].

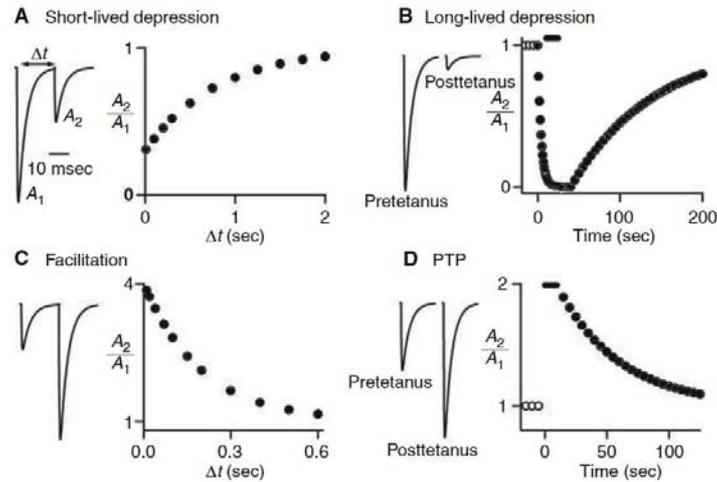


Fig. 3. Three forms of short-term, use-dependent plasticity. (A) Short-term depression is observed at some synapses when the presynaptic axon is stimulated twice with a time between stimuli. (B) At some synapses a sustained high-frequency stimulation results in a depression that persists for tens of seconds. (C) Paired-pulse facilitation that lasts for hundreds of milliseconds is observed at some synapses. (D) Augmentation or post-tetanic potentiation of synaptic responses lasting tens of seconds or minutes after tetanic stimulation is observed at some synapses (adapted from Regehr, 2012) [45]

Presynaptic calcium signaling mechanism plays a prominent role in many use-dependent forms of short-term plasticity. The properties of the vesicles within a presynaptic terminal are another important determinants of synaptic efficacy and are factors in short-term plasticity [34, 37].

On the other hand, postsynaptic mechanisms can also mediate short-term plasticity, and they can complicate the characterization of presynaptic mechanisms. For example, saturation of postsynaptic receptors can limit responses, particularly when the probability of release is high. As a result, synaptic currents can underestimate the extent to which presynaptic mechanisms facilitate or depress transmitter release at some synapses. Postsynaptic receptors can also desensitize, making them unavailable for subsequent activation, and leading to short-term decreases in synaptic responses [45].

One of the first and best descriptions of post-tetanic potentiation was made almost 100 years ago by Hughes in 1958. As he has written, the term of post-tetanic potentiation refers to an increased responsiveness following repetitive stimulation, and is usually measured as a percentage change of the post-tetanic amplitude of response compared to the pre-tetanic level. Although increased responsiveness from one system to another may be totally unrelated, it may be of value to examine the similarities of the phenomenon in different neural systems to see if a common basis for PTP exists [21]. Usually, the effect of PTP lasts tens of seconds to minutes that follows sustained high-frequency stimulation but more prolonged tetanic stimulation results in longer-lasting PTP [31].

Short-Term Postsynaptic Plasticity

A significant amount of experimental results also came from researches on post-synaptic mechanisms of plasticity. Specifically, post-synaptic receptor activation, calcium driven mechanisms, dendritic spine properties, and cytoskeletal changes have been shown to be related to post-synaptic plasticity and learning.

As stated above, in 1978-1982 as a PhD student I worked in the laboratory of my supervisor Prof. Vladimir Ivanovich Gusel'nikov (1926-1980) at the Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty of M. Lomonosov State University of Moscow. While my direct instructor Dr. Arkady Pivovarov worked on postsynaptic mechanisms of habituation, and still continue successful research in this direction [54], I started studying intracellular mechanisms of PTP and PTD. I investigated and intracellularly recorded excitatory and inhibitory postsynaptic potentials (EPSPs and IPSPs, respectively), and action potentials in neurons of visual cortex of the turtle (*Emys orbicularis, L.*). The latter is a very interesting object of study since this is a homologue of the mammalian cortex [50].

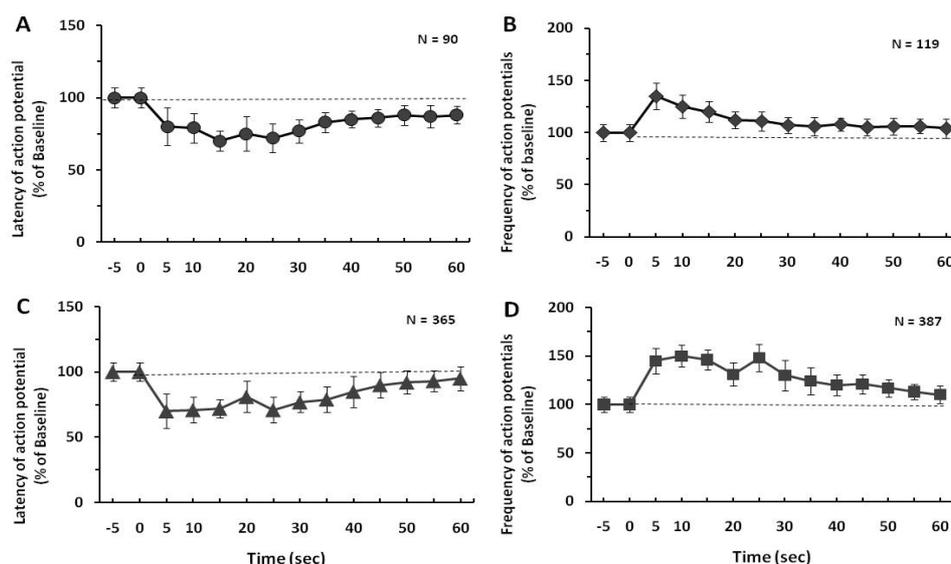


Fig. 4. Latency and frequency of action potentials after orthodromic tetanization (*Tectum opticum*) (A, B) and activation of neurons by intracellular depolarizing current (C, D). In both tests there are significant decreased latency and increased frequency discharges of action potentials (adapted from Pivovarov, Tsagareli, 1981 [41], Pivovarov et al., 1981 [43])

In one of sets of my experiments I used a test stimulation of contralateral optic nerve and conditioned stimulation of midbrain visual center (*Tectum opticum*) with frequencies 9-10/s, lasting 10-12 s. The obtained data showed a significant decrease in the latency and increase of frequencies of intracellularly recorded action potentials after the tetanization to test stimulus (Fig. 4, A, B). In order to exclude the effects of presynaptic mechanisms in potentiation, in the second set of my experiments we applied intracellular depolarizing

currents (0.3-2 nA, 10 ms) by a registering microelectrode directly into recording neurons. After intracellular tetanization (9-10/s, 100 ms), we found the same effects of post-tetanic decrease of the latency and increase of frequencies of spikes to a single test stimulus (Fig. 4, C, D). In other set of these experiments we discovered opposite effects of increase of the latency and decrease in frequencies of action potentials in PTD (data not shown). Our results confirmed that post-synaptic mechanisms play an important role in post-tetanic plasticity, both in post-tetanic potentiation and post-tetanic depression. In our study the latter effects are the mixture of homo- and hetero-synaptic [39-43, 53]. Figure 5 shows pre- (control test) and post-tetanic neuronal discharges in PTP and PTD.

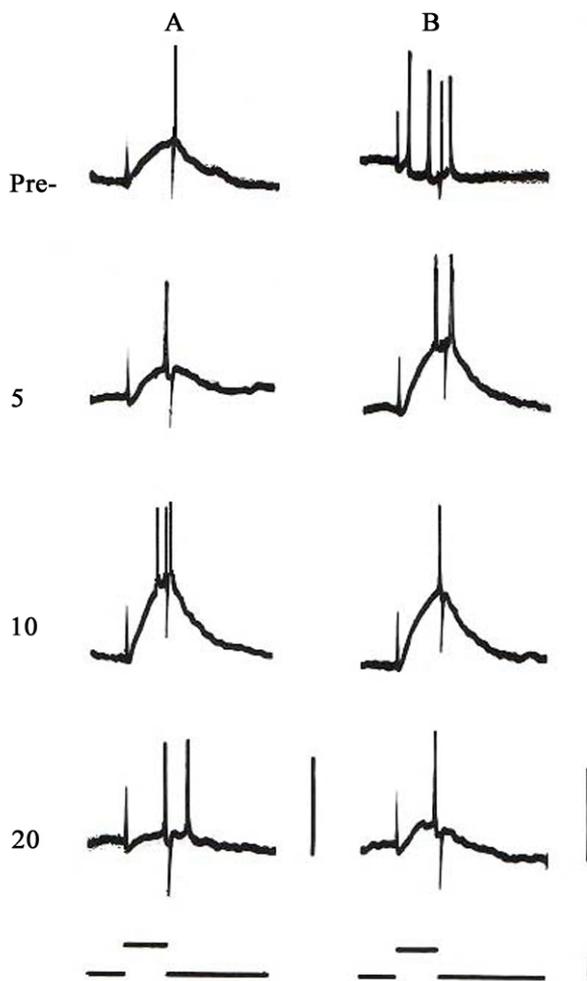


Fig. 5. Intracellular recordings of neuronal discharges to a depolarizing current impulse in PTP (A) and PTD (B) for pre-tetanic (control) stimulation and post-tetanic 5, 10, and 20 seconds stimulations, respectively. Tetanic stimulation delivered to *Tectum opticum*. Calibration: spike amplitude – 50 mV, time – 100 ms; bottom row indicates amplitude of intracellular depolarizing current impulse 1 nA (adapted from Pivovarov, Tsagareli, 1981 [41])

In the same period of time, a few laboratories studied postsynaptic mechanisms of short-term plasticity. In particular, Bindman with coauthors (1979), in the anesthetized cat found increased firing of pyramidal tract cells induced by trains of antidromic conditioning shocks leading to increases in cell excitability, as measured by the size of the

mass response at the medullary pyramid to test shocks applied to the cortical surface. They concluded that prolonged increases in excitability of pyramidal tract cells can occur in the absence of any synaptic input, demonstrating that the underlying mechanism is post-synaptic; however, this does not preclude the action of synaptic mechanisms when synaptic transmission is not blocked [8]. Baranyi and Fehér (1978) revealed that pairing EPSPs recorded intracellularly with antidromic action potentials could trigger conditioned facilitation, and that discharge of the postsynaptic action potential alone, without necessarily being triggered by synaptic input was important in the induction of the potentiation [4]. Thus, the plastic changes in synaptic transmission maybe localized to the postsynaptic membrane of the conditioned pyramidal tract cells [5].

In another experiment in cats, O'Brien and coworkers (1977) have found that the pairing of pyramidal tract antidromic activation with a somatic afferent (hind paw simulation) signal produced changes in neuronal response to this afferent, which did not occur for the unpaired somatic afferent. It seems unlikely that this result can be accounted for by changes in the polysynaptic orthodromic pathway since no conditioning was observed in the control group without antidromic activation and since the activity in the thalamus did not show parallel changes. Furthermore, it seems unlikely that recurrent inhibitory collaterals in the cortex were involved since similar response changes were observed for neurons that did and did not exhibit inhibition following the antidromic activation. All these evidences suggest that in this experiment the site of learning is the cortical neuron. This result supports the idea that the role of the unconditioned stimulus in conditioning may be simply to activate the neuron at an appropriate interval following the conditioned stimulus [38]. It should be emphasized here that in all these studies an antidromic stimulation of the pyramidal tract neurons in the cortex is a special and bold tool to exclude presynaptic facilitation on these cortical cells.

The involvement of the postsynaptic mechanism in long-term or long-lasting potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) also discovered in series of researches on hippocampal plasticity [14, 33]. Lynch and associates found that, while tetanic stimulation induced LTP of the activated pathway, the inactive pathway underwent LTD [30]. Moreover, homosynaptic LTD was found to occur at the activated pathway provided that the activation frequency was low [16].

Presently, long-lasting plasticity of synaptic transmission is considered as the favorite mechanism to account for many forms of associative learning and memory, and hence the information storage in the brain. Temporal interactions of pre- and postsynaptic spiking in neural circuits bidirectionally regulate not only synaptic strength but also intrinsic excitability of pyramidal cells at both pre- and postsynaptic sides. At the postsynaptic side this plasticity is largely localized within the dendrites – involving the regulation of cationic channels – and respects the input specificity of synaptic modifications, thus preserving high capacity of information storage. Plasticity of intrinsic excitability is synergistic to synaptic plasticity in modulating neuronal output, thus enhancing the functional significance of synaptic modifications. However, compensatory mechanisms acting both at intrinsic and synaptic currents concur to maintain neuronal activity within physiological bounds [15].

The experimental evidence from Glanzman laboratory using a model invertebrate organism, the marine snail *Aplysia*, indicates that this apparent distinction between invertebrate and vertebrate synaptic mechanisms of learning is invalid: learning in *Aplysia* cannot be explained in terms of exclusively presynaptic mechanisms. NMDA-receptor-dependent LTP appears to be necessary for classical conditioning in *Aplysia*. Furthermore, the modulation of trafficking of postsynaptic ionotropic glutamate receptors underlies behavioral sensitization in this snail. Exclusively presynaptic processes appear to support only relatively brief memory in *Aplysia*. More persistent memory is likely to be mediated by postsynaptic or by presynaptic processes whose expression depends upon retrograde signals [46].

For the last years, Min Zhuo and his team carried out very interesting studies on plasticity in pain matrix structures of the rodents brain, among them the anterior cingulate cortex (ACC) and insular cortex [55]. For example, ACC activation contributes to acute and chronic pain states and by developing several forms of synaptic plasticity that may underlie this effect. In particular, one form of LTP in the ACC, which is triggered by the activation of NMDA receptors and expressed by an increase in AMPA-receptor function, sustains the affective component of the pain state. Another form of LTP in the ACC, which is triggered by the activation of kainate receptors and expressed by an increase in glutamate release, may contribute to pain-related anxiety [10]. On the basis of these and other experiments we can consider the processes of sensitization in pain matrix structures as a type of pain memory to noxious experience [51, 52].

As we emphasized here, it is well known that the flexibility of neuronal networks is believed to rely mainly on the plasticity of excitatory synapses. However, like their excitatory counterparts, the inhibitory synapses also undergo several forms of synaptic plasticity. For example, it means the understanding of the molecular mechanisms leading to postsynaptic GABA-ergic plasticity. Specifically, modulation of GABAA receptor number at postsynaptic sites plays a key role, with the interaction of GABAA receptors with the scaffold protein gephyrin and other postsynaptic scaffold/ regulatory proteins having particular importance. These molecular interactions are progressing, based on recent insights into the processes of GABAA receptor lateral diffusion, gephyrin dynamics, and gephyrin nanoscale organization [6].

SUMMARY AND CONCLUSION

It has been almost half a century since the seminal discovery of LTP was reported by Bliss and Lømo in 1973 [11]. In the intervening time, neurobiologists have identified the mechanism that underlies this form of persistent, activity-dependent synaptic change – activation of the NMDA receptor – and shown that LTP mediates various forms of learning and memory, both in invertebrates and vertebrates, including mammals. A biological reality reflects that in fact, invertebrate and vertebrate nervous systems share a common set of mechanisms of synaptic plasticity [19].

The establishment of these facts, which have confirmed the ideas of Ramón y Cajal (1894) [44] and Hebb (1949) [20], has involved a monumental effort by an army of researchers and represents one of the triumphs of modern neuroscience. Nonetheless, much work remains to be done. Whether or not memory is necessarily stored at synapses is still unclear. Moreover, recent discoveries indicating the importance of epigenetic changes and a non-coding RNA in memory have yet to be fully incorporated into the synaptic plasticity hypothesis. Finally, the challenge of reconciling the synaptic plasticity hypothesis with the new demonstrations of intercellular transfer of RNA and of memory transfer by RNA must be met. Thus, an objective assessment of the evidence leads to conclude that both presynaptic and postsynaptic expression mechanisms contribute to long-term synaptic plasticity [1].

Two expression mechanisms are available for NMDA receptor-dependent LTP, one presynaptic, resulting in an increase in presynaptic factor without an increase in potency, and the other postsynaptic, resulting in a change in potency without an increase in presynaptic factor, and reflecting changes in the number and/or conductance properties of AMPA receptors. Either or both mechanisms could be induced in a given experimental situation, leading to cases where early LTP will be seen as entirely presynaptic, entirely postsynaptic or a combination of the two. The property of LTP that most commends it as a cellular mechanism for encoding information is its longevity. The studies we have discussed here so far reveal little about the mechanism of enduring LTP in the intact animal. Ultimately, the search for expression mechanisms will need to be conducted in the context of the neural networks subserving memory and cognition, processes that can potentially operate over a lifetime. Here progress will depend on techniques to study the plasticity and structure of single synapses in the freely moving animal. If and when an agreement on a long-term expression mechanism based on structural changes is reached, pre- and post-synaptic mechanisms will converge [9, 13, 22].

At the same time a full understanding of memory and the neural circuits responsible for its acquisition, encoding and recall will not be achieved until instrumental and conceptual tools have been developed to study neural networks in the large. Further progress in analyzing the neural basis of memory will require an approach that emphasizes the importance of the network of neurons that are activated during learning. We predict that new technologies will allow the silencing of the subset of hippocampal neurons that encode a particular memory, allowing questions of causality to be addressed at the level of what Hebb called the cell assembly. Circuit-specific memory erasure would demonstrate that synaptic plasticity is necessary for storing memories [36].

Acknowledgement. The author greatly appreciates Ms. Nineli Skhirtladze for her valuable English editing and corrections to the manuscript.

REFERENCES

1. Abraham W.C., Jones O.D., Glanzman D.L. NPJ Science Learning, 2019, 4: 9 (doi: 10.1038/s41539-019-0048-y)

2. Anwar H., Li X., Bucher D., Nadim F. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2017, 43: 71-78 (doi: 10.1016/j.conb.2017.01.002)
3. Asok A., Leroy F., Rayman J.B., Kandel E.R. *Trends Neurosci.*, 2019, 42 (1): 14-22 (doi: 10.1016/j.tins.2018.10.005)
4. Baranyi A., Fehér O. *Exp. Brain Res.*, 1978, 33 (2): 283-298 (doi: 10.1007/bf00238066)
5. Baranyi A., Fehér O. *Exp. Brain Res.*, 1981, 41 (2): 124-134 (doi: 10.1007/bf00236602)
6. Barberis A. *Neuropharmacol.*, 2019, 17: 107643 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.020)
7. Barroso-Flores J., Herrera-Valdez M.A., Galarraga E., Vargas J. Models of short-term synaptic plasticity. In: *The Plastic Brain*, R. von Bernhardi et al. (eds.), chap. 3. *Adv. Exp. Med. Biol.*, (Springer) 2017, Vol. 1015: 41-57 (doi: 10.1007/978-3-319-62817-2_3)
8. Bindman L.J., Lippold O.C., Milne A.R. *J. Physiol.*, 1979, 286: 457-477 (doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012631)
9. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. *Molecular Brain*, 2013, 6: 5 (doi: 10.1186/1756-6606-6-5)
10. Bliss T.V., Collingridge G.L., Kaang B.K., Zhuo M. *Nature Rev. Neurosci.*, 2016, 17 (8): 485-496 (doi: 10.1038/nrn.2016.68)
11. Bliss T.V., Lomo T. *J. Physiol.*, 1973, 232 (2): 331-356 (doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273)
12. Citri A., Malenka R.C. *Neuropsychopharmacol.*, 2008, 33 (1): 18-41 (doi: 10.1038/sj.npp.1301559)
13. Cooke S.F., Bliss T.V. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1659-1673 (doi: 10.1093/brain/awl082)
14. Deadwyler S.A., Dunwiddie T., Lynch G. *Brain Res.*, 1978, 147 (2): 384-389 (doi: 10.1016/0006-8993(78)90849-1)
15. Debanne D., Poo M.M. *Front Synaptic Neurosci.*, 2010, 2: 21 (doi: 10.3389/fnsyn.2010.00021)
16. Dunwiddie T., Lynch G. *J. Physiol. (Lond.)*, 1978, 276: 353-367 (doi: 10.1113/jphysiol.1978.sp012239)
17. Eccles J.C. *The Physiology of Synapses*. New York: Academic Press, 1964.
18. Frank M.G. *Neural Plasticity*, 2012, Vol. 2012, Art. ID 264378 (doi: 10.1155/2012/264378)
19. Glanzman D.L. *Current Biol.*, 2010, 20 (1): R31-R36 (doi: 10.1016/j.cub.2009)
20. Hebb D.O. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley, 1949.
21. Hughes J.R. *Physiol. Rev.*, 1958, 38 (1): 91-113 (doi: 10.1152/physrev.1958.38.1.91)
22. Iezzi E., Suppa A., Conte A., Li Voti P., Bologna M., Berardelli A. *Eur. J. Neurosci.*, 2011, 33 (10): 1908-1915 (doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07674.x.E)
23. Kandel E.R. *Cellular Basis of Behavior*. San Francisco: Freeman, 1976.
24. Kandel E.R. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*, New York: W.W. Norton & Co., 2006.
25. Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York: McGraw Hill Book, 1966.
26. Konorski J. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge: Cambridge University Press, 1948.
27. Larrabee M.G., Bronk D.W. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10 (2): 139-154 (doi: 10.1152/jn.1947.10.2.139)
28. Lisman J. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2017, 372: 20160260 (doi: 10.1098/rstb.2016.0260)
29. Lloyd D.P. *J. Gen. Physiol.*, 1949, 33(2): 147-170 (doi: 10.1085/jgp.33.2.147)
30. Lynch G.S., Dunwiddie T., Gribkoff V. *Nature*, 1977, 266: 737-739 (10.1038/266737a0)
31. Magleby K.L. Short-term changes in synaptic efficacy. In: *Synaptic Function*. G.M. Edelman et al. (eds.), New York: Wiley, 1987, pp. 21-56.
32. Markram H., Gerstner W., Sjöström P.J. *Front Synaptic Neurosci.*, 2011, 3, Art. 4 (doi: 10.3389/fnsyn.2011.00004)
33. Misgeld U., Sarvey J.M., Klee M.R. *Exp. Brain Res.*, 1979, 37(2):217-229 (doi: 10.1007/bf00237709)
34. McDonnell M.D., Graham B.P. *PLoS Comput. Biol.*, 2017, 13 (9): e1005634 (doi: 10.1371/journal.pcbi.1005634)

35. *Neher E., Brose N.* Neuron, 2018, 100 (6): 1283-1291 (doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.024)
36. *Neves G., Cooke S.F., Bliss T.V.* Nature Rev. Neurosci., 2008, 9 (1): 65-75 (10.1038/nrn2303)
37. *Ortega J.M., Genç Ö., Davis G.W.* E-life, 2018, 7: e40385 (doi: 10.7554/eLife.40385)
38. *O'Brien J.H., Wilder M.B., Stevens C.D.* J. Comp. Physiol. Psychol., 1977, 91 (4): 918-929 (doi: 10.1037/h0077374)
39. *Pivovarov A.S., Tsagareli M.G.* Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova, 1982, 32 (4): 733-735.
40. *Pivovarov A.S., Tsagareli M.G.* Rep. Acad. Sci. USSR, 1981, 259 (4): 1016-1020 (Russian, abstr. English)
41. *Pivovarov A.S., Tsagareli M.G.* Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova, 1981, 31 (5): 1063-1070 (Russian, abstr. English)
42. *Pivovarov A.S., Tsagareli M.G.* Proc. Acad. Sci. GSSR, ser. Biological, 1981, 7 (6): 493-501.
43. *Pivovarov A.S., Tsagareli M.G., Gusel'nikov V.I.* Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova, 1981, 31 (4): 789-802 (Russian, abstr. English)
44. *Ramón y Cajal S.* Proc. R. Soc. Lond., B (Biol. Sci.) 1894, 4: 444-468.
45. *Regehr W.G.* Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 2012, 4: a005702 (doi: 10.1101/cshperspect.a005702)
46. *Roberts A.C., Glanzman D.L.* Trends Neurosci., 2003, 26 (12): 662-670 (doi: 10.1016/j.tins.2003.09.014)
47. *Sherrington C.S.* The central nervous system. In: A Textbook of Physiology, 7th ed., M. Foster (ed.), London: Macmillan, 1897, 3, 929.
48. *Squire L.R., Kandel E.R.* Memory: From Mind to Molecules. 2nd ed., Greenwood Village, CO: Roberts & Comp., 2009.
49. *Sweatt J.D.* J. Neurochem., 2016, 139, (Suppl. 2): 179-199 (doi: 10.1111/jnc.13580)
50. *Tsagareli M.G.* Physiological Mechanisms Post-tetanic Plasticity of Cortical Neurons of the Turtle's Forebrain. Unpublished dissertation for Acad. Degree Candidate Biol. Sci. (PhD). Lomonosov State University of Moscow, 1981, 141 pp.
51. *Tsagareli M.G.* J. Biol. Physics & Chemistry, 2012, 12 (4): 174-181.
52. *Tsagareli M.G.* World J. Neurosci., 2013, 3 (1): 39-48 (doi: 10.4236/wjns.2013.31005)
53. *Tsagareli M.G., Pivovarov A.S.* Proc. Acad. Sci. GSSR, Biological ser., 1982, 8 (1): 10-14 (Russian, abstr. English)
54. *Vasilyeva N.A., Murzina G.B., Kireev I.I., Pivovarov A.S.* Cell. Mol. Neurobiol., 2017, 37 (8): 1443-1455 (doi: 10.1007/s10571-017-0475-3)
55. *Zhuo M.* Neurosci. Letters, 2019, 702: 66-70 (10.1016/j.neulet.2018.11.048)

უკან მიმართული მზერა სინაფსურ პლასტიკურობაზე: მიწი-მიმოსილვა

მერაბ ცაგარელი

ივ. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

წარმოდგენილი მიმოხილვა ეძღვნება ჩემი პირველი ხელმძღვანელის, პროფესორ ვაჟა ოკუჯავას ნათელ სსონას, რომელმაც დიდი წვლილი შეიტანა თავის ტვინის

ეპილეფსიური მოქმედებისა და კოგნიტური ფუნქციების შესწავლაში. სტატიაში მიმოხილულია ლიტერატურის საკვანძო მონაცემები სინაფსური პლასტიკურობის შესახებ, რაც ამ ფენომენს განსაკუთრებით მიმზიდველს ხდის მეხსიერების მექანიზმების შესასწავლად. წარმოდგენილია მოსკოვის უნივერსიტეტის ასპირანტურაში სწავლის პერიოდში მიღებული საკუთარი მონაცემები. ასევე განხილულია ბოლოდროინდელი ექსპერიმენტული შედეგები, რომლებიც მიუთითებს პოსტსინაფსური მექანიზმების მნიშვნელობაზე როგორც მოკლევადიან, ისე გრძელვადიან პლასტიკურობაში და განვიხილავთ მათ აქტუალობას დასწავლისა და მეხსიერების მექანიზმების საერთო გაგებაში.

ВЗГЛЯД НАЗАД НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ: МИНИ-ОБЗОР

მერაბ Цაგარელი

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

РЕЗЮМЕ

Данный обзор посвящен светлой памяти моего первого научного руководителя, профессора Важа Михайловича Окуджавы, который внес большой вклад в фундаментальные нейронные механизмы эпилептической активности мозга и когнитивных функций. В этом кратком обзоре я рассматриваю ключевые данные из литературы по синаптической пластичности, которые делают эти явления весьма привлекательными для изучения механизмов памяти. Я привожу некоторые собственные результаты, полученные во время моей аспирантуры в Московском университете. Я также рассматриваю последние данные, которые указывают на важность постсинаптических механизмов как в краткосрочной, так и долгосрочной пластичности, обсуждается их значение для общего понимания синаптических механизмов обучения и памяти.

PECULIARITIES OF AUDITORY BRAINSTEM RESPONSES IN KIMMERLE'S ANOMALY PATIENTS

George Japaridze¹, Otar Toidze¹, Mikhael Tushishvili², Zurab Kevanishvili²

¹Institute of Neurology and Neuropsychology; ²National Centre for Audiology; Tbilisi, Georgia

Auditory brainstem responses (ABRs) were estimated in 40 patients with Kimmerle's anomaly (KA), congenital malformation of the first cervical vertebra. ABR registrations were performed under straight-upright position, as well as under rotations of the head of inspected subjects. Abnormal ABRs were detected in 23 patients (57.5%). In 14 from 35.0%, the alterations occurred under both straight-upright position and rotations of the head, while in 9 others (22.5%) – under rotations only. ABRs discerned 8th nerve disorders in 12 patients with normal hearing (30.0%). Just via ABR recordings the brainstem untidiness without any clinical neurological signs was also proved in 12 patients (30.0%). It has been concluded that the ABR procedure, especially when applied under head rotation is a worthwhile tool for substantiation of even subclinical cochlear and/or brainstem KA lesions.

Key Words: Kimmerle's anomaly, auditory brainstem response, vertebra-basilar insufficiency, 8th nerve and/or brainstem lesions

Kimmerle's anomaly (KA) signifies the congenital malformation of the first cervical vertebra [7, 9, 11]. It expresses an abnormal vertebral bone particle, bridging the sulci just of the vertebral arteries [16]. KA may be unilateral or bilateral. In general population, the KA prevalence is ranged from 3.0% to 15.8% [11, 16]. Vertebra-basilar insufficiency (VBI) has been stated to accompany KA [7, 8, 9, 11]. Surgical reconstruction of deviant region is recommended therefore to reduce or abolish VBI clinical manifestations, e.g. vertigo [8, 9].

High percentage of pathological alterations of sensory evoked potentials was found in rare relevant KA studies [17]. In investigations performed, visual evoked potentials (VEPs) were particularly registered, while up to now no attempts have been made dealing with evoked potentials of other modalities, e.g. of auditory origin.

The aim of the present investigations was to estimate the significance of auditory brainstem response (ABR) recording method for KA proof. The research has been favoured by the previous data demonstrating the efficacy of ABR approach for VBI validation [1, 10, 13, 21]. In current studies, the ABRs were decided to measure in KA patients both under

straight-upright head position, as well as under rotations. Head turnings were proved to worsen additionally the blood circulation within the vertebral vascular system and to accentuate respectively the VBI [18]. In our investigations the ABR registrations under head rotation tests (HRTs) were similarly expected to detect pathologies hardly if any evident under straight-upright head position.

MATERIAL AND METHODS

40 patients, 24 females and 16 males, with roentgenologically proved KA were inspected. The ages of the tested subjects ranged from 7 to 49 years. The mean age amounted to 18 years. The KA was proved to be bilateral and unilateral in 38 and two cases, respectively. The complaints of the patients included: headache – 28 cases; seizures – 11; neck-ache – 8; syncope – 7; dizziness – 6; vertigo – 3, tinnitus – one case. In 11 patients with seizures, the partial and generalized epilepsy was diagnosed in 9 and two cases, respectively.

When inspecting neurologically, painful cervical vertebrae under manual palpations were detected in all the patients, while the aches occurred predominantly at C₁/C₂ level. Nystagmus was observed in 13 (32.5%) that being taken as an evidence of brainstem involvement [12]. The remaining 27 patients (67.5%) did not display any clinical signs of brainstem lesion. In six cases from 40 (15.0%), the Babinski reflex while in another six (15.0%), the mild cerebellar signs were evident. One patient in each of the latter two subgroups additionally exhibited nystagmus.

Extra- and intracranial Doppler sonography was performed to objectify VBI. In 22 patients from 40 (55.0%), the local blood flow deficiency was confirmed. In remaining 18 (45.0%) the Doppler scan appeared normal.

The control group comprised 33 healthy subjects, 17 females and 16 males. Their ages ranged from 18 to 43 years. The mean age amounted to 25 years.

During ABR recordings the subject lay comfortably in an electrically and acoustically shielded booth. Acoustic stimulation and ABR registration were established by specialized computer averaging system (BASIS EP, OTE; Biomedica). The stimuli were rarefaction clicks produced by applying 100- μ s rectangular electric pulses to the earphones. The intensity of clicks was held at 70 dB (*re*: normal hearing level, nHL). The stimuli were presented monaurally at a repetition rate of 10/s. The ABRs were derived by Ag-AgCl disc electrodes. The active electrode was fixed on the vertex, the reference on the earlobe of the stimulated ear, and the grounded on that of the opposite ear. The amplifier bandwidth was set at 53-1600 Hz. The analysis time was 10 ms, bin width – 10 μ s, and averaging number – 2000. Two consecutive recording trials were performed with stimulation of each ear in each of the four head postures applied: the first under the straight-upright position while three remainders under the HRTs. The latter included left turning of the head at the angle of 90°, right turning at the angle of 90°, and backward extension, maximally feasible for the subject. To lessen muscle contamination, before the

start of ABR registrations the subjects were instructed to relax maximally under each of the head manoeuvres but to maintain the chosen posture.

Three principal ABR constituents, Waves I, III, and V were estimated on the display of the averaging device by the cursor. The peak-latencies (PLs) were evaluated from the stimulus onset. The amplitudes of Waves I and V were measured from positive deflection peaks to the following negative troughs. Under straight-upright head position the ABR was considered abnormal if: (1) One or more of the evaluated three components were missing; (2) The PL of Wave I was lengthened; (3) One or more of the evaluated three interpeak intervals, IPI I-III, IPI III-V, and IPI I-V were lengthened; (4) The interaural difference of IPI I-V, i.e. IA IPI I-V was increased; (5) The amplitude ratio of Waves I and V, AR I/V was expanded. The values of the measured ABR characteristics were considered abnormal when they exceeded the respective parameter means, \bar{x} , in gender-matched controls more than by the magnitudes of 2.5 standard deviations (SDs). The ABRs registered under HRTs were correspondingly regarded as abnormal when under the head rotations compared with the straight-upright position the alterations of at least one of the measured parameters surpassed the mean shifts in healthy controls by the magnitudes more than 2.5 SDs. Considering the sources of individual ABR constituents [4, 5, 6, 18], the abnormalities of Wave I and of later ABR constituents were ascribed to the 8th nerve and brainstem pathologies, respectively.

RESULTS

ABR abnormalities were detected in 23 out of 40 KA patients tested (57.5%). In 14 from 35.0%, the ABR changes were evident under both straight-upright head position and HRTs, while in 9 (22.5%) – under HRTs only. In six out of 14 patients with ABR shifts under already straight-upright head position, the alterations under HRTs remained the same, in three others the existing abnormalities were grown, while in five remainders additional distortions occurred along with the earlier presented ones. HRTs extended thus the pathological ABR changes revealed under straight-upright head position in $3+5 = 8$ patients (20.0%). In sum, thus, the involvement of HRTs in ABR diseased modifications under KA was the case in $9+8 = 17$ patients (42.5%). The typical ABR abnormality patterns in KA patients under straight-upright head position and HRTs are represented in Figs 1 and 2.

The backward extension of the head did not followed by any ABR abnormality pattern that had not been observed under the left/right turnings. Moreover, in 13 out of 17 patients the ABR abnormalities seen under the side head turnings tended to lessen just under the backward extension. In two patients of the remaining four, ABR alterations were judged as being identical under the side head turnings and the backward extension, while in other two they appeared more prominent likely just under the extension.

Neither accentuation of existing clinical symptoms nor appearance of new ones had been noted when performing HRTs. Clinical KA manifestations remained the same either in 14 patients, exhibiting the ABR abnormalities under both straight-upright head position and HRTs, as in 9

others, demonstrating the alterations under HRTs only. The rates of separate ABR abnormalities in KA patients are illustrated in Fig. 3. The missing of measured ABR constituents was stated in 7 patients (17.5%). In two from, the lack was the case under both straight-upright head position and HRTs while in another five the lack happened under HRTs only. The selective absence of Waves III or V was confirmed in one case each. Both Waves I and III were missing in four cases. Both Waves III and V were lacking in one case, too. In sum, thus, Wave I was undetectable in four patients, Wave III – in six, and Wave V – in two.

Table 1

Mean values (\bar{x}) and normality borders ($\bar{x} \pm 2.5SD$) of ABR parameters in females and males of control group under straight-upright head position

		Wave I PL, ms	IPIs, ms			IA IPI I-V, ms	AR I/V
			I-III	III-V	I-V		
Females	\bar{x}	1.64	2.16	1.76	3.92	0.07	0.80
	$\bar{x} \pm 2.5SD$	1.86	2.48	2.08	4.37	0.17	1.25
Males	\bar{x}	1.71	2.27	1.87	4.15	0.08	0.69
	$\bar{x} \pm 2.5SD$	1.94	2.60	2.24	4.65	0.23	1.29

Table 2

Mean values (\bar{x}) and normality borders ($\bar{x} \pm 2.5SD$) of parameter differences of ABRs registered in control group under HRTs and straight-upright head position

	Wave I PL, ms	IPIs, ms			IA IPI I-V, ms	AR I/V
		I-III	III-V	I-V		
\bar{x}	0.019	-0.008	0.016	0.008	0.013	0.003
$\bar{x} \pm 2.5SD$	0.160	0.170	0.177	0.191	0.226	0.379

The data in females and males as well as those under three various HRTs are pooled together

The prolongation of Wave I PL was discerned in 12 out of 40 tested patients (30.0%) (Figs 2 and 3). In five from, the PL was extended under straight-upright head position already while in 7 – under HRTs only. In two of the former five patients, the PL was further lengthened under HRTs. The selective Wave I PL increase with other ABR parameters being remained steady was seen in five patients. That promoted the total ABR sensitivity score by 12.5%.

The IPI prolongation was evident in 9 patients (22.5%) (Figs 1-3). In five from, it was apparent under straight-upright head position already, while in four others – under HRTs only. The isolated extension of IPI I-III and of IPI I-V was observed in one patient each, while of IPI III-V – in three. Both IPI I-III and IPI III-V were prolonged in one patient and both IPI III-V and IPI I-V in three others. In sum, thus, IPI I-III was lengthened in two patients, IPI III-V – in 7, and IPI I-V – in four.

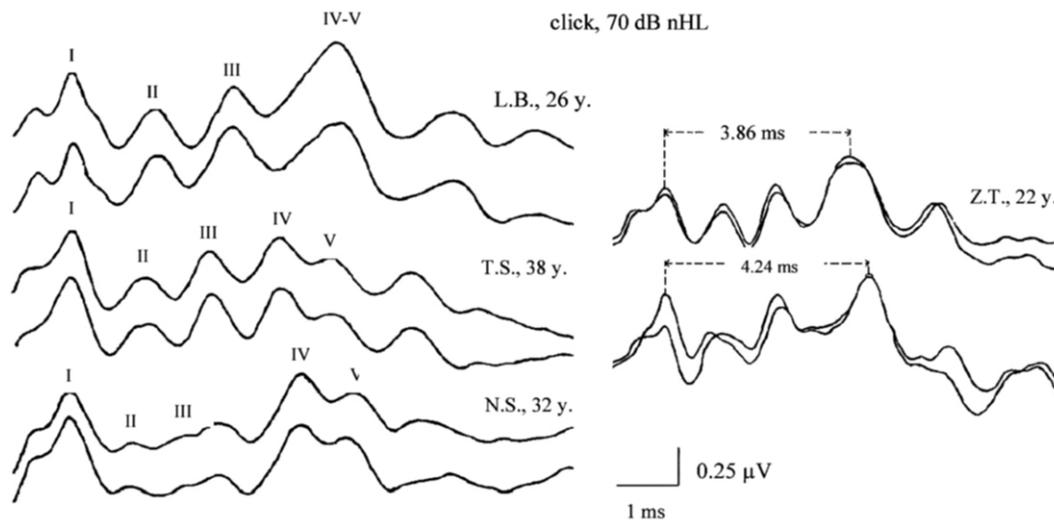


Fig. 1. ABRs registered in four KA patients under straight-upright position of the head. In L.B., IPI I-III is lengthened (2.56 ms). In T.S., AR I/V is increased (1.49). In N.S., IPI I-V is lengthened (4.49 ms) and AR I/V is increased (1.38). In Z.T., IA IPI I-V is increased (4.24-3.86 = 0.38 ms). Note: the bifid Wave III in N.S. Two averaged traces are presented in each case to facilitate ABR component definition

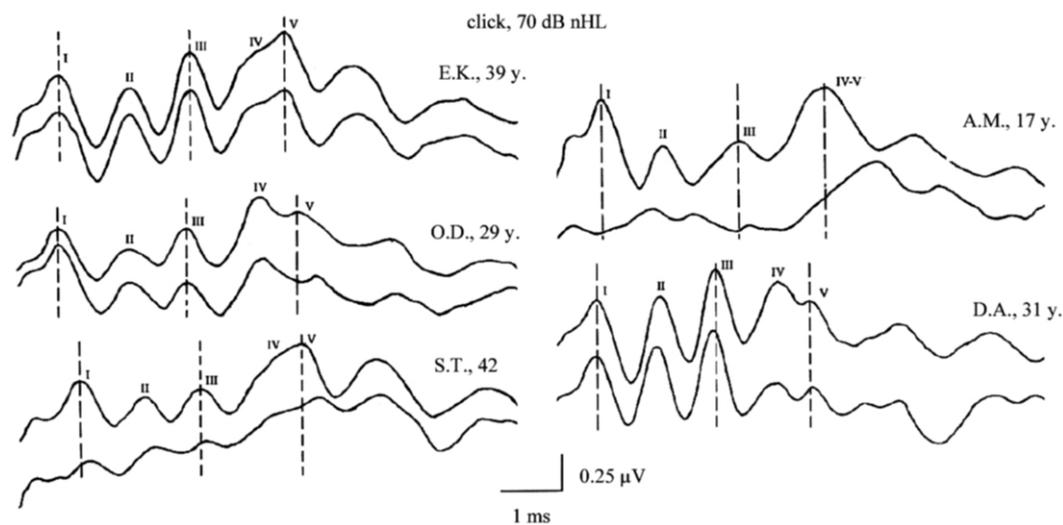


Fig. 2. ABRs registered in five KA patients under straight-upright position of the head and under HRTs (upper and lower traces in each pair, respectively). In E.K., no alteration of ABR is evident under HRT. In O.D., IPI III-V and IPI I-V are lengthened under HRT (by 0.39 ms). In S.T., IPI III-V is lengthened (by 0.22 ms) and amplitudes are reduced under HRT. In A.M., Wave I PL and IPI III-V are lengthened (by 0.97 ms and 0.83 ms, respectively) under HRT. In D.A., AR I/V is increased under straight-upright head position (1.89) and is further enlarged under HRT (2.30). To facilitate the PL and IPI matching the verticals are drawn under peaks of ABR Waves I, III, and V

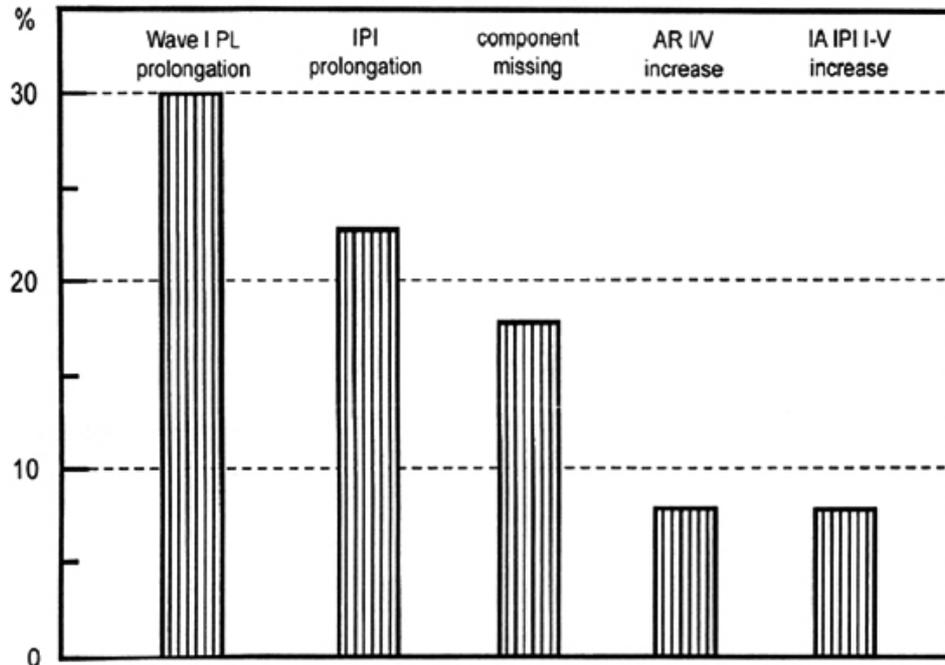


Fig. 3. The rates (in %) of different ABR abnormalities in KA patients. Note: separate patients may possess more than one type of ABR abnormality

The enhancement of IA IPI I-V with IPIs being bilaterally normal was observed in three patients (7.5%) (Figs 1 and 3). In all three cases it was seen under both straight-upright head position and HRTs.

The heightening of AR I/V was found in three patients (7.5%) (Figs 1-3). In all three, the AR increase was manifested under straight-upright head position already. In one case from, it grew further under HRTs.

ABR abnormalities were observed in 21 out of 28 patients with headache (75.0%), in five out of 8 with neck-ache (62.5%), in five out of 11 with epilepsy (45.4%), and in three out of 7 with syncope (42.9%). ABR alterations appeared thus more often in headache and neck-ache than in epilepsy and syncope cases, although the differences were statistically non-significant (Student's *t* test). In the whole non-epilepsy subgroup, comprising 29 patients, the ABR changes occurred in 18 (62.1%). With respect to the abnormality rate discerned in 11 KA patients with concomitant epilepsy seizures (45.4%), the excess seemed substantial (16.7%), although it did not reach either the significance level.

In all 12 patients with Wave I PL lengthening the hearing thresholds were within physiological borders as judged by the pure tone audiometry results. As manifested in separate wave missing, and/or in IPI prolongation, and/or in IA IPI I-V lengthening, and/or in AR increase, the abnormalities of the later ABR constituents were documented in six out of 13 patients with nystagmus (46.2%), suggestive of brainstem involvement,

and in 12 out of 27 without that (44.4%). The difference amounted thus to 1.8% only that being statistically non-significant.

From 22 patients exhibiting VBI via Doppler procedure under straight-upright head position and/or HRTs, the ABR abnormalities were revealed in 14 (63.6%). On the other hand, the altered ABRs were found in 9 out of 18 subjects (50.0%), without Doppler confirmation of the VBI state under both straight-upright head position and HRTs. The difference between ABR abnormality incidences in dopplerographically proved VBI and non-VBI cases appeared thus rather noteworthy (13.6%), although it did not reach either the statistically significance level.

DISCUSSION

In the present study pathologically altered ABRs were found in 57.5% of inspected KA patients. The obtained results reasonably match the data of similar investigations but performed with VEP recordings [7]. In that research the VEP abnormalities were documented in 75.0% of KA patients and had been attributed just to the concomitant VBIs.

Vascular genesis of ABR changes seen in present investigations is validated by: (1) The high incidences of ABR abnormalities manifested selectively (22.5%), or extendedly, by 20.0%, under HRTs, the latter being known to worsen vertebra-basilar blood-flow circulation [14, 18]; (2) The high incidence of Wave I changes (30.0%), the alterations just of this ABR constituent being believed to be intrinsic for VBI [10]; (3) The high incidences of Doppler alterations in examined patients (55.0%); (4) The higher incidence of ABR abnormalities in patients with Doppler alterations (63.6%), than in those without (50.0%); (5) The absence of other pathologies that could be the reason of observed ABR distortions.

VBI in KA cases is thought to be particularly expressive in cases of concomitant resembling pathologies, e.g. of arterial anomalies or atherosclerosis [11]. The involvement of vertebral arteries is particularly considered to happen in those KA patients, in which ABR alterations are emphasized or selectively detected under HRTs only [20]. Taking into account rather regular coexistence of KA and of vertebral artery oddities [11], as well as the young age of the most tested subjects in the present material, just artery anomalies but not atherosclerosis could be judged to be the reason of additional VBI and subsequent ABR changes in the inspected patients. Taking into account the diversity of ABR abnormalities in the whole KA sample, it could be suggested also that the KA in different individuals reflects more hetero- rather than homogeneous vertebral alterations. This proposal is further substantiated by the lack of ABR irregularities in striking amount of KA patients (42.5%).

The rate of ABR changes in our observations exceeds those in previous VBI studies [13]. The excess maybe explained by measuring in current researches of Wave I PL and by estimation of ABRs not only under straight-upright head position but under HRT also, the

latter being not utilized previously. Both supplements have to augment the efficacy of the test [15, 18]. Indeed, the ABR sensitivity in KA could be reduced by 12.5% if Wave I had been not estimated, while by 22.5% if HRTs had been not performed. The high score of ABR alterations in our study maybe caused also by taking into account the gender dependence of evaluated measures. The referring of the results of female and male KA individuals to the mean data of the corresponding gender controls but not to the over-gender mixed values could improve the quantitative test profits and could assist thus the detection of brainstem lesions [13].

In the present study the epileptic seizures were observed in 27.5% of KA patients inspected. In previous investigations the increased rate of epilepsy has not been indicated in KA cases [7, 9, 11]. The high epilepsy score has been not noted in patients with VBI of other geneses either [18]. The excess of seizure incidences in our material could be attributed to the profile of institution, where the material for ABR inspection had been collected: Epilepsy Department of Institute of Neurology and Neuropsychology. Due to this reason, KA patients just with seizures addressed preferentially the collecting institution.

The ABR alteration rate in the epilepsy subgroup had no superiority over that in the non-epilepsy one. Moreover, the ABR abnormalities tended to be even less in epilepsy than non-epilepsy patients. Also, in four of five epilepsy patients with ABR abnormalities, the alterations were manifested selectively or in accentuated manner under HRTs that being characteristic just for VBI [18]. These results reject likely the assumption that the epilepsy in KA subjects was in any way the reason of the observed ABR changes (cf. [2]).

As indicated above, the PL-lengthening of ABR Wave I occurred in substantial number of KA cases (30.0%). In the patients with VBI, the Wave I alterations are naturally linked with 8th nerve lesions that being occurred due to the concomitant labyrinth blood flow deficits [10]. The patients with the increased Wave I PL possessed in our material actually the normal hearing thresholds. Similar electrophysiological vs. psychoacoustic disaccord was found earlier in multiple sclerosis patients and was ascribed to the subclinical 8th nerve lesions, in general, to the starting stages of the fibre demyelination, in particular [22]. The present results confirm the capacity of ABR Wave I to discern the mute 8th nerve lesions in KA patients also.

In the present study the alterations of the later ABR constituents without any respective clinical brainstem manifestations occurred in substantial number of KA cases (44.4%). In patients just with brainstem symptoms, the rate of ABR abnormalities was higher (46.2%), although the difference between was negligible – 1.8% only, while statistically non-significant. To explain such a slight difference, it could be taken into account that in our material the brainstem involvement was qualified by the presence of nystagmus only, the latter being considered as a probable but not a decisive hint of the brainstem lesions [12]. Similarly to the present results, in previous multiple sclerosis [3, 12] and VBI [1, 13] studies the ABRs were capable to detect not only clinically manifested brainstem lesions but mute local dysfunctions, too.

In line with previous observations both in healthy and in VBI subjects [14, 18], in the present study the HRTs did not worsen further the existing negative feelings of tested individuals. Clinical symptoms were proved to follow HRTs in those cases only, in which the collateral compensation of blood circulation shortages were lacking, e.g. due to the combined damage of vertebral and posterior communicating arteries [20]. The absence of apparent exacerbation of neurological signs under ABR abnormality intensifications due to HRTs further emphasizes the aptitude of the ABR measure to discern not only clinically evident brainstem disorders but subclinical faults also, e.g. of circulatory origin.

According to the obtained results, the ABRs identify the brainstem pathology in 50.0% of KA patients without Doppler manifestations of VBI. It has to remember that the sensitivity of Doppler sonography is lower for vertebral than for carotid artery pathologies [19]. Moreover, only a marked vertebra-basilar stenosis is discerned regularly by the dopplerography [19]. The negative Doppler outcomes do not exclude thus VBI at all. Consequently, our data support the assumption that the ABR procedure is an effective tool for detecting brainstem disorders of deficit circulation origin even in cases of no blood shortages, as proved by the Doppler technique. Note that the backward extension of the head generally does not produce the abnormalities other than those occurred under its straight-upward position and/or side turnings. It precludes the necessity of performing the complete HRT set when inspecting KA patients by the ABR approach. The inspection time could be saved thus without any information loss.

REFERENCES

1. *Factor S.A., Dentinger M.P.* Arch. Neurol., 1987; 44: 544-547.
2. *Japaridze G., Kvernadze D., Geladze T. et al.* Seizure, 1997; 6: 449-456.
3. *Japaridze G., Shakarishvili R., Kevanishvili Z.* Acta Neurol. Scand., 2002; 106: 47-53.
4. *Jörg J., Hielscher H.* Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis. Heidelberg, New York: Springer, 1997, 397 p.
5. *Kevanishvili Z.Sh.* Scand. Audiol., 1980; 9: 75-82.
6. *Khechinashvili S.N., Kevanishvili Z.Sh.* Auditory Evoked Potentials in Humans. Tbilisi: Sabjota Sakartvelo, 1985, 365 p. (in Russ.).
7. *Lachkepani A., Akhvlediani L.* Zhurn. Nevropatol. Psikiatr., 1990; 90: 23-26 (in Russ.).
8. *Li S., Li W., Sun J.* Chin. J. Surg., 1995; 33: 137-139 (in Chin.).
9. *Limousin A.* Internat. Orthopaed., 1980; 4: 19-23.
10. *Maurer K., Marneros A., Schäfer E. et al.* Arch. Psychiat. Nervenkr., 1979; 227: 367-376.
11. *Restivo S., Mercadante G., Zerillo G. et al.* Rev. Laryngol., 1985; 106: 191-193.
12. *Robinson K., Rudge P.* Brain, 1977; 100: 19-40.
13. *Rossi L., Amantini A., Bindi A. et al.* Europ. Neurol., 1983; 22: 371-379.
14. *Rossiti S., Volkmann R.* Arq. Neuro-Psiquiatr., 1995; 53: 26-33.
15. *Sand T., Sjaastad O., Romslo I. et al.* J. Neurol., 1990; 237: 376-378.
16. *Schmidt H., Sartor K., Heckl R.W.* In (*Vinken P.J., Bruyn G.W.* eds.): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, New York, Oxford: North Holland Publishing Company, 1975; 32: 38-39.
17. *Split W., Sawrasewicz-Rybak M., Sinczuk-Walczak H.* Neurol. Neurochir. Pol., 1994; 28: 509-514 (in Polish).
18. *Stoye U.* Frühe akustisch evozierte Potentiale und klinische Befunde bei Patienten mit vertebrobasilärer Insuffizienz. Thesis. Magdeburg: University of Magdeburg, 1990.

19. *Sturzenegger M.* Schweiz Med. Wochenschr., 1997; 127: 1658-1662.
20. *Sturzenegger M., Newell D.W., Douville C. et al.* Stroke, 1994; 25: 1776-1783.
21. *Szirmani A., Kustel M., Panczel G. et al.* Acta Neurol. Scand., 2001; 104: 68-71.
22. *Verma N.P., Lynn G.E.* Arch. Otolaryngol., 1985; 111: 22-24.

ტვინის ღეროს სმენის პასუხთა თავისებურებები კიმერლეს ანომალიით დაავადებულებში

*გიორგი ჯაფარიძე¹, ოთარ თოიძე¹, მიხეილ თუშიშვილი¹,
ზურაბ ქევანიშვილი²*

¹ ნევროლოგიის და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი; ² აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი; თბილისი

რეზიუმე

ტვინის ღეროს სმენის პასუხები (ტლსპ-ები) შეფასდა კიმერლეს ანომალიით, ანუ კისრის პირველი მალის თანდაყოლილი მალფორმაციით დაავადებულ 40 პირში. ტლსპ-თა რეგისტრაცია პაციენტის თავის როგორც პირდაპირი პოზიციისას, ისე მისი როტაციებისას წარმოებდა. პათოლოგიურად შეცვლილი ტლსპ 23 პირში აღინიშნა (57.5%), მათგან 14-ში (35.0%) ცვლილებებს თავის როგორც პირდაპირი პოზიციისას, ისე როტაციებისას, დანარჩენ 9-ში (22.5%) მხოლოდ როტაციებისას ჰქონდათ ადგილი. ტლსპ-თა ჩანაწერებით მერვე ნერვის დაზიანება ნორმალური სმენის 12 პაციენტში გამოვლინდა (30.0%). ტლსპ-თა ჩანაწერებითვე ტვინის ღეროს პათოლოგია შესაბამისი კლინიკური სიმპტომების გარეშე ასევე 12 პაციენტში დაფიქსირდა (30.0%). კეთდება დასკვნა, რომ ტლსპ-თა რეგისტრაცია, განსაკუთრებით განხორციელებული თავის როტაციებისას, სმენის ნერვის და/ან ტვინის ღეროს არა მარტო კლინიკურად დადასტურებულ, არამედ სუბკლინიკურ ცვლილებათა დეტექციის მგრძობიარე მიდგომას წარმოადგენს.

ОСОБЕННОСТИ СТВОЛОМОЗГОВЫХ СЛУХОВЫХ ОТВЕТОВ У БОЛЬНЫХ АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ

*Георгий Джапаридзе¹, Отар Тоидзе¹, Михаил Тушишвили,
Зураб Кеванишвили²*

¹ Институт неврологии и нейропсихологии; ² Национальный центр аудиологии; Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Стволомозговые слуховые ответы (ССО-ы) были исследованы у 40 больных аномалией Киммерле – врожденным пороком развития первого шейного позвонка. ССО-ы регистри-

ровались как при прямой позиции, так и при ротациях головы. Патологически измененные ССО-ы выявлены у 23 исследуемых (57.5%). У 14 из них (35.0%) сдвиги ССО-ов имели место как при прямой позиции головы, так и при ее ротациях, у остальных 9 же (22.5%) проявлялись они при ротациях только. По записям ССО-ов, патология восьмого нерва была документирована у 12 пациентов с нормальным слухом (30.0%). По записям же ССО-ов, начальные патологические сдвиги в стволе мозга при отсутствии соответствующих клинических симптомов выявлены также у 12 больных (30.0%). Делается заключение, что процедура регистрации ССО-ов, особенно при выполнении ее в условиях ротации головы исследуемого, является чувствительным способом верификации даже субклинических поражений слухового нерва и/или ствола мозга.

ინსტრუქცია ავტორთათვის

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

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა). სამივე რეზიუმე მკაცრად ერთი 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 (აკრეფილი MS Word-ში). ტექსტის ასაკრეფად გამოიყენება 12 ზომის ფონტები. ქართული ტექსტისთვის გამოიყენება AcadNusx და AcadMtavr, რუსული და ინგლისური ტექსტებისთვის – Times New Roman. სტრიქონთაშორის ინტერვალი – 1,5; ველები: მარცხნივ 3 სმ, ზევით და ქვევით 2,5 სმ, მარჯვნივ – 1,5 სმ). შავ-თეთრი გრაფიკები წარმოდგენილი უნდა იყოს MS Excel-ის ფაილით, სხვა შავ-თეთრი სურათები – jpeg-ფაილის სახით, დასაშვებია აგრეთვე მკაფიო შავ-თეთრი ორიგინალების (ნახაზების ან ნახატების) სახითაც (არაელექტრონული). ფერადი სურათები ჟურნალში არ იბეჭდება.

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

წერილი ხელმოწერილი უნდა იყოს ყველა ავტორის მიერ. ბოლო გვერდზე მითითებული უნდა იყოს საკორექსონდენტო ავტორის ტელეფონი და ელექტრონული

ფოსტის მისამართი. აუცილებელია წამყვან ავტორთა დაწესებულების ადმინისტრაციის წარდგინება.

ქურნალში 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 ქურნალის სათანადო სერიაში.

რედაქციაში წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, დღის 12 სთ-დან 15 სთ-მდე თბილისის სამედიცინო აკადემიაში (ქეთევან წამებულის გამზ., 51ა, დოღო სოსხაძე (599-298-348) ან ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის 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 **AcadNuss** 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, Додо Сохадзе (599-298-348) или в Экспериментальном центре биомедицины им. И. Бериташвили, 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, Dodo Sokhadze. Tel.: 599-298-348 (mob.) or LEPL Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine (L. Gotua St., 14), Prof. Guram Bekaya (599-587-027) or Prof. Nodar Mitagvaria (599-304-104).