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 № 5-6

ტომი
том
VOL. ***46***

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi
2020

სარედაქციო კოლეგია

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

ნუგზარ 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 მანაგაძე*
ივან დემჩენკო (აშშ) — *დავით მეტრეველი*
ზურაბ ვადაჭკორია — *ზურაბ ქევანიშვილი*
დმიტრი ვასილენკო (უკრაინა) — *ნინო ცისკარიშვილი*
ოთარ თოიძე — *ალექსანდრე ცისკარიძე*
არჩილ კეზელი — *დიმიტრი წვერავა*
ირინე კვაჭაძე — *ბეჭან წინამძღვრიშვილი*
დიმიტრი კორძაია — *არჩილ ხომასურიძე*
ფელიქს მაკაროვი (რუსეთი) — *ულდუზ ჰაშიმოვა (აზერბაიჯანი)*

კორექტორი: დ. სონაძე *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. Домианидзе (уч. секретарь)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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)

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

ADVISORY BOARD

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

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, ბიოფიზიკოსის, მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოფიზიკის ინსტიტუტის დამაარსებლის, საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსის, მეცნიერების დამსახურებული მოღვაწის, ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორის, პროფესორ

მალხაზ ზაალიშვილის

დაბადებიდან 100 წლისთავს

Журнал посвящен 100-летию со дня рождения выдающегося ученого, биофизика, основателя Института молекулярной биологии и биофизики, академика Национальной Академии наук Грузии, заслуженного деятеля науки, доктора биологических наук, профессора

Малхаза Заалишвили

The journal is dedicated to the 100th anniversary of the birth of an eminent scientist, biophysicist, founder of the Institute of Molecular Biology and Biophysics, Academician of the Georgian National Academy of Sciences, Honored Scientist, Doctor of Biological Sciences, Professor

Malkhaz Zaalishvili

ძალხაზ ზაალიშვილი

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

სახელოვანი მამულიშვილი აკადემიკოსი მალხაზ ზაალიშვილი - 100

მრავალმხრივ გამორჩეული ადამიანის, დიდი მეცნიერის, დიდი ბიოფიზიკოსის, აკადემიკოს მალხაზ ზაალიშვილის ცხოვრება და მოღვაწეობა სამაგალითოა ყველა ქართველისთვის. გასული საუკუნის 50-იანი, 60-იანი წლების მიჯნაზე ბატონი მალხაზ ზაალიშვილის ძალისხმევით საქართველოში საფუძველი ჩაეყარა მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის განვითარებას. მოგვიანებით, მან დააარსა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტი, აგრეთვე, ბიომაკრომოლეკულების ფიზიკის კათედრა თბილისის ივანე ჯავახიშვილის სახელმწიფო უნივერსიტეტში. ბატონმა მალხაზმა შექმნა თავისი სკოლა, იყო საქართველოში ბიოლოგიური მაკრომოლეკულების ფიზიკურ-ქიმიური კვლევების ფუძემდებელი. აკადემიკოს მალხაზ ზაალიშვილის შრომები კუნთის ფიზიკურ-ქიმიური ორგანიზაციის კვლევის სფეროში ქართული მეცნიერების თვალსაჩინო მიღწევას წარმოადგენს.

მალხაზ ზაალიშვილს ჰქონდა მრავალმხრივი განათლება ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებში. 1941 წელს დაამთავრა ივანე ჯავახიშვილის სახელობის უნივერსიტეტის ქიმიის ფაკულტეტი ფიზიკური ქიმიის სპეციალობით. ამასთან, ქიმიის ფაკულტეტზე სწავლის პარალელურად, როგორც თავისუფალმა მსმენელმა, ფიზიკა-მათემატიკის ფაკულტეტზეც გაიარა სრული კურსი. გამორჩეულმა სტუდენტმა, სხვადასხვა ობიექტური თუ სუბიექტური ხელისშემშლელი მიზეზებიდან გამომდინარე, მხოლოდ 3 წლის შემდეგ, 1944 წლიდან შეძლო სწავლის გაგრძელება ასპირანტურაში ბიოქიმიის სპეციალობით. ბიოქიმიის მიმართულების არჩევა კი მნიშვნელოვნად განაპირობა ცნობილი მეცნიერის, უნიჭიერესი ბიოქიმიკოსის, ქართლოს ახვლედიანის სამეცნიერო ინტერესებმა და პიროვნულმა ხიბლმა. 1946 წლიდან შესაძლებლობა მიეცა სადისერტაციო ნაშრომზე მუშაობა გაეგრძელებინა მოსკოვში, გამოჩენილი მეცნიერის, ვლადიმერ ენგელგარდტის ხელმძღვანელობით. ამ შესანიშნავ, მაღალი დონის მეცნიერთან და ინტელექტუალთან ურთიერთობამ მნიშვნელოვნად განსაზღვრა მალხაზ ზაალიშვილის შემდგომი სამეცნიერო მოღვაწეობის ერთ-ერთი მთავარი მიმართულება – ბიოლოგიური ძვრადობის პრობლემების კვლევა, რაც სხვა ბევრ საკითხთან ერთად, სიცოცხლის ბოლო დღემდე მისთვის შეუცვლელ სამეცნიერო ინტერესს წარმოადგენდა. ამიტომაც იყო, ალბათ, რომ ბატონ ენგელგარდტს ხშირად „სამეცნიერო მოძღვრად“ მოიხსენიებდა და მის ფოტოს ათეული წლების განმავლობაში, სიცოცხლის ბოლომდე,

სამუშაო მაგიდაზე უცვლელი, განსაკუთრებული ადგილი ჰქონდა განკუთვნილი. 1949 წელს დაიცვა საკანდიდატო დისერტაცია. აკადემიკოსმა ენგელგარდტმა ახალგაზრდა მეცნიერს მოსკოვში დარჩენა და ლაბორატორიის ხელმძღვანელობა შესთავაზა, მაგრამ მისთვის, როგორც ჭეშმარიტი მამულიშვილისა და პატრიოტისთვის, სხვა არჩევანი არ არსებობდა, გადაწყვეტილი ჰქონდა სამშობლოში დაბრუნება. მით უმეტეს, რომ საქართველოში მეუღლე და ცხოვრების ერთგული თანამგზავრი, შურა გველესიანი ელოდა, რომელიც თავად სამეცნიერო-აკადემიური სფეროს წარმომადგენელი, ბატონი მალხაზის მთელი სამეცნიერო და საზოგადოებრივი მოღვაწეობის განმავლობაში, ასპირანტობიდან აკადემიკოსობამდე, მისი სამეცნიერო ნიჭის თაყვანისმცემელი და საქმიანობის თავდაუზოგავი მხარდამჭერი იყო. მალე ვაჟი, თენგიზ ზაალიშვილი – მისი გვარის და სამეცნიერო საქმიანობის ერთგული და წარმატებული გამგრძელებელი, ამჟამად საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი მოევლინა.

საქართველოში სამეცნიერო გზის დასაწყისი რთული აღმოჩნდა. 1951 წელს მალხაზ ზაალიშვილი იძულებული გახდა თბილისიდან გორში გადასულიყო და გორის პედაგოგიურ ინსტიტუტში გაეგრძელებინა საქმიანობა, სადაც დოცენტის თანამდებობა ეკავა და კითხულობდა ლექციებს არაორგანულ, ორგანულ და ფიზიკურ ქიმიაში. ბატონი მალხაზი 1956 წელს დაბრუნდა თბილისში და მუშაობა განაგრძო საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტში უფროსი მეცნიერ-თანამშრომლის თანამდებობაზე.

გასული საუკუნის 50-იან წლებში, როცა ჩვენში ფეხს იდგამდა მეცნიერების ახალი დარგი – ბიოფიზიკა, მ. ზაალიშვილმა, პირველმა, შეადგინა ბიოლოგიური ფიზიკის ზოგადი კურსის პროგრამა და 1956 წლიდან უძღვებოდა ბიოლოგიური ფიზიკის კურსს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში. 1962 წელს, ამავე უნივერსიტეტის ფიზიკის ფაკულტეტზე მან ჩამოაყალიბა სპეციალიზაცია „ბიოფიზიკა“, რომლის ბაზაზე შემდგომში შეიქმნა მაკრომოლეკულების ფიზიკის კათედრა, სადაც იგი კითხულობდა ლექციებს ზოგად და უჯრედის ბიოფიზიკაში, ასევე, მოლეკულურ ბიოლოგიაში. 1962 წელს, დიდი ქართველი მეცნიერის ივანე ბერიტაშვილის ინიციატივით ფიზიოლოგიის ინსტიტუტში დაარსდა საქართველოში ბიოფიზიკის პირველი ლაბორატორია, რომელსაც სათავეში ჩაუდგა უკვე გამოცდილი მეცნიერი მალხაზ ზაალიშვილი. სწორედ ამ დროიდან უკავშირდება მის სახელს საქართველოში თანამედროვე ბიოლოგიის ისეთი დარგების განვითარება, როგორიცაა ბიოფიზიკა და მოლეკულური ბიოლოგია.

დიდმა მეცნიერულმა და ორგანიზატორულმა ნიჭმა მალხაზ ზაალიშვილს საშუალება მისცა თავის გარშემო შემოეკრიბა მკვლევართა დიდი კოლექტივი, რომელიც მაღალ დონეზე შეისწავლიდა ბიოფიზიკის თანამედროვე

საკითხებს. ლაბორატორიაში დამუშავებული პრობლემების აქტუალობამ და მნიშვნელობამ განაპირობა მისი ბიოფიზიკის სექტორად გარდაქმნა. 1986 წელს კი სექტორის ბაზაზე დაარსდა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტი. ინსტიტუტის პირველ დირექტორად ბატონი მალხაზ ზაალიშვილი იყო არჩეული და იგი მას 2000 წლამდე შეუცვლელად ხელმძღვანელობდა. ეს, ფაქტობრივად, მალხაზ ზაალიშვილის ხელმძღვანელობით მიღებული სამეცნიერო კვლევების შედეგების დიდი მნიშვნელობის აღიარება და დადასტურება იყო. დღეს ინსტიტუტი ფუნქციობას განაგრძობს ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ფარგლებში.

1972 წელს მალხაზ ზაალიშვილმა მოსკოვში, საბჭოთა კავშირის მეცნიერებათა აკადემიის ბიოფიზიკის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე დაიცვა სადოქტორო დისერტაცია, 1974 წელს მას მიენიჭა პროფესორის წოდება ბიოფიზიკაში. 1979 წელს მალხაზ ზაალიშვილი არჩეული იყო საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტად, ხოლო 1988 წელს – საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ნამდვილ წევრად. 1990-2004 წლებში იგი გახლდათ საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოლოგიის განყოფილების აკადემიკოს-მდივანი, 2004–2006 წლებში – საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის მრჩეველი.

ბატონი მალხაზის ხელმძღვანელობით მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტში კვლევები წარმოებდა თანამედროვე ბიოლოგიის სხვადასხვა მიმართულებებით, როგორიცაა: ბიოლოგიური მოძრაობის ბიოფიზიკა, ბიოლოგიური მაკრომოლეკულების ფიზიკა-ქიმია, გენომის მოლეკულური ორგანიზაცია.

1963-1968 წლებში, პირველად, მალხაზ ზაალიშვილის ხელმძღვანელობით დადგენილ იქნა, რომ მიტოქონდრიები არ შეიცავს მიოზინის მსგავს ცილას და ამდენად, მიტოქონდრიების მოცულობის ცვლილება არ ეფუძნება აქტინ-მიოზინის ურთიერთქმედებას, რაც შემდგომში დაადასტურეს ამერიკელმა მეცნიერებმა. გაჯირჯვებული მიტოქონდრიის შეკუმშვა განპირობებულია ინოზიტოლ ფოსფატიდით, რომელიც ააქტივებს არამიოზინურ ATP-აზას. ამით შეიცვალა აზრი იმის შესახებ, რომ მიტოქონდრიების მოცულობის ცვლილებას შეეძლო დიდი სამსახური გაეწია კუნთის შეკუმშვის მექანიზმის შესწავლის საქმეში.

მალხაზ ზაალიშვილისა და თანამშრომლების მიერ დაწვრილებით იქნა შესწავლილი მოდიფიცირებული მეთოდით მიღებული სუფთა α-აქტინინის და სხვა ცილების მოლეკულის ზომები და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. პირველად, ნაჩვენებ იქნა, რომ α-აქტინინის მოლეკულა შედგება ორი იდენტური სუბერთეულისგან და თითოეული მათგანი შეიცავს ორ ასიმეტრიულად განლაგებულ დომენს. მოლეკულური ბიოლოგიის მე-

თოდებით, პირველად დადგინდა α-აქტინინის N-ნახევრის (30 კდ) ამინომჟავური თანმიმდევრობა (პირველადი სტრუქტურა), რასაც დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა ამ ცილის შემდგომი კვლევისთვის.

მე-20 საუკუნის 50-იანი წლებიდან ცნობილი გახდა, რომ კუნთი, გარდა ძირითადი შეკუმშვადი ცილებისა, შეიცავს დიდი მოლეკულური მასის მქონე ე.წ. გიგანტურ ცილებს: ტიტინს, ნებულინს და გლუვ კუნთში აღმოჩენილ ცილას – სმიტინს. ჯერ კიდევ 1984 წელს, მალხაზ ზაალიშვილის ხელმძღვანელობით, რენტგენოსტრუქტურული მეთოდით დადგენილი იყო, რომ გიგანტური ცილა ტიტინი შეიცავს კოლაგენის ტიპის ფრაგმენტს. ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ ტიტინის მოლეკულის ორი მესამედი წარმოადგენილია β-სტრუქტურის, ხოლო ერთი მესამედი – მარცხენა სპირალის სახით. დამუშავდა ნატიური სუფთა ტიტინის მიღების მეთოდი და შესწავლილ იქნა მისი ზოგიერთი ფიზიკურ-ქიმიური თვისება. პირველად, მალხაზ ზაალიშვილისა და თანამშრომლების მიერ, ნაჩვენები იყო, რომ გიგანტური ცილა სმიტინი შედის არაკუნთოვანი უჯრედების შემადგენლობაში (ტვინი, ღვიძლი).

60-იანი წლებიდან მალხაზ ზაალიშვილი იწყებს მუშაობას კიდევ ერთ მნიშვნელოვან პრობლემაზე. ის ინტენსიურად იკვლევს იმ პროცესების მარეგულირებელ ფერმენტებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემას. კერძოდ, მისი ხელმძღვანელობით შეისწავლება ის ფერმენტები, რომლებიც არეგულირებს რეპლიკაციისა და ტრანსკრიპციის პროცესებს არქიბაქტერიებსა და ეუკარიოტებში.

მალხაზ ზაალიშვილისა და თანამშრომლების მიერ გამოყოფილი და გასუფთავებულ იქნა დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზა ვირთაგვის თავის ტვინის ბირთვებიდან. თერმოფილური ორგანიზმებიდან მიღებული იყო თერმოსტაბილური დნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზას სუფთა პრეპარატი, რომლის შეზღუდული ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილ იქნა დაბალმოლეკულური ფრაგმენტი. ეს უკანასკნელი კი გამოყენებული იყო შიდსის დიაგნოსტიკაში.

70-იანი წლებიდან მალხაზ ზაალიშვილი თანამშრომლებთან ერთად იწყებს ამინომჟავების შემცველი ახალი ტიპის მაღალმოლეკულური ნაერთების ქიმიური სინთეზის კვლევას (ბუნებრივი ცილების სინთეზური ანალოგები), შემუშავდა ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერების სინთეზის ახალი მეთოდი, ე.წ. „აქტივირებული პოლიკონდენსაცია“, რომელიც, პოლიმერების სინთეზის აქამდე ცნობილ ტრადიციულ მეთოდებთან შედარებით, გამოირჩევა თავისი სიმარტივით. აღნიშნული მეთოდი საშუალებას იძლევა სინთეზირებულ იქნას პოლიმერული მატარებელი ხანგრძლივი მოქმედების სამკურნალო პრეპარატებისა და ადვილად განწოვადი სამედიცინო დანიშნულების პოლიმერების მისაღებად, რომელთაც შეუძლიათ შეცვალონ ძვირადღირებული ბუნებრივი წარმოშობის მასალები.

სამეცნიერო კვლევების განხორციელების პროცესში, მისი ხელმძღვანელობით შეიქმნა მთელი რიგი ორიგინალური მეთოდები და დანადგარები, მათ შორის: დანადგარი, რომლის საშუალებით შესაძლებელი გახდა ერთი და იგივე სინჯში, ერთდროულად განსაზღვრულიყო შეკუმშვადი სისტემის სუსპენზიის სუპერპრეციპიტაციისა და ATP-აზური რეაქციის სიჩქარე, რამაც შესაძლებელი გახადა ბიოლოგიური ძვრადობის ჭეშმარიტი მექანიზმის დადგენა; კონსტრუირებული იყო კალორიმეტრი, რომლის გამოყენებით დადგენილ იქნა მრავალი მაღალმოლეკულური, ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ნაერთების (დნმ, კუნთის ცილები) ლღობის პროცესის თერმოდინამიკური პარამეტრები და სხვ.

მალხაზ ზაალიშვილის მიერ დადგენილი ექსპერიმენტული ფაქტები და მოვლენები შევიდა 1971 წელს გამოცემულ მის მონოგრაფიაში – „კუნთის შეკუმშვის ფიზიკურ-ქიმიური საფუძვლები“, რომელიც დღესაც ითვლება სამაგიდო წიგნად სპეციალისტებისთვის. ჟურნალ ბიოქიმიაში (Биохимия АН СССР, т. 39, №3, стр. 672-673, 1974) გამოქვეყნებული რეცენზიის თანახმად, მალხაზ ზაალიშვილის მონოგრაფია „შეიძლება განხილულ იქნას ბოლო წლებში გამოქვეყნებულ კუნთის შეკუმშვის ფიზიკურ-ქიმიური პრობლემებისადმი მიძღვნილ მონოგრაფიებს შორის ერთ-ერთ ყველაზე უფრო ფუნდამენტურ მონოგრაფიად, რომელშიც ავტორი აყალიბებს ბიოლოგიური ძვრადობის მნიშვნელოვან პრობლემებს, ხოლო მის დასკვნით ნაწილში გამოყოფს უახლოეს მომავალში შესასწავლ საკითხებს“.

აკადემიკოსი მალხაზ ზაალიშვილი არის 14 გამოგონების და 250 სამეცნიერო ნაშრომის ავტორი. მისი ხელმძღვანელობით შესრულებულია 10 სადოქტორო და 45 საკანდიდატო დისერტაცია. პირადად ბატონი მალხაზი და მისი ხელმძღვანელობით თანამშრომლები უშურველად ეხმარებოდნენ სხვადასხვა ინსტიტუციების წარმომადგენლებს სამეცნიერო კვლევების განხორციელებაში.

მალხაზ ზაალიშვილი იყო საქართველოს მეცნიერებისა და ტექნიკის სახელმწიფო კომიტეტთან და საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმთან არსებული ბიოტექნოლოგიისა და ფიზიკურ-ქიმიური ბიოლოგიის პრობლემების საუწყებათაშორისო სამეცნიერო ტექნიკური საბჭოს თავმჯდომარე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოფიზიკის პრობლემების სამეცნიერო საბჭოს თავმჯდომარე, საბჭოთა კავშირის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო საბჭოს „ბიოლოგიური სისტემების ფუნქციობის ფიზიკური პრინციპები“-ს ბიოლოგიური მოძრაობის სექციის თავმჯდომარე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ჟურნალ „მოამბის“ და ჟურნალ „მეცნიერება და ტექნიკის“ რედკოლეგიების წევრი, მრავალი წლის განმავლობაში ორი საკავშირო ჟურნალის – „ბიოფიზიკა“ და „მოლეკულური ბიოლოგია“ სარედაქციო საბჭოების წევრი, „სევი“-ს წევრი ქვეყნების საკოორდინაციო ცენტრის ექსპერტი.

აკადემიკოსი მალხაზ ზაალიშვილი იყო კუნთის შეკუმშვის ბიოქიმიისა და ბიოფიზიკის საკითხებისადმი მიძღვნილი მეორე (1968 წ.), მეოთხე (1974 წ.) და მერვე (1987 წ.) სიმპოზიუმების ორგანიზატორი, ამიერკავკასიის I, II და III რეგიონალური სკოლის ხელმძღვანელი (მიეძღვნა მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის მნიშვნელოვან თემას – „ბიოლოგიური მაკრომოლეკულების სტრუქტურა და ფუნქცია“), მრავალი საერთაშორისო და საკავშირო სიმპოზიუმის, ყრილობისა და კონგრესის მონაწილე, სადაც მისი მოხსენებები მაღალ შეფასებას იმსახურებდა, მათ შორის: კემბრიჯში გამართული სიმპოზიუმის (მიეძღვნა ბიოლოგიური ფიზიკის პრობლემებს, 1968 წ.), ბიოფიზიკოსთა მეორე (ვენა, 1966 წ.), მესამე (ბოსტონი, აშშ, 1969 წ.) და მეოთხე (მოსკოვი, 1972 წ.) საერთაშორისო კონგრესების, „სევის“ ქვეყნების ურთიერთთანამშრომლობის პროგრამის ექსპერტების სამეცნიერო კონფერენციის (პრაღა, 1985 წ.) და სხვ.

წლების განმავლობაში ბატონი მალხაზი ხელმძღვანელობდა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ცენტრალურ სამეცნიერო ბიბლიოთეკას და თავდაუზოგავად ზრუნავდა აღნიშნული ბიბლიოთეკის ფუნქციობის გასაუმჯობესებლად, რასაც უაღრესად დიდ მნიშვნელობას ანიჭებდა მეცნიერთა და სტუდენტთა წარმატებული საქმიანობისთვის.

დიდია მალხაზ ზაალიშვილის, როგორც პედაგოგისა და მეცნიერ-ხელმძღვანელის ამაგი საქართველოში ბიოფიზიკისა და მოლეკულური ბიოლოგიის სპეციალისტთა თაობების აღზრდის საქმეში, მისი მოსწავლეები წარმატებით საქმიანობენ საქართველოს და უცხოეთის მაღალი რეიტინგის მქონე სამეცნიერო აკადემიურ დაწესებულებებში. აკადემიკოს მალხაზ ზაალიშვილის, როგორც საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოლოგიის განყოფილების აკადემიკოს-მდივნისა და საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიბლიოთეკის დირექტორის საქმიანობამ მნიშვნელოვნად შეუწყო ხელი სამეცნიერო და საორგანიზაციო საქმიანობის განვითარებას შესაბამის ინსტიტუციებში. მისი საოცარი ორგანიზაციული უნარი, დაუცხრომელი ენერგია, ენთუზიაზმი და მაღალი პროფესიონალიზმი ყოველთვის მისაბაძ მაგალითს წარმოადგენდა კოლეგებისთვის, თანამშრომლებისა და, განსაკუთრებით, ახალგაზრდა მკვლევარებისთვის.

ბატონი მალხაზის განვლილი გზა სამაგალითო და სტიმულის მიმცემი აღმოჩნდა მისი შთამომავლებისთვის. უფროსი შვილიშვილი გიორგი ზაალიშვილი, მაღალი კვალიფიკაციისა და მაღალი რანგის მეცნიერი მოლეკულური ბიოლოგიის სფეროში, დიდი ავტორიტეტით სარგებლობს სამეცნიერო წრეებში როგორც ქვეყნის შიგნით, ისე მის ფარგლებს გარეთ. მისი ნაშრომები იბეჭდება მსოფლიოს პრესტიჟულ, მაღალრეიტინგულ აკადემიურ გამოცემებში. მეცნიერის რთული და საპასუხისმგებლო გზა, ოღონდ სრულიად განსხვავებული მიმართულებით, აირჩია მისმა კიდევ ერთმა შვილიშვილმა ირაკლი კობახიძემ – განახლებული,

ქვეყნის თვისებრივად ახალი მთავარი კანონის, ჭეშმარიტად ევროპული სტანდარტების კონსტიტუციის შემოქმედმა და ავტორმა.

მალხაზ ზაალიშვილს დიდი ღვაწლი მიუძღვის 1989 წლის 9 აპრილის მოვლენების ობიექტურ შეფასებაში. ის იყო 9 აპრილს მომხდარი ამბების გარემოებათა გამომკვლევი კომისიის თავმჯდომარის მოადგილე და ამავე კომისიის ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ქვეკომისიის თავმჯდომარე. მისი ხელმძღვანელობით დადგენილ იქნა 3 მომწამვლელი ნივთიერება – ქლორაცეტოფენონი, სი-ესი (CS) და ქლორპიკრინი, რომლებიც საბჭოთა ჯარის მიერ გამოყენებული იყო მშვიდობიანი მიტინგის დარბევისას. კვლევებში მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოფიზიკის ინსტიტუტის მეცნიერ-თანამშრომლებთან ერთად, თვითონაც უშუალოდ იყო ჩართული. ქვეკომისიის მიერ გაწეულ სამუშაოთა დასკვნაში, რომელსაც ხელს მალხაზ ზაალიშვილი აწერდა (გამოქვეყნებულია 1989 წლის 23 მაისს, გაზეთ „კომუნისტში“), დაფიქსირებული იყო: „ჯარების მიერ რესპუბლიკის მშვიდობიანი მოსახლეობის მიმართ განხორციელებული იყო ყოვლად გაუმართლებელი ბარბაროსული აქცია ქიმიური მომწამვლელი ნივთიერებების გამოყენებით, რომელთა გამოყენების არც მორალური, არც იურიდიული უფლება მათ არ ჰქონდათ.“ საბჭოთა ხელისუფლების პერიოდში ამ შედეგების გამოქვეყნებას დიდი მოქალაქეობრივი გამბედაობა სჭირდებოდა. ქვეკომისიის საქმიანობის შედეგად დადგენილი ფაქტები უყოყმანოდ იქნა აღიარებული საკავშირო კომისიის მიერ, რომელსაც ანატოლი სობჩაკი თავმჯდომარეობდა. მაშინ არავინ იცოდა, დაიშლებოდა თუ არა საბჭოთა კავშირი და თუ დაიშლებოდა, როგორი იქნებოდა ნგრევის პროცესი, რა სახის რეპრესიით შეეხებოდა ის თითოეულ ადამიანს და განსაკუთრებით მას, ვინც მნიშვნელოვან როლს შეასრულებდა ქვეყნის დამოუკიდებლობისთვის ბრძოლაში. ამ პროცესში თავმჯდომარის პოზიცია და ქმედებები იყო გადამწყვეტი მნიშვნელობის – ქვეკომისია დიდი წნეხის პირობებში მუშაობდა და სწორედ თავმჯდომარეს უნდა გამოეჩინა განსაკუთრებული სიმტკიცე, რათა გამკლავებოდა ზეწოლის თითოეულ გამოვლინებას. მალხაზ ზაალიშვილმა ეს მისია პირნათლად და ღირსეულად შეასრულა. აღსანიშნავია, რომ კომისიის საქმიანობის შედეგების უაღრესად დიდი მნიშვნელობიდან გამომდინარე, გარდაცვლილთა ნივთებს, როგორც მტკიცებულებებს ის წლების განმავლობაში ინახავდა ლაბორატორიაში. პასუხისმგებლობის გაცნობიერებასთან ერთად, მისთვის ეს იყო მუდმივი ტკივილითა და სევდით გაჯერებული წლები.

1997 წელს აკადემიკოსი მალხაზ ზაალიშვილი დაჯილდოვდა „საქართველოს ღირსების“ ორდენით.

სიცოცხლის ბოლომდე ბატონი მალხაზი გარშემომყოფთ ანცვიფრებდა შესაშური მეხსიერებით, უშრეტი ენერგიით, მეცნიერული შორსმჭვრეტელობით, ყოველივე ახლის შემეცნებისა და შენებისკენ დაუოკებელი სწრაფვით, რასაც თავად მისი სამი მთავარი თვისებით ხსნიდა: არ

იცოდა, რა იყო დაღლა; არ იცოდა, რა იყო შური; არ იცოდა, რა იყო შიში.

თითქმის საუკუნოვანი ცხოვრების მანძილზე, არაერთი ტრაგედია და მძიმე გამოცდა მოუვლინა განგებამ, თუმცა, არ საუბრობდა მათზე, გამოუსწორებელი ოპტიმისტი იყო. რამდენიმე მძიმე ეპიზოდი თუ გაუხსენებია მისი ცხოვრებიდან, ისიც, სიბერეში, 90 წლის შემდეგ.

დაიბადა მცხეთაში, დედულეთში, 1920 წლის 27 სექტემბერს, დამოუკიდებელ საქართველოში. დამოუკიდებლობის დაკარგვის შემდეგ, როცა პატარა მალხაზი სულ რამდენიმე თვის იყო, მშობლებმა ახალი რეჟიმიდან თავის დაღწევის მიზნით, საფრანგეთში გამგზავრება გადაწყვიტეს. თუმცა, უკვე გემზე ასულმა დედამ, თავადის ქალმა რუსუდან გედევანიშვილმა, რომლის ოჯახს უდიდესი მატერიალური და სულიერი ზიანი მიადგა საბჭოთა ხელისუფლების მხრიდან, გამგზავრების გადაწყვეტილებამდეც და მერეც, ვერ გაუძლო სამშობლოს დატოვებით გამოწვეულ ტკივილს და გემის დაძვრამდე რამდენიმე წუთით ადრე, მეუღლესთან ერთად გემბანი დატოვა და სახლში დაბრუნდა. ბავშვობის სანუკვარ პერიოდად ბებიასთან, დარია ფალავანდიშვილთან მცხეთაში გატარებულ დროს თვლიდა, ამიტომ მისთვის განსაკუთრებით ძვირფასი იყო მცხეთა, დედათა მონასტერი, სადაც მოინათლა და სიყრმის ნათესავ-მეგობრები ჰყავდა. დიდი სურვილი ჰქონდა მცხეთაში ეცხოვრა და უკანასკნელი სასუფეველიც იქ დაედო, მაგრამ ვერ აისრულა ოცნება.

სკოლაში ძალიან კარგად სწავლობდა, განსაკუთრებით მათემატიკა უყვარდა. შესანიშნავი მასწავლებელი ჰყავდა – ვასო აბდუშელიშვილი. მათემატიკის ფაკულტეტზე ჩაბარება გადაწყვიტა, მაგრამ ვერ ჩააბარა, იმ წელს ყველა ადგილი მედალოსნებმა შეავსეს. ლექსებს ვერ ან არ სწავლობდა ზეპირად და ამის გამო, ცნობილ მასწავლებელს, ვარო ვარდიაშვილს ხუთოსანი მოსწავლისთვის ქართულში სამიანი გამოუყოლებია. ასე მოხვდა ქიმიის ფაკულტეტზე, მაგრამ ამას არ დაუბრკოლებია ქიმიასთან ერთად, მათემატიკისა და ფიზიკის შესწავლა არ მიუტოვებია.

სტუდენტობა მეორე მსოფლიო ომის პერიოდს დაემთხვა. ყველას უჭირდა, ზაალიშვილების ოჯახსაც. მალხაზმა უნივერსიტეტში სწავლის პარალელურად ვერაზე მდებარე ბუკინისტურ მაღაზიაში დაიწყო მუშაობა. სულმოუთქმელად ელოდა პირველ ხელფასს, რომელსაც ფაქტობრივად შიმშილისგან უნდა ეხსნა. ამ პერიოდში მაღაზიამ მისთვის ძალიან საინტერესო რამდენიმე წიგნი მიიღო. წიგნები რომ ეყიდა, თითქმის მთელ ხელფასზე უარი უნდა ეთქვა და ეშიმშილა. ასეც მოიქცა – წიგნები იყიდა... და ასე იყო შემდეგაც, მატერიალური გასაჭირის მიუხედავად, ფულადი ანაზღაურების ნაცვლად, მისივე თხოვნით, ხშირად წიგნი მიჰქონდა სახლში, ამიტომ რუდუნებით შექმნილი პირადი ბიბლიოთეკის თაროებზე მოთავსებულ თითოეულ წიგნს, თითქოს ფიზიკურ გადარჩენაზე სულიერი

გადარჩენის (რასაც მალხაზი განათლებაში ხედავდა), გამარჯვების განცდა ახლდა თან. გენეტიკურად ასეთი იყო, წიგნის და მეცნიერების სიყვარული ოჯახიდან დაჰყვა, მამა პედაგოგი და ეკონომისტი, ფართო განათლების მქონე ადამიანი გახლდათ, დედა – პედაგოგი და ბიბლიოგრაფი.

ბატონი მალხაზის ბიბლიოთეკაში გამორჩეული ადგილი ეკავათ ჭაბუა ამირეჯიბის „დათა თუთაშხიას“ ერთ-ერთ პირველ ეგზემპლარს და ავტობიოგრაფიულ რომანს „გორა მბორგალი“. პირველ მათგანს ავტორის წარწერა ამშვენებს: „შურას და მალხაზს! რა არ მოხდება ქვეყანაზე, არა?“. მეორე მათგანში კი, ციხიდან ჭაბუას ერთ-ერთი გაქცევაა აღწერილი, თუ როგორ შეიფარეს მძიმე ბრალდებით პატიმრობამისჯილი და საპატიმრო ადგილიდან გაქცეული მეგობარი საკუთარ სახლში მალხაზმა და მისმე მეუღლემ. ეს სისხლიანი 40-იანი წლებში იყო, როცა მსგავს საქციელზე ადამიანებს დახვრეტა თუ არა, გაციმბირება მაინც ელოდათ. მალხაზს „კარზე კაკუნის“ და სიკვდილის შიში მეგობრის ერთგულებამ და სიყვარულმა დააძლევინა. ესეც, ამ პიროვნების თვალსაჩინო ბიოგრაფიის მნიშვნელოვანი „დეტალია“.

შიშის გრძნობა არც შემდგომ პერიოდში ჰქონია, ყოველთვის აქტიური და ღირსეული მოქალაქეობრივი პოზიცია ეკავა. მისთვის, როგორც მოქალაქისა და მეცნიერისთვის, უმძიმესი აღმოჩნდა „ნაცმოძრაობის“ მმართველობის პერიოდიც. ავტორიტარული რეჟიმის წინააღმდეგ გამართული არც ერთი საპროტესტო აქცია არ გამოუტოვებია და ყოველთვის პოულობდა საშუალებას, გამოეხატა უკომპრომისო პოზიცია ხელისუფლების არამართებულ გადაწყვეტილებებთან დაკავშირებით. ის შეურიგებელი იყო ამ პერიოდში სამეცნიერო სისტემაში განხორციელებულ გაუაზრებელ რეფორმებთან, რაც მის მიერ დაფუძნებულ მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტსაც შეეხო – ყოველგვარი დასაბუთებისა და სტრატეგიის გარეშე ინსტიტუტი ლიკვიდირებულ იქნა. როგორც თავად ამბობდა, მესამე შვილი მოუკლეს.

ძნელბედობებისა და მრავალი სუბიექტური და ობიექტური წინააღმდეგობის მიუხედავად, მაინც არ განელებია სამეცნიერო კვლევის დაუცხრომელი ინტერესი. სიცოცხლის ბოლო წლებში, როგორც სამეცნიერო კონსულტანტი, აქტიურად მოღვაწეობდა ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში. ათწლიან სამომავლო გეგმებს ადგენდა. სიმბოლურია, რომ ავადმყოფობის გამო, გარდაცვალებამდე მხოლოდ სამი დღე იცხოვრა საყვარელი საქმის გარეშე. ბატონ მალხაზთან უკანასკნელად, გამოსამშვიდობებლად მისული ადამიანები მწუხარებას ერთი ფრაზით გამოხატავდნენ: „წავიდა და მასთან ერთად, ეპოქა დასრულდა“. დიახ, ეპოქა დასრულდა... და მალხაზ ზაალიშვილმა, იმ ეპოქის ერთერთმა გამორჩეულმა წარმომადგენელმა დატოვა ქართული მეცნიერების უერთგულესი მსახურის ნათელი მაგალითი. მომავალი თაობები სწორედ ასეთი მაგალითებით იზრდებიან, ყალიბდებიან და ქმნიან დიდ მეცნიერებას.

ИМЕНИТОМУ СЫНУ ГРУЗИИ АКАДЕМИКУ МАЛХАЗУ ЗААЛИШВИЛИ – 100

Жизнь и деятельность многосторонне талантливого человека, большого ученого, биофизика, академика Малхаза Заалишвили является примером для всех грузин. На рубеже 50-60-х годов прошлого столетия, благодаря Малхазу Заалишвили в Грузии был заложен фундамент для развития молекулярной биологии и биофизики. Позже, он основал Институт молекулярной биологии и биофизики АН Грузии, а также кафедру биомакромолекулярной физики в Тбилисском государственном университете имени Иване Джавахишвили. Малхаз Михайлович создал свою школу, стал основателем физико-химических исследований биологических макромолекул в Грузии. Труды академика Заалишвили в области исследований физико-химических организаций мышц являются наглядным примером успеха грузинской науки.

Малхаз Михайлович получил многостороннее образование в точных и естественных науках. В 1941 году он окончил химический факультет Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили по специальности – физическая химия. Параллельно с учебой на химическом факультете как свободный слушатель, он прошел полный курс на физико-математическом факультете. Примечательному студенту по различным объективным или субъективным мешающим причинам, только через три года с 1944 года удалось продолжить учебу в аспирантуре по специальности биохимия.

Выбор этого направления в значительной степени был обусловлен научным интересом и обаянием личности известного ученого, талантливого биохимика Картлоса Ахведиани. В 1946 году представилась возможность продолжить работу над диссертацией в Москве под руководством выдающегося ученого Владимира Энгельгардта. Общение, работа с ученым и интеллектуалом такого высокого ранга в значительной степени определили одно из главных направлений в последующей научной деятельности Малхаза Михайловича, а именно, изучение проблем биологической подвижности, что вместе со многими другими вопросами до конца жизни представляло его неизменный научный интерес. Наверное, поэтому академика Энгельгардта Малхаз Михайлович часто упоминал как «научного наставника» и его фото десятилетия, до конца жизни занимало особое неизменное место на его рабочем столе.

В 1949 году Малхаз Заалишвили защитил кандидатскую диссертацию. В. Энгельгардт предложил молодому ученому руководство лабораторией в Москве, но для Малхаза Михайловича как для настоящего патриота другого выбора не существовало, как вернуться на родину. К тому же, в Грузии его ждала жена, верная спутница жизни Шура Гвелесиани, которая сама была представителем научно-академической сферы. На протяжении всей научной и общественной деятельности от аспирантуры до академика, она была поклонницей его научных способностей и не щадящим силы сторонником его интересов. Вскоре на свет появился его сын

Тенгиз Заалишвили – верный и успешный продолжатель фамилии и научной деятельности, в настоящем член-корреспондент АН Грузии.

Начало научной дороги в Грузии оказалось трудным. В 1951 году Малхаз Заалишвили был вынужден перевестись из Тбилиси в Гори, в Горииский педагогический институт, где в должности доцента читал лекции по неорганической, органической и физической химии. В 1956 году он вернулся в Тбилиси и продолжил работу старшим научным сотрудником в Институте физиологии АН Грузии.

В 50-е годы прошлого века, когда у нас первые шаги делала новая отрасль науки – биофизика, Малхаз Заалишвили первым составил программу общего курса биофизики и с 1956 года возглавил курс биофизики в Тбилисском государственном университете. В 1962 году на том же физическом факультете университета, он основал специализацию – «Биофизика», на базе которой впоследствии была создана кафедра «Физика макромолекул», где Малхаз Михайлович читал лекции по общей и клеточной биофизике, а также по молекулярной биологии. В 1962 году по инициативе выдающегося грузинского ученого Ивана Бериташвили в Институте физиологии впервые в Грузии была создана лаборатория биофизики, которую и возглавил уже опытный ученый Малхаз Заалишвили. Именно с этого времени с его именем связывают развитие в Грузии таких областей современной биологии как биофизика и молекулярная биология.

Незаурядные научные и организаторские способности позволили Малхазу Михайловичу собрать вокруг себя большой исследовательский коллектив, который на высоком уровне изучал современные вопросы биофизики. Актуальность и значение проработанных проблем обусловили преобразование лаборатории в сектор биофизики. В 1986 году уже на базе этого сектора был основан Институт молекулярной биологии и биофизики АН Грузии. Первым директором института был избран Малхаз Заалишвили и до 2000 года он оставался его неизменным руководителем. Это фактически было признанием и доказательством высокого уровня и большого значения результатов исследований под руководством Малхаза Заалишвили. Сегодня институт продолжает функционировать в составе Центра экспериментальной биомедицины имени Ивана Бериташвили.

В 1972 году в Москве на научном совете Института биофизики АН СССР, М. Заалишвили защитил докторскую диссертацию, в 1974 году ему присвоена степень профессора. В 1979 году он избран членом-корреспондентом АН ГССР, а в 1988 году – действительным членом АН Грузии. В 1990-2004 гг. являлся академиком-секретарем Отделения биологии АН Грузии, в 2004-2006 гг. – советником Президиума АН Грузии.

Под руководством Малхаза Михайловича в Институте молекулярной биологии и биофизики проводились исследования в различных направлениях современной биологии, таких как биофизика биологической подвижности, физико-химия макромолекул, молекулярная организация генома.

В 1963-68 гг. под руководством М. Заалишвили впервые было доказано, что митохондрии не содержат миозин-подобный белок и поэтому изменения объема митохондрий не основаны на актин-миозиновом взаимодействии, что впоследствии было подтверждено американскими учеными. Сокращение разбухших митохондрий обусловлено инозитол фосфатидом, который активирует немиозиновую АТФ-азу. Этими работами было изменено представление о том, что изучение объема митохондрий сильно поможет пониманию механизма мышечного сокращения.

Малхазом Михайловичем и его сотрудниками модифицированным методом досконально были изучены полученный чистый α-актинин и другие белки, размеры их молекул и физико-химические свойства. Впервые было показано, что молекула α-актинина состоит из двух идентичных субъединиц и каждая из них содержит два асимметрично расположенных домена. Методами молекулярной биологии впервые была идентифицирована аминокислотная последовательность N-половины (30 кд) α-актинина (первичная структура), что имело большое значение для последующего изучения этого белка.

С 50-х годов 20-го века стало известно, что мышца, кроме основных сократительных белков, содержит белки с большой молекулярной массой, так называемые белки – гиганты: титин, небулин и белок, выявленный в гладкой мышце – смитин. Еще в 1984 году под руководством Малхаза Заалишвили рентгеноструктурным методом было показано, что гигантский белок титин содержит коллаген-подобные фрагменты. Эти данные доказали, что две трети молекулы титина представлены β-структурой, а одна треть – левой спиралью. Был разработан и усовершенствован метод получения нативного чистого титина и изучен ряд его физико-химических свойств. Впервые также было показано, что гигантский белок смитин входит в состав немышечных клеток (мозг, печень).

С 60-х годов Малхаз Заалишвили начинает работать еще над одной важной проблемой. Он интенсивно изучает ферменты, регулирующие процессы, на которых основаны передачи генетической информации. В частности, под его руководством исследуются ферменты, регулирующие репликационные и транскрипционные процессы в архебактериях и эукариотах. Получены морфологические данные, свидетельствующие об уникальных особенностях транскрипционных единиц в экспериментальных архебактериях. Малхазом Заалишвили и его сотрудниками из ядер головного мозга крысы была выделена и очищена DNK-зависимая RNK-полимераза. Из термофильных организмов был получен чистый препарат термостабильной DNK-зависимой DNK-полимеразы, ограниченным гидролизом которой был выделен низкомолекулярный фрагмент. А этот фрагмент успешно был использован в диагностике СПИДа.

С 70-х годов Малхаз Михайлович с сотрудниками начинает исследования химического синтеза высокомолекулярных аминокислотосодержащих соединений нового типа – синтетических аналогов природных белков. Был разработан новый метод синтеза гетероцепочных полимеров, так называемый метод активированной

поликонденсации. Новый метод, по сравнению с ранее известными традиционными методами, выделяется простотой и, главное, дает возможность синтезировать полимерный переносчик лекарственных препаратов длительного действия; позволяет синтезировать легко рассасывающие полимеры медицинского назначения, которые заменяют дорогостоящие природные материалы.

В процессе научных исследований под руководством Малхаза Заалишвили был создан целый ряд оригинальных методов и приборов, в том числе устройство, позволяющее в одной и той же пробе одновременно определить суперпреципитацию и АТФ-азную скорость реакции в суспензии сократительной системы. Это дало возможность установить истинный механизм биологической подвижности. Сконструирован был калориметр, с помощью которого изучили термодинамические параметры процесса таяния многих высокомолекулярных биологически значимых соединений (ДНК, белки мышц).

Экспериментальные факты и явления, изученные Малхазом Михайловичем Заалишвили, вошли в изданную в 1971 году монографию – «Физико-химические основы мышечного сокращения», которая и сегодня является настольной книгой для специалистов. Согласно рецензии, опубликованной в журнале «Биохимия» АН СССР, т. 39, N3, стр. 672-673, 1974, – «Монография М.М. Заалишвили может быть рассмотрена как одна из самых фундаментальных монографий среди монографий последних лет, посвященных физико-химической проблеме мышечного сокращения. В ней автор рассматривает и обсуждает важные проблемы биологической подвижности, а в заключительной части выделяет актуальные вопросы, необходимые изучить в ближайшем будущем».

Академик Малхаз Заалишвили является автором 14 изобретений и 250 научных статей. Под его руководством выполнены 10 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Лично Малхаз Михайлович и под его руководством сотрудники с неистощимой энергией и безотказно помогали представителям разных институций в осуществлении научных исследований.

Малхаз Заалишвили был председателем Межотраслевого научно-технического совета по биотехнологии и проблемам физико-химической биологии, созданного при Государственном комитете по науке и технике и при Президиуме АН Грузии. Также Малхаз Михайлович был председателем научного совета АН Грузии по проблемам биофизики; был председателем секции по биологической подвижности научного совета АН СССР – «Физические принципы функционирования биологических систем». Малхаз Заалишвили был членом редколлегии журналов АН Грузии «Моамбе» и «Наука и Техника». На протяжении многих лет был членом редакционного совета двух всесоюзных журналов – «Биофизика» и «Молекулярная биология» и экспертом Координационного центра стран членов «СЭВ».

Академик Малхаз Заалишвили был организатором многих симпозиумов, посвященных биохимии и биофизике сокращения мышцы – II (1968 г.), IV (1974 г.) и

VIII (1987 г.); был руководителем Закавказской I, II и III региональных школ, которые были посвящены важной теме – «Структура и функция биологических макромолекул».

Малхаз Михайлович был участником многих всемирных и всесоюзных симпозиумов, съездов и конгрессов, где его ждали с большим уважением. Его доклады всегда заслуживали высокую оценку. Стоит отметить симпозиум в Кембридже (1968 г.), II конгресс биофизиков в Вене (1966 г.), III конгресс в Бостоне (1969 г.) и IV конгресс в Москве (1972 г.), а также научную конференцию экспертов программы взаимосотрудничества стран «СЭВ» (Прага, 1985 г.).

Много лет Малхаз Заалишвили руководил Центральной научной библиотекой АН Грузии и неустанно трудился над улучшением ее функционирования, поскольку придавал особое значение библиотеке для успешной деятельности студентов и ученых.

Большая заслуга Малхаза Михайловича как педагога и научного руководителя в воспитании в Грузии целого поколения специалистов биофизики и молекулярной биологии. Его многочисленные ученики успешно трудятся как в Грузии, так и за рубежом в научно-академических учреждениях высокого ранга. Деятельность академика М. Заалишвили как академика-секретаря Отделения биологии АН Грузии, как директора научной библиотеки, как директора Института молекулярной биологии и биофизики АН Грузин значительно способствовала быстрому и успешному развитию научной и организационной деятельности в соответствующих институциях. Его незаурядные, удивительные организационные способности, неисчерпаемая энергия, энтузиазм и высокий профессионализм поражали окружающих и служили примером подражания для коллег, сотрудников и, особенно, для молодых исследователей.

Пройденная жизненная дорога Малхаза Михайловича оказалась примером и стимулом не только для сына, но и для внуков. Старший внук Георгий Заалишвили стал высоко квалифицированным специалистом и ученым высокого ранга в сфере молекулярной биологии; пользуется большим авторитетом в научных кругах как внутри страны, так и за ее пределами. Его труды печатаются во всемирных престижных, высокорейтинговых академических изданиях. Трудную и ответственную дорогу ученого, только совсем в другом, юридическом направлении выбрал еще один внук – Ираклий Кобахидзе – творец и автор обновленного, в корне нового, истинно европейских стандартов главного закона страны – конституции.

Неоценимый вклад Малхаз Заалишвили внес в объективную оценку событий 9 апреля 1989 года. Он был заместителем председателя комиссии, изучающей эти события, а также был председателем химико-токсикологической подкомиссии. Под его руководством было установлено 3 отравляющих вещества: хлорацетофенон, си-эс (CS) и хлорпикрин, которые использовали советские войска при разгоне мирного

митинга. Вместе с сотрудниками своего института Малхаз Михайлович сам лично участвовал во всех исследованиях. В заключении подкомиссии, подписанном М. Заалишвили и изданном 23 мая 1989 года в газете «Коммунисти» зафиксировано: против мирного населения республики войсками была осуществлена совершенно неоправданная варварская акция с применением отравляющих химических веществ, на применение которых у них не было ни моральных, ни юридических прав. Издание таких выводов в период советской власти требовало большой гражданской смелости. Факты, установленные в результате деятельности подкомиссии безоговорочно были признаны всесоюзной комиссией, председателем которой был Анатолий Собчак. Тогда никто не знал, распадется ли Советский Союз, а если распадется, как пройдет этот процесс, какие репрессии коснутся каждого человека, а в особенности того, кто такую значительную роль сыграл в борьбе за независимость страны. В этом процессе позиция председателя и его действия имели решающее значение. Подкомиссия работала в условиях напряженности, под большим давлением и именно председатель должен был проявить особую непреклонность, чтобы противостоять многим силам. Малхаз Михайлович эту миссию выполнил добросовестно и достойно. Стоит отметить, что исходя из особого значения результатов работы подкомиссии, вещи погибших, как улики, несколько лет хранились в лаборатории института и эти годы, вместе с осознанием ответственности были пронизаны глубокой болью.

В 1997 году академик Малхаз Заалишвили награжден орденом Чести.

До последних дней жизни Малхаз Михайлович поражал окружающих завидной памятью, неисчерпаемой энергией, научной дальновидностью, обостренным чувством нового, передового и неудержимым стремлением узнавать и строить новое. Все это он сам объяснял тремя принципами: не знаю, что такое усталость; не знаю, что такое зависть; не знаю, что такое страх.

На протяжении своей долголетней, почти столетней жизни Малхаз Заалишвили столкнулся с предначертанной ему судьбой не одной трагедией и тяжелым экзаменом, но он об этом не любил говорить. Жизнелюб, неисправимый оптимист, он с честью прошел через многие жизненные перипетии. Только после 90 лет он в кругу родных вспоминал о нескольких тяжелых эпизодах жизни.

Малхаз родился в Мцхета, на родине матери 27 сентября 1920 года в независимой Грузии. После потери независимости, когда маленькому Малхазу было несколько месяцев, родители решили уехать во Францию, чтобы обезопасить семью от нового режима. Хотя поднявшись на корабль, мама – дворянка, княжна Русудан Гедеванишвили, чья семья понесла сильнейшие материальные и духовные потери от советской власти, не смогла вынести боль от расставания с любимой родиной и вместе с мужем покинула корабль за несколько минут до отплытия, и вернулась домой. Замечательным, радужным периодом детства Малхаз считал время, проведенное в Мцхета с бабушкой Дарьей Палавандишвили. Поэтому особо дорога ему была Мцхета, с его юношескими друзьями, родственниками, с Девичьим

монастырем, где его крестили. У него было большое желание жить в Мцхета и там найти последний покой, но этому не суждено было быть.

В школе хорошо учился, особенно любил математику. У него был замечательный педагог Васо Абдушелишвили. Поступал на математический факультет, но в том году все места заняли медалисты. Стихи наизусть учить не любил, поэтому известная учительница Варо Вардиашвили – отличнику-ученику по грузинскому предмету в аттестат выставила тройку. Так он попал на химический факультет, но это не стало преградой, наряду с химией учить математику и физику.

Студенчество совпало со второй мировой войной. Всем было тяжело, семье Заалишвили тоже. Параллельно с учебой в университете, Малхаз устроился работать в букинистический магазин в Верийском квартале. С большим нетерпением он ждал первую зарплату, которая фактически спасла бы его от голода. В этот период магазин получил несколько, для него очень интересных книг. Купить книги – означало расстаться почти со всей зарплатой и голодать. Он так и поступил – купил книги… так было и потом. Несмотря на материальные трудности, вместо денежного вознаграждения, он по своей воле приносил домой книгу. Поэтому каждой книге, поставленной на полки кропотливо собранной личной библиотеки, сопутствовало чувство победы духовных сил над физическими. Силу духовности Малхаз Михайлович видел в образовании. Повезло научной библиотеке с директором, у которого такое кредо. Он был таким генетически, любовь к книге и науке прививалась в семье. Папа – педагог и экономист, мама – педагог и библиограф. Оба были широко образованными людьми.

В личной библиотеке Малхаза Михайловича особое место занимали один из первых экземпляров книги Чабуа Амиреджиби «Дата Туташхиа» и автобиографический роман «Гора Мборгали». Первую книгу украшает авторская надпись: «Шуре и Малхазу! Что не случится в жизни, не правда ли?». Во второй книге описан один из побегов из тюрьмы, как обвиняемого по тяжелой статье и сбежавшего из заключения друга Малхаз и его жена спрятали в своем доме. А это были кровавые 40-е годы, когда за такой поступок, если не расстрел, так ссылка в Сибирь точно их ожидала. Верность и любовь к другу помогли превозмочь страх «стука в дверь» и смерти. Эта «деталь» биографии очень показательна и важна для понимания личности.

Страха и в дальнейшей жизни не было, всегда имел активную и достойную гражданскую позицию. Для него как для гражданина и ученого очень тяжелым оказался период властвования «Национального движения». Малхаз Заалишвили (а ему было под или за 90) не пропускал ни одну протестную акцию против авторитарного режима и всегда находил смелость выразить бескомпромиссную позицию в связи с неправомерными решениями власти. Он активно противился неразумным реформам в научной системе, что коснулось и его детища, основанного им Института молекулярной биологии и биофизики, который без

объяснений и какой-либо стратегии был ликвидирован. Как с горечью говорил Малхаз Михайлович – «убили моего третьего ребенка».

Несмотря на трудную судьбу и многочисленные субъективные и объективные преграды, неиссякаемый интерес к научным исследованиям не пропадал до последнего вздоха. Привыкшего всегда быть в гуще дел и событий, как и в молодые годы, он был весь в работе, все его помыслы о науке, об институте, о сотрудниках. В последние годы жизни как научный консультант, активно трудился в Центре экспериментальной биомедицины имени Ивана Бериташвили. Строил планы на десятилетия. Символично, что из-за болезни, только три дня до кончины он прожил без своего любимого дела. В последний путь, провожая, люди горечь потери выражали такой фразой: «Ушел и вместе с ним кончилась эпоха». Да, эпоха кончилась… И Малхаз Михайлович Заалишвили – один из выдающихся представителей этой эпохи, стал светлым примером верного служения грузинской науке. Именно на таких примерах растут и крепнут будущие поколения, которые создают большую науку.

100TH ANNIVERSARY
A CENTENARY FROM THE BIRTH OF A PROMINENT FELLOW COUNTRY-MAN ACADEMICIAN MALKHAZ ZAALISHVILI

Life and activities of a versatile man, of a great scientist, a well-known biophysicist, academician Malkhaz Zaalishvili had long been an example for many Georgian researchers. On the verge of the 50s and 60s of the last century by unsparing efforts of Malkhaz Zaalishvili the field of molecular biology and biological physics was launched in Georgia. He founded the Institute of Molecular Biology and Biological Physics of the Georgian Academy of Sciences, as well as Chair of Biomacromolecular Physics at Ivane Javakhishvili State University. He created his scientific school, was a founder of physico-chemical research of biological macromolecules. The works by academician Malkhaz Zaalishvili in the field of physico-chemical organization of muscles are keynote achievements of Georgian science.

Malkhaz Zaalishvili was full-fledged educated person in exact and natural sciences. In 1941 he graduated from chemical faculty of Tbilisi Ivane Javakhishvili State University with a specialty of physical chemistry. In parallel, as a free listener, he took a full course at the physico-mathematics faculty. Though being an advanced student, for some objective and subjective interfering reasons, he only 3 years thereafter could continue education in 1944 as a postgraduate student in biochemistry. The choice of biochemistry was to a large extent due to the fact that he was inspired by scientific interests and personal admiration of the well-known scientist, the most talented biochemist Qartlos Akhvlediani. Since 1946 he had an opportunity to continue working at dissertation thesis in Moscow under supervision of a prominent Russian scientist Vladimir Engelgardt. The relationship with this wonderful, high-level scientist and intellectual has determined to a great measure one of the chief directions of his scientific activity – exploration of biological motility problems that, alongside with many other problems, constituted his irrevocable scientific interest to the last day of life. Perhaps it was because of this that he often referred to Engelgardt as his “scientific mentor” and for years, till the end of life he kept his photo on the working table in his study. Academician Engelgardt offered him to stay in Moscow and head a lab, but for him as a genuine sun and patriot there was no other choice but return to his fatherland, the more so as waiting for him there was his wife and loyal partner Ms Shura Gvelesiani who herself was a representative of academia, and over the entire scientific and public activities from being a post-graduate student to becoming an academician his spouse was an admirer and supporter of his scientific endowment. Soon a son was born to them Tengiz Zaalishvili, follower of father’s scientific pursuit, a prolific scientist, at present a Corresponding Member of the Georgien Academy of Sciences.

At that time the start-up of scientific research was far from ease in Georgia. Therefore Malkhaz Zaalishvili had to move to Gori and work at the Gori State Pedagogical Institute, where he held the position of a docent and gave lectures in inorganic, organic and physical chemistry.

In 1956 Malkhaz Zaalishvili returned to Tbilisi and continued to work as a senior researcher at the Institute of Physiology of the Georgian Academy of Sciences.

In the 50s of last century when a new field of science biophysics was just initiating, Malkhaz Zaalishvili drew up a general course syllabus in biological physics at Tbilisi State University and since 1956 he led that course. In 1962, at the faculty of physics of that university he initiated majoring "biophysics" on the basis of which later on chair of macromolecular Physics was created, where Malkhaz Zaalishvili delivered in general and cell biophysics, as well as in molecular biology. In 1962 the renowned Georgian scientist Ivane Beritashvili initiated at the Institute of Physiology the first in Georgia Laboratory in Biophysics, the head of which became Malkhaz Zaalishvili, already experienced scientist. It is just since that period that his name had been associated with the development of the fields of biology as are biophysics and molecular biology.

Great scientific and organizational endowment enabled Malkhaz Zaalishvili to collect a cohort of gifted team exploring on a high level the current problems of biophysics. Due to the topical importance of the problems explored, the lab was converted into a sector. In 1986, based on the sector, the Institute of Molecular Biology and Biological Physics was founded. Professor Malkhaz Zaalishvili was the first and irreplaceable until 2000 director of the Institute. The results of research obtained by his guidance had been commonly recognized and confirmed by other scientists. Today the Institute continues functioning and is a part of the Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine.

In 1972 Malkhaz Zaalishvili defended doctoral dissertation in Moscow at the Scientific Council of the Institute of Biophysics, the Soviet Union Academy of Sciences, in 1974 earned the title of a Professor, in 1979 was elected as a corresponding member, while in 1988 a full member (academician) of the Georgian Academy of Sciences.

In 1990-2004 he was an academician secretary of the Biological Department at the Presidium of the Georgian Academy of Sciences, in 2004-2006 – a counselor to the Presidium.

At the Institute of Molecular Biology and Biological Physics, under the guidance of Professor Malkhaz Zaalishvili the investigations were made in a variety of directions such as biophysics of biological motility, physic-chemical properties of macromelucules, molecular organization of a genome.

In 1963-1968, for the first time, under leadership of Professor Malkhaz Zaalishvili it was established that mitochondria do not contain the myosin-like protein and likewise, change in the mitochondrial volume does not depend on the actin-myosine interaction, this being corroborated later by American scientists. Contraction of the saturated mitochondria is due to inositol-phosphatid which activates nonmyosinic ATPase. This has modified the viewpoint that a change in mitochondrial volume could much contribute to the study of muscular contraction mechanism.

Malkhaz Zaalishvili and assoc. have studied at length, the molecular sizes and physico-chemical properties of pure α-actinin and other proteins obtained using a modified method. For the first time it was demonstrated that a molecule of α-actinin is composed of two identical sub-units and each of them contains two asymmetrically disposed domens. Using methods of molecular biology, it was first established the sequence of amino-acids (primary structure) of α-actinin's N-moiety (30 kd) that had much importance for further studies of this protein.

Since the 50s of 20th century it has become known that except the essential contractable proteins, a muscle contains the so-called gigantic proteins possessing a large molecular mass, titin, nebulin and smitin found in a smooth muscle. Still in 1984 under the guidance of Malkhaz Zaalishvili, using a rentgenostructural method it was established that gigantic protein titin contains a collagen-type fragment. These findings confirm that two-thirds of titin molecule is available in β-structure and one-third as a left helix. A method was worked out to obtain native pure titin and some of its physico-chemical properties were studied. Malkhaz Zaalishvili and assoc. have demonstrated that a gigantic protein smitin is available in the nonmuscular cells (the brain, the liver).

Since the 60s, Malkhaz Zaalishvili pursues work at still one of the important problems. He intensively explores the proteins regulating the processes, which underlie transfer of genetic information. In particular, he guides studies of the enzymes responsible for replication and transformation processes in archaebacteria and eucaryotes.

Malkhaz Zaalishvili and assoc. have isolated and purified DNA-dependent RNA polymerase from the rat brain nuclei. From the thermophilic organisms they obtained a pure preparation of thermostable DNA depending DNA polymerase as a result of constrained hydrolysis of which a low-molecular fragment was isolated. And this later was used in AIDS diagnosis.

Since the 70s Malkhaz Zaalishvili with assoc. commences exploration of chemical synthesis of amino-acids containing new type high-molecular compounds (synthetic analogs of natural proteins), a new method for the synthesis of heterochain polymers, the so-called "activated polycondensation", which, compared to the before commonly known ones, is distinguished by its simplicity. The method in question enables to make synthesis of a polymer carrier to yield medical drugs of prolonged action and readily absorbable polymers of medical implication which could replace expensive agents of natural origin.

In the course of performed research quite a number of original methods were developed and devices constructed, among them is a device, which enables to measure in one and the same test, simultaneously velocity of superprecipitation and of ATP-ase reaction of the contractable system's suspension, this made it possible to unveil the genuine mechanism for biological motility; constructed was also a calorimeter with the aid of which ascertained were thermodynamic and other parameters of a melting process for many a high-molecular, biologically essential compounds (DNA, muscular proteins).

Experimental findings and phenomena revealed by Malkhaz Zaalishvili were included in his monograph published in 1971 – "The physic-chemical bases of muscle contraction", which even today is of interest and text-book for specialists. In terms of a referee's comments published in the Journal of Biochemistry (Biochemistry of the USSR Acad. Sci., v. 39, N3, pp. 672-673) concerning the monograph by Malkhaz Zaalishvili it is said: "The book can be considered as one of the most fundamental one among others addressing the physico-chemical problems of muscle contraction, in the conclusive part the author highlights the problems to be dealt with in the nearest future".

Malkhaz Zaalishvili chaired several councils in science and technology, scientific council on the problems of biophysics, the USSR scientific council – physical principles of biological system's functioning; was on the editorial board of the journals "Bulletin of the Georgian Academy of Sciences and the journal "Science and Technology", on the editorial board of two All-Union journals "Biophysics" and "Molecular Biology", was an expert in biological physics of the Coordination Center for EU-member countries.

Academician Malkhaz Zaalishvili was organizer of the 2nd (1968), the 4th (1974) and the 8th (1987) symposia devoted to biochemistry and biophysics of muscle contraction, guided I, II and III Transcaucasian regional schools (dedicated to the keynote topic of molecular biology and biological physics, i.e. "The structure and function of biological macromolecules", he was a participant of many International and All-Union symposia, meetings and congresses, where his speach earned a high evaluation, among them was a symposium held in Cambridge (1968) dedicated to the problems of biophysics, the second (Wein, 1966), the third (Boston, USA, 1969) and the fourth (Moscow, 1972) International congresses, Conference of experts on EU-countries scientists' collaboration programme (Prague, 1985), etc.

For years Academician Malkhaz Zaalishvili directed the Georgian National Scientific Library and made all efforts to improve its functioning, considering it to be essential for a successful activity of scientists and students.

Boundless is Malkhaz Zaalishvili's merit as a teacher and leader-scientist in bringing up in Georgia generations of professionals in biophysics and molecular biology, his pupils fruitfully serve in the scientific-academic high rated institutions in Georgia, as well as abroad. Service as an academician-secretary of Biological Department at the Georgian Academy of Sciences and director of the National Scientific Library contributed to a significant measure to the development of scientific and organizational activity in the relevant institutions. His amazing skill as an organizer, indefatigable spirit, enthusiasm, high professionalism and integrated thinking were always an imitating example for his colleagues, coworkers and especially for young researchers.

The way passed in life by Malkhaz Zaalishvili appeared to be a marvel and impetus to his descendants. The eldest grandson Giorgi Zaalishvili is of high qualification and ranks high as a scientist in the field of molecular biology, he enjoys authority as inside the country, so beyond it. His works are published in the world's prestigious, high-rating

journals. Quite a diverse, hard and liable way of a scientist was chosen by another grandson Irakli Kobakhidze to create and author the qualitatively new basic law – renovated Constitution of a country, meeting genuine European standards. Great is academician Malkhaz Zaalishvili's merit in the objective assessment of the events taking place in Tbilisi on the 9th April of 1989. He was a vice-chairman of the commission investigating the events occurring on the 9th April and a chairman of chemotoxicologic subcommission. Under his competent direction, three poisoner compounds were revealed, i.e. chloroacetophenone, CS and chloropicrin, which the Soviet troops used in raids against the participants of a peaceful meeting. Together with the scientists of molecular biology and biophysics Malkhaz Zaalishvili himself was involved in investigations. In the conclusion of performed work signed by Malkhaz Zaalishvili (published in a newspaper "Communist", May 23, 1989) it was fixed: troops have committed against peaceful population of the Republic extremely unjustified barbaric act with use of poisonous substances, for this act they had neither moral nor judicial right". In the period of Soviet power to publish such results required a great civil bravery. The facts revealed by the subcommission were acknowledged by the All-Union Commission chaired by Anatoli Sobchak. At that time nobody knew whether the Soviet Union would disintegrate and if so, what would be the process of disintegration, what kind of repressions there would be exercised against each person and especially in respect to those fighting for the country's independence. In this process the position and action of the chairman was exclusively important. The subcommission worked under the conditions of duress and it was the chairman who had to show bravery in order to overcome each manifestation of pressure. Malkhaz Zaalishvili undertook this mission in faith and honor. It is remarkable that proceeding from the extreme significance of commission's results, he for years kept in his lab the things belonging to the deceased as proofs.

In 1997 academician Malkhaz Zaalishvili was decorated with order of Merit.

To the lees of his life Malkhaz Zaalishvili marveled those about him with an amazing memory, boundless energy, scientific acumen, cognition of all of the news, longing for building, all this he explained by the three main features: didn't know what fatigue was, didn't know what envy was, didn't know what fear was.

During almost a century life span he faced many a tragedy and hardship. However, he didn't like to talk about it, for he was an incurable optimist. It is but some heavy episodes that he ever mentioned and it was only in a venerable age, after 90. He was born in Mtskheta, mother's native town on 27 September 1920 in the time of an independent Georgia. After some months his parents in order to escape the new regime decided to leave for France. However being already on board of a ship his mother a noblewoman Rusudan Gedevanishvili whose family, like many other noble Georgians, suffered from great material and spiritual misfortunes from the part of Soviet authorities. She could no longer stand the caused by leaving her fatherland, and just some minutes before the ship moved, she together with her husband left the ship and came back home. The dearest period in Malkhaz Zaalishvili's life was the one spent in Mtskheta with his grandmother Daria Palavandishvili. Therefore, Mtskheta for the whole life remained particularly

precious town for him. Precious for him was Mothers' Monastery ("Samtavro Monastery") where he was christened and had the young years kinsmen and friends. He dreamed to live in Mtskheta and could lay to rest there. Alas, he couldn't fulfil his dream.

At school he studied well, especially loved math, in which he had a wonderful teacher Vaso Abdushelishvili, decided to become a student of math faculty, but failed because that year there were too many medalists to be enrolled. He couldn't or didn't learn verses by heart, that's why a well-known teacher Varo Vardiashvili gave a satisfactory mark to an excellent pupil in other subjects. Thus it happened so that he was enrolled in chemical faculty. Though he never abandoned to study math and physics alongside with chemistry.

Malkhaz Zaalishvili's student years coincided with the period of the Second World war. There was a total hardship. So were in the Zaalishvilis family. Malkhaz in parallel with studying at the University began to work in a second-hand bookstore situated in Vera. He looked forward to getting the first payment which could save him from starvation. At that period some rather interesting books were brought into the store. To buy the books he would have to refuse the salary that could have actually save him from starvation. So did he, bought the books… and thus happened many times, inspite of material need, instead of money at his own request he often took home a book. Each book in the so painstakingly created personal library bore as it were victory of spiritual rescue (seen by him in education) over the physical one. Genetically he was such, love of books and science he acquired from the family: father was a teacher and economist, a full-fledged person, mother – a teacher and bibliographer.

In Malkhaz Zaalishvili's library in a special place was one of the first copies of Chabua Amirejibi's book "Data Tutashkhia" and an autobiographic novel "Gora Mborgali". The first bearing an inscription "To Shura and Malkhaz, what wouldn't happen in the world?". In the other book it is described how he ran from the prison and how Malkhaz and his wife sheltered in their house the friend with so heavy sentence of imprisonment. That was the 40s bloody years, when for such a behavior persons were sentenced death or exile to Ciberia. Fear of a knock at the door and of death Malkhaz could only overcome by love of and loyalty to his friend.

Sensation of fear he didn't have either in the time to come, always taking an active and honorable position. For him as a citizen and scientist the heaviest proved to be the period of so-called National movement, as well. He never missed a single protesting action against the authoritarian regime and always found way to take uncompromised position in respect to the nonrelevant decisions of authorities. He couldn't reconcile with insensible reforms in the system of science. By similar reform among others suffered the Institute of Molecular Biology and Biophysics founded by him, which without any documentation and strategy was liquidated. His sorrow he expressed in a sentence: "They killed my third child".

Notwithstanding the hard life and many subjective and objective obstacles, his keen interest in scientific research didn't extinguish. In the last years of life he actively served

as a scientific consultant at Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine and made 10-year plans for future work. It is symbolic that only three days before death he lived without his so much loved activity. Those who came to pay tribute to him expressed their grief in a phrase: “he left and together with him ended the epoch”. Yes, the epoch ended… and Malkhaz Zaalishvili as one of the distinguished representatives of the epoch left a blessed name of the most loyal servant of Georgian science. Just on the example of such persons the future generations ought to be brought up to build up great science.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

შინაარსი СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ტროფიკული წყლულის (TROPULC) სამკურნალო იმუნომოდულატორული პრეპარატი
ნუგზარ ალექსიძე, გიორგი ალექსიძე

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ (TROPULC) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ
Нугзар Алексидзе, Георгий Алексидзе

IMMUNOMODULATORY DRUG (TROPULC) FOR THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS
Nugzar Aleksidze, George Aleksidze 197

ეთანოლის ხანგრძლივი მოხმარების ზეგავლენა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოფუნქციურ თავისებურებებზე ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელის ცხოველებში
ლალი გეგენავა, ნინო ღვინაძე, სოფო კალმახელიძე, დიანა მუსერიძე

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СИНДРОМА ВЕРНИКЕ-КОРСАКОВА
Лали Гегенава, Нино Гвинадзе, Софо Калмахелидзе, Диана Мусеридзе

INFLUENCE OF LONG-TERM ALCOHOL CONSUMPTION ON MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE CENTRAL GRAY MATTER OF THE WHITE RATS BRAIN IN EXPERIMENTAL MODEL OF WERNICKE-KORSAKOV SYNDROME
Lali Gegenava, Nino Gvinadze, Sopho Kalmakhelidze, Diana Museridze 203

II

მაიონიზებელი რადიაციის გავლენა ცოცხალი ორგანიზმების სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ტკივილის მგრძნობელობაზე
მიხეილ გოგებაშვილი, მერაბ ცაგარელი, ივლიანე ნოზაძე, ნაზი ივანიშვილი

ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К БОЛИ У ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ
Михаил Гогебашвили, Мераб Цагарели, Ивлиане Нозадзе, Нази Иванишвили

THE EFFECT OF IONIZING RADIATION ON LIFE EXPECTANCY AND SENSITIVITY TO PAIN IN LIVING ORGANISMS
Michael Gogebashvili, Merab Tsagareli, Ivliane Nozadze, Nazi Ivanishvili 211

კანაფის მოწევის გავლენა მხედველობით ყურადღებაზე: ეეგ-ს, მოვლენასთან დაკავშირებული პოტენციალების ანალიზი და ნეიროფსიქოლოგიური შეფასება
თეონა გუბიანური, ელენე ქოქრაშვილი, მალხაზ მაყაშვილი, ირმა ხაჩიძე

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ КАННАБИСА НА ЗРИТЕЛЬНОЕ ВНИМАНИЕ: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭЭГ АНАЛИЗ
Теона Губианури, Елене Кокрашвили, Малхаз Макашвили, Ирма Хачидзе

THE IMPACT OF SMOKING CANNABIS ON VISUAL ATTENTION: EEG AND NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS
Teona Gubianuri, Elene Kokrashvili, Malkhaz Makashvili, Irma Khachidze 221

პოლიტრავმულ პაციენტებში გრძელი ლულოვანი ძვლების დაზიანების მკურნალობის თანამედროვე კონცეფცია – **DAMAGE CONTROL**
ნუგზარ ელიზბარაშვილი, შადიმან სახვაძე, კობა სირბილაძე, ვაჟა კახნიძე

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ПОЛИТРАВМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ – DAMAGE CONTROL
Нугзар Элизбарашвили, Шадиман Сахвадзе, Коба Сирбиладзе, Важа Кахнидзе

THE MODERN CONCEPT OF TREATMENT OF LONG TUBULAR BONE DAMAGE IN POLYTRAUMATIC PATIENTS – DAMAGE CONTROL
Nugzar Elizbarashvili, Shadiman Sakhvadze, Koba Sirbiladze, Vazha Kakhnidze 229

მაღალი ჰიპერდიპლოიდიის პროგნოზული მნიშვნელობა მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვებში
ალლა ზედგინიძე, ასმათ შენგელაია, გიორგი ორმოცაძე, მაია რუხაძე, თამარ ჭავჭავაძე

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЙ ГИПЕРДИПЛОИДИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ
Алла Зедгинидзе, Асмат Шенгелая, Георгий Ормоцадзе, Майя Рухадзе, Тамара Чавчавадзе

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HIGH HYPERDIPLOIDY IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA
Alla Zedginidze, Asmat Shengelaia, George Ormotsadze, Maia Rukhadze, Tamara Chavchavadze 235

INVOLVEMENT OF UBIQUITIN-26S PROTEASOME SYSTEM IN THE REGULATION OF OBESITY
Irine Ioramashvili, Rusudan Sujashvili

უბიკვიტინ-26S პროტეასომას როლი სიმსუქნის განვითარების პროცესის რეგულაციაში
ირინე იორამაშვილი, რუსუდან სუჯაშვილი

УЧАСТИЕ УБИКВИТИН-26S ПРОТЕОСОМНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОЖИРЕНИЯ
Ирине Иорамашвили, Русудан Суджашвили 247

შაკიკი, მოკლელატენტური სმენითი გამოწვეული პოტენციალების კლინიკური შესწავლა
გიორგი კვერნაძე, გიორგი ანდრონიკაშვილი, თეა გურაშვილი, ქეთევან გოგეშვილი, სენერა ჭიპაშვილი, ნინო ახობაძე, მიხეილ ოკუჯავა

МИГРЕНЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ
Георгий Квернадзе, Георгий Андроникашвили, Теа Гурашвили, Кетеван Гогешвили, Сенера Чипашвили, Нино Ахобадзе, Михаил Окуджава

MIGRAINE, A CLINICAL STUDY OF THE SHORT-LATENCY AUDITORY EVOKED POTENTIALS
Giorgi Kvernadze, Giorgi Andronikashvili, Tea Gurashvili, Senera Chipashvili, Ketevan Gogeshvili, Nino Akhobadze, Michael Okujava 255

FREQUENCY OF MTHFR GENE C677T POLYMORPHISM IN GEORGIAN PATIENTS WITH MIGRAINE
Nino Kraveishvili, Eka Kvaratskhelia, Maia Zarandia, Merab Kvintradze, Elene Abzianidze

MTHFR გენის C677T პოლიმორფიზმის სიხშირე ქართველ პაციენტებში შაკიკის დიაგნოზით
ნინო კრავეიშვილი, ეკა კვარაცხელია, მაია ზარანდია, მერაბ კვინტრაძე, ელენე აბზიანიძე

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА С677Т ГЕНА MTHFR СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ В ПОПУЛЯЦИИ ГРУЗИИ
Нино Кравеишвили, Ека Кварацхелия, Майя Зарандиа, Мераб Квинтрадзе, Елена Абзианидзе..... 265

TWIN 80-ის ზეგავლენა ემულსიების ზოგიერთ რეოლოგიურ მახასიათებელზე
მაკა მანწკავა, ნანა მომცელიძე, გიორგი კუჭავა

ВЛИЯНИЕ TWIN 80 НА НЕКОТОРЫЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИЙ
Мака Манцкава, Нана Момцелидзе, Георгий Кучава

EFFECT OF TWIN 80 ON SOME RHEOLOGICAL PROPERTIES OF EMULSIONS
Maka Mantskava, Nana Momtselidze, Georgy Kuchava 273

IV

SLEEP RESEARCH ACHIEVEMENTS IN GEORGIA –
EARLY PERIODS OF SLEEP STUDIES
Nargiz Nachkebia

ძილის კვლევის მიღწევები საქართველოში – ძილის შესწავლის
ადრეული პერიოდები
ნარგიზ ნაჭყებია

ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СНА В ГРУЗИИ –
РАННИЕ ПЕРИОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СНА
Наргиз Начкебия 279

RADIATION EFFECT AND NEUROCHEMICAL CORRELATES OF
WHITE AND BLACK RATS
Marine Nikolaishvili, Giorgi Iordanishvili, Thea Museliani, Khatuna Dondoladze,
Gogi Jikia, Alexander Tarkhnishvili, Irakli Maisuradze

თეთრი და შავი ვირთაგვების დასხივების ეფექტები
და ნეიროქიმიური კორელატები
მარინე ნიკოლაიშვილი, გიორგი იორდანიშვილი, თეა მუსელიანი, ხათუნა
დონდოლაძე, გოგი ჯიქია, ალექსანდრე თარხნიშვილი, ირაკლი მაისურაძე

РАДИАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ
БЕЛЫХ И ЧЕРНЫХ КРЫС
Марина Николайшвили, Георгий Иорданишвили, Тея Муселиани, Хатуна Дондоладзе,
Гоги Джикия, Александр Тархнишвили, Ираклий Майсурадзе 295

THE ROLE OF RADON IN CHANGING THE CONCENTRATION OF OXIDATIVE
STRESS PREDICTORS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPSY
Marine Nikolaishvili, Zakaria Nanobashvili, Irine Bilanishvili, Lena Davlianidze, Lali
Gumberidze, Nino Sikharulidze, Marina Devdariani, Marina Nebieridze, Ia Kvachakidze,
Thea Museliani, Gogi Jikia, Khatuna Dondoladze, Nodar Mitagvaria

რადონის როლი ოქსიდაციური სტრესის პრედიქტორების
კონცენტრაციის ცვლაში, რომელებიც ჩართულია
ეპილეფსიის პათოგენეზში
მარინე ნიკოლაიშვილი, ზაქარია ნანობაშვილი, ირინე ბილანიშვილი,
ლენა დავლიანიძე, ლალი გუმბერიძე, ნინო სიხარულიძე,
მარინა დევდარიანი, მარინა ნებიერიძე, ია ქვაჩაკიძე, თეა მუსელიანი,
გოგი ჯიქია, ხათუნა დონდოლაძე, ნოდარ მითაგვარია

РОЛЬ РАДОНА В ИЗМЕНЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕДИКТОРОВ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, УЧАСТВУЮЩИХ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ
Марина Николайшвили, Захарий Нанобашвили, Ирина Биланишвили,
Лена Давлианидзе, Лали Гумберидзе, Нино Сихарулидзе, Марина Девдариани,
Марина Небиеридзе, Ия Квачакидзе, Тея Муселиани, Гоги Джикия,
Хатуна Дондоладзе, Нодар Митагвария 305

AGE ASPECTS OF THE COMPENSATION MECHANISMS OF A VISUAL SYSTEM
Khatuna Rusadze, David Janelidze, Manana Khomeriki, Natela Lomashvili, Reniko Sakandelidze, Archil Kezeli

მხედველობის სისტემის საკომპენსაციო მექანიზმების ასაკობრივი ასპექტები
ხათუნა რუსაძე, დავით ჯანელიძე, მანანა ხომერიკი, ნათელა ლომაშვილი, რენიკო საკანდელიძე, არჩილ კეზელი

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЕНСАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
Хатуна Русадзе, Давид Джанелидзе, Манана Хомерики, Натела Ломашвили, Ренико Саканделидзе, Арчил Кезели 317

გარე სტატიკური მაგნიტური ველის გავლენა რკინის ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ქვერცეტინის ეფექტებზე ლაბორატორიული ვირთაგვების ჰიპოკამპში
მარიამ ქურასბედიანი, გია ქუთელია, მანანა ჩიქოვანი, ბუციკო ჩხარტიშვილი, როზა ბუკია, ბესარიონ ფარცვანია, ნანული დორეული

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕГО СТАТИЧЕСКОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЭФФЕКТЫ КВЕРЦЕТИНА, СВЯЗАННЫЕ С НАНОЧАСТИЦАМИ ЖЕЛЕЗА В ГИППОКАМПЕ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС
Мариам Курасбедиани, Гия Кутелия, Манана Чиковани, Буцико Чхартишвили, Роза Букия, Виссарион Парцвания, Нанули Дореули

THE IMPACT OF EXTERNAL STATIC MAGNETIC FIELD ON QUERCETIN EFFECTS ASSOCIATED WITH IRON NANOPARTICLES IN THE HIPPOCAMPUS OF LABORATORY RATS
Mariam Kurasbediani, Gia Kutelia, Manana Chikovani, Butsiko Chkhartishvili, Roza Bukia, Besarion Partsvania, Nanuli Doreulee 323

TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNELS: TRANSDUCERS FOR SENSORY INFORMATION
Merab Tsagareli

გარდამავალი რეცეპტორული პოტენციალის კათიონური არხები: სენსორული ინფორმაციის გარდამქმნელები
მერაბ ცაგარელი

КАТИОННЫЕ КАНАЛЫ ПЕРЕХОДНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ: ПРЕОБРАЗОВАТЕЛИ СЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ
Мераб Цагарели 335

NA,K-ATPase AND ROS HORMESIS
Gvantsa Chkadua, Eka Nozadze, Leila Tsakadze, Lia Shioshvili, Nana Arutinova, Marine Leladze, Sophio Dzneladze

Na,K-ATPაზა და ROS ჰორმეზისი

გვანცა ჭკადუა, ეკა ნოზაძე, ლეილა წაქაძე, ლია შიოშვილი, ნანა არუთინოვა, მარინე ლელაძე, სოფიო ძნელაძე

NA,K-АТФаза И ROS ГОРМЕЗИС
Гванца Чкадуа, Ека Нозадзе, Лейла Цакадзе, Лия Шиошвили, Нана Арутинова, Марине Леладзе, Софио Дзнеладзе 349

ARTIFICIAL POLYMERS MADE OF α-AMINO ACIDS – BIOMIMETICS OF PROTEINS
Darejan Kharadze, Tina Omiadze, Larisa Kirmelashvili, Ramaz Katsarava

ხელოვნური პოლიმერები α-ამინომჟავების საფუძველზე – ცილების ბიომიმეტიკები

დარეჯან ხარაძე, თინა ომიაძე, ლარისა ყირმელაშვილი, რამაზ ქაცარავა

ИСКУССТВЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ α-АМИНОКИСЛОТ – БИОМИМЕТИКИ БЕЛКОВ
Дареджан Харадзе, Тина Омиадзе, Лариса Кирмелашвили, Рамаз Кацарава 357

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА
Надежда Хизанишвили, Ирина Биланишвили, Зураб Сакварелидзе, Майя Барбакадзе, Захарий Нанобашвили

თალამუსის რეტიკულური ბირთვის ნეირონების ზოგიერთი მახასიათებელი

ნადეჟდა ხიზანიშვილი, ირინე ბილანიშვილი, ზურაბ საყვარელიძე, მაია ბარბაქაძე, ზაქარია ნანობაშვილი

SOME CHARACTERISTICS OF NEURONS IN THE RETICULAR NUCLEUS OF THE THALAMUS
Nadezhda Khizanishvili, Irine Bilanishvili, Zurab Sakvarelidze, Maia Barbakadze, Zakaria Nanobashvili 371

ACUTE CORONARY SYNDROME DEFINITION, PATHOGENESIS AND MODERN DIAGNOSTIC METHODS
Giorgi Javakhishvili, Ia Avaliani, Anzor Melia, Rusudan Sujashvili

მწვავე კორონარული სინდრომის დეფინიცია, პათოგენეზი და დიაგნოსტიკის მეთოდები

გიორგი ჯავახიშვილი, ია ავალიანი, ანზორ მელია, რუსუდან სუჯაშვილი

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ – ДЕФИНИЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
Георгий Джавахишвили, Ия Авалиани, Анзор Мелия, Русудан Суджашвили 379

ბაშერის სინდრომი: შიგნითა ყურის შენესტრაციის თანმდევი ძლიერი ოტოლიქვორრეა
შოთა ჯაფარიძე, ბესარიონ ლებანიძე, ნატო ნაკუდაშვილი, თამარ ხეჩინაშვილი, ხათუნა გეგენავა, ზურაბ ქევანიშვილი

СИНДРОМ ГАШЕРА: ОБИЛЬНАЯ ОТОЛИКВОРРЕЯ, СЛЕДУЮЩАЯ ЗА ФЕНЕСТРАЦИЕЙ ВНУТРЕННЕГО УХА
Шота Джапаридзе, Бесарион Лебанидзе, Нато Накудашвили, Тамар Хечинашвили, Хатуна Гегенава, Зураб Кеванишвили

GUSHER SYNDROME: INNER-EAR FENESTRATION FOLLOWED PROFUSE OTOLIQUORRHEA
Shota Japaridze, Besarion Lebanidze, Nato Nakudashvili, Tamar Khechinashvili, Khatuna Gegenava, Zurab Kevanishvili 387

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ.46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

ტროფიკული წყლულის (TROPULC) სამკურნალო იმუნომოდულატორული პრეპარატი

ნუგზარ ალექსიძე[1], გიორგი ალექსიძე[2]

[1] უნივერსიტეტი „გეომედი“, [2] სამედიცინო-ბიოლოგიური სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი „ალექსისი“, თბილისი, საქართველო

სტატიაში სურათების სახით წარმოდგენილია ტროფიკული წყლულის მცენარეული წარმოშობის იმუნომოდულატორული (Tropulc) პრეპარატით მკურნალობის შედეგები. დადგენილია, რომ კუნთებში ყოველდღიურად ინსულინის შპრიცით 1 მლ პრეპარატის ინიექციის შედეგად მნიშვნელოვნად მცირდება კუნთებზე ტროფიკული წყლულით გამოწვეული წყლულების ზომები. დაავადების სრული განკურნებისთვის საკმარისია პრეპარატის 3-5 ამპულა. მკურნალობის დროს არ გამოვლენილა მეორადი ეფექტები. უნდა აღინიშნოს, რომ დაავადების გამოვლენისას მკურნალობის დროულად დაწყება მნიშვნელოვნად აჩქარებს მკურნალობას.

საკვანძო სიტყვები: კუნთის ტროფიკული წყლული, მკურნალობა მცენარეული წარმოშობის პრეპარატ Tropulc-ით

ტროფიკული წყლული, როგორც ვენური დაავადების შეუხორცებელი ჭრილობა, ერთ-ერთ უმძიმესი დაავადებაა. სამწუხაროდ, ტროფიკული წყლულის მკურნალობა მეტად რთული და შრომატევადი პროცესია და როგორც პაციენტის, ასევე ექიმის დიდ ძალისხმევას და ფინანსურ დანახარჯებს მოითხოვს. მაგალითად, აშშ-ში მის სამკურნალოდ წელიწადში დაახლოებით 2 მილიარდი დოლარი იხარჯება. როგორც გაირკვა, ტროფიკული წყლულის ვენური უკმარისობა არ ყოფილა დაავადების ერთადერთი მიზეზი. ტროფიკული წყლული, უპირველეს ყოვლისა, ქსოვილთა კვების დარღვევით გამოწვეული შეუხორცებელი ჭრილობაა, რაც კანისა და რბილი ქსოვილების დეფექტებზე მიგვანიშნებს. ტროფიკული წყლულების 80% ვენური წყლულებითაა განპირობებული, რაც ვენური უკმარისობის ბოლო სტადიადაა მიჩნეული. წყლული შესაძლოა განვითარდეს არტერიული პათოლოგიის ფონზე და ქრონიკული არტერიული უკმარისობის დროს. ცალკე გამოყოფენ დიაბეტური ტერფის თანმხლებ წყლულებს. წყლული შესაძლოა წარმოიშვას სისტემური დაავადებების – რევმატოიდული ართრიტის, ვასკულიტის, ოსტეომიელიტის

და კანის სიმსივნის შედეგადაც. თუმცა, არსებობს იშვიათი წყლულებიც, მაგალითად, მარტორელის წყლული, რომელიც შესაძლოა გამოვლინდეს ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების პირობებში მიმდინარე არტერიული ჰიპერტენზიის დროს და სხვ. [1-3]. აღსანიშნავია, რომ ქრონიკული არტერიული უკმარისობის დროს ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგება საკმაოდ დაქვეითებულია, შედეგად ირღვევა ქსოვილთა კვება, რაც იწვევს ნეკროზისა და შეუხორცებელი ჭრილობის, წყლულის განვითარებას. ვენური წყლულების 85% წვივის ქვედა მესამედის მედიალურ ზედაპირზე აღინიშნება. წყლულის დიაგნოსტიკა არ არის რთული, მისი განვითარება შესაძლებელია უბრალო დათვალიერებითაც კი იქნას დადგენილი თუმცა, საბოლოო დადასტურების მიზნით სპეციალურად ტარდება არაინვაზიური გამოკვლევები, ინფორმაციული დოპლეროგრაფია და დუპლექს სკანირება.

მკურნალობა ხორციელდება ქირურგიული და კონსერვატიული მეთოდებით [4, 7, 11]. დასანანია, რომ ხანგრძლივი მკურნალობის შემდეგ არაა გამორიცხული მისი ხელახალი განვითარების რისკი. მიუხედავად ტროფიკული წყლულის მკურნალობაში მიღწეული წარმატებებისა, მისი ეფექტური მკურნალობა კვლავაც აქტუალურ პრობლემად რჩება [5, 10], ამასთან, ჯერ კიდევ გაურკვეველია თუ რა სახის მეთოდებით შეიძლება ჭრილობაში დარღვეული სისხლის მიმოქცევაის აღდგენა, დაზიანებული ქსოვილის კვება და სხვ. დღეისთვის, დაავადების მკურნალობა სამი მიმართულებით მიმდინარეობს: კონსერვატიული, მედიკამენტური და ქირურგიული ჩარევით [6, 12].

სამკურნალოდ გამოიყენება აგრეთვე Sulfonylamide-ის პრეპარატები, ადმინისტრირებულია სპეციალური დანიშნულების ფხვნილები, ანთების საწინააღმდეგო მალამოები, სხვადასხვა სადეზინფექციო, ანტისეპტიკური, მათ შორის კორტიკოსტეროიდებისა და ანტიბიოტიკების გამოყენება [8, 9]. საყურადღებოა, რომ ტროფიკული წყლულის შესახებ პირველი ცნობები ჯერ კიდევ ძვ. წ. 1500 წლის წინ იქნა მოხსენიებული.

წარმოდგენილი მიმოხილვიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ ტროფიკული წყლულის სამკურნალოდ შეგვექმნა და გამოგვეცადა მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო იმუნომოდულატორული პრეპარატი Tropulc, რომლის გამოყენებით პრაქტიკულად მოხერხდა ტროფიკული წყლულის განკურნება.

წარმოდგენილი სურათებიდან ნათლად ჩანს ფეხის ტროფიკული წყლულის მცენარეული წარმოშობის პრეპარატ Tropulc-ით მკურნალობის შედეგები. საგულისხმოა, რომ დაავადების გამოვლენისას, მკურნალობის დროულად დაწყების შემთხვევაში განკურნება გაცილებით სწრაფად ხდება. პრეპარატის ინიექცია ხდება კუნთებში 1 მლ მოცულობის ინსულინის შპრიცით დღეში ერთჯერ. მკურნალობისთვის საკმარისია 20 მლ-იანი 3-5 ფლაკონი პროფესორ გ. ალექსიძის მალამოს გამოყენების ფონზე.

სურ. 1. 22 ივლისი; სურ. 2. 22 აგვისტო; სურ. 3. 12 სექტემბერი. სურ. 4. 20 სექტემბერი. სურ. 5. 3 ოქტომბერი; სურ. 6. 22 ნოემბერი; სურ. 7. 3 დეკემბერი; სურ. 8. 29 დეკემბერი; სურ. 9. 7 თებერვალი; სურ. 10. 28 აპრილი; სურ. 11. მაისი; სურ. 12. 8 სექტემბერი; სურ. 13. 20 სექტემბერი

პრეპარატს არ ახასიათებს მეორადი უარყოფითი მოქმედების ნიშნები და მისი სამკურნალოდ გამოყენება მიზანშეწონილად მიგვაჩნია შესაბამისი კლინიკური გამოცდების შემდეგ.

დასკვნა

სურათების სახით წარმოდგენილია მცენარეული წარმოშობის იმუნომოდულატორ Tropulc-ის პრეპარატის ტროფიკული წყლულის მკურნალობის შედეგები. დადგენილია, რომ კუნთებში 1 მლ ინსულინის შპრიცით პრეპარატის ყოველდღიური ინიექციის შედეგად, პროფესორ გ. ალექსიძის

მალამოს გამოყენების ფონზე მაქსიმალურად მცირდება კუნთის ტროფიკული წყლულით დაავადებულთა უბნის ზომები.

ლიტერატურა

1. *Аралова М.В.* Вестник новых медицинслих технологий, 2013, 20 (2), 25-28.
2. Лечение и уход за венозными трофическими язвами (PJ-I/22.1-2017).
3. https://phlebolog.org/phlebologs/98-semenov-artem-yurevich.
4. https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00305-5.
5. *Gonsalves C.F.* Techniques in vascular and interventional radiology, 2003, 6, 132-136.
6. *Grayson M.L., Gibbons G.W., Balogh K. et al.* JAMA, 1995, 27, 721-723.
7. *Jaisanacar T.J., Baruan M.C,. Garg B.R.* Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology, 2001, 67(1), 49-51.
8. *Jull A., Waters J., Arroll B.* Lancet, 2002, 359, 1550-1554.
9. *Layton A.M., Ibbotson S.H., Davies J.A. et al.* Lancet, 1994, 344, 164-165.
10. *Mayberry J.C., Moneta G.L., Taylor L.M., Porter J.M.* Surgery, 1991, 6, 109, 575.
11. *Portnov A.* Treatment of trophic ulcers on the legs with antibiotics. Last reviewed: 11.04.2020.
12. *Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A.* JAMA, 2005, 293, 217-228.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ (TROPULC) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

Нугзар Алексидзе[1], Георгий Алексидзе[2]

[1] Университет «Геомеди», Тбилиси; [2] Медицинско-биологический научно-исследовательский центр «Алексис», Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В статье в виде рисунков представлены результаты лечения трофической язвы иммуномодулятором растительного происхождения Tropulc. Установлено, что ежедневное внутримышечное введение 1 мл (инсулиновым шприцом) препарата сводит к минимуму размер области трофической язвы мышцы. Для полного излечения достаточно 3-5 ампул препарата. Примечательно, что лечение заболевания не имеет побочных эффектов. Следует отметить, что в случае выявления заболевания, своевременное лечение проходит намного быстрее.

IMMUNOMODULATORY DRUG (TROPULC) FOR THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS

Nugzar Aleksidze[1], George Aleksidze[2]

[1] University "Geomedi",Tbilisi, Georgia; [2] Medical-Biological Scientific-Research Center "Alexsis", Ltd, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The article presents the results of trophic ulcers treatment with the plant immunomodulatory Tropulc in the form of photo figures. It has been established that daily intramuscular injection of 1 ml (with an insulin syringe) of the drug minimizes the size of the trophic muscle ulcer area. For a complete cure, 3-5 ampoules of the drug are enough. It is noteworthy that the treatment of the disease has no side effects. It should be noted that at revealing the disease, timely treatment occurs much faster.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

ეთანოლის ხანგრძლივი მოხმარების ზეგავლენა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოფუნქციურ თავისებურებებზე ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელის ცხოველებში

ლალი გეგენავა, ნინო ღვინაძე, სოფო კალმახელიძე, დიანა მუსერიძე

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილ იქნა ალკოჰოლის ხანგრძლივი მოხმარების ზეგავლენა თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოფუნქციურ თავისებურებებზე. შეიქმნა ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელის ცხოველთა ჯგუფები. ნაჩვენებია, რომ ეთანოლის ხანგრძლივი მოქმედების შემდეგ რუხი ნივთიერების დორზალურ, მედიალურ და ვენტრალურ უბნებში ნეირონების რიცხვი შემცირდა, გლიური ინდექსის მაჩვენებელის გაზრდა კი მიუთითებს გლიოზის განვითარების შესაძლებლობაზე. მრავალსვლიან ესტაკადურ ლაბირინთში ტესტირების დროს გამოვლინდა ცხოველთა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში პლატფორმაზე დაყოვნების ფაქტი. ამგვარად, ეთანოლის ხანგრძლივი მოხმარების შედეგად გამოვლენილი თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოლოგიური და ფუნქციური მაჩვენებლების ცვლილებები მიუთითებს ეთანოლის ციტოტოქსიკურ ზემოქმედებაზე.

საკვანძო სიტყვები: ეთანოლი, ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომი, ცენტრალური რუხი ნივთიერება

მიუხედავად მრავალწლიანი გამოკვლევებისა თანამედროვე ნეირომეცნიერებასა და მედიცინაში, ალკოჰოლიზმი წარმოადგენს ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ეთანოლით ინტოქსიკაციის შედეგად თავის ტვინში მიმდინარე იმ დარღვევების მორფოფუნქციური თავისებურებების შესწავლა, რაც შემდგომში განაპირობებს სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადებების განვითარებას. ქრონიკული ალკოჰოლიზმი პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა [10]. ალკოჰოლის ხანგრძლივად მოხმარება იწვევს ქრონიკული ალკოჰოლური ნეიროპათიის ჩამოყალიბებას, მათ შორის, ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ფორმირებას,

რაც გამოწვეულია როგორც თიამინის დეფიციტით, ასევე ალკოჰოლური ინტოქსიკაციით [1, 4, 6, 16]. თიამინის დონის შემცირება განაპირობებს თავის ტვინში ოქსიდაციური სტრესის ზრდას, ნეირონების მიერ გლუკოზის მოხმარების შემცირებას, გლუტამატის კონცენტრაციის ზრდას, ქრომატინის აგრეგაციას და ნეირონების შეშუპებას და დეგენერაციას. თავის ტვინში ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერება მიმდინარეობს ანტიოქსიდანტების გლუტათიონის და სუპეროქსიდდისმუტაზას შემცირების ფონზე [3, 8].

ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ფორმირებისას განსაკუთრებით ზიანდება ცენტრალური რუხი ნივთიერების რეგიონი, რომლის სისქეში განლაგებულია სილვიის წყალსადენი. დაზიანება სიმეტრიულად ვრცელდება თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების უბანში მესამე პარკუჭის, სილვიის წყალსადენის და მეოთხე პარკუჭის ირგვლივ. ინტოქსიკაციის პროცესები, რომლებიც ვითარდება ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, უშუალოდ წყალსადენის მიმდებარე უბნებში, ქმნის პირობებს ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლით პარკუჭების ღრუში ეთანოლის მოსახვედრად. აქ ეთანოლი ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იმყოფება პარკუჭების ამომფენი ეპენდიმური უჯრედების წამწამოვან აპარატთან კონტაქტში, აფერხებს ან სრულად წყვეტს მის მუშაობას, არღვევს საზურგტვინე სითხის ცირკულაციას და ქმნის ჰიპერტენზიის და ჰიდროცეფალიის განვითარების ხელსაყრელ პირობებს [2]. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების თანახმად, ქრონიკული ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შედეგად მოზრდილთა მოდელებში აღწერილია თავის ტვინის ნეირონების დაკარგვა, ნათხემის პურკინიეს და მარცვლოვანი უჯრედების აპოპტოზი [11].

ასტროციტები რეაგირებს ცნს-ის დაზიანების ყველა ფორმაზე რეაქტიული ასტროგლიოზის პროცესით, რომელიც წარმოადგენს Cნს-ის სტრუქტურული დაზიანების პათოლოგიურ ნიშანს [13]. ეთანოლით ქრონიკული ინტოქსიკაციისას გლიური უჯრედების სტიმულირების შედეგად თავის ტვინში ანთების მედიატორების წარმოქმნას და ექსპრესიის გაძლიერება განაპირობებს უჯრედების ანთებით გამოწვეულ დაზიანებას და სიკვდილს. გააქტიურებული მიკროგლიის მიერ ციტოკინებისა და სხვა ხსნადი პროდუქტების გამოყოფამ შეიძლება მნიშვნელოვნად იმოქმედოს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ასტროგლიოზის განვითარებაზე [15, 17].

ალკოჰოლის ხანგრძლივი მოხმარების შედეგად გამოწვეული დარღვევები იწვევს კოგნიტურ დეფიციტს, რომელიც შეესაბამება სხვადასხვა ფუნქციურ და სტრუქტურულ ნევროლოგიურ პათოლოგიებს [14].

ამგვარად, არსებული მონაცემების განხილვის საფუძველზე, ჩვენს მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა ალკოჰოლის ხანგრძლივი მოხმარების ზეგავლენა თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოფუნქციურ თავისებურებებზე ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელის ცხოველებში.

მეთოდები

2-თვიან უჯიშო მამრ თეთრ ვირთაგვებს, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში, 6 თვის განმავლობაში წყლის ნაცვლად ეძლეოდა მხოლოდ ეთანოლის 15% ხსნარი. რიგი მკვლევარების მიერ დადგენილ იქნა, რომ მღრღნელები დამოუკიდებლად არ ღებულობენ ალკოჰოლს იმ რაოდენობით, რაც აუცილებელია ინტოქსიკაციის მკვეთრი ნიშნების გამოსავლენად. ამიტომ, ჩვენს მოდელში ვირთაგვებს არ ჰქონდათ არჩევანის საშუალება, რადგან ისინი ღებულობდნენ მხოლოდ ეთანოლს, რაც განაპირობებდა მათ მაქსიმალურ ინტოქსიკაციას.

აღნიშნული საკითხის შესასწავლად ვიყენებდით შემდეგ მეთოდებს:

1. ნერვული და გლიური უჯრედების რაოდენობა განისაზღვრებოდა ცენტრალური რუხი ნივთიერების სილვიის წყალსადენის მიმდებარე დორსალურ, მედიალურ და ვენტრალურ უბნებში კრეზილ-ვიოლეტით შეღებილ 10 მკმ სისქის ანათლებზე მიკროსკოპის (Amplival, Zeiss) მეშვეობით; ასევე დადგენილი იყო გლიური ინდექსი.

2. ხანგრძლივი ალკოჰოლიზაციის შემდგომ დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებზე დაკვირვებას ვახდენდით მრავალსვლიან ესტაკადურ ლაბირინთში. ლაბირინთი შედგებოდა 25 სმ სიმაღლეზე განთავსებული 10 პლატფორმისგან (40×10 სმ), ტესტირების პირობებში ლაბირინთში გადაადგილების მოტივაცია იყო ცხოველის სურვილი თავი დაეღწია ეთოლოგიურად უარყოფითი პირობებისთვის და გადასულიყო ლაბირინთის ბოლოს ბუდე-ყუთში. ასეთი ლაბირინთული ტესტის გამოყენება შესაბამის ექსპერიმენტულ პირობებში ქმნის საკმარისი დონის მოტივაციას ტრენინგისთვის საკვების მიღების გარეშეც. ექსპერიმენტები ტარდებოდა 7 დღის განმავლობაში (ხუთი სესია ყოველდღე). აღირიცხა ცხოველების მიერ დაშვებული შეცდომების რაოდენობა (გადახრა ოპტიმალური ტრაექტორიიდან, ანუ ჩიხში შესვლა) და ლაბირინთის გავლის დრო.

ექსპერიმენტული მასალა სტატისტიკურად დამუშავდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით (ANOVA).

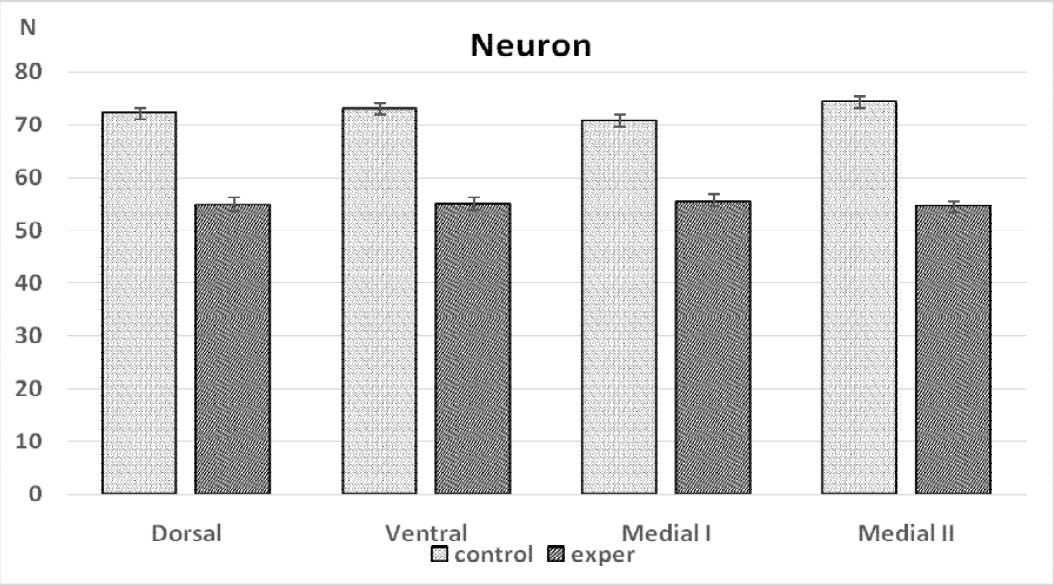
შედეგები და მათი განხილვა

რიგი კვლევების შედეგად დადგენილ იქნა, რომ, რაც უფრო ხანგრძლივია ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია, მით უფრო დიდია მორფოლოგიური ცვლილებების მასშტაბი. ვირთაგვების გრძელვადიანი ალკოჰოლიზაციის შემდეგ ცენტრალური რუხი ნივთიერების სტრუქტურული თავისებურებების გამოვლენის მიზნით ჩატარდა ნერვული და გლიური უჯრედების ცვლილებების მორფომეტრული კვლევა. ვინაიდან ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ფორმირებისას განსაკუთრებით ზიანდება ცენტრალური რუხი ნივთიერება, ხოლო დაზიანება მოიცავს თავის ტვინის მესამე პარკუჭის,

სილვიის წყალსადენის და მეოთხე პარკუჭის მიმდებარე უბნებს, ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა ნერვული და გლიური უჯრედების რაოდენობის ცვლილებები თეთრი ვირთაგვების ცენტრალური რუხი ნივთიერების წყალსადენის მიმდებარე – დორსალურ, მედიალურ და ვენტრალურ უბნებში ვირთაგვების 6-თვიანი ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შემდეგ.

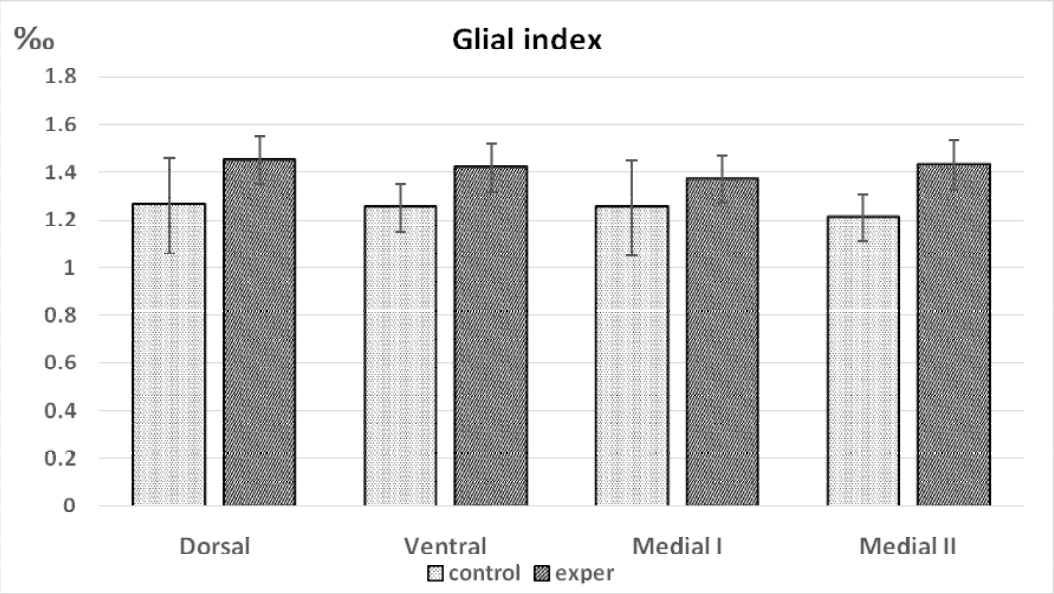
ეთანოლის ხანგრძლივი ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების დორსალურ, მედიალურ და ვენტრალურ უბნებში ჩვენ მიერ ნერვული უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრის შედეგად გამოვლინდა მათი რაოდენობის შემცირება (სურ. 1).

აღსანიშნავია მონაცემები, რომ ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქში გრძელვადიანი ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შედეგად ასევე გამოხატულია ატროფიული პროცესები [7].



სურ. 1. ნეირონების რაოდენობა ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში 6-თვიანი ალკოჰოლიზაციის შემდეგ. ორდინატა – უჯრედების რაოდენობა; აბსცისა – ცენტრალური რუხი ნივთიერების უბნები; ყველა ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოა

მრავალი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ასტროციტები წარმოადგენს ალკოჰოლის ძირითად სამიზნეს [5]. გლიური ინდექსის განსაზღვრამ აღნიშნულ უბნებში გამოავლინა გლიური ინდექსის ზრდა. ეს უკანასკნელი კი მიუთითებს გლიოზის განვითარების შესაძლებლობაზე (სურ. 2), რაც დამახასიათებელია გლიური უჯრედებისთვის ხანგრძლივი ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის დროს [13].

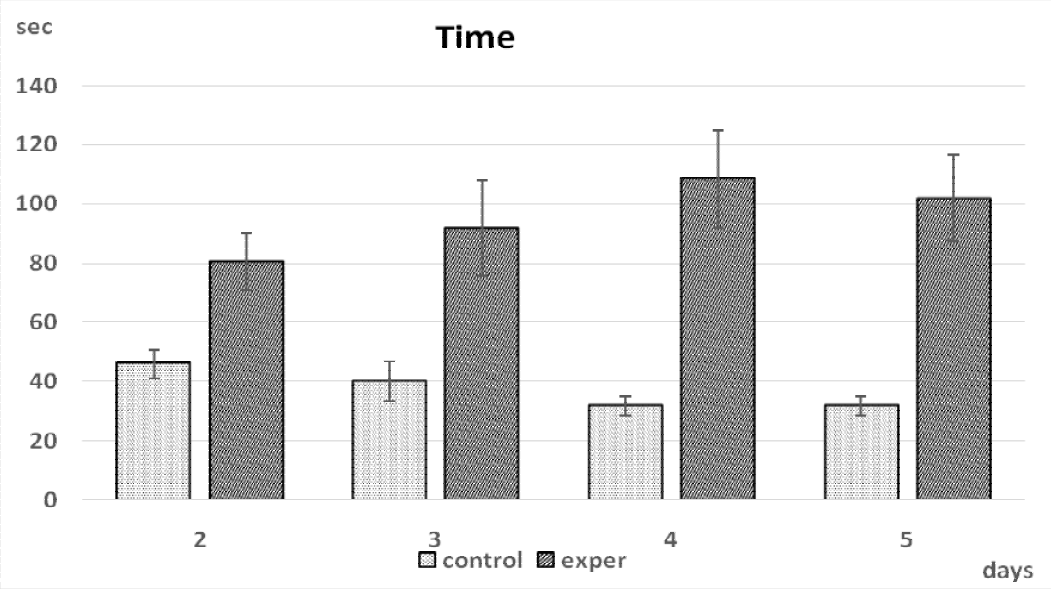


სურ. 2. გლიური ინდექსი ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში 6-თვიანი ალკოჰოლიზაციის შემდეგ. ორდინატა – პრომილე; აბსცისა – ცენტრალური რუხი ნივთიერების უბნები; ყველა ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოა

ცნობილია, რომ ალკოჰოლის ხანგრძლივი მოხმარების შედეგად აღინიშნება კოგნიტური ცვლილებები. ამ შემთხვევაში თავის ტვინის დაზიანება წარმოადგენს ალკოჰოლური დაზიანების და თიამინის დეფიციტის ერთდროული ზემოქმედების შედეგს. ეთანოლის მოხმარების შედეგად შეიძლება გამოვლინდეს უჯრედული მეტაბოლიზმის ცვლილებები, რაც ცვლის მოტორულ უნარებს, სწავლას და შემეცნებას. ეთანოლის მიერ პროვოცირებული აპოპტოზი გლიურ უჯრედებში ხელს უწყობს მიელინის გარსის ინტენსიურ ცვლილებას ვირთაგვებში, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ფუნქციური დაქვეითება [9].

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შესწავლილ იქნა დასწავლის და მეხსიერების პროცესების ცვლილებები მრავალსვლიან ესტაკადურ ლაბირინთში ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელის ცხოველებში. ვირთაგვების ეთანოლით ხანგრძლივმა ინტოქსიკაციამ გამოიწვია ცვლილებები ცხოველთა დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებში. ლაბირინთული ტესტირების პროცესში ვირთაგვას ცდებით და შეცდომებით ლაბირინთის სხვადასხვა ნაწილებში უნდა მოეძებნა ბუდე-ყუთისკენ გადაადგილების ოპტიმალური ტრაექტორია და ბოლოს, გადასულიყო ლაბირინთის ბოლოს ბუდე-ყუთში. აღნიშნულ ექსპერიმენტებში გამოვლინდა ვირთაგვების პლატფორმაზე ხანგრძლივი დაყოვნების ფაქტი, რაც გამორიცხავს ლაბირინთში გადაადგილებას, კერძოდ, ცხოველები ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ლაბირინთის გარკვეულ მონაკვეთში (უპი-

რატესად სასტარტო ბაქანზე ან იქვე ახლოს მდებარე რომელიმე პლატფორმაზე) იმყოფებოდნენ გარინდულ მდგომარეობაში, რაც გრძელდებოდა საკმაოდ დიდხანს, სანამ ექსპერიმენტატორი არ გადაიყვანდა ბუდე-ყუთის მიმდებარე უბანში, საიდანაც თავისუფლად ჩადიოდნენ ბუდე-ყუთში (სურ. 3).



სურ. 3. ლაბირინთის გავლის სრული დრო. ორდინატა – წმ; აბსცისა – ექსპერიმენტული დღეები. ყველა ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოა

აღწერილი ფაქტი არ იყო გამოწვეული ალკოჰოლის ზემოქმედებით განპირობებული მოძრაობითი აქტიობის დათრგუნვით, რადგან მათი მოთავსების შემდეგ ლაბირინთის ბოლო ხარიხებზე ისინი საკმაოდ აქტიური მოძრაობის შედეგად ჩადიოდნენ ბუდე-ყუთში. უნდა ვივარაუდოთ, რომ ალკოჰოლის ხანგრძლივი ზემოქმედების შედეგად ჩვენ მიერ გამოვლენილი ცვლილებები წარმოადგენს ალკოჰოლური დაზიანების და თიამინის დეფიციტის ერთდროული ზემოქმედების შედეგს. აქვე აღსანიშნავია მონაცემები, რომელთა თანახმად ხანგრძლივი ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შემდეგ, ნეირონების რაოდენობის შემცირებისა და გლიის ზრდის ფონზე დისტროფიული ცვლილებების ნიშნები უდავოდ მოქმედებს ქერქის ფუნქციობაზე [12].

ამგვარად, თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების მორფოფუნქციურ თავისებურებებზე ალკოჰოლის ხანგრძლივი მოხმარების ზეგავლენის შესწავლამ ვერნიკე-კორსაკოვის სინდრომის ფორმირების შემდეგ, გამოავლინა ნერვული უჯრედების რაოდენობის შემცირება შესწავლილ სტრუქტურებში, გამოვლენილ იქნა აგრეთვე გლიოზის ფორმირების ტენდენცია. დასწავლისა და მეხსიერების პარამეტრების შესწავლის შედეგად გამოვლინდა ცხოველთა ხანგრძლივი დროის გან-

მავლობაში დაყოვნების ფაქტი, რაც მიუთითებს ეთანოლის ციტოტოქსიკურ ზემოქმედებაზე ხანგრძლივი ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შემდეგ.

ლიტერატურა

1. *Дамулин И.В., Шмидт Т.Е.* Невролог. журн., 2004, 9(2), 4-10.
2. *Al Omran A.J., Saternos H.C., Althobaiti Y.S., Wisner A., Sari Y., Nauli S.M.* AbouAlaiwi WA, 2017, Oct 20; 7(1), 13652.
3. *Collins M.A., Neafsey E.J.* Front Mol. Neurosci., 2016, 9, 8.
4. *Day E., Bentham P., Callaghan R. et al.* Cochrane Database Syst Rev., 2004, 1: CD004033.
5. *Hazell A.S. Neurochemistry International, 2009, 55(1-3), 129-135.*
6. *Heap L.C., Pratt O.E., Ward R.J., Waller S., Thomson A.D., Shaw G.K., Peters T.* J. Psychiatr. Genet., 2002, Dec. 12(4), 217-24.
7. *Khokhrina N.T., Kazakova P.B., Rakhmanova V.I.* Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova, 1991, 91(10), 66-7.
8. *Leevy C.M.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1982, 378, 316-26.
9. *Martinez M., Sauce R., Oliveira S.A., de Almeida Chuffa L.G., Stefanini M.A., Lizarte Neto F.S., Takase L.F., Tirapelli L.F., Martinez F.E.* Tissue Cell, 2015, Aug. 47(4), 389-94.
10. *Nixon K.* Hippocampus, 2006, 16(3), 287-95.
11. *Oliveira S.A., Chuffa L.G., Fioruci-Fontanelli B.A., Lizarte Neto F.S., Novais P.C., Tirapelli L.F., Oishi J.C., Takase L.F., Stefanini M.A., Martinez M., Martinez F.E.* Cerebellum, 2014, Dec. 13(6), 728-38.
12. *Popova E.N., Shchekalina G.A.* Zh. Nevropatol. Psikhiatr. im S.S. Korsakova, 1980, 80(4), 539-44.
13. *Sofroniew M.V., Vinters H.V.* Acta Neuropathol., 2010, Jan, 119(1), 7-35.
14. *Sullivan E., Pfefferbaum A.* Phsychopharmacology (Berl.), 2005, Aug, 180(4), 583-94.
15. *Vallés S.L., Blanco A.M., Pascual M., Guerri C.* Brain Pathol., 2004, 14, 365-371.
16. *Zahr N.M.* Nature Reviews Neurology, 2011, 7, 284-294.
17. *Zhang D., Hu X., Qian L., O'Callaghan J.P., Hong J.S.* Mol. Neurobiol., 2010, Jun, 1 (2-3), 232-41.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СИНДРОМА ВЕРНИКЕ-КОРСАКОВА

Лали Гегенава, Нино Гвинадзе, Софо Калмахелидзе, Диана Мусеридзе

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

РЕЗЮМЕ

Было изучено влияние длительного воздействия алкоголя на морфофункциональные особенности центрального серого вещества головного мозга белых крыс. Были созданы группы животных с экспериментальным синдромом Вернике-Корсакова. Было показано, что после длительного воздействия этанолом в дорзальном, медиальном и вентральном областях центрального серого вещества количество нервных клеток уменьшается, а повышенный показатель глиального индекса указывает на возможность формирования

глиоза. Тестирование в многоходовом эстакадном лабиринте показало, что животные долгое время задерживались на платформах. Таким образом, изменения морфофункциональных показателей центрального серого вещества головного мозга белых крыс, выявленные в результате длительного потребления этанола, свидетельствуют о цитотоксическом действии этанола.

INFLUENCE OF LONG-TERM ALCOHOL CONSUMPTION ON MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE CENTRAL GRAY MATTER OF THE WHITE RATS BRAIN IN EXPERIMENTAL MODEL OF WERNICKE-KORSAKOV SYNDROME

Lali Gegenava, Nino Gvinadze, Sopho Kalmakhelidze, Diana Museridze

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The effect of prolonged exposure to alcohol on the morphofunctional features of the central gray matter of the brain of white rats was studied. Groups of animals with experimental Wernicke-Korsakov syndrome were created. It was shown that after prolonged exposure to ethanol in the dorsal, medial and ventral regions of the central gray matter, the number of nerve cells decreases and an increased glial index indicates the possibility of gliosis formation. Testing in a multiway estacade labyrinth revealed the fact that the animals were delayed on the platform for a long time. Thus, changes in the morphological and functional parameters of the central gray matter of the brain of white rats detected as a result of prolonged consumption of ethanol indicate the cytotoxic effects of ethanol.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

მაიონიზებელი რადიაციის გავლენა ცოცხალი ორგანიზმების სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ტკივილის მგრძნობელობაზე

მიხეილ გოგებაშვილი, მერაბ ცავარელი, ივლიანე ნოზაძე, ნაზი ივანიშვილი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

შესწავლილია გამა-დასხივების ზემოქმედების გავლენა ლაბორატორიული თეთრი თაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. ნაჩვენებია, რომ რადიაციის ჯამური დოზისგან დამოუკიდებლად, საცდელი ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობის ფარგლები არსებითად განსხვავებულია. კერძოდ, პირველი დასხივებიდან (4.5 გრეი) 6 და 12 თვის შემდეგ 3 გრეი დოზით ფრაქციული დასხივებისას, სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებლებში 7 კვირაზე მეტი სხვაობა შეინიშნება. ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ ადასტურებს ცოცხალი ორგანიზმების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე მაიონიზებელი რადიაციის მოქმედების კვლევისას, ამ პროცესის დინამიკური მახასიათებლებისა და რადიომგრძნობელობის დონის გათვალისწინების მნიშვნელობას. თეთრი თაგვების ტკივილის მგრძნობელობის დონეზე შორეული პოსტრადიაციული ეფექტების შესწავლისას ნაჩვენებია, რომ ტკივილის საპასუხო რეაქციების შესუსტება შეიძლება ორგანიზმის რადიაციული დაბერების შედეგს წარმოადგენდეს და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მიმდინარე ცვლილებებით იყოს განპირობებული.

საკვანძო სიტყვები: გამა-რადიაცია, სიცოცხლის ხანგრძლივობა, თეთრი თაგვები, ტკივილისადმი მგრძნობელობა

ცოცხალ ორგანიზმში პირველადი რადიობიოლოგიური ეფექტები გამოვლენას დასხივებისთანავე იწყებენ, რაც იწვევს სხვადასხვა ფორმის პათოლოგიების განვითარებას (მაგ., მწვავე სხივური დაავადება) [1, 12, 16]. დროის გარკვეული შუალედის გასვლის შემდეგ, ავადმყოფი „გამოჯანმრთელდება“ და ხანგრძლივი დროის განმავლობაში კლინიკური სიმპტომები შეიძლება არ გამოუვლინდეს. თუმცა, „გამოჯანმრთელებულ“ ორგანიზმს შემდგომში უვითარდება დასხივებით ინდუცირებული მეორადი ეფექტები [9]. ფუნდამენტურ რადიობიოლოგიაში ასეთ ცვლილებებს უწოდებენ დასხივების შორეულ შედეგებს. აღნიშნული ცვლილებები ადამიანში შეიძლება გამოვლინდეს 10 ან მეტი წლის შემდეგ, ლაბორა-

ტორიულ ცხოველებში კი – დასხივებიდან რამდენიმე თვეში. ეს პროცესები განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს სხვადასხვა სამედიცინო პათოლოგიების დროს რადიოთერაპიული მიდგომების გამოყენებისას [4, 5, 11]. შორეულ რადიობიოლოგიურ ეფექტებს, პირველ რიგში, მიეკუთვნება: სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირება, ლეიკოზების გაჩენა, ავთვისებიანი სიმსივნეები, კატარაქტები.

დასხივების შორეული შედეგები, მორფოლოგიური ცვლილებების სახით, შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ ორგანოსა და ქსოვილზე, მაგ., კანის საფარველზე, ძვლებზე, ხრტილებსა და შინაგან ორგანოებზე. ეს ცვლილებები გამოხატულებას ჰპოვებს ქსოვილების დასხივებული ნაწილების გასქელებასა და ატროფიაში; ხრტილოვანი წარმონაქმნების, სახსრების, სისხლძარღვების ელასტიურობის დაკარგვაში; ძვლების სიმყიფის ზრდაში და ა.შ. დასხივების შორეულ შედეგებს მიაკუთვნებენ, აგრეთვე, ენდოკრინულ სისტემაში განვითარებულ დარღვევებს, იმუნიტეტის დაქვეითებას, ორგანიზმის ნაყოფიერების შემცირებასა და უნაყოფობას [13]. თუმცა, ყველაზე უნივერსალურ ეფექტს, რომელიც პათოლოგიის მრავალი სხვადასხვა ფარული ფორმის ინტეგრაციას ახდენს, წარმოადგენს ორგანიზმის საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირების ეფექტი [15]. დადგენილია, რომ არსებობს პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება დასხივების შთანთქმულ დოზასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირების მახასიათებლებზე. ამასთანავე, გაურკვეველი რჩება დასხივების დოზის კუმულაციის დინამიკა სიცოცხლის ხანგრძლივობის დონესთან მიმართებაში.

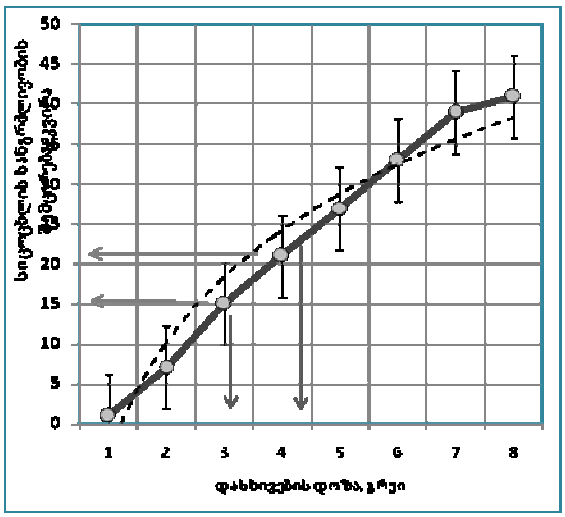
კვლევის ობიექტი და მეთოდები

ცდები ჩატარდა გამა-რადიაციით დასხივებულ ლაბორატორიულ თეთრ თაგვებზე. თითოეულ ჯგუფში გამოყენებული იყო 30 ცხოველი. რადიაციული ზემოქმედება წარმოებდა გამა-დანადგარზე, რომლის დასხივების წყაროს წარმოადგენს რადიოიზოტოპი – ^{137}Cs (დოზის სიმძლავრე – 1.1 გრეი/წთ). 3-5 გრეი დოზათა ინტერვალში დასხივებული ცხოველები, საკონტროლო – დაუსხივებელ ცხოველებთან ერთად, თავსდებოდნენ სტანდარტულ პირობებში 12 თვის განმავლობაში. ტკივილის ინტენსიურობა შეისწავლებოდა მღრღნელებში კარგად აპრობირებული ქცევითი – კუდის მოქნევის, ცხელი ფირფიტის, თერმულ და მექანიკურ სტიმულებზე თათის მოცილების ტესტებით.

შედეგები და მათი განხილვა

დაბერებისა და სხივური დაავადების მრავალი გარეგანი ნიშნის მსგავსების გამო, დიდი ხანია რადიობიოლოგიაში არსებობს მოსაზრება, რომ მაიონიზებელი რადიაცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც მოსახერხებელი საშუალება დაბერების დაჩქარების მოდელირებისა და იმ

მიზეზთა გამოვლენის შესწავლისთვის, რომლებიც განსაზღვრავს სიცოცხლის ხანგრძლივობას. თუმცა, უკანასკნელ წლებში წარმართულმა კვლევებმა აჩვენა აღნიშნული ეფექტის რიგი ინდივიდუალური თავისებურებანი დოზურ კუმულაციასთან მიმართებაში. ამ უკანასკნელი საკითხის კვლევის მიზნით, გამოვიყენეთ საცდელი ცხოველების ფრაქციული დასხივების მეთოდი. პირველი რადიაციული ზემოქმედებისთვის შერჩეულ იქნა დოზათა ინტერვალი 3-4.5 გრეი (სურ. 1).



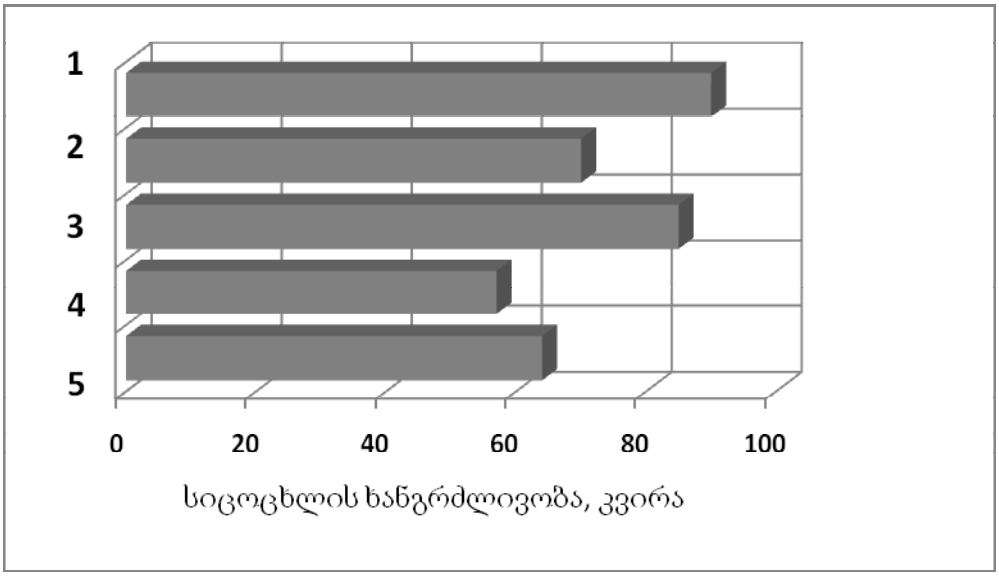
სურ. 1. მწვავე გამა-დასხივების გავლენა თაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. პუნქტირით აღნიშნულია ნახევარლოგარითმული ტრენდი; ისრებით გამოყოფილია გამოყენებულ დოზათა ინტერვალი

როგორც ჩანს, დოზათა ეს ინტერვალი იწვევს სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის დაქვეითებას, შესაბამისად – 15-22 კვირამდე. ფრაქციული დასხივების სქემის ძირითადი ამოცანა მდგომარეობდა კუმულაციური რადიობიოლოგიური ეფექტის ადეკვატურობის განსაზღვრაში რადიაციული ზემოქმედების პოსტრადიაციული პერიოდის სხვადასხვა ეტაპებზე. საკვლევი თაგვების განსაზღვრული პოპულაციის რადიორეზისტენტობის კონკრეტული დონის დადგენისთვის განხორციელდა ერთჯერადი ტოტალური გამა-დასხივება 3.0 და 4.5 გრეი დოზებით. როგორც სურათიდან 2 ჩანს (დიაგრამა 2-2, 2-3), ამ ვარიანტებში დაფიქსირდა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის დაქვეითება, შესაბამისად – 85 და 70 კვირამდე დაუსხივებელი ვარიანტების 89-კვირიან დონესთან შედარებით. საკვლევი მოდელის დოზური კუმულაციის დინამიკის შესწავლისთვის ჩატარდა ფრაქციული გამა-დასხივება.

4.5 გრეი დოზით დასხივებული ცხოველები დაექვემდებარნენ განმეორებით დასხივებას პოსტრადიაციული პერიოდიდან 6 და 12 თვის შემდეგ. როგორც სურათიდან 2 ჩანს (დიაგრამა 2-4 და 2-5), მიუხედავად იმისა, რომ

ჯამური დოზა ორივე ჯგუფის ცხოველებისთვის ერთნაირია, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობის მახასიათებლები არსებითად განსხვავდება ერთმანეთისგან: თუ პირველ შემთხვევაში, როდესაც ფრაქციული დასხივება ჩატარდა პოსტრადიაციული პერიოდის მე-6 თვეს, სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელი არ აღემატებოდა 57 კვირას, პოსტრადიაციული პერიოდის 12 თვის შემდეგ განხორციელებული ფრაქციული დასხივებისას იგივე მახასიათებელმა შეადგინა 64 კვირა.

მთლიანობაში, მიღებული მონაცემების ინტერპრეტაციის დროს აშკარაა, რომ დასხივების შორეული შედეგები ჩნდება იმ მექანიზმების რადიაციული რღვევის შედეგად, რომლებიც განაპირობებს ორგანიზმის ჰომეოსტაზს.



სურ. 2. დასხივების გავლენა საცდელი ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. 1 – საკონტროლო (დაუსხივებელი); 2 – ერთჯერადი მწვავე დასხივება 4.5 გრეი დოზით; 3 – ერთჯერადი მწვავე დასხივება 3.0 გრეი დოზით; 4 – ფრაქციული დასხივება დოზით 7.5 გრეი (4.5+3.0), მეორე დასხივება 6 თვის შემდეგ; 5 – ფრაქციული დასხივება დოზით 7.5 გრეი (4.5+3.0), მეორე დასხივება 12 თვის შემდეგ

დღეისთვის არ არსებობს საბოლოო მოსაზრება ასეთი დარღვევების იმ კონკრეტული მექანიზმების შესახებ, რომლებსაც ორგანიზმი სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის რადიაციულ დაქვეითებასა და რადიაციულ დაბერებასთან მიჰყავთ. ამის გამო, ხანგრძლივი სიცოცხლის გენეტიკური მემკვიდრეობის საკითხი ნაკლებად თვალსაჩინოა მხოლოდ გენეტიკურ დონეზე. ც. გოდრიკმა [7], სწავლობდა რა ხანგრძლივი სიცოცხლის მემკვიდრული გადაცემის საერთო ხასიათს თაგვების 4 ინბრიდულ და 6 ჰიბრიდულ ხაზში, აჩვენა, რომ 6 ჰიბრიდული ხაზიდან 5 აღმოჩნდა

ზედომინანტური, ხოლო ერთში აღინიშნა ხანგრძლივი სიცოცხლის დომინანტური მემკვიდრული გადაცემა [7].

გენეტიკური ანალიზი ადასტურებს, რომ დაბერების ფაქტორი გენომში წარმოდგენილია სულ ერთი ლოკუსით, რომელიც იდენტურია ყველა ხაზისთვის და მოქმედებს მეორეული სპეციფიკური ფაქტორების შემდეგ. ავტორთა უმრავლესობა (დამემკვიდრების) მემკვიდრული გადაცემის ზედომინანტურ ეფექტს ხსნის ჰეტეროზიგოტური გენების გამოვლენის ალბათობის გაზრდით, რომლებსაც უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნების უნარი შესწევთ დამაზიანებელი ფაქტორების (ტემპერატურა, რადიაცია და ა.შ.) ზემოქმედების უფრო ფართო დიაპაზონში. უდავოა ის ფაქტი, რომ დაზიანებები ჩნდება უჯრედულ დონეზე და ვლინდება სტრუქტურებისა და ფიზიოლოგიურ-ბიოქიმიური პროცესების რღვევაში ქსოვილებში, ორგანოებსა და მთელ ორგანიზმში.

ამგვარად, დასხივებულ ცოცხალ ორგანიზმთან მიმართებაში ჩვენ მიერ მიღებულმა შედეგებმა კიდევ ერთხელ აჩვენა კომპლექსური კვლევების განხორციელების საჭიროება სისტემურ-ორგანიზმულ დონეზე.

ცოცხალი ორგანიზმის „რადიაციული დაბერების“ პროცესი და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის დაქვეითება მიეკუთვნება უნივერსალურ შორეულ რადიობიოლოგიურ ეფექტებს [8]. ცნობილია, რომ პოსტრადიაციულ პერიოდში დაბერების ინტენსივობის მაჩვენებლის ზრდა ხასიათდება შინაგანი კანონზომიერებებით. ამასთანავე, არსებობს რადიაციული დაბერების რაღაც ინდივიდუალური სპეციფიკა, რაც გამოიხატება ორგანიზმის განვითარების თავისებურებებით – მისი სხვადასხვა სისტემების ასაკობრივი ცვლილებების დონით [2, 10]. სწორედ ამით განისაზღვრება დაბერებასა და პათოლოგიებთან დაკავშირებული მრავალი ინდივიდუალური თავისებურება, რომლითაც აიხსნება ამა თუ იმ დაავადების გამოვლენა ხანდაზმულ და დაბერებულ ორგანიზმებში [14].

ბუნებრივია, რომ პოსტრადიაციული პროცესების ინტეგრირებული ანალიზის დროს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებს ნორმასა და სხვადასხვა პათოლოგიების გამოვლენისას [6]. ცნობილია, რომ ცნს-ის ბიოლოგიური ორგანიზაციით განისაზღვრება მისი განსაკუთრებული მნიშვნელობა ორგანიზმის ფუნქციების ინტეგრირებაში. ერთი მხრივ, ის უზრუნველყოფს უფრო დასრულებულ შეგუებით რეაქციებს, რომლებიც მიმართულია ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობის ამაღლებისკენ და, მეორე მხრივ, თვით ცნს-ში გაჩენილი არსებითი ასაკობრივი ცვლილებები ხდება ორგანიზმის დაბერების წამყვანი ფაქტორი.

დაბერებისას შეგუების ფორმირების რთულ პროცესებში, ცხადია, ცენტრალურ ადგილს იკავებს ნერვული უჯრედი (ნეირონი) მისი რეცეპ-

ტორული, ინტეგრალური, გამტარი და ეფექტორული ფუნქციებით. ამიტომ ნეირონების მეტაბოლიზმის, სტრუქტურის, ფუნქციის ასაკობრივი ცვლილებების მნიშვნელობა შეიძლება შეფასდეს იმ როლიდან გამომდინარე, რომელსაც ცნს ასრულებს რადიაციული დაბერების გამოვლენაში. დაბერებისას ფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლა სიბერეში პათოლოგიების განვითარების უნარის მქონე კონკრეტული ძვრების არსის დადგენის საშუალებას იძლევა.

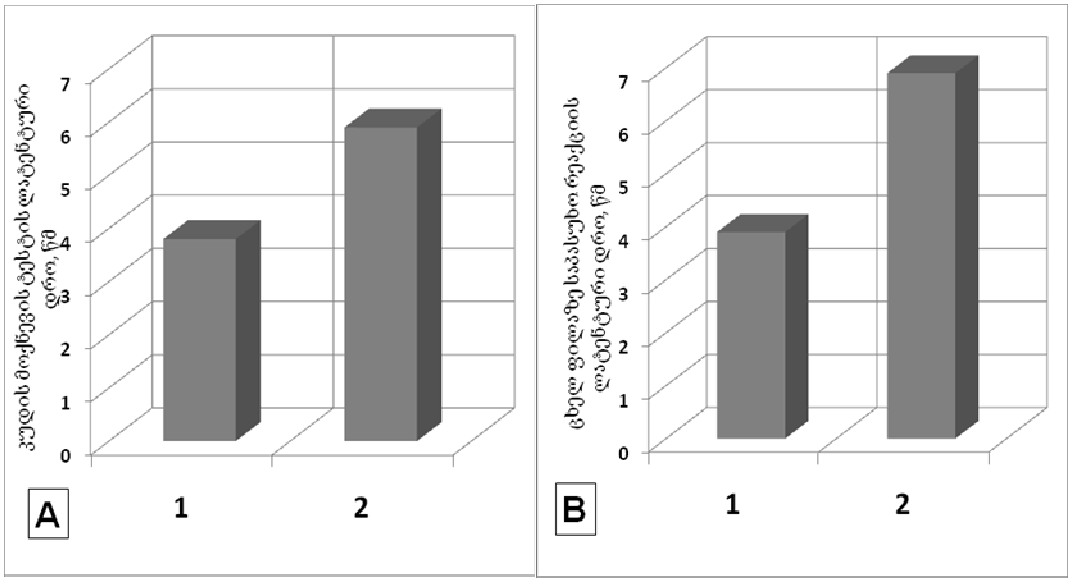
ამგვარად, ცნს-ის დონეზე რადიაციული დაბერების მოდელის კვლევამ შეიძლება მნიშვნელოვნად გააფართოოს ჩვენი შეხედულება შორეული რადიობიოლოგიური ეფექტების ფორმირების შესახებ. თანამედროვე თვალთახედვით, აღნიშნული მოდელი შეიძლება წარმატებით გამოვიყენოთ მწვავე რადიაციული ზემოქმედების შედეგად განვითარებული პოსტრადიაციული ტკივილის მგრძნობელობის შესასწავლად. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ეფექტის მნიშვნელობა დადასტურებულია მრავალრიცხოვან შრომებში, დასხივების შორეული მოქმედების საკითხი ჯერ კიდევ საკმარისად არ არის გამოკვლეული [3]. ამასთან დაკავშირებით, შეცადეთ ტკივილის ეფექტები გამოგვეკვლია რადიაციული ზემოქმედების რეალიზაციიდან ხანგრძლივი პერიოდის გასვლის შემდეგ.

ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ მაიონიზებელი რადიაციის ზემოქმედებიდან ერთი წლის გასვლის შემდეგ, საცდელ ცხოველებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა აღნიშნული რეფლექსების ფარული პერიოდი და მექანიკური ზღურბლი. თუ გავითვალისწინებთ პოსტრადიაციული პერიოდის ხანგრძლივობას (12 თვე), ცხადი გახდება, რომ საქმე გვაქვს კომპლექსური არასპეციფიკური რეაქციის ფორმირებასთან, რომელშიც მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია რადიაციული დაბერების პროცესებს. რადიაციული დაბერების ფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლა საშუალებას იძლევა დადგინდეს იმ კონკრეტული ძვრების არსი, რომლებიც განაპირობებს სიბერეში პათოლოგიის განვითარებას.

დაბერების პროცესის მოდელირების საკითხი არასაკმარისად არის შესწავლილი. მოდელთა უმრავლესობა, რომლებიც მიმართულია შეცვლილი სისტემების დროებითი დახასიათებისკენ, ყოველთვის არ იძლევა საშუალებას ზუსტად იქნას დადგენილი მიზეზ-შედეგობრივი კავშირები ფიზიოლოგიური დაბერების მრავალსაფეხურიან პროცესებს შორის. როგორც სურათიდან 3 ჩანს, ჩვენ მიერ გამოყენებულ დოზათა ინტერვალი ექსპერიმენტულად დაბერებულ ცხოველთა პოპულაციის მიღების საშუალებას იძლევა.

ამასთან დაკავშირებით, მეტად მნიშვნელოვანია გაიმიჯნოს ორი რადიობიოლოგიური პროცესი, კერძოდ: 1) უშუალო რადიაციული დასხივება იმ ქსოვილის, რომლითაც განისაზღვრება ტკივილით გამოწვეული რეაქცია და 2) რადიაციული დაბერების შედეგად ორგანიზმის სისტემური ცვლი-

ლებები. თუ გავითვალისწინებთ რ. დირკსენის [3] მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგებს, ცალკეული ნერვული ქსოვილის დასხივება არ იწვევს ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგის მსგავს ეფექტს. როგორც სურათიდან 3 ჩანს, პოსტრადიაციული პერიოდის 12 თვის შემდეგ, ტესტირების სხვადასხვა მეთოდებით მიღებულია ტკივილის საპასუხო რეაქციის ინტენსივობის სარწმუნო დაქვეითება.



სურ. 3. შორეული რადიაციული ეფექტების ფორმირება ტკივილის რეაქციის დონეზე. A – კუდის მოქნევის ტესტური რეაქცია; B – ცხელ ფილაზე საპასუხო რეაქციის ტესტური რეაქცია; 1 – საკონტროლო; 2 – დასხივებული ჯგუფი

დასკვნა

დადგენილ იქნა, რომ ერთნაირი ჯამური დოზური დატვირთვის დროს (ერთჯერადი და ფრაქციული მწვავე დასხივება) თაგვებში რადიაციული ეფექტის ფორმირება განიცდის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. ეს ფაქტი აუცილებლად გასათვალისწინებელია ექსპერიმენტების დაგეგმვისას, რომლებიც დაკავშირებულია ლაბორატორიული ცხოველების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მაჩვენებლებზე სხვადასხვა მამოდიფიცირებელი ფაქტორების გავლენასთან.

თაგვებში შორეულ პოსტრადიაციულ პერიოდში აღნიშნული ტკივილის რეაქციის გამომხატველი დაცვითი რეფლექსების ფარული პერიოდებისა და მექანიკური ზღურბლის გაზრდა მიუთითებს, უპირატესად, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში განვითარებული პროცესების დაქვეითებაზე. საკითხი – თუ რამდენად არის დაკავშირებული აღნიშნული პროცესები უშუალოდ პოსტრადიაციულ დაბერებასთან, საჭიროებს შემდგომ კვლევას.

ლიტერატურა

1. *Barabanova A.V., Bushmanov A.J., Kotenko K.V.* Encyclopedia of Environmental Health, 2011, 1-8.
2. *Chandra A., Park S., Pignolo R.J.* Bone, 2019, 120, 423-431.
3. *Dirksen R., Oosterveld* https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0024320594901201 – !B., Egmond J. van. Life Sciences, 1994, 54, Issue 23, 1815-1823.
4. *Eng T.Y., Abugideiri M., Chen T.W., Madden N., Xu K.* Hematology/Oncology Clinics of North America, 2020, 34, Issue 1, 229-251.
5. *Gardner S.J., Kim J., Chetty I.J.* Hematology/Oncology Clinics of North America, 2019, 33, Issue 6, 947-962.
6. *Georgakis M.K., Ntinopoulou E., Chatzopoulou D., Petridou E.Th.* Annals of Epidemiology, 2017, 27, Issue 9, 593-602.
7. *Goodric C.L.* Journal of Gerontology, 1975, 30, 257-263.
8. *Griffin R.J.* International Journal of Radiation Oncology. Biology, Physics, 2006, 66, Issue 2, 1, 627.
9. *Jarrett D.G., Sedlak R.G., Dickerson W.E., Reeves G.I.* Radiation Measurements, 2007, 42, Issues 6-7, 1063-1074.
10. *Kuzmic M., Galas S., Lecomte-Pradines C., Dubois C., Sandrine Frelon S.* Free Radical Biology and Medicine, 2019, 134, 657-665.
11. *Minogue Sh., Gillham Ch., Kearney M., Mullaney L.* Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology, 2019, 12, 3-15.
12. *Murray R.L., Keith E. Holbert K.E.* Nuclear Energy (Eighth Edition), 2020, 161-176.
13. *Murshed H.* Chapter 3: Radiation Biology. Fundamentals of Radiation Oncology (Third Edition), 2019, 57-87.
14. *Stephen A.E., Chen K.T., Milas M., Siperstein A.E.* Surgery, 2004, 136, Issue 6, 1143-1153.
15. *Thompson A.C., Blakely E.A., Bjornstad K.A., Chang P.Y., Schwarz R.A.* A Synchrotron-Based X-ray Exposure Station for Radiation Biology Experiments. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2007, 582, Issue 1, 11, 226-228.
16. *Yamamoto K., Takeda N., Morimoto T., Hashimoto T., Yamatodani A.* Japanese Journal of Pharmacology, 2000, 82, Suppl. 1, 225.

ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К БОЛИ У ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Михаил Гогебашвили, Мераб Цагарели, Ивлиане Нозадзе, Нази Иванишвили

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В работе изучается закономерность действия гамма-излучения применительно к продолжительности жизни лабораторных белых мышей. Показано, что независимо от суммарной дозы радиации, предельная продолжительность жизни экспериментальных групп животных существенно различается. В частности, через 6 и 12 месяцев после первого облучения (4.5

Гр), при фракционном облучении 3 Гр наблюдалась разница в показателях продолжительности жизни более 7 недель. Этот факт еще раз доказывает важность учета динамических показателей и уровня радиочувствительности этого процесса при исследовании действия ионизирующего излучения на продолжительность жизни живых организмов.

Для изучения отдаленных пострадиационных эффектов на уровне болевой чувствительности белых мышей, показано, что замедление болевой ответной реакции может быть следствием радиационного старения организмов и связанных с этими изменениями в центральной нервной системе.

THE EFFECT OF IONIZING RADIATION ON LIFE EXPECTANCY AND SENSITIVITY TO PAIN IN LIVING ORGANISMS

Michael Gogebashvili, Merab Tsagareli, Ivliane Nozadze, Nazi Ivanishvili

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The regularity of cumulative gamma-radiation doses are studied in this work with respect to the life span of laboratory white mice. It is shown that regardless of the total dose of radiation, ultimate radiation effect – life span of experimental animal groups is substantially different. Specifically, after 6 and 12 months from the first radiation exposure (4.5 Gy), more than 7 weeks difference in indicators of life span was observed during fractional irradiation by 3 Gy. This fact, once again, confirms the importance of taking into account the dynamic and radiosensitivity indicators of this process during research of ionizing radiation action on the life span of living organisms. In this work, which considers distant post-radiation effects at the level of formation of pain sensitivity in white mice, it has been shown that the reduction of behavioral responses to irritation can be a result of radiation aging of organisms and related changes in the central nervous system.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ.46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

კანაფის მოწევის გავლენა მხედველობით ყურადღებაზე: ემებ-ს, მოვლენასთან დაკავშირებული პოტენციალების ანალიზი და ნეიროფსიქოლოგიური შეფასება

თეონა გუბიანური[1], ელენე ქოქრაშვილი[1], მალხაზ მაყაშვილი[1], ირმა ხაჩიძე[2]

[1] ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი; [2] ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

წინამდებარე კვლევის მიზანი იყო კანაფის მოწევის გავლენის შესწავლა მხედველობით ყურადღებაზე 30 კანაფის ხშირად და იშვიათად მომხმარებელსა და 30 არამწეველში. კვლევაში გამოვიყენეთ მხედველობითი სტიმულების გარჩევის ტესტი, ელექტროენცეფალოგრამის (ემებ) და მოვლენასთან დაკავშირებული პოტენციალების პარალელური რეგისტრაციით და, აგრეთვე, შულტეს ცხრილები და არეული ხაზების ტესტი. თრობის მდგომარეობაში ცდის პირებმა მეტი შეცდომა დაუშვეს არეული ხაზების ტესტში, ვიდრე ფხიზელ მდგომარეობაში, აგრეთვე, საკონტროლო ცდის პირებთან შედარებით. კანაფის ხშირ მომხმარებლებს აღენიშნებოდათ P300-ის ლატენტური დროის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კანაფის მომხმარებლებში N200-ის ამპლიტუდა ნაკლები იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევის შედეგებმა დაადასტურა კანაფის მოხმარების უარყოფითი გავლენა მხედველობით ყურადღებაზე.

საკვანძო სიტყვები: კანაფი, ემებ, მოვლენასთან დაკავშირებული პოტენციალი

კანაფის მომხმარებელთა რიცხვის განუხრელი ზრდა მსოფლიოში [17], კანაფის შემადგენლობაში არსებული ფსიქოაქტიური დელტა-9-ტეტრაჰიდროკანაბინოლის (THC) შემცველობის მატება ახალ ჰიბრიდულ ჯიშებში და, რაც მთავარია, მკვეთრად წინააღმდეგობრივი ფაქტები კანაფის მოხმარების ფსიქიკაზე ზეგავლენის შესახებ [1-3, 5, 6, 10, 11, 14, 16] აღძრავს ინტერესს THC-ის ნერვულ სისტემაზე ზეგავლენის შემდგომი შესწავლის მიმართ. ჩვენ შევამოწმეთ კანაფით თრობის ფონზე ყურადღების ტესტების შესრულების ხარისხი და გავაანალიზეთ კვლევის მონაწილეთა ემებ და მოვლენასთან დაკავშირებული პოტენციალი (Event-related potential, ERP). წინამდებარე ნაშრომში ვარჩიეთ ადგილი დაგვეთმო კვლევის დეტალური აღწერისთვის შესავლის კეთების ხარჯზე. ამიტომ მოკლედ ვიტყვით, რომ

ამ მიმართულებით არსებული სამეცნიერო მონაცემებიც წინააღმდეგობრივია [6, 7, 9 13, 19]. კვლევის მეთოდები კი, თუმცა მრავალფეროვანია, მაგრამ თითოეულის გამოყენებით ჩატარებულ კვლევათა რაოდენობა მცირე და რაიმე დასკვნის გამოსატანად არასაკმარისია. არსებობს კიდევ ერთი მიზეზი, რომელიც გვიბიძგებს მსგავსი კვლევის ჩატარებისკენ. აუცილებელია ფართო საზოგადოების ყურამდე მივიტანოთ რაც შეიძლება მეტი, რა თქმა უნდა, მეცნიერულად დასაბუთებული ფაქტი კანაფის მოწევის მავნებლობის შესახებ, რათა ადამიანმა სწორად შეაფასოს მითი ამ ნარკოტიკის სრული უვნებლობის შესახებ და გაუფრთხილდეს საკუთარ ჯანმრთელობას.

მასალა და მეთოდები

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 30-მა კანაფის მომხმარებელმა ხელმისაწვდომი შერჩევის პრინციპით. მათგან 18 იყო მამაკაცი, 12 – ქალი, ასაკი 21-30 წელი. გამოვყავით 2 ჯგუფი: ხშირი მომხმარებლები (10 მამაკაცი და 5 ქალი), რომლებიც მოიხმარენ კვირაში 5-ჯერ ან მეტჯერ და იშვიათი მომხმარებლები (8 მამაკაცი და 7 ქალი.), რომლებიც მოიხმარენ კანაფს კვირაში 1-2 ჯერ. კვლევაში ასევე მიიღო მონაწილეობა 30-მა არამომხმარებელმა (18 მამაკაცი და 12 ქალი, ასაკი – 28-30 წელი). კვლევაში არ გამოვიყენეთ იმ ადამიანების მონაცემები, რომლებმაც აღნიშნეს ბოლო 3 თვის განმავლობაში სხვა ფსიქოაქტიური ნარკოტიკების ან დიდი რაოდენობით ალკოჰოლის მიღება (10 ან მეტი ალკოჰოლური სასმელი კვირაში), და გადაჭარბებული სიგარეტის მოხმარება (30 ან მეტი ღერი დღეში). ცდისპირებს ვთხოვეთ ეეგ-ს ჩაწერამდე 24 საათით ადრე არ მიეღოთ ალკოჰოლი და კანაფი, ხოლო ჩაწერის წინ არ მიეღოთ კოფეინი და ნიკოტინი. ყველა ცდისპირი იყო ინფორმირებული კვლევის შინაარსის შესახებ, მათ მოაწერეს ხელი კვლევაში მონაწილეობის თანხმობას. ამავდროულად, ის ცდისპირები, რომლებიც კვლევის პროცესში ეწეოდნენ კანაფს, არიან მისი მომხმარებელნი, საკუთარი ნებით დათანხმდნენ კანაფის მოწევას ექსპერიმენტის მსვლელობის დროს. ცდისპირებს გავაცანით კვლევის შინაარსი და მიზნები.

გამოვიყენეთ მედიკომის წარმოების აპარატი „ენცეფალანი“, ელექტროდების განთავსების 10-20 სისტემა, 24 ელექტროდით. ვიზუალური ძიების ტესტში, ERP-ს რეგისტრაციის მეთოდიკური რეკომენდაციის [18] მიხედვით, ვიწერდით ცდისპირების ეეგ-ს და ERP-ს, 10 წუთის განმავლობაში, სამიზნე სტიმულს ვაჩვენებდით 300-ჯერ, 400 მს განმავლობაში, 600 მს ინტერვალებით. ამ პროცედურას მოსდევდა შესვენება, რომლის განმავლობაში საკონტროლო ჯგუფის წარმომადგენლები ისვენებდნენ, ხოლო კანაფის მომხმარებლები ეწეოდნენ ერთ ღერ კანაფის სიგარეტს – 0.40 გრამი კანაფის შემცველობით. იმის გათვალისწინებით, რომ ამ მეთოდით მოწევისას ბოლის დაახლოებით 50-60% იკარგება, ცდისპირები მოიხმარდნენ დაახლოებით 16-20 მილიგრამ THC-ს. 10 წუთის განმავლობაში ვე-

ლოდებოდით კანაფის ზეგავლენის დაწყებას. რესპონდენტის მიერ კანაფის გავლენის შეგრძნების დასტურის შემდეგ განმეორებით ვიწერდით ᲔᲔᲒ-ს და ERP-ს. ERP-ის ანალიზისთვის გამოვიყენეთ პროგრამა EEGLAB. ზედმეტი ხმაურის მოსაშორებლად გამოვიყენეთ 100 Hz ფილტრები ზედა და 0.10 Hz – ქვედა ზღვარისთვის. მონაცემები დაიყო 800 მილისეკუნდიან ეპოქებად (ინტერვალებად), რომლებიც შედგება 200 მილისეკუნდისგან. MAT-LAB-ის მეშვეობით დადგინდა კონკრეტული კომპონენტების ამპლიტუდასა და ლატენტური დროის განსხვავებების სანდოობა.

ვიზუალური ძიების ტესტში მხედველობითი სტიმულების ექსპოზიცია ხდებოდა მონიტორის ეკრანზე. ეკრანზე ერთდროულად ჩნდებოდა ხუთი სტიმული – სამი ვერტიკალურად, ორი კი ვერტიკალური სტიმულებიდან შუას მარჯვნივ (***ა***) და მარცხნივ (***ბ***). პირობა ასეთი იყო: თუკი ***ა*** განსხვავდება ვერტიკალურად განლაგებული რომელიმე სტიმულისგან, რესპონდენტს ევალება დააჭიროს თითი თაგუნას მარჯვენა ღილაკს, ხოლო თუკი განსხვავდება ***ბ*** – მარცხენა ღილაკს. თუ ***ა*** და ***ბ*** შუაში არსებული სამი ნახატიდან რომელიმეს მსგავსია, მაშინ რესპონდენტი არ აჭერს ღილაკს. პასუხები ავტომატურად აღირიცხებოდა და მუშავდებოდა შესაბამისი პროგრამით. მხედველობითი ყურადღების ნეიროფსიქოლოგიურ კვლევაში გამოვიყენეთ შულტეს და არეული ხაზების ტესტები, რომლებიც კარგად ცნობილი და მრავალჯერ აპრობირებულია და ამიტომ მათი დეტალური აღწერისგან თავს ვიკავებთ. აღნიშნული ტესტები მწეველთა ჯგუფს ჩაუტარდა ორჯერ. პირველად – ფხიზელ მდგომარეობაში და მეორედ – ორი თვის შემდეგ კანაფის თრობის ქვეშ. დასწავლის ფაქტორი გამორიცხული იყო, რამდენადაც ცდისპირებს ყოველ ჯერზე მიეწოდებოდათ განსხვავებული განლაგების ელემენტების (ციფრები, ხაზები) მქონე ნიმუშები.

მიღებული შედეგები

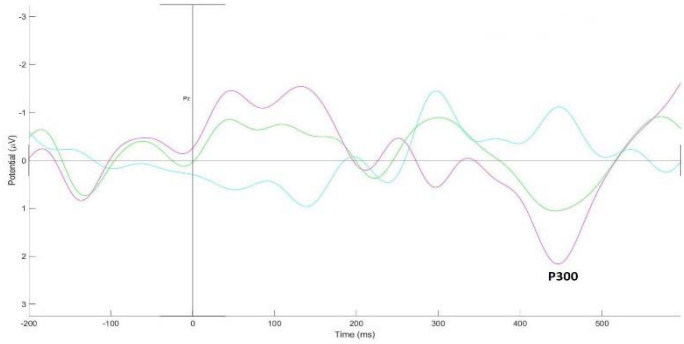
ყველა ცდისპირმა წარმატებით გაართვა თავი შულტეს ტესტს და განსხვავება ჯგუფებს შორის არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სანდო. არეული ხაზების ტესტში, მწეველებმა ფხიზელ მდგომარეობაში შეძლეს საშუალოდ 16.2 SD = 4.3 ხაზის დაბოლოების პოვნა 10 წუთის განმავლობაში, ნარკოტიკით თრობის შემთხვევაში – 12.7, SD = 5.6. ხოლო საკონტროლო ჯგუფმა შეძლო 16.7-ის, SD = 3.7 ხაზის დაბოლოების მოძებნა. დამოუკიდებელი ჯგუფების t-ტესტის მიხედვით განსხვავება საკონტროლო ჯგუფსა და თრობის მდგომარეობაში მყოფ მწეველებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა (t(58) = -3.193, p = .035). Effect size (Cohen's d) = 0.83. მსგავსი შედეგი არ დაფიქსირებულა საკონტროლო ჯგუფსა და ფხიზელ მდგომარეობაში მყოფ კანაფის მომხმარებელ ინდივიდებს შორის (t(58) = -.45, p = .65). T-კრიტერიუმი დაწყვილებული ქულებისთვის გამოთვლის შედეგად დადასტურდა განსხვავების არსებობა მწეველების ორ მდგომარეობას შორის. კანაფის მომხმარებლებს

ფხიზელ მდგომარეობასა (M = 16.2 SD = 4.3) და კანაფის მომხმარებელი თრობის მდგომარეობას (M = 12.7, SD = 5.6) შორის დაფიქსირდა სხვაობა (t(29) = -3.96, p = .016).

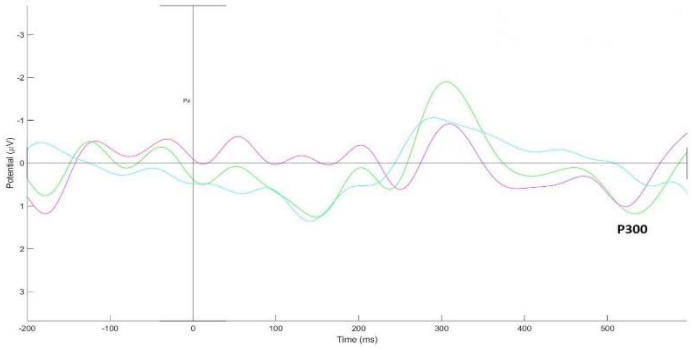
კანაფის მომხმარებლების პირველ და მეორე ᲔᲔᲒ ჩანაწერს შორის განსხვავების შემჩნევა შეუიარაღებელი თვალითაც იყო შესაძლებელი. რამდენადაც დავალება, რომლის შესრულებაც მოითხოვდა მუდმივ ყურადღებას, პირველი ჩანაწერის განმავლობაში ძირითადად შეიმჩნეოდა β (14-30 Hz) ტალღები. კანაფის მიღების შემდეგ უკვე შესაძლებელი იყო α (8-13 Hz) ტალღების შემჩნევა.

ERP-ის ანალიზისთვის სპეციალური ყურადღება ექცეოდა Pz-ის მონაცემებს, რამდენადაც სწორედ ეს ელექტროდი არის განთავსებული თხემის წილში, სადაც კვლევების მიხედვით P300 განსაკუთრებით შესამჩნევია [8]. P300-ის ლატენტური დროის და ამპლიტუდის გასაზომად ავირჩიეთ 290-650 მილისეკუნდიანი ფანჯარა (ამ დროის ინტერვალში აღმოცენებული პოზიტიური პიკები შეიძლება ჩაითვალოს P300-ად), რამდენადაც P300-ის ამპლიტუდა მეტყველებს კოგნიტური პროცესების არსებობაზე, რომელთა მოვალეობაა სტიმულის კატეგორიზაცია. ხშირი მწეველების შემთხვევაში, ფხიზელ მდგომარეობაში P300 აღმოცენდა 450 მილისეკუნდზე, მისი ამპლიტუდა M = 1.02, SD = 0.3 μV. თრობის მდგომარეობაში მყოფი ხშირი მწეველების შემთხვევაში P300-ის ლატენტური პერიოდი ფხიზელ მდგომარეობასთან შედარებით დაგვიანებულია. იგი აღმოცენდა სტიმულის წარდგენიდან 530 მილისეკუნდში (იხ. სურ. 1). აღნიშნულ დროში სხვაობა პროგრამის მიხედვით სტატისტიკურად სანდოა (p = .03). დროში სხვაობის მიუხედავად, ამპლიტუდაში განსხვავება არ შეიმჩნევა. კანაფის იშვიათი მომხმარებლები ფხიზელ და თრობის მდგომარეობაში განსხვავდებოდნენ P300 კომპონენტის ლატენტური პერიოდით 305 და 320 მს, შესაბამისად (p = .141). საკონტროლო ჯგუფში P300-ის აღმოცენების ლატენტური პერიოდი იყო 310 მს, ამპლიტუდა M = 1.5, SD+0.5 mV (იხ. სურ. 2). ეს მონაცემი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ხშირი მომხმარებლების მონაცემისგან (ორივე, ფხიზელ და თრობის მდგომარეობაში, შესაბამისად p = .024 და p = .02). N200-ის ლატენტურობა და ამპლიტუდა გავზომეთ სტიმულის წარდგენიდან 150-300 მილისეკუნდიან ფანჯარაში (ამ დროის ინტერვალში აღმოცენებული ნეგატიური პიკები შეიძლება ჩაითვალოს N200-ად). განსაკუთრებით გავამახვილეთ ყურადღება Fz ელექტროდის მონაცემებზე, რამდენადაც სწორედ ეს ელექტროდი არის განთავსებული შუბლის წილში, ხოლო N200 ასოცირდება ინჰიბიციასთან და სწორედ შუბლის წილშია კარგად შესამჩნევი [4]. კანაფის ხშირ მომხმარებლებში, ფხიზელ მდგომარეობაში N200 აღმოცენდა 140 მს ლატენტობით M = -1.1, SD = 0.6 μV ამპლიტუდით. ხშირი მწეველების თრობის მდგომარეობის შემთხვევაში 150 მილისეკუნდის შემდეგ M = -1,2, SD = 0.5 μV. N200-ის ლატენტურ პერიოდსა და ამპლიტუდაზე არ მოუხდენია

გავლენა კანაფის მიღებას ხშირ და იშვიათ მწევლებში. რაც შეეხება საკონტროლო ჯგუფს, მათთან N200-ის შემჩნევა გახდა შესაძლებელი შედარებით გვიან 210 მილისეკუნდის შემდეგ, მწეველ ჯგუფებთან შედარებით უფრო მაღალი ამპლიტუდით M = 3.5, SD = 0.8 μV. განსხვავება დაფიქსირდა კანაფის ხშირ მომხმარებლებსა (ფხიზელ და თრობის მდგომარეობასა) და საკონტროლო ჯგუფში N200 ის ამპლიტუდას შორის (p = .03), (p = .04).

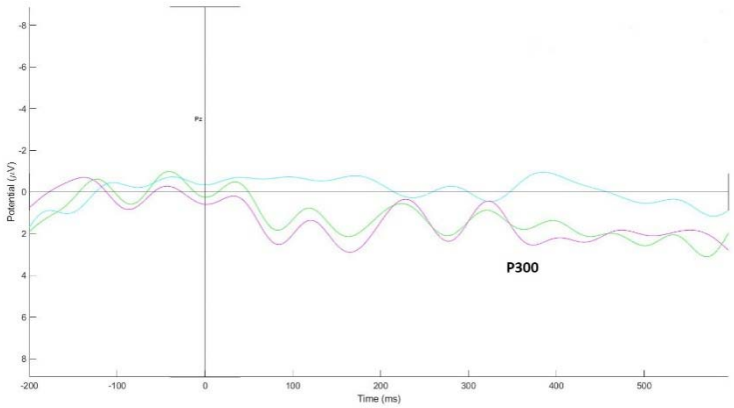


ხშირი მწეველი ფხიზელ მდგომარეობაში



ხშირი მწეველი თრობის მდგომარეობაში

სურათი 1



სურათი 2. საკონტროლო ჯგუფი

შედეგების განხილვა

კანაფის მოწევის ზეგავლენა გამოაშკარავდა არეული ხაზების ტესტში და არა შულტეს ტესტში. შესაძლოა ეს განპირობებული იყოს იმით, რომ არეული ხაზების ტესტის შესრულება გაცილებით მეტ გონებრივ დაძაბვას მოითხოვს, ვიდრე შულტეს ტესტის შესრულება. კანაფის მოწევის შემდეგ ეეგ-ს ჩანაწერში α ტალღების მატება უნდა იყოს კანაფის მათრობელა ეფექტის შედეგი, რამდენადაც ეს ტალღები ასოცირდება რელაქსაციასა და თვლემასთან. მსგავსი შედეგი დასტურდება სხვა კვლევებშიც [12].

საინტერესოა, რომ საკონტროლო ჯგუფში და კანაფის ხშირ მომხმარებლებში, მათ ფხიზელ მდგომარეობაში, P300-ის ამპლიტუდა მსგავსია, მაგრამ კანაფის მომხმარებლებში მომატებულია P300-ის აღმოცენების ლატენტობა. როგორც ჩანს, კანაფის ხშირ მომხმარებლებს შედარებით დიდი დრო სჭირდებათ მხედველობითი სტიმულის კატეგორიზაციისთვის, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის წარმომადგენლებს. აღნიშნული ფაქტი არ გამოვლენილა იშვიათ მწეველებში, რაც ადასტურებს მოსაზრებას, რომ, რაც უფრო ხშირად ეწევა ადამიანი კანაფს, მით უფრო გვიანდება P300 კომპონენტი [15].

N200-ის უფრო დაბალი ამპლიტუდა კანაფის ხშირ და იშვიათ მომხმარებლებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გვაფიქრებინებს, რომ კანაფის მომხმარებლებს უფრო გაუჭირდათ მხედველობით გამღიზიანებელზე არასასურველი რეაქციის (არასწორი პასუხის) გაკონტროლება, დათრგუნვა. კვლევის შედეგები ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ კანაფის მოხმარების შედეგად იზრდება იმპულსური ქცევა და ქვეითდება თვითკონტროლი [15].

ცდის მონაწილეებმა აღნიშნეს, რომ კანაფს რელაქსაციის მიზნით ეწევიან. ამ ნარკოტიკს მართლაც აქვს ეს ეფექტი, რაც ჩვენს კვლევაში ეეგ ჩანაწერში გამოჩნდა კიდეც. მაგრამ არ არსებობს გარანტია, რომ კანაფის მოწევის შემდეგ ადამიანი, რელაქსირებულ და უფრო მეტიც, მოდუნებული მხედველობითი ყურადღების პირობებში (რაც კვლევამ გამოავლინა) მანქანის საჭეს არ მიუჯდება ან ფრთხილად იქნება სამანქანო გზის გადაკვეთისას, ყურადღებას მიაქცევს შუქნიშანს და ასე შემდეგ. მიღებული მონაცემები იმასაც გვიჩვენებს, რომ აღნიშნული რისკის ქვეშ ადამიანი იმყოფება არა მხოლოდ უშუალოდ კანაფის მოწევის შემდეგ, არამედ ფხიზელ მდგომარეობაშიც, თუ ის კანაფის ხშირი მომხმარებელია. საეჭვოა, რომ მოდუნებული ყურადღება, განსაკუთრებით კანაფის ხშირ მომხმარებლებში, ხელს უწყობდეს ინფორმაციის ათვისებასა და პროფესიულ ზრდაში. იმედი გვაქვს, რომ ჯანდაცვის და განათლების სფეროს წარმომადგენლები ჩვენ მიერ მიღებულ მონაცემს ყურად იღებენ და გამოიყენებენ ანტინარკოტიკული პროპაგანდისთვის. ეს ინფორმაცია ალბათ დამაფიქრებელი მაინც იქნება იმ ადამიანებისთვისაც, რომლებიც

უპასუხისმგებლოდ ამტკიცებენ კანაფის მოხმარების სრულ უვნებლობას მას-მედიით ან პირად საუბარში.

დასკვნა

კანაფის მოხმარება აზიანებს მხედველობით ყურადღებას. ეს ფაქტი უნდა იქნას გათვალისწინებული ჯანდაცვის სამინისტროსა და ნარკოპოლიტიკის მესვეურების მიერ. ამავდროულად, აუცილებლად უნდა გაიზარდოს საზოგადოების ცნობადობა, განსაკუთრებით ახალგაზრდების, კანაფის მოხმარების პრევენციის მიზნით.

ლიტერატურა

1. *Abizaid A., Merali Z., Anisman H.* Journal of psychiatry & neuroscience, 2019, 44(2), 75-78.
2. *Bahorik A.L, Leibowitz A., Sterling S.A, Travis A., Weisner C., Satre D.D.* J. Affect Disorder, 2017, 213, 168-171.
3. *Bolla K.I., Eldreth D.A., Matochik J.A., Cadet J.L.* Neuroimage, 2005, 26(2), 480-92.
4. *Falkenstein M., Hoormann J., Hohnsbein J.* Acta Psychol. (Amst.), 1999, 101(2-3), 267-91.
5. *Freeman T., Van der Pol P., Kuijpers W., Wisselink J., Das R., Ringer S.* Psychol. Med., 2018, 48(14), 2346-23.
6. *Hunault C.C., Mensinga T.T, Böcker K.B.E. et al.* Psychopharmacology (Berl.), 2009, 204(1), 85-94.
7. *Juckel G., Roserb P., Nadulskic T., Stadelmann A.M., Gallinat J.* Schizophrenia Research, 2007, 97(1-3), 109-117.
8. *Kok A.* Psychophysiology, 2001, 38(3), 557-77.
9. *Roser P., Juckel G., Rentzsch J., Nadulski T., Gallinat J., Stadelmann A.* European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2008, 18(8), 569-577.
10. *Pertwee R.G.* British journal of pharmacology, 2008, 153(2), 199-215.
11. *Pope H.G., Jr, Gruber A.J., Hudson J.I., Huestis M.A., Yurgelun-Todd D.* Arch. Gen. Psychiatry, 2001, 58(10), 909-15.
12. *Prashad S., Dedrick E.S, Filbey F.M.* Neuroimage, 2018, 179, 176-186.
13. *Ramaekers J.G., Kauert G., Theunissen E.L., Toennes S.W., Moeller M.R.* J. Addict. Med., 2011, 5(1), 1-8.
14. *Scott J.C., Slomiak S.T., Jones J.D., Rosen A.F.G., Moore T.M., Gur R.C.* JAMA Psychiatry, 2018, 75(6), 585-595.
15. *Solowiji N., Pesa N.* Brazilian journal of psychiatry, 2010, 32, Suppl. 1, S31-40.
16. *Stampanoni B.M., Sancesario A., Morace R., Centonze D., Iezzi E.* Cannabis and cannabinoid research, 2017, 2(1), 21-29.
17. World Drug Report, 2018. United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9.
18. *Woodman G F.* Attention, perception & psychophysics, 2010, 72(8), 2031-46.
19. *Zuurman L., Ippel A.E., Moin E., van Gerven J.M.* British journal of clinical pharmacology, 2009, 67(1), 5-21.

228

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ КАННАБИСА НА ЗРИТЕЛЬНОЕ ВНИМАНИЕ: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭЭГ АНАЛИЗ

Теона Губианури[1], Елене Кокрашвили[1], Малхаз Макашвили[1], Ирма Хачидзе[2]

[1] Государственный университет Ильи; [2] Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Целью работы являлось изучение воздействия курения каннабиса на зрительное внимание тридцати субьектов, систематически и периодически потребляющих каннабис и тридцати контрольных некурящих. Были использованы таблицы Шульте, тест перепутанных линий, а также тест обнаружения зрительного стимула в комбинации с регистрацией вызванных потенциалов. Под влиянием каннабиса участники допустили больше ошибок в тесте перепутанных линий, чем в трезвом состояни и также по сравнению с контролем. Латентность P300 была повышена у участников, систематически потребляющих каннабис, по сравнению с контролем. Амплитуда N200 была ниже у потребителей каннабиса, по сравнению с контролем. Предположительно, потребление каннабиса отрицательно сказывается на зрительное внимание.

THE IMPACT OF SMOKING CANNABIS ON VISUAL ATTENTION: EEG AND NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS

Teona Gubianuri[1], Elene Kokrashvili[1], Malkhaz Makashvili[1], Irma Khachidze[2]

[1] Ilia State University; [2] Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

SUMMARY

Current study was aimed at the investigation of the impact of smoking cannabis on visual attention in 30 cannabis frequent and occasional users, as well as in 30 nonsmoking controls. Visual stimulus detection test, in combination with the registration of EEG and Event related potentials, as well as the Schulte Tables and the Tangled lines test were used in the study. Cannabis users under the influence made more errors in the tangled lines test, as compared to the sober cannabis users and control subjects. Latency of the P300 was found increased in the frequent users of cannabis, as compared to the control group. The amplitude of N200 was less in cannabis users, as compared to the control group. The results obtained suggest the negative impact of cannabis use on the visual attention.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

პოლიტრავმულ პაციენტებში გრძელი ლულოვანი ძვლების დაზიანების მკურნალობის თანამედროვე კონცეფცია – DAMAGE CONTROL

ნუგზარ ელიზბარაშვილი, შადიმან სახვაძე, კობა სირბილაძე, გაჟა კახნიძე

აკად. ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი

Damage control არის ახალი ტაქტიკა კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი პოლიტრავმით დაავადებულთა მკურნალობის ორგანიზებისთვის. ორთოპედიაში დაზიანების კონტროლი გამოიყენება პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ თავის ტვინის, ხერხემლის, გულმკერდის, შინაგანი ორგანოების შერწყმული ტრავმა. ამ დიაგნოზების ფორმულირება მაქსიმუმ 1 საათში უნდა მოხდეს შესაბამისი გადაუდებელი დახმარების ორგანიზებით. მკურნალობა იყოფა ორ ეტაპად: ეტაპი 1 – ასეთ პაციენტებში მინიმალური ტრავმატოლოგიური მანიპულაციები ტარდება დაზიანების მომენტიდან პირველ 24 საათში. მაგალითად, გარეგანი ფიქსაციის აპარატის დადება, თაბაშირის იმობილიზაცია ან ჩონჩხოვანი დაჭიმვა, რაც შინაგან ორგანოებსა და თავის ტვინზე ჩატარებული ოპერაციის შემდეგ ხორციელდება; ეტაპი 2 – სრული სტაბილიზაციის შემდეგ დაზიანების მომენტიდან 4-14 დღეში ტარდება საბოლოო ოსტეოსინთეზი.

საკვანძო სიტყვები: ლულოვანი ძვლები, მოტეხილობა, პოლიტრავმა, გარეგანი ფიქსაციის აპარატი

ბოლო ათწლეულებში ტრავმატიზმის ზრდასთან ერთად გაიზარდა იმ პოლიტრავმების რაოდენობა, რომლებიც სხვადასხვა ორგანოების შერწყმული და მრავლობითი დაზიანებით მიმდინარეობს. ეს შეუძლებელს ხდის აღდგენითი ოპერაციების ერთ ეტაპად გაკეთებას. ასეთი პაციენტების მკურნალობის წარმატება განისაზღვრება არა მარტო გამოცდილი სპეციალისტების ყოლით, არამედ მთელი რიგი ახალი მიდგომებით, რომელიც გამომუშავებულია თანამედროვე ქირურგიის, ანესთეზიის და რეანიმაციის მიღწევებით.

პოლიტრავმული პაციენტების დახმარების დახვეწა ყველაზე აქტუალური ამოცანაა თანამედროვე ტრავმატოლოგიისთვის, რამეთუ ის წარმოადგენს სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის

მოსახლეობაში. პოლიტრავმული პაციენტების 70%-ს აღენიშნება გრძელი ლულოვანი ძვლების სერიოზული დაზიანება, რაც ამძიმებს ზოგად მდგომარეობას და აძნელებს მკურნალობას.

მეორე მხრივ, ეს მოტეხილობები არ წარმოადგენს სიცოცხლის უშუალო საფრთხეს და მათი მკურნალობა შესაძლოა დაიყოს ორ ან მეტ ეტაპად. პირველ ეტაპზე უსაფრთხო, უბრალო მეთოდის გამოყენებით, შემდგომ კი რთული აღდგენითი ოპერაციული მკურნალობით, რომელიც ჩატარდება პაციენტის მდგომარეობის სრული ან ნაწილობრივი კომპენსაციით და მისი სიცოცხლის მინიმალური რისკებით.

80-იან წლებში მოწოდებულ იქნა გადაუდებელი ტოტალური დახმარების კონცეფცია – ETC (early total care), რომელიც უშვებდა ერთმომენტიან ქირურგიულ ჩარევას პირველ 24 საათში. იგულისხმება როგორც შინაგანი ორგანოების, ასევე ორთოპედიული დაზიანებები. ETC კონცეფცია გახდა პოლიტრავმული პაციენტების დახმარების აღმოჩენის ოქროს სტანდარტი. ის უნივერსალურად გამოიყენებოდა დაზარალებულთა ყველა ჯგუფში, მიუხედავად დაზიანებათა სიმძიმისა. ოსტეოსინთეზის შემდეგ ავადმყოფები ხდებოდნენ მობილურები, რაც ამცირებდა ფილტვისმიერ გართულებებს, მოტეხილობის ზონიდან წყდებოდა ტკივილის იმპულსაცია, ხდებოდა სისხლდენის ადეკვატური შეჩერება, რაც ამცირებდა შოკის ხანგრძლივობას. ამ კონცეფციას ჰქონდა ასევე ეკონომიკური ეფექტი, ვინაიდან მცირდებოდა მკურნალობის ვადები. თუმცაღა, 80-იან წლების ბოლოს ტრავმატოლოგიური ქირურგიის განვითარებამ აჩვენა, რომ ასეთი მიდგომა არაეფექტურია იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნება კრიტიკული დაზიანებები.

დაზიანებულებში ხანგრძლივი ოპერაციული ჩარევა, განსაკუთრებით ქალა-ტვინის, გულმკერდის, მუცლის ღრუს ორგანოების დაზიანებით, რომელთაც აღენიშნებოდათ არასტაბილური ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები, მთავრდებოდა ლეტალობით როგორც ოპერაციის დროს, ასევე ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში. ვითარდებოდა პოლიორგანული უკმარისობა, პნევმონია, სეფსისი.

უცხოურ ლიტერატურაში ამ პერიოდს უწოდებენ მომიჯნავე მდგომარეობის ერას – the borderline era. მომიჯნავე მდგომარეობების შესაფასებლად 1990 წ. პოლიტრავმის მართვის ჰონოვერის სკოლის მიერ შემოთავაზებული იქნა სისტემა – damage control (DCS) – დაზიანებათა კონტროლი. აღნიშნული პრინციპი გვთავაზობს ქირურგიული დახმარების ორ ან მეტ ეტაპად დაყოფას, როდესაც გადაუდებელი ქირურგიული ჩარევის ტრავმატულობა და ხანგრძლივობა აღემატება ორგანიზმის ფუნქციურ შესაძლებლობებს, ხოლო დაზიანებული სტრუქტურების ერთმომენტიან და საბოლოო აღდგენას მივყავართ დაზარალებულის სიკვდილამდე ან მძიმე პოსტოპერაციულ გართულებამდე. ამ ორი სისტემის – ETC და DCS შედა-

რებისას, G. Taeger და თანაავტორები [19] აღნიშნავენ, რომ DCS-ის დროს, ოპერაციული სისხლის დანაკარგი 10-ჯერ ნაკლებია, შემცირებულია ასევე ოპერაციული ჩარევის დამატებითი ტრავმული ზემოქმედება და პოსტოპერაციული გართულებები.

ტერმინი – damage control surgery მოწოდებულია 1993 წ. M. Rotondo-ის და თანაავტორების მიერ [17].

მუცლის ღრუს ორგანოების დაზიანებები ქირურგებისთვის შედგებოდა სამი ეტაპისგან.

პირველი ეტაპი – სისხლდენის და ბაქტერიული დაბინძურების შემცირება.

მეორე ეტაპი – ინტენსიური ანტიშოკური თერაპია რეანიმაციულ განყოფილებაში, რომელიც მიმართულია ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციის სტაბილიზაციისკენ (ჰემოტრანსფუზია, კოაგულოპათიის კორექცია, დაზარალებულის გათბობა, ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების მხარდაჭერა, ვენტილაციური მხარდაჭერა, აციდოზთან ბრძოლა და სხვ.).

მესამე ეტაპი – საბოლოო ქირურგიული ჩარევა.

2001 წ J. Jonson და თანაავტორებმა გააფართოვეს დამაგე ცონტროლ-ის კონცეფცია და გამოყვეს მეოთხე ეტაპი – ground zero, რაც გულისხმობს სტაციონარამდე პირველად სამედიცინო დახმარებას (სამკურნალო დაწესებულებაში სწრაფი ტრანსპორტირება, სისხლდენის შეჩერების მინიმალური მანიპულაციების ჩატარება, ჰიპოთერმიის პროფილაქტიკა, მასიური ტრანსფუზური თერაპიისთვის მომზადება).

ასეთმა პრაქტიკამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მძიმე პოლიტრავმების გამოსავალი და ბევრ დაზარალებულს შეუნარჩუნა სიცოცხლე, რომლებიც ადრე უპერსპექტივოდ ითვლებოდნენ.

დაზიანებათა კონტროლის პროტოკოლები ცალ-ცალკე იქნა გამოყოფილი მუცლის ღრუს, თორაკალური, ქალა-ტვინის, სპინალური და ორთოპედიული ტრავმებისთვის DCS (damage control surgery) ქირურგიულ დაზიანებათა კონტროლი.

მძიმე პოლიტრავმების დროს ძირითადი პათოფიზიოლოგიური დარღვევებია: მეტაბოლური აციდოზი pH 7.2 ნაკლები, ჰიპოთერმია, სხეულის ტემპერატურა 34°C ნაკლები, ჰიპოტენზია სისტოლური ა/წ 90 მმ ვ.წ.ს. ნაკლები, კოაგულოპათია, აქტივიზებული თრომბოპლასტინის დრო 60 წამზე მეტი. ეს ტრიადა განსაზღვრავს ორგანიზმის ფიზიოლოგიურ ზღვარს, რომლის დროს ტექნიკურად წარმატებულად შესრულებული ოპერაციაც კი განწირულია ლეტალური გამოსავლისთვის.

პრაქტიკაში damage control-ის წარმატებული გამოყენებისთვის საჭიროა შეფასდეს სამი ფაქტორი: 1. საწყისი ტრავმის სიმძიმე (პირველი დარტყმა – the first hit), 2. პაციენტის ბიოლოგიური კონსტიტუცია, ასაკი, წონა, თანმხლები დაავადებები, 3. აუცილებელი ოპერაციების რაოდენობა ხანგრძლივობისა და სისხლის დანაკარგის გათვალისწინებით (მეორე დარტყმა – the second hit).

კრიტიკულ ჯგუფში მყოფ პაციენტებში პირველ ეტაპზე გამოიყენება მხოლოდ კონსერვატიული ფიქსაციის მეთოდები. ფუნქციურად სტაბილური ოსტეოსინთეზები ამ ჯგუფში გამოიყენება მეორე ეტაპზე, ზოგადი მდგომარეობის სტაბილიზაციის შემდეგ, მე-4-14 დღეს ტრავმის მიღებიდან.

ამაგე control ტაქტიკის გამოყენებისას ტრავმატოლოგის ქმედება მძიმე პოლიტრავმებისას მდგომარეობს შემდეგში: პრიორიტეტი ეძლევა ოპერაციებს მუცლის ღრუს ორგანოების, მცირე მენჯის, გულმკერდის, თავის ტვინის დაზიანებებისას. ეს პაციენტები იყოფა ორ ან სამ ფაზადაც კი, პაციენტის სიმძიმიდან გამომდინარე. სტაბილურ და კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნება გრძელი ლულოვანი ძვლების დაზიანება, პირველივე ფაზაში ედებათ გარეგანი ფიქსაციის აპარატი (არაკეროვანი ოსტეოსინთეზი), როგორც პირველადი საფიქსაციო საშუალება (EX FIX).

აკადემიკოს ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალურ საუნივერსიტეტო კლინიკაში damage control კონცეფცია ტრავმატოლოგების მიერ ემერჯენსის გახსნის დღიდან გამოიყენება. ეს კონცეფცია გამოიყენება ბარძაყის, მენჯის, გრძელი ლულოვანი ძვლების მოტეხილობების, ბარძაყის და წვივის ტრავმული ამპუტაციების დროს. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება შემდეგს: რა ორგანოების დაზიანება ერწყმის საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ტრავმებს. ყველაზე მეტი არაკეთილსაიმედო გამოსავალი და გართულებები აქვს გულმკერდის და ქალა-ტვინის დაზიანებებით შერწყმულ ტრავმებს.

Damage control-ის ეფექტური გამოყენებისთვის პოლიტრავმული პაციენტები იყოფიან ოთხ ჯგუფად: სტაბილური, გარდამავალი, არასტაბილური, კრიტიკული. მიღებული დაზიანებების სიმძიმე განისაზღვრება ქულების შეფარდებით AJS და JSS, ქალა-ტვინის ტრავმის სიმძიმე – გლაზგოს შკალით (CGS), ასევე ა/წ მაჩვენებელი, გულის რიტმი, სუნთქვის სიხშირე, ჰემოგლობინის დონე, ჰემატოკრიტი.

ამრიგად, Damage control – არის არასტაბილურ და კრიტიკულ მდგომარეობაში პოლიტრავმებით დაზარალებულთა მკურნალობის ტაქტიკა.

Damage control ortopedics – ექვემდებარებიან ის პაციენტები, რომელთაც საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის დაზიანებათა გარდა, აღენიშნებათ ქალა-ტვინის, გულმკერდის, მუცლის ღრუს და მცირე მენჯის შერწყმული ტრავმები.

მკურნალობა შედგება ორი ეტაპისგან: პირველი ეტაპი – დაზარალებულს კრიტიკულ მდგომარეობაში ტრავმის მიღებიდან 24 საათშივე უტარდება მინიმალური ტრავმატოლოგიური ჩარევები, თავის ტვინისა და მუცლის ღრუს ორგანოებზე ოპერაციების შემდეგ ედება გარეგანი ფიქსაციის აპარატი, როგორც პირველადი საფიქსაციო საშუალება, თაბაშირით ან ორთეზით იმობილიზაცია.

მეორე ეტაპზე ტრავმიდან მე-4-14 დღეს სრული სტაბილიზაციის შემდეგ ანესთეზიოლოგთან და რეანიმატოლოგთან შეთანხმებით ტარდება საბოლოო აღდგენითი ოპერაცია – ოსტეოსინთეზი.

ამ მიდგომით აკ. ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალურ საუნივერსიტეტო კლინიკაში 2010-2020 წლებში წარმატებით ნამკურნალებია 1238 პაციენტი სხვადასხვა შერწყმული დაზიანებებით. ეს მიდგომები გამართლებულია და ჩვენს კოლეგებს ვუწევთ რეკომენდაციას გამოიყენონ პრაქტიკულ საქმიანობაში.

ლიტერატურა

1. Абакумов М.М., Богопольский П.М. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2007, 11, 59-62.
2. *Гуманенко Е.К., Шаповалов В.М., Дулаев А.К., Дадыкин А.В.* Военно-мед. журн., 2003, 4, 17-24.
3. *Соколов В.А.* Вестник травматологии и ортопедии. 2005, 1, 81-84.
4. *Шапошников Р.А., Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г.* Журнал «Хирург», 2009, 1, 55-59.
5. *Шапошников Р.А., Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г.* Журнал «Врач скорой помощи», 2009, 5, 4-9.
6. *Blazhenko A.N., Zavrazhnov A.A., Dubrov V.E., Blazhenko A.A.* Скорая медицинская помощь, 2011, 12, 4, 68-75.
7. *Boss M., Mac-Kenzie E., Reimer A. et al.* J. Bone Joint Surg., 1997, 79A, 799-809.
8. *Boss M., Tejwani N.C.* Injury, 2004, 37, 1, 20-28.
9. *Brooks J.* CMAJ, 2006, 7, 727 p.
10. *Guerado E., Bertrand M.L., Cano J.R., Cerván A.M., Galán A.* World J. Orthop,. 2019, Jan 18, 10(1), 1-13.
11. *Hotchkiss R., Wolfe S.W., Kozin S.H., Pederson W.C.* Green's operative hand surgery. 7th ed. Elsevier, 2016. 2091 p.
12. *Karlbauer A., Woidke R.* Вестник травматологии и ортопедии, 2003, 3, 16-19.
13. *Matveev R.P.* Polytrauma: organizational and therapeutic aspects. Arkhangelsk: Publishing Center of the SSMU, 2006. 274 p. Russian (Матвеев Р.П. Политравма: организационные и лечебные аспекты. Архангельск: Издательский Центр СГМУ, 2006. 274 с.)
14. *Pape H.C., Turnetta P., Tarkin I.* J. Am. Acad. Orthop. Surg., 2009, 17(9), 541-549.
15. *Przkova R., Bosch U.J.* Trauma, 2002, 53, 765-769.
16. *Renaldo N., Egol K.* Am. J. Orthop., 2006, 35(6), 285-291, p. 291.
17. *Rotondo M.F. et al.* J. Trauma. 1993, 35, 3, 375-382.
18. *Shibajyoti G. et al.* Indian J. Surg., 2004, 66, 6, 336-340
19. *Taeger G, Ruchholtz S, Waydhas C.* Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving. Trauma. 2005; 59(2): 409-416; discussion p. 417

234

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ПОЛИТРАВМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ – DAMAGE CONTROL

Нугзар Элизбарашвили, Шадиман Сахвадзе, Коба Сирбиладзе, Важа Кахнидзе

Центральная университетская клиника им. акад. Н. Кипшидзе, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Damage control – это новая тактика организации лечения больных с политравмой, которые находятся в критическом состоянии. Damage control ortopedics – подлежат больные в сочетании с травмой головного мозга, позвоночника, грудной клетки, внутренних органов. Постановка этих диагнозов не должна занимать много времени – максимум 1 час при хорошей организации неотложной помощи. Лечение делится на два этапа: 1 этап – у таких пострадавших в первые 24 часа с момента травмы выполняется минимум травматологических манипуляций. Например, наложение аппарата внешней фиксации, гипсовая иммобилизация или скелетное вытяжение. После операции на внутренних органах и на головном мозге; 2 этап – через 4-14 дней с момента травмы после полной стабилизации выполнение окончательного остеосинтеза.

THE MODERN CONCEPT OF TREATMENT OF LONG TUBULAR BONE DAMAGE IN POLYTRAUMATIC PATIENTS – DAMAGE CONTROL

Nugzar Elizbarashvili, Shadiman Sakhvadze, Koba Sirbiladze, Vazha Kakhnidze

Acad. N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Damage control is a new tactic for organizing the treatment of patients with polytrauma who are in critical condition. Damage control ortopedics is used for the patients with the trauma to the brain, spine, chest, internal organs. The formulation of these diagnoses should not take long, maximum 1 hour with good organization of emergency care. Treatment is divided into two stages: Stage 1 – in such injured, a minimum of traumatological manipulations are performed in the first 24 hours from the moment of injury. For example, the imposition of an external fixation apparatus is plaster immobilization or skeletal traction. After surgery on internal organs and on the brain; Stage 2 – in 4-14 days from the moment of injury after complete stabilization, the final osteosynthesis is performed.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

მაღალი ჰიპერდიპლოიდიის პროგნოზული მნიშვნელობა მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვებში

ალლა ზედგინიძე[1] [3], ასმათ შენგელაია[2], გიორგი ორმოცაძე[1], მაია რუხაძე[3], თამარ ჭავჭავაძე[2]

[1] ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; [2] მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ონკო-ჰემატოლოგიური დეპარტამენტი, თბილისი; [3] სამედიცინო-კვლევითი ცენტრი „გენეზისი“, თბილისი

ციტოგენეტიკური კვლევა ჩაუტარდა 88 მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვს. 18 პაციენტთან (20%), ძირითადად B-ლიმფობლასტური ფორმით გამოვლენილ იქნა მაღალი ჰიპერდიპლოიდური კლონი ქრომოსომების რაოდენობით >50. მიუხედავად იმისა, რომ ცნობილია, რომ ბავშვთა ლეიკემიის დროს 50 ქრომოსომაზე მეტი რაოდენობა ყოველთვის მიუთითებს კეთილსაიმედო გამოსავალზე, ჩვენ დავაფიქსირეთ ნაწილობრივად ჰეტეროგენული შედეგები.

ჩვენს მასალაზე მკურნალობიდან მე-15 დღეს დავამტკიცეთ სტატისტიკურად სარწმუნო (χ^2 = 3.88, p = 0.04) კორელაციის არსებობა მედულოგრამაში ბლასტების რაოდენობის მაჩვენებლებსა და წარმოქმნილ გართულებებს შორის. აგრეთვე, სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი იკვეთება ქრომოსომის რაოდენობასა და მკურნალობის მე-15-ე დღეს პაციენტებში ბლასტების რაოდენობასთან, თუმცა კავშირი სარწმუნობის ზღვარზეა (p = 0.05).

შესწავლილ მასალაზე გამოვავლინეთ ტეტრაპლოიდური კლონის და დამატებითი ქრომოსომული აბერაციების დროს მიახლოებული არაკეთილსაიმედო პროგნოზი. შეიძლება დავასკვნათ, რომ ქრომოსომების ჰიპერდიპლოიდური რაოდენობა ერთერთი და არა ერთადერთი ფაქტორია, რომელიც მიზეზობრივ კავშირშია რეციდივის ალბათობასთან. არაკეთილსაიმედო გამოსავალი მოითხოვს შემდგომ კვლევას იმის გასარკვევად, თუ რატომ არის არაერთგვაროვანი პროგნოზი პაციენტებში მაღალი ჰიპერდიპლოიდიის დროს.

საკვანძო სიტყვები: ბავშვთა ლეიკემია, მაღალი ჰიპერდიპლოიდია, პროგნოზი

ბავშვთა ასაკის მწვავე ლეიკემიები (მლ) თანამედროვე მედიცინის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ბავშვთა სიმსივნურ დაავადებებში ყველაზე გავრცელებულია ლეიკემიები. საქართველოში ბავშვთა ლეიკემიის სიხშირე

დაახლოებით ისეთივეა, როგორც მსოფლიოს სხვა ქვეყნებში. ყოველწლიურად მწვავე ლეიკემიით ავადდება 35-40 ბავშვი. დაავადების პიკი ვლინდება 2-დან 5 წლამდე [2].

განასხვავებენ მწვავე ლიმფოიდურ (მლლ) და მიელოიდურ (მმლ) ფორმებს მათი ქვევარიანტებით. ბავშვებში უფრო გავრცელებულია ლიმფოიდური ფორმები, რომლებიც შეადგენს 70-85%. აქედან 85%-ში დიგნოსტირდება B-ფორმები და 15%-ში – T მლლ. ეს უკანასკნელი, როგორ წესი, ხასიათდება უკიდურესად ცუდი პროგნოზით [3].

მწვავე ლეიკემიის დიაგნოზი დასტურდება ბლასტური უჯრედების მატებით ძვლის ტვინის პუნქტატში შესაბამისი ციტომორფოლოგიური, ციტოგენეტიკური და იმუნოლოგიური მახასიათებლების არსებობისას. მიუხედავად დიდი წარმატებებისა, რაც უკანასკნელი წლების მანძილზე მიიღწევა ბავშვთა ლეიკემიის მკურნალობაში, მაინც რჩება დიდი საფრთხე მკურნალობის პროცესში სხვადასხვა გაუთვალისწინებელი გართულებების წარმოქმნისა, რომლებიც განპირობებულია პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებებით. დაახლოებით მსგავსი მაჩვენებლების მქონე პაციენტებში დაავადება მიმდინარეობს სხვადასხვანაირად და გამოჯანმრთელების შანსიც განსხვავებულია, რაც აუცილებელს ხდის, რომ თითოეული საწყისი მაჩვენებლის ღირებულება ინტენსიურად იქნას შესწავლილი [12].

კვლევის თანამედროვე ეტაპზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება გენეტიკურ მაჩვენებლებს და იმ მუტაციებს, რომლებიც ჩნდება სიმსივნურ უჯრედებში [4]. ლეიკემიის არსებობაზე ეჭვის შემთხვევაში ყველა პაციენტისთვის რეკომენდებულია ციტოგენეტიკური (კარიოტიპი) და მოლეკულური გენეტიკური კვლევა. ქრომოსომული ცვლილებების არსებობა ან არარსებობა მწვავე ლეიკემიის მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ფაქტორია [11].

ცნობილია, რომ ლიმფოიდური ლეიკემიებისთვის, ქრომოსომების სტრუქტურული გარდაქმნების გარდა, დამახასიათებელია ქრომოსომების რაოდენობის მატება (ჰიპერდიპლოიდია). განასხვავებენ ზომიერ (47-49 ქრომოსომის რიცხვი) და მაღალ ჰიპერდიპლოიდიას (>50 ქრომოსომა). პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ ზომიერი ჰიპერდიპლოიდია, 15%-ში არაკეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდებიან [10].

დიდი ხნის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ ბავშვთა ლეიკემიის დროს 50 ქრომოსომაზე მეტი რაოდენობა ყოველთვის მიუთითებს კეთილსაიმედო შედეგზე. უკანასკნელ წლებში კი დაფიქსირდა, რომ მლლ-ის დროს 20-30%-ში შედეგი ჰეტეროგენულია [9].

არსებობს მონაცემები, რომ მლლ-ის დროს, ტეტრაპლოიდიას მიახლოებული ქრომოსომების რიცხვით (82-94) სხვა პლოიდურ ჯგუფებთან

შედარებით, გააჩნია მძიმე პროგნოზი შემთხვევათა გარკვეულ რაოდენობაში (< 1%-ზე) [8].

ცალკეულ შრომებში აღინიშნება, რომ ქრომოსომების 51-55 რაოდენობის დროს პროგნოზი უარესია, ვიდრე უფრო მაღალი ჰიპერდიპლოიდიის მქონე შემთხვევებში [6, 7]. ცნობილია, რომ დაავადების მიმდინარეობაზე ასევე მოქმედებს ქრომოსომების დამატებითი სტრუქტურული დარღვევების არსებობა. თუმცა, მაღალი პიპერდიპლოიდიის დროს ჰეტეროგენური პასუხის მიზეზი საბოლოოდ დაზუსტებული არ არის.

მაღალი ჰიპერპლოიდური კარიოტიპის დროს, რა თქმა უნდა, დიდი მნიშვნელობა აქვს სხვა მონაცემებსაც, კერძოდ, აუცილებლად გასათვალისწინებელია თითოეული პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებები [9].

ჩვენს ადრეულ გამოკვლევებში [1] ნაჩვენებია მიკრობირთვების (ქრომოსომების ნაწილის) რაოდენობის პროგნოზული მნიშვნელობა ბავშვთა ლიმფობლასტური ლეიკემიების დროს. წინამდებარე შრომის მიზანია ლეიკემიური პროცესის სხვადასხვა მიმდინარეობაზე მაღალი ჰეპერდიპლოიდიის მაჩვენებლების გავლენის შესწავლა.

მასალა და მეთოდები

2018-2020 წ.წ. მ. იაშვილის სახელობის საავადმყოფოს ონკო-ჰემატოლოგიურ განყოფილებაში შემოსულ 88 მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვს ჩაუტარდა ციტოგენეტიკური კვლევა. ანალიზი ტარდებოდა ძვლის ტვინის უჯრედებში 2-საათიანი კულტივირების შემდეგ. კარიოტიპირება სრულდებოდა არანაკლებ 25 მეტაფაზისა. 18 პაციენტში (9 ვაჟი და 9 გოგონა 2-14 წლის ასაკში) აღინიშნებოდა მაღალი ჰიპერდიპლოიდია (>50 ქრომოსომა) (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილი 1

№	სახელი, გვარი, ასაკი, რიცხვი	ლეიკემიის ფორმა	გენეტ. მაჩვენ.	ძვ. ტვ. ბლ % 1 დღეს	ძვ. ტვ. ბლ % მე-15 დღეს	ძვ. ტვ. ბლ % 33-ე დღეს	გამოსავალი
1	ა. 4 წლის 13.08.2018	ALL (commonB)	46, XX / 56 ტ (9;22)	88,5%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
2	ბ. 4 წლის 19.10.2018	ALL (commonB)	46, XX / 51	73%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
3	ა.2 წლის 19.10.2018	ALL (commonB)	57, X	76,6%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
4	მ. 5 წლის 14.11.2018	ALL (commonB)	56,	53%	5%	< 5% (რემისია)	რემისია

ცხრილი 1 (გაგრძელება)

5	მ. 2 წლის 03.01.2019	ALL – T	ნანახია პოლიპლოიდური მეტაფაზები 90 ქრ.	80,25%	21%	6%	რეციდივი, უტარდება ანტირეცი-დიული ქიმიო-თერაპია
6	ს. 8 წლის 11.02.2019	ALLB/ მიელოდ. ფენოტიპი	46, XY / 52	78,75%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
7	ჩ. 5 წლის 12.04.19	ALL – pro B ფენოტიპი	55, XY	76,75%	23%	< 5% (რემისია)	რემისია
8	კ. 10 წლის 20.05.2019	ALL (commonB)	55, XY (27%)	77%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
9	გ. 5 წლის 12.07.2019	ALL (commonB)	46, XX / 53 (80%)	77%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
10	გ. 3 წლის 08.08.2019	ALL (commonB)	46, XX / 57(53%)	70%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
11	ლ. 4 წლის 03.01.2020	AML (M7) დაუნის სინდრომი	47,XY+21 / 50,XY +21 +21 +21 +22 (89%)	87%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
12	გ. 2 წლის 03.02.2020	ALL B/ მიელ. ქვეტიპი	46, XY / 53 (85%)	81,25%			წავიდა საზღვარგარ. ცნობები არ გვაქვს
13	ე. 9 წლის 27.02.2020	ALL (commonB)	46, XY / 54 (30%)	85%	< 5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რემისია
14	ჯ. 2 წლის 01.07.2020	ALL (commonB)	54, XY	72,25%	5%	< 5% (რემისია)	აგრძელ. მკურნალ. ჩინეთში
15	ჩ. 14 წ 09.07.2020	ALL (commonB)	46, XX, t(4;11)/ (15%)n/ 58 XX	85%	19,5%	< 5% (რემისია)	მორს (გარდაცვა-ლება)
16	გ. 14 წლის 03.07.2017	ALL (commonB)	46, XX,(80%) / 51,XX (20%)	64%	5% (რემისია)	< 5% (რემისია)	რეციდივი 2020წ.07. აგრძელებს მკურნალ.
17	გ. 17 წლის 15.07.2020 (რეციდივი) 3 წ. შემდეგ	ALL (commonB) რეციდივი	46XX, t(4q;11q) / 51,XX, +9 +15 +21 +21 +22, t(4q;11q)	68%			გრძელდება მკურნალობა
18	ც. 14 წლის 18.05.2020	ALL (commonB)	46, XY/46 XY t(8q,21q/ 83 XY(30%)	66%	19,5%	< 5% (რემისია)	გრძელდება მკურნალობა
19	ზ. 1 წლის 19.10.2020	ALL (commonB)	46, XX (30%), 59, XXX, +1, +4, +6, +7, +8, +10, +12, +15, +17, +18, +18, +21 (70%)	84%			გრძელდება მკურნალობა

ანალიზდებოდა დაავადების ისტორიები, გათვალისწინებული იყო ლეიკემიის ფორმა, ბლასტების რაოდენობა და პაციენტის მდგომარეობა დინამიკაში (მე-15 და 33-ე დღე).

გამოიყენებოდა საძიებო სტატისტიკის მეთოდი: K – საშუალოთა კლასტერიზაცია, შედეგების სტატისტიკური სარწმუნობის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა მტკიცებითი სტატისტიკის მეთოდი – ფაქტორული დისპერსული ანალიზი (Factorial ANOVA).

შედეგები და მათი განხილვა

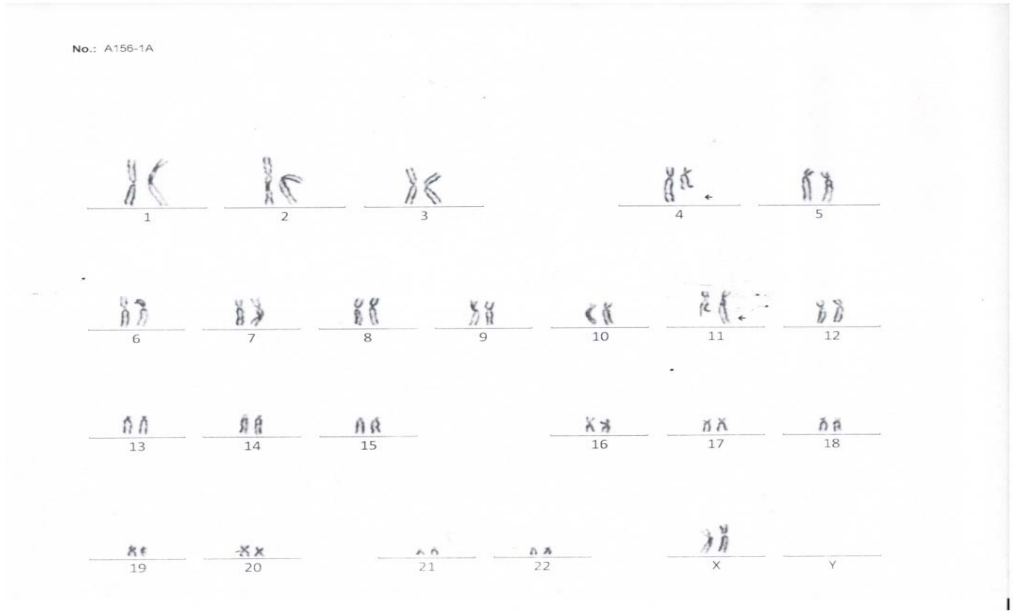
2018-2020 წ.წ. მ. იაშვილის სახელობის საავადმყოფოს ჰემატოლოგიურ განყოფილებაში შემოსული 88 მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვს ჩაუტარდა ციტოგენეტიკური კვლევა.

18 პაციენტთან (20%) იქნა გამოვლენილი ჰიპერდიპლოიდური კლონი, ქრომოსომების რაოდენობით >50, რომელთაგან 15-თან დიაგნოსტირებული იყო მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია (14 – B ფორმა და 1 – T ფორმა), 1-თან – მიელობლასტური ლეიკემია და ასევე 1 პაციენტთან – ALL B /მიელოიდური ქვეტიპი. პაციენტთა ასაკი იყო 1 წლიდან 14 წლამდე, მათგან 9 – ბიჭი და 9 – გოგონა. 8 შემთხვევაში ჰიპერდიპლოიდური კლონის ქრომოსომების რიცხვი იყო 50-54, 8-ში – 55-59, რაც ითვლება მაღალ ჰიპერდიპლოდიად, ხოლო 2 შემთხვევაში იყო მიახლოებული ტეტრაპლოიდური კლონი (შემთხვევა 5 და 17), შესაბამისად 90 და 83 ქრომოსომით. უნდა აღინიშნოს, რომ 11 შემთხვევაში შენარჩუნებული იყო კლონი 46 ქრომოსომით, სადაც 3-ში აღინიშნებოდა ანომალიური კლონი (1 – დაუნის სინდრომით პაციენტში ტრისომია 21, 1-ში t (4;11) და 1-ში t(8;21)). ქრომოსომული მაჩვენებლები შედარებული იყო ლეიკემიის პროცესის მიმდინარეობასთან. კლინიკაში მოხვედრისას ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა მედულოგრამაში ბლასტური უჯრედების მაღალი რაოდენობა (53% – 88%). მკურნალობიდან მე-15 დღეს, ბლასტური უჯრედების რაოდენობა 5%-ზე ნაკლები ითვლებოდა რემისიის მაჩვენებლად, თუმცა მკურნალობა გრძელდებოდა და ძვლის ტვინის შემდგომი შესწავლა ხდებოდა მკურნალობის 33-ე დღეს. ჩვენი მასალების საფუძველზე მივიღეთ მტკიცებულება, რომ 4 პაციენტში, რომელთა მკურნალობის მე-15 დღეს მედულოგრამაში ბლასტების რაოდენობამ 5%-ს გადააჭარბა 21%-მდე. დაავადების მიმდინარეობა ძალზედ არაკეთილსაიმედო იყო (შემთხვევა 5, 15, 16 და 17), 3 შემთხვევაში განვითარდა რეციდივი, ხოლო 1-ში – ლეტალური შედეგი.

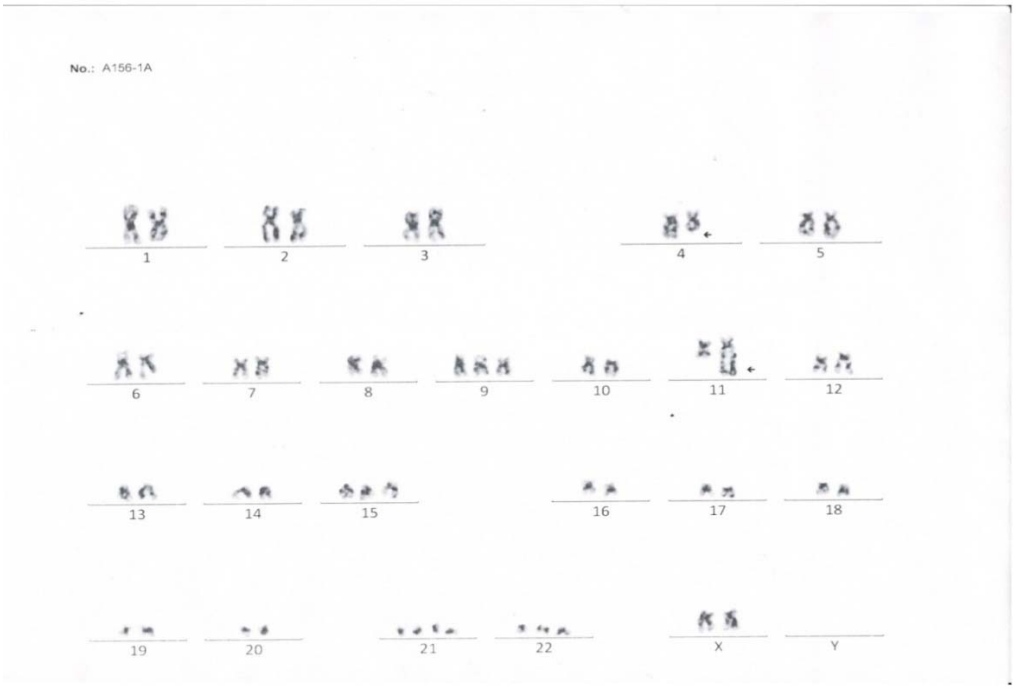
ამ შემთხვევებიდან 2 პაციენტს აღმოაჩნდა მიახლოებული ტეტრაპლოიდური კლონი (შემთხვევა 5 და 17), შესაბამისად 90 და 83 ქრომოსომით, ხოლო 2-ს ჰქონდა დამატებითი ქრომოსომული აბერაციები – t(4; 11) (შემთხვევები 16 და 17).

პაციენტი 16 ორჯერ იყო შესწავლილი. პირველ ანალიზში, რომელიც ჩატარდა სხვა ლაბორატორიაში, მხოლოდ ჰიპერდიპლოიდური კლონის არსებობა აღინიშნა, კარიოტიპიზაცია არ გაკეთებულა. 3 წლის შემდეგ კი, როდესაც პაციენტს განუვითარდა რეციდივი, ჩვენ დავადგინეთ – t(4; 11)

არსებობა როგორც კლონში 46 ქრომოსომით, ასევე ჰიპერდიპლოიდურ კლონში (ნახ. 1, 2).



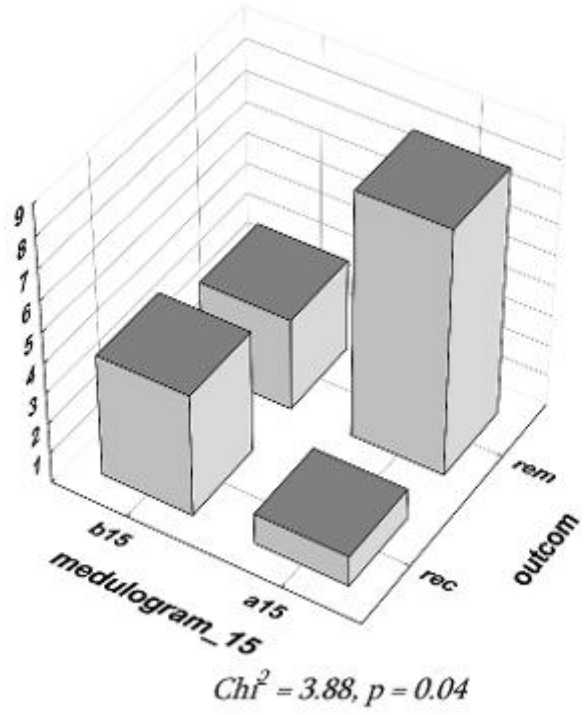
ნახ. 1 ავ. 16 კარიოტიპი 46, XX, t(4q;11q)



ნახ. 2. იმავე ავ. კარიოტიპი 51, XX, t(4q;11q) +9, +15, +21, +21, +22

გრაფიკზე (ნახ. 3) ნაჩვენებია პაციენტების მაღალი პოლიპლოიდიით მკურნალობის 15-ე დღეს ბლასტების რაოდენობის კავშირი დაავადების მიმდინარეობასთან.

როგორც ჩანს, პაციენტთა კატეგორია, რომელთაც მკურნალობის 15-ე დღეს ბლასტების რაოდენობა 5%-ზე ნაკლები აქვთ (a15), ძირითადად რემისიის (rem) ჯგუფში არიან წარმოდგენილი, მაშინ როდესაც პაციენტთა კატეგორია, რომელთაც ბლასტების რაოდენობა 5%-ზე მეტი ან ტოლია (b15), პრაქტიკულად თანაბრად არის გადანაწილებული როგორც რემისიის (rem), ასევე რეციდივის (rec) ჯგუფებში, რაც ცალსახად მიუთითებს მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო (χ^2 = 3.88, p = 0.04) ურთიერთდამოკიდებულებაზე.

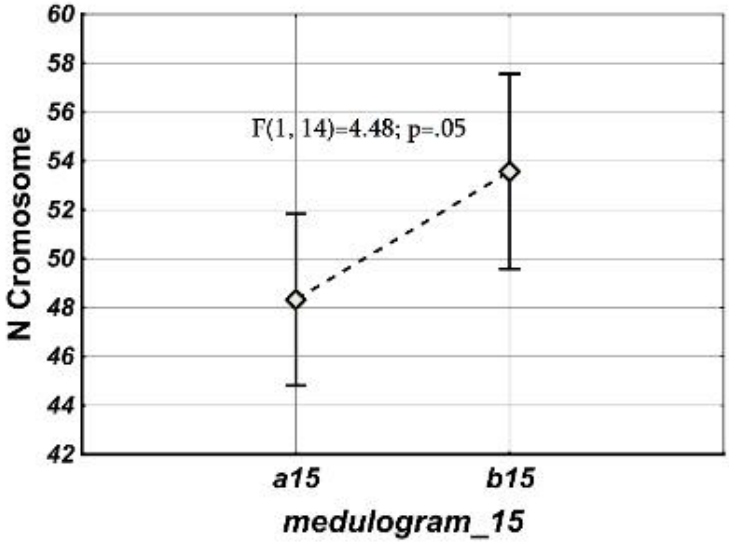


ნახ. 3. მკურნალობის 15-ე დღეს პაციენტებში ბლასტების რაოდენობის მიზეზობრივი კავშირი რეციდივის ალბათობასთან

ამასთანავე, სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი იკვეთება ქრომოსომის რაოდენობის და მკურნალობის 15-ე დღეს პაციენტებში ბლასტების რაოდენობასთან, თუმცა კავშირი სარწმუნობის ზღვარზეა (p = 0.05) (ნახ. 4).

მიუხედავად იმისა, რომ სარწმუნო კავშირი არ იკვეთება (F = 2.1; p = 0.075), ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ

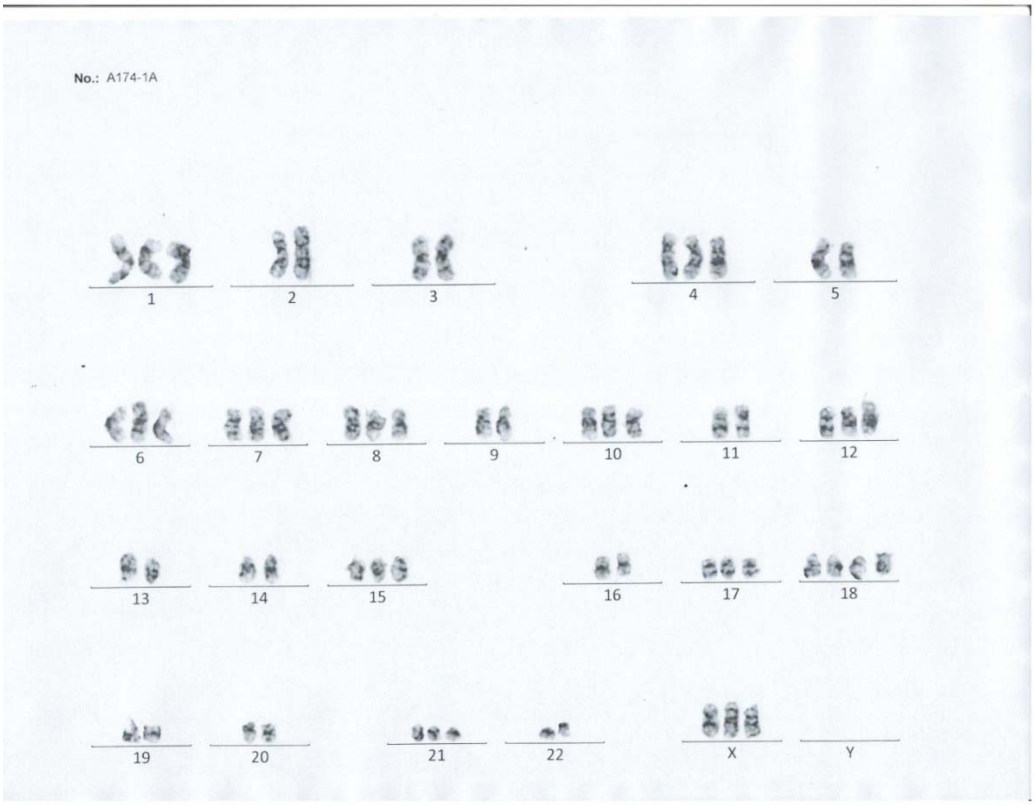
ქრომოსომების ჰიპერდიპლოიდური რაოდენობა ერთ-ერთი და არა ერთადერთი ფაქტორია, რომელიც მიზეზობრივ კავშირშია რეციდივის ალბათობასთან.



ნახ. 4. პაციენტებში ქრომოსომების რაოდენობის კავშირი ბლასტების რაოდენობასთან მკურნალობის მე-15-ე დღეს

ჩვენ მიერ ჩატარებული არამრავალრიცხოვანი კვლევით 88 ბავშვთან მწვავე ლეიკემიით, 20%-ში აღინიშნა ჰიპერდიპლოიდური კლონი, ქრომოსომის რაოდენობით > 50. ეს შეესაბამება სხვა ავტორების [9] მონაცემებს, რომლებმაც აღნიშნეს 20-30% [11]. მიუხედავად იმისა, რომ თვლიან, რომ მწვავე ლეიკემიის შემთხვევები მნიშვნელოვნად უფრო ხშირია ბიჭებში, ჩვენ ვერ ვნახეთ რომელიმე სქესის უპირატესობა. ჩვენ მასალაზეც დავამტკიცეთ კორელაციის არსებობა მკურნალობიდან მე-15 დღეს მედულოგრამაში ბლასტების რაოდენობის მაჩვენებლებსა და წარმოქმნილ გართულებებს შორის. დადგენილია მიახლოებული ტეტრაპლოიდური კლონის და დამატებითი ქრომოსომული აბერაციების დროს არაკეთილსაიმედო პროგნოზი. ცნობილია, რომ ჰიპერდიპლოიდური კლონი ხასიათდება ქრომოსომების განსხვავებული ნაკრებით. ჩვენ კი აღვნიშნეთ, რომ ყველაზე ხშირად გვხვდებოდა დამატებითი 17, 18 და 21 ქრომოსომა.

მაღალი ჰიპერდიპლოიდია (>50 ქრომოსომა) გავრცელებული ციტოგენეტიკური პათოლოგიაა ბავშვებში მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის დროს და, ზოგადად, კარგი პროგნოზული ფაქტორია. თუმცაღა, ზოგიერთ შემთხვევაში არაკეთილსაიმედო გამოსავალი მოითხოვს შემდგომ კვლევას, რომელიც აგრეთვე მოიცავს ეტიოლოგიური და პათოგენეტიკური მიზეზების გამოვლენასაც ამ ციტოგენეტიკური ტიპის წარმოქმნაში.



ნახ. 5. ავ.17 – პოლიპლოიდური მეტაფაზა, კარიოტიპი 59, XXX, +1, +4, +6, +7, +8, +10, +12, +15, +17, +18, +18, +21

ბავშვებში მწვავე ლეიკემიების დროს საჭიროა დამატებითი გამოკვლევები იმის გასარკვევად, თუ რატომ არის არაერთგვაროვანი პროგნოზი პაციენტებში მაღალი ჰიპერდიპლოიდის დროს.

ლიტერატურა

1. *ორმოცაძე გ., ზედგინიძე ა., შენგელაია ა.* საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2019, 45, 5-6, 491-500.
2. *შენგელაია ა.* მწვავე ლეიკემიები ბავშვთა ასაკში. თბილისი, 2018, 190 გვ.
3. *Betts D.R., Ammann R.A., Hirt A. et al.* J. Haematology, 2007, 78, 468-476.
4. *Braoudaki M., Tzortzatou-Stathopoulou F.* Clin. Lymphoma Myeloma Leuk., 2012, 12, N4, 230-237.
5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/#term = Paulsson%20K%5BAuthor%5D&cauthor = true&cauthor_uid = 27308574
6. *Heerema N.A., Sather H.N., Sensel M.G., Zhang T., Hutchinson R.J., Nachman J.B. et al.* J. Clin. Oncol., 2000, 18(9), 1876-87.
7. *Maia A.T., Tussiwand R., Cazzaniga G., Rebulla P., Colman S., Biondi A., Greaves M.* Genes Chromosomes Cancer, 2004, 40, 38-43.
8. *Moorman A.V., Richards S.M., Martineau M. et al.* Blood, 2003, 102, 2756-2762.

9. *Paulsson K., Johansson B*. Genes Chromosom, Cancer, 2009, 48, 637-660.
10. *Paulsson K., Forestier E., Lilljebjorn H., Heldrup J., Behrendtz M., Young B.D., Johansson B.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 21719-21724.
11. *Paulsson K., Mörse H., Fioretos T., Behrendtz M., Strömbeck B., Johansson B.* Genes Chromosomes Cancer, 2015, 44(2), 113-122.
12. Tokyo Children's Cancer Study Group. Retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study, 2016.
13. *Woo J.S., Alberti M.O.* Exp. Hematol. Oncol., 2014, 3, 16.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЙ ГИПЕРДИПЛОИДИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Алла Зедгинидзе[1, 3], Асмат Шенгелая[2], Георгий Ормоцадзе[1], Майя Рухадзе[3], Тамара Чавчавадзе[2]

[1] Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; [2] Онко-гематологический департамент Центральной детской больницы им. М. Яшвили; [3] Медицинский исследовательский центр "Генезис", Тбилии

РЕЗЮМЕ

Проведено цитогенетическое обследование 88 детей с острым лейкозом. У 18 пациентов (20%), преимущественно с В-лимфобластной формой, был обнаружен высокий гипердиплоидный клон с числом хромосом > 50.

Несмотря на то, что считается, что наличие у детей с острым лейкозом клона с числом хромосом более 50, всегда предопределяет доброкачественный исход, мы наблюдали частично гетерогенные результаты.

На нашем материале мы подтвердили наличие статистически значимой корреляции ($\chi 2 = 3.88$, $p = 0.04$) между количеством бластов в костном мозге на 15-й день после начала лечения и дальнейшим течением заболевания. Также нами была выявлена статистически значимая, хотя на грани достоверности ($p = 0.05$), корреляция между числом хромосом и количеством бластов. у пациентов на 15-й день лечения.

На изученном материале мы констатировали неблагоприятный исход у больных с около - тетраплоидным клоном и наличием дополнительных хромосомных аберраций. Можно сделать вывод, что высокая гипердиплоидия – это один, а не единственный фактор, предопределяющий течение заболевания.

Наличие в некоторых случаях неблагоприятного исхода требует дальнейших исследований для выяснения причин неоднородного прогноза у детей с острым лейкозом, имеющих высокую гипердиплоидию.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HIGH HYPERDIPLOIDY IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

Alla Zedginidze[1, 3], Asmat Shengelaia[2], George Ormotsadze[1], Maia Rukhadze[3], Tamara Chavchavadze[2]

[1] Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi; [2] M. Iashvili Children Hospital, Onco-hematology Department, Tbilisi; [3] Medical Research Centre "Genesis", Tbilisi

SUMMARY

Total of 88 children with acute leukemia underwent cytogenetic examination. In 18 patients (20%), mainly with the B-lymphoblastic form, a high hyperdiploid clone with chromosome number > 50 was detected. Although it is known that more than 50 chromosomes in children with leukemia always indicate a benign outcome, we have observed partially heterogeneous outcomes. We confirmed the existence of a statistically significant correlation ($\chi 2 = 3.88$, $p = 0.04$) between the number of blasts in the bone marrow on the 15th day after the treatment and further course of the disease.

We also established a statistically significant, although on the verge of reliability ($p = 0.05$) correlation between chromosome number and the number of blasts in patients on the 15th day. On the basis of the material studied, we stated an unfavorable outcome in patients with a near-tetraploid clone and the presence of additional chromosomal aberrations. It can be concluded that high hyperdiploidy is one, but not the only factor that determines the course of the disease. The presence in some cases of an unfavorable result requires further research to clarify the reasons for the heterogeneous outcome in children with acute leukemia and high hyperdiploidy.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

INVOLVEMENT OF UBIQUITIN-26S PROTEASOME SYSTEM IN THE REGULATION OF OBESITY

Irine Ioramashvili[2], Rusudan Sujashvili[1]

[1] Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine; [2] Ilia State University, Tbilisi, Georgia

The study of the intracellular and extracellular processes is the key to understanding the principles of proper functioning of any organism. Proteins are the main structural and functional components of the cell. The regulation and initiation of cellular processes depend on the sequence of protein signaling. Through the centuries up to nowadays the humankind has been trying to find remedies to cure diseases. But only now the scientists managed to accumulate knowledge enough to get insights of the inner constant problems in the cellular mechanism disorders for not try to cure only the symptoms but to prevent the ailment occurrence.

Ubiquitin and the ubiquitin-26S proteasome system (UPS) play a major role in the regulation of cellular mechanisms. It regulates almost all cellular processes, including antigen processing, apoptosis, organ biogenesis, cell cycle, DNA transcription and reparation, cell differentiation and maturation, immune response and inflammation. Ubiquitin is a highly conservative protein found in all eukaryotic cells. Ubiquitin has been found in intracellular and extracellular space of the cell. Disorders of UPS can be the cause of oncological, neuro-degenerative, inflammatory, autoimmune, viral and many other diseases.

In recent years obesity has become one of the main problems of mankind. It is a metabolic disease and can cause a number of diseases, such as cardiovascular diseases and diabetes, which require separate treatment, and can bother a patient throughout the life.

The aim of this review is to discuss possible relationship between the UPS and G protein coupled receptors (GPCR) signal sequences, which are involved in energy homeostasis and obesity. Since the UPS is one of the most powerful regulatory mechanisms in the cell, it seems very logical to study its possible impact on the metabolic system in the organism. That will help us to understand nuances of stable cellular function and get closer to evaluation of the therapeutic potential of ubiquitin.

Key words: UPS (ubiquitin-26S proteasome system), obesity, GPCR

The study of the causes of obesity leads us to the fact that obese people mostly have an improper diet, lack of physical exercise and genetic predisposition. A number of hormones like insulin, leptin, neuropeptide Y, cortisol, ghrelin, norepinephrine, serotonin,

interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF), and other peptides also play a role in obesity [23]. The balance between energy intake and its further consumption is controlled by interconnected neurons, which produce receptors, peptides and obesity-promoting anabolic and obesity-preventing catabolic neurotransmitters. GPCRs are one of the receptors involved in energy homeostasis [26]. There is an opinion that they can be used as regulators of nutrition and the treatment of obesity [3]. Ubiquitin is capable of ubiquitilation of GPCRs. Proteolytic functions of UPS include control of the most vital cellular processes. Ubiquitination is used not only for protein degradation, but also for sorting them via their post-translational modification [11, 31]. Based on this information, it seems logical to investigate possible role of the UPS in development of obesity and to find novel approaches to control the problem of obesity.

UBIQUITIN-26S PROTEASOME SYSTEM

UPS is responsible for degradation of 80-90% of all intracellular proteins [22]. This process is carried out by means of three enzymatic components – enzyme E1, activates ubiquitin in an ATP-dependent reaction, which allows the E2 enzyme to attach ubiquitin, activated ubiquitin is then transferred to E3 ligase, which binds ubiquitin to the protein-substrates and directs them for further degradation by 26S proteasome. Ubiquitin has seven lysine residues, and each of them is capable of polyubiquitin chain formation [33]. The 26S proteasome is a complex consisting of the proteolytic active sites of 20S proteasome, and 19S regulatory complexes bound to 20S proteasome that activate and determine its specificity for ubiquitylated substrates [8].

Ubiquitilation is reversible process, which is carried out by deubiquitilating enzymes (DUBs). The main function of DUBs is breaking of covalent bond between ubiquitin and substrate protein, thereby regulating its activity or amount. There are approximately 100 DUBs encoded by the human genome [24].

The main function of ubiquitin is protein degradation, but ubiquitin chains linked through various lysine residues (K6, K11, K27, K29, K33, K48 and K63) determine the nature of protein processing. It is known that formation of a polyubiquitin chain through the 48th lysine residue (K48) carries out degradation of the substrate protein [32]. K63 chains play the role of proteasome-independent signals for endocytosis or the reaction to DNA damage, as well as an immune response. And K11 and K29 promote proteasome degradation [13]. Ubiquitylation via lysine K6 is mediated by BRCA1-BARD1 ubiquitin ligase, and it is assumed that this involves DNA repair. Polyubiquitin K27 and K 33 are associated with the regulation of innate immunity. Binding through lysine K33 controls phosphorylation and binding proteins of the T-cell receptor, thereby regulating its functions [4]. Linear ubiquitin chains are involved in the termination of cell death caused by TNF [32]. GPCRs such as Frizzled receptor (FZ4R), melanocortin receptor (MC2R), and C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) are monoubiquitylated by several lysine residues, while other receptors such as protease-activated receptor 1 (PAR1), κ-opioid receptor and β2-adrenergic receptor undergo polyubiquitination by K63 lysine residue. Dopamine D4 is also ubiquitilated [11].

GPCR ASSOCIATION TO EXCESSIVE WEIGHT ACCUMULATION

The weight gain depends on normal energy consumption. White adipose tissue (WAT) is responsible for energy accumulation and brown adipose tissue (BAT) is involved in energy consumption. Thus, the misbalance between white and brown adipose tissues may cause the gain of weight [15]. Regulation of right energy-expenditure lays in the basis of obesity treatment and control of adipogenesis, and this goal can be achieved in different ways.

Among other methods to reduce obesity is non-shivering thermogenesis (NST). NST is a metabolic heat production without muscle activity and it involves BAT metabolic enhancement. Recently brown adipose tissue was considered as inactive in adults, but to date it is known that there is some amount of BAT which is responsible for thermogenesis, due to large quantity of mitochondria. Activation of uncoupling protein 1 (UCP1) of BAT, by electron transport causes heat as a product of the metabolism and increases energy consumption. This process can be a possibility to prevent obesity, to reduce amount of plasma glucose and fatty acids. WAT have energy storage function in the form of triglycerides. But WAT can also increase amount of beige adipocytes, which contain elevated level of mitochondria and are thermogenic [5]. Browning or beiging in WAT is suggested to be one of the methods which can be used to reduce obesity [34]. The mechanism of receptor signaling pathways which participate in browning of WAT depends on GPCRs, like adrenergic receptors, hormone receptors B1 subfamily, melanocortins, parathyroid hormone (PTH), prostaglandin receptors, etc. [5]. Stimulation of G_s- mediated signaling, supports beiging of WAT, and is carried out by activation of β-adrenergic and A2aAR adenosine receptors [25]. Differentiation of adipocytes provides the right metabolic homeostasis, and it is necessary for weight control. ATP and adenosine take part in cellular differentiation. Adenosine receptors (AR), which are the class of GPCRs can regulate adipogenesis. Adenosine transmit signals via four adenosine receptors, which are able to inhibit A1AR and A3AR, or activate A2aAR and A2bAR adenylyl cyclase. The A2bAR is functionally dominant adenosine receptor in mesenchymal stem cells (MSCs), while the A2aAR has been shown to be important for the proliferation and differentiation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells MSCs into adipocytes. Acting through purinergic P2Y1 and P2Y4 receptors, which are class of GPCRs, ATP increases adipogenesis of human bone marrow-derived MSCs by promoting lipid accumulation and the expression of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma (PPARγ) [12]. Melanocortin system is very important for metabolism and appetite control. Melanocortin-3 and melanocortin-4 receptors are involved in the regulation of energy balance [14].

Melanocortin-4 receptors (MC4R) play an important role in weight regulation and food intake [16]. Melanocortin system of central nervous system mediates leptin, an adipocyte-derived peptide hormone, effect on sympathetic nervous system activity and blood pressure. Leptin deficiency or mutations in leptin receptors cause dysfunction of its intra-cellular signaling and causes the obesity. These facts lead to a conclusion that the leptin-MC4R interaction induces control of appetite, metabolic and cardiovascular functions [9].

THE ROLE OF UPS IN GPCR WEIGHT CONTROL SIGNALING

It is well known that ubiquitilation can directly or indirectly regulate GPCR trafficking, changing posttranslational modification of the receptors, or components of G-proteins signaling pathway [19]. There are several ways for ubiquitin to regulate GPCRs. Some of GPCRs can be constitutively, basally or subsequently ubiquitilated, and directed for lysosomal or proteosomal degradation. Deubiquitination of GPCR by DUBs or ubiquitin-specific proteases (USPs) leads either to its recycling or internalization. Sometimes, to be taken to the cell surface, GPCRs need to be deubiquitinated [29]. For example, deubiquitination is required for surface expression of adenosine receptors [10]. UCP1 of BAT can be ubiquitilated and degraded by cytosolic proteasome, moreover, this degradation can be inhibited by proteasome inhibitor MG132 [7]. β-Adrenergic receptors βARs trafficking and degradation are regulated by ubiquitilation [34]. These receptors participate in adipocyte catabolism and NST. As it was mentioned above, GPCRs are playing an important role in energy consumption. All of them are connected with functioning of ubiquitin – proteasome system. Mahogunin ring finger – 1 (MGRN1) E3 ubiquitin ligase may regulate melanocortin 1 and 2 receptors [26]. Melanocortin-4 receptor is also affected by ubiquitination [15, 28]. Parathyroid hormone receptors (PTHR) undergo ubiquitilation and degradation, and this process can be reversed by DUBs [28]. Prostaglandin receptors can influence ubiquitin proteasome system, by affecting functions of other receptors [1]. PPARγ which is also involved in adipocyte differentiation is affected by E3 ubiquitin TRIM25 and E3 ubiquitin ligase Siah2 [18, 21]. Taking into account the UPS role in GPCR signaling pathways, which are responsible for energy expenditure, we can suppose that it can be used as an additional regulator of excessive weight accumulation.

CONCLUSION

It is scientifically proved that harmonious actions of UPS perform many functions in the regulation of cellular processes. Therefore, the possibility to use UPS for the treatment of various pathologies is very intensively studied [6]. Ubiquitin system has a unique impact on components of signal sequences, membrane proteins, and cell cycle regulators [31]. Ubiquitilation and deubiquitilation are supposed to be the regulators of GPCR signaling and trafficking [6]. As GPCR receptors are actively involved in regulation of metabolism and obesity control, it becomes evident that there are mechanisms by which UPS can affect adipogenesis and obesity through regulation of GPCRs. Further investigation of the role of UPS in regulation of energy consumption may open new opportunities for treatment of worldwide problem of obesity.

REFERENCES

1. *Alonso V., Magyar C.E., Wang B., Bisello A., Friedman P.A.* J. Bone Miner. Res., 2011, 26(12).
2. *Alonso V., Friedman P.A.* Mol. Endocrinol., 2013, 27(4), 558-572. doi:10.1210/me.2012-1404.
3. *Bjenning C., Al-Shamma H., Thomsen W., Leonard J., Behan D.* Curr. Opin. Investig. Drugs, 2004, Oct. 5 (10), 1051-62. PMID: 15535426.

4. *Castañeda C.A., Dixon E.K., Walker O., Chaturvedi A., Nakasone M.A., Curtis J. E., Reed M.R., Krueger S., Cropp T.A., Fushman D.* Structure, 2016, March 1; 24(3): 423-436. https://doi:10.1016/j.str.2016.01.007,
5. *Ceddia R., Collins Sh.* Clinical Science, 2020, 134, 473-512. 10.1042/CS20190579.
6. *Chen L., Madura K.* Cancer Research, 2005, 65(13), 5599-5606. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0201.
7. *Clarke K.J., Adams A.E., Manzke L.H., Pearson T.W., Borchers C.H., Porter R.K.* Biochim. Biophys. Acta, 2012, Oct, 1817(10), 1759-67. doi: 10.1016/j.bbabio.2012.03.035. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22531154.
8. *Da Fonseca P.C.A., Morris E.P.* Journal of Biological Chemistry, 2008, 283 (34), 23305-14. https://doi.org/10.1074/jbc.M802716200.
9. *da Silva A.A., do Carmo J.M., Hall J.E.* Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2013, 22(2), 135-140. doi:10.1097/MNH.0b013e32835d0c05.
10. *Dores M.R., Trejo J.* Mol. Pharmacol., 2012, 82(4), 563-570. doi:10.1124/mol.112.079418.
11. *Dores M.R., Trejo J.A.* Endo-lysosomal sorting of G -protein-coupled receptors by ubiquitin: Diverse pathways for G-protein-coupled receptor destruction and beyond, November 2018, DOI: 10.1111 / tra.12619;Pubmed ID: 30353650.
12. *Eisenstein A., Ravid K.* J. Cell Physiol., 2014, 229(4), 414-421. doi:10.1002/jcp.24473.
13. *Fumiaki O., Saeki Y., Ishido S., Kanno J., Tanaka K.* Molecular Cell, 2016, 64 (2), 251-66. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.014
14. *Girardet C., Butler A.A.* Biochim. Biophys. Acta, 2014, 1842(3), 482-494. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.004.
15. *Gómez-Hernández A., Beneit N., Díaz-Castroverde S., Escribano Ó.* Int. J. Endocrinol., 2016, 1216783. doi:10.1155/2016/1216783.
16. *Granell S., Mohammad S., Ramanagoudr-Bhojappa R., Baldini G.* Mol Endocrinol. 2010, 24(9), 1805-1821. doi:10.1210/me.2010-0071.
17. *Granell S., Serra-Juhé C., Martos-Moreno G.Á., Díaz F., Pérez-Jurado L.A., Baldini G. et al.* (2012) A Novel Melanocortin-4 Receptor Mutation MC4R-P272L Associated with Severe Obesity Has Increased Propensity To Be Ubiquitinated in the ER in the Face of Correct Folding. PLoS ONE 7(12): e50894. https://doi.org/10.1371/journal.pone.00508942923-2934. doi:10.1002/jbmr.494.
18. *Haddad A., Flint-Ashtamker G., Minzel W., Sood R., Rimon G., Barki-Harrington L.* J. Biol Chem., 2012, 287(21), 17214-17223. doi:10.1074/jbc.M111.304220).
19. *Kennedy J.E., Marchese A.* Prog. Mol. Biol. Transl. Sci., 2015, 132, 15-38. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.02.005.
20. *Kilroy G., Carter L., Newman S., Burk D., Manuel J., Möller A., Bowtell D., Mynatt R., Ghosh S., Floyd Z.* Obesity, 2015, 23, 10.1002/oby.21220.
21. *Lee J.M, Choi S.S., Lee Y.H. et al.* Exp. Mol. Med., 2018, 50(10), 1-11. Published 2018 Oct 15. doi:10.1038/s12276-018-0162-6.
22. *Martinez-Vicente M., Sovak G., Cuervo A.M.* Experimental Gerontology, 2005, 40 (8-9), 622-33. https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.07.005.
23. *Mazzeo F.* Sport Science 2016, 9, Issue 2, 42-48.
24. *Pranita H., Bhattacharya S., Dey A.K., Maiti T.K.* Life, 2015, 67 (7), 544-55. https://doi.org/10.1002/iub.1402.
25. *Pydi S.P., Jain S., Tung W., et al.* Nat. Commun., 2019, 10(1), 2936. Published 2019 Jul 3. doi:10.1038/s41467-019-11003-4
26. *Richard D.* Int. J. Obes. Suppl., 2014, 4 (Suppl. 1), S1-S2. doi: 10.1038 / ijosup.2014.1
27. *Sadani N.C., Guasti L, Clark A.J.L.* Endocrinology, 2011, 152, Issue 11, 4224-4231, https://doi.org/10.1210/en.2011-0147.

28. *Skieterska K., Rondou P., Van Craenenbroeck K.* Int. J. Mol. Sci., 2017, 18(5), 923. Published 2017 Apr 27. doi:10.3390/ijms18050923).
29. *Sujashvili R.* Georgia Medical News, 2014, No 7-8 (160-161), 2008.
30. *Sujashvili R.* Advantages of Extracellular Ubiquitin in Modulation of Immune Responses. Mediators of Inflammation, 2016. https://doi.org/10.1155/2016/4190390.
31. *Swatek K.N., Komander D.* Cell Research, 2016, 26, 399-422. https:doi:10.1038/cr.2016.39.
32. *Thyagarajan B., Foster M.T.* Horm. Mol. Biol. Clin. Investig., 2017, Jun 23, 31(2):/j/hmbci.2017.31.issue-2/hmbci-2017-0016/hmbci-2017-0016.xml.
33. *Xiao K., Shenoy S.K.* J. Biol. Chem., 2011, 286(14), 12785-12795. doi:10.1074/jbc.M110.203091.

უბიკვიტინ-26S პროტეასომას როლი სიმსუქნის განვითარების პროცესის რეგულაციაში

ირინე ითრამაშვილი[2], რუსუდან სუკაშვილი[1]

[1] ივ. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; [2] ილიას სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი

რეზიუმე

შიდა და გარე უჯრედული პროცესების შესწავლა ნებისმიერი ორგანიზმის სწორი ფუნქციობის პრინციპების გასაღებია. ცილები უჯრედის ძირითადი სტრუქტურული და ფუნქციური კომპონენტებია. უჯრედული პროცესების დაწყება და რეგულირება დამოკიდებულია ცილათა ურთიერთქმედების მიმდევრობაზე. საუკუნეების განმავლობაში, დღევანდელ დრომდე, კაცობრიობა ცდილობდა დაავადებების სამკურნალო საშუალებების პოვნას, მაგრამ მხოლოდ ახლა არის დაგროვილი საჭირო ცოდნა უჯრედული მექანიზმების დარღვევების გასარკვევად არა მხოლოდ მკურნალობის მიზნით, არამედ დაავადებების წარმოშობის მიზეზების თავიდან ასაცილებლად.

26S პროტეასომალური სისტემა (UPS) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედული მექანიზმების რეგულირებაში. ის არეგულირებს თითქმის ყველა უჯრედულ პროცესს, მათ შორის ანტიგენის პროცესინგს, აპოპტოზს, ორგანოთა ბიოგენეზს, უჯრედულ ციკლს, დნმ-ს ტრანსკრიფციას და რეპარაციას, უჯრედების დიფერენცირებას და მომწიფებას, იმუნურ რეაქციას და ანთებას. უბიკვიტინი არის ძალზე კონსერვატული ცილა, რომელიც გვხვდება ყველა ეუკარიოტულ უჯრედში. UPS-ის დარღვევებმა შეიძლება გამოიწვიოს კიბო, ნეიროდეგენერაციული, ანთებითი, აუტოიმუნური, ვირუსული და მრავალი სხვა დაავადება.

ბოლო წლებში სიმსუქნე კაცობრიობის ერთ-ერთ მთავარ პრობლემად იქცა. ეს მეტაბოლური დაავადებაა და შეიძლება გამოიწვიოს მრავალი ასოცირებული დაავადება, როგორიცაა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და დიაბეტი, რაც მოითხოვს ცალკეულ მკურნალობას და პაციენტს შეიძლება მთელი ცხოვრების განმავლობაში აწუხებდეს. ამ მიმოხილვითი სტატიის მიზანია განიხილოს კავშირი UPS და G-ცილის დაწყვილებული რეცეპტორების (GPCR) სასიგნალო

გზებს შორის, რომლებიც მონაწილეობენ ენერგეტიკულ ჰომეოსტაზსა და სიმსუქნის განვითარებაში. რადგან UPS არის უჯრედის მკაცრი მარეგულირებელი მექანიზმი, ლოგიკურია, რომ შევისწავლოთ მისი შესაძლო გავლენა სხეულის მეტაბოლიზმზე. ეს დაგვეხმარება გავიგოთ უჯრედების სტაბილური ფუნქციობის მექანიზმები და მივუახლოვდეთ უბიკვიტინის თერაპიული პოტენციალის შეფასებას.

УЧАСТИЕ УБИКВИТИН-26S ПРОТЕОСОМНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОЖИРЕНИЯ

Ирине Иорамашвили[2], Русудан Суджашвили[1]

[1] Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; [2] Университет Ильи, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Изучение внутриклеточных и внеклеточных процессов является ключом к пониманию принципов правильного функционирования любого организма. Белки являются главными структурными и функциональными компонентами клетки. Инициация и регуляция клеточных процессов зависит от сигнальных белковых последовательностей. На протяжении веков, до нынешнего времени человечество пытается найти средства для лечения болезней, но только сейчас были накоплены необходимые знания для того, чтобы вникнуть во внутренние расстройства клеточных механизмов для того, чтобы не только лечить, но и предотвращать появление заболеваний.

Убиквитин и убиквитин-26S протеосомная система (УПС) играет важную роль в регуляции клеточных механизмов. Она регулирует почти все клеточные процессы, включая процессинг антигенов, апоптоз, биогенез органов, клеточный цикл, транскрипцию и репарацию ДНК, дифференциацию и созревание клеток, иммунный ответ и воспаление. Убиквитин является высококонсервативным белком, найденным во всех эукариотических клетках. Структура и функции убиквитина схожи для всех видов; он был обнаружен как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве клетки. Расстройства в УПС могут стать причиной онкологических, нервно-дегенеративных, воспалительных, автоиммунных, вирусных и многих других заболеваний.

В последние годы ожирение стало одной из главных проблем человечества. Эта метаболическая болезнь и может вызвать ряд сопутствующих недугов, таких как кардиоваскулярные болезни и диабет, которые требуют отдельного лечения и могут беспокоить пациента на протяжении всей жизни. Целью данной обзорной статьи является обсуждение взаимоотношения между убиквитин-26S протеосомной системой и сигнальными последовательностями рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), которые вовлечены в гомеостаз энергии и развития ожирения. Так как УПС является сильнейшим регуляторным механизмом клетки, то кажется логичным изучить ее возможное воздействие на метаболизм организма. Это поможет нам понять нюансы стабильного функционирования клетки и приблизиться к оценке терапевтического потенциала убиквитина.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ.46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

შაკიკი, მოკლელატენტური სმენითი გამოწვეული პოტენციალების კლინიკური შესწავლა

გიორგი კვერნაძე[1], გიორგი ანდრონიკაშვილი[1], თეა გურაშვილი[1, 2], ქეთევან გოგეშვილი[1], სენერა ჭიპაშვილი[1], ნინო ახობაძე[1], მიხეილ ოკუჯავა[1]

[1] ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; [2] კავკასიის უნივერსიტეტი, თბილისი

შაკიკი მიეკუთვნება ვაზომოტორულ-ცერებრულ პაროქსიზმებს, რომელიც ხასიათდება პერიოდული შეტევებით თავის ნახევრის მიდამოში (ჰემიკრანია) და წარმოადგენს გენეტიკურად განსაზღვრულ ვაზომოტორული რეგულაციის დისფუნქციის გამოვლინებას. შაკიკის შეტევების ჩამოყალიბებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმ ბიოქიმიურ და ნეიროჰუმორულ ცვლილებებს, რომელიც წინ უსწრებს პაროქსიზმის განვითარებას. შაკიკის შეტევა დაკავშირებულია გლუტამატის დონის მომატებასთან, რაც ანგიოსპაზმს იწვევს. მომდევნო სტადიაზე სეროტონინის დონე მკვეთრად ქვეითდება. ამ დროს გარეთა საძილე არტერიის რეფლექსოგენურ ზონაში ვაზოდილატაცია იცვლება ვაზოკონსტრიქციით, რაც იწვევს პულსირებადი ხასიათის თავის ტკივილს. ჩვენ ვიკვლევდით მარტივი ფორმის შაკიკით დაავადებული პაციენტების ტვინის ღეროს სმენით გამოწვეულ პოტენციალებს (ტღსბპ). გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ დაავადებულთა უმრავლესობას აღენიშნებოდა ტღსბპ-ის ძალზე მნიშვნელოვანი დარღვევები. კერძოდ, მომატებული იყო როგორც რეგისტრირებული ტალღების პიკთაშორისი ინტერვალები, ასევე ცალკეული პიკების აბსოლუტური ლატენტური პერიოდები. ცნობილია, რომ აბსოლუტურ ლატენტურ პერიოდთან შედარებით სადიაგნოზოდ ძირითადად გამოიყენება პიკთაშორისი ინტერვალები, ვინაიდან ისინი ნაკლები ვარიაბელობით გამოირჩევა. ტღსბპ-ის გამოკვლევებით აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთი ტალღა (პიკი) ძლიერ დაკნინებულია ან საერთოდ არ არის გამოხატული, რაც ტვინის ღეროს სტრუქტურის ძლიერ დისფუნქციაზე მიუთითებს. მოცემული ნაშრომის ერთი ნაწილი ეძღვნება შაკიკის ჩამოყალიბების ნერვულ-ჰუმორულ მექანიზმებს, მისი გამოვლინების ფორმებს, მაპროვოცირებელ ფაქტორებს და მკურნალობას, ხოლო მეორე ნაწილი – ტღსბპ-ის რეგისტრაციას შაკიკის რემისიის პერიოდში. გამოწვეული პოტენციალების შესწავლა ელექტროენცეფალოგრაფიასთან, თავის ტვინის სისხლძარღვების რეოგრაფიასა და მაგნიტურ-რეზონანსულ კვლევასთან ერთად სასარგებლო ინფორმაციას იძლევა პაციენტის შეფასებისა და მართვისთვის.

საკვანძო სიტყვები: შაკიკი, ჰემიკრანია, სეროტონინი, ტვინის ღერო, გამოწვეული პოტენციალები, ღეროს დისფუნქცია

შაკიკი ქრონიკული დაავადებაა, რომლის კლინიკურ სურათში წამყვანია უმეტესად თავის ერთ-ერთ ნახევარში სისხლძარღვოვანი მექანიზმით განვითარებული შეტევითი ხასიათის ტკივილი. შაკიკის ბერძნული შესატყვისია „ჰემიკრანია“, რაც სიტყვასიტყვით თავის ქალას ნახევარს ნიშნავს. ამ დაავადებას პირველად სახელი დაარქვა ძველმა რომაელმა ექიმმა გალენმა. შემდგომში სახელწოდება „ჰემიკრანია“ ტრანსფორმირდა ფრანგული ტრანსკრიფციით „მიგრენე” და გარდაიქმნა „მიგრენად“. ამჟამად, ამ ტერმინს აქვს საერთაშორისო გამოყენება როგორც მედიცინაში, ასევე ყოველდღიურ ცხოვრებაში [3].

შაკიკის პათოგენეზი. შაკიკის გენეზში მონაწილეობს სისხლძარღვოვანი, ნერვული და ენდოკრინულ-ჰუმორული მექანიზმები. სისხლძარღვოვანი ცვლილებები კლასიკური (ოფთალმოლოგიური) და ასოციაციური შაკიკის დროს მიმდინარეობს თავის ტვინის სისხლძარღვების ვაზოკონსტრიქციით და აქედან გამომდინარე, სისხლის ნაკადის 20%-60%-ით შემცირებით. დაავადების პროდრომულ ეტაპზე ნეიროტრანსმიტერ გლუტამატის მაღალი კონცენტრაცია ანგიოსპაზმს იწვევს. პროდრომულ პერიოდში კომპიუტერული ტომოგრაფიით ნანახია თავის ტვინის გარდამავალი ისქემია და შეშუპება, ხოლო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ყალიბდება ტვინოვანი ნივთიერების ატროფია და მცირე ინფარქტები ტვინის სუბარაქნოიდული სივრცეების გაგანიერებასთან ერთად [4]. შაკიკის ტკივილის ფაზა დაკავშირებულია გარეთა საძილე არტერიის ინტრაკრანიალური ტოტების დილატაციასთან და ასევე პულსაციის ამპლიტუდის მომატებასთან. აღსანიშნავია, რომ მკვლევართა უმეტესობა ტკივილის ინტენსივობასა და საფეთქლის არტერიის პულსაციის ამპლიტუდას შორის პირდაპირ კორელაციაზე მიუთითებს. ენდოკრინულ-ჰუმორული მექანიზმი შაკიკის შეტევის დროს დაკავშირებულია სისხლის პლაზმის მონოამინების შემცველობის ცვლილებებთან, მაგრამ მხოლოდ სეროტონინის დონის ცვლილება კორელირებს შეტევის დინამიკასთან [10]. ტკივილის შეტევის წინ პლაზმის თავისუფალი სეროტონინის შემცველობა იზრდება, რაც იწვევს სისხლძარღვების ვაზოკონსტრიქციას. თრომბოციტების დაშლის შედეგად გამოყოფილი პროსტაგლანდინების სინთეზის შუალედური პროდუქტები – თრომბოქსინ A_2 და B_2 ასევე არღვევს სისხლძარღვების რეგულაციას. თავისუფალი სეროტონინი უცვლელი ან მეტაბოლიტების სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. შედეგად, მისი შემცველობა ქვეითდება პლაზმასა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს): თალამუსში, ჰიპოთალამუსსა და ლიმბურ სისტემაში. აღნიშნულ ცვლილებებს მოსდევს თავის ტკივილი. თავის ტკივილის შეტევის დროს ნეირონების ტერმინალებში ქვეითდება კატექოლამინების შემცველობა, რასაც მივყავართ სისხლძარღვების ადრენერგული და დოფამინერგული რეცეპტორების დენერვაციულ ჰიპერმგრძნობელობასთან. ტკივილის შეტევისას ცენტრალური დოფამინერგული ნეირონების რეცეპტორების მგრძნობელობის მომატებას მკვლევარები უკავშირებენ გულისრევის შეგრძნების ფორმირებას. შაკიკის კლინიკური სურათის გაშლის პერიოდში საფეთქლის არტერიის გარემომცველ რბილ

ქსოვილებში ნანახია ბრადიკინინის გაზრდილი შემცველობა, რაც ჯანმრთელ ადამიანებშიც იწვევს დამახასიათებელ პულსირებად ტკივილს. ამ ტიპის ტკივილის მოხსნა შესაძლებელია ანტიკინინური პრეპარატებით [6]. შაკიკის განვითარების ნერვული მექანიზმის თანახმად, პაციენტებს დაბადებიდან აღენიშნებათ თავის ტვინის მონოამინების და ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის მეტაბოლიზმის დისრეგულაცია [11]. ამის ნიადაგზე ვითარდება ცენტრალური დისნოცეფცია და იცვლება ბიოლოგიური რიტმი. სხვადასხვა ეგზოგენური და ენდოგენური გავლენები ამძიმებს რა ამ არასრულფასოვნებას, იწვევს შაკიკის შეტევებს. ნორადრენალინის და, განსაკუთრებით სეროტონინის, სინთეზის დაქვეითება ამცირებს არა მარტო ტკივილის ზღურბლს, არამედ თავის ტვინის ანტინოციცეპტორული სისტემის აქტიურობას. მაგალითად, რეზერპინი, რომელიც ანადგურებს კატექოლამინერგული და სეროტონინერგული ნეირონების ტერმინალებში ამ მედიატორების მარაგს, იწვევს შაკიკის შეტევას. შესაძლოა, ანტინოციცეპტორული სისტემის ნორმალურ ფუნქციობაში გადამწყვეტი როლი ენიჭებოდეს სეროტონინის ცვლას. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით, შაკიკის საფუძველს წარმოადგენს ნოციცეფციის თანდაყოლილი დისფუნქცია, ხოლო უშუალოდ თავის ტკივილის მიზეზია ტკივილის ცენტრალური კონტროლის პაროქსიზმული დარღვევა. აქედან გამომდინარე, დაავადების ყველა გამოვლინება წარმოადგენს ცენტრალური მონოამინერგული სისტემის დისრეგულაციის შედეგს, ხოლო პათოლოგიური ვაზოდილატაცია ვითარდება ცენტრალური ადრენერგული ზემოქმედების უნარის დაკარგვით, რაც მიმდინარეობს სისხლძარღვთა რეცეპტორების დენერვაციული ჰიპერმგრძნობელობით. ამრიგად, თანამედროვე წარმოდგენებით, შაკიკის პათოგენეზში მონაწილეობს ნერვული, ჰუმორული და სისხლძარღვოვანი ფაქტორების ერთობლიობა.

კლინიკურ პრაქტიკაში შაკიკის რამდენიმე ფორმას გამოყოფენ. ერთ-ერთი გავრცელებული ფორმაა მარტივი შაკიკი. მარტივი შაკიკით დაავადებულ პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება პროდრომული სიმპტომები: გუნება-განწყობის შეცვლა (ეიფორია ან დეპრესია), გაღიზიანებადობა, შფოთვა, მთქნარება, ცრემლდენა, მადის შეცვლა, წყურვილი და სხვ. თავის ტკივილი იწყება ნებისმიერ დროს, მაგრამ უფრო ხშირად ღამის ძილისას, გაღვიძების შემდეგ ან დილით. შეტევის დასაწყისში ტკივილი, ჩვეულებრივ, ლოკალიზდება შუბლ-საფეთქელ-თვალის მიდამოში, უფრო ხშირად – ცალმხრივად. რიგ შემთხვევებში აღინიშნება ორმხრივი, პულსირებადი თავის ტკივილი, რომლის ინტენსივობაც 2-5 საათის განმავლობაში იზრდება. ტკივილს აძლიერებს მკვეთრი განათება, ხმაური, მძაფრი სუნი, მოძრაობა, თავის დახრა. მარტივი შაკიკის სიხშირე სხვადასხვანაირია. მაპროვოცირებელი ფაქტორების გარეშე მისი პერიოდულობა ინდივიდუალურია, შეტევები მეორდება გარკვეული დროის ინტერვალით. შეტევის შემდეგ დგება რეფრაქტერული პერიოდი (შეტევის ჩამთავრების შემდეგ გარკვეული დროის განმავლობაში ტკივილი არ გამოიხატება). აღსანიშნავია, რომ მარტივი შაკიკით დაავადებული პაციენტების მდგომარეობა

უმჯობესდება ორსულობის დროს. ცალკეულ შემთხვევებში ორსულობის მთელი პერიოდი შეტევების გარეშე მიმდინარეობს.

ასოცირებული შაკიკისთვის დამახასიათებელია აურა გარდამავალი ნევროლოგიური სიმპტომებით, რაც შეინიშნება ტკივილის ფაზაში და ასევე შეტევის ჩამთავრების შემდეგაც. ასოცირებული შაკიკის ჯგუფში შედის ბაზილარული შაკიკი. მას ახასიათებს ჰემიპლეგია ან ტეტრაპლეგია, თავბრუსხვევა, ღებინება, დიპლოპია, პტოზი, ტინიტუსი. ზოგჯერ ავადმყოფი გონებასაც კარგავს. ელექტროენცეფალოგრამაზე (ეეგ) სინათლით გაღიზიანებისას რეგისტრირდება კრუნჩხვითი აქტიურობის ნიშნები, თუმცა შაკიკის შეტევისას კლინიკურად კრუნჩხვა არ ვლინდება.

შაკიკის სტატუსს უწოდებენ ისეთ მდგომარეობას, როდესაც ერთმანეთის მიყოლებით აღმოცენდება შაკიკის მძიმე შეტევები. ასეთი შეტევები იწყება პაროქსიზმულად ან თანდათან, თუმცა სიმპტომები განუხრელად ძლიერდება. დასაწყისში თავის ტკივილი ლოკალური და პულსირებადია, შემდეგ იღებს დიფუზურ ხასიათს, ღებინება მრავალჯერადია. გამოკვლევებით ნანახია ლიქვორის წნევის მატება, ექოენცეფალოგრაფიულად ვლინდება თავის ტვინის შეშუპებისა და ჰიდროცეფალიის ნიშნები.

შაკიკის პაროქსიზმული ბუნება ეპილეფსიასთან მსგავსებაზე მიუთითებს. ზოგიერთი ავტორის მიერ გამოთქმულია მოსაზრება, გამოიყოს ეპილეფსიური შაკიკი, შაკიკის მაგვარი ეპილეფსია ან შაკიკი-ეპილეფსია [5]. არსებობს კვლევები, რომლებიც მიუთითებს შაკიკისა და ეპილეფსიის ბუნების გენეტიკურ ნათესაობასა და სიახლოვეზე [2]. აღსანიშნავია, რომ ეპილეფსიით დაავადებულებში (და პირიქით) შაკიკის გამოვლინების სიხშირე ბევრად მეტია, ვიდრე საერთო პოპულაციაში.

შაკიკის შეტევების სიხშირესა და ინტესივობაზე უშუალოდ მოქმედებს მაპროვოცირებელი ფაქტორები, მათ შორის ემოციური სტრესი და ფიზიკური გადაღლა. პაციენტების ანამნეზის დეტალური შესწავლის შედეგად აღმოჩნდა, რომ შაკიკის შეტევა ვითარდება არა სტრესორის ზემოქმედების პერიოდში, არამედ შემდგომი რელაქსაციის დროს, რაც შემდეგნაირად აიხსნება: სტრესის დროს ნოციცეფციის განმაპირობებელი მედიატორების – ნორადრენალინის, სეროტონინის და ენდოგენური ოპიოიდური ნივთიერებების დონე მატულობს, ხოლო სტრესორის მოხსნის შემდეგ რელაქსაციის ფაზაში მათი კონცენტრაცია მცირდება. მსგავსი ბიოქიმიური ცვლილებები უდევს საფუძვლად ძილის დარღვევით პროვოცირებულ შაკიკის შეტევებს. ცნობილია, რომ თავის ტვინის მონოამინები და ენდოგენური ოპიოიდური სისტემები მონაწილეობს სისხლძარღვთა, ნოციცეფციის, ძილის და კვების რეგულაციაში. აღსანიშნავია, რომ ძილის ჩვეული რიტმის დარღვევა შაკიკის შეტევების გახშირებას უწყობს ხელს. იმ პაციენტებმა, რომლებმაც შეძლეს შაკიკის შეტევის დროს ჩაძინება, თავიდან აიცილეს თავის ტკივილი. საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ძილის

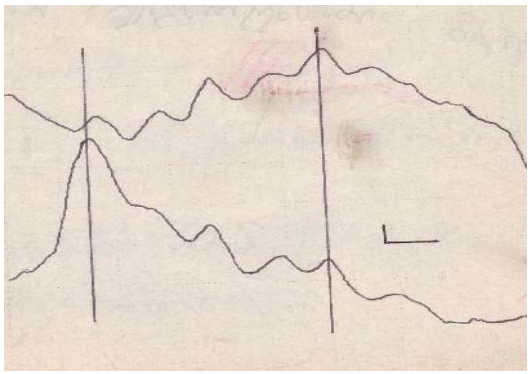
რეგულაციაში დიდ როლს ასრულებს თავის ტვინის ღეროს შემაკავებელი სეროტონინერგული სისტემები. მათი უკმარისობა იწვევს უძილობას, ხოლო სტიმულაცია – ჰიპერსომნიას. სწრაფი ძილის დროს იზრდება ტვინის სისხლის ნაკადი და მცირდება სეროტონინის შემცველობა თრომბოციტებში. შაკიკის ღამის შეტევები ემთხვევა სწრაფი ძილის ფაზას და, შესაძლოა, ეს განპირობებულია ცნს-ში სეროტონინის დონის ცირკადული ცვალებადობით.

შაკიკის მართვა თანამედროვე მედიცინის აქტუალური გამოწვევაა. ტკივილის შეტევის კუპირებისთვის ფართოდ გამოიყენება ტრიფტანების ჯგუფის მედიკამენტები და გაცილებით ნაკლებად – წარსულიდან კარგად ცნობილი ერგოტამინის ჯგუფის პრეპარატები. დღეისთვის შაკიკის მკურნალობის ახალ შესაძლებლობად განიხილება ბიოტექნოლოგიური პრეპარატები, რომლებიც მიმართულია პერიფერიულ დონეზე მენინგეალური სისხლძარღვების გაფართოებისა და პარასიმპატიკური ნერვული სისტემის რეფლექსური სტიმულაციის წინააღმდეგ [9]. მედიკამენტოზურ თერაპიასთან ერთად სულ უფრო და უფრო აქტუალური ხდება ჯანსაღი ცხოვრების წესის დაცვა და შაკიკის მაპროვოცირებელი ფაქტორების მინიმიზაცია.

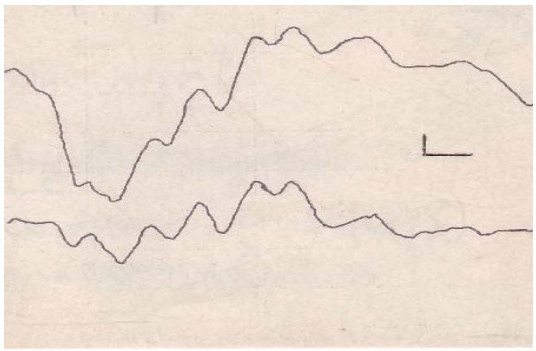
ტვინის ღეროს მოკლელატენტური სმენითი გამოწვეული პოტენციალების (ტღმსბპ) შესწავლა სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადებების დიაგნოსტიკის თანამედროვე არაინვაზიური მეთოდია. ამ ნეიროფიზიოლოგიური გამოკვლევის მეშვეობით ხდება მოცემულ მომენტში ტვინის ღეროს ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება. ამის შესაძლებლობას სმენის ანალიზატორის სტრუქტურების თითქმის მთელს თავის ტვინის აღმავალ დონეზე განლაგება იძლევა [12, 13]. აღსანიშნავია, რომ ტღმსბპ შაკიკის განვითარების ცალკეულ შემთხვევაში ამ დაავადების ელექტრული აქტიურობის ტიპურ სურათს არ იძლევა (ანუ მხოლოდ შაკიკისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებს ვერ მივიღებთ). საქმე ისაა, რომ ტვინის ღეროს ანატომიურ-ფიზიოლოგიური თავისებურების გამო, შესაძლოა შაკიკის დროს დაზიანდეს სმენითი იმპულსის გამტარი ესა თუ ის ნერვული გზა, დაახლოებით ისე, როგორც ზიანდება ქალა-ტვინის ტრავმის, უშუალოდ სმენის სისტემის პათოლოგიის, ნეიროინფექციების, სამშობიარო ტრავმის შედეგად [1]. ამიტომ შაკიკის ხშირი რეციდივის შემთხვევაში ტღმსბპ-ს ცვლილებები აუცილებლად გამოიხატება, თუმცა ჩატარებული მკურნალობის შედეგად ტკივილთან ერთად ისინი აღმოიფხვრება.

შაკიკით დაავადებული პაციენტების ტღმსბპ-ს ჩანაწერების დემონსტრირებამდე, საჭიროდ მიგვაჩნია ტღმსბპ-ს ფიზიოლოგიური სურათის მოკლე მიმოხილვა: I პიკი წარმოადგენს ლოკოკინას, სმენის ნერვის გამოწვეულ პოტენციალს (ბპ); II პიკი შეესაბამება კოხლეარული ბირთვის ბპ-ს; III პიკი არის ზემო ოლივარული კომპლექსის ბპ; IV- ლატერალური მარყუჟის ბპ; V – ოთხგორაკის უკანა ბორცვების ბპ; VI – შიგნითა დამუხლული სხეულის ბპ; VII – თალამო-კორტიკული პროექციის ბპ [7, 8, 12, 13]. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ორი უკანასკნელი პოტენციალი ხშირად არ გამოიხატება.

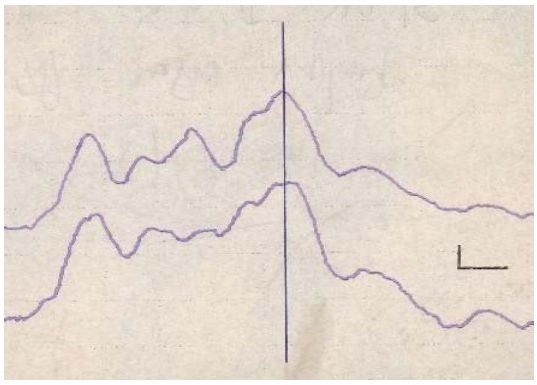
ჩვენ მიერ წარმოდგენილია ტღმსბპ-ს ობიექტური ჩანაწერები, რომელიც მიღებულია შაკიკით დაავადებული პაციენტების გამოკვლევის დროს.



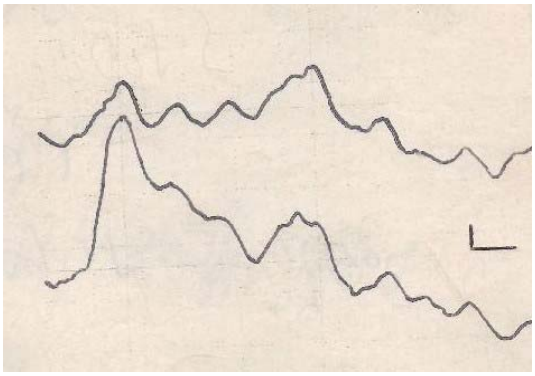
სურ. 1. პაციენტი, მდ. სქ., 67 წლის. დიაგნოზი – ასოცირებული შაკიკი აურით. ჩანაწერზე გამოსახულია მკვეთრი ასიმეტრია მარჯვენა და მარცხენა ბპ-ს შორის. I-V პიკთაშორისი ინტერვალია 4.2 მსეკ, რაც ნორმის ზედა ზღვარია. I, II, III და V ტალღები მნიშვნელოვნად დაკნინებულია, რაც შესაბამისი სტრუქტურების დისფუნქციაზე მიუთითებს (ყველა სურათზე სტიმულაცია არის ბინაურული – 85 დბ, კალიბრება – 0.5 მკვ, 1 მსეკ, ზედა მრუდი შეესაბამება მარცხენა მხარეს, ქვედა მრუდი – მარჯვენას)



სურ. 2. პაციენტი, მდ. სქ., 23 წლის. დიაგნოზი – მარტივი შაკიკი. I ტალღა მარცხნივ გამოიხატა დამახინჯებული ფორმით, შეცვლილია მისი პოლარობა. აღინიშნება ასიმეტრია მარჯვენა და მარცხენა ბპ-ს შორის. შეინიშნება ღეროს ძლიერი დისფუნქცია



სურ. 3. პაციენტი, მდ. სქ., 30 წლის. დიაგნოზი – მარტივი შაკიკი. II, III და ნაწილობრივ V ბპ-ები მარჯვნივ დაკნინებულია. აღინიშნება ასიმეტრია მარჯვენა და მარცხენა ბპ-ს შორის. აკუსტიკური იმპულსის გატარების სისწრაფე ნორმაშია



სურ. 4. პაციენტი, მდ. სქ., 53 წლის. დიაგნოზი – მარტივი შაკიკი. მარჯვენა ბპ-ები ძლიერ დაკნინებულია გარდა I პიკისა. აღინიშნება მკვეთრი ასიმეტრია მარჯვენა და მარცხენა ბპ-ს შორის. გამოხატულია ღეროს ძლიერი დისფუნქცია მარჯვნივ

ამრიგად, მიგვაჩნია, რომ თავის ტვინის ღეროს სმენითი გამოწვეული პოტენციალების შესწავლა ეეგ-სთან, თავის ტვინის სისხლძარღვების რეოგრაფიასა და მაგნიტურ-რეზონანსულ კვლევასთან ერთად სასარგებლო ინფორმაციას იძლევა პაციენტის შეფასებისა და მართვისთვის.

ლიტერატურა

1. *კვერნაძე გ., ანდრონიკაშვილი გ., ჭიპაშვილი ს., გურაშვილი თ., გოგეშვილი ქ., ახობაძე ნ.* საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედიცინის სერია, 2014, 40, 5-6, 221-235.
2. *Бадалян Л.О., Горлина И.С.* Клин. мед., 1969, 1, 48-54.
3. *Гречко В.Е.* Головная боль. Москва, “Медицина”, 1983.
4. *Дорофеева М.Ю.* Журн. неврол. и психиатр., 1983, 4, 604-606.
5. *Карлов В.А.* Журн. неврол. и психиатр., 1963, 11, 643-1650.
6. *Шток В.Н., Пигарев В.А.* Клин. мед., 1979, 12, 17-22.
7. *Davis H.* Ann. Otol. (St Louis), 1976, 85, 3-14.
8. *Jarett D.L., Williams J.S.* Brain, 1971, 94, 681-696.
9. *Pomes L.M., Guglielmetti M., Bertamino E., Simmaco M., Borro M., Martelletti P.* J. Headache Pain, 2019, 20(1), 56.
10. *Raskin N.H., Appenzeller O.* Major Probl. Intern. Med., 1980, 19, 1-244.
11. *Sicutery F.* Persistent non-organic central pain: headache and central panalgesia. Persistent pain: modern methods of treatment. Ed. S. Lipton, Y. Miles., London: Academic Press, 1981, 3, 119-141.
12. *Starr A., Hamilton A.E.* Electoenceph. Clin. Neurophisiol., 1976, 41, 595-608.
13. *Tharnton A.R., Hawkee C.H.* J. Neurol. Neur. Phsychiat., 1976, 39, 586.

262

МИГРЕНЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Георгий Квернадзе[1], Георгий Андроникашвили[1], Теа Гурашвили[1, 2], Кетеван Гогешвили[1], Сенера Чипашвили[1], Нино Ахобадзе[1], Михаил Окуджава[1]

[1] Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили,Тбилиси; [2] Кавказский университет, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Мигрень относится к вазомоторно-церебральным пароксизмам, которые характеризуются периодическими приступами в одной половине головы (гемикрания), и представляют собой генетически обусловленные проявления дисфункции вазомоторной регуляции. В организации приступов мигрени большое значение имеют те биохимические и нейрогуморальные изменения, которые предшествуют развитию пароксизма. Приступ мигрени связан с повышением уровня глутамата, что вызывает ангиоспазм. В следующей стадии резко снижается уровень серотонина. При этом в рефлексогенной зоне наружной сонной артерии вазодилатация изменяется вазоконстрикцией, что вызывает пульсирующую головную боль. Мы исследовали слуховые, вызванные потенциалы мозгового ствола (СВПМС) пациентов, больных ассоцированной и простой формой мигрени. Исследования показали, что у большинства больных отмечались существенные нарушения СВПМС, в частности, увеличение как межимпульсных интервалов регистрируемых волн, так и абсолюттные латентные периоды отдельных пиков. Известно,что в неврологической диагностике вместе с другими параметрами СВПМС, в основном, используются межимпульсные интервалы СВПМС, поскольку они менее вариабельны, чем абсолютные латентные периоды. Исследованиями показано,что некоторые пики вызванных потенциалов или сильно подавлены, или вовсе не регистрируются, что указывает на сильную дисфункцию структур ствола мозга. Одна часть данного труда посвящается механизмам нервно-гуморального развития мигрени, формам ее проявления, провоцирующим факторам и лечению. Вторая часть относится к регистрации СВПМС в период ремиссии. Изучение вызванных потенциалов вместе с ЭЭГ, реографией мозговых сосудов и магнитно-резонансными исследованиями дает нужную информацию об оценке и управлении пациента.

MIGRAINE, A CLINICAL STUDY OF THE SHORT-LATENCY AUDITORY EVOKED POTENTIALS

Giorgi Kvernadze[1], Giorgi Andronikashvili[1], Tea Gurashvili[1, 2], Senera Chipashvili[1], Ketevan Gogeshvili[1], Nino Akhobadze[1], Michael Okujava[1]

[1] Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine,Tbilisi; [2] Caucasus University, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Migraine belongs to the vasomotor cerebral paroxysms characterised by periodic attacks in the hemispheric area (hemicrania) and is a manifestation of genetically defined vasomotor regulation

dysfunction. The biochemical and neurohumoral changes, which precede the development of paroxysms contribute to a great extent to the formation of migraine attacks. These latter are associated with an increase in glutamate level resulting in an angiospasm. At the following stage the level of serotonin sharply decreases. At this time, in the reflexogenic zone of the external carotid artery vasodilatation shifts into vasoconstriction bringing about the headache of pulsating character. We pursued study of brainstem auditory evoked potentials (BSAEP) in the patients suffering from simple and associated types of migraine. Our studies demonstrated that the majority of patients presented significant disturbances in BSAEP. Namely, the registered waves' interspike intervals and the absolute latent periods of separate peaks were both increased. It is known that as compared to the absolute latent period, alongside with the BSAEP different parameters, commonly applied in neurologic diagnostics are the interspike intervals because they are distinguished by less variability. The BSAEP studies revealed that some waves (peaks) of evoked potentials appear to be strongly diminished or are not recordable at all, this suggests a dramatic disfunction of the brainstem structures. One part of the present work deals with the neurohumoral mechanisms responsible for migraine development, the types of its manifestation, provoking factors and the treatment options. The other part concerns BSAEP recording in the period of migraine remission. Exploration of evoked potentials along with the electoencephalography, cerebrovascular rheology and magnetic-resonance imagined provides beneficial information for the assessment and management of a patient.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

FREQUENCY OF *MTHFR* GENE C677T POLYMORPHISM IN GEORGIAN PATIENTS WITH MIGRAINE

***Nino Kraveishvili*[1, 2], *Eka Kvaratskhelia*[1], *Maia Zarandia*[1], *Merab Kvintradze*[1], *Elene Abzianidze*[1]**

[1] Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi State Medical University;
[2] Tbilisi Institute of Medicine, Georgia

Introduction. **Migraine is a complex, multifactorial, recurrent disorder involving intense head pain and associated with other unpleasant symptoms. A number of genes including methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene have been implicated in the pathogenesis of this disease. In this case control study we investigated frequency of the C677T variant in the *MTHFR* gene in Georgian population with migraine phenotype.**

Materials and methods. **Total of 71 patients with migraine and 82 age-matched healthy controls were enrolled in this study. Written informed consent was obtained from all patients and controls. *MTHFR* genotyping was performed using PCR-RELP method.**

Results. **We observed that T allele frequency of MTHFR was significantly higher in patients compared to control groups. In addition, frequencies of CT and TT genotypes were significantly associated with an increased risk of migraine susceptibility.**

Conclusion. **Identification of individuals with C677T variants may be useful to migraine patients. In addition, homocysteine-lowering interventions in the form of supplements of vitamins B6, B9 or B12 might prevent this disorder.**

Key words: Migraine, MTHFR C677T

Migraine is the third most prevalent health condition manifesting as recurring attacks usually lasting for 4-72 hours and involving pain of moderate to severe intensity, often with nausea, sometimes vomiting, and/or sensitivity to light, sound, and other sensory stimuli [7].

The exact causes and mechanisms of the condition are still unclear. Migraine, its related complications, diagnoses and treatment are a global medico-social problem. At present, there are neither biochemical test, nor electrophysiological (cortical spreading depression has been implicated in migraine with aura) and neuroradiological studies to confirm this health condition. Diagnosis of migraine with aura and without aura usually achieved by matching the patients clinical manifestations to the classifications outlined by the Headache International Society [HIS] [14].

Genetic factors importantly contribute to migraine. Heredity has been shown to play an important role in migraine pathogenesis. About 50% of affected individuals have a first-degree relative also suffering from migraine [1, 8, 15]. In addition, family and twin studies support the idea of MO and MA being different phenotypes of the same entity, with a heritability ranging from 33 to 57% [4, 8, 9]. As migraine is very common debilitating disorder with unknown etiology and wide range of clinical manifestations, based on results from heritability studies have posted a challenge to molecular genetics to discover pathophysiology of this condition.

The recent developments have clarified the role of cranial blood vessels in the trigemino-vascular system and in cortical spreading depression. The vasculature appears to play an important role in migraine. For example, individuals with migraine carry an approximately two fold increased risk for ischemic stroke compared to non-migraine person [13]. Numerous of genes have been implicated in the pathogeneses of this condition, including genes involved in the regulation of vascular system making the vascular class of genes a priority and critical for migraine studies. Particular importance are the *MTHFR* gene 677C > T polymorphism. MTHFR is an enzyme in methyl cycle converting 5.10-methylentetrahdrofolate to 5-methylentetrahydrofolate, the primary form of folate circulating in the blood and the substrate for homocysteine, when recycled into methionine. Polymorphic variant of gene *MTHFR* C677T, when alanine is replaced by valine, causing the reduction of enzyme activity followed by the elevation of serum homocysteine. Elevated levels of plasma homocysteine is associated with pathogenesis of migraine development [6, 12]. The increase in the level of homocysteine due to *MTHFR* gene C677T polymorphism causes damage to the blood vessels [10]. In addition, hyperhomocysteinemia is intensifying the activation of VIII and V factors, as well as prothrombin, while causing C protein suppression [12]. Hyperhomocysteinemia impact of endothelial nitric oxide formation is another important aspect, which is oxidative stress and vascular endothelial lesions predisposing factor [5]. Angiotensin converting enzyme [ACE] and MTHFR gene variants are associated with Von Willebrand factor [VWF] activity, an endothelial dysfunction marker [16]. Also, it is well known cytotoxic effect of homocysteine since it acts as an NMDA receptor endogenous agonist and thus causes migraine [2].

Development mechanisms of migraine induced by hyperhomocysteinemia are still unclear [10]. The prevalence of the *MTHFR* gene C677T polymorphism in different human populations is unknown. In many countries worldwide, some studies have shown that the *MTHFR* gene C677T polymorphism is not the main genetic factor of migraine predisposition [3].

In other countries, such as China, *MTHFR* gene C677T polymorphism was associated with migraine [17]. This variability can be caused by the other genetic and environmental factors (lifestyle, nutrition, ecology, stress, climate variability, etc.), which cause epigenetic dysregulation in genome. The goal of the present study is to evaluate association of *MTHFR* gene C677T polymorphic variants and the risk of migraine development in the Georgian population.

MATERIAL AND METHODS

Total of 153 individuals were enrolled in this study (71 patients with migraine and 82 age-matched healthy controls). The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tbilisi State Medical University. Written informed consent was obtained from all the patients and controls. Detailed information on medical history was obtained from all study subjects. Patients inclusion criteria are provided in Table 1. Controls (n = 83), which showed no evidence of headache disorder was recruited.

Table 1

Patients inclusion criteria

Adults > 20
Male and Female
Ethnic Georgians
Migraine was diagnosed with neurological examination and based on International criteria of headache [ICHD-II] determined by IHS

MTHFR genotyping

Venous blood samples were collected from patients and healthy subjects in K3EDTA coated tubes (5 ml). DNA extraction was performed using QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Maryland, USA). *MTHFR* gene polymorphisms are detected by Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RELP) method. Primers, PCR conditions and Restriction enzymes are given in Table 2. The PCR product of C677T (198-bp band) was digested using HinfI restriction enzyme (NEB, USA), fragments were separated by 3% agarose gel electrophoresis and then visualized using UV Transilluminator (Enduro, USA). After digestion fragment sizes for the C677T variant were: 198-bp bands for CC, 175, 23-bp bands for TT, and 198, 175, and 23-bp bands for CT.

Table 2

Primers, PCR conditions and Restriction enzymes for *MTHFR* variant

***MTHFR* variants**	**Primer pairs**	**PCR conditions**	**Restriction enzymes**
C677T	F/5′TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA3′ R/5′AGGACGGTGCGGTGAGAGTG3′	94°C for 5 min (96°C for 30 s, 66°C for 30 s,72°C for 30 s) 30 cycles 72°C for 5 min	HinfI

Statistical analysis

Genotype and allele frequencies for the *MTHFR* genotype variants were investigated using standard Chi-square (χ^2) analysis. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for association between *MTHFR* genotypes/alleles and

subclinical hypothyroidism. A P value < 0.05 was considered statistically significant. Data were expressed as mean ± standard deviation (SD). The analysis was performed using SPSS software version 23 (Chicago, IL).

RESULTS

71patients with migraine and 82 age-matched controls were enrolled in this study. All participants were ethnic Georgians. The groups of patients and controls did not significantly differ concerning gender or age. *MTHFR* gene polymorphisms were detected by PCR-RELP method (Fig.1). Table 3 shows the allele frequencies and genotype distributions for *MTHFR* C677T and their ORs and 95% CIs for migraine. The genotype frequencies for both polymorphisms were in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium in the case and control groups.

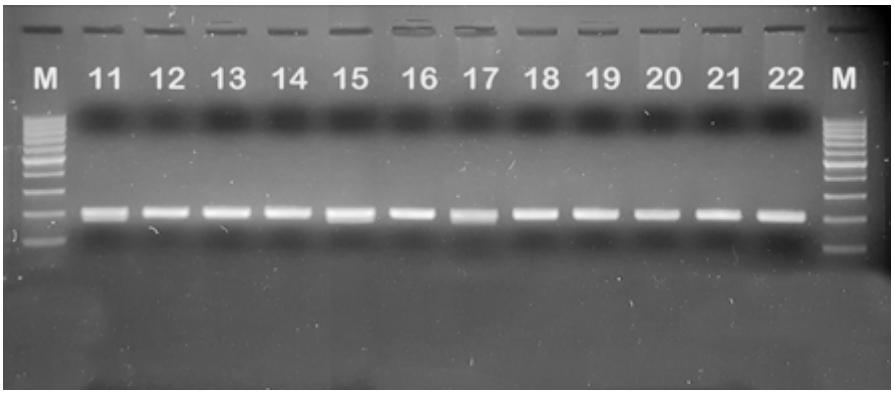


Fig. 1. PCR-RELP results of *MTHFR* C677T. M, 100 bp marker; 11-17 patients with migraine; 18-22 healthy controls

Table 3

Distribution of *MTHFR* C677T Polymorphism and Allele Frequencies

Variables	Case (n = 71)	Control (n = 82)	Case -Control Odds Ratio (95% CI)
Genotype			
CC	39 (31.6%)	61 (42.7%)	Reference
CT	24 (55.8%)	19 (44.2%)	OR (CI)1.97 (0.95 to 4.07) p = 0.047
TT	8 (31.6%)	2 (5.8%)	OR (CI) 5.0794(1.04 to 24.77) p = 0.029
Alleles			
C	102 (71.8%)	141 (86%)	Reference
T	40 (28.2%)	23 (14%)	OR(CI) 2.4041 (1.35 to 4.26) p = 0.001

Values are presented as mean ± SD or %

In the present study, the T allele frequency of *MTHFR* was significantly different between patient and control groups (28.2% versus 14%, $p = 0.001$; Table 3). The frequencies of the MTHFR *C677T* genotypes in the patients (CC, 31.6%; CT, 55.8; TT, 31.6%) were also significantly different from controls (CC, 42.7%; CT, 44.2%; TT, 5.8%) ($p < 0.05$). The *MTHFR* CT and TT genotypes were significantly associated with an increased risk of migraine (OR = 1.97, 95% CI:0.95 to 4.07, $p < 0.05$ and OR = 5.079495% CI:1.04 to 24.77, $p < 0.05$, respectively).

DISCUSSION

Migraine is a common neurovascular disorder, which affects about 16% of the worldwide population. The pathogenesis of the disease involves a combination of genetic and environmental factors. According to different single nucleotide polymorphism studies, ethnicity has a role in the gene diversity of migraine. It has been proposed that endothelial dysfunction, which increases oxidative stress and promotes inflammatory processes, is involved in the pathogenesis of migraine [4, 7]. In this respect, *MTHFR C677T* genetic polymorphisms may play a significant role in vascular disease [6].

In the present study we evaluated the migraine susceptibility variants of *MTHFR* gene for the first time in Georgian population. Our study indicates that the *MTHFR* C677T polymorphism is strongly associated with the risk of migraine. CT and TT genotypes were significantly linked to migraine development. In addition, the individuals with T allele have a significantly higher risk of migraine, as compared to individuals with C allele.

The limitations of our study include a relatively small sample size. Also, there are some difficulties to obtain data about plasma levels of homocysteine or folate. Thus, we were not able to evaluate the association between blood based biomarkers and migraine. However, it has been proposed that *MTHFR* gene C677T variant causes hyperhomocysteinemia, which is associated with endothelial cell injury, reduced production of nitric oxide and increased oxidative stress.

In addition, the elevated levels of homocysteine have a neurotoxic effects and are associated with cardiovascular disease, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease, which are involved in the pathogenesis of migraine [10-13]. The identification of individuals with C677T variants may be useful to migraine patients. In addition, homocysteine-lowering interventions in the form of supplements of vitamins B6, B9 or B12 might prevent this disorder. In conclusion, the association of *MTHFR* C677T variants with migraine has not been previously analyzed in Georgian population and further studies are needed with a larger sample size to prove our findings.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the patients and control subjects who participated in this study.

REFERENCES

1. *Bille B.* Cephalalgia, 1997, 17[4], 488-491, doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704488.x.
2. *Ferrari M.D., Odink J., Bos K.D., Malessy M.J., Bruyn G.W.* Neurology, 1990, 40, 1582-1586.
3. *Ferroa A., Castro M.-J. Lemosa, C. Santos, M. Sousa, Pereira-Monteiro J., Sequeirosa J.J., Macield P.* Disease Markers, 2008, 25, 107-113.
4. *Ligthart L., Boomsma D.I., Martin N.G., Stubbe J.H., Nyholt D.R.* Twin Res. Hum. Genet., 2006, 9(1), :54-63. doi: 10.1375/twin.9.1.54.
5. *Loscalzo J.* J. Clin. Invest., 1996, 98, 5-7.
6. *Menon S., Lea R.A., Roy B., Hanna M., Wee S., Haupt L.M., Oliver C., Griffiths L.R.* Pharmacogenet. Genomics, 2012, 19(10), 741-9.
7. *Morillo L.E.* Clinical Evidence, 2004, 11, 1696-1719.
8. *Mulder E.J., Baal C., Gaist D., Kallela M., Kaprio J., Svensson D.A., Nyholt D.R., Martin N.G., Mac Gregor A.J., Cherkas L.F, Boomsma D.I., Palotie A.* Twin Res., 2003, 6(5), 422-431. doi: 10.1375/136905203770326420.
9. *Nyholt D.R., Gillespie N.G., Heath A.C., Merikangas K.R., Duffy D.L., Martin N.G.* Genet. Epidemiol., 2004, 26(3), 231-244. doi: 10.1002/gepi.10311.
10. *Pizza V., Agresta A., Cassano D., Coluccid'Amato C., Capasso A.* Current Neurobiology, 2013, 4 (1& 2), 19-24 ISSN 0975-9042.
11. *Rodgers G.M., Conn M.T.* Blood, 1990, 75(4), 895-899.
12. *Sadeghi O., Maghsoudi Z., Askari Gholamreza, Khorvash F., Feiziawat J.* Res. Med. Sci., 2014, (11), 1041-1045.
13. *Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T.* BMJ, 2009, 339, b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
14. *Society H.C., Soti H.* Cephalalgia, 2004, 2, 24 (Suppl.).
15. *Svensson D.A., Larsson B., Waldenlind E., Pedersen N.L.* Headache, 2003, 43(3), 235-244. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03047.x.
16. *Tietjen G.E. et al.* Cephalalgia, 2009, 29(9), 960-8.
17. *Xing-Kai A., Cong-Xia L., Qi-Lin M., Xiao-Rong Zh., J.-M. Burgunder, Qing L., Hong-LQua.* Neuroscience Letters, 2013, 549.

MTHFR გენის C677T პოლიმორფიზმის სიხშირე ქართველ პაციენტებში შაკიკის დიაგნოზით

ნინო კრავეიშვილი[1,2], ეკა კვარაცხელია[1], მაია ზარანდია[1], მერაბ კვინტრაძე[1], ელენე აბზიანიძე[1]

[1] თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი; [2] თბილისის მედიცინის ინსტიტუტი

რეზიუმე

შესავალი. შაკიკი არის კომპლექსური, მულტიფაქტორული დაავადება, რომლის დროსაც აღინიშნება ინტენსიური თავის ტკივილი და მასთან ასოცირებული არასასურველი სიმპტომები. იდენტიფიცირებულია რამდენიმე გენი, მათ შორის მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა (MTHFR), რომელიც მონაწილეობს შაკი-

კის პათოგენეზში. წარმოდგენილ შემთხვევა-კონტროლის კვლევაში შესწავლილ იქნა MTHFR გენის C677T პოლიმორფიზმის სიხშირე შაკიკით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში.

მასალა და მეთოდები. კვლევაში ჩართული იყო შაკიკით დაავადებული 71 პაციენტი და იმავე ასაკის 82 ჯანმრთელი ინდივიდი. ინფორმირებული თანხმობის ფორმა მიღებულ იქნა ყველა მონაწილისგან. MTHFR-ის გენოტიპირება განხორციელდა PCR-RELP მეთოდით.

შედეგები. MTHFR გენის T ალელის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო პაციენტებში კონტროლებთან შედარებით. გარდა ამისა, CT და TT გენოტიპის სიხშირეები მნიშვნელოვნად იყო ასოცირებული შაკიკის წინასწარგანწყობასთან.

დასკვნა. C677T პოლიმორფიზმის მქონე ინდივიდების იდენტიფიცირება, შესაძლებელია, სასარგებლო იყოს შაკიკის მქონე პაციენტებისთვის. გარდა ამისა, ჰომოცისტეინის შესამცირებელი დანამატების ინტერვენციამ B6, B9 ან B12 ვიტამინების სახით, შესაძლებელია, უზრუნველყოს ამ დაავადების პრევენცია.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА C677T ГЕНА *MTHFR* СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ В ПОПУЛЯЦИИ ГРУЗИИ

Нино Кравеишвили[1, 2], Ека Кварацхелия[1], Майя Зарандиа[1], Мераб Квинтрадзе[1], Елена Абзианидзе[1]

[1] Тбилисский государственный медицинский университет, Департамент молекулярной и медицинской генетики; [2] Тбилисский институт медицины

РЕЗЮМЕ

Введение. Мигрень – это сложное, многофакторное, рецидивирующее заболевание, сопровождающееся сильной головной болью и другими неприятными симптомами. В патогенезе этого заболевания вовлечены ряд генов, включая ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Цель исследования – выявление полиморфизма C677T гена *MTHFR* у пациентов **с** мигренью в грузинской популяции.

Материал и методы. В исследовании были включены 71 пациента с мигренью и 82 здоровых лиц того же возраста. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов и контрольной группы. Генотипирование *MTHFR* гена проводили методом PCR-RELP.

Результаты. Анализ распределения генотипов *MTHFR* (C677T) выявил, что частота аллеля T *MTHFR* была значительно выше у пациентов, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, частота генотипов CT и TT была значительно ассоциирована с повышенным риском предрасположенности к мигрени.

Заключение. Идентификация лиц с вариантами C677T может быть полезна для пациентов с мигренью. Кроме того, мероприятия по снижению уровня гомоцистеина в виде добавок витаминов B6, B9 или B12 могут предотвратить это заболевание.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

TWIN 80-ის ზეგავლენა ემულსიების ზოგიერთ რეოლოგიურ მახასიათებელზე

მაკა მარწკავა, ნანა მოძცელიძე, გიორგი კუჭავა

ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების განყოფილება, თბილისი, საქართველო

სტატიაში განხილულია ნიუტონური და არანიუტონური სითხეებისთვის დამახასიათებელი ზოგიერთი თავისებურება. აქცენტირება გაკეთდა ე.წ. შუალედური სითხეების რეოლოგიური მახასიათებლების აღწერაზე. ჩვენს ინტერესს წარმოადგენდა გაგვერკვია, რა ზეგავლენას ახდენს სითხეების შემადგენლობაში TWIN 80-ის ყოფნა/არყოფნა რეოლოგიური კუთხით. ექსპერიმენტში გამოყენებული TWIN 80-ის მიერ გამოხატული რეაქციების ანალიზით აღმოჩნდა, რომ მყარი ნაწილაკების ძალა და ურთიერთქმედების წარმოშობა დამოკიდებულია კონცენტრაციებზე. ექსპერიმენტულად დამტკიცდა, რომ ხარის ალბუმინით სტაბილიზებული მაღალკონცენტრირებული ემულსიის რეოლოგიური ქცევა მყისიერად დამოკიდებულია ცილის და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მოლეკულებზე, მათ ურთიერთობაზე. დადგინდა სუსპენზიის მთლიან სივრცეში არსებული ნაწილაკოვანი დამოკიდებულების ზეგავლენა ემულსიის დენადობაზე, აგრეთვე ცილის და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მოლეკულების ურთიერთქმედება ფაზათაშორისო შრეში. აღმოჩნდა, რომ სუსპენზიის მთლიან სივრცეში არსებული ნაწილაკოვანი დამოკიდებულება აფორმირებს რეოლოგიურ თვისებებს და განსაზღვრავს მის დენადობას. ჩვენი კვლევის ფარგლებში დადგინდა, თუ რა სარგებლიანობა აქვს ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს ემულსიების რეოლოგიური თვისებების გაუმჯობესების თვალსაზრისით.

საკვანძო სიტყვები: რეოლოგია, ემულსია, დენადობა, TWIN 80, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები

თეორიული ფიზიკის თვალსაზრისით, სითხეები ორ ნაწილად იყოფა: არანიუტონური და ნიუტონური. არანიუტონური სითხის სიბლანტე დამოკიდებულია სიჩქარის გრადიენტზე [4, 7]. როგორც წესი, ასეთი სითხეები არაერთგვაროვანია და შედგება მსხვილი მოლეკულებისგან, რომლებიც ქმნის რთულ სივრცულ სტრუქტურებს. სითხეების ქცევას, რომელიც ემორჩილება ნიუტონის კანონებს, ნიუტონური ეწოდება. მათში

ტანგენციალური დაძაბულობა და სიჩქარის გრადიენტი პირდაპირ პროპორციულია ერთმანეთისა და ამავდროულად სიბლანტის განმსაზღვრელია [4, 7].

ბუნებაში გარდა ნიუტონური და არანიუტონური სითხეებისა, არსებობს განსაკუთრებული კონსისტენციები, როდესაც სითხე ითავსებს როგორც ნიუტონური, აგრეთვე არანიუტონური სითხის თვისებებს. მათ ზოგჯერ შუალედურ სითხეებს უწოდებენ [5]. ამ კლასს მიეკუთვნება ემულსიები და სუსპენზიები. ასეთი სითხეების დენადობა განპირობებულია მათი რეოლოგიური თვისებებით და შეწონილ (ან არაშეწონილ) მდგომარეობაში მყოფი მოლეკულებით.

თანამედროვე ცხოვრებაში ძალიან ფართოდ არის გავრცელებული ემულსიების და სუსპენზიების გამოყენება. ფარმაციაში, კვებით მრეწველობაში, სამშენებლო ინდუსტრიაში, მანქანათმშენებლობაში, მეტალურგიასა და მრავალ სხვა დარგში ფართოდ გამოიყენება და/ან ფორმირდება სუსპენზიების და ემულსიების მსგავსი მასები. ქიმიური მრეწველობა, კერძოდ კოსმეტიკური, აგრეთვე სისუფთავის დამცავი საშუალებების წარმოება შეუძლებელია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების გამოყენების გარეშე. ერთ-ერთი ძალიან გავრცელებული ქიმიური ნაერთია TWIN 80, რომელიც ფართოდ გამოიყენება საცხების, მალამოების, ჟელეების, სხვა კოსმეტიკური, ფარმაცევტული, ჰიგიენური პრეპარატების რბილი ფორმების დასამზადებლად. TWIN 80-ს გააჩნია განსაკუთრებული თვისებები, რომლებიც თავს იჩენს გარკვეულ პირობებში. ფაზათაშორისო შრის აგებულება განისაზღვრება ზედაპირულად აქტიური ცილოვანი კომპლექსების TWIN 80-თან ადსორბციით [6]. ცილებით სტაბილიზებული კონცენტრირებული ემულსიების ქცევითი რეოლოგიური მახასიათებლები, შესაძლოა განსხვავებული იყოს [3].

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა კონცენტრირებული ემულსიების რეოლოგიური მახასიათებლები იმ სისტემაში, სადაც სტაბილიზაცია მოხდა ხარის ალბუმინით ორ განსხვავებულ შემთხვევაში: 1) როცა სისტემაში იყო TWIN 80 და 2) როცა სისტემაში TWIN 80 არ არსებობდა.

ჩვენი კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა, თუ რამდენად გააჩნდა TWIN 80-ს რაიმე კონკრეტული ზეგავლენა ემულსიების ქცევით კომპონენტზე, და ამის შედეგად განგვესაზღვრა TWIN 80-ის ზეგავლენა რეოლოგიურ მახასიათებლებზე.

მასალა და მეთოდები

ნატრიუმის აზიდის დამატებით შექმნილი იყო ნაერთი, რომლის pH-ს მნიშვნელობა მერყეობდა 6.5-7.3 დიაპაზონში. ტოლუოლის და წყლის

ფაზის ემულსია (1:1) მივიღეთ ცენტრიფუგირებით. ცენტრიფუგირების დრო შეადგენდა 10 წუთს (8000 ბრ/წ), გარემოს ტემპერატურა მერყეობდა 22°C-დან 25°C-მდე. სედიმენტაციის შედეგად, რომელიც გრძელდებოდა 24 საათი, ჩვენ მიერ მიღებული იყო ემულსიები სხვადასხვა დისპერსული ფაზებით. მიღებული ემულსიები ავლენდა კოალესცინციურ მდგრადობას. ემულსიების დისპერსულობას ვსაზღვრავდით მიკრო-ფოტოგადაღებით თანმიმდევრულად, 7 დღის განმავლობაში.

ჩვენ ვიყენებდით ე.წ. დეფორმაციის სიმძლავრის შეფასების მეთოდს, ანუ ემულსიების რეოლოგიური პარამეტრები იზომებოდა ნიმუშებში დეფორმაციის სიმძლავრესთან კავშირში. ნიმუშებს წარმოადგენდა ორი განსხვავებული ჯგუფი (mask), პირველი მათგანი წარმოადგენდა ტოლუოლის და წყლის ნაზავს, რომელიც ხარის ალბუმინით და TWIN 80-ით იყო დასტაბილიზებული, ხოლო მეორე კი – TWIN 80-ის გამოყენების გარეშე. ამისთვის ვიყენებდით საზომ უჯრედს დიამეტრით 60 მმ, კონუსის კუთხით 20, კონუს-სიბრტყისშორისი მანძილი იყო 0.1 მმ. ნიმუშები დეფორმირდებოდა სხვადასხვა წანაცვლების სიჩქარეზე.

შედეგები და მათი განხილვა

კვლევის შედეგად მოგვეცა საშუალება გვემსჯელა, თუ როგორი რეოლოგიური თვისებებით და ქცევის რა კომპონენტებით ხასიათდება ტოლუოლ-წყლის ემულსიები, სტაბილიზებული ხარის ალბუმინით (TWIN 80-ის თანხლებით და მისი თანხლების გარეშე). აღმოჩნდა, რომ ტოლუოლ-წყლის ემულსიების (სტაბილიზებული ხარის ალბუმინით TWIN 80-ის გარეშე) ქცევის კომპონენტები წააგავდა არანიუტონური სითხის ქცევით კომპონენტებს. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დაბალი დაჭიმულობების დროს აღინიშნებოდა სიბლანტის გამოხატული პიკი. მაღალი დაძაბულობის დროს ეფექტური სიბლანტე მცირდებოდა და რაც უფრო მაღალი იყო დაძაბულობა, მით უფრო მკაფიოდ ჩანდა ნიუტონური სიბლანტის ვარდნა. კვლევამ ნათლად აჩვენა, რომ ექსპერიმენტში მაღალკონცენტრირებული ემულსიების პროფილები რეოლოგიური პროცესების აღწერილობას ემთხვეოდა. საშუალო და მაღალკონცენტრირებული ემულსიები სტაბილიზებული ცილებით, კონკრეტულად ხარის ალბუმინით, როგორც TWIN 80-ის თანხლებით და აგრეთვე მის გარეშე, ატარებენ განსაკუთრებულ რეოლოგიურ პროფილს.

ექსპერიმენტი წარმოადგენდა სისტემური ობსერვაციული კვლევის (შვიდდღიანი დაკვირვება) და მოდელირების კომპლექსს. შვიდდღიანი დაკვირვების შედეგად აღმოჩნდა, რომ საკვლევ სისტემაში TWIN 80-ის არსებობისას არანიუტონური ინტერვალი (რეგიონი) წარმოიქმნებოდა მცირე დაჭიმულობების წანაცვლებისას, დაბალი დაჭიმულობის ინტერვალში (რეგიონი) კი აღინიშნება უფრო დაბალი ნიუტონური სიბლანტე. ამავ-

დროულად, არანიუტონურ ინტერვალში (რეგიონში) სიბლანტე მცირდებოდა. ყოველივე ეს უფრო და უფრო მკაფიოდ ვლინდებოდა სისტემაში TWIN 80-ის არსებობისას.

სისტემის მთავარი ობიექტის მთავარი მახასიათებელი – დენადობა – ჩვენ მიერ იყო წარმოდგენილი დისკრეტული მონაცემების სიგმირებით. ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ საკვლევი ნაერთის დენადობა ზოგიერთ კონკრეტულ ფაზაში ნიუტონური სითხეებისთვის დამახასიათებელ ქცევით აქტიობებს წააგავდა, ამ მონაკვეთებში დენადობის ფუნქციური მდგომარეობა სრულიად აკმაყოფილებდა ნიუტონური სითხეების აღმწერ კანონებს [2].

დენადობის შესწავლა და დეტალიზება მოხერხდა მოძრაობის მრუდების აგებით და მათი ანალიზით. მოძრაობის მრუდების, ანუ დენადობის განმსაზღვრავი მოდულური და ვექტორული მახასიათებლების ანალიზმა საშუალება მოგვცა დაგვედგინა, რომ ზოგიერთ ინტერვალს არ გააჩნდა ექსტრიმები. ექსტრიმი კი სხვა არაფერია, თუ არა ზღვრული მნიშვნელობა. ეფექტური სიბლანტის ცვალებადობა არ ატარებდა იმპულსურ ხასიათს – არ ფიქსირდებოდა ხშირი და გამოხატული ნახტომები. ყურადსაღებია ის განსაკუთრებული რეგიონები, სადაც მოძრაობის აღმწერი მრუდი უფრო არანიუტონური სითხის მრუდს წააგავს, ვიდრე ნიუტონური სითხისას, თუმცა სითხე ამ მონაკვეთში ხასიათდება გაორმაგებული მახასიათებლებით და რეალურად წარმოადგენს დუალურ კრებსითი თვისებების მქონე ობიექტს. ასეთ შემთხვევაში სითხის დენადობა შესაძლოა განისაზღვროს ბალკლი-გერშელის განტოლებებით (ბლანტ-პლასტიკური მასალისთვის) და/ან კესონის განტოლებებით (ფლოკულირებადი დისპერსიებისთვის) [1].

ბალკლი-გერშელის განტოლებების გამოყენებით ექსპერიმენტული და გამოთვლადი მოდელების კორელაციები უფრო მეტ დამაჯერებლობას იძლეოდა, ვიდრე კესონის მოდელი.

ემულსიების ფართო გამოყენება განპირობებულია მათი რეოლოგიური ქცევით. ემულსიების მახასიათებლები დამოკიდებულია არა მხოლოდ მათი თხევადი შემადგენლობის ქცევით უნარებზე და მათ რეოლოგიაზე, არამედ უშუალოდ ემულსიების შემადგენლობაში მყოფი მყარი ნაწილაკების თვისებებზე და მათ ურთიერთქმედების მექანიზმზე.

ექსპერიმენტში გამოყენებული ტოლუოლის, ხარის ალბუმინის და TWIN 80-ის მიერ გამოხატული რეაქციების ანალიზით აღმოჩნდა, რომ მყარი ნაწილაკების ძალა და ურთიერთქმედების წარმოშობა დამოკიდებულია კონცენტრაციებზე. ექსპერიმენტულად დამტკიცდა, რომ ხარის ალბუმინით სტაბილიზებული მაღალკონცენტრირებული ემულსიის რეოლოგიური ქცევა მყისიერად დამოკიდებულია ცილის და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მო-

ლეკულებზე, მათ ურთიერთობაზე. აშკარა იყო სუსპენზიის მთლიან სივრცეში არსებული ნაწილაკოვანი დამოკიდებულების ზეგავლენა ემულსიის დენადობაზე, თუმცა, კიდევ უფრო აშკარა იყო ცილის და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მოლეკულების ურთიერთქმედება ფაზათაშორისო შრეში. ყოველივე ეს კი აყალიბებს ცვლად ზედაპირულ აქტიურ კომპლექსებს.

ლიტერატურა

1. *Борзенко Е.И., Хегай Е.И.* Вестн. Томск. гос. ун-та. Матем. и мех., 2016, 1(39), 68-81. doi: https://doi.org/10.17223/19988621/39/8.
2. *Деркач С.Р., Левачев С.М., Кукушкина А.Н., Новоселова Н.В., Харлов А.Е., Матвеенко В.Н.* Коллоидный журнал, 2007, 69, 152-158.
3. *Derkach S.R.* Adv. Colloid. Interface Sci., 2009, 151(1-2), 1-23. doi: 10.1016/j.cis.2009.07.001. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19683219.
4. *Girardo S., Cingolani R., Pisignano D.* Anal. Chem., 2007, 79(15), 5856-61. doi: 10.1021/ac062405t. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17602569.
5. *Hatwalne Y., Ramaswamy S., Rao M., Simha R.A.* Phys. Rev. Lett., 2004, Mar 19, 92(11), 118101. doi: 10.1103/PhysRevLett.92.118101. Epub 2004 Mar 19. PMID: 15089176.
6. *Mantskava M., Momtselidze N., Mitagvaria N., Davlianidze L., Devdariani M., Nebieridze M., Gumberidze L., Kvachakidze I., Sikharulidze N., Jarinova V.* Series on Biomechanics, 2018, 32(2), 28-32. http://jsb.imbm.bas.bg/page/en/details.php#article_id=280.
7. *Zhao C, Yang C.* Adv. Colloid. Interface Sci., 2013, Dec; 94-108, 201-202, doi: 10.1016/j.cis.2013.09.001. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24148843.

ВЛИЯНИЕ TWIN 80 НА НЕКОТОРЫЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИЙ

Мака Манцкава, Нана Момцелидзе, Георгий Кучава

Центр экспериментальной биомедицины им. Ивана Бериташвили, Отдел реологии и диагностико-аналитических услуг, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются некоторые особенности ньютоновской и неньютоновской жидкостей. Акцент был сделан на описание реологических характеристик т.н. промежуточных жидкостей. Наш интерес состоял в исследовании реологического изменения жидкости под влиянием TWIN 80. Проанализировав реакции под воздействием TWIN 80, который был использован в эксперименте, показано, что сила твердых частиц и происхождение взаимодействия зависят от концентраций. Экспериментально было доказано, что реологическое поведение высококонцентрированных эмульсий, стабилизированных бычьим альбумином, зависит от взаимосвязи между молекулами белка и поверхностно-активного вещества. Нами было определено влияние пространственного взаимодействия частиц на поток эмульсии, а также взаимодействие белка и молекул поверхностно-активного вещества в межслоевом слое. Оказалось, что взаимосвязь частиц суспензии формирует рео-

логические свойства и определяет ее текучесть. Наши исследования выявили преимущества поверхностно-активных веществ в улучшении реологических свойств эмульсий.

EFFECT OF TWIN 80 ON SOME RHEOLOGICAL PROPERTIES OF EMULSIONS

Maka Mantskava, Nana Momtselidze, Georgy Kuchava

Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Department of Rheology and Diagnostic and Analytical Services, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The article discusses some of the features of Newtonian and non-Newtonian fluids. The emphasis was placed on the study of the rheological characteristics of the so-called intermediate fluids. Our interest was in the study of the rheological change in the fluid under the influence of TWIN 80. After analyzing the reactions under the influence of TWIN 80, it turned out that the strength of solid particles and their interactions depended on the concentrations. It has been experimentally proven that the rheological behavior of highly concentrated emulsions stabilized with bovine albumin depends on the relationship between protein and surfactant molecules. We have studied the effect of the spatial interaction of particles on the emulsion flow, as well as the interaction of protein and TWIN 80 molecules in the interlayer layer. It turns out that the interconnection of the suspension particles forms the rheological properties and determines its fluidity. Our research has revealed the advantages of surfactants in improving the rheological properties of emulsions.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

SLEEP RESEARCH ACHIEVEMENTS IN GEORGIA – EARLY PERIODS OF SLEEP STUDIES

Nargiz Nachkebia

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Tbilisi, Georgia

The paper represents rethinking and overview of some early significant scientific facts obtained during different periods of sleep research in Georgia. The first period was related to the name of Professor Ivane Beritashvili. On the basis of analysis of some facts, obtained by electrolytic lesion, in 1939 Beritashvili assumed that electrical activity of the cerebral cortex during sleep is regulated at the level of hypothalamus. Conclusion was made by Beritashvili in the period when sleep was strongly considered as a passive process, while his conclusion directly indicated the active nature of sleep.

The second period was related to the name of Professor Levan Tskipuridze. Facts obtained by Tskipuridze were the first indication to the heterogeneity of sleep consisting of two different phases. In 1950, Tskipuridze described for the first time among sleep researchers a new phase of sleep named by him as a *"restless sleep*". Unfortunately, today Tskipuridze is considered as one of the forerunners of REM/paradoxical sleep discovery, however, in 1950, he confirmed that sleep could not be a homogeneous phenomenon.

The third period was started in 1968 and was related to the name of Professor Tengiz Oniani. We discuss here some very important facts that have changed or could have changed the phenomenology of sleep. It has been for the first time shown by Oniani and colleagues that the transition from slow wave sleep into REM/paradoxical sleep has a gradual but not instantaneous nature. There is the transitional stage from slow wave to REM/paradoxical sleep and it is characterized by own cortical and hippocampal EEG correlates. REM/paradoxical sleep has been subdivided in cats into two stages: emotional – that is the prevalence of hippocampal theta rhythm and non-emotional – diminution of hippocampal theta rhythm. A new method of selective non-pharmacological deprivation of REM/ paradoxical sleep has been developed, which has been assessed on healthy and depressive volunteers.

Key words: Restless sleep, transitional stage, emotional stage, non-emotional stage

Sleep research has a long history in the world, comprised from distinct periods and careful experimental investigations made by various scientific groups and scientists. Some of them left their names and important footprint in the field of sleep neurobiology, as a result of distinguished scientific thinking and hard-working, leading to the

discoveries and setting forth scientific theories that subserved to future developments in the field of basic sleep mechanisms and sleep disorders.

Despite the facts obtained by von Economo [17, 18, 19], in the patients with viral encephalitis after the World War I and his conclusions about the importance of the anterior and posterior regions of the hypothalamus in the basic mechanisms of sleep and wakefulness, respectively, intensive sleep researches were started only in the 1930s after EEG registration had become possible [3]. As we know very well, sleep researches in the period from 1930s to 1940s were related to the investigations carried out by Frederic Bremer [5] and other authors by brain sections at the different levels [12, 14, 15, etc.] and by electrolytic lesions of various brain structures [9, 10, 16, 22, etc.] that were devoted to the understanding the nature of sleep. In that period sleep was strongly considered as a unitary and passively developing phenomenon.

Sleep research has also a long history in Georgia, consisting of different periods. The first period was started in the late 1930s and was directly related to the renowned physiologist Prof. Ivane Beritashvili.

Ivane Beritashvili was the selected Georgian scientist who has gained the lifetime to the recognition of contemporaries in the worldwide. He was one of the founders and members of the Georgian Academy of Sciences, a member of three academies of sciences of the former Soviet Union. He was an honorary member of the New York Academy of Sciences, the American Society of Electroencephalography, the Royal Society of England, the American Society of Biological Psychiatry, one of the founders and honorary member of the International Brain Research Organization. He was an honored scientist of Georgia, a laureate of the State Prize, recipient of many orders and medals.

Ivane Beritashvili went down in the history as a person founded in 1919 the Department of physiology at the newly opened Tbilisi State University. He developed physiological terminology in Georgian, wrote a textbook of physiology in Georgian language for students of universities, raised a generation of worthy scientists from his first students, founded the Georgian School of Physiology. In 1935 he founded the Institute of Physiology in Tbilisi, took it to the international arena and in his lifetime established its great scientific authority. This authority was recognized by his contemporary, world-renowned scientists who often visited Beritashvili at the Institute of Physiology.

In 1939, simultaneously with the Ranson [39] and 7 years before Nauta [26], Prof. Beritashvili stated the significance of hypothalamus in the generation of sleep in animals. Based on the analysis of some facts, obtained by electrolytic lesion, Beritashvili assumed that electrical activity of the cerebral cortex during sleep is regulated at the level of hypothalamus [4]. This very important conclusion was made by Beritashvili in the period, when sleep was strongly considered as a passive process, while his conclusion directly indicated the active nature of sleep that can be regulated from the anterior part of hypothalamus. Such a statement was supporting for the well-known observation by von Economo [17, 18, 19] on the patients with viral encephalitis about the significance of

anterior and posterior parts of hypothalamus for the development of normal sleep and wakefulness, respectively.

The second period of sleep research in Georgia was related to one of the students of Ivane Beritashvili, Prof. Levan Tskipuridze, who for the first time among sleep researchers, in 1950 described a new phase of sleep named by him as a *"restless sleep*" [41]. Studying the electrographic and behavioral signs of sleep, Tskipuridze revealed that during behavioral sleep "*the cat shows feeble unilateral or bilateral movement of whiskers or slight twitches of extremities. During sleep cats can exhibit more considerable movement of the extremities, head and whiskers, but despite such an intensive movements they do not awake"* [Tskipuridze, 1950, p. 216]. It has been shown by Tskipuridze that in parallel to these behavioral signs, i.e. during the so-called "*restless sleep",* the pattern of the electrical activity of cerebral cortex was altered significantly. When the animal calmed down, neocortical electrical activity assumed the character of the sleepy state, i.e. there arose long-lasting electrical potentials. These changes were presented by the records of electrical potentials, made by Tskipuridze using a single or double-beam cathode-ray oscillograph. Electrical potentials were pre-amplified with a condensation-coupled amplifier. In the given historical overview we present these recordings unchangeable, as they were published by Tskipuridze in 1950 [41].

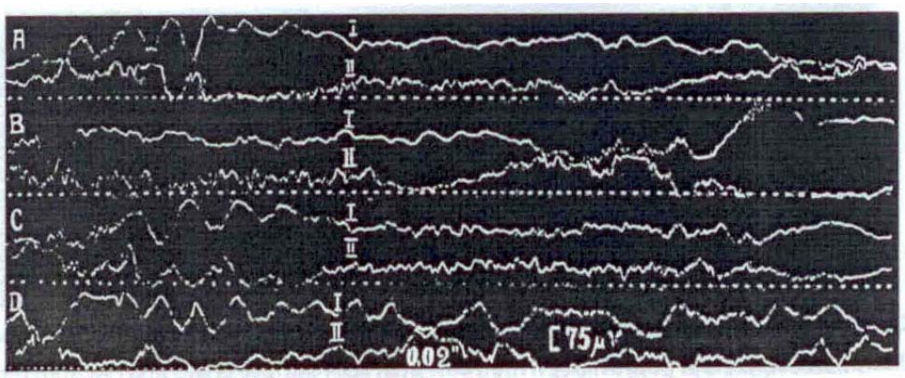


Fig. 1. Symmetric sensory-motor areas: I – the right one, II – the left one. A – in the right sensory-motor area first appears a regular rhythm which then, together with the fast component are suppressed by long-lasting electric potentials. In the left area suppression of fast electric oscillations is observed only at the end. B – the same phenomenon is observed: during the development of slow waves in the right area, the fast potentials are suppressed, in the left they are seen for 0.5 sec, thereafter occur their suppression. The second slow electric wave suppresses the fast potentials concomitantly in both areas. C – at the beginning a regular rhythm arises in both areas, subsequently not followed by suppression and the suppression of the fast potentials occurs later on. D – at this stage of sleep a frequent appearance of the regular rhythm is characteristic. At the beginning in both areas develops long-lasting potentials, but soon they are replaced by a regular rhythm with the frequency 10 oscillation per sec, in the continuation of this experiment weak infrequent and disorderly twitching of whiskers and forepaws are observed (from Tskipuridze, 1950).

Fig.1 represents the electrical activity of symmetric sensory-motor areas, left (I) and right (II), during behavioral sleep. Recordings presented in part A show that in the right sensory-motor area first appears a regular rhythm suppressed then by long-lasting fast electrical potentials. Such a pattern of electrical activity was developed in the cerebral cortex when during sleep the cat showed feeble unilateral or bilateral movements of whiskers or slight twitches of the extremities [41, p.217]. It was the first recording of activated electro-neocorticogram during behavioral sleep, which was accompanied by some behavioral activities reminding wakefulness state of animals.

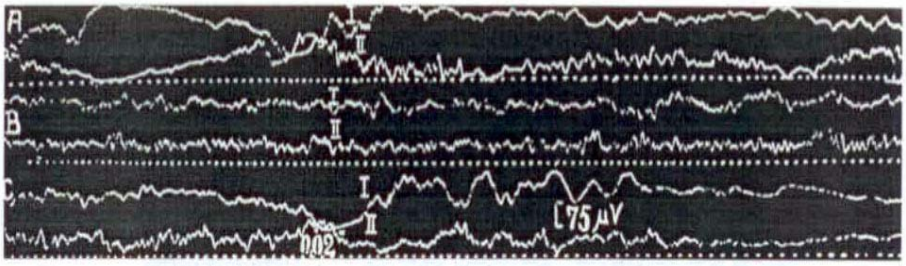


Fig. 2. Symmetric sensory-motor areas: I – the right one, II – the left one. A – at the beginning in both areas the slow electric waves are seen, suppressing the fast oscillations. The slow waves following them do not virtually suppress the fast oscillations and this always coincides with the appearance of movement of forepaws and whiskers. B – continuation of A. In both areas slow oscillations disappear and only fast ones are noticeable. At this time the most intensive movements are observed, C – continuation of B. At the beginning of the figure in both areas, one can observe fast oscillations and accordingly intensive movements of paws and whiskers are observable. Later on a regular rhythm appeared and by this moment the movements of the paws and whiskers had become rarer. The regular rhythm is followed by a full suppression of fast electric oscillations that corresponds to the calming down of the animal (From Tskipuridze, 1950).

Fig. 2 represents once again the same line of evidence, namely, development of fast wave activity in symmetric areas of sensory-motor cortex during behavioral sleep and its coincidence with intensive movements of paws and whiskers.

Facts obtained by Tskipuridze were the first indications to the heterogeneity of sleep consisting two different phases, as a minimum, and that the new phase of sleep may be the so-called “restless sleep”. In other words, in 1950 this was the first confirmation that sleep cannot be the homogenous phenomenon. These facts can be considered as the significant discovery of the Georgian physiologist.

The article describing aforementioned new facts have been published in 1950 in the Georgian local serial books “The Transactions of the Institute of Physiology” [41] in Russian and unfortunately it did not become known for foreign sleep researchers and did not receive adequate attention and recognition from sleep researchers of European countries and USA. This was also facilitated by the unfortunate circumstance – professor Tskipuridze passed away soon after the publication of his work.

As we all know, today the discovery of the new phase of sleep, now widely known as REM sleep, was made by Aserinsky and Kleitman [1, 2] in 1953, 3 years later after the publication of Tskipuridze's work. *Such is the real history of the discovery of new phase and heterogeneity of sleep*.

One more unnoticed discovery linked to the name of Levan Tskipuridze is related to the description of alpha rhythm in animals. Alpha rhythm was considered for a long time as the phenomenon characteristic of only humans.

This notion was also shared by Ivane Beritashvili. Opposite evidence was obtained and published by Tskipuridze in 1950 in the same work [41]. Namely, he showed that alpha rhythm developed in animals equally in the same frequency range as in humans (Figs 3 and 4).

In his publication in 1950 Tskipuridze wrote "*During sleep in the cerebral cortex there may appear a regular rhythm from 8 to 12 oscillations per sec. . . . . and when alpha-like waves of 8-12 frequency range appear in the intervals between two long waves, the fast electrical potentials are always visible among them*"[41, p. 210]. Unfortunately, this significant scientific fact remained without attention and recognition for the same reason as the discovery of "*restless sleep*".

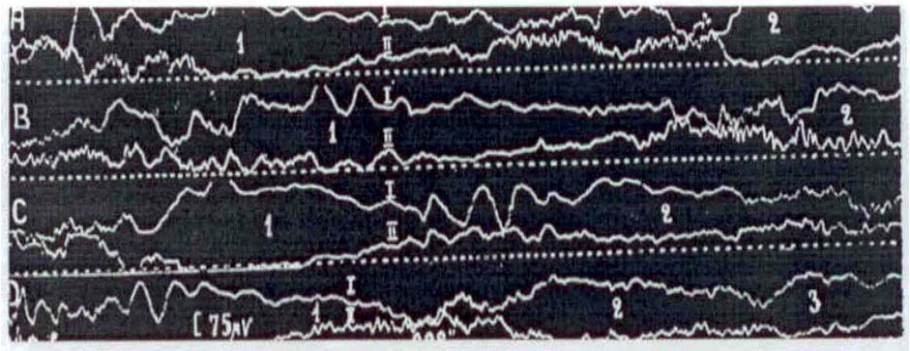


Fig. 3. Symmetric sensory-motor areas: 1- the right one, II – the left one, A – at the beginning of the oscillogram in the symmetric regions arise regular waves which are suppressed by the 1st slow electric wave. The same is noticed during the 2nd wave in the right sensory-motor area. B – during the appearance of the first slow wave the regular waves are strongly suppressed. C – at the end of the 1st slow wave in both areas a regular rhythm arises suppressed by the 1st slow wave. It is noteworthy that the regular waves suppress the fast electrical potentials, but this suppression is weaker than that affected by long-lasting slow waves, which suppress both the regular rhythm and the fast potentials (From Tskipuridze, 1950)

We think it is our duty to remember and rethink these facts, even about seven decades after their publication. Indeed, it's true that it may have only symbolic meaning now, but all of these indicate the scientific achievements of Georgian school of physiology of that time in the field of sleep research.

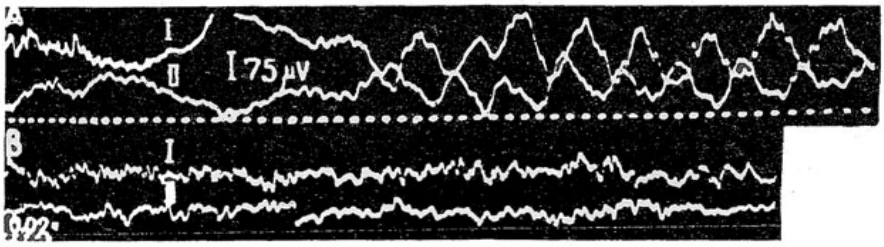


Fig. 4. Symmetric visual areas: I – left, II – right. A – at the beginning the slow electrical potentials are seen in both areas characteristic of sleepy state, followed by a regular rhythm, 12 oscillations per sec. B – rhythm of fast electrical oscillations has arisen in both areas. This was preceded by opening of eyes and stretching of forepaws (From Tskipuridze, 1950)

The third period of sleep research in Georgia was associated with the name of Prof. Tengiz Oniani. I would like to remind that Tengiz Oniani started scientific working under the leadership of Academician Ivane Beritashvili from the 1950s and soon became his one of the most successful disciples. Scientific research has become the main priority of his life, and the laboratory as his second home. The first part of the Professor Oniani's fruitful scientific work was related to the study of the subtle aspects of the interrelation between the membrane of the muscle cell and myofibrils. He has defended his candidate and doctoral dissertations on this topic and published two important monographs [27, 29] that still retain their significance for the scientists in the field. Tengiz Oniani was seriously attracted in the aforementioned direction of physiology, which was especially relevant at that time, but due to the respect to his great teacher Academician Ivane Beritashvili, he has completely changed the direction of his own scientific researches. Academician Beritashvili wanted his disciple to start electrophysiological studies of motivational and emotional behavior, which meant establishing a new research direction in the Institute of Physiology and in entire Georgia. Such was a short history of the formation of the new scientific unit in 1968, called the Laboratory of "Comparative Physiology" for several years. Neurophysiological researches of motivational-emotional behaviors were immediately started at the newly formed laboratory, which soon developed in the studies related to the neurobiology of sleep-wakefulness cycle, because for the comprehensive assessment of behavioral and electrophysiological parameters of motivational-emotional reactions it was necessary to study them against the background of various behavioral states (phases) of the sleep-wakefulness cycle. That's why the name of the laboratory was changed to "The Laboratory of Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle", reflecting more precisely the directions of the scientific research.

Thus, Ivane Beritashvili has changed the scientific future of Tengiz Oniani. Professor Oniani became the founder and an unchanged scientific leader of the fields of neurobiology of sleep-wakefulness and pathophysiology of sleep disorders in Georgia. Under his leadership the laboratory, which is now more than 50 years old since its foundation, has achieved big successs as a result of great authority, talent, deep scientific thinking and diligence of Academician Oniani.

The researches conducted by Professor Tengiz Oniani and his colleagues for decades became the basis for the development of sleep medicine in Georgia that is at starting step now.

From 1970s intensive researches of various aspects of sleep-wakefulness cycle were carried out in the laboratory and as a result of the long-lasting investigations many interesting new facts were obtained, but unfortunately some of them shared the fate of the above mentioned unnoticed discoveries. This article will highlight some of those facts and opinions.

Namely, in the scientific research, conducted at the laboratory of the Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Academician Tengiz Oniani and his colleagues received scientific results that significantly changed sleep phenomenology, views about neurobiological mechanisms and functions of sleep phases in normal and different pathological conditions. Namely, the transitional stage from slow wave to REM/ paradoxical sleep and its cortical and hippocampal EEG parameters were described for the first time [28, 30, 32]. On the basis of the nature of electrical activity of neocortical regions and the hippocampus and changes in somatic-vegetative parameters, for the first time paradoxical sleep was subdivided into two stages: emotional – that is the prevalence of hippocampal theta rhythm and non-emotional – the diminution of hippocampal theta rhythm [28, 30, .32]. Such classification has a great importance in terms of appropriate diagnosis of a range of pathologies that are accompanied by REM/paradoxical sleep disorders. Hippocampal theta rhythm has been identified as the EEG correlate reflecting the level of motivational-emotional tension [34]. The new method of selective non-pharmacological deprivation of REM/paradoxical sleep has been developed, which has been assessed on healthy and depressive volunteers – the patent is obtained on this method [23, 24, 34 and 37]. The question about inner biological need of wakefulness was raised for the first time and its existence was confirmed by the pharmacological and non-pharmacological methods [25].

Enumeration of scientific novelty will take us far away. The contribution of Academician Tengiz Oniani in the researches of neurophysiology of motivational and emotional reactions, phenomenology of sleep, neurophysiological mechanisms and functional significance of sleep-wakefulness cycle and pathophysiology of sleep disorders are accurately reflected in its scientific heritage, which comprise about three hundred scientific articles, six edited books and three monographs.

Let us consider some of the aforementioned significant research more precisely. It should be mentioned that for the description of the morphology of sleep-wakefulness cycle, at the very beginning, the most informative approach was the study of the dynamics of electrical activity of cortical and subcortical structures of the brain. Since the classical works by Berger [3], it was considered for a long period of time that the state of sleep, in contrast to the wakefulness, is characterized by the development of synchronous slow high amplitude electrical activity. On the basis of the character of cortical slow-wave activity, the state of sleep was subdivided into two stages: light and deep slow-wave sleep

[20, 21, 42]. As we know very well, this classification of slow-wave sleep is used up to date for the animal sleep research. Radical corrective was made in the phenomenology of sleep after the discovery of the REM and/or paradoxical sleep [1, 2, 7, 41] characterized by the desynchronization of neocortical electrical activity and synchronization of hippocampal electrical activity in the range of theta rhythm, as it was natural for active wakefulness in cats and rodents [7, 9-12, 31, 32]. Such changes in neocortical and hippocampal electrical activities were considered for a long time as the tonic components of REM/paradoxical sleep.

Despite the fact that REM/paradoxical sleep, since its discovery, has attracted attention of both neurophysiologists and neuropsychologists, its intrinsic architecture and the changes in electrical activity of cortical and subcortical structures in the course of the episodes of REM/paradoxical sleep were not studied sufficiently.

According to the old classification by Rechtschaffen and Kales (1968), in humans sleep was subdivided into nonREM and REM sleep and nonREM sleep was subdivided into four stages – stage 1; stage 2; stage 3; stage 4 [40]. REM/paradoxical sleep was considered in this classification as a unitary behavioral state without any internal structure.

Indeed, still in 1970s the special series of researches, made by Oniani and colleagues, were devoted to the investigations of the intrinsic structure of REM/paradoxical sleep. In these works careful studies of the dynamics of electrical activities of neocortex and hippocampus during different behavioral states of sleep-wakefulness cycle were done. As was shown by these experiments, changes in electro-neocorticogram and electrohippo-campogram can't be considered as the tonic components of REM/paradoxical sleep.

In the studies, conducted by Oniani and colleagues, it has been shown that the transition from slow wave sleep into REM/paradoxical sleep has a gradual but not instantaneous nature. Therefore, special attention was devoted to the description of the peculiarities of transition from slow wave to REM/paradoxical sleep and on the basis of long-lasting investigation, the "transitional stage" between them was described for the first time [28, 30, 32, 33]. Namely, it was shown (Fig. 5) that during transition from slow wave to REM/paradoxical sleep, there develops desynchronization of high amplitude slow delta and theta waves and dominance of rhythms in the range of alpha frequency in the neocortex. At the same time in the electrical activity of hippocampus the rhythms in delta and alpha range diminish and theta rhythm starts development, though theta rhythm does not have such an intensive expression and dominance, as it is characteristic of the fully developed episodes of REM/paradoxical sleep (Fig. 5B). It was also shown that transitional stage between slow wave and REM/paradoxical sleep lasts from a few to 20-30 sec, and then, it is replaced by fully developed episodes of REM/paradoxical sleep or short awakening and/or episodes of light slow wave sleep. Unfortunately in the scientific literature the "transitional stage" is not ascribed to Tengiz Oniani and his colleagues and their work describing "transitional stage" doesn't receive due attention. We think that the only reason for this may be the publication of this original work in 1969 in Russian [28].

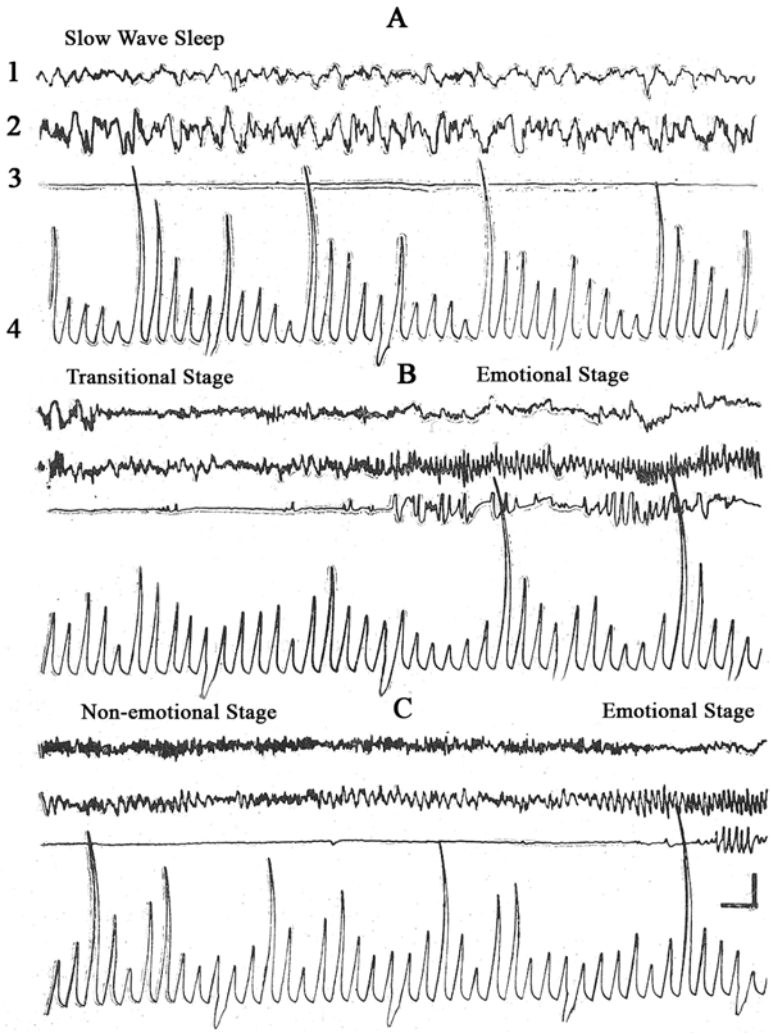


Fig. 5. Electrical activity of neocortex and hippocampus during different phases of sleep. Leads: 1 – electrical activity of sensory-motor cortex; 2 – electrical activity of dorsal hippocampus; 3 – eye movements; 4 – integrated values of delta, theta, alpha, beta1 and beta2 rhythms in 5 sec epochs for sensory-motor cortex (the first five deviations) and hippocampus (next five deviations). Calibration – 200 mkv, time – 1 sec (From Oniani, 1980)

Moreover, on the basis of long lasting investigations of the dynamics of electrical activity of neo- and archipaleocortical structures and the somatic and vegetative signs of emotional tension in the course of sleep behavioral states, it has been shown that REM/paradoxical sleep is not a homogenous phenomenon, but it has its own intrinsic structure. The first results of detailed studies of the dynamics of electrical activity of neocortex and the hippocampus with parallel spectral analyses of various rhythms of EEG were first published by Oniani and colleagues in 1969 in the Georgian Journal "Bulletin

of Georgian National Academy of Sciences" [28] and then in 1973 in the Sechenov Physiological Journal of the USSR [32]. The evidences published in these journals became the basis for the subdivision of REM/paradoxical sleep into two stages. The first one was characterized by: 1) strong desynchronization of neocortical electrical activity; 2) sharp increase in hippocampal theta rhythm frequency and expression (Fig. 7B); 3) sharp increase in the incidence of pontogeniculooccipital waves; 4) sharp increase in the frequency of rapid eye movements; 5) presence of muscular twitches and irregularity of heart and breathing rate. Such periods were named by authors as an emotional stage of REM/paradoxical sleep or the stage of prevalence of hippocampal theta rhythm [30, 32-35].

The second stage was characterized by: 1) the dominance of alpha waves in neocortical electrical activity; 2) diminution in the frequency and expression of hippocampal theta rhythm (Fig. 7A); 3) diminution in the incidence of pontogeniculooccipital waves; 4) diminution in the frequency of rapid eye movements; 5) disappearance of muscular twitches and irregularity of heart and breathing rate. Such periods were named by Oniani as a non-emotional stage of REM/paradoxical sleep or the stage of theta rhythm diminution [30, 32-35]. It has also been shown that the stage of theta rhythm diminution can continue for 10-30 sec and it is immediately replaced by the stage of prevalence of theta rhythm (emotional stage). In cats, which are very appropriate species for sleep research, emotional and non-emotional stages alternate each other several times during each episode of REM/paradoxical sleep. Unfortunately, in the review articles by famous sleep researchers, which have been published after 1973 and recently, we often come across the notion that REM/paradoxical sleep is characterized by the continuous development of hippocampal theta rhythm [cf. 6]. Though in the 1970s Oniani confirmed that it was not so.

Despite a great importance of such a subdivision of REM/paradoxical sleep for the appropriate diagnosis of a number of neuropsychological and psychiatric diseases and the fact that this article was first published in 1969, the old atlas of sleep scoring by Rechtschaffen and Kales [40] considered REM sleep as an unitary behavioral state. It was only in 2007 that the American Academy of Sleep Medicine (AASM) stated that REM/paradoxical sleep was not a homogeneous phenomenon and it also could have its own internal structure. In the new atlas for sleep scoring (AASM, 2007), REM sleep is subdivided into the two stages – the so called P-REM sleep and T-REM sleep [8]. It is stated in the AASM atlas that "REM sleep sometimes is divided into phasic (P) and tonic (T) components. P-REM sleep is characterized by phasic contractions of muscles that develop concurrently with rapid eye movements. This activity is likely to correlate with the content of the dreams. . . "T-REM sleep is generally characterized by low-voltage activated EEG and low muscle activity without rapid eye movements [8]. This is a very important decision, because the subdivision of REM/paradoxical sleep into stages, the first author of which is academician Tengiz Oniani [33, 34], is very important for the correct diagnosis of a number of neuropsychological and psychiatric diseases. It would be fair to cite Tengiz Oniani and colleagues in this atlas, as the first authors describing this fact in cats in 1970s.

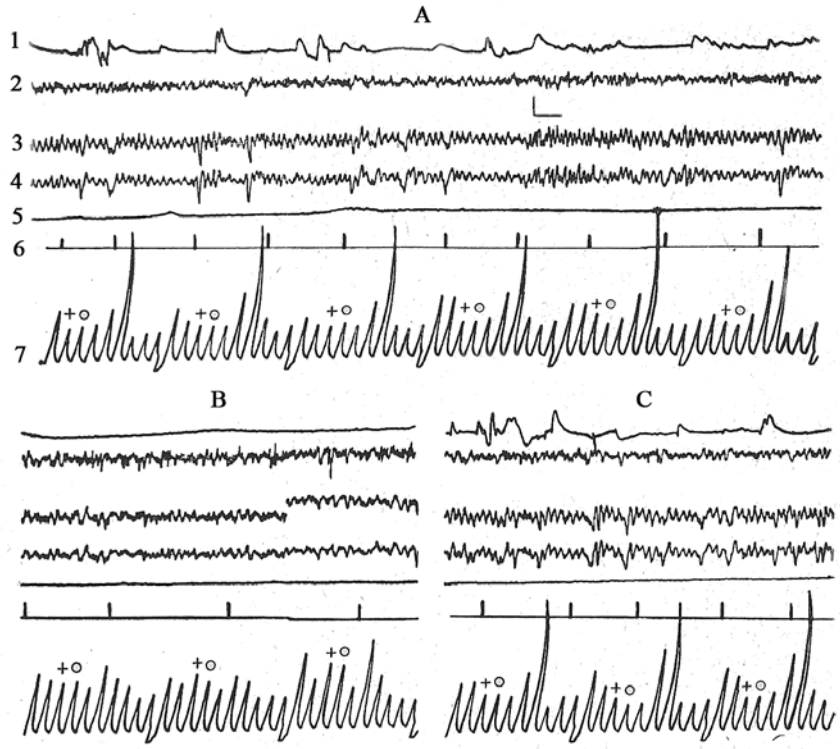


Fig. 6. The dynamics of electrical activity of visual cortex (2), dorsal left (3) and right (4) hippocampus during different stages of paradoxical sleep. 1 – activity of eye moving muscle, 5-activity of neck muscle, 6 – breathing rate, 7 – integrated values of delta, theta, alpha, beta1 and beta2 rhythms in 5 sec epochs for visual cortex (the first five deviations) and hippocampus (next five deviations). Plus – marks alpha rhythm, o – beta1 rhythm. Calibration – 100 mkV, time – 1.5 sec (From Oniani et. al., 1973)

Moreover, in the work published in 1973, Oniani wrote "it is undoubtable now that paradoxical sleep is accompanied by the development of emotional tension and motivational processes and both must reflect development of needs and their satisfaction. All neurophysiological parameters indicate that during paradoxical sleep in the stage of prevalence of hippocampal theta rhythm, emotional tension of the whole organism enhances, while in contrast to this in the stage of diminution of hippocampal theta rhythm it decreases. These results indicate that during the stage of prevalence of hippocampal theta rhythm (i.e. during emotional stage), there may develop all kinds of needs with respective emotional tension, but during the stage of diminution of hippocampal theta rhythm (i.e. during non-emotional stage) – their satisfaction" [31, 33].

Further, in the long lasting studies of the level of excitability of various brain structures during sleep-wakefulness cycle [35] and the pattern of neuronal activity of the cells of some cortical and subcortical structures in different phases of sleep-wakefulness cycle

[36], the conclusion was made that the systems responsible both for the wakefulness and REM/paradoxical sleep can be the same and depending on the level of their activity they can trigger wakefulness and/or REM/paradoxical sleep [36].

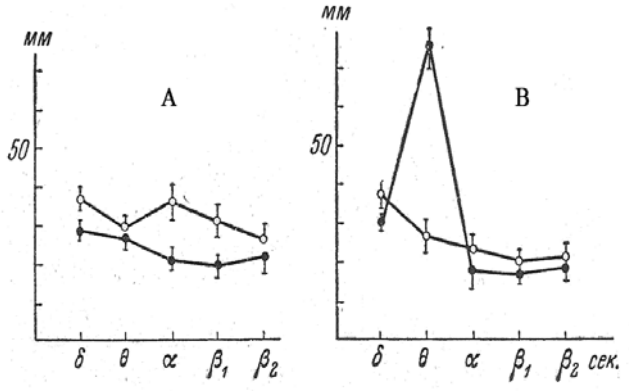


Fig. 7. The results of statistical treatments of delta, theta, alpha, beta1 and beta2 rhythms of visual cortex (A) and hippocampus (B) in the stage of prevalence of hippocampal theta rhythm (black circles) and in the stage of diminution of hippocampal theta rhythm (light circles) (from Oniani et al., 1973)

Such conclusion became the basis for the question, whether the episodes of active wakefulness can satisfy the need for REM/paradoxical sleep. To answer this question a new method of selective non-pharmacological deprivation of REM/paradoxical sleep was worked out by Prof. Oniani. New non-pharmacological method of deprivation was concluded in the replacement of the whole episodes of REM/paradoxical sleep by the fragments of active wakefulness of the same length, as is the mean duration of REM/paradoxical sleep in cats. It appeared that deprivation of REM/paradoxical sleep by this new method, in contrast to the effects of paradoxical sleep deprivation by other known methods, does not lead to its rebound either during the period of deprivation or in post deprivation period [23, 24, 36-38]. In addition, in post deprivation period the enhancement of the level of emotional tension, which is characteristic of the deprivation of REM/paradoxical sleep by other non-pharmacological and pharmacological methodical approaches, is not noted. Under the supervision of prof. Oniani this question was investigated on cats, rats and guinea pigs by the main part of the laboratory staff. As a result it was concluded that the fragments of active wakefulness can replace the episodes of REM/paradoxical sleep and consequently can satisfy biological need for REM/paradoxical sleep [35].

Besides the facts presented in this overview, many other interesting results have been obtained and published until now by the staff of the Laboratory of Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle at Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine (former Iv. Beritashvili Institute of Physiology). They complement and enrich the history of sleep research in Georgia and in the world but their overview is not the aim of the present paper.

REFERENCES

1. *Aserinsky E., Kleitman N.* Science, 1953a, 118, 273-274.
2. *Aserinsky E., Kleitman N.* Federal Proceedings, 1953b, 12, 6-7.
3. *Berger H.* Archiv. fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1929, 87, 527-570.
4. *Beritashvili I.* On the origin of sleep and wakefulness. In: Collection of scientific papers of Institute of Physiology, 1939, 3, 21-30 (in Russian).
5. *Bremer F.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales, 1936, 122, 460-464.
6. *Datta S., Mac Lean R.R.* Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2007, 31, 810, 775-824.
7. *Dement W., Kleitman N.* EEG and Clinical Neurophysiology, 1957, 9, 4, 673-90.N
8. *Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L., Quan S.F.* The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2007. PRESS
9. *Jouvet M.* Arch. Ital. boil., 1962, 100, 125-206.
10. *Jouvet M.* Progress in Brain Research, 1965, 18, 20-62.
11. *Jouvet M., Delorme F.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales, 1965, 159, 895-899.
12. *Jouvet M., Michel F.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales, 1959, 153, 422-425.
13. *Jouvet M., Michel F.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales. 1960, 154, 995-998.
14. *Jouvet M., Mounier D.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales, 1960, 154, 2301-2305.
15. *Jouvet M., Michel F., Courjon J.* Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances de l Academie des Sciences, 1959a. 248, 3043-3045.
16. *Jouvet M., Michel F., Courjon J.* Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales, 1959b, 153, 1024-1028.
17. *Economo C., von.* Die encephalitis letargica, Wien, Deutsche, 1918, 123-129.
18. *Economo C., von.* Handbuch der normalen und pathologiscen physiologie. (Bete A., Bergmann G.V., Embden G., Ellinger A. (eds.), 1926, 591-610.
19. *Economo C., von.* Ergebn. Physiol., 1929, 28, 312-339.
20. *Hess Jr. R.* The diencephalic sleep centre. In: Delafresnaye J.F. (Ed.), Brain Mechanisms and Consciousness. Blackwell, Oxford, 1954, 117-136.
21. *Hess Jr.R., Koella W.P., Akert K.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Supplement, 1953, 5, 75-90.
22. *Hobson J.A.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1965, 19, 41-62.
23. *Maisuradze L., Lortkipanidze N., Oniani T., Eliozishvili M., Oniani N.* J. of Sleep Research, 2002, 11, 1, 143-144.
24. *Maisuradze L, Lortkipanidze N., Eliozishvili M., Oniani N., Oniani T.* Sleep Res. Online, 2003, 5, 2, 59-66.
25. *Nachkebia A.* Functional characteristic of isolated forebrain in cats. PhD thesis, 1989.
26. *Nauta W.J.H.* Journal of Neurophysiology, 1946, 9, 285-316.
27. *Oniani T.N.* The questions of comparative physiology of neuronal-muscular junction. Tbilisi, Metsniereba, 1964 (in Russian).
28. *Oniani T.N., Molnar P., Naneishvili T.L.* Bulletin of Georgian National Academy of Sciences 1969, 56, 3, 685-690 (in Russian).
29. *Oniani T.N.* Membrane-myofibril interrelationship. 1970a, Tbilisi, Metsniereba (in Russian).
30. *Oniani T.N., Molnar P., Naneishvili T.L.* Fed. Amer. Soc. Exp. Biol., 1970b, 15, 1.
31. *Oniani T.N.* Bioelectric correlates of emotional reactions. In: Experimental neurophysiology of emotions, 1972, 142-168 (in Russian).

32. *Oniani T., Koridze M., Kavkasidze M.* Sechenov Physiological Journal of the USSR, 1973, 59, 8, 1168-1175 (in Russian).
33. *Oniani T.N.* Correlation between the emotional tension and the dynamics of electrical activity of neo- and archi-paleocortex in sleep-wakefulness cycle. In: Neurophysiology of emotion and sleep-wakefulness cycle, ed. by T. Oniani, Tbilisi, 1976a, 5-27 (in Russian).
34. *Oniani T.N.* Ed. Neurophysiology of emotion and sleep-wakefulness cycle, 1976b, 5-27 (in Russian).
35. *Oniani T.N.* Integrative functions of limbic systems, Metsniereba, Tbilisi, 1980, p.302 (in Russian).
36. *Oniani T., Lortkipanidze N., Maisuradze L., Oniani L.* Neurophysiologia (Kiev), 1988, 20, 1, 20-28 (in Russian).
37. *Oniani T., Mgaloblishvili-Nemsadze M., Gogichadze M., Lortkipanidze N., Maisuradze L., Chijavadze E., Manjavidze Sh., Oniani N., Nachkebia N.* Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. ser., 2001, 2, (1-3), 205-224.
38. *Oniani T., Badridze J., Mgaloblishvili-Nemsadze M., Maisuradze L., Lortkipanidze N., Chijavadze E., Oniani N.* Neurobiology of sleep-wakefulness cycle, 2002, 2, 44-65.
39. *Ranson S.W.* Archives of Neurology and Psychiatry, 1939, 41, 1-23.
40. *Rechtschaffen A., Kales A.* Eds. A Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
41. *Tskipuridze L.* Transactions of the Institute of Physiology. Tbilisi, 1950, 8, 209-225 (in Russian).
42. *Ursin R.* Brain Res., 1968, 11, 347- 354.

ძილის კვლევის მიღწევები საქართველოში – ძილის შესწავლის ადრეული პერიოდები

ნარგიზ ნაჭყებია

ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ძილ-ღვიძილის ციკლის ნეირობიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

სტატიაში წარმოდგენილია საქართველოში ძილის კვლევის ადრეულ პერიოდებში მიღებული საყურადღებო სამეცნიერო ფაქტების მიმოხილვა და მათი მნიშვნელობის შეფასება დღევანდელი გადასახედიდან. პირველი პერიოდი პროფესორ ივანე ბერიტაშვილის სახელს უკავშირდება. ელექტროლიზური დაზიანებით მიღებული ზოგიერთი ფაქტის ანალიზის საფუძველზე, ბერიტაშვილმა 1939 წელს დაასკვნა, რომ ძილის დროს ახალი ქერქის ელექტრული აქტიობა ჰიპოთალამუსის დონეზე რეგულირდება. ეს დასკვნა, რომელიც პირდაპირ მიუთითებდა ძილის აქტიურ ბუნებაზე, გაკეთდა იმ პერიოდში, როდესაც ძილი მყარად განიხილებოდა, როგორც პასიური პროცესი.

მეორე პერიოდი პროფესორ ლევან ცქიფურიძის სახელს უკავშირდება. ცქიფურიძის მიერ მიღებული ფაქტები ძილის ჰეტეროგენურობის პირველი მანიშ-

ნებელი იყო. ცქიფურიძემ, 1950 წელს, პირველად ძილის მკვლევარებს შორის, აღმოაჩინა ძილის ახალი ფაზა, რომელსაც „მოუსვენარი ძილი“ უწოდა. სამწუხაროდ, დღეისთვის, ცქიფურიძე REM/პარადოქსული ძილის აღმოჩენის ერთ-ერთ წინამორბედად განიხილება, თუმცა, 1950 წელს, ახალი ფაზის აღმოჩენით მან დაადასტურა, რომ ძილი არ შეიძლება იყოს ერთგვაროვანი ფენომენი.

მესამე პერიოდი 1968 წელს დაიწყო და უკავშირდება პროფესორ თენგიზ ონიანის სახელს. აქ განვიხილავთ რამდენიმე მნიშვნელოვან ფაქტს, რომლებმაც შეცვალა ძილის ფენომენოლოგია. ონიანმა და მისმა კოლეგებმა 1970-იან წლებში აჩვენეს, რომ ნელტალღოვანი ძილიდან REM/პარადოქსულ ძილში გადასვლას თანდათანობითი ხასიათი აქვს და არა მყისიერი. პირველად იქნა აღწერილი ნელტალღოვანი ძილიდან პარადოქსულ ძილში გარდამავალი სტადია და მისი ქერქული და ჰიპოკამპური ეეგ კორელატები. პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ REM/პარადოქსული ძილი არ არის ერთგვაროვანი ფენომენი და მასში შეიძლება გამოიყოს ორი სტადია: ემოციური, ანუ თეტა რიტმის დომინირების და არაემოციური, ანუ თეტა რიტმის დათრგუნვის. შეიქმნა REM/პარადოქსული ძილის არაფარმაკოლოგიური სელექციური დეპრივაციის ახალი მეთოდი, რომლის ეფექტურობაც შეფასდა როგორც ჯანმრთელ, ისე დეპრესიულ მოხალისეებზე.

ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СНА В ГРУЗИИ – РАННИЕ ПЕРИОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СНА

Наргиз Начкебия

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, лаборатория нейробиологии цикла бодрствование-сон, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой переосмысление и обзор некоторых ранних важных научных фактов, полученных в разные периоды исследований сна в Грузии. Первый период связан с именем профессора Иване Бериташвили. На основании анализа фактов, полученных методом электролитического повреждения, Бериташвили в 1939 г. утверждал, что электрическая активность новой коры во время сна регулируется на уровне гипоталамуса. Работа была опубликована в период, когда сон твердо рассматривался как пассивный процесс, а вывод Бериташвили прямо указывал на активный характер сна.

Второй период связан с именем профессора Левана Цкипуридзе. Факты, полученные Цкипуридзе, были первым указанием на неоднородность сна, состоящего из двух разных фаз. В 1950 году он впервые среди исследователей сна описал новую фазу сна, названную им «беспокойным сном». К сожалению, сегодня Цкипуридзе считается одним из предшественников открытия REM/парадоксального сна, хотя в 1950 году, открыв новую фазу, он подтвердил, что сон не может быть однородным явлением.

Третий период начался в 1968 году и связан с именем профессора Тенгиза Ониани. Мы обсуждаем здесь некоторые очень важные факты, которые изменили или могли бы изменить феноменологию сна. Ониани и его коллеги в 1970-х годах показали, что переход от медленноволнового сна в REM/парадоксальный сон имеет постепенный, а не мгно-

венный характер. Ими впервые была описана переходная стадия от медленноволнового сна в парадоксальный сон и его корковые и гиппокампальные ЭЭГ корреляты. Впервые, у кошек парадоксальный сон был подразделен на две стадии: эмоциональная, то есть преобладания тета-ритма гиппокампа, и неэмоциональная, снижения тета-ритма гиппокампа. Был разработан новый метод селективной нефармакологической депривации парадоксального сна и апробирован на здоровых и депрессивных добровольцах.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

RADIATION EFFECT AND NEUROCHEMICAL CORRELATES OF WHITE AND BLACK RATS

Marine Nikolaishvili, Giorgi Iordanishvili, Thea Museliani, Khatuna Dondoladze, Gogi Jikia, Alexander Tarkhnishvili, Irakli Maisuradze

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The aim of this work was to study the dependence of the individual radiosensitivity of white and black rats, which were cross-bred and named Ratus Ratus-Georgia. Comparative radiosensitivity of white Wistar rats and black rats was studied under general irradiation in sublethal doses (5, 7 and 9 Gy). Radiosensitivity was determined by the cumulative functions of survival, the spectrum of changes in a number of ethological parameters, the content of serotonin and catecholamines in various brain structures. After irradiation at doses of 5, 7, and 9 Gy, the regression coefficients of the dependence of the type of survival functions on the radiation dose in black rats are significantly higher than in white rats. The change in the mortality rate per unit change in the radiation dose depends on the synthesis of serotonin and on the number of sulfhydryl groups, the deficiency of which is one of the important factors for white rats. The data obtained suggest that after the irradiation of rats in sublethal doses, the change in radiosensitivity is caused not only by the consequences of radiation injury, but also by the activation of the serotoninergic system during restitution after radiation injury. On the other hand, the higher radiosensitivity of white rats compared to black rats is associated with a low content of serotonin, thiols, melanin, and some other biologically active substances, which are endogenous radioprotectors that determine individual radio-resistance.

Key words: white and black rats, biogenic amines, sulfhydryl groups, survival, open field

The current global escalation of changes in behavior and radiosensitivity is associated with natural and anthropogenic changes in the environment and with general adaptation processes of a phenotypic nature.

This problem is being actively studied at all levels of the organization of biological systems, including humanitarian and social aspects. It explains the great interest of natural and social scientists in the study of neurobiological and social determinants of behavior.

Currently, the most reasonable is the so-called “Serotonin deficiency concept” of behavior manifestation. It can be provoked or stopped both by various specific phar-

macological agents and by a variety of non-specific stressful effects associated with the modification of the activity of the serotoninergic system. Based on these general assumptions, one would expect that white and black rats would differ in radiosensitivity. This work is devoted to the experimental verification of this assumption in order to reveal the dependence of individual radiosensitivity and behavior.

MATERIAL AND METHODS

Experimental animals. The experiments were carried out on white rats, male Wistar rats and black rats weighing 250-270 g. The animals were bred and raised to the desired condition in the nursery of our Center and kept in the same conditions of care and free access to food and water.

Criteria for assessing radiosensitivity. The radiosensitivity was assessed by quantitative analysis and comparison of the dynamics of their mortality and average life expectancy after irradiation at various doses. Ethological parameters determined by the so-called “open field” method and conditioned reflex tests of the so-called “active” and “passive” avoidance were used as behavioral comparison criteria.

Neurochemical research. The total quantitative content of synaptic and extra synaptic noradrenaline (NA), dopamine (DF) and serotonin (5-HT) in the brain was determined by the method of highly sensitive liquid chromatography.

Development of a conditioned passive avoidance reaction. The conditioned passive avoidance reaction (CPAR) was developed in rats using the method of W.B. Essman and H.P. Alpern [2]. The chamber in which the experiments were carried out consisted of two parts – light and dark, which were connected by a 5x6 cm hole. The development of the CPAR was carried out as follows.

The rat was placed in the light chamber (12x20 cm), which, noticing the hole, immediately passed into a dark chamber, the floor of which was electrified. The rat received a one-time electrical stimulus (30 V) that was delivered intermittently for 5 seconds. The development and retention of passive avoidance memory was checked after 20 minutes, 2 hours, next day. If the animal did not pass from the light chamber to the dark one within one minute, then the production of passive avoidance reaction was considered preserved.

Irradiation. The total irradiation of animals was carried out on a paired RUM-17 unit under the following conditions: voltage – 230 kV, current strength – 15 mA, filters – 0.5 mm Cu + 1.0 mm Al, skin focus distance – 60 cm, power – 4.5 Gy/min, dose – 5.0, 7.0 and 9.0 Gy.

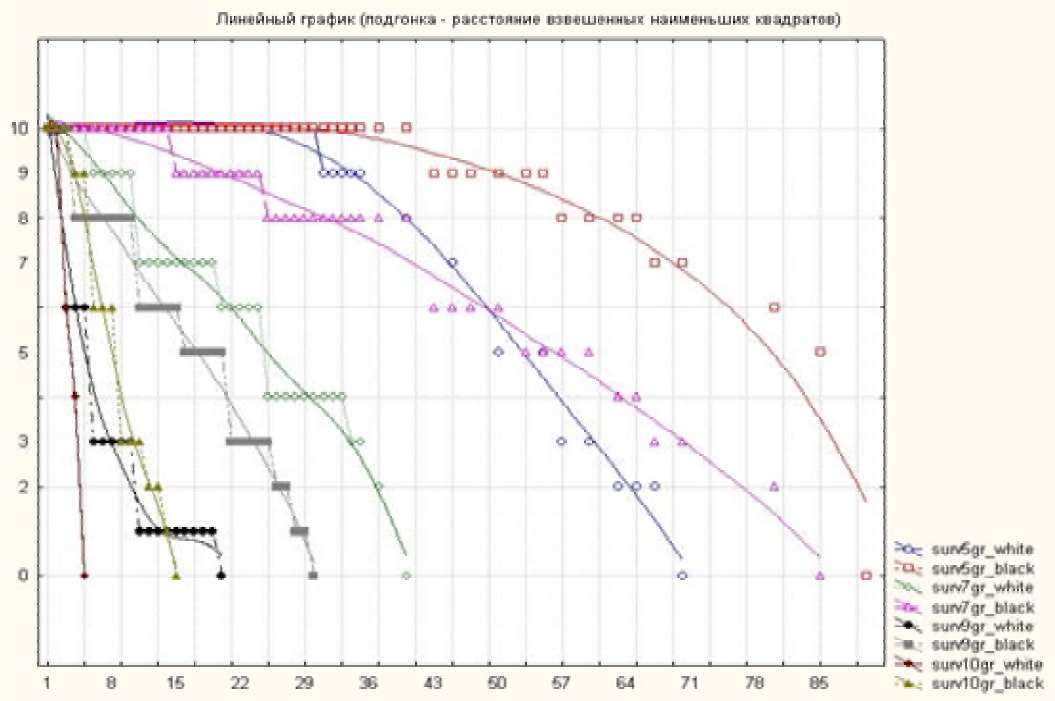
Data processing algorithms and statistical procedures. The whole complex of statistical analysis was carried out using standard and special programs implemented in the operating environments "MATLAB-6" and "STATISTICA-5".

RESULTS AND DISCUSSION

In this series of experiments, 15 black and white rats were tested for each of the following doses: total irradiation in sublethal doses (5.0, 7.0 and 9.0 Gy). The experiments have shown that a one-time total irradiation at a dose of 5 Gy in white rats causes a decrease in the average life span, while black rats die on average within 90.2 ± 1.1 days after irradiation. The differences are statistically significant with a high probability. A similar picture is observed in the entire range (7 and 9 Gy) of doses used (Table 1).

Table 1

Total irradiation in sublethal doses of rats (5.0, 7.0 and 9.0 Gy)



To clarify the neurochemical aspects of radiosensitivity in white and black rats, the quantitative distribution of NA and 5-HT, as well as the ratio between them in white and black rats, were studied. The experiments have shown that in white rats the amount of 5-HT in the structures of the brain is statistically significantly less than in black ones.

Numerous experimental data indicate that sulfhydryl groups of endogenous substances are involved in weakening the primary processes of radiation injury. It is also known that sulfhydryl groups are included in the active center of many enzymes, they are necessary to ensure normal permeability of cell membranes, play an important role in the redox processes of the cell, etc. Therefore, the distribution of non-protein and total sulfhydryl groups in the brain of white and black rats was studied. The experiments have shown that the content of non-protein and total sulfhydryl groups in the brain in white rats is lower

than in black ones. Statistical processing of the data obtained indicates the reliability of the differences noted (Table 3).

Table 2

Distribution of biogenic amines in the brain structures in white and black rats μg/g

Biogenic amines	The frontal part of hemisphere		The parietal part of hemisphere		Hippocampus	
Nor-adrenaline	W 0.453 ± 0.01	B 0.488 ± 0.024	W 0.368 ± 0.023	B 0.377 ± 0.016	W 0.648 ± 0.028	B 0.612 ± 0.032
	$\Delta_{Б-Ч}$ +7.7%		$\Delta_{А-Б}$ +2.4%		$\Delta_{А-Б}$ -5.6%	
Dopamine	0.405 ± 0.01	0.435 ± 0.011	0.520 ± 0.012	0.574 ± 0.021	0.878 ± 0.025	0.928 ± 0.029
	$\Delta_{А-Б}$ +7.4% P < 0.05		$\Delta_{А-Б}$ +10.4% P < 0.05			
Serotonin	0.352 ± 0.01	0.409 ± 0.01	0.366 ± 0.019	0.454 ± 0.019	0.554 ± 0.031	0.704 ± 0.017
	$\Delta_{А-Б}$ +17.9% P < 0.001		$\Delta_{А-Б}$ +19.4% P < 0.001		$\Delta_{А-Б}$ +21.3% P < 0.001	

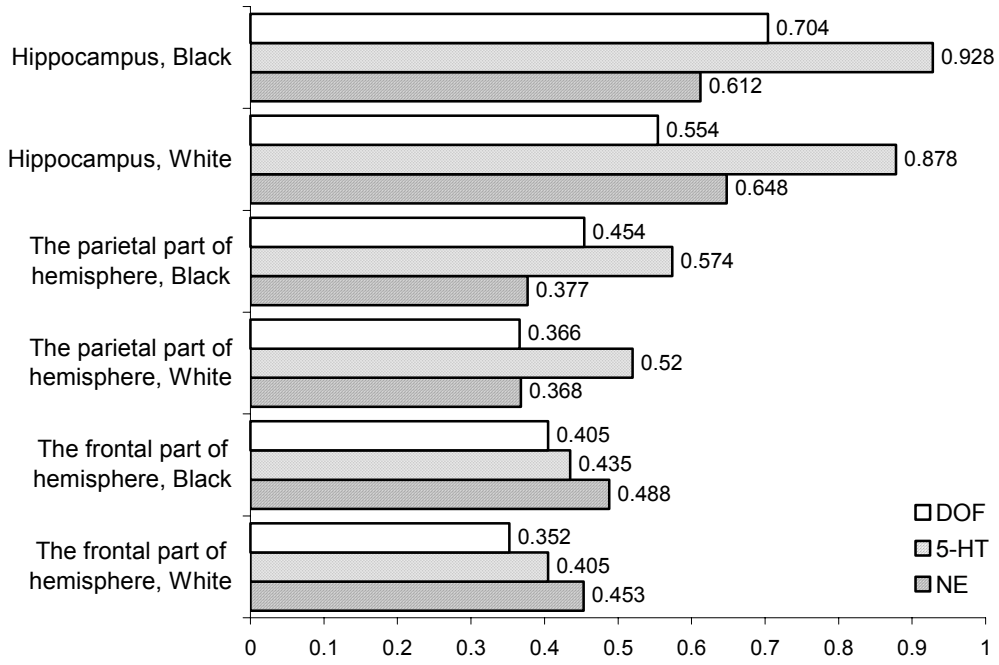


Fig. 1. Distribution of biogenic amines in the brain structures in white and black rats, μg/g

Table 3

Content of sulfhydryl groups μM / g tissue M ± m white and black rats (n = 30)

SH-groups	White rats	Black rats	Average difference
Non-protein sulf-	1.03 ± 0.123	1.70 ± 0.109	0.67 ± 0.161 p < 0.05
Total sulf-hydrilic	33.00 ± 1.220	37.16 ± 1.440	4.16 ± 1.151 P < 0.05

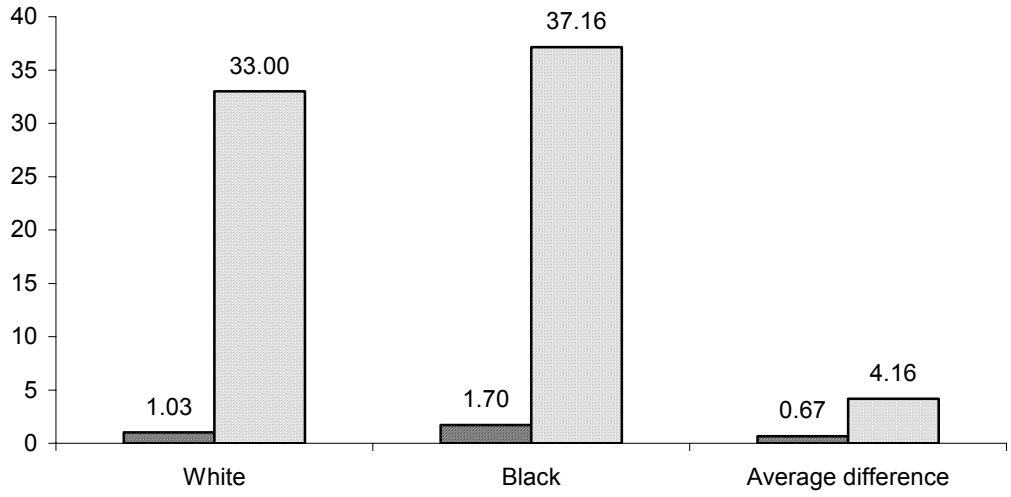


Fig. 2. Content of sulfhydrylic groups μM/g tissue, M±m in white and black rats (n=30)

The development of a conditioned passive avoidance reaction in white and black rats was studied in the Essman and Alpern chamber. The experiments have shown that total irradiation at sublethal doses (5.0, 7.0 and 9.0 Gy) affects the formation and maintenance of passive avoidance in white rats, namely, it causes difficulties in animals and suppresses the development of a passive avoidance reaction in white rats, but does not affect black ones (CPAR observation – 3 months).

Thus, the results of the study give the right to state that in white rats the metabolism of some endogenous radioprotective substances occurs differently than in black rats, and there are differences in the distribution of the content of biogenic amines (BA), and non-protein and total sulfhydryl groups of the brain. Probably, these differences determine, at least, those mechanisms that ultimately determine the differences in radiosensitivity and in the behavior of CPAR in white and black rats.

The following experiments, carried out in the “open field”, have shown that the general pattern, namely, the number of translocations in white rats is 2 times less than in black

rats (26.2 ± 15.4 and 60.29 ± 10.03, respectively), tentative research activity (9.14 ± 4.07 and 15.08 ± 4.46, respectively); as well as emotional-motivational behaviors in the "open field" in white and black animals statistically significantly differ in the number of grooming (2.57 ± 1.82 and 4.25 ± 1.86 and in the percentage of this time from the total testing time (0.86 ± 0.73 and 6.17 ± 3.9) and by the number of urinations and boluses (0.42 ± 0.75 and 2 ± 0.85). This indicates that neuroanatomical structures and neuro-chemical mechanisms are associated with the organization of the behavior of white and black rats.

This is confirmed by the data of studies of the content, distribution and ratio of a number of biogenic amines in key neuroanatomical structures involved in the organization of behavior (Table 4) and in the distribution of thiols.

Table 4

Behavior of white and black rats in the "open field"

#	Parameters	Average and std. deviations		Wilks' lambda	p-level <
		White rats	Black rats		
1	Locomotor activity (m)	26,2 ± 15,4	60,29 ± 10,03	0.20	0.00089
2	Time of locomotor activity (s)	36,4 ± 16	71 ± 14,92	0.26	0.02
3	Average time of locomotor activity	0,82 ± 0,07	0,85 ± 0,07	0.25	0.009
4	Number of vertical standings	9,14 ± 4,07	15,08 ± 4,46	0.16	0.00005
5	Time of vertical standings (s)	7.74 ± 6,86	10,8 ± 3,72	0.23	0.004
6	Average time of vertical standings (s)	0,59 ± 0,21	0,8 ± 0,25	0.21	0.001
7	Amount of grooming	2,21 ± 1,82	4.25 ± 1,86	0.24	0.007
8	Time of grooming (s)	3,02 ± 3	22.721 ± 17.4	0.26	0.01
9	Average time of grooming (s)	0,86 ± 0,73	6.17 ± 3.9	0.22	0.002
10	Number of boluses	0,42 ± 0,75	2 ± 0,85	0.22	0.002

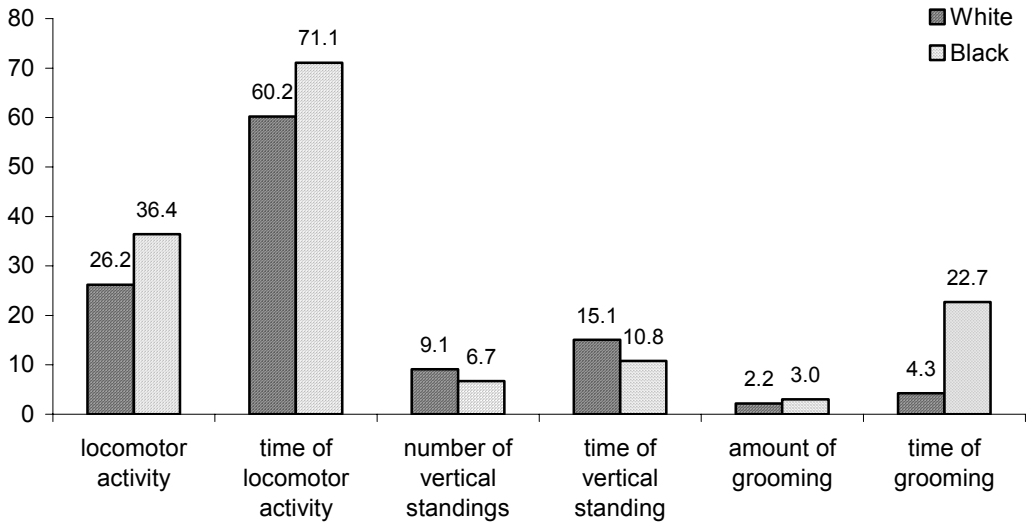


Fig. 3. Behavior of white and black rats in the "open field"

DISCUSSION

Summarizing the above, we can state that, contrary to the expected, white rats are more sensitive to radiation than black ones. This is most likely related to the general metabolic status of black rats. In white rats, the specific spectrum of the content and distribution of biogenic amines in various structures of the brain, thiols and other biologically active substances participating in the determination of individual radio-resistance is low, which affects the development of a conditioned passive avoidance reaction [1, 2, 9].

The revealed facts can, to a certain extent, be explained within the framework of the serotonin deficiency concept of the genesis of radiosensitivity and behavior.

REFERENCES

1. *Dobrzyńska M.M., Czajka U.* Int. J. Radiat. Biology, 2005, 81, 11, 793-799.
2. *Essman W.B., Alpern H.P.* Psychol. Rept., 1964, 14, 731-740.
3. *Goncharenko E.N., Antonova S.V., Gorskaya T.G., Kaplya S.A., Mineeva M.F.* Radiobiology, 1981, 21, 4, 588-590.
4. *Graevskaya E.E., Parkhomenko I.M., Kudryashov Yu.B.* Radiobiology, 1974, 14, 1, 74-77.
5. *Kudryashov Y.B., Goncharenko E.N., Antonova S.V., Akhalaya M.Ya., Bayzhumanov A.A., Shestakova S.V.* Radiation biology and radioecology, 1997, 37, 3, 372-376.
6. *Nadareishvili K.Sh., Iordanishvili G.S., Nikolaishvili M.I,. Melitauri N.N.* Bulletin of the Academy of Sciences of the Georgian SSR (biol. series), 1995, 21, 1-6, 202-207.
7. *Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Museliani T., Maisuradze I., Dzhikia G., Zenaishvili S.I.* Radiosensitivity and aggressive behavior of rats. International Conference – Physiological mechanisms of regulation of the body's activity. Jubilee Conference dedicated to the 130th anniversary of the birth of academician L.A. Orbeli. Yerevan 1998, Armenia.

8. *Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Kulikov A.V.* J. Neurosci. Res., 2005, 80 (2), 286-92.
9. *Sobolev F.S., Zhamsaranova S.D., Goncharenko E.N., Kudryashov Yu.B.* Radiobiology. 1974, 14, 3, 353-355.

თეთრი და შავი ვირთაგვების დასხივების ეფექტები და ნეიროქიმიური კორელატები

მარინე ნიკოლაიშვილი, გიორგი ორდანიშვილი, თეა მუსელიანი, ხათუნა დონდოლაძე, გოგი ჯიქია, ალექსანდრე თარხნიშვილი, ირაკლი მაისურაძე

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

რეზიუმე

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს თეთრი და შავი ვირთაგვების ინდივიდუალური რადიომგრძნობელობის შესწავლა. შავი ვირთაგვები მიღებულ იქნა თეთრი ვისტარისა და შავი ვირთაგვების შეჯვარების შედეგად და დაერქვა Ratus Ratus-Georgia. შესწავლილ იქნა რადიომგრძნობელობა თეთრი ვისტარის ვირთაგვებისა და შავი ვირთაგვების სხვადასხვა დოზებით დასხივების შედეგად (5, 7 და 9 გრეი). რადიომგრძნობელობა განისაზღვრა გადარჩენის კუმულაციური მნიშვნელობითა და რიგი პარამეტრების ცვლილებების სპექტრით, როგორიცაა სეროტონინისა და კატექოლამინების შემცველობა ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში. დასხივების შედეგად დადგინდა, რომ თეთრი და შავი ვირთაგვების გადარჩენის მაჩვენებელი დაკავშირებული იყო ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში ბიოგენური ამინების რაოდენობრივ ცვლილებებთან, ასევე, ერთი მხრივ, ლოკომოტორული და საორიენტაციო-საძიებო აქტიობის შემცირებასთან და ემოციურობის და სტერეოტიპული აქტიობის ზრდასთან. 5, 7 და 9 გრ დოზებით დასხივების შემდეგ, შავი ვირთაგვების გადარჩენის კოეფიციენტი სხვადასხვა დოზებით დასხივების შედეგად უფრო მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე თეთრი ვირთაგვების, სიკვდილიანობის ეს ცვლილება დამოკიდებული აღმოჩნდა სეროტონინის სინთეზსა და სულფჰიდრილის ჯგუფების რაოდენობაზე, რომლის დეფიციტი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია თეთრი ვირთაგვებისთვის. მოპოვებული მონაცემების თანახმად, სხვადასხვა დოზებით ვირთაგვების დასხივების რადიომგრძნობელობის განსხვავებული შედეგი გამოწვეულია არა მხოლოდ რადიაციული დაზიანების შედეგებით, არამედ სეროტონინერგული სისტემის გააქტიურებით შავ ვირთაგვებში სხივური დაზიანების შემდეგ, მეორე მხრივ, თეთრი ვირთაგვების უფრო მაღალი დასხივების მგრძნობელობა შავ ვირთაგვებთან შედარებით დაკავშირებულია სეროტონინის, თიოლების, მელანინის და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების დაბალ შემცველობასთან, რომლებიც, როგორც ცნობილია, წარმოადგენს ენდოგენურ რადიოპროტექტორებს, რომლებიც განსაზღვრავს ცოცხალ ორგანიზმში ინდივიდუალურ რადიორეზისტენტობას.

РАДИАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ БЕЛЫХ И ЧЕРНЫХ КРЫС

Марина Николайшвили, Георгий Иорданишвили, Тея Муселиани, Хатуна Дондоладзе, Гоги Джикия, Александр Тархнишвили, Ираклий Майсурадзе

Экспериментальный центр биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Целью работы являлось изучение зависимости индивидуальной радиочувствительности белых и черных крыс, которые были выведены от их скрещивания между собой и названы Ratus Ratus-Georgia. При общем облучении в сублетальных дозах (5, 7 и 9 Гр) была изучена сравнительная радиочувтвительность белых крыс линии Вистар и черных крыс. Радиочувтвительность определялась по кумулятивным функциям выживаемости, спектру изменений ряда этологических параметров, содержанию серотонина и катехоламинов в различных структурах мозга. Выживаемость белых и черных крыс связана с изменениями содержания и распределения биогенных аминов в различных структурах мозга, а также с уменьшением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, с одной стороны, и увеличением эмоциональности и стереотипной активности, с другой. После облучения в дозах 5, 7 и 9 Гр коэффициенты регрессии зависимости вида функций выживания от дозы облучения у черных крыс достоверно выше по сравнению с белыми крысами. Изменение интенсивности смертности на единицу изменения дозы облучения зависит от синтеза серотонина и от количества сульфгидрильных групп, дефицит которых является одним из важных факторов для белых крыс. Полученные данные позволяют предположить, что после облучения крыс в сублетальных дозах изменение радиочувствительности обусловлено не только последствиями лучевого поражения, но и активацией серотонинэргической системы в процессе реституции после лучевой травмы. С другой стороны, более высокая радиочувствительность белых крыс, по сравнению с черными, сопряжена с низким содержанием серотонина, тиолов, меланина и некоторых других биологически активных веществ, которые являются эндогенными радиопротекторами, определяющими индивидуальную радиорезистентность.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

THE ROLE OF RADON IN CHANGING THE CONCENTRATION OF OXIDATIVE STRESS PREDICTORS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPSY

Marine Nikolaishvili, Zakaria Nanobashvili, Irine Bilanishvili, Lena Davlianidze, Lali Gumberidze, Ninj Sikharulidze, Marina Devdariani, Marina Nebieridze, Ia Kvachakidze, Thea Museliani, Gogi Jikia, Khatuna Dondoladze, Nodar Mitagvaria

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

To clarify the mechanism of radon`s action on antioxidative processes, future research is required, but based on the results of experiments received by means of a photometric analytical system FRAS-5, dedicated solely to the global assessment of oxidative stress in biological systems by enabling the measurement of pro-oxidant status in plasma samples by means of d-ROMs (reactive oxygen metabolites), fast test and of anti-oxidant status in plasma by means of PAF (Plasma Antioxidant Fragments) test, as well as measurement of OBRI (Oxidation Balance Risk Index) and OSI (Oxidation Index), we can conclude that the obtained results have shown that inhalation of Tskaltubo water develops a hormesis that causes the brain to changes in all named oxidative stress predictors. These predictors should be involved in the regulation of oxidative-degenerative processes, which are clinically manifested in the reduction of epileptic convulsions. Inhalation of Tskaltubo water may be considered as a method of treatment with anticonvulsant effect confirmed by experimental studies.

Key words: Epilepsy, Krushinsky-Molodkina rats, Hormesis, Oxidative stress, dROM, PAF, OBRI, OSI.

Radon is a radioactive element and therefore has radiant properties. Under the influence of radiation it is possible to change the vitality of the organism, so because of these characteristics, it is also used in medicine, for example: radiation therapy is used to prevent hypertension, age-related changes in the brain and to treat or prevent other diseases [16]. It is known that during radon spa therapy there is an increase in adrenaline in plasma [7, 12] and these properties are used in medicine. Nevertheless, radon in high concentration conditions can harm the body and cause irreversible changes [5, 6], for example, radon has been named the most common cause of lung cancer in non-smokers [22].

Resort Tskaltubo has long been used for improving health in various disorders. It is located on 70 km from Black Sea, altitude 90-120 meter from sea level, in western Georgia and is regarded as chloride-hydrocarbonate-sulfate-magnesium-calcium-sodium

water. It is characterized as stable and unchangeable by time. In the seventies of the XX century the important microelements such as iodine, bromine, magnesium, lithium, zinc, strontium and copper were detected in Tskaltubo mineral water. The analysis also showed that springs contain low concentration of radioactive radon (40 to 100 Becquerel (Bq)) that could be considered as one of the cause of healing effect [1, 8].

It should be noted that the action of radon, as well as other radioactive elements, is characterized by the activation of the phenomenon of Hormesis in the body, which is characterized by induction of biopositive responses, such as increases in immunity and antioxidants by low-dose radiation [19].

Nowadays, radon therapeutic spas are used for treating various inflammatory rheumatic diseases such as ankylosing spondylitis, chronic polyarthritis, fibromyalgia, scleroderma, rheumatoid arthritis, as well as in some neurological condition (chronic neuralgia) and respiratory diseases (bronchial asthma, chronic bronchitis) [23]. Radon therapy appears to aid in the recovery of the immune system. This is the case with bronchial asthma and even in the treatment of atopic asthma [11], where long-lasting effect on the immune system has been demonstrated.

As radon has a positive effect on pain, the immune system, its analgesic, reparative-regenerative, immunomodulative, stress-inductive action is used in medicine. Radon influences the concentration of amino acids and neurotransmitters involved in excitation and inhibition at the cellular level, as confirmed in our previous studies. Studies in aggressive rats have shown that short-term (7 days) inhalation of radon alters the concentration of amino acids involved in excitation and inhibition in the animal brain, namely a decrease in glutamic acid and GABA concentrations and a significant decrease in noradrenaline concentration [13].

These changes formed the basis for a change in the behavior of an aggressive animal, when, after inhaling radon, the aggressive animal lost its aggression (aggressive traits) and became non-aggressive. Based on the results of this study, we can assume that inhalation of radon may be an activator or inhibitor of the activity of some neurotransmitters acting on physiological processes. Accordingly, the present study makes it possible to shed light and clearly indicate the possible benefit of therapeutic use of radon on brain functioning.

Radon Hormesis (R-Ho) could have a significant beneficial effect in patients with epilepsy that is one of the most common chronic neurological diseases. Epilepsy affects more than 50 million people in the world (1% of general population) [20] and more than 35 000 persons with active epilepsy die in Georgia (8.8 per 1000) [10]. Epilepsy is more often revealed among children and in aging people.

Epilepsy has numerous causes, each reflecting brain dysfunction, but the main symptom of the disease is recurrent epileptic seizures, caused by deterioration of inhibitory and excitatory balance in the brain cortex.

Despite the multitude of causes, the exact cause that leads to the development of epilepsy has finally been explored. Some forms of epilepsy are accompanied by an increase in arousal and some by a decrease in retention.

Numerous experimental and clinical observations have shown that oxidative stress (OS) plays a major role in the development of epilepsy. The epileptic seizure itself is caused by OS and in the background of the hypermetabolic state has an intense production of reactive oxygen species (ROS) in the brain.

The reason for this is a sharp change in energy metabolism. ROS and other markers of oxidative stress occur in the brain after epileptic seizures. These changes have been observed in animal models of epilepsy, as well as in patients with epilepsy.

The most important result of the accumulation of ROS in epilepsy is the activation of excessive and uncontrolled lipid peroxidation (LPO) processes in the brain tissues. The intensification of LPO processes leads to changes in the structural organization of the membrane (phospholipid composition, microviscosity and ion permeability), as well as the rheological properties of the blood deteriorate as a result of peroxidation reactions.

Based on all the above, we decided to study the effect of radon inhalation on oxidative stress, namely changes in oxidative markers, when animals were exposed to small doses of radon short-term (5 days) inhalation.

MATERIAL AND METHODS

Animals. for our experiment we used the Krushinsky-Molodkina (KM) line 24 month male rats. They predisposed to audiogenic epilepsy (seizures in response to a strong sound). Rapid (5-7 sec.) development of clonic-tonic seizures and the development of postictal catalepsy are characteristic of KM rats (Semiokhina A.F et al., 1996; Midzyanovskaya I.S., 2004)**.**

Epileptic seizures. For induction of epileptic seizures we used an audiogenic signal, before the study to which the experimental animal responded with cramps. In particular, the trigger caused the development of myoclonic seizures with “limbic” localization.

Long-term (15 min.) exposure of KM rats to the action of sound according to a special scheme with alternating 10 s periods of strong and weak sound causes cerebral circulation disorders in them, externally manifested in the form of paresis and paralysis of the limbs (Feodorova I.B., 2005; Fadiukova O.E., 2013; Kapanadze A.P., 2013; Poletova 2017). On the 5th days assessment of epileptic seizure with trigger – sound in BK rats was performed.

Radon measurement. In Tskaltubo spa center where natural mineral water is used, we measured radon`s radioactivity in water. The radioactivity of radon was 37 becquerel (bk) in 1 m3 (37 bk/m3).

Radon inhalations procedure. We placed 10 experimental animals (KM rats) in Tskaltubo mineral water spa`s sauna (experimental group). Mineral water temperature was $36^0$C, humidity – 90%. Control group 10 KM rats were placed in another spa center`s sauna, where 36^0C mineral water (without radon) was delivered via inhalation. Humidity in this spa center`s experimental room was 90%. None (experimental and control group of rats) of the animals took a bath, they were just in two different saunas and living in the same conditions. Inhalation was taken through the nose, for 5 minutes, once a day, in conditions of high humidity (about 90%) during 5 days. After each procedure of inhalation, the rats were placed in a vivarium and given food and water.

Laboratory examination. For study the physiological changes caused by inhalation of Tskaltubo water on oxidative level, which prevents the development of brain disorders associated with peroxidation reactions, we measured the free radicals concentrations (d-ROM) – reactive oxygen metabolites in the blood plasma of rats, using a photometric test, measured the concentration of hydroperoxides (ROOH) in the brain tissue, which gives us a pro-oxidant status of the tissue. Hydroperoxides, also called Reactive Oxygen Metabolites (ROM), are formed during an oxidative attack when Reactive Oxygen Species (ROS) react with various organic substrates (e.g. carbohydrates, lipids, amino acids, proteins, nucleotides, etc.).

To assess the antioxidant capacity of plasma, we used the PAT (Antioxidant Concentration Test) by measuring ferric reducing ability and to evaluate the effectiveness of antioxidants, we determined the OSI (Oxidative Stress Index) and the OBRI (Oxidation Balance Status).

All named measurements were provided by means of Photometric Analytical System FRAS5 (H&D, Parma, Italy).

RESULTS

Epileptic seizure

After completion of the inhalation course, the research and control group of experimental animals were examined on the 3rd and 5th days after completion of the inhalation course.

On the 3rd and 5th days after low doses (37 3700 Bq/m^3) Radon inhalation hidden period before seizures and pauses between seizures were significantly increased ($p < 0.05$) in radon exposure group, than in control. The latent period before radon inhalation was 11 ± 1.1 s. On the 3rd and 5th days after inhalation, the latent period increased to 23 ± 2.1 and 16 ± 1.4, respectively.

Duration of the first and second wild jumpings after trigger was decreased in the radon inhalation group of rats ($p < 0.05$). In all groups, wild jogging started immediately after receiving the audio signal (call), but the first wild jogging duration was reduced from 10 ± 1.1 sec. (control group) to 6 ± 0.7 on the third day after radon inhalation and even longer on the fifth days (3 ± 0.1 sec.). After receiving the audio signal the duration in

second wild jogging was reduced from 58 ± 1.7 seconds to 37 ± 1.3 on the third day after radon inhalation and 39 ± 1.1 seconds on the 5th day after inhalation. No generalized audiogenic tonic-clonic seizures were not observed in the radon inhalation group on the day 3, whereas the duration of seizures in the control group was 78 ± 1.9 seconds, while on the 5th day after inhalation it was 52 ± 1.3 seconds.

Table 1

The effect of radon inhalation on the epileptic seizure in rats

	Hidden period (sec.)	**The first wild jogging duration (sec.)**	**Pause (min.)**	**The duration of the second wild jogging (sec.)**	**Duration of tonic-clonic seizures (sec.)**
Before exposure to radon ($p < 0.05$)	11 ± 1.1	10 ± 1.1	5 ± 0.3	58 ± 1.7	78 ± 1.9
3 days after radon exposure ($p < 0.05$)	23 ± 2.1	6 ± 0.7	11 ± 1.1	37 ± 1.3	0
5 days after radon exposure ($p < 0.05$)	16 ± 1.4	3 ± 0.1	32 ± 2.2	39 ± 1.1	52 ± 1.3

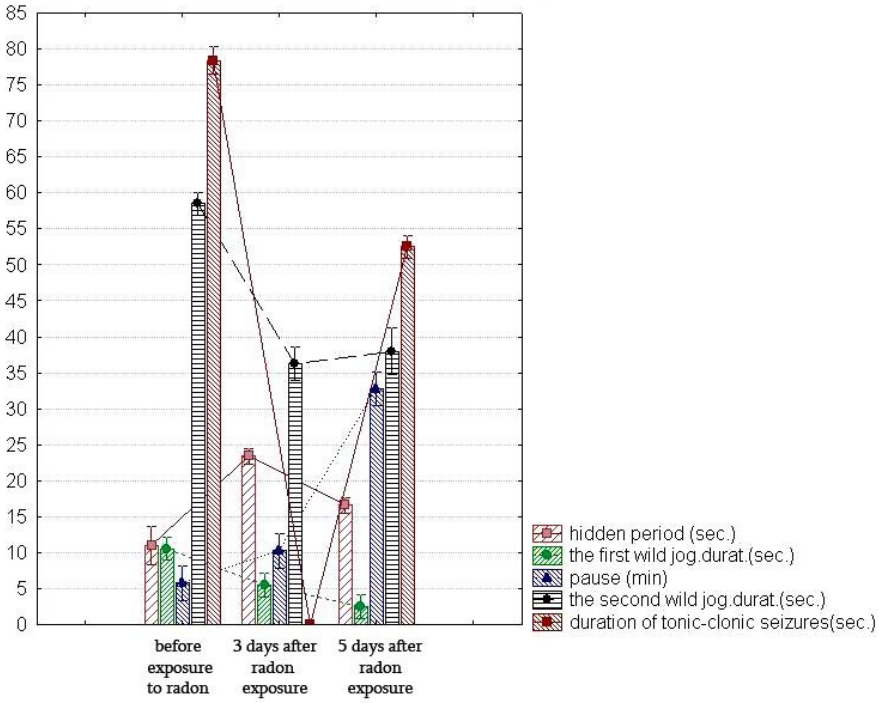


Fig. 1. The effect of radon inhalation on the epileptic seizure in rats

As can be seen from the table, the effect of radon causes an increase in the latent period on days 3 and 5 after inhalation. The duration of the first wild jog was reduced by epilepsy in rats on the third day after exposure to radon (6 ± 0.7 sec.), but the decrease in this parameter became even more noticeable on day 5 (3 ± 0.1 sec.), which was also statistically significant ($p < 0.05$).

As for the duration of the second wild jog, on the third day was 37 seconds and on the fifth day – 39 seconds. No changes in the data of the control group of rats were observed. There was also no generalized audiogenic tonic-clonic seizure in the radon inhalation group on day 3 and it was equal to 0, while on day 5 it was to the control (78 ± 1.9 seconds) was reduced to 52 ± 1.3 seconds, which is statistically significant ($p < 0.05$).

Oxidative stress

Table 2

Oxidative stress in epileptic rats

Epileptic rats	D-ROMs FAST Ucarr.	PAT	OBRI	OSI REDOX
Control	521 ± 3.67 Free radicals, very high	2763 ± 5.85 Antioxidants: there is a deficit	1.950 ± 0.3 Oxidative status is at a dangerous level in relation to cholesterol	142 ± 2.3 Oxidative status index is on the critical edge
Experiment	381 ± 2.95 Is average ($p < 0.05$).	2091 ± 3.95 Average level	1,6 ± 0.2 High	111 ± 2.3 The body is on alert to protect itself

From the data presented in Table 2, we can see the following: study of dROM in genetically epileptic Krushinsky-Molodkina rats before exposure to radon show very high oxidation status (521 ± 3.67), and on the 5th day after exposure to radon the level of oxidative stress is 381 ± 2.95, which is statistically significant ($p < 0.05$).

The hematological concentration of antioxidants (PAF plasma with antioxidant fragments) was at the edge before being taken to Tskaltubo in epileptic rats (2091 ± 3.95), and as a result of inhalation of radon became (2763 ± 5.85) – statistically it is reliable ($p < 0.05$). OBRI (Oxidation Balance Risk Index): if before radon inhalation it was 1.95 ± 0.3 – dangerously high for the organism, after inhalation it was recorded as high, but these data were not dangerous for the organism (1.6 ± 0.2).

The difference between them is statistically significant, as well ($p < 0.05$). OSI – The correlation of total oxidative status with the total antioxidant status used to determine the Global Redox status index in epileptic rats was 142 ± 2.3 before radon inhalation, above the critical situation, and after inhalation it was halved to 111 ± 2.3. From the above mentioned we can conclude that a positive result was obtained when inhaling radon.

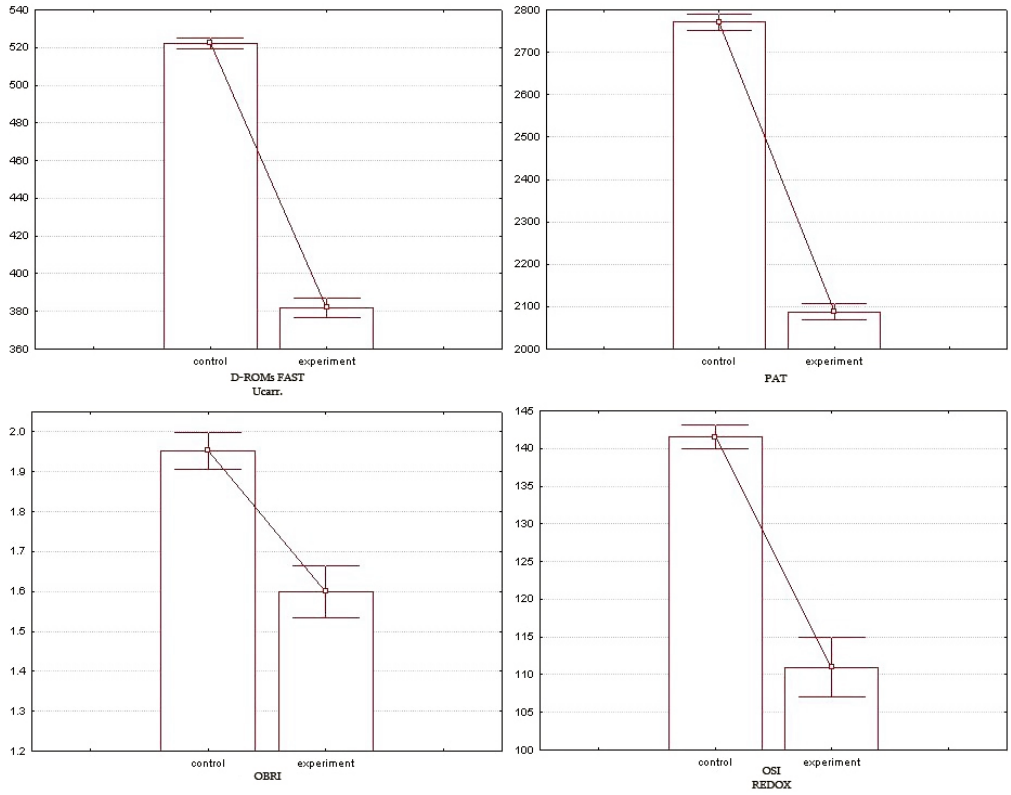


Fig. 2. Oxidative stress in epileptic rats

DISCUSSION

Numerous experimental studies have been provided in animal models to prove the positive effect of radioactive radon on various disorders. In recent previous experimental studies, they were performed in rabbits to investigate the curative effects of radon hormesis, the changes in lipid peroxide levels, the oxidative stress's formative Nitric Oxide (NO) and the indicators of membrane conductivity of different organs were performed [21]. The data of these studies indicate that the effect of radon hormesis (R-Ho) happens by the activation of NO and formation of hydrogen peroxide (H_2O_2) that activate excessive NO production in microphages under the effect of interferon gamma and beta (INF-γβ) [9]. As a result, the increased production of NO activates peripheral microcirculation and central hemodynamic. In this respect NO can be considered as an autocrinic homeostatic modulator, as well.

It is established that macrophage-killers are the important sources of NO. By NO activation they suppress DNA synthesis of tumor cells and suppression of new tumor cells, anti-inflammatory, desensibility and sedative mechanisms. NO effects on activation of DOFA, DOFA-cines and DOFA-amino formation in blood; it is involved in regulation

of the Na^+, K^+ and Ca^{++} ion changes, and play one of the main roles in suppression of specific autoimmune and in activation of non-specific immune systems of the body.

In our case the reduction in oxidative stress is seen as early as on the 5th day after exposure to radon inhalation due to NO activation, NO can be considered as an important neurotransmitter that can participate in synaptic transmission as classical from presynaptic to postsynaptic neuron [4] and retrograde, also indirectly by acting on glial cells or surrounding neurons. NO protects the brain from ischemic and neurotoxic stroke, controls the oscillatory activity of neurons [17], nitric oxide synthesis is often considered as a protective mechanism against the cytotoxic action of phagocytes, since NO inhibits the activation of the neutrophil [14] and NADPH oxidase activity, reduces xanthine oxidase activity, decreases AFK products [18]. At the same time, it should be noted that NO is involved in the development of the inflammatory process and its effect on the functional state of phagocytes can be modulated and changed over time. Therefore, the protective or cytotoxic action of NO is also characteristic of certain cells and tissues.

Experimental models of epilepsy show that increased oxidative stress (increased oxidation of lipids and proteins) is accompanied by the development of seizures [2]. Focal or first generalized epileptic activity in animals is followed by activation of LPO in the field of hyperactivity. At the same time, elevated LPO levels were observed in the blood of animals. The introduction of antioxidants into animals slowed the development of epilepsy and reduced its intensity. *In vitro* experiments have shown that anticonvulsants can inhibit LPO in the brain membrane. The most pronounced changes in LPO product content are experienced by patients with prolonged epilepsy, generalized seizures, and profound personality changes.

M.K. Pandey et al. conducted studies (2012), in which they showed that MDA levels were significantly higher in the group of patients with epilepsy, who had symptoms of mental disorders associated with the disease (psychosis and depression) [15]. The study determines the content of malonic dialdehyde (MDA), which is one of the final products of LPO. Thus, the severity of oxidative stress was significantly higher in patients with epilepsy, who had mental disorders associated with this disease.

During seizures, there is an increase in the oxidation of free radicals, which, in turn, is accompanied by a decrease in the activity of the brain's antioxidant defense system: both enzymatic and non-enzymatic parts. High levels of LPO and decreased activity in major antioxidant enzymes – SOD and GPO – have been identified in the blood of patients with various forms of epilepsy [24].

Studies by E. Ben-Menachem (2003) have shown that erythrocyte SOD1 activity is significantly lower in patients with progressive myoclonic epilepsy than in healthy individuals. Decreased SOD1 activity also occurs in the cerebrospinal fluid of patients with epilepsy, especially in the disease-resistant group compared with patients with curable forms of epilepsy and in the control group of healthy individuals. The authors

believe that decreased SOD1 activity is associated with recurrent seizures, and that SOD1 deficiency in cerebrospinal fluid may be a predictor of drug-resistant epilepsy [3].

In addition to the above, the convulsive state is characterized by anomalous Na^+ and K^+ metabolism. The accumulation of ammonia also occurs at this time, which is associated with the intensification of deamination reactions; all of this leads to depolarization of cell membrane shells, lowering of the excitability threshold, and a new series of seizures. In the first minutes of seizures, neurotransmitters are released, accompanied by a change in the level of secondary messengers, which is reflected in the activity of metabotropic receptors. Activation of adrenoceptors even causes an increase in cyclic adenosine monophosphate.

Excretion of excitatory amino acids (mainly glutamate) is known to increase during seizures. At this time, neuronal activity and intracellular calcium levels increase, which is associated with the formation of ROS. Disruption of calcium metabolism is associated with a sharp increase in cell cytosol and leads to the activation of Ca^{++}-dependent enzymes. The formation of ROS is accompanied by the synthesis of prostaglandins from arachidonic acid. This, in turn, enhances free radical reactions that ultimately lead to membrane destruction.

Thus, numerous experimental data and individual clinical observations indicate the pathogenic role of OS in epilepsy, which is associated with disruption of the structural, hematoencephalic barrier integrity of the cell membrane of neurons, oxidative destruction of nucleic acids and radon exposure regulates oxidative stress, the clinical manifestation of which may be expressed by a reduction in epileptic seizures, and which has also occurred in the results of our study.

According to our research, the use of radon inhalation in experimental animals, particularly in genetically determined rats with epileptic seizures, altered all parameters of the epileptic seizure development picture, namely the hidden period, the first and second wild jog duration after the audiogenic signal. On the third day, no response to the audiogenic signal was observed at all, and not even a single episode of tonic-clonic seizures. All mentioned suggests that radon inhalation could be used to treat epilepsy.

According to the International Classification of Epileptic Seizures, we are talking about focal seizures and in our experiment, the effectiveness of Tskaltubo water has been confirmed in the case of focal epileptic seizures. As for generalized epilepsy, the impact of radon hormone on these types of seizures is still unclear, which requires additional scientific studies.

The impact of radon inhalation on seizures of brainstem epilepsy models is particularly important because mechanisms of prolonged bilateral (formerly generalized) seizures in humans are considered to be erased/included in brainstem structures.

The presented study is the first precedent of attempt R-Ho through inhalation for treatment of epileptic seizures in animal models with further translation to clinical study

in humans through pilot phase II study. More profound and scientifically systematized approach is needed to determine uniqueness of Tskaltubo water springs, investigation the mechanisms of radon effects on the excitatory and inhibitory functioning of CNS and further clinical studies to establish its effectiveness on humans.

CONCLUSION

To clarify the mechanism of radon`s action on antioxidative processes, future research is required, but based on the results of the experiment we can conclude that:

The studies in experimental animals have shown that inhalation of Tskaltubo water develops a hormesis that regulates oxidative processes in the brain by activating antioxidants, which is reflected in the reduction of existing epileptic convulsions.

Inhalation of Tskaltubo water may be considered as a method of treatment with anticonvulsant effect confirmed by experimental studies.

REFERENCES

1. *Хазарадзе К.Р., Хазарадзе Р.Е., Амиранашвили А.Е., Блиадзе Т.А., Нодия А.Б., Никифоров Г.И., Челидзе Л.Д.* Некоторые результаты исследований содержания радона в среде обитания человека // 1-я Международная конференция по экологии и управлению окружающей средой Кавказа / Тбилиси, 2001, 61-63.
2. *Aguiar C.C., Almeida A.B., Araújo P.V. et al.* Oxid. Med. Cell Longev., 2012, 2012:795259. doi:10.1155/2012/795259.
3. *Ben-Menachem E., Kyllerman M., Marklund S.* Epilepsy Res., 2000, Jun 40(1), 33-9. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00096-6. PMID: 10771256.
4. *Boehning D., Snyder S.H.* Annu. Rev. Neurosci., 2003, 26, 105-131.
5. *Bowie C., and Bowie S.H.U.* The Lancet, 1991, 337, 8738, 409-413.
6. *EPA.* A Citizen's Guide to Radon, May 2012, publication number EPA 402/K-12/002.
7. *Erickson B.E.* Dose Response, 2007, 5, 48-62. doi: 10.2203/dose-response.06-007.Erickson.
8. *Gelashvili G.K., Vepkhvadze N., Xazaradze R. et al.* Current radiation safety issues in Georgia. 1 National Conference 2001. Tbilisi pp 146-156.
9. "Facts about Radon". http://www.facts-about.org.uk/science-element-radon.htm. Retrieved 2008-09-07.
10. *Lomidze G., Kasradze S., Kvernadze D., Okujava N., Toidze O., Hanneke M. de Boer, Tarun Dua, Josemir W. Sander.* Epilepsy Research, 2012, 98, Issues 2-3, 123-129, ISSN 0920-1211.
11. *Marshalick B.E., Fenko A.N.* Vopr. Kurortol. Fiziother. Lech. Fiz. Kult., 1991, 6, 6-10.
12. *Mitsunobu F., Yamaoka K., Hanamoto K., Kojima S., Hosaki Y., Ashida K., Sugita K., Tanizaki Y.* J. Radiat. Res., 2003 Jun; 44(2), 95-9. doi: 10.1269/jrr.44.95. PMID: 13678337.
13. *Nikolasihvili M., Mchedluri T., Museliani T.* Saq. mecn. Acad. Macne, ser. Biol.A, 2006, 32, 1, 119-123.
14. *Nolan S. et al.* The American journal of pathology, 2008, 172, 1, 265-73. doi:10.2353/ajpath.2008.070069.
15. *Pandey M.K., Mittra P., Maheshwari P.K.* The Lipid Peroxidation Product as a Marker of Oxidative Stress in Epilepsy, 2012.

16. *Panov S.V., Razumov A.N., Gusarov I.I., Dubovskiĭ A.V., Belenichev AIu, Semenov B.N., Filatov V.I.* Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult., 2006, May-Jun (3), 3-5 (In Russian). PMID: 16862882.
17. *Rauhala P. et al.* Synapse, 1996, 23, 58-60.
18. *Ryan M.J., Jackson J.R., Hao Y., Leonard S.S., Alway S.E.* Free Radic. Biol. Med., 2011, 51(1), 38-52. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.002.
19. *Shibamoto Y., Nakamura H.* Int. J. Mol. Sci., 2018, 19, (8), 2387.
20. World Health Assembly – WHA, 2015, 68, 20, 26 May.
21. *Yamato K., Kataoka T., Nishiyama Y., Taguchi T., Yamaoka K.* Eur. J. Pain, 2013, Apr; 17(4), 480-92. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00210.x. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949231.
22. *Yarmoshenko I.V.* Meta-analysis of 18 radon and lung cancer case control studies. In: Proceedings of the 7th International Symposium, Natural Radiation Environment (NRE VII), Rhodes, May 2002, Elsevier Conf. Series, in press
23. *Zdrojewicz Z., Belowska-Bien K.* Postepy Hig. Med. Dosw., 2004a, 58, 150-157.
24. *Zharkinbekova N.A., Ormanov N.Z.* Neurochem. J., 2019, 13, 378-384.

რადონის როლი ოქსიდაციური სტრესის პრედიქტორების კონცენტრაციის ცვლაში, რომელებიც ჩართულია ეპილეფსიის პათოგენეზში

მარინე ნიკოლაიშვილი, ზაქარია ნანობაშვილი, ირინე ბილანიშვილი, ლენა დავლიანიძე, ლალი გუმბერიძე, ნინო სიხარულიძე, მარინა დეკდარიანი, მარინა ნებიერიძე, ია ქვაჩაკიძე, თეა მუსელიანი, გოგი ჯიქია, ხათუნა დონდოლაძე, ნოდარ მითაგვარია

ივ.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

ანტიოქსიდანტურ პროცესებზე რადონის მოქმედების მექანიზმის გასარკვევად აუცილებელია შემდგომი კვლევები. ექსპერიმენტების შედეგებზე დაყრდნობით, რომლებიც მიღებულ იქნა ფოტომეტრიული ანალიტიკური სისტემის FRAS-5 საშუალებით, რომელიც გამოიყენება მხოლოდ ბიოლოგიურ სისტემებში, შესწავლილ იქნა ოქსიდაციური სტრესის მაჩვენებლები: ანტიოქსიდანტური სტატუსი (PAT), d-ROM (რეაქტიული ჟანგბადის მეტაბოლიტების ინდექსი), აგრეთვე OBRI (დაჟანგვის ბალანსის რისკის ინდექსი) და OSI (დაჟანგვის ინდექსი). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ წყალტუბოს წყლის ინჰალაციით ვითარდება ჰორმეზისის ფენომენი, რომელიც იწვევს თავის ტვინში ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი ოქსიდაციური სტრესის პრედიქტორების ცვლილებებს. ეს პრედიქტორები უნდა მონაწილეობდეს ოქსიდაციურ-დეგენერაციული პროცესების რეგულირებაში, რაც კლინიკურად ვლინდება ეპილეფსიური კრუნჩხვების შემცირებით. წყალტუბოს წყლის ინჰალაცია შეიძლება ჩაითვალოს კრუნჩხვითი ეფექტების მოხსნის მკურნალობის ერთ-ერთ მეთოდად, რაც დასტურდება ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევებით.

316

РОЛЬ РАДОНА В ИЗМЕНЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕДИКТОРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

Марина Николайшвили, Захарий Нанобашвили, Ирина Биланишвили, Лена Давлианидзе, Лали Гумберидзе, Нино Сихарулидзе, Марина Девдариани, Марина Небиеридзе, Ия Квачакидзе, Тея Муселиани, Гоги Джикия, Хатуна Дондоладзе, Нодар Митагвария

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

РЕЗЮМЕ

Для выяснения механизма действия радона на антиоксидантные процессы необходимы дальнейшие исследования. На основе результатов экспериментов, полученных с помощью фотометрической аналитической системы FRAS-5, предназначенной исключительно для глобальной оценки окислительного стресса в биологических системах с помощью обеспечения возможности измерения прооксидантного статуса в образцах плазмы с помощью d-ROM (реактивных метаболитов кислорода), быстрого теста и определения антиоксидантного статуса в плазме с помощью теста PAF (плазменные антиоксидантные фрагменты), а также измерения OBRI (Индекс риска окислительного баланса) и OSI (Индекс окисления), мы можем сделать вывод: полученные результаты показали, что ингаляция воды Цхалтубо активирует гормезис, который вызывает в мозге изменения всех названных предикторов окислительного стресса. Эти предикторы должны участвовать в регуляции окислительно-дегенеративных процессов, которые клинически проявляются в уменьшении эпилептических судорог. Ингаляция воды Цхалтубо можно рассматривать как метод лечения с противосудорожным действием, подтвержденным экспериментальными исследованиями.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

AGE ASPECTS OF THE COMPENSATION MECHANISMS OF A VISUAL SYSTEM

Khatuna Rusadze*, David Janelidze**, Manana Khomeriki**, Natela Lomashvili**, Reniko Sakandelidze*, Archil Kezeli**

* A. Tsereteli State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Laboratory of Psychophysiology, Kutaisi, Georgia; ** Laboratory of Vision Physiology, I. Beritashvili Centre for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

In accordance to the analysis of variable parameters of input light stream, the chief task of the visual system is to create a visual image of the external word and its individual object. One of the principal identifying cues of the object is its color. The purpose of our exploration was to ascertain whether the color constancy mechanisms (CCM) efficiency alter alongside with the age. We conducted two series of experiments. In the first series we used our earlier finding that the color constancy mechanisms are involved in McCullough effect (MCE) induction, while in the second one the study was purposed of color vision characteristics in cataract patients prior to and after surgery. After surgery, when an artificial lens is implanted, the system needs to be recalibrated for correction of input changed spectral characteristics. In post operation period, within 3 to 6 months period a full compensation of changes occurs.

Key words: McCollough effect, color constancy, cataract

Based on the analysis of variable parameters of input light stream, the chief task of the visual system is to create a visual image of the external word and of its individual objects, as well. A visual act proceeding under natural conditions is a dynamic process going on under permanently variable conditions: changes occurring in the distance to an object, in angles of observation, in spatial orientation of the object, energetic and spectral characteristics of a light source and in many others. It is clear that a visual function loses its biological sense, if it fails to provide stable identification of an object under diverse conditions of observation.

The information delivered from the retina in most cases is equivocal, incomplete, or, vice versa, excessive that requires its complex multilevel analyses, on the bases of which a stable visual image of the object to be perceived must be formed. The hypothetical mechanisms, subserving the realization of this task is called visual perception constancy mechanisms. Among them a special place is held by those responsible for a steady recognition of objects color.

One of the principal identifying cues of an object is its color. Physically color is determined by spectral composition of the light reflected from the surface, which does alter when the spectrum of the light source reflection changes.

Respectively, it is expected to change, in this case, the object color, but the color subjective perception does not change even under rather extensive spectral change of light source. This phenomenon is referred to as color perception constancy, while its realization mechanisms are called color constancy mechanisms (CCM).

It is for many years that the investigators are engaged in CCM studies and as a result, many important facts have been accumulated [3, 9]. But recently an interesting novel task emerged. The thing is that as a result of civilization in general and of medical science, in particular a medium age of mankind has tangibly increased. But the information we posses as to how "senescent brain" works appear rather poor.

Thus, it is particularly interesting to pursue the study of one of the most complex task, i.e. aging aspects of vision function [7, 8].

The purpose of our exploration was to ascertain whether the CCM efficiency alters alongside with the age. The task is complicated with a fact that, as a rule, together with the age also color vision characteristics change that must be borne in mind. We conducted two series of experiments.

In the first one we used our earlier finding that the CCM mechanisms are involved in McCollough effect (MCE) induction [5, 6], while in the second one the study was pursued of color vision characteristics in cataract patients prior to and after surgery [2, 4].

MATERIAL AND METHODS

First series of experiments

In this series 27 subjects of both sex – 15 women and 12 men were participated. They were divided into 2 age groups: 20-40 years old (young) and above 60 (old).

McCullough effect (MCE) was induced in both groups of experimental subjects under conditions of standard adaptation procedures: the subject sat in a darkened room in front of the computer screen. Red-black and green-black square-wave gratings of opposite (horizontal and vertical) orientation were one by one presented to him/her (Fig.1 A, B). The development of the effect was tested using a combined black and white grating (Fig.1C).

To evaluate the effectiveness of the effect, 3 parameters: number of presentation, effect strength (saturation of phantom colors on a scale from 0 to 10) and duration of the effect were fixed.

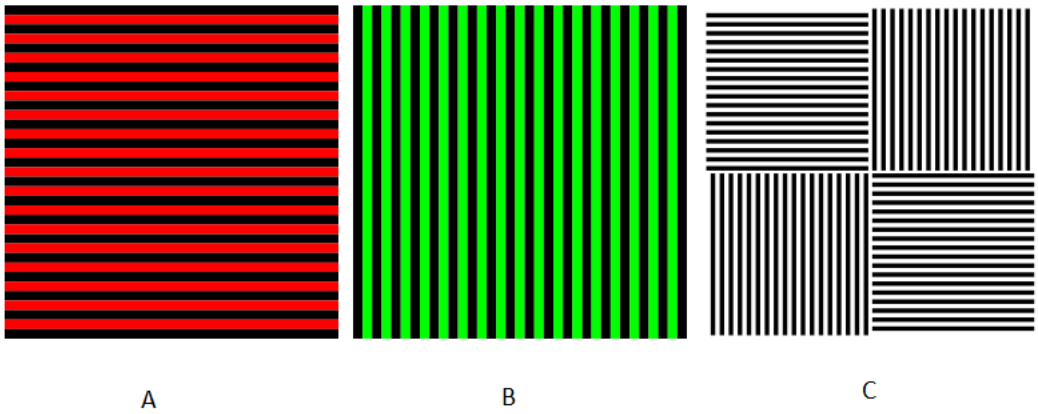


Fig. 1. A – Red-black (horizontal) and B – green-black (vertical) gratings for adaptation. C – combined black-white gratings for testing of effect

The second series of experiments

In this series 7 women and 5 men over 60 years selected from the patients of ophthalmologic clinic diagnosed with cataract were participated, in whom color discrimination ability was maintained. Thereafter, in each one color vision was tested using Farnsworth-Munsell 15 Hue test. Measurements were made first prior to and then after the 3 and 6 months the surgery.

RESULTS AND DISCUSSION

In the first series of experiments we sought to determine whether efficiency of the mechanisms responsible for vision perception stability was age-related. If CCM efficiency changes, this somehow must be reflected on those phenomena, in the formation of which the given mechanisms are also involved. We think that MCE belongs to the number of just such phenomena.

In the case of MCE alteration of constancy the mechanisms efficiency may be manifested in quantitative indices – complexity of effect induction, changes in its strength and how long the aftereffect lasts. All the tree parameters are known to be absolutely individual and involve rather a large range, but treatment of different lines of evidence did not show any statistically valid difference between the groups of young and elderly experimental subjects (Table 1).

Proceeding from this, the conclusion can be made that in the case of this concrete task no signs of age dependence of compensatory mechanisms were seen.

In the second series, observation was made on the process when the activation of constancy mechanisms takes two stages. As is known, in the process of cataract formation the eye lens gradually loses its transparence and color that would cause “browning” of the

visual world, though at this stage color vision characterizing parameters remain unchanged rather a long time. The reason for this is the CCM activity which subserves compensation and correction of changes within extensive ranges. At this stage the system is generating basic compensatory shifts and fixation of changes occurs.

Table 1

Characteristics of MCE elaboration process

Age groups	Mean number of presentations	Duration of aftereffect (mean)	Saturation of phantom colors on a scale from 0 to 10 (mean)
20-40	22	8 days	5.6
Above 60	25	6 days	4.9

After surgery, when an artificial lens is implanted, the system needs to be recalibrated for correction of input changed spectral characteristics. With the monitoring purpose this process, the color vision testing prior to and after surgery has shown that in post operation period, within 3 to 6 months period full compensation of changes occurs. This fact indicates that the compensatory mechanisms' activity does not lose its efficiency in relation to age. The fact, that it takes about 6 months to fully compensate for changes, indicates that compensation mechanisms take time to recalibrate the color system, and the activity of the mechanisms of constancy does not change with age.

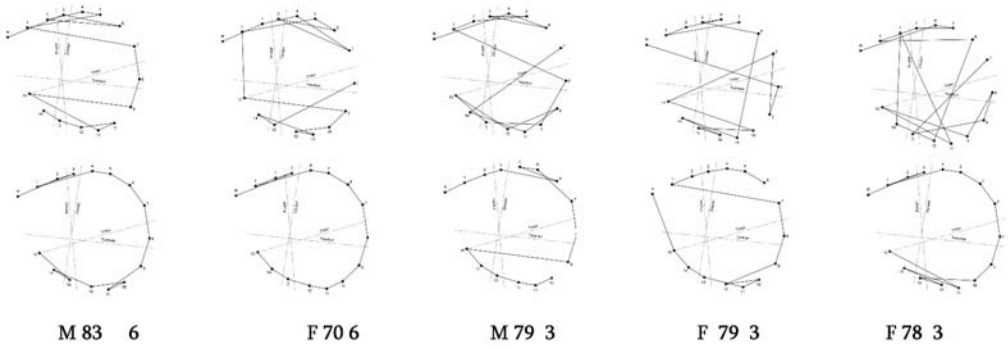


Fig. 2. 4 examples of results of F-M 15 test before (top row) and after surgery (bottom row). M – male, F- female. Then – age and month after surgery.

Thus, the data obtained in the two series of our experiments clearly indicate that the central mechanisms of the visual system remain active in old age as well and the vision system's compensatory mechanisms are not likely to undergo age-related changes.

REFERENCES

1. *Кезели А., Джанелидзе Д., Лебанидзе Т., Кезели Т.* Сенсорные системы, 2001, 15, 1, 36-43 (in Russian).

2. *Чичуа Г., Чичуа А., Пирцхалаишвили М., Толмачева М., Паркосадзе Х., Кезели А.* Офтальмология, 2006, 3, 1, 61-63 (in Russian).
3. *Foster D.H.* Vision Research, 2011, 51 (7), 674-700.
4. *Intskirveli I., Kezeli A., Malania M., Roinishvili M., Janelidze D.* Proceedings of the Georgian Academy of Sciences, Biological Series, 2002, 28, 1-2, 65-71.
5. *McCollough C.* Science, 1965, 149, 1115-1116.
6. *Parkosadze K., Kalmakhelidze T., Tolmacheva M., Chichua G., Kezeli A., Webster M.A., Werner J.S.* Vision Research, 2013, 89, 10-17.
7. *Shinomori K., Werner J.S.* Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2012, 109, 13422-13427.
8. *Werner J.S.* Journal of the Optical Society of America A: Optics, Image Science and Vision, 2016, 33, A104-122.
9. *Zeki S.* A vision of the brain. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1993.

მხედველობის სისტემის საკომპენსაციო მექანიზმების ასაკობრივი ასპექტები

ხათუნა რუსაძე, დავით ჯანელიძე**, მანანა ხომერიკი**, ნათელა ლომაშვილი**, რენიკო საკანდელიძე*, არჩილ კეზელი***

* ა. წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი. ქუთაისი, საქართველო; ** ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, მხედველობის ფიზიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი საქართველო

რეზიუმე

მხედველობის სისტემის ძირითადი ამოცანაა სისტემის შესავალზე მოხვედრილი სინათლის ნაკადის ცვლადი პარამეტრების ანალიზის საფუძველზე შექმნას როგორც მთლიანად გარემომცველი სამყაროს, ისე მისი ცალკეული ობიექტების მხედველობითი ხატი. ობიექტის საიდენტიფიკაციო, ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს წარმოადგენს მისი ფერი. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო გაგვერკვია, იცვლება თუ არა ასაკთან ერთად ფერთა კონსტანტური აღქმის (ფკა) ეფექტურობა. ამ მიზნით ჩავატარეთ ექსპერიმენტების ორი სერია. პირველში გამოვიყენეთ ჩვენ მიერ ადრე ნაჩვენები ფაქტი, რომ ფკა-ის მექანიზმები მონაწილეობს მაკ-კოლაფის ეფექტის გამომუშავებაში. მეორე სერიაში შევისწავლეთ ფერადი მხედველობის მახასიათებლები კატარაქტის მქონე ასაკოვან პაციენტებში ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ.

აღმოჩნდა, რომ კატარაქტის ოპერაციის დროს ხელოვნური ბროლის იმპლანტაციის შემდეგ ხდება მხედველობის სისტემის რეკალიბრაცია, რათა მოხდეს შესავლის შეცვლილი სპექტრული მახასიათებლების კორექცია. პოსტოპერაციული 3-6 თვიანი პერიოდის განმავლობაში ხდება ცვლილებათა სრული კომპენსაცია. ჩვენმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ასაკთან ერთად საკომპენსაციო მექანიზმების აქტიობა ეფექტურობას არ კარგავს.

322

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЕНСАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Хатуна Русадзе*, Давид Джанелидзе**, Манана Хомерики**, Натела Ломашвили**, Ренико Саканделидзе*, Арчил Кезели**

* Государственный университет им. А. Церетели, департамент биологии, факультет точных и естественных наук, Кутаиси, Грузия; ** Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Основной задачей зрительной системы является создание образа как окружающей среды в целом, так и ее одиночных объектов, на основе анализа параметров светового потока попадающего на вход системы. Одной из основных характеристик, пригодных для идентификации объекта, является его цвет. В наших исследованиях мы старались выяснить, меняется ли эффективность механизмов константности цветовосприятия (КЦ) с возрастом. С этой целью были проведены две серии экспериментов. В первой использовали ранее показнный нами факт, что в выработке эффекта Мак-Коллаф участвуют механизмы КЦ. Во второй серии исследований мы изучали характеристики цветового зрения у пациентов с катарактой до и после операции.

Выяснилось, что после имплантации исскуственного хрусталика происходит рекалибрация зрительной системы, обеспечивающая коррекцию изменившихся спектральных характеристик на входе.

В течение 3-6-месячного постоперационного периода имеет место полная компенсация изменений. Наши эксперименты показали, что с возрастом активность компенсационных механизмов не теряет эффективности.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

გარე სტატიკური მაგნიტური ველის გავლენა რკინის ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ქვერცეტინის ეფექტებზე ლაბორატორიული ვირთაგვების ჰიპოკამპში

მარიამ ქურასბედიანი, გია ქუთელია, მანანა ჩიქოვანი, ბუციკო ჩხარტიშვილი, როზა ბუკია, ბესარიონ ფარცვანია, ნანული დორეული

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტი და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

მედიცინაში გამოყენებულ ბუნებრივ ნაერთებს შორის ქვერცეტინს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. ტვინზე მისი მოქმედება წყალში ცუდი ხსნადობისა და ცუდი ბიოშეღწევადობის გამო შეზღუდულია. ნანოტექნოლოგიაზე დაფუძნებულ წამალთა მიწოდების სისტემები წარმოადგენს ახალ მიდგომას ნივთიერებათა ბიოშეღწევადობის გაზრდის მიზნით. მაგნიტური ნანონაწილაკები (მნნ) ფართოდ გამოიყენება, როგორც წამალთა ნანოგადამტანები, მათი ტრანსპორტი კი ორგანიზმში შესაძლოა მაგნიტური ველით იყოს მართული.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისტემურად შეყვანილი მნნ-დაკავშირებული ქვერცეტინის (ქ-მნნ) ელექტროფიზიოლოგიური ეფექტების განსაზღვრა ჰიპოკამპის CA1 ველში და აღნიშნულ ეფექტებზე გარე სტატიკური მაგნიტური ველის (გსმვ) ექსპოზიციის გავლენის შეფასება.

კვლევის ობიექტებად გამოყენებული იყო ველური ხაზის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვები. კეტამინით ანესთეზირებული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველში სტერეოტაქსულად ინერგებოდა მეტალის ელექტროდები (კოორდინატები: AP – 3.8, L – 2.8, H – 2.8 მმ) [12]. ნეირონული აქტიობის სტაბილიზაციის შემდეგ აღირიცხებოდა 60 წთ-იანი ფონური აქტიობა 10 წთ-იანი ინტერვალებით. შემდეგ, ცდის სერიიდან გამომდინარე, ვახდენდით კუდის ვენაში ფიზიოლოგიური ხსნარის ან ქ-მნნ-ის ინიექციას (ქვერცეტინი – 25 მგ/კგ. ერთ მოლეკულა რკინის ნანონაწილაკზე გათვლილი იყო ქვერცეტინის 100 მოლეკულა). ნივთიერებათა ინიექცია ხორციელდებოდა უნილატერალურად გსმვ-ის (1 თესლა) ტემპორალური წილის პროექციაზე 30 წთ-იანი ექსპოზიციის შემდეგ, რომლის წარდგენა გრძელდებოდა ინიექციის დასრულებიდან კიდევ 30 წთ-ის განმავლობაში. ცდებში გამოვიყენეთ 30 ნმ-ის დიამეტრის მქონე მნნ (Sigma, N747408) და ქვერცეტინი (Sigma, Q4951). გსმვ-ის გავლენით ტვინის სტრუქტურებში მნნ-ის გადაადგილების შესაფასებლად ჩატარდა მორფოლოგიური ექსპერიმენტები. ელექტროფიზიო-

ლოგიური მონაცემების რეგისტრაცია/ანალიზისთვის გამოვიყენეთ კომპიუტერული პროგრამა Chart 5.5. მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამით PRIZMA.

ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ძ-მნნ-ის ეფექტები ჰიპოკამპის CA1 ველში შემაკავებელია: იწვევს ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდის შემცირებას ბსმპ-ის ექსპოზიციისას, ბსმპ-ის გარეშე კი ძ-მნნ-ის იგივე დოზა არაეფექტურია. მორფოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს სტატისტიკურად სარწმუნოდაა გაზრდილი კონტრალატერალურ მხარესთან შედარებით.

შეიძლება დავასკვნათ, რომ ბსმპ იწვევს ძ-მნნ-ის ეფექტურ გადაადგილებას მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ლოკუსისკენ, ზრდის ქვერცეტინის კონცენტრაციას ექსპოზიციის ლოკუსში და იწვევს ნეირონული აქტიობის შეკავებას.

საკვანძო სიტყვები: ქვერცეტინი, ნანონაწილაკი, მაგნიტური ველი, ჰიპოკამპი

მედიცინაში გამოყენებულ ბუნებრივ ნაერთებს შორის, რომელებიც სხვადასხვა ტიპის ნევროლოგიური დარღვევების მკურნალობას რეაქტიული უანგბადისა და ანთებითი პროცესების მოდულაციის გზით ახდენს, ქვერცეტინს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია [5]. ქვერცეტინი ხილსა და ბოსტნეულში ყველაზე უხვად წარმოდგენილი ფლავონოიდია. კარგადაა ცნობილი მისი ფარმაკოლოგიური აქტიობის ფართო სპექტრი ანტიიშემიურ, ანტიოქსიდანტურ და ნეიროპროტექტორულ მოქმედებასთან ერთად [6]. ქვერცეტინი ავლენს ანტიაპოფტოზურ თვისებებს სხვადასხვა ნევროლოგიური დარღვევების მკურნალობისას [2, 4, 6, 7, 14]. მიუხედავად მრავალი ბიოლოგიური ეფექტისა, ქვერცეტინის მოქმედება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე შეზღუდულია მისი წყალში ცუდი ხსნადობისა და ცუდი ბიოშეღწევადობის გამო [1, 3, 11]. ქვერცეტინი ცუდად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ამიტომ შემუშავებულია გარკვეული სტრატეგია ამ პრობლემის დასაძლევად და ქვერცეტინის თავის ტვინზე ზემოქმედების ეფექტურობის გასაზრდელად [1, 8]. ნანოტექნოლოგიაზე დაფუძნებული ნივთიერებათა მიწოდების სისტემები წარმოადგენს ახალ ეფექტურ და იმედისმომცემ მიდგომას ნივთიერებათა ბიოშეღწევადობის გაზრდის მიზნით. უფრო მეტიც, ნანოტექნოლოგიამ შესაძლებელი გახადა მოხდეს ნივთიერებათა მიმართული გადაადგილება და შენელებული გამოთავისუფლება შესაბამის ქსოვილებში. ნაჩვენებია, რომ ქვერცეტინის ნანოკაფსულირებული ფორმა მნიშვნელოვნად ამცირებს ცერებრალური იშემიით გამოწვეულ ოქსიდაციურ სტრესს მოდელურ ცხოველებში და ხელს უწყობს ნეირონთა გადარჩენას ჰიპოკამპურ ფორმაციაში [8]. ასევე ნაჩვენებია, რომ ქვერცეტინ-დაკავშირებული მუკოადჰეზიური ნანოემულსიის ინტრანაზალური მიწოდება ზრდის ქვერცეტინის ბიოშეღწევადობას და აადვილებს მის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში განვლადობას [1]. ნანონაწილაკები ზოგადად განიხილება, როგორც არატოქსიკური, ბიოდეგრადირებადი და არაიმუნოგენური აგენტები [9]. ნანონაწილაკებს შორის მაგნიტური ნანონაწილაკები (მნნ) ფართოდ გამოიყენება, როგორც წამალთა ნანოგადამ-

ტანები კონტრასტული მაგნიტურ-რეზონანსული იმიჯინგისთვის და ლოკალური ჰიპერთერმიის მისაღებად. ამასთანავე, მაგნიტური ნანონაწილაკის ტრანსპორტი ორგანიზმში შესაძლოა მართული იყოს მაგნიტური ველის ექსპოზიციით [10, 15].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გარე სტატიკური მაგნიტური ველის (ბსმვ) გავლენის შეფასება მაგნიტურ ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ქვერცეტინის (ქ-მნნ) ეფექტებზე ლაბორატორიული ვირთაგვების ჰიპოკამპში.

მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტებად გამოყენებული იყო ველური ხაზის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვები (ორივე სქესის, წონით 180-200 გ). In vivo ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები განხორციელდა ვირთაგვების 2 ჯგუფზე: 1. საკონტროლო ვირთაგვები, რომელთა კუდის ვენაში შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი და 2. ვირთაგვები ქ-მნნ-ის ინიექციით. ცდების სხვადასხვა სერიებში სულ შევისწავლეთ 18 ცხოველი. კეტამინით ანესთეზირებული ვირთაგვების მარჯვენა/მარცხენა ჰიპოკამპის CA1 ველში სტერეოტაქსულად ინერგებოდა მეტალის (კონსტანტანი) ტრიპოლარული ელექტროდები შემდეგი კოორდინატების მიხედვით: AP – 3.8, L – 2.8, H – 2.8 მმ [12]. ნეირონული აქტიობის სტაბილიზაციის შემდეგ, ჰიპოკამპის CA1 ველიდან ხდებოდა 60 წთ-იანი ფონური აქტიობის ჩაწერა 10 წთ-იანი ინტერვალებით. შემდეგ, ცდის სერიიდან გამომდინარე, ვახდენდით კუდის ვენაში ფიზიოლოგიური ხსნარის ან ქ-მნნ-ის ინიექციას. ქვერცეტინის საექსპოზიციო დოზად შეირჩა 25 მგ/კგ. ცხოველის წონის შესაბამისად, განისაზღვრა სააპლიკაციო ქვერცეტინის მოლეკულათა რაოდენობა. მრავალჯერადი ტესტირებით შეირჩა საინექციო ხსნარის სასურველი პროპორცია: ვირთაგვების წონიდან გამომდინარე (დაახლოებით 180 გ), საინიექციო ხსნარი შეიცავდა 54 მკლ ქვერცეტინს საბაზისო ხსნარიდან (300 მკლ DMSO-ში გახსნილი 25 მგრ ქვერცეტინი), 34 მკლ რკინის ნანონაწილაკიან ხსნარს (1 მგ/1მლ) და სრული გახსნისთვის ვამატებდით 45 მკლ DMSO-ს. რკინის ნანონაწილაკისა და ქვერცეტინის დაკავშირების შეფასება განხორციელდა არაპირდაპირი მიდგომით, კერძოდ, მორფოლოგიურ და ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში მათ ეფექტებზე დაკვირვებით დამატებით განხორციელდა DMSO-ში გახსნილი ქვერცეტინის, წყალში გახსნილი რკინის ნანონაწილაკებისა და ქვერცეტინ-დაკავშირებული-მნნ ხსნარების სპექტრული ანალიზი. მიღებული მონაცემები ქვერცეტინის მაგნიტურ-ნანონაწილაკებთან დაკავშირებაზე მიუთითებს.

კუდის ვენაში ნივთიერებათა ინიექცია ხორციელდებოდა ბსმვ-ის (1 თესლა) ტემპორალური წილის პროექციაზე უნილატერალურად 30 წთ-იანი ექსპოზიციის შემდეგ, რომლის წარდგენა გრძელდებოდა ინიექციის დასრულებიდან კიდევ 30 წთ-ის განმავლობაში.

ცდებში გამოვიყენეთ რკინაშემცველი 30 ნმ დიამეტრის მქონე მაგნიტური ნანონაწილაკი (Sigma, N747408 Fe(II, III) ოქსიდის წყალხსნარი) და ქვერცეტინი (Sigma, Q4951).

სისტემურად შეყვანილი მნნ-ის ბსმჭ-ის გავლენით ტვინის სტრუქტურებში გადაადგილების შესაფასებლად ჩატარდა მორფოლოგიური ექსპერიმენტები. ცხოველების დეკაპიტაცია ხდებოდა ნანონაწილაკის შეყვანიდან 1-1.5 სთ-ის შემდეგ. შედარდა რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობა ტვინის სტრუქტურებში მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარესა და კონტრალატერალურ ინტაქტურ მხარეს შორის. თავის ქალადან ამოღებული ტვინის ფიქსაციას ვახდენდით ბუენის საფიქსაციო სითხეში (შემადგენლობა: პიკრინის მჟავა, ფორმალინი, ყინულოვანი ძმარმჟავა 3:1:0.2). ფიქსაციის შემდეგ ხდებოდა მასალის ჰისტოლოგიური დამუშავება შემდეგი ეტაპების გავლით: გადატანა აღმავალი სიმაგრის სპირტებში (70°-96°), გაუწყლოვნება (სპირტ-ქლოროფორმი, სუფთა ქლოროფორმი, გატარება ქლოროფორმ-პარაფინის ფაფებში (42° და 56° თერმოსტატში) და ჩაყალიბება პარაფინ-ცვილის ნარევში, ჩაყალიბებული ბლოკებიდან მიკროტომზე 7-10 მიკრონიანი ანათლების მომზადება.

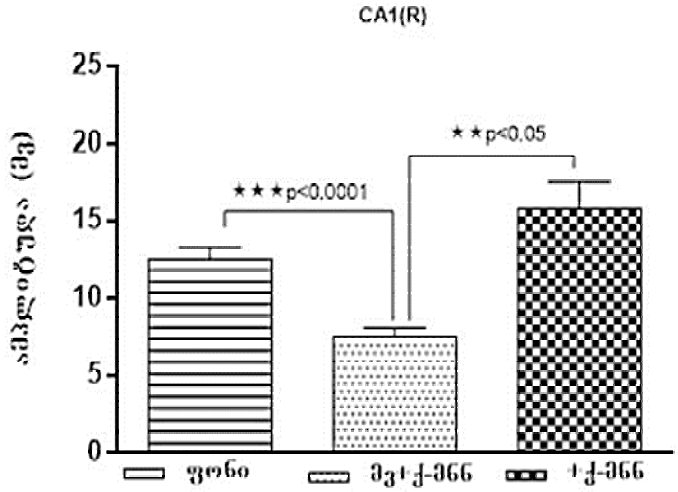
მინერალური რკინის შემცველობის დადგენის მიზნით ანათლების შეღებვა ხდებოდა პერლსის მეთოდით „პრუსიული ლურჯი“ (შემადგენლობა: 2%-იანი კალიუმის ფეროციანიდი და 2%-იანი HCL-ის ნარევი); დამატებით ანათლების შეღებვას ვახდენდით ნეიტრალურ წითელში უჯრედული სტრუქტურების გამოსავლენად. პერლსის მეთოდის და შეღებვისთვის საჭირო ქიმიური ნაერთების რეაქციის ხარისხის შემოწმების მიზნით, პარალელურად ვახდენდით ელენთის პარაფინიანი ანათლების მომზადება/შეღებვას (დადებითი კონტროლი) და საკონტროლო ვირთაგვების ტვინის ანათლების შეღებვას. პერლსის მეთოდით შეღებილ ანათლებში რკინის შემცველობის ვიზუალიზაცია და რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლების დადგენა ხდებოდა ცხოველების ორ ჯგუფში: 1. მარჯვენა მხარეს მაგნიტური ველის ექსპოზიციით, და 2. მარცხენა მხარეს მაგნიტური ველის ექსპოზიციით.

რკინაშემცველი ჩანართების დათვლას ვაწარმოებდით თავის ტვინის ოთხ მიდამოში: ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველებში, დაკბილულ ფასციაში (გარე და შიდა შრეებში და ჰილუსში) და ასევე დიდი ტვინის ქერქში. მაგნიტური ველის გავლენის შეფასების მიზნით, მიღებულ მონაცემებს ორივე ჯგუფის ცხოველებში ვადარებდით იმავე ანათალზე კონტრალატერალური ინტაქტური მხარის ჰიპოკამპის სტრუქტურებსა და ქერქში რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობას.

ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემების რეგისტრაციისა და მათი ანალიზისთვის გამოვიყენეთ კომპიუტერული პროგრამა Chart 5.5. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამა PRIZMA-ს მეშვეობით.

შედეგები და მათი განხილვა

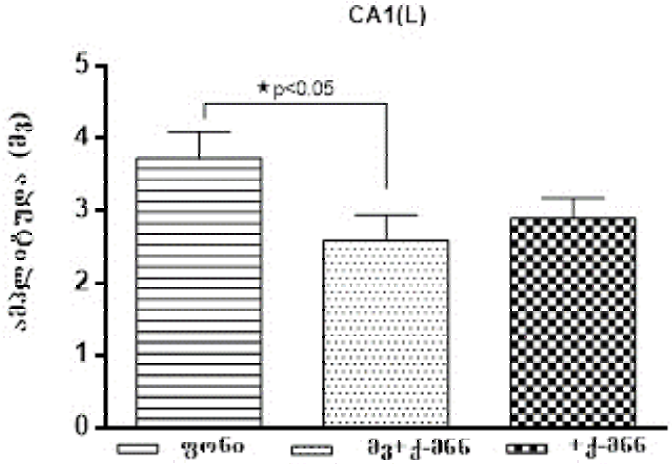
ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში შევისწავლეთ ძ-მნნ-ის სისტემური ინიექციის გავლენა ჰიპოკამპის CA1 ველის სუმარულ ნეირონულ აქტიობაზე როგორც ბსმვ-ის ექსპოზიციის პირობებში, ისე ექსპოზიციის გარეშე. მიღებული მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ სისტემურად შეყვანილი ძ-მნნ არ იწვევს ფონური ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდური მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გარეშე როგორც მარჯვენა, ისე მარცხენა მხარის ჰიპოკამპში. სამაგიეროდ, სტატისტიკურად სარწმუნოდ ამცირებდა ამპლიტუდურ მაჩვენებელს, როცა მისი შეყვანა ხდებოდა ბსმვ-ის ექსპოზიციის ფონზე.



სურ. 1. მაგნიტური ველის გავლენა ძ-მნნ-ით გამოწვეულ ეფექტებზე მარჯვენა ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდურ მაჩვენებლებზე. მოცემულია ჰისტოგრამები, რომელიც გამოხატავს ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდის საშუალო მნიშვნელობებს + საშუალო სტანდარტული გადახრები ფონში (პირველი ჰისტოგრამა), მაგნიტური ველის ზემოქმედების ფონზე (მეორე ჰისტოგრამა) და მაგნიტური ველის ზემოქმედების გარეშე (მესამე ჰისტოგრამა)

სურათიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ცხოველებში ბსმვ-ის ექსპოზიციის ფონზე კუდის ვენაში ძ-მნნ-ის შეყვანა მარჯვენა ჰიპოკამპის CA1 ველში იწვევს სუმარული ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას – ***$p < 0.0001$ (ფონში საშუალო ამპლიტუდური მნიშვნელობა 12.6-მვ-დან ($n = 18$) შემცირდა 7.6 მვ-მდე, ანუ 40%-ით ($n = 14$), ხოლო ბსმვ-ის ექსპოზიციის გარეშე ძ-მნნ არ ცვლის ფონურ აქტიობას (აპლიკაციამდე მნიშვნელობა – 12.6 მვ ($n = 18$), აპლიკაციის შემდეგ კი – 15.8 მვ ($n = 4$).

საკონტროლო ცხოველებში ბსმვ-ის ექსპოზიციის ფონზე კუდის ვენაში ძ-მნნ-ის შეყვანა მარცხენა ჰიპოკამპის CA1 ველში იწვევს სუმარული ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას (ფონში საშუალო ამპლიტუდური მნიშვნელობა 3.7 მვ-დან (n = 18) შემცირდა 2.6 მვ-მდე, ანუ 30%-ით, n = 4)), ხოლო ბსმვ-ის ექსპოზიციის გარეშე ძ-მნნ არ იწვევს ფონური აქტიობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებას (აპლიკაციამდე მნიშვნელობა – 3.7 მვ (n = 18), აპლიკაციის შემდეგ კი – 2.9 მვ (n = 14)). ჰისტოგრამები გამოხატავს ველის პოტენციალების ამპლიტუდის საშუალო მნიშვნელობას ძ-მნნ-ის შეყვანის შემდეგ მაგნიტური ველის ექსპოზიციისას ან მის გარეშე.

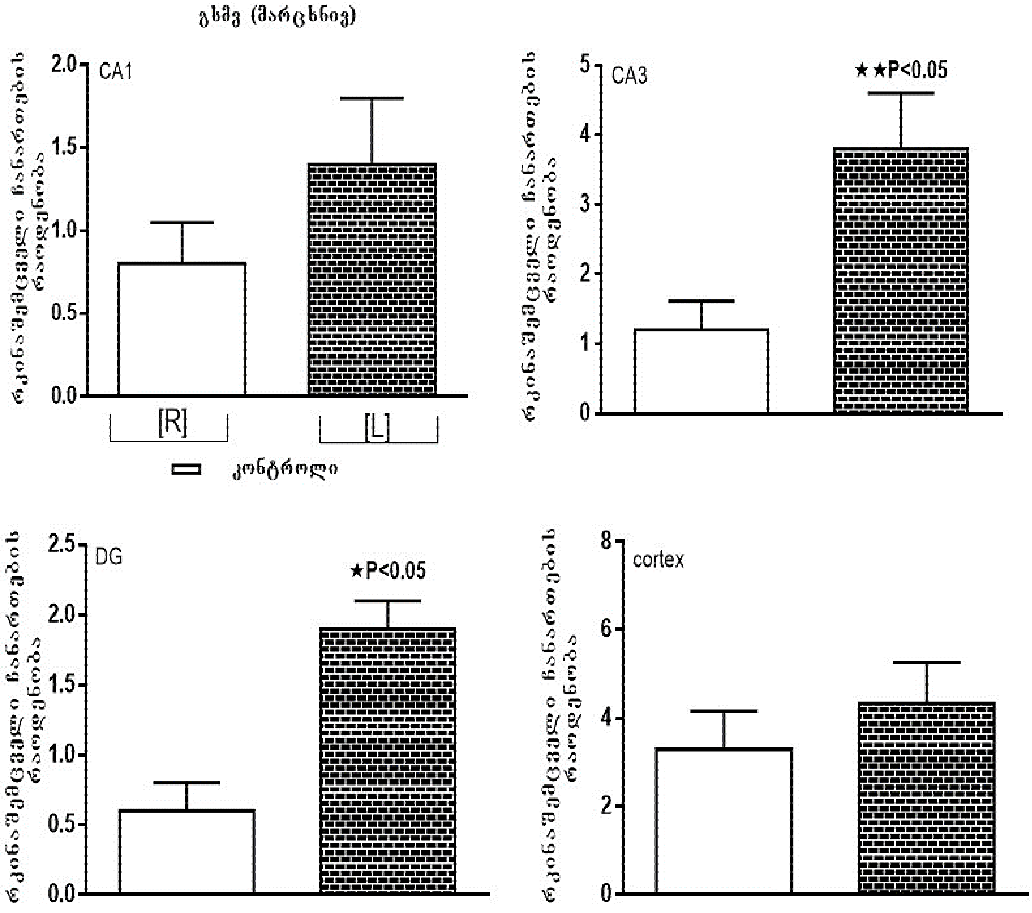


სურ. 2. მაგნიტური ველის გავლენა ძ-მნნ-ით გამოწვეულ ეფექტებზე მარცხენა ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდურ მაჩვენებლებზე. მოცემულია ჰისტოგრამები, რომელიც გამოხატავს ნეირონული აქტიობის ამპლიტუდის საშუალო მნიშვნელობებს + საშუალო სტანდარტული გადახრები ფონში (პირველი ჰისტოგრამა), მაგნიტური ველის ზემოქმედების ფონზე (მეორე ჰისტოგრამა) და მაგნიტური ველის ზემოქმედების გარეშე (მესამე ჰისტოგრამა)

აღსანიშნავია, რომ მაგნიტური ველის თანაობისას, მარჯვენა და მარცხენა ჰიპოკამპში ძ-მნნ-ით გამოწვეული ეფექტები შემაკავებელია (ორივე შემთხვევაში ამცირებს ნეირონული განმუხტვების ამპლიტუდას), თუმცა ძ-მნნ-ის ეფექტების სიძლიერე განსხვავებულია: მარჯვენა ჰიპოკამპში ძ-მნნ-ით გამოწვეული ეფექტია 40%-იანი შემცირება ფონთან მიმართებაში, ხოლო მარცხენა ჰიპოკამპში აღინიშნა ამპლიტუდური მაჩვენებლების 30%-ით დათრგუნვა.

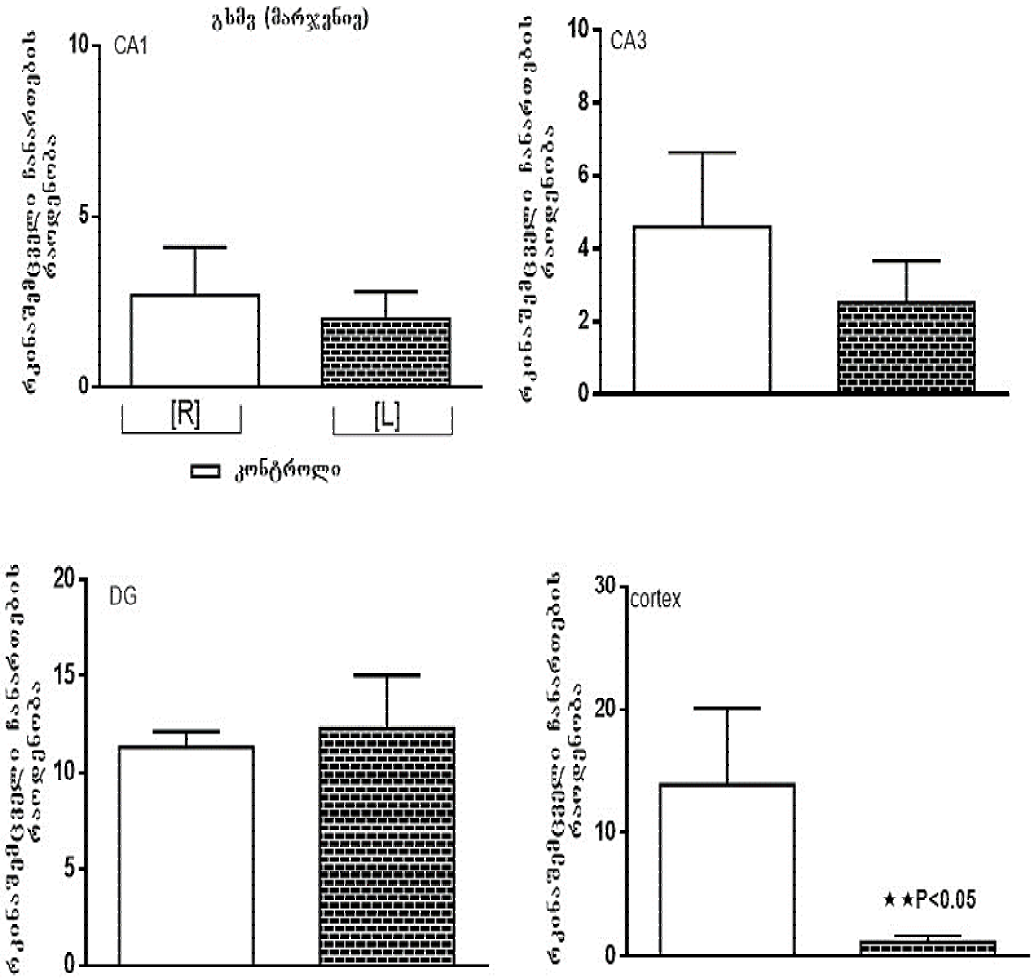
ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტებიდან ნათლად ჩანს, რომ ძ-მნნ-ით გამოწვეულ ეფექტებს ზრდის მაგნიტური ველის ექსპოზიცია. მორფოლოგიურ ექსპერიმენტებში ჩვენ შევეცადეთ გაგვერკვია, თუ რამდენად კორელირებს ძ-მნნ-ის ეს ეფექტები მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობასთან.

მორფოლოგიურმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ბსმვ-ის მარცხენა ჰიპოკამპის პროექციაზე წარდგენისას რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობა მეტია მარცხენა ჰემისფეროს სტრუქტურებში კონტრალატერალურ მხარესთან მიმართებაში. ამასთან, CA3 ველსა და დაკბილულ ფასციაში ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოდაა გამოხატული (სურ. 3). რაც შეეხება განსხვავებას CA1 ველსა და ქერქში, ეს ცვლილებები არაა სტატისტიკურად სარწმუნო, თუმცა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს მაჩვენებლები მეტია კონტრალატერალურთან შედარებით.



სურ. 3. ბსმვ-ის მარცხენა ექსპოზიციის გავლენა რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობაზე. წარმოდგენილია ჰისტოგრამები, რომელიც გამოხატავს მარჯვენა (R) და მარცხენა (L) ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, დაკბილულ ფასციასა (DG) და ქერქში რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობის საშუალო მნიშვნელობებს + საშუალო სტანდარტული გადახრები

ბსმპ-ის მარჯვენა ჰიპოკამპის პროექციაზე წარდგენისას რკინაშემცველი ჩანართების საშუალო მაჩვენებელი მომატებულია მარჯვენა ჰემისფეროს სტრუქტურებში კონტრალატერალურ მხარესთან მიმართებაში. ამასთან, ახალ ქერქში ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოდაა გამოხატული (სურ. 4). რაც შეეხება განსხვავებას CA1 და CA3 ველებსა და დაკბილულ ფასციაში, ეს ცვლილებები არაა სტატისტიკურად სარწმუნო, თუმცა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს მაჩვენებლები მეტია, კონტრალატერალურთან შედარებით.



სურ. 4. ბსმპ-ის მარჯვენა ექსპოზიციის გავლენა რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობაზე. წარმოდგენილია ჰისტოგრამები, რომელიც გამოხატავს მარჯვენა (R) და მარცხენა (L) ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, დაკბილულ ფასციასა (DG) და ქერქში რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობის საშუალო მნიშვნელობებს + საშუალო სტანდარტული გადახრები

გარე მაგნიტური ველით ნანონაწილაკ-დაკავშირებული ღეროვანი უჯრედების ეფექტური გადაადგილება ზურგის ტვინის დაზიანებული ლოკუსისკენ და მისი ინტეგრაცია აღნიშნულ ლოკუსში ნაჩვენებია სხვა მკვლევართა მიერაც [13]. ჩვენ მორფოლოგიური ექსპერიმენტებით ვაჩვენეთ, რომ რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობის მატება კორელირებს მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარესთან. ამასთან, მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს ვლინდება ძ-მნნ-ის ეფექტები, მაშინ როდესაც იგივე დოზით არც თავისუფალი ქვერცეტინი და არც ძ-მნნ არაა ეფექტური.

მიღებულ მონაცემთა ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ გარე სტატიკური მაგნიტური ველი იწვევს კუდის ვენაში შეყვანილი ძ-მნნ-ის ეფექტურ გადაადგილებას მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ლოკუსისკენ და ზრდის ექსპოზიციის ლოკუსში ქვერცეტინის კონცენტრაციას, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს ნეირონული აქტიობის შემცირებას.

კვლევა შესრულებულია შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის გრანტის FR17_629 ფარგლებში.

ლიტერატურა

1. *Ahmad N., Ahmad R., Naqvi A.A. et al.* Artif. Cells Nanomed. Biotechnol., 2018, 46(4), 717-729.
2. *Ansari M.A., Abdul H.M., Joshi G., Opii W.O., Butterfield D.A.* J. Nutr. Biochem., 2009, 20(4), 269-275.
3. *Anwer M.K., Al-Mansoor M.A., Jamil S., Al-Shdefat R., Ansari M.N., Shakeel F.* Int. J. Biol. Macromol., 2016, 92, 213-219.
4. *Baghel S.S., Shrivastava N., Baghel R.S., Agrawal P., Rajput S.* World J. Pharm. Pharmaceutical Sci., 2012, 1(1), 146-160.
5. *Butler M.S.* Nat. Prod. Rep., 2008, 25(3), 475-516.
6. *Dajas F.* J. Ethnopharmacol., 2012, 143(2), 383-396.
7. *Du G., Zhao Z., Chen Y. et al.* Mol. Med. Rep., 2018, 17(6), 7859-7865.
8. *Ghosh A., Sarkar S., Mandal A.K., Das N.* PLoS One, 2013, 8(4), e57735.
9. *Hashemian M., Anissian D., Ghasemi-Kasman M. et al.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2017, 79, 462-471.
10. *Laurent S., Bridot J.-L., Elst L.V., Muller R.N.* Future Med. Chem., 2010, 2(3), 427-449.
11. *Nday C.M., Halevas E., Jackson G.E., Salifoglou A.* J. Inorg. Biochem., 2015, 145, 51-64.
12. *Paxinos and Watson.* The rat has arguably the most widely studied brain among all animals, with numerous reference atlases for rat brain having been published since. For example, many neuroscientists have used the atlases of Paxinos and Watson (PW, first published 1982).
13. *Tukmachev D., Lunov O., Zablotskii V., Dejneka A., Babic M., Syková E., Kubinová S.* Nanoscale, 2015, Mar 7, 7(9), 3954-8. doi: 10.1039/c4nr05791k.
14. *Türedi S., Yuluğ E., Alver A., Bodur A., İnce İ.* Exp. Ther. Med., 2018, 15(4), 3215-3224.
15. *Yallapu M.M., Othman S.F., Curtis E.T. et al.* Int. J. Nanomedicine, 2012, 7, 1761.

332

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕГО СТАТИЧЕСКОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЭФФЕКТЫ КВЕРЦЕТИНА, СВЯЗАННЫЕ С НАНОЧАСТИЦАМИ ЖЕЛЕЗА В ГИППОКАМПЕ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Мариам Курасбедиани, Гия Кутелия, Манана Чиковани, Буцико Чхартишвили, Роза Букия, Виссарион Парцвания, Нанули Дореули

Тбилисский государственый университет им. И. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, Грузия

РЕЗЮМЕ

Среди природных соединений, используемых в медицине, кверцетин занимает значительное место. Его действие на мозг ограничено из-за плохой растворимости в воде и плохой биопроницаемости. Системы доставки лекарств, основанные на нанотехнологиях, представляют собой новый подход для увеличения биопроницаемости веществ. Магнитные наночастицы (МНЧ) широко используются в качестве наноносителей лекарств, и их транспорт в организме может контролироваться магнитным полем.

Целью данной работы являлось определение электрофизиологических эффектов МНЧ-связанного кверцетина (к-МНЧ), систематически вводимого в CA1 поле гиппокампа и оценка влияния экспозиции внешнего статического магнитного поля (ВСМП) на вышеотмеченные эффекты.

В экспериментах были использованы белые дикие лабораторные крысы. Металлические электроды стереотаксически вводили в поле CA1 гиппокампа кетамин-анестезированных крыс (координаты – AP – 3.8, L – 2.8, H – 2.8 мм). После стабилизации нейронной активности в течение 60 мин. регистрировали фоновую активность с 10-минутными интервалами. Затем, исходя из серии экспериментов, в хвостовую вену вводили физиологический раствор или к-МНЧ (25 мг/кг кверцетина, одна молекула наночастицы железа была рассчитана на 100 молекул кверцетина). Инъекция веществ проводили унилатерально после 30-минутного воздействия ВСМП на проекцию височной доли (1 Тесла). Его представление продолжалось еще 30 минут после завершения инъекции. В наших экспериментах использовались МНЧ диаметром 30 нм (Sigma, N747408) и кверцетин (Sigma, Q4951). Для оценки перемещения МНЧ в структурах головного мозга при воздействии ВСМП были проведены морфологические эксперименты. Для регистрации / анализа полученных электрофизиологических данных использовалась компьютерная программа Chart 5.5. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы ПРИЗМА.

Эксперименты показали, что эффекты к-МНЧ в CA1 поле гиппокампа являются ингибирующими: они вызывают уменьшение амплитуды нейронной активности при ВСМП экспозиции, тогда как без ВСМП экспозиции та же самая доза неэффективна. Морфологическое исследование показало, что количество железо-содержащих включений на стороне экспозиции магнитного поля статистически достоверно увеличено, по сравнению с контралатеральной стороной.

Итак, можно заключить, что ВСМП ведет к эффективному перемещению к-МНЧ в сторону локуса экспозиции магнитного поля, увеличивает концентрацию кверцетина в локусе экспозиции и вызывает ингибирование нейронной активности.

THE IMPACT OF EXTERNAL STATIC MAGNETIC FIELD ON QUERCETIN EFFECTS ASSOCIATED WITH IRON NANOPARTICLES IN THE HIPPOCAMPUS OF LABORATORY RATS

Mariam Kurasbediani, Gia Kutelia, Manana Chikovani, Butsiko Chkhartishvili, Roza Bukia, Besarion Partsvania, Nanuli Doreulee

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, the Faculty of Exact and Natural Sciences, Georgia

SUMMARY

Among the natural compounds used in medicine quercetin takes an important place. Its action on the brain is limited due to poor solubility in water and poor bio-permeability. Drug delivery systems based on nanotechnology appear to be a new approach to increasing the bio-permeability of substances. Magnetic nanoparticles (MNP) are widely used as drugs nanocarriers, and their transport in the organism may be managed by magnetic field.

The goal of this work was to determine the electrophysiological effects of systematically administered MNN-related quercetin (q-MNP) into CA1 field of the hippocampus and the evaluation of exposure impact of external static magnetic field (ESMF) on above-said effects.

White wild laboratory rats were used in our experiments. The metal electrodes were stereotaxically inserted into CA1 field of the hippocampus of ketamine-anesthetized rats (coordinates – AP – 3.8, L – 2.8, H – 2.8 mm). After the stabilization of neuronal activity 60 min. background activity with 10 min intervals were recorded. Then, proceeding from the experiment series, saline solution or q-MNP were injected into caudal vein (25 mg/kg of quercetin, one molecule of iron nanoparticle was calculated on 100 molecules of quercetin). The substances were injected unilaterally after 30 min exposure of ESMF on the temporal lobe projection (1 Tesla). Its presentation continued for another 30 minutes after the injection was completed. MNN with 30 nm diameter (Sigma, N747408) and quercetin (Sigma, Q4951) were used in our experiments. For the evaluation of MNP displacement in the brain structures under ESMF impact the morphological experiments were carried out. For the registration/analysis of the electrophysiological data a computer program Chart 5.5 was used. The data were statistically processed by means of PRIZMA program.

The experiments have shown that q-MNP effects in CA1 field of the hippocampus appear to be inhibitory: when exposed to an external static magnetic field, it leads to a decrease in the amplitude of neuronal activity, while without ESMF, the same dose of q-MNP is non-effective. The morphological investigation has shown that a number of iron-containing insertions statistically is reliably increased on the side of magnetic field exposure, as compared to contralateral side.

Thus, it can be concluded that ESMF leads to an effective displacement of q-MNP to the locus of magnetic field exposure, increases the concentration of quercetin in the locus of magnetic field exposure and evokes an inhibition of neuronal activity.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNELS: TRANSDUCERS FOR SENSORY INFORMATION

Merab Tsagareli

Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi, Georgia

This article is dedicated to centennial Professor Malkhaz Zaalishvili, one of the founders of biophysics and molecular biology in Georgia and greatly contributed in these research areas. This review focuses on the superfamily of Transient Receptor Potential (TRP) cationic channels, responsible to sensory-related processes in cells. The response of these proteins to specific agonists, their regulation by signaling pathways, as well as by protein-protein and lipid-protein interactions, and their structures and biophysical characteristics have been studied thoroughly. On the other hand, small molecule compounds modulating different TRP channels have all entered clinical trials for a variety of diseases and highlights the evidence supporting TRP channels as promising targets for new analgesics and other drugs for therapeutic intervention.

Key words: channelopathies, ion channels, nociception, pain, somato-sensation, structure-function

TRP CHANNELS: PROTEINS WITH CONFORMATIONAL FLEXIBILITY

It gives me a great pleasure to pay tribute to the fundamental important works of Professor Malkhaz Zaalishvili (1920-2016) in the study of basic mechanisms of muscle contraction and membrane processes. It is highly appropriate to dedicate this article on transient receptor potential (TRP) ion-permeable channels, proteins with high conformational flexibility.

The appearance of the plasma membranes of cells constituted a key event for life during evolution. These structures achieve pivotal functions for the cell, including transport of molecules, communication with the environment, and metabolic functions. The intrinsic hydrophobic nature of these structures renders them impermeable to the flux of charged molecules, a process necessary for cell-cell communication, activation of signaling pathways, as well as for the ability to respond to endogenous and exogenous signals. This issue is resolved by the presence of certain types of proteins in plasma membranes, called ion channels that allow for the passage of ions from one side to the other. The specific structure of one ion channel may differ substantially from another; however, all these proteins contain a pore that opens and closes to permit the flow of ions, mediating ionic

currents that, in turn, result in the generation of signals with distinct physiological consequences [18].

There is an intimate relationship between the structures and functions of ion channels, with their different component regions serving a specific role in the activity of these proteins. The study of the relationships between the structure and the function of these proteins has witnessed considerable advances in the last two decades using a combination of techniques, which include electrophysiology, optical approaches (i.e. patch clamp fluorometry, incorporation of non-canonic amino acids, etc.), molecular biology (mutations in different regions of ion channels to determine their role in function) and those that have permitted the resolution of their structures in detail (X-ray crystallography and cryo-electron microscopy).

The possibility of making correlations among structural components and functional traits in ion channels has allowed for more refined conclusions on how these proteins work at the molecular level. With the cloning and description of the superfamily of TRP channels, the understanding of several sensory-related processes has also greatly moved forward [18].

In the 1980-90s, when the patch-clamp recording technique was developed, it became possible to study the behavior of single ion channels in real time [3, 23, 32]. At the same time, with the advances seen in the areas of molecular biology, cloning and generation of knockout animal models, valuable methods have been provided to carefully determine the roles of ion channels in normal and under pathophysiological conditions [5, 14, 17]. As a result, a large variety of ion channels have been cloned and biophysically characterized and, in the past three decades, research-oriented towards determining the structure of ion channels has witnessed remarkable progress.

For the last few decades, the field of study of TRP channels has demonstrated increase an interest to mammalian homologs of the Drosophila *trp* channel clone and some of these have identified as temperature sensors [4, 10, 20]. A feature of these proteins is that several of these channels are polymodal that is, being activated by several distinct physical stimuli and more than one ligand. In some cases, different biophysical properties as well as distinct conformational changes in their pores, associated with interactions with different ligands, have been revealed.

In general, the TRP channels comprise seven related protein subfamilies, (1) TRP-canonical (TRPC), (2) TRP-vanilloid (TRPV), (3) TRP-melastatin (TRPM), (4) TRP-ankyrin (TRPA), (5) TRP-mucolipin (TRPML), (6) TRP-polycystic (TRPP) and (7) TRPN or ‘no mechanoreceptor potential C’ (NOMPC) [16]. Although the physiological functions of most TRP channels are not well known, their wide distribution indicates that the biological functions and activation mechanisms for these channels are diverse and very important. For instance, TRP channels are best recognized for their contributions to sensory transduction (vision, hearing, smell, taste, touch), response to temperature, nociceptive stimuli and itch, osmolarity, pheromones or odorants, and other stimuli from both within and outside the cell [10, 15, 20, 24, 35, 36].

PHYLOGENY AND STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF TRP CHANNELS

Nociceptors, i.e. sensory neuronal cells tuned to detect noxious stimuli, are found in numerous phyla of the Animal kingdom and are often polymodal, responding to a variety of stimuli, e.g. heat, cold, pressure and chemicals, such as acid. Owing to the ability of protons to have a profound effect on ionic homeostasis and damage macromolecular structures, it is no wonder that the ability to detect acid is conserved across many species (Fig. 1). To detect changes in pH, nociceptors are equipped with an assortment of different acid sensors, some of which can detect mild changes in pH, such as the acid-sensing ion channels, proton-sensing G protein-coupled receptors (GPCR) and several two-pore potassium channels, whereas others, such as the TRPV1 ion channel, require larger shifts in pH [29].

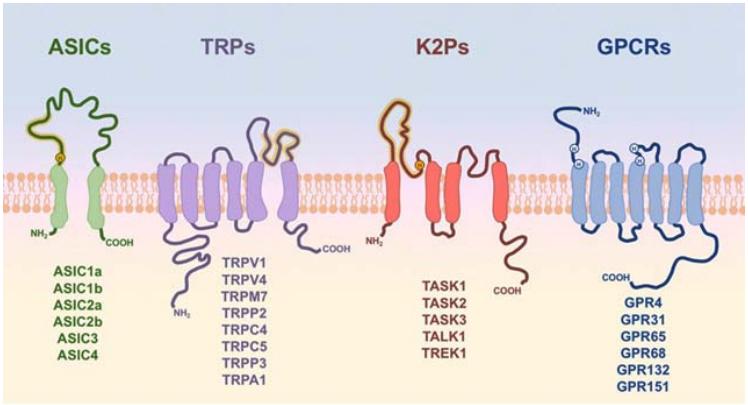


Fig. 1. Schematic diagram of the basic structure of proton-sensitive receptors, with residues or regions important for proton sensitivity annotated. Functional ASICs, K2Ps and TRPs are multimeric, but for simplicity only one subunit of each receptor is shown. Abbreviation: ASICs, acid sensing ion channels; K2Ps, two-pore potassium channels; TRPs, transient receptor potential channels (adapted from Pattison et al., 2019 [29])

Nociceptive receptors/channels belonging to the TRP superfamily constitute the major group of molecular detectors/transducers. The phylogenic point of view, they are ancient, evolutionarily conserved proteins that function in a wide range of metazoan organisms. These include invertebrates, arachnids (e.g., ticks), insects (e.g., flies, mosquitoes and bees), and vertebrates such as zebrafish, mice, and humans. Today, there are more than hundred channels within this superfamily (invertebrate and vertebrate combined) organized by their sequence homology into seven subfamilies. There are 33 TRP channel genes of six subfamilies in mammals (Fig. 2), nearly 60 in zebrafish, 30 in sea squirts, 24 in nematodes, 16 in fruit flies, and 1 in yeast. They are subdivided into seven subfamilies on the basis of sequence similarity.

All seven subfamilies are represented in flies and worms, although these organisms have fewer TRP channels than humans. Nevertheless, the TRPA subfamily is the largest in insects, even though only one representative exists in mice and humans. This notable difference might reflect a particularly important role for TRPA channels in sensing

environmental chemicals and changes in temperature, because poikilothermic animals such as insects are particularly sensitive to heat and cold, and are subjected to a very complex repertoire of compounds in their surroundings [42].

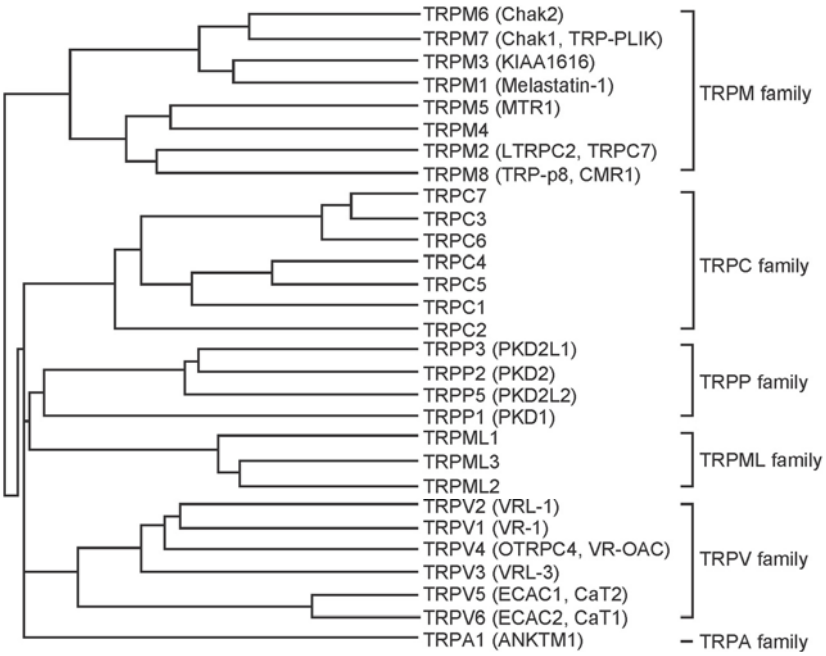


Fig. 2. Phylogenetic tree of mammalian TRP channels based on their homology. In mammalian systems, TRP channels comprise six related protein subfamilies: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP, and TRPML (adapted from Takahashi et al., 2012 [34])

Combined molecular and physiological analyses of nociceptive transduction have revealed important mechanisms in a few species. Particularly, the TRP channels have demonstrated their importance for nociceptive transduction in both vertebrates and invertebrates [44].

The repertoires of temperature-gated TRP (or thermo-TRP) homologous have changed through vertebrate evolution. Because thermo-TRPs are involved in thermosensation, as well as other kinds of sensory detection, variability of repertoires may be associated with adaptation of the organisms to their respective habitat environments [4, 7, 31].

The structural point of view, the TRP complex membrane proteins made a huge leap forward through numerous high-resolution cryo-electron microscopy (cryo-EM) structures of near full-length TRP channels, beginning with TRP vanilloid 1 (TRPV1). Structures of near full-length ion channels are complemented nicely by structures from various soluble TRP channel domains [2, 11, 12, 14].

TRP channel architecture is similar to other ion channels. Most members of the TRP channel superfamily share a low level of structural similarity, but some channels (TRPC3

and TRPC7, as well as TRPV5 and TRPV6) are highly homologous to each other. Most of the TRP channels are predicted of a six-transmembrane helix topology (S1 through S6) with a reentrant loop between S5 and S6 forming the channel pore that is a recurring structural motif. These channels tetramerize to a 24-helix functional protein complex (Fig. 3) [34].

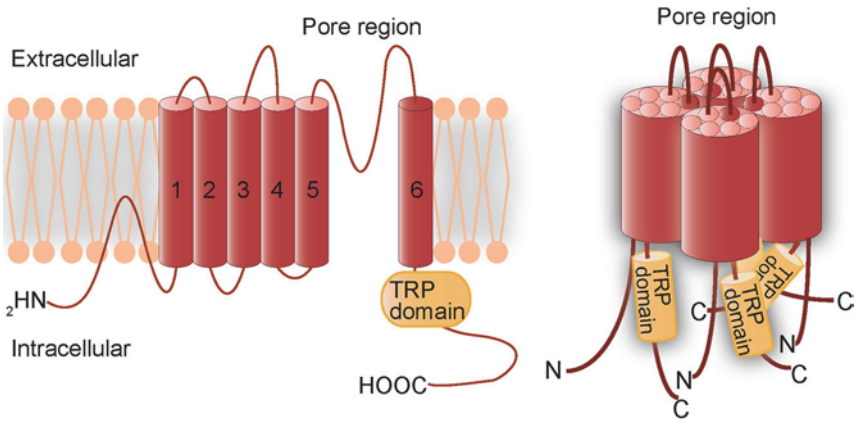


Fig. 3. Transmembrane topology (left) and the quartenary structure of TRP channels (right). The TRP protein has six putative transmembrane domains, a pore region between the fifth and sixth transmembrane domains and a TRP domain in the C-terminal region. The TRP protein assembles into homo-tetramers or hetero-tetramers to form channels (adapted from Takahashi et al., 2012 [34])

As observed for other ion channels, TRP channel function is strongly influenced by large intracellular domains, and the responsiveness to functional modulators, for example, regulation by phosphor-inositides, or inhibition by quaternary ammonium ions, and venom toxins, is conserved across ion channel families [12].

Many TRP channels form functional channels as homotetramers, although hetero-multimerization is not uncommon. The latter phenomenon may have important implications in drug discovery as it is crucial for understanding the endogenous subunit composition of the ion channels so that TRP can be appropriately targeted with a pharmacological agent.

Although all functional TRP channels are likely composed of four subunits (either homotetramers or heterotetramers), there is relatively low-sequence homology between family members, and the overall structure of the channels can diverge significantly [21].

Currently, structure models solved by cryo-EM are available for 48 TRP channels from 11 subfamilies (Fig. 4), and the number of structures is still growing. Benefiting from the potential of cryo-EM, to identify conformational heterogeneity by 2D and 3D classification methods, for almost all TRP channels, different conformational states were observed; for example, open and closed conformations, and inhibited or activated states. Moreover, in many structures, the channels show association with lipids [19].

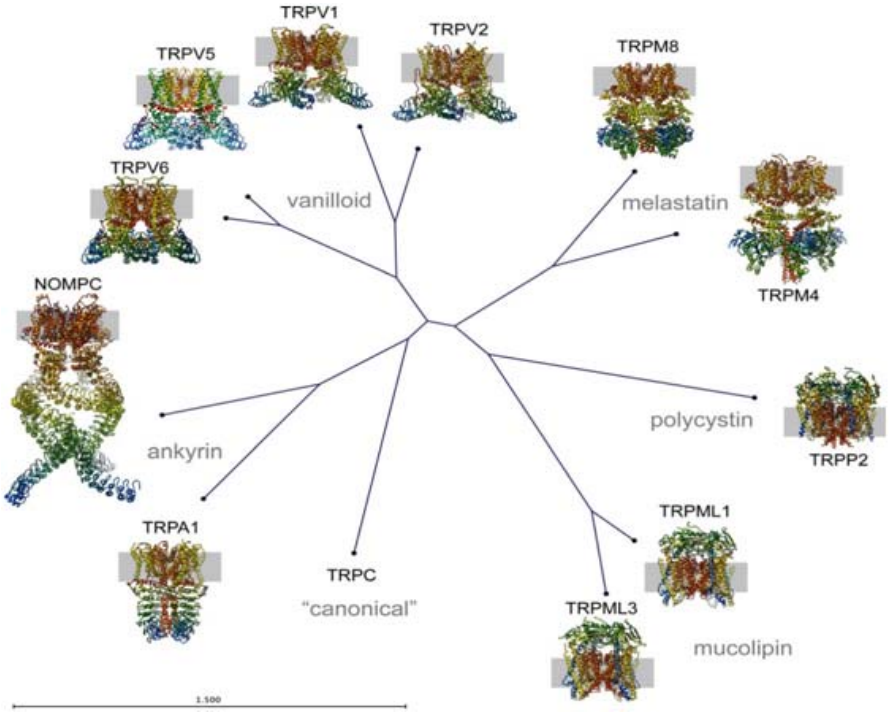


Fig. 4. Phylogenetic similarity of TRP channels with resolved electron microscopy maps. The respective coordinates are shown as ribbon models, color ramping from N- (blue) to C-terminus (yellow). The gray rectangle indicates the extent of the membrane. (Reproduced from Madej and Zeigler, 2018 [19])

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF TRP CHANNELS

The TRP channels are involved in a great number of functions in cell biology, including migration, proliferation and survival. They play roles in carcinogenesis, immunological processes, tissue homeostasis, and are prominently present in pathways of sensory transduction and electrolyte homeostasis [43].

The TRP channels play a plethora of physiological and pathological roles in response to various extracellular and intracellular stimuli, such as changes in temperature, pH, or osmolarity, injury, depletion of calcium stores, as well as volatile chemicals and cytokines (Table 1). Once activated, TRP channels, with homo- or hetero-tetrameric configurations, function as an integrator of several signaling pathways to elicit a serial of responses. Some TRPs are involved in sensory functions such as smell, taste, pain, and pheromone sensing. Some are responsive to temperature and may help to avoid tissue-damaging noxious temperatures. Some TRPs are sensitive to natural compounds or their ingredients that have been used in medical practice.

In general, all TRP channels are cation permeable channels and exhibit at least some calcium conductance, exerting their function mostly by facilitating spatiotemporal

calcium signaling events (Fig. 5). It has been demonstrated that these TRP family members are involved in cell physiological functions and also in many hereditary and acquired diseases. Abnormalities in TRP channel function, as the result of alteration of protein expression levels, changes in channel properties, or changes in their myriad regulators, have been associated with numerous diseases ranging from chronic pain to cardiovascular disease, skeletal abnormalities, kidney diseases, brain diseases, and cancer, which provide numerous opportunities for therapeutic intervention [16].

Table 1

Function, activation and subunit interactions of TRP channels (Adapted from Aarts, Tymianski, 2005) [1]

Channel	Function	Activation/Regulation	Subunit Interactions
Canonical			
TRPC1	Capacitive calcium entry? CNS morphology	$[Ca^{2+}]_i$; G-protein; PLCβ; PLCγ; calmodulin	TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPPs
TRPC2	Pheromone sensing	G-protein; PLCβ; PLCγ	
TRPC3	Vasoregulation; airway regulation	G-protein; PLCβ; PLCγ; calmodulin; DAG	TRPC1
TRPC4	Vasoregulation; GI motility	G-protein; PLCβ; GTPγS; calmodulin	TRPC1, TRPC5
TRPC5	Growth cone morphology	G-protein; PLCβ; calmodulin	TRPC1, TRPC4
TRPC6	Vasoregulation; airway regulation	G-protein; PLCβ; calmodulin; DAG	TRPC3, TRPC7
TRPC7	Capacitive calcium entry? Constitutive activity?	G-protein; PLCβ; calmodulin; DAG	TRPC3, TRPC6
Vanilloid			
TRPV1	Capsaicin receptor; heat sensation	Capsaicin; T > 43°C	TRPV3
TRPV2	Noxious heat sensing	T > 53°C; insulin growth factor 1	
TRPV3	Heat sensing; pain	T > 30°C	TRPV1
TRPV4	Osmotic sensing; pressure sensing	Hypo-osmolarity; T > 24°C; arachadonic acid	
TRPV5	Ca^{2+} uptake in kidney	Constitutive	TRPV5
TRPV6	Ca^{2+} uptake in intestine	Constitutive	TRPV6
Melastatin			
TRPM1	Melastatin; tumor suppressor		
TRPM2	Metabolic stress sensor?	H_2O_2; ADP ribose; NAD	
TRPM3	Ca^{2+} uptake in kidney	Constitutive; hypo-osmolarity	
TRPM4	Membrane depolarization; monovalent selective channel	Voltage sensitive; increased $[Ca^{2+}]_i$	
TRPM5	Taste; monovalent selective channel	Voltage sensitive; G-protein; PLCβ; $[Ca^{2+}]_i$	
TRPM6	Mg^{2+} homeostasis; uptake in kidney	Intracellular Mg^{2+}	TRPM7
TRPM7	Mg^{2+} homeostasis? Extracellular Ca^{2+} sensing? Trace ion regulation?	PIP2; PLCβ; PLCγ; tyrosine phosphate; ROS; decreased $[Ca^{2+}]_i$	TRPM6, TRPM2?
TRPM8	Noxious cold sensing	T < 25°C; methanol	

A large number of TRP channels can be activated directly by the binding of specific ligands, such as vanilloid compounds, endogenous lipids, ATP, and select medications, to binding pockets on the channel surface. Indirect activation that arises downstream of receptor-mediated signaling, either *via* G-protein coupled receptors (GPCR) or receptor tyrosine kinases, also controls the activity of many TRP channels. Finally, several TRP channels are activated by biophysical mechanisms such as voltage, temperature and stretch (Fig. 5). Interestingly, mechanical gating, caused by deformation of the plasma

membrane, was proposed recently as a universal activation mechanism for all TRP channels [43].

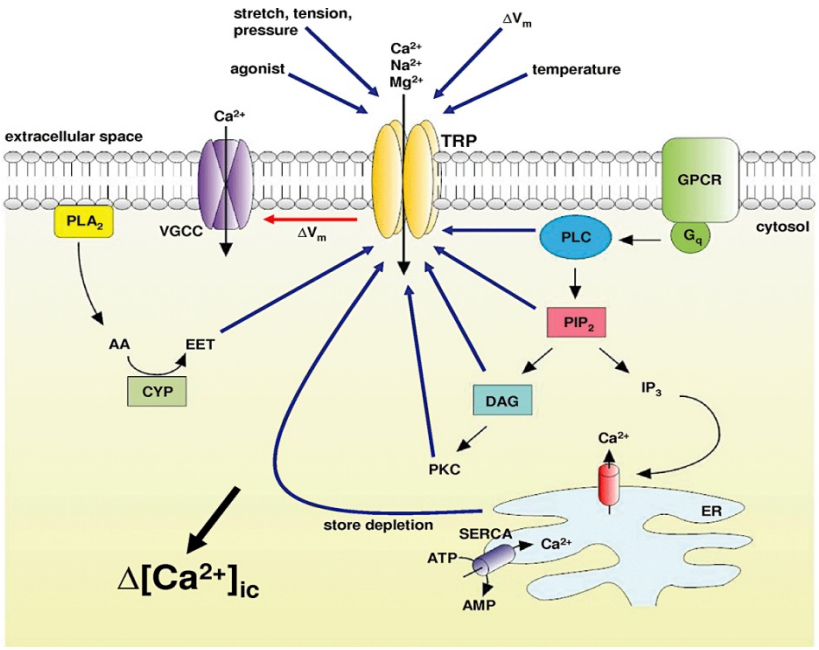


Fig. 5. General mechanisms of TRP channels' activation by extracellular (stretch, pressure, tension, potential, temperature and chemical agonists) and intracellular signalizations. Namely, activation of G-protein coupled receptors (GPCR) activates the phospholipase C (PLC) pathway that induces the hydrolysis of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) to diacylglycerol (DAG) that activates protein kinase C (PKC), which in turn phosphorylates TRP channels. In parallel, the generation of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) promotes the release of Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum (ER) (adapted from Duitama et al., 2020 [9])

Our laboratory recent data have provided a comprehensive view of effects of intraplantar cinnamaldehyde (CA) [41] and allyl isothiocyanate (AITC), a natural compound of mustard oil [25] on thermal (hot and cold) and mechanical sensitivity CA- and AITC-induced a dose-dependent heat hyperalgesia lasting > 2 h at the highest doses, mechanical allodynia, and cold hyperalgesia, and of TRPV1 channel to enable treatment with its antagonist capsaicin in rats. These findings indicated that thermo-sensitive ion channels are capable of signaling temperature changes across the range normally encountered in the environment. TRPA1as when it is stimulated by various agonists (e.g. AITC, CA), the resultant sensation is burning pain rather than cold, thus, supporting the role of TRPA1 in heat detection [25].

We also showed that intraplantar pretreatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (diclofenac, ketorolac and lornoxicam) attenuated thermal hyperalgesia and mechanical allodynia following the TRPA1 channel activation by their agonists CA and AITC [26, 27, 39]. We have just recently explored whether one of the widely used

NSAIDs ibuprofen's reactive compound, ibuprofen-acyl glucuronide, contributes to the ibuprofen analgesic and anti-inflammatory actions by targeting TRPA1, using *in vitro* tools (TRPA1-expressing human and rodent cells) and *in vivo* mouse models of inflammatory pain. A principal finding of our study is that ibuprofen-acyl glucuronide, but not its parent compound, ibuprofen, antagonizes the pro-algesic TRPA1 [46].

The TRPA1 channel is of special interest for its functional diversity as a sensor of irritating and its important role in itch, as we have just recently found. Pretreatment with the TRPV1 antagonist AMG-517, but not the TRPA1 antagonist HC-030031, significantly attenuated the magnitude and time course of thermal hyperalgesia and mechanical allodynia elicited by histamine, indicating that these effects are mediated by TRPV1. In contrast, pretreatment with the TRPA1 antagonist HC-030031 significantly reduced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia elicited by chloroquine, BAM8-22 (the peptide extracted from bovine adrenal medulla), and SLIGRL (the tethered peptide Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu), respectively, indicating that effects elicited by these non-histaminergic itch mediators require TRPA1. The TRPV1 and TRPA1 channel inhibitors thus may have potential use in reducing hyperalgesia and allodynia associated with histaminergic and non-histaminergic itch, respectively [28, 38, 40].

TRP CHANNELS AS THERAPEUTIC TARGETS

Current pain therapeutics mainly includes NSAIDs and opioids, but they exhibit limitations in efficacy, unwanted side effects and the problem of drug abuse. To overcome these issues, the discovery of different molecular players within pain pathways could lead to new opportunities for therapeutic intervention. Among other strategies, peptides could be powerful pharmaceutical agents for effective opioid-free medications for pain treatment. One of reliable approaches is to use representatives of non-opioid analgesic peptides acting directly or indirectly on different ion channels and receptors distributed in nociceptive pathways. They include peptides targeting Ca^{2+}, Na^{+} and K^{+} voltage-gated ion channels, the neuronal nicotinic receptors (nAChR), TRP channels, and different non-opioid G-protein coupled receptors (GPCRs), like the calcitonin gen-related peptide (CGRP), cannabinoids, bradykinin and neurotensin receptors, among others. Peptides engineered from protein-protein interactions among pain-related receptors and regulatory proteins also led to new therapeutic approaches for pain management. Following some successful examples, already in the clinics or under clinical trials, the improved understanding of pain mechanisms, and the advances in peptide permeation and/or delivery, could afford new analgesic peptides in the near future [30].

Current evidence indicates that channelopathies contribute to the development and/or progression of the symptoms of many diseases. Among them are inherited pain syndrome and neuropathic pain, itch, multiple kidney disease, skeletal disorders, overactive bladder, asthma, and of anxiety and neurodegenerative diseases.

Therefore, TRP ion channels could be therapeutic targets that are amenable to blockade by small molecules [13, 21, 35, 37].

The discovery of novel analgesic drug targets is an active research topic owing to insufficient treatment options for persisting pain. Modulators of thermo-TRP channels, in particular TRPV1, TRPV2, TRPM8 and TRPA1, have reached clinical development. This requires access for TRP channels and the effects of specific modulators in humans. This is currently possible *via* (1) the study of TRP channel function in human-derived cell lines, (2) immune-histochemical visualization of TRP channel expression in human tissues, (3) human experimental pain models employing sensitization by means of topical application of TRP channel activators including capsaicin (TRPV1), menthol (TRPM8), mustard oil (AITC) and cinnamaldehyde (TRPA1), and (4) the study of phenotypic consequences of human TRP gene variants [45].

The roles of TRP channels in mediating pathological pain make them potential targets for analgesics. TRP channels are located in nociceptors where pain is generated, and thus, the simplest access for analgesics would involve blocking the channels directly. Two main approaches have been proposed to inhibit TRP channels: blocking the channel activity using antagonists and, paradoxically, stimulating the channels to desensitize them. Drug development studies have focused on TRPV1, TRPV3, TRPM8, and TRPA1, which have been clearly demonstrated to be involved in pathological pain. Currently, at least seven antagonists of TRPV1, two of TRPA1, and one of TRPV3 are being clinically tested by pharmaceutical industries.

However, several TRP channels perform dual functions: they act as sensors/detectors of nociceptive signals under normal conditions, which help to prevent tissue damage, and they also act as contributors to inflammatory or neuropathic pain under pathological conditions, and this can pose a risk of noxious perception being blunted when the channels' activity is blocked. In accord, in healthy human volunteers, increase in heat pain threshold was observed after the administration of TRPV1 antagonists, including SB-705498, MK-2295, ABT-102, and AZD1386. Hyperthermia is another adverse effect of TRPV1 antagonists; almost all TRPV1 antagonists undergoing clinical development, such as AMG-517 (Amgen), ABT-102 (Abbott), and AZD-1386 (AstraZeneca), caused hyperthermia in human volunteers that in certain cases lasted for 1-4 days, with core body temperatures rising up to 40°C [6, 21, 22].

In contrast to the challenges associated with developing antagonists, in the case of agonists that have been applied to locally desensitize TRP channels and have been used clinically, severe adverse effects have not been reported, although the agonists might produce initial irritation or even degeneration of sensory nerves. This notion of a paradoxical use of agonists might be derived from the experience gained with certain herbal remedies used in traditional medicine. For example, preparations or prescriptions containing agonists of TRP channels, such as menthol (TRPM8), cinnamaldehyde (TRPA1), or shogaol (TRPV1), have long been used topically or orally to relieve neuralgia, arthralgia, menstrual pain, and headache in traditional Chinese medicine. Moreover, capsaicin-containing creams, occlusive patches, and liquid formulations have been developed and used for treating chronic painful conditions such as diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and other painful disorders [6, 21, 22].

In summary, TRP channels are involved in diverse physiological processes. The number of TRP channel mutations that lead to disease underscores their importance in human biology. Both agonists and antagonists of TRP channels are currently under development as potential therapeutics. Owing to the relatively low sequence homology among family members and the dramatic differences in three-dimensional structure, truly selective modulators are attainable. Because of these disparate structures and the disparate roles, these channels fulfill, each family member will need to be evaluated individually – extrapolation from one channel to another will be difficult [21].

CONCLUDING REMARKS ON PERSPECTIVES

The discovery of the *trp* gene superfamily which encodes the TRP cation channels has opened a highly exciting field to understand physiological and pathophysiological basic mechanisms of cell functions, which were until this time inaccessible. TRP channels comprise one of the most rapid growing research topics in related to ion channels including channelopathies and translational medicine [24].

Recent advancement in the field of cryo-EM has enabled near atomic resolution structures of some of the TRP channels, giving a glimpse into their molecular architecture. The structural information will help in establishing some of the functional characteristics of these channels and will also be beneficial for drug development. Resolving more structures will be important for the better understanding this family of ion channels in physiological processes [33].

Eleven mutant TRP channels cause a spectrum of 16 human diseases, additionally emphasizing their essential role *in vivo*. Moreover, TRP channels are important pharmacological targets for specific novel therapeutic treatment options for patients. Along these lines, specific TRP modulators have been identified in recent years and are now tested *in vitro* and *in vivo* against symptoms caused by dysfunctional TRP proteins or pathophysiological processes such as pain, chronic inflammation, fibrosis, and edema, which occur if normal physiological responses are out of control. Understanding of the mechanistic background of these channel malfunctions not only is essential for a treatment of these diseases but may also help to understand the functioning of these exciting proteins and their involvement in different signaling cascades [8].

REFERENCES

1. *Aarts M.M., Tymianski M.* Neuroscientist, 2005, 11(2), 116-123 (doi: 10.1177/1073858404272966).
2. *Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T.* Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(10), 3421 (doi: 10.3390/ijms21103421).
3. *Cahalan M., Neher E.* Methods Enzymol., 1992, 207, 3-14 (doi: 10.1016/ 0076-6879(92)07003-7).
4. *Caterina M.J.* Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2007, 292, R64-R76 (doi: 10.1152/ajpregu.0046.2006).

5. *Chen X., Sooch G., Demaree I.S., White F.A., Obukhov A.G.* Cells, 2020, 9(9), E1983 (doi: 10.3390/cells9091983).
6. *Dai Y.* Semin. Immunopathol., 2016, 38(3), 277-291 (doi: 10.1007/s00281-015-0526-0).
7. *Dhaka A., Viswanath V., Patapoutian A.* Annu. Rev. Neurosci., 2006, 29, 135-161 (doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112958).
8. *Dietrich A.* Cells, 2019, 8(5), pii: E413 (doi:10. 3390/cells8050413).
9. *Duitama M., Vargas-López V., Casas Z., Albarracin S.L., Sutachan J.-J., Torres Y.P.* Front. Neurosci., 2020, 14, 782 (doi: 10.3389/fnins.2020.00782).
10. *Flockerzi V., Nilius B.* Handb. Exp. Pharmacol., Springer, 2014, 222, 1-12 (doi:10.1007/978-3-642-54215-2_1).
11. *Goretzki B., Glogowski N.A., Diehl E., Duchardt-Ferner E., Hacker C., Gaudet R.* Hellmich U.A. Structure, 2018, 26(12), 1583-1593, e5 (doi: 10.1016/j.str.2018.08.002).
12. *Hellmich U.A., Gaudet R.* Handb. Exp. Pharmacol. (Springer), 2014, 222, 963-990.
13. *Hong C., Jeong B., Park H.J., Chung J.Y., Lee J.E., Kim J., Shin Y.C.* Front Physiol., 2020, 11, 238 (doi: 10.3389/fphys.2020.00238).
14. *Huang Y., Fliegert R., Guse A.H., Lü W., Du J.* Cell Calcium, 2020, 85, 102111 (doi: 10.1016/j.ceca.2019.102111).
15. *Julius D.* Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 2013, 29, 355-384 (doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011 -155833).
16. *Li H.* Adv. Exp. Med. Biol. (Springer), 2017, 976, 1-8 (doi: 10.1007/978-94-024-1088-4_1).
17. *Liu X., Yao X., Tsang S.Y.* Cells, 2020, 9(1), 135 (doi: 10.3390/cells9010135).
18. *López-Romero A.E., Hernández-Araiza I., Torres-Quiroz F., Tovar-Y-Romo L.B., Islas L.D., Rosenbaum T.* Channels (Austin), 2019, 13(1), 207-226 (doi: 10.1080/ 19336950.2019.1626793).
19. *Madej M., Ziegler C.M.* Flugers Arch, 2018, 470(2), 213-225 (doi: 10.1007/s00424-018-2107-2).
20. *Montell C.* Science's STKE, 2001, (90), re1 (doi: 10.1126/stke.2001.90.re1).
21. *Moran M.M.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2018, 58, 309-330 (doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052832).
22. *Moran M.M., Szallasi A.* Brit. J. Pharmacol., 2018, 175(12), 2185-2203 (doi: 10.1111/bph.14044).
23. *Neher E.* Biosci. Rep., 1992, 12(1), 1-14 (doi: 10.1007/ BF01125822).
24. *Nilius B., Flockerzi V.* Handb. Exp. Pharmacol., Springer, 2014, 223, 1239-1280 (doi: 10.1007/978-3-319-05161-1_20).
25. *Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.* Behav. Pharmacol., 2016, 27(1), 29-36 (doi:10.1097/FBP. 0000000000000176).
26. *Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.* Data Brief, 2016, 6, 668-673 (doi:10.1016/j.dib.2015.12.055).
27. *Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.* NSAIDs attenuate agonist-evoked activation of the TRPA1 channel: Behavioral evidence. In: Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders. New York: Nova, 2018; pp. 257-271.
28. *Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.* Agonist-evoked hyperalgesia and allodynia: The role of transient receptor potential channels in pain and itch. In: M.G. Tsagareli (ed.) Hyperalgesia and Allodynia: A Closer Look. Symptoms, Mechanisms and Treatment. New York: Nova. 2019; chap. 7. pp. 151-174.
29. *Pattison LA, Callejo G, St John Smith E.* Phil. Trans. R. Soc. B, 2019, 374, 20190291 (doi.org/10.1098/rstb.2019.0291).
30. *Pérez de Vega M.J., Ferrer-Montiel A., González-Muñiz R.* Arch. Biochem. Biophys., 2018, 660(1), 36-52 (doi: 10.1016/j.abb.2018.10.011).
31. *Saito S., Shingai R.* Physiol Genomics, 2006, 27(3), 219-230 (doi: 10.1152/physiolgenomics.00322.2005).

32. *Sakmann B., Neher E.* Annu. Rev. Physiol., 1984, 46, 455-72 (doi: 10.1146/annurev.ph.46.030184.002323)
33. *Samanta A., Hughes T.E.T., Moisee.nkova-Bell V.Y.* Transient Receptor Potential (TRP) channels. In: J.R. Harris, E.J. Boekema (eds.) Membrane Protein Complexes: Structure and Function. Chapt. 6. Subcell. Biochem. 2018; 87: 141-165 (doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_6).
34. *Takahashi N, Kozai D, Mori Y.* Front Physiol., 2012, 3, 324 (doi: 10.3389/fphys.2012.00324).
35. *Tsagareli M.G.* Transient receptor potential ion channels as promising therapeutic targets: An overview. In: Atta-ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary (eds.). Frontiers CNS Drug Discovery, 2013, vol. 2, chapter 5. New York: Bentham, pp. 118-145 (doi: 10.2174/978160805767211302000 7)
36. *Tsagareli M.G.* Behavior Study of Agonist-evoked Activation of Transient Receptor Potential Channels. 2019. New York: Nova Science Publishers.
37. *Tsagareli M.G., Nozadze I.* Behav. Pharmacol., 2020, 31(5), 413-434 (doi: 10.1097/FBP.0000000000000524).
38. *Tsagareli M.G., Nozadze I., Tsiklauri N., Carstens M.I., Gurtskaia G., Carstens E.* Neuroscience, 2020, Oct 1; Epub ahead of print (doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.09.048).
39. *Tsagareli M.G., Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G.* Biomed. Pharmacother., 2018, 97, 745-751 (doi: 10. 1016/j.biopha.2017.10.131).
40. *Tsagareli M.G., Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G.* Medical Science (Basel), 2019, 7(4), 62 (doi: 10.3390/medsci7040062).
41. *Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Zanotto K.L., Iodi Carstens M., Klein A.H., Gurtskaia G., Sawyer C.M., Abzianidze E., Carstens E.* Neurosci. Letters, 2010, 473(3), 233-236 (doi: 10.1016/j.neulet. 2010.02.056).
42. *Venkatachalam K., Luo J., Montell C.* Handb. Exp. Pharmacol. (Springer), 2014, 222, 937-962 (doi: 10.1007/978-3-319-05161-1_9).
43. *van Goor M.K.C., Hoenderop J.G.J., van der Wijst J.* BBA, 2017, 1864(6), 883-893 (doi: 10. 1016/j. bbamcr.2016.11.027).
44. *Walters E.T.* Evolutionary aspects of pain. In: A.I. Basbaum, M.C. Bushnell (eds.) Science of Pain, Elsevier, 2009, pp. 175-184.
45. *Weyer-Menkhoff I., Lötsch J.* Drug Discov. Today, 2018, 23(12), 2003-2012 (doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.020).
46. *De Logu F., Li Puma S., Landini L., Tuccinardi T., Poli G., Preti D., De Siena G., Patacchini R., Tsagareli M.G., Geppetti P., Nassini R.* Pharmacol. Res., 2019, 142, 127-139 (doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.019).

გარდამავალი რეცეპტორული პოტენციალის კათიონური არხები: სენსორული ინფორმაციის გარდამქმნელები

მერაბ ცაგარელი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ტკივილისა და ანალგეზიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

სტატია ეძღვნება პროფესორ მალხაზ ზაალიშვილის დაბადებიდან 100 წლისთავს, ბიოფიზიკისა და მოლეკულური ბიოლოგიის ერთ-ერთ ფუძემდებელს საქართველოში,

რომელმაც დიდი წვლილი შეიტანა კვლევის ამ დარგებში. შრომა მიმოიხილავს გარდამავალი რეცეპტორული პოტენციალის [Transient Receptor Potential – (TRP)] კათიონური არხების სუპეროჯახს, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან უჯრედებში სენსორულ პროცესებზე. საფუძვლიანად არის შესწავლილი ამ ცილების რეაქცია სპეციფიკურ აგონისტებზე, მათი რეგულირება სასიგნალო გზებით, აგრეთვე ცილა-ცილა და ლიპიდ-ცილოვანი ურთიერთქმედება და, ზოგიერთ შემთხვევაში, მათი სტრუქტურისა და მდებარეობის ბიოფიზიკური მახასიათებლები. მეორე მხრივ, მცირე მოლეკულური ნაერთები, რომლებიც ახდენს სხვადასხვა TRP არხების მოდულაციას, სხვადასხვა დაავადებების კლინიკურ კვლევებში არიან ჩართული და ადასტურებს, რომ TRP არხები წარმოადგენს პერსპექტიულ სამიზნეებს ახალი ტიპის ანალგეტიკებისა და სხვა სამკურნალო საშუალებებისთვის მათ გამოსაყენებლად თერაპიული ჩარევისთვის.

КАТИОННЫЕ КАНАЛЫ ПЕРЕХОДНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ: ПРЕОБРАЗОВАТЕЛИ СЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Мераб Цагарели

Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, лаборатория боли и анальгезии, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена столетнему юбилею профессора Малхаза Михайловича Заалишвили, одного из основоположников биофизики и молекулярной биологии в Грузии, внесшего большой вклад в эти области исследований. В данном обзоре рассматривается суперсемейство катионных каналов Транзиторных Рецепторных Потенциалов (ТРП), ответственных за сенсорные процессы в клетках. Ответ этих белков на специфические агонисты, их регуляция сигнальными путями, а также белок-белковыми и липид-белковыми взаимодействиями и, в некоторых случаях, биофизические характеристики их структуры и местонахождения были тщательно изучены. С другой стороны, низкомолекулярные соединения, модулирующие различные каналы ТРП, вступили в клинические испытания при различных заболеваниях и подтверждают, что каналы ТРП являются многообещающими мишенями для новых анальгетиков и других лекарств для терапевтического вмешательства.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

NA,K-ATPase AND ROS HORMESIS

Gvantsa Chkadua, Eka Nozadze, Leila Tsakadze, Lia Shioshvili, Nana Arutinova, Marine Leladze, Sophio Dzneladze

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi

Na,K-ATPase is an energy expending ion pump that converts the free energy of ATP hydrolysis into transmembrane ion gradient. It is a member of P-type ATPase family and important ion pump in animal physiology. This enzyme is involved in almost all life cellular processes, and therefore it is important to know its molecular mechanisms and regulation by physiological regulators. In this study we have investigated the effect of H_2O_2 on enzyme system. At low concentrations, H_2O_2 (< 100 μM) activates enzyme system, while at high concentrations inhibits it. H_2O_2 changes para chlore mercury benzoates affinity. This is necessary and sufficient condition to conclude that H_2O_2 modifies thiol groups of enzyme system. Low activatory concentrations of H_2O_2 (< 100 μM) result in reversible oxidation of Cysteine residues and give activation to enzyme system, while inhibitory concentrations of H_2O_2 irreversible oxidize thiols and thus inhibit Na,K-ATPase.

Key words: Na,K-ATPase, hormesis, ROS, enzyme kinetic

The Na^+, K^+ pump is an electrogenic transmembrane ATPase first discovered in 1957 and situated in the outer membrane of the cell, on the cytosolic side [14]. Na,K-ATPase pumps 3 Na^+ out of the cell and 2 K^+ that into the cell, for every single ATP consumed. The sodium and potassium move against the concentration gradient. The Na,K-ATPase pump maintains the gradient of a higher concentration of sodium extra cellularly and higher level of potassium intracellularly. The sustained concentration gradient is crucial for physiological processes in many organs and has an important role in the stabilizing the resting membrane potential of the cell, regulation of the cell volume and in the cell signal transduction. Furthermore, the physiological consequences of inhibition of Na,K-ATPase are useful and the target in many pharmacologic applications. Control over the Na,K-ATPase function plays a central role in adaptation of the organisms to hypoxic and anoxic conditions. As the enzyme itself does not possess O_2 binding sites, its "oxygen-sensitivity" is mediated by a variety of redox-sensitive modifications including S-glutathionylation, S-nitrosylation, and redox-sensitive phosphorylation. Recent findings suggest that oxygen-derived free radicals and H_2O_2, NO, and oxidized glutathione are the signaling messengers that make the Na,K-ATPase "oxygen-sensitive." This very ancient signaling pathway targeting thiols of all three subunits of the Na,K-ATPase, as well as redox-sensitive kinases sustains the enzyme activity at the "optimal" level avoiding

terminal ATP depletion and maintaining the transmembrane ion gradients in cells of anoxia-tolerant species. Hormetic effect of reactive oxygen species is well established. Hormesis describes the drug action of low dose stimulation and high dose inhibition. Since ancient times, people have proposed (and practiced) the idea that low doses of poison could be beneficial to health. The German philosopher Friedrich Nietzsche (1844-1900) made the famous statement that "What doesn't kill us, makes us stronger". Such phenomena, distinguished by beneficial effects of apparently toxic agents at their low doses, have been known for centuries. Back in 1888, the German pharmacologist Hugo Schulz observed that small doses of multiple chemical disinfectants stimulate yeast growth [3, 4]. However, the true origin of the word "hormesis" (derived from the ancient Greek term hormáein, which literally means "to excite", or "to set in motion") dates back to Chester Southam's undergraduate thesis in 1941, as a better substitution for the word "toxicotrophism". According to the original publication of Southam and Ehrlich in 1943, "The term hormesis (adj. hormetic) is proposed to designate such a stimulatory effect of subinhibitory concentrations of any toxic substance of any organism". The hormesis phenomenon has been observed in a wide range of biological systems. Recently, the hormesis concept has been receiving increasing attention in the field of aging research. It has been proposed that within a certain concentration window, reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS) could act as major mediators of anti-aging and neuroprotective processes. Such hormetic phenomena could have potential therapeutic applications, if properly employed.

In this study we have studied effect of H_2O_2 on Na,K-ATPase and investigated molecular mechanism of this effect *in vitro* experiments.

MATERIAL AND METHODS

Brain synaptic membrane fractions obtained from the adult albino rats (with 200-300 g of body weight) of both sexes was served as an investigation material. The synaptic membrane fraction was obtained by means of differential centrifugation, at 0.9-1.2 M concentration gradients of sucrose, according to De Robertis [7, 17] recommendations.

Na,K-ATPase activity was measured as an ouabain sensitive part of a total ATPase activity. An ouabain – insensitive part was considered as Mg-ATPase. The total ATPase incubation medium contained 140 mM NaCl, 5 mM KCl and 50 mM Tris-HCl buffer at pH 7.7. Mg-ATPase was determined by adding 1 mM ouabain into the medium consisting of 145 mM KCl and 50 mM Tris-HCl buffer at pH 7.7. Samples were incubated at 37^oC for 15 min. The ATPase activity was calculated according to the inorganic phosphorus (Pi) amount (per mg protein and per hour) resulting from the enzyme-induced ATP hydrolysis.

Inorganic phosphorus was evaluated calorimetrically (Fiske and Subbarow, 1925; Kazanov and Maslova, 1980). Protein concentration was assessed by the Lowry method [12]. To examine the experimental curves, kinetic analysis method of multi-sited enzyme systems was applied [10].

The Na,K-ATPase system reaction velocity is a function of at least five physiological ligands MgATP, $Mg_f^{2+,}$ ATP_f, Na^+ and K^+, each one exerting either an activating or inhibiting action on the enzyme. To analyze the initial velocity of enzymatic reaction it is required to get V = f(MgATP, Mg_f^{2+}, ATP_f, Na^+, K^+) function to the function of one variable, where the values of other ligands are constant. Then, in case the conditions of the reaction are unchanged, with the enzyme functional unit structure being stable, the initial velocity should be one-variable function and should be reflected by the following analytical formula:

$$V = e_0 \frac{x^n \sum_{i=0}^{p} \alpha_i x^i}{\sum_{i=0}^{S} \beta_i x^i} \quad S = n + m + p$$

where α_1 and β_1 are the sum of products of individual velocity coefficients and constant ligands' concentrations. X is a variable ligand concentration; e_0 is the enzyme overall concentration. n, m and p represent power parameters and are positive integers. n is the number of sites for essential activators, m is the number of sites assigned for full effect inhibitors, while p is the number of sites of partial effect modifiers [5, 6, 10]. In order to define n, m and p parameters and, correspondingly, decipher molecular mechanism of the multi-sited enzyme systems, a special kinetic analysis method for multi-sited enzyme systems was used [10].

Determination of the number of the sites intended for the essential activators (n) was made with the aid of the "method of power function transformation" [10]. The transformation is of the type $\sqrt{\ } = f(t)$, where $u = 1/V$, $t = 1/x$ and r is the power parameter. Such function only has an asymptote when $r = n$ [6; 10]. If the working interval of the V = f(x) function is selected correctly, then $\sqrt{\ } = f(t)$ is concave when $r < n$, it is convex when $r > n$, and asymptotically approaches a straight line when $r = n$. Mean approximation coefficient (MV) and correlation coefficient (CC) allow estimation of the existence of the asymptote and thus give the opportunity to define n parameter.

The theory and method for defining m parameter is identical to that of n parameter [10], only argument of $\sqrt{\ } = f(t)$ function should be replaced by x (x is concentration of variable ligand).

The experiments were subjected to statistical analysis. Dates are presented as arithmetic means with standard error. In case of indirect measurements corresponding transformation formulas were used [1].

RESULTS AND DISCUSSION

Sodium potassium pump is formed by the 100-113 kDa catalytic α subunit, the regulatory obligatory 55 kDa β subunit and the tissue-specific regulatory proteins of 7-11 kDa

belonging to the FXYD family [16]. Furthermore, Na,K-ATPase serves as a "docking station" for multiple other proteins of those other ion transporters, receptors, cytoskeletal proteins and members of signaling proteins are known [13]. Each Na,K-ATPase subunit type contains cysteine residues. The catalytic α subunit is the largest of the three subunits, forms the ATP binding site and binding sites for ions and transport pore, and has 23-24 thiols depending on the isoform [2]. Several of these thiols are considered to be the targets of regulatory reversible thiol modifications. These modifications make the Na,K-ATPase function extremely sensitive to the changes in redox state and oxygen availability. To investigate effect of the H_2O_2 on Na.KATPase we have studied a change in enzyme activity under wide range of H_2O_2 concentration (Fig.1). From the Fig.1 it is clear that at low concentrations (< 100 μM), H_2O_2 activates enzyme system, while increase of H_2O_2 concentration inhibits Na,K-ATPase activity. This effect is manifestation of ROS hormesis. In most cases cysteine (Cys) residues are vulnerable to ROS influence and various thiol modifications take place. To investigate mechanism, underlying hormetic effect of H_2O_2 concentration, we have studied an influence of para chlore mercury benzoate (PCMB) on Na,K-ATPase system. PCMB reacts with thiol groups in protein and is therefore an inhibitor of enzymes. From Fig. 2 it is clear that PCMB inhibits Na,K-ATPase in dose dependent manner. Increasing of PCMB concentration decreases enzyme activity gradually. To confirm modification of Cys residues we have investigated changes in PCMB affinity by addition of H_2O_2 activatory and inhibitory concentrations (Fig. 3). From this Figure, it is clear that activatory concentration of H_2O_2 (100 μM) increases affinity of PCMB, while inhibitory concentration (1 mM) decreases this parameter. H_2O_2 mediated changes of PCMB affinity is necessary and sufficient condition to conclude that H_2O_2 and PCMB have the same target Cys residues.

Hydrogen peroxide is an important redox signaling molecule [16]. Produced by SOD from superoxide, at physiological concentrations, PCMB is capable of reversible oxidation of proteins, triggering different cellular processes such as proliferation, migration, differentiation, or angiogenesis [16]. H_2O_2 intracellular concentrations can be reduced by the action of catalase (CAT), peroxiredoxin (Prx), or glutathione peroxidase (GPx) [16], otherwise, H_2O_2 redox-mediated signaling predominantly involves the reaction with thiolate (S-) from Cys to form a sulfenate (SO^-) that can form intra- or inter-molecular disulfide bonds (SS) in the presence of other thiols, thus inducing protein modifications that alter its function [16].

These oxidized forms can be reversed by thioredoxins (Trx) or glutaredoxins (Grx), ensuring a reversible signal transduction mechanism. Sulfenate can be further oxidized to sulfinate ($SO2^-$), which can be reduced by sulfiredoxin (Srx) [16]; however, excessive H_2O_2 concentrations further oxidize these proteins to sulfonate ($SO3^-$), leading to irreversible oxidation of biomolecules and H_2O_2-mediated toxicity. From our experimental results we can conclude that in vitro experiments effect of H_2O_2 is manifested by modification of thiol groups. Low activatory concentrations of H_2O_2 (< 100 μM) result in reversible oxidation of Cys residues and give activation of enzyme system, while inhibitory concentrations of H_2O_2 irreversible oxidize thiols and thus inhibit Na,K-ATPase.

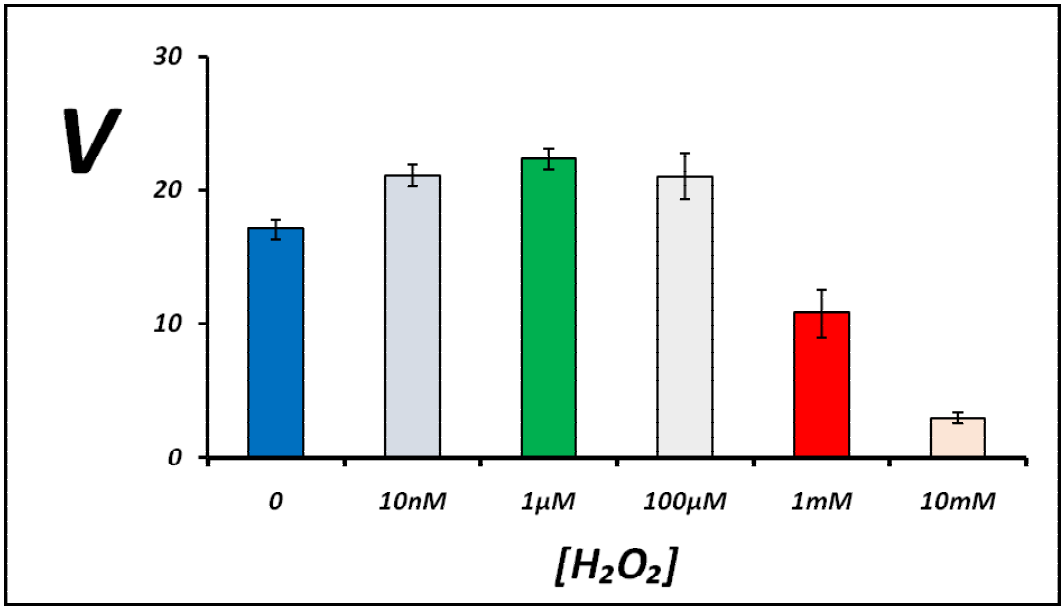


Fig. 1. Dependence of synaptic membrane Na,K-ATPase activity upon H_2O_2 concentration in $V = f(H_2O_2)$ coordinate system. Reaction medium was [MgATP] = 1.69mM; $[Mg_f^{2+}] = [ATP_f] = 0.31$mM

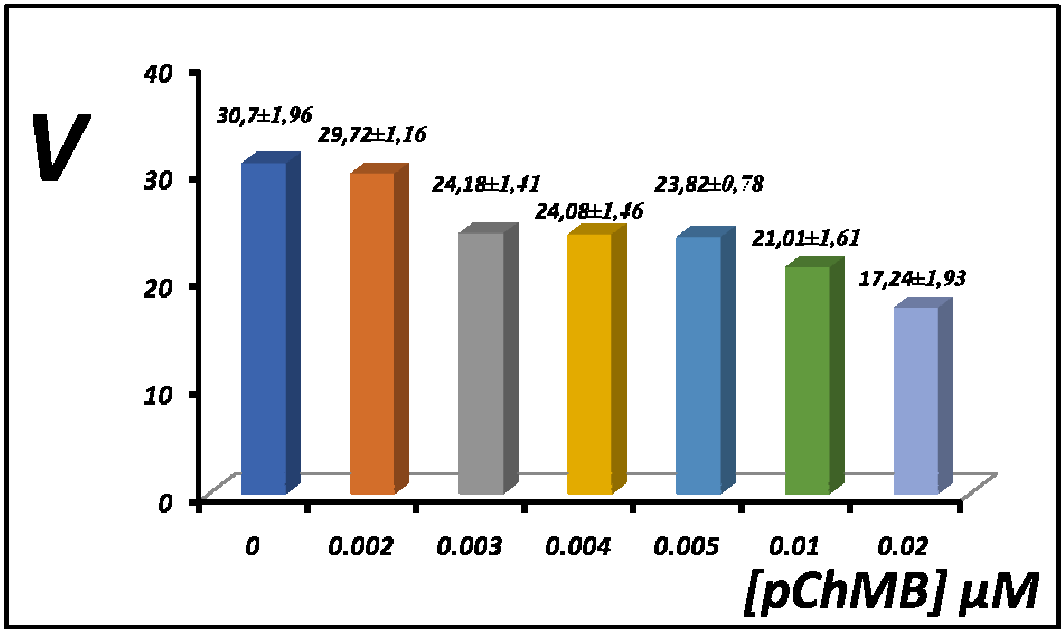


Fig. 2. Dependence of synaptic membrane Na,K-ATPase activity upon PCMB concentration in $V = f(PCMB)$ coordinate system. Reaction medium was [MgATP] = 1.69mM; $[Mg_f^{2+}] = [ATP_f] \leq 0.31$mM

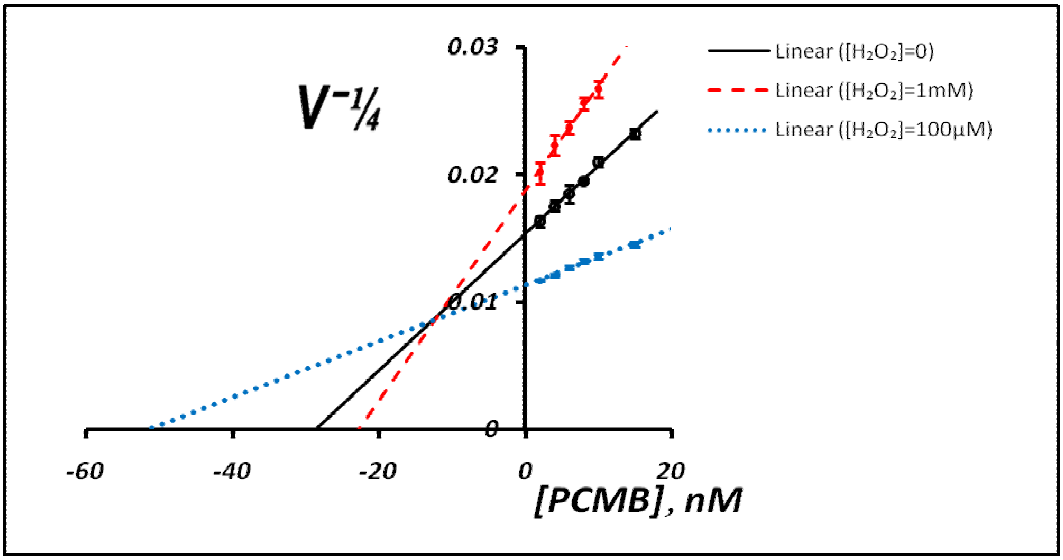


Fig. 3. Dependence of synaptic membrane Na,K-ATPase activity upon PCMB concentration in $V^{-1/4}$ = f(PCMB) coordinate system in. Reaction medium was [MgATP] = 1.69mM; $[Mg_f^{2+}] = [ATP_f] \leq 0.31$mM

REFERENCES

1. *Agekyan T.A.* Soviet Astronomy, 1969, 13, 171.
2. *Bogdanova A., Petrushanko I., Boldyrev A., Gassmann M.* Curr. Enzyme Inhibit., 2006, 2, 37-59.
3. *Calabrese E.J., Baldwin L.A.* Hum. Exp. Toxicol., 2002, 21, 91-97.
4. *Calabrese E.J.* Cell. Mol. Biol., 2005, 51, 643-654.
5. *Chkadua G., Kometiani Z.* Bull. of the Georgian Acad. of Sci., 1997, 156 (2), 293-296.
6. *Chkadua G., Kometiani Z.* Bull of the Georgian Acad of Sci., 1997, 156 (3), 23-29.
7. *De Robertis E.* Structural components of the synaptic region. Handbook in Neurochemistry, Plenum press, N Y,1969, 2, 365-380.
8. *Fiske G.H., Subbarow Y.* Biol. Chem., 1925, 60, 375-400.
9. *Kazanov A., Maslova M.* J. Evol. Biochem. Physiol., 1984, 16(5), 81-87.
10. *Kometiani Z.* Kinetic analysis of multi-sited enzyme systems. Sakartvelos matsne, 2007, Tbilisi.
11. *Labunskyy V.M., Gladyshev V.N.* Antioxidants and Redox Signaling, 2013, 19, 12.
12. *Lowry O., Rosenbrough N., Randall R.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
13. *Reinhard L., Tidow H., Clausen M.J., Nissen P.* Cell. Mol. Life Sci., 2013, 70, 205-222.
14. *Skou J.* Biochim. Biophys Acta, 1957, 23, 394-401.
15. *Southam C.M., Ehrlich J.* Phytopathology. 1943, 33, 517-524.
16. *Toyoshima C., Kanai R., Cornelius F.* Structure, 2011, 19, 1732-1738.
17. *Whittaker W.P.* The synaptosomes. In handbook of Neurochemistry (Ed. by A.Lagtha). Plenum Press. New York, 1962, 2, 327-364.

Na,K-ATPაზა და ROS ჰორმეზისი

გვანცა ჭკადუა, ეკა ნოზაძე, ლეილა წაქაძე, ლია შიოშვილი, ნანა არუთინოვა, მარინე ლელაძე, სოფიო ძნელაძე

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

Na,K-ATPაზა მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესში ჩართული მნიშვნელოვანი იონური საქაჩავია, რომელიც მიეკუთვნება P-ტიპის ATPაზების ოჯახს. იგი ATP-ის ჰიდროლიზის თავისუფალ ენერგიას იონების ტრანსმემბრანულ გრადიენტის ენერგიად გარდაქმნის.

Na,K-ATPაზა მონაწილეობს თითქმის ყველა სასიცოცხლო პროცესში და მნიშვნელოვანია მისი მოლეკულური მექანიზმის და რეგულაციის პრინციპების ცოდნა. მოცემულ ნაშრომში შევისწავლეთ H_2O_2 გავლენა ფერმენტულ სისტემაზე. დაბალ კონცენტრაციებზე H_2O_2 ააქტივებს ფერმენტულ სისტემას, მაშინ როდესაც მაღალი კონცენტრაციები ინჰიბირებს Na,K-ATPაზას. H_2O_2 ცვლის პარაქლორმერკურ ბენზოატის თვისობას, რაც აუცილებელი და საკმარისი პირობაა რომ ითქვას, H_2O_2-ის სამიზნეა ფერმენტული სისტემის თიოლური ჯგუფები. H_2O_2-ის დაბალი, აქტივატორული კონცენტრაციები (< 100 μM) შექცევადად ჟანგავს ცისტეინის ნაშთებს, მაშინ როდესაც მაღალი კონცენტრაციებისას ადგილი აქვს შეუქცევად მოდიფიკაციას და შედეგად ფერმენტული სისტემის ინჰიბიციას.

NA,K-АТФаза И ROS ГОРМЕЗИС

Гванца Чкадуа, Ека Нозадзе, Лейла Цакадзе, Лия Шиошвили, Нана Арутинова, Марине Леладзе, Софио Дзнеладзе

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Na,K-АТФаза за счет энергии гидролиза АТФ превращает свободную энергию в энергию градиента трансмембранных ионов. Данная ферментная система представляет АТФазу Р-типа, принимает участие в физиологических процессах и при этом является важнейшим ионным насосом. Na,K-АТФаза участвует почти во всех жизненно важных процессах, поэтому большое значение имеет знание его молекулярного механизма и принципы его регуляции. В данной работе было изучено влияние действия H_2O_2 на ферментную систему. Низкие концентрации H_2O_2 активируют фермент, тогда как высокие ее концентрации ингбируют Na,K-АТФазу. H_2O_2 изменяет сродство парахлормеркурбензоата, что является необходимым и достаточным условием сказать, что H_2O_2 оказывает действие на тиольные группы системы. Низкие концентрации H_2O_2 (< 100μM) обратимо окисляют остатки цистеина, тогда как высокие ее концентрации действуют, вызывая необратимые процессы и, тем самым, ингибируют исследуемую ферментную систему.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

ARTIFICIAL POLYMERS MADE OF α-AMINO ACIDS – BIOMIMETICS OF PROTEINS

Darejan Kharadze[1], Tina Omiadze[1], Larisa Kirmelashvili[1], Ramaz Katsarava[2]

[1] I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia; [2] Institute of Chemistry and Molecular Engineering, Agricultural University of Georgia, Kakha Bendukidze University, Tbilisi, Georgia

One of the determining factors in the progress of biomedicine is the development of biomaterials with new properties. The particular interest in this regard is biodegradable materials based on naturally occurring α-amino acids (AAs). The diversity of AAs allows synthesizing biomaterials with a unique complex of properties – biomimetics. The present brief review is devoted to the synthesis of different families of high-molecular-weight compounds composed of AAs and their applications as biodegradable biomaterials. Special attention is paid to the family of pseudo-proteins (PPs) – one of the most promising biomimetics. The applications of PPs include porous scaffolds with tunable pore sizes for cells cloning to treat a large area of burnt skin, degradable polymeric constructs for regenerative medicine and for orthopedic applications, coronary stent coatings, "artificial skin", micro- and nanoparticles as drug delivery containers, electrospun matrix able to encapsulate bacteriophages, electrospun nanofibers for the incorporation of drugs with bactericidal activity, excellent soft dressings for the treatment of infected superficial burns, wounds, and ulcers, etc.

Keywords: artificial biodegradable polymers, α-amino acids, poly(amino acid)s, pseudo-poly(amino acid)s, polydepsipeptides, pseudo-proteins

In recent years, biomaterials have played an important role in solving complex problems of biomedicine. Biodegradable polymers (BPs) are used as implantable devices, wound dressings, surgical sutures, staples, drug delivery vehicles, membranes, films and patches for depositing and growing cells, tissue engineering scaffolds to name a few. In addition, BPs are important materials for agriculture [15], food processing [54], and as eco-friendly compounds [50].

Biodegradable materials could be classified as naturally occurring and synthetic ones. Proteins, carbohydrate polymers, nucleic acids, bacterial polyesters belong to the naturally occurring biodegradable biomaterials. Proteins are used in biomedicine as both surgical and pharmaceutical devices. Among the proteins, collagen is the most versatile and applicable biomedical polymer [47]. The wide biomedical applicability of collagen is

due to its high affinity with tissues owing to -NH-CO- bonds. Amino acids are released as a result of collagen degradation that means a nutritive potential for cells, and the acceleration of tissue regeneration. However, collagen as a biomaterial has some limitations such as batch-to-batch variation, risk of disease transmission, and immune rejection. The content of only peptide bonds in the backbones of proteins significantly limits their material properties. Carbohydrate polymers and nucleic acids are mostly suitable for pharmaceutical applications as biodegradable drug carriers.

At present, there are many synthetic analogs of natural biomaterials. Among them, the leading positions are taken by polyesters (PEs), especially homopolymers or copolymers made of glycolic and lactic acids (PGA, PLA, PLGA) [42]. These polymers have found a multitude of uses in the medical industry, beginning with degradable sutures materials.

One of the most attractive compounds for constructing artificial degradable biomaterials looks AAs due to their physiological value and chemical versatility. Owing to the presence of at least two functional groups (α-amino and α-carboxyl), the AAs can be used as building blocks for creating synthetic analogs of proteins having non-proteinaceous molecular architecture – biomimetics. Various biomimetics free of said limitations of proteins were constructed and studied. They are discussed in brief below.

Poly(α-amino acid)s. The first biomimetics were poly(α-amino acid)s (PAAs). The PAAs, ab-type polymers with conventional proteinaceous "head-to-tail" molecular architecture (assuming the α-amino group is "head" and the α-carboxyl group is "tail"), have been synthesized and studied by many famous chemists [35, 48]. The studies revealed that most of the PAAs are not suitable biomedical materials due to their immunogenicity caused by proteinaceous molecular architecture, along with unfavorable physical-chemical characteristics.

Polydepsipeptides. An important family of biomimetics are polydepsipeptides (PDPs) – ab-type polymers entirely composed of naturally occurring components – AAs and α-hydroxy acids [14, 57]. A depsipeptide represents a peptide in which one or more amide -C(O)NHR- groups are replaced by the corresponding ester -C(O)OR-. Initially, PDPs were synthesized by step-growth polymerization (SGP) of activated esters of linear depsipeptide [55]. This multi-step synthetic is complex, expensive, and inadequate for large-scale preparation of PDPs. In 1985 Feijen *et al*. [16] reported on the alternative synthetic pathway to PDPs by ring-opening polymerization (ROP) of cyclic depsipeptides – morpholine-2,5-diones. Subsequently, a large family of degradable biomaterials was synthesized by other researchers as well (see Ref. [12] and Refs. cited therein). The main limitations of the synthesis of PDPs *via* the ROP are the use of toxic tin-organic catalysts, low yields of starting monomers, and formation in some cases of low-molecular-weight compounds. The PDPs and their copolymers have a potential for applications as biomaterials for controlled drug delivery, in tissue engineering devices such as scaffolds, implants, shape-memory materials, etc. [12].

Pseudo-poly(amino acid). Highly promising biomimetics are so-called pseudo-poly(amino acid)s (PPAAs), the backbones of which are constructed by utilizing the side-

chain functional groups of suitably modified trifunctional AAs or dipeptides made of them [37]. The various classes of PPAAs – polyesters (PEs), polyamides (PAs), polyureas (PUs), polyurethanes (PURs), polyarylates/polycarbonates with a wide range of structures and properties were synthesized and studied. The PPAAs-PEs were pioneered by Langer, Kohn, Spassky, and co-workers [3, 37] from naturally occurring hydroxy-AAs such as hydroxyproline and serine. Thermal polycondensation of N-substituted *trans*-4-hydroxy-proline resulted in the PPAA-PEs of valuable material properties [37]. *N*-benzyloxycarbonyl(Z)-protected hydroxyproline was used for synthesizing biodegradable cationic poly(*trans*-4-hydroxy-L-proline ester) [41] capable to form nanocomplexes with DNA. The cationic PE was promising for the covalent attachment of drugs or biologically active compounds [41]. The serine-based high-molecular-weight PE was synthesized by ROP of N-protected-L-serine-β-lactones [13]. The main limitations of the PPAA-PEs are complex monomer synthesis, low monomer yield and stability, and narrow range material properties. The PPAAs-PEs are more appropriate for constructing biodegradable drug delivery systems.

Generally, the PPAAs could be made either by (a) homopolymerization of one hetero-bifunctional AA-based monomer or (b) copolymerization of homobifunctional AA-based monomer with non-AA comonomer (diacids, diols, diamines, diisocyanates, etc.). The process (a) belongs to the ab-type and process (b) to aa-bb type SGP. Process (a) was discussed above [13, 37, 41], and process (b) will be considered below.

Various aa-bb type PPAA-PAs were obtained based on homobifunctional α-amino-dicarboxylic acids such as N-protected aspartic and glutamic acids under the conditions of Solution Active Polycondensation (SAP) [20, 33]. For this, the said N-protected diacids were transformed into the corresponding homobifunctional monomer – activated diesters which, after interaction with fatty diamines, resulted in high-molecular-weight PPAA-PAs [18].

C-protected diamino-α-carboxylic acids lysine – is one of the most suitable homobifunctional AA-based monomer for synthesizing PPAA-PAs, due to its physiological value and vast availability. The stable derivatives of C-protected lysine esters (methyl ethyl, benzyl) such as N^{α},$N^{\square}$-*bis*-(trimethylsilyl) derivatives, or salts such as bis-*p*-toluenesulfonate or dihydrochloride, were used as diamines for preparing PPAAs-PAs [29, 62].

Trimethylsilylated amino groups are highly reactive and smoothly interact with bis-electrophiles – dichlorides and activated diesters without preliminary desilylation of amino groups resulting in high-molecular-weight PPAA-PAs [29, 62]. Representative synthesis of PAs through a trimethylsilylated amino-monomer is demonstrated in Fig.1 for N^{α},$N^{\square}$-*bis*-(trimethylsilyl) lysine ethyl ester (S2LE).

The SAP of *bis*-trimethylsilylated diamines with activated diesters represents a new polyamidation reaction first reported in 1985 [29]. This new reaction was successfully used by Munoz-Guerra et al. [4] for synthesizing functional polytartaramide entirely

composed of naturally occurring building blocks; Couffin-Hoarau et al. [7] synthesized water-soluble polyelectrolytic drug carrier – highly functional poly-(L-lysine citramide)s. PPAA-PAs entirely composed of α-amino acids – poly-*iso*-peptides[1] were synthesized by SAP of activated diesters of N-protected α-amino dicarboxylic acids with silylated lysine-based monomers [28]. Using the new polyamidation reaction Bechaouch et al. [2, 3] obtained a fully protected poly(L-cystyl-L-cystine). These new materials contain S-S bonds in the polymeric backbones and belong to the class of reductively degradable polymers [56] which can be used in biomedicine, e.g. as drug delivery systems.

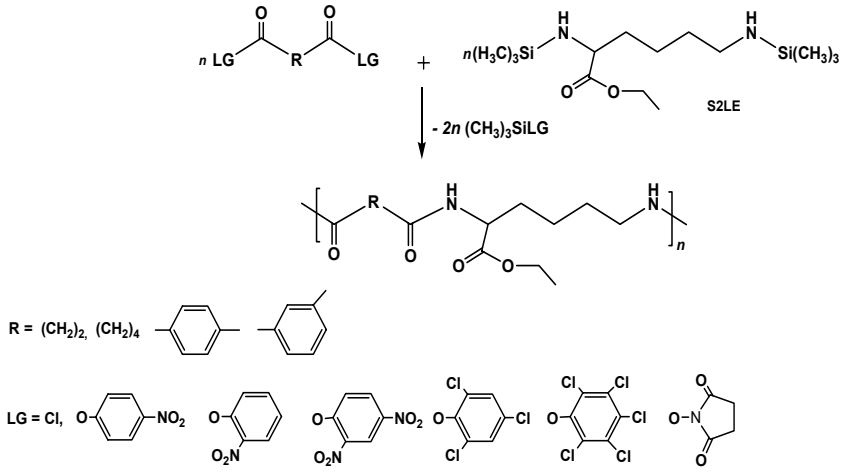


Fig. 1. Synthesis of lysine-based PPAA-PAs

Bis-trimethylsilylated lysine and cystine were successfully used for synthesizing of PPAAs – polyureas (PUs). The PUs were obtained *via* two alternative ways – by the interaction of bis-trimethylsilylated lysine ethyl ester with lysine-based diisocyanate (methods A) [53], or by the interaction of trimethylsilylated monomer with activated di-p-nitrophenylcarbonates (methods B) [24].

The Lysine-based diisocyanate was successfully used for synthesizing another class of PPAAs – polyurethanes (PURs) by SGP with fatty diols in the melt [26]. The lysine-based PPAA-PURs were also synthesized by solution SGP of trimethylsilylated lysine monomer with diol-*bis*-chloroformates [23] or activated diol-*bis*-carbonates [25].

Interesting PPAA-PAs containing tripeptide fragments in the backbones were synthesized by solution SGP of trimethylsilylated lysine-based monomer with bis-azlactones [30].

One of the most promising representatives of the PPAAs are tyrosine-based polymers which were pioneered by Kohn and Langer in 1987 [37]. The key monomers for

[1] The term "iso-peptides" was coined by Prof. H.Sekiguchi [24].

synthesizing this class of PPAAs are tyrosine-based bis-phenols such as tyrosine dipeptide and desaminotyrosyl-tyrosine [11, 51, 52].

2. PSEUDO-PROTEINS (PPS)

The biomimetics made of dimerized AAs – bis-(α-amino acid)-alkylene diesters – DADEs (Fig. 2) are called as pseudo-proteins (PPs) [62].

$$H_2N\text{-}CH(R)\text{-}CO\text{-}O\text{-}R'\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH(R)\text{-}NH_2$$

Fig. 2. The key AA-based monomers – DADEs for synthesizing pseudo-proteins.

Synthsis of PPs. Bis-(α-amino acid)-alkylene diesters are synthesized as stable di-*p*-toluenesulfonic acid salts (TDADEs) *via* a very simple and cost-effective procedure – direct thermal condensation of two moles of α-amino acids with one mole of diols in the presence of two moles of *p*-toluenesulfonic acid, TosOH (Fig. 3).

The TDADEs are the universal bis-nucleophilic monomers which, after interacting with various bis-electrophiles (Fig. 4), lead to the synthesis of three basic classes of the PPs such as poly(ester amide)s (PEAs), poly(ester urethane)s (PEURs), and poly(ester urea)s (PEUs) (Figs 5-7).

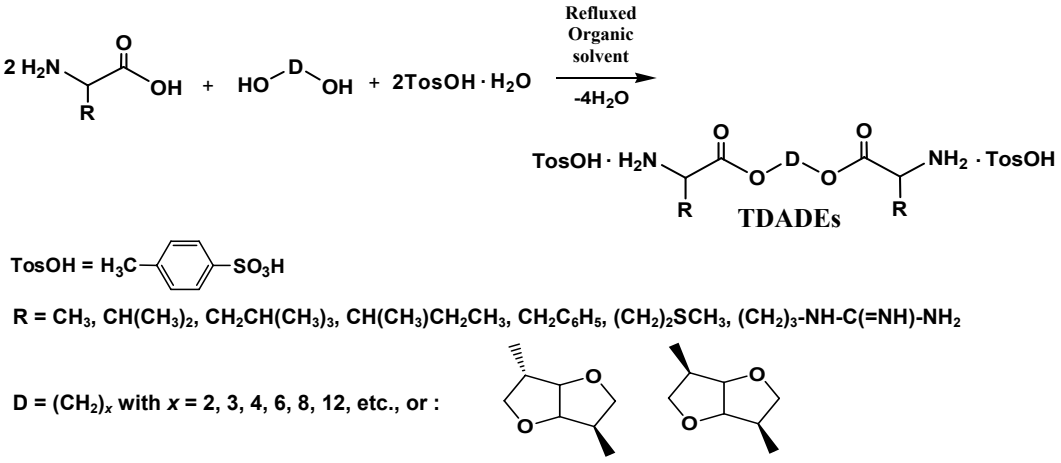


Fig. 3. Synthesis of diamine-diester monomers (TDADEs)

The key bis-electrophilic monomers for synthesizing the said classes of the PPs are activated diesters and chlorides of various classes, and bis-azlactones (Fig. 4).

Through varying the bis-electrophilic monomers, it is possible to construct different classes of the PPs. Diacid chlorides and activated diesters of diacids are used for synthesizing the PEAs, diol-*bis*- chloroformates, and activated bis-carbonates of diols –

the PEURs, phosgene/triphosgene, and activated carbonates – the PEUs (Figs 5-7). The bis-azlactones are useful monomers for modifying PPs thermally and hydrophobically [36].

The two basic techniques of the SGP – Interfacial Polycondensation (IP) and Solution Active Polycondensation (SAP) were applied to the synthesis of the PPs of various classes (Figs 5-7).

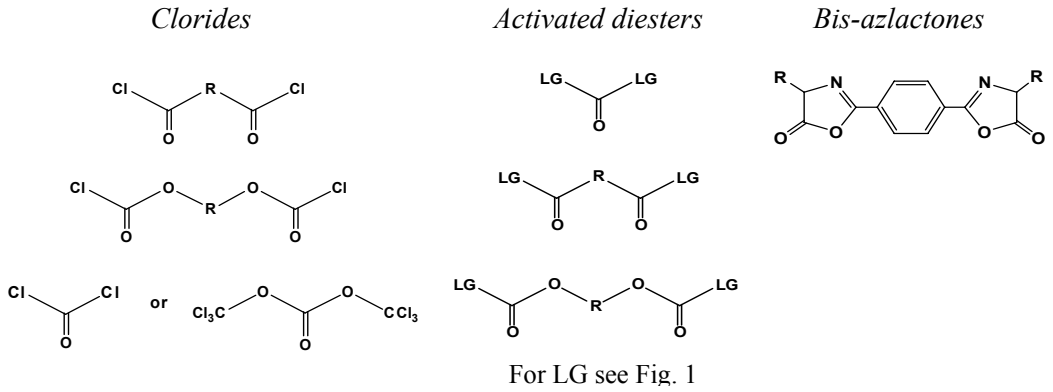


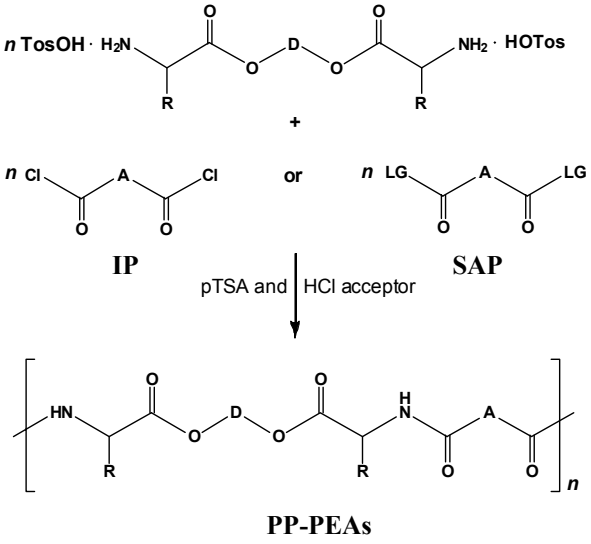
Fig. 4. Some key bis-electrophilic monomers

The IP is carried out at room temperature (or below it) in a two-phase system: hydrophobic organic solvent/water. Among organic phases, preference should be given to solvents which dissolve the PPs – chloroform or dichloromethane.

The inorganic salts (mostly sodium carbonate) was used as TosOH and HCl acceptor [32, 33]. The IP is applicable to hydrophobic bis-electrophilic monomers such as sebacoyl chloride (ClCO-$(CH_2)_8$-COCl) or higher diacid chlorides, also for phosgene/triphosgene (Figs 5-7). The SAP, based on the utilization of various activated diesters (Figs 5-7), is useful in cases when either short chain and less hydrophobic bis-electrophilic monomers (e. g. derivatives of succinic acid, adipic acid [1, 22]), or TDADEs containing unprotected lateral functional groups [46] are used as monomers.

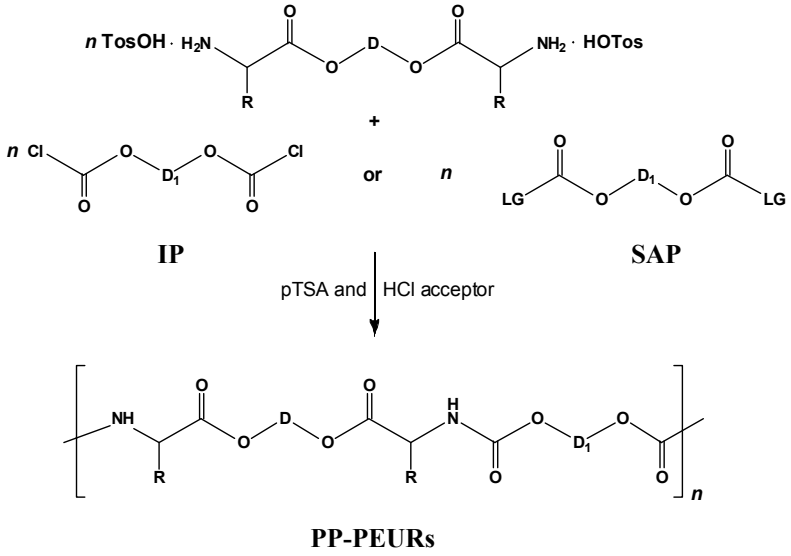
The SAP proceeds in solution (normally dimethylacetamide or dimethylsulfoxide) in the presence of a tertiary amine. High reproducibility of molecular weight characteristics of the polymers is a merit of SAP. This is an important issue for the polymers destined for medical applications.

The first representative of the PPs family having valuable material properties was reported in 1994 [1]. These were PEAs composed of L-phenylalanine, adipic acid, and fatty diols which showed a high-molecular mass and excellent film-forming properties. In 1999 the family of PP-PEAs was substantially expanded using other hydrophobic AAs, dicarboxylic acids and fatty diols [21]. Later on, other classes of PPs such as PEURs, PEUs [33], and aa-bb type PDPs [49] were obtained, as well.



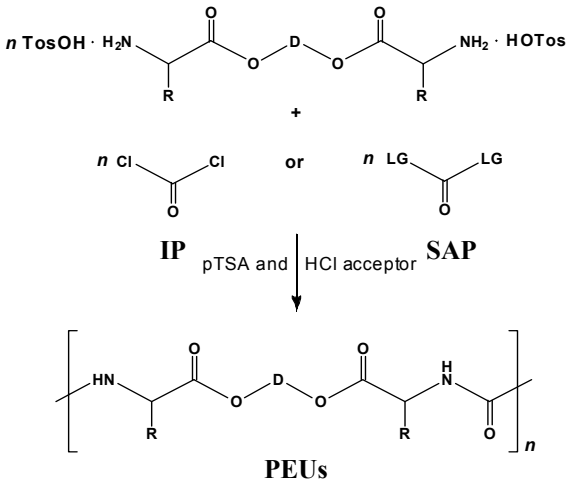
For LG see Fig. 1

Fig. 5. The synthesis of PPs-PEAs



For LG see Fig. 1

Fig. 6. The synthesis of PPs-PEURs



For LG see Fig. 1

Fig. 7. The synthesis of PPs-PEUs

The synthesis of PPs can be carried out using the monomers containing functional groups that have the ability to further transformations. Functional PPs containing unsaturated double bonds were synthesized by SAP of TDADEs with di-*p*-nitrophenyl fumarate [5]. Analogously were synthesized epoxy-functionalized PPs (epoxy-PP-PEAs) by SAP of TDADEs with di-*p*-nitrophenyl *trans*-epoxy-succinate [61]. The obtained unsaturated PP-PEA and epoxy-PP-PEAs are capable to be subjected to chemical, thermal, and photochemical transformations, as well as to be used for covalent attachment of various drugs and bioactive compounds or for farther functionalization. An interesting surfactant being at the same time PEGylating agent for nanoparticles was obtained by covelent attachment of amino-PEG to epoxy-PEA [19]. A library of cationic PPs was synthesized using AA arginine [46]. The cationic PPs showed excellent cell compatibility [46] and bactericidal activity [34].

Basic properties of PPs. A variety of building blocks, synthetic methods, and classes of the polymers allow tuning the structure and material properties of the PPs in the widest range. Most of PPs are well-soluble in organic solvents. The molecular weights of the PPs are varying within 24.000 – 167.000 Da (M_w), polydispersity within 1.20-1.81. The thermal characteristics of the PPs are also within a wide range: glass transition temperature (T_g) varies within 5-102°C and some of the PPs (PEAs and PEUs) are semi-crystalline with melting temperatures (T_m) within 103-165°C. The mechanical properties of PPs vary in a wide range: tensile strength from 15-20 (PEURs and some PEAs) to 80-100 MPa (PEUs and some PEAs), tensile elongation at break from 8-100 (PEUs and some PEAs) to 800-1000% (PEURs and some PEAs), tensile Young's modulus up to 6 GPa (some PEAs and PEUs) [33].

The PPs can degrade by both chemical (nonspecific) and enzymatic hydrolysis with a reasonable rate ranging within $V = 10^{-3}$-10^{-1} mg/(cm^{2}h) [31, 33, 58]. The biodegradation of the PPs proceeds by erosive mechanism without compromising bulk properties – what is important when constructing both resorbable surgical devices and therapeutic (drug

delivery) systems. The biodegradation rate can be tuned by impregnated or surface-immobilized enzymes [58, 59]. Owing to the non-proteinaceous architecture, PPs show low to zero immunogenicity [33].

Materials based on PPs. A huge variety of materials can be obtained based on Pseudo-proteins. The same of them and their application are discussed here in brief.

One of the earlier applications of PPs was elastic wound dressing materials ("artificial skin") "PhagoBioDerm" – a biocomposite material made of PP-PEAs degradable matrix and containing bacteriophages. The "PhagoBioDerm" was effectively used as a wound bandage to treat poorly healing wounds, e.g. trophic ulcers [43]. The preparation was also effective in the treatment of multidrug-resistant S.aureus-infected local radiation injuries caused by exposure to ^{90}Sr [17].

The elastomeric PP-PEA has long-term biocompatibility and great coating properties [6, 40] was used as a coronary stent coating, which can block uncontrollable cell growth and, hence, restenosis [10].

The material obtained on the basis of the PP-PEU composed of L-phenylalanine and 1,6-hexane-diol showed Young's modulus up to 6.1 ± 1.1 GPa. These are the first degradable polymeric constructs with moduli in the range of 6.0 GPa, which is substantially higher than the moduli of other, commer-cially available polyesters widely used in regenerative medicine and for orthopedic applications.

PPs are also suitable materials for preparing porous scaffolds with tunable pore sizes destined for cells cloning and subsequent application to treat a large area of burnt skin. The PPs easily form microspheres that can be used as containers for sustainable drug/factor delivery for supporting transplanted cells in vivo [38, 44, 45].

PPs are also suitable for fabricating stable and biocompatible nanoparticles promising as drug delivery containers [18]. Nanoparticles made of PPs penetrated through ophthalmic barriers [60].

The leucine-based PP-PEU was used as an ideal electrospun nanofibers for the effective incorporation of drugs with bactericidal activity biguanide derivatives such as clorhexidine and polyhexamethylenebiguanide [8]. The PP-PEU was also employed as an electrospun matrix able to encapsulate bacteriophages [9]. The electrospun bactericidal fibers are excellent soft dressings for the treatment of infected superficial burns, wounds, and ulcers. It is important to note that the biodegradable dressing does not stick to the wound and is removed spontaneously after complete healing of the wound/skin.

REFERENCES

1. *Arabuli N., Tsitlanadze G., Edilashvili L., Kharadze D., Goguadze T., Beridze V., Gomurashvili Z., Katsarava R.* Macromolecular Chemistry and Physics, 1994, 195, 2279-89.

2. *Bechaouch S., Coutin B., Sekiguchi H.* Macromolecular rapid communications, 1994, 15, 125-31.
3. *Bechaouch S., Coutin B., Sekiguchi H.* Macromolecular Chemistry and Physics, 1996, 197, 1661-8.
4. *Bou J.J., Munoz-Guerra S.* Polymer, 1995, 36, 181-6.
5. *Chkhaidze E., Tugushi D., Kharadze D., Gomurashvili Z., Chu C.C., Katsarava R.* Journal of Macromolecular Science, Part A, 2011, 48, 544-55.
6. *Chu C.C., Katsarava R.* Elastomeric functional biodegradable copolyester amides and copolyester urethanes. U.S. Patents: 6,503,538 (2003), 7,304,122 (2007), 408,018 (2008).
7. *Couffin-Hoarau A.C., Boustta M., Vert M.* Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2001, 39, 3475-84.
8. *Díaz A., del Valle L.J., Tugushi D., Katsarava R., Puiggalí J.* Materials Science and Engineering: C, 2015, 46, 450-62.
9. *Díaz A., del Valle L., Rodrigo N., Casas M., Chumburidze G., Katsarava R., Puiggalí J.* Fibers, 2018, 6, 33.
10. DSM and Svelte® Medical Systems, Inc. Execute License and Supply Agreement for DSM's Proprietary Amino Acid Based-Drug Carrier for Svelte's New All-in-One Drug-Eluting Stent System.
11. *Ertel S.I., Kohn J.* Journal of biomedical materials research, 1994, 28, 919-30.
12. *Feng Y., Lu J., Behl M., Lendlein A.* Macromolecular bioscience, 2010, 10, 1008-21.
13. *Fiétier I., Le Borgne A., Spassky N.* Polymer bulletin, 1990, 24, 349-53.
14. *Fonseca AC., Gil M.H., Simões P.N.* Progr. Polym. Sci., 2014, 39, 1291-1311.
15. *Guilbert S., Feuilloley P., Bewa H., Bellon-Maurel V.* Biodegradable polymers in agricultural applications, Chapter 19 in Biodegradable Polymers for Industrial Applications, ed. R. Smith, Woodhead Publishing. 2005, p.494.
16. *Helder J., Kohn FE., S. Sato, Van den Berg J.W., Feijen J.* Makromol. Chem. Rapid Commun., 1985, 6, 9-14.
17. *Jikia D., Chkhaidze N., Imedashvili E., Mgaloblishvili I., Tsitlanadze G., Katsarava R., Glenn M. Jr J., Sulakvelidze A.* Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology, 2005,30,23-6.
18. *Kantaria T., Kantaria T., Kobauri S., Ksovreli M., Kachlishvili T., Kulikova N., Tugushi D., Katsarava R.* Applied Sciences, 2016, 6, 444(1-26).
19. *Kantaria Tem., Kantaria Ten., Titvinidze G., Kobauri S., Ksovreli M., Kachlishvili T., Kulikova N., Tugushi D., Katsarava R.* Annals of Agrarian Science, 2019, 17, 49-58.
20. *Katsarava R.* Active polycondensation: from peptide chemistry to amino acid based biodegradable polymers. In: Macromolecular Symposia. Weinheim: WILEY VCH Verlag. 2003, 199, 1, p.419-430
21. *Katsarava R., Beridze V., Arabuli N., Kharadze D., Chu C.C., Won C.Y.* Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 1999, 37, 391-407.
22. *Katsarava R., Gomurashvili Z.* Biodegradable Polymers composed of naturally occurring α-amino acids. Handbook of Biodegradable Polymers – Isolation, Synthesis, Characterization and Applications. Lendlein A, Sisson A, Eds., Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co KGaA. 2011, p.107.
23. *Katsarava R., Kartvelishvili T.* Vysokomolek. Soed. Ser. B., 1986, 28, 377-9.
24. *Katsarava R.D., Kartvelishvili T.M., Davidovich I.A., Zaalishvili M., Rogozhin S.V.* Doklady Akad. Nauk SSSR, 1982, 266, 363-6.
25. *Katsarava R., Kartvelishvili T., Khosruashvili T., Beridze V.* Macromolecular Chemistry and Physics, 1995, 196, 3061-74.
26. *Katsarava R., Kartvelishvili T., Zaalishvili M.* Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1985, 281, 591-6.

27. *Katsarava R., Kharadze D., Avalishvili L.* Vysokomolek. Soed. Ser. B, 1986, 27, 518-23.
28. *Katsarava R., Kharadze D., Avalishvili L., Omiadze T.* Bull. Acad. Sci. Georgia, 1988, 134, 121-4.
29. *Katsarava R.D., Kharadze D.P., Japaridze N.S., Omiadze T.N., Avalishvili L.M., Zaalishvili M.M.* Makromol.Chem., 1985, 186, 939-954.
30. *Katsarava R., Kharadze D., Kirmelashvili L., Medzmariashvili N., Goguadze T., Tsitlanadze G.* Macromolecular Chemistry and Physics, 1993, 194, 143-50.
31. *Katsarava R., Kulikova N., Puiggalí J.* J. Regener. Med., 2016, 1, 012.
32. *Katsarava R., Tugushi D., Gomurashvili Z.* Poly(ester urea) Polymers and Methods of Use. U.S. Patent 8,765,164 (2014).
33. *Katsarava R., Tugushi D.* Journal of Characterization and Development of Novel Materials. 2011, 2, 325-42.
34. *Kharadze D., Memanishvili T., Mamulashvili K., Omiadze T., Kirmelashvili L., Lomtatidze Z., Katsarava R.* J. Chem., 2015, 9, 524-32.
35. *Khuphe M., Thornton P.D.* Poly(amino acids), Chapter 7 in Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems, ed. A. Parambath, Woodhead Publishing. 2018, p. 199.
36. *Kobauri S., Otinashvili G., Kantaria T., Tugushi D., Kharadze D., Kutsiava N., Puiggali J., Katsarava R.* Journal of Macromolecular Science, Part A, 2018, 55, 677-90.
37. *Kohn J., Langer R.* Journal of the American Chemical Society, 1987, 109, 817-20.
38. *Kupatadze N., Memanishvili T., Ochkhikidze N., Tugushi D., Kokaia Z., Katsarava R.* Amino Acid Based Biodegradable Poly(Ester-Amide)s and Their Potential Biomedical Applications as Drug Delivery Containers and Antibacterials. Proceedings of the ICBEB: 17th International Conference on Biochemical Engineering and Bioengineering. 2015, April 27-28, Paris, France.
39. *Kwon H.Y., Langer R.* Macromolecules, 1989, 22, 3250-5.
40. *Lee S.H., Szinai I., Carpenter K., Katsarava R., Jokhadze G., Chu C.C., Huang Y., Verbeken E., Bramwell O., De Scheerder I., Hong M.K.* Coronary artery disease, 2002, 13, 237-41.
41. *Lim Y.B., Choi Y.H., Park J.S.* Journal of the American Chemical Society, 1999, 121, 5633-9.
42. *Luckachan G.E., Pillai C.K.* Journal of Polymers and the Environment, 2011, 19, 637-76.
43. *Markoishvili K., Tsitlanadze G., Katsarava R., Glenn J., Morris Jr MD., Sulakvelidze A.* International journal of dermatology, 2002, 41, 453-8.
44. *Memanishvili T., Kupatadze N., Tugushi D., Katsarava R., Wattananit S., Hara N., Tornero D., Kokaia Z.* Biomedical Materials, 2016, 11, 025011.
45. *Memanishvili T., Tornero D., Tatarishvili J., Wattananit S., Kupatadze N., Bedinashvili M., Tugushi D., Katsarava R., Lindvall O., Kokaia Z.* Biodegradable amino acid-based polymeric microparticles for improved functional recovery in stem cell therapy after stroke. Proceedings of the Drug Discovery and Therapy Word Congress, and Global Biotechnology Congress. 2014. Boston MA, USA.
46. *Memanishvili T., Zavradashvili N., Kupatadze N., Tugushi D., Gverdtsiteli M., Torchilin V.P., Wandrey C., Baldi L., Manoli S.S., Katsarava R.* Biomacromolecules, 2014, 15, 2839-48.
47. *Muthukumar T., Sreekumar G., Sastry TP., Chamundeeswari M.* Reviews on Advanced Materials Science, 2018, 53, 29-39.
48. *Nathan A., Kohn J.* Amino Acid Derived Polymers. Chapter 5 in Biomedical Polymers – Designed-to-Degrade Systems, ed. S.W. Shalaby, Hanser Publishers, Munich-Vienna-New York. 1994, p. 117.
49. *Ochkhikidze N., Titvinidze G., Gverdtsiteli M., Otinashvili G., Tugushi D., Katsarava R.* J. Macromol. Sci., Part A, Pure & Appl. Chem., 2020, 57, 854-64.
50. *Patel P.N., Parmar K.G., Nakum A.N. et al.* Asian J. of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2011, 1, 1-7.
51. *Pulapura S., Kohn J.* Biopolymers: Original Research on Biomolecules, 1992, 32, 411-7.

52. *Pulapura S., Li C., Kohn J.* Biomaterials, 1990, 11, 666-78.
53. *Sentsova T.N., Butaeva V.I., Davidovich Y.A., Rogozhin S.V., Korshak V.V.* Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR. Physical chemistry, 1977, 232, 335-8.
54. *Siracusa V., Rocculi P., Romani S., Dalla Rosa M.* Trends in Food Science & Technology, 2008, 19, 634-43.
55. *Stewart F.H.* Australian Journal of Chemistry, 1969, 22, 1291-8.
56. *Sun H., Cheng R., Deng C., Meng F., Dias A.A., Hendriks M., Feijen J., Zhong Z.* Biomacromolecules, 2015, 16, 597-605.
57. *Sun H., Meng F., Dias A.A., Hendriks M., Feijen J., Zhong Z.* Biomacromolecules. 2011, 12, 1937-55.
58. *Tsitlanadze G., Kviria T., Katsarava R., Chu C.C.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine 2004, 15, 185-90.
59. *Tsitlanadze G., Machaidze M., Kviria T., Djavakhishvili N., Chu C.C., Katsarava R.* Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2004, 15, 1-24.
60. *Tugushi D., Kantaria Tem., Kantaria Teng., Kobauri S., Kezeli A., Chichua G., Zhang W., Eter N., Heiduschka P., Katsarava R.* Elaboration of biodegradable poly(ester amide) nanoparticles for ocular drug delivery and in vivo preliminary study of their permeability into the ocular barriers. 9th international conference "Biomaterials and nanobiomaterials: recent advances safety-toxicology and ecology issues"; 2018, Heraklion, Crete, Greece. p 37.
61. *Zavradashvili N., Jokhadze G., Gverdtsiteli M., Otinashvili G., Kupatadze N., Gomurashvili Z., Tugushi D., Katsarava R.* Journal of Macromolecular Science, Part A, 2013, 50, 449-65.
62. *Zavradashvili N., Puiggali J., Katsarava R.* Current Pharm. Design, 2020, 26, 566-593.

ხელოვნური პოლიმერები α-ამინომჟავების საფუძველზე – ცილების ბიომიმეტიკები

დარეჯან ხარაძე[1], თინა ომიაძე[1], ლარისა ყორმელაშვილი[1], რამაზ ქაცარავა[2]

[1] ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო; [2] ქიმიისა და მოლეკულური ინჟინერიის ცენტრი, საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი, კახა ბენდუქიძის საუნივერსიტეტო კამპუსი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

ბიომედიცინის პროგრესის ერთ-ერთი განმსაზღვრელი ფაქტორია ახალი თვისებების ბიომასალების შექმნა. ამ მიმართებით განსაკუთრებულ ინტერესს იმსახურებს ბიოდეგრადირებადი მასალები ბუნებრივი α-ამინომჟავების (AAs) საფუძველზე. AAs მრავალფეროვნება მათ საფუძველზე უნიკალური, კომპლექსური თვისებების ბიომასალების – ბიომიმეტიკების – სინთეზის შესაძლებლობას იძლევა. მოცემული მოკლე მიმოხილვა ეძღვნება α-ამინომჟავების საფუძველზე სხვადასხვა კლასის მაღალმოლეკულური ნაერთების სინთეზსა და მათი ბიო-მასალების სახით გამოყენების შესაძლებლობას. განსაკუთრებული ყურადღება აქვს დათმობილი ფსევდოპროტეინებს (PPs) – ერთ-ერთ ყველაზე პერსპექტიულ

ბიომიმეტიკებს. მათი გამოყენების სფერო მოიცავს ფოროვან სკაფოლდებს რეგულირებადი ზომის ფორებით, უჯრედების კლონირებისთვის დიდი ზომის დამწვრობების სამკურნალოდ; დეგრადირებად პოლიმერულ კონსტრუქციებს რეგენერაციულ მედიცინასა და ორთოპედიაში გამოყენებისთვის; კორონარული სტენტის საფარ მასალებს; „ხელოვნურ კანს“; მიკრო- და ნანონაწილაკებს – წამლების მდგრადი მიწოდების კონტეინერებს; ელექტროდართულ მატრიქსებს ბაქტერიოფაგების კაფსულირებისთვის; ელექტროდართულ ნანობოჭკოებს ბაქტერიციდული პრეპარატების ჩართვის უნარით – რბილ სახვევ მასალებს, ინფიცირებული ზედაპირული დამწვრობების, ჭრილობებისა და წყლულების სამკურნალოდ და ა.შ.

ИСКУССТВЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ α-АМИНОКИСЛОТ – БИОМИМЕТИКИ БЕЛКОВ

Дареджан Харадзе[1], Тина Омиадзе[1], Лариса Кирмелашвили[1], Рамаз Кацарава[2]

[1] Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия; [2] Центр химии и молекулярной инженерии, Аграрный университет Грузии, Кампус Университета К. Бендукидзе, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Одним из определяющих факторов развития биомедицины является разработка биоматериалов с новыми свойствами. Особый интерес в этом отношении представляют биодеградируемые материалы на основе природных α-аминокислот (АК). Разнообразие АК позволяет синтезировать биоматериалы – биомиметики – с уникальным комплексом свойств. Представленный краткий обзор посвящен синтезу высокомолекулярных соединений различных классов на основе АК, и их применению в качестве биодеградируемых биоматериалов. Особое внимание уделяется семейству псевдобелков (ПБ) – одному из самых перспективных биомиметиков. К области применения ПБ относятся: пористые скаффолды с регулируемым размером пор для клонирования клеток с целью лечения больших участков обожженной кожи, деградируемые полимерные конструкции для регенеративной медицины и для ортопедических применений, покрытия коронарных стентов, «искусственная кожа», микро- и наночастицы в качестве контейнеров для доставки лекарств, электропряденая матрица, способная инкапсулировать бактериофаги, электропряденые нановолокна для включения лекарств с бактерицидной активностью – мягкие повязки для лечения инфицированных поверхностных ожогов, ран, язв и т. д.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА

Надежда Хизанишвили[1], Ирина Биланишвили[1], Зураб Сакварелидзе[2], Майя Барбакадзе[1], Захарий Нанобашвили[1]

[1] Центр экспериментальной биомедицины им И. Бериташвили, Отделение нейрофизиологии, Тбилиси, Грузия; [2] Отделение ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой ортопедии ТГМУ, Тбилиси, Грузия

На взрослых, обездвиженных (введением d-тубокурарина), наркотизированных хлоралозой (10-20 мг/кг) кошках исследовали влияние раздражения специфических и неспецифических ядер таламуса на активность нейронов ретикулярного ядра таламуса (РЯТ). В активности нейронов РЯТ наблюдалось генерирование пиковых потенциалов разной амплитуды. Было показано, что на раздражение срединного центра или вентро-постеро-латерального ядра таламуса вначале возникает пиковый потенциал меньшей амплитуды, за которым на стимуляцию специфического ядра следует гиперполяризация и пиковый потенциал большой амплитуды, а при раздражении неспецифического ядра – оба спайка повторяются несколько раз. Генерация одного потенциала действия не препятствует генерации другого, а также пиковый потенциал меньшей амплитуды может возникнуть на восходящей или нисходящей фазе пикового потенциала большой амплитуды. Можно утверждать, что пиковые потенциалы меньшей амплитуды, возникающие в нейроне РЯТ, дендритного происхождения. Нейроны РЯТ каждый раз должны разряжаться распространяющимися пиковыми потенциалами, чтобы без утечки оказывать свое модулирующее влияние.

Ключевые слова: ретикулярное ядро таламуса, нейрон, кошка

Исследование интегративных процессов, разыгрывающихся в разных структурах и на разных уровнях головного мозга, важно для выяснения функции отдельных образований головного мозга и их роли в его целостной деятельности.

Ретикулярная система, которая включает образования ствола и промежуточного мозга, несет определенную нагрузку как в регуляции активности других частей центральной нервной системы, так и в ее деятельности в целом [10].

Среди ретикулярных образований особое внимание заслуживает ретикулярное ядро таламуса (РЯТ), которое занимает исключительное стратегическое расположение

между неокортексом и другими подкорковыми структурами головного мозга. Через РЯТ проходят волокна, принадлежащие как к подкорково-корковым, так и корково-подкорковым проекциям и каждая система оказывает здесь свое влияние. В свою очередь, нейроны РЯТ устанавливают синаптические контакты почти со всеми областями таламуса [11, 21, 22, 25].

Физиологическими исследованиями установлено, что нейроны РЯТ группируются соответственно модальности сенсорного входа. Идентифицированы три группы нейронов: нейроны передней части РЯТ, отвечающие на соматосенсорные стимулы, нейроны задне-дорсальной части, реагирующие на зрительные стимулы и нейроны задне-вентральной области РЯТ, отвечающие на звуковые раздражения. В РЯТ встречаются нейроны, которые получают также разномодальную информацию.

Клетки РЯТ средних (20-30 мкм) и крупных (30-40 мкм) размеров, мультиполярны [11, 21]. Дендриты нейронов РЯТ длинные и покидают тела клеток тотально. Нейроны разных областей РЯТ отличаются друг от друга и дендритными ветвлениями. Так, для дендритных поверхностей нейронов ростральной части РЯТ характерно наличие множества синаптических контактов и ножкоподобных придатков, завершающихся маленькими узлами или расширениями, тогда как для нейронов дорсо-латеральной части РЯТ характерным является тотальное отсутствие дендритных шипикообразных придатков и богатых синаптических контактов. Дендриты всех частей РЯТ длинные и могут прослеживаться на протяжении 1 мм и более от тела клеток. Характерной особенностью для нейронов РЯТ является наличие дендро-дендритных синапсов [3, 25].

Еще Джаспер [9] на основании собственных наблюдений предполагал, что нейроны РЯТ получают афферентные коллатерали из классических сенсорных путей. Это предположение в дальнейшем было подтверждено многими морфологическими и физиологическими исследованиями [1, 2, 11, 12, 22, 25]. Использование вне- и внутриклеточного отведения активности нейронов показало, что нейроны РЯТ активируются моносинаптически после раздражения зрительной коры и дисинаптически при стимуляции оптического тракта. Тестом коллизии удалось установить, что возбуждение нейронов РЯТ вызывается общим механизмом – возбудительными связями через аксонные коллатерали релейных нейронов наружного коленчатого тела [11, 12, 18].

Аксоны нейронов РЯТ крупного калибра дают множество коллатералей в пределах ядра, часть которых тут же заканчивается и устанавливает синаптические связи на дендритах собственных нейронов или непосредственно на соседних клетках РЯТ. Другие ветви коллатералей тех же нейронов оканчиваются на более отдаленных нейронах в пределах ядра. Большинство аксонов нейронов РЯТ направляются назад и оканчиваются в разных подкорковых ядрах. Некоторые исследователи пришли к выводу, что нейроны как специфических, так и неспецифических ядер таламуса могут получать синаптические связи от одного и того же нейрона РЯТ, заключая, тем самым, широкую коллатерализацию проекции нейронов РЯТ [11, 18, 22].

На взрослых, наркотизированных хлоралозой (10 – 20 мг/кг) кошках исследовали реакции нейронов ретикулярного ядра таламуса на раздражение разных ядер таламуса. Активность нейронов РЯТ регистрировали стеклянными микроэлектродами. Стеклянными микроэлектродами служили микропипетки, заполненные 3 М раствором цитрата калия или натрия. Диаметр кончиков микроэлектродов не превышали 1.5 мкм, сопративление – 15-40 мОм.

Части латеральной и супрасильвиевой извилин удаляли отсасыванием, боковой желудочек открывали и обнажали головку хвостатого ядра и фимбрию гиппокампа, которые служили ориентирами для введения микроэлектрода в РЯТ.

Из всех внутриклеточных записей активности нейронов РЯТ в трех случаях нам удалось обнаружить следующее: в спонтанной активности нейронов наблюдалось генерирование пиковых потенциалов разной амплитуды, представляющее весьма единообразную группу явлений (рис. А, Б).

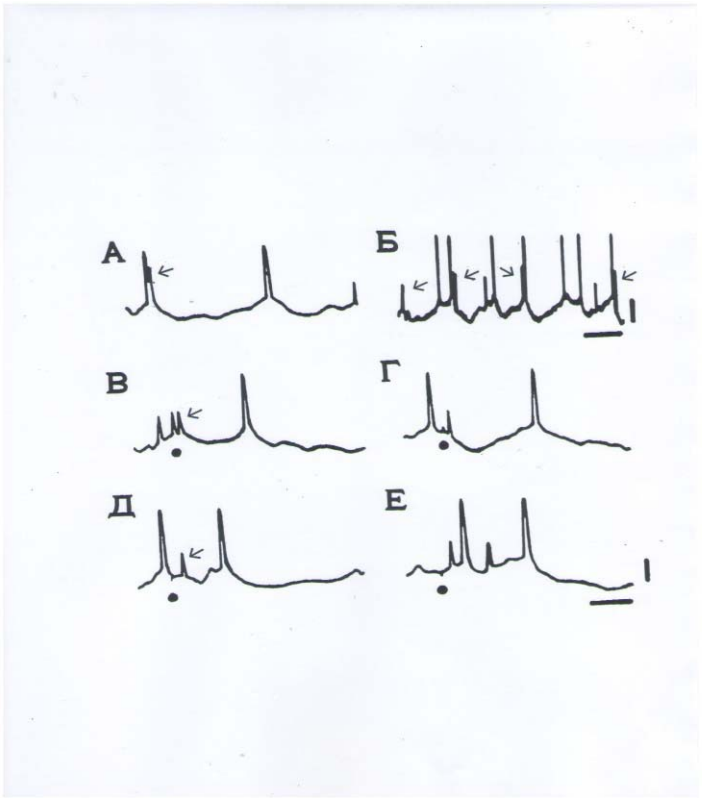


Рис. Внутриклеточная запись активности нейрона РЯТ в ответ на раздражение (30 мкА, 0.5 мс) вентро-постеро-латерального ядра (В, Г) и срединного центра таламуса (Д, Е). А, Б – спонтанная активность нейрона. Стрелки указывают моменты происхождения дендритных потенциалов. Калибровка – А, В, Г, Д, Е – 4 мс, 20 мВ, Б – 80 мс, 20 мВ

Основываясь на их амплитуде и возникновения разрядов в данной клетке можно различать два повторяющихся типа ответов – большой и меньшей (показано стрелками) амплитуды. На рис. видно, что каждый раз оба потенциала имеют постоянную амплитуду и временное течение. Можно предполагать, что эти два пика представляют собой активность, генерирующую в различных участках нейрона. Следует особо отметить, что генерация одного потенциала действия не препятствует генерации другого, т.е. не обусловливает взаимную рефрактерность. На рисунке видно, что пиковый потенциал меньшей амплитуды может возникнуть на восходящей или нисходящей фазе пикового потенциала большой амплитуды (А, Б). Наиболее вероятное предположение из этих фактов, а также учитывая, что вероятность попадания микроэлектрода в сому клетки больше, чем в дендритах, сводится к тому, что пиковый потенциал меньшей амплитуды генерируется где-то на дендритах. Пиковый потенциал большой амплитуды, очевидно, является соматическим. Показано, что дендриты нейронов РЯТ крупного калибра, что лишный раз дает право для предположения возникновения в них потенциалов, подчиняющихся закону “все или ничего”.

Следует отметить, что на раздражение срединного центра (неспецифического) или вентро-постеро-латерального (специфического) ядра таламуса вначале возникает пиковый потенциал меньшей амплитуды, за которым на стимуляцию специфического ядра таламуса следует гиперполяризация и пиковый потенциал большой амплитуды (В, Г), а при раздражении неспецифического ядра – оба спайка повторяются несколько раз (Д, Е).

Хорошо известно, что для осуществления интеграции в Шеррингтоновском смысле [23], воспринимающая часть нейрона – дендриты – должны суммировать градуальные возбуждающие или тормозящие действия. Однако, показано, что хроматолизированные спинальные мотонейроны могут генерировать дендритные пиковые потенциалы [4, 13, 15]. В хроматолизированных мотонейронах каждый дендрит может генерировать потенциал действия, который проводится к соме, а собственно сома является местом суммации пиков, приходящих от различных дендритных сегментов. Впоследствии были описаны дендритные пиковые потенциалы при внутриклеточном отведении активности нейронов гиппокампа и новой коры [14, 24]. Несмотря на это, вопрос оставался открытым: потенциалы меньшей амплитуды являются действительно дендритными пиками, или они являются локальными ответами декрементной природы. Окончательный ответ на вопрос был получен при интрадендритном отведении активности от клеток Пуркинье мозжечка [16], т.е. дендриты некоторых нейронов центральной нервной системы способны генерировать пиковые потенциалы.

Наши данные, иллюстрированные на рисунке, не дают право с уверенностью утверждать, что пиковые потенциалы меньшей амплитуды, возникающие в нейроне РЯТ, дендритного происхождения, но, вместе с тем, они по некоторым критериям имеют сходство с дендритными распространяющимися потенциалами, которые были описаны в других работах. А именно, как уже отмечалось выше, активность

отводили внутрисоматически (вероятность попадания в соме больше, чем в других частях нейрона), пиковые потенциалы меньшей амплитуды возникали по закону "все или ничего", они всегда одинаковой амплитуды и продолжительности, генерация одного потенциала большой амплитуды, не препятствует возникновению другого потенциала меньшей амплитуды – говоря иначе, они не обусловливают взаимную рефрактерность.

Следует тут же отметить, что регистрируемый нейрон РЯТ не является поврежденным, ибо запись активности нейрона проводили более 35 минут. Доказано, что поврежденные нейроны можно регистрировать не более 10-15 мин. [27].

Интерес к РЯТ особенно возрос после 60-х годов прошлого столетия, когда Шейбель и Шейбель [21, 22] заявили о возможном обратном тормозном влиянии РЯТ на другие таламические ядра. Говоря иначе, предполагается механизм фильтрации афферентных импульсов, идущих в сторону неокортекса.

В дальнейшем было показано, что:

1. Ретикулярное ядро играет важную роль в организации самых ранних связей между корой и таламусом [19]. 2. У лиц с хронической невропатической болью наблюдается значительное уменьшение объема ретикулярного ядра таламуса [6]. 3. Во время локомоции РЯТ по-разному блокирует таламокортикальные сигналы, передаваемые во время разных фаз шага, по отношению к разным частям конечности и типу движения [17]. 4. Высокочастотное раздражение таламического ретикулярного ядра обладает антиэпилептогенным эффектом и может изменять синхронизацию приступов и прерывать аномальную электрическую активность в таламо-кортикальных системах [20]. 5. Предполагается роль РЯТ в когнитивных нарушениях при болезни Альцгеймера [26]. 6. Разные подтипы нейронов TRN по-разному вносят вклад в обработку устойчивой ноцицепции, вызванной формалином, у свободно движущихся мышей [8]. Поэтому, можно считать весьма оправданным способность нейронов РЯТ генерировать дендритные распространяющие импульсы. На такое предположение дает право как стратегическое положение, так и функциональное назначение РЯТ. Поэтому, нейроны РЯТ каждый раз должны разряжаться распространяющимися пиковыми потенциалами, чтобы без утечки оказывать свое модулирующее влияние.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Avanzini G., de Curtis M., Marescaux C., Panzica F., Spreafico R., Vergnes M.* Journal of Neural Transmition, 1992, 35, 85-95.
2. *Contreras D., Steriade M.* Journal of Neuroscience, 1995, 15, 1, 604-622.
3. *Deschenes M., Magariada-Domich A., Steriade M.* Brain Res., 1985, 334, 1, 165-168.
4. *Eccles J., Libet B., Young R.* J. Physiol., 1958, 143, 1, 11-40.
5. *Ferrarelli F., Tononi G.* Schizophrenia Bulletin, 2011, 37, 2, 306-315.
6. *Henderson L.A., Peck Ch. C. et al.* The Journal of Neuroscience, 2013, 33(17), 7574-7582.
7. *Houser C., Vaughn J., Barber R., Roberts E.* Brain Research, 1980, 200, 2-3, 341-354.

8. *Huh and Cho J.* Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2016, 10, 223, 1-11.
9. *Jasper H., Naquet R., King E.* EEG, 1955,71, 99-114.
10. *Jasper H.* In: Brain mechanisms and consciousness, Adrian H., Bremer F., ed., Oxford, 1954, 374-401.
11. *Jones E.G.* J. Comp. Neurol. 1975, 162, 285-308.
12. *Kim U., Sanchez-Vives M., McCormick D.* Science, 1997, 278, 5335, 130-134.
13. *Kuno M., Llinas R.* J. Physiol., 1970, 210,807-821.
14. *Labakhua T., Kokaia M., Okudzhava V.* Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1983, 271(5), 1271-3 (in Russian).
15. *Llinas R., Nicholson C.* J. Neurophysiol., 1971, 33, 532-551.
16. *Llinas R., Tersuolo C.* J. Neurophysiol., 1965, 28, 413-422.
17. *Marlinski V., Sirota M.G., Beloozerova I.N.* The Journal of Neuroscience, 2012, 32(45), 15823-15836.
18. *McCormick D.* Progress in Neurobiology, 1992, 39, N 4, 337-388.
19. *Mitrofanis J., Guillery R.W.* TINS, 1993, 16, 6, 240-245.
20. *Pantoja-Jiménez C.R. Magdaleno-Madrigal V.M., Almazán-Alvarado S., Fernández-Mas R.* Brain Stimulation, 2014, 7, 587-594.
21. *Scheibel M.E., Scheibel A.B.* Brain Res. 1996, 1, 43-62.
22. *Scheibel M., Scheibel A.* Exp. Neurol., 1972, 34, 2, 316-322.
23. *Sherrington C.S.* "The Integrative Activity of the Nervous System". Yale University Press, New Haven and London, 1966.
24. *Spencer W.A., Kandel E.R.* J. Neurophysiol., 1961, 24, 272-285.
25. *Steriade M.* Neuroscience, 2006, 137, 4, 1087-1106.
26. *Tourtellote W.G., Van Hoesen G.W., Hyman B.T., Damasio A.R.* Brain Research, 1989, 515, 227-234.
27. *Wiler A., Fets E.* Exp. Neurol., 1974, 42, 4, 448-464.

თალამუსის რეტიკულური ბირთვის ნეირონების ზოგიერთი მახასიათებელი

ნადეჟდა ხიზანიშვილი[1], ირინე ბილანიშვილი[1], ზურაბ საყვარელიძე[2], მაია ბარბაქაძე[1], ზაქარია ნანობაშვილი[1]

[1] ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ნეიროფიზიოლოგიის განყოფილება, თბილისი, საქართველო; [2] თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ორთოპედიული სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის ორთოპედიის განყოფილება, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

თალამუსის რეტიკულური ბირთვის ნეირონთა აქტიობის რეგისტრაციისას ადგილი ჰქონდა განსხვავებული ამპლიტუდის პიკოვანი პოტენციალების წარმოშობას. ერთი მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა ხელს არ უშლის მეორე პიკოვანი პოტენციალის წარმოქმნას. დაბალი ამპლიტუდის პიკოვანი პოტენციალი შეიძლება აღმოცენდეს დიდი ამპლიტუდის პიკოვანი პოტენციალის როგორც აღმავალ, ისე დაღმავალ ფაზაში. ნავარაუდევია, რომ თალამუსის რეტიკულური ბირთვის ნეირონში წარმოქმნილი დაბალი ამპლიტუდის პიკოვანი პოტენციალები დენდრიტული წარმოშობისაა.

SOME CHARACTERISTICS OF NEURONS IN THE RETICULAR NUCLEUS OF THE THALAMUS

Nadezhda Khizanishvili[1], Irine Bilanishvili[1], Zurab Sakvarelidze[2], Maia Barbakadze[1], Zakaria Nanobashvili[1]

[1] Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Department of Neurophysiology, Tbilisi, Georgia; [2] Department of Orthopedic Dentistry and Maxillofacial Orthopedics at TSMU, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Generation of spike potentials of different amplitudes was observed in the activity of NRT neurons. The generation of one action potential does not interfere with the generation of another, and a peak potential of smaller amplitude can occur at the ascending or descending phase of the spike potential of large amplitude. It can be argued that the spike potentials of lower amplitudes arising in the NRT neuron are of dendritic origin.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

ACUTE CORONARY SYNDROME DEFINITION, PATHOGENESIS AND MODERN DIAGNOSTIC METHODS

Giorgi Javakhishvili[1, 2], Ia Avaliani[3], Anzor Melia[4], Rusudan Sujashvili[1, 2]

[1] New Vision University; [2] Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi; [3] Tbilisi State Medical University; [4] Ltd Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia

ACS is the leading cause of death around the world. It is divided into two groups based on presenting typical ischemic symptoms and changes in EKG (STEMI with persistent elevation of ST segment and NSTEMI +UA without elevation of ST segment). Knowing the difference between these two is important because the treatment protocols are similar but different (STEMI requires immediate revascularisation or thrombolysis, while in NSTEMI and UA PCI can be done in 72 hours or the patient can be observed a PCI delayed). The modern diagnostic methods have greatly decreased the diagnosis delay, made treatment faster and decreased both morbidity and mortality. ECK, TECHO, CMR and Cardiac Markers have made it possible. All of these diagnostic tests increase the detection of ACS and greatly help in mimicking diseases with similar symptoms like chest pain and/or elevated troponin levels or decreased wall motion.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ACS – Acute coronary syndrome

AMI – Acute myocardial infarction

CABG – Coronary artery bypass graft

CAD – Coronary artery disease

CK – Creatine kinase

CKD – Chronic kidney disease

CKMB – Creatine kinase myocardial band

CMR – Cardiac magnetic resonance

CS – Cardiogenic shock

CT – Computed tomography

CVD – Cardiovascular disease

DAPT – Dual antiplatelet therapy

DES – Drug-eluting stent

ECG – Electrocardiogram / Electrocardiography

Echo – Echocardiogram

ESC – European Society of Cardiology

GERD – Gastroesophageal reflux disease

hs-cTn – High-sensitivity cardiac troponin

IVUS – Intravascular ultrasound

LBBB – Left bundle brunch block

LDL – Low-density lipoprotein

LDLC – Low-density lipoprotein cholesterol

MI – Myocardial infarction

NSTE-ACS Non-ST – Segment elevation acute coronary syndrome

NSTEMI Non-ST – Segment elevation myocardial infarction

PAD – Peripheral artery disease

PCI – Percutaneous coronary intervention

RBBB – Right bundle bunch block

SPECT – Single-photon-emission tomography

STEMI ST – Segment elevation myocardial infarction

UA – Unstable angina

Definition of ACS

The clinical presentations of ACS are vast and can range from mild cardiac pain to CS to cardiac arrest. The most commonly encountered symptoms in patients with ACS are chest region discomfort including pain, pressure sensation, tightness from inside, burning pain. The symptoms that are now considered to be equivalent to the chest pain are choking sensation, dispone, epigastric pain and pain radiation to the left shoulder and arm [2]. ACS is composed of three closely related syndromes: STEMI, NSTEMI and UA, but based on the treatment protocols, another division into two groups of patients based on ECK is commonly used: Patients presenting with chest pain and/or equivalent of chest pain and showing ST segment elevation on ECG. The elevation should be persistent in time, as short timed "transient" < 20 minutes elevations are considered to be a part of NSTEMI syndrome. This usually indicates a total coronary artery occlusion that supplies the whole thickness of the myocardial wall or occlusion of the vessels supplying the outer epicardial part of the myocardium. The current guidelines for STEMI indicate the reperfusion with PCI or thrombolysis if the reperfusion is not available [2]. "Patients with acute chest discomfort but no persistent ST-segment elevation [non-ST-segment elevation ACS (NSTEACS)] exhibit ECG changes that may include transient ST-segment elevation, persistent or transient ST-segment depression, T-wave inversion, flat T-waves, or pseudonormalization of T-waves; or the ECG may be normal [2]. The pathological situation occurring at the cellular level is myocardial necrosis (both STEMI and NSTEMI) or less often myocardial ischemia without cell necrosis (UA).

Universal definition of myocardial infarction

AMI is defined as necrosis of cardiomyocytes in a setting associated with ischemia in the heart. To establish a diagnosis of MI a number of criteria must be met, including increase and/or decrease in the levels of the cardiac biomarkers (the most often used biomarker nowadays is cardiac troponin) plus at least one of the following:

1. Symptoms and signs of ACS

2. Development of new ischemic changes in ECG

3. Ischemic (pathologic) Q-waves

4. Evidence of myocardial hypokinesia or akinesia on heart ultrasound or CMR

5. Thrombus in the coronary arteries detected during PCI or postmortem autopsy [2].

Unstable angina

As previously mentioned, UA is defined as myocardial ischemia at rest or minimal physical exertion without myocyte injury/necrosis. After the introduction of hs-cTn as a routine test in ACS, the number of detected MI cases increased leading to a symmetrical

decrease in the number of UA cases. Obviously before the more sensitive troponin testing a lot of MI cases with no changes in ECK were diagnosed as UA [1, 8-10, 12]. Even though treatment protocols for NSTEMI and UA are same, the patients with UA have a lower risk of death and lower benefit from PCI and loading dose of antiplatelet medications.

Diagnosis of ACS

The chest pain can be caused by many different clinical conditions like MI, GERD, anxiety, etc. And the symptoms of ACS can also mimic different diseases (chest burning pain mimicking GERD, epigastric pain mimicking gastric ulcer, shortness of breath mimicking heart failure), sometimes making the establishment diagnosis even for the experienced physician is quite difficult. The modern medicine offers many tools and tests to assist us in making the diagnosis of STEMI, NSTEMI and UA, decreasing the time before treatment and thus, decreasing morbidity and mortality. Here the most common diagnostic tests and their advantages and limitations are briefly discussed.

ECG

ECG is used as the most common tool in detecting cardiac anomalies because of wide availability, speed, low cost, no side effects and relatively high sensitivity and specificity.

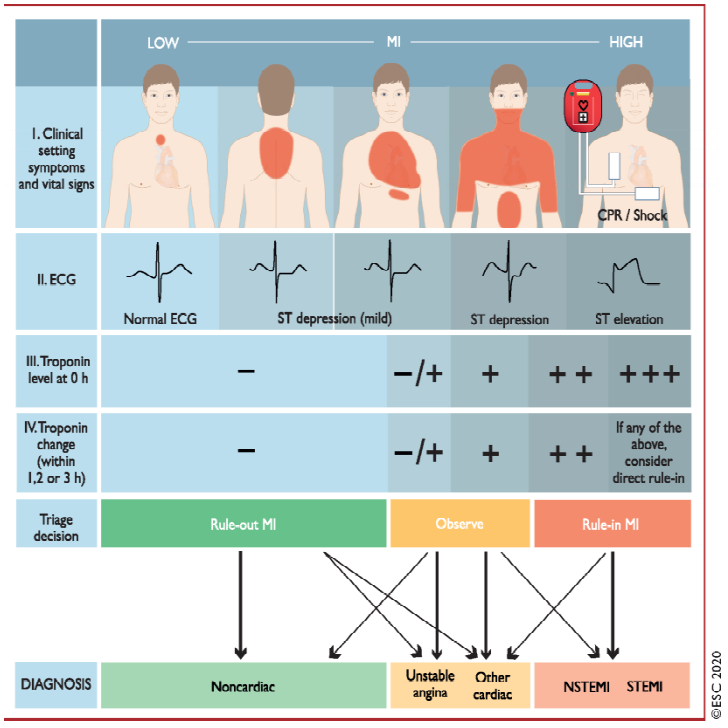


Fig. 1. Eur. Heart J., ehaa575, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575

ECG is recommended to be done in 10 minutes after arrival of the patient to hospital or ideally by the paramedic group during the first encounter with the patient with cardiac ischemia symptoms. The 12 lead standard ECK are usually done and additional leads (for example V7-V9 in suspected left circumflex artery occlusion) can be added if necessary. In an ideal clinical case scenario an old ECK of the patient should be available for comparison because some of the new changes in EKG like LBBB or RBBB indicate AMI, while same changes being present on both old and new ECK point to the diagnosis other than MI. If the old LBBB/RBBB is confirmed and we still suspect MI, Sgarbossa's criteria may help in establishing the diagnosis. "While the ECG in the setting of NSTE-ACS may be normal in more than 30% of patients…" [1], these data indicate a need of cardiac troponin testing alongside with the ECG to make the diagnosis more accurate. The below figure shows the algorithm of differential diagnosis in suspected ACS. The initial assessment and the further treatment are dependent on presenting symptoms of the patient, troponin concentrations and the standard 12 lead ECK.

Cardiac Biomarkers

Cardiac markers compliment the ECK and help in diagnosis and further treatment of ACS. These include troponins, CK, CKMB, myoglobin, etc. Cardiac troponins I and T are significantly more sensitive and specific than other cardiac markers and therefore more widely used. The elevation of cardiac troponins above the 99^{th} percentile in association with ischemic symptoms indicates MI. In high-sensitivity tests elevated troponin levels can be detected as early as 1 hour after start of the symptoms and can stay elevated up to several days [2, 6-13].

Despite the wide use of troponin in diagnosis of ACS, many other diseases (for example, myocarditis, Takotsubo syndrome and aortic dissection and pulmonary embolism, which also can present with chest pain) cause an increase in troponin levels. Therefore, this syndrome should also be considered as differential diagnosis in elevated troponin levels. Although being less sensitive and specific than troponin, CKMB shows more rapid decline after MI and this feature can be useful in detecting early reinfarction along with dynamic changes with ECK.

Noninvasive imaging

There are several diagnostic tools to measure heart function and detect cardiac anomalies including transthoracic echocardiography (TECHO), CMR, SPECT. There we discuss the most often used ones: TECHO and CMR. TECHO is the most widespread tool and is present in most cardiologic clinics. TECHO can detect cardiac wall motion anomalies (for example, segmental hypokinesia or akinesia) and also detect other cardiac diseases that can induce chest pain like pulmonary embolism or aortic dissection. "Moreover, stress echocardiography has demonstrated superior prognostic value over exercise ECG" [3]. Although CMR is not so widespread as TECHO and requires more time, it has advantages over a simple ultrasound procedure. CMR can assess both wall motion changes and cardiac tissue perfusion anomalies. CMR can also differentiate acute injury

and necrosis from a scar tissue and can differentiate old MI from a recent infarction. Moreover, differential diagnosis between infarction and "mimic" syndromes like Takotsubo or myocarditis is facilitated by CMR [3, 5].

Differential diagnosis

Many cardiac and noncardiac diseases can mimic ACS ("Among unselected patients presenting with acute chest pain to the emergency department, disease prevalence can be expected to be the following: 510% STEMI, 1520% NSTEMI, 10% unstable angina, 15% other cardiac conditions, and 50% non-cardiac diseases") [2] and therefore simple tests like ECK and TECHO can help the physicians make the correct diagnosis. Conditions like pulmonary embolism, aortic dissection and tension pneumothorax not only mimic the ACS but have a very high mortality rate. Increased usage of these tests in the recent decade has shown the increase in correct differential diagnosis, decrease in the delay of treatment time and hence morbidity and mortality of the patients.

CONCLUSION

CVDs are the leading causes of death both in males and females around the world for many decades, ACS taking a lion's share of the death toll. Modern medicine continues to advance and makes great leaps in both diagnostic and treatment methods but despite this advancement changes in the modern society lifestyle (stress, sedentary lifestyle, "empty calorie" food consumption, obesity and diabetes pandemic, etc.) continue to aggravate the predispositions to CVD. Although the change to a healthy lifestyle is one of the best option to decrease the risks of CVD and ACS, often this utopic idea breaks over the harsh reality of life. Not everyone can afford time and/or money to have it. Therefore, advancements in modern medicine will stay a major hope for the millions of patients to increase both their lifespan and life quality in the foreseeable future. Constantly improving the old methods of treatment and diagnosis while inventing the new ones should be our goal as doctors and scientists. Even now tens or maybe even hundreds of clinical trials are going on to develop new methods of treatment of ACS, as well as other diseases. While the new diagnostic methods are on their way, we must take care to understand, know and use the ones already at our disposal to help our patients in need.

REFERENCES

1. *Braunwald E., Morrow D.A.* Circulation, 2013. Jun 18;127(24):2452-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258. PMID: 23775194.
2. *Collet J.-Ph., Holger Th. et al.* European Heart Journal, 2020, AUGUST, 575, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575 Published: p 8.
3. *Fox K, Achenbach S. et. al. Eur. Heart J., 2019, 40, 553-558.*
4. *Ibanez B, James S., Agewall S. et al.* Eur. Heart J., 2017, 2018, 39, 119-177.
5. *Ingkanisorn W.P.,Kwong R.Y. et. al. J. Am. Coll. Cardiol., 2006, 47, 1427-1432.*
6. *Mockel M., Giannitsis E. et. al. Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care, 2017, 6, 212-217.*
7. *Mueller C. European Heart Journal, 2014, 35, 552-556 doi:10.1093/eurheartj/eht530.*

8. *Mueller C, Giannitsis E. et al.* Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care, 2017, 6, 218-222.
9. *Reichlin T., Twerenbold R. et al.* Heart J., 2013, 165, 371-378 e373.
10. *Reichlin T., Twerenbold R. et al.* Am. J. Med., 2012, 125, 1205-1213 e1201.
11. *Roe M.T., Harrington R.A. et al.* Circulation, 2000, 102, 1101-1106.
12. *Shah A.S.V., Anand A. et al.* Lancet, 2018, 392, 919-928.
13. *Thygesen K., Alpert J.S. et al.* Eur. Heart J., 2019, 40, 237-269.

მწვავე კორონარული სინდრომის დეფინიცია, პათოგენეზი და დიაგნოსტიკის მეთოდები

გიორგი ჯავახიშვილი[1, 2], ია აფალიანი[3], ანზორ მელია[4], რუსუდან სუჯაშვილი[1, 2]

[1] უნივერსიტეტი "ნიუ ვიჟნ"; [2] ივ. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; [3] თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; [4] შპს პეტრე შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

რეზიუმე

მწვავე კორონარული სინდრომი (მკს) არის სიკვდილიანობის წამყვანი მიზეზი მსოფლიოში. მკს იყოფა ორ ჯგუფად: STEMI და NSTEMI+UA, რომლებიც დამოკიდებულია მწვავე მიოკარდიული იშემიისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებსა და ცვლილებებზე ელექტროკარდიოგრამზე (ეკბ). STEMI-ს ახასიათებს პერსისტენტული ST სეგმენტის ელევაცია, რაც განასხვავებს მას NSTEMI და UA სინდრომებისგან. დიფერენციალური დიაგნოზის დასმა მნიშვნელოვანია, რადგან ორი ჯგუფის მკურნალობის მეთოდები მსგავსია, მაგრამ არაიდენტური. STEMI-ს დროს აუცილებელია მყისიერი რევასკულარიზაცია ან მისი არარსებობის შემთხვევაში – თრომბოლიზი. NSTEMI + UA-ს შემთხვევაში რევასკულარიზაცია რეკომენდებულია პირველ 72 საათში ან გარკვეულ შემთხვევაში შეიძლება არ გაკეთდეს. მკს დიაგნოზის დასასმელად გვაქვს რიგი ინვაზიური, ასევე არაინვაზიური ტესტებისა. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ეკბ, ტროპონინი, გულის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა, ექოკარდიოგრაფია. არსებული მეთოდებით შეგვიძლია დავსვათ შესაბამისი დიაგნოზი, შევამციროთ სიკვდილიანობა, გავზარდოთ ცხოვრების ხარისხი და, გარდა ამისა, ამოვიცნოთ დაავადებები, რომლებსაც ახასიათებთ მკს მსგავსი სიმპტომები. მაგალითად, ტკივილი გულმკერდის არეში, მომატებული ტროპონინი ან მიოკარდიუმის კედლის აკინეზია.

386

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ – ДЕФИНИЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Георгий Джавахишвили[1, 2], Ия Авалиани[3], Анзор Мелия[4], Русудан Суджашвили[1, 2]

[1] Университет “Нью Вижн”; [2] Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили, Тбилиси; [3] Тбилисский государственный медицинский университет; [4] Тбилисская медицинская Академия им. Петре Шотадзе, Грузия

РЕЗЮМЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей основной причиной смертности в мире. ОКС делится на две группы – STEMI и NSTEMI+UA, которые определяются симптомами острой ишемии миокарда и изменениями на электрокардиограмме. На ЭКГ STEMI характеризуется постоянной элевацией ST сегмента, что отличает его от NSTEMI и UA синдромов.

Проведение дифференциального диагноза очень важно, так как методы лечения сходны, но не идентичны. В случае STEMI обязательна немедленная реваскуляризация или при невозможности этого – тромболиз.

В случае NSTESMI + UA реваскуляризация рекомендована в первые 72 часа или в определенных случаях возможно ее не проводить. Для постановки диагноза ОКС имеется ряд инвазивных и неинвазивных тестов. Особенно важными являются ЭКГ, тропонин, магнитно-резонансное и ультразвуковое исследование сердца. Указанными методами возможна постановка соответствующего диагноза, снижение смертности, улучшение качества жизни и, кроме того, выявление заболеваний, для которых характерны схожие симптомы, например, боли в области грудной клетки, повышенный тропонин или акинезия стенки миокарда.

საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედ. სერია, 2020, ტ. 46, № 5-6 ISSN-0321-1665
Известия нац. АН Грузии, биомед. серия, 2020, т. 46, № 5-6
Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series, 2020, vol. 46, No 5-6

გაშერის სინდრომი: შიგნითა ყურის ფენესტრაციის თანმდევი ძლიერი ოტოლიქვორრეა

შოთა ჯაფარიძე[1], ბესარიონ ლებანიძე[1], ნატო ნაკუდაშვილი[1], თამარ ხეჩინაშვილი[1], ხათუნა გეგენავა[2], ზურაბ ქევანიშვილი[2]

[1] ოტორინოლარინგოლოგიის ეროვნული ცენტრი; [2] აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

სენსონევრალური ტიპის სმენადაქვეითებულებში კოხლეარული იმპლანტაციის თუ ოტოსკლეროზით დაავადებულებში სტაპედოპლასტიკის შესრულებისას ლოკოკინის პერილიმფურ და თავის ტვინის სუბარაქნოიდულ სივრცეებს შორის პირდაპირი ანომალიური კავშირის არსებობის მიზეზით შიგნითა ყურის ფენესტრაციას ცალკეულ ინდივიდში ძლიერი ოტოლიქვორრეა სდევს თან. ფენომენი გაშერის სინდრომად იწოდება. ჩვენ მიერ ოტოსკლეროზის 5000-ზე მეტი რეალიზებული ოპერაციიდან სინდრომი ცხრაში, ანუ ოპერირებულთა დაახლოებით 0.2%-ში აღინიშნა. წარმოდგენილია ერთი პაციენტის ავადმყოფობის ისტორია, რომელშიც ფენომენი მკვეთრი ნიშნულებით იყო გამოხატული. კეთდება დასკვნა, რომ შიგნითა ყურის ფენესტრაციის თანმდევი გაშერის სინდრომი ოტოლოგიურ ოპერაციაზე უარის თქმის მიზეზი არ უნდა გახდეს. სპეციალური მიდგომების და ადეკვატური ღონისძიებების მოხმობით სინდრომის ყველა წინაღობა გადალახვას ექვემდებარება. შესაბამისად, სინდრომის როგორც არსებობის, ისე არარსებობის შემთხვევაში მაღალპროფესიულ დონეზე შესრულებული შიგნითა ყურის ფენესტრაციის მომცველი ოტოლოგიური ოპერაციები, ჩვეულებრივ, დადებითი შედეგებით სრულდება.

საკვანძო სიტყვები: გაშერის სინდრომი, ოტოლიქვორრეა, კოხლეარული იმპლანტაცია, შიგნითა ყურის ფენესტრაცია, ოტოსკლეროზი, სტაპედოპლასტიკა, სტაპედოტომია, ოპერაციის ტაქტიკა გაშერის სინდრომისას

გაშერის სინდრომი – ძლიერი ოტოლიქვორრეა – კოხლეარული იმპლანტაციის თუ ოტოსკლეროზის ოპერაციისას შიგნითა ყურის ფენესტრაციის იშვიათი, მაგრამ სერიოზული გართულებაა. ტერმინი ინგლისურ სიტყვა gusher-ს უკავშირდება, რაც დედამიწიდან ამოხეთქილი ნავთობის მძლავრ შადრევანს ნიშნავს. გაშერის სინდრომი შიგნითა ყურის პერილიმფურ და თავის ტვინის სუბარაქნოიდულ სივრცეებს შორის პირდაპირი კავშირის შედეგია. სწორედ ეს სტრუქტურული ანომალიაა კოხლეარული იმპლან-

ტაციისას თუ ოტოსკლეროზის ოპერაციისას სტაპედექტომიის პროცესში შესრულებული შიგნითა ყურის ფენესტრაციის თანმდევი მაღალი წნევის ლიქვორრეის მიზეზი. გაშერის სინდრომი დღესაც სერიოზულ პრობლემად განიხილება, სტაპედექტომიათა საწყის ერაში კი კიდევ უფრო მნიშვნელოვან და ძნელად გადასალახავ წინაღობად მიიჩნეოდა.

ოტოქირურგთა ნაწილი [2, 3, 5] დღესაც მიიჩნევს, რომ ყურზე ქირურგიული მიდგომის დასაწყისში, კერძოდ, ოტოსკლეროზით დაავადებულებში სტაპედოპლასტიკის საწყის ეტაპზე უზანგის საფეხე ფირფიტის საკონტროლო პერფორაცია უნდა შესრულდეს. გაშერის სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში, რაც, როგორც ზემოთ აღინიშნა, შიგნითა ყურის პერილიმფურ და თავის ტვინის სუბარაქნოიდულ სივრცეებს შორის მანკიერი პირდაპირი გავრცელებულობის თანმდევია, ამ ჯგუფის ოტოქირურგთა შეხედულებით, უზანგის საფეხე ფირფიტაში ინსტრუმენტული მიდგომით პროდუცირებული ხვრელი ბიოქსოვილებით უნდა ამოივსოს და ოპერაცია უნდა შეწყდეს [1, 4, 6].

ძნელია დაეთანხმო აღნიშნულ შეხედულებას. ჯერ ერთი, უზანგის ფეხების და თავის, ანუ უზანგის რკალის, ანუ სუპერსტრუქტურის (superstructure) ირიბ კაუდალურ დგომას თუ არ აქვს ადგილი, რაც, თავისთავად, იშვიათია, საფეხე ფირფიტის პერფორაციის განსახორციელებლად უზანგთან მიდგომა რთული ან შეუძლებელიცაა. მეორეც, ყურზე, კერძოდ, სტაპედოპლასტიკის საწყის ეტაპზევე ოპერაციის შეწყვეტა, ცხადია, არანაირად არ იქნება მისი აუდიოლოგიური, ანუ ფუნქციური გამოსავლისთვის სარგებლიანი – ოპერაციის შემდეგ სმენადაქვეითებული ისეთივე სმენადაქვეითებულად დარჩება.

ოტოსკლეროზით დაავადებულებში სტაპედოპლასტიკის საწყის ეტაპზე გრდემლსა და საფეხე ფირფიტას შორის მანძილი განისაზღვრება, სკიტერის არამოხმარების შემთხვევაში გრდემლ-უზანგის სახსარი ქირურგიულად დეზინტეგრირდება, უზანგის წინა და უკანა ფეხები ამოიმტვრევა, შემდეგ კი უზანგის რკალი ექსტირპირდება. ოპერაციის მომდევნო ეტაპზე საფეხე ფირფიტის შუა ან უკანა მესამედში სხვადასხვა დიამეტრის პერფორატორებით შედარებით ვიწრო, საშუალო და შედარებით ფართო ზომის ხვრელები პროდუცირდება. შერჩეულ ხვრელში უზანგის პროთეზი იდგმება და გრდემლზე ფიქსირდება, პროთეზის გარშემო სივრცე კი შესაბამისი მოცულობის ბიომასალით ამოივსება. სკიტერის არამოხმარების შემთხვევაში უზანგის წინა და უკანა ფეხების ამომტვრევისას ზოგჯერ, თუმცა იშვიათად, მცურავი საფეხე ფირფიტის საკმაოდ პრობლემური სიტუაცია ინიცირდება.

ოტოსკლეროზის ოპერაციებისას ჩვენ 2010 წლიდან რეგულარულად ვიყენებთ სკიტერს. მისი ჩართულობით, საფეხე ფირფიტის სრულ პერიმეტრზე უზანგის უკანა ფეხთან სარკმელი ინიცირდება, რაც საოპერაციო ველის

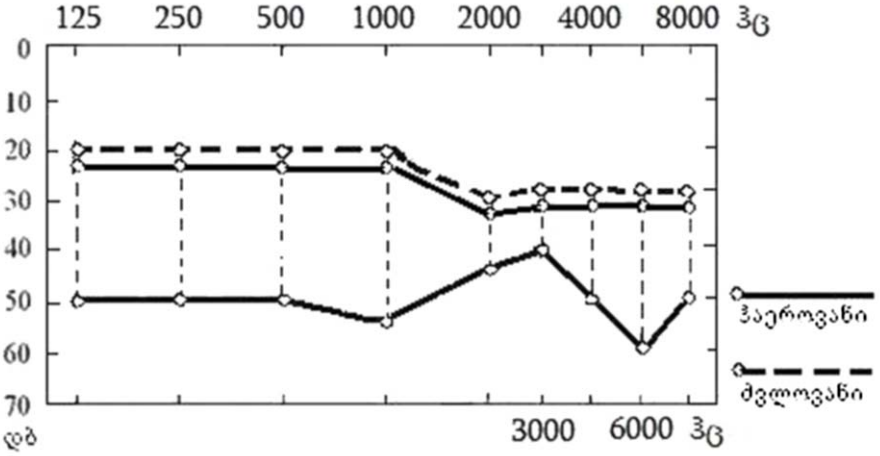
ოპტიმალურ ვიზუალიზაციას უზრუნველყოფს. შემდეგ, როგორც სკიტერის არამოხმარების შემთხვევაში, გრდემლ-უზანგის სახსარი დეზინტეგრირდება, უზანგის წინა ფეხი ამოიმტვრევა და უზანგის რკალი ექსტირპირდება. მითითებული პროცედურების შესრულების შემდეგ, სკიტერის არამოხმარების ანალოგიურადვე, ვიწრო, საშუალო და ოდნავ ფართო ზომის პერფორატორებით უზანგის საფეხე ფირფიტა შუა ან უკანა მესამედში იხვრიტება, შესაბამის ხვრელში პროთეზის დისტალური ბოლო თავსდება, მისი პროქსიმალური ბოლო გრდემლზე ფიქსირდება, პროთეზის გარშემო სივრცე კი ბიოქსოვილოვანი ნაჭრებით ამოივსება.

თბილისის ოტორინოლარინგოლოგიის ეროვნულ ცენტრში ჩვენ მიერ 5000-ზე მეტ ოტოსკლეროზით დაავადებულში შესრულებულია სტაპედოპლასტიკის ოპერაცია. მათგან გაშერის სინდრომი – ცხრა შემთხვევაში, ანუ ოპერირებულთა დაახლოებით 0.2%-ში აღინიშნა. რვაში ფენომენი ზომიერად იყო გამოხატული, რვავეშივე ოპერაციას ორდინარული მიმდინარეობა ჰქონდა და რვავე დამაკმაყოფილებელი შედეგით დასრულდა. წარმოვადგენთ მეცხრე პაციენტის ავადმყოფობის ისტორიას, რომელშიც გაშერის სინდრომი განსაკუთრებულად მკვეთრი ნიშნულებით ვლინდებოდა.

კ.ე., 39 წლის, მამრობითი სქესის. დიაგნოზი – ორმხრივი სიმეტრიული ოტოსკლეროზი. 2019 წლის 19 აპრილს ენდაურალური მიდგომით მარჯვენა ყურზე პაციენტს სტაპედოპლასტიკის ოპერაცია ჩაუტარდა. შესრულდა ორდინარული განაკვეთი. მეატო-ტიმპანალური ნაფლეთი წინ იქნა გადაწეული. გარეთა სასმენი მილის დისტალური ნაწილი შესაბამის პერიმეტრზე ბორით ამოიკვეთა. შემდეგ გრდემლის უკანა ფეხზე სკიტერით სათვალთვალო სარკმელი ინიცირდა. შედეგად, საფეხე ფირფიტის ოპტიმალური ვიზუალიზაცია იქნა მიღწეული. პრეცესიული გათვლებით, უზანგის სანაცვლო პროთეზის სიგრძე დაზუსტდა. მომდევნო ეტაპზე უზანგის საფეხე ფირფიტის პერფორაციები შესრულდა, რასაც ძლიერი ლიქვორრეა მოჰყვა თან. შევიცადეთ ხუთიოდე წუთი. პარალელურად ენდაურალური მიდგომით ჭრილობას ზედმეტი ქსოვილოვანი ნაჭრები მოვაშორეთ. მომდევნო ეტაპზე უზანგის საფეხე ფირფიტის შერჩეულ პერფორაციაში შესაბამისი გეომეტრიული განზომილების პროთეზი ჩავდგით, ამასთან პროთეზის ზედა კიდე გრდემლის გრძელ მორჩზე დავაფიქსირეთ. ინსტალაციის მთელი პროცესის განმავლობაში ძლიერი ლიქვორრეა გრძელდებოდა. პროთეზის გარშემო არსებული სივრცე სახის ნერვის დონემდე და კიდევ უფრო მაღლა – დაფის აპკის სიბრტყემდე ბიოქსოვილის ნაჭრებით ამოვავსეთ და მეატო-ტიმპანალური ნაფლეთი უკან დავაბრუნეთ. ოპერაციის მომდევნო ეტაპზე გარეთა სასმენ მილში დაფის აპკის პერიმეტრზე შესაბამისი ზომის სილასტიკი მოვათავსეთ, რის შემდეგაც აპკის უკანა მესამედში და მეატალური ნაფლეთის ნახევარში კიდევ ორი სილასტიკი ჩავაფინეთ. გარეთა სასმენი მილი ჯერ ჟელფომის ნაჭრებით, შემდეგ მცირე ზომის ფილთებით ჰერმეტიულად ამოვავსეთ. ენდაურალური განაკ-

ვეთის ლიკვიდაცია კვანძოვანი ნაკერებით მოვახდინეთ. გარეთა სასმენი მილის შესასვლელში ანტიბიოტიკის ხსნარით გაჟღენთილი ფილთა ჩავაფინეთ. ყურის ნიჟარას დოლბანდის ნახვევი დავადეთ. ოპერაციიდან მეორე დღეს ნახვევი მოვხსენით. მისი შიდა ზედაპირი სველი აღმოჩნდა. ნაოპერაციები ყურის ნიჟარაზე პლასტირით ახალი დოლბანდი დავაფიქსირეთ.

ოპერაციის არც პირველ, არც მეორე, არც შემდგომ დღეებში თავბრუსხვევა, დისბალანსი, ღებინება პაციენტს არ ჰქონია. სათანადო მედიკამენტური დანიშნულებით და რეკომენდაციებით ის 2019 წლის 22 აპრილს გავწერეთ კლინიკიდან. სტაპედოპლასტიკის შემდეგ ნახვევს, ჩვეულებრივ, ოპერაციიდან მეშვიდე ან მერვე დღეს ვხსნით. ამ შემთხვევაში ნაოპერაციებ არეს ნახვევი მეცამეტე დღეს მოვაშორეთ. ამოღებულ იქნა ფილთები, ჟელფომები, სილასტიკები. გარეთა სასმენ მილში არანაირი გამონადენი არ აღინიშნა. მოვაშორეთ კვანძოვანი ნაკერები. ნახვევის მოხსნის შემდეგ ოპერირებულმა სმენის მკვეთრი გაუმჯობესება იგრძნო. ტონალურმა აუდიომეტრიულმა გამოკვლევამ ძვლოვან-ჰაეროვანი ღრეჩოს სრული დახურვა, ანუ ოპერაციის ოპტიმალური შედეგი დააფიქსირა (სურ. 1).



სურ. 1. ოტოსკლეროზით დაავადებული კ.ე.-ის მარჯვენა ყურის ჰაეროვანი და ძვლოვანი გამტარებლობის სმენის ზღურბლები ოპერაციამდე და სტაპედოპლასტიკის ოპერაციის შემდეგ. წყვეტილი ისრებით აღნიშნული აუდიოგრამის უბანი ოპერაციის შემდეგ ჰაეროვანი გამტარებლობის ზღურბლების სრულ აღდგენას და, შედეგად, ჰაეროვან-ძვლოვანი ღრეჩოს სრულ დახურვას, ანუ სტაპედოპლასტიკის ოპტიმალურ შედეგს ადასტურებს

ჩვენი მრავალწლიანი და მოცულობითი კლინიკური მასალა ადასტურებს, რომ ოტოსკლეროზის ქირურგიული მკურნალობის ცალკეული შემთხვევებში სტაპედოტომიის თანმდევი გაშერის სინდრომი ოპერაციის შეწყვეტის მიზეზი არ უნდა გახდეს. სპეციალური მიდგომების და ადეკვატური ღონისძიებების მოხმობით ფენომენის ყველა წინაღობა გადასალახავია.

შესაბამისად, სინდრომის არსებობის შემთხვევაშიც მაღალპროფესიულ დონეზე შესრულებული სტაპედოპლასტიკა, როგორც წესი, ორდინარული, ანუ ოპტიმალური შედეგით მთავრდება.

ლიტერატურა

1. *Cassano P., Decandia N., Cassano M., Fiorella M.L., Ettore G.* Acta Otorhinolaryng. Ital., 2003, 23(2), 116-119.
2. *Causse J.B., Causse J.R., Wiet R.J., Yoo T.J.* Am. J. Otol., 1983, 4(4), 275-280.
3. *Ginsberg I.A., Hoffman S.R., Stinziano G.D., White T.P.* Laryngoscope, 1978, 88(12), 1999-2016.
4. *Kumar G., Castillo M., Buchman C.A.* Am. J. Neuroradiol., 2003, 24(6), 1130-1132.
5. *McFadden M.D., Wilmoth J.G., Mancuso A.A., Antonelli P.J.* Ear, Nose, Throat J., 2005, 84(12), 770-774.
6. *Vicente A.O., Yamishita H.K., Albernaz P.L.M., Penido N.O.* Otolaryngol., Head & Neck Surg., 2006, 134(4), 685-692.

СИНДРОМ ГАШЕРА: ОБИЛЬНАЯ ОТОЛИКВОРРЕЯ, СЛЕДУЮЩАЯ ЗА ФЕНЕСТРАЦИЕЙ ВНУТРЕННЕГО УХА

Шота Джапаридзе[1], Бесарион Лебанидзе[1], Нато Накудашвили[1], Тамар Хечинашвили[1], Хатуна Гегенава[2], Зураб Кеванишвили[2]

[1] Национальный центр оториноларингологии; [2] Национальный центр аудиологии, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Синдромом гашера именуется обильная отоликворрея, следующая за фенестрацией внутреннего уха, осуществляемой, в частности, при кохлеарной имплантации и, в виде стапедотомии, при стапедопластических операциях в случаях отосклероза. Феномен определен наличием у отдельных индивидов порочной прямой связи перилимфатической области внутреннего уха со субарахноидальным церебральным пространством. Из более чем 5000 стапедопластических операций, выполненных в Тбилисском национальном центре оториноларингологии на больных отосклерозом, отоликворрея вслед за стапедотомией отмечена в девяти случаях, т.е. примерно у 0.2% оперированных. Приведена история болезни одного пациента, у которого синдром гашера был выражен наиболее в радикальной форме. Делается вывод, что феномен никак не должен стать причиной отмены намеченной ушной операции. Все потенциальные осложнения синдрома можно успешно преодолеть корректными подходами и адекватными манипуляциями. Соответственно, профессионально выполненные отологические операции, охватывающие фенестрации внутреннего уха как при наличии, так и при отсутствии синдрома гашера заканчиваются одинаковыми положительными результатами.

392

GUSHER SYNDROME: INNER-EAR FENESTRATION FOLLOWED PROFUSE OTOLIQUORRHEA

Shota Japaridze[1], Besarion Lebanidze[1], Nato Nakudashvili[1], Tamar Khechinashvili[1], Khatuna Gegenava[2], Zurab Kevanishvili[2]

[1] National Centre for Otorhinolaryngology; [2] National Centre for Audiology, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The gusher syndrome signifies the profuse otoliquorrhea that follows in some cases the inner-ear fenestration carried out particularly under cochlear implantation in patients with sensorineural hearing losses and under stapedoplasty in those with otosclerosis. The phenomenon is attributed to the uninterrupted coupling of the inner-ear perilymphatic space with the subarachnoid cerebral area that anomalously exists in separate individuals. From more than 5000 stapedectomy cases of the private otosclerosis material, the phenomenon has been documented in nine, i.e. in about 0.2% of operated subjects. The disease history of one patient is offered, in which the gusher syndrome was manifested under peculiarly sharp pattern. It is concluded that the stapedotomy followed gusher syndrome can hardly be considered as the reason of otosurgery refusal. Through the adequate approaches and qualified handlings the gusher syndrome obstacles can overcome successfully. The professionally performed otological operations are thus similarly succeeded by the positive audiological outputs under the presence, as well as the absence of the gusher phenomenon.

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, ტ. 46

ავტორთა საძიებელი

აბზიანიძე ელენე 69, 265
ავალიანი ია 379
ალექსიძე გიორგი 197
ალექსიძე ნუგზარ 79, 197
ანდრონიკაშვილი გიორგი 129, 255
არახამია ქეთევან 27, 33
არუთინოვა ნანა 349
ასანიძე გიორგი 165
ახობაძე ნინო 129, 255
ბაგაშვილი თამილა 129
ბალხამიშვილი ვაჟა 51, 165
ბალხამიშვილი ნიკოლოზი 51
ბარბაქაძე მაია 371
ბენდიანიშვილი თემური 165
ბერიანიძე ნანა 51, 165
ბერიძე მაია 89
ბილანიშვილი ირინე 305, 371
ბუკია როზა 323
გეგენავა ლალი 135, 203
გეგენავა ხათუნა 387
გიგიაძე ერეკლე 1, 97
გობორახაშვილი მარიამი 51
გოგებაშვილი მიხეილი 211
გოგეშვილი ქეთევანი 129, 255
გორგილაძე თინათინი 69
გუბიანური თეონა 221
გუმბერიძე ლალი 305
გურაშვილი თეა 129, 255
დავლიანიძე ლენა 305
დევდარიანი თეონა 107
დევდარიანი მარინა 69, 305
დონდოლაძე ხათუნა 145, 295, 305
დორეული ნანული 323
ეგუტიძე გიორგი 1
ელიზბარაშვილი ნუგზარი 229
ზაალიშვილი ელნარი 157
ზარანდია მაია 69, 265
ზედგინიძე ალლა 235
ზენაიშვილი მზია 9

ზენაიშვილი სალომე 145
თარხნიშვილი ალექსანდრე 295
თოიძე ოთარი 185
თუშიშვილი მიხეილი 9, 107, 185
ივანიშვილი ნაზი 211
იორამაშვილი ირინე 247
იორდანიშვილი გიორგი 21, 115, 295
კალანდაძე ირინე 157
კალმახელიძე სოფო 135, 203
კახნიძე ვაჟა 229
კეზელი არჩილი 317
კეკენაძე მარიამი 89
კვარაცხელია ეკა 69, 265
კვაჭაძე ირინე 21, 115
კვერნაძე გიორგი 255
კვინტრაძე მერაბი 69, 265
კიკაჩეიშვილი ეკატერინე 27, 33
კორინთელი ელენე 51, 165
კრავეიშვილი ნინო 265
კუჭავა გიორგი 273
ლებანიძე ბესარიონი 387
ლელაძე მარინე 349
ლომაშვილი ნათელა 317
ლომთათიძე ზაური 145
ლოსაბერიძე თამარი 89
მაისურაძე ირაკლი 21, 295
მანწკავა მაკა 273
მაყაშვილი მალხაზი 129, 221
მელია ანზორი 379
მითაგვარია ნოდარი 305
მირველაშვილი ეკატერინე 27, 33
მიქელაძე დავითი 157
მომცელიძე ნანა 273
მუსელიანი თეა 145, 295, 305
მუსერიძე დიანა 135, 203
ნაკუდაშვილი ნატო 387
ნანობაშვილი ზაქარია 305, 371
ნაჭყებია ნარგიზ 279
ნებიერიძე მარინა 305
ნიკოლაიშვილი მარინე 115, 145, 295, 305
ნოზაძე ეკა 349
ნოზაძე ივლიანე 211
ოკუჯავა მიხეილი 129, 255
ომიაძე თინა 357

ორმოცაძე გიორგი 235
ორმოცაძე ნინო 39
რუსაძე ხათუნა 317
რუხაძე მაია 235
საკანდელიძე რენიკო 317
სამუშია ომარი 89
საყვარელიძე ზურაბი 371
საყვარელიძე ილონა 39
სახვაძე შადიმან 229
სირბილაძე კობა 229
სიხარულიძე ნინო 305
სუჯაშვილი რუსუდანი 247, 379
ტყემალაძე თინათინი 69
ფარცვანია ბესარიონი 323
ფირცხალავა მარინა 79
ფრუიძე მანანა 21, 115
ქაცარავა რამაზი 357
ქევანიშვილი ზურაბი 9, 107, 185, 387
ქვაჩაკიძე ია 305
ქოქრაშვილი ელენე 221
ქუთელია გია 323
ქურასბედიანი მარიამი 323
ღვინაძე ნინო 135, 203
ღურწკაია გულნაზი 69
ყირმელაშვილი ლარისა 357
შანშიაშვილი ლალი 157
შენგელაია ასმათი 235
შიოშვილი ლია 349
ჩიკვილაძე მარიკა 157
ჩიტაშვილი დურმიშხანი 51, 165
ჩიქოვანი მანანა 323
ჩხარტიშვილი ბუციკო 323
ცაგარელი მერაბი 69, 171, 211, 335
წაქაძე ლეილა 349
წიკლაური ნანა 69
ჭავჭავაძე თამარი 235
ჭიპაშვილი სენერა 255
ჭკადუა გვანცა 349
ხაჟომია თამარი 27, 33
ხარაძე დარეჯანი 357
ხაჩიძე ირმა 221
ხეჩინაშვილი თამარი 387
ხეცურიანი ნანა 61
ხეცურიანი ნუნუ 61

ხვიტია ნინო 21, 115
ხიზანიშვილი ნადეჟდა 371
ხომერიკი მანანა 317
ჯავახიშვილი გიორგი 379
ჯანელიძე დავითი 317
ჯაფარიძე გიორგი 185
ჯაფარიძე შოთა 9, 387
ჯიქია გოგი 145, 295, 305
ძნელაძე სოფიო 349
ჯონსონი მაია 21, 115

Известия Национальной Академии наук Грузии, Биомедицинская серия, т. 46

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абзианидзе Елена 69, 265
Авалиани Ия 379
Алексидзе Георгий 197
Алексидзе Нугзар 79, 197
Андроникашвили Георгий 129, 255
Арахамия Кетеван 27, 33
Арутинова Нана 349
Асанидзе Георгий 165
Ахобадзе Нино 129, 255
Багашвили Тамила 129
Балхамишвили Важа 51, 165
Балхамишвили Николоз 51
Барбакадзе Майя 371
Бендианишвили Темур 165
Берианидзе Нана 51, 165
Беридзе Майя 89
Биланишвили Ирина 305, 371
Букия Роза 323
Гвинадзе Нино 135, 203
Гегенава Лали 135, 203
Гегенава Хатуна 387
Гигиадзе Эрекле 1, 97
Гоборахашвили Мариам 51
Гогебашвили Михаил 211
Гогешвили Кетеван 129, 255
Горгиладзе Тинатин 69
Губианури Теона 221
Гумберидзе Лали 305
Гурашвили Тея 129, 255
Гурцкая Гулнази 69
Давлианидзе Лена 305
Девдариани Марина 69, 305
Девдариани Теона 107
Джавахишвили Георгий 379
Джанелидзе Давид 317
Джапаридзе Георгий 185
Джапаридзе Шота 9, 387

Джикия Гоги 145, 295, 305
Джонсон Майя 21, 115
Дзнеладзе Софио 349
Дондоладзе Хатуна 145, 295, 305
Дореули Нанули 323
Заалишвили Элнар 157
Зарандиа Майя 69, 265
Зедгинидзе Алла 235
Зенаишвили Мзия 9
Зенаишвили Саломе 145
Иванишвили Нази 211
Иорамашвили Ирине 247
Иорданишвили Георгий 21, 115, 295
Каландадзе Ирине 157
Калмахелидзе Софо 135, 203
Кахнидзе Важа 229
Кацарава Рамаз 357
Кварацхелия Ека 69, 265
Квачадзе Ирине 21, 115
Квачакидзе Ия 305
Квернадзе Георгий 255
Квинтрадзе Мераб 69, 265
Кеванишвили Зураб 9, 107, 185, 387
Кезели Арчил 317
Кекенадзе Мариам 89
Кикачеишвили Екатерине 27, 33
Кирмелашвили Лариса 357
Кокрашвили Елене 221
Коринтели Елене 51, 165
Кравеишвили Нино 265
Курасбедиани Мариам 323
Кутелия Гия 323
Кучава Георгий 273
Лебанидзе Бесарион 387
Леладзе Марине 349
Ломашвили Натела 317
Ломтатидзе Заур 145
Лосаберидзе Тамар 89
Майсурадзе Ираклий 21, 295
Макашвили Малхаз 129, 221
Манцкава Мака 273
Мелия Анзор 379
Микеладзе Давид 157

Мирвелашвили Екатерине 27, 33
Митагвария Нодар 305
Момцелидзе Нана 273
Муселиани Тея 145, 295, 305
Мусеридзе Диана 135, 203
Накудашвили Нато 387
Нанобашвили Захарий 305, 371
Начкебия Наргиз 279
Небиеридзе Марина 305
Николайшвили Марина 115, 145, 295, 305
Нозадзе Ека 349
Нозадзе Ивлиане 211
Окуджава Михаил 129, 255
Омиадзе Тина 357
Ормоцадзе Георгий 235
Ормоцадзе Нино 39
Парцвания Виссарион 323
Пирцхалава Марина 79
Пруидзе Манана 21, 115
Русадзе Хатуна 317
Рухадзе Майя 235
Саканделидзе Ренико 317
Сакварелидзе Зураб 371
Сакварелидзе Илона 39
Самушия Омар 89
Сахвадзе Шадиман 229
Сирбиладзе Коба 229
Сихарулидзе Нино 305
Суджашвили Русудан 247, 379
Тархнишвили Александр 295
Ткемаладзе Тинатин 69
Тоидзе Отар 185
Тушишвили Михаил 9, 107, 185
Хажомия Тамар 27, 33
Харадзе Дареджан 357
Хачидзе Ирма 221
Хвития Нино 21, 115
Хецуриани Нана 61
Хецуриани Нуну 61
Хечинашвили Тамар 387
Хизанишвили Надежда 371
Хомерики Манана 317
Цагарели Мераб 69, 171, 211, 335

Цакадзе Лейла 349
Циклаури Нана 69
Чавчавадзе Тамара 235
Чиквиладзе Марика 157
Чиковани Манана 323
Чипашвили Сенера 255
Читашвили Дурмишхан 51, 165
Чкадуа Гванца 349
Чхартишвили Буцико 323
Шаншиашвили Лали 157
Шенгелая Асмат 235
Шиошвили Лия 349
Эгутидзе Георгий 1
Элизбарашвили Нугзар 229

AUTHOR INDEX

Abzianidze Elene 69, 265
Akhobadze Nino 129, 255
Aleksidze George 197
Aleksidze Nugzar 79, 197
Andronikashvili Giorgi 129, 255
Arakhamia Ketevan 27, 33
Arutinova Nana 349
Asanidze George 165
Avaliani Ia 379
Bagashvili Tamila 129
Balkhamishvili Nikoloz 51
Balkhamishvili Vazha 51, 165
Barbakadze Maia 371
Bendianishvili Temur 165
Berianidze Nana 51, 165
Beridze Maia 89
Bilanishvili Irine 305, 371
Bukia Roza 323
Chavchavadze Tamara 235
Chikovani Manana 323
Chikviladze Marika 157
Chipashvili Senera 255
Chitashvili Durmishkhan 51, 165
Chkadua Gvantsa 349
Chkhartishvili Butsiko 323
Davlianidze Lena 305
Devdariani Marina 69, 305
Devdariani Teona 107
Dondoladze Khatuna 145, 295, 305
Doreulee Nanuli 323
Dzneladze Sophio 349
Egutidze Giorgi 1
Elizbarashvili Nugzar 229
Gegenava Khatuna 387
Gegenava Lali 135, 203
Gigiadze Erekle 1, 97
Goborakhashvili Mariam 51

Gogebashvili Michael 211
Gogeshvili Ketevan 129, 255
Gorgiladze Tinatin 69
Gubianuri Teona 221
Gumberidze Lali 305
Gurashvili Tea 129, 255
Gurtskaia Gulnazi 69
Gvinadze Nino 135, 203
Ioramashvili Irine 247
Iordanishvili Giorgi 21, 115, 295
Ivanishvili Nazi 211
Janelidze David 317
Japaridze George 185
Japaridze Shota 9, 387
Javakhishvili Giorgi 379
Jikia Gogi 145, 295, 305
Jonson Maia 21, 115
Kakhnidze Vazha 229
Kalandadze Irine 157
Kalmakhelidze Sopho 135, 203
Katsarava Ramaz 357
Kekenadze Mariam 89
Kevanishvili Zurab 9, 107, 185, 387
Kezeli Archil 317
Khachidze Irma 221
Kharadze Darejan 357
Khazhomia Tamar 27, 33
Khechinashvili Tamar 387
Khetsuriani Nana 61
Khetsuriani Nunu 61
Khizanishvili Nadezhda 371
Khomeriki Manana 317
Khvitia Nino 21, 115
Kikacheishvili Ekaterine 27, 33
Kirmelashvili Larisa 357
Kokrashvili Elene 221
Korinteli Elene 51, 165
Kraveishvili Nino 265
Kuchava Georgy 273
Kurasbediani Mariam 323
Kutelia Gia 323
Kvachadze Irine 21, 115
Kvachakidze Ia 305

Kvaratskhelia Eka 69, 265
Kvernadze Giorgi 255
Kvintradze Merab 69, 265
Lebanidze Besarion 387
Leladze Marine 349
Lomashvili Natela 317
Lomtatidze Zaur 145
Losaberidze Tamar 89
Maisuradze Irakli 21, 295
Makashvili Malkhaz 129, 221
Mantskava Maka 273
Melia Anzor 379
Mikeladze David 157
Mirvelashvili Ekaterine 27, 33
Mitagvaria Nodar 305
Momtselidze Nana 273
Museliani Thea 145, 295, 305
Museridze Diana 135, 203
Nachkebia Nargiz 279
Nakudashvili Nato 387
Nanobashvili Zakaria 305, 371
Nebieridze Marina 305
Nikolaishvili Marine 115, 145, 295, 305
Nozadze Eka 349
Nozadze Ivliane 211
Okujava Michael 129, 255
Omiadze Tina 357
Ormotsadze George 235
Ormotsadze Nino 39
Partsvania Besarion 323
Pirtskhalava Marina 79
Pruidze Manana 21, 115
Rukhadze Maia 235
Rusadze Khatuna 317
Sakandelidze Reniko 317
Sakhvadze Shadiman 229
Sakvarelidze Zurab 371
Sakvarelidze Ilona 39
Samushia Omar 89
Shanshiashvili Lali 157
Shengelaia Asmat 235
Shioshvili Lia 349
Sikharulidze Nino 305

Sirbiladze Koba 229
Sujashvili Rusudan 247, 379
Tarkhnishvili Alexander 295
Tkemaladze Tinatin 69
Toidze Otar 185
Tsagareli Merab G. 69, 171, 211, 335
Tsakadze Leila 349
Tsiklauri Nana 69
Tushishvili Mikhael 9, 107, 185
Zaalishvili Elnar 157
Zarandia Maia 69, 265
Zedginidze Alla 235
Zenaishvili Mzia 9
Zenaishvili Salome 145

ინსტრუქცია ავტორთათვის

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

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

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

გამოსაქვეყნებელი წერილი რედაქციაში წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ამობეჭდილი (2 ეგზ.), ისე ელექტრონული ვერსიით – კომპაქტ-დისკზე (აკრეფილი MS Word-ში). ტექსტის ასაკრეფად გამოიყენება 12 ზომის ფონტები. ქართული ტექსტისთვის გამოიყენება **AcadNusx** და **AcadMtavr**, რუსული და ინგლისური ტექსტებისთვის – **Times New Roman**. სტრიქონთაშორის ინტერვალი – 1,5; ველები: მარცხნივ 3 სმ, ზევით და ქვევით 2,5 სმ, მარჯვნივ – 1,5 სმ). შავ-თეთრი გრაფიკები წარმოდგენილი უნდა იყოს **MS Excel**-ის ფაილით, სხვა შავ-თეთრი სურათები – jpg-ფაილის სახით, დაშვებულია 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 ჩაკაბადონება ტექსტში დაუშვებელია. სურათების წარწერები ცალკე გვერდზე უნდა იყოს აკრეფილი.

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

ფოსტის მისამართი. აუცილებელია წამყვან ავტორთა დაწესებულების ადმინისტრაციის წარდგინება.

ჟურნალში წერილის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯით ხორციელდება.

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

გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

რედაქციაში წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, დღის 12 სთ-დან 15 სთ-მდე თბილისის სამედიცინო აკადემიაში (ქეთევან წამებულის გამზ., 51ა, დოდო სოხაძე (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 латиноязычные. Ссылки на использованную литературу в тексте указываются соответствующими номерами в квадратных скобках. В списке литературы должны быть указаны: авторы (фамилии и инициалы), наименование журнала (книги), год издания, том, номер и номера первой и последней страниц. В случае книги, необходимо указать город и название издательства. а сборника трудов – следует также указать фамилии и инициалы редакторов.

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

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

Печатание статьи в журнале осуществляется за счет ее авторов.

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

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

Сдавать статьи в редакционный совет можно ежедневно, кроме субботы и воскресенья с 12 до 15 часов по адресу: Тбилисская медицинская академия (пр. Кетеван Цамебули 51а, 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).