

784-ბ  
2002

ISSN - 0321 - 1665  


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

**BIOLOGICAL SERIES**

**ბიოლოგიის  
სერია**

**A**

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ**

**2002 № 1-2 28**

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



**ბიოლოგიის სერია**  
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ**  
**BIOLOGICAL SERIES** **A**

**2002 № 1-2**

**ტომი**  
**TOM**  
**VOL.** **28**

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

## სარედაქციო კოლეგია

- |                      |                           |
|----------------------|---------------------------|
| ოკუჯავა ვაჟა         | (მთავარი რედაქტორი)       |
| ბექია გურამ          | (მთ. რედაქტორის მოადგილე) |
| ნანეიშვილი თემურ     | (მთ. რედაქტორის მოადგილე) |
| ქორელი ალექსანდრე    | (მდივანი)                 |
| ბახუტაშვილი ვლადიმერ | ნადარეიშვილი კიაზო        |
| დეკანოსიძე თამარ     | ონიანი თენგიზ             |
| იოსელიანი თეიმურაზ   | ტატიშვილი ნუგზარ          |
| მითაგვარია ნოდარ     | შაქარიშვილი რომან         |
| მიქელაძე დავით       | ჯავახიშვილი ნინო          |

## სარედაქციო საბჭო

- |                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| ანთელავა ნელი       | ნანეიშვილი გიორგი     |
| ასათიანი არჩილ      | ოკუჯავა ნათელა        |
| ბოჭორიშვილი ვახტანგ | სანაძე გივი           |
| გაგუა რევაზ         | სვანიძე ივორ          |
| გამყრელიძე ამირან   | ტატიშვილი გურამ       |
| ზაალიშვილი მალხაზ   | ქემერტელიძე ეთერ      |
| თოდუა ფრიდონ        | ყიფიანი ვახტანგ       |
| იოსელიანი გიორგი    | ყიფშიძე ნოდარ         |
| კვესიტაძე გიორგი    | წინამძღვრიშვილი ბეჟან |
| კინტრია პალიკო      | ჭანიშვილი თეიმურაზ    |
| ლაზრიშვილი ილია     | ხეჩინაშვილი სიმონ     |
| ლეჟავა გელა         | ხეცურიანი რამაზ       |
| მანაგაძე ლავერენტი  | ხომასურიძე არჩილ      |
| მოსიძე ბაადურ       |                       |

გამოცემულია არასამთავრობო ორგანიზაცია “ბიომედის” მიერ, 2002  
თბილისი, 380060, ლ. გოთუას 14

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

<i>В. Окуджава</i>	(гл. редактор)
<i>Г. Бекая</i>	(зам. гл. редактора)
<i>Т. Нанейшвили</i>	(зам. гл. редактора)
<i>А. Корели</i>	(секретарь)
<i>В. Бахуташвили</i>	<i>К. Надарейшвили</i>
<i>Т. Деканосидзе</i>	<i>Т. Ониани</i>
<i>Т. Иоселиани</i>	<i>Н. Татишвили</i>
<i>Н. Митагвария</i>	<i>Р. Шакаришвили</i>
<i>Д. Микеладзе</i>	<i>Н. Джавахишвили</i>

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Н. Антелава</i>	<i>Г. Нанейшвили</i>
<i>А. Асатиани</i>	<i>Н. Окуджава</i>
<i>В. Бочоришвили</i>	<i>Г. Санадзе</i>
<i>Р. Гагуа</i>	<i>И. Сванидзе</i>
<i>А. Гамкрелидзе</i>	<i>Г. Татишвили</i>
<i>М. Заалишвили</i>	<i>Э. Кемертелидзе</i>
<i>Ф. Тодуа</i>	<i>В. Китиани</i>
<i>Г. Иоселиани</i>	<i>Н. Китишидзе</i>
<i>Г. Квеситадзе</i>	<i>Б. Цинамдзგвришвили</i>
<i>П. Кинತ್ರია</i>	<i>Т. Чанишвили</i>
<i>И. Лазришвили</i>	<i>С. Хечинашвили</i>
<i>Г. Лежава</i>	<i>Р. Хецуриани</i>
<i>Л. Манагадзе</i>	<i>А. Хомасуридзе</i>
<i>Б. Мосидзе</i>	

## EDITORIAL BOARD

<i>V. Okujava</i>	(Editor-in-Chief)
<i>G. Bekaya</i>	(Vice-Editor)
<i>T. Naneishvili</i>	(Vice-Editor)
<i>A. Koreli</i>	(Executive Secretary)
<i>V. Bakhutashvili</i>	<i>K. Nadareishvili</i>
<i>T. Dekanosidze</i>	<i>T. Oniani</i>
<i>T. Ioseliani</i>	<i>N. Tatishvili</i>
<i>N. Mitagvaria</i>	<i>R. Shakarishvili</i>
<i>D. Mikeladze</i>	<i>N. Javakhishvili</i>

## ADVISORY BOARD

<i>N. Antelava</i>	<i>G. Naneishvili</i>
<i>A. Asatiani</i>	<i>N. Okujava</i>
<i>V. Bochorishvili</i>	<i>G. Sanadze</i>
<i>R. Gagua</i>	<i>I. Svanidze</i>
<i>A. Gamkrelidze</i>	<i>G. Tatishvili</i>
<i>M. Zaalishvili</i>	<i>E. Kemertelidze</i>
<i>F. Todua</i>	<i>V. Kipiani</i>
<i>G. Ioseliani</i>	<i>N. Kipshidze</i>
<i>G. Kvesitadze</i>	<i>B. Tsinamdzgvrishvili</i>
<i>P. Kintraya</i>	<i>T. Chanishvili</i>
<i>I. Lazrishvili</i>	<i>S. Khechinashvili</i>
<i>G. Lezhava</i>	<i>R. Khetsuriani</i>
<i>L. Managadze</i>	<i>A. Khomasuridze</i>
<i>B. Mosidze</i>	

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, ტ. 28, № 1-2.

ISSN-0321-1665

Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 1-2.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 1-2.

## შინაარსი

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

ძილის სტრუქტურის ცვლილება ავადმყოფებში კვირთალაგური სინდრომის (ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმა) საკვირველების მეორადი პოლიკისტოზით

თ. ბეკაია

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ СНА У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННО-ОБМЕННОЙ ФОРМОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА СО ВТОРИЧНЫМ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

Т. Бекая

ALTERATIONS OF SLEEP STRUCTURE IN THE PATIENTS WITH ENDOCRINE-METABOLIC HYPOTHALAMIC SYNDROME AND SECONDARY POLYCYSTOSIS OF THE OVARY

T. Bekaya ..... 1

ამონიუმის გვარჯილას ციტოგენეტიკური მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში

ბ. ბიჭიკაშვილი

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н. Бичикашвили

ANALYSIS OF THE CYTOGENIC ACTION OF AMMONIA SALTPETER IN EXPERIMENT

N. Bichikashvili ..... 9

ფსიქოლოგიური და ფიზიკური რეზერვები

ფორსირებული ამოსუნთქვის განხორციელებაში

ბ. ბუძიშვილი, ხ. ჩიქვინიძე, გ. აბულაძე, ა. თელია

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ РЕЗЕРВЫ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА

Н. А. Будзিশвили, Х. Б. Чиквинидзе, Г. В. Абуладзе, А. З. Телиа

PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL RESERVES IN EXECUTION OF FORCE EXPIRATION

N. Budzishvili, Kh. Chiqvinidze, G. Abuladze, A. Teliia ..... 15

**II**

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ СДВИГИ  
В СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО И СРЕДНЕГО МОЗГА  
ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ**

3. Герсамия, Л. Бегеладзе, И. Еркомаишвили, Г. Бекаია

**კემოდინამიკური ცვლილებები წინა და შუა ტვინებში  
მწვავე და ქრონიკული ტკივილისას**

ზ. გერსამია, ლ. ბეგელაძე, ი. ერქომაიშვილი, გ. ბექაია

**LOCAL BLOOD FLOW CHANGES  
IN STRUCTURES OF FORE- AND MIDBRAIN  
IN ACUTE AND CHRONIC PHASES OF FORMALIN NOCICEPTION**

Z. Gersamia, L. Begeladze, I. Erkomaishvili, G. Bekaia ..... 23

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА АКТИВНОСТЬ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ  
И ПРОЦЕССЫ ОКИСЛЕНИЯ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
МИКРОСОМ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ**

Г.Ш. Давитая, И.К. Горозия, З.Т. Кучукашвили, Э.П. Ломидзе, Г.А. Хатисашвили,  
Б.А. Ломсадзе

**მცენარეული ფენოლური შენაერთების ბავლენა  
პათოგენური მიკროორგანიზმების აქტიურობაზე  
და არაქილონის მჟავას დაჟანგვის პროცესებზე  
პროცენტის ღვიძლის უჯრედებში**

გ. დავითაია, ი. გოროზია, ზ. ქუჩუკაშვილი, ე. ლომიძე, გ. ხატისაშვილი,  
ბ. ლომსაძე

**INVESTIGATION OF THE INFLUENCES  
OF THE HERBAL PHENOLIC COMPOUNDS  
ON THE ACTIVITY OF PATHOGENIC MICROORGANISMS  
AND ON OXIDATION OF ARACHIDONIC ACID IN THE RABBIT LIVER CELLS**

G. Davitaia, I. Gorozia, Z. Kuchukashvili, E. Lomidze, G. Khatishashvili, B. Lomsadze .... 35

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ  
ВОДНОЙ ФРАКЦИИ SATUREIA HORTENSIS**

Г.Ш. Давитая, И.К. Горозия, З.Т. Кучукашвили, Э.П. Ломидзе, Г.А. Хатисашвили,  
Б.А. Ломсадзе

**SATUREA HORTENSIS-ის წყლის ფრაქციის ანტიანთებითი აქტიურობის  
შედარებითი შეფასება**

გ. დავითაია, ი. გოროზია, ზ. ქუჩუკაშვილი, ე. ლომიძე, გ. ხატისაშვილი,  
ბ. ლომსაძე

**COMPARATIVE INVESTIGATION OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY  
OF AQUEOUS FRACTION FROM SATUREIA HORTENSIS**

G. Davitaia, O. Gorozia, Z. Kuchukashvili, E. Lomidze, G. Khatishashvili, B. Lomsadze... 47

ახოტის ოქსიდის და ამონიაკის მეტაბოლიზმში მონაწილე  
ამინომჟავების ცვლილებები ვირთაბემების თავის ტვინში  
ჰიპერამონემიის და ჰიპოინსულინემიის დროს

ბ. თოდუა, ე. ზაალიშვილი, ი. ჩოგოვადე, დ. მიქელაძე

ИЗМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ОКСИДА  
АЗОТА И АММИАКА ПРИ ГИПЕРАММОНИЕМИИ И ГИПОИНСУЛИНЕМИИ

Н. Тодуа, Э. Заалишвили, И. Чоговадзе, Д. Микеладзе

THE CHANGE OF BRAIN AMINO ACIDS PARTICIPATING IN THE METABOLISM OF NITRIC  
OXIDE AND AMMONIA DURING HYPERAMMONEMIA AND HYPOINSULINEMIA

N. Todua, E. Zaalishvili, I. Chogovadze, D. Mikeladze ..... 57

შერადი შემდგომი შედეგები შერთა აღქმის კონსტანტობის  
მეხანობის მონაწილეობით წარმოიქმნება

ი. ინჭკირველი, ა. კეზელი, მ. მალანია, მ. როინიშვილი, დ. ჯანელიძე

ЦВЕТОВЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗНИКАЮТ  
ПРИ УЧАСТИИ МЕХАНИЗМОВ КОНСТАНТНОГО ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ

И. Инцкирвели, А. Кезели, М. Малания, М. Роинишвили, Д. Джanelidze

THE COLOR AFTEREFFECTS OCCUR  
WITH PARTICIPATION OF MECHANISMS OF COLOR CONSTANCY

I. Intskirveli, A. Kezeli, M. Malania, M. Roinishvili, D. Janelidze ..... 65

ბაქტერიული ფერმენტ ბეტა-ლამტამაზას გამომუშავების შესწავლა  
იოდომეტრიული მეთოდით

თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი

ИЗУЧЕНИЕ ВЫРАБОТКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ФЕРМЕНТА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ  
ИОДОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Т.Г. Кереселидзе, А.Ш. Нануашвили

IODOMETRIC INVESTIGATION OF BACTERIAL ENZYME β-LACTAMASE PRODUCTION

T. Kereselidze, A. Nanuashvili ..... 73

მეტიცილინრეზისტენტული ოქროსფერი სტაფილოკოკის გავრცელება  
სუხსის სეპსის სამკურნალო ცენტრის მონაცემებით

თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО  
СТАФИЛОКОККА ПО ДАННЫМ ПРОТИВОСЕПСИСНОГО ЦЕНТРА

Т.Г. Кереселидзе, А.Ш. Нануашвили

THE CIRCULATION OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
ACCORDING THE DATA OF ANTISEPSIS CENTER

T. Kereselidze, A. Nanuashvili ..... 77



**IV**

**ჩირქოვან-ანთეპითი დაავადებების გამომწვევი  
ბრამდადებითი ბაქტერიების რეზისტენტობის დინამიკა**  
თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი

**ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ,  
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
Т.Г. Кереселидзе, А.Ш. Нануашвили

**RESISTANCE DYNAMICS IN GRAM-POSITIVE BACTERIA,  
INFECTIOUS AGENTS OF THE PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES**  
T. Kereselidze, A. Nanuashvili ..... 83

**ადრენოგენიტალური სინდრომის მკურნალობის ეფექტურობა მოზარდ  
ბოგონებში დიანე-35-ის ფონზე დიანე 35-ითა  
და მისი ანდროკურთან კომბინაციით**  
ს. კვალიაშვილი, ჯ. ქრისტეაშვილი

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА  
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ДИАНЕ-35 И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ  
С АНДРОКУРОМ НА ФОНЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА**  
С. Квалиашвили, Дж. Кристесашвили

**EFFICIENCY OF TREATMENT OF ANDROGENITAL SYNDROME IN THE PUBERTANT  
GIRLS WITH DIANE-35 AND ITS COMBINATION WITH ANDROCURE  
ON THE BACKGROUND OF DEXAMETHASONE**  
S. Kvaliashvili, J. Kristesashvili ..... 89

**ЗНАЧЕНИЕ ИГРОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ  
ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ВОЛКА)**  
Н. Копалиани

**თამაშის ელემენტების მნიშვნელობა  
სოციალური ქცევის ფორმირებისათვის (მგლის მაგალითზე)**  
ნ. კოპალიანი

**THE ROLE OF PLAY ELEMENTS IN FORMATION OF SOCIAL BEHAVIOR IN THE WOLVES**  
N. Kopaliani ..... 99

**MODULATION OF THE POSTSYNAPTIC RESPONSES  
OF THE NOCICEPTIVE NEURONS IN THE CEREBRAL CORTEX**  
Т. Labakhua, S. Butkhuzi, G. Bekaya, T. Janashia, G. Gurtskaia, T. Lagidze

**თავის ტვინის ქორქის ნოციცეპტური ნეირონების  
პოსტსინაპსური პასუხების მოდულაცია**  
თ. ლაბახუა, ს. ბუთხუზი, გ. ბეკაია, თ. ჯანაშია, გ. გურტსკაია, თ. ლაგიძე

**МОДУЛЯЦИЯ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ОТВЕТОВ  
НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ**  
Т. Ш. Лабахуа, С. М. Бутхузи, Г. Л. Бекаия, Т. К. Джанашия, Г. П. Гуртская, Т. П. Лагидзе ..... 109

გლუკოზისა და ლაქტოზის ციტოპათოგენური ეფექტების შესწავლა  
მოკლევადიან ძირითად კულტურაში

ე. მისაბიშვილი

ЦИТОПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТОЗЫ  
В КРАТКОСРОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНИ

Е. Мисабишвили

INVESTIGATION OF CYTOPATHOGENIC EFFECTS OF GLUCOSE AND LACTOSE  
IN SHORT-TERM TISSUE CULTURE

E. Misabishvili ..... 119

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ АПОПТОЗА  
НА СИНТЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ  
РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

Э. Л. Микадзе, Т. Г. Мамацашвили

ავოპტოზის ინჰიბირების ზეგავლენა  
ვირთაბვას რეგენერირებადი ღვიძლის  
პეპატოციტების სინთეზურ აქტივობაზე

ე. მიქაძე, თ. მამაცაშვილი

INFLUENCE OF INHIBITION OF APOPTOSIS ON SYNTHETIC ACTIVITY OF  
HEPATOCYTES IN REGENERATING LIVER OF THE RATS

E. Mikadze, T. Mamatsashvili ..... 127

THE EFFECTS OF PHYTONEMAGGLUTININ ON HEMOSTASIS *IN VITRO*

N. Nadiradze, D. Green

მენარეული ღებტინის – ფიტოკემაგლუტინინის გავლენა კემოსტაზზე  
(*IN VITRO*)

ნ. ნადირაძე, დ. გრინი

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКТИНА-ФИТОГЕММАГЛЮТИНИНА  
НА ГЕМОСТАЗ (*IN VITRO*)

Н. Надирадзе, Д. Грин ..... 141

თალამუსის რეტიკულური ბირთვის გავლენა

აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებზე

ს. ნანობაშვილი, თ. ჩაჩუა, ე. ადამია, ი. ბილანიშვილი, ნ. ხიზანიშვილი

ВЛИЯНИЕ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА  
НА АУДИОГЕННЫЕ СУДОРОЖНЫЕ РЕАКЦИИ

З. Нанобашвили, Т. Чачуа, Е. Адамия, И. Биланишвили, Н. Хизанишвили

INFLUENCE OF THE THALAMIC RETICULAR NUCLEUS  
ON THE AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY

Z. Nanobashvili, T. Chachua, E. Adamia, I. Bilanishvili, N. Khizanishvili..... 151

VI

ИЗУЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ РАСТЕНИЙ  
К АБИОТИЧЕСКИМ СТРЕСС-ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ  
С ПОМОЩЬЮ РЕГИСТРАЦИИ ЗАМЕДЛЕННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ХЛОРОФИЛЛА

Д. Ониани, А. Чогошвили, Ц. Джорбенадзе, Т. Мирианашвили, Т. Ониани

ბარემოს აბიოტური სტრეს-ფაქტორების მიმართ მცენარეთა  
ფლუორესცენციის შეზღუდვა ქლოროფილის შეზღუდვებზე  
ფლუორესცენციის რეგისტრაციის მეშვეობით

ჯ. ონიანი, ა. ჭოგოშვილი, ც. ჯორბენაძე, თ. მირიანაშვილი, თ. ონიანი

INVESTIGATION OF THE PLANTS' RESISTANCE AGAINST ENVIRONMENTAL  
ABIOTIC STRESS-FACTORS BY MEANS OF DELAYED CHLOROPHYLL  
FLUORESCENCE RECORDING

J. Oniani, A. Chogoshvili, Ts. Jorbenadze, T. Mirianashvili, T. Oniani ..... 159

საკვერცხის ფოლიკულური კისტის პათოგენეზის თავისებურება

მ. საბახტარაშვილი, ქ. კოტრიკაძე, ა. გვენეტაძე

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ

М. Сабакhtarashvili, К. Котрикадзе, А. Гвенетадзе

PATHOGENETIC PECULIARITIES OF THE OVARY FOLLICLE CYST

M. Sabakhtarashvili, K. Kotrikadze, A. Gvenetadze ..... 167

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА НА  
РЕГЕНЕРАЦИЮ АКСОНОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВ-  
НОЙ ТКАНИ В ОБЛАСТЬ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС

И. К. Сванидзе, М. Б. Парулава, И. А. Брегвадзе, Д. П. Мусеридзе, Н. Д. Джапаридзе, Н. Н. Гвинадзе

დაბალი ინტენსივური ჰელიუმ-ნეონის ლაზერის სხივების გავლენა  
აქსონების რეგენერაციაზე თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის კორპუს  
სხეულში ემბრიონული ნერვული ძოვილის ტრანსპლანტაციის შემდეგ

ი. სვანიძე, მ. პარულავა, ი. ბრეგვაძე, დ. მუსერიდე, ნ. ჯაფარიძე, ნ. გვინაძე

INFLUENCE OF LOW INTENSITY HELIUM-NEON LASER BEAM ON THE AXONAL  
REGENERATION FOLLOWING GRAFTING OF THE EMBRYONAL NERVOUS TISSUE  
INTO THE BRAIN CORPUS CALLOSUM OF THE RATS

I. Svanidze, M. Parulava, I. Bregvadze, D. Museridze, N. Japaridze, N. Gvinadze ..... 175

α-ტიროფეროლის გავლენა შარდოვანას ზემოქმედებით გამოწვეული  
ძრომოსომული აბერაციების და აპთოზოზური მიტოზების სისხშირეზე

ა. ფირცხელანი, ნ. ბიჭიკაშვილი, გ. ფირცხელანი

ВЛИЯНИЕ α-ТОКОФЕРОЛА НА КОЛИЧЕСТВО ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ  
И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ МИТОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ МОЧЕВИНОЙ

А. Пирцхелани, Н. Бичикашвили, Г. Пирцхелани

INFLUENCE OF α-TOCOPHEROL ON FREQUENCY OF CHROMOSOMAL  
ANOMALIES AND PATHOLOGIC MITOSES CAUSED BY CARBAMIDE

A. Pirtskhelani, N. Bichikashvili, G. Pirtskhelani ..... 183

პირთაგვას თირკმლის

ეპითელიოციტების გამრავლების

მაინიბიტორული ენდოგენური ფაქტორი

მ. ჩხობაძე, დ. ძიძიგური, თ. შავლაყაძე, ი. კახიძე, გ. თუმანიშვილი

ЭНДОГЕННЫЙ ФАКТОР,  
ИНГИБИРУЮЩИЙ ПРОЛИФЕРАЦИЮ  
ПОЧЕЧНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ КРЫСЫ

М. Чхобадзе, Д. Дзидзигури, Т. Шавлакадзе, И. Кахидзе, Г. Туманишвили

INHIBITORY FACTOR  
OF RAT KIDNEY EPITHELIOCYTES PROLIFERATION

M. Chkhobadze, D. Dzidziguri, T. Shavlakadze, I. Kakhidze, G. Tumanishvili ..... 189

სმენის სისტემის

ცენტრალური სტრუქტურების ფუნქცია

ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობისას

ე. ხარხელი, ზ. ლაგიძე, ო. დავითაშვილი, ზ. ქვენიშვილი

ФУНКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ СЛУХОВОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМИНОГЛИКОЗИДАМИ

Э. Хархели, З. Лагидзе, О. Давиташвили, З. Кеванишвили

FUNCTION OF CENTRAL STRUCTURES  
OF HEARING SYSTEM DURING THE TREATMENT WITH AMINOGLICOSIDES

E. Kharkheli, Z. Lagidze, O. Davitashvili, Z. Kevanishvili ..... 195

გოკრივევებში გულისცემის სიხშირის დინამიკა

საკონტროლო ბრძოლების დროს

კ. ხვედელიძე, დ. ჩიტაშვილი

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ БОКСЕРОВ  
ВО ВРЕМЯ КОНТРОЛЬНЫХ БОЁВ

К. Хведелидзе, Д. Читашвили

DYNAMICS OF THE HEART RATE IN THE BOXERS  
DURING CONTROL FIGHTS

K. Khvedelidze, D. Chitashvili ..... 201

LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

N. Khvitia

ტუბერკულოზით დაავადებულთა ლიმფოციტები

ნ. ხვიტია

ЛИМФОЦИТЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Н. Хвития ..... 211

**VIII**

ვაითელური უჯრედების როლი პროსტატის სიმსივნეების განვითარებაში  
(პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია და მაღალი ხარისხის  
პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია – HGPIN) – მონიშნავს

ე. ხუციშვილი, მ. ალიბეგაშვილი, კ. არცივაძე, ბ. ლომსაძე, თ. ჩიგოგიძე,  
ვ. მანაგაძე, ნ. კოტრიკაძე

РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ ПРОСТАТЫ  
(ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРОСТАТЫ И ИНТРАЭПИ-  
ТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ – HGPIN): ОБЗОР

Е. Хуцишвили, М. Алибегашвили, К. Арцивадзе, Б. Ломсадзе, Т. Чигогидзе,  
Л. Манагадзе, Н. Котрикадзе

ROLE OF EPITHELIAL CELLS IN DEVELOPMENT OF PROSTATE TUMORS  
(BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND HIGH-GRADE PROSTATIC  
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA – HGPIN): A REVIEW

Е. Khutsishvili, M. Alibegashvili, K. Artsivadze, B. Lomsadze, T. Chigogidze,  
L. Managadze, N. Kotrikadze ..... 215

ქლამიდიური ინფექციის როლი ქალის უნაყოფოებაში

ბ. ჯაფარაშვილი, ა. ხომასურიძე

РОЛЬ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ В БЕСПЛОДИИ ЖЕНЩИН

Н. Джапарашвили, А. Хомасуридзе

THE ROLE OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS IN FEMALE INFERTILITY

N. Japarashvili, A. Khomasuridze ..... 227

ძიბოური კანცეროგენების სხვადასხვა დოზებით ინდუცირებული  
ციტოპათოგენური ეფექტები ძროვილთა მოკლევადიან კულტურაში

ი. ჯიქია

ИНДУЦИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ  
КАНЦЕРОГЕНОВ ЦИТОПАТОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ  
В КРАТКОСРОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНИ

И. Джикия

INDUCTION WITH DIFFERENT DOSES OF SOME CHEMICAL CARCINOGENES  
OF CYTOPATHOGENIC EFFECTS IN SHORT- TERM TISSUE CULTURE

I. Jikia ..... 237

ავტორთა საყურადღებოდ

ონსტრუქცია ავტორთათვის

**ПОПРАВКА**

По недосмотру редакции в статье “Анеуплоидия при действии тяжелых металлов с применением FISH” (2001, том 27, № 4-6, с. 419-425), в список авторов ошибочно внесен Т.А. Лежава. Должно быть: Н.Н. Ониашвили и Л. Авиви.

Редакция приносит свои извинения авторам статьи и проф. Т.А. Лежава.

**შესწორება**

რედაქციის მიზებით ჟურნალის 2001 წლის, ტ. 27, № 4-6, გვ. 419-425, წერილში – “ანეუპლოიდია მძიმე მეტალთა მოქმედებისას, FISH-ის გამოყენებით”, ავტორთა სიაში შეცდომით შეტანილია თ. ლეჟავა. უნდა იყოს: ნ. ონიაშვილი და ლ. ავივი.

რედაქცია ბოდიშს უხდის წერილის ავტორებს და პროფ. თ. ლეჟავას.

## ძილის სტრუქტურის ცვლილება ავადმყოფებში ჰიპოთალამური სინდრომის (ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმა) საკვირცხეების მეორადი პოლიკისტოზით

თ. ბუჭია

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 2.10.2001

მ. ბ. ბ.

ავადმყოფებზე ( $n = 92$ ) ჰიპოთალამური სინდრომის ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმის საკვირცხეების მეორადი პოლიკისტოზით პოლიენდოკრინული რეგისტრაციით შესწავლილია ღამის ძილი  $n$  საათის განმავლობაში და შედარებულია იმავე ასაკის ჯანმრთელი ქალების ( $n = 16$ ) მაჩვენებლებთან. ევგ ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა ღამის ძილის სტრუქტურის დარღვევა, რაც გამოიხატა პარადოქსული ძილის რაოდენობისა და საერთო ხანგრძლივობის შემცირებაში და ღამის განმავლობაში ხანმოკლე გამოღვიძების ეპიზოდებში. ძილის სტრუქტურის დარღვევის საფუძველზე გამოყოფილია ავადმყოფების ორი ჯგუფი.

საკვანძო სიტყვები: ჰიპოთალამური სინდრომი, პოლიკისტოზი, ევგ, ძილის სტრუქტურა, პარადოქსული ფაზის დეპრეკაცია

თანამედროვე ადამიანის შრომითი და ყოფითი საქმიანობა მიმდინარეობს ისეთ პირობებში, რომელიც მოითხოვს ფიზიკური დაძაბულობის და განსაკუთრებით ფსიქიკური შესაძლებლობის უკიდურეს დაძაბვას, რამდენადაც ყოველდღიური შეხება ურთულეს ტექნიკასთან და აგრეთვე ცხოვრებისეული პრობლემების გადაწყვეტისათვის აუცილებელია ყურადღების კონცენტრაცია, სწორ

საქართველოს  
ბიოლოგიის

გადაწყვეტილებათა სწრაფი მიღება, მაღალი მდგრადობა სტრესული სიტუაციებისადმი, ზუსტი მოტორული კოორდინაცია და სხვ. ამ თვისებათა საფუძვლად არსებული ფსიქოფიზიოლოგიური პროცესების განხორციელება განისაზღვრება ცნს-ის ე.წ. “სიფხიზლის (ღვიძილის) დონით”, რომლის პარამეტრებიც უშუალოდ არის დამოკიდებული წინამორბედი ძილის ხარისხზე.

ძილის ფიზიოლოგიისა და პათოლოგიის შესწავლა ნაკარნახევი კლინიკური მედიცინის საჭიროებით, ვინაიდან უკანასკნელ ხანებში აღინიშნება დისომნიის მნიშვნელოვანი ზრდა, რომელიც მთელი რიგი დაავადებების წამყვან სიმპტომს წარმოადგენს. ერთ-ერთ ასეთ დაავადებას წარმოადგენს ჰიპოთალამუსის სინდრომის ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმა, საკვერცხეების მეორადი პოლიკისტოზით, რომლის ანამნეზში ხშირია უძილობის ჩივილები. რამდენადაც ასეთ ავადმყოფებში ობიექტურად არ არის შესწავლილი ღამის ძილის სტრუქტურა და მისი დარღვევები, საშუალება მოგვეცა ემპ გამოკვლევის საფუძველზე შეგვესო ეს ხარვეზი.

### **მასალა და მეთოდები**

92 ავადმყოფზე და 16 ჯანმრთელზე ღამის განმავლობაში წარმოებდა პოლიგრაფიული რეგისტრაცია. ქლორირებული ვერცხლის ელექტროდები საკონტაქტო პასტით ფიქსირდებოდა კოლოდიუმით თავის ქალაზე. ემპ რეგისტრაცია (შუბლ-საფეთქლის, საფეთქელ-თხემის, თხემ-კეფის გამოყვანები მარცხნიდან, ინდიფერენტული ელექტროდი საწინააღმდეგო მხარის დერილისებრ მორჩზე) ტარდებოდა “Alvar”-ის ფირმის ემპ-ზე განუწყვეტილ მთელი ღამის განმავლობაში დილის სპონტანურ გაღვიძებამდე. მიღებული ელექტროგრამების ანალიზის ეპოქა 35 (ქაღალდის მოძრაობა 15 მმ/ს, თითოეული გამოსაცდელი პირის ძილი რეგისტრირდებოდა არანაკლებ 6 თანმიმდევრული ღამის განმავლობაში). ძილის სტადიების კლასიფიკაცია ტარდებოდა მიღებული საერთაშორისო სტანდარტებით [12].



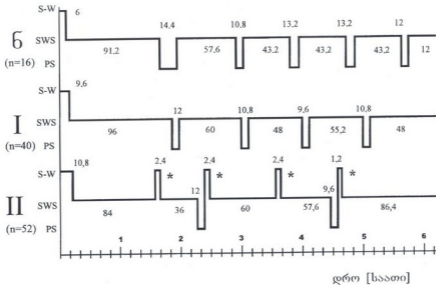
## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

92 ავადმყოფზე ემზ შესწავლილი იყო ღამის ძილის განმავლო-  
ბაში. ავადმყოფები უჩიოდნენ “უძილობას”, არასაკმარის ძილს,  
ღამით გაღვიძებას, დილით გაღვიძებას “მძიმე თავით” და ა.შ.

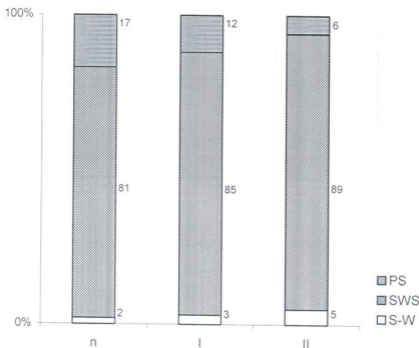
ემზ აღირიცხებოდა 6 საათის განმავლობაში. გამოითვლებოდა  
დაძინების (თვლენა), ნელი ძილის, პარადოქსული ფაზისა და ძილის  
პროცესში ხანმოკლე გამოღვიძების ხანგრძლივობა. აღირიცხებოდა  
ნელი ძილის, პარადოქსული ფაზებისა და გამოღვიძებათა რაოდე-  
ნობა (ძილის სტრუქტურის ანალიზი გაკეთდა ი. ბერიტაშვილის სახე-  
ლობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ადამიანის ფსიქოფიზიოლოგიის  
ლაბორატორიაში პროფესორ ვ. მალოლეტნევის კონსულტაციით).

პაციენტების ძილის სტრუქტურის გაანალიზებით შესამჩნევია ძილის  
პარადოქსული ფაზის მნიშვნელოვანი ცვალებადობა, რაც გამოიხატა  
პარადოქსული ფაზების რაოდენობის შემცირებაში და თითოეული  
პარადოქსული ფაზის ხანგრძლივობის შემოკლებაში. ძილის სტრუქ-  
ტურისა და პარადოქსული ფაზის ცვლილებების შესაბამისად პაციენ-  
ტები დაყვავით 2 ჯგუფად. I ჯგუფის ავადმყოფებზე (n = 40) (სურ. 1  
და 2) გამოიხატა ცალკეული პარადოქსული ფაზის ხანგრძლივობის  
შემცირება ნორმალური ძილის სტრუქტურაში, არსებული პარადოქ-  
სული ფაზის ეპიზოდების რაოდენობის შენარჩუნებით ან უმნიშვნელო  
(ერთით) შემცირებით, რის გამოც მნიშვნელოვნად შემცირდა 63,6  
წუთიდან 43,2 წუთამდე (32%-ით) (სურ. 1, I და 2, I) პარადოქსული  
ფაზების საერთო ხანგრძლივობა, შესაბამისად გაიზარდა ნელტალ-  
ლოვანი ფაზების საერთო ხანგრძლივობა 290,4 წუთიდან 307,2 წუთამდე  
(5,8%-ით) და დაძინების პერიოდი 6 წუთიდან 9,6 წუთამდე (60%-ით).

II ჯგუფის ავადმყოფებში (სურ. 1, II და სურ. 2, II) მნიშვნე-  
ლოვნად შემცირდა პარადოქსული ფაზის ეპიზოდების რიცხვი (6-  
დან 2-მდე) და თითოეული ფაზის ხანგრძლივობა. პარადოქსული  
ფაზების ჯამური რაოდენობა შემცირდა 21,6 წუთამდე (60%-ით),  
გაიზარდა ნელტალლოვანი ფაზის საერთო რაოდენობა 319,2  
წუთამდე (9%-ით) და დაძინების პერიოდი 10,8 წუთამდე (80%-ით).  
აღსანიშნავია, რომ ამ ჯგუფის ავადმყოფები აღნიშნავენ გა-  
ღვიძებებს ხანმოკლე დროით, რაც აღირიცხა ემზ-ზე.



სურ. 1. დამის ძილის სტრუქტურის ანალიზი 6 საათის განმავლობაში: 6 - საკონტროლო ჯგუფი, I და II - პაციენტების I და II ჯგუფი; S-W - დაძინების და გამოღვიძების ეპიზოდები (გამოღვიძების ეპიზოდები აღნიშნულია \*-ით); SWS - ნელი ძილისა და PS - პარადოქსული ძილის ფაზები. რიცხვები აღნიშნავს ფაზების ხანგრძლივობას წუთებში. ქვევით - დრო საათებში.



სურ. 2. ძილის ფაზების პროცენტული თანაფარდობა საკონტროლო (n) და ავადმყოფთა პირველ (I) და მეორე (II) ჯგუფებში: S-W – დაძინების და გამოღვიძების ეპიზოდები (II ჯგუფში), SWS – ნელი და PS – პარადოქსული ძილის ფაზები. რიცხვები აღნიშნავს ფაზების პროცენტულ რაოდენობას.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ანალიზის საფუძველზე შესაძლებელია გამოითქვას მოსაზრება, რომ ჰიპოთალამური სინდრომის ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმისას, საკვერცხეების მეორადი პოლიციტოზის შემთხვევებში გაძნელებულია დაძინება (გახანგრძლივებულია დაძინების პერიოდი), მნიშვნელოვნად დეპრივირებულია პარადოქსული ძილი – შემცირებულია პარადოქსული ფაზის ეპიზოდები და საერთო ხანგრძლივობა, გაზრდილია ნელტალღოვანი ძილის ფაზა და ძილის პერიოდში აღსანიშნავია ხანმოკლე დროით გამოღვიძებები.

ძილის დარღვევა და, უპირველეს ყოვლისა, ძილის პარადოქსული ფაზის დეპრივირება იწვევს მეხსიერების დაქვეითებას [3, 5, 6, 7, 11], ფსიქოემოციური სტატუსის გადახრას ასტენიზაციისაკენ, ზრდის გაღიზანებადობას (აგზნებადობას, აგრესიულობას, ჰიპერსექსუალობას,

ჰიპერფაგიას, დადლილობას) [1, 3, 9], არტერიული წნევის ცვალებადობას [13], ცვლილებებს მშპ-ში, კერძოდ, ალფა-აქტიურობის დაქვეითებას, თანადროულად თეტა- და დელტა დიაპაზონის აქტიურობის ზრდას [2, 8] და ზოგადი სტრესისათვის დამახასიათებელ გამოვლენებს. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, აღრმავებს ძილის სტრუქტურის დარღვევას [3, 4, 10] და ამდენად იქმნება ერთგვარი მანკიერი წრე.

რამდენადაც ჰიპოთალამუსის უბნები (სუპრახიაზმური ბირთვი, წინა ჰიპოთალამუსის პრეოპტიკური უბანი, უკანა ჰიპოთალამუსი) ცნს-ის სხვა სტრუქტურებთან ერთად მონაწილეობენ ძილის რეგულაციაში (ძილის ფაზების გაშვებასა და მონაცვლეობაში) [5, 14], ამდენად ჰიპოთალამური სინდრომის ენდოკრინულ-ცვლითი ფორმის, საკვებ-ცვლების მეორადი პოლიციტოზით, შემთხვევებში გამოხატული მთელი რიგი სიმპტომები – მესხიერების დაქვეითება, ძილის სტრუქტურის დარღვევა, პარადოქსული ძილის დეპრევიაცია, აგზნებადობის ზრდა, აგრესიულობა, ზოგადი სისუსტე, დადლილობა და სხვ. – ჰიპოთალამუსის ამ უბნების ფუნქციონირების შეცვლით უნდა იყოს განპირობებული.

## ლიტერატურა

1. *Зараковский Г.М., Ступицкий В.П.* Психол. Ж., 1987, 8, 3, 53-65.
2. *Левин Я.И.* Физиология человека, 1986, 12, 6, 1028-1030.
3. *Малолетнев В.И.* Биологическая функция сна, 1993, Тб., “Мецნიერება”.
4. *Моисеева Н.Н., Сысцев В.М.* Временная среда и биологические ритмы. 1981, Л., “Наука”.
5. *Опиани Т.Н.* Интегративная функция лимбической системы. 1980, Тб., “Мецნიერება”.
6. *Опиани Т.Н.* Ж. высш. нервн. деят., 1984, 34, 6, 1086-1092.
7. *Bonnet M.H.* *Physiol. Behav.*, 1986, 37, 6, 915-918.
8. *Gauthier P., Gottesman C.* *Psychophysiology*, 1983, 20, 3, 315-355.
9. *Horne S.A.* *Ann. Clin. Res.*, 1985, 17, 189-208.
10. *Kushiba C.* *Sleep Res.*, 1974, 13, 191-199.
11. *Lester I., Knapp T.M., Roessler R.* *Waking & Sleeping*, 1976, 1, 61-65.
12. *Rechtschaffen A., Kales B.* *A manual standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human.* 1989, Washington.

13. *Takeuchi L., Davis G.M., Phyley M., Goode R., Schephard R.T.* Ergonomics, 1985, 28, 13, 591-601.
14. *Vogel G.M.* Arch. Gen. Psychiat., 1975, 32, 745-761.

## ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ СНА У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННО-ОБМЕННОЙ ФОРМОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА СО ВТОРИЧНЫМ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

*Т. Бека*

НИИ репродукции человека им. Н.Ф. Жордания, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

У больных ( $n = 92$ ) с эндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома, со вторичным поликистозом яичников, проводилась полиграфическая регистрация ночного сна в течение 6 часов. Контролем служили ЭЭГ исследования, проведенные на 16 здоровых женщинах. Анализ данных показал заметное нарушение структуры ночного сна, выражающееся в уменьшении количества и общей продолжительности парадоксальной фазы сна, с кратковременными эпизодами пробуждения в течение ночи. На основании ЭЭГ исследования и анализа нарушения структуры сна больные, в зависимости от степени нарушения, подразделены на две группы.

## ALTERATIONS OF SLEEP STRUCTURE IN THE PATIENTS WITH ENDOCRINE-METABOLIC HYPOTHALAMIC SYNDROME AND SECONDARY POLYCYSTOSIS OF THE OVARY

*T. Bekaya*

N.Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi

### SUMMARY

The 6 hour nocturnal sleep structure was investigated polygraphically in 92 female patients with endocrine-metabolic hypothalamic syndrome and secondary polycystosis of the ovary. Total of 16 healthy females served as a control. Analysis of the data obtained

have shown that the patients had significant disorders in the nocturnal sleep, which were manifested in decreased incidence and duration of paradoxical sleep, and brief awakenings during the night. The patients have been divided into the two distinct groups according to their EEG alterations during the sleep.

## ამონიუმის გვარჯილას ციტოგენეტიკური მოქმედების შესწავლა მასპერიმენტში

### ნ. ბიჭიკაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 21.02.2002

გარემოს დაბინძურების პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე შევისწავლეთ სოფლის მეურნეობაში ფართოდ გამოყენებული სასუქის – ამონიუმის გვარჯილას ციტოგენეტიკური მოქმედება თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე. აღმოჩნდა, რომ იგი ხასიათდება მუტაგენური და გენოტოქსიკური მოქმედებით. მისი ცხოველებში შეყვანა (დოზა 1/2 LD<sub>50</sub>) იწვევს გენეტიკური აბარატის შემდეგ დარღვევებს: ქრომოსომულ აბერაციებს (ფრაგმენტაცია, ღიზისი); გენომურ მუტაციებს (ტრიპლოიდია, ტეტრაპლოიდია); პათოლოგიურ მიტოზებს (K-მიტოზი, ღრუნი მუტაფაზა, ქრომოსომა შეწყობება) და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევებს (ღრუნიანი ბირთვები). დოზის შემცირების შემთხვევაში (1/5 LD<sub>50</sub>), ზემოთ აღნიშნული დარღვევების სიხშირე შემცირებულია, თუმცა ნორმასთან შედარებით საშუალოდ ოთხჯერ მეტია. ამონიუმის გვარჯილას 1/2 LD<sub>50</sub> და 1/5 LD<sub>50</sub> დოზის ცხოველებში შეყვანა იწვევს მუტაციების სიხშირის მკვეთრ გაზრდას (P<0,001).

საკვანძო სიტყვები: ამონიუმის გვარჯილა, მუტაგენუზი, ქრომოსომული აბერაციები, ძვლის ტვინი, თაგვები

გარემოს დაბინძურების პრობლემა თანამედროვე გენეტიკის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ამოცანაა. მისი გადაწყვეტა მოითხოვს ბუნებაში საშიში მუტაგენების ცირკულაციის, მათი მოქმედების

მექანიზმების და მოსალოდნელი გენეტიკური ცვლილებების საფუძვლიან ცოდნას.

უპირველეს ყოვლისა, დამაბინძურებლებს შორის უნდა იქნას გამოვლენილი მუტაგენური თვისებების მქონე ნივთიერებები და მონინახოს მათი მავნე გავლენისაგან დაცვის საშუალებები.

ბუნებრივი მუტაციური პროცესების ანალიზმა უჩვენა, რომ მუტაციების სიხშირეს აძლიერებს ფაქტორების ფართო წრე. მათ შორისაა: მრეწველობაში, სოფლის მეურნეობასა და ყოფაცხოვრებაში გამოყენებული ქიმიური ნივთიერებები, ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატები, კვების პროდუქტები და მათი დანამატები, ტემპერატურა, რადიაცია, ვირუსები და სხვა [3].

ვინაიდან სოფლის მეურნეობაში პესტიციდებს და სასუქებს ფართოდ იყენებენ, ხოლო მათი უმრავლესობა საშიშ მუტაგენებს წარმოადგენს, გაიზარდა მათი საკვებ პროდუქტებში მოხვედრის შესაძლებლობა. გაანჩიათ რა მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა, ზოგიერთი მათგანი გამოირჩევა გარემოში მდგრადობით, მიგრაციით და კვებით ჯაჭვებში აკუმულაციით, რაც ქმნის ადამიანში და მთლიანად ცოცხალ სამყაროში ინდუცირებული მუტაციების გაზრდის საშიშროებას, რამაც, თავის მხრივ შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი სიმსივნეების, ნერვული და გულსისხლძარღვთა და სხვა დაავადებების წარმოქმნა.

პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე კვლევებს ამ სფეროში თეორიულის გარდა, პრაქტიკული ღირებულებაც გააჩნია, რადგან ქიმიური ნივთიერებების მუტაგენური მოქმედების გამოვლენის შემთხვევაში შესაძლებელია უარყოფითი შედეგების აცილება ანტიმუტაგენების გამოყენების გზით, რითიც შეიძლება დავიცვათ ადამიანი და გარემო ამ მეტად საშიში ფაქტორების უარყოფითი შედეგებისაგან.

ამგვარად, აზოტოვანი სასუქების უკონტროლო გამოყენება შეიძლება გამოიწვიოს ნიადაგის გაჯერება ნიტრატებითა და ნიტრიტებით და შემდგომ მათი გამორეცხვით შესაძლებელია ისინი მოხვდნენ წყალში. მეორე მხრივ მცენარეების მიერ შთანთქმული და აკუმულირებული ნიტრატები ჩაერთვებიან კვებით ჯაჭვში და ხვდებიან



ადამიანის საკვებ პროდუქტებში, რაც იწვევს სხვადასხვა ინტოქსიკაციებს და, აგრეთვე, რაც ყველაზე საშიშია, გენეტიკური აპარატის ცვლილებებს, რამაც შეიძლება სავალალო შედეგებამდე მიგვიყვანოს.

ლიტერატურაში არსებობს ერთეული მონაცემები იმის შესახებ, რომ აზოტოვანი სასუქები ხასიათდებიან მუტაგენური მოქმედებით.

ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო აზოტოვანი სასუქის - ამონიუმის გვარჯილას ციტოგენური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიული თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე.

### **მასალა და მეთოდები**

სამუშაო შესრულებულია უხაზო ზრდასრულ თეთრ თაგვებზე. მუტაგენად გამოყენებული იქნა ამონიუმის გვარჯილას ( $NH_4NO_3$ ) სხვადასხვა კონცენტრაცია:  $1/2 LD_{50}$  (350 მგ/კგ) და  $1/5 LD_{50}$  (250 მგ/კგ).

ცხოველებში გვარჯილას შეყვანა ხდებოდა პერორალურად ზონდის საშუალებით სამი დღის განმავლობაში. მეოთხე დღეს ცხოველების ძვლის ტვინის უჯრედებიდან მზადდებოდა ქრომოსომული პრეპარატები ფორდისა და გოლამის მეთოდით [5]. ქრომოსომთა სტრუქტურული დარღვევების აღრიცხვა ტარდებოდა ნ. ბოჩკოვის [3]; გენომური მუტაციების - ნ. დუბინინის [4]; პათოლოგიური მიტოზების - ი. ალოვის [2] კლასიფიკაციით. დარღვეული ინტერფაზური ბირთვების აღრიცხვა ტარდებოდა ა. ფირცხელანის [1] მეთოდით.

### **შედეგები და მათი განხილვა**

მიღებული შედეგებიდან დადგინდა იქნა, რომ ცხოველებში გვარჯილის (დოზა  $1/2 LD_{50}$ ) შეყვანა იწვევს ქრომოსომული ანომალიების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირის სარწმუნო მომატებას ( $P < 0,001$ ). ცხრილიდან ჩანს, რომ ქრომოსომთა ანომალიების (ლიზისი, ფრაგმენტაცია, ტეტრაპლოიდია) სიხშირემ შეადგინა 8,8% (კონტროლი - 1,2%), პათოლოგიური მიტოზების საერთო რიცხვი გვარჯილას ზემოქმედების

შედგებად მკვეთრად გაიზარდა და მიაღწია 21,4% (კონტროლი – 3,1%). განსაკუთრებით შეინიშნებოდა K-მეტაფაზების, ღრუიანი მეტაფაზებისა და ქრომოსომა შეწყობების მომატება. გარდა ამისა, სარწმუნოდ იყო მომატებული ( $P < 0,001$ ) ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების რაოდენობა – 4,5% (კონტროლი – 1,1%).

ამონიუმის გვარჯილის (დოზა 1/5 LD<sub>50</sub>) შეყვანა თეთრ თაგვებში აგრეთვე იწვევს გარკვეულ გენეტიკურ ცვლილებებს. ამ შემთხვევაში ანომალური მეტაფაზების საერთო რიცხვმა შეადგინა 5,8%, პათოლოგიური მიტოზების რაოდენობამ – 15,3%, 3,1% და 1,1%).

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული სხვა ავტორების მიერ, რომლებმაც უჩვენეს, რომ აზოტის ოქსიდები და ნიტროზონაერთები ხასიათდებიან სხვადასხვა ტესტ-სისტემებზე მუტაგენური და კანცეროგენური მოქმედებით [6, 7].

ცხრილი 1

**ამონიუმის გვარჯილას (დოზა 1/2 Ld<sub>50</sub> და 1/5 Ld<sub>50</sub>)**

**მუტაგენური მოქმედება თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე**

ვარიანტები	ცხოველთა რაოდენობა	მეტაფაზების რაოდენობა	ანომალური მეტაფაზის საერთო რიცხვი, (% ± სტ.ცტ)	ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების რაოდენობა, (% ± სტ.ცტ)
ამონიუმის გვარჯილა 1/2 LD <sub>50</sub>	5	419	8,8 ± 1,1	21,4 ± 2,004
ამონიუმის გვარჯილა 1/5 LD <sub>50</sub>	4	400	5,8 ± 1,1	15,3 ± 1,77
კონტროლი	5	500	1,0 ± 0,3	3,7 ± 0,6

მონტესანოსა და სხვ. [6] მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტები ცხადყოფს, რომ იმ წყალსატევებში, რომლებიც ახლოსაა სოფლის მეურნეობის ისეთ ნათესებთან, სადაც გამოიყენება მინერალური სასუქები, ამონიუმის გვარჯილას მაღალ კონცენტრაციას ვხვდებით.

აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ საჭიროა აზოტოვანი სასუქების გამოყენებაზე კონტროლის დაწესება და მათი შეზღუდვა. განსაკუთრებით წყალგაყვანილობასთან, სასმელი წყლის არხებთან, ჭებთან, ნაკრძალებთან და პარკებთან ახლოს. გარდა ამისა, მათი წარმოების დროს უსაფრთხოების მიზნით მკაცრი ზომები უნდა იქნას მიღებული.

ამრიგად, მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ ამონიუმის გვარჯილა ხასიათდება მუტაგენური მოქმედებით, რის მანვენებელიც არის ქრომოსომული ანომალიების სიხშირის მომატება. ამონიუმის გვარჯილა დიდი სიხშირით იწვევს აგრეთვე პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევებს, ე.ი. იგი ხასიათდება გენოტოქსიკური და ზოგადტოქსიკური მოქმედებით.

**ლიტერატურა**

1. ვორცხელაძი ა.გ. სადოქტორო დისერტაცია, თბილისი, 1994.
2. Алов М.А. Цитофизиология и патология митоза, 1972.
3. Бочков И.П., Журков В.С. и др. Распределение повреждённых хромосом по клеткам при действии химических мутагенов in vivo и in vitro у человека, 1973.
4. Дубинин И.П. Общая генетика, 1987.
5. Ford C. Wollam. Exp. Cell. Res., 1963.
6. Montesano R., Bartsh N. Mutagenic and carcinogenic N-nitroso compounds, 1986.
7. Pasterak Y. Arzneimittel-Forsch ,1974.

**ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ  
АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Н. Бичикашвили*

Тбилисский государственный университет им.И.Джавахишвили

**РЕЗЮМЕ**

Введение аммониевой селитры вызывает у белых лабораторных мышей резкое повышение мутагенной активности. Аммониевая селитра в дозах 1/2 LD<sub>50</sub> и 1/5

LD<sub>50</sub> характеризуется мутагенным и генотоксическим влиянием. Она вызывает в генетическом аппарате животных следующие нарушения: хромосомные aberrации, геномные мутации, патологические митозы и нарушения интерфазных ядер. По сравнению с контрольными животными, эти показатели резко повышены ( $P < 0,001$ ).

## ANALYSIS OF THE CYTOGENIC ACTION OF AMMONIA SALTPETER IN EXPERIMENT

*N. Bichicashvili*

I.Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

Injection of ammonia saltpeter in laboratory mice causes sharp increment of mutagen activity. Ammonia saltpeter ( $1/2 LD_{50}$  and  $1/5 LD_{50}$ ) is characterized with mutagenic and genotoxic actions. It causes the following breaks in genetic mechanism of animals: chromosomal aberration, genomic mutations, pathologic mitoses, interphase nucleus breaks. These indices in comparison with control are sharply increased ( $P < 0,001$ ).

## **ფსიქოლოგიური და ფიზიკური რეზერვო ფორსირებული ამოსუნთქვის განხორციელებაში**

**ნ. ბუბიშვილი, ხ. ჩიქინიძე, გ. აბულაძე,\* ა. თელია\*\***

საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის აკადემია, თბილისი;  
\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი,  
თბილისი; \*\* თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 11.03.2002

შესწავლილია დ. ბაკურიანის 12-14 წლის სკოლის მოსწავლეების პიკოლოგუეტრული მაჩვენებლები. ამ მიზნით გამოკვლეულია ამოსუნთქული ჰაერის პიკური სინქარე (ჰპს). დადგენილია, რომ სოტყვეური წახალისება მნიშვნელოვნად ზრდის ჰპს-ს. ეს ზრდა შეიმჩნევა ყველა ასაკში, სქესის მონედავად. ჰპს-ს პოტენციურების ასაკთან დაკავშირებული კორელაცია დამოკიდებულია სქესზე, ხოლო სიმაღლეზე დამოკიდებული – არა. გოგონებში პოტენციურება მნიშვნელოვნად იზრდება ვიზუალური თვითკონტროლით. გამოთქმულია მისაზრება, რომ ვაჟებში ფორსირებული ამოსუნთქვა ფიზიკური რეზერვებით ხდება, ხოლო გოგონებში – ფსიქოლოგიური.

საკვანძო სიტყვები: პიკური ამოსუნთქვის ნაკადი, პოტენციაცია, ბავშვები, სქესი, ფსიქოლოგია

ფორსირებული ამოსუნთქვის დროს ჰაერის პიკური სინქარის (შპპს) განსაზღვრა – პიკოლოგუეტრია წარმოადგენს ზემო სასუნთქი გზების, სასუნთქი კუნთების და დიაფრაგმის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასების მეთოდს. დადგენილია შპპს-ის წლოვანებაზე და სიმაღლეზე დამოკიდებული ნორმალური მაჩვენებლები, რომლებიც გამოიყენება

სამედიცინო დიაგნოსტიკაში, სპორტულ მედიცინაში და ფიზიოლოგიაში. ადრე ჩვენს მიერ ნაჩვენები იყო, რომ ჯამრთელ ბაკურიანელ გოგონებში, ვაჟებისაგან განსხვავებით, II წლის ასაკის შემდეგ შაპს სარწმუნოდ არ იცვლება და მისი მნიშვნელობები საგრძნობლად ჩამორჩება ნორმას. ნაკლებად, მაგრამ მაინც ჩამორჩებოდა ნორმას ასევე გოგონების შაპს-ის მაქსიმალური მნიშვნელობები [1]. ეს შედეგი მოულოდნელი იყო და მოითხოვდა დამატებით გამოკვლევას. წინამდებარე გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფორსირებული ამოსუნთქვის განხორციელებაში ფსიქოლოგიური და ფიზიკური რეზერვების დადგენა, თუ კი ასეთები არსებობს.

### კვლევის ობიექტი და მეთოდი

გამოკვლევა ჩატარებულ იქნა 12-14 წლის ასაკის, ბაკურიანის საშუალო სკოლის 78, ორივე სქესის არასპორტსმენ, ჯამრთელ მოსწავლეზე. ფორსირებული ამოსუნთქვის პიკური სინქარე იზომებოდა ორი მეთოდით: პორტატული პიკფლოუმეტრით (Vitalograph, Boehringer Ingelheim) და ჩვენს მიერ შექმნილი კომპიუტერული ფლოუმეტრით. პიკფლოუმეტრისგან განსხვავებით, ეს უკანასკნელი იძლეოდა ფორსირებული ამოსუნთქვის დროს ჰაერის ნაკადის სინქარის გრაფიკის მონიტორზე დანახვის საშუალებას. გამოკვლეულთა სიმამლე და წონა იზომებოდა სტანდარტულად. გამოკვლევა ჩატარებულია ბაკურიანში ორი ექსპედიციის დროს (2001 და 2002 იანვარში), შენობაში, დილის 10-12 საათის ფარგლებში. ინსტრუქციის მიღების შემდეგ ბავშვები ახორციელებდნენ ღრმა ჩასუნთქვას და სრულ ფორსირებულ ამოსუნთქვას, მაქსიმალური სინქარით. მონაცემების სტატისტიკურ დამუშავებას ვატარებდით სტიუდენტის t-კრიტერიუმით. სარწმუნოების ქვემო ზღვარად არჩეული იქნა 0.05 ალბათობა.

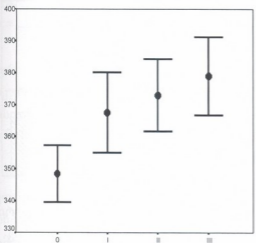
### შედეგები და მათი განხილვა

ვინაიდან გამოკვლეული იყვნენ ჯანსაღი გოგონები და მათი სიმამლე იყო ასაკობრივი ნორმის ფარგლებში, დაეუშვით, რომ

09678

ნორმასთან შედარებით შპპს-ის ჩამორჩენა განპირობებული იყო ფსიქოლოგიური მიზეზებით, ანუ ისინი ვერ ახერხებდნენ უცხო, ინტენსიური და მიზანმიმართული ნებითი აქტის განხორციელებას. ამის შესამოწმებლად პირველ ეტაპზე, ზოგადი ინსტრუქციის თანახმად, ბავშვები აკეთებდნენ სამ ფორსირებულ ამოსუნთქვას. შემდეგ, კიდევ ყოველი სამი მანევრის წინ ვახდენდით სიტყვიერ გამამხნეველ წაქეზებას და დაუინებულ მოთხოვნას გაძლიერებულიყო ფორსირებული ამოსუნთქვა. ამ პირობებში შპპს-მა სარწმუნოდ მოიმატა (სურ. 1) და მიუახლოვდა ასაკობრივ ნორმას.

შპპს



სურ. 1. შპპს-ის დამოკიდებულება ტესტირების პირობებზე. აბსცისაზე: 0 – სამი მანევრის საშუალო შპპს-ი ზოგადი ინსტრუქციის ფონზე. I, II, III – სამი მიმდევრობითი მანევრი შეგულიანების ფონზე. ორდინატაზე: შპპს-ის საშუალო მნიშვნელობები და სტანდარტული ცდომილება ლ/წთ-ში. 0-I –  $p < 0.05$ , 0-II –  $p < 0.01$ , 0-I –  $p < 0.001$ .

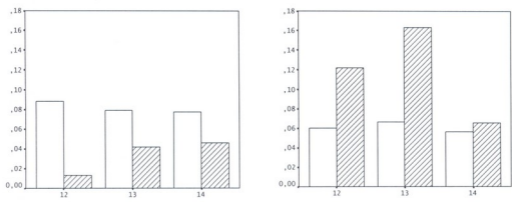
ამგვარად, მიზნის მიღწევის მოტივაციის გაძლიერება, გარეშე ზემოქმედებით, გადალახავს სასუნთქი კუნთების კოორდინებული აქტივაციის ფსიქოლოგიურ შეზღუდვას. ჩვენ დავინტერესდით, შესაძლებელია თუ არა განწყობის ცვალებადობის გავლენის გამოვლენა, თუ ასეთ ზემოქმედებას აშკარად ადგილი არა აქვს. ამისათვის გამოიყენეთ ის გარემოება, რომ რამდენიმე მცდელობისას შპპს იზრდება. ადრე ეს ნაჩვენები იყო ფილტვების სასიცოცხლო ტვეადობის გაზომვისას ყველა სახეობის სპორტსმენებში [2].

გამოკვლევის მეორე ეტაპზე ბავშვებს ვუტარებდით ინსტრუქციას და ფორსირებული ამოსუნთქვის დემონსტრირებას. შემდეგ შპპს იზომებოდა თითოეული მეთოდით, ზედიზედ სამჯერ. მეთოდების მონაცვლეობა ხდებოდა შემთხვევით. მონაცემების დამუშავებისას

საქართველოს  
საბავშვო ქირურგია

შპპს-ის მესამე და პირველი გაზომვების შედეგების სხვაობას ვყოფდით სამივე გაზომვის საშუალო მნიშვნელობაზე და ვიღებდით გაუმჯობესების ნორმირებულ შეფასებას (ბნშ).

როგორც აღმოჩნდა (ქვემოთ მოყვანილია მხოლოდ სარწმუნო შედეგები), ვაჟებს, ყველა გამოკვლეულ ასაკში, ერთნაირად ეზრდებოდათ შპპს მესამე მცდელობისას, როგორც პიკფლოუმეტრით, ასევე კომპიუტერით გამოკვლევისას, როდესაც ისინი ხედავდნენ მცდელობის შედეგებს (სურ. 2). ყველა შემთხვევაში ბნშ ერთი რიგისაა.



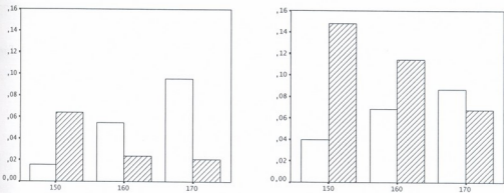
სურ. 2. მესამე მცდელობისას ფორსირებული ამოსუნთქვის პაერის პიკური სინქარის ცვლილების დამოკიდებულება ასაკზე. მარჯვნივ - გაზომვა პიკფლოუმეტრით, მარჯვნივ - კომპიუტერული სისტემით. ღია სვეტები - ვაჟები, დაშტრიხული - გოგონები. აბსცისაზე - ასაკი, ორდინატზე - გაუმჯობესების ნორმირებული შეფასება.

მათგან განსხვავებით, გოგონებში, პიკფლოუმეტრით გამოკვლევისას ბნშ-ის სარწმუნო მატებას ადგილი აქვს 13-14 წლის ასაკში. კომპიუტერით გამოკვლევისას, კი ყველა ასაკში, თუმცა მეტად გამოხატულია 12-13 წლის გოგონებში. ამასთან, პირველ შემთხვევაში ბიჭების ბნშ მეტია, მეორეში კი - გოგონების.

რაც შეეხება ბნშ-ს კორელაციას სიმაღლესთან, ვაჟებშიც და გოგონებშიც ტენდენცია ორივე მეთოდით გამოკვლევისას ერთნაირია - ვაჟებში სიმაღლის ზრდასთან ერთად ბნშ იზრდება, ხოლო გოგონებში მცირდება (სურ. 3). ამასთან, ყველა სიმაღლის გოგონებში კომ-



პიუტერთი გამოკვლევისას ბნშ მნიშვნელოვნად მეტია ვიდრე პიკ-ფლოუმეტრით, ხოლო ბიჭვებში პრაქტიკულად ერთნაირია.



სურ. 3. მესამე მცდელობისას ფორსირებული ამოსუნთქვის ჰაერის პიკური სიჩქარის ცვლილების დამოკიდებულება სიმაღლეზე. აბსცისაზე – გამოკვლეულ პირთა ჯგუფების სიმაღლე. დანარჩენი აღნიშვნები როგორც სურ. 2-ზე.

საერთო ჯამში უნდა აღინიშნოს, რომ ტესტირების განმეორებასთან ერთად ფორსირებული ამოსუნთქვის ჰაერის პიკური სიჩქარის ზრდა სტაბილური მოვლენაა. იგი მეორდება ყველა გამოკვლეულ ასაკში, გოგონებში და ბიჭვებში, სხვადასხვა მეთოდით გამოკვლევისას. ამასთან, ამ მოვლენის ასაკთან კორელაცია დამოკიდებულია, ხოლო სიმაღლესთან კორელაცია არ არის დამოკიდებული სქესზე. გარდა ამისა, ბნშ პოტენცირება განისაზღვრება ტესტირების დროს ფორსირებული ამოსუნთქვის მანევრის ვიზუალური უკუკავშირის არსებობით. თანაც, ეს გარემოება მოქმედებს მხოლოდ გოგონებში. უნდა ვიფიქროთ, რომ ყოველივე ეს მოწმობს რეზერვების არსებობაზე ფორსირებული ამოსუნთქვის განხორციელებაში რომელთა ამოქმედება ბიჭვებში, ალბათ, დაკავშირებულია ფიზიკურ მობილიზაციასთან, ხოლო გოგონებში – ფსიქოლოგიურთან, რადგან პირველ შემთხვევაში დომინირებს სიმაღლის ფაქტორი, მეორეში კი ასაკის. გასათვალისწინებელია გოგონების პუბერტატული ასაკი რომელშიც ვლინდება ემოციური შეზღუდულობა [3].

## ლიტერატურა

1. *ბუბიშვილი ნ., აბულაძე ვ.* საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიულ. სერ., 2001, 4-6, 337-341.
2. *Гедеванишвили Г.В.* Труды Грузинского Института физической культуры, 1973, 8, 193-200.
3. *Harrison G., Weiner J., Tanner J., Barnicot N., Reynolds V.* Human biology. Oxford University Press, 1977.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ РЕЗЕРВЫ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА

*Н.А. Будзишвили, Х.Б. Чиквинидзе, Г.В. Абуладзе, А.З. Телиа*

Академия физического воспитания и спорта, Тбилиси; Институт фармакохимии АН Грузии, Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования было выявление возможных причин отставания от нормы пикфлоуметрических показателей у школьников Бакуриани. У 78 школьников Бакуриани, 12-14 лет, обоего пола, изучена пиковая скорость выдыхаемого воздуха (ПСВ) в ходе последовательного трехкратного тестирования. ПСВ измерялась портативным пикфлоуметром и компьютерной установкой, позволяющей наблюдать за скоростью выдыхаемого воздуха. Показано, что словесное поощрение значительно увеличивает ПСВ. Спонтанное увеличение ПСВ обнаруживается при сравнении первого и третьего маневров форсированного выдоха. Это увеличение имеет место во всех исследованных возрастах, независимо от пола, обеими методами регистрации. Однако, корреляция потенцирования ПСВ с возрастом зависит, а с ростом – не зависит от пола. У девочек потенцирование значительно повышается при визуальном самоконтроле. Предполагается, что у мальчиков резерв в осуществлении форсированного выдоха, в основном, физического, а у девочек психологического порядка.

## PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL RESERVES IN EXECUTION OF FORCE EXPIRATION

*N. Budzishvili, Kh. Chiqvinidze, G. Abuladze, A. Telia*

Georgian Academy of Physical Education and Sport, Tbilisi; Institute of Pharmacology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi; Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The goal of study was evaluation of plausible reason why peakflowmetric measurements in girls of Bakuriani do not achieve normal values. 78 both gender children (age 12-14 years) from Bakuriani were recruited in the study. Peakflow was measured in the course of three consecutive testing by a portable peakflowmeter and computerised peakflowmeter with visual monitoring property. Study showed that the verbal encouragement enhance peakflow. Enhancing of peakflow was detected by comparing the first and third forced expiratory manoeuvres. This enhancing occurs in all investigated ages, both gender and all testing methods. Intersession potentiation of peakflow correlation with age depends and with stature not depends on gender. Potentiation of peakflow in girls greatly enhance in visual self-control situation. Presumably, reserve in execution of force expiration in boys is of physical and in girls of psychological nature.

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ СДВИГИ В СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО И СРЕДНЕГО МОЗГА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

*З. Герсамия, Л. Бегеладзе, И. Еркомаишвили,\* Г. Бекая\**

Грузинская государственная Медицинская Академия, Тбилиси; \* Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

Принято 14.03.2002

Целью настоящей работы было изучение изменений местного кровотока (метод водородного клиренса) в структурах переднего мозга (поясная извилина, хвостатое ядро и теменная область коры) и центральном сером веществе (средний мозг), при острой и хронической фазах боли, индуцированной подкожной инъекцией 2.5%-го раствора формалина в переднюю лапу.

Контрольные опыты показали, что подкожная инъекция физиологического раствора не является нейтральным стимулом и ее эффект должен быть учтен при анализе данных, полученных на острой и хронической стадиях болевого формалинового теста. Оказалось, что наибольшие изменения уровня МКТ наблюдаются в ТОК при острой фазе и в ТОК и ЦСВ – при хронической фазе. Эффект повышения МКТ при формалиновом тесте трактуется как суперпозиция действия двух факторов – вегетативного компонента эмоционального напряжения и ноцицепции.

**Ключевые слова:** ноцицепция, формалиновый тест, мозговой кровоток, крыса

Поиск новых болеутоляющих средств и методов эффективного купирования боли требует безусловного знания физиологических, нейрофармакологических и морфологических механизмов восприятия, формирования и регуляции боли,

что, в свою очередь, указывает на важность проведения экспериментальных исследований вопросов боли и анальгезии.

После открытия в центральной нервной системе анальгезирующих систем многочисленные исследования были посвящены изучению различных аспектов боли и анальгезии. В результате этого были обнаружены участки и структуры головного мозга, реагирующие на болевую афферентацию и, соответственно, была идентифицирована восходящая болепроводящая система. Особое внимание при этом было уделено роли этих структур (в основном стволовых) в нисходящем контроле боли [15]. В этом аспекте наиболее важным является центральное серое вещество, электрическое раздражение которого вызывало анальгезию и которое на сегодняшний день считается главным антиноцицептивным образованием.

Следует отметить, что с самого же начала отмеченные исследования носили электрофизиологический характер, что, из-за неоднозначности трактовки полученных изменений, затрудняло интерпретацию результатов клинических и экспериментальных исследований. Однако ситуация радикально изменилась одновременно с выявлением сопряженности между такими категориями, как функциональная активность, метаболическая потребность и локальный кровоток и развитием методов измерения метаболических и гемодинамических изменений в отдельных микроучастках ткани головного мозга [12].

Клинические наблюдения на людях с использованием метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили уникальные паттерны изменений местного кровотока в головном мозге, ассоциированные с восприятием боли [8]. Преимущество и информативность данных ПЭТ (по сравнению с электрофизиологическими данными) для установления уровня активации того или иного мозгового образования или микроучастка является уже хорошо обоснованным и не требует дополнительных комментариев.

В экспериментах на животных измерения местного кровотока и напряжения кислорода в отдельных структурах головного мозга могут дать столь же ценную информацию, какую дает в клинических условиях ПЭТ.

Целью настоящей работы было, измерением интенсивности местного кровотока в структурах головного мозга, провести анализ центральных механизмов боли на экспериментальной модели острой и хронической боли. В частности, речь шла о наименее исследованных (в этом аспекте) структурах переднего мозга (поясная извилина, хвостатое ядро и теменная область коры) одновременно с изучением и центрального серого вещества (средний мозг), как ведущей антиноцицептивной структуры.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на восьми группах белых, беспородных крыс, самцах, массой 250-300г. В каждой группе было по шесть животных. Измерения местного кровотока в различных участках головного мозга: центральное серое вещество (первая группа), хвостатое ядро (вторая группа), поясная извилина (третья группа) и теменная область коры (четвертая группа), проводили в контроле (до нанесения болевого стимула), во время острой болевой фазы (вторая минута после нанесения стимула) и относительно раннем этапе развития хронической фазы боли (через 75 минут после нанесения стимула).

### *Экспериментальная модель боли*

Одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей острой, переходящей в хроническую фазу боли, является т.н. “формалиновый тест” [17], основанный на подкожной инъекции раствора формалина в одну из лап животного. Сразу же после инъекции (обычно используют 0.05мл 2.5%-го раствора формалина) развиваются ярко выраженные поведенческие реакции животного, свидетельствующие о наличии боли – крыса приподнимает лапку, лижет ее, кусает, трясет [4]. Интенсивность этих поведенческих реакций зависит от концентрации формалина. Наиболее интенсивные проявления имеют место при острой фазе, которая наступает сразу же после инъекции и длится, примерно 5 минут, после чего ноцицепция заметно уменьшается. Вторая болевая фаза характерна возвращением умеренной (возможно и сильной) боли и начинается через 10-15 минут после инъекции формалина. Она может длиться в течение часа и более (опять таки в зависимости от концентрации формалина). Считается, что первая, острая фаза боли развивается из-за непосредственного действия формалина на периферические ноцицепторы, а вторая должна быть следствием развития воспаления и сенсилизации центральных ноцицептивных нейронов [9].

### *Измерение местного кровотока в структурах головного мозга*

Измерение местного кровотока (МКТ) в различных структурах головного мозга проводили методом водородного клиренса [5].

Изначально, создатели метода использовали его для количественной регистрации кровотока в миокарде, почках и скелетных мышцах. Однако, практически одновременно метод начал успешно использоваться для измерения местного кровотока в ткани головного мозга как в нейрохирургической клинике, так и экспериментальных исследованиях на животных. Было

признано, что среди всех методов, используемых для регистрации местного кровотока в ткани головного мозга, метод клиренса водорода отличается наибольшей точностью [1, 2]. Вообще, принцип клиренса заключается в регистрации процесса вымывания (клиренса), предварительно введенных в мозг (посредством ингаляции или интраартериальной инъекции) биологически индифферентных химических веществ. Очевидно, что скорость клиренса этих индикаторов (после насыщения мозговой ткани) при постоянстве различных физико-химических параметров в зоне регистрации, определяется интенсивностью тканевого кровотока. Несмотря на различие индикаторов и методов их регистрации, методика количественного расчета интенсивности мозгового кровотока одна и та же и базируется на определении времени полувывывания ( $T_{1/2}$ ) индикатора из мозговой ткани. Окончательная формула расчета кровотока имеет следующий вид:

$$f = 0,693/T_{1/2} * 100 \text{ (мл/100 г/мин)}$$

В экспериментальных исследованиях на животных в качестве индикатора наибольшее распространение получило использование молекулярного водорода. Электрическая цепь регистрации клиренса водорода в наших экспериментах состояла из 100 мкм тефлонированного платинового электрода, хлорсеребряного индифферентного электрода (пластина диаметром 0.5 см) и полярографа со своим регистрирующим устройством (Universal Polarograph OH-105, Radelkis, Budapest). Напряжение поляризации было равно +200-250 мВ.

### *Технология проведения опытов*

В первых двух группах крыс электрод для измерения МКТ имплантировали в центральное серое вещество. Операцию по имплантации проводили под хлорал гидратным наркозом (4 мг/кг веса тела) в стереотаксическом аппарате. Электрод сравнения подшивали под кожу в шейной области. Выводы электродов подводили к фишке, которая с помощью норакрила и двух металлических скобочек фиксировалась на черепной кости.

На третий день после операции животные помещаются в плексиглаговую коробку (размерами 15 x 25 x 35 см, к пребыванию в которой они были адаптированы в течение предыдущих двух недель) и подключаются к полярографической системе. После этого проводятся трехкратные фоновые измерения уровня МКТ в центральном сером веществе головного мозга. Через 20 минут после последнего измерения фонового уровня МКТ животным первой

контрольной группы (6 крыс) делали подкожную инъекцию 0.05 мл физиологического раствора и через 2 минуты после этого вновь проводили измерение интенсивности МКТ в центральном сером веществе головного мозга. Последующее измерение проводили через 75 минут после инъекции физиологического раствора. После этого животным делалась летальная доза нембутала и проводилась морфологическая верификация локализации кончика измерительного электрода.

Процедуры, проводимые над первой экспериментальной группой животных (6 крыс) отличались от первой контрольной группы лишь тем, что вместо физиологического раствора в лапу животных делали инъекцию того же объема 2.5%-го раствора формалина.

В последующих трех парах (контрольная и экспериментальная) групп животных проводились абсолютно аналогичные процедуры, только измерительные электроды во второй паре групп животных вживляли в хвостатое ядро, а в третьей и четвертой группах, соответственно в поясную извилину и теменную область коры головного мозга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате инъекции 0.05 мл 0.9%-го раствора NaCl во всех группах контрольных животных не было отмечено каких-либо особых (или характерных) поведенческих реакций.

Результаты измерений МКТ в исследуемых нами структурах головного мозга, проведенных в контрольных группах животных до инъекции физиологического раствора, а также на 2-ой и 75-ой минутах после инъекции приведены в таблице 1. Они, по сути дела, показывают исходные различия в уровне кровоснабжения центрального серого вещества, хвостатого ядра, поясной извилины и теменной области коры головного мозга белых крыс в условиях их свободного нахождения в экспериментальной коробке на 4-ый день после имплантации электродов и статистически достоверное увеличение уровня МКТ на ипсилатеральной стороне теменной области коры головного мозга как на 2-ой, так и 75-ой минутах после инъекции физиологического раствора.

Полученные данные показывают, что подкожная инъекция физиологического раствора не является нейтральным стимулом и ее эффект должен быть учтен при анализе данных, полученных на острой и хронической стадиях болевого формалинового теста.



Таблица 1

**Изменения МКТ в структурах среднего и переднего мозга крысы при подкожной инъекции 0.05мл физиологического раствора**

Структура головного мозга	Уровень МКТ ( $M \pm m$ ) в мл/100 г/мин на ипсилатеральной стороне инъекции физиологического раствора		
	до инъекции	на 2-ой минуте после инъекции	на 75-ой минуте после инъекции
Центральное серое вещество	70,0 $\pm$ 8,2	65,0 $\pm$ 5,6	68,0 $\pm$ 4,9
Хвостатое ядро	85,0 $\pm$ 8,5	90,0 $\pm$ 4,5	87,0 $\pm$ 6,2
Поясная извилина	90,0 $\pm$ 9,1	97,0 $\pm$ 7,2	94,0 $\pm$ 6,6
Теменная область коры	97,0 $\pm$ 0,3	130,0 $\pm$ 12,2	135,0 $\pm$ 11,1

В таблице 2 приведены данные, полученные на 2-ой и 75-ой минутах после инъекции 2.5%-го раствора формалина.

Таблица 2

**Изменения МКТ в структурах среднего и переднего мозга крысы при подкожной инъекции 0.05мл 2.5%-го раствора формалина**

Структура головного мозга	Уровень МКТ ( $M \pm m$ ) в мл/100г/мин на ипсилатеральной стороне инъекции 2.5%-го раствора формалина		
	до инъекции	на 2-ой минуте после инъекции	на 75-ой минуте после инъекции
Центральное серое вещество	74,0 $\pm$ 7,7	81,0 $\pm$ 9,2	122,0 $\pm$ 9,6
Хвостатое ядро	80,0 $\pm$ 6,8	91,0 $\pm$ 5,5	88,0 $\pm$ 7,7
Поясная извилина	87,0 $\pm$ 8,2	91,0 $\pm$ 6,2	100,0 $\pm$ 8,8
Теменная область коры	94,0 $\pm$ 9,8	140,0 $\pm$ 11,9	150,0 $\pm$ 12,8

Обобщенная картина полученных результатов, выраженная в процентах к исходным величинам представлена на рисунках 1 и 2.

Еще в 19-ом веке Теодор Мейнерт опубликовал свою знаменитую работу [13], в которой впервые были показаны морфологические различия отдельных структурных областей коры головного мозга, а также функциональная важность как отдельных нервных клеток, так и межклеточных связей. В этой же работе впервые была сформулирована идея, что показателем функциональной активности отдельных корковых областей могла бы быть частичная гиперемия в них.

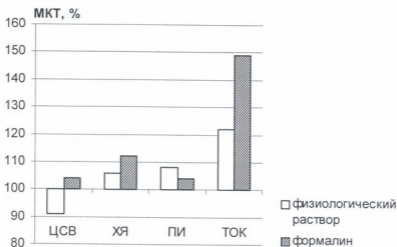


Рис. 1. Изменения МКТ в центральном сером веществе (ЦСВ), хвостом ядре (ХЯ), поясной извилине (ПЯ) и теменной области коры (ТОК) при острой фазе (на второй минуте) после подкожной инъекции физиологического раствора (контрольная группа животных) и раствора формалина.

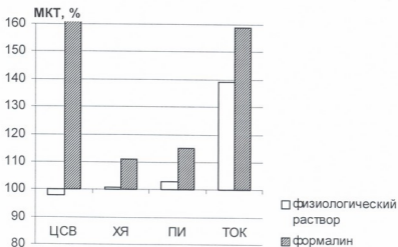


Рис. 2. Изменения МКТ в центральном сером веществе (ЦСВ), хвостом ядре (ХЯ), поясной извилине (ПЯ) и теменной области коры (ТОК) при хронической фазе (на 75-ой минуте) после подкожной инъекции физиологического раствора (контрольная группа животных) и раствора формалина.

Продолжая поиски коррелятов умственной деятельности, представитель следующего поколения ученых Ганс Бергер начал исследования кровотока [6] и теплопродукции [7] в “спокойном” и “работающем” мозге. Однако в начале 20-ых годов прошлого века, сделанные им же открытия о соотношении электрических потенциалов коры с уровнем функциональной активности головного мозга сперва отодвинули на задний план, а затем и вовсе предали забвению исследования по дальнейшей разработке блестящей идеи Т.Мейнерта. В дальнейшем энтузиазм, вызванный упомянутыми выше открытиями постепенно пошел на убыль. Не было обнаружено никакой корреляции между степенью сложности решаемой задачи и степенью изменений электроэнцефалограммы. Большие сложности возникали также при соотношении обнаруженных электрических явлений с функциональной анатомией мозга. Неоднозначность изменений электрических показателей головного мозга, в конце концов, заставила исследователей вернуться к идее, высказанной полтора столетия назад Т.Мейнертом. В результате было выявлена сопряженность “функция-метаболизм-кровоток”, согласно которой даже в условиях функционального покоя организма, когда имеет место лишь периодическое изменение функциональной активности отдельных структур головного мозга, требуется соответствующее изменение и уровня кровоснабжения этих структур [11, 12, 14, 16].

Оказалось, что измерения МКТ в головном мозгу можно использовать и для анализа уровня активации той или иной мозговой структуры или области даже при краткосрочных сенсорных стимулах. Средний кровоток и метаболизм в головном мозгу, меняющиеся в норме относительно слабо (например при произвольной активности, решении задач, разговоре, чтении и т.п.), при болевом раздражении достигают высокого уровня. Оказалось, что состояние дискомфорта, переходящее в болевое ощущение, по паттерну местного мозгового кровотока резко отличается от всех других. В опытах Ингвара [10] электрическая стимуляция большого пальца с контралатеральной стороны (с интенсивность в 2 раза больше пороговой) дала уверенное повышение кровотока в роландовой области, причем более выраженное в премоторной зоне, чем в постцентральной. Если при увеличении интенсивности стимула у пациента возникало чувство дискомфорта или легкой боли, то изменения кровотока носили более значительный характер и охватывали всю роландову и фронтальную области. При этом низкий кровоток в височной и теменной области оставался без изменений. Аналогичные данные были получены и в исследованиях Цубокава и др. [18].

Настоящая работа является одной из первых попыток использования метода клиренса водорода для идентификации активации и вовлечения структур переднего и среднего мозга в систему ноцицепции при острой и относительно краткосрочной (примерно, один час) хронической боли.

Полученные результаты свидетельствуют о правомочности и корректности использованного нами методического подхода. Оказалось, что: 1. Болевой стимул приводит к весьма выраженным изменениям МКТ в теменной области коры, а также в хвостатом ядре и поясной извилине. Наибольший эффект болевого стимула, причем в хронической ее фазе, наблюдается в центральном сером веществе; 2. Нейтральный, на первый взгляд, стимул (инъекция 0.05мл физиологического раствора) оказался и не таким уж нейтральным с точки зрения изменения МКТ, как в острой, так и, что наиболее удивительно, на хронической стадии. В частности, в теменной области коры и через час после инъекции физиологического раствора уровень МКТ достаточно повышен и находится, практически на уровне достигнутом на 2-ой минуте после инъекции (разница в уровнях МКТ при острой и хронических фазах статистически не достоверна).

Анализ этих данных и сопоставление их с данными известными из литературы показывает, что динамика МКТ при болевом стимуле должна определяться, в основном, одновременным действием двух факторов – повышением уровня эмоционального напряжения и самой болевой импульсацией. Имеются данные, что при лабиринтных тестах паттерн МКТ в моторной зоне теменной области представляет собой суперпозицию двух эффектов – вегетативного компонента эмоционального напряжения и усиления метаболизма в результате общей двигательной активности [3]. Причем первый из них в ходе выработки упроченных навыков постепенно исчезает, а второй остается. Оказалось, что при функциональных сдвигах, сопровождающихся повышением эмоционального напряжения, паттерны изменений МКТ в указанной области коры головного мозга могут носить двухкомпонентный характер и отражать сдвиги в эмоциональной сфере и изменения функционально-метаболической активности. При этом выраженность первого компонента, особенно на начальных этапах может значительно маскировать проявление другого. Понятно, что и в нашем случае, как формалиновый тест, так и инъекция нейтрального физиологического раствора, сопровождается достаточно сильным эмоциональным всплеском и это в наиболее «чистом» виде наблюдается при инъекции именно физиологического раствора. когда не имеют место никакие поведенческие проявления развития боли. Дальнейшее повышение уровня МКТ при хронической болевой фазе (формалиновый тест) особенно сильно выраженное в

центральном сером веществе и теменной области коры, безусловно должны отражать вовлеченность этих структур в ноцицептивные процессы.

Отдельно следует обсудить вопрос повышенного уровня МКТ в теменной области коры через час после инъекции физиологического раствора. Как уже отмечалось уровень этого повышения практически не отличается от такового достигнутого на второй минуте инъекции и, который на наш взгляд должен быть проявлением вегетативного компонента повышения эмоционального напряжения. Понятно и то, что с течением времени, в течение часа, когда животное находится в состоянии покоя, этот компонент должен был исчезнуть. На самом деле, как показывают наши данные, МКТ остается на том же уровне. В данном случае нам представляется весьма интересным привлечь для объяснения данного феномена понятие “гомеостатического диапазона регуляции МКТ”, введенное Н. Митагвария [3]. Данное понятие подразумевает, что если по каким-либо гемодинамическим (или другим, например – эмоциональный всплеск) причинам уровень МКТ в головном мозгу меняется (в одну или другую сторону), но при этом новый уровень все еще удовлетворяет метаболическую потребность нервной ткани, механизмы регуляции МКТ (метаболической или какой-либо другой природы) не приходят в действие и новый уровень МКТ не меняется до возникновения рассогласования между этим уровнем и текущей метаболической потребностью ткани. Именно с этим феноменом должны иметь дело, когда рассматриваем сохраненный (в течение одного часа) на повышенном уровне МКТ в теменной области коры головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга. Л., Наука, 1983.
2. Москаленко Ю.Е., Демченко И.Т., Кривченко А.И. Физиол. ж. СССР., 1975, 61, 1486-1492.
3. Митагвария Н.П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга, Тбилиси. Мецниереба, 1983.
4. Abbott F.V., Franklin K., Westbrook R.F. Pain, 1995, 60, 91-102.
5. Auckland K. In: Blood flow through organs and tissues. Eds.: W.Bain, A.Harper, W. Mackey. Edinburgh-London, E&S, Livingstone Ltd., 1968, 157-162.
6. Berger H. Zur lehre von der blutzirkulation in der schadelhohle des menschen namentlich unter dem einfluss von medicamenten. Jena, 1901.
7. Berger H. Untersuchungen uber die temperatur des gehirns. Jena, 1910.

8. *Casey K., Minoshima S., Morrow T., Koeppe R. J. Neurophysiol.*, 1996, 76, 571-581.
9. *Coderre T.J., Melzack R. J. Neurosci.*, 1992, 12, 3665-3670.
10. *Ingvar D.* In: *Brain Work*, Ed. by Ingvar D., Lassen H. Copenhagen, 1975.
11. *Ingvar D., Gustafsson L. Acta neurol, Scand, Suppl.*, 43, 1970, 42-73.
12. *Malonek D., Grinvald A. Science*, 1996, 272, 551-554.
13. *Meynert Th. Vereljahrsschrift f. Psychiatr.*, 1867/1868, 87-113.
14. *Mitogvaria N.* In: *Oxygen Transport to Tissue-VI*. Ed.: Bruley D., Bicher H., Reneau D., Plenum Press, New York, London, 1984, 861-879.
15. *Pertovaara A., Tukeva T. Brain Res. Bull.*, 1989, 23, 457-462.
16. *Risberg J., Ingvar D. Brain*, 1983, 96, 737-756.
17. *Tjolsen A., Berge O., Hunskaar S., Rosland J., Hole K. Pain*, 1992, 51, 5-17.
18. *Tsubokawa T., Katayama Y., Ueno Y., Moriyasu N. Brain Res.*, 1981, 217, 1, 179-185.

**ჰეომონაჰიკური ცვლილებები წინა და შუა ტვინში  
მწვავე და ქრონიკული ტკივილისას**

**ზ. გერსამია, ლ. ბელელაძე, ა. ერქომაიშვილი, გ. ბეჭია**

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი; საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

ნოციცეპტის ექსპერიმენტულ მოდელში (ფორმალინის ხსნარის კანქვეშა ინექცია) შესწავლილი იყო ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში (შუა ტვინი), კუდიან ბირთვში, ქერქის თხემის წილსა და სატყლის ხვეულში (წინა ტვინი).

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის კარგად გამოხატული ზრდა ტკივილის მწვავე ფაზაში აღირიცხა თავის ტვინის თხემის ქერქში, ხოლო ქრონიკულ ფაზაში – თავის ტვინის თხემის ქერქსა და ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ეს მატება განიხილება, როგორც ორი ფაქტორის – ემოციური დაძაბულობის ვეგეტატიური კომპონენტის და ნოციცეპტის ერთობლივი ქმედების ეფექტი.

**LOCAL BLOOD FLOW CHANGES IN STRUCTURES OF FORE- AND MIDBRAIN  
IN ACUTE AND CHRONIC PHASES OF FORMALIN NOCICEPTION**

*Z. Gersamia, L. Begeladze, I. Erkomaishvili, G. Bekaia*

Georgian State Medical Academy, Tbilisi; I.Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

**SUMMARY**

In animal model of nociceptive processes (injection of formalin solution) the changes of local blood flow in cingulate cortex, caudate-putamen, periaqueductal gray and parietal cortex has been studied.

Most pronounced increases of local cerebral blood flow (ICBF) in early, acute phase was registered from the parietal cortex and in chronic phase from the parietal cortex and periaqueductal gray. The local ICBF increase is considered as a general effect of two factors: autonomic component of emotional tension and nociception.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА АКТИВНОСТЬ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ И ПРОЦЕССЫ ОКИСЛЕНИЯ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ МИКРОСОМ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ

*Г.Ш. Давитая, И.К. Горозия, З.Т. Кучукашвили, Э.П. Ломидзе,  
Г.А. Хатисаишвили, Б.А. Ломсадзе*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Институт биохимии и биотехнологии им. С. Дурмишидзе Академии наук Грузии

Принято 15.03.2002

Показана значительная активность растительных фенольных соединений из *Satureia hortensis*, *Thea sinensis* и *Trigonella coerulea* против грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Фенольные соединения обладают широким спектром действия в отличие от известных антибиотиков – стрептомицина и пенициллина, которые не обнаруживают активность против ряда патогенных грамотрицательных микроорганизмов, в частности против *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*, в случае стрептомицина. Пенициллин не проявляет значительную активность против патогенных микроорганизмов, уровень которой значительно ниже в сравнении с растительными фенольными соединениями, а по отношению к исследуемым грамотрицательным микроорганизмам — неактивен вовсе. Исследование влияния фенольных соединений на окисление арахидоновой кислоты показало значительный ингибирующий эффект и он, вероятно, происходит преимущественно за счёт ферментной системы биосинтеза простагландинов. Высказывается предположение о взаимосвязи между изучаемыми параметрами и о возможности поиска растительных биоактивных соединений, обладающих способностью избирательного,



**целенаправленного действия на клеточные компоненты, важные для течения регуляторных процессов клеточной деятельности.**

**Ключевые слова:** фенольные соединения, фракции, окисление арахидоновой кислоты, клетка печени, антибиотики, микроорганизмы, кролик

Роль простагландинов (ПГ) в развитии воспалительных процессов общеизвестна. Выявление молекулярных механизмов действия ПГ и связанных с ними других важных продуктов клеточной деятельности становится важной задачей для диагностики, профилактики и лечения воспалительных патологий. В частности, показана взаимосвязь между простагландинами и лизосомами [12]. В то же время обнаружено, что продуцируемые макрофагами ПГЕ<sub>2</sub> имеют важную регуляторную функцию, подавляя иммунный ответ типа I и стимулируя иммунный ответ типа 2 [9]. Другие авторы показали подавление ВИЧ посредством ПГЕ<sub>2</sub> вследствие воздействия на связывание конвертированных вирусных белков с мембранными рецепторами [13]. Была показана также взаимосвязь между изменением функции фактора некроза опухоли, апоптоза, фосфолипазы А<sub>2</sub> и функцией ПГ [2]. Следует также отметить данные по изучению влияния ПГ группы А и J на поливирусную репликацию. В этом случае наблюдалось блокирование процессов трансляции, которое ассоциировалось с синтезом шокового теплового белка – HSP 70 [11]. Таким образом, анализ литературных данных показывает тесную взаимосвязь между течением процессов воспаления и изменением функции ПГ. В связи с этим наше исследование включало задачу поиска эффективных биологически активных растительных соединений, подавляющих активность патогенных микроорганизмов и избирательно влияющих на процессы, определяющие течение ряда регуляторных процессов (процессы окисления арахидоновой кислоты в живом организме). В последнее время большое значение приобретает применение в медицине биологически активных растительных соединений (БАРС), которые высокоэффективны, обладают широким спектром действия и малотоксичны. Имеющиеся литературные данные показывают, что эти соединения успешно действуют против ряда факторов, способствующих резистентности к антибиотикам и росту патогенных микроорганизмов. Так например, флаваноны из софоры (*Sophora oxidea*) ингибируют рост кариогенных бактерии [8]. Обнаружена также антивирусная активность метоксифлавонов из корней *Scutellaria baicalensis*, которая выражалась в подавлении репликационных процессов А и В вирусов, которые

авторы объясняют эффектом ингибирования слияния конвертированного вируса с эндосомно/лизосомальными мембранами [7].

О разнообразном механизме действия БАРС свидетельствуют также данные по изучению лекарственных свойств Омелы белой (*Mist letow*) как во многих хронических заболеваниях, так и при злокачественном росте [6].

В связи с этим, мы поставили перед собой задачу исследовать активность фенольных соединений из *Satureia hortensis* (чабер садовый), *Trigonella coerulea* (пажитник голубой) и *Thea sinensis* (зелёные листья чая) против патогенных микроорганизмов *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* с одной стороны, а с другой — влияние этих же соединений на окисление арахидоновой кислоты в микросомах клеток печени кроликов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Взятые в качестве тест-объектов микроорганизмы выращивали на рыбопептонном агаре. Бумажные диски пропитывали фенольными соединениями и переносили стерильно на агар. Антимикробную активность определяли методом радиальных штрихов и выражали в мм лизисной зоны вокруг бумажного диска, которую сравнивали с известным антибиотиком (стрептомицином) для выражения активности в сравнительных единицах (1 мг стрептомицина равен 1000 ед.).

Для опытов брали кроликов-самцов весом 2,3-2,5 кг. После декапитации проводили перфузию печени 1,15 % раствором КСI. Печень просушивали фильтровальной бумагой и взвешивали. Средняя масса печени составляла 90-100 г. Печень гомогенизировали при 15 000 об/мин, центрифугировали при 9 000 g в течение 15 мин. Супернатант опять центрифугировали при 105 000 g в течение 60 мин. и получали осадок микросом, который ресуспензировали в буфере (1/15 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; pH = 7,4) гомогенизатором с тefлоновым шприцом. Все операции проводили в холодной комнате при 0-4°C. Белок измеряли методом Бредфорда [5]. В опытах концентрацию белка поддерживали на уровне 2 мг/мл.

Цитохром  $P_{450}$  определяли методом Омура и Сато [10]. Спектроскопические измерения проводили на двухлучевом спектрофотометре M-400 (Германия). Количество цитохрома  $P_{450}$  определяли разницей экстинкции максимумов при 450 и 490 нм. Коэффициент экстинкции равняется  $91 \text{ см}^2 \text{ нм}^{-1}$  [10].

Окислительную активность фракции проводили по кислороду полярнографическим методом, в ячейке открытого типа, который исключает фактор

лимитирования кислорода сопутствующими процессами. Кислород восстанавливается на платиновом электроде при 0,6 V напряжения поляризации. В полярографическую ячейку вносили по 5 мл микросомальной суспензии.

Арахидоновую кислоту фирмы „Sigma” в ячейку вводили в виде раствора в метаноле. Рабочие концентрации составляли: арахидоновая кислота (АК) – 33  $\mu\text{M}$ , аспирин (Россия) – 10  $\mu\text{M}$ , NADPH (Sigma) – 1,34  $\mu\text{M}$ , фракции из семян чабера вводили по 100 мкл 1%-го раствора. Для ингибирования цитохром P<sub>450</sub>-зависимой монооксигеназы микросомальную фракцию насыщали монооксидом углерода. Субстрат микросомального цитохрома P<sub>450</sub> – диметиланилин (ДМА) брали в виде насыщенного раствора по 100 мкл.

Водно-спиртовую фракцию получали по Запрометову [3]. Суммарную фракцию катехинов из чая получали с использованием ацетата свинца [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальной стадии исследования мы поставили задачу провести сравнительную оценку активности фенольных соединений из семян чабера садового (F<sub>1</sub>), зелёных листьев чая (F<sub>2</sub>) и пажитника голубого (F<sub>3</sub>) и опробовать против широкого спектра патогенных микроорганизмов. Для этого активности, полученные при действии исследуемых фенольных соединений, сравнивали с активностью известного антибиотика стрептомицина (1 гр – 1000 000 единиц). Результаты этих опытов выражены в Таблице 1. Оказалось, что исследуемые фенольные соединения проявляют значительную активность против изучаемых тест-объектов, в том числе и против грамтрицательных (источников эндотоксемии) и эта активность составляет 60-70% активности стрептомицина. Примечательно, что стрептомицин не обнаруживает активность против *Candida albicans* на фоне значительной активности фракции фенольных соединений из *Satureia hortensis* и *Thea sinensis*, что свидетельствует о перспективности применения этих соединений в процессах, индуцируемых этими тест-объектами.

Последующие опыты проводили на тест-объектах, отвечающих за процессы гниения в организме. В связи с этим из исследуемых тест-объектов были выбраны 4 представителя: грамположительные – *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и грамтрицательные – *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*. Действие исследуемых биоактивных соединений сравнивали с известными антибиотиками: пенициллина и стрептомицина (Таблица 2).

Таблица 1

Активность фенольных соединений из семян *Satureia hortensis* и *Thea sinensis*

Тест-объекты	Стрептомицин		<i>S. hortensis</i>		<i>Thea sinensis</i>	
	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.
1. <i>Bacillus subtilis</i>	25	40	13	76,9	22	45,5
2. <i>Escherichia coli</i>	12	83	7	143	8	125
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	13	77	7	143	8	125
4. <i>Pseudomonas tumefaciens</i>	15	66,6	10	100	11	90
5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	100	6	166,6	7	143
6. <i>Candida albicans</i>	0	0	7	143	8	125

Активность выражена в единицах по отношению к антибиотику стрептомицину (1 мг – 1000 единиц) и вычислена по зоне лизиса (в мм), образованной вследствие действия исследуемых соединений.

Таблица 2

## Влияние фенольных соединений

*Satureia hortensis*, *Trigonella coerulea* и *Thea sinensis* на тест-объекты

Соединения	Тест-объекты							
	<i>Proteus vulgaris</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Bacillus subtilis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.
1. Стрептомицин	0	0	12	50	15	67	13	46
2. Пенициллин	0	0	0	0	2	300	2	300
3. <i>Trigonella coerulea</i>	4	150	6	100	10	60	10	60
4. <i>Thea sinensis</i>	8	75	7	86,6	8	75	7	86,6
5. <i>Satureia hortensis</i>	7	86,6	6	100	13	76,9	7	86,6

Активность выражена в единицах по отношению к известным антибиотикам пенициллину и стрептомицину (1 мг – 1000 единиц) и вычислена по зоне лизиса (в мм), образованной вследствие действия исследуемых соединений.

Как видно из Таблицы 2, все исследуемые соединения проявляют значительную активность против исследуемых тест-объектов и значительно превосходят активность пенициллина, в то время как в сравнении со стрептомицином их активность против *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* составляет примерно 60-70% активности стрептомицина, однако при этом значительно превосходят активность пенициллина.

Примечательно, что в этом случае также наблюдается отсутствие активности у стрептомицина против *Proteus vulgaris*, а в случае пенициллина и против *Pseudomonas aeruginosa*.

Эти факты имеют важное значение как в профилактике и лечении многих воспалительных процессов, так при их использовании в других отраслях промышленности (косметическая, пищевая). Эффект, вызванный природными соединениями, может быть обусловлен особенностью строения составных компонентов соединения, а также наличием в них функциональных групп, способствующих блокированию роста микроорганизмов с одной стороны, а с другой – следствием влияния этих соединений на функцию важных клеточных компонентов (простагландины, липиды и т.д.), отвечающих за течение регуляторных процессов клетки. Доказательством такого предположения служат наши опыты по изучению влияния фенольных соединений *Satureia hortensis* на процессы окисления арахидоновой кислоты в микросомах клеток печени кролика. Выбор *Satureia hortensis*, из всех растительных фенольных соединений, был обусловлен фактом проведения преклинических и клинических исследований свойств экстракта из *Satureia hortensis* на воспалительные процессы, проведенных в научно-практическом центре термического поражения и восстановительной пластической хирургии [1], в процессе которого были обнаружены значительные противовоспалительные свойства этого соединения, по разным показателям. Оказалось, что микросомальная фракция из печени кролика способна окислить как арахидоновую кислоту (АК), так и диметиланилин (ДМА). В этой системе NADPH выполняет роль сильного активатора, а ингибирующее влияние монооксида углерода (СО) на окисление ДМА свидетельствует о нормальном функционировании цитохрома P<sub>450</sub> (Рис. 1). Фракция фенольных соединений более мощно ингибирует ДМА (~57%), чем СО. Можно констатировать, что фракция F является значительно более сильным ингибитором монооксигеназы печени кролика, по сравнению с СО.

Дальнейшим этапом исследований являлось изучение окисления АК микросомами печени кролика (Рис. 2).

Установлено, что АК непосредственно окисляется микросомами печени. СО

на 10% ингибирует прямое окисление АК, в то время, как фракция F сильно (на 57%) подавляет этот процесс. Внесение в реакционную среду NADPH более чем в два раза усиливает окисление; CO практически не влияет, а фракция F сильно (48%) угнетает эту реакцию. Последующее добавление CO к последней реакционной смеси также мало (9%) эффективно.

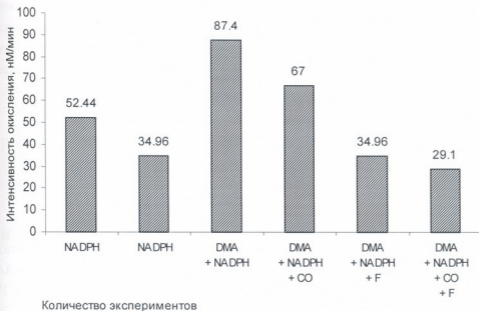


Рис. 1. Влияние монооксида углерода (CO) и флавоноидов из семян Чабера садового на окисление диметиланилина (DMA) цитохром P-450-зависимой монооксигеназой. Количество веществ: DMA – сверхнасыщенный раствор (100 мкл); NADPH – 1,2 мМ; F – 100 мкл, 1% раствор. Объем реакционной среды – 5 мл.

Эксперименты по изучению влияния аспирина на окисление АК в микросомах печени кролика показали, что аспирин значительно (43%), но слабее чем фракция F, угнетает прямое окисление АК, тогда как NADPH-зависимое окисление им угнетается почти в 1,5 раз сильнее по сравнению с фенольными соединениями из семян чабера.

В заключение можно сказать, что БАРС фенольной природы из чабера, пажитника, льна и зелёных листьев чая имеют выраженную антимикробную активность, и что особенно интересно – против грамтрицательных патогенов. Дальнейшее их изучение, как показали экспериментальные данные, поможет созданию малотоксических, эффективных форм противовоспалительных препаратов.

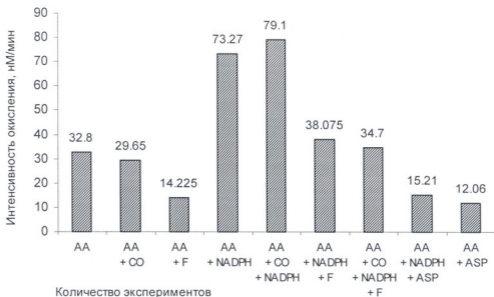


Рис. 2. Влияние фенольной фракции из семян Чабера садового (F), монооксида углерода (CO) и аспирина (ASP) на окисление арахидоновой кислоты (AA) фракцией микросом печени кролика. Количество веществ: AA – 33  $\mu$ M; F – 100 мкл, 1% раствор; NADPH – 1,2  $\mu$ M; ASP – 5  $\mu$ M. Объём реакционной среды – 5 мл.

Исследования по окислению арахидоновой кислоты микросомами печени кролика показали, что АК непосредственно окисляется ими. Окисление усиливается в присутствии NADPH. Применение ингибитора процесса – CO – показало, что при непосредственном окислении цитохром P<sub>450</sub>-зависимая монооксигеназа принимает незначительное (10%) участие. Окисление арахидоновой кислоты, в основном, происходит, по видимому, ферментными системами циклооксигеназного типа.

Результаты с использованием аспирина показали, что кроме циклизации кольца, арахидоновая кислота может также окисляться другими механизмами, такими как известные реакции  $\omega$ -окисления, эпоксилирования и др. Фенольные соединения из семян чабера являются мощными ингибиторами окисления АК, как при прямом окислении, так и в присутствии NADPH, хотя механизм их действия, по видимому, отличается от механизма действия аспирина.

Полученные экспериментальные данные, вероятно, указывают на избирательное влияние растительных фенольных соединений из *Satureia hortensis* на ферментные

системы биосинтеза простагландинов, что является весьма важным фактом с точки зрения диагностики, профилактики и лечения воспалительных процессов.

Повидимому, эффекты, полученные под влиянием растительных фенольных соединений (подавление активности патогенных микроорганизмов, ингибирование окисления АК) находятся в прямой корреляции. Поскольку спектр влияния этих соединений затрагивает изменение функции биологически важных компонентов клеточной деятельности, полученные экспериментальные данные дают хорошую предпосылку для поиска биологически активных соединений, обладающих избирательными и целенаправленными свойствами в аспекте управления регуляторными процессами жизнедеятельности организма.

### ПРИМЕЧАНИЕ

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке INTAS (грант № 1768).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Տեղեղևյա ձ.զ., ջրօձ ժըզղո ջ.ձ., օձ ժըզղո ձ.ձ., ճըզղօձ ջ.ձ. ՀձԵԵԵԵԵ № 110, ՀրօձրօձԵԵԵ 15.04.94.
2. Давитая Г.Ш. О некоторых особенностях взаимодействия простагландинов с лизосомами в процессах канцерогенеза. М., 1989, "Биологические науки", 1-12.
3. Запроматов М.Н. 1985, М., "Наука", 143-146.
4. Лазуревский В., Терентьева В., Шамигулин А. 1966, М., "Высшая школа", 248-250.
5. Bradford M.U. Anal. Biochem. 1974, 59, 277-282.
6. Conti C., Mastromarino P., Tomao P., De Marco A., Pica F., Santoro M.G. 1996, 40, 367-372.
7. Dimitrov T., Krajcsi P., Hermiston T.W., Tollefson A.E., Hannin K.M., Wold W.S. Microbiol., 1997, 71, 2830-2837.
8. Hui R., Curtis J.F., Sumner M.T., Shears S.B., Glasgow W.C., Eling T.E. Microbiol., 1995, 69, 8020-8026.
9. Nagai T., Suzuki Y., Tomimori T., Yamada H. Biol. Pharm. Bull. 1995, 18, 295-299.
10. Omura T., Sato R. Biol. Chem., 1964, 239, 2370-2378.
11. Pyeon D., Diaz F., Splitter G.A. Microbiol. 2000, 74, 5740-5745.
12. Tsuchiya H., Sato M., Znuma M., Yokoyama J., Ohyama M., Tanaka T., Takase I., Namikawa I. Experientia. 1994, 50 (9), 846-849.
13. Wagner H., Jordan E. et al. Oncology. 1986, 43, 16-22.



### მცენარეული ფენოლური უნაპროტეინის გავლენა პათოგენურ მიკროორგანიზმების აქტიურობაზე და არაქილონის მუშავს დაშანგვის პროცესებზე ბოცვრის ღვიძლის უჯრედებში

გ. დავითაია, ი. გოროზია, ზ. ქუჩუკაშვილი, ე. ლომიძე,  
გ. ხატისაშვილი, ბ. ლომსაძე

ი.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ს.დურმიშიძის სახელობის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

#### რეზიუმე

ნაჩვენებია *Satureia hortensis*-ის, *Thea sinensis*-ის, *Trigonella coerulea*-ს ფენოლური ნაერთების აქტივობა გრამდადებით და გრამუარყოფით პათოგენურ მიკროორგანიზმებზე. მცენარეულ ფენოლურ ნაერთებს გააჩნიათ მოქმედების ფართო სპექტრი ისეთი ცნობილი ანტი-ბიოტიკებისაგან განსხვავებით, როგორცაა პენიცილინი და სტრეპტომიცინი, რომლებიც არ ამჟღავნებენ აქტივობას რიგი პათოგენური გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმების მიმართ, კერძოდ, *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*-ის მიმართ – სტრეპტომიცილის შემთხვევაში. პენიცილინი არ ამჟღავნებს მნიშვნელოვან აქტივობას პათოგენური მიკროორგანიზმების მიმართ, რომლის დონე მნიშვნელოვნად მცირეა მცენარეულ ფენოლურ ნაერთებთან შედარებით, ხოლო საკვლევ გრამუარყოფით მიკროორგანიზმებზე საერთოდ არ მოქმედებს. ფენოლური ნაერთების გავლენის გამოკვლევამ არაქილონის მუშავის ჟანგვაზე გვიჩვენა მნიშვნელოვანი მაინვიბირებელი ეფექტი და ეს ინვიბირება სავარაუდოდ მოდის პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის ფერმენტულ სისტემებზე. გამოითქმება მოსაზრება საკვლევ პარამეტრების ურთიერთკავშირზე. აგრეთვე, მიზანშეწონილია ისეთი მცენარეული ბიოაქტიური ნაერთების ძიება, რომლებსაც ექნებათ უნარი მიზანმიმართულად და შერჩევითად იმოქმედონ უჯრედული ცხოველქმედების მარეგულირებელ პროცესებზე.

## INVESTIGATION OF THE INFLUENCES OF THE HERBAL PHENOLIC COMPOUNDS ON THE ACTIVITY OF PATHOGENIC MICROORGANISMS AND ON OXIDATION OF ARACHIDONIC ACID IN THE RABBIT LIVER CELLS

G. Davitaia, I. Gorozia, Z. Kuchukashvili, E. Lomidze, G. Khatisashvili,  
B. Lomsadze

I. Javakhishvili Tbilisi State University; Institute of Biochemistry and Biotechnology,  
Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

It has been shown significant activity of phenolic compounds from *Satureia hortensis*, *Thea sinensis*, and *Trigonella coerulea* against gram-positive and gram-negative pathogenic microorganisms. Herbal phenolic compounds have a large spectrum of activity unlike known antibiotics such as penicillin and streptomycin, which have no activity against the strains of pathogenic gram-negative microorganisms, particularly against *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*, in case of streptomycin. Penicillin does not show significant activity against the pathogenic microorganisms, the level of which is much lower in comparison with the herbal phenolic compounds, and in relation to investigated gram-negative microorganisms it is completely inactive. The investigation of influence of phenolic compounds on oxidation of arachidonic acid has shown significant inhibiting effect and it probably is due to enzyme system for prostaglandins' biosynthesis. The consideration is made about interrelation between investigated parameters and about possibility of search of such herbal bioactive compounds, which have a capacity of selective, targeted action on cellular components and may be important in regulatory processes of cellular activity.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНОЙ ФРАКЦИИ SATUREIA HORTENSIS

*Г.Ш. Давитая, И.К. Горозия, З.Т. Кучукашвили, Э.П. Ломидзе, Г.А. Хатисаишвили, Б.А. Ломсадзе*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт биохимии и биотехнологии им. С. Дурмишидзе АН Грузии, Тбилиси

Принято 15.03.2002

Изучено влияние водных фракции фенольных соединений из *Satureia hortensis* на активность против патогенных микроорганизмов и на окисление арахидоновой кислоты (АК) микросомами клеток печени кролика. Оказалось, что из исследуемых фракций фракция F<sub>1</sub> (флавои-флавонои) обладает слабой, а F<sub>2</sub> (фенилпропаноиды) — значительной активностью лишь против грамположительных микроорганизмов, на фоне выраженной активности катехинов из чая против всех исследуемых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Фракция F<sub>1</sub> незначительно подавляет окисление АК в микросомах клеток печени кролика, в то время как фракция F<sub>2</sub> оказывает сильное ингибирующее влияние на процесс окисления. Катехины из зелёных листьев чая не обнаруживают ингибирующее действие на окисление АК. Анализ полученных экспериментальных данных показывает корреляцию между антимикробной и антиокислительной активностями фенольных соединений исследуемых растений.

**Ключевые слова:** бактерии, воспаление, растительные соединения, кролик

Применение биологически активных растительных соединений (БАРС) в различных отраслях промышленности (медико-биологическая, косметическая,

пищевая) становится всё более актуальным. Этот интерес вызван тем фактом, что использование антибиотиков различной природы приводит к развитию побочных явлений, и что особенно важно — к быстрой резистентности к ним микроорганизмов [1]. С другой стороны, показано положительное влияние БАРС на жизнедеятельность организма [2].

Из литературы известно, что БАРС оказывают разнообразное действие на живой организм в зависимости от природы строения и наличия в них функциональных групп. Так например, обнаружено подавление репликации разных вирусов флавонами путём торможения их слияния с эндосомо/лизосомальными мембранами на ранней стадии инфекций [9]. С другой стороны, установлено участие простагландинов и арахидоновой кислоты (АК) в процессах воспаления [7]. Показано также ингибирование активности поливирусов продуктами окисления АК посредством индукции теплового шокового белка [6]. Выявлена также взаимосвязь между эндотоксинами и продуктами окислительного метаболизма АК [8]. Нами показана способность подавления активности различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов фенольными соединениями из разных растений. Обнаружена также высокая ингибирующая активность водно-спиртовой фракции фенольных соединений из семян чабера на окисление АК микросомами клеток печени кролика [3].

В данной работе была поставлена цель выявить природу активного начала и изучить его влияние на окисление АК в микросомах клеток печени кролика, и активность против патогенных микроорганизмов; установить взаимосвязь между изменениями, вызванными действием БАРС на исследуемые параметры.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Взятые в качестве тест-объектов микроорганизмы выращивали на рыбопептонном агаре. Бумажные диски пропитывали фенольными соединениями и переносили стерильно на агар. Антимикробную активность определяли методом радиальных штрихов и выражали в мм лизисной зоны вокруг бумажного диска, которую сравнивали с известным антибиотиком (стрептомицином), для выражения активности в сравнительных единицах (1 мг стрептомицина равен 1000 ед.)

Для опытов брали кроликов-самцов весом 2,3-2,5 кг. После декапитации проводили перфузию печени 1,15 % раствором КСІ. Печень просушивали

фильтровальной бумагой и взвешивали. Средняя масса печени составляла 90-100 г. Печень гомогенизировали при 15 000 об/мин, центрифугировали при 9000 g в течение 15 мин. Супернатант опять центрифугировали при 105 000 g в течение 60 мин и получали осадок микросом, который ресуспензировали в буфере (1/15 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; pH = 7,4) гомогенизатором с тефлоновым шприцом. Все операции проводили в холодной комнате при 0-4°C. Белок измеряли методом Бредфорда [5]. Концентрацию белка в опытах поддерживали на уровне 2 мг/мл.

Цитохром P<sub>450</sub> определяли методом Омуро и Сато [10]. Спектроскопические измерения проводили на двухлучевом спектрофотометре M-400 (Германия). Количество цитохрома P<sub>450</sub> определяли разницей экстинкции максимумов при 450 и 490 нм. Коэффициент экстинкции равняется 91 см<sup>-1</sup> нм<sup>-1</sup> [10].

Окислительную активность фракции проводили по кислороду полярографическим методом, в ячейке открытого типа, который исключает фактор лимитирования кислорода сопутствующими процессами. Кислород восстанавливается на платиновом электроде при 0,6 V напряжении поляризации. В полярографическую ячейку вносили по 5 мл микросомальной суспензии.

Арахидоновую кислоту фирмы "Sigma" в ячейку вводили в виде раствора в метаноле. Рабочие концентрации составляли: АК – 33 мМ, аспирин (Россия) – 10 мМ, NADPH (Sigma) – 1,34 мМ, фракции из семян чабера вводили по 100 мкл 1%-го раствора. Для ингибирования цитохром P<sub>450</sub>-зависимой монооксигеназы микросомальную фракцию насыщали монооксидом углерода. Субстрат микросомального цитохрома P<sub>450</sub> – диметиланилин (ДМА) брали в виде насыщенного раствора по 100 мкл.

Водные фракции из семян чабера получали используя методы хроматографии высокого и низкого давления. Для этого полученную из растительного сырья водную фракцию фенольных соединений хроматографировали на колонке с сефадексом LH-20 (Sigma) и получали две фракции: одну – состоящую из флавонов и флаванонов, и другую – производных фенилпропаноидных соединений. Суммарную фракцию катехинов из чая получали с использованием ацетата свинца [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании воды как растворителя, методом хроматографии высокого и низкого давления были получены 2 фракций: F<sub>1</sub> – фракция,

состоящая, в основном, из флавонов и флавононов, F<sub>2</sub> – из фенилпропаноидов, которые сравнивали с F<sub>3</sub> – фракцией катехинов из зелёных листьев чая, а также со стрептомицином и пенициллином (Табл. 1).

Таблица 1

**Антимикробная активность фенольных соединений – фракций F<sub>1</sub> (флавоны и флавононы), F<sub>2</sub> (фенилпропаноиды), F<sub>3</sub> (катехины из чая), стрептомицина и пенициллина**

Соединения	Тест-объекты							
	Proteus vulgaris		Pseudomonas aeruginosa		Bacillus subtilis		Staphylococcus aureus	
	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.
1. Стрептомицин	0	0	12	50	15	40	13	46,1
2. Пенициллин	0	0	0	0	2	300	2	300
3. F <sub>1</sub>	следы	-	0	0	7	85,7	7	85,7
4. F <sub>2</sub>	следы	-	2	300	2	300	3	200
5. F <sub>3</sub>	8	75	7	85,7	8	75	8	75

Активность выражена в миллиметрах лизисной зоны вокруг бумажного диска с нанесёнными на него исследуемыми веществами (30 мкл 2% раствора) и в соответствующих единицах по отношению к стрептомицину из расчёта 1 г стрептомицина – 1 000 000 ед. активности.

Как видно из таблицы 1, соединения типа F<sub>1</sub> и F<sub>2</sub> активны лишь по отношению к грамположительным бактериям и эта активность составляет 60-70% активности стрептомицина, однако значительно превосходит активность пенициллина. Что касается грамотрицательных микроорганизмов, то из исследуемых фракций незначительно активна лишь фракция F<sub>2</sub>, по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, тогда как по отношению к *Proteus vulgaris* исследуемые фракции активности не обнаруживают. Следует отметить значительную активность катехинов из чая на все исследуемые тест-объекты и особенно на грамотрицательные микроорганизмы, на фоне инактивации и стрептомицина против *Proteus vulgaris*, и пенициллина против *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Эти данные свидетельствуют в пользу непосредственного использования БАРС, а так же о возможности их совместного применения с известными антибиотиками.

Доказательством такого предложения являются опыты, проведенные нами с разными комбинациями исследуемых соединений с известными антибиотиками для установления эффекта синергизма/антагонизма (Табл. 2).

Таблица 2

Эффект комбинированного действия фенольных соединений – F<sub>1</sub> (флавоны и флавононы), F<sub>2</sub> (фенилпропаноиды), F<sub>3</sub> (катехины из чая) и известных антибиотиков (стрептомицин и пенициллин) на антимикробную активность

Соединения	Тест-объекты							
	Proteus vulgaris		Pseudomonas aeruginosa		Bacillus subtilis		Staphylococcus aureus	
	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.	Зона лизиса, мм	Активность, Ед.
1. F <sub>1</sub> + F <sub>2</sub>	следы	-	2	300	2	300	3	200
2. F <sub>1</sub> + F <sub>3</sub>	8	75	5	120	5	120	5	120
3. F <sub>2</sub> + F <sub>3</sub>	8	75	5	120	5	120	4	150
4. Стрептомицин	0	0	12	50	15	40	13	46,1
5. Пенициллин	0	0	0	0	2	300	2	300
6. Стрептомицин + F <sub>3</sub>	8	75	10	60	15	40	13	46,1
7. Пенициллин + F <sub>3</sub>	7	85,7	5	120	5	120	5	120

Активность выражена в миллиметрах лизисной зоны вокруг бумажного диска с нанесёнными на него исследуемыми веществами (30 мкл 2% раствора) и выражена в соответствующих единицах по отношению к стрептомицину из расчёта 1 г – 1 000 000 ед. активности.

Полученные результаты указывают на то, что значительного синергизма нет, однако, что самое главное, не наблюдается и антагонизм между фенольными соединениями и известными антибиотиками (Табл. 2). Нам кажется, что полученные экспериментальные данные свидетельствуют в пользу применения исследуемых фракции как отдельно, так и совместно с пенициллином и стрептомицином.

Следующим этапом нашего исследования являлось изучение влияния фракции F<sub>1</sub> и F<sub>2</sub> на окисление АК в микросомах клеток печени кролика, поскольку эти процессы во многом определяют эндотоксемию, в частности и течение воспалительных процессов в организме, в целом.

На первом этапе были проведены опыты с целью установления нормального функционирования микросомальной монооксигеназы (Рис. 1). Для этого

изучали влияние NADPH и монооксид углерода на окисление диметиланилина (ДМА) микросомами печени кролика. Оказалось, что NADPH подвергается окислению микросомальной фракцией, в то время как СО ингибирует это окисление в среднем на 33%. ДМА интенсивно окисляется в присутствии NADPH, которое подавляется применением СО на 25%. Спектрофотометрическое исследование показало, что уровень цитохрома P<sub>450</sub> в исследуемых микросомах был в пределах 18,7-27,5  $\mu\text{M}/\text{mg}$  белка. Присутствие цитохрома P<sub>420</sub> не обнаруживалось. Полученные результаты указывают на нормальное функционирование микросомальной монооксигеназы (Рис. 1).

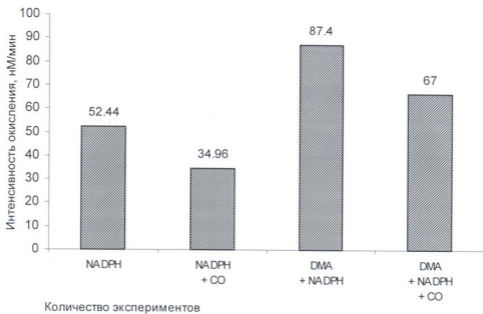


Рис. 1. Влияние монооксида углерода (СО) на окисление диметиланилина (ДМА) цитохром P-450-зависимой монооксигеназой. Количество веществ: ДМА – сверхнасыщенный раствор (100 мкл.); НАДФН – 1,2  $\mu\text{M}$ . Объем реакционной среды – 5 мл.

Исследование окисления АК микросомами печени кролика показало, что СО мало влияет на ингибирование окисления арахидоновой кислоты, тогда как аспирин значительно ингибирует этот процесс (Рис. 2). Фракция F<sub>1</sub> незначительно угнетает окисление АК, тогда как фракция F<sub>2</sub> значительно ингибирует этот процесс. Следует также отметить существенное подавление аспирином стимулируемой NADPH реакции окисления АК.



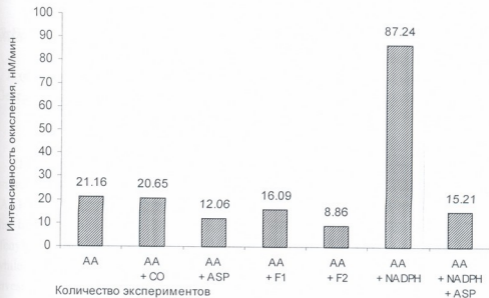


Рис. 2. Влияние фенольных фракций из семян Чабера садового ( $F_1$ ,  $F_2$ ) монооксида углерода (CO) и аспирина (ASP) на окисление арахидоновой кислоты (AA) фракцией микросом печени кролика. Количество веществ: АК – 33  $\mu$ M;  $F_1$ ,  $F_2$  – 100 мл 1% раствора; NADPH – 1,2  $\mu$ M, ASP – 5  $\mu$ M. Объем реакционной среды – 5 мл.

Полученные результаты указывают на влияние фракции  $F_2$  на каскад арахидоновой кислоты, включая биосинтез простагландинов.

## ПРИМЕЧАНИЕ

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке INTAS (грант № 1768).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айзман Б.Е. В кн: "Фитонциды", К., 1975, 23-24.
2. Волосовец П.С. В кн: "Фитонциды", К., 1981, 271-272.
3. Давитая Г.Ш., Горозия И.К., Кучукашвили З.Т., Ломидзе Э.П., Хатиса-швили Г.А., Ломсадзе Б.А. Известия АН Грузии, биол.сер. А, 2002, 28.
4. Лазуревский В., Терентьева В., Шашиурина А. 1966, М., "Высшая школа", 448-250.
5. Bradford M.M. Anal. Biochem, 1974, 59, 277-282.

6. Conti C., Mastromarino P., Tomao P., De Marco A., Pica F., Santoro M. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, 40 (2), 367-372.
7. Frederik A., Kuehl J., Robert W. Science, 1980, 210 (28), 978-984.
8. Luderit T., Branderburg K., Seidal U., Roth A., Calanos Ch., Rietschel E.Th. J. Biochem. 1989, 179 (1), 11-16.
9. Nagai T., Suzuki Y., Tomimori T., Yamada H. Biol. Pharm. Bull. 1995, 18 (2), 295-299.
10. Omura T., Sato R. J. Biol. Chem., 1964, 239, 2370-2378.

### SATUREA HORTENSIS-ის წყლის ფრაქციის

### ანტიანთიპოთი აქტიურობის შედარებითი შეფასება

**გ. დავითაია, ა. გორიზია, ზ. ქუჩუკაშვილი, ე. ლომიძე,  
გ. ხატისაშვილი, ბ. ლომსაძე**

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ს.დ.ურმიშიძის სახელობის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

შესწავლილია *Satureia hortensis*-დან გამოყოფილი წყლის ფრაქციის გაკლენა აქტიუობაზე პათოგენური მიკროორგანიზმების მიმართ და ბოცერის ღვიძლის უჯრედების მიკროსომებში არაქილონის მჟავის ჟანგვაზე. აღმოჩნდა, რომ შესწავლილი ფრაქციებიდან ფრაქცია F<sub>1</sub>-ს (ფლა-ვონ-ფლაवონოიდები) გააჩნია სუსტი, ხოლო ფრაქცია F<sub>2</sub>-ს (ფენილ-პროპანოიდები) – მნიშვნელოვანი აქტიუობა მხოლოდ გრამდადებითი მიკროორგანიზმების მიმართ, ხოლო ჩაის კატექინების აქტიუობის ფონზე. ყველა შესწავლილი გრამდადებითი და გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმების მიმართ. ფრაქცია F<sub>1</sub> უმნიშვნელოდ აინჰიბირებს ბოცერის ღვიძლის უჯრედების მიკროსომებში არაქილონის მჟავის ჟანგვას, ხოლო ფრაქცია F<sub>2</sub> მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს არაქილონის მჟავის ჟანგვის ინჰიბირების პროცესზე. მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების ანალიზი გვიჩვენებს კორელაციას საკლევო ფრაქციების ანტიმიკრობულ აქტიუობასა და ბოცერის ღვიძლის უჯრედების მიკროსომებში არაქილონის მჟავის ჟანგვის ინჰიბირების უნარზე.

## COMPARATIVE INVESTIGATION OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF AQUEOUS FRACTION FROM *SATUREIA HORTENSIS*

G. Davitaia, O. Gorozia, Z. Kuchukashvili, E. Lomidze, G. Khatishashvili, B. Lomsadze

I. Javakhishvili Tbilisi State Univeristy; Institute of Biochemistry and Biotechnology,  
Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

The influences of aqueous fractions of phenolic compounds from *Satureia hortensis* on activity against the pathogenic microorganism and on oxidation of arachidonic acid (AA) by microsomes of rabbit liver cells have been investigated. It was shown that out of the investigated fractions the fraction F<sub>1</sub> (flavone – flavonons) has weak, and F<sub>2</sub> (fenypropanoids) — significant activity against the Gram-positive microorganisms only, while on a background of expressed activity of catechols from tea – against all investigated Gram-positive and Gram-negative microorganisms. Fraction F<sub>1</sub> negligibly inhibits the oxidation of AA in the microsomes of the rabbit liver cells, while fraction F<sub>2</sub> renders strong inhibiting influence on the oxidation process. Catechols from the green leaves of tea do not show an inhibiting effect on AA oxidation. Analysis of the experimental data obtained demonstrates correlation between antimicrobial and antioxidative activities of phenolic compounds of investigated plants.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, ტ. 28, № 1-2.  
Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 1-2.  
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 1-2.

ISSN-0321-1665

## **აზოტის ოქსიდის და ამონიაკის მეტაბოლიზმში მონაწილე ამინოჟანგების ცვლილებები ზირთაგვების თავის ტვინში ჰიპერამონიემიის და ჰიპოინსულინემიის დროს**

*ნ. თოდუა, ე. ზაალიშვილი, ე. ჩოგოვაძე, დ. მიქელაძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 14.02.2002

შესწავლილია გლუტამატის, არგინინის და აზოტის ოქსიდის განაწილება თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში ჰიპერამონიემიის და ჰიპოინსულინემიის დროს. დადგენილია, რომ ამონიუმის აცეტატის (7 მმოლი/კგ) ინტრაპერიტონეული შეყვანისადმი მგრძობიარე ვეროგვებში იზრდება გლუტამატისა და აზოტის ოქსიდის რაოდენობა, ხოლო არგინინის რაოდენობა კლებულობს თავის ტვინის ყველა შესწავლილ უბანში (ქერქი, ნათხეში, ჰიპოკამში, ხიდი). აღმოჩნდა, რომ სტრუბტოზოტოცინით (50 მგ/კგ, ინტრაპერიტონეულად) გამოწვეული ჰიპოინსულინემია განაპირობებს მხოლოდ არგინინის შემცირებას. გამოთქმულია ვარაუდი, რომ ჰიპერამონიემიით და ჰიპოინსულინემიით გამოწვეულ ენცეფალოპათიებს განსხვავებული პათოგენური მექანიზმები აქვთ.

საკვანძო სიტყვები: აზოტის ოქსიდი, ჰიპერამონიემია, ჰიპერინსულინემია, ამინოჟანგები, ენცეფალოპათია, ვირთაგვა

ცნობილია, რომ შაქრიანი დიაბეტი (Diabetes mellitus) განაპირობებს კოგნიტიური ფუნქციების დეფიციტს და ზრდის დემენციის რისკს, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ასაკში [1]. მიუხედავად იმისა,

რომ დიაბეტური ენცეფალოპათიის გამომწვევი მიზეზები დაუდგენელია, ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული დარღვევები განპირობებულია სისხლძარღვოვანი და მეტაბოლური ცვლილებებით, რომლებიც ინდუცირდება როგორც ჰიპერგლიკემიით, ისე ჰიპოინსულინემიით. უკანასკნელ წლებში დაგროვილი ინფორმაცია მეტყველებს იმაზე, რომ ტვინში არსებული ინსულინი, ერთი მხრივ, ტრანსპორტირდება პერიფერიული სისხლიდან საზურგტვინე სითხის საშუალებით, ხოლო მეორე მხრივ, სინთეზირდება ლოკალურად – ნერვული უჯრედების მიერ [2]. ცნობილია, რომ ინსულინი არეგულირებს გლუკოზის მეტაბოლიზმს მხოლოდ გლიურ უჯრედებში [3], ხოლო ნეირონებში მისი მოქმედება ზრდის ფაქტორის მსგავსია [4]. როგორც ცენტრალური, ისე პერიფერიული ინსულინის დეფიციტი ალცჰაიმერის დაავადების მსგავს სიმპტომებს იწვევს, განაპირობებს ხანგრძლივი პოტენციაციის დათრგუნვას, სინაფსური პლასტიკურობის შემცირებას და მეხსიერების დაქვეითებას [5].

ნეიროფსიქიატრიული დარღვევები ინდუცირდება, აგრეთვე, მწვავე ან ქრონიკული ჰიპერამონიემიის შედეგად. ამონიუმის იონები, რომლებიც ცილების დაშლის პროდუქტს წარმოადგენენ, ტოქსიკურ ნაერთთა რიცხვს მიეკუთვნება და ნეირონების სიკვდილს იწვევენ. ჰიპერამონიემია ჰეპატოენცეფალოპათიის ძირითად გამომწვევ მიზეზს წარმოადგენს, რომლის პათოგენეზური საფუძვლები დღეისათვის გარკვეული არ არის. ქრონიკული ჰიპერამონიემია იწვევს კომატოზურ მდგომარეობას, ძილ-ღვიძილის ციკლის შეცვლას, ნერვკუნთოვან დისკორდინაციას, ინტელექტუალური და კოგნიტიური ფუნქციების დაქვეითებას [6]. ამონიუმის იონებით მწვავე ინტოქსიკაცია განაპირობებს NMDA-გლუტამატის რეცეპტორის ჰიპერაქტივაციას და უჯრედის სიკვდილს [7]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ თუ მწვავე ინტოქსიკაცია NMDA-რეცეპტორით განპირობებულ აზოტის ოქსიდის მატებას იწვევს, ქრონიკული ინტოქსიკაციის შედეგად NO-ს რაოდენობა კლებულობს [6], რაც მიუთითებს ამ პროცესებში ძირითადი ტრანსდუქციული სისტემების Ras/NF-κB-ს მონაწილეობაზე.

## მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარებულია ვისტარის ჯიშის ვირთაგვებზე. გამოკვლევას ვატარებდით შემდეგ სტრუქტურებზე: ჰიპოკამპი, ქერქი, ნათხეში, ხიდი. გამოსაკვლევ სტრუქტურებში ისაზღვრებოდა აზოტის ოქსიდი, გლუტამინის და ასპარაგინის მჟავას რაოდენობა, აგრეთვე ამონიაკი.

ამინმჟავების განსაზღვრა ხდებოდა მათი PITC-ით დერივატიზაციის შემდეგ ამინმჟავურ ანალიზატორზე Pico Tag (Waters, USA), სტანდარტული მეთოდის მიხედვით. ფრაქციების აღრიცხვას და მათ რაოდენობრივ ანალიზს ვაწარმოებდით პიკების ინტეგრატორით (Schimadzu, Japan).

## მომავალი შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენს მიერ გამოყოფილი იყო ვირთაგვების ორი ჯგუფი –  $\text{NH}_4^+$ -ის მიმართ სენსიტიური და არასენსიტიური ვირთაგვები.

ვირთაგვების I ჯგუფში ამონიუმის აცეტატის ერთჯერადი ინტრაპერიტონეული შეყვანა ცხოველებში ტრემორს, კრუნჩხვით აქტივობას, სტუპორს და საბოლოოდ სიკვდილს იწვევდა, მაშინ როდესაც II ჯგუფში ტოქსიკური ნივთიერების იგივე დოზა მხოლოდ ტრანზიტორულ ტრემორს იწვევდა. აღმოჩნდა, რომ  $\text{NH}_4^+$ -არასენსიტიური ვირთაგვებში აზოტის ოქსიდის რაოდენობა საგრძნობ ცვლილებებს არ განიცდიდა, ხოლო  $\text{NH}_4^+$ -სენსიტიურ ვირთაგვების ტვინში მისი რაოდენობა მომატებული იყო საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით (ცხრილი 1).

აზოტის ოქსიდის ცვლილებები კორელირებდა ტვინში გლუტამატის კონცენტრაციულ ცვლილებებთან. მწვავე ჰიპერამონიემიის შედეგად ტვინის ყველა გამოკვლეულ უბანში გლუტამინის მჟავას რაოდენობა ჭარბობდა საკონტროლო მანკვენებლებს, და განსაკუთრებით მაღალი იყო  $\text{NH}_4^+$ -სენსიტიური ვირთაგვების ტვინში (ცხრილი 2). საპირისპიროდ იცვლებოდა არგინინის ცვლილებები მწვავე ჰიპერამონიემიის დროს.  $\text{NH}_4^+$ -სენსიტიური ვირთაგვების ტვინში ამ ამინმჟავას კონცენტრაცია საგრძნობლად ქვეითდებოდა,

რაც მის ინტენსიურ შთანთქმასა და აზოტის ოქსიდის სინთეზთან დაკავშირებულ გახარჯვაზე მეტყველებს (ცხრილი 3).

ცხრილი 1

**აზოტის ოქსიდის ცვლილებები  
ვირთაგვას ტვინის უბნებში მწვავე ჰიპერამონიემიის დროს**

ცხოველთა ჯგუფი	აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია (მკმოლი/გრ ქსოვილში)			
	ჰიპოკამპი	ქერქი	ნათხეში	ხიდი
კონტროლი	0.035 ± 0.004	0.028 ± 0.003	0.015 ± 0.001	0.014 ± 0.001
ჰიპერამონიემია: NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -სენსიტიური ვირთაგვები	0.086 ± 0.007	0.078 ± 0.008	0.023 ± 0.002	0.018 ± 0.002
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -არასენსიტიური ვირთაგვები	0.042 ± 0.003	0.034 ± 0.003	0.018 ± 0.002	0.012 ± 0.001

ცხრილი 2

**გლუტამატის ცვლილებები  
ვირთაგვას ტვინის უბნებში მწვავე ჰიპერამონიემიის დროს**

ცხოველთა ჯგუფი	გლუტამატის კონცენტრაცია (მკმოლი/გრ ქსოვილში)			
	ჰიპოკამპი	ქერქი	ნათხეში	ხიდი
კონტროლი	0.45 ± 0.05	0.38 ± 0.04	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01
ჰიპერამონიემია: NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -სენსიტიური ვირთაგვები	0.98 ± 0.08	0.83 ± 0.09	0.27 ± 0.02	0.31 ± 0.03
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -არასენსიტიური ვირთაგვები	0.62 ± 0.05	0.54 ± 0.05	0.21 ± 0.02	0.22 ± 0.03

ცხრილი 3

**არგინინის ცვლილებები  
ვირთაგვას ტვინის უბნებში მწვავე ჰიპერამონიემიის დროს**

ცხოველთა ჯგუფი	არგინინის კონცენტრაცია (მკმოლი/გრ ქსოვილში)			
	ჰიპოკამპი	ქერქი	ნათხეში	ხიდი
კონტროლი	1.20 ± 0.09	0.95 ± 0.06	0.56 ± 0.05	0.54 ± 0.05
ჰიპერამონიემია: NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -სენსიტიური ვირთაგვები	0.43 ± 0.04	0.63 ± 0.08	0.37 ± 0.02	0.29 ± 0.03
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -არასენსიტიური ვირთაგვები	0.92 ± 0.08	0.81 ± 0.07	0.51 ± 0.06	0.31 ± 0.03

მიღებული შედეგები მეტყველებს, რომ მწვავე ჰიპერამონიემიის შედეგად ადგილი აქვს NMDA-გლუტამატის რეცეპტორის ჰიპერაქტივაციას და აზოტის ოქსიდის ჭარბი რაოდენობით სინთეზს, რაც ტვინის ნეირონებში დაჩქარებულ აპოფტოზს და ლეთალურ შედეგს განაპირობებს. ამონიაკის ჭარბი რაოდენობა იწვევს ასტროციტების GLT-1 ტრანსპორტერის ინაქტივაციას, რის გამოც უჯრედშორის სითხეში გლუტამატის კონცენტრაცია მატულობს (Albrecht, 1998). გლუტამატი, თავის მხრივ NMDA-რეცეპტორის, და მასთან შეუღლებული nNOS ჰიპერაქტივაციით დიდი რაოდენობის აზოტის ოქსიდის პროდუქციას განაპირობებს. ვინაიდან ეს უკანასკნელი პრესინაფსურ დაბოლოებებში არგინინის გაძლიერებულ შთანთქმას იწვევს, ხოლო ასტროციტებში გლუტამინის მუავადან გლუტამინის წარმოქმნას აკავებს [8], წარმოიქმნება “მანკიერი წრე”: ამონიაკი → გლუტამატი → აზოტის ოქსიდი → ამონიაკი, რომელიც მწვავე ჰიპერამონიემიის შემთხვევაში ლეთალური შედეგის მიზეზი ხდება.

კოგნიტიური ფუნქციის დაქვეითება და ენცეფალოპათიის მსგავსი სინდრომი ვითარდება ჰიპოინსულინემიის დროს [1]. სტრეპტოზოტოცინით დამუშავებული ვირთაგვების ჰიპოკამპში მცირდება ხანგრძლივი პოტენციაციის დრო, NR2B სუბერთეულის იმუნორეაქტიობა და Ca-კალმოდულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზის აქტივობა [9]. ჩვენს მიერ ნანახი იყო, რომ სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის დროს გლუტამატის, ისევე როგორც ამონიუმის იონების რაოდენობა ჰიპოკამპში არ იცვლება (ცხრილი 4). სამაგიეროდ, ამ დროს მცირდება არგინინის კონცენტრაცია, რაც ამ ამინმუკავას ინტენსიურ გახარჯვაზე და აზოტის ოქსიდის ბიოსინთეზის ინტენსიფიკაციაზე მეტყველებს.

ცხრილი 4

**გლუტამატის და არგინინის ცვლილებები ვირთაგვას ჰიპოკამპში ჰიპოინსულინემიის დროს (ნმოლი/გრ ქსოვილში)**

ცხოველთა ჯგუფი	გლუტამატი	არგინინი	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
კონტროლი	0.48 ± 0.05	1,15 ± 0,17	2,40 ± 0,38
ჰიპოინსულინემია	0,56 ± 0,06	0,54 ± 0,07	2,56 ± 0,42



ამრიგად, მიღებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ჰიპერამონიემიით და ჰიპოინსულინემიით გამოწვეულ ენცეფალოპათიებს სხვადასხვა პათოგენეზი ახასიათებთ. თუ ჰიპერამონიემიის შემთხვევაში აღვილი აქვს გლუტამატი ინდუცირებულ NMDA-ნეიროტოქსიკურობას, ჰიპოინსულინემია აქვეითებს სინაფსურ პლასტიკურობაში მონაწილე კომპონენტების ბიოსინთეზს.

### ლიტერატურა

1. *Gispén W.H., Biessels G.-J.* TINS, 2000, 23, 542-549.
2. *Zhao W.-Q., Alkon D.L.* Mol. Cell Endocrinol., 2001, 177, 125-134.
3. *Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S.C., Porte D. Jr.* Endocrin. Rev., 1992, 13, 387-414.
4. *Davis S., Vanhoutte P., Pages C., Caboche J., Laroche S.* J. Neurosci., 2000, 20, 4563-4572.
5. *Biessels G.J., Kamal A., Urban I.J.A., Spruijt B.M., Erkelens D.W., Gispén W.H.* Brain Res., 1998, 800, 125-135.
6. *Monfort P., Montoliu C., Hermenegildo C., Múnos M-D., Felipe V.* Neurochem. Intern., 2000, 37, 249-253.
7. *Marcaida G., Felipe V., Hermenegildo C., Minana M.D.* Grisolia S. FEBS Letters, 1992, 296, 67-68.
8. *Marcaggi P., Coles J.A.* Prog. Neurobiol., 2001, 64, 157-183.
9. *De Luka et al.* Diabetologia, 1999, 42, 693-701.

### ИЗМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ОКСИДА АЗОТА И АММИАКА ПРИ ГИПЕРАММОНИЕМИИ И ГИПОИНСУЛИНЕМИИ

*Н. Тодуа, Э. Заалишвили, И. Чоговадзе, Д. Микеладзе*

Институт физиологии им.И.С.Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Было изучено распределение глутамата, аргинина и оксида азота в разных областях мозга при гипераммониемии и гипoinsулинемии. Обнаружено, что у

крыс, более чувствительных к интраперитонеальному введению ацетата аммония (7 ммоль/кг), повышается количество глутамата и оксида азота и снижается количество аргинина во всех исследуемых областях мозга (кора, мозжечок, гиппокамп, мост). Выяснено, что стрептозотоцин-индуцируемая (50 мг/кг и.п.) гипoinsулинемия обуславливает лишь снижение аргинина. Предполагается, что энцефалопатии, индуцированные гипераммониемией и гипoinsулинемией, имеют различные патогенетические механизмы.

#### THE CHANGE OF BRAIN AMINO ACIDS PARTICIPATING IN THE METABOLISM OF NITRIC OXIDE AND AMMONIA DURING HYPERAMMONEMIA AND HYPOINSULINEMIA

*N. Todua, E. Zaalishvili, I. Chogovadze, D. Mikeladze*

I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

#### SUMMARY

The effect of acute hyperammonemia and hypoinsulinemia on the content of arginine, glutamate and nitric oxide in different brain region was studied. Rats were found to be either ammonia-sensitive (showing convulsions) or ammonia-resistant (without convulsions) after intraperitoneal injection of ammonium acetate (7 mM/kg). Ammonium acetate administration to ammonia-sensitive rats led to increase of nitric oxide and glutamate in all investigated brain region (cortex, cerebellum, hippocampus, pons) and to decrease the content of arginine. Streptozotocin-induced (50 mg/kg i.p.) hypoinsulinemia produced a decrease of arginine content only, whereas the concentrations of ammonia and glutamate did not change. These results suggest that hyperammonemia- and hypoinsulinemia-induced encephalopathies have different pathogenic mechanisms.

## **ფერადი უმდგომეფექტები ფერთა აღქმის კონსტანტობის მეანიზმების მონაწილეობით წარმოიქმნება**

**ა. ინჭკირველი, ა. კეზელი, მ. მაღანია, მ. როინიშვილი,  
დ. ჯანელიძე**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის  
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 11.03.2002

მოყვანილია ფსიქოფიზიკური ექსპერიმენტების შედეგები, რომლებიც  
ადასტურებენ ჰიპოთეზას მაკ-კოლაფის ტიპის ფერადი უმდგომეფექტების  
წარმოქმნაში ფერთა აღქმის კონსტანტობის მექანიზმების მონაწილეობის  
შესახებ. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ ეფექტის გამოშუშავების შედეგად ცდის  
ბერთა უმრავლესობაში აღინიშნება ხელოვნურად შექმნილი ანომალური  
ფერადი მხედველობის პირობებში შესრულებული ფერთა გარჩევის  
ტესტების შედეგების მკაფიოდ გამოხატული გაუმჯობესება.

საკვანძო სიტყვები: მაკ-კოლაფის ეფექტი, ფერთა აღქმა, ფერთა  
აღქმის კონსტანტობა, აანომალური ფერადი მხედველობა

პატერნით განპირობებული ფერადი უმდგომეფექტი, რომელიც  
დღეისათვის მაკ-კოლაფის ეფექტის (მკმ) სახელითაა ცნობილი [10],  
აღმოჩენის დღიდანვე იპყრობს განსაკუთრებულ ყურადღებას.  
მრავალი გამოკვლევის შედეგად ნაჩვენები იქნა, რომ ამ ტიპის  
უმდგომეფექტები შეიძლება წარმოიქმნას არა მხოლოდ მარტივ  
პატერნსა და ფერს შორის, არამედ მოძრაობასა და ფერს, სივრცით  
სიხშირესა და ფერს და სტიმულის კიდევ მრავალ სხვა პარამეტრს  
შორის განპირობების შედეგად [4, 12, 14, 15].

1965 წლიდან მოყოლებული ჯერ ფსიქოფიზიკური, ხოლო ბოლო წლებში თანამედროვე ტექნოლოგიების (მაგ., ფუნქციური მაგნიტური სისწიროვანი რეზონანსის მეთოდის) გამოყენებით ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებზე დაყრდნობით გამოითქვა მრავალი ჰიპოთეზა ამ ერთი შეხედვით მარტივი ეფექტის წარმოშობის მექანიზმების შესახებ [1, 2, 3, 7, 8, 10, 13]. მიუხედავად განსხვავებულ აზრთა სიმრავლისა, დღემდე ვერ მოხერხდა ისეთი ჰიპოთეზის ჩამოყალიბება, რომელიც დამაჯერებლად ახსნიდა ყველა არსებულ ექსპერიმენტულ მონაცემს.

ფსიქოფიზიკური ექსპერიმენტების შედეგებზე დაყრდნობით ჩვენს მიერ გამოთქმულ იქნა ჰიპოთეზა, რომ შესაძლოა, ამ ეფექტების წარმოქმნაში მონაწილეობენ მხედველობის სისტემის საკომპენსაციო-საკორექციო მექანიზმები, კერძოდ კი ფერთა აღქმის კონსტანტობის მექანიზმები [7, 8, 9].

აღამიანზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში მიღებული იყო ამ ჰიპოთეზის დამადასტურებელი მრავალი მონაცემი. კერძოდ, ნაჩვენები იქნა, რომ მკმ-ის გამომუშავების შედეგად ხდება ფერთა გარჩევის ზღურბლების ცვლილება, რაც ანომალოსკოპის ტესტში იწენს თავს [7, 8], ხოლო ანომალური ტრიქრომატული ფერადი მხედველობის მქონე ინდივიდებში Farnsworth-ის (F-15) და Lanthony-ს (LD-15) ტესტებით ტესტირებისას გამოვლენილი იქნა შედეგების სარწმუნო გაუმჯობესება [5]. გარდა ამისა, იშპარას ფსევდოიზოქრომატული ტაბულებით გამოკვლევაში აჩვენა, რომ მკმ-ის გამომუშავების შედეგად მხედველობის სისტემაში ადგილი აქვს ისეთ პლასტიკურ ძვრებს, რომელთა შედეგადაც ინდივიდს უწინდება უნარი, აღიქვას ისეთი ტიპის ფერთი კონტრასტი, რომელიც მისთვის ადაპტაციამდე იზოქრომატული იყო [6].

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილია ადრე გამოთქმული ჰიპოთეზის [7, 8, 9] შემდგომი ექსპერიმენტული კვლევის კიდევ ერთი მცდელობა.

### მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტებში მონაწილეობდა ორივე სქესის, 18-დან 45 წლამდე ასაკის, ნორმალური ფერადი მხედველობის მქონე 16 ცდის პირი.

ექსპერიმენტის დაწყებამდე ინდივიდთა ფერადი მხედველობა ფასდებოდა იშიპარას და ანომალოსკოპის ტესტებით, ხოლო ნატიფი ცვლილებების დასადგენად ვიყენებდით Farnsworth D-15 Panel Test (F-15)-სა და Lanthony's Desaturated 15 Hue Test (LD-15)-ს.

ექსპერიმენტი ტარდებოდა ბნელ ოთახში, სპეციალურად საექსპერიმენტოდ მოწყობილ მაგიდაზე. ექსპერიმენტის მხედველობისას ცდის პირის მხედველობის ველში მოქცეული იყო მაგიდის შავ ზედაპირზე განლაგებული LD-15 ტესტის ნიმუშები. მხედველობის ველი ნათდებოდა მაგიდის თავზე მოთავსებული დიფუზური არეკვლის უნარის მქონე თეთრი ეკრანით. თვით ეკრანი კი ნათდებოდა 100W სიმძლავრის ვარვარების ნათურით. ექსპერიმენტებისას ასევე გამოიყენებოდა წითელი და მწვანე სინათლის ფილტრები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელი იყო ამრეკვლი ეკრანის, საბოლოო ჯამში კი საექსპერიმენტო მაგიდის ზედაპირის სხვადასხვა სპექტრული შემადგენლობის მქონე სინათლის ნარევიტ განათება.

ცდის პირს ეძლეოდა ამოცანა, შეესრულებინა LD-15 ტესტი სხვადასხვა სპექტრული შემადგენლობის განათებისას. ამით ვადგენდით თეთრი და ფერადი სინათლის ნარევის იმ ზღურბლოვან მნიშვნელობას, როცა ტესტი ჯერ კიდევ უშეცდომოდ სრულდება. ამის შემდეგ განისაზღვრებოდა ნარევის ქვეზღურბლოვანი მნიშვნელობა (როცა ტესტი სრულდება ნაწილობრივ სწორად, მაგრამ ადგილი აქვს მნიშვნელოვან შეცდომებს). ამ პარამეტრების დადგენის შემდეგ ცდის პირს ეუშუშავებდით მპმ-ს კლასიკური პროცედურის მიხედვით [10].

20 წუთიანი ადაპტაციის შემდეგ (საადაპტაციოდ გამოიყენებოდა შეეწითელი და შეე-მწვანე, საწინააღმდეგო ორიენტაციისა და განათებულობის სწორკუთხოვანი განაწილების მქონე ცხაურები) ცდის პირს ისევ ვთხოვდით, შეესრულებინა LD-15 ტესტი წინასწარ დადგენილ ქვეზღურბლოვან განათებაზე. მიღებულ შედეგებს ვადარებდით ადაპტაციამდელ მონაცემებს.

### შედეგები და მათი განხილვა

მაკოლაფის ადაპტაციის შემდეგ ტესტის შესრულების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აღინიშნა ექსპერიმენტებში გამოკვლეული 16

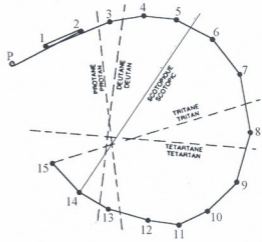
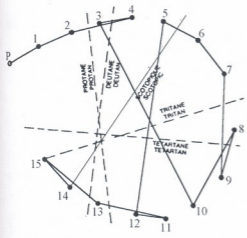
ინდივიდიდან 10-ში. კერძოდ, განათების იგივე ქვეზღურბლოვან მნიშვნელობებზე, რომლებიც დადგენილი იყო ადაპტაციამდე, ცდის პირები LD-15 ტესტს ასრულებდნენ უშეცდომოდ, ან უშეგებდნენ მხოლოდ უმნიშვნელო შეცდომებს, მაშინ როცა ადაპტაციამდე იგივე განათების პირობებში LD-15 ტესტის შესრულების შედეგების მიხედვით ისინი მიეკუთვნებოდნენ ანომალური ტრიქრომატული მხედველობის ინდივიდთა ჯგუფს (სურ. 1).

დიაგრამაზე წარმოდგენილი ციფრები 1-დან 15-მდე შეესაბამება ფერის შესაბამის ნიმუშებს, რომლებსაც ცდის პირი აწყობს გარკვეული თანმიმდევრობით. LD-15 ტესტის სწორად შესრულების შედეგად ნორმალური ტრიქრომატისათვის დიაგრამაზე მიიღება რკალი, რაც გამოხატავს იმას, რომ ცდის პირმა სწორი თანმიმდევრობით დააღაგა ფერადი ნიმუშები. ანომალური ფერადი მხედველობის მქონე ინდივიდებში კი თანმიმდევრობა დარღვეულია და დიაგრამაზე ციფრების შეერთების შედეგად ჩნდება ისეთი მონაკვეთები, რომლებიც პარალელურია სხვადასხვა სახის (პროტანული, დეიტანური, ტრიტანული ან ტეტრატანული) ანომალურობის განმსაზღვრელი ღერძებისა.

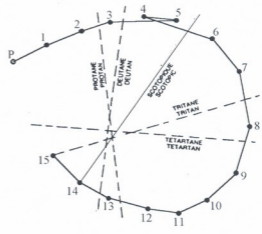
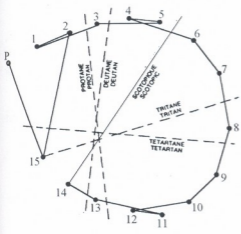
სურათებიდან ნათლად ჩანს, თუ როგორ უმჯოდესდება LD-15 ტესტის შესრულების ხარისხი მკმ-ის გამოუმუშავების შემდეგ. დიაგრამაზე აღნიშნული უმნიშვნელო ერთი ან ორი შეცდომა ინსტრუქციის თანახმად ტესტის შედეგების ანალიზისას მხედველობაში მისაღები არ არის.

ცხადია, რომ აღნიშნული ტესტის შესრულების ხარისხი დამოკიდებული უნდა იყოს კონკრეტული ინდივიდის მხედველობის სისტემის საკომპენსაციო-საკორექციო აპარატის, კერძოდ კი ფერთა აღქმის კონსტანტობის მექანიზმების ფუნქციურ მდგომარეობაზე: რაც უფრო მეტად ქრომატულია სინათლის ზღურბლოვანი ნარევი, მით უფრო ეფექტურია საკომპენსაციო აპარატის მოქმედება. შესაბამისად, თუ კი ჩვენი ექსპერიმენტული ზემოქმედების შედეგად ადგილი ექნება ამოცანის გადასაწყვეტად საჭირო სინათლის ნარევის პარამეტრების ცვლილებას, ეს უნდა მიუთითებდეს იმაზე, რომ მოხდა აღნიშნული მექანიზმების ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილება.

ა.კ.



ნ.ბ.



ა

ბ

სურ. 1. ორი ცდის პირის (ა.კ. და ნ.ბ.) ტესტირების შედეგები ა - ადაპტაციამდე, ბ - ადაპტაციის შემდეგ

როგორც აღვნიშნეთ, 16 ცდის პირიდან 10-ში (ანუ ცდის პირების 62%-ში) ადაპტაციის შემდეგ აღინიშნებოდა ფერის კონსტანტურად აღქმის უნარის გაუმჯობესება, რაც, ჩვენი აზრით, იმაზე მიუთითებს, რომ განპირობებული ფერადი შემდგომეფექტის გამოყენების შედეგად ნამდვილად ხდება ფერთა აღქმის კონსტანტობის

მექანიზმების ფუნქციური მდგომარეობის ცვლა. ეს ფაქტი კი იმის დასტურია, რომ შემდგომეფექტის წარმოქმნაში აღნიშნული მექანიზმებიც უდავოდ იღებენ მონაწილეობას.

### ლიტერატურა

1. Bertulis A.V., Glezer V.D. J. Physiol., 1984, 2, 147-165.
2. Breitmeyer B., Cooper L. Precept. Psychophys., 1972, 3, 95-96.
3. Harris C.J. Opt. Soc. Amer., 1971, 61, 5, 689A.
4. Harris C.S. In: C.S. Harris (ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1980, 95-149.
5. Intskirveli I., Kezeli A., Kezeli T., Lebanidze T., Janelidze D. Bull. Georgian Acad. of Sci., 2000, 162, 141-143.
6. Janelidze D., Intskirveli I., Roinishvili M., Malania M., Sharikadze M. Georgian J. of Neuroscience, 2001, 1, 1, 39-44.
7. Kezeli A.R., Janelidze D.O., Lebanidze T.O., Kezeli T.A. Sensory Systems, 2001, 15, 1, 39-46.
8. Kezeli A.R., Janelidze D.O., Lebanidze T.O., Tsiskarishvili N.M. 14<sup>th</sup> Europ. Conf. Vis. Perception. Vilnius. 1991a.
9. Kezeli A.R., Janelidze D.O., Lebanidze T.O., Tsiskarishvili N.M. Proc. Georgian Acad.Sci., Biol. Ser., 1991b, 17, 221-226.
10. MacCollough C. Science, 1965, 149, 3, 668, 1115-1116.
11. March G., Hirsh J. Amer. J. Psychol., 1972, 85, 241-247.
12. Over R. In: R.H. Day & G.V. Stanley (Eds.). Perth, Australia: University of Australia Press, 1977, 166-179.
13. Shute C.C.D. The McColough Effect, Cambridge Univ. Press, 1987.
14. Skowbo D., Tirmney B.N., Gentry T.A., Morant R.B. Psychological Bulletin, 1975, 82, 497-510.
15. Stromeyer C.F. III. In: R.Heid, H.W. Leibowitz & H.L. Tueber (Eds.), 1978, 8, 97-142.



## ЦВЕТОВЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗНИКАЮТ ПРИ УЧАСТИИ МЕХАНИЗМОВ КОНСТАНТНОГО ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ

*И. Инцкирвели, А. Кезели, М. Маланя, М. Роинишвили, Д. Джанелидзе*

Институт физиологии им.И.С. Бериташвили Академии наук Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Приводятся данные психофизических экспериментов, подтверждающие гипотезу об участии механизмов константности цветовосприятия в возникновении последовательных цветовых эффектов типа Мак-Коллафа. В частности, показано, что после выработки эффекта у большинства испытуемых отмечается существенное улучшение результатов решения тестов на цветоразличение, проводимых в условиях искусственно созданной цветовой аномалии.

## THE COLOR AFTEREFFECTS OCCUR WITH PARTICIPATION OF MECHANISMS OF COLOR CONSTANCY

*I. Intskirveli, A. Kezeli, M. Malania, M. Roinishvili, D. Janelidze*

I. Beriataashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

The results of psychophysical experiments are presented, which confirm a hypothesis on participation of the mechanisms of constant color perception in emergence of the color aftereffects of McCollough type. Specifically, it was shown that following the effect elaboration the results of color discrimination tests' solution, made in condition of artificially created color anomaly, significantly improves in the majority of subjects.

## ბაქტერიული ფერმენტ ბეტა-ლაქტამაზას გამოყვანების შესწავლა იოდომეტრიული მეთოდით

*თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი*

სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 6.03.2002

სწავლას გა ბიოლოგიური მასალიდან (სისხლი, ნახველი, ჩირქი, პლეურის სისხე, შარდი, ლიქვორი და სხვა) გამოყოფილი ბაქტერიული კულტურების  $\beta$ -ლაქტამაზური აქტივობა შევისწავლეთ იოდომეტრიული მეთოდით. შესწავლილი კულტურების 40% ოქროსფერი და ებიდერმალური სტაფილოკოკი იყო, 31% ენტერობაქტერიები, 23% ლურჯ-მწვანე დაჩირქების ჩნირი. გამოკვლევაშ გვიჩვენა, რომ ყველაზე შალალი  $\beta$ -ლაქტამაზური აქტივობით გამოირჩეოდა *S.aureus* – 50%, შემდეგ *S.epidermidis* – 46%. ენტერობაქტერიებიდან ტესტის დადებითი შედეგი შოგვცა 47%, ხოლო ლურჯ-მწვანე დაჩირქების ჩნირმა – 27% .

საკვანძო სიტყვები: მგრძობელობა, რეზისტენტობა, სტაფილოკოკები, ენტერობაქტერიები, ფსევდომონადები

წარუმატებელი ანტიმიკრობული ქიმიოთერაპიის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს მიკრობთა რეზისტენტობის პრობლემა. ნიშანდობლივია, რომ ანტიბიოტიკების გამოყენებამდე უკვე გამოვლენილი იყო მათდამი რეზისტენტობის ერთ-ერთი მექანიზმი. 1939 წელს, ოქსფორდში, აბრაჰამმა და ჩეინმა, სუფთა კრისტალური პენიცილინის მიღებამდე, აღწერეს ფერმენტი პენიცილინაზა, რომელიც პენიცილინს არააქტიურ ნივთიერებად შლიდა. დღეისათვის,  $\beta$ -ლაქტამური ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის ერთ-ერთ მთავარ

მექანიზმს წარმოადგენს ბაქტერიათა უნარი გამოიმუშაონ ფერმენტი  $\beta$ -ლაქტამაზა, რომელიც შლის არა მხოლოდ პენიცილინს, არამედ ნახევრად სინთეზურ პენიცილინებსა და ცეფალოსპორინებს. დღეისათვის აღწერილია ბაქტერიების მიერ ისეთი მაღალაქტიური მეტალშემცველი ლაქტამაზების  $\beta$  პროდუცირება, რომელიც შლის III თაობის ცეფალოსპორინებს - კარბაპენემებს [2]. უკანასკნელ წლებში გამოვლენილია რეზისტენტობის ზრდა ისეთ კომბინირებულ პრეპარატებთან, რომელთა შემადგენლობაშიც შედის  $\beta$ -ლაქტამაზის სპეციალური ინჰიბიტორები (კლაუულანის მჟავა, სულბაქტამი, ტაზობაქტამი). ამის მიზეზად მიიხნევენ ბაქტერიების მიერ სტრუქტურულად ახალი  $\beta$ -ლაქტამაზების ჰიპერპროდუქციის უნარის ზრდას [1].

$\beta$ -ლაქტამაზის პროდუქციის უნარი გამოვლენილია სტაფილოკოკებში, ენტერობაქტერიების ოჯახის თითქმის ყველა წარმომადგენელში, ბაქტერიოიდებში, ფსევდომონადებში, ჰემოფილუსებსა და ნეისერიებში. ამ ენზიმის მედიატორები შეიძლება იყოს როგორც ბაქტერიათა პლაზმიდები, ასევე ქრომოსომები. ენზიმწარმომქმნელი გენების პლაზმიდური ლოკალიზაციის დროს ინფორმაცია ბაქტერიიდან სხვა ბაქტერიებს ადვილად გადაეცემა და, შესაბამისად, რეზისტენტობის გავრცელების მაღალი კოეფიციენტი აღინიშნება. ქრომოსომული წარმოშობის  $\beta$ -ლაქტამაზა შეიძლება იყოს ბაქტერიისათვის როგორც კონსტიტუციური, ასევე, არარაციონალური ქიმიოთერაპიის შედეგად ინდუცირებული.

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა შევესწავლა ჩირქოვანანთებით დაავადებათა გამომწვევი ბაქტერიების მიერ ფერმენტ  $\beta$ -ლაქტამაზის პროდუცირების უნარი. ამ მიზნით, ავადმყოფთა სხვადასხვა ბიოლოგიური მასალიდან (სისხლი, ჩირქი, ნახველი, პლევრის სითხე). მიღებული ბაქტერიული კულტურა მოწმდებოდა  $\beta$ -ლაქტამაზურ ტესტზე. ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა  $\beta$ -ლაქტამაზას განსაზღვრის იოდომეტრიული მეთოდი. 24-საათიანი ბაქტერიული კულტურიდან მიღებული მძიმე სუსპენზია (დაახლოებით  $10^9$  კოლონიის წარმომქმნელი ერთეული) თავსდება სინჯარაში ბენზილპენიცილინის 6 მგ/მლ 0,1 მლ-თან და ფოსფატურ ბუფერთან (pH = 7,3) ერთად. 1 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სუსპენზიას ემატებოდა 1% ახლად

მომზადებული სახამებლის 2 წვეთი. 1 წვეთი იოდინის რეაგენტის (2,03 გ იოდი და 5,32 გ კალიუმის იოდიდი გახსნილი 100 მლ გამოხდილ წყალში) დამატების შემდეგ სუსპენზიის ლურჯი ფერი, პოზიტიური ტესტის შემთხვევაში, სწრაფად უფერულდებოდა. მეორე დამყარებულია გარემო არის pH-ის შემცირების დაფიქსირებაზე, რაც განპირობებულია ბაქტერიული ფერმენტის მიერ პენიცილინის დაშლის შედეგად პენიცილინის მჟავის წარმოქმნით [3].

ჩვენს მიერ შესწავლილი იყო სულ 97 სხვადასხვა ბაქტერიული კულტურა, რომელიც 1997 წელს მიღებულ იქნა ავადმყოფთა სხვადასხვა ბიოლოგიური მასალიდან. შესწავლილი ბაქტერიული კულტურის თითქმის ნახევარს წარმოადგენდა ოქროსფერი და ეპიდერმული სტაფილოკოკი (46%) ენტერობაქტერიების ოჯახი – 31% (ძირითადად, ნაწლავის ჩხირი, სალმონელა, პროტეუსი) და *Ps. aeruginosa* (23%).

როგორც მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, ყველაზე მაღალი β-ლაქტამაზური აქტივობით გამოირჩევა ოქროსფერი სტაფილოკოკი (50%). β-ლაქტამაზის პროდუქციის უნარით ოდნავ ჩამორჩება ეპიდერმული სტაფილოკოკი (46%), თითქმის ყოველი მეორე ენტერობაქტერია β-ლაქტამაზა – დადებითა (47%). რაც შეეხება *Ps.aeruginosa*-ს, იგი მხოლოდ 27%-ში წარმოქმნის ამ ენზიმს. ყველა ეს მონაცემი საკმაოდ საყურადღებო ფაქტორია კლინიცისტიკისათვის სერიოზულ ჩირქოვან-ანთებით დაავადებათა ემპირიული ქიმიოთერაპიის რაციონალურად წარმართვისათვის.

როგორც ცნობილია, ნებისმიერი გეოგრაფიული არეალი და, რა თქმა უნდა, საქართველოც, მეტ-ნაკლებად განსხვავდება როგორც მიკროეკოლოგიურად, ასევე რეზისტენტობის ჩამოყალიბების თავისებური ტემპებით. ეს თავისებურება გარკვეულწილად დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად კონტროლირებადია ანტიბაქტერიული პრეპარატების ხმარება, რამდენად რაციონალურად გამოიყენება თითოეული პრეპარატი. ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის განვითარების დინამიკაზე მონიტორინგის ერთ-ერთ აუცილებელ კომპონენტს წარმოადგენს მუდმივი დაკვირვება ბაქტერიათა მიერ ფერმენტ β-ლაქტამაზას წარმოქმნის უნარზე, რაც სასურველია შეისწავლებოდეს ყველა ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში.

**ლიტერატურა**

1. *Новашии С.М.* Антибиотики и химиотерапия, 1998, 42, 13-17.
2. *Selwyn S., Bankiar M.* Antimicrobial Chemotherapy, 1979, 5, 318-319.
3. *Sykes R.B.* In: Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978, p. 64-69.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЫРАБОТКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ФЕРМЕНТА  
БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ ИОДОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ**

*Т.Г. Кереселидзе, А.Ш. Нануашвили*

Противосепсисный Центр, Тбилиси

**РЕЗЮМЕ**

Бактериальные культуры, выделенные из различных патологических материалов (кровь, мокрота, плевральная жидкость), изучались на  $\beta$ -лактамазную активность иодометрическим методом. 40% из них составляли золотистый и эпидермальный стафилококки, 31% – энтеробактерии и 23% – синегнойная палочка. Исследования показали, что наивысшей  $\beta$ -лактамазной активностью отличался золотистый стафилококк – 50% штаммов, затем эпидермальный – 46%. Энтеробактерии дали положительный результат теста в 47%, синегнойная палочка в 27%.

**IODOMETRIC INVESTIGATION OF  
BACTERIAL ENZYME  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCTION**

*T. Kereselidze, A. Nanuashvili*

Antisepsis Center, Tbilisi

**SUMMARY**

$\beta$ -lactamase activity of bacterial cultures from various pathologic materials was studied by iodometric method. It was shown that *Staphylococcus aureus* is  $\beta$ -lactamase positive in 50% of cases, *Staphylococcus epidermidis* – in 46%, *Enterobacteriaceae* – in 47% and *Pseudomonas aeruginosa* – in 27%.

## **მეტიცილინრეზისტენტული ოქროსფერი სტაფილოკოკის გავრცელება სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრის მონაცემებით**

*თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი*

თბილისის სამედიცინო აკადემია; სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრი,  
თბილისი

მიღებულია 6.03.2002

1990-2000 წლებში, სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრში გამოყოფილია *Staphylococcus aureus*-ის 665 შტამი. გამოყოფილი *S.aureus*-ის შტამების 39,1% მეტიცილინრეზისტენტული აღმოჩნდა. ყველა MRSA მგრძობიარეყო ვანკომიცინისადმი, ხოლო 86% – ციპროფლოქსაცინისადმი; მხოლოდ 28,2% აღმოჩნდა მგრძობიარე რიფამპიცინისადმი.

საკვანძო სიტყვები: მეტიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკები, მგრძობელობა, ანტიბიოტიკები

კლინიკურ პრაქტიკაში პენიცილინის დანერგვიდან უკვე რამოდენიმე წლის შემდეგ ნათელი იყო, რომ ეს ანტიბიოტიკი სტაფილოკოკური ინფექციის სამკურნალო პანაცეას არ წარმოადგენდა. სტაფილოკოკების ზოგიერთი შტამის მიერ წარმოებული ფერმენტი ბეტა-ლაქტამაზა (პენიცილინაზა) შლის პენიცილინის ბირთვის და რეზისტენტულს ხდის სტაფილოკოკს პენიცილინისადმი. 50-იანი წლების მიწურულში შეიქმნა პირველი ნახევრადსინთეზური პენიცილინი – მეტიცილინი, რომლის ბირთვი რეზისტენტული აღმოჩნდა სტაფილოკოკური ბეტა-ლაქტამაზასადმი. ამით საფუძველი დაელო ანტისტაფილოკოკური პენიცილინების (ოქსაცლინი, კლოქსაცლინი,

ფლუკლოქსაცილინი, ნაფცილინი და სხვა) ერას. ეს ანტიბიოტიკები დღესაც წარმატებით გამოიყენება სტაფილოკოკური ინფექციის სამკურნალოდ. მოგვიანებით შექმნილი ახალი ჯგუფის ბეტა-ლaktამური ანტიბიოტიკები (ცეფალოსპორინები, ცეფამიცინები, კარბაპენემები) ასევე ეფექტური არიან სტაფილოკოკების მიმართ.

პირველი ცნობები მეტიცილინრეზისტენტული ოქროსფერი სტაფილოკოკის (MRSA) შესახებ გამოქვეყნდა ინგლისში 1960 წელს. მალე იგი ევროპის ბევრ სხვა ქვეყანაში გამოვლინდა. დღეისათვის MRSA შტამები მთელს მსოფლიოშია გავრცელებული და სხვადასხვა რეგიონში სხვადასხვა სიხშირით ვლინდება. ამერიკის შეერთებულ შტატებში ეს მანქანებელი 32%-ია [1], ხოლო რუსეთში მეტიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკის გავრცელება მხოლოდ 9,5%-ია [2]. საქართველოში ანტიბიოტიკორეზისტენტობაზე ერთიანი მონიტორული სისტემის არარსებობის გამო მეტიცილინრეზისტენტობის შესწავლას მხოლოდ ფრაგმენტული ხასიათი აქვს. ამ მხრივ ერთ-ერთი ყველაზე ფუნდამენტური გამოკვლევის შედეგად პოსპიტალურ სტაფილოკოკურ ინფექციათა შორის მეტიცილინრეზისტენტობა 27,7%-ში გამოვლინდა [3].

მეტიცილინისადმი რეზისტენტობის ბუნება ბოლომდე არაა შესწავლილი. ყველაზე სავარაუდო მიზეზი სტაფილოკოკის უჯრედის კედლის პენიცილინშემაკავშირებელი ცილის (PBP) სტრუქტურული ცვლილებაა [4], რაც ნაკლებად ენათესავება ბეტალaktამურ ანტიბიოტიკებს. ეს კი იწვევს რეზისტენტობის განვითარებას არა მხოლოდ მეტიცილინისადმი, არამედ ყველა ბეტა-ლaktამური ანტიბიოტიკებისადმი, მათ შორის უახლესი ცეფალოსპორინებისა და კარბაპენემების მიმართაც კი. აღსანიშნავია, რომ მეტიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკები რეზისტენტულია არა მხოლოდ ყველა ბეტა-ლaktამური ანტიბიოტიკის მიმართ, არამედ ამჟღავნებენ მრავლობით რეზისტენტობას ისეთი ფართოდ გამოყენებული ანტიბიოტიკების ჯგუფების მიმართ, როგორცაა ამინოგლიკოზიდები, მაკროლიდები, ლინკოზამიდები. ამის გამო განსაკუთრებული კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მნიშვნელობა ენიჭება მეტიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკური ინფექციის შესწავლასა და კონტროლს.

## მასალა და მეთოდები

სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრის ბაქტერიოლოგიური ლაბორატორიის მასალაზე შევისწავლეთ 1990-2000 წლის პერიოდში სხვადასხვა ბიოლოგიური მასალიდან ამოთესილი ოქროსფერი სტაფილოკოკის 665 შტამი. სტაფილოკოკების მგრძობელობა ანტიბიოტიკების მიმართ ისაზღვრებოდა სერიული განზავების მეთოდით NCCLS-ის რეკომენდაციებითა და კრიტერიუმებით [5]. მეტიცილინისადმი ოქროსფერი სტაფილოკოკების მგრძობელობის ტესტირება ხორციელდებოდა ოქსაცილინისადმი მგრძობელობის განსაზღვრით, რადგან ეს უკანასკნელი ანტიბიოტიკი გაცილებით სტაბილურია საკვებ ნიადაგში და მკაცრ ბუფერულ გარემოს არ მოითხოვს. რუტინულ ლაბორატორიულ პრაქტიკაში რეზისტენტულად შეიძლება ჩაითვალოს ყველა იმ სტაფილოკოკის შტამი, რომლის მიმართაც მეტიცილინის ან ოქსაცილინის მინიმალური ინჰიბიციური კონცენტრაცია (MIC) 4 მგ/ლ-ის ტოლია ან აღემატება მას. ჩვენს მიერ გამოვლენილი MRSA შტამების ტესტირება მგრძობელობაზე ისაზღვრებოდა აგრეთვე იმ ანტიბიოტიკების მიმართ (ვანკომიცინი, ციპროფლოქსაცინი, რიფამპიცინი), რომლებიც ყველაზე ფართოდ გამოიყენება მეტიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ.

## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენს მიერ გამოყოფილი ოქროსფერი სტაფილოკოკის 665 შტამიდან ოქსაცილინისადმი მგრძობიარე აღმოჩნდა 405 შტამი, ხოლო 260 შემთხვევაში დაფიქსირდა MRSA შტამი, რამაც 39,1% შეადგინა.

ჩვენს მიერ გამოვლენილი MRSA შტამიდან რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული აღმოჩნდა 71,8%. გაცილებით უკეთესი მაჩვენებელი აქვთ ფთორქინოლონებს. კერძოდ, ციპროფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტობა მხოლოდ 15%-ში აღინიშნა. განსაკუთრებით ხაზი უნდა გაესვას ვანკომიცინის ეფექტურობას MRSA შტამების მიმართ. მართალია, იშვიათ შემთხვევაში დაფიქსირდა ამ პრეპარატისადმი



საშუალოდ მგრძობიარე შტამები, მაგრამ 8 მგ/ლ კონცენტრაცია, რაც ვანკომიციინისადმი მაქსიმალური თერაპიული დოზირების ეკვივალენტია, სტაფილოკოკების ყველა შტამისათვის ბაქტერიციდული აღმოჩნდა.

ამრიგად, ზემოთ აღნიშნული მონაცემების ანალიზი გვინფენებს, რომ საქართველოში მეტიცილინრეზისტენტული შტამების გავრცელება საკმაოდ მაღალია. ასეთი დასკვნის უფლებას გვაძლევს ის ფაქტი, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი მასალა მიღებულია არა მხოლოდ ჰოსპიტალიზებულ ავადმყოფთა ბიოლოგიური მასალებიდან, არამედ ამბულატორული ავადმყოფებიდანაც. MRSA შტამების ასეთი მაღალი ცირკულაცია დიდი რისკის ქვეშ აყენებს სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ ბეტა-ლaktამური ანტიბიოტიკების ემპირიულ გამოყენებას. ასეთ შემთხვევაში წარმატებული მკურნალობის საუკეთესო შესაძლებლობას იძლევა გლიკოპეპტიდური პრეპარატები, კერძოდ, ვანკომიცინი. თუმცა, ამ პრეპარატს რამოდენიმე უარყოფითი მხარე გააჩნია – მისი გამოყენება მხოლოდ ინტრავენურად არის შესაძლებელი და არცთუ იშვიათად იწვევს თრომბოფლემბოზურ გართულებებს, და ამასთან იგი საკმაოდ ძვირადღირებულია. ამიტომ ვანკომიცინი რეკომენდებულია მხოლოდ მძიმე სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ. მსუბუქი ამბულატორული ინფექციების სამკურნალოდ საუკეთესო ალტერნატივას, როგორც ჩვენი მასალის ანალიზი გვინფენებს, წარმოადგენს ციპროფლოქსაცინი და სხვა ფთორქინოლონური პრეპარატები.

**ლიტერატურა**

1. *ხოკივლაძე დ.ა.* მედ. მეცნ. დოქტ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 1998.
2. *Voss A., Doebbeling B.N.* Intern J Antimicrob Agents, 1995, 5, 101-106.
3. *Сидоренко С.В., Резван С.П., Груштина С.А. и др.* Антибиотики и химиотерапия, 1998, 7, 15-25.
4. *Pedreau-Remington F.* In: Proc. of 5<sup>th</sup> Western Pasific Congress Chemotherapy Infect. Dis. 1996, 162-164.
5. National Committee for Clinical Standards. Approved Standard M7-A3/5<sup>th</sup> ed. NCCLS, PA 1993.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА ПО ДАННЫМ ПРОТИВОСЕПСИСНОГО ЦЕНТРА

*T. G. Kereselidze, A. Sh. Nanuashvili*

Тбилисская Медицинская Академия; Противосепсисный Центр, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

В 1990-2000 гг. в Противосепсисном Центре было выделено 665 штаммов *Staphylococcus aureus*. Частота распространенности метициллинрезистентного *S. Aureus* – 39,1%. Все MRSA были чувствительны к ванкомицину и 86% к цiproфлоксацину, лишь 28,2% было чувствительно к рифампицину.

## THE CIRCULATION OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ACCORDING THE DATA OF ANTISEPSIS CENTER

*T. Kereselidze, A. Nanuashvili*

Tbilisi Medical Academy; Antisepsis Center, Tbilisi

### SUMMARY

Methicillin-resistance of 665 *Staphylococcus aureus* strains isolated in Antisepsis Center during 1990-2000 years was tested. The dissemination frequency of methicillin-resistance was 39.1% for *Staphylococcus aureus*. All the MRSA isolates were susceptible to vancomycin, 86% of *S. aureus* strains were susceptible to ciprofloxacin and only 28,2% – to rifampicin.

## **ჩირქოვან-ანთებიოთი ღაგვადებუბის ბამოფუჟუბო ბრამღადებუბითი ბაქტერიუბის რეზისტენტობის დინამიკა**

**თ. კერესელიძე, ა. ნანუაშვილი**

სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 5.03.2002

შესწავლილია სტაფილოკოკების მგრძობელობა/რეზისტენტობა სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ ტრადიციულად ხმარებადი ანტიბიოტიკების მიმართ. უკანასკნელი 12 წლის განმავლობაში შესწავლილია ოქროსფერი და ებიდურმალური სტაფილოკოკების 5000 შტამი. ამ პერიოდში დადგენილია ანტიბიოტიკებისადმი მგრძობელობის დაქვეითება და მათი გამოყენება სერიოზული სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ მიზანშეწონილი არ არის.

საკვანძო სიტყვებო: მგრძობელობა, რეზისტენტობა, სტაფილოკოკები, ანტიბიოტიკები

ანტიბაქტერიული პრეპარატების უწყვეტი ძიების მიუხედავად, ჩირქოვან-ანთებიოთი ინფექციების მკურნალობა კვლავ რჩება ერთ-ერთ რთულ და აქტუალურ პრობლემად. ეს დაკავშირებულია დაავადების გამომწვევ მიკრობთა ეტიოლოგიური სტრუქტურის ცვლილებებთან, აგრეთვე მოცირკულირე შტამებს შორის ანტიბიოტიკებისადმი მდგრადი ფორმების სწრაფ გავრცელებასთან [2]. კლინიკის პრაქტიკაში ანტიბიოტიკების შერჩევისას, ჩვეულებრივ მხედველობაში მიიღება დაავადების ნოზოლოგიური ფორმა და ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ დაავადების გამომწვევ

მიკროორგანიზმთა სახეობრივი მდგრადობა. ყოველთვის როდი მიიღება მხედველობაში მოცემული მიკრობის ცალკეული სახეობრივი შტამების არსებობა, სხვადასხვა მდგრადობის უნარით ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ. ერთი მხრივ, ეს ამცირებს მათ კლინიკურ ეფექტურობას და, მეორე მხრივ, იწვევს ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული შტამების სწრაფ სელექციას [1].

როგორც წესი, ახალი ეფექტური ანტიმიკრობული პრეპარატები იწვევენ გამოხატულ მოქმედებას როგორც დაავადების გამომწვევ მიკრობებზე, ასევე ავადმყოფის ნორმალურ ენდოგენურ მიკროფლორაზე. ამიტომ ახალი ანტიბიოტიკების შექმნასთან ერთად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მათ რაციონალურ გამოყენებაზე კონტროლს და ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გამოვლენის მეთოდის შემუშავებას და უნიფიცირებას [3].

დღეისათვის სტაფილოკოკი კვლავ რჩება ჩირქოვან-ანთებითი დაავადებების ერთ-ერთ ძირითად გამომწვევად. როგორც კლინიკური, ისე ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევები ადასტურებს, რომ წინა წლებში სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალო ტრადიციული ანტიბიოტიკები კარგავს პირვანდელ ეფექტურობას.

შვეისწავლეთ სისხლიდან ამოთესილი სტაფილოკოკების მგრძობელობის დინამიკა იმ ათი ანტიბიოტიკის მიმართ, რომელიც ბოლო 12 წლის განმავლობაში ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა საქართველოში სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ.

ამ პერიოდში სეფსისის საწინააღმდეგო ცენტრის ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში შვეისწავლეთ ავადმყოფთა სისხლიდან ამოთესილი 1000-მდე ოქროსფერი სტაფილოკოკის და 4000-მდე ეპიდემიური სტაფილოკოკის მგრძობელობა შემდეგი ანტიბიოტიკების მიმართ: ამპიცილინი, ოქსაცილინი, ცეფაზოლინი, ცეფოტაქსიმი (კლავორანი), გენტამიცინი, კანამიცინი, ამიკაცინი, რიფამპიცინი, ლინკომიცინი, ერითრომიცინი. 1985-1986 წლებისათვის ზემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან ოქროსფერი სტაფილოკოკისადმი ეფექტურობას ინარჩუნებდა ოქსაცილინი - 87%, ცეფაზოლინი - 72%, კლავორანი - 72%, კანამიცინი - 83%, გენტამიცინი - 87%, ამიკაცინი - 74%, ლინკომიცინი - 68%, რიფამპიცინი - 81%. ამ წლებისათვის

გამოყოფილი ოქროსფერი სტაფილოკოკების კულტურების თითქმის ნახევარი რეზისტენტული იყო ერთრომიცინისა და ამპიცილინისადმი, მგრძობელობა, შესაბამისად 51-41%. მაგრამ 1987-1989 წლებში ცეფაზოლინისადმი და კლაფორანისადმი მგრძობელობა მკვეთრად შემცირდა (36-39%). მოგვიანებით კი პირიქით მოხდა – 1995-1996 წლებში აღინიშნა კლაფორანის მიმართ მგრძობელობის ზრდის ერთგვარი ტენდენცია. ამ წლებში ოქსაცილინის მიმართ აღინიშნება რეზისტენტობის შეუპოვარი ზრდა, რაც თითქმის უფექტოს ხდის ოქსაცილინს ოქროსფერი სტაფილოკოკის მიმართ. რაც შეეხება 1987-1996 წლებს, ამინოგლიკოზიდების შემთხვევაში, თითქმის იგივე სურათია. მაგალითად, კანამიცინის მიმართ მგრძობელობა შემცირდა 39%-დან 31%-მდე, გენტამიცინის მიმართ – 47%-დან 35%-მდე, ამიკაციინის მიმართ – 41%-დან 33%-მდე, ხოლო რიფამპიციინისადმი, რომელიც ყველაზე დიდი ეფექტურობით ხასიათდებოდა, 1987-89 წლებში ოქროსფერი სტაფილოკოკების უკვე მხოლოდ 56% იყო მგრძობიარე. დღეისთვის ეს მაჩვენებელი 39%-მდე შემცირდა. ამჟამად, შესწავლილი ოქროსფერი სტაფილოკოკის თითქმის მეთხედვლია მგრძობიარე ამპიცილინის, ლინკომიციინისა და ერთრომიცინის მიმართ.

ოდნავ განსხვავებული სურათია ეპიდემიული სტაფილოკოკის მიმართ. ის, როგორც წესი, გამოირჩევა უფრო მეტი რეზისტენტობით. ჩვენ შემთხვევაშიც, 1985-1986 წლებში აღინიშნებოდა კლაფორანის მიმართ მგრძობელობა – 68%, გენტამიციინის მიმართ – 70%, ხოლო კანამიციინის მიმართ – 52%. შედარებით მაღალ ეფექტურობას ინარჩუნებდა ამიკაციინი – 88%, ცეფაზოლინი – 78%, ოქსაცილინი – 73%, რიფამპიციინი – 71%. რაც შეეხება ამპიცილინს, ამ პერიოდისათვის იგი 61%-ში იყო მოქმედი, ხოლო ერთრომიცინისადმი და ლინკომიციინისადმი მხოლოდ, შესაბამისად, 39%-ში და 42%-ში იყო მგრძობელობა.

1987-1988, 1990-1992 წლებში აღინიშნება კლაფორანისადმი მგრძობელობის მკვეთრი შემცირება (44-41%). ამავე წლებში მკვეთრად შემცირდა, აგრეთვე, ამიკაციინისადმი მგრძობელობა (50-52%), ოქსაცილინისადმი (46-44%), ამპიცილინისადმი (33-32%),

ცეფაზოლინისადმი (47-35%), გენტამიცინისადმი (36-32%). 1995-1996 წლებში ზემოთ ჩამოთვლილ ანტიბიოტიკთაგან მხოლოდ რიფამპიციინი (62%) და ცეფაზოლინი (65%) ინარჩუნებს ეპიდემიური სტაფილოკოკით გამოწვეული ინფექციების დროს გამოყენების მიზანშეწონილობას.

ჩვენს მიერ შესწავლილმა ანტიბიოტიკებმა, 12-წლიანი პერიოდის განმავლობაში, მკვეთრად დაკარგა პირვანდელი ეფექტურობა. პრაქტიკულად მათი გამოყენება ეპიდემიური სტაფილოკოკური ინფექციების დროს მიზანშეწონილი არ არის. მაგალითად, ეპიდემიური სტაფილოკოკის მგრძობელობა ოქსაცილინისა და ამპიცილინისადმი არის მხოლოდ 39%, ლინკომიცინისადმი - 30%, ხოლო კანამიცინისა და ურითრომიცინისადმი - 21%.

ამრიგად, ოქროსფერი სტაფილოკოკი დღეისათვის მეტნაკლებად შესაძნევე მგრძობელობას იწენს მხოლოდ კლაფორანისადმი (69%), ხოლო ეპიდემიური სტაფილოკოკი მხოლოდ რიფამპიციინისა და ცეფაზოლინისადმი (62-65%). ამიტომ, სერიოზული სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ, საქართველოში, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ტრადიციულად ხმარებულმა ანტიბიოტიკებმა საგრძობლად დაკარგა პირვანდელი ეფექტურობა და მათი გამოყენება, ზემოთ აღნიშნული გამონაკლისების გარდა, მიზანშეწონილი არ არის. აღსანიშნავია, რომ ამჟამად სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება სხვა, გაცილებით ეფექტური ანტიბიოტიკები, რომელთა მიმართ რეზისტენტობა შედარებით იშვიათია. ასეთ პრეპარატებს წარმოადგენს: ფტორქინოლონები, ახალი მაკროლიდური ანტიბიოტიკები, ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები ბეტა-ლაქტამაზის ინჰიბიტორებით, ვანკომიცინი, იმიპენიმი და სხვა.

## ლიტერატურა

1. *Красильников А.П.* Справочник по антисептике. Минск, 1995.
2. *Новашич С.М., Никитина А.В.* Антибиотики. 1991,36, 53-56.
3. *Шлапунова Т.Ю., Лившиц М.Л., Брусникова Е.Б.* Сб. научн. тр. Ленинградского санитарно-гигиенического мед. ин-та. Л., 1988, 31-35.

## ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*T. G. Kereselidze, A. Sh. Nanuashvili*

Тбилисский противосепсисный центр

### РЕЗЮМЕ

Изучена резистентность стафилококков к традиционно применяемым для лечения стафилококковых инфекций антибиотикам. За последние 12 лет исследовано 5000 гемокультур золотистого и эпидермального стафилококка. Установлено снижение резистентности за этот период. Следовательно, употребление большинства широко применяемых антибиотиков для лечения серьезных стафилококковых инфекций нецелесообразно.

## RESISTANCE DYNAMICS IN GRAM-POSITIVE BACTERIA, INFECTIOUS AGENTS OF THE PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES

*T. Kereselidze, A. Nanuashvili*

Tbilisi Antisepsis Center

### SUMMARY

Resistance to conventional antibiotics used for treatment of staphylococcal infections in the last 12 years was studied in 5000 strains of *St.aureus* and *St.epidermidis*. There was a significant increase of resistance during this period. Thus, the majority of widely used antibiotics are not convenient for treatment of serious staphylococcal infections.

## ადრენოგენიტალური სინდრომის მკურნალობის ეფექტურობა მოხარულ გოგონებში დიჰსაჰიტაზონის ფონზე დიანე 35-ითა და მისი ანდროკურთან კომბინაციით

ს. კვალიაშვილი, ჯ. ქრისტესაშვილი

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 14.03.2002

დექსამეტაზონის ფონზე D-35-ით და D-35 + ანდროკურით კომბინირებული მკურნალობის შედარებითი ეფექტურობის დადგენის მიზნით გამოკვლეულ იქნა 110 მოზარდი ვოგონა აგს-ის გვიან გამოვლენილი ფორმებით. დადგინდა, რომ დექსამეტაზონის (0,25-0,125 მგ) გამოყენებით, ჰორმონული მაჩვენებლებს (17α-HO-P, DHEA-S) ნორმალიზაციის შემდეგ, მკურნალობაში D-35-ის და D-35+ანდროკური (50 მგ) კომბინაციის ჩართვით მიიღწევა ანდროგენიზაციის კლინიკურ გამოვლენებზე (პირსუტიზმი, აკნე, სებორეა) ზემოქმედების გახსნაგებელი ეფექტი. D-35 + ანდროკური კომბინაციის უპირატესობა D-35-ან შედარებით ამ პრეპარატების კომბინაციას გამოიხატა პირსუტული რიცხვის სარწმუნო დაქვეითებით საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით უკვე სამი ციკლის შემდეგ (25%), ხოლო D-35-ით მონოთერაპიისას მხოლოდ მე-6 ციკლის შემდეგ (14%). დიანე-35+ანდროკური კომბინაციის ეფექტი აკნეზე გამოსატული იყო უფრო მკვეთრად და ვლინდებოდა უფრო სწრაფად (მე-3 ციკლისათვის აკნეს საშუალო რიცხვის დაკლება დიანე-35+ანდროკური კომბინაციით ხდებოდა (53% -ით), D-35-ის მონოთერაპიისას (31%)-ით მკურნალობის ორივე სქემის ეფექტურობის შედარებით ყველა ვადაზე 3-6 - 12 ციკლის შემდეგ დიანე-35+ანდროკურის ეფექტი სარწმუნოდ მაღალი იყო დიანე-35-ით ჩატარებულ მონოთერაპიასთან შედარებით. ამგვარად აგს-ის გვიან გამოვლენილი ფორმების მკურნალობის სქემაში დექსამეტაზონთან და დიანესთან ერთად ანდროკურის ჩართვით მიიღწევა უფრო სწრაფი და გამოსატული ეფექტი.

საკვანძო სიტყვები: დიანე-35, პირსუტიზმი, აკნე, ანდროგენიტალური სინდრომი, ანდროკური



ლიტერატურის მონაცემების თანახმად ანდროგენიზაციის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 20%-ში ანდროგენიზაცია ადრენოგენიტალური სინდრომით არის განპირობებული [6]. ადრენოგენიტალური სინდრომის (აბს) შემთხვევებში ანდროგენიზაციას განაპირობებს გენური მუტაციის შედეგად არსებული ფერმენტული უკმარისობა, რაც იწვევს თირკმელზედა ჯირკვალში კორტიზოლის სინთეზის დარღვევას, ხდება შუალედული პროდუქტების ჭარბად დაგროვება, რომლებიც ფიზიოლოგიურ პირობებში გამოიშვავდება უმნიშვნელო რაოდენობით [7]. პათოგენეზში წამყვანია კორტიზოლის პროდუქციის დაქვეითება, რაც უკუკავშირის მექანიზმით აძლიერებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (აპტჰ) სეკრეციას, რასაც თან ახლავს კორტიზოლის წინამორბედი ანდროგენული ბუნების პროდუქტების: 17 $\alpha$ -ჰიდროქსიპროგესტერონის (17 $\alpha$ -HO-P), 17 $\beta$ -ესტრადიოლის (DHEA-S), ანდროსტენდიონის სინთეზის აქტივაცია და სისხლში მათი დონის აწევა – ანუ ჰიპერანდროგენია. ირღვევა გონადოტროპინების სეკრეციის ნორმალური მოდულაცია, რაც განაპირობებს საკვერცხეებში მეორადი პოლიკისტოზის ჩამოყალიბებას და სტეროიდოგენეზის დარღვევას განსაკუთრებით მოზარდ გოგონებში ლაბილური, ჩამოყალიბებელი რეპროდუქციული სისტემით [4].

რეპროდუქტოლოგთათვის განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენს აბს-ის გვიან გამოვლენილი ფორმები, მათი დიაგნოსტიკის სირთულის გამო, რომლებიც 21-ჰიდროქსილაზასა და 3 $\beta$ -ოლდეჰიდროგენაზას არასრულ დეფიციტთან არის დაკავშირებული [5]. აბს-ის მკურნალობის ძირითად პათოგენეზურ პრინციპს აპტჰ-ის დათრგუნვა და საბოლოო ჯამში თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის შემცირება წარმოადგენს. მაგრამ, უნდა აღინიშნოს, რომ მხოლოდ კორტიკოსტეროიდების გამოყენება არასაკმარისად ეფექტურია როგორც კანის გამოვლინებების მიმართ (აკნე, სებორეა, ჰირსუტიზმი), ასევე აბს-ისა და საკვერცხეების პოლიკისტოზის ერთდროული არსებობის შემთხვევაში [3]. ყოველივე აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილად არის მიჩნეული გლუკოკორტიკოიდული თერაპიის პარალელურად ანტიანდროგენული პრეპარატების გამოყენება ესტროგენებთან კომბინაციაში, რომელთა პო-

პულარული წარმომადგენელია დიანე-35 (D-35) და ანდროკური [4].

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა მოზარდ გოგონებში აგს-ის გვიან გამოვლენილი ფორმების მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება დეკამეტაზონის ფონზე D-35-ითა და მისი ანდროკურთან კომბინაციით. ანდროგენიზაციის კლინიკური გამოვლინებების საფუძველზე ჩვენს მიერ შეფასებული იქნა D-35-ით მკურნალობის ეფექტურობა – 55 პაციენტში, D-35 + ანდროკურის (50 მგ) კომბინაციით – ასევე 55 პაციენტში. დაკვირვების ქვეშ მყოფი პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 14-დან 20 წლამდე. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა დამახასიათებელი კლინიკური ნიშნები, რომლებიც გამოხატული იყო სხვადასხვა ხარისხით (ჰირსუტიზმი, აკნე, სებორეა). პაციენტთა ნაწილს (9 პაციენტი) აღენიშნებოდა ანდროგენული ტიპის ალოპეცია. ჩვენი ანალიზით ზემოთ აღნიშნულ კლინიკურ გამოვლინებებს შორის ხარისხის მიხედვით არ გამოვლინდა კორელაცია, კერძოდ ჰირსუტულ რიცხვსა და აკნეს რიცხვს შორის კორელაციური მაჩვენებელი არ იყო სარწმუნო ( $P > 0,14$ ).

ალოპეცია აღენიშნებოდა პაციენტებს ჰირსუტული რიცხვის მაღალი მაჩვენებლით. ვინაიდან ალოპეცია წარმოადგენს ანდროგენიზაციის ყველაზე მძიმე გამოვლინებას, ამდენად მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ ჯგუფების გამოყოფა ჰირსუტული რიცხვის მაჩვენებლის გათვალისწინებით. ჰირსუტიზმის შეფასება ხდებოდა ფერიმან-გალვეის სკემის მიხედვით. Acne vulgaris შეფასება კი ხდებოდა Fanta-ს სკემის მოდიფიკაციის საფუძველზე.

აბს-ის დიაგნოსტიკა ემყარებოდა ჰორმონულ და ექოსკოპიურ კვლევის შედეგებს. სისხლის შრატში რადიოიმუნოლოგიური მეთოდით ისაზღვრება პროლაქტინის, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (შმპ), მალუთეინიზებული ჰორმონის (მპ), ტესტოსტერონის, DHEA-S,  $17\alpha$ -HO-P და კორტიზოლის დონე – მენსტრუალური ციკლის I ფაზაში, მე-7-9 დღეებში. 24 სთ-ან შარდში გამოკვლეულ იქნა ნეიტრალური 17-კეტოსტეროიდების ექსკრეცია. ყველა პაციენტში აგს-ის დიაგნოსტიკურ მარკერს სისხლის შრატში DHEA-S-ისა და  $17\alpha$ -HO-P-ის მაღალი დონე წარმოადგენდა. საკვრცხეების პოლიკისტოზის კომბინირებული ფორმის დიაგნოსტიკა ემყარებოდა

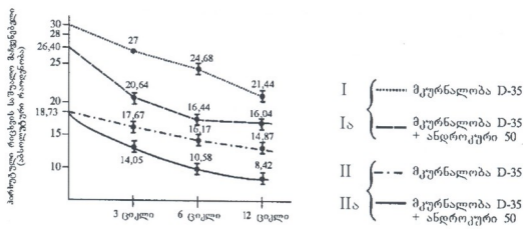
მკ-ის და მკ/შმკ-ინდექსის მომატებულ მაჩვენებლებს და ექოსკოპიური მონაცემებით მრავლობითი წვრილკისტოზური ჩანართების არსებობას საკვერცხეებში. მკურნალობის ეფექტურობა ფასდებოდა ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებების (ჰირსუტიზმი, აკნე, სებორეა) ობიექტური გამოკვლევებით, დინამიკაში. დექსამეტაზონის დოზის კორექცია კი ხდებოდა DHEA-S-სა და 17 $\alpha$ -HO-P-ის სექრეციისა და 17 KS-ის ექსკრეციის დონის მიხედვით. მენარხეს საშუალო ასაკმა შეადგინა  $13 \pm 1$  წელი და მერყეობდა 11-დან 15 წლის ფარგლებში. კვლევაში ჩართული პაციენტების მენსტრუალური ასაკი იყო  $\geq 2$  წელი. ანამნეზიდან საყურადღებო იყო ის ფაქტი, რომ პაციენტთა უმრავლესობას ციკლი დარღვეული ჰქონდა ოლიგომენორეის ტიპით (90 პაციენტი - 81%), 8 პაციენტს - მენომეტრორაგიის სახით. ჰირსუტიზმის პროგრესირებას ადვილი ჰქონდა მენარხეს პერიოდიდან 85 პაციენტში (78%), დანარჩენში კი - 9-10 წლის ასაკიდან. ჰირსუტიზმის მაჩვენებელი მერყეობდა 15-35-ის ფარგლებში და საშუალო მაჩვენებელი შეესაბამებოდა  $25 \pm 2$ . კლიტორის ჰიპერტროფია აღენიშნებოდა 30 პაციენტს (28%), კლიტორის ფუძესა და ურეთრას შორის მანძილი გადიდებული იყო საშუალოდ 2 სმ-ზე მეტად 55 პაციენტში (50%), პაციენტთა უმეტესობას (78-71%) ექოსკოპიურად აღენიშნებოდა საკვერცხეების პოლიკისტოზისთვის დამახასიათებელი 10-12 წვრილკისტოზური ჩანართი. DHEA-S-ის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 360 ნგ/მლ-ს და მერყეობდა 230-450 ნგ/მლ-ს (N = 28-238) ფარგლებში. 17 $\alpha$ -HO-P-საშუალო მაჩვენებელი 1,1 ნგ/მლ-ს შეადგენდა და მერყეობდა 1,1-1,6 ნგ/მლ-ის ფარგლებში. ტესტოსტერონის მომატება აღენიშნებოდა 70 პაციენტს (64%), 17 KS-ის - 110-ვე პაციენტს.

ყველა პაციენტს, მკურნალობის საწყის ეტაპზე საშუალოდ 3 თვის მანძილზე (საჭიროების შემთხვევაში 6 თვეც) ეძლეოდათ დექსამეტაზონი 0,25 მგ - 0,125 მგ-ის დოზით დღეში. მკურნალობის დაწყებიდან 1 თვეში, სისხლის შრატში DHEA-S-ის და 17 $\alpha$ -HO-P-ის დონის მიხედვით ხორციელდებოდა დექსამეტაზონის დოზის კორექცია. შემდგომ ეტაპზე მკურნალობის სქემაში ირთებოდა 55 პაციენტში D-35, ხოლო 55 პაციენტში - D-35+ანდროკური. D-35-ს

პაციენტები ღებულობდნენ მენსტრუალური ციკლის I დღიდან 12 დღის განმავლობაში. მკურნალობა გრძელდებოდა 12 ციკლის მანძილზე 7-დღიანი ინტერვალით. ანდროკურს პაციენტები ღებულობდნენ მენსტრუალური ციკლის I დღიდან 10 დღის განმავლობაში. სულ 6 ციკლის მანძილზე. შემდგომ მკურნალობა გრძელდებოდა D-35-ით.

ანდროგენიზაციის ხარისხის მიხედვით (პირსუტული რიცხვის საფუძველზე) პაციენტები დაყავით 2 ჯგუფად: 50 პაციენტი ანდროგენიზაციის მიმე ფორმით (პირსუტული რიცხვი 21-38). ამ პაციენტებს აღენიშნებოდათ, ასევე, სხვადასხვა ინტენსივობით გამოხატული აკნე (საშუალო რიცხვი 9,8) და სებორეა. მათგან 25 პაციენტს მკურნალობა უტარდებოდა D-35-ით (I ჯგუფი), დანარჩენ 25 პაციენტს D-35 + ანდროკურის კომბინაციით (IIა ჯგუფი). მეორე ჯგუფში გაერთიანებული იქნა 60 პაციენტი საშუალო ინტენსივობის პირსუტიზმით (პირსუტიზმის რიცხვი 14-20). აკნეს საშუალო რიცხვი ამ ჯგუფში შეადგენდა 9,7. 30 პაციენტს (II ჯგუფი) მკურნალობა უტარდებოდა D-35-ით, დანარჩენ 30 პაციენტს – D-35 + ანდროკურის კომბინაციით (IIა ჯგუფი). მასალა დამუშავებული იქნა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების მიზნით შედარებული იქნა ერთმანეთს I და Ia, II და IIა ჯგუფები.

როგორც სურ. 1-დან ჩანს Ia ჯგუფში მკურნალობის მე-3, მე-6 და მე-12 ციკლების შემდეგ აღინიშნება პირსუტული რიცხვის სარწმუნო შემცირება I ჯგუფის შესაბამის მანვენებულბთან შედარებით. II და IIა ჯგუფის შედარებით გამოვლინდა იგივე ტენდენცია, მაგრამ ამ ჯგუფებში (ანდროგენიზაციის საშუალო სიმძიმის ფორმა) პირსუტული რიცხვის შემცირება დინამიკაში ჯგუფების შიგნით უფრო მკვეთრად იყო გამოსახული. კერძოდ, თუ I და Ia ჯგუფებში მე-3 ციკლის შემდეგ პირსუტული რიცხვი მცირდებოდა საწყის მანვენებულბთან შედარებით 4% და 22%-ით, შესაბამისად, II და IIა ჯგუფებში შემცირება ხდებოდა 6% და 25%-ით (ცხრილი I). იგივე ტენდენცია ვლინდებოდა მე-6 და მე-12 ციკლების შემდეგაც. საჭიროა აღინიშნოს, რომ ჯგუფებს შიგნით დინამიკაში პირსუტული რიცხვის შემცირება საწყის დონესთან შედარებით ყველა შემთხვევაში იყო სარწმუნო გარდა მე-3 ციკლისა I ჯგუფში.



სურ. 1. პირსუტული რიცხვის მანუვრადობის კლების დინამიკა დიანე-35-ითა და D-35 + ანდროკურის კომბინაციით მკურნალობის ფონზე. † - მკურნალობის სარწმუნო ეფექტურობა საწყის მანუვრადობას შედარებით ( $p < 0,005$  -  $p < 0,001$ ).

ცხრილი 1

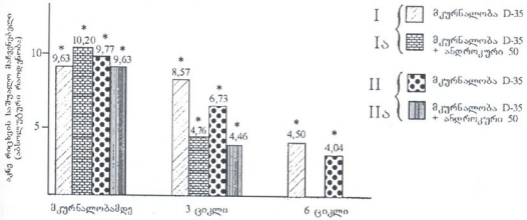
პირსუტუზმისა და აკნეს შემცირება საწყის მანუვრადობთან პაციენტებში დიანე-35-ითა და დიანე-35+ანდროკურის კომბინაციით მკურნალობის ფონზე

ჯგუფები	პირსუტუზმი			აკნე		
	3 ციკლი	6 ციკლი	12 ციკლი	3 ციკლი	6 ციკლი	12 ციკლი
I	4%	12%	23%	11%	53%	100%
Ia	22%	38%	39%	53%	100%	
სხვაობის სარწმ. I და Ia-ს შორის	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
II	6%	14%	21%	31%	59%	100%
IIa	25%	43%	45%	46%	100%	
სხვაობის სარწმ. II და IIa-ს შორის	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

ამგვარად D-35-ით მონოთერაპიის ეფექტი პირსუტუზმზე ვლინდება მე-6 ციკლიდან, D-35 + ანდროკური კომბინაციისას უკვე მე-3 ციკლიდან, რაც ამ მეთოდის უპირატესობაზე მიუთითებს. 12 თვეზე მკურ-

ნალობის ეფექტურობის შედარებით კი ჩანს, რომ D-35 + ანდროკურის კომბინაციის უპირატესობა ვლინდება, როგორც ეფექტის სწრაფ მიღწევაში, ასევე სარწმუნოდ მაღალი ეფექტურობით მკურნალობის უკვე მე-3 ციკლიდან.

ორივე ტიპის მკურნალობა აკნეს და სებორეის გამოვლინებაზე გამოირჩეოდა უფრო სწრაფი ეფექტით პირსუტიზმთან შედარებით, რაც განპირობებულია თვით თმის ზრდის ციკლის საკმაო ხანგრძლივობით. კერძოდ, უკვე მე-3 ციკლის შემდეგ, როგორც ანდროგენიზაციის მძიმე ფორმებისას (I და Ia ჯგ.), ისე საშუალო სიმძიმის ფორმებისას (II და IIa) აღინიშნებოდა აკნეს საშუალო რიცხვის საწმენო დაქვეითება საწყის მაჩვენებელთან შედარებით (სურ. 2).



სურ. 2. აკნე რიცხვის დინამიკა D-35-ითა და D-35+ანდროკურის კომბინაციით მკურნალობის პერიოდში. \* - მკურნალობის სარწმუნო ეფექტურობა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით ( $p < 0,005 - p < 0,001$ ).

ამასთან, აკნეს რიცხვის ყველაზე მკვეთრი დაქვეითება საწყის მაჩვენებელთან შედარებით გამოიხატა D-35 + ანდროკურის კომბინირებული გამოყენებისას ანდროგენიზაციის, როგორც მძიმე (Ia ჯგუფი - 53%-ით), ისე საშუალო სიმძიმის ფორმებისას (IIa ჯგუფი - 46%-ით) (ცხრილი I). ჯგუფების ერთმანეთთან შედარებით დადგინდა, რომ უკვე მე-3 ციკლის შემდეგ აკნეს რიცხვის საწმენო დაქვეითება აღინიშნებოდა Ia ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით. მე-6 ციკლის შემდეგ აღინიშნა კანის სრული გასუფთავება Ia და IIa ჯგუფებში

(D-35 + ანდროკური), (სურ. 2), მხოლოდ D-35-ის გამოყენებისას მე-6 ციკლისათვის I ჯგუფში აკნეს საშუალო რიცხვი საწყის მაჩვენებელთან შედარებით შემცირდა 53%-ით ( $p < 0,001$ ), II ჯგუფში კი 53%-ით ( $p < 0,001$ ). მე-12 თვის შემდეგ აკნეს სრული გაქრობა აღინიშნებოდა ყველა პაციენტს. ეფექტი სებორეაზე თანხვედრობა აკნეს მკურნალობის ეფექტურობას. ალოპეციის შემთხვევებში (9 პაციენტი) გამოხატული დადებითი ეფექტი (თმის ცვენის შეჩერება და თმების ამოსვლა) აღინიშნებოდა D-35 + ანდროკურის გამოყენებისას (I ჯგუფში) უკვე მე-6 ციკლიდან, ხოლო D-35-ით მონოთერაპიის მე-6 ციკლის ბოლოს ადგილი ჰქონდა მხოლოდ თმის ცვენის შეჩერებას.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ აბს-ის მკურნალობის სქემაში D-35-ის და ანდროკურის კომბინაციის ჩართვას, როგორც ხარისხობრივი, ასევე ხანგრძლივობის თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანი უპირატესობა გააჩნია მხოლოდ D-35-ით ჩატარებულ მონოთერაპიასთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს, რომლის მიხედვითაც ციპროტერონაცეტატი (ანდროკური) კონკურენციას უწევს ანდროგენებს ანდროგენული რეცეპტორების დონეზე, იწვევს 5 $\alpha$ -რედუქტაზას აქტივობის შემცირებას და ხასიათდება ანტიგონადოტროპული ეფექტით [1, 3, 5, 7]. ციპროტერონაცეტატი მაღალი დოზით აპტჰ-ის დამთრგუნველად მოქმედებს, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ იგი შეიძლება გამოყენებული იქნას თირკმელზედა ჯირკვლის-მიერი ანდროგენიზაციის სამკურნალოდ [2]. უთუოდ გასათვალისწინებელია დიანე-35-ის ესტროგენული კომპონენტის დადებითი ზემოქმედება სექსტეროიდშემაკავშირებელი გლობულინის სეკრეციის გაძლიერებაზე.

ამგვარად, ზემოთ მოყვანილი ყველა მექანიზმის გათვალისწინებით D-35 + ანდროკურის გამოყენება, დექსამეტაზონით წინასწარი მკურნალობის ფონზე, უნდა ჩაითვალოს მაღალეფექტურად აბს-ის გვიან გამოვლენილი ფორმების თერაპიაში.

## წიტირებებს

1. *Eilc S.K., Edelson. J. Clin.Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 51-55.
2. *Taubert H.D., Kuhl H.* Kontrazeption mit Hormonen. Georg Thieme Verlag Stuttgart.New York.1995.
3. *Rabe T., Grunwild K., Runnebaum B.* Androgenisierung Diagnostik und Therapie in der Praxis. Diesbach Verlag Berlin. 2000.
4. *Гуркин А.* Гинекология подростков. Санкт Петербург."Фолиант", 2000.
5. *Бирюкова М.С.* Эндокринные заболевания и синдрома Вирилизм. М., "Знание". 2000.
6. *Квиციანი Э.П., Чопикашвили Н.А.* Материалы 2-ой Всесоюзн.конф. по гинекологии детей и подростков.М.1992.
7. *Сметник В.П., Тумилович Л.Е.* Неоперативная гинекология. Медицинское Информационное Агентство 1999.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ДИАНЕ-35 И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С АНДРОКУРОМ НА ФОНЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА

*С. Квалиашвили, Дж. Кристесашиვი*

Институт репродукции человека им.И.Жордания, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 110 пациенток с диагнозом – аденогениальный синдром пубертатного периода Диане-35 (55 больных), а также комбинацией препаратов Диане-35 и Андрокур (50 мг) – 55 больных. Установлено, что в результате лечения дексаметазоном, (суточная доза 0,125-0,25), после нормализации показателей секреции гормонов, включение в схему терапии препаратов Диане-35 или Диане-35 + Андрокур оказывает различный эффект на клинические проявления андрогенизации (гирсутизм, акне, себорея). Преимущество комбинированной терапии (Диане-35 + Андрокур), в сравнение с использованием только Диане-35, выражается в достоверном снижении гирсутного числа (25%) уже после 3-х циклов лечения. При использовании лишь препарата Диане-35 достоверное снижение гирсутного числа достигается после 6



циклов лечения (14%). Комбинация препаратов Диане-35 и Андрокура оказывает более быстрый и значительный эффект на acne vulgaris. После 3-го цикла терапии уменьшение acne vulgaris достигает 53%, а после 6 циклов – полностью исчезает. При терапии только Диане-35 к концу третьего цикла лечения уменьшение acne vulgaris в среднем составляет 31%, а полное исчезновение достигается после 12 циклов терапии. Таким образом, при пубертатной форме АГС комбинированная терапия Диане-35 и Андрокуром на фоне дексаметазона обеспечивает более выраженный и быстрый клинический эффект.

## **EFFICIENCY OF TREATMENT OF ANDROGENITAL SYNDROME IN THE PUBERTANT GIRLS WITH DIANE-35 AND ITS COMBINATION WITH ANDROCURE ON THE BACKGROUND OF DEXAMETHASONE**

*S. Kvaliashvili, J. Kristesashvili*

I. Jordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi

### **SUMMARY**

Total of 110 adolescent girls with late-onset adrenal-genital syndrome were studied to evaluate corporate efficacy of Diane-35 and Diane-35 + Androcure combination. Efficacy of monotherapy with Diane-35 and combined therapy with Diane-35 + Androcure after normalization of hormonal parameters ( $17\alpha$ -OH-P, DHEA-S) by use of 0,21-0,125 mg daily dose dexamethasone, are different. After 3 menstrual cycles combined treatment with Diane-35 + Androcure, hirsute number is significantly reduced, by – 25%, compared with basis data, whereas monotherapy with Diane-35 reduced hirsute number by – 14% only after 5 months. Better results were obtained regarding acne – after 3 cycle therapy with Diane-35+ Androcure, manifestation of acne reduced sharply and rapidly, by – 53%, while monotherapy with Diane-35 caused reduction of acne only by – 31%. So efficacy of Diane-35 + Androcure within 3,6,12 month treatment, was significantly higher compared with Diane-35 alone. Thus treatment of acne and hirsutism in patients with late-onset adrenal-genital syndrome, is most effective when Androcure is used with Diane-35 in cases of background therapy with dexamethasone.

## **ЗНАЧЕНИЕ ИГРОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ВОЛКА)**

*Н. Копалиани*

Научно-Исследовательский Центр Консервации Видов (NACRES); Тбилисский Государственный Университет им. И. Джавахишвили

Принято 7.03.2002

Изучалось игровое поведение волков в неволе. Общее количество зверей – 27 (18 самцов и 9 самок). Описаны те игровые элементы, которые по мнению автора могли иметь значение в формировании иерархической структуры. Отмечено существование у волчат т.н. ювенильной нелинейной иерархии. Проведенные исследования позволили заключить, что распознаванию лидера и использованию разнообразных демонстраций в соответствующих ситуациях волчата учатся еще в ювенильном периоде во время игровых действий. Комбинирование элементов, входящих в социальные демонстрации, умение их использования в самых разнообразных социальных ситуациях и адекватное реагирование на социальные сигналы других вырабатывает способность ориентации в различных социальных ситуациях, которая формируется именно во время игры.

**Ключевые слова:** социальное поведение, игра, коммуникация, волк

Как известно, игра имеет большое значение в формировании социального поведения. По мнению некоторых авторов, наибольшее количество игры отмечается в период социализации, т.е. в процессе приобретения животным определенного социального ранга [1]. Это можно объяснить следующим образом: функция социальной игры заключается в упражнении социальных

конкурентных способностей и демонстраций, что особенно важно при приобретении социального ранга.

Во время игровых действий развиваются видоспецифичные коммуникаторные способности. Симмонс [4] произвел тщательный анализ связи между опытом, накапливаемым при социальной игре и приобретением специфических коммуникаторных способностей. Исследования проводились на макаках-резус. Основываясь на детальном анализе отснятого материала, он сделал следующий вывод: контекст агрессивной игры не кажется обязательным или случайным условием для обучения, практики или совершенствования агонистических сигналов, в прямом смысле этого слова. Смысл данной цитаты сводится к тому, что модель социального поведения может развиваться и без опыта социальной игры, но ее результат – **увеличение гибкости поведенческого репертуара и усиление реагирования организма на любой, казалось бы неуправляемый социальный стимул**. Т.е. можно заключить, что игра ведет к совершенствованию различных форм поведения, что повышает вероятность выживания в процессе естественного отбора.

Анализируя литературный материал, мы пришли к выводу, что при изучении игры следует уделить больше внимания выявлению значения отдельных игровых элементов для формирования полноценных социальных отношений. Нас интересовало также, возможно ли прогнозирование социального статуса животных на основе игрового поведения. В качестве модели для изучения функции игры мы избрали волка, животного с высокоразвитым интеллектом и сложными социальными отношениями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для нашей работы послужили результаты наблюдений за четырьмя группами волков, содержащимися в неволе. Общее количество зверей – 27 (18 самцов и 9 самок). Общее время наблюдений составило 5940 часов. Для точности и быстроты регистрации игру разделили на простые составляющие поведенческие элементы, которые обозначались определенными знаками. Игровые элементы заносились в специальную таблицу этограмм.

Для определения доминантно-субординантных отношений нами были идентифицированы элементы поведения, связанные с доминированием; произведено диаграммирование процесса ранжирования на основе рангового

порядка. Проводился также анализ линейности иерархии на основе *индекса линейности Ландау*. Индекс ( $h$ ) вычисляется согласно следующей формуле:

$$h = (12/n^3 - n) \sum_{a=1}^n [V_a - (n-1)/2]^2,$$

где  $n$  – количество животных в группе;  $V_a$  – количество животных, над которым доминирует животное “ $a$ ”. Часть формулы  $V_a - (n-1)/2$  вычисляется для каждого животного в группе и затем результаты суммируются. Часть  $12/n^3 - n$  нормализует индекс таким образом, что он меняется от 0 (в таком случае иерархия нелинейная) к 1. Считается, что  $h \geq 0.9$  может быть довольно достоверным критерием для линейной иерархии [3].

Для проверки доминирования использовался т.н. индекс доминирования DI:

$$DI = W/T,$$

где:  $W$  – количество “побед”,  $T$  – общее количество доминантно-субординантных взаимодействий. Этот простой индекс меняется от 0 к 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе эксперимента фиксировались время по возрасту появления определенных сигналов и их характерные особенности.

Рассмотрим некоторые игровые элементы, которые по нашему мнению могут иметь значение при формировании иерархической структуры:

**Возраст 28 дней.** У волчат впервые наблюдали подставление паховой области во время игры. Обычно это поведение наблюдалось у самого маленького самца в группе по отношению к самому крупному самцу. Оно является носителем элементов пассивного подчинения. Как известно, пассивное подчинение происходит из пассивной роли щенка во время его взаимодействий с матерью [6]. Щенки часто подставляют матери область гениталий для чистки и стимуляции. Первоначально, во время игр, паховые контакты носили случайный характер. Такие контакты вызывали торможение и животное на некоторое время оставалось неподвижным, лишь иногда поднимая ногу на стимулированной стороне. Такие реакции на “неспецифическую” стимуляцию постепенно исчезают и остаются только реакции на социальное исследование (паховый контакт) со стороны другого животного. Таким образом, паховое представление рассматривается как жест подчинения или умиротворения при различных социальных ситуациях во время контактов с сородичами установленного социального ранга.

**Возраст 30 дней.** Возросло количество обхватов лапами во время игровой борьбы. Следует отметить, что первоначально, после применения приема “обхват лапой”, игра прекращалась. Но уже через день, этот приём стал неотъемлемой частью игровых действий. В этом же возрасте (30 дней) во время игры впервые наблюдали наскок, похожий на садку. Обычно самки при этом убежали, но игра вскоре возобновлялась. Следует отметить, что к этому возрасту такие наскоки наблюдались довольно редко, но к трехмесячному возрасту их количество увеличилось. Многократное повторение этого элемента помимо физической тренировки способствует стимуляции нервной системы, что в конечном счете подготавливает животное к успешному спариванию в будущем.

**Возраст 32 дня.** Впервые наблюдали Т-образную позицию. У волка, а также у некоторых других псовых можно видеть подходы, в которых агрессивная или доминирующая особь направленно приближается к плечевой области сородича, образуется так называемая Т-образная позиция. Эту позицию можно видеть и тогда, когда самец приближается к самке в течке. Такая верхняя стойка в Т-образной позиции, которая рано проявляется у волчат, является наиболее утверждающей формой доминантности [2]. Наблюдения за волчатами показали, что первоначально Т-образная позиция появляется спонтанно, почти у всех волчат, независимо от пола и т.н. ювенильного ранга. Но с 51-дневного возраста, этот элемент преобладает в поведении самцов, имеющих более крупные размеры и тех самок, которые “доминируют” в группе, причем не только по отношению к другим самкам, но и к “низкоранговым” самцам. Волчата на Т-образную позицию доминанта реагируют следующим образом: а) если животное имеет низкий ранг – демонстрируют позу подчинения, затем игра возобновляется; б) если волчонок всего на 1-2 ранга ниже доминанта, или Т-образная позиция осуществляется доминирующей самкой, также демонстрируется поза подчинения, но животные при этом вертикально обнажают зубы, огрызаются и игра в большинстве случаев прекращается. Вышесказанное может служить одним из примеров того, что во время игры волчата учатся мимике и позам, связанным с уменьшением или увеличением социальной дистанции.

В этом же возрасте участился контакт подбородком во время групповых игр. При подобном контакте животное подходит к сородичу и на короткое время кладет ему на плечи или на спину нижнюю челюсть (т.н. контакт подбородком). Это обычно происходит в самом разгаре игровых действий и видимо, представляет собой жест умиротворения. После контакта подбородком игровая

серия или прекращается, или возобновляется вновь. Судя по нашим наблюдениям, инициаторами подобного контакта чаще всего являлись самки или низкоранговые самцы.

Следует отметить, что в возрасте 32-34 дней после выпрашиваний игры часто производились лизания углов рта. Лизания производились инициаторами выпрашивания игры и были направлены на вызываемое животное. Лизание углов рта тоже можно отнести к жестам умиротворения. У взрослых животных оно наблюдается тогда, когда доминирующее животное позволяет подчиненному подойти; т.е. когда доминант стоит со слегка прижатыми ушами и несколько оттянутыми горизонтально губами – а один или несколько подчиненных подходят сбоку и лизут углы рта. Лизание углов рта возможно происходит из жестов выпрашивания волчатами отрыжки у родителей и является типичной демонстрацией активного подчинения. Говоря об активном подчинении, имеется в виду определение Шенкеля [5]. У волков и собак подчинение представляет собой ритуализированное и символически выраженное поведение щенят. Подчинение может быть активным, происходящим из выпрашивания пищи или молока, и пассивное, происходящее из позы, которую принимает щенок, когда мать чистит его.

**Возраст 33 дня.** Увеличилось количество огрызаний во время игровой борьбы. При этом вертикально оттягиваются губы и обнажаются зубы, издается глухое ворчанье. Такое поведение напоминает тенденции к атаке у взрослых волков. Участились представления паховой области самцами низших рангов более крупному самцу-доминанту. Кроме самцов, это поведение наблюдалось и у самок по отношению к самцам и у низкоранговых самцов относительно доминирующей самки.

**Возраст 34 дня.** В этом возрасте впервые в середине игрового фрагмента наблюдали следующее: самец и самка идут бок о бок и отталкивают боками друг-друга. Для этого элемента характерна избирательность, т.е. отталкиваются боками только определенный самец и определенная самка. Морда у них в это время расслаблена, рот открыт, но губы закрывает зубы. Как показали наши наблюдения, в большинстве случаев, такие “с удовольствием отталкивающиеся” пары образуют настоящие семейные пары во взрослой жизни. В трех из четырех наблюдаемых нами групп подобное явление имело место. По-видимому, отталкивание боками является одним из элементов ритуала ухаживания.

**Возраст 35 дней.** Впервые наблюдали следующее: когда интенсивность игры достигает максимума (о чем говорят громкие повизгивания, огрызания,

рычания и поскуливания), некоторые щенки прекращают игру и начинают копать землю. Такую реакцию можно объяснить смещением активности во время высокого эмоционального напряжения в случае, когда игра грозит перерасти в серьезные агонистические действия. Явление смещения активности наблюдали и тогда, когда доминантный самец вызывал на игру самую низкоранговую самку в группе. Самка демонстрировала типичную позу пассивного подчинения, затем вскакивала, бросалась к поилке, била лапой по воде и брызгала в течение одной минуты. Еще один пример смещенной, или переадресованной активности – как было упомянуто выше, в некоторых случаях волчонок не отвечает на игровой сигнал инициатора. Тогда, в 35% случаев животное-инициатор начинает играть с самим собой, пытается поймать себя за хвост, катается по земле, подбрасывает и ловит сухие ветки.

**Возраст 36 дней.** Впервые у волчат наблюдали поджимание хвоста и прижимание ушей к концу игровых серий. Как известно, эти выражения связаны с увеличением социальной дистанции. Желание увеличения социальной дистанции появляется у волчат тогда, когда игровые укусы и обхваты лапами причиняют им боль, или иссякает потребность в игре. В этом возрасте волчата во время игровых действий часто припадают к земле, отводя при этом взгляд. Обычно игра после этого на время прекращается, но затем возобновляется вновь.

**Возраст 37 дней.** Впервые наблюдали агонистическое шелканье зубами в сочетании с вертикальным раздвиганием губ и обнажением зубов, попеременном поднимании и прижимании ушей, рычанием и коротким тьяканием. Вышеописанные действия имеют место тогда, когда игра становится слишком интенсивной. У взрослых волков агонистическое шелканье закрепляется как сигнал предупреждения о намерении кусить. Участились полаивания во время групповых игр, на загривке часто наблюдалась piloэрекция. Следует отметить, что во всех тех случаях когда волчата валят на землю партнера, они всегда обнюхивают область живота и паха. Поваленный волчонок спокойно лежит при этом. На наш взгляд, подобное обнюхивание содержит элементы социального приветствия взрослых волков. Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что к 37 дневному возрасту игра приобретает выраженный “социальный окрас”, т.е. содержит разнообразные элементы, связанные с увеличением и уменьшением социальной дистанции, активным и пассивным подчинением. Сложная социальная организация, которая характерна и для волков, требует достаточно четкого выражения

доминирования и подчинения и ритуальных церемоний приветствия; в связи с этим большое значение имеет шлифовка социальных сигналов и выработка разнообразных ответов, что и происходит в процессе игры.

**Возраст 51 дней.** К этому возрасту отмечено изменение иерархии в двух из четырех наблюдаемых групп. Самцы, доминирующие до этого времени, занимали теперь низшую ступень иерархической лестницы. Во время игры у низкоранговых животных наблюдали следующую позу: волчонок изгибает спину дугой, уши раздвинуты в стороны, становится боком перед доминантом и смотрит вниз (избегание контакта взглядом). Это типичная демонстрация подчинения. Во время групповых игр часто наблюдалась одна из поз пассивного подчинения: подчиненное животное ложится на бок и демонстрирует вентральную область груди и живот. Уши отодвинуты назад и прижаты к голове, хвост опущен вентрально, так, что походит между ногами. Животное при этом демонстрирует собственную беззащитность. Эту позу наблюдали у подчиненных животных. После ее демонстрации игра временно прекращалась, доминант отходил от “лежачего партнера”.

**Возраст 56 дней.** Поза пассивного подчинения закрепилась у низкоранговых волчат как “вежливый отказ” от вызова на игру, т.е. волчата, не желающие играть, оставляются в покое доминантом только тогда, когда демонстрируют вышеописанную позу.

Иногда, во время конфликтных ситуаций, одно из животных, которое несколько секунд демонстрировало агонистическое сморщивание и вертикальное оттягивание губ, щелкало зубами и огрызалось, проявляя все признаки агрессии, вдруг начинало вызывать партнера на игру. При этом выражение морды у него менялось, появлялось т.н. игривое выражение (расслабленное лицо с открытым ртом и горизонтально оттянутыми губами). В этой ситуации игра может рассматриваться как смещенная активность, которая является одним из способов разрядки при высоком эмоциональном напряжении. Игра является одной из возможностей для реализации такого смещения, поэтому ее часто наблюдали в различных стрессовых ситуациях.

**Возраст 57 дней.** Хорошо выражено предпочтение в выборе игрового партнера. Так, например, волчонок, доминирующий среди самцов, в большинстве случаев (75%) вызывает на игру доминирующую в группе самку, а самый низкоранговый самец – низкоранговую самку.

**Возраст 59-90 дней.** К этому времени в играх волчат не замечено появления каких либо новых элементов или их комбинаций. Можно отметить только



возросшую продолжительность игровых серий; время от времени в серию вклиниваются игровые сигналы, несмотря на непрерывность игровых действий.

В играх трехмесячных волчат уже присутствуют почти все элементы, характерные для поведения взрослых волков, т.е. элементы, необходимые для взрослой жизни. Игровые укусы к этому времени значительно ингибируются. Волчата уже приобрели опыт контролирования силы укусов.

Мы наблюдали также за формированием иерархии в различных группах. Несмотря на то, что процесс формирования доминантно-субординантных отношений длится довольно долго и завершается только после полового созревания волков, уже к моменту появления игровых действий в группах волчат заметен т.н. поведенческий полиморфизм. Иерархию, которую мы наблюдали в группе волчат в течение сравнительно длительного промежутка времени (например, 1-2 месяца), назвали **ювенильной иерархией**.

Нас интересовало выявление формы ювенильной иерархии (линейная или нелинейная): меняется ли с возрастом ее форма, ведь известно, что для взрослых волков характерна нелинейная иерархия. Для анализа линейности измеряли индекс линейности Ландау в 30 дневном возрасте, когда у волчат уже появились все основные игровые элементы и к 60 дневному возрасту, когда формирование игрового поведения в основном завершено. Вычисления индекса линейности Ландау показали, что во всех случаях  $h < 0.9$ , что говорит о наличии нелинейной иерархии. Как известно, у взрослых волков иерархия также нелинейная, т.е. с возрастом принцип иерархии не меняется.

Мы вычисляли также индекс доминантности для каждого члена каждой группы. Индекс доминантности показывает, насколько “доминантно” животное по сравнению с другими индивидами группы [3]. Как и следовало ожидать, у тех волчат, в играх которых содержалось наибольшее количество элементов доминирования, индекс доминантности был выше других членов группы. Результаты вычислений индексов доминантности подтвердили существование ювенильной иерархии в группе волчат. Надо отметить, что несмотря на четкое наличие доминанта, в поведении подчиненных особей иногда проявляются поведенческие элементы, характерные для доминанта (хотя и в небольшом количестве).

По нашему мнению, поведение волчонка во время игры во многом предопределяет его социальный ранг в будущем. У животного, в игровом поведении которого преобладают элементы доминирования (подчинения), постепенно вырабатывается соответствующий психологический склад и модель поведения. Поэтому, предполагаем о возможности прогнозирования социального статуса

животного на основании его поведения во время игровых действий.

На основе вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Для волчат в ювенильном периоде характерен поведенческий полиморфизм, который особенно хорошо выражен во время игровых действий. Это указывает на существовании ювенильной иерархии у этих животных.
2. Ювенильная иерархия волчат, также как и ювенильная иерархия взрослых животных имеет нелинейную структуру.
3. Во время игры волчата обучаются тем позам и мимике, которые связаны с уменьшением или увеличением социальной дистанции т.е., происходит формирование способности адекватной ориентации в различных социальных ситуациях.
4. Игра способствует формированию определенного психического склада и модели поведения и, предположительно, влияет на приобретение животным того или иного социального статуса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Fagen R.* Animal Play behavior. Oxford University Press, 1981.
2. *Fox M.V.* An International Journal of Comparative Ethology, 1971, V-XLI, 3-4.
3. *Lehner P.N.* Handbook of ethological methods. Cambridge University Press, 1996.
4. *Symons D.* Am. Zoologist, 1977, 14, 317-322.
5. *Shenkel R.* Am. Zoologist, 1967, 7, 319-329.

### თამაშის ელემენტების მნიშვნელობა სოციალური ქცევის ფორმირებისათვის (მგლის მაგალითზე)

#### ნ. კობაღიანი

სახეობათა კონსერვაციის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი, თბილისი;  
ი.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

#### რეზიუმე

შესწავლილ იქნა თამაშის ქცევის განვითარება ტყვეობაში მყოფ მგლებში. დაკვირვებები მიმდინარეობდა 27 ცხოველზე, რომლებიც 4

ჯგუფს ქმნიდნენ. აღწერილი იყო ისეთი ქცევითი ელემენტები, რომლებსაც ავტორის აზრით დიდი მნიშვნელობა ჰქონდათ იერარქიული სტრუქტურის ჩამოყალიბებაში. აღინიშნა მგლის ღეკეპებში არახაზობრივი იუვენილური იერარქის არსებობა. ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდ იქნა, რომ ღიდერის ამოცნობას და სხვადასხვა დემონსტრაციების გამოყენებას შესაბამის სოციალურ სიტუაციებში ღეკეპები სწავლობენ ჯერ კიდევ იუვენილურ პერიოდში თამაშის დროს. სოციალურ დემონსტრაციებში შემავალი ელემენტების კომბინირება, მათი გამოყენება სხვადასხვა სოციალურ სიტუაციებში და აგრეთვე ადეკვატური რეაგირება სხვების სოციალურ სიგნალებზე ცხოველებს გამოუმუშავენ სხვადასხვა სოციალურ სიტუაციაში ორიენტაციის უნარს, რომელიც, გარკვეულწილად, სწორედ თამაშის დროს ყალიბდება.

**THE ROLE OF PLAY ELEMENTS IN FORMATION OF SOCIAL BEHAVIOR IN THE WOLVES**

*N. Kopaliani*

Center for Species Conservation, Tbilisi; I.Javakhishvili Tbilisi State University

**SUMMARY**

The play behavior was studied in captive wolves. Total number of animals: 27 (18 males and 9 females). An emphasis was put on those elements of play behavior that were considered important in the formation of hierarchy were described. The existence of so-called Juvenile none-line hierarchy in pups was noted. It is shown that wolf pups begin to learn to identify the leader during play in the juvenile period. They also begin to use various displays in relevant situations. Owing to their ability to combine elements of social display, to use them in a variety of social situations, and to adequately react to social signals of their group mates during play, wolf pups develop the capability of orientation in different social situations.

## MODULATION OF THE POSTSYNAPTIC RESPONSES OF THE NOCICEPTIVE NEURONS IN THE CEREBRAL CORTEX

*T. Labakhua, S. Butkhuzi, G. Bekaya, T. Janashia, G. Gurtskaia,  
T. Lagidze*

I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 29.11.2001

Intracellular recordings of the nociceptive neurons of the somatosensory cortex I (*Gyrus coronarius*) have shown responses to the supraliminal single stimulation of the tooth pulp, which consisted of EPSP-peak-IPSP. Ipsilateral stimulation of the central gray matter (CGM) elicited an inhibition of the baseline activity for 150-250 ms, and hyperpolarization of the membrane potential (MP) by 5-10 mV. Conditioning stimulation of the CGM suppressed the nociceptive response altogether. Intravenous injection of morphine (0.3 mg/kg) decreased a frequency of spike activity without affecting the neurons' MP, and than partly (1 min) and completely (2 min) suppressed a pulp stimulation-induced postsynaptic potentials. Meanwhile, the neuron activity elicited by the innocuous stimuli did not change at all. Suppression of the postsynaptic potentials of the nociceptive neurons elicited by the tooth pulp stimulation during both conditioning stimulation of the CGM or morphine administration is realized probably through the afferentation input on the segmentary level, as well as presynaptically – on the cortical neurons.

**Key words:** nociception, membrane potentials, central gray matter, cortex, morphine, synaptic potentials, cats

According to the modern concepts pain is a subjective perception of the nociceptive information, which includes sensory assessment. While the brainstem and

“peripheral” neuronal mechanisms of the nociceptive information are more or less well investigated, the postsynaptic responses of the nociceptive and convergent neurons of the cerebral cortex are less known so far. The reference data certify that the opiate receptors are localized in those brain regions, which directly are concerned with formation of the pain sensitivity. Similarly, unlike the subcortical structures, the localization character of the opiate receptors in the cerebral cortex is less investigated although it plays a significant role in the control of the pain sensitivity [1, 19]. Therefore, elucidation of these problem is highly important for better understanding of formation of pain and analgesia mechanisms and of the role of opiate receptors and opioide peptides of the cortex in these processes.

It is known that the central gray matter (CGM) exerts a modulatory influence on responses of the spinal and medullary neurons [10], thalamus [3], and on evoked responses of the sensorymotor cortex [2], elicited by the nociceptive stimuli. However, it is considered that antinociceptive effect in the CNS is of opiate origin (one of probable variants). The mechanisms of such influences are not disclosed for the time being. In regard of these, certain interest presents still less investigated problem of the mechanisms of analgesic effect of morphine on postsynaptic responses of the nociceptive and convergent neurons of the cerebral cortex.

In the present work the experimental data are presented concerning the fine neurophysiological mechanisms of the modulatory influence of the midbrain CGM stimulation and the analgesic effects of morphine on the postsynaptic responses of the nociceptive neurons in the cerebral cortex.

## MATERIAL AND METHODS

Investigations were carried out in the cats anesthetized with alpha-chloralose (40 mg/kg, i.v.), in conditions of acute experiment. The surgical procedures (tracheotomy, opening of the coronary gyrus, catheterization of the femoral vein, pneumothorax) were executed under the ether anesthesia. The wound edges and squeezed tissues were saturated with Novocain. Stimulation of the CGM and VPM was delivered through the bipolar electrodes implanted according to the Reinoso-Suarez atlas. Rectangular electric pulses with duration of 0.2-0.5 ms and amplitude of 20-25 V served as stimuli.

The tooth pulp of the upper canines was stimulated. The small opening were drilled in the canines and constantan bipolar electrodes insulated except at the tips

were inserted into the pulp. The tooth was covered with acrylic, which secured reliable insulation of the electrodes.

Electrical activity of the neurons of the coronary gyrus (somatosensory region S1), representing the facial area [12], was recorded intracellularly by means of glass micropipettes filled with 2 mM/l potassium citrate. Recording was fulfilled with the DC amplifier (MEZ-810). The potentials were recorded simultaneously on the magnetic tape recorder (TEAC R-80) and later were played back, analyzed and photographed from the CRO screen. Morphine was administered at strictly measured doses, intravenously.

## RESULTS AND DISCUSSION

Total of 19 cortical nociceptive neurons have been recorded, which responded to the tooth pulp stimulation. Membrane potential (MP) was equal to  $62.84 \pm 11.34$  mV ( $n = 19$ ), the peak amplitude –  $65.86 \pm 17.23$  mV, latency –  $21.36 \pm 14.57$  ms. Single subthreshold stimulation of the tooth pulp elicited EPSP only of the low amplitude (Fig. I, 1-2), while increasing of the nociceptive stimulation, along with increased amplitude of EPSP, induced hyperpolarization of the MP (Fig. IA, 2-3) and during the suprathreshold stimulation the response consisted of EPSP-peak-IPSP (Fig. IA, 4). In some nociceptive neurons with fairly low baseline activity the suprathreshold stimulation of both ipsi- and contralateral tooth pulp resulted in several spikes with consecutive hyperpolarization of the MP (Fig. IB, 1-2), while in the neurons with high baseline activity the response with short latency did occurred and it consisted of EPSP-peak and long-lasting IPSP (170 ms) with an amplitude of about 9 mV (Fig. IC). In Fig. II an intracellular recording of the nociceptive neuron activity is represented. The neuron's response to the tooth pulp stimulation consists of series of EPSP-peak-IPSPs (Fig. II, 1). Response of the same neuron to a single ipsilateral stimulation of the central gray matter (CGM) is characterized with lesser latency and the EPSP-peak complex is terminated with post-spike hyperpolarization of the MP of the larger amplitude and duration. It should be emphasized that notwithstanding the recovery of the MP to initial level, reinstating of the baseline activity occurred after about 500-600 ms (Fig. II, 2). During pairing of conditional- (CGM) and test-stimulus (tooth pulp) the postsynaptic responses, elicited at nociceptive stimuli, were suppressed completely (Fig. II, 3).

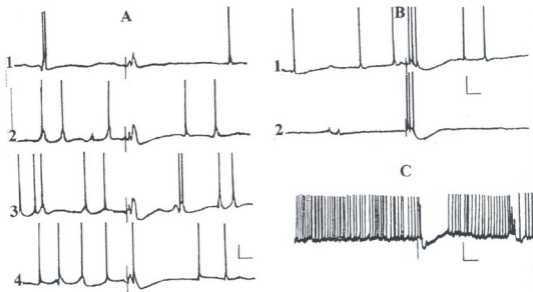


Fig. 1. Intracellular potentials of the cortical nociceptive neurons at stimulation of the tooth pulp. A – neuron response on stimulation of the contralateral tooth pulp: MP – 65 mV, depth – 2.1 mm; stimulation: 1 – 20 V, 2 – 40 V, 3 – 50 V, 4 – 70 V; 0.5 ms. B – neuronal responses to contralateral (1) and ipsilateral (2) stimulation of the tooth pulp: MP – 60 mV; depth 1.9 mm; stimulation 30 V, 0.5 ms. C – neuron reaction to the ipsilateral tooth pulp stimulation: MP – 70 mV, recording depth – 2.2 mm; stimulation 30 V, 0.5 ms. Calibration 20 mV, 100 ms.

An intracellular activity of still another nociceptive neuron is presented in Fig. III. The single suprathreshold stimulation of the tooth pulp resulted in EPSP-peak-IPSP type complex (Fig. III, 1). Intravenous administration of morphine (0.3 mg/kg) elicited deceleration of the spike activity, without the MP alteration, significant attenuation of IPSP amplitude (by 60%), and complete suppression of postsynaptic potentials and spike activity evoked by the tooth pulp stimulation (Fig. III, 3-4).

Stimulation of the VPM nucleus elicited in this neuron the EPSP-peak-IPSP complex. Intravenous administration of the low doses of morphine (0.3 mg/kg) resulted in decreased amplitude of IPSP by 30% at the second minute already (Fig. II, 2) and by 40% at fifth minute (Fig. IV, 3), without alteration of the MP and spike activity. It is noteworthy that intracellular recording of the nociceptive neurons in the cerebral cortex is a cumbersome procedure because of small receptive field of the tooth pulp – out of all the recorded neurons about 20% only turned out to be nociceptive. This is due to the fact that the nociceptive systems have a diffuse anatomical organization.

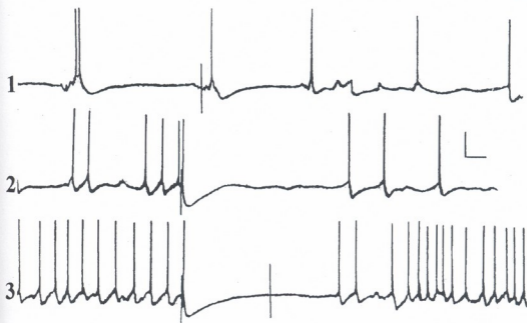


Fig. II. Postsynaptic potentials of the cortical neurons at stimulation of the tooth pulp and CGM: **1** – neuronal responses to the tooth pulp stimulation 40 V, 0.5 ms; **2** – neuronal responses to the CGM stimulation 20 V, 0.5 ms; **3** – neuronal responses to the conditioning (CGM) and test-stimulation of the tooth pulp: MP – 65 mV, recording depth 1.8 mm. Calibration 20 mV, 100 ms.

There are several theoretical concepts concerning the mechanisms of formation of noxious excitation. According to the specificity theory the pain is viewed as a specific modality, which is formed under the influence of noxious stimulation only. The non-differentiated free nervous endings in the tooth pulp, being the nociceptors, generate the nociceptive impulses, which via the specific A-delta- and C-fibers project to the specific nociceptive centers and then to the cerebral cortex where the pain sensation is formed. The postsynaptic EPSP-peak-IPSP responses of the nociceptive cortical neurons to the tooth pulp stimulation shown in our experiments demonstrate that the nociceptive specific modality does not differ from any other sensory modality and that between stimulation intensity and sensation of pain there is close relation.

Fig. IV illustrates morphine influence on the postsynaptic responses of presumably convergent cortical neuron.

Considerable success in understanding the neurophysiological mechanisms of antinociceptive activation have been obtained by means of electrical stimulation of various brain structures and administration of the alkaloid opiates.



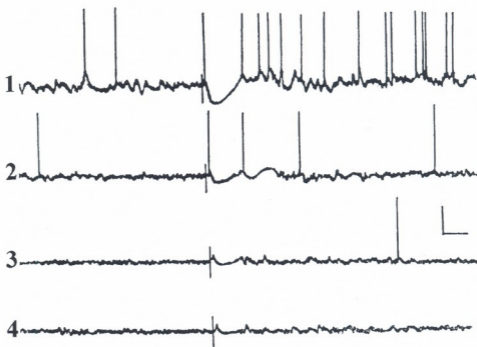


Fig. III. Influence of morphine on the postsynaptic responses of the nociceptive neuron elicited by the tooth pulp stimulation: 1 – baseline activity and neuronal response to the tooth pulp stimulation; 2 – 1 min, 3 – 3 min, 4 – 5 min following the intravenous administration of morphine (0.3 mg/kg); MP – 62 mV, recording depth 2.3 mm, stimulation 30 V, 0.5 ms. Calibration 20 mV, 100 ms.

It is well known fact that electrical stimulation of the midbrain CGM [11] or injection into this structure of microdoses of alkaloid opiates and peptides [13] results in obvious analgesia. It was shown that stimulation of the CGM suppresses the jaw-opening reflex elicited by a nociceptive stimulation [3, 15, 17].

Conditioning stimulation of the CGM was shown to induce suppression of postsynaptic potential of the motor neuron elicited by stimulation of the tooth pulp and the high-threshold afferents of suborbital nerve, but did not affect the jaw-opening reflex. The conclusion was made that such an influence is determined by modulation of the afferent flow at the interneuronal level [5].

The CGM neurons are enkephalin- and dynorphinergic and possess the large receptive fields. About half of these neurons may be excited or inhibited by the nociceptive stimuli [7]. Under the control of nociceptive modulatory system are also the thalamic neurons, which take part in nociceptive transmission [8, 9].

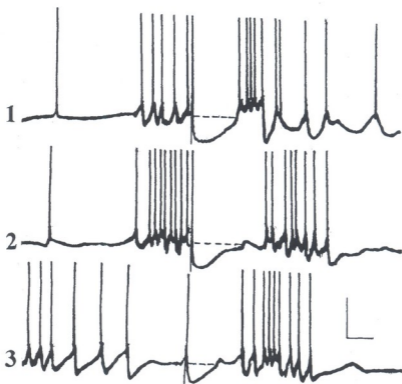


Fig. IV. Morphine influence on the postsynaptic potential of the cortical neuron elicited by the thalamic VPM nucleus stimulation: 1 – baseline activity and neuronal responses to the VPM stimulation, 2 – 2 min, 3 – 5 min, 4 – 10 min following intravenous administration of morphine (0.3 mg/kg); MP – 64 mV, recording depth 1.8 mm, stimulation 20 V, 0.5 ms. Calibration 20 mV, 100 ms.

The regulatory processes of the nociceptive sensitivity at the level of cerebral cortex are maintained partly by the opioidergic systems, which is experimentally evidenced in the studies of opiate effects on electrophysiological and neurochemical phenomena in the cerebral cortex [cf. 1]. The opiates are probably presynaptic substances and they inhibit a neurotransmitter release. According to the hypothesis by Macmillan and Journals, the endogenous opiate enkephalin or its agonist morphine must act on the ending of excitatory neuron, supposedly by means of blocking the cellular influx of  $Ca^{++}$ , which is essential for a neurotransmitter exocytosis into synaptic cleft [6]. Our data confirm possible existence of such mechanism. Suppression of postsynaptic potentials in the nociceptive neurons in response to the tooth pulp stimulation during both conditional stimulation of the CGM and morphine administration, is realized supposedly on the afferentation input, at a segmentary level, as well as presynaptically – on the cerebral cortex neurons.

REFERENCES

1. *Брагин Е.О.* Нейрохимические механизмы боли. Москва, Наука, 1991.
2. *Гаркавенко В.В., Гура Е.В.* Физиол. Ж. СССР, 1988, 346 335-341.
3. *Гура Е.В., Гаркавенко В.В.* Нейрофизиология, 1988, 20, 688-694.
4. *Гура Е.В., Яхниця В.А., Лиманский Ю.П.* Нейрофизиология, 1984, 16, 274-384.
5. *Гура Е.В.* Нейрофизиология, 1990, 22, 543-549.
6. *Хухо Ф.* Нейрохимия. Москва, Мир, 1990.
7. *Andersen S.D., Basbaum A.I., Fields M.L.* Brain Res., 1977, 123, 363-368.
8. *Canstens E.* J.Neurophysiol., 1982, 48, 808-822.
9. *Cropper E.C., Eisenman J.S., Azmitia E.S.* Exp. Brain Res., 1984, 55, 515-522.
10. *Dubner R., Bennett G.J.* Annu. Rev. Neurosci., 1983, 6, 381-418.
11. *Hosobuchi I., Rossier J., Bloom F.E., Guillemin R.* Adv. Pain Res., 1979, 3, 515-523.
12. *Keller O., Butkhuzi S.M., Vyklicky L.* Brain Res., 1974, 72, 325-327.
13. *Reinoso-Suarez F.* Topographischer himatlas der Katze. E.Merek Ag. Darmstadt, 1961.
14. *Mortland J.S., Gebhart G.F.* Brain Res., 1980, 201, 223-237.
15. *Oliveras J.L., Woda A., Guilbaud G., Besson J.M.* Brain Res., 1974, 72, 328-331.
16. *Rang H.P., Dala M.M., Ritter J.M.* Pharmacology, 1966, 609-628.
17. *Sessle B.I., Dubner R., Greenwood L.F., Lucier G.E.* Can. J. Physiol. Pharmacol., 1976, 54, 66-69.
18. *Tsuboi Y., Tashiro A., Imai T., Sumino R., Iwata K.* In: The 9<sup>th</sup> World Congress of Pain. Vienna, 1999, p.152.
19. *Zhang R., Chen J., Teng G.* In: The 9<sup>th</sup> World Congress of Pain. Vienna, 1999, p.154.

**თავის ტვინის ძვრების ნოციცეპტური ნაირონების  
პოსტსინაფსური პასუხების მოღულებითა**

**თ. ლაბაძეა, ს. ბუთხუზი, გ. ბეჭიაა, თ. ჯანაშია,  
გ. ლურწყიაა, თ. ლალიძე**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის იბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

სომატოცენსორული ქერქის I უბნის (გვირგვინოვანი ხვეული) ნოცი-  
ცეპტური ნეირონების უჯრედშიდა რეგისტრაციით კბილის პულების

ზეზღურბლოვანი გაღიზიანების საპასუხოდ რეგისტრირებულია პასუხები, რომლებიც შედგება აპსპ-პიკი-შპსპ-საგან. იფსილატერალური ცენტრალური რუხი ნივთიერების (გრნ) გაღიზიანება იწვევდა ფონური აქტიურობის შეკავებას 150-250 მს-ით და მემბრანული პოტენციალის პიპერპოლარიზაციას 5-10 მვ-ით. გრნ-ს მაკონდიციურებული გაღიზიანება მთლიანად თრგუნავდა ნოციციპტურ პასუხებს. მორფინის (0,3 მგ/კგ) ვენაში შეკვანა ამცირებდა სპაიკურ აქტიურობას, ნეირონის მემბრანული პოტენციალის ცვლილების გარეშე, და შემდეგ ნაწილობრივ (1 წთ) და მთლიანად (2 წთ) სპობდა პულპის გაღიზიანებით გამოწვეულ პოსტსინაფსურ პოტენცილებს. ამავე დროს, არამტკივნეული გაღიზიანებით გამოწვეული ნეირონული აქტიურობა არ იცვლებოდა. სავარაუდოდ, პოსტსინაფსური პოტენცილების აღწერილი დათრგუნვა უნდა ხორციელდებოდეს აფერენტაციულ შესავალზე, სევმენტურ დონეზე, ისევე, როგორც პრესინაფსურად – ქერქულ ნეირონებზე.

### МОДУЛЯЦИЯ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ОТВЕТОВ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

*Т. Ш. Лабахуа, С. М. Бутхузи, Г. Л. Бекая, Т. К. Джанашия,  
Г. П. Гурикая, Т. П. Лагидзе*

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

#### РЕЗЮМЕ

Внутриклеточным отведением активности ноцицептивных нейронов I соматосенсорной коры (коронарная извилина), в ответ на надпороговое раздражение пульпы зуба, зарегистрированы комплексы ВПСП-пик-ТПСП. Ипсилатеральное раздражение центрального серого вещества (ЦСВ) вызывало торможение фоновой активности в течение 150-200 мс и гиперполяризацию мембранного потенциала на 5-10 мВ. При кондиционирующем раздражении ЦСВ ноцицептивный ответ угнетался полностью. Внутривенное введение морфина (0,3 мг/кг) вызывало урежение спайковой активности, без изменения мембранного потенциала нейрона, и постепенное (1 мин) и полное (2 мин) угнетение постсинаптического потенциала в ответ на стимуляцию пульпы зуба, в то время как не

изменяло активности нейрона в ответ на неболевое раздражение. Угнетение постсинаптических потенциалов ноцицептивных нейронов в ответ на стимуляцию пульпы, как при кондиционирующем раздражении ЦСВ, так и под влиянием морфина, реализуется, вероятно, как на входе афферентации на сегментарном уровне, так и пресинаптически – на нейронах коры.

## **გლუკოზისა და ლაქტოზის ციტოპათოგენური ეფექტების შესწავლა მოკლევადიან ძსოვილთა კულტურაში**

*ე. მისაბიშვილი*

აუდიოლოგიისა და სმენის რეაბილიტაციის ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 26.02.2002

ძუძუმწოვართა და ფრინველთა ერთროციტების მოკლევადიან ქსოვილთა კულტურებში შესწავლილია გლუკოზის და ლაქტოზის ციტოპათოგენური ეფექტები და ფუზოგენური თვისებები. გამოთქმულია მისაზრება, რომ სომატური უჯრედების შერწყმა სიმსივნური სინკარიონის წარმოშობის წინაპორბედი შეიძლება აღმოჩნდეს.

საკვანძო სიტყვები: ერთროციტები, გლუკოზა, ლაქტოზა, ფუზოგენური ეფექტი, კანცეროგენზი.

ექსპერიმენტულ ონკოლოგიაში ცნობილია მონაცემები ლაბორატორიულ ცხოველებში ავთვისებიანი სიმსივნეების ინდუცირების შესახებ, ერთი შეხედვით, ინდიფერენტული ორგანული და არაორგანული ნივთიერებების ინოკულაციისას. ასეთი ნივთიერებებია: ცხიმები, ნახშირწყლები, ფიზიოლოგიური ხსნარი და გამოსხდილი წყალიც კი. ამ ტიპის ზოგიერთი ექსპერიმენტული მონაცემის მართებულობა, მაგალითად, ზოგიერთი ნახშირწყლისა და ცხიმისათვის, დამტკიცებულია ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევების საშუალებით. ამ, ერთი შეხედვით, ბიოლოგიური ნონსენსის ახსნა, კანცეროგენზის ამჟამად ყველაზე უფრო ცნობილი და პოპულარული თეორიებისა და ჰიპოთეზების (ონკოგენების, ვირუსულ-გენეტიკური,

პოლიეტიოლოგიური და სხვა) პოზიციებიდან, შეუძლებელი აღმოჩნდა.

ე.წ. "განვითარებადი" ქვეყნების მოსახლეობა კალორიების 80%-ს იღებს რთული ნახშირწყლების შემცველი მარცვლეული კულტურებიდან. ამა თუ იმ ქვეყნის ინდუსტრიალიზაციის და მისი ეკონომიკის განვითარების შესაბამისად, მოსახლეობაში ცხიმებთან ერთად, მნიშვნელოვნად მატულობს მარტივი ნახშირწყლების (მონოსაქარიდების) მოხმარება. კვების თავისებურების ასეთი მკვეთრი ცვლილება, სავარაუდოა, რომ განაპირობებდეს სხვადასხვა ფლოკულიზაციისა და პისტოგენეზის, განსაკუთრებით კი სარძევე ჯირკვლის კიბოს და ე.წ. კოლორექტალური კიბოს სიხშირის ზრდას.

ზოგიერთ სამეცნიერო შრომაში წარმოდგენილია მონაცემები იმის თაობაზე, რომ ქიმიური კანცეროგენების ინოკულაციისას, იმ ვირთაგვებში, რომელთა რაციონშიც დიდი რაოდენობით შედის სახამებელი (პოლისაქარიდი), სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების სიხშირე მნიშვნელოვნად მცირდება, იმ ცხოველებისაგან განსხვავებით, რომელთა რაციონში სახამებელი ჩანაცვლებული იყო დექსტროზით (მარტივი შაქრით).

1935 და 1938 წლებში ნიშიამა, სწავლობდა რა სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერებების (მაგ., ორთოამინოაზოტოლოულის) კანცეროგენურ თვისებებს ვირთაგვებში, კანქვეშ შეჰყავდა ზოგიერთი ნახშირწყალი [1, 2]. გამოირკვა, რომ 25%-იანი გლუკოზის ხსნარის ყოველდღიური ინოკულაცია (1 გ/კგ) დაახლოებით 200 დღის განმავლობაში, 7-დან 5 ვირთაგვაში ინექციის ადგილას იწვევდა პოლიმორფულუჯრედოვანი სარკომების განვითარებას. ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირე მატულობდა გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად. 1940 წელს ტაკიძავა თაგვების კანქვეშ ახდენდა 15%-იანი გლუკოზის ხსნარის ინოკულაციას ყოველდღიურად და დღეგამოშებით [3]. 18-დან 5 ვირთაგვას ინექციის ადგილას 250 დღის განმავლობაში განუვითარდა სარკომები. ამ გზით მიღებული სიმსივნეების პასირება ჯანმრთელ თაგვებზე წარმატებით დამთავრდა. ამავე მეცნიერის ცნობით, ვირთაგვებსა და თაგვებში სხვა ტიპის ნახშირწყლების კანქვეშ ხანგრძლივი ინოკულაციის შემთხვევაში, აგრეთვე განვითარდა სიმსივნეები.

კერძოდ, 25%-იანი ფრუქტოზის კანქვეშ შეყვანის ადგილას 2 თავს 16-დან განუვითარდა სარკომები, ხოლო 25%-იანი გალაქტოზის ინოკულაციისას – 4 თავს 13-დან. 1956 წელს ასეთივე შედეგები მიიღო აბაკავამ [4], ხოლო 1957 წელს ტაკიძევამ, ოგუჩიმ და ჰაიაშიმ [5] გამოაქვეყნეს მონაცემები თავებში სარკომების განვითარების შესახებ, მას შემდეგ, რაც მათ ყოველდღიურად კანქვეშ ეძლეოდნენ 25%-იან მალტოზის ხსნარი 0,5 მლ ოდენობით.

ზემოთაღნიშნული ექსპერიმენტული მონაცემების ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებანი გამოჩნდა მხოლოდ მოგვიანებით. კერძოდ, მეტლინმა და პივერმა 1990 წელს [6], მეტლინმა [7] 1991 წელს, ჰარლოუმ და თანაავტორებმა 1991 წელს [8], ეპიდემიოლოგიური ანალიზის (შემთხვევა-კონტროლის) საშუალებით გააკეთეს დასკვნა იმის შესახებ, რომ რძის გაზრდილმა მოხმარებამ შეიძლება მნიშვნელოვნად გაზარდოს საკვერცხეების კიბოს განვითარების რისკი. მათ დაადგინეს, რომ არსებობს ურთიერთკავშირი დისაქარიდ ლაქტოზასა და საკვერცხეების პათოლოგიებს შორის. საკვერცხეების კიბოს განვითარების გაზრდილი რისკი დადგენილ იქნა რძის ცხიმის რაოდენობის შემცირების პირობებშიც კი.

სულ ეხლახან, XX და XXI საუკუნეების მიჯნაზე, ისევ და ისევ ეპიდემიოლოგიური ანალიზის მეშვეობით, დადგენილ იქნა პირდაპირი კორელაციური კავშირი კოლორექტალურ კიბოსა და რაფინირებული ნახშირწყლების, კერძოდ, საკვებში შაქრის გაზრდილ მოხმარებას შორის [9-12]. დადგენილია ოლიგოსაქარიდების, როგორც რისკ-ფაქტორის როლი არა მარტო კოლორექტალური კიბოს, არამედ მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარებაშიც.

ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით, ჩვენ შევეცადეთ ზოგიერთი ნახშირწყლის კანცეროგენური თვისებები აგვეხსნა კანცეროგენუზის ჰიბრიდიზაციული თეორიის, კერძოდ, “ორი სინკარიონის“ თეორიის პოზიციებიდან [13-15]. აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ ციტოპათოგენური ეფექტების საფუძველზე დაკვედგინა კანცეროგენუზის სავარაუდო უჯრედული მექანიზმი.



## მასალა და მეთოდები

ცდები ჩავატარეთ ძუძუმწოვრების (ადამიანი, ძაღლები) და ფრინველების (ქათმები, ინდაურები) ერთორციტების მოკლევადიან ქსოვილთა კულტურაზე. ფიზიოლოგიურ ხსნარში სამჯერ გარეცილ ერთორციტებზე ზემოქმედებას ვახდენდით მონოსაქარიდ გლუკოზის და დისაქარიდ ლაქტოზის 25%-იანი ხსნარებით, შეფარდებით 1:1 აღნიშნული ნახშირწყლების ციტოპათოგენური ეფექტების შესწავლა ქსოვილთა კულტურაში განაპირობა მათმა (გლუკოზის, ლაქტოზის), ეპიდემიოლოგიური ანალიზით დადგენილმა, კორელაციურმა კავშირმა გარკვეული ლოკალიზაციისა და პისტოგენეზის სიმსივნეებთან.

ბირთვიან და უბირთვო ერთორციტებს გლუკოზისა და ლაქტოზისთან კონტაქტის შემდეგ ვსწავლობდით სინათლის და ელექტრონულ მიკროსკოპებში. მასალის დამუშავება ხდებოდა ტრადიციული მეთოდით. მიკროსკოპირებისათვის მასალას ვიდებდით დინამიკაში: ნახშირწყლების ზემოქმედებიდან 0,5, 1, 2, 4, 6 და 8 საათის შემდეგ ერთორციტები რესუსპენდირებული იყვნენ ფიზიოლოგიურ ხსნარში, რომლის წყალბადიონთა კონცენტრაცია (pH) ვარირებდა 5,5-დან 7,4-მდე. კონტროლად ვიყენებდით ძუძუმწოვრებისა და ფრინველების ერთორციტებს სხვადასხვა pH-ის ფიზიოლოგიურ ხსნარში.

## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

მონოსაქარიდ გლუკოზის 25%-იანი ხსნარი ძუძუმწოვრებისა და ფრინველების მოკლევადიან ქსოვილთა კულტურაში უკვე 1-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ იწვევდა სომატური უჯრედების აგრეგაციას, რასაც 2-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ თან ახლდა უჯრედების შერწყმის პროცესი. უფრო ხშირად ადგილი ჰქონდა ორბირთვიანი უჯრედების, დიკარიონების წარმოქმნას. საკმარისი რაოდენობით იყვნენ წარმოქმნილი სამ-, ოთხ- და მრავალბირთვიანი (10-15 ბირთვით) პოლიკარიოციტები (ფუზოგენიის ინდექსი შეადგენდა 5%-ს). 4, 6 და 8 საათის შემდეგ ფუზოგენიის ინტენსიფიკაციას ადგილი არ ჰქონდა.

დისაქარიდ ლაქტოზის 25%-იან ხსნართან კონტაქტის შემთხვევაში, მოკლევადიან ქსოვილთა კულტურაში 2-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ

აღინიშნებოდა ჯერ სომატური უჯრედების კონგლომერაციის, შემდეგ კი ფუზოგენიის პროცესები. აღინიშნებოდნენ როგორც დიკარიონები, ასევე სხვა ტიპის ტრი-, ტეტრა- და მრავალბირთვიანი უჯრედული სტრუქტურები (ფუზოგენიის ინდექსი 8-10%-ს შეადგენდა).

როგორც გლუკოზის, ასევე ლაქტოზის შემთხვევებში, უჯრედული შერწყმის პროცესი განსაკუთრებით თვალნათლივ ვლინდებოდა ფრინველების ბირთვიანი ერთროციტების შემთხვევაში, ასევე სუბმიკროსკოპული ანალიზისას. ფიზიოლოგიური ხსნარის დაბალი მაჩვენებლები (განსაკუთრებით 6,2-6,8) ხშირად იწვევდა ფუზოგენიის პროცესის ინტენსიფიკაციას, თუმცა ადგილი ჰქონდა ერთროციტების ერთი ნაწილის ლიზისსაც.

საკონტროლო ჯგუფში, ფიზიოლოგიური ხსნარის pH-ის ნორმალური მაჩვენებლებისას (pH = 7,2-7,4), როგორც ძუძუმწოვრების, ასევე ფრინველების ერთროციტები ყოველგვარი შესამჩნევი მორფოლოგიური ცვლილებების გარეშე რჩებოდნენ. pH-ის დაბალი მაჩვენებლებისას (pH = 6,2-6,8) იშვიათად ადგილი ჰქონდა უჯრედების კონგლომერატების, შემდეგ კი დიკარიონებისა და ტრიკარიონების წარმოქმნას (ფუზოგენიის ინდექსი 1-2%-ს შეადგენდა). შეიმჩნეოდა ერთროციტების ლიზისი.

ჩვენს მიერ გამოვლენილი პარალელიზმი მონოსაქარიდ გლუკოზისა და დისაქარიდ ლაქტოზას კანცეროგენურ და ფუზოგენურ თვისებებს შორის, გვაძლევს საშუალებას ვივარაუდოთ სიმსივნური უჯრედის ინდექციის მექანიზმი ამ ნივთიერებების ზემოქმედების შემდეგ სამიზნე უჯრედების პლაზმურ მემბრანებთან, რის შემდეგაც ადგილი უნდა ჰქონდეს დიკარიონების წარმოქმნას, შემდეგ კი კარიოგამიის პროცესს, ანუ სომატური უჯრედების ჰიბრიდიზაციას.

როგორც ეტყობა, ზოგიერთი ნახშირწყალი გარკვეულ პირობებში ურთიერთქმედებს სომატური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებთან, იწვევს რა მათში პერფორაციების, განსაზღვრული მოცულობის ფორების, გაჩენას. ამას კანცეროგენიზის ინიციაციის სტადიაზე შეიძლება მოჰყვეს უჯრედების შერწყმა და მაღალი ონკოგენური პოტენციის მქონე ორბირთვიანი უჯრედული სტრუქტურების, დიკარიონების წარმოქმნა. ინიციაციის სტადიაზე ადგილი აქვს კარიოგამიის, ანუ ბირთვების შერწყმის პროცესს, რის შედეგადაც

წარმოიქმნება ერთბირთვიანი, ჰიბრიდული, პრეკანცეროზული სინკარიონი. პრომოციის სტადიაზე პრეკანცეროზული უჯრედი, მასზე ეწ. სრული კანცეროგენების, პრომოტორების, ან ზოგიერთი ნახშირწყლის პროდონგირებული მოქმედების შედეგად, შეიძლება გარდაიქმნეს ჭეშმარიტ სიმსივნურ სინკარიონად.

**ლიტერატურა**

1. *Nishiyama J. Gann*, 1935, 29, 4, 285-294.
2. *Nishiyama J. Gann*, 1938, 32, 2. 85-98.
3. *Takizawa N. Gann*, 1940, 34, 1, 1-5.
4. *Azakawa S. Gann*, 1956, 47, 3-4, 592-593.
5. *Takizawa N., Oogushi S., Hayashi J. Gann.*, 1957, 48, 4, 556-558.
6. *Mettlin G.J., Piver M.S. Amer. J. Epidemiol.*, 1990, 132, 871-876.
7. *Mettlin G.J. Amer. J. Epidemiol.*, 1991, 134, 457-459.
8. *Harlow B.L., Cramer D.W., Geller J. Amer. J. Epidemiol.*, 1991, 134, 445-453.
9. *Franceschi S., La Vecchia C., Russo A. Int. J. Cancer*, 1998, 76, 321-324.
10. *Franceschi S., Del Maso L., Augustin L., Negri E., Parpinel M., Boyle P., Jenkins D.J.A., La Vecchia C. Ann. Oncol.*, 2001, 12, 2, 172-178.
11. *Slattery M.L., Benson J., Berry D.T. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 1997, 6, 677-685.
12. *Schoen R.E. Iangen C.M., Kuller L.M. J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 91, 1147-1154.
13. *Гогичадзе Г.К. В сборнике трудов Института ГПК МЗ ГССР*, 1987, 98-104.
14. *Гогичадзе Г.К. Изв. АГ ГССР, серия биол.*, 1988, 14, 166-173.
15. *Гогичадзе Г.К. Гематология и трансфузиология*, 1989, 6, 54-57.

**ЦИТОПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТОЗЫ  
В КРАТКОСРОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНИ**

*Е. Мисаბიшვილი*

Центр аудиологии и реабилитации слуха, Тбилиси

**РЕЗЮМЕ**

Были изучены фузогенные свойства и цитопатогенные эффекты глюкозы и лактозы. Слияние соматических клеток может стать предпосылкой формирования опухолевого синкариона.

## INVESTIGATION OF CYTOPATHOGENIC EFFECTS OF GLUCOSE AND LACTOSE IN SHORT-TERM TISSUE CULTURE

*E. Misabishvili*

Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi

### SUMMARY

Fuzogenic properties of glucose and lactose and their cytopathogenic effects were studied in light- and electron microscopes. Process of cell fusion may be a premise for formation of tumor synkaryon.

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ АПОПТОЗА НА СИНТЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

*Э. Л. Микадзе, Т. Г. Мамацашвили*

Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили

Принято 14.03.2002

Различными методами была изучена ткань печени крыс через 3, 6, 7, 8, 22 и 24 ч после частичной гепатэктомии в нормальных условиях регенерации и при воздействии хлорамфеникола. Морфологическими методами было установлено, что апоптотные клетки наблюдаются в ткани печени крыс обеих исследованных групп, однако при воздействии хлорамфеникола, апоптотные клетки выявляются относительно реже. Согласно данным электрофореза молекул ДНК ядер (через 6 и 8 ч после операции), ткань печени крыс обеих групп содержит апоптотные клетки, что подтверждается наличием шлейфа фрагментированных молекул ДНК – признака апоптоза, который при воздействии хлорамфеникола редуцирован, что указывает на способность хлорамфеникола ингибировать апоптоз. Изучение степени интенсивности включения [<sup>3</sup>H]-тимидина в ядра гепатоцитов регенерирующей печени крыс, через 22 и 24 ч после частичной гепатэктомии показало, что синтез ДНК в ядрах гепатоцитов оставшейся печени при воздействии хлорамфеникола уменьшается на ~ 40-45%. Таким образом, установлено, что ингибирование апоптоза хлорамфениколом обуславливает в регенерирующей печени крысы подавление репликативной способности гепатоцитов и, в определенной степени, подтверждает высказанное нами ранее предположение, согласно которому функция апоптоза заключается также и в способности апоптотных клеток синтезировать факторы, содействующие пролиферации здоровых клеток ткани.

**Ключевые слова:** апоптоз, частичная гепатэктомия, хлорамфеникол

На основании установленных нами при изучении фетальной печени крысы, ранних морфологических признаков апоптоза, а также, выявленного плотного контакта апоптозных со всеми митотически делящимися клетками, была предложена собственная концепция запрограммированной клеточной гибели, согласно которой функция апоптоза заключается не только в элиминации вредных, поврежденных или просто «ненужных» клеток [15, 23], но также и в способности клеток в процессе апоптоза синтезировать вещества, содействующие пролиферации соседних интактных клеток ткани [4]. Надо отметить, что подобное предположение было высказано и С. Кондо [16] при изучении влияния радиации на примордиальные клетки.

Для установления справедливости предложенной нами концепции апоптоза был проведен ряд морфологических исследований. Ткань печени молодых крыс изучалась при воздействии хлорамфеникола (ХФ) – ингибитора митохондриальной трансляции, так как известно, что индуцируемый различными цитотоксинами апоптоз реализуется при участии митохондрий [2, 22]; циклогексимида – ингибитора цитоплазматической трансляции и одновременно индуктора апоптоза [9, 11] а также при комплексном введении хлорамфеникол – циклогексимида [3, 6]. В результате этих исследований было установлено, что и в случае комплексного воздействия хлорамфеникол-циклогексимида, и при введении лишь только ХФ ткань печени крыс не содержит апоптозные клетки, морфологически подобные таковым фетальной печени. На этом основании ХФ, в определенной степени, можно считать ингибитором апоптоза. Наряду с этим, вследствие сходства закономерностей кинетики клеточного роста зародышевой и регенерирующей ткани, нами также изучалась ткань печени молодых крыс в ранние сроки после частичной гепатэктомии (ЧГ). Обнаружилось, что в оставшейся печени апоптозные клетки наблюдаются уже через 15-30 мин после ЧГ. Число и степень деструкции апоптозных клеток постепенно увеличивается и достигает наибольшего значения через 6-10 ч после операции [5]. Анализ собственных морфологических данных и многочисленных литературных результатов, отражающих молекулярные процессы, протекающие в ранней фазе регенерации [13, 18, 19, 21], позволил предположить, что выявленная этими авторами, в первые минуты и часы после ЧГ, экспрессия протоонкогенов *c-fos*, *c-jun* и *c-myc* (ранние незамедлительные гены), обладающих также и проапоптозными свойствами [20, 24], наблюдается в гепатоцитах к моменту резекции, коммитированных к апоптозу и отражает вхождение клеток в апоптоз [5]. Более того, также было предположено, что второй пик экспрессии

протонкогенов *c-fos* и *c-myc*, выявленный Н. Томпсон и др. [21] через 8 ч после ЧГ, регулируется факторами, которые, согласно предложенной нами концепции, синтезируются клетками на определенных стадиях апоптоза и, в этой связи, второй пик экспрессии протоонкогенов *c-fos* и *c-myc*, является показателем вхождения в клеточный цикл здоровых клеток оставшейся печени. Это, в определенной степени, перекликается с интерпретацией Н. Томпсон и др. [21], которые полагают, что прогрессия числа клеток, вошедших в клеточный цикл, регулируется факторами, которые синтезируются самими клетками регенерирующей печени, возможно, через аутокринный или паракринный механизмы.

В этой связи, целью настоящего исследования является различными методами изучить ткань печени в разные сроки после ЧГ, в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ; и на основании полученных данных оценить способность апоптозных клеток синтезировать вещества, содействующие пролиферации интактных клеток оставшейся ткани печени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили белые беспородные крысы (90-110 г). Под эфирным наркозом у животных в утренние часы была удалена часть печени по методу Хиггинс и Андерсена [14]. Животные были подразделены на три группы: крысы I группы подвергались лишь гепатэктомии; крысам II группы за 1 день и за 2 ч до и после операции вводили спиртовой раствор ХФ (всего 3 инъекции; разовая доза 6 мкг/г); III группа – часть крыс I и II групп, которым за 2 и 1 час до декапитации вводили [<sup>3</sup>H]-тимидин (разовая доза 3 мкК/г). На каждую точку исследования использовалось 2-3 животных. После декапитации у крыс I и II (через 3, 6, 7 и 8 ч после операции), и III (через 22 и 24 ч после операции) групп иссекалась печень. Фиксация и заливка кусочков ткани в эпон-аралдитовую смесь производилась по стандартной методике. 1,0-2,0 мкм и ультратонкие срезы окрашивались 1% раствором толуидинового синего и цитратом свинца, соответственно, и изучались в световом и электронном микроскопе “TESLA B-500”.

Для определения интенсивности синтеза ДНК ядер гепатоцитов по количеству восстановленных зерен серебра был использован метод световой автордиографии. На неокрашенные полутонкие срезы наносилась эмульсия

марки Илфорд-4; время экспозиции 23 дня при 4<sup>0</sup>С. Препараты проявлялись в амидоловом проявителе; после закрепления в 25% гипосульфите тщательно промытые и высушенные препараты окрашивались 1% раствором толуидинового синего и изучались в световом микроскопе.

Для биохимических исследований, ядра были выделены по модифицированному Георгиевым с соавт. [1] методу Шова [10]. Приготовление лизата и изучение структуры ДНК ядер гепатоцитов I и II групп через 6 и 8 ч после ЧГ, осуществлялось методом электрофореза на 6% полиакриламидном геле, на 1 x TBE буфере, согласно Зю и Уенга [25].

Для определения степени включения радиоактивного изотопа в реплицирующие ядра, по интенсивности импульсов, использовался метод жидкостного сцинтиляционного анализа. Для этого в выделенных ядрах определялось количество ДНК в  $\gamma$ -ах. Одинаковое количество ДНК наносилось на фильтры, которые помещались в соответствующие кюветы, заливались равным количеством сцинтилляционной жидкости и помещались в сцинтилляционный счетчик для подсчета импульсов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ткань печени крыс через 3 ч после ЧГ, при 3-кратном введении ХФ, не содержит апоптотные клетки, т.е. клетки характеризующиеся различной степенью конденсации ядра и цитоплазмы, измененной формой, наличием выростов цитоплазмы, подобные таковым, обнаруженным нами в ткани печени крыс контрольной группы, в те же сроки исследования (Рис. 1а). Она, в основном, характеризуется теми же признаками, что и печень при краткосрочном воздействии хлорамфеникола на интактных животных [6]. В ткани печени наблюдается повсеместное расширение межклеточного пространства (Рис. 1б), в котором часто выявляются мелкие овальные клетки – ответная реакция печени на любые воздействия; степень базофилии цитоплазмы клеток, подвергшихся деструкции увеличивается, а размеры клеток уменьшаются, по сравнению с гепатоцитами печени, в условиях нормальной регенерации. В цитоплазме гепатоцитов наблюдаются различных размеров вакуоли и липидные капли; при этом ядра не характеризуются какими-либо деструктивными признаками; они округлые, просветленные с 1-2 крупными активными ядрышками.



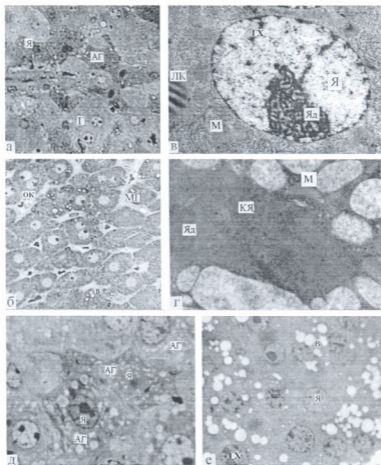


Рис. 1. Ткань печени крыс в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ. а – ткань нормально регенерирующей печени через 3 ч после ЧГ, в центре – группа апоптотических гепатоцитов (АГ) измененной формы с конденсированными ядрами и цитоплазмой, Г – гепатоцит, Я – ядро, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$ ; б – регенерирующая печень через 3 ч после ЧГ при воздействии ХФЖ: межклеточное пространство (МП) расширено, в нем часто наблюдаются овальные клетки (ОК), В – вакуоли, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$ ; в – ультраструктура гепатоцита через 3 ч после ЧГ при воздействии ХФ. Яд – ядрышко, ГХ – гетерохроматин, М – митохондрии, ЛК – липидные капли,  $\times 8400$ ; г – гепатоцит на продвинутой стадии апоптоза характеризуется конденсированным ядром (КЯ) и размытым ядрышком, через 3 ч после ЧГ,  $\times 16000$ ; д – гепатоциты на различных стадиях апоптоза из нормально регенерирующей ткани печени через 6 ч после ЧГ, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ ; е – гепатоциты ткани печени через 6 ч после ЧГ при воздействии ХФ характеризуются более плотной упаковкой и наличием в цитоплазме крупных вакуолей (В), ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ .

В оставшейся ткани печени отмечается увеличение числа двуядерных клеток, что для ткани печени крыс также является характерной реакцией на любое экзогенное воздействие. Наряду с клетками, характеризующимися определенными деструкциями, отмечаются и интактные гепатоциты в соотношении ~ 1:1.

При ультраструктурном исследовании оставшейся после ЧГ печени подопытных крыс, обнаружилось, что изменения обусловленные этим антибиотиком, в основном выражаются в деструкции митохондрий, в соответствии с их спецификой воздействия (Рис. 1в). При интактной структуре ядра и его синтетической активности, на что указывают диффузное распределение хроматина и крупное нуклеолонемное ядрышко, митохондрии, как правило, представлены полиморфными, как бы размытыми структурами с гомогенным матриксом и редуцированными кристами. В то же время, в условиях нормальной регенерации в клетках даже на продвинутых стадиях апоптоза, при значительной конденсации и изменении формы ядра, структура митохондрий остается в целом интактной (Рис. 1г) и при практическом отсутствии в цитоплазме этих клеток других органелл, четко просматривается большое количество полиморфных митохондрий с просветленным матриксом и четкой организацией крист.

На Рис. 1 д, е представлена ткань печени крыс в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ, через 6 ч после ЧГ. Отчетливо видны различия как в отношении состава, так и структуры клеток. В центре (Рис. 1д), просматривается группа гепатоцитов на различных стадиях апоптоза, характеризующиеся неправильной формой, небольшими выростами цитоплазмы и высокой степенью конденсации ядра и цитоплазмы. В темной цитоплазме отчетливо просматриваются светлые расширенные мембранные структуры клетки. Ткань печени подопытных крыс через 6 ч после ЧГ (Рис. 1е) характеризуется уменьшением межклеточного пространства и более плотной упаковкой гепатоцитов, а цитоплазма отличается плотной гомогенной структурой и содержит иногда очень крупные вакуоли, (на ультратонких срезах они выявляются как липидные капли, Рис. 2а); все еще округлые ядра гепатоцитов более базофильны, по сравнению с предыдущим сроком исследования и часто содержат различных размеров глыбки хроматина. В эти сроки исследования хотя и редко, но уже отмечаются апоптозные клетки.

По мере увеличения времени, прошедшего после операции, в оставшейся ткани печени экспериментальных крыс нарастает степень изменения ультраструктуры гепатоцитов.

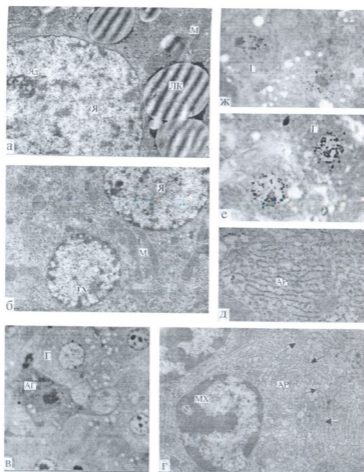


Рис. 2. Ткань печени крыс в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ в более поздние сроки после ЧГ. **а** – ультраструктура гепатоцита, цитоплазма которого содержит крупные липидные капли (ЛК), через 6 ч после ЧГ при воздействии ХФ (обозначения те же, что и на Рис.1),  $\times 6000$ ; **б** – ультраструктура двуядерного гепатоцита через 8 ч после ЧГ при воздействии ХФ; увеличивается степень гетерохроматинизации (ГХ) ядер,  $\times 8400$ ; **в** – апоптотный гепатоцит в ткани печени через 8 ч после ЧГ при воздействии ХФ, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ ; **г** – фрагменты трех гепатоцитов на ранней стадии апоптоза, через 8 ч после ЧГ, отмечается маргинация хроматина (МХ) и аглютинация рибосом (АР) на канальцах ЭР; стрелками указан контакт между двумя гепатоцитами,  $\times 9600$ ; **д** – то же что и на Рис. 2г при большом увеличении,  $\times 26500$ ; **е, ж** – автографы гепатоцитов при введении  $[^3\text{H}]$ -тимидина через 22 ч после ЧГ в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ, соответственно, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ .

Так, через 7 и 8 ч после операции увеличивается степень гетерохроматинизации ядер, в кариоплазме появляются различных размеров глыбки хроматина как с примембранной, так и произвольной по всей кариоплазме локализацией (Рис. 2б). В цитоплазме клеток наблюдается редукция всех органелл, при увеличении числа различных размеров липидных капель и деструктивных митохондрий. Однако, надо отметить, что характер клеточных деструкций гепатоцитов, обусловленных воздействием ХФ как на интактные животные [6], так и в условиях ЧГ, отличается от таковых при апоптозе или некрозе и при относительно неповрежденном ядре, в основном, отражается в деградации структуры и функции цитоплазмы. В эти сроки исследования при 3-кратном введении ХФ, в оставшейся печени наблюдаются апоптозные гепатоциты (Рис. 2в), но значительно реже, чем в условиях нормальной регенерации. На Рис. 2г представлены фрагменты трех гепатоцитов на относительно ранних стадиях апоптоза, что отражается в агглютинации рибосом на многочисленных канальцах гранулярной эндоплазматической сети и маргинации хроматина, одного из основных признаков апоптоза [15, 23]. Цитоплазма, наряду со слившимися на канальцах эндоплазматической сети рибосомах (Рис. 2д), содержит свободные рибосомы и полисомы, пузырьки, липидные капли, элементы аппарата Гольджи и митохондрии.

Таким образом, на основании изучения полу- и ультратонких срезов ткани печени в различные часы после ЧГ, при воздействии ХФ были установлены следующие закономерности: в ранние сроки после ЧГ апоптозные клетки в оставшейся ткани печени не наблюдаются; редкие апоптозные клетки на ранних стадиях программированной гибели обнаруживаются через 6 ч после ЧГ; к 7-8 ч после операции число апоптозных клеток в ткани оставшейся печени подопытных крыс увеличивается, однако относительно в меньшем количестве, чем в условиях нормально регенерирующей печени крыс. Следовательно, введение крысам ХФ – ингибитора синтеза белков на митохондриальных рибосомах [17], в определенной степени, ведет к подавлению апоптоза. Из литературных данных известно, что один из сигнальных путей апоптоза реализуется через митохондрии [22] за счет высвобождения из матрикса этих органелл в цитозоль фактора индуцирующего апоптоз (AIF) и цитохрома *c*, которые стимулируют связывание прокаспазы 9 с белком Apaf1 (Apoptosis protease activating factor 1), обуславливая через каскад протеолитических реакций деградацию ключевых субстратов клетки. Подавление трансляционной функции митохондрий обуславливает выключение этого сигнального пути реализации апоптоза, и в результате, в оставшейся после ЧГ ткани печени наблюдается уменьшение числа апоптозных клеток. Наличие же в ткани печени подопытных крыс через 7-8 ч после ЧГ апоптозных клеток, можно объяснить,

непосредственной связью киллерной молекулы TNF- $\alpha$ , со своим рецептором, на поверхности клетки-мишени что, как известно, является вторым из двух известных сигнальных путей реализации апоптоза [2, 22]. Увеличение количества TNF- $\alpha$  в оставшейся печени крысы наблюдается вскоре после ЧГ [19], а продуцируются эти киллерные молекулы активированными макрофагами и Т- лимфоцитами [8].

Наличие апоптозных клеток в оставшейся после ЧГ печени крыс контрольной и подопытной групп, через 6 и 8 ч после операции было проверено методом электрофореза на 6% полиакриламидном геле. Из литературных данных известно, что молекулы ДНК ядер апоптозных клеток, в результате активации Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-зависимой эндонуклеазы, расщепляются на межнуклеосомные фрагменты. Полученные нами результаты, в определенной степени, подтвердили морфологические данные относительно наличия апоптозных клеток в оставшейся печени крыс обеих изученных нами групп (Рис. 3а, б). В электрическом поле молекулы ДНК ядер гепатоцитов, выделенных из печени неоперированных интактных крыс, характеризуются отсутствием шлейфа; в условиях нормальной регенерации, молекулы ДНК ядер гепатоцитов, наоборот, отличаются массивным шлейфом; в то время как, при воздействии ХФ, шлейф молекул ДНК ядер, по сравнению с контролем, относительно редуцирован.

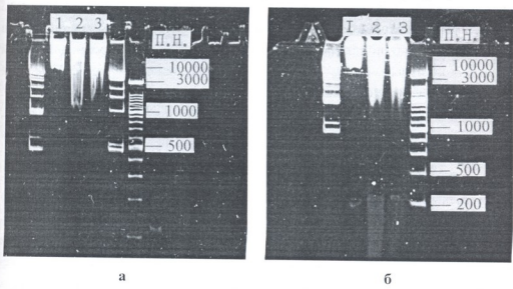


Рис. 3. Полиакриламидный электрофорез ДНК ядер, выделенных из оставшейся печени в условиях нормальной регенерации и при воздействии ХФ через 6 ч (а) и 8 ч (б) после ЧГ. 1 – интактная печень; 2, 3 – гепатэктомированная печень в нормальных условиях и при воздействии ХФ, соответственно.

Из литературных данных известно, что синтез ДНК в ядрах гепатоцитов оставшейся печени начинается через 12-16 ч после ЧГ, а пик синтеза отмечается через 22-24 ч после резекции [7, 12, 13, 19]. Интенсивность синтеза ДНК в регенерирующей печени как в норме, так и при воздействии ХФ была изучена через 22-24 ч после операции методами автордиографии и жидкостного сцинтиляционного анализа. Сравнительное изучение степени включения радиоактивного предшественника [<sup>3</sup>H]-тимидина методом световой автордиографии показало, что индекс меченности ядер гепатоцитов в условиях нормальной регенерации равен ~ 45%, а при 3-х кратном введении ХФ индекс меченности ~ 28% (процент меченных клеток выводился из расчета на 300 клеток). За меченные ядра принимались такие, над которыми фиксировались 5 и больше восстановленных зерен серебра. Следовательно, индекс меченности ядер гепатоцитов регенерирующей печени при воздействии ХФ равен ~ 60% от таковой, нормально регенерирующей печени, т.е. введение антибиотика подавляет синтез ДНК в ~ 40% гепатоцитах. На Рис. 2 е, ж представлены радиоавтографы ядер гепатоцитов регенерирующей печени в норме и при воздействии ХФ. Данные, полученные методом жидкостного сцинтиляционного анализа, показали, что суммарный синтез ДНК в ядрах гепатоцитов при воздействии ХФ, по сравнению с контролем, подавляется на ~ 46%. Необходимо также отметить, что во избежание дополнительных ошибок, в оценке репликационной способности ядер гепатоцитов в регенерирующей печени подопытных крыс, нами также исследовалась транскрипционная активность ядер интактных крыс при трехкратном введении ХФ. Обнаружилось, что по сравнению с гепатоцитами интактной печени, транскрипционная активность ядер при 3-х кратном введении ХФ подавляется всего на 5%, т.е. изменения находятся в пределах допустимых ошибок.

Таким образом, на основании сравнительного изучения различными методами ткани печени после ЧГ было установлено, что при воздействии ХФ число апоптозных клеток, по сравнению с таковыми в нормально регенерирующей ткани печени, уменьшается, что подтверждается и результатами электрофореза и при сравнительном подсчете индекса меченности ядер гепатоцитов оставшейся печени, согласно которым синтез ДНК в ядрах регенерирующей печени при воздействии ХФ подавляется на ~ 40 - 45%. Следовательно, подавление ХФ процесса апоптоза обуславливает уменьшение репликативной активности ядер гепатоцитов регенерирующей печени, что безусловно отразится и на уменьшении репродуктивной способности

гепатоцитов оставшейся печени. В этой связи, полученные результаты, в определенной степени, подтверждают предложенную нами [4] ранее концепцию, согласно которой функция апоптоза заключается также и в способности апоптозных клеток синтезировать вещества, содействующие пролиферации здоровых клеток ткани, а также предположение [5] относительно того, что в первые минуты и часы после ЧГ, экспрессия протоонкогенов *c-fos* и *c-myc* [13, 18, 19, 21], обладающих также и проапоптозными свойствами [20, 24] выявляется в гепатоцитах, к моменту резекции коммитированных к апоптозу.

Мы благодарим Нелли Александровну Сапожникову, старшего научного сотрудника Института физики АН Грузии, за оказанную нам помощь в исследовании структуры ДНК ядер гепатоцитов регенерирующей печени методом электрофореза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев Г.П. и др. Биохимия, 1960, 24, 318-322.
2. Копини Б.П. Биохимия, 2000, 65, 5-33.
3. Мамацшавили Т.Г. и др. Изв. АН Грузии, сер. биол., 2001, т.27, №1-3, 77-84.
4. Микадзе Э.Л., Бериулава М.Н., Туматишвили Г.Д. Georgian Med. News, 1998, 10, 3-9.
5. Микадзе Э.Л., Мамацшавили Т.Г. Изв. АН Грузии, сер. биол., 2001, 27, 1-3, 97-108.
6. Микадзе Э.Л., Мамацшавили Т.Г., Туматишвили Г.Д. Georgian Med. News, 2000, 1, 3-8.
7. Романова Л.К. Регуляция восстановительных процессов. Изд-во МГУ, 1984, 175 с.
8. Ashkenasi A., Dixit V.M. Science, 1998, 281, 1305-1308.
9. Bansal N. et al. FASEB J., 1991, 5, 211-216.
10. Chauvean J. et al. Exp. Cell Res., 1956, 226, 1080 – 1082.
11. Gong J. et al. J. Cell Physiol., 1993, 157, 263-270.
12. Grisham J.W. Cancer Res., 1962, 22, 842-849.
13. Groenink M. et al. CLONTECHniques, October, 1996.
14. Higgins G.M., Anderson R.M. Arch. Pathol., 1931, 12, 186-202.
15. Kerr J.F.R. et al. Br. J. Cancer, 1972, 26, 239-257.
16. Kondo S. Int. J. Radiat. Biol., 1988, 53, 1, 95-102.
17. Lamb A.J., Clark-Walker G.D. Biochem., Biophys., Acta, 1968, 161, 415-427.
18. Makino et al. Nature, 1984, 310, 697-698..
19. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Science, 1997, 276, 60-66.
20. Shi Y. et al. Science, 1992, 257, 212-214.

21. *Thompson N. L. et al. Cancer Res.*, 1986, 46, 3111-3117.
22. *Thornberry N.A., Lazebnik Y. Science*, 1998, 281, 1312-1316.
23. *Wyllie A.H. et al. Int. Rev. Cytol.*, 1980, 68, 251-305.
24. *Xu Y. et al. Am. J. Physiol. Gastr. Liv. Phys.*, 1997, 273, 4, 795-803.
25. *Zhu N., Wang Z. Anal. Biochem.*, 1997, 246, 1, 155-158.

## აპოპტოზის ინჰიბირების ზეგავლენა ვირთავას რეპენერიმბაჰი ღვიძლის კეპატოციტების სინთეზურ აქტივობაზე

**ე. მიქაძე, თ. მამაცაშვილი**

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

კვლევის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა ვირთავას ღვიძლის ქსოვილი ნაწილობრივი კეპატექტომიიდან 3, 6, 7, 8, 22 და 24 სთ შემდეგ რეგენერაციის ნორმალურ და ქლორამფენიკოლის ზემოქმედების პირობებში. მორფოლოგიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ ორივე ჯგუფის ვირთავების კეპატექტომირებული ღვიძლის ქსოვილი შეიცავს აპოპტოზურ უჯრედებს, რომლებიც ქლორამფენიკოლის ზემოქმედების პირობებში შედარებით იშვიათად გვხვდება. ბირთვების ღმმ-ის ელექტროფორეზის მონაცემების მიხედვით, აგრეთვე გამოვლენილ იქნა, რომ ორივე ჯგუფის ვირთავების ღვიძლის ქსოვილი (ოპერაციიდან 6 და 8 სთ შემდეგ) შეიცავს აპოპტოზურ უჯრედებს, რაც გამოიხატება ფრაგმენტირებული ღმმ-ის შლეიფის – აპოპტოზის მახასიათებლის – არსებობით, რომელიც ქლორამფენიკოლის ზემოქმედების დროს შემცირებულია, რაც მიუთითებს ქლორამფენიკოლის უნარზე დათრგუნოს აპოპტოზი. ნაწილობრივი კეპატექტომიიდან 22 და 24 სთ შემდეგ კეპატოციტების ბირთვების ღმმ-ში  $[^3\text{H}]$ -თიმიდინის ჩართვის ინტენსიობა ქლორამფენიკოლის ზემოქმედების პირობებში მცირდება ~ 40-45%-ით. ამრიგად, ქლორამფენიკოლი რეგენერირებად ღვიძლში



ანიმიბირებს აპოპტოზს, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ჰეპატოციტების რეპლიკაციური უნარის დათრგუნვას. ეს კი გარკვეულწილად, ეთანხმება ჩვენს მიერ აპოპტოზის ფუნქციის შესახებ გამოთქმულ მოსაზრებას, რომლის მიხედვითაც აპოპტოზურ უჯრედებს აგრეთვე გააჩნიათ ქსოვილში ინტაქტური უჯრედების პროლიფერაციის ხელშემწყობი ფაქტორების პროდუცირების უნარი.

## INFLUENCE OF INHIBITION OF APOPTOSIS ON SYNTHETIC ACTIVITY OF HEPATOCYTES IN REGENERATING LIVER OF THE RATS

*E. Mikadze, T. Mamatsashvili*

I.Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

Various methods have been used to study liver tissue of rats after partial hepatectomy in normal regenerative conditions and under the effect of chloramphenicol at different periods of time – 3, 6, 7, 8, 22 and 24 h after the operation. By using morphological methods it was observed that the regenerating liver tissue of both groups contained apoptotic cells, which are rarely found under the influence of chloramphenicol. By the method of gel electrophoresis of the nuclear DNA of hepatocytes (6 and 8 h after operation) it was also observed that there were apoptotic cells in the liver tissue of both groups and that was revealed by the existence of banding of fragmented DNA – the feature of apoptosis, and which is reduced under the effect of chloramphenicol. This makes clear that chloramphenicol inhibits apoptosis in regenerating liver. The degree of inclusion of [<sup>3</sup>H]-thymidine into the nuclear DNA of hepatocytes on 22 and 24 h after resection is decreased by ~ 40-45% under the effect of chloramphenicol. Thus in regenerating liver chloramphenicol inhibits apoptosis, which in its way suppresses the replicative ability of hepatocytes. This, in some way, confirms our supposition about the function of apoptosis according to which apoptotic cells are able to synthesize the factors that promote proliferation of intact cells in tissue.

## THE EFFECTS OF PHYTOHEMAGGLUTININ ON HEMOSTASIS *IN VITRO*

*N. Nadiradze, D. Green\**

Institute of Clinical and Experimental Cardiology, Tbilisi, Georgia; \* Northwestern University Medical School, Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, Chicago, Illinois, USA

Accepted 14.03.2002

The primary effects of plant lectins as biological signals are the direct result of their specific chemical reactivity with carbohydrate residues of glycoproteins. The binding of lectins to plasma glycoprotein clotting factors and platelet membrane glycoprotein complexes may provide insights into coagulation processes. To examine the effects of a plant lectin, phytohemagglutinin (PHA), on hemostasis we obtained venous blood samples from 15 healthy subjects. The PHA was used in concentrations ranging from 0.01 to 30.0  $\mu\text{g/ml}$ . Platelet aggregation in response to PHA and adenosine diphosphate (ADP) was performed with platelet-rich plasma that had been pre-incubated with PHA or diluent. Thrombin clotting times and measurements of fibrinogen and antithrombin were performed after incubation of plasma with varying concentrations of PHA.

These investigations revealed that PHA induces platelet aggregation and enhances platelet aggregation induced by ADP. PHA had variable effects on fibrinogen, appearing to decrease clottable fibrinogen and fibrinogen antigen in about two-thirds of subjects, and increasing it in the remainder. The thrombin clotting time was modestly prolonged in all subjects but antithrombin activity was increased by 10-18%. These effects of PHA are probably mediated by specific interactions with the carbohydrate components of the platelet membrane and plasma lectin-binding glycoproteins, including hemostatic factors. Further study is needed to establish the mechanisms responsible for these effects on hemostasis.

**Key words:** plant lectin, hypertension, anticoagulation, aggregation, fibrinogen

Lectins are carbohydrate-binding proteins of non-immune origin capable of specifically recognizing and reversibly binding to monosaccharides or carbohydrate residues without altering their covalent structure [5]. Endogenous lectins include the membrane-bound asialoglycoprotein receptor [6], the soluble mannose-binding proteins [15], the selectins [3,13], and the lectins on the surface of natural killer cells [1]. Exogenous lectins are obtained from plants [11]. They include Concanavalin A (Con-A), Wheat Germ Agglutinin (WGA), and Phytohemagglutinin (PHA).

Platelet membrane receptors and several coagulation factors are glycoproteins, and are altered by plant lectins. Con-A and WGA are capable of *in vitro* activation of platelets in a concentration-dependent manner and stimulate the secretion of serotonin from platelet dense granules [11,14]. Con-A, acetyl-Con-A and Lens Culinaris Agglutinin have effects on fibrinogen clottability and fibrinolysis [12]. The glucose-specific lectin from *Coriandrum sativum* possesses heparin-like anticoagulant properties [7].

PHA is a red kidney bean lectin which has been extensively characterized [4]. It is a glycoprotein ( $M_r = 115,000 \pm 4,130$ ) that consists of four subunits held together by noncovalent bonds. There are two molecular species, leukoagglutinin (PHA-L), which exhibits strong affinity for lymphocytes and is a potent lymphocyte mitogen, and hemagglutinin (PHA-E), which has strong affinity for erythrocytes. The effects of PHA on hemostasis are largely unknown. Therefore, we conducted preliminary studies evaluating the effect of PHA on platelet aggregation, fibrinogen, and antithrombin. The PHA (PHA-P), which we used is the protein form of PHA prior to separation and purification of PHA-L and PHA-E.

## MATERIALS AND METHODS

### *Blood collection*

Our subjects included 15 healthy volunteers (10 males and 5 females, aged 25-58); The blood was drawn into plastic syringes containing 0.1 volume of 3.8% sodium citrate. The red cells were removed by low speed centrifugation at 150 g for 5 min at room temperature and the platelet-rich plasma (PRP) was retained. A further centrifugation at 1500 g for 15 min yielded platelet-poor plasma (PPP). All testing was performed within 3 h of blood collection.

### *Platelet aggregation*

Phytohemagglutinin (PHA) from the red kidney bean, *Phaseolus vulgaris*, was

obtained in the form of an affinity-purified, essentially salt-free, lyophilized powder from Sigma Chemical Co. St. Louis. Platelet aggregation was measured in a four-channel aggregometer (Platelet Aggregation Profiler, Model PAP-4, Horsham, PA). Aggregation was induced by the addition of varying concentrations of PHA (0.01; 1.0; 10.0; 30.0  $\mu\text{g/ml}$ ) or a saline control to PRP at 37°C with continuous stirring at 1000 rpm. In other experiments, PRP was incubated (37°C, 45 min) with PHA (0.01, 1.0, 10.0, 30  $\mu\text{g/ml}$ ) and then ADP (adenosine-5<sup>1</sup>-diphosphate), 2  $\mu\text{M}$ , 4  $\mu\text{M}$ , was added.

### *Coagulation Tests*

Clottable fibrinogen was assayed by the Clauss method, and fibrinogen antigen quantified by immunoassay (Laurell). Antithrombin was quantified using Stachrom ATIII from American BioProducts, Parsippany, NJ. The thrombin clotting time was performed according to the method described by the manufacturer of the thrombin reagent (Baxter/Dade, Miami, Florida). All tests were performed with PPP after addition and incubation (37°C, 45 min) with either saline or PHA in final concentrations of 0.01, 1.0, 10.0 or 30.0  $\mu\text{g/ml}$  plasma. Blood groups were determined for all subjects.

### *Statistical Analysis*

Statistical analysis used procedures available in the statistical Analysis system (SAS Proc Univariate). The PHA induced differences in coagulation and variables with normal distribution were analyzed using the Student *t*-test. The 95 percent confidence intervals for between group differences were estimated according the method of Bonferroni: Two-tailed *p* values < 0,05 were considered statistically significant.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

Table 1 shows that PHA is a strong inducer of platelet aggregation. Aggregation was noted with PHA concentrations as low as 0.01  $\mu\text{g/ml}$ , and increased with increasing concentrations of the lectin. However, even with concentrations as high as 30  $\mu\text{g/ml}$ , only 21% aggregation was observed. Pre-incubation of PRP with PHA enhanced aggregation induced by ADP in a concentration-dependent fashion.

Table 2 displays the effects of various concentrations of PHA on the thrombin clotting time, antithrombin, and measurements of fibrinogen in the plasma of healthy subjects. Only a PHA concentration of 1.0  $\mu\text{g/ml}$  significantly prolonged the thrombin clotting time. Antithrombin activity was increased by 10-18%; this effect was observed with 0.01  $\mu\text{g/ml}$  PHA and was maximal with 1.0  $\mu\text{g/ml}$ .

Table 1

Platelet Aggregation induced by PHA (0.01 µg/ml – 30.0 µg/ml) or ADP (2 µM or 4 µM), %

Agonist	Control	PHA concentration			
		0.01 µg /ml	1.0 µg/ml	10.0 µg /ml	30.0 µg /ml
PHA	4.0	10.4 <sup>x</sup>	11.3 <sup>xx</sup>	19.7 <sup>xx</sup>	21.4 <sup>xx</sup>
ADP(2µM)	16.1	20.0 <sup>x</sup>	31.2 <sup>xx</sup>	52.3 <sup>xx</sup>	54.9 <sup>xx</sup>
ADP(4µM)	46.5	53.7 <sup>x</sup>	63.7 <sup>xx</sup>	70.3 <sup>xx</sup>	74.7 <sup>xx</sup>

The extent of platelet aggregation and activation is directly proportional to the PHA concentration. The presence of PHA in the incubation medium enhances aggregation in response to ADP (2µM or 4µM). <sup>x</sup> – p<0,01; <sup>xx</sup> – p<0,001.

Table 2

The effect of PHA on clottable fibrinogen, thrombin clotting time and antithrombin

Coagulation tests		Control	PHA concentration (µg /ml)			
			0,01	1,0	10,0	30,0
Clottable fibrinogen (mg/dl)	n = 11	237	224	210 <sup>x</sup>	212	215 <sup>x</sup>
	n = 4	247	263	271	281 <sup>xx</sup>	287 <sup>x</sup>
Antithrombin III (%)		85	98 <sup>x</sup>	103 <sup>xx</sup>	100	93
Thrombin Clotting Time (seconds)		8,9	9,3	9,6 <sup>x</sup>	9,2	8,8

PHA had two distinct effects on clottable fibrinogen: increasing concentrations of PHA progressively decreased fibrinogen in 11 plasma samples and increased it in 4. Antithrombin activity was increased by 10-18%, and only at a PHA concentration of 1.0 µg/ml was the thrombin clotting time prolonged. <sup>x</sup> – p<0,01; <sup>xx</sup> – p<0,001.

Changes in clottable fibrinogen were particularly noteworthy and were evident with concentrations of PHA as low as 1.0 µg/ml of PHA. Two patterns were evident: in eleven subjects, clottable fibrinogen declined and in four subjects it was increased. A similar pattern was observed when fibrinogen antigen was examined using the Laurell method (Figure 1). Consistent with the results for clottable fibrinogen, fibrinogen concentration was lower in the 11 subjects and appeared raised in the other four.

The effects of PHA on fibrinogen, fibrinopeptide A, thrombin clotting time, and antithrombin activity were unrelated to the age, sex, or blood group of the subjects.

In this investigation, PHA was observed to directly aggregate platelets and to enhance ADP-induced platelet aggregation. Others have recently shown that WGA

and Con-A interact with specific carbohydrate residues at the platelet surface to stimulate activation of the intracellular system of signal transduction and subsequent fibrinogen binding to the GPIIb/IIIa receptor [9]. WGA predominantly binds GPIb and less efficiently P-selectin. Con-A binds GPIIb/IIIa and GPIb and to a lesser degree GPIV and P-selectin. Based on these observations, we assume that PHA binds to a carbohydrate residue of P-selectin on the platelet surface, triggering signal transduction. The major receptor for this selectin-mediated transmission is probably GPIIb/IIIa, which then binds fibrinogen leading to platelet aggregation. PHA also reinforces platelet aggregation in response to ADP. Specific ADP receptors, designated aggregins, are found on intact platelets and an adenine nucleotide binding site has been identified on glycoprotein GPIIb/IIIa [2]. Therefore, PHA may function synergistically with ADP to expose GPIIb/IIIa binding sites for fibrinogen.

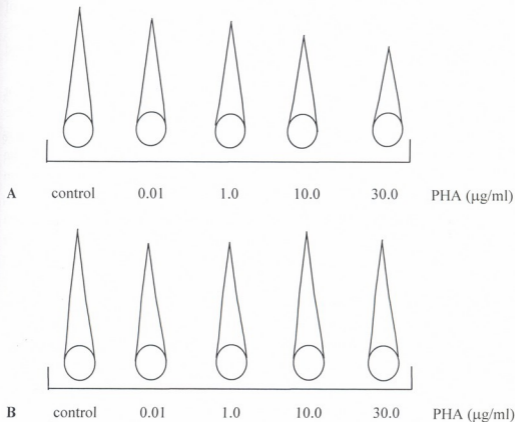


Fig. 1. The effect of PHA on fibrinogen antigen concentration (Laurell method). High concentrations of PHA (10.0; 30.0  $\mu\text{g/ml}$ ) either decrease fibrinogen concentration (Panel A;  $n = 11$ ) or increase fibrinogen concentration (Panel B;  $n = 4$ ). Representative assays are shown.

In the present investigation, plasma from 15 healthy subjects was preincubated with PHA, and the fibrinogen measured functionally and by an immunologic method. The fibrinogen concentration quantitated by either method was noted to be lower than baseline in 11 and increased in 4. There are several possible explanations for this phenomenon. It is known that there are several distinct polymorphisms within the gene loci of the fibrinogen chains [16]. Since carbohydrates are attached to both the  $\beta$ - and  $\gamma$ -chains [8], the binding of lectin to fibrinogen could induce conformational changes dependent on the specific carbohydrate content of the fibrinogen. These structural changes might manifest themselves in several ways. They might inhibit the release of fibrinopeptides A and B. They could interfere with fibrin monomer aggregation, polymerization, or cross-linking. For example, lectin binding might affect binding sites on the central E domain of fibrinogen, which consequently prevents D-E contact sites and delays polymerization. Activation facilitates release of peptides from fibrinogen and increases the D-E contact site (activation of a thrombin-like action). Thus, the ability of fibrinogen to form fibrin (clottable fibrinogen) and the detection of fibrin(ogen) antigen could both be altered by lectin binding.

Another possibility is that there may be variations in the composition and amount of lectin-binding proteins in individual plasmas. It has been observed in a study of the lectins Con-A, acetyl-Con-A, and Lens culinaris agglutinin, that fibrinogen clotting is inhibited at low lectin concentrations and increased at high concentrations [12]. The decreased fibrinogen concentrations of our subjects might indicate a decrease in effective PHA concentration due to an increase in plasma lectin binding proteins, whereas the increase seen in some healthy subjects could reflect a decrease in plasma lectin binding proteins, with more free PHA available. Study of the effect of PHA on fibrinogens isolated from plasma might help resolve this issue.

Antithrombin levels were increased in the presence of PHA. Antithrombin is glycosylated at Asn 96, Asn 135, Asn 155, and Asn 192 [10], and PHA may bind to any or all of these sites. PHA binding may alter the trimolecular structure of heparin, thrombin, and antithrombin, potentiating thrombin inhibition. Alternatively, PHA may bind directly to thrombin and decrease its catalytic efficiency. The latter seems most probable as a direct inhibition of the thrombin clotting time by PHA was observed.

In conclusion, plant lectins, and in particular PHA, may be useful probes for exploring the structural organization and functional activity of platelets as well as other components of the hemostatic system. Lectins have unique biological properties that provide an opportunity for examining the intricate molecular events of coagulation processes.

## ACKNOWLEDGMENT

This work has been sponsored by Sanofi Foundation for Thrombosis Research and the authors thank Prof. F. Bachmann for his support

## REFERENCES

1. *Kocourek J, Horejsi V.* In: Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry. Berlin and New York, Walter de Gruyter, 1983, 1, 3-6.
2. *Krebs A., Depew W.T., Szarek W.A.* Carbohydr. Res., 1994, 254, 223-44.
3. *Taylor MJ, Brickell P, Craig K.* Biochem. J., 1998, 262, 63-71.
4. *Springe T.A.* Nature, 1991, 349, 196-71.
5. *Foxall C., Watson S.R, Dowbnko D. J.* Cell Biol., 1992, 117, 895-902.
6. *Bezouska K., Vlahas G., Horvath O. J.* Biol. Chem., 1994, 269, 16945-52.
7. *Smirnova I.V., Khaspekova S.G., Bogatyrov V.A., Ignatov V.V., Mazurov A.V.* European Journal of Cell Biology, 1997, suppl. 46, 74, 31.
8. *Stenberg P.E., McEver R.P., Schuman M.A., Jicques Y.V., Bainton D.P.* J. Cell Biol., 1985, 101, 880.
9. *Solis D., Albert A., Diaz-Maurino T.* Biochimica et Biophysica Acta, 1987, 926, 61-69.
10. *Nadiradze N., Davitashvili, Turkia B., Tsakadze N., Congadze T.* European Journal of Cell Biology, 1997, suppl. 46, 74, 33.
11. *Goldstein I, Poretz R.* In: The Lectin: Properties, Functions and Application in Biology and Medicine. Liener I.I., Sharon N., Coldstein I. (Eds.), Orlando, Academic Press, 1986, 164-185.
12. *Perutelli P., Mori P.G.* Haematologica, 1992, 77, 162-172.
13. *Colman R.W.* FASEB/J, 1990, 4, 1425-1435.
14. *Thomas A.E., Lamium H., Humphries S.E., Green F.* Human Mutation, 1994, 3, 79-81.
15. *Nickerson J.M., Fuller G.M.* Biochemistry, 1981, 20, 2818-2821.
16. *Simmonds R.E., Lane D.A.* In: Thrombosis and Hemorrhage. J. Loscalzo, A.I. Schafer (Eds.), 2nd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, p. 64.



## მცენარეული ლექტინის – ფიტოჰემაგლუტინინის გავლენა ჰემოსტაზზე (IN VITRO)

**ნ. ნადირაძე, დ. გრინი\***

მ.წინამძღვრიშვილის სახელობის კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო; \*ნიკაგოს ჩრდილო-დასავლეთის უნივერსიტეტის უმაღლესი სამედიცინო სკოლა, ილინოისი, აშშ

### რეზიუმე

მცენარეული ლექტინები არაიმიუნური გლიკოპროტეინებია, რომლებსაც შეუძლიათ სპეციფიკურად გამოიცნონ და შექცევადად დაუკავშირდნენ ნახშირწყლებს გლიკოპროტეინების მოლეკულაში ისე, რომ არ შეცვალონ მათი კოვალენტური სტრუქტურა.

კოაგულაციური ჰემოსტაზი, მრავალსაფეხურიანი ბიოლოგიური სისტემაა, რომელშიც მონაწილე ცილა ფერმენტების და არაფერმენტული ცილოვანი კომპონენტების დიდი უმრავლესობა ქიმიური სტრუქტურით გლიკოპროტეინები არიან. 15 ჯანმრთელი ადამიანის სისხლში (5 ქალი, 10 მამაკაცი, 25-58 წელი) შესწავლილი იყო მცენარეული ლექტინი (*Phaseolus vulgaris*) ფიტოჰემაგლუტინინის (PHA) გავლენა თრომბოციტების აგრეგაციის პროცესზე, ფიბრინოგენიდან ფიბრინის წარმოქმნის და თრომბინი-ანტითრომბინი III-ს აქტივობაზე.

გამოკვლევამ აჩვენა, რომ PHA უკავშირდება გლიკოპროტეინული კომპლექსის ნახშირწყლებს თრომბოციტების ზედაპირზე და იწვევს აგრეგაციული აქტივობის მატებას. PHA არა მარტო აგრეგაციის აგონისტია, არამედ შეუძლია გავლენა მოახდინოს ადფ გამოწვეულ აგრეგაციის პროცესზე. PHA, ერთი მხრივ, პროკოაგულანტია და იწვევს კონცენტრაციაზე დამოკიდებულ (0.01, 1.0, 10.0, 30.0 მკგ/მლ) თრომბოციტების აგრეგაციის მატებას და, მეორე მხრივ, ანტიკოაგულანტია. კერძოდ, PHA უკავშირდება სისხლის პლაზმური ფაქტორების (გლიკოპროტეინების) ნახშირწყლებს და ცვლის მათ ბიოლოგიურ აქტივობას – ახანგრძლივებს თრომბინის დროს და იწვევს ანტითრომბინი III-ს აქტივაციას (15-18%). PHA-ის მოქმედების ანტიკოაგულაციური ეფექტი ოპტიმალურია 1 მკგ/მლ კონცენტრაციაზე.

РНА (0,01 მკგ/მლ) ამცირებს ფიბრინოგენის რაოდენობას, მაგრამ მაღალი კონცენტრაციის РНА-ის (10.0, 30.0 მკგ/მლ) მოქმედების შედეგი არაერთგვაროვანია ფიბრინოგენის (და ფიბრინოგენის ანტიგენის) კონცენტრაციაზე – II გამოკვლეულში მისი რაოდენობის შემცირება, ხოლო 4-ში მატება გამოიწვია.

РНА მოქმედების ეფექტი ფიბრინოგენის კონცენტრაციაზე და თრომბინისა და ანტითრომბინის აქტივობაზე არ არის დამოკიდებული გამოკვლეულთა ასაკზე, სქესსა და სისხლის ჯგუფზე.

## ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКТИНА-ФИТОГЕММАГЛЮТИНИНА НА ГЕМОСТАЗ (IN VITRO)

*Н. Надирадзе, Д. Грин\**

Научно-исследовательский Институт Кардиологии им. М. Цинамдзгвришвили, Тбилиси, Грузия; \* Высшая Медицинская Школа Чикагского Северозападного Университета, Иллинойс, США

### РЕЗЮМЕ

Растительные лектины, неимунные гликопротеины, способны специфически связывать углеводы в молекуле гликопротеинов, не меняя их ковалентную структуру. Коагуляционный гемостаз сложная биологическая система, в которой большинство участвующих ферментных белков и неферментных белковых компонентов являются гликопротеинами. В крови 15 здоровых лиц (5 женщин, 10 мужчин, в возрасте 25-58 лет) было изучено влияние растительного лектина (*Phaseolus vulgaris*) фитогеммаглютинина (РНА) на процесс агрегации тромбоцитов, концентрацию фибриногена и активность тромбина и антитромбина-III.

Исследования показали, что РНА специфически связывает гликопротеины (рецепторы) на поверхности тромбоцитов и вызывает агрегацию. РНА не только агонист агрегации, но также влияет на АДФ-индуцируемой процесс агрегации тромбоцитов. РНА с одной стороны прокоагулянт – вызывая агрегацию тромбоцитов, а с другой – антикоагулянт. В частности, РНА связывает плазменные факторы крови (гликопротеины) и меняет их биологическую активность – удлиняет

тромбиновое время (фактор Па), активирует антитромбин III (15-18%). Антикоагуляционный эффект РНА оптимален на 0.01, 1.0 мкг/мл концентрации. РНА (0.01 мкг/мл) влияет на процесс образования фибрина из фибриногена (фактор I) и вызывает уменьшение концентрации фибриногена. Высокая концентрация РНА (10.0, 30.0 мкг/мл) неоднородно влияет на концентрацию (и концентрацию антигена) фибриногена в плазме, когда у 11 исследуемых вызывает уменьшение, а у 4 – увеличение.

Эффект влияния РНА на концентрацию фибриногена, активность тромбина и антитромбина-III не зависит от возраста, пола и группы крови обследуемых лиц.

## თალამუსის რეტიკულური ბირთვის გავლენა აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებზე

**ზ. ნანობაშვილი, თ. ჩაჩუა, ე. ადამია, ა. ბილანიშვილი,  
ნ. ხიზანიშვილი**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 20.02.2002

კრუმინსკი-მოლოდკინას ხაზის ვირთაგეგზე, ქრონიკული ცდის პირობებში შესწავლებოდა თალამუსის რეტიკულური ბირთვის გააქტივების გავლენა ბგერითი გაღიზიანებით გამოწვეულ ველური სირბილისა და ქცევითი გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაზე. გამოირკვა, რომ ამ სტრუქტურის ელექტრული სტიმულაცია იწვევს ველური სირბილის წარმოშობის ლატენტური პერიოდის გახანგრძლივებას და დამაკნინებლად მოქმედებს ბგერითი გაღიზიანებით გამოწვეულ კრუნჩხვით რეაქციებზე. თალამუსის რეტიკულური ბირთვის აღნიშნული მოქმედება აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებზე ტვინის ღეროვან სტრუქტურებზე მისი შამოდულირებული მოქმედებით უნდა იყოს განპირობებული.

საკვანძო სიტყვები: თალამუსის რეტიკულური ბირთვი, ეპილეფსია, კრუმინსკი-მოლოდკინას ხაზის ვირთაგეგბი.

ეპილეფსიის მექანიზმების შესწავლისათვის ფართოდ გამოიყენება ეპილეფსიისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული ცხოველური მოდელები [4, 8, 9, 10]. აღნიშნული მოდელებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს აუდიოგენური ეპილეფსიის მოდელი [8, 10], სადაც კრუნჩხვითი რეაქციები მიიღება სპეციფიკური სენსორული

სტიმულაციისას და ეპილეფსიური აქტივობის მისაღებად არაა საჭირო დამატებითი ჩარევა, როგორცაა, მაგალითად, თავის ტვინის სტრუქტურების ფარმაკოლოგიური ან ელექტრული სტიმულაცია.

ბგერითი სტიმულების გამოყენებისას აუდიოგენური კრუნჩხვები მოიცავს რამოდენიმე ფაზას: 1) ველური სირბილის რეაქცია, რომელიც წარმოადგენს აუდიოგენური ეპილეფსიის მდგრად კომპონენტს; 2) კისრის, ზურგის და წინა და უკანა კიდურების კუნთების კლონური კრუნჩხვები; 3) მთელი სხეულის ჩონჩხის კუნთების ხანგრძლივი ტონური შეკუმშვები რიგიდობითა და ასფიქსიით. ველური სირბილის განვითარების გარეშე კლონურ-ტონური კრუნჩხვები არ ვითარდება, თუმცა შესაძლებელია ველური სირბილის რეაქცია არ დასრულდეს კლონურ-ტონური კრუნჩხვითი რეაქციებით. შესაბამისად, აღნიშნული ცხოველები შეიძლება დაიყოს ორ ქვეჯგუფად: ცხოველები მხოლოდ ველური სირბილით და ცხოველები ველური სირბილითა და კლონურ-ტონური კრუნჩხვებით. ველური სირბილის რეაქცია შეიძლება ორი ფაზისაგან შედგებოდეს, რომელთა შორისაც ცხოველს უვითარდება რამოდენიმე წამის (5-45) ხანგრძლიობის ქცევითი შეკავება. ნავარაუდევია, რომ ორ ველურ სირბილს შორის პაუზა შეკავებითი პროცესებით უნდა იყოს განპირობებული. აღსანიშნავია, რომ ველური სირბილის რეაქცია ცხოველს უვითარდება ბგერითი სტიმულის მიწოდებიდან რამოდენიმე წამის (5-45) შემდეგ და აღნიშნულ პერიოდში ცხოველს აქვს შიშის რეაქცია და ქცევითი შეკავება. ამიტომ სავარაუდოა, რომ ამ დროსაც (ისევე, როგორც ველურ სირბილებს შორის პაუზებში) ადგილი ჰქონდეს შეკავებითი პროცესების განვითარებას, რომლის დაკნინების შემდეგ ცხოველს უვითარდება ველური სირბილი და კლონურ-ტონური კრუნჩხვითი რეაქცია.

აუდიოგენურ ეპილეფსიაში ჩართულია თავისა და ზურგის ტვინის სხვადასხვა განყოფილება, თუმცა გადამწყვეტი მნიშვნელობა ოთხგორაკის უკანა ბორცვებსა და ტვინის ღეროს ბადებრივ ფორმაციას ენიჭება [2, 10, 12]. დიენცეფალური სტრუქტურების და, განსაკუთრებით, თალამუსის რეტიკულური ბირთვის (თრბ) მნიშვნელობა აუდიოგენური ეპილეფსიის განვითარებაში შეუსწავლელია. პრობლემა მნიშვნელო-

ვანია, რადგან ორბ წარმოადგენს სტრუქტურას, რომელიც არეგულირებს მრავალი ქერქქვეშა სტრუქტურის მოქმედებას [1, 4, 11] და გადამწყვეტ როლს ასრულებს არაკონფულსიური გენერალიზებული ეპილეფსიური აქტივობის განვითარებაში [4, 6].

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილია მონაცემები, რომლებიც ეხება ორბ-ის გავლენას ველური სირბილის მიმდინარეობასა და კრუნჩხვით რეაქციებზე, რომელიც მიიღება აუდიოგენური ეპილეფსიის ცხოველურ მოდელზე ძლიერი ბგერითი გაღიზიანების საპასუხოდ.

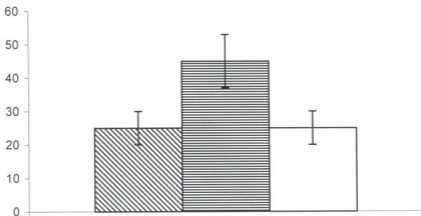
### მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ტარდებოდა კრუმინსკი-მოლოდკინას ხაზის ზრდასრულ ვირთაგვებზე ( $n = 12$ ) ქრონიკული ცდის პირობებში. გამოიყენებოდა თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში (მოტორული ქერქი, ორბ, შიგნითა დამუხლული სხეული, ოთხგორაკის უკანა ბორცვები, ამიგდალა, ჰიპოკამპი) ჩანერგილი ელექტროდები, რომელთა საშუალებითაც ხორციელდებოდა შესაბამისი სტრუქტურებიდან ელექტრული აქტივობის აღრიცხვა და/ან სტიმულაცია. ეწ. აუდიოგენური კინდლინგის თავიდან აცილების მიზნით, ცხოველებს ბგერითი სტიმულები მიეწოდებოდა ცვალებადი ინტერვალებით. ცნობილია, რომ აუდიოგენური კინდლინგი ვითარდება ბგერითი სტიმულების დღეში ერთჯერადი ან ორჯერადი სტანდარტული ინტერვალებით გამოყენებისას. ბგერით გამღიზიანებლად გამოიყენებოდა 1-1,5 წუთის ხანგრძლიობის სტანდარტული კედლის ზარი (90 დბ). ელექტროენცეფალოგრამის (მეზ) რეგისტრაცია ხდებოდა ბგერითი სტიმულის მიწოდებამდე 5 წუთის განმავლობაში, სტიმულაციის დროს და 5 წუთის განმავლობაში ბგერითი სტიმულის გამორთვის შემდეგ.

### მოდული შედეგები და მათი განხილვა

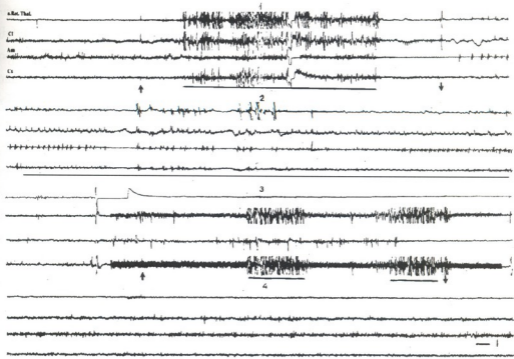
ცდების ერთ-ერთ სერიაში შეისწავლებოდა ორბ-ის გავლენა ველური სირბილის განვითარებაზე. სურათი 1-ზე ნაჩვენებია 6

სხვადასხვა ცხოველის ველური სირბილის წარმოშობის ფარული პერიოდების ხანგრძლიობების საშუალო მანვენებელი იზოლირებული ბგერითი გამღიზიანებლის გამოყენებისას (დიაგონალურად დაშტრიხული და ნათელი სვეტები) და ორბ-სა და ბგერითი სტიმულების თანადროული, ასევე ექვსჯერადი, გამოყენების დროს (პორიზონტალურად დაშტრიხული სვეტი). გაღიზიანებები ცხოველებს მიეწოდებოდათ სხვადასხვა - 1, 2, 3, ან 4 დღის ინტერვალებით. ცდების ამ სერიაში გამოიყენებოდა ცხოველები, რომელთაც ბგერით სტიმულებზე უვითარდებოდათ ერთჯერადი ველური სირბილის რეაქცია ჩონჩხის კუნთების კლონურ-ტონური კრუნჩხვების გარეშე. ნაჩვენებია იქნა, რომ ორბ-ის სტიმულაცია (4 გ, 50 ჰც, 0,3 მს) ბგერით გამღიზიანებელთან ერთად განაპირობებდა ველური სირბილის ფარული პერიოდის მკვეთრ ზრდას.



სურ. 1. თალამუსის რეტიკულური ბირთვის გავლენა ცხოველის ველური სირბილის განვითარებაზე. პორიზონტულ ღერძზე აღნიშნულია დრო წამებში. განმარტებები იხ. ტექსტში.

აღსანიშნავია, რომ ორბ-ის გააქტივება განაპირობებდა არა მარტო ველური სირბილის რეაქციის წარმოშობის ფარული პერიოდის გახანგრძლივებას, არამედ აუდიოგენური ეპილეფსიური რეაქციების, როგორც ეპი, ისე ქცევითი გამოვლინების დაკნინებას ( $n=6$ ). ერთ-ერთი ასეთი ცდის შედეგი ნაჩვენებია სურათი 2-ზე.



სურ. 2. თალამუსის რეტიკულური ბირთვის სტიმულაციის გავლენა ბგერითი გალიზიანების საპასუხოდ განვითარებული ველური სირბილისა და კრუნჩხვითი რეაქციების მსვლელობაზე. n. Ret. Thal. - თალამუსის რეტიკულური ბირთვის, CI - ოთხგორაკის უკანა ბორცვების, Am - ამიგდალას და Cx - ახალი ქერქის ელექტრული აქტივობა. კალიბრირება - 2 ვმ, 250 მკვ. სხვა განმარტებები იხ. ტექსტში.

სურათის პირველ და მეორე (1, 2) კადრებზე ნაჩვენებია რეგისტრირებული სტრუქტურების მშ ბგერით სტიმულაციამდე, სტიმულაციისას და მის შემდეგ. სურათზე ჩანს, რომ აუდიოგენური გალიზიანების ჩართვიდან (სტიმულის ჩართვა-გამორთვა ნაჩვენებია ისრებით) 5 წამის შემდეგ ვითარდებოდა ველური სირბილის რეაქცია (ნაჩვენებია უწყვეტი ხაზით) მშ კრუნჩხვითი რეაქციების გამოვლინებით. ველური სირბილის დასრულებისთანავე ოთხგორაკის უკანა ბორცვებში ვითარდებოდა მშ კრუნჩხვითი განმუხტვები, რასაც თან სდევდა ქცევითი კლონურ-ტონური ეპილეფსიური რეაქციების განვითარება. ჩონჩხის კუნთების კლონური კრუნჩხვების



პარალელურად ჯერ ამიგდალასა და ოთხგორაკის უკანა ბორცვებში (მე-2 კადრი) ვითარდებოდა კლონური ფაზისათვის დამახასიათებელი განმუხტვები, რასაც თან ხდევდა მშ და ქცევითი ტონური ეპილეფსიური რეაქციების განვითარება. ტონური კრუნჩხვითი რეაქციები და რიგილობა გრძელდებოდა 5 წუთის განმელობაში. ამავე სურათის მე-3 კადრზე ნაჩვენებია ორბ-ის გაღიზიანების (მშ-ზე ორბ-ის სარეგისტრაციო კალმის გამორთვა და მაღალსიხშირული არტეფაქტები მშ-ზე) გავლენა კრუნჩხვით რეაქციებზე. სურათზე ჩანს: ა) ორბ-ის გააქტივება განაპირობებდა ველური სირბილის რეაქციის ლატენტური პერიოდის გახანგრძლივებას; ბ) აღნიშნული რეაქციის ფრაგმენტაციას ორ ფაზად; გ) მშ და ქცევითი ეპილეფსიური რეაქციების დაკნინებას.

ორბ-ის დამაკნინებელი მოქმედება აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებზე, შესაძლოა განპირობებული იყოს მისი მამოდულური მდებარეობით ტვინის ღეროს ბადებრივ ფორმაციაზე, რომელსაც, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ერთ-ერთი გადამწყვეტი როლი ენიჭება აუდიოგენური ეპილეფსიის განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაციის გამოთიშვა განაპირობებს ბევრითი გაღიზიანებით გამოწვეული კლონურ-ტონური კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებას [2]. ამასთან ერთად, წინა წლებში ჩვენს მიერ [1] ნაჩვენები იქნა, რომ ორბ-ის ნეირონების გააქტივება დამაკნინებლად მოქმედებდა ბადებრივი ფორმაციის ნეირონულ აქტივობაზე. არაა გამორიცხული ორბ-ის მოქმედების შესაძლებლობა ოთხგორაკის წინა ბორცვების ნეირონებზეც, რომლებიც ასევე ჩართულია აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების რეალიზაციაში [3]. გროფოვასა და თანამშრომლების მიერ [5] ნაჩვენები იქნა პირდაპირი მორფოლოგიური პროექციები ორბ-დან ოთხგორაკის წინა ბორცვების ნეირონებზე. ორბ-ის ასეთივე უშუალო მოქმედების შესაძლებლობა ოთხგორაკის უკანა ბორცვების ნეირონებზე დაუდგენელია. რაც შეეხება ველურ სირბილამდე ან ორ ველურ სირბილს შორის წარმოშობილი ქცევითი შეკავების ცვლილებებს ორბ-ის გაღიზიანებისას, ახსნა რთულია, რადგან ქცევითი შეკავების მექანიზმები ბევრად სუსტადაა

შესწავლილი, ვიდრე მოძრაობითი რეაქციების კონტროლის მექანიზმები. ქცევითი არესტის განვითარებაში ტვინის ღეროს სტრუქტურების გარდა დიენცეფალური სტრუქტურებიც მონაწილეობენ. თალამუსის სხვა ბირთვებთან ერთად, ერთ-ერთი გადამწყვეტი მნიშვნელობა თალამუსის ვენტრო-მედიალურ ბირთვისაც ენიჭება. ნაჩვენებია, რომ ამ სტრუქტურებში მუსციმოლის მიკროინექცია განაპირობებს ქცევითი შეკავების განვითარებას [7]. ორბ-ის ფართო კავშირები თალამუსის ბირთვებთან, აგრეთვე მისი შემაკავებელი მოქმედება თალამუსის ნეირონებზე, საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ ორბ-ის მონაწილეობა ქცევითი არესტის რეაქციის რეალიზაციაში.

**ლიტერატურა**

1. *Нанобашвили З.И., Хизанлишвили Н.А.* Сообщ. АН ГССР, 1986, 121, 613-616.
2. *Browning R.A.* Fed. Proc., 1985, 44, 2425-2431.
3. *Cools A.R., Coolen J.U., Smit J.C., Ellenbroek B.A.* Eur. J. Pharmacol., 1984, 100, 71-77.
4. *Danober L., Deransart C., Depaulis A., Vergnes M., Marescaux C.* Prog. in Neurobiol., 1998, 55, 27-57.
5. *Grofova I., Ottersen P., Rinvik E.* Brain Res., 1978, 146, 205-220.
6. *Kim U., Sanches-Vivis M., McCormik D.* Science, 1997, 278, 130-135.
7. *Klocrgether T., Schwats M., Turski L., Wolfarth S., Sontag K.H.* Exp. Brain Res., 1985, 58, 559-569.
8. *Krushinsky L., Molodkina L., Fless D., Dobrokhotova L., Ptesenko A., Semiokhina A., Zorina Z., Romanova L.* In: B. Welch, A. Welch (Eds.), Physiological effects of noise. New York, 1970.
9. *Loscher W.* Prog. In Neurobiol., 1997, 53, 239-258.
10. *Ross K., Coleman J.* Neurosci. and Biobehav. Rev., 2000, 24, 639-653.
11. *Steriade M.* Neuroscience, 2000, 101, 243-276.
12. *Wada J.A., Terao A., White B., Jung E.* Exp. Neurol., 1970, 28, 326-332.

## ВЛИЯНИЕ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА НА АУДИОГЕННЫЕ СУДОРОЖНЫЕ РЕАКЦИИ

*З. Нанобашивили, Т. Чачуа, Е. Адамия, И. Биланишвили, Н. Хизанишвили*

Институт физиологии им. И. Бериташвили Академии наук Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

На взрослых крысах линии Крушинского-Молодкиной, в условиях хронического опыта исследовали влияние активации ретикулярного ядра таламуса на развитие аудиогенных судорожных реакций. Эксперименты показали, что как электроэнцефалографические, так и поведенческие проявления судорожных реакций значительно подавлялись, когда животные получали одновременное таламическое и аудиогенное раздражения.

## INFLUENCE OF THE THALAMIC RETICULAR NUCLEUS ON THE AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY

*Z. Nanobashvili, T. Chachua, E. Adamia, I. Bilanishvili, N. Khizanishvili*

I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

Influence of thalamic reticular nucleus activation on the development of audiogenic seizures has been investigated in the adult Krushinski-Molodkina rats. In the animals, when they received simultaneous sound and thalamic reticular nucleus stimulation, the electroencephalographic and behavioral seizures were significantly decreased.

## ИЗУЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ РАСТЕНИЙ К АБИОТИЧЕСКИМ СТРЕСС-ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ С ПОМОЩЬЮ РЕГИСТРАЦИИ ЗАМЕДЛЕННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ХЛОРОФИЛЛА

*Д. Ониани, А. Чогошвили, Ц. Джорбенадзе, Т. Мирианашвили,  
Т. Ониани*

Тбилисский государственный университет им.И. Джавахишвили

Поступила 10.12.2001

Сохранение стабильности растительных мембран зависит не только от интенсивности и продолжительности действия стресс-фактора, но также от генотипически обусловленной способности растения модифицировать мембрану в процессе акклиматизации и от условий акклиматизационного процесса. Целью работы являлось выявление эффективности метода регистрации замедленной флуоресценции хлорофилла для быстрого и надёжного анализа устойчивости мембран к стресс-факторам при варьировании условий акклиматизации различных растений. Показана эффективность метода для установления влияния водного дефицита при зимней засухе на сохранение криоустойчивости мембран в периоды значительного колебания атмосферной температуры, опасные для утраты низкотемпературной закалённости растений. Установлена надёжность и удобство используемого метода для выявления температурной зоны, в пределах которой происходит снижение или повышение точек фазовых переходов в мембранах тилакоидов при акклиматизационных процессах, зависящее от генотипа и условий закалки. Преимущества метода особенно очевидны при анализе большого количества разнообразного растительного материала для оптимизации мероприятий по охране природы и селекции.

**Ключевые слова:** хлорофилл, флуоресценция, стресс, тилакоид, акклиматизации.

Влияние различных стресс-факторов внешней среды, перехода температур, водного дефицита, засоления почв, поллютантов, приводящих к нарушению избирательной проницаемости мембран, к окислительной деградации их компонентов и другим повреждениям, зависит не только от интенсивности и продолжительности действия стресс-факторов, но также и от резистентности биомембран к моменту действия экстремального фактора, которая может меняться в зависимости от условий акклиматизации растений, способных модифицировать состав мембранных липидов и белков [1, 2, 3, 4, 5]. При этом, акклиматизация растения к какому-либо одному стресс-фактору, может повышать, или наоборот, снижать устойчивость к другому фактору, что зависит от условий акклиматизации, генотипа и многих, еще не выясненных, причин [6, 7]. В последние годы, с появлением большого количества новых сортов с искусственно измененным генотипом, с продвижением культурных растений в области более рискованного земледелия, горные районы, аридные зоны, засоленные почвы и т.п., возрастает необходимость ещё более детального и разностороннего изучения одновременного влияния различных стресс-факторов в процессе акклиматизации растений на различные мембранные структуры, в том числе и те, на которых осуществляются первичные акты фотосинтеза, обеспечивающие акклиматизационные процессы той энергией, которая может быть в большей или меньшей степени необходима на разных фазах этих сложных процессов [6, 7, 8, 9, 10, 12].

Целью данной работы, было выявление эффективности биофизических методов, позволяющих регистрировать собственную флуоресценцию хлорофилла "а" фотосистемы 2 тилакоидных мембран, для исследования устойчивости последних к различным стресс-факторам при варьировании условий акклиматизационных процессов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований служили проростки и сеянцы различных растений: тритикале, озимой пшеницы, различных высокогорных трав, бобовых; листья и хвоя плодовых и хвойных деревьев – цитрусовых, эвкалипта, сосны, ели, пихты, а также гидробионты – зелёные водоросли из озёр и рек Кавказа.

Для регистрации индукционных кривых замедленной флуоресценции зелёных листьев применяли двухдисковый фосфороскоп со встроенным

фотоумножителем, блоком питания и усиления сигнала и самописцем, описанный нами ранее [8, 9, 11].

Регистрацию концентрации ионов калия в среде осуществляли с помощью атомно-абсорбционного спектрометра фирмы Unicam, в эмиссионном режиме.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты опытов по влиянию степени предварительного частичного обезвоживания растительных клеток на их способность к последующей низкотемпературной закалке представлены на Рис. 1, на примере проростков тритикале. В тех случаях, когда при искусственном обезвоживании сильное снижение водного потенциала на 12-15 бар, по сравнению с рекомендуемым для данного растения уровнем водоснабжения (контроль), приводило к заметному уменьшению интенсивности замедленной флуоресценции листьев (Рис. 1А, 2), а последующая холодовая закалка не обеспечивала достаточной морозостойкости, о чём свидетельствовала утечка  $K^+$  из клеток после замораживания-оттаивания проростков (Рис. 1В, 2).

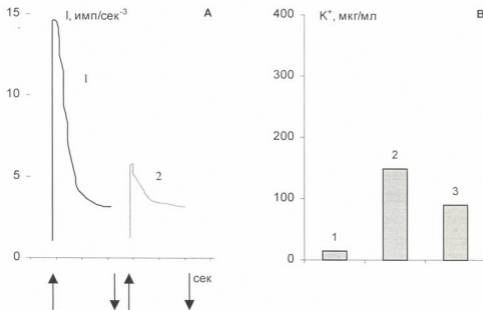


Рис. 1. Индукционные кривые замедленной флуоресценции листьев тритикале (А); Выход ионов калия из поврежденных замораживанием до  $-16^{\circ}C$  листьев тритикале (В). Пояснения в тексте.

По-видимому, трансмембранные дефекты возникающие при таком дефиците воды в тилакоидах и хорошо регистрируемые по снижению интенсивности замедленной флуоресценции, хотя не приводят к необратимым нарушениям первичных процессов фотосинтеза, однако препятствуют формированию криорезистентности растений при акклиматизации. При сравнительно меньшем дефиците воды – снижения водного потенциала на 5-6 бар по сравнению с контролем, – флуоресценция не уменьшалась, свидетельствуя о том, что такая небольшая степень обезвоживания клеток не приводила к дестабилизации тилакоидных мембран (Рис. 1А, 1). Последующая холодовая закалка обеспечивала высокую резистентность клеток и после замораживания–оттаивания утечка  $K^+$  была минимальной (Рис. 1В, 1). При полном обеспечении водой утечка  $K^+$ , а следовательно криоповреждение, была выше чем при малом водном дефиците (Рис. 1В, 3). Таким образом, небольшой водный дефицит способствует меньшему криоповреждению. Причиной этого является, по-видимому, не только образование меньшего количества льда в растительных тканях, но и задержка роста клеток вызываемая небольшим дефицитом воды при сохранении фотосинтеза т.е. ретардантное действие, способствующее расходованию продуктов фотосинтеза не на ростовые процессы, а на закалку. Более высокая чувствительность ростовых процессов к небольшому дефициту воды, по сравнению с фотосинтезом, может быть полезной, в частности, зимой или ранней весной, когда краткие периоды потепления могут способствовать росту, а следовательно опасной утрате закалённости. Небольшая зимняя засуха достаточная для задержки роста клеток, но не вызывающая дестабилизации мембран, будет способствовать сохранению закалки.

Регистрация замедленной флуоресценции может быть весьма эффективной для выявления фазовых переходов в мембранах тилакоидов, не требуя выделения последних из листьев. На Рис. 2 представлена зависимость замедленной флуоресценции листьев озимой пшеницы от температуры – видно, что указанная зависимость для акклиматизированных проростков (Рис. 2, 2) заметно отличается от таковой для неакклиматизированных (Рис. 2, 1). При этом, отчётливо выделяется зона температур от  $8^{\circ}\text{C}$  до  $14^{\circ}\text{C}$ , в пределах которой происходит сдвиг точки фазового перехода в мембранах тилакоидов по мере акклиматизации растений к низкой температуре. Следует отметить, что такой отчётливый сдвиг точки фазового перехода в сторону более низких температур при акклиматизации наблюдался только лишь для растений, у которых существует генотипически обусловленная способность к холодовому

закаливанию и не наблюдался у растений, не обладающих указанной способностью. Следовательно, вышеотмеченная зона температур может служить индикатором способности и степени холодной акклиматизации растений при регистрации флуоресценции их листьев.

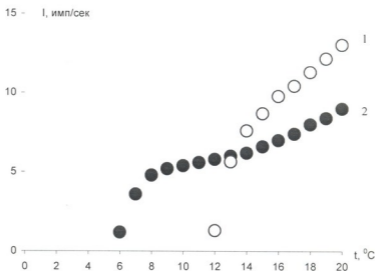


Рис. 2. Зависимость интенсивности замедленной флуоресценции листьев озимой пшеницы от температуры (пояснения в тексте).

Анализ индукционных кривых замедленной флуоресценции листьев различных растений: хвойных, субтропических, плодовых, зерновых, бобовых, высокогорных, был проведён нами с целью установления морозостойкости, засухоустойчивости, жаростойкости, солеустойчивости, устойчивости к пестицидам, поллютантам и вышеуказанный метод оказался наиболее быстрым, удобным и надёжным биофизическим методом, особенно эффективным для оптимизации мероприятий по охране природы и селекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Crosatti C., Soncini C., Stanca S.M., Cattivelli L. *Planta*, 1995, 196, 458.
2. Griffith M., Antikainen M., Hon W.C., Pihakaski-Maunsbach K., Yu X.M., Chm Y.U., Yang S.C. *Physiol. Plant.* 100, 327, 1997.
3. Guy C.L. *Ann. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* 41, 187, 1990.



4. *McKanzie J.S., Paquin R., Duke S.H.* Cold and Heat tolerance. ASA-CSSA-SSSA, 259, 1988.
5. *Thomashow M.F.* Plant. Physiol, 118, 1, 1998.
6. *Hopkins W.G.* Introduction to Plant Physiology. J. Wiley (Ed.), New-York, 432, 1995.
7. *Лархер В.* Экология Растений. Изд. Мир, М., 294, 1978.
8. *Chochua M., Oniani J., Oniani B., Chogoshvili A.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1, 160, 1999.
9. *Chogoshvili A., Chochua M., Lomsadze B.* Bull. Georgian Acad. Sci., 3, 159, 1999.
10. *Oniani B., Chogoshvili A., Chochua M.* Bull. Georgian Acad. Sci., 2, 160, 1999.
11. *Danelia Kh., Chogoshvili A., Oniani J., Meladze M., Oniani T., Jorbenadze Ts.* Bull. Georgian Acad. Sci., 4, 162, 2000.
12. *Fedulov Yu.* Assesment of the frost resistance of winter wheat by chlorophyll of delayed fluorescence method. Cereal Research Communications, Hungary, 24, 4, 1996.

**გარემოს აბიოტური სტრეს-ფაქტორების მიმართ მცენარეთა მდგრადობის უმჯობესი ქლოროფილის შემოწმებელი ფლუორესცენციის რეგისტრაციის მეთოდი**

**ჯ. თნიანი, ა. ჭოლოშვილი, ც. ჯორბენაძე, თ. მირიანაშვილი, თ. თნიანი**

თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახელობის უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

მცენარეული მემბრანების სტაბილურობა განპირობებულია გარემოს სტრეს-ფაქტორების მოქმედების ინტენსივობით და, აგრეთვე, მცენარის გენოტიპით განპირობებული უნარით განახორციელოს მემბრანის მოდიფიცირება აკლიმაციის პროცესში. ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა ისეთი ფლუორესცენტული მეთოდის გამოვლენა, რომელიც მემბრანების მდგრადობის სწრაფ და საიმედო შეფასების საშუალებას მოგვცემდა მცენარეთა აკლიმაციის პირობების ცვლილებისას. მასალას წარმოადგენდა საქართველოსთვის დამახასიათებელი მარცვლოვანი, პარკოსანი, წიწვოვანი და ფოთლოვანი მცენარეების ფართო სპექტრი, ქლოროფილის შემცველი ქსოვილები. გამოყენებულ იქნა შეყვანებული

ფლუორესცენციის რეგისტრაციის ფოსფოროსკოპული მეთოდი და, როგორც დამხმარე, კალიუმის იონების კონცენტრაციის შეფასების ატომურ-აბსორბციული მეთოდი. დადგენილია წყლის დეფიციტის მნიშვნელობა დაბალტემპერატურული აკლიმაციის პროცესში ზამთრის გვალვის პირობებში ატმოსფერული ტემპერატურის ძლიერი ცვალებადობის დროს მცენარის მიერ წრთობის შენარჩუნებისათვის.

ნაჩვენებია შეყოვნებული ფლუორესცენციის მეთოდის გამოყენებით თილაკოიდებში ფაზური გადასვლების რეგისტრაციისას ის ტემპერატურული ზონა, რომლის ფარგლებში ხდება ფაზური გადასვლების წერტილების, აკლიმაციური პროცესით გამოწვეული დაქვეითება ან ზრდა, რაც მცენარის წრთობის უნარის მახასიათებლად გამოდგება.

განხილული მეთოდის უპირატესობა განსაკუთრებით თვალსაჩინოა ხელექციური და ბუნების დაცვითი ღონისძიებების ოპტიმიზაციისათვის.

## INVESTIGATION OF THE PLANTS' RESISTANCE AGAINST ENVIRONMENTAL ABIOTIC STRESS-FACTORS BY MEANS OF DELAYED CHLOROPHYLL FLUORESCENCE RECORDING

*J. Oniani, A. Chogoshvili, Ts. Jorbenadze, T. Mirianashvili, T. Oniani*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

Stability of the plants' membrane is determined by an intensity of environmental stress-factors, as well as by the genotypically determined capacity for modifying the membrane during acclimation process. The goal of the work was revealing of such a fluorescence method, which provided for rapid and reliable assessment of the membrane stability during changes in conditions of plant's acclimation. The chlorophyll containing tissues of the wide spectrum of Georgian grain, leguminous, coniferous and deciduous plants served as experimental material. The phosphorescopic method of delayed fluorescence recording was employed. As an auxiliary tool the atomic-absorption method for evaluation of the potassium ions was implemented as well. Importance of the water deficit for tempering retention by the plant has been determined in the low temperature acclimation process, during significant alterations of temperature in conditions of winter drought.

By means of delayed fluorescence method, during recording of the phase transitions in thylacoids, the temperature zone has been determined within which decrease or increase of the phase transition points does occur. These indices could be used for characterization of the tempering capacity in a plant.

The advantages of the method described are especially obvious in optimization of selection and nature protection measures.

## საკვერცხის ფოლიკულური კისტის აათოგენეზის თავისებურებანი

*მ. საბახტარაშვილი, ქ. კოტრიკაძე, ა. გვენეტაძე*

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი. თბილისი.

მიღებულია 1.03.2002

შესწავლილია საკვერცხის ფოლიკულური კისტის მქონე 52 რეპროდუქციული ასაკის ქალის პორმოზების სეკრეციის თავისებურებანი. დადგენილია ტრანსიტორული ჰიპერპროლაქტინემიის არსებობა მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში, რაც განაპირობებს პროგესტერონის წარმოების დეფიციტს. მეორე მხრივ ადგილი აქვს შალუთეინიზებული პორმოზის ჭარბწარმოებას მენსტრუალური ციკლის I ფაზაში. ამ ფაქტორების ზეგავლენით ფერხდება ფოლიკულორექსისი და ყალიბდება ფოლიკულური კისტა. ამდენად ფოლიკულური კისტის განვითარებაში მთავარი როლი პიპოთალამო-ჰიპოფიზურ დისრეგულიაციას მიეკუთვნება.

საკვანძო სიტყვები: საკვერცხე, ფოლიკულური კისტა, მენსტრუალური ციკლი, მლჰ, შმჰ, პროლაქტინი, პროგესტერონი, ესტრადიოლი.

საკვერცხის ფოლიკულური კისტის წარმოქმნის შესახებ ლიტერატურაში სხვადასხვა მოსაზრება არსებობს. ავტორთა უმრავლესობა [2, 8, 10, 11] კისტების წარმოქმნას უკავშირებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური რეგულაციის დარღვევას. ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ კისტის წარმოქმნა შეიძლება დაკავშირებული იყოს გონადოტროპინების სეკრეციის დისბალანსით განპირობებულ ფოლიტროპინის ხანგრძლივ მოქმედებასთან და ხანგრძლივ ჰიპერესტროგენიზაციასთან

[5, 6, 21]. მეორე მხრივ, ავტორთა რიგი ენდოგენურ ჰიპერესტროგენიას განიხილავს არა როგორც მიზეზს კისტების წარმოქმნისა, არამედ როგორც ფოლიკულური კისტების არსებობის შედეგს [16, 17, 22].

მკვლევართა ნაწილი თვლის, რომ საკვერცხის ფოლიკულური კისტა ანთებითი ხასიათისაა. ქრონიკული სალპინგოოოფორიტის დროს ირღვევა საკვერცხის ფუნქცია, მის ირგვლივ წარმოიქმნება შეხორცებები, ხდება მისი ფიქსირება და მასზე ზეწოლა სხვა ორგანოების მხრიდან, რაც იწვევს ოვულაციის შეფერხებას და კისტის ჩამოყალიბებას [4, 12]. მეორე მხრივ, ქრონიკული ანთების დროს საკვერცხის ქსოვილის სისხლძარღვთა სისტემასა და სტრომაში ადგილი აქვს სკლეროკისტურ გადაგვარებას, რაც იწვევს მიკროცირკულაციის და ტროფიკის მოშლას და კისტოზური ღრუების წარმოქმნას.

დღემდე გადაუჭრელი რჩება საკითხი იმის შესახებ, თუ რა შეიძლება ჩაითვალოს საკვერცხის კისტების წარმოქმნის უშუალო მიზეზად – ჰორმონების სეკრეციის დარღვევა, ანთებითი პროცესები, თუ ტროფიკის მოშლით გამოწვეული ცვლილებები.

წინამდებარე შრომის მიზანს წარმოადგენდა საკვერცხის ფოლიკულური კისტის განვითარების მექანიზმში წამყვანი რგოლის დადგენა.

### **მასალა და მეთოდები**

გამოკვლეულია 16-დან 45 წლამდე ასაკის 55 ქალი, რომელთაც დაუდგინდათ საკვერცხის რეტენციული წარმონაქმნის არსებობა და არ აღენიშნებოდათ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ანთებითი პროცესი. დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ულტრაბგერითი გამოკვლევა ტრანსაბდომინური და ტრანსვაგინური მეთოდით მენსტრუალური ციკლის I და II ფაზაში. ყველა შემთხვევაში დაფიქსირდა ერთკამერიანი, თხელკედლიანი კისტოზური წარმონაქმნი ექონებატიური შივთავსით. მათი დიამეტრი მერყეობდა 3,5-დან 8 სმ-დე. ყველა პაციენტს იგივე გამოკვლევა ჩაუტარდა განმეორებით, მენსტრუაციის შემდეგ. 55 პაციენტიდან 3-ს ფოლიკულური კისტის არსებობა აღარ დაუდასტურდა. ეს ის

შემთხვევები იყო, როდესაც წარმონაქმნების ზომები არ აღემატებოდა 3,5-4,0 სმ-ს. ჩვენ ჩავთვალეთ, რომ აღნიშნული წარმონაქმნები იყო პერსისტირებული ფოლიკულები, ამიტომ ამ პაციენტებზე შემდგომი კვლევა აღარ გაგრძელდა.

ამრიგად, ძირითადი საკვლევი ჯგუფი შეადგინა 52-მა ქალმა, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ მცირე მენჯის ღრუს ანთებითი პროცესი, ხოლო წარმონაქმნის ზომები უცვლელი რჩებოდა ერთი მენსტრუალური ციკლის შემდეგ.

ყველა პაციენტს მომდევნო ციკლის მე-7-8 და მე-19-21-ე დღეებზე ჩატარდა სისხლის შრატის რადიომიუნოლოგიური ანალიზი პორმონების სეკრეციის შესწავლის მიზნით. განსაზღვრულ იქნა პროლაქტინის, მალუთეინიზებული და ფოლიკულმასტიმულეზელი პორმონების, ესტრადიოლის და პროგესტერონის ბაზალური დონეები.

ანალოგიური გამოკვლევები ჩატარდა საკონტროლო ჯგუფში 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალს.

მოპოვებული მასალა დამუშავდა სტატისტიკის გამოყენებით პროგრამული პაკეტით SPSS 10.0.

## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

როგორც ცხრილიდან ჩანს, მენსტრუალური ციკლის I ფაზაში პროლაქტინის, ფოლიკულმასტიმულეზელი პორმონის (შმპ) და ესტრადიოლის დონეები ნორმის ფარგლებშია. მალუთეინიზებული პორმონის (მლპ) ტონური სეკრეციის ტიტრი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მომატებულია, ხოლო პროგესტერონის სეკრეცია სარწმუნოდ დაქვეითებული.

მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში შმპ-ის და ესტრადიოლის მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებში დარჩა, მლპ-ს სეკრეცია ნორმის ფარგლებს დაუბრუნდა, პროლაქტინის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მომატებული აღმოჩნდა, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. ხოლო პროგესტერონის დონე მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე ანალოგიური მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფის II ფაზაში.

ცხრილი 1

ჰორმონების სეკრეციის თავისებურებანი საკვერცხის ფოლიკულური კისტის დროს

ვაშისაკვლევი ჯგუფი	მენსტრ. ციკლის ფაზა	მაჩვ.	პრ, ნგ/მლ	მლპ, სე/ლ	შმპ, სე/ლ	მსტ, პკგ/მლ	პრბ, ნმოლი/დ
ძირითადი ჯგუფი, n = 52	I	M ± m	7,96 ± 1,03	12,87 ± 3,05	4,56 ± 0,58	148,38 ± 41,69	0,90 ± 0,19
		Δx	2,02	5,97	1,13	81,70	0,37
საკონტროლო ჯგუფი, n = 20	I	M ± m	7,57 ± 0,71	4,33 ± 0,60	3,45 ± 0,35	106,10 ± 16,06	4,38 ± 0,89
		Δx	1,39	1,17	0,69	31,47	1,74
		p	>0,20	<0,01	>0,10	>0,20	<0,001
ძირითადი ჯგუფი n = 52	II	M ± m	11,34 ± 1,32	7,24 ± 1,93	3,87 ± 1,03	176,35 ± 36,93	7,32 ± 2,92
		Δx	2,58	3,78	2,03	72,39	5,72
საკონტროლო ჯგუფი, n = 20	II	M ± m	6,51 ± 0,60	4,15 ± 0,56	3,11 ± 0,51	103,55 ± 13,55	24,30 ± 5,27
		Δx	1,17	1,09	1,00	26,57	10,32
		p	<0,005	>0,10	>0,20	>0,05	<0,01

პრ - პროლაქტინი, მსტ - ესტრადიოლი, პრბ - პროგესტერონი

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ პროგესტერონის წარმოების დეფიციტის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ჰიპერპროლაქტინემიას [1, 3, 13, 15]. ჩვენ შემთხვევაშიც პროლაქტინის შედარებით მაღალი დონე მენსტრუალური ციკლის II ფაზაში უნდა განაპირობებდეს პროგესტერონის წარმოების დეფიციტს.

ამდენად, მიღებული მონაცემები მეტყველებს პროგესტერონის დაბალ წარმოებაზე მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში. აქედან გამომდინარე პროგესტერონის ესტროგენების მიმართ ანტაგონისტური ქმედების შესუსტების გამო, ესტრადიოლის ნორმალური მარეზებლები ორივე ფაზაში განხილულ უნდა იქნეს, როგორც შედარებითი ჰიპერესტროგენია.

განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს მლჰ-ს დონის მომატება მენსტრუალური ციკლის I ფაზაში. ცნობილია, რომ მლჰ-ს რეცეპტორები აღმოჩენილია ფოლიკულის გარე ზედაპირსა და გრანულოზურ შრეში [9]. შესატყვისად მლჰ-ს ზემოქმედების გააქტიურება (ტიტრის მომატება) უნდა იწვევდეს ამ შრეების სტრუქტურის ჰიპერპლაზიურ ცვლილებებს.

ამავე დროს ცნობილია, რომ პრეოვულატორული ფოლიკულის კედლის გათხელებასა და გასკდომას უზრუნველყოფს კოლაგენაზის მაგვარი ფერმენტები, ფოლიკულურ სითხეში არსებული პროსტაგლანდინები  $F_{2\alpha}$  და  $F_2$ , ოქსიტოცინი, რელაქსინი, პლაზმინოგენი, რომელთა გააქტიურებას ხელს უწყობს პროგესტერონის დონის მომატება [7, 14]. შესატყვისად პროგესტერონის დეფიციტის ფონზე ქვეითდება პროტეოლიზური აქტივობა ფოლიკულში.

ამ ორი ზემოხსენებული ფაქტორის - მენსტრუალური ციკლის I ფაზაში მლჰ-ის დონის მომატებისა და ტრანზიტორული ჰიპერპროლაქტინემიით განპირობებული პროგესტერონის დეფიციტის გამო ფერხდება ფოლიკულორექსისი და ყალიბდება ფოლიკულური კისტა, რომელიც პერსისტირებული ფოლიკულისაგან განსხვავებით მენსტრუაციის შემდეგ არა თუ ქრება, არამედ განაგრძობს ზრდას.

ამდენად, ჩვენ მიერ მოპოვებული მონაცემები ადასტურებს ლიტერატურაში არსებულ წარმოდგენას ფოლიკულური კისტის განვითარებაში ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური დისრეგულაციის პათოგე-



ნეზურ როლზე [2, 8, 10, 11]. თუმცა ამ საერთო დებულების კონტექსტში ჩვენს მიერ ვერიფიცირებულია მლპ-სა და პროლაქტინის მარეგულირებელი როლი საკვერცხეების ფოლიკულური კისტის ჩამოყალიბებაში.

### ლიტერატურა

1. *ხოჯიაშვილი ნ.* ავტორეფერატი მედ. მეცნ. კანდ. სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი, 2001.
2. *Адамян Л.В., Фанченко Н.Д., Алексеева М.Л. и др.* В кн.: Опухоли яичников. Сб. науч. трудов, Иркутск, 1990, с. 72-83.
3. *Выхляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. Москва, 1998, с. 343-360.
4. *Гундарева И.Б.* Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.
5. *Дильман Б.М.* Эндокринологическая онкология. Л, Медицина, 1983, 408-409.
6. *Закиров И.З., Выхляева Е.М., Павлади Г.А. и др.* Мед. журн. Узбекистана, 1984, 8, 18-20.
7. *Йен С.С.К., Джаффе Р.Б.* Репродуктивная эндокринология, I, 1998, 146-147.
8. *Кумаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И.* В кн.: Руководство для врачей. Москва, Медицина, 1990, 188-189.
9. *Лавина Н.* Эндокринология. Москва. 1999, 91-115.
10. *Макаров О.Б.* В кн.: Опухоли яичников. Сб. науч. трудов, Иркутск, 1990, 124-131.
11. *Мордухович А.С., Ходжаева Э.С.* В кн.: Опухоли яичников. Сб. науч. трудов, Иркутск, 1990, 38-46.
12. *Нажимова Г.Т.* Автореф. дис. канд. мед. наук. М, 1987.
12. *Сабхтарашвили М.А.* Автореф. дис. доктора мед.наук. Киев, 1986.
13. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. Москва, 2001, 54-81.
14. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. Москва, 2001, 207-220.
15. *Chudecka-Glaz A., Rzepka-Gorska J., Kosmowska B., Glaz C.* Ginekologia Polska, 1999, 70, 236-241.
16. *Mulvany N., Ostor A., Teng G.* Acta Cytologica, 1995, 39, 663-668.
17. *Mulvang N.S.* Acta Cytologica, 1996, 40, 911-920.
18. *Porcu E., Vantoroli S., Dal Prato L. et al.* Archives of Gynecology & Obstetrics, 1994, 255, 69-72.
19. *Reimer T., Gerber B., Muler H. et al.* Maturitas, 1999, 31, 123-132.
20. *Valimaki M.J., Tiitinen A., Alfian H. et al.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism., 1999, 84, 4204-4208.
21. *Weissman A., Barash A., Manor M. et al.* Fertility & Sterility., 1998, 69, 1142-1144.

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ**

*М. Сабактарашвили, К. Котрикадзе, А. Гвенетадзе*

НИИ репродукции человека им. И. Жордания, Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Исследованы особенности секреции гормонов у 52 женщин репродуктивного возраста, больных фолликулярной кистой яичников. Установлено наличие транзиторной гиперпролактинемии во II фазе менструального цикла, что обуславливает дефицит производства прогестерона. С другой стороны, в I фазе менструального цикла имеет место избыточное производство лютеинизирующего гормона. Под влиянием этих факторов нарушается фолликулорексис и образуется фолликулярная киста. Таким образом, в развитии фолликулярной кисты главную роль играет гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция.

## **PATHOGENETIC PECULIARITIES OF THE OVARY FOLLICLE CYST**

*M. Sabakhtarashvili, K. Kotrikadze, A. Gvenetadze*

I. Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi

### **SUMMARY**

The peculiarities of hormonal secretion in 52 patients of reproductive age with the ovary follicle cyst have been studied. Existence of transitory hyperprolactinemia in the Phase II of menstrual cycle was determined. This, in its turn, determines a deficit of progesterone production. On the other hand, excessive production of the luteinizing hormone was found in the Phase I of menstrual cycle. These factors hamper the folliclerexis and the follicle cyst does develop. Thus, in the occurrence of follicle cyst the major role belongs to the hypothalamic-pituitary malregulation.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ АКСОНОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ОБЛАСТЬ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС**

*И. К. Сванидзе, М. Б. Парулава, И. А. Брегвадзе, Д. П. Мусеридзе,  
Н. Д. Джанпаридзе, Н. Н. Гвинадзе*

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

Принято 14.02.2002

Лучи низкоинтенсивного гелий-неонового лазера оказывают стимулирующее влияние на регенерацию аксонов каллозальных нейронов после трансплантации эмбриональной нервной ткани в область стволовой части мозолистого тела.

**Ключевые слова:** гелий-неоновый лазер, аксоны, трансплантация, регенерация

Одной из актуальных проблем современной нейробиологии является стимуляция восстановительных процессов после повреждения целостности нервной ткани. Особое внимание уделяется стимуляции регенерации аксонов нейронов спинного и головного мозга [7, 9, 13].

Согласно данным литературы, трансплантация эмбриональной нервной ткани, благодаря влиянию нейротрофического фактора, вызывает в нервной ткани реципиента стимуляцию синтеза РНК, белков, процессов дифференцировки и установления аксонных контактов между трансплантатом и тканью реципиента [5, 7].

Стимулятором восстановительных процессов являются лучи лазера. Для

интенсификации в различных тканях ферментативных, биосинтетических и пролиферативных процессов в клинической практике широко используются лучи низкоинтенсивного гелий-неонового лазера. Облучение ведет к повышению активности изоферментов в митохондриях, росту митотического индекса, ускорению процессов репаративной регенерации и стимуляции функциональной активности клеток [1-4, 8]. Было показано, что лучи низкоинтенсивного гелий-неонового лазера оказывают стимулирующее влияние на рост аксонов в условиях *in vitro* [19].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния лучей низкоинтенсивного гелий-неонового лазера на рост аксонов пирамидных каллозальных нейронов после трансплантации эмбриональной нервной ткани в область мозолистого тела головного мозга белых крыс. Это давало возможность изучения процессов регенерации аксонов в условиях одновременной стимуляции нейротрофическим и физическим факторами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили половозрелые белые крысы весом 200г. В качестве наркоза использовали 4% раствор хлоралгидрата из расчета 1мл на 100 г веса животного. После вскрытия правой теменной кости черепа проводили экстирпацию мозговой ткани в области моторной коры. Область экстирпации захватывала сенсомоторную кору, стволую часть мозолистого тела, комиссуру гиппокампа, а также поле гиппокампа CA<sub>1</sub> [17]. С целью предотвращения сращения мозговой ткани после операции раневую поверхность покрывали синтетической пленкой и костным лоскутом, которые по краям фиксировались норакрилом.

Крысы были разбиты на 2 группы. Первую группу составляли животные, у которых производили экстирпацию мозговой ткани. У животных второй группы над экстирпированной областью помещался трансплантат коры головного мозга 19-дневных эмбрионов крыс.

У животных обеих групп на оперированную область воздействовали лучами низкоинтенсивного гелий-неонового лазера ЛГ-75. Результат облучения низкоинтенсивным гелий-неоновым лазером зависит от мощности, частоты облучения и экспозиции и может вести к ускорению роста аксонов [12], или же к их ретракции [12, 18] и повреждению отростков олигодендроглиальных клеток [10].

В наших экспериментах длина волны соответствовала 633 нм, выходная мощность – 7 мВт, плотность мощности облучения  $17.8 \times 10^3$  Дж/м, диаметр светового пятна 3 мм, экспозиция 10 мин. Облучение проводили через день в течение всего эксперимента. Для определения областей распада аксонов материал брался на 7-й день после операции и фиксировался в нейтральном 10% формалине, резался в криостате на фронтальные и сагитальные срезы толщиной 30 мкм и импрегнировался по Наута. Для изучения регенерации аксонов материал брался через 30 дней после операции и импрегнировался по Бильшовскому. Часть материала фиксировалась по Карнуа и окрашивалась кризел-виолетом. Число регенерирующих аксонов подсчитывалось с помощью окулярной сетки при увеличении  $\times 280$ . Полученные данные обрабатывались по критерию Фишера-Стьюдента.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При экстирпации сенсомоторной коры у первой группы животных с повреждением ствола мозолистого тела и полей аммонового рога гиппокампальной формации, на 7-й день после операции, наблюдалась дегенерация пирамидных нейронов в непосредственной близости от краев раны. Дегенеративные изменения были выражены в виде вакуольной дистрофии, извитости апикальных и базальных дендритов, а также разрыхления начальных отростков аксонов. Дегенерации подверглись аксоны пирамидных нейронов, входящие в состав пирамидного и экстрапирамидного трактов, а также аксоны пирамидных нейронов аммонового рога поля  $CA_1$ , идущие в альвеус, аксоны нейронов в контралатеральной сенсомоторной коре, полях 17 и 18, четверохолмии, ножках мозга, гипоталамусе, ножках мозжечка, вестибулярных ядрах и мозолистом теле.

Обширная дегенерация в корковых и подкорковых структурах затрудняла выявление влияния лучей лазера на регенерационную способность аксонов. В этом отношении удобным объектом оказалась область мозолистого тела, осуществляющая связь между полушариями, в том числе между двигательными областями коры. При повреждении стволовой части мозолистого тела в области краев раневой поверхности оказывались как проксимальные, так и дистальные концы перерожденных аксонов (Рис. 1). Дистальные части аксонов полностью дегенерировали. Подобная антероградная дегенерация была выражена на 6-й-8-й дни после повреждения.

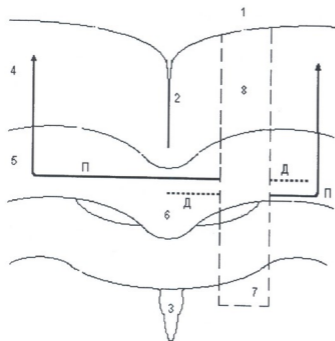


Рис. 1. Область повреждения корковых и подкорковых структур головного мозга (схема). 1 – фронтально-париетальная кора, моторная область; 2 – передняя поясничная кора; 3 – третий желудочек; 4 – серое вещество; 5 – мозолистое тело; 6 – дорзальная комиссура гиппокампа; 7 – поле СА<sub>1</sub> аммонового рога; 8 – область повреждения. П – проксимальные концы перерезанных аксонов; Д – дистальные концы перерезанных аксонов.

Изучение поврежденной области мозолистого тела у первой группы животных через 30 дней после операции обнаружило регенерирующие проксимальные концы аксонов. Такие аксоны оканчивались колбами роста и часто располагались непосредственно у раневой поверхности. Некоторые из регенерирующих аксонов врастали в полость раны одновременно с тяжами глиальных клеток, которые являлись удобным субстратом для растущих аксонов (Рис. 2). После того, как в тяжах увеличивалось число астроцитов и образовывалась мелкопетлистая сеть, рост аксонов замедлялся и те аксоны, которые оказывались в толще формирующегося глиального рубца, дегенерировали и гибли. Иной тип роста наблюдался в участках со слабой реакцией глиальных клеток и заключался в образовании растущих аксонов у края раневой поверхности петель и изменении направления роста в проксимальную сторону.

Во второй серии опытов в качестве фактора, усиливающего эффект стимуляции роста аксонов, использовали трансплантат коры головного мозга эмбрионов 19 дней развития. Данные литературы свидетельствуют, что трансплантация мозговой ткани ведет к активному росту аксонов имплантата в ткань реципиента и аксонов реципиента в имплантат и установлению афферентных и эфферентных нервных связей [6, 15]. Активный рост аксонов в

толще трансплантата и мозговой ткани реципиента затрудняет определение влияния лучей лазера на регенерацию каллозальных аксонов, поэтому кусочки эмбриональной ткани нами помещались непосредственно на поверхность коры над экстирпированной областью мозга.

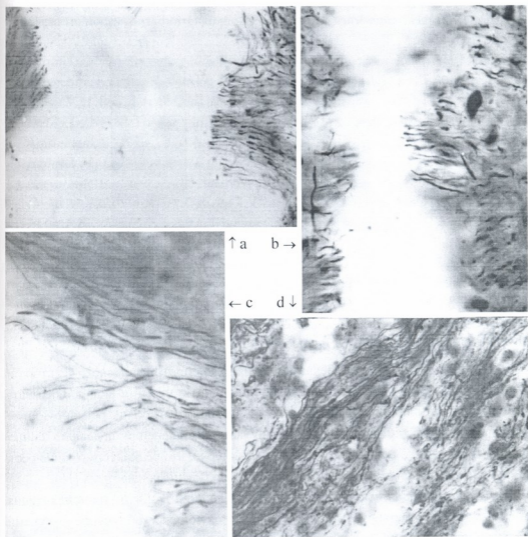


Рис. 2. Область повреждения мозолистого тела. a-b-c – рост аксонов каллозальных нейронов, d – рост проксимальных концов в составе тяжелой мигрирующих глиальных клеток.

Количественный анализ интенсивности роста проксимальных концов каллозальных пирамидных нейронов в первой и второй сериях опытов показал, что число аксонов с выраженными колбами роста достоверно выше при

одновременной стимуляции трансплантацией эмбриональной нервной тканью и последующим облучением лучами низкоинтенсивного гелий-неонового лазера (Рис. 3). Во второй серии опытов наблюдалось также повышение миграционной активности глиальных клеток.

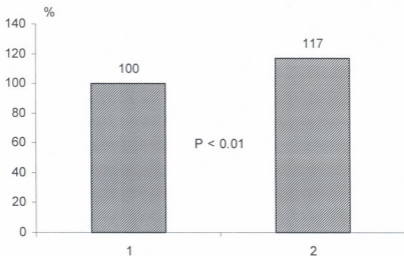


Рис. 3. Количество регенирующих аксонов каллозальных нейронов. 1 – после повреждения и облучения лазером; 2 – после помещения в раневую область трансплантата и облучения лазером. Оси абсцисс – вид эксперимента, ось ординат – число растущих аксонов в %.

Рассматривая возможный механизм влияния нейротрофического фактора и лучей лазера на рост аксонов можно предположить, что они могут оказывать стимулирующее влияние на систему тирозин-белок контактин, регулиющую целенаправленный рост аксонов в сторону клеток-мишеней и подавлять синтез эфрина, тормозящего рост отростков [14]. Характерно, что белки, тормозящие рост, не синтезируются при регенерации аксонов у новорожденных животных [16].

Суммируя полученные данные следует заключить, что трансплантация эмбриональной нервной ткани и последующее облучение лучами низкоинтенсивного гелий-неонового лазера, оказывают влияние на регенерацию аксонов каллозальных пирамидных нейронов, что ведет к стимуляции роста проксимальных концов аксонов и их вращанию в тяжи глиальных клеток, мигрирующих в раневую область. Одновременно наблюдается стимуляция миграции астроцитов на начальных этапах, способствующая репарационному процессу, но позже, по мере увеличения массы глиальных клеток, препятствующая росту аксонов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Власова И.Г.* Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума “Возбудимые клетки в культуре”, 1990, 89-92.
2. *Крюк А.С., Мостовников В.А., Хохлов И.В., Сердюченко П.С.* Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения. Наука и техника, Минск, 1986, с. 231.
3. *Михайлова Н.Л., Меньшикова В.П.* Биологическое действие лазерного излучения. Куйбышев, Наука, 1984, с. 83-86.
4. *Юрах У.М.* Врачебное дело, 1983, 5, 93-95.
5. *Das G.D.* Neural Grafting in the Mammals CNS. A. Bjorklund, U. Stefani (Eds.), Amsterdam, Elsevier, 1985, p. 101-121.
6. *Hallas B.H., Das G.D., Das K.G.* Amer. J. Anat. 1980, 158, 147-160.
7. *Harvei A.R.* Exp. Brain Res. 1982, 47, 437-445.
8. *Hrnjak M., Kuljic-Kapulica N., Budisi A., Giser H.* Vojnsanit Prege, Nov., 1995, 52 (6), 539.
9. *Huges P.F., Alex T., Walton M., Williams C.E., Draginov M., Clark R.G., Gluckman P.D.* Neurobiol., 1999, 57 (4), 421-450.
10. *Knapp P.Z.* In: Symp. “Neural Regeneration”, 1995, Dec. (6-10).
11. *Leclere P., Ekstrom A., Pristley L., Averrill S., Tonge D.A.* Neuroscience, 1998, 82 (2), 545-558.
12. *Leung M.C.P., So K-F., Tay D.* In: Symp. “Neural Regeneration”, 1995, Dec. (6-10).
13. *Luzzi F.J., Jedeschi B.* Neurosurg. Clin. Am., 1991, 2, 31-42.
14. *Miranda J.D., White L.A., Marcillo A.E., Willson C.A., Jagid J., Whittemore S.R.* Exp. Neurol., 1999, 156, 218-222.
15. *Oblinger M.M., Hallas B.H., Das G.D.* Brain Res., 1980, 189, 219-232.
16. *Pasterkamp R.J., Giger R.J., Ruitenbergh M.J., Holtmaat A.J., De Wit J., Winter F., Verhaagen J.* Mol. Cell Neurosci., 1999, 13, 143-166.
17. *Paxinos G., Watson C.* The Rat Brain. In Stereotaxic Coordinates, Academic Press, 1982.
18. *Wang F-S., Wolensky I.S., Cheney R.E., Mooseker M.S., Jay D.G.* Science, 1996, 273, 660.
19. *Wolman Y., Rochking S.* Neurol. Res., 1998, 20, 470-472.

**დაბალინტენსიური ჰელიუმ-ნეონის ლაზერის სხივების გავლენა  
აქსონების რეგენერაციაზე თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის  
კორქიან სხეულში ემბრიონული ნერვული ქსოვილის  
ტრანსპლანტაციის უკმდეგ**

**ი. სვანიძე, მ. ფარულავა, ი. ბრეგვაძე, დ. მუსერიძე,  
ნ. ჯაფარიძე, ნ. გვინაძე**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის იბერიტაშვილის სახელობის  
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

### **რეზიუმე**

დაბალინტენსიური ჰელიუმ-ნეონის ლაზერის სხივები მასტიმული-  
რებელ გავლენას ახდენენ რეგენერაციაზე კორქიან სხეულში ემბრიო-  
ნული ნერვული ქსოვილის ტრანსპლანტაციის უკმდეგ.

**INFLUENCE OF LOW INTENSITY HELIUM-NEON LASER BEAM  
ON THE AXONAL REGENERATION FOLLOWING GRAFTING  
OF THE EMBRYONAL NERVOUS TISSUE INTO THE  
BRAIN CORPUS CALLOSUM OF THE RATS**

***I. Svanidze, M. Parulava, I. Bregvadze, D. Museridze, N. Japaridze,  
N. Gvinadze***

I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### **SUMMARY**

It has been shown that the low intensity He-Ne laser beam exerts stimulating effect on the axonal regeneration process after grafting of the embryonal nervous tissue into the brain *corpus callosum* of the albino rats.

## **α-ტოკოფეროლის გავლენა შარდოვანას ზემოქმედებით გამოწვეული ქრომოსომული აბერაციების და პათოლოგიური მიტოზების სინჰროზი**

**ა. ფირცხვლანი, ნ. ბიჭიაშვილი, ვ. ფირცხვლანი**

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 21.02.2002

სოფლის მეურნეობაში აქტიურად გამოიყენება სასუქები და პესტიციდები, რომლებიც იწვევენ ნიადაგის გაჯერებას სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერებებით, რომელთა უმრავლესობაც საშიშ მუტაგენებს წარმოადგენს. ნიადაგის გამორეცხვის შედეგად ეს მავნე ნივთიერებები სვდება წყალში და აბინძურებს მას. ზოგიერთ ნაერთს გააჩნია აგრეთვე კვებით ჯაჭვებში აკუმულაციის თვისება. ჩვენ შევისწავლეთ სასუქ შარდოვანას მუტაგენური და გენოტოქსიკური მოქმედება ლაბორატორიულ თეთრ თაგვებზე როგორც ცალკე, ისე α-ტოკოფეროლის ფონზე. ცდებიდან გამომდინარე აღმოჩნდა, რომ შარდოვანას (დოზა 1/2 LD<sub>50</sub>) შეყვანა ცხოველებში იწვევს პათოლოგიური მიტოზების, ანომალიური მეტაფაზების და ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების სინჰროზის სარწმუნო მომატებას (P<0,001). დოზის შემცირების შემთხვევაში (1/5 LD<sub>50</sub>) ეს მაჩვენებლები მცირდება, მაგრამ მაინც მაღალი რჩება ნორმასთან შედარებით. ცხოველებში ანტიმუტაგენ α-ტოკოფეროლის შეყვანა შარდოვანას მავნე ზეგავლენას ამცირებს საშუალოდ 2,5 ჯერ.

საკვანძო სიტყვები: α-ტოკოფეროლი, შარდოვანა, მუტაგენეზი, ქრომოსომული აბერაციები, თაგვები

გარემოს ქიმიური დაბინძურების ყოველწლიურმა მატებამ მეცნიერების და საზოგადოების წინაშე დააყენა მთელი რიგი

პრობლემებისა, რომლებიც დაუყოვნებლივ გადაწყვეტას მოითხოვს.

სოფლის მეურნეობაში, მრეწველობასა და ყოფაცხოვრებაში ქიმიური პრეპარატების ფართო გამოყენება, აგრეთვე ნიადაგში, წყალსა და ატმოსფეროში უზარმაზარი რაოდენობით ქიმიური დამაბინძურებლების არსებობა იწვევს მთელ რიგ ეკოლოგიურ ცვლილებებს, რომლებიც მანვე ზემოქმედებას ახდენენ როგორც სხვადასხვა ორგანიზმებზე, ასევე ადამიანისა და მისი შთამომავლობის ჯანმრთელობაზე. კატასტროფულად იზრდება იმ ნაერთთა რიცხვი, რომლებსაც ახასიათებთ ძლიერი მუტაგენური აქტივობა, რითიც ამჟამებზე ჩვენს გენეტიკურ ტერითს, იწვევენ რა სხვადასხვა სახის მუტაციებს და საშიშროებას უქმნიან მომავალი თაობის ჯანმრთელობას [2].

ქიმიურ დამაბინძურებლებს შორის მნიშვნელოვან ნაერთებს წარმოადგენენ აზოტოვანი სასუქები, ვინაიდან ისინი ფართოდ გამოიყენება სოფლის მეურნეობაში.

არსებობს ერთეული მონაცემები იმის შესახებ, რომ აზოტის ნაერთები, ანუ ნიტროზონაერთები, ხასიათდებიან ტოქსიკური, მუტაგენური და კანცეროგენური მოქმედებით. აქედან გამომდინარე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბუნების და ადამიანის დაცვას ნიტროზონაერთების მუტაგენური ზემოქმედებისაგან.

ლიტერატურაში ვერ ვნახეთ მონაცემები იმის შესახებ, შეამცირებენ თუ არა ანტიმუტაგენები აზოტოვანი სასუქების მუტაგენურ მოქმედებას.

ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო შარდოვანას ( $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ ) მუტაგენური მოქმედების შესწავლა ლაბორატორიული თავგების გენეტიკურ აპარატზე, როგორც ცალკე, ასევე  $\alpha$ -ტოკოფეროლის ფონზე.

## მასალა და მეთოდები

სამუშაო შესრულებულია ლაბორატორიულ თეთრ თავგებზე, რომლებშიც ხდებოდა შარდოვანას გაგლეჩის შესწავლა როგორც ცალკე, ისე ანტიმუტაგენ  $\alpha$ -ტოკოფეროლთან ერთად კომბინაციაში.

ცხოველებში წინასწარ ხუთი დღის განმავლობაში ტარდებოდა  $\alpha$ -ტოკოფეროლის (დოზა თერაპიული) კანქვეშა ინექციები, ხოლო

მეხუთე დღეს პარალელურად შეგვეყავდა შარდოვანა ზონდის მეშვეობით კუჭში (დოზა 1/2 LD<sub>50</sub>, 1/5 LD<sub>50</sub>). შარდოვანას შეყვანიდან 24 საათის შემდეგ მზადდებოდა ქრომოსომული პრეპარატები ცხოველების ძელის ტვინის უჯრედებიდან ფორდისა და ვოლამის მეთოდით [4]. პრეპარატების ციტოგენეტიკური ანალიზი ტარდებოდა მიკროსკოპის ქვეშ.

### შედეგები და მათი განხილვა

ცხოველებში შარდოვანას (დოზა 1/2 LD<sub>50</sub>) ერთჯერადი შეყვანა იწვევს როგორც ქრომოსომული აბერაციებისა და პათოლოგიური მიტოზების, ასევე ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირის სარწმუნო მატებას (P<0,001). ცხრილიდან ჩანს, რომ ქრომოსომული ანომალიების (ლიზისი, ერთეული ფრაგმენტები, ტრიპლოიდია, ტეტრაპლოიდია), პათოლოგიური მიტოზებისა (ქრომოსომა დესპირალიზაცია, შეწებება, დრუიანი მეტაფაზა) და ინტერფაზური ბირთვების (დრუიანი ბირთვები) დარღვევების სიხშირე შესაბამისად აღწევდა 6.1%, 15.4% და 3.1%. (კონტროლში – 1.0%, 3.7%, 1.1%).

ძუძუმწოვარ ცხოველებზე შარდოვანას გავლენა შესწავლილი იქნა აგრეთვე დოზის შემცირების შემთხვევაში (1/5 LD<sub>50</sub>). მიღებული მონაცემებიდან, რომლებიც ცხრილშია წარმოდგენილი, ჩანს, რომ ამ შემთხვევაში ქრომოსომული ანომალიების, პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის სიხშირე შემცირებული იყო და შესაბამისად შეადგენდა 12.5%, 4.2% და 1.9%.

ანალოგიური მონაცემები იყო მიღებული ძუძუმწოვარ ცხოველებზე და ადამიანის ქსოვილთა კულტურებზე ჩატარებულ ცდებში პესტიციდების გავლენის შესწავლისას, სადაც დოზის შემცირებასთან ერთად შემცირებული იყო მუტაგენური და ტოქსიკური ეფექტი [1, 3].

ცდების შემდგომ სერიებში შესწავლილ იქნა α-ტოკოფეროლის გავლენა შარდოვანას მუტაგენურ და ტოქსიკურ მოქმედებაზე.

მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ იმ შემთხვევაში, როცა ცხოველებში ტარდებოდა წინასწარ ხუთი დღის განმავლობაში α-ტოკოფეროლის კანქვეშა ინექციები (დოზა თერაპიული), ხოლო

მეხუთე დღეს პარალელურად შეგვეყვდა შარდოვანა ( $1/2 LD_{50}$ ) აღვი-  
ლი ჰქონდა მუტაგენური და გენოტოქსიკური ეფექტის შემცირებას.

ცხრილი 1

**α-ტოკოფეროლის გავლენა შარდოვანას მიერ გამოწვეული  
ქრომოსომა ანომალიებისა და პათოლოგიური მიტოზების სიხშირეზე**

ვარიანტები	ცხოველების რაოდენობა	მეტაფაზების რაოდენობა	ანომალური მეტაფაზების საერთო რიცხვი, (M±m)	პათოლოგიური მეტაფაზების საერთო რიცხვი, (M±m)	ღრუიანი ინტერფაზური ბირთვების რაოდენობა, (M±m)
შარდოვანა $1/2 LD_{50}$ (14207 მკ/კგ)	5	400	$6,1 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,6$	$3,0 \pm 0,5$
შარდოვანა $1/5 LD_{50}$ (12500 მკ/კგ)	4	400	$4,2 \pm 1,0$	$12,5 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,2$
შარდოვანა $1/2 LD_{50}$ + α-ტოკოფეროლი	4	400	$3,2 \pm 0,8$	$6,6 \pm 1,4$	$2,1 \pm 0,1$
შარდოვანა $1/2 LD_{50}$ + α-ტოკოფეროლი	5	400	$2,2 \pm 0,46$	$4,6 \pm 1,0$	$1,6 \pm 0,38$
α-ტოკოფეროლი	7	500	$0,2 \pm 0,002$	$1,6 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,006$
საკონტროლო ცხოველები	5	500	$1,0 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,32$

კერძოდ, თუ ცალკე შარდოვანას შეყვანის შემთხვევაში ქრომო-  
სომა ანომალიების სიხშირე აღწევდა 6.1%, α-ტოკოფეროლის  
შეყვანის შემდეგ ეს მაჩვენებელი 3,2%-მდე შემცირდა. შემცირებული  
იყო აგრეთვე პათოლოგიური მეტაფაზების რაოდენობაც – 15.4%-დან  
6.6%-მდე. შესაბამისად შემცირდა ღრუიანი ინტერფაზური  
ბირთვების რიცხვიც – 3.0% დან 2.1%-მდე.

α-ტოკოფეროლის გავლენა შევისწავლეთ აგრეთვე იმ შემთხვევაში,  
როცა შარდოვანას დოზა იყო  $1/5 LD_{50}$ . ამ შემთხვევაში პათოლოგიური  
მიტოზების, ქრომოსომა ანომალიების და ღრუიანი ინტერფაზური  
ბირთვების რაოდენობა, შესაბამისად, იყო: 4.6%, 2.2% და 1.6%.

ამრიგად, ჩატარებული გამოკვლევებიდან ჩანს, რომ შარდოვანა ხასიათდება არა მარტო მუტაგენური მოქმედებით, რაც გამოიხატება ქრომოსომული ანომალიების სიხშირის მომატებით, არამედ გენო-ტოქსიკური და ზოგადტოქსიკური ეფექტით, რომელიც გამოვლინდა პათოლოგიური მიტოზებისა და ინტერფაზური ბირთვების დარღვევის რაოდენობის გაზრდით, ხოლო  $\alpha$ -ტოკოფეროლი ზემოთ აღნიშნულ დარღვევებს საშუალოდ 2,5-ჯერ და მეტჯერ ამცირებს.

### ლიტერატურა

1. *ფორცხელანი ა.ვ.* სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი, 1994.
2. *Дубинин Н.П. и др.* Мутагены окружающей среды. Москва, Знание, 1978.
3. *Пилинская М.А., Куриный А.И. и др.* Первичная оценка цитогенетической активности 22 пестицидов. Цитология и генетика, 1980.
4. *Ford C., Wollam D.* Exp. Cell. Res., 1963.

### ВЛИЯНИЕ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА НА КОЛИЧЕСТВО ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ МИТОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ МОЧЕВИНОЙ

*А. Пирицхелани, Н. Бичикашвили, Г. Пирицхелани*

Тбилисский государственный университет им.И.Джавахишвили

#### РЕЗЮМЕ

Азотное удобрение мочевины обладает мутагенным и генотоксическим эффектом. Её введение ( $1/2 LD_{50}$  и  $1/5 LD_{50}$ ) белым лабораторным мышам резко повышает количество аномальных метафаз, патологических митозов и полых интерфазных ядер ( $P < 0,001$ ). Под действием  $\alpha$ -токоферола эти показатели уменьшаются, в среднем, в 2,5 и более раз.

**INFLUENCE OF  $\alpha$ -TOCOPHEROL ON FREQUENCY OF CHROMOSOMAL ANOMALIES AND PATHOLOGIC MITOSES CAUSED BY CARBAMIDE**

*A. Pirtskhelani, N. Bichikashvili, G. Pirtskhelani*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

**SUMMARY**

The experiments have shown that nitric fertilizer carbamide has a characteristic mutagenic and genotoxic effect. Its ( $1/2 LD_{50}$ ;  $1/5 LD_{50}$ ) injection in animals (laboratory mice) sharply increases anomalous metaphases, pathologic mitoses and hollow interphase nucleus quantity ( $P < 0,001$ ). After injection of  $\alpha$ -tocopherol these indices decreased 2,5 and more times.



## მირთავვას თირკმლის ეპითელიოციტების გამრავლების მაინვიბირებელი ენდოგენური ფაქტორი

*მ. ჩხობავაძე, დ. ძიხვური, თ. შავლოყაძე, ი. კახიძე, გ. თუმანიშვილი*

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 4.02.2002

ჩვენი გამოკვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ზრდასრული ვირთავვას თირკმლის უჯრედები შეიცავენ თერმოსტაბილურ ცილებს, რომელთა შემოქმედება ვენების პირველადი აქტიურობის რეგულაციის დონეზე ხორციელდება. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული ფრაქციით პოპოლოგური ქსოვილის ბირთვების ტრანსკრიპციულ აქტიურობის ინჰიბირება ნეფროგენეზის სწვდასწვა სტადიაზე თირკმლის პროლოფერირებადი ეპითელიოციტების მიტოზური აქტიურობის დათრგუნვას განაპირობებს.

საკვანძო სიტყვები: თირკმლის უჯრედები, თერმოსტაბილური ცილები, ტრანსკრიფცია, ნეფროგენეზი, ვირთავვა

დღეისათვის აქტიურად შეისწავლება ისეთი უჯრედების გამრავლების მაკონტროლებელი მექანიზმები, რომელთა თვითგანახლების უნარი ზრდასრულ მდგომარეობაში უმნიშვნელო დონეზეა შენარჩუნებული. ამ მხრივ განსაკუთრებით საინტერესოა თირკმლის ეპითელიოციტები. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, წყვილი ორგანოდან ერთ-ერთის ამოკვეთის ან დაზიანების შემთხვევაში საწყის ეტაპზე თირკმლის ადაპტაციური ზრდის ერთ-ერთი ძირითადი ფორმა არის უჯრედული ჰიპერტროფია. უჯრედების გამრავლება შედარებით გვიან ვადებზე, ოპერაციიდან 48-ე და 72-ე

საათებზე აღინიშნება [1, 2], რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ზრდასრული თირკმლის ეპითელიოციტები ინარჩუნებენ გამრავლების უნარს. დღეისათვის ძირითადად აღწერილია მათი გამრავლების მასტიმულირებელი ფაქტორები [6, 11]. ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო თეთრი ვირთაგვას თირკმლის ეპითელიოციტების ზრდის შემაკავებელი ენდოგენური ფაქტორის იდენტიფიცირება და მისი მოქმედების მექანიზმის დადგენა.

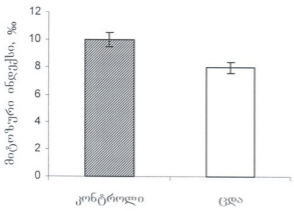
### მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტებში გამოყენებული იყო ზრდასრული (120-140 გ) და ექვსდღიანი (10 გ) თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვები. თირკმლის ქსოვილიდან ბირთვების იზოლირებას ვახდენდით გეორგიევისა და სხვათა მიერ მოდიფიცირებული შოვოს მეთოდით [3]. იზოლირებული ბირთვების სისტემაში რნმ-ს სინთეზის ინტენსიურობაზე ვმსჯელობდით მჟავაში უხსნად ფრაქციაში  $^{14}\text{C}$ -უტფ-ს ჩართვის ინტენსიურობის ცვლილების მიხედვით [7]. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ქსოვილიდან ცილების მიღებას და თერმულ დამუშავებას ვაწარმოებდით ადრე აღწერილი მეთოდის თანახმად [8].

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ქსოვილიდან სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით მიღებული თერმოსტაბილური ცილოვანი ფრაქციის (81°-იანი ფრაქცია) მოქმედების მექანიზმის დადგენის მიზნით, თავდაპირველად შევისწავლეთ მისი ზემოქმედება თირკმლის ეპითელიოციტების მიტოზურ აქტიურობაზე. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ტერმინალურად დიფერენცირებული თირკმლის უჯრედების ზრდის მაკონტროლებელი მექანიზმების შესასწავლად ფართოდ გამოიყენება პროლიფერირებადი ეპითელიოციტები ნეფროგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე [4, 9]. აქედან გამომდინარე, ლიოფილიზირებული 81°-ანი ცილოვანი ფრაქცია (200  $\gamma$ )

ინტრაპერიტონიალურად შევიყვანეთ ექვსდღიან ვირთაგვებში. გამოვლინდა, რომ ენდოგენური ცილოვანი ფრაქციის ზემოქმედების შედეგად პროლიფერირებადი თირკმლის ეპითელიოციტების მიტოზური ინდექსი 25%-ით მცირდება საკონტროლო მანქნებულთან შედარებით (სურ. 1). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ზრდასრული თეთრი ვირთაგვას თირკმლის უჯრედები შეიცავენ ცილოვანი ბუნების ფაქტორს, რომელიც ეპითელიოციტების მიტოზური აქტიურობის ინჰიბირებას იწვევს. ამგვარი ცილოვანი ფაქტორი ზრდასრული ვირთაგვას გულის პარაკუჭებში აღწერილი არის გ. თუმანიშვილისა და თანაავტორების მიერ [8].

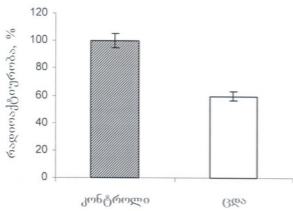


სურ. 1. ვირთაგვას თირკმლის ცილოვანი ფრაქციის ზემოქმედება პოპოლოგიური ქსოვილის უჯრედების მიტოზურ აქტიურობაზე.

ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ზრდის ფაქტორები უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიკურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით უჯრედის შიგნით სიგნალის გადაცემას უზრუნველყოფენ. ზრდის ფაქტორებით განხორციელებული სიგნალის ტრანსდუქცია ბირთვში ტრანსკრიპციის ფაქტორების სინთეზს უზრუნველყოფს, რომლებიც თავის მხრივ გამრავლების მაკონტროლებელი გენების პროდუქტების ექსპრესიას იწვევენ [5]. უკანასკნელი წლების მონაცემებით, ზოგიერთი რეცეპტორი (მაგალითად, ანგიოტენზინის AT2 რეცეპტორი) სიგნალის ტრანსდუქციაში მონაწილე პროტეინკინაზების აქტიურობის ინჰიბირების გზით პროქსიმალური მილაკის ეპითელიოციტების პროლიფერაციის დათრგუნვას განაპირობებს [10].

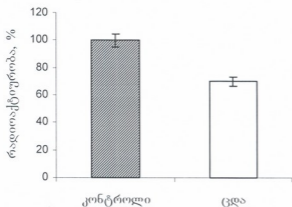
აღნიშნულიდან გამომდინარე, ვივარაუდებთ რომ ჩვენს მიერ ზრდასრული თირკმლის უჯრედებიდან მიღებული ცილოვანი

ბუნების ფაქტორის მოქმედებაც სწორედ გენების პირველადი აქტიურობის რეგულაციის დონეზე ხორციელდება. ამ მიზნით, შევისწავლეთ ექვსდღიანი თეთრი ვირთაგვების თირკმლის ეპითელიოციტების ტრანსკრიპციულ აქტიურობაზე აღნიშნული ცილოვანი ფრაქციის ზეგავლენა *in vivo*. ცხოველებს ინტრაპერიტონიალურად შევუყვანეთ აღნიშნული ფრაქცია, სამი საათის შემდეგ მოვახდინეთ მათი დეკაპიტაცია და თირკმლის უჯრედებიდან ბირთვების იზოლირება. გამოვლინდა, რომ ცილოვანი ფრაქცია შეიცავს აქტიურ საწყისს, რომლის მოქმედება გენების ექსპრესიის დონეზე ხორციელდება. კერძოდ, რნმ-სინთეზის ინტენსიურობა ამ ფრაქციით ინეკტირებული ცხოველების უჯრედებში 40%-ით ქვეითდება კონტროლთან შედარებით (სურ. 2).



სურ. 2. ვირთაგვას თირკმლის ცილოვანი ფრაქციის ზემოქმედება ჰომოლოგიური ქსოვილის ბირთვების რნმ-მასინთეზებულ აქტიურობაზე (*in vivo*).

ზრდის მაინჰიბირებელი ფაქტორის გენების ექსპრესიაზე ზემოქმედების დადასტურების მიზნით, კვლევის შემდგომ ეტაპზე გამოვიყენეთ ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური თირკმლის ქსოვილის უჯრედებიდან იზოლირებული ბირთვების ტესტ-სისტემა. მიღებული შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის უჯრედებიდან მიღებული ცილოვანი ფრაქცია მაინჰიბირებელ ზეგავლენას ახდენს გენების ექსპრესიაზე *in vitro* სისტემაში. კერძოდ, ჰომოლოგიური ქსოვილის ტერმინალურად დიფერენცირებულ უჯრედებში ბირთვების ტრანსკრიპციული აქტიურობა 30%-ით ქვეითდება საკონტროლო მანველებლებთან შედარებით (სურ. 3).



სურ. 3. ვირთაგვას თირკმლის ცილოვანი ფრაქციის ზემოქმედება ზრდასრული ინტაქტური თირკმლის ეპითელიოციტების ბირთვების რნმ-მასინთეზებულ აქტიურობაზე (in vitro).

## ლიტერატურა

1. *Карлсон Б.* Регенерация. Москва, Наука, 1986, 296 с.
2. *Саламатина Н.В.* Сообщ. АН ГССР, 1975, 73, 725-727.
3. *Chauveau J., Moule Y., Rouiller Ch.* Exp. Cell. Res., 1956, 11, 317-321.
4. *Igarashi P.* Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1994, 3, 308-317.
5. *Lodish H., Berk A., Zipurisky S.L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J.* Mol. Cell Biol., 1999, p. 1084.
6. *Paul L.C., Saito K., Davidoff A., Benediktsson H. J.* Kidney Dis., 1996, 28, 441-446.
7. *Shavlakadze T., Kokrashvili Z., Dzidziguri D., Tschelidze P., Tumanishvili G.D.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1998, 157, 311-313.
8. *Tumanishvili G., Giorgobiani N., Dzhaparidze M., Salakaia T.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 1994, 20, 88-90.
9. *Woolf S., Cale C.* Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1997, 6, 10-14.
10. *Zimpelmann J., Burns K.* Nephron, 2001, 281, 300-308.
11. *Walton G., Buttyan R., Garcia-Montes E., Olsson C.A., Hensle T.W., Sawczuk I.S.* J. Urol., 1992, 148, 510-514.

## ЭНДОГЕННЫЙ ФАКТОР, ИНГИБИРУЮЩИЙ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПОЧЕЧНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ КРЫСЫ

*М. Чхобадзе, Д. Дзидзигури, Т. Шавлакадзе, И. Кахидзе, Г. Туманишвили*

Тбилисский Государственный университет им. И.Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Установлено, что клетки почечной ткани крысы содержат фракцию термостабильных белков, способных подавлять митотическую активность гомологичных клеток. Показано, что действие данной фракции проявляется на уровне первичной активности генов. На основании полученных данных можно предположить, что ингибирование синтеза РНК вызывает подавление митотической активности пролиферирующих почечных эпителиоцитов.

### INHIBITORY FACTOR OF RAT KIDNEY EPITHELIOCYTES PROLIFERATION

*M. Chkhobadze, D. Dzidziguri, T. Shavlakadze, I. Kakhidze, G. Tumanishvili*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

We have isolated the thermostable protein fraction from the renal tissue of adult white rats and demonstrated its inhibitory effect on the mitotic activity of the kidney cells. This protein fraction has the ability to suppress transcriptional activity of rat kidney epitheliocytes. It may be supposed based on the results obtained in the present study that inhibition of transcriptional activity of nuclei stipulates the suppression of the mitotic activity of proliferating kidney cells.

## სმენის სისტემის ცენტრალური სტრუქტურების ფუნქცია ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობისას

**ე. ხარხელია, ზ. ლალიძე, თ. დავითაშვილი, ზ. ქვეანიშვილი**

აუდიოლოგიისა და სმენის რეაბილიტაციის ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 26.02.2002

სტრუქტომოციდით ნამკურნალევ 30 ტუბერკულოზიან ავადმყოფში შე-  
სწავლილია სმენის სისტემის ცენტრალური უბნების ფუნქციური მდგომარეობა.  
აუდიოლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე ვაკეთებულია დასკვნა, რომ  
სტრუქტომოციდის მოქმედებს სმენის სისტემის არა მარტო პერიფერულ, არამედ  
ცენტრალურ უბნებზეც.

საკვანძო სიტყვები: სტრუქტომოციდინი, ტუბერკულოზი, გამოწვეული  
პასუხები, აუდიოლოგია, კომპიუტერული რეგისტრაცია

მსოფლიოში ყოველწლიურად დაახლოებით ერთი მილიონი  
ადამიანი ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობს და, შესაბამისად,  
ოტოტოქსიკურობის განვითარების რისკ-ჯგუფს ქმნის [4]. საქართ-  
ველოში ტუბერკულოზის ფართო გავრცელებადობის გამო და  
ამინოგლიკოზიდების უკონტროლო გამოყენების მიზეზითაც, მედი-  
კამენტოზური ოტოტოქსიკოზი ჩვენთან განსაკუთრებით ხშირია.  
შესაბამისად, პრობლემის შესწავლას, წმინდა სამედიცინოს გარდა,  
სოციალური დატვირთვაც აქვს.

ამინოგლიკოზიდებით გამოწვეული სმენის სისტემის ინტრაკოხლე-  
ური ანუ რეცეპტორული აპარატის დაზიანება კარგადაა ცნობილი [2].  
პირიქით, საერთო აუდიო-ვესტიბულურ დარღვევებში სმენის ცენტრა-

ღურ სტრუქტურათა დისფუნქციის ხვედრითი წილის შესახებ მჭირი ინფორმაცია არსებობს. თემის მიზანს ამინოვლიკოზიდური გენეზის სმენის პათოლოგიაში ცენტრალურ სტრუქტურათა მონაწილეობის დადგენა და მისი რაოდენობრივი განსაზღვრა შეადგენდა.

სმენის სისტემის ცენტრალურ სტრუქტურებზე ამინოვლიკოზიდების ტოქსიკური მოქმედება ტუბერკულოზით დაავადებულ 16-დან 40 წლამდე ასაკის 30 ავადმყოფში იქნა შესწავლილი. მათგან ოთხი მდევრობითი სქესისა იყო, დანარჩენი 26 – მამრობითისა. აუდიო-ვესტიბულური გამოკვლევა მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის შემდეგ ტარდებოდა. სმენის რეტროკოხლეურ სტრუქტურათა ფუნქციური მდგომარეობა უზანგის კუნთის იპსი- და კონტრალატერული აკუსტიკური რეფლექსის (არ) იმპედანსომეტრიული და ტვინის ღეროს სმენის პასუხის (ტლსპ) კომპიუტერული რეგისტრაციის მეთოდებით განისაზღვრებოდა. ორივე მეთოდი რეტროკოხლეურ პათოლოგიათა გამოვლენის ნატივ პროცედურად არის მიჩნეული [1, 3].

არ-ის მეთოდით შუა ყურის კუნთების რეფლექსურ ცენტრთა ანუ ბულბოპონტალური დონის სმენის სტრუქტურების მდგომარეობა შეისწავლებოდა. არ-თა გამოსაწვევად მონაურულად მიწოდებული 1 კპც სინშირის სუფთა ტონი გამოიყენებოდა. ცალკეულ ავადმყოფებში მიღებული არ-თა ბილატერალური განსხვავებები ჯანმრთელთა შესაბამის ნორმატულ მონაცემებს დარდებოდა.

ტუბერკულოზით დაავადებულთა 30-ივე გამოკვლეულ ყურში მკურნალობამდე და 28-ში მკურნალობის შემდეგ არ-ის ზღურბლთა ბილატერალური განსხვავება 10 დბ-ს არ აღემატებოდა, ანუ ნორმის ფარგლებში თავსდებოდა. მკურნალობის შემდეგ მხოლოდ ორ ავადმყოფში, ანუ 6.7%-ში, აღინიშნა ნორმას გადაცილებული განსხვავება. მათგან ერთში სხვაობა 25 დბ იყო, მეორეში – 15 დბ.

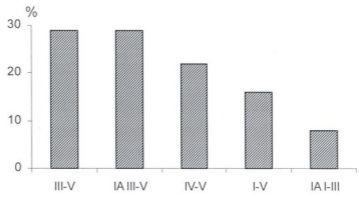
ტლსპ-ები ბგერითი ტკაცუნის საპასუხოდ მონაურული გაღიზიანების პირობებში რეგისტრირდებოდა. ტკაცუნის მისაღებად სწორკუთხა ელექტრულ იმპულსებს ვიყენებდით. მათი ხანგრძლივობა 0.13 მს, ინტენსივობა – 70 დბ-ს (ნორმალური სმენის ზღურბლის მიმართ), სტიმულაციის რიტმი – 10 მს უდრიდა. ტლსპ-ები ელექტ-



ტროდების საშუალებით გამოიყვანებოდა. სმენითი პოტენციალის ამპლიტუდა ფონურ-ბიოელექტრული პოტენციალის ამპლიტუდასთან შედარებით მნიშვნელოვნად მცირეა, ამიტომ სპეციალიზებული კომპიუტერული სისტემის (MK-5, Amplaid) საშუალებით ხდებოდა მისი გაძლიერება, გაფილტვრა და გასაშუალოება. გამოწვეული სმენითი პოტენციალი, რომელიც წარმოიქმნება ბგერითი სტიმულაციიდან ყოველთვის ერთსა და იმავე დროს, იზრდებოდა პროპორციულად n-ჯერ, ხოლო ფონური ელექტრული პოტენციალი – კვფესვი n-იდან. ასეთი შეფარდება სმენითი პოტენციალის შედარებით სუფთა სახით ჩაწერას უზრუნველყოფს. გასაშუალოების მინიმალური რიცხვი  $2 \times 2048 = 4096$  იყო. გასაშუალოებულ მრუდთა მარკირება და დამუშავება კომპიუტერის დისპლეიზე კურსორის საშუალებით ხდებოდა. აქცენტი დროით მახასიათებლებზე კეთდებოდა: პიკური ლატენცური პერიოდები, პიკთაშორისი ინტერვალები, პიკთაშორისი ინტერვალების ყურთაშორისი განსხვავებები. ცალკეულ ავადმყოფებში მიღებულ მონაცემებს საკონტროლო ჯგუფში იდენტურ პირობებში რეგისტრირებული ტლსპ-ების შესაბამისი მონაცემების 99%-იანი ტოლერანტობის ზედა ზღვარს ვადარებდით. ასეთი შედარება სმენის ბუღბოპონტალურ სტრუქტურებში პათოლოგიური ცვლილებების გამოვლენის საშუალებას იძლევა [1].

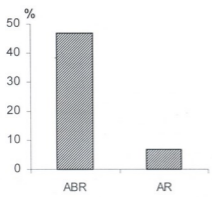
ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობამდე ყველა ავადმყოფში ტლსპ-ის სამივე ათვლილი (ძირითადი) პარამეტრი – I, III, და V ტალღების პიკური ლატენცური პერიოდები, I-III, III-V, I-V, IV-V და I<sub>n</sub>-V პიკთაშორისი ინტერვალები და I-III, III-V, I-V ყურთაშორისი განსხვავებები – ნორმის ტოლერანტობის ზედა ზღვარს არ სცილდებოდა. სტრუქტომოცინით მკურნალობის შემდეგ ტლსპ-ის რეგისტრაციის მეთოდმა 30 ავადმყოფიდან 7-ში, ანუ 23.3%-ში, თავის ტვინის რეტროკოხლეურ სტრუქტურებში პათოლოგიური ცვლილება გამოავლინა. ამასთან, III-V პიკთაშორისი ინტერვალი და III-V პიკთაშორისი ინტერვალების ინტერაურული განსხვავება ოთხ-ოთხ შემთხვევაში აღემატებოდა ნორმას, IV-V ინტერვალის პიკთაშორისი განსხვავება – სამში, I-V ინტერვალის პიკთაშორისი ინტერვალი – ორში, I-III პიკთაშორისი ინტერვალის ინტერაურული განსხვავება –

ერთში. (სურ. 1). სხვათა შორის, ტლსპ-ის ნორმას აღმატებული დროითი პარამეტრები ორივე იმ ავადმყოფშიც აღინიშნა, რომელთაც ბუღბოპონტალური პათოლოგიის არსებობა არ-თა რეგისტრაციის მეთოდითაც გამოუვლინდათ.



სურ. 1. ტლსპ-ის ძირითადი მახასიათებლების პროცენტული სიდიდეები ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობის შემდეგ.

ამგვარად, ჩვენი მონაცემებით, ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობის შემდეგ ტუბერკულოზის მქონე ავადმყოფთა დაახლოებით მეოთხედში პათოლოგიური ცვლილებები სმენის სისტემის რეტროკოხლეურ ნაწილშიც აღინიშნება. ამასთან, ტლსპ-ისა და არ-ის რეგისტრაციების მეთოდებით გამოვლენილი პათოლოგიური შემთხვევების რაოდენობა, შესაბამისად, 23.3% და 6.7% შეადგენს (სურ. 2).



სურ. 2. სმენის რეტროკოხლეურ სტრუქტურებში ტლსპ-ის და არ-ების რეგისტრაციის მეთოდით გამოვლენილ პათოლოგიურ შემთხვევათა პროცენტული რაოდენობა.

შესაბამისად მტკიცდება, რომ ტლსპ-ის მეთოდის მგრძობებლობა სამჯერ და მეტჯერ აღემატება არ-ისას. ისიც დასტურდება, რომ ამინოგლიკოზიდებით მკურნალობის ფონზე აღმოცენებული ტვინის ღეროს პათოლოგიური ცვლილებები სუბკლინიკურ ანუ ლატენტურ ხასიათს ატარებს.

## ლიტერატურა

1. *Хечинашвили С.Н., Кеванишвили З.Ш.* Слуховые вызванные потенциалы человека. Тбилиси, Сабчота Сакартвело, 1985.
2. *Forge A., Schacht J.* Audio Neuro-Otol., 2000, 5, 3-23.
3. *Quaranta A., Cassano P., Minianni F., Ciampolillo A.* Adv. Audiol., 1985, 3, 112-120.
4. *Willard E., Fee Jr.* Laryngoscope, 1980, 90, 1-19.

## ФУНКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ СЛУХОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМИНОГЛИКОЗИДАМИ

*Э. Хархели, З. Лагидзе, О. Давиташвили, З. Кеванишвили*

Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

У 30 больных туберкулезом, леченных стрептомицином, исследовано функциональное состояние центральных отделов слуховой системы. При помощи методики импедансометрической регистрации ипси- и контралатеральных акустических рефлексов стремянковых мышц ретрокохлеарное поражение выявлено у двух больных, а при помощи методики компьютерной регистрации стволомозговых слуховых ответов – у 7. Делается заключение, что стрептомицин влияет не только на периферические отделы слуховой системы, но и на центральные.

**FUNCTION OF CENTRAL STRUCTURES OF HEARING SYSTEM  
DURING THE TREATMENT WITH AMINOGLICOSIDES**

*E. Kharkheli, Z. Lagidze, O. Davitashvili, Z. Kevanishvili*

Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi

**SUMMARY**

Ototoxic effects of streptomycine were investigated in 30 tuberculosis patients. Central auditory abnormalities as a rule failed to be manifested in threshold differences between ipsi- and contralateral acoustic reflexes. The heightened difference was revealed in two patients only. Conversely, out of 30 patients tested by the procedure of registration of auditory brainstem response 7 (23.3%) patients, after the treatment, demonstrated the alteration pattern characteristic of retrocochlear pathology.

## მოკრივეებში გულისცემის სიხშირის დინამიკა საკონტროლო ბროლების დროს

კ. ხვედელიძე, დ. ჩიტაშვილი

საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის აკადემია, თბილისი

მიღებულია 6.02.2002

სხვადასხვა კვალიფიკაციის მოკრივეებზე დაკვირვებით დადგინდა, რომ ყოველ მომდევნო რაუნდში ყოველი წუთის შემდეგ ხდება გულისცემის სიხშირის თანდათანობითი ზრდა. რაუნდებს შორის ინტერვალებში გულისცემის სიხშირე განიცდის შესაძინევე შემცირებას, თუმცა იგი ვაცილებით უფრო სწრაფად მცირდება ბრძოლის დათავრების შემდეგ. ბრძოლა ძლიერ მოწინააღმდეგესთან იწვევს უფრო მეტად გამოხატულ ვევეტატორ ძვრებს, ვიდრე ბრძოლა სუსტ მოწინააღმდეგესთან. აღწერილია, აგრეთვე, გულისცემის სიხშირის დაშოკიდებულება მოცემული შესვედრის მნიშვნელობაზე და გარემოზე, სადაც მიმდინარეობს ბრძოლა.

საკვანძო სიტყვები: გულისცემის სიხშირე, კრივი, გაწვრთნილობა, სპორტსმენი

არსებული ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით გულისცემის სიხშირის რეგისტრაცია ფიზიკური ვარჯიშის პროცესში პირველად შესძლო ბოუნმა [2]. მან პირველმა შენიშნა, რომ ვარჯიშის დაწყებისას პულსი პირველ ხანებში იზრდება სწრაფად, შემდეგ კი – თანდათანობით.

სხვა ავტორების [6] მონაცემებით გულისცემის სიხშირის ცვალებადობა მჭიდრო კავშირშია ფიზიკური ვარჯიშის ხასიათისა და

ინტენსივობის ცვალებადობასთან. ავტორთა ერთი ჯგუფის [3, 4, 8] აზრით მუშაობის ინტენსივობის ან ხასიათის ცვლილებისას გულისცემის სიხშირის დინამიკის დიაპაზონი დამოკიდებულია სპორტსმენის კვალიფიკაციაზე.

არსებობს მონაცემები იმის შესახებაც, რომ მუშაობის სიმძლავრის და მოცულობის შეცვლისას გულისცემის სიხშირეში ცვლილებები აღმოცენდება გარკვეული პერიოდის შემდეგ, რაც, აგრეთვე, დამოკიდებულია სპორტსმენის კვალიფიკაციაზე [1, 5, 7, 8].

### **კვლევის მეთოდები**

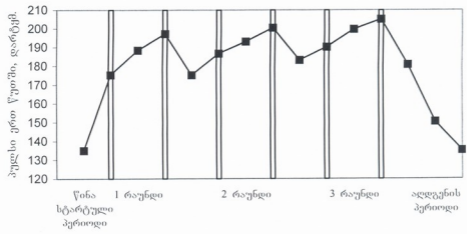
გულისცემის სიხშირის რეგისტრაცია ხდებოდა პალპატორული მეთოდით. პულსი ითვლებოდა 10 წამის განმავლობაში, რის შემდეგაც გამოითვლებოდა ერთი წუთის მანვენებელი. გულისცემის სიხშირის რეგისტრაცია ხდებოდა რაუნდის დაწვებამდე, რაუნდის მსვლელობისას ყოველი წუთის ბოლო 10 წამის განმავლობაში და რაუნდებს შორის შესვენების პერიოდებში. მიღებული შედეგები დამუშავებულია სტატისტიკურად.

### **მიღებული შედეგები და მათი განხილვა**

როგორც სურათზე ჩანს (სურ. 1) ყოველ მომდევნო რაუნდში ყოველი წუთის შემდეგ ხდება გულისცემის სიხშირის თანდათანობით ზრდა, რაც თავის მაქსიმუმს მესამე რაუნდის ბოლო წუთზე აღწევს. აღსანიშნავია, რომ გულისცემის სიხშირის მომატება სხვადასხვა რაუნდებში ხდება არათანაბრად. პულსის მომატების ყველაზე მაღალი მანვენებელი აღინიშნება პირველი რაუნდის პირველ წუთზე. როდესაც გულისცემის სიხშირის მომატება საწყის დონესთან შედარებით შეადგენს 31,8 დარტემას წუთში. მეორე და მესამე წუთების განმავლობაში კი - 13 და 5,2 დარტემას, შესაბამისად, რაც მთლიანად პირველი რაუნდისათვის შეადგენს გულისცემის სიხშირის გაზრდას საწყის დონესთან შედარებით



წუთში 52 დარტყმით. მომდევნო ორი რაუნდის განმავლობაში პულისის მატების მაჩვენებელი შედარებით ნაკლებია, რაც განპირობებულია რაუნდებს შორის შესვენების პერიოდში გულისცემის სიხშირის მაღალი ფონური მაჩვენებლით.



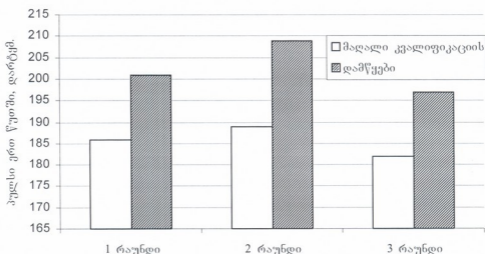
სურ. 1. გულისცემის სიხშირის ცვლილება საწვრთნო ბრძოლის დროს (რაუნდებს შორის ინტერვალი 1 წუთი). ორდინატაზე პულისი ერთ წუთში, აბსცისაზე ბრძოლის სხვადასხვა ეტაპი.

რაუნდებს შორის შესვენების პერიოდებში გულისცემის სიხშირე განიცდის შესამჩნევ შემცირებას, თუმცა მისი ოდენობა წინა რაუნდებთან შედარებით მაინც საკმაოდ მაღალი რჩება. გულისცემის სიხშირე მეორე რაუნდის შემდეგ უფრო მეტია, ვიდრე პირველი რაუნდის შემდეგ.

ბრძოლის დამთავრების შემდეგ, მიუხედავად იმისა, რომ სპორტსმენები ძალიან დაღლილები იყვნენ, გულისცემის სიხშირე მცირდება გაცილებით უფრო სწრაფად, ვიდრე რაუნდებს შორის შესვენების პერიოდში. ასე მაგალითად: თუ მეორე რაუნდის შემდეგ 1-წუთიანი შესვენების განმავლობაში გულისცემის სიხშირე გაიშვიათდა 13,8 დარტყმით წუთში, მაშინ შეჯიბრის დამთავრებიდან ერთი წუთის შემდეგ შემცირება მოხდა წუთში 20,6 დარტყმით. ეს განპირობებული უნდა იყოს ბრძოლის დამთავრების შემდეგ ემოციური დაძაბულობის

მოსხნით. კიდევ უფრო სწრაფია გულისცემის სიხშირის გაიშვიათება ბრძოლის დამთავრების შემდეგ და აღწევს 29,1 დარტყმას ერთი წუთის განმავლობაში და უმრავლეს შემთხვევაში აღდგენის მესამე წუთზე აღწევს წინასტარტულ დონის მონაცემებს. აღდგენის მესამე წუთის განმავლობაში გულისცემის სიხშირე მცირდება წუთში  $135 \pm 9.6$  დარტყმამდე.

მეორე სურათზე მოცემულია ორი მოკრივის გულისცემის სიხშირის დინამიკა საკონტროლო ბრძოლების დროს. პირველი მოკრივის პულსი იშვიათად აღწევდა წუთში 190 დარტყმას, მაშინ, როდესაც მოწინააღმდეგის პულსი 200 დარტყმაზე მეტი იყო და ცალკეულ შემთხვევებში წუთში 210 დარტყმასაც აღწევდა. ამ შემთხვევის გაანალიზებისას შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ძლიერ მოწინააღმდეგესთან ბრძოლა გაცილებით უფრო მეტ ვეგეტატიურ ძვრებს იწვევს, ვიდრე ბრძოლა სუსტ მოწინააღმდეგესთან.



სურ. 2. მაღალი კვალიფიკაციისა და დამწვები მოკრივის გულისცემის სიხშირე საწვრთნო ორთაბრძოლის დროს. (მოყვანილია თითოეული რაუნდის განმავლობაში დაფიქსირებული საშუალო მონაცემები) ორდინატაზე გულისცემის სიხშირის მანვენებლები ერთი წუთის განმავლობაში.

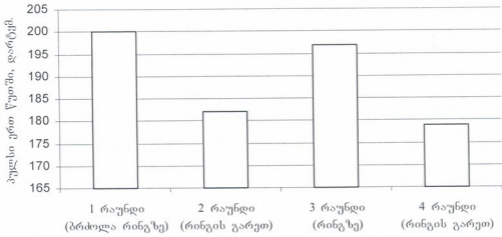
საინტერესო მონაცემები იქნა მიღებული ორი შედარებით თანაბარი კვალიფიკაციის მოკრივის გულისცემის სიხშირის დინამიკაზე დაკვირვებისას. ეს ბრძოლა ძალიან მნიშვნელოვანი იყო



ორივე მოკრივისათვის. პულსის მაჩვენებელი მთელი ბრძოლის განმავლობაში ორივე მიკრივეში მაღალი იყო (195-200 დარტკმ წუთში), თუმცა იგივე მიკრივეებში საწვრთნო ბრძოლების დროს პულსის ასეთი გახშირება არ შეინიშნებოდა. ეს მოვლენა აღინიშნებოდა სხვა მაღალი კვალიფიკაციის მიკრივეების მაგალითზეც. აქედან გამომდინარე გულისცემის სიხშირე ორთაბრძოლის დროს დამოკიდებული უნდა იყოს დატვირთვის სიმძლავრესა და მოცულობაზე და, აგრეთვე, იმაზე თუ რამდენად მნიშვნელოვანია სპორტსმენისათვის მოცემული ბრძოლა.

გულისცემის სიხშირე ბრძოლის დროს გარკვეულწილად დამოკიდებული უნდა იყოს იმაზე, თუ სად და როგორ გარემოში მიმდინარეობს მოცემული ბრძოლა.

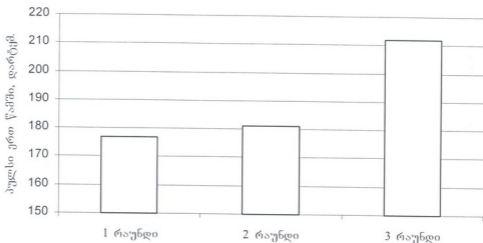
მესამე სურათზე მოცემულია გულისცემის სიხშირის სხვაობა რინგზე და რინგის გარეთ ბრძოლის დროს. სურათზე მოცემულია იმ მოკრივის გულისცემის სიხშირე, რომელმაც ოთხი რაუნდი ჩაატარა. აქედან რინგის გარეთ ორი და ორი – რინგზე. რინგზე და რინგის გარეთ ჩატარებული რაუნდები თანმიმდევრობით ცვლიდნენ ერთმანეთს (მოწინააღმდეგე არ იცვლება). ჩანს, რომ ბრძოლა რინგზე იწყებს პულსის მეტ მომატებას, ვიდრე რინგის გარეთ.



სურ. 3. ერთი და იგივე მოკრივის გულისცემის სიხშირე რინგზე და რინგის გარეთ ჩატარებული ბრძოლების დროს. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც წინა სურათზე.

როგორც გრაფიკზე ჩანს, გულისცემის სიხშირე რაუნდის რინგზე ჩატარების დროს წუთში საშუალოდ 200 დარტყმაა, ხოლო რინგის გარეთ 180 დარტყმას არ აღემატება. ეს მოვლენა ჩვენი აზრით დაკავშირებული უნდა იყოს რინგზე ყოფნის დროს გარკვეული ემოციური ფონის არსებობასთან. ამ მონაცემების ანალიზის შედეგად შეიძლება ითქვას, რომ საწვრთნელი ბრძოლების და არა მარტო ბრძოლების, არამედ ყველა მოკრივის საწვრთნო პროცესისათვის დამახასიათებელი ვარჯიშის ჩატარება, რომლის ჩატარებაც აუცლებელია სამწუთიანი ხანგრძლივობით, მიზანშეწონილია ჩატარდეს უშუალოდ რინგზე. გარემოსთან ასეთი ადაპტაცია, თავის მხრივ, ხელს შეუწყობს შეჯიბრის პირობებში ემოციური დაძაბულობის შემცირებას.

საინტერესო მონაცემები იქნა მიღებული დაკვირვებაში, როდესაც მოკრივე ბრძოლას აწარმოებდა სხვადასხვა სიძლიერის მოწინააღმდეგესთან (პირველი და მეორე რაუნდი ტარდება თანაბარი სიძლიერის მოწინააღმდეგესთან, მესამე რაუნდი კი - ძლიერთან. იხ. სურ. 4).



სურ. 4. ერთი და იგივე მოკრივის გულისცემის სიხშირე დაბალი კვალიფიკაციის (1 და 2 რაუნდი) და ძლიერ მოწინააღმდეგესთან (3 რაუნდი) ბრძოლის დროს. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც წინა სურათზე.



პირველი ორი რაუნდის განმავლობაში გულისცემის სიხშირე საშუალოდ 180 დარტემას შეადგენდა. მესამე სურათზე მოცემულია მოკრივის გულისცემის სიხშირის დინამიკა მეორე რაუნდის შემდეგ, როდესაც მან გაიგო ძლიერ მოწინააღმდეგესთან შეხვედრის შესახებ, რამაც გამოიწვია გულისცემის სიხშირის შედარებით მკვეთრი ზრდა ჯერ კიდევ ბრძოლის დაწყებამდე. მესამე რაუნდის განმავლობაში გულისცემის სიხშირე იყო საშუალოდ 210-215 დარტემა წუთში. როგორც ჩანს, პულსის ასეთი გახშირება სხვა ფაქტორებთან ერთად დაკავშირებულია ემოციურ დაძაბულობასთან ძლიერ მოწინააღმდეგესთან ბრძოლის დროს, რაც გამოიხატება პულსის გახშირებაში არა მარტო ბრძოლის დროს, არამედ რაუნდებს შორის ინტერვალებშიც.

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები იდენტური აღმოჩნდა სხვა ავტორების [9] მონაცემებისა. საწვრთნელი ვარჯიშების დროს მოკრივის მიერ სხვადასხვა ვარჯიშების შესრულებისას დაფიქსირებული გულისცემის სიხშირის შედარებისას იმ მაჩვენებლებთან, რომლებიც მიღებული იყო უშუალოდ პარტნიორთან სპარინგის დროს, შეიძლება ითქვას, რომ უკანასკნელი წარმოადგენს მოკრივისათვის ყველაზე დაძაბულ და შეჯიბრის პირობებთან მაქსიმალურად მიახლოებულ მოქმედებას. სხვადასხვა პირობებში ორთაბრძოლისას დაფიქსირებული გულისცემის სიხშირის ანალიზის საფუძველზე შეიძლება გამოვეყნოთ სამი ძირითადი ფაქტორი, რომელიც განაპირობებს მოკრივეებში ორთაბრძოლის დროს გულისცემის სიხშირის ცვლილების ხარისხს. ესენია: 1. მოცემული ბრძოლის მნიშვნელობა მოკრივისათვის; 2. მოწინააღმდეგის სიძლიერე; 3. ადგილი, სადაც უნდა წარიმართოს ბრძოლა.

**ლიტერატურა**

1. *ნიტაშვილი დ.მ.* კარდიო-რესპირატორული და კუნთოვანი სისტემის ფუნქციონირება ფიზიკური დატვირთვების დროს. "მეცნიერება", თბილისი, 1995.

2. *Аруцев А.А.* В сб.: Физиологические механизмы двигательных и вегетативных функций. Москва, 1965.
3. *Bowen W.P.* *Physiol. Ed. Rev.*, 1903, 8, p. 9 (Цит. по Марк Кенон Дж., 1927).
4. *Виру А.А., Сильдмяэ Х.Ю.* Мат. Второго симпозиума, Радиотелеметрия в физиологии и медицине. Свердловск, 1963, с. 22.
5. *Маршак М.Е.* Регуляция дыхания у человека. Москва, Медгиз, 1961.
6. *Михайлов В.В., Федоров В.Л.* Теор. и практ. физич. культуры, 1959, 7, 626-628.
7. *Розенблат В.В.* Домбровский Л.С. Мат. второй конф. по вопросам врачебного контроля и лечебной физкультуры. Свердловск, 1957, 112-123.
8. *Саричев С.П.* Сб. Проблемы физиологии спорта. Москва, 1963, 190-204.
9. *Сильдмяэ Х.Ю.* Автореферат канд. Дисс. Тарту, 1964.

## ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ БОКСЕРОВ ВО ВРЕМЯ КОНТРОЛЬНЫХ БОЁВ

*К. Хведелидзе, Д. Читашвили*

Грузинская Академия физической культуры и спорта, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Наблюдениями, проведенными на боксёрах установлено, что во время боя пульс после каждого раунда растёт постепенно. Рост пульса достигает своего максимума в конце третьего раунда. В интервалах между раундами число сердечных сокращении значительно снижается, но после окончания боя, в восстановительном периоде, скорость снижения пульса более выражена. После анализа полученных данных можно предположить, что бой с сильным противником вызывает гораздо большие вегетативные сдвиги, чем с малотренированным противником. Также показана зависимость уровня пульса от того насколько важна для боксёра данная встреча и от места проведения соревнования.

## DYNAMICS OF THE HEART RATE IN THE BOXERS DURING CONTROL FIGHTS

*K. Khvedelidze, D. Chitashvili*

Georgian Academy of Physical Upbringing and Sports, Tbilisi

### SUMMARY

Observations, made in the boxers show that during fights after each round the pulse rate gradually increases. Maximal increase of pulse is observed at the end of the third round. During the intervals between the rounds the number of cardiac contractions considerably decreases, but after the end of fight, in rehabilitation period, the fast pulse decrease is much more evident. On analyzing the data it can be assumed that fight with a strong opponent causes more autonomous shifts, than fight with a less trained opponent. Interdependence of cardiac contractions on the significance of the fight, as well as on surroundings, in which fight is held, can also be observed.

## LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

*N. Khvitia*

Institute of Tuberculosis, Tbilisi

Accepted 14.03.2002

The defence reaction on the part of lymphocytes is expressed in the size of perinuclear aureole, the growth of the agranular endoplasmic reticulum, the growth of heterochromatin, coarsening of the membrane, etc. In our investigations neutrophiles, their structure and function are studied in details. The immune (defensive) function of the cell was singled out independently. In spite of a great number of published scientific papers, questions related to tuberculosis, its treatment and prophylaxis remain open and are in need of their further study.

**Key words:** lymphocytes, tuberculosis, defensive reaction

Problem of tuberculosis appears to be one of the pivotal questions of modern medical science [1-4]. However, in spite of a great number of published scientific papers, questions related to tuberculosis, its treatment and prophylaxis remain to be open and are in need of further study [1-3]. In the previous investigations we studied in detail neutrophiles, their structure and function [4]. The immune (defensive) function of the cell was singled out independently [5].

The goal of our present work was to study the structure of lymphocytes by means of electron microscopy in the patients with tuberculosis before and after the treatment.

## MATERIAL AND METHODS

The 20 cases of tuberculosis were studied. Leukocyte mass was obtained in a centrifuge test-tube. It was cut in thin slices, then fixed, dehydrated and embedded into Epon. Then the obtained blocks were cut on the ultratome, contrasted and examined through electron microscope (Tesla, Czechoslovakia) at increasing tension of 80 kVt. Lymphocytes were studied before and after the treatment.

## RESULTS AND DISCUSSION

Lymphocytes were studied in the patients with acute and chronic forms of tuberculosis. As shown by our observations, in the formed elements (lymphocytes) above-mentioned structural distinctions were noted depending on the duration of the disease. The first thing that attracted special attention was adhesion between lymphocytes and erythrocytes. It was especially intensive in chronic period of the disease and did not virtually manifest itself in acute form of tuberculosis. The area occupied by adhesion, when the process renders chronic, is rather large, while in acute cases adhesion is negligible. Proceeding from this it should be noted that information emerging from adhesion must be absolutely diverse in acute and chronic periods of the disease. It is namely in chronic cases that the lymphocyte nucleus is dislocated towards the margin of cytoplasm of the cell adhered to the erythrocyte. In the lymphocyte nuclei prevails heterochromatin, especially in the acute stage of the disease. Heterochromatin is found in large amounts on the edge of lymphocyte nuclei. As regards the chronic cases of the disease, here on the edge of nucleus is seen exclusively the presence of not hetero- but euchromatin. Large clumps of heterochromatin are rather unevenly distributed on the nuclear surface. A clear-cut nucleolus is seen in the nucleus. It lies somewhat eccentrically in relation to the central part of the nucleus. Round the nucleolus the heterochromatin aggregation is observable. Particularly large aggregates of perinucleolar heterochromatin are noted during the acute course of the disease. The boundaries of the nucleolus are well delimited. Dark and light sites are seen in it. Especially large in diameter light sites are seen at the acute stage of the disease. The light part of the nucleolus in all cases of the disease lies in the center; in acute cases the light central part of the nucleolus is larger in diameter than that observed in chronic disease.

Round the central light part of the nucleolus a dark, large, intensively stained portion is seen. The membrane surrounding the nucleus is especially well outlined in the case of chronic course of the process. It is just in chronic cases that one can see clear-cut contours of its both layers, the outer layer being not only more clearly contoured than the inner, but also is more strongly coiled. Coiling of the outer layer is traced throughout the whole perimeter of the nucleus of lymphocyte cell. At places between the outer and inner layers of the nucleus small cisterns are seen.

In the sites where euchromatin approaches the edge of the nucleus the cistern lying between the layers is getting larger in width. The perinuclear aureole between the nucleus and the cytoplasm is not large, the cytoplasm matrix is light, organelles are well outlined. If in the acute period of the disease the mitochondria are mainly degraded, then in the chronic one they are mostly well outlined, large in size, number of crists is not great, they are coarsened and the matrix is predominantly osmiophilic. The agranular endoplasmic reticulum is chiefly seen in chronic cases while the granular is encountered in acute cases. Electrograms clearly show doubling (enlargement) of the agranular endoplasmic reticulum, mostly in the form of cisterns.

A large number of vacuoles is observed especially in the cases when the disease has a chronic character. The surface of the cytoplasm is covered with a group of vacuoles.

The defense reaction on the part of lymphocytes is expressed in the size of perinuclear aureole, growth of the agranular endoplasmic reticulum, the growth of heterochromatin, as well as in coarsening of the membrane, etc.

## REFERENCES

1. *Alekseev M.V.* Hematology in children. M., 1999, 482 p. (in Russian).
2. *Arese P., Bosia A.* Eur. J. Clin. Invest., 1998, 4, 86-94.
3. *Cartier P., Habibi B.* J. Cell. Biol., 1998, 69, 508-519.
4. *Khechinashvili G., Volobuev V., Khvitia N.* Zhurnal eksperimental'noy morfologii, 2000, 2, 18-20 (in Russian).
5. *Минеев В.Н.* Педиатрия, 1991, 3, 109-114 (in Russian).



## ტუბერკულოზით დაავადებულთა ლიმფოციტები

*ნ. ხვითია*

ტუბერკულოზის ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

ლიმფოციტების დაცვითი რეაქცია მუდამდება პერინუკლეურ ორეოლში, აგრანულარული ენდოპლაზმური ბადის ზრდაში, ჰეტეროქრომატინის მატებაში, მემბრანის გაუხეშებაში და ა.შ. გამოკვლევაში ჩვენს მიერ განხილულია ნეიტროფილები, მათი სტრუქტურა და ფუნქციები. ცალკეა გამოყოფილი უჯრედის იმუნური (დაცვითი) ფუნქცია.

## ЛИМФОЦИТЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

*Н. Хвითия*

Институт туберкулеза, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Защитная реакция со стороны лимфоцитов выражена величиной перинуклеарного ореола, ростом агранулярной эндоплазматической сети, ростом гетерохроматина, огрубением мембраны и т.д. В исследованиях нами были подробно рассмотрены нейтрофилы, их структура и функции. Самостоятельно выделена иммунная (защитная) функция клетки.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, ტ. 28, № 1-2.  
Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 1-2.  
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 1-2.

ISSN-0321-1665

## **ეპითელური უჯრედების როლი პროსტატის სიმსივნეების განვითარებაში (პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერ- პლაზია და მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტრა- ეპითელური ნეოპლაზია – HGPIN) – მიმოხილვა**

**ე. ხუციშვილი, მ. აღიბეგაშვილი, კ. არცივაძე, ბ. ლომიძე,  
თ. ჩიგოვანი, ლ. მანავაძე, ნ. კოტრიკაძე**

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
აღ. წუღუკიძის სახელობის უროლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი  
ინსტიტუტი

მიღებულია 25.01.2002

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია და პროსტატის ინტრა-  
ეპითელური ნეოპლაზია (PIN) განპირობებულია პროსტატის ეპითელიუმის  
უჯრედულ სისტემაში მომხდარი დიფერენცირებისა და პროლიფერაციის  
პროცესების დარღვევით. ბაზალური უჯრედები მონაწილეობენ ადამიანის  
პროსტატის ნორმალურ და ანომალურ ზრდაში. სიმსივნური ტრანსფორ-  
მაციის დროს ბაზალური უჯრედების შრე კარგავს პროლიფერაციულ  
ფუნქციას, რომელსაც გადასცემს სეკრეტორული ტიპის უჯრედებს. ტრანს-  
ფორმირებული ბაზალური უჯრედები კარგავენ მათთვის დამახასიათებელ  
ფენოტიპს და იძენენ ეგზოკრინულ თვისებებს. მაღალი ხარისხის PIN-ის  
შემთხვევაში ბაზალური უჯრედების მიერ დიფერენცირების უნარის დაკარ-  
გვა კი კრიტიკული მომენტია ინვაზიური კარცინომის პროგრესირებაში. ბაზა-  
ლური უჯრედების მაკონტროლებელი მოლეკულური მექანიზმების უკეთ შე-  
სწავლა ხელს შეუწყობს პროსტატის კანცეროგენეზის ახლებურ გაგებას.

საკვანძო სიტყვები: პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია,  
პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია, ეპითელიუმი, ბაზალური  
უჯრედები, მამაკაცები

მიუხედავად პროსტატის კიბოს ფართო გავრცელებისა, მისი პათოგენეზი ნაკლებადაა შესწავლილი. პროსტატის კიბო კომპლექსური დაავადებაა, რომელიც დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე, ეს იქნება გენეტიკური, ბიოქიმიური, თუ სხვა ეპიგენეტიკური. აქედან გამომდინარე მნიშვნელოვანია ამ დაავადების კვლევა იმ მორფოგენეტიკურ ფაქტორებზე დაყრდნობით, რომლებიც ჩართულია პროსტატის სიმსივნის პათოგენეზში.

პროსტატა კენტი, კუნთოვან-ჯირკვლოვანი ორგანოა. ამ ორგანოს პისტოლოგიურად ორგვაროვანი აგებულება მის ორ განსხვავებულ ფუნქციას უზრუნველყოფს. იგი როგორც კუნთოვანი ორგანო (კუნთოვანი ნაწილი ჭარბობს ჯირკვლოვანს) ქმნის შარდსადენის უნებლიე (გლუეკუნთოვან) მძლავრ სფინქტერს, რადგან მის სისქეში გაივლის შარდსადენი, ხოლო როგორც ჯირკვლოვანი ორგანო (შეიცავს 30-50 მილაკოვან-ალევიოლურ ჯირკვალს) გამოიმუშავებს სეკრეტს, რომელსაც მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება სპერმატოზოიდების ცხოველმყოფელობასა და აქტივობაში [1]. როგორც ცნობილია, პროსტატის სეკრეტორულ ფუნქციას უზრუნველყოფს მის ეპითელიუმში არსებული სეკრეტორული უჯრედები. გარდა სეკრეტორული უჯრედებისა, აქ გვხვდება აგრეთვე ბაზალური და ენდოკრინულ-პარაკრინული უჯრედებიც [13]. ბაზალური უჯრედების შრეში სახლობს და მის მუდმივ განახლებას უზრუნველყოფს ღერო უჯრედების პოპულაცია. პლურიპოტენციური ღერო უჯრედების არსებობა ორგანოს ეპითელიუმში მიუთითებს, რომ პროსტატა მუდმივად განახლებადი ქსოვილია.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სტიმულაციისას, ღერო უჯრედებს შეუძლიათ მოახდინონ ან ტერმინალური დიფერენცირება (სეკრეტორული უჯრედები), ან პროლიფერაცია (ბაზალური უჯრედები) [13]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ღერო უჯრედების 70% ფენოტიპურად ბაზალური უჯრედებია, მაშინ როდესაც, დანარჩენი 30% უკვე დიფერენცირებულ სეკრეტორულ უჯრედებს წარმოადგენს [3].

პროსტატის ეპითელიუმში გამოყოფენ ორ ფუნქციურ უბანს: პროლიფერაციულს და დიფერენციულს. ცნობილია, რომ პირველი ლოკალიზებულია ბაზალური უჯრედების შრეში და აქვს მაღალი

პროლიფერაციული პოტენციალი. დიფერენციული უბანი კი წარმოადგენს სეკრეტორულ ეპითელიუმს, რომელსაც დაბალი პროლიფერაციული პოტენციალი გააჩნია.

პროსტატის ეპითელიუმის დიფერენცირების პროცესში დაცულია მკაცრი ბალანსი ცირკულირებად ანდროგენებსა და ესტროგენებს შორის. ესტროგენები ასტიმულირებენ ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციას, ხოლო ანდროგენები კი პირიქით, უბიძგებენ სეკრეტორული უჯრედების დიფერენცირების პროცესებს. ესტროგენებით გამოწვეული ბაზალური უჯრედების ჰიპერპლაზია *in vivo* პირობებში მიუთითებს, რომ დიფერენცირების პროცესი ბაზალური უჯრედებიდან სეკრეტორულ უჯრედებამდე ბლოკირებულია ესტროგენებით [4]. შესაბამისად, სეკრეტორული ეპითელიუმის წარმოშობა დიდად არის დამოკიდებული ანდროგენ-მგრძობიარე სამიზნე უჯრედების რიცხვზე პროლიფერაციულ განყოფილებაში.

პროსტატის ეპითელიუმის რთული შემადგენლობის გამო ძნელია იმის გარკვევა, თუ რა როლს ასრულებს თითოეული ტიპის უჯრედი სიმსივნის წარმოშობაში. თუმცა, პისტომორფოლოგიური ანალიზით დადგენილია, რომ სეკრეტორული უჯრედები წარმოადგენენ ძირითად ფენოტიპს ნორმალურ და ჰიპერპლაზიურ ჯირკვალში, აგრეთვე პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (PIN) შემთხვევაში, რომელიც პროსტატის კიბოს განვითარების ძლიერი წინამორბედაა [8]. თუ PIN-ის შემთხვევაში პროსტატა ჯერ კიდევ ინარჩუნებს ბაზალური უჯრედების შრეს ინტაქტური ან ფრაგმენტული სახით, აუთოისებიან პროსტატულ ეპითელიუმში იგი აღარ გვხვდება. ენდოკრინულ-პარაკრინული უჯრედები კი წარმოადგენენ უმცირესობას როგორც ნორმალურ, ისე ჰიპერპლაზიურ და დისპლაზიურ ეპითელიუმში [9]. ბოლო მონაცემების მიხედვით, პროსტატის სიმსივნურ ზრდაში ერთ-ერთ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ბაზალურ უჯრედთა შრე.

ამგვარად, ბაზალურ უჯრედებს გააჩნიათ შუალედი ფენოტიპის გავლის გზით სეკრეტორულ და ენდოკრინულ-პარაკრინულ უჯრედებად დიფერენცირების უნარი; ფლობენ პროლიფერაციულ ფუნქციას ნორმალურ და ჰიპერპლაზიურ პირობებში. როგორც უკვე

აღვნიშნეთ, ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციულ ფუნქციაზე გავლენას ახდენენ ესტროგენები. ამასვე ადასტურებს თანამედროვე იმუნოპისტოქიმიური გამოკვლევებიც, რომლის მიხედვით, ბაზალური უჯრედების შრე უხვად ახდენს ესტროგენების ბირთვული რეცეპტორების (ER) გამოყოფას, თუმცა, ამავე დროს, განიცდის ბირთვული ანდროგენული რეცეპტორების (AR) ნაკლებობას, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს, რომ ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციის პროცესი ანდროგენდამოუკიდებელია [15]. ამის საპირისპიროდ, სეკრეტორული ეპითელიუმში საჭიროებს ანდროგენების მუდმივ მხარდაჭერას, რათა შეინარჩუნოს თავისი არსებობა და მოახდინოს ბირთვული ანდროგენული რეცეპტორების (AR), პროსტატსპეციფიკური ანტიგენის (PSA) და ციტოკერატის 8 და 18-ის მუდმივი გამოყოფა, მაშინ, როდესაც ბაზალური უჯრედები განიცდიან PSA-ის ნაკლებობას, მაგრამ დიდი რაოდენობით გამოყოფენ ამ შრისათვის მაღალსპეციფიკურ ციტოკერატინს [14].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ბაზალური უჯრედების სეკრეტორულ უჯრედებად დიფერენცირების პროცესი ანდროგენდამოუკიდებელია, რაც დასტურდება ამ თავისებური ტიპის უჯრედებში AR-ებისა და აგრეთვე ფერმენტ 5 $\alpha$ -რედუქტაზა იზოენზიმ-II-ის არსებობით [5]. ცნობილია ისიც, რომ პროლიფერაციულ უბანს (ბაზალური უჯრედების შრე) აქვს ბიოლოგიურად აქტიური დიჰიდროტესტოსტერონის (DHT) აკუმულირების უნარი, რომელსაც მაღალი თვისობა აქვს ბირთვული AR-სადმი, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ დიფერენცირების პროცესს წარმართავენ ანდროგენული სტიმულები [6].

ბაზალური უჯრედების დიფერენცირებისა და პროლიფერაციის პროცესების კონტროლში (გარდა ანდროგენებისა და ესტროგენებისა) აგრეთვე მონაწილეობენ არასტეროიდული ზრდის ფაქტორებიც: ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი (EGF), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF) და ნერვული ზრდის ფაქტორი (NGF). ცნობილია, რომ EGF საჭიროა პროსტატის ეპითელიუმის *in vitro* პროლიფერაციისათვის [14]. მას გამოიმუშავებენ სეკრეტორული უჯრედები, ხოლო ბაზალური უჯრედების შრე კი, როგორც

უჯრედი-სამიზნეები, უხვად ახდენენ ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების (EGFR) გამოყოფას [14]. ვარაუდობენ, რომ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF) და ნერვული ზრდის ფაქტორი (NGF) გარკვეულ გავლენას ახდენს პროლიფერაციის პროცესებზე, ვინაიდან ბაზალური უჯრედების შრეში გამოიყოფა და აქტიურდება შესაბამისი რეცეპტორები [14].

პროლიფერაციულ უბანში ზრდის სინქარე რეგულირდება EGF, IGF და NGF გავლენით. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროლიფერაციულ უბანში ზრდის სინქარეზე გავლენას ახდენს აგრეთვე bcl-2 მიტოქონდრიული ონკოპროტეინი, რომელიც ბაზალურ შრეში გამოიყოფა და ნორმალურ პირობებში ღერო უჯრედებში ახდენს პროგრამირებული უჯრედული სიკვდილის (აპოპტოზის) ბლოკირებას [4, 10]. აღსანიშნავია ისიც, რომ სეკრეტორული უჯრედები პროგრამირებულ უჯრედულ სიკვდილს განიცდიან ტერმინალური დიფერენცირების შემდეგ. ეს არის სპეციფიკური მარკერული ქსელი, რომელიც ზღუდავს ბაზალურ უჯრედებს ნორმალურ პირობებში.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ბაზალური უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პროსტატის კეთილთვისებიან ზრდაში, რომლის დროსაც აღნიშნულ უჯრედთა შრე ჯერ კიდევ ინარჩუნებს პროლიფერაციის უნარს და ნორმალურ ეპითელიურ სტრომალურ ურთიერთკავშირს [12]. ვინაიდან ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციული უნარი, რომელიც საფუძველს აძლევს კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის განვითარებას [12], დამოკიდებულია ესტროგენებზე და მათ კონცენტრაციაზე. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სისხლში ესტროგენების ჭარბი რაოდენობა განაპირობებს პროლიფერაციის პროცესის ინტენსივობის ზრდას, რაც იწვევს ბაზალური უჯრედების რაოდენობრივ მატებას ანუ მათ ჰიპერპლაზიას. ჩვენი გამოკვლევების მიხედვით პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული მამაკაცების სისხლში აღინიშნება როგორც პროგესტერონის, ასევე თავისუფალი ესტროდიოლის რაოდენობის მატება როგორც კონტროლთან, ასევე პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულებთან შედარებით. ამასთან, მატების ტენდენცია უფრო მკვეთრად გამოხატულია ღო-

ნორთან შედარებით, ვიდრე პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულიებთან შედარებით. ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ ადასტურებს უკანასკნელ ლიტერატურულ მონაცემებს, რომ ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციაზე გავლენას ახდენენ ესტროგენები.

ცხრილი 1

**სისხლის შრატის სტეროიდული ჰორმონების:  
 პროგესტერონის, ტესტოსტერონისა და ესტრადიოლის  
 რაოდენობრივი ცვლილებები (ნმოლ/ლ) [2]**

დაავადებები	ასაკი	ავადმ. რაოდენობა	P, nM/l	T, mg/ml	E <sub>2</sub> , pg/ml
დონორის სისხლი დონორის სისხლი*	60-70 20-40	10	0,53 ± 0,01 0,05-3,2	7,17 ± 0,2 8-32	16,7 ± 3,4 <55
პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია	60-75	15	13,1 ± 2,0	16,14 ± 1,9	51,41 ± 7,3
პროსტატის ადენოკარცინომა	60-70	15	4,6 ± 0,9	13,3 ± 1,2	36,5 ± 7,0

P – პროგესტერონი, T – ტესტოსტერონი, E<sub>2</sub> – ესტრადიოლი.

\* 20-40 წლის მამაკაცის სისხლი (რეპროდუქციული ასაკი) არ ექვემდებარება საკვლევ ობიექტს, რასაც მკაფიოდ აღნიშნული ასაკის დონორის სისხლიც მიუთითებს.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია ასაკობრივი დაავადებაა, ამიტომ ვარაუდობენ, რომ ანდროგენების ასაკობრივი შემცირება ჰიპერმგრძობიარეს ხდის ბაზალურ უჯრედებს ანდროგენების დონის შემცირებისადმი და განაპირობებს ამ უჯრედთა მიერ ბირთვული AR-ების ჭარბად გამოყოფას და გააქტივებას. ეს ჰორმონალური დისბალანსი კი შესაძლოა ხელს უწყობს ჯირკვლევანი ჰიპერპლაზიის განვითარებას ბაზალური უჯრედებიდან სეკრეტორული უჯრედების დიფერენცირების პროცესის დაჩქარებით [7]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ვინაიდან ჩვენს გამოკვლევებში პროგესტერონისა და თავისუფალი ესტრადიოლის რაოდენობა პროსტა-

ტის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში მნიშვნელოვნად აღმატება ანდროგენების რაოდენობრივ დონეს, ვვარაუდობთ, რომ პროსტატის ეპითელიუმში პროლიფერაციის პროცესი გაცილებით ინტენსიურად მიმდინარეობს, ვიდრე დიფერენცირების პროცესი, ე.ი. ადგილი აქვს აღნიშნულ პროცესებს შორის ბალანსის დარღვევას, რაც ალბათ განაპირობებს ჯირკვლოვან ჰიპერპლაზიას.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ბაზალური უჯრედების შრეში ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია ნორმალური ეპითელურ-სტრომალური კავშირი [12]. აქ იგულისხმება ეპითელური უჯრედების ურთიერთობა უჯრედ-შორის მატრიქსთან და ბაზალური მემბრანის კომპონენტებთან. ბაზალური მემბრანა არ წარმოადგენს ტიპიურ პლაზმურ მემბრანას, მაგრამ საკმაოდ რთული სტრუქტურაა და შედგება სხვადასხვა ტიპის კოლაგენის (IV და V ტიპის), გლიკოზოამინოგლიკანებისა და რთული პოლისაქარიდებისაგან. იგი ქმნის ზღვარს ეპითელურ უჯრედებსა და სტრომას შორის. ეპითელური უჯრედები ღუზის მსგავსად დაკავშირებულია ბაზალური მემბრანის კოლაგენთან მატრიქსული ცილის - ლამინინის მეშვეობით. ცნობილია, რომ გარდა ლამინინისა, მატრიქსულ ცილებს მიეკუთვნება კოლაგენიც (I და III ტიპის). უჯრედ-შორისი მატრიქსის ცილები უჯრედის ზედაპირზე არსებული სპეციფიკური ცილა-ინტეგრინებსა (α<sub>6</sub>, α<sub>6</sub>β<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>β<sub>1</sub>, α<sub>6</sub>β<sub>4</sub>) და ჰემიდესმოსომალურ ასოცირებად მოღვეულებთან ერთად (BP180, BP220, HD1) უზრუნველყოფენ პროსტატის ეპითელური უჯრედების ურთიერთკავშირს, მათ ადჰეზიას, პოპულაციებად ჩამოყალიბებას და შეთანხმებულ მუშაობას [11].

ამრიგად, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ეპითელიუმის ბაზალურ უჯრედებს გაძლიერებული აქვთ პროლიფერაციის უნარი (ესტროგენების მაღალი კონცენტრაციის გამო) და შენარჩუნებული აქვთ დიფერენცირების უნარი და ნორმალური ეპითელურ-სტრომალური ურთიერთკავშირი.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დაავადებულებში შეიძლება გამოიყოს ორი ჯგუფი: პირველი ჯგუფი აერთიანებს იმ ავადმყოფებს, რომელთაც აქვთ მხოლოდ პროსტატის კეთილთვისე-



ბიანი ჰიპერპლაზია, ხოლო მეორე ჯგუფი კი აერთიანებს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ იმ მამაკაცებს, რომელთა სიმსივნურ ანათლებში ნაპოვია PING უბნები, ე.ი. უბნები, რომელთაც დროთა განმავლობაში ავთვისებიანად გარდაქმნის ტენდენცია გააჩნიათ.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სიმსივნურ ქსოვილში პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (PIN) კერების განჩენა წარმოადგენს ძლიერ წინააუთვისებიან ცვლილებებს პროსტატის კიბოს განვითარებაში. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის მაღალი ხარისხის (HGPI) დროს ბაზალური უჯრედების შრე წარმოდგენილია ან ფრაგმენტული, ან ინტაქტური სახით. ცნობილია, რომ კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიისაგან განსხვავებით HGPI-ის დროს აღვილი აქვს პროლიფერაციისა და დიფერენცირების პროცესების მნიშვნელოვან დარღვევებს პროსტატის ეპითელიუმში [3]. ბაზალური უჯრედები კარგავენ პროლიფერაციულ ფუნქციას, მაშინ როდესაც ამგვარ აქტივობას იძენენ სეკრეტორული უჯრედები, ვინაიდან აპოპტოზის დამორტუზებული bcl-2 ონკოპროტეინი, ბაზალური უჯრედების ნაცვლად, უკვე სეკრეტორულ უჯრედებს აკონტროლებს [4]. ვარაუდობენ, რომ ეს გამოწვეული უნდა იყოს bcl-2 ონკოგენის აბერანტული ექსპრესიით, რაც თავის მხრივ იწვევს დარღვევებს დიფერენცირების პროცესებშიც. ცნობილია ისიც, რომ HGPI-ის შემთხვევაში ბაზალური უჯრედების შრეში აღვილი აქვს ონკოგენების (erbB-2, erbB-3, c-met) და სიმსივნედამრთუზებული გენების (mn23H1) აბერანტულ ექსპრესიასაც, რაც პროსტატის ნორმალურ და ჰიპერპლაზიურ ქსოვილებში შეზღუდულია. აღნიშნული ფაქტი წარმოადგენს ავთვისებიანი სიმსივნის წარმოქმნის წინა ეტაპს და პროსტატის ეპითელიუმის ავთვისებიანი გადაგვარების საფუძველს [4].

ვარაუდობენ, რომ სეკრეტორული უჯრედების სიცოცხლის გახანგრძლივება და ინტენსიური პროლიფერაცია, რაც bcl-2 ონკოპროტეინის აბერანტული ექსპრესიითაა განპირობებული, შესაძლოა იწვევს ეპითელური უჯრედების გენეტიკურ არასტაბილურობას, ეპითელურ-სტრომალური კავშირების დაზიანებას და, საბოლოოდ,

ადრეული ინვაზიური სტადიის ინიცირებას [4]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბაზალური უჯრედების შრე HGPIN-ის შემთხვევაში ჯერ კიდევ წარმოქმნის ჰემიდესმოსომალურ ასოცირებად ცილებს (BP180, ლამინინი, კოლაგენი VII) და ინტეგრინებს ( $\alpha_6\beta_4$ ), რომლებიც არ არსებობენ პროსტატის კიბოში [11]. ეს კი იმაზე მეტყველებს, რომ აღნიშნული სტრუქტურები მნიშვნელოვანია ბაზალური უჯრედების მიერ დიფერენცირების უნარის შენარჩუნებისათვის PIN-ის შემთხვევაში. ამ სტრუქტურების კარგვა კი დიფერენცირების პროცესის რღვევას განაპირობებს. სარწმუნოა ისიც, რომ ადჰეზიური ელემენტების სტრუქტურა და შემადგენლობა ნორმალურ და ნეოპლაზიურ პირობებში განსხვავებული უნდა იყოს, მითუმეტეს, რომ როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, HGPIN-ის დროს ბაზალური შრის მთლიანობა დარღვეულია და მხოლოდ ინტაქტური ან ფრაგმენტული სახითაა შემორჩენილი.

ამრიგად, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ეპითელიუმის ბაზალურ უჯრედებს გაძლიერებული აქვთ პროლიფერაციის უნარი, მაგრამ შენარჩუნებული აქვთ დიფერენცირებისა და ნორმალური ეპითელიურ-სტრომალური ურთიერთკავშირის ფორმირების უნარი [12], ხოლო HGPIN-ის შემთხვევაში ბაზალური შრე წარმოდგენილია ფრაგმენტული ან ინტაქტური ფორმით, ბაზალურ უჯრედებს დაკარგული აქვთ პროლიფერაციის უნარი და ირღვევა ნორმალური ეპითელიურ-სტრომალური კავშირები. აღსანიშნავია ისიც, რომ HGPIN-ის დროს სეკრეტორული უჯრედები იძენენ პროლიფერაციის უნარს, რომელიც არ გააჩნიათ არც ნორმის და არც ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში [3].

## ლიტერატურა

1. *კაციტადე ზ.* ადამიანის ანატომია, ტ. IV. თბილისი, 1992, 134.
2. *კვლიძე მ.* საკანდიდატო დისერტაცია, 1999.
3. *Bonkhoff H., Stein U., Remberger K.* Prostate, 1994, 24, 114-118.
4. *Bonkhoff H., Remberger K.* Prostate, 1996, 28, 98-106.
5. *Bonkhoff H., Stein U., Aumülle G., Remberger K.* Prostate, 1996 (in press).

6. *Bonkhoff H., Stein U., Remberger K.* Hum. Pathol., 1994, 25, 42-46.
7. *Bonkhoff H., Remberger K.* Virchows Arch., 1998, 433, 195-202.
8. *Bostwick D.G.* Cancer, 1995, 75, 1823-1836.
9. *Di Sant' Agnese P.A.* Cancer, 1992, 70, 254-268.
10. *Hockenberg D., Zutter M., Hickey W., Nahm M., Korsmeyer S.J.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 6961-6965.
11. *Nagle R.B., Hao J., Knox J.D., Dalkin B.L., Clack V., Cress A.E.* Am. J. Pathol., 1995, 146, 1498-1507.
12. *Nagle R.B., Brawer M.K., Kittelson J., Clack V.* Am. J. Pathol., 191, 138, 119-128.
13. *Sell S., Pierce B.* Lab. Invest., 1994; 70:6-22.
14. *Ware J.L.* Am. J. Pathol., 1994, 145, 893-993.
15. *Wernert N., Gardes I., Loy V., Seitz G., Scherr O., Dhom G.* Virchows Arch. [A], 1988, 412, 387-391.

## РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ ПРОСТАТЫ (ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРОСТАТЫ И ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ – HGRIN): ОБЗОР

*Е. Хуцишвили, М. Алибегашвили, К. Арцивадзе, Б. Ломсадзе, Т. Чигогидзе, Л. Манагадзе, Н. Котрикадзе*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Институт урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются возможные причины развития доброкачественной гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии (PIN) простаты. Основной причиной этих патологий, по-видимому, являются нарушения процессов дифференцировки и пролиферации в эпителиальной клеточной системе простаты. В процессе опухолевой трансформации слой базальных клеток теряет способность к пролиферации, которая передается клеткам секреторного типа. Трансформированные базальные клетки теряют характерный для них фенотип и приобретают экзокринные свойства. В случае PIN высокого уровня, утеря базальными клетками способности к дифференцированию является критическим моментом в прогрессировании инвазивной карциномы.

## ROLE OF EPITHELIAL CELLS IN DEVELOPMENT OF PROSTATE TUMORS (BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND HIGH-GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA – HGPIN): A REVIEW

*E. Khutsishvili, M. Alibegashvili, K. Artsivadze, B. Lomsadze, T. Chigogidze,  
L. Managadze, N. Kotrikadze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University; A. Tsulukidze Institute of Urology

### SUMMARY

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) result from abnormal differentiation and proliferation processes within the prostatic epithelial cell system. Basal cells are essentially involved in normal and abnormal growth patterns of the human prostate. During the malignant transformation of the prostatic epithelium the basal cell layer loses its proliferative function, which is transferred to secretory cell types. The transformed basal cells lose their basal cell-specific phenotype and acquire exocrine features. The loss of basal cell differentiation in high-grade PIN lesions is therefore a critical point in the progression to invasive carcinomas. Better understanding of molecular mechanisms that control basal cells may provide new insights into the prostatic carcinogenesis.

## ქლამიდიური ინფექციის როლი ქალის უნაყოფოებაში

**ნ. ჯაფარაშვილი, ა. ხომასურდიე**

ი. უორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 18.02.2002

ქალის უნაყოფოებაში ქლამიდიური ინფექციის როლის დადგენის მიზნით გამოკვლეულ იქნა 940 ქალი უნაყოფობის სსვადასხვა ფორმით.

ქალებში უნაყოფობის სსვადასხვა ფორმით (63.72%) *Chlamydia trachomatis* მიმართ IgG ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის სისწორე დადგინდა სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული მეთოდით. ამასთან, გამოვლენილ იქნა IgG ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია საკმაოდ მაღალი სისწორით ქალებში ანთებითი გენეზის უნაყოფობით, განსაკუთრებით ქალებში საშვილოსნოს მიღების ოკლუზიითა და ხანგრძლივი უშვილობით (83.78%). ფერმენტული ექსპრეს-მეთოდით *Chlamydia trachomatis* გამოვლინების სისწორემ უნაყოფო ქალებში, გენიტალიების ანთებითი დაავადებებს ხანმოკლე მიმდინარეობით, შეადგინა 80.22%, ხოლო პაციენტებში ხანგრძლივი ანამნეზით – 61.05%. ხანგრძლივი უნაყოფობისას გენიტალიების ანთებითი პროცესების გენეზის დადგენისას უფრო ინფორმატიულია უნაყოფო ქალებში *Chlamydia trachomatis* მიმართ IgG ანტისხეულების კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლის შრატში. უროგენიტალური ქლამიდიოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა ქალებში, სქესობრივი გზით ვადამდები დაავადებებით დანიფიცირების ადრეულ სტადიაზე გენიტალური ტრაქტის ზემო ნაწილების მიმე დაზიანებისა და მილისმიერი გენეზის უნაყოფობის პროფილაქტიკის საშუალებას იძლევა; ამასთან, უნაყოფობის ხანგრძლივობასთან ერთად იზრდება აღმაგალი გზით ქლამიდიური ინფექციის გაფრცხვლების რისკი და მიღების ოკლუზიის სისწორე.

საკვანძო სიტყვები: უროგენიტალური ქლამიდიოზი, უნაყოფობა, სქესობრივი გზით ვადამდები დაავადებები, მიღების ოკლუზია, პერსისტენცია, *Chlamydia trachomatis*

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, უროგენიტალური ქლამიდიოზი სიხშირის მიხედვით მეორე ადგილზეა სქესობრივი გზით გადამდებ დაავადებათა შორის [15]. ამასთან, ბოლო წლებში აღინიშნება მისი სიხშირის მკვეთრი მატება [3, 9]. უროგენიტალური ქლამიდიოზის, როგორც სამედიცინო, ასევე სოციალური მნიშვნელობის მიხედვით, ერთ-ერთ წამყვან გამოვლინებას წარმოადგენს უნაყოფობა [1, 3]. უნაყოფობის ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში ასევე აღინიშნება უროგენიტალური ქლამიდიოზის ხვედრითი წილის მნიშვნელოვანი ზრდა დინამიკაში 17%-დან 53%-მდე. უნაყოფო ქალებში, ანტიბაქტერიული თერაპიის ჩატარების შემდეგ ცერვიკალური არხიდან აღებულ მასალაში უარყოფითი შედეგების არსებობის შემთხვევაშიც კი, ფიმბრიალური და პერიტუბარული შეხორცებებიდან აღებულ ბიოპტატებში *in situ* ჰიბრიდიზაციის და იმუნოციტოქიმიური ანალიზის საფუძველზე *Chlamydia trachomatis* გამოვლენილ იქნა შემთხვევათა 73,2%-ში, რაც მიუთითებს ქლამიდიური ინფექციის პერსისტენციის შესაძლებლობაზე [2, 13]. უროგენიტალური ქლამიდიოზის ხვედრით წილს უნაყოფობაში გარკვეულად განსაზღვრავს მისი გავრცელება ზოგად პოპულაციაში. სხვადასხვა ქვეყანაში ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე დადგენილია *Chlamydia trachomatis* გავრცელების სიხშირის სხვადასხვა მაჩვენებლები (19%-დან 54%-მდე) [3, 9, 13].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა გენიტალური ქლამიდიოზის სიხშირის გამოკვლევა უნაყოფო ქალების საქართველოს პოპულაციაში, კორელაციის გამოვლენა გენიტალურ ქლამიდიოზსა და უნაყოფობის სხვადასხვა კლინიკურ ფორმებს შორის და დიაგნოსტიკური მეთოდების ინფორმატიულობის შეფასება.

## მასალა და მეთოდები

ჩვენს მიერ გაანალიზებულ იქნა 940 უნაყოფო ქალის გამოკვლევის შედეგები. მათგან 612 ქალს აღენიშნებოდა ანთებითი გენეზის უნაყოფობა, 161-ს – ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობა, 138-ს – ენდოკრინულ-ანთებითი გენეზის უნაყოფობა, 29-ს – უცნობი გენეზის

უნაყოფობა. ყველა შემთხვევაში გამოკვლეული იყო ცერვიკალური არხიდან აღებული მასალა ფერმენტული ექსპრეს-მეთოდით ქლამიდიის დეტექციის მიზნით "CHLAMYGEN" დიაგნოსტიკუმის გამოყენებით. გარდა ამისა, ამავე შემთხვევებში ტარდებოდა Chlamydia trachomatis მიმართ IgG ანტისხეულების კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული ELISA-Units (EU) მეთოდების გამოყენებით.

**მიღებული შედეგები და მათი განხილვა**

940 უნაყოფო ქალის გამოკვლევის შედეგად Chlamydia trachomatis მიმართ IgG-ის მომატებული კონცენტრაცია (11-15 EU; N ≤ 9 EU) უნაყოფობის ფორმების მიხედვით გამოვლინდა სხვადასხვა სისშირით (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

**Chlamydia trachomatis მიმართ IgG ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის სისშირე ქალებში უნაყოფობის სხვადასხვა ფორმებით**

პაციენტთა ჯგუფები	პაციენტების რაოდენობა Chlamydia trachomatis მიმართ IgG-ის ანტისხეულების კონცენტრაციის მიხედვით				სულ	
	მომატებული		N			
	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%
I. პაციენტები ანთებითი გენეზის უნაყოფობით	406	66.34*	206	33.66	612	100
II. პაციენტები ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობით	79	49.07	63	50.93	161	100
III. პაციენტები ენდოკრინულ-ანთებითი გენეზის უნაყოფობით	98	71.01**	69	28.99	138	100
IV. პაციენტები უცნობი გენეზის უნაყოფობით	16	55.17	13	44.83	29	100
სულ	599	63.72	341	36.28	940	100

\* სარწმუნო სხვაობა I და II ჯგუფებს შორის (p<0.001)

\*\* სარწმუნო სხვაობა II და III ჯგუფებს შორის (p<0.001)

როგორც ცხრილი I-დან ჩანს, მთლიანობაში უნაყოფო ქალების 63.7%-ს აღენიშნებოდა Chlamydia trachomatis-ით ინფიცირება, ამასთან ერთად ინფიცირების სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე გამოვლენილ იქნა პაციენტებში ანთებად-ენდოკრინული და ანთებადი გენეზის უნაყოფობით, სხვა ფორმების უნაყოფობის მქონე პაციენტების ჯგუფებთან შედარებით. ამასთან, არ იქნა გამოვლენილი სარწმუნო სხვაობა ანთებითი და ანთებად-ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობის ჯგუფებს შორის, თუმცა უკანასკნელში მანვენებლები რამდენადმე მომატებული აღმოჩნდა. ამგვარად, მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ქლამიდიური ინფექცია თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ანთებითი გენეზის უნაყოფობაში იზოლირებული ან კომბინირებული ფორმით.

მეტად საინტერესო აღმოჩნდა ქალებში ანთებადი გენეზის უნაყოფობით Chlamydia trachomatis დეტექციის შედეგები საშვილოსნოს ყელიდან აღებულ მასალაში ექსპრეს-მეთოდით (ცხრილი 2).

ცხრილი 2

**Chlamydia trachomatis დადგენის სიხშირე ცერვიკალური არხის მასალაში ქალებში ანთებადი გენეზის უნაყოფობით ანთების ლოკალიზაციის მიხედვით**

უნაყოფო პაციენტთა ჯგუფები ანთების სახეების მიხედვით	პაციენტების რაოდენობა Chlamydia trachomatis დეტექციის შედეგის მიხედვით ცერვიკალური არხის მასალაში				სულ	
	პოზიტიური ტესტი		ნეგატიური ტესტი			
	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%
I. კოლპიტი ან/და ცერვიციტი	215	80.22***	53	19.78	268	100
II. ადნექსიტი	58	61.05	37	38.95	95	100
III. ადნექსიტი + კოლპიტი ან/და ცერვიციტი	163	71.18	66	28.82	229	100
სულ	436	73.65	156	26.35	592	100

\* სარწმუნო სხვაობა I და II ჯგუფს შორის ( $p < 0.001$ )

\*\* სარწმუნო სხვაობა I და III ჯგუფს შორის ( $p < 0.02$ )



როგორც ცხრილი 2-დან ჩანს, *Chlamydia trachomatis* პოზიტიური ტესტი მაღალი სიხშირით გამოვლინდა ქალებში გენიტალიების ანთებითი დაავადებებით (73.65%). ქალებში ცერვიციტითა და კოლპიტით პოზიტიური ტესტის სიხშირე (80.22%) სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ადნექსიტის მქონე ქალების ჯგუფთან შედარებით ( $p < 0.001$ ). სხვაობა II და III ჯგუფებს შორის სარწმუნო არ აღმოჩნდა ( $p > 0.05$ ). ის ფაქტი, რომ ადნექსიტის მქონე ქალებში *Chlamydia trachomatis* გამოვლინება ხდება უფრო ნაკლები სიხშირით (61.05%), აიხსნება იმით, რომ ადნექსიტის შემთხვევებში ადგილი აქვს აღმავალ ინფექციას. ინფექციური აგენტი აზიანებს გენიტალური ტრაქტის ზემო ნაწილებს, მათ შორის საშვილოსნოს მილებს, ხოლო მათი გამოვლინება ზემოთ აღნიშნული მეთოდით აღარ ხდება ცერვიკალურ არხში. I ჯგუფის ქალების მანქენებლები ასევე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა III ჯგუფის ქალების შესაბამის მანქენებლებთან შედარებით ( $p < 0.02$ ), რაც შეიძლება აიხსნას იმით, რომ აღმავალი ინფექციისთვის (ადნექსიტი) დამახასიათებელია ინფექციური პროცესის უფრო ხანგრძლივი მიმდინარეობა, ხოლო *Chlamydia trachomatis* დეტექციის სიხშირე ცერვიკალურ არხში მცირდება ანთებითი პროცესის ხანგრძლივობის გაზრდასთან ერთად.

მეტად საინტერესო აღმოჩნდა *Chlamydia trachomatis* გადატანილი ინფექციის სიხშირის ანალიზი ქალებში ანთებადი გენეზის უნაყოფობით, საშვილოსნოს მილების ოკლუზიითა და გამავალი მილებით (ცხრილი 3).

როგორც ცხრილი 3-დან ჩანს, უნაყოფო ქალებს მილების ოკლუზიით ხშირად აღენიშნებოდათ *Chlamydia trachomatis* მიმართ IgG ანტისხეულების კონცენტრაციის მომატება (83.78%), რაც მიუთითებს ქლამიდიით ინფიცირებაზე. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ უნაყოფობის ხანგრძლივობა ამ პაციენტებში აღემატებოდა 3 წელს. არ იქნა გამოვლენილი სარწმუნო სხვაობა IgG ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის სიხშირის მიხედვით მილების ოკლუზიის მქონე უნაყოფო ქალებსა და გამავალი მილების მქონე ქალებს შორის ( $p > 0.20$ ). საინტერესოა, რომ ქალებში, გამავალი მილებით, უნაყოფობის ხანგრძლივობა არ აღემატებოდა 2

წელიწადს და ცერვიკალური არხიდან აღებულ მასალაში გაცილებით ხშირი იყო Chlamydia trachomatis დეტექციის სიხშირე (71.79%). მიღებული მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ უნაყოფობის ხანგრძლივობასთან ერთად იზრდება ქლამიდიური ინფექციის აღმავალი გზით გავრცელების რისკი და მიღების ოკლუზიის სიხშირე. ამასთან, ანთებითი გენეზის უნაყოფობის შემთხვევებში მიღების ოკლუზიაში გადამწვევებ როლს თამაშობს ინფექციური პროცესის ხანგრძლივობა.

ცხრილი 3

**Chlamydia trachomatis მიმართ IgG ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის სიხშირე უნაყოფო ქალებში საშვილოსნოს მიღების ოკლუზიით და გამავალი მიღებით**

უნაყოფო პაციენტთა ჯგუფები საშვილოსნოს მიღების მდგომარეობის მიხედვით	Chlamydia trachomatis მიმართ IgG ანტისხეულების კონცენტრაცია				სულ	
	მომატებული		N			
	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%
I. უნაყოფო ქალები მიღების ოკლუზიით	31	83.78	6	16.22	37	100
II. პაციენტები ანთებითი გენეზის უნაყოფობით და გამავალი მიღებით	28	71.79	11	28.21	39	100
სულ	59	77.63	17	22.37	76	100

ამგვარად, ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა უროგენიტალური ქლამიდიოზის მაღალი სიხშირე უნაყოფო პაციენტებში, რაც ეთანხმება არსებულ ლიტერატურის მონაცემებს [8, 10]. ამასთან ერთად, უროგენიტალური ქლამიდიოზის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო პაციენტების ჯგუფში ანთებადი გენეზის უნაყოფობით. ეს კანონზომიერება განსაკუთრებით მკვეთრად გამოიხატა უნაყოფო ქალებში მიღების ოკლუზიით და ხანგრძლივი უნაყოფობით. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებითაც განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით იქნა გამოვლენილი უროგენიტალური ქლამიდიოზი ქალებში მიღებისმიერი უშვილობით [5, 7, 10, 15].

როგორც ჩვენი, ასევე ლიტერატურის მონაცემების ანალიზით [1, 4, 9] შეიძლება დავასკვნათ, რომ ხანგრძლივი უნაყოფობის მქონე

ქალებში ანთების ეტიოლოგიური ფაქტორის დასადგენად საშიფლოსნოს ყელის არხიდან აღებული მასალა ნაკლებ ინფორმატიულია და ასეთ შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება IgG ანტიხეულების გამოკვლევას [2, 5]. ანთებითი პროცესების საწყის სტადიაზე უროგენიტალური ქლამიდიოზის დადგენა მიზანშეწონილია, როგორც საშიფლოსნოს ყელის არხიდან აღებულ მასალაში Chlamydia trachomatis დეტექციის, ასევე IgM და IgG ანტიხეულების გამოკვლევის გზით.

საკუთარი და არსებული ლიტერატურის მონაცემები [6, 7, 12] მიუთითებენ იმაზე, რომ ქლამიდიური ინფექცია გვევლინება მიღების ოკლუზიის ერთ-ერთ ხშირ მიზეზად და მილისმიერი უნაყოფობის პროფილაქტიკის მიზნით მიზანშეწონილია მისი გამოვლინება ინფიცირების ადრეულ სტადიაზე აღმავალი ინფექციის განვითარებამდე. ამ მიმართულებით მსოფლიოში მიმდინარეობს ინტენსიური მუშაობა ქლამიდიოზის მასობრივი სკრინინგის დანერგვის მიზნით, რაც Chlamydia trachomatis ინფექციის ადრეული გამოვლინებისა და მკურნალობის საშუალებას იძლევა, გენიტალური ტრაქტის ზემო ნაწილებში საშიფლოსნოს მიღების ოკლუზიის სახით მყარი დაზიანების განვითარებამდე.

## ლიტერატურა

1. *საკანდელიძე ვ. და თანაავტ.* რეპროდუქტოლოგია, 1999, 3-4, 9-11.
2. *Горпишченко И.И. и соавт.* Лик. справа, 1997, 4, 99-104.
3. *Borisov I, Nalbanski B., Filipov E., Puenvska M., Kolarov G.* Akush. Ginekol. (Sofia), 1999, 34, 23-25.
4. *Chervenкова A., Stoikov S., Popov I.* Akush. Ginekol. (Sofia), 1997, 36, 18-20.
5. *Guaschino S., De Seta F.* Ann. NY Acad. Sci., 2000, 900, 293-300.
6. *Paavonen J., Eggert-Kruse W.* Human Reprod. Update, 1999, 5, 433-447.
7. *Rezakova J., Masata J., Sodja I.I.* Ceska Gynekol., 1998, 63, 276-279.
8. *Simms I., Hopwood J., Mallinson H., Rogers P.* Eur. J. Contracept. Reprod. Health care, 2000, 5, 91-95.
9. *Stephenson G.M.* Br. Med. Bull., 1998, 54, 891-902.
10. *Stokes T. et al.* Fam. Pract., 1999, 16, 269-277.

11. *Su H. et al. Infect. Immun.*, 2000, 68, 192-196.
12. *Tarasova L.A., Sorkina N.S., Lagutina G.N. Med. Tr. Prom. Ekol.*, 1999, 3, 13-16.
13. *Tchoudomirova K., Nuhov P., Tchapanova A. J. Eur. Dermatol. Venerol.*, 1998, 11, 214-220.
14. *Toye B., Woods W., Bobrovska M., Ramotar K. J. Clin. Microbiol.*, 1998, 38, 2356-2358.
15. WHO. *Sex Transm. Dis.*, 1995, 22, 71-77.

## РОЛЬ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ В БЕСПЛОДИИ ЖЕНЩИН

*Н. Джапарашвили, А. Хомасуридзе*

НИИ репродукции человека им. И. Жордания, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

С целью установления роли хламидийной инфекции в бесплодии женщин было исследовано 940 женщин с различными формами бесплодия.

Иммуноферментным методом установлена высокая частота повышенной концентрации антител IgG к *Chlamidia trachomatis* в сыворотке крови среди женщин с различными видами бесплодия (63,72%). При этом наиболее высокая частота повышенной концентрации IgG установлена среди женщин с бесплодием воспалительного генеза, особенно среди женщин с окклюзией маточных труб и длительным бесплодием (83,78%). Частота выявляемости *Chlamydia trachomatis* ферментным экспресс-методом среди бесплодных женщин с недлительным течением воспалительных заболеваний гениталий составила 80,22%, а у пациенток с длительным анамнезом – 61,05%. При установлении генеза воспалительных процессов гениталий при длительном бесплодии более информативным является исследование концентрации IgG к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови бесплодных женщин. Ранняя диагностика и лечение урогенитального хламидиоза у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий является профилактикой тяжелых поражений верхних отделов генитального тракта и бесплодия трубного генеза.

## THE ROLE OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS IN FEMALE INFERTILITY

N. Japarashvili, A. Khomasuridze

Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi

### SUMMARY

In order to determine the role of *Chlamydia trachomatis* in infertile women, 940 females with different types of infertility were examined.

In women with different types of infertility, high frequency of detection of IgG antibodies to *Chlamydia trachomatis* in blood serum was determined with an aid of immune-enzyme method (63.72%). The highest incidence of increased level of IgG was found in females with infertility of the inflammatory genesis, particularly, in females with uterine tube occlusion and protracted infertility (83.78%). Among infertile women with colpitis and endocervicitis, the frequency of *Chlamydia trachomatis* detected by express-method "CHLAMYGEN" diagnosticum was 80.22% and in cases of adnexitis and long-term anamnesis – 61.05%. For the purpose of determining the genesis of inflammation-related changes in protracted infertility, investigation of IgG level against *Chlamydia trachomatis* in blood serum of infertile females is more informative.

Early diagnosis and treatment of urogenital chlamydiosis in females with inflammatory diseases of genitalia is a way to prevent upper genital tract from infection, tubal occlusion and infertility.

## **ქიმიური კანცეროგენების სხვადასხვა ღოჯებით ინფუზირებულ ციტოპათოგენური ეფექტები ქსოვილთა მოკლევადიან კულტურაში**

**ა. ჯიქია**

აუდიოლოგიისა და სმენის რეაბილიტაციის ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 25.02.2002

შესწავლილია სხვადასხვა ქიმიური კანცეროგენებით გამოწვეული ბირთვიანი ერთროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები. დადგენილია, რომ გამოყენებულ კანცეროგენთა ზოგიერთი სახე აქტიურად ურთიერთქმედებს უჯრედის მემბრანულ კომპონენტებთან, რაც, საბოლოო ჯამში, იწვევს ფუზოგენური ეფექტების წარმოქმნას.

საკვანძო სიტყვები: ქათმის ერთროციტები, ბენზპირენი, აფლატოქსინი, მეთილქოლანთრენი, ფუზოგენური ეფექტები.

კანცეროგენური აგენტების სიმრავლე და მათი ბუნების მრავალგვარობა შესაძლებელია იმის მანევრებელი იყოს, რომ მათ შეუძლიათ აამოქმედონ რომელიღაც ერთიანი მექანიზმი, რომლის საშუალებითაც ხდება ნორმალური უჯრედის ავთვისებიანად ტრანსფორმირება. სხვა შემთხვევაში ძნელი წარმოსადგენია, თუ რა უნდა ჰქონდეთ საერთო, თავისი ბუნებით ისეთ დიამეტრალურად განსხვავებულ აგენტებსა და ფაქტორებს, როგორებიცაა სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერებანი, ონკოგენური და ინფექციური ვირუსები, სხვადასხვა ბუნების დასხივება და ა.შ.

ჩვენი აზრით, საინტერესო იქნებოდა ტესტ-სისტემაში განგვე-

საზღვრა ქიმიური კანცეროგენებით გამოწვეული ციტოპათოგენური ეფექტები და შეგვედარებინა ისინი მათი არაკანცეროგენური ანალოგების მოქმედებასთან.

### მასალა და მეთოდები

ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა ფრინველების ერთროციტების ადრეული მორფოლოგიური ცვლილებების რეგისტრაციის მცდელობა მათი დამუშავებისას ისეთი ქიმიური კანცეროგენებით, რომელთა ონკოგენური პოტენცია ადამიანისათვის უცილობლადაა დადასტურებული. ცხოველებზე ჩატარებული ქრონიკული ცდებით და ეპიდემიოლოგიური კვლევა-ძიებით. ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ: აფლატოქსინი, 3,4-ბენზპირენი და მეთილქოლანთრენი, აგრეთვე ზოგიერთი მათგანის არაკანცეროგენური ანალოგები: პირენი და ქოლანთრენი.

ექსპერიმენტში გამოყენებული ქიმიური ნივთიერებების ოპტიმალურ კონცენტრაციებს (დოზებს) ვადგენდით არსებულ ლიტერატურის მონაცემებზე დაყრდნობით, აგრეთვე ემპირიულად.

შედგეს ვთვლიდით დადებითად იმ შემთხვევაში, თუ გამოსაცდელი ნივთიერება 5% შემთხვევაში მაინც გამოიწვევდა ფრინველების ერთროციტების შერწყმას და ჰომოკარიონების (ან ჰეტეროკარიონების) წარმოქმნას. შერწყმის სტადიაში მყოფი უჯრედების პროცენტი გამოგვეადა 100 უჯრედის შესწავლის შედეგად.

კანცეროგენურ ნივთიერებებთან (აფლატოქსინთან, 3,4-ბენზპირენთან, მეთილქოლანთრენტან) ექსპოზიციიდან დაახლოებით 2 საათის შემდეგ სხვადასხვა ინტენსიობით დაიწყო განსხვავებული ზომის უჯრედული კონგლომერატების ფორმირება. აღნიშნული უჯრედული წარმონაქმნები ზოგ შემთხვევაში შედგებოდა რამოდენიმე ათეული, სხვა შემთხვევაში კი 3, 4 და ა.შ. უჯრედისაგან, რომელნიც ერთმანეთთან მჭიდრო კონტაქტში იმყოფებოდნენ, თუმცა ფუზიონის პროცესი არ იყო დაწყებული არც ერთ შემთხვევაში. ელექტრონულ-მიკროსკოპული შესწავლისას მათ შორის ყოველთვის შეიმჩნეოდა ვიწრო უჯრედშორისი სივრცეები. კონგლომერატებში მყოფი უჯრედები ერთმანეთთან მიერთებული იყვნენ პლაზმური მემბრანების მხოლოდ რამოდენიმე ადგილით.

ცდის დაწყებიდან დაახლოებით 4 საათის შემდეგ ყველა შემთხვევაში დაიწყო სომატური უჯრედების შერწყმის პროცესი, რის შედეგადაც წარმოიქმნებოდნენ ორ-, სამ-, ოთხ-, და, ძალზე იშვიათად კი, მრავალბირთვიანი უჯრედები – პოლიკარიოციტები. ფუზოგენიის პროცესი საბოლოოდ დადასტურდა ელექტრონულ-მიკროსკოპული გამოკვლევით.

კანცეროგენების ზემოქმედებიდან 6, 8 და 20 საათის შემდეგ ფუზოგენიის პროცესის ინტენსიფიკაციას ადგილი არ ჰქონია. პირიქით, მეთილქოლანთრენის შემთხვევაში, დიკარიონების წარმოქმნის სიხშირემ საგრძნობლად იკლო.

ქიმიური კანცეროგენების არაკანცეროგენური ანალოგების შემთხვევაში, კონგლომერაციის და, მითუმეტეს, ფუზოგენიის პორცესებს ადგილი არ ჰქონია. აღნიშნული ფაქტი დამტკიცდა ულტრასტრუქტურული ანალიზის მეშვეობითაც.

### **მიღებული შედეგები და გამოი განხილვა**

როგორც გამოირკვა, აფლატოქსინს, 3,4-ბენზპირენს და მეთილქოლანთრენს, აღმოაჩნდათ საკმაოდ სუსტი ფუზოგენური თვისებები, რაც გამოიხატა მათ მიერ უმეტეს შემთხვევაში სამბირთვიანი და, რაც მთავარია, მაღალი ონკოგენური პოტენციის მქონე ორბირთვიანი უჯრედების წარმოქმნაში. რაც შეეხება პოლიკარიოციტებს, ისინი ძალზე იშვიათად ვლინდებოდნენ. როგორც ეტყობა, სწორედ აღნიშნული გარემოება განაპირობებს აფლატოქსინის, ბენზპირენის და მეთილქოლანთრენის მაღალ ონკოგენურ პოტენციას. მათი ზემოქმედების შემთხვევაში წარმოიქმნებოდნენ მაღალი ონკოგენური პოტენციის მქონე დიკარიონები და არა პოლიკარიოციტები. ამგვარად, მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი კანცეროგენების განსაზღვრული კონცენტრაციები აქტიურად ურთიერთმოქმედებენ უჯრედის მემბრანულ კომპონენტებთან, იწვევენ რა ამ უკანასკნელთა დეზორგანიზაციას ანუ პლაზმური მემბრანების პერფორაციას, რასაც საბოლოო ჯამში მიყვავართ ფუზოგენურ ეფექტებამდე. ამრიგად, ჩვენს მიერ შემუშავებული ფუზოგენური



ტესტის საშუალებით სწორად იქნა იდენტიფიცირებული მთელი რიგი კანცეროგენების ონკოგენური პოტენცია.

რაც შეეხება კანცეროგენების არაკანცეროგენურ ანალოგებს, ჩვენს მიერ არ იქნა დაფიქსირებული მათი ფუზოგენური მოქმედების არც ერთი დამაჯერებელი ფაქტი. იშვიათ შემთხვევაში ვლინდებოდა უჯრედული აგრეგატები, რომელთა შორის ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით აღინიშნებოდა უჯრედშორისი სივრცეები და მკვეთრად გამოხატული პლაზმური მემბრანები.

## ИНДУЦИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ ЦИТОПАТОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ В КРАТКОСРОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНИ

*И. Джикия*

Центр аудиологии и реабилитации слуха, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Была проведена попытка регистрации ранних морфологических изменений ядерных эритроцитов после их обработки различными химическими канцерогенами. Было установлено, что определенные концентрации изученных нами канцерогенов активно взаимодействуют с мембранными компонентами клеток, что в конечном счете ведет к индуцированию фузогенных эффектов.

## INDUCTION WITH DIFFERENT DOSES OF SOME CHEMICAL CARCINOGENES OF CYTOPATHOGENIC EFFECTS IN SHORT-TERM TISSUE CULTURE

*I. Jikia*

Center for Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi

### SUMMARY

The early morphological alterations of nuclear erythrocytes after their cultivation by some chemical carcinogens were studied. It was shown that definite concentrations of these carcinogens have active relationship with cell membrane components, which induce fusogenic effects.

## ავტორთა საყურადღებოდ

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის 2001 წლის 22 ნოემბრის № 138 დადგენილებით ჟურნალი “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია” გაიყო ორ – A და B – სერიებად.

დადგენილების თანახმად, სერია A დარჩა არსებული ჟურნალის პირდაპირ სამართალმემკვიდრედ და აგრძელებს შესაბამის ნუმერაციას. ამ სერიის ჟურნალში დაიბეჭდება, უპირატესად, ფიზიოლოგიური (ადამიანისა და ცხოველთა) და ბიოსამედიცინო დარგების (ექსპერიმენტული ხასიათის) ნაშრომები. სერია B მიიღებს მხოლოდ ე.წ. კლასიკური ბიოლოგიის დარგების ნაშრომებს (B სერიის მთავარი რედაქტორია აკადემიკოსი მ. ზაალიშვილი).

ჟურნალ “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია – A”-ს სარედაქციო კოლეგია და სარედაქციო საბჭო დამტკიცებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის 2002 წლის 14 მარტის № 36 დადგენილებით.

აკადემიკოსი ვაჟა ოკუჯავა,  
ჟურნალის მთავარი რედაქტორი

## ინსტრუქცია ავტორთათვის

სამეცნიერო წერილებს ჟურნალი ბეჭდავს ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, ავტორთა სურვილისამებრ. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა) სამივე ჩამოთვლილ ენაზე. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორთა გვარებს და მათი სამუშაო დაწესებულების დასახელებას, კვლევის მიზანს, მეთოდებს, შედეგებს და მათ განხილვას.

სამეცნიერო წერილის მოცულობა (რეზიუმეების ჩათვლით) არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. მიმოხილვითი ხასიათის წერილის წარმოდგენამდე ავტორმა უნდა მიიღოს რედაქციის წინასწარი თანხმობა. ორიგინალური ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები უნდა გაფორმდეს სტანდარტული რუბრიკაციით: შესავალი და მიზნები, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა,

დამოწმებული ლიტერატურა. უკანასკნელი მკაცრად ანბანით უნდა იყოს დალაგებული და დანომრილი, ხოლო ტექსტში წყაროების მითითება უნდა ხდებოდეს კვადრატულ ფრჩხილებში ჩასმული ნომრებით. თითოეულ წერილს უნდა დაერთოს ე.წ. საკვანძო სიტყვათა მოკლე (4-6) სია. ლიტერატურის სიაში არ უნდა იყოს გამოტოვებული ბიბლიოგრაფიული ცნობები - წელი, ტომი, ნომერი, პირველი და ბოლო გვერდი, წიგნის გამოცემის ადგილი და გამომცემლობა, კრებულის რედაქტორის (რედაქტორების) გვარი და სხვ.

ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი წერილი წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ქაღალდზე ამობეჭდილი (2 ცალად), ისე ელექტრონული ფორმით - კომპიუტერულ დისკეტზე. კომპიუტერზე ტექსტის აკრეფისას ავტორებმა უნდა გაითვალსწინონ შემდეგი წესები: ქართული ტექსტისთვის დაუშვებელია ისეთი შრიფტის გამოყენება, რომელიც რუსულ კლავიატურასთანაა დაკავშირებული. ოპტიმალური ფონტებია AcadNusx და AcadMtavr. რუსული და ინგლისური ტექსტები აუცილებლად Times New Roman-ით უნდა იყოს აკრეფილი. ფონტის (შრიფტის) ზომა ყველგან - 12. ცხრილებში დასაშვებია უფრო მცირე ზომის ფონტებიც. ცხრილები, ტექსტის მსგავსად, უნდა დამზადდეს Microsoft Word-ში (ნებისმიერი ვერსია), ხოლო გრაფიკები და დიაგრამები - Excel-ში. მკაფიო გრაფიკები და შავ-თეთრი ფოტოსურათები მიიღება აგრეთვე ორიგინალების (არაელექტრონული) სახითაც. ფერადი სურათები ჟურნალში დაიბეჭდება შავ-თეთრი სახით. კომპიუტერულ დისკეტზე წარმოდგენილი წერილი მთლიანად ერთი ფაილით უნდა იყოს შენახული, ხოლო ფაილის სახელწოდება წერილის პირველი ავტორის გვარს უნდა ატარებდეს. დამატებით (ცალკე) ფაილად შეიძლება მხოლოდ Excel-ში შესრულებული ილუსტრაციების წარმოდგენა. კომპიუტერული დისკეტი უნდა იყოს მანამდე უხმარი, ვირუსებისაგან თავისუფალი და არ უნდა შეიცავდეს სხვა მასალას. **დისკეტი ავტორს არ უბრუნდება.**

სურათები, გრაფიკები და სხვა ილუსტრაციები ცალკე ფურცელზე უნდა იყოს წარმოდგენილი და მათი ტექსტში ჩაკაბადონება დაუშვებელია. სურათების წარწერები, იმავე ფაილის ბოლოს, წერილის ტექსტის შემდეგ უნდა იყოს აკრეფილი. საკუთრივ ტექსტი ყოველგვარი დაკაბადონების გარეშე უნდა აიკრიფოს 1,5 ინტერვალით. წერილი უნდა დაიბეჭდოს A4 ფორმატის ქაღალდზე, ველებით ზევით და ქვევით - 2,5 სმ, მარცხნივ - 3 სმ და მარჯვნივ - 2 სმ.

*ჟურნალის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯებით ხორციელდება.* ბეჭდვის დასაფარი თანხა რედაქციაში უნდა შემოვიდეს წერილზე დადებითი რეცენზიის მიღებისთანავე. რეცენზენტის მიერ წერილის დაწუნების შემთხვევაში ავტორს უბრუნდება მისი ხელნაწერის ერთი პირი, ხოლო დისკეტი ინახება რედაქციაში 1 წლის განმავლობაში.

წერილების სამეცნიერო რეცენზირება ანონიმურია და ავტორს აქვს უფლება მიიღოს ან არ მიიღოს რეცენზენტის შენიშვნები. უკანასკნელ შემთხვევაში წერილი, დამატებითი რეცენზირებისთვის, გაეკზავნება სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნის შემთხვევაში, წერილი ავტორს დააუბრუნდება უპირობოდ.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, 12-დან 16 საათამდე, შემდეგ მისამართზე: თბილისი, ლ. გოთუას ქ. № 14, იბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი. წერილებს მიიღებენ: გურამ ბექაია (IX სართული, ტელ.: 37-42-16); ალექსანდრე ქორელი (III სართული, ტელ.: 37-04-79).

5-

№ 191/4

