

484-8  
2003

ISSN – 0321-1665  
საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე



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

**BIOLOGICAL SERIES**

**ბიოლოგიის  
სერია**

**A**

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ**

2003 № 1-2 **29**

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

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

**2003 № 1-2**

*ტომი*  
*TOM*  
*VOL.* **29**

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi  
2003



## სარედაქციო კოლეგია

<i>ოკუჯავა ვაჟა</i>	(მთავარი რედაქტორი)
<i>ბექია გურამ</i>	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
<i>ნანეიშვილი თემურ</i>	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
<i>ქორელი ალექსანდრე</i>	(მდივანი)
<i>ბახუტა შვილი ვლადიმერ</i>	<i>ნადარეიშვილი კიაზო</i>
<i>დეკანოზიძე თამარ</i>	<i>ონიანი თენგიზ</i>
<i>იოსელიანი თემურაზ</i>	<i>ტატიშვილი ნუგზარ</i>
<i>მითავარი ნოდარ</i>	<i>შაქარიშვილი რომან</i>
<i>მიქელაძე დავით</i>	<i>ჯავახიშვილი ნინო</i>

## სარედაქციო საბჭო

<i>ანთელავა ნელი</i>	<i>ნანეიშვილი გიორგი</i>
<i>ასათიანი არჩილ</i>	<i>ოკუჯავა ნათელა</i>
<i>ვაგუა რევაზ</i>	<i>სანაძე გივი</i>
<i>გამყრელიძე ამირან</i>	<i>სვანიძე ივორ</i>
<i>ზაალიშვილი მალხაზ</i>	<i>ტატიშვილი გურამ</i>
<i>თოდუა ფრიდონ</i>	<i>ქემერთელიძე ეთერ</i>
<i>იოსელიანი გიორგი</i>	<i>ყიფიანი ვახტანგ</i>
<i>კვესიტაძე გიორგი</i>	<i>ყიფშიძე ნოდარ</i>
<i>კინტრია პალიკო</i>	<i>წინამძღვრიშვილი ბექან</i>
<i>ლაზრიშვილი ილია</i>	<i>ჭანიშვილი თემურაზ</i>
<i>ლექავა გელა</i>	<i>ხეჩინაშვილი სიმონ</i>
<i>მანაგაძე ლავრენტი</i>	<i>ხეცურიანი რამაზ</i>
<i>მოსიძე ბაადურ</i>	<i>ხომასურიძე არჩილ</i>

გამოცემულია არასამთავრობო ორგანიზაცია “ბიომედის” მიერ, 2003  
თბილისი, 0160, 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>Р. Гагуа</i>	<i>Г. Санадзе</i>
<i>А. Гамкрелидзе</i>	<i>И. Сванидзе</i>
<i>М. Заалишвили</i>	<i>Г. Татишвили</i>
<i>Ф. Тодуа</i>	<i>Э. Кемертелидзе</i>
<i>Г. Иоселиани</i>	<i>В. Китиани</i>
<i>Г. Квеситадзе</i>	<i>Н. Китишидзе</i>
<i>П. Кинтрая</i>	<i>Б. Цинамдзგвришвили</i>
<i>И. Лазришвили</i>	<i>Т. Чанишвили</i>
<i>Г. Лежава</i>	<i>С. Хечиташвили</i>
<i>Л. Манагадзе</i>	<i>Р. Хецуриани</i>
<i>Б. Мосидзе</i>	<i>А. Хомасуридзе</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>R. Gagua</i>	<i>G. Sanadze</i>
<i>A. Gamkrelidze</i>	<i>I. Svanidze</i>
<i>M. Zaalishvili</i>	<i>G. Tatishvili</i>
<i>F. Todua</i>	<i>E. Kemertelidze</i>
<i>G. Ioseliani</i>	<i>V. Kipiani</i>
<i>G. Kvesitadze</i>	<i>N. Kipshidze</i>
<i>P. Kintraya</i>	<i>B. Tsinamdzgvrishvili</i>
<i>I. Lazrishvili</i>	<i>T. Chanishvili</i>
<i>G. Lezhava</i>	<i>S. Khechinashvili</i>
<i>L. Managadze</i>	<i>R. Khetsuriani</i>
<i>B. Mosidze</i>	<i>A. Khomassuridze</i>

**შინაარსი**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**მედიკალინური აგრეგაციისა და ლიპიდური ზედაპირული მანქანების მანქანების შესწავლა თავის ტვინის ინსულტის დროს**

ნ. ბოლოკაძე, ი. ლობჯანიძე, ნ. მონტსელიძე, რ. სოლომონია,  
რ. შაკარიშვილი, გ. მჭედლიშვილი

**ИЗУЧЕНИЕ ИНДЕКСА АГГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ И ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Н. Болોકадзе, И. Лобჯანიძე, Н. Момтселиძე, Р. Соломония, Р. Шакаршвили,  
Г. Мчедлишвили

**INVESTIGATION OF THE RBC AGGREGATION INDEX AND LIPID PEROXIDATION PARAMETERS DURING STROKE**

N. Bolokadze, I. Lobjanidze, N. Momtselidze, R. Solomonina, R. Shakarishvili,  
G. Mchedlishvili ..... 1

**უროლოგიური დაავადებების დროს გამომყოფი E.COLI-ს შტამების სპეციფიკური ბაქტერიოფაგების უროლოგიური თვისებების შესწავლა**

ტ. გაბისონია, ლ. ჭანიშვილი, ი. ჭირაკაძე, დ. მაგლაკელიძე,  
ნ. ჩახუნაშვილი, მ. ნადირაძე, თ. კალანდარიშვილი, კ. დიდებულები,  
ი. მარუაშვილი, ი. მაკაძე, გ. მელაშვილი

**ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАКТЕРИОФАГОВ ПРОТИВ ШТАММОВ E.COLI, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Т. Габисония, Л. Чанишвили, И. Чиракадзе, Д. Маглакелидзе, Н. Чакунашвили,  
М. Надирадзе, Т. Каландаришвили, К. Дидебулидзе, И. Маруашвили, И. Макадзе,  
Г. Мелашвили

**INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF BACTERIOPHAGES AGAINST E.COLI STRAINS ISOLATED DURING UROLOGICAL DISEASES**

T. Gabisonia, L. Chanisvili, I. Chirakadze, D. Maglakelidze, N. Chakhunashvili, M. Nadiradze,  
T. Kalendarishvili, K. Didebulidze, I. Maruashvili, I. Makadze, G. Melashvili ..... 7



**II**

**ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА НА ДЕНДРИТНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ  
КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШКИ**

Г.И. Гедеванишвили

ავეტილქოლინის გავლენა კატის დიდი ტვივის  
ძირძის დენდრიტულ პოტენციალზე

გ. გედევანიშვილი

**EFFECT OF ACETYLCHOLINE ON THE DENDRITIC POTENTIALS  
OF THE CAT'S CEREBAL CORTEX**

G. Gedevanishvili ..... 13

**ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА НА ПРЯМОЙ ОТВЕТ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШКИ**  
Г.И. Гедеванишвили, Р.П. Кашакашвили, К.В. Бугианишвили

პირაცეტამის გავლენა კატის თავის ტვივის ძირძის პირდაპირ პასუხზე  
გ. გედევანიშვილი, რ. ქაშაკაშვილი, კ. ბუგიანიშვილი

**INFLUENCE OF PIRACETAM ON THE DIRECT CORTICAL RESPONSE**

G. Gedevanishvili, R. Kashakashvili, K. Bugianishvili ..... 17

**FERSIS ФАГ ПРОТИВ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
(СТАФИЛОКОККОВЫХ, СТРЕПТОКОККОВЫХ) ПАТОЛОГИЙ**

И. Георгадзе, Т. Габисония, Н. Топурия, Л. Чанишвили, М. Надирадзе,  
Н. Чахунашвили, Л. Квицинадзе, Л. Ткемаладзе, И. Макадзе

**FERSIS შაბი ჩირქოვან-ანთეპითი (სტაფილოკოკური, სტრეპტოკოკური)  
პათოლოგიების საწინააღმდეგო**

ი. გორგაძე, ტ. გაბისონია, ნ. თოფურია, ლ. ჭანიშვილი, მ. ნადირაძე,  
ნ. ჩახუნაშვილი, ლ. კვიციანაძე, ლ. ტყეშელაძე, ი. მაქაძე

**FERSIS-PHAGE AGAINST PURULENT-INFLAMMATORY  
(STAPHILOCOCAL, STREPTOCOCCAL) PATHOLOGIES**

I. Georgadze, T. Gabisonia, N. Topuria, L. Chanishvili, M. Nadiradze, N. Chakhunashvili,  
L. Kvicinadze, L. Tkemaladze, I. Makadze ..... 23

**სამ და ხუთვალენტური დარიშხანის გავლენა წყალმცენარე  
CHLORELLA VULGARIS-ის ზოგიერთ სანოცოცხლო ფუნქციაზე**

ფ. გოგინაშვილი, ჯ. ონიანი, გ. სუპატაშვილი, თ. დვალაძე, ხ. ჩაჩავა,  
ე. ტყეშელაძე, თ. ონიანი

**ВЛИЯНИЕ ТРЕХ- И ПЯТИВАЛЕНТНОГО МЫШЬЯКА НА НЕКОТОРЫЕ  
ЖИЗНЕННЫЕ ФУНКЦИИ ВОДОРΟΣЛИ CHLORELLA VULGARIS**

Ф. Гогинашвили, Дж. Ониани, Г. Супаташвили, Т. Двалидзе, Х. Чачава,  
Е. Ткешелашвили, Т. Ониани

**INFLUENCES OF THREE- AND FIVE-VALENT ARSENIC ON SOME VITAL  
FUNCTIONS OF CHLORELLA VULGARIS ALGA**

F. Goginashvili, J. Oniani, G. Supatashvili, T. Dvalidze, Kh. Chachava, E. Tkeshelashvili,  
T. Oniani ..... 31



**ЭНДОТЕЛИЙ В НОРМЕ И ЕГО ПРОНИЦАЕМОСТЬ**

З. Дгебуадзе, Г. Хечинашвили

**შეღოთელღუში ნორმადი დი მისი ბანვლადობი**

ზ. დგებუადე, გ. ხეჩინაშვილი

**ENDOTHELIUM IN HEALTH AND ITS PERMEABILITY**

Z. Dgebuadze, G. Khechinashvili ..... 37

**მასღეღი ტეტანუსის იმუნოლოგიურ მონიტორინგზე სადართველოში**

ი. დგებუადე, ვ. ყურაშვილი

**МАТЕРИАЛЫ ПО ИММУНОЛОГИЧЕСКОМУ МОНИТОРИНГУ СТОЛБНЯКА В ГРУЗИИ**

И. Дгебуадзе, В. Курашвили

**DATA ON IMMUNOLOGICAL MONITORING OF TETANUS IN GEORGIA**

I. Dgebuadze, V. Qurashvili..... 41

**СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ДЫХАНИЯ**

Г.Г. Элиава, Л.Г. Борулава, Н.Д. Мшвениерадзе, Н.Я. Чихория, А.В. Андгуладзе, М.Ш. Гугешашвили

**ბუღის რიტმის სტრუქტურა სუნთქვის სხვადსხვა ტიპის დროს**

გ. ელიავა, ლ. ბერულავა, ნ. მშვენიერაძე, ნ. ჩიხორია, ა. ანდგულაძე, მ. გუგუშაშვილი

**STRUCTURE OF CARDIAC RHYTHM DURING DIFFERENT TYPES OF RESPIRATION**

G. Eliava, L. Berulava, N. Mshvenieradze, N. Chikhoria, A. Andguladze, M. Gugeshashvili..... 47

**ოქსიტოცინის გავლენა ცხოველის ემოციურ მდგომარეობაზე**

**“ღია ვეღის” ტესტის პირობებში**

მ. ვარსიმავაშვილი, ე. მონიავა, მ. ბუცხრიკიძე, ნ. ბუკია, მ. სვანიძე

**ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ**

**В УСЛОВИЯХ ТЕСТА “ОТКРЫТОГО ПОЛЯ”**

М. Варсимашвили, Э. Мониава, М. Буцхрикидзе, Н. Букия, М. Сванидзе

**EFFECT OF OXYTOCIN ON EMOTIONAL STATE IN ANIMALS**

**UNDER CONDITIONS OF OPEN FIELD TEST**

M. Varsimashvili, E. Moniava, M. Butskhrikidze, N. Bukia, M. Svanidze ..... 53

**ახალი ძეღმის გავლენა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების**

**ბანვითარებაზე**

ღ. ვაშაკიძე, ი. ბიღანიშვილი, ზ. ნანობაშვილი

**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРЫ НА РАЗВИТИЕ АУДИОГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИИ**

Л. Вашакидзе, И. Биланишвили, З. Нанобашвили

**NEOCORTICAL IMPACT ON DEVELOPMENT OF AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY**

L. Vashakidze, I. Bilanishvili, Z. Nanobashvili ..... 59

**IV**

**ДИНАМИКА УТРО-ВЕЧЕРНИХ И СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ ДОФАМИНА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛОМ**  
 А. Зурабашвили, М. Цулукидзе, З. Зурабашвили

**შიზოფრენიით დაავადებულთა შორის დოფამინის დილა-საღამოს და სეზონური დინამიკა კალოპერიდოლით მკურავლობისას**  
 ა. ზურაბაშვილი, მ. წულუკიძე, ზ. ზურაბაშვილი

**DYNAMICS OF MORNING AND EVENING FLUCTUATIONS OF DOPAMINE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH HALOPERIDOL**  
 A. Zurabashvili, M. Tsulukidze, Z. Zurabashvili..... 65

**გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინის მონაწილეობის შესახებ გლუკოზის ტრანსპორტში ერიტროციტებსა და ღვიძლის უჯრედებში**  
 ე. კაპანაძე, ე. დავითაშვილი, ნ. კვიციანიძე, ნ. ალექსიძე

**ОБ УЧАСТИИ ГАЛАКТОЗА-СПЕЦИФИЧНОГО ЛЕКТИНА В ТРАНСПОРТЕ ГЛЮКОЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ И КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ**  
 Е. Капанაдзе, Е. Давиташвили, Н. Квцианадзе, Н. Алексидзе

**ON THE GALACTOSE-SPECIFIC LECTIN PARTICIPATION IN GLUCOSE TRANSPORT IN ERYTHROCYTES AND LIVER CELLS**  
 E. Kapanadze, E. Davitashvili, N. Kvicinadze, N. Aleksidze..... 69

**HELICOBACTER PYLORI-ს პათოგენური თვისებების შეფასება იმუნოფერმენტული ELISA-ს მეთოდით**  
 მ. ლობჯანიძე, დ. ჩიქვილაძე

**ОЦЕНКА ПАТОГЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ МЕТОДОМ ELISA**  
 М. Лобжанидзе, Д. Чиквиладзе

**STUDY OF HELICOBACTER PYLORI VIRULENT STRAINS BY ELISA METHOD**  
 M. Lobjanidze, D. Chikviladze..... 75

**DAUCUS CAROTA-ს თესვებიდან ბიოლოგიურად აქტიური გლიკოპროტეინების გამოყოფა, ბასუშთავება და ბიოქიმიური დახასიათება**  
 ი. მარშანია, კ. ჯურხაძე, ე. დავითაშვილი, ნ. მიქიაშვილი, დ. ელბაკიძე, ნ. ალექსიძე

**ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ ИЗ СЕМЯН РАСТЕНИЯ DAUCUS CAROTA**  
 И. Маршания, К. Джурхадзе, Е. Давиташвили, Н. Микиашвили, Д. Элбакидзе, Н. Алексидзе

**THE ISOLATION, PURIFICATION AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF BIOLOGICALLY ACTIVE GLYCOPROTEINS FROM DAUCUS CAROTA SEEDS**  
 I. Marshania, K. Jurchadze, E. Davitashvili, N. Mikiashvili, D. Elbakidze, N. Aleksidze ..... 79

ფსიქოლოგიური კეთილდღეობა და მკურნალობით მიღწეული  
კმაყოფილება შაქრიანი დიაბეტის დროს

დ. მეტრეველი, ი. ღუდუშაური, ზ. რობიტაშვილი

УРОВНИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ И УДАВЛЕТВОРЁННОСТИ  
РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Д.С. Метревели, И.И. Гудушаури, З.С. Робиташвили

PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND TREATMENT SATISFACTION  
AMONG PATIENTS WITH DIABETES

D. Metreveli, I. Gudushauri, Z. Robitashvili ..... 87

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ РАЗЛИЧНОГО ДИАПАЗОНА ЧАСТОТ  
НА ИОННЫЙ ТРАНСПОРТ В КЛЕТКЕ

Е. Метревели

სხეობითა სხვადასხვა დიაპაზონის ელემტრომაგნიტური ველების  
ბავლენა იონთა ტრანსპორტზე უჯრედში

ე. მეტრეველი

EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS OF VARIOUS FREQUENCY RANGE  
ON THE IONIC TRANSPORT IN THE CELLS

E. Metreveli ..... 97

ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНС-  
МЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ НАТРИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКЕ

Е. Метревели

მამონიზაციური რადიაციის მცირე დოზების ბავლენა უჯრედში ნატრიუმის,  
კალიუმის და კალციუმის იონების ტრანსმემბრანულ გადატანაზე

ე. მეტრეველი

INFLUNCE OF LOW DOSES OF IONIZING RADIATION ON THE SODIUM,  
POTASSIUM, AND CALCIUM IONS' TRANSMEMBRANE TRANSPORT

E. Metreveli ..... 101

მამოქრავიზაციური სისტემის ძირძული და ძირძვევა სტრუქტურების  
ფორმირება თეთრი ვირთაგვების ალკოჰოლით პრე- და პოსტნატალური  
ინტოქსიკაციის დროს

დ. მუსერიძე, ე. დიდმოვა, ნ. ჯაფარიძე, ი. ბრეგვაძე, ც. გვინადე,  
ი. სვანიძე, ს. ცაგარელი, ე. ონაშვილი

ФОРМИРОВАНИЕ КОРКОВЫХ И ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР ДВИГАТЕЛЬНОЙ  
СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ БЕЛЫХ КРЫС

Д. Мусеридзе, Е. Дидимова, Н. Джапаридзе, И. Брегвадзе, Н. Гвинадзе, Л. Гегенава,  
И. Сванидзе, С. Цагарели, Э. Онашвили

FORMATION OF CORTICAL AND SUBCORTICAL STRUCTURES OF THE MOTOR SYSTEM  
DURING PRE- AND POSTNATAL ALCOHOL INTOXICATION IN THE ALBINO RATS

D. Museridze, E. Didimova, N. Japaridze, I. Bregvadze, N. Gvinadze, L. Gegenava,  
I. Svanidze, S. Tsagareli, E. Oniashvili..... 105



VI

ЗАДАЧИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНЫХ  
С НАРУШЕНИЯМИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА И  
ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ НЕОТЛОЖНЫХ ТЕЛЕФОННЫХ КОНСУЛЬТАЦИЙ

E. P. Mheryan

სასიცოცხლო ფუნქციადარღვეული ავადმყოფების ტრანსპორტირების  
განუხერხებისა და სატელეფონო გადაუდებელი კონსულტაციების  
ორგანიზაციის პრობლემები

ე. მღერიანი

ON IMPROVEMENT OF TRANSPORTATION OF THE PATIENTS WITH DISORDERS OF  
VITAL FUNCTIONS AND ORGANIZATION OF URGENT TELEPHONE CONSULTING

E. Mheryan..... 115

$Na^+, K^+$ -ATP-სისტემის აქტივაციის მექანიზმი ATP-ის სიჭარბისას

ე. ნოზაძე, გ. ჭკადუა, ზ. კომეთიანი

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ  $Na^+, K^+$ -АТФ-СИСТЕМЫ  
ПОСРЕДСТВОМ  $Na^+$  И  $K^+$ , ПРИ ИЗБЫТКЕ АТФ

E. Nozadze, G. Chkadua, Z. Kometiani

MECHANISM OF  $Na^+, K^+$ -ATP-ASE SYSTEM ACTIVATION  
BY  $Na^+$  AND  $K^+$ , DURING EXCESS OF ATP

E. Nozadze, G. Chkadua, Z. Kometiani..... 121

EFFECTS OF THE POSTSYNAPTIC INTRACELLULAR DEPOLARIZATIONS ON THE PLAS-  
TIC PROPERTIES OF THE EXCITATORY SYNAPSES ON THE PERICRUCIATE NEURONES

V. Okujava, T. Natishvili, G. Kvernadze

პოსტსინაფსური უპრემფილმა დეპოლარიზაციების გავლენა პერიკრუციატულ  
ნეირონებზე განლაგებული ამიგუნებელი სინაფსების პლასტიკურ თვისებებზე

ვ. ოკუჯავა, თ. ნათიშვილი, გ. კვერნაძე

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ДЕПОЛЯРИЗАЦИЙ  
НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУЖДАЮЩИХ СИНАПСОВ  
НА ПЕРИКРУЦИАТНЫХ НЕЙРОНАХ

V. Okudjava, T. Natishvili, G. Kvernadze..... 129

EFFECTS OF STEADY POSTSYNAPTIC INTRACELLULAR HYPERPOLARIZATIONS  
ON THE PLASTIC PROPERTIES OF THE EXCITATORY SYNAPSES  
ON THE PERICRUCIATE NEOCORTICAL NEURONES

V. Okujava, T. Natishvili, G. Kvernadze

ხანგრძლივი უპრემფილმა პოსტსინაფსური ჰიპერპოლარიზაციის გავლენა  
პერიკრუციატულ ნეირონებზე განლაგებულ ამიგუნებელ სინაფსთა  
პლასტიკურ თვისებებზე

ვ. ოკუჯავა, თ. ნათიშვილი, გ. კვერნაძე

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИИ  
НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУЖДАЮЩИХ СИНАПСОВ,  
РАСПОЛОЖЕННЫХ НА ПЕРИКРУЦИАТНЫХ НЕЙРОНА

V. Okudjava, T. Natishvili, G. Kvernadze..... 137

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ ТУБЕРКУЛЁЗА И ТУБЕРКУЛЁЗНОМ МЕНИНГИТЕ**  
 Ш. Сабанадзе, Х. Дидебели, Н. Хвития

**ერთობრივი ტიპის სტრუქტურული თავისებურებები ტუბერკულოზის მწვავე ფორმისა და მენინგიტული ტუბერკულოზის დროს**  
 შ. საბანადე, ხ. დიდებელი, ნ. ხვითია

**STRUCTURAL PECULIARITIES OF ERYTHROCYTES IN ACUTE TUBERCULOSIS AND TUBERCULOUS MENINGITIS**  
 Sh. Sabanadze, Kh. Didebeli, N. Khvitia ..... 147

**ტრიოვიტის მეგადოზების გავლენა ვირთავის ფიქსისა და მიოკარდიუმის ეკრ სპექტროსკოპულ პარამეტრებზე**  
 თ. სანიკიძე, ე. რაფავა, ნ. თხილავა, ე. ეკალაძე, ზ. კირიკაშვილი

**ВЛИЯНИЕ МЕГАДОЗ ТРИОВИТА НА СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕЧЕНИ И МИОКАРДИЯ КРЫС**  
 Т. Саникидзе, Е. Рапавა, Н. Тхилава, Е. Экаладзе, З. Кирикашвили

**EFFECT OF MEGADOSES OF TRIOVIT ON SPECTROSCOPIC PARAMETERS OF THE MYOCARDIUM AND LIVER IN RATS**  
 T. Sanikidze, E. Rapava, N. Tkhilava, E. Ekaladze, Z. Kirikashvili..... 153

**MALONDIALDEHYDE IN THE BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTES UNDER CONDITPON OF INCREASED ERYTHROCYTE AGGREGATION CAUSED BY HIGH MOLECULAR DEXTRAN**  
 R. Solomonია, N. Bolokadze, M. Varazashvili, N. Salia, N. Momtselidze

**მალონდილდეჰიდის რაოდენობის ცვლილება სისხლის პლაზმასა და ერითროციტებში მაღალმოლეკულური დექსტრანით გამოწვეული ერითროციტების მომატებული აგრეგაციის პირობებში**  
 რ. სოლომონია, ნ. ბოლოკაძე, მ. ვარაზაშვილი, ნ. სალია, ნ. მომცელიძე

**ИЗМЕНЕНИЕ КОЛЛИЧЕСТВА МАЛОНДИАЛЬДЕГИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В ЭРИТРОЦИТАХ В УСЛОВИЯХ ПОВЬШЕННОЙ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ, ВЫЗВАННОЙ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ДЕКСТРАНОМ**  
 Р. Соломония, Н. Болокадзе, М. Варазашвили, Н. Салиа, Н. Момцелидзе ..... 159

**СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ КЛЕТОК. I. ПРОЭРИТРОБЛАСТЫ МЫШИ.**  
 Н.Н. Гачава, Е.Л. Мишаткина, Е.О. Черкезия, Ш.Р. Джинджолия, Г.Д. Туманишвили, П.В. Челидзе

**ბირთვების მარბანონებზე უბნების სტრუქტურული და რაოდენობრივი პარამეტრების კორელაცია უჯრედის დიფერენცირების პროცესთან.**  
 I. თავის პროერითრობლასტები.  
 ნ. ლაჭავა, ე. მიშატკინა, ე. ჟერქეზია, შ. ჯინჯოლია, გ. ტუმანიშვილი, პ. ჭელიძე

**CORRELATION OF NUCLEOLUS ORGANIZING REGIONS' QUANTITATIVE AND STRUCTURAL PARAMETERS WITH CELL DIFFERENTIATION. I. MOUSE PROERYTHROBLASTS.**  
 N. Gachava, E. Mishatkina, E. Cherkezia, Sh. Djindjolia, G. Tumanishvili, P. Chelidze ..... 167

**VIII**

**COMPARISON OF SUSCEPTIBILITY OF THE *PS. AERUGINOSA* AND *ST. AUREUS* PHAGES TO SOME LIQUID DISINFECTANTS AND HEAT-TREATMENT**

T. Glonti, T. Giorkhelidze, G. Natroshvili, M. Tediashvili, N. Chanishvili, P. Barrow

**PS. AERUGINOSA და ST. AUREUS შავშვის მგრძმრძმლშბა რიბი**

საღმშინშმძმძირი სსნარისა და სითბური ღაშუშაშვის შიშართ

თ. ღლონტი, თ. გიორხელიძე, გ. ნატროშვილი, მ. თედიაშვილი, ნ. ჭანიშვილი, პ. ბაროუ

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ФАГОВ PS.AERUGINOSA И ST.AUREUS К НЕКОТОРЫМ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ РАСТВОРАМ И ТЕПЛОВОЙ ОБРАБОТКЕ**

T. Glonti, T. Giorkhelidze, G. Natroshvili, M. Tediashvili, N. Chanishvili, P. Barrow..... 175

**РОЛЬ ЭКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В СТАНОВЛЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

M. Tsulukidze, A. Zurabashvili, M. Sidamon-Eristavi

ეკო-ბიოლოგიური და ეკო-სოციალური შაძტორშბის რილი ბაშშვთა და შოზარღთა ძმშვის ცაღკეულ ნოშანთვისეშათა ჩამოყალიბეშაშო

მ. წულუკიძე, ა. ზურაბაშვილი, მ. სიღამონ-ერისთავი

**THE ROLE OF ECO-BIOLOGICAL AND ECO-SOCIAL FACTORS IN DEVELOPMENT OF SOME PECULIARITIES OF CHILDREN AND JUVENILES BEHAVIOR**

M. Tsulukidze, A. Zurabashvili, M. Sidamon-Eristavi..... 189

**Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ით აძტიშავთის მძმანოშბი Mg<sup>2+</sup>-ATP-ის სიშარბისას**

გ. ჭკადუა, ე. ნოზაძე, ზ. კომეთიანი

**МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-АЗНОЙ СИСТЕМЫ ПОСРЕДСТВОМ Na<sup>+</sup> И K<sup>+</sup> ПРИ ИЗБЫТКЕ Mg<sup>2+</sup>-АТФ**

Г. Чкадуа, Е. Нозадзе, З. Кометиани

**MECHANISMS OF Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPASE SYSTEM ACTIVATION BY Na<sup>+</sup> AND K<sup>+</sup>, DURING EXCESS OF Mg<sup>2+</sup>-ATP-ASE**

G. Chkadua, E. Nozadze, Z. Kometiani..... 193

**НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛЛАГЕНА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТРОФИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Г. Чохонелидзе, И. Вашакидзе, Т. Шишвили, Ц. Манджгаладзе

კოლაგენის ზოგიერთი სტრუქტურული თავისებურება პროსტატის ჯირკვლის კეთილთვისებიანი პიპერტროფიისას

გ. ჭოხონელიძე, ი. ვაშაკიძე, თ. შიოშვილი, ც. მანჯგალაძე

**SOME STRUCTURAL PECULIARITIES OF COLLAGEN IN BENIGN PROSTATE HYPERTROPHY**

G. Chokhoniidze, I. Vashakidze, T. Shioshvili, Ts. Mandjgaladze..... 203



**ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА-ЛБ НА АКТИВНОСТЬ  
ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ШОКЕ**

И. Хапава, Т. Чиковани, М. Гонгадзе, М. Иобадзе, М. Жгенти, Н. Кукуладзе,  
В. Бахуташвили

**კლავერონი ლბ-ს ბავშვებსა ინფორმირებადი NO-სინთაზას აქტივობაზე  
ტრავმული შოკის პირობებში**

ი. ხაფავა, თ. ჩიქოვანი, მ. გონგაძე, მ. იობაძე, მ. ჯღენტია, ნ. კუკულაძე,  
ვ. ბახუტაშვილი

**INFLUENCE OF PLAFERON LB ON iNOS ACTIVITY  
IN EXPERIMENTAL MODEL OF TRAUMATIC SHOCK**

I. Kharava, T. Chikovani, M. Gongadze, M. Iobadze, M. Jgenti, N. Kukuladze,  
V. Bakhutashvili ..... 207

**T-ЛИМФОЦИТЫ, КАК ЭФФЕКТОРЫ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА**

Г. Хечинашвили, В. Волобуев, Н. Хвития

**T-ლიმფოციტები, როგორც ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო  
იმუნიტეტის ეფექტორები**

გ. ხეჩინაშვილი, ვ. ვოლობუევი, ნ. ხვითია

**T-LYMPHOCYTES  
AS EFFECTORS OF ANTITUBERCULOUS IMMUNITY**

G. Khechinashvili, V. Volobuev, N. Khvitia ..... 213

**ძრონტიკული ტონილიტის თანამედროვე ასპექტები**

ს. ხეჩინაშვილი, ნ. ვაშაკიძე

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА**

С. Хечинашвили, Н. Вашакидзе

**MODERN ASPECTS OF CHRONIC TONSILLITIS**

S. Khechinashvil, N. Vashakidze ..... 217

**შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის**

**მაქსიმალური მოცულობის და სიჩქარის დინამიკა**

**სხვადასხვა კვალიფიკაციის და ასაკის სპორტსმენებში**

კ. ხვედელიძე, დ. ჩიტაშვილი

**ДИНАМИКА МАКСИМАЛЬНОЙ СКОРОСТИ И ОБЪЁМА ВДОХА И ВЫДОХА  
У СПОРТСМЕНОВ РАЗНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ И ВОЗРАСТА**

К. Хведелидзе, Д. Читашвили

**DYNAMICS OF MAXIMAL VOLUME AND VELOCITY  
OF INSPIRATION AND EXPIRATION IN THE SPORTSMEN  
OF DIFFERENT QUALIFICATION AND AGE**

K. Khvedelidze, D. Chitashvili ..... 223

**X**

ახალი ბაქტერიული ენდოსიმბიონტით ინფიცირებული ფოსტალას,  
**PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM-ის, ტოქსიკური თვისებები**

ე. ჯაიანი, ფ. ბრუმერი, მ. შვაიკერტი, ჰ.-დ. გორცი

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM,  
ИНФИЦИРОВАННЫХ НОВЫМИ ЭНДОСИМБИОНТАМИ

Е. Джаиани, Ф. Бруммер, М. Швейкерт и Г.-Д. Гортц

TOXICITY OF THE *PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM*  
INFECTED WITH THE NEW BACTERIAL SYMBIONT

E. Jaiani, F. Brümmer, M. Schweikert, H.-D. Görtz..... 229

პირთავების ტოლუოლით ინტოქსიკაციის გავლენა  
ყრუსვის ბოლქვების განვითარებაზე მათ შთამომავლოებაში

ნ. ჯაფარიძე, ლ. გელაზონია, ლ. გეგენავა, ი. სვანიძე

РАЗВИТИЕ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ У КРЫС  
В УСЛОВИЯХ ПРЕ- И РАННЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТОЛУОЛОМ

Н. Джапаридзе, Л. Гелазония, Л. Гегенава, И. Сванидзе

DEVELOPMENT OF OLFATORY BULBS OF THE RATS  
IN CONDITIONS OF PRE- AND EARLY POSTNATAL INTOXICATION WITH TOLUENE

N. Japaridze, L. Gelazonia, L. Gegenava, I. Svanidze..... 235

ავტორთა საყურადღებოდ

ინსტრუქცია ავტორთათვის

## ერიტროციტების აგრეგაციისა და ლიპიდური ზეჟანგვის მაჩვენებლების უმსჯავლა თავის ტვინის ინსულტის დროს

*ნ. ბოლოკაძე, ი. ლობჯანიძე\*, ნ. მომცელიძე, რ. სოლომონია,  
რ. შაქარიშვილი\*, ვ. მჭედლიშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; \* პ. სარაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.12.2002

ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავის ტვინის ინსულტის პათოგენეზში სისხლის რეოლოგიური თვისებებისა და ლიპიდური ზეჟანგვის როლის შესწავლა. შეისწავლებოდა თავის ტვინის მწვავე ინსულტიანი ავადმყოფების დაზიანებული და კონტრალატერალური ჰემისფეროებიდან გამომავალი, აგრეთვე არტერიული და პერიფერიული ვენური სისხლი. ნაჩვენებია იქნა, რომ როგორც ერთოციტების აგრეგაციის ინდექსი, ასევე მალონდიალდეჰიდისა და მალონდიალდეჰიდი + ჰიდროქსილკენალუბის რაოდენობა სარწმუნოდ არის მომატებული დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალ ვენურ სისხლში. მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ მწვავე ინსულტის განვითარების პროცესში დაზიანებული ჰემისფეროს ტვინოვან ქსოვილში დარღვეულია მიკროცირკულაცია და ლიპიდური ზეჟანგვის პროცესები და მათ შორის მკიდრო ურთიერთდამოკიდებულება არსებობს.

**საკვანძო სიტყვები:** ერთოციტების აგრეგაცია, ლიპიდური ზეჟანგვა, მალონდიალდეჰიდი, ჰიდროქსილკენალუბი, თავის ტვინის ინსულტი.

თანამედროვე ეტაპზე თავის ტვინის ინსულტი არის უმძიმესი ინვალიდისაციის ერთ-ერთი მიზეზი და სიკვდილის გამოწვევს მიზეზებს შორის მესამე ადგილზეა კორონარული სისხლის მიმოქცევის მოშლისა და აუთოისებიანი სიმსივნეების შემდეგ. მიუხედავად იმისა, რომ თავის ტვინის სისხლძარღვოვან პათოლოგიას დიდი ხანია ფუნდამენტურად იკვლევან, ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული მრავალი პათოგენური ფაქტორის როლი ამ დაავადების განვითარებაში.

წლების მანძილზე თავის ტვინის ინსულტის განვითარებაში წამყვანი ადგილი განეკუთვნებოდა სისხლძარღვოვან კომპონენტს, კერძოდ, თავის ტვინის მაგისტრალური არტერიების ტონუსისა და განვლადობის ცვლი-

ლებას. უკანასკნელ ხანებში დიდ ინტერესს იწვევს მიკროციტოკულაციური კალაპოტის დონეზე სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევებისა და თავის ტვინის ქსოვილური მეტაბოლიზმის ცვლილებების შესწავლა.

მიკროციტოკულაციური კალაპოტი, რომელიც მოიცავს კაპილარებსა და მათთან მიმდებარე 100 მკმ-მდე დიამეტრის მქონე არტერიოლებსა და ვენულებს, უშუალოდ უზრუნველყოფს ნივთიერებათა ცვლას სისხლსა და ქსოვილებს შორის [2]. ვინაიდან მიკროსისხლძარღვების კალაპოტი თანაზომადია ფორმიანი ელემენტებისა, მათში სისხლის მოძრაობა განიხილება როგორც არაერთგვაროვანი სითხის გადაადგილება (სისხლი შედგება პლაზმისა და ფორმიანი ელემენტებისაგან). სისხლის ფორმიანი ელემენტებიდან, რეოლოგიური თვისებების თვალსაზრისით, მთავარი როლი განეკუთვნება ერთროციტებს. თავის ტვინის ინსულტის დროს სისხლის რეოლოგიური თვისებების ყველაზე მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური მაჩვენებელი არის ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი [11].

დღეისთვის დადგენილია, რომ სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების განვითარებაში გაძლიერებული ლიპიდური ზეჯანგვა არსებით როლს თამაშობს. ფიზიოლოგიური პირობებში ლიპიდური ზეჯანგვის სისტემა მნიშვნელოვანი მარეგულირებელი სისტემაა, რომელიც მონაწილეობს ორგანიზმის პომეოსტაზის შენარჩუნებაში, არახელსაყრელ პირობებთან შეგუებასა და უჯრედის მეტაბოლიზმის რეგულირებაში [1]. ეს ყოველივე ხერხდება პროქსიდაციურ და ანტიოქსიდაციურ პროცესებს შორის ბალანსის გზით. პათოლოგიის პირობებში ეს წონასწორობა ირღვევა პროქსიდაციური პროცესების სასარგებლოდ და ამ მდგომარეობას ეწოდება “ოქსიდაციური სტრესი”. სწორედ “ოქსიდაციური სტრესის” შედაგად ირთვება თავისუფალრადიკალური რეაქციების ჯაჭვი, რომლის ინიცირება ხდება პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების ზეჯანგვის შედეგად, რაც განაპირობებს პლაზმური მემბრანის დაზიანებას, მიტოქონდრიების ფუნქციის მოშლას და მთელი რიგი მოვლენების კასკადს, რომლის კულმინაციაა უჯრედის აპოპტოზი [9]. აღსანიშნავია, რომ თავისუფალრადიკალური რეაქციების მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარეა თავის ტვინი, ვინაიდან მასში არ არის ენერჯის მარაგი და იგი გამოირჩევა პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობით [1]. მართლაც, ნაჩვენებია, რომ ინტენსიურ ლიპიდურ ზეჯანგვას ადვილი აქვს მთელი რიგი ნეიროდეგენერაციული პროცესების დროს [3, 12]. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ტვინის ინსულტის პათოგენეზში ეს ბიოქიმიური პროცესები ნაკლებად არის შესწავლილი.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა სისხლის რეოლოგიური თვისებებისა და ლიპიდური ზეჯანგვის როლი თავის ტვინის ინსულტის პათოგენეზში.

## მასალა და მეთოდები

გამოკვლევულ იქნა პ.ს.არაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიის ინსტიტუტის რეანიმაციული განყოფილების 23 ავადმყოფი, რომელთა დიაგნოზი იყო თავის ტვინის მწვავე ინსულტი (13 ჰემორაგიული ინსულტი და 10

იმეშიური ინსულტი). სისხლის ალება ხდებოდა როგორც თავის ტვინის (დაზიანებული და კონტრალატერალური ჰემისფეროებიდან გამომავალი საუღლე ვენები), ისე სისტემური სისხლის მიმოქცევის (საძილე არტერია და პერიფერიული ვენა) სისხლძარღვებიდან. სისხლს ვიღებდით კლინიკაში ავადმყოფის შემოსვლიდან პირველი სამი დღის განმავლობაში.

ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსი, რომელიც წარმოადგენს აგრეგირებული ერთთროციტების ფართობის შეფარდებას ერთთროციტების სრულ ფართობთან, იზომებოდა ე.წ. "Georgian მეთოდით" [10].

ლიპიდური ზეჟანგვის პროცესების ინტენსივობაზე ემსჯელობდით მღონდიანდუკიძის (მღა) და მღა + ჰიდროქსილალკონალების (ჰპმ) რაოდენობის მიხედვით, რომელსაც ვსაზღვრავდით სპეციფიკური მეთოდით [8]. ცილის რაოდენობა ისაზღვრებოდა ლორის მეთოდით. სისხლის პლასმაში მღა-ს და მღა + ჰპმ-ს რაოდენობა ისაზღვრებოდა 1 მკ ცილაზე გადაანგარიშებით.

ინდივიდებს შორის ვარიაციების შესამცირებლად მღა-ს და მღა + ჰპმ-ს რაოდენობა გამოისახებოდა, როგორც თითოეული პაციენტის საშუალო მნიშვნელობის პროცენტი. მიღებული მონაცემები მუშავებოდა ერთ-ფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის მეთოდით, სადაც ფაქტორს ცალკეული სისხლძარღვი (მაგ. დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალი საუღლე ვენა) წარმოადგენდა. დაგეგმილი შედარებებისათვის გამოიყენებოდა შეწყვილებული *t*-ტესტი.

## შედეგები და გამოი განხილვა

ცვლადთა ანალიზის მიხედვით ინსულტიანი ავადმყოფების სხვადასხვა სისხლძარღვში ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსის ცვლილება სარწმუნო აღმოჩნდა ( $F = 4.75$ ,  $P < 0.005$ ). ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსი ყველაზე მაღალი იყო ინსულტიანი ავადმყოფების პირველად დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალ ვენურ სისხლში ( $66.1 \pm 2.1$ ) და იგი სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტრალატერალური ჰემისფეროდან გამომავალ ვენურ სისხლში არსებული მანვენებლისაგან ( $64.6 \pm 2.1$ ). ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსის მაღალი მანვენებლები აღინიშნა ასევე ნეიროკრიტიკული ავადმყოფების საძილე არტერიაში ( $62.4 \pm 1.5$ ). აღსანიშნავია, რომ იდაყვის ვენაში არსებული მანვენებელი ( $56.3 \pm 1.9$ ) სარწმუნოდ ნაკლები იყო როგორც დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალი საუღლე ვენის ( $P = 0.000$ ), ისე კონტრალატერალური ჰემისფეროდან გამომავალი საუღლე ვენის მანვენებელთან ( $P = 0.000$ ) შედარებით.

ცვლადთა ანალიზის მიხედვით სისხლძარღვის ფაქტორის მოქმედება მღა-ს რაოდენობაზე ინსულტიანი ავადმყოფების სისხლში აღმოჩნდა სარწმუნო ( $F = 3.63$ ;  $P = 0.017$ ). მღა-ს რაოდენობა დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალ ვენურ სისხლში სარწმუნოდ მაღალი იყო კონტრალატერალური ჰემისფეროდან გამომავალი საუღლე ვენის ( $P = 0.001$ ;  $T = 3.88$ ), საძილე არტერიის ( $P = 0.000$ ;  $T = 4.56$ ) და პერიფერიული ვენის



სისხლში ( $P = 0.005$ ;  $T = 3.24$ ) არსებულ მანვენებლებთან შედარებით. სხვა სარწმუნო განსხვავებებს ადგილი არ ჰქონია.

ცვლადთა ანალიზის მიხედვით სისხლძარღვის მდებარეობის ფაქტორის მოქმედება მშა+ჰპმ-ის რაოდენობაზე სარწმუნო არ იყო, მაგრამ რადგან ცალკე მშა-ს რაოდენობების მიხედვით შეიმჩნეოდა სარწმუნო განსხვავებები, ჩვენს მიერ ჩატარებული იქნა დაგვემილი შედარებები ამ პარამეტრის მიხედვითაც. მშა+ჰპმ-ის რაოდენობა დაზიანებული ჰემისფეროდან გამომავალ ვენურ სისხლში სარწმუნოდ მაღალი იყო კონტრალატერალური ნახევარსფეროდან გამომავალი საუდლე ვენის ( $P = 0.008$   $T = 3.88$ ) და პერიფერიული ვენის სისხლში ( $P = 0.032$ ;  $T = 2.33$ ) არსებულ მანვენებელთან შედარებით (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

მშა-ს და მშა+ჰპმ-ს საშუალო ფარდობითი მნიშვნელობები მწვავე ინსულტისანი ავადმყოფების სხვადასხვა სისხლძარღვში. მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა ( $n = 23$ ).

სისხლძარღვი	მშა-ს რაოდენობა (ფარდობითი ერთეულები)	მშა+ჰპმ-ს რაოდენობა (ფარდობითი ერთეულები)
იფსილატერალური საუდლე ვენა	1.215 $\pm$ 0.058*	1.133 $\pm$ 0.051**
კონტრალატერალური საუდლე ვენა	0.852 $\pm$ 0.063	0.905 $\pm$ 0.051
საძილე არტერია	0.812 $\pm$ 0.052	0.966 $\pm$ 0.084
პერიფერიული ვენა	0.921 $\pm$ 0.060	0.928 $\pm$ 0.058

\* - მშა-ს რაოდენობა სარწმუნოდ მეტია ვიდრე კონტრალატერალურ ნახევარსფეროდან გამომავალ სისხლში ( $P = 0.001$ ); სარწმუნოდ მეტია ვიდრე არტერიულ სისხლში ( $P = 0.000$ ); სარწმუნოდ მეტია ვიდრე პერიფერიულ ვენურ სისხლში ( $P = 0.005$ ).

\*\* - მშა  $\pm$  ჰპმ-ს რაოდენობა სარწმუნოდ მეტია ვიდრე კონტრალატერალურ ნახევარსფეროდან გამომავალ სისხლში ( $P = 0.008$ ); სარწმუნოდ მეტია ვიდრე პერიფერიულ ვენურ სისხლში ( $P = 0.032$ ).

ამრიგად, თავის ტვინის ინსულტის დროს დაზიანებულ ჰემისფეროში დარღვეულია როგორც მიკროცირკულაცია, ისე ტვინოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმი და ამ ორ პროცესს შორის მჭიდრო ურთიერთდამოკიდებულება არსებობს. მართლაც, ერთთროციტების გაძლიერებული აგრეგაცია იწვევს მიკროსისხლძარღვებში სისხლის დინების შეჩერებას ანუ სტაზს. შედეგად, ფერხდება შესაბამისი ქსოვილების მომარაგება ჟანგბადითა და საკვები პროდუქტებით და ვითარდება ჰიპოქსია, რასაც თან ახლავს ლიპიდური ზეჟანგვის გააქტიურება. როგორც ჩვენს მიერ მიღებული შედეგებიდან გაირკვა [6], ლიპიდური ზეჟანგვის ერთ-ერთი საბოლოო პროდუქტი - მალონდილდეჰიდი უშუალოდ მოქმედებს ერი-

თროციტების აგრეგაციის უნარზე და ზრდის მას. თავისუფალი რადიკალები ასევე აძლიერებენ ერითროციტების აგრეგაციას [4], მეორე მხრივ კი, განაპირობებენ კაპილარის კედლის გამავლობის ზრდას [5, 7]. არაქილონის მუჯვის მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებული ეიკოზანოიდები იწვევენ ვაზოკონსტრიქციას. ყოველივე ეს კი ხელს უწყობს ერითროციტების აგრეგაციას. როგორც ვხედავთ, თავის ტვინის ინსულტისას დაზიანებულ კემისფეროში იქმნება მანკიერი წრე, სადაც ერთმანეთზე დამოკიდებული დიპიდური ზეგანვის პროცესები და სისხლის მიკრორეოლოგიური თვისებების დარღვევა.

## ლიტერატურა

1. *Коровин А.М., Савельева-Васильева Е. А.* Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1991, 91, 111-114.
2. *Мchedlishvili Г.И.* Ленинград, "Наука", 1989, с. 84.
3. *Шакаршвили Р.Р., Габашвили В.М.* "Сაბჭოთა საქართველო", Тბილისი, 1988.
4. *Baskurt O.K., Temiz A., Meiselman H.J.* Free Radic. Biol. Med. 1998, 24(1), 102-110.
5. *Björk J., del Maestro R.F., Arfors K.E. J.* Agents Actions Suppl. 1980, 7, 208-213.
6. *Bolokadze N., Momtselidze N., Solomonias R., Mchedlishvili G.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, 28(5-6), 483-487.
7. *Easton A.S., Fraser P.A. J.* Physiol. 1998, 507 (Pt. 2), 541-547.
8. *Esterbauer H., Zollner H.* In: Free Radical Biology & Medicine, vol.7, 1989, 197-203.
9. *Mark P. Mattson J.* Trends in Neurosci., 1988, 21, 53-57.
10. *Mchedlishvili G., Beritashvili N., Lominadze D., Tsinamdzvrishvili B.* Biorheology, 1993, 30, 153-161.
11. *Mchedlishvili G., Shakarishvili R., Momtselidze N., Gobejishvili L., Aloeve M., Mantskava M.* Clin. Hemorheol. and Microcirculation 2000, 22, 9-15.
12. *Stephenson D., Rash K., Smalstig B., Roberts E.* Glia, 1999, 27, 110-128.

## ИЗУЧЕНИЕ ИНДЕКСА АГГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ И ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Н. Болокадзе, И. Лобжанидзе\*, Н. Момцелидзе, Р. Соломония, Р. Шакаршвили\*, Г. Мchedlishvili*

Институт Физиологии им. И. Бериташвили Академии наук Грузии, Тбилиси;

\* Институт Неврологии им. П. Сараджишвили, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Целью настоящей работы являлось выяснение роли микрореологических свойств крови и липидной пероксидации в патогенезе инсульта головного мозга. Показатель агрегации эритроцитов и количество продуктов липидной пероксидации (малоновый диальдегид и малоновый диальдегид + гидроксикапелены) измерялись в крови протекающей во внутренних яремных венах, в сонной артерии и в периферической вене. В результате исследований

выявилося значительное повышение показателей агрегации эритроцитов и липидной перекисидации в венозной крови, вытекающей из повреждённого полушария головного мозга.

Таким образом, при инсульте головного мозга имеет место нарушение микро-реологических свойств крови и липидной перекисидации и они взаимосвязаны.

## INVESTIGATION OF THE RBC AGGREGATION INDEX AND LIPID PEROXIDATION PARAMETERS DURING STROKE

*N. Bolokadze, I. Lobjanidze\*, N. Momtselidze, R. Solomonia, R. Shakarishvili\*,  
G. Mchedlishvili*

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

\* P. Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi

### ABSTRACT

The aim of the present study was investigation of the RBC aggregation index and parameters of lipid peroxidation (malondialdehyde (MDA) and malondialdehyde + hydroxyalkenals (MDA+HNE)) during stroke. The blood samples were drawn from the both internal jugular veins, the common carotid artery and from the cubital vein of the critically deteriorated stroke patients. It was found that RBC aggregation index increased in the both internal jugular veins as compared to the cubital vein. MDA and MDA+HNE content was considerably higher in the blood flowing from the damaged hemisphere as compared to the contralateral jugular and cubital veins.

The results of this study suggest that during stroke there is a certain interdependence between blood plasma lipid peroxidation and the blood rheological disorders in the damaged hemisphere.

## უროლოგიური დაავადებების დროს გამოყოფილი E.COLI-ს შტამების საწინააღმდეგო ბაქტერიოფაგების ზოგიერთი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა

ტ. ვაბისონია, ლ. ქანიშვილი, ი. ქირაქაძე, დ. მაღლაკელიძე,  
ნ. ჩახუნაშვილი, მ. ნადირაძე, თ. კალანდარიშვილი,  
კ. დიდებულოძე, ი. მარუაშვილი, ი. მაქაძე, ვ. შელაშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიაშვილის სახელობის ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.09.2002

გამომდინარე იქიდან, რომ ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული ბაქტერიების რიცხვი განუზრებლად იზრდება, საჭირო ხდება ახალი ალტერნატიული პრეპარატების გამოყენება. ასეთ ალტერნატიულ პრეპარატს წარმოადგენს ბაქტერიოფაგი. ბაქტერიოფაგის პრეპარატი უკვე დიდი ხანია გამოიყენება როგორც სამკურნალო საშუალება ანთებითი პროცესების საწინააღმდეგოდ: პიელოტის, ოტიტის, პიელონეფრიტის, ცისტიტის, სეფსისის, ანგიუნების, ოსტეომიელიტებისა და სხვა დაავადებების დროს. ჩატარებული გამოკვლევებით დადგინდა, რომ აღნიშნულ დაავადებათა დროს ნაწლავის ჩხირის გამოყოფილი შტამებიდან დაავადების გამომწვევებია სეროვარები – O-111, O-25, O-55 და O-145. ნაწლავის ჩხირის საწინააღმდეგოდ გამოყოფილი ფაგები მყარ ნიადაგზე ორგვარ კოლონიებს წარმოქმნიან – წვრილსა და მსხვილს. მიღებული ბაქტერიოფაგები ამჟღავნებდნენ მაღალ რეზისტენტობას ულტრაიისფერი სხივების მიმართ. მათი სრული ინაქტივაცია ხდებოდა 75°C-ზე.

საკვანძო სიტყვები: ნაწლავის ჩხირი, პათოგენური ჩხირი, სეროვარები, რასები, შარდსასქესო სისტემა

ნაწლავის ჩხირი ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში და ის წარმოადგენს ადამიანისა და ცხოველების ნაწლავური სისტემების სიმბიონტს. მიუხედავად ამისა ადამიანების ინფექციურ პათოლოგიაში მას წამყვანი როლი ენიჭება. ანტიბიოტიკებისა და ქიმიოპრეპარატების მნიშვნელოვანი რიცხვი, რომელიც გამოყენებულია საშარდე სისტემის კოლიბაქტერიული ინფექციების სამკურნალოდ არ უზრუნველყოფს სწრაფ და სრულ გან-

კურნებას მიუხედავად მათი მაღალი ანტიბაქტერიული მოქმედებისა. ანტიბაქტერიული თერაპიის წარუმატებლობები უმთავრესად განპირობებულია ნაწლავის ჩხირის შტამების რეზისტენტობით ანტიბიოტიკებისა და ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ. მრავალმა მკვლევარმა შეისწავლა სხვადასხვა მედიკამენტური საშუალება, რომელთა მოქმედებამ არ მისცა მათ დამამკამოფილებელი შედეგები [2, 3]. ანტიბიოტიკების არარაციონალური გამოყენების შემდეგ აღინიშნებოდა ანტიბიოტიკების მიმართ მიკრობთა სწრაფი ადაპტაცია. მკურნალობის სირთულე იმაში მდგომარეობს, რომ ნაწლავის ჩხირი აზიანებს არა მარტო ნაწლავებს (მიკრობის მუდმივი ადგილსამყოფელი), არამედ სხვა სასიცოცხლო ორგანოებსაც – ღვიძლს, ნაღვლის ბუშტს, თირკმლებს, შარდის ბუშტს და სხვა [5-7].

გამომდინარე იქიდან, რომ ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული ბაქტერიების რიცხვი განუხრელად იზრდება, საჭირო ხდება ახალი ალტერნატიული პრეპარატების გამოყენება. ასეთ ალტერნატიულ პრეპარატს წარმოადგენს ბაქტერიოფაგი. ბაქტერიოფაგის პრეპარატი უკვე დიდი ხანია გამოიყენება როგორც სამკურნალო საშუალება ანთებითი პროცესების საწინააღმდეგოდ: პიელიტის, ოტიტის, პიელონეფრიტის, ცისტიტის, სეფსისის, ანგინების, ოსტეომიელიტებისა და სხვა დაავადებების დროს. პრეპარატის და მასში შემავალი ცალკეული კლონების სელექცია აუცილებელია, რათა შემდგომში მოხდეს პათოგენური და არაპათოგენური ნაწლავის ჩხირის ბაქტერიების არჩევითი დიფერენცირება. ეს აუცილებელია იმიტომ, რომ ბაქტერიოფაგებმა არ გაანადგურონ ნაწლავის ნორმალური მიკროფლორა. პრეპარატის სრულყოფისათვის აუცილებელია მასში ჩაერთოთ ენტეროპათოგენური ნაწლავის ჩხირის შტამებზე გამრავლებული ფაგების კლონები.

სამუშაოს მიზანს წარმოადგენს ნაწლავის ჩხირის ბაქტერიების საწინააღმდეგო მაღალი ლიტიური აქტივობის მქონე ბაქტერიოფაგის რასების სელექცია და ამ ბაქტერიოფაგების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა.

## მასალა და მეთოდები

სამუშაოში გამოყენებულია საკვები ნიადაგები:

- 1) 0,3%; 0,7%; 1,3%; 1,5%; 2% აგარი pH 7,4-7,6. 5-% სისხლიანი აგარი pH 7,4.
- 2) საკვები ბულიონი pH 7,2-7,4.
- 3) ხოტინგერის ბულიონი pH 7,2-7,4.
- 4) პიხის ნიადაგი (ფერადი რიგი) pH 7,2-7,4.
- 5) 1% პეპტონის წყალი pH 7,2.
- 6) კლარკის ნიადაგი.
- 7) ენდოს ნიადაგი.

კოლი ბაქტერიოფაგის გამოყოფისათვის ვიყენებდით სხვადასხვა მასალას: ჩამდინარე და მდინარის წყალს, ფეკალურ მასებს, ჩირქს და ავადმყოფის შარდს. ამ მიზნით 90 მლ გამოსაკვლევ მასალას (ჩამდინარე და მდინარის წყალი, შარდი) ვუმატებდით 20 მლ კონცენტრირებულ ნიადაგს (10% პეპტონი და 5% NaCl) და 0,1 მლ აგარის კულტურის ჩამონარეცხს (ჩამონარეცხი მზადდება 4-5 შტამის ნარევიდან).

ფაგის ლიტიურ აქტივობას ვსახდვრავდით აპელმანის მეთოდით ხორც-პეპტონიან ბულიონში pH 7,2-7,4. შედეგების წაკითხვა ხდება მასალის თერმოსტატში ინკუბაციის 18-24 საათის შემდეგ 37<sup>0</sup> C [1].

ფაგომგრძობელობის ხარისხის მიხედვით შტამები დაყავით სამ ჯგუფად: ლიზოსენსიბილური შტამები, ლიზისის ხარისხით 10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup> აპელმანით; სუსტი მგრძობელობის უნარი, რომელიც გვაძლევს ლიზისის 10<sup>-1</sup> - 10<sup>-4</sup> ხარისხში; და ფაგის მიმართ მდგრადი ფორმები (ლიზისის უქონლობა).

## შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებული გამოკვლევები გვიჩვენებს, რომ უროლოგიური დაავადებების დროს ძირითადად გამოიყოფა ნაწლავის ჩხირების შემდეგი სეროლოგიური ტიპები: O-111, O-26, O-55. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ადასტურებს, რომ ნაწლავის ჩხირის შტამებში, რომლებიც გამოყოფილი იქნა უროლოგიური დაავადებების დროს, არ არის აღმოჩენილი არც ერთი სეროლოგიური ტიპი, რომელიც არ მიეკუთვნება ენტეროპათოგენურ ნაწლავის ჩხირებს.

566 შტამიდან ტიპირდება მხოლოდ 360 შტამი, რაც შეადგენს მთელი რაოდენობის 63,6%. შტამების დიდი ნაწილი ეკუთვნის სამ ძირითად სეროვარს: სეროვარი O-26, სეროვარი O-55 და O-111. კულტურების სეროლოგიური თვისებების შესწავლის გარდა შევისწავლეთ ფაგებთან შტამების დამოკიდებულება.

ჩვენს ცდაში იყო აღებული 25 ფაგი, რომლებიც შედიოდნენ საწარმოო რასების შემადგენლობაში და ფაგები ცალკეული სეროლოგიური ტიპების მიმართ (O-26, O-55, O-128, O-119, O-25, O-44, O-111, O-145, O-86, O-125). ფაგებთან ცდები ტარდებოდა ერთნაირ პირობებში. დადგენილია, რომ ნაწლავის ჩხირის საწინააღმდეგო ბაქტერიოფაგები მყარ საკვებ ნიადაგზე განსხვავდებიან ფორმით და ნეგატიური კოლონიების ზომით. ფაგების ნაწილს ჰქონდა ნეგატიური კოლონიები ზომით 1-1,5 მმ, ნათელი ცენტრით და სუსტად გამოხატული ლიზისის არასრული არეალთ. დანარჩენი კოლი-ფაგები ქმნიდნენ ნეგატიურ კოლონიებს 3 მმ-დე, ნათელი ცენტრით, ორგვლივ შემორტყმული არასრული ლიზისის არეალთ.

ფაგის ბიოლოგიური თვისებების დახასიათებისთვის საჭიროა ფიზიკური ფაქტორების მოქმედების განსახდვრა რასების და ფაგური პრეპარატის ლიტიურ აქტივობაზე, რასაც აქვს თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა, რადგან ეს მონაცემები განსახდვრავენ ფაგის დამზადების ოპტიმალურ პირობებს. წერილი და მსხვილი ნეგატიური კოლონიებიდან გამოყოფილ ფაგებს და, აგრეთვე, პოლივალენტურ ფაგს გამოწმობდით თერმოსტაბილურობაზე.

ფაგის საწყისი ტიტრის დადგენის შემდეგ ვახდენდით ფაგზე მაღალი ტემპერატურის გავლენის შესწავლას. ტემპერატურის ექსპოზიცია უდრიდა 1 საათს, 40<sup>0</sup>-75<sup>0</sup>C-მდე.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ წერილი ნეგატიური კოლონიებიდან გამოყოფილი ფაგის ლიტიური აქ-

ტივობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება იწყება 65°C-დან, და მისი მთლიანი ინაქტივაცია ხდება 70°C ტემპურატურაზე.

მსხვილი ნეგატიური კოლონიიდან გამოყოფილ ფაგს, ტიტრის დაცემა აღენიშნება 55°C-დან; ლიტერიური აქტივობა ქვეითდება 70°C ტემპურატურის დროს და მთლიანი ინაქტივაცია ხდება 75°C დროს.

რაც შეეხება პოლივალენტურ ფაგს, აქ შეიძლება აღინიშნოს მნიშვნელოვანი სტაბილურობა მაღალი ტემპურატურის მოქმედების მიმართ; აღინიშნება ვარდნა 1 თანრიგით 58°C დროს, 70°C – 2 თანრიგით, და ამ ფაგის სითბური დამუშავების ერთი საათის განმავლობაში 75°C-ზე მოჰყვება ტიტრის ვარდნა 7 თანრიგით, მაგრამ პრეპარატში ჯერ კიდევ რჩება სიცოცხლისუნარიანი ფაგური ნაწილაკები. აღნიშნულ ფაქტს აქვს დიდი მნიშვნელობა პოლივალენტური პრეპარატის შენახვის რეჟიმის დარღვევის დროს. ულტრაიისფერი სხივებით ფაგების ინაქტივაციის ხარისხის განსაზღვრისათვის, ცდაში აღებულ ფაგებს, წვრილი და მსხვილი კოლონიებიდან, ტიტრში  $5 \times 10^8$  ნაწილაკები 1 მლ განხავევულები 1:100 ფოსფატის ბუფერში (pH 7,0), ვასხავდით პეტრის ფინჯნებში ხუთ-ხუთ მლ და ვასხივებდით ულტრაიისფერი ნათურით.

ნატარებული ცდების პროცესში დადგენილია, რომ ფაგი, რომელიც გამოყოფილი იყო წვრილი და მსხვილი ნეგატიური კოლონიებიდან 45-წამიანი დასხივების დროს მთლიანად ინაქტივირდება.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ შარდსასქესო სისტემის დაავადებების (ცისტეტი, პიელონეფრიტი, პიელიტი და სხვა) დროს ინფექციის აღმკვერელს წარმოადგენს უმეტეს შემთხვევაში ნაწლავის ჩხირის შტამების – O-111, O-26, O-55 და O-145-ის სეროვარები.

ნაწლავის ჩხირის საწინააღმდეგო ფაგების ნეგატიური კოლონიები მყარ საკვებ არეზე ორი ტიპისაა – წვრილი და მსხვილი.

ბაქტერიოფაგის რასებს აქვს უფრო მაღალი რეზისტენტობა ულტრაიისფერი სხივების მიმართ, ვიდრე ეს აღენიშნებათ ბაქტერიოფაგების ცალკეულ კლონებს.

ბაქტერიოფაგების კლონების სრული ინაქტივაცია ხდება 75°C-ზე.

## ლიტერატურა

1. Adams Дж. Бактериофагия. Москва, 1961.
2. Abedon S. T. In: J.D. Karam (ed.), Molecular Biology of Bacteriophage T4. American Society for Microbiology, 1994.
3. Ackermann H.-W. Arch. Virol., 1996, 141, 209-218.
4. Ackermann H.-W., Krisch H. Arch. Virol., 1997, 142, 117-121.
5. Barrow P.A., Soothill J.S. Trends Microbiol., 1997, 5, 268-271.
6. Kutter E., Kellenberger E., Carlson K., Eddy S., Neitzel J., Messinger L., North J., Guttman B. In: J.D. Karam (ed.), Molecular Biology of Bacteriophage T4. American Society for Microbiology, 1994.
7. Kutter E., Gachechiladze K., Poglazov A., Marusich E., Shneider M., Aronsson P., Napuli A., Porter D., Masyanzhinov V. Virus Genes, 1996, 11, 285-297.



## ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАКТЕРИО- ФАГОВ ПРОТИВ ШТАММОВ *E. COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Т. Габисония, Л. Чанишвили, И. Чиракадзе, Д. Маглакелидзе,  
Н. Чахунашвили, М. Надирадзе, Т. Каландаришвили, К. Дидебулидзе,  
И. Маруашвили, И. Макадзе, Г. Мелашвили*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава Академии наук Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Исходя из того, что число антибиотикорезистентных бактерий постоянно растёт, становится необходимым создание нового альтернативного препарата. Таким альтернативным препаратом является бактериофаг. Бактериофаговые препараты уже долгое время применяются как лечебное средство против воспалительных процессов: пиелита, отита, пиелонефрита, цистита и других заболеваний. На основании полученных нами данных можно заключить, что при заболеваниях мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, пиелит и др.), в большинстве случаев, возбудителем являются серовары штаммов кишечной палочки O-111; O-25; O-55 и O-145. Бактериофаги, выделенные против кишечной палочки, на твёрдой питательной среде образуют негативные колонии двух типов – мелких и крупных. Рассы бактериофага имеют более высокую резистентность к ультрафиолетовым лучам, чем это наблюдалось у отдельных клонов бактериофага. Выделенные бактериофаги инактивируются при температуре 75°C.

## INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF BACTERIOPHAGES AGAINST *E. COLI* STRAINS ISOLATED DURING UROLOGICAL DISEASES

*T. Gabisonia, L. Chanisvili, I. Chirakadze, D. Maglakelidze, N. Chakhunashvili,  
M. Nadiradze, T. Kalendarishvili, K. Didebulidze, I. Maruashvili, I. Makadze,  
G. Melashvili*

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

Considering growing resistance rate of the bacteria towards antibiotics, it is necessary to apply new alternative preparations. Bacteriophages represent itself such alternative preparations. Bacteriophage preparation is in use for a long time as the treatment measure against the inflammatory process: pyelitis, otitis, pyelonephritis, cystitis, sepsis, etc. On the basis of the data obtained we can conclude that in most cases instigator of diseases of the urogenital system (pyelitis, pyelonephritis, cystitis) are *E. coli* strains of serological type O-111, O-25, O-55, O-145. Bacteriophages isolated against *E. coli* can form two types of plaques on the hard agar – small and large. Neutralization reaction with the anti-phage serum dose not produce a cross-reaction with the type-specific bacteriophages. Isolated bacteriophages are inactivated at 75°C.



## ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА НА ДЕНДРИТНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШКИ

*Г.И. Гедеванишвили*

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

Принята 18.11.2002

В острых опытах на кошках исследовалось действие ацетилхолина (АХ) на дендритные потенциалы (ДП) коры головного мозга. Аппликация к коре растворов АХ вызывала уменьшение амплитуды ДП, что, вероятно, было связано с явлением десенсibilизации. При длительной аппликации АХ, амплитуда ДП восстанавливалась, несмотря на продолжающуюся аппликацию. Предполагается, что избыток АХ инактивируется глияльной бутирилхолинэстеразой.

**Ключевые слова:** кора головного мозга, дендритный потенциал, ацетилхолин, кошка

Дендритные потенциалы (ДП) регистрируются при прямом околопороговом раздражении поверхности коры. Они представляют собой моносинаптические возбуждающие постсинаптические потенциалы верхушечных дендритов поверхностных слоев коры [4]. В опытах с использованием различных холинэргических веществ было показано, что ДП имеют холинэргическую природу [2]. Интересно было выяснить, как действует на ДП ацетилхолин (АХ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты ставились на взрослых кошках при глубоком нембуталовом наркозе (60-80 мг/кг). Аппликация растворов АХ, раздражение поверхности коры и регистрация ДП осуществлялись с помощью специального устройства [2]. ДП регистрировались при аппликации физиологического раствора, во время аппликации растворов АХ, приготовленных на физиологическом растворе и после замены раствора АХ физиологическим раствором. Использовались усилители переменного тока с постоянной времени 2,2 с и двухлучевой катодный осциллограф. Изменение амплитуды и продолжительности ДП, а также соотношения амплитуд  $ДП_2/ДП_1$ , вычислялись в % от фона (фон принимался за 100%). Среднее значение величины и ее среднеквадратичная ошибка вычислялись на мини-ЭВМ Multi-8. Исходные данные составляли по 9 чисел.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Апликация к коре растворов АХ вызывала уменьшение амплитуды ДП (Рис. 1). Продолжительность ДП и соотношение амплитуд  $ДП_2/ДП_1$  достоверно не изменялись (Таблица 1). Действие АХ начиналось в первые же 15-30 с апликации, развивалось на 3-5 мин и зависело от дозы. Восстановление амплитуды ДП происходило за 11-17 мин и также зависело от концентрации АХ. Нами был обнаружен интересный факт, что при длительной апликации к коре раствора АХ действие его ослаблялось (Рис. 2). Так, при апликации 1% раствора АХ в течение 19 мин амплитуда ДП на 5-й мин апликации была на 72% меньше фоновой, а на 19-й мин амплитуда ДП приближалась к фоновой. При апликации 0,05% раствора АХ в течение 10 мин амплитуда ДП на 5-й мин апликации была меньше фоновой на 42%, в то время, как на 9-й мин амплитуда ДП стала меньше фоновой на 19%.

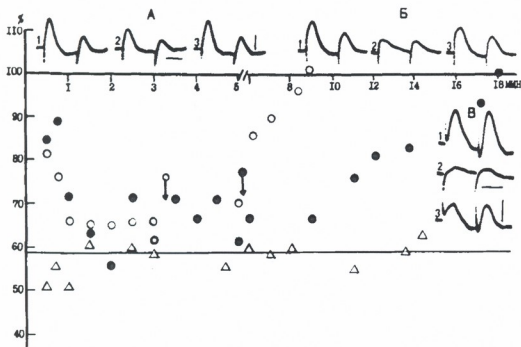


Рис. 1. Влияние АХ на ДП. А – 0,01%; Б – 0,1%; В – 2%. 1 – ДП до апликации; 2 – на 4-й мин апликации; 3 – после замены раствора АХ физиологическим раствором. Калибровка: 2 мс, 0,25 мВ. На графике показано влияние АХ на амплитуду ДП (о – 0,01%; • – 0,1%) и соотношение амплитуд  $ДП_2/ДП_1$  ( $\Delta$  – 0,1%). Средне-фоновое  $ДП_2/ДП_1$  составляло 58%. На оси абсцисс – время в мин; на оси ординат – амплитуда в % (средняя фоновая амплитуда ДП принята за 100%). Стрелками обозначен момент замены раствора АХ физиологическим раствором.

Уменьшение амплитуды ДП при апликации растворов АХ можно объяснить его десенсибилизирующим действием на холинэргические рецепторы, в результате которого уменьшается ионная проницаемость мембраны на тестирующие порции АХ [5].

Таблица 1

Влияние ацетилхолина на ДП

Концентрации АХ	Амплитуда ДП (% от фона)	Продолжительность ДП (% от фона)	ДП <sub>2</sub> /ДП <sub>1</sub> (% от фона)	Время восстановления (в мин)
0.01%	-31 ± 6	-5 ± 4	-3 ± 3	16 ± 3
0.1%	-44 ± 7	-6 ± 7	7 ± 7	14 ± 5
1%	-60 ± 10	-1 ± 6	2 ± 7	17 ± 3

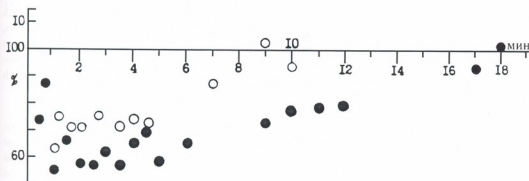


Рис. 2. Действие АХ на ДП при длительной аппликации АХ (о – 0,05%, 10 мин; • – 1%, 19 мин). На оси абсцисс – время в мин; на оси ординат – амплитуда в % (средняя фоновая амплитуда ДП принята за 100%).

При длительной аппликации растворов АХ, после начального ослабления, амплитуда ДП восстанавливалась, несмотря на продолжающуюся аппликацию. Показано, что глиальные клетки, наряду с ацетилхолинэстеразой (АХЭ), обладают высокой активностью бутирилхолинэстеразы (БХЭ) – фермента, активно гидролизующего АХ [3]. Таким образом, если АХ выделяется в синаптическую щель в количестве, не превышающем его физиологические пределы, его инактивацию осуществляет АХЭ. Когда же АХ в избытке (а избыток АХ угнетает активность АХЭ), он инактивируется глиальной БХЭ. Используя эти данные, можно объяснить, почему действие АХ на амплитуду ДП со временем ослаблялось – АХ в синаптических щелях устранялся глиальной БХЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гедеванишвили Г.И.* Сообщения АН ГССР, 1980, 100, 437-440.
2. *Гедеванишвили Г.И.* Физиол.журн. СССР им. И.С.Сеченова, 1990, 76, 145-151.
3. *Певзнер Л.З.* В сб.: Функции нейроглии. Тбилиси, "Мецниереба", 1979, 251-265.
4. *Ройтбак А.И.* Нейрофизиология, 1970, 2, 339-348.
5. *Eccles J.C.* In: Brain Mechanisms. Amsterdam-London-New York. Elsev. Publ. Co., 1963, 4, 263.

## აცეტილქოლინის გავლენა

### კატის დიდი ტვინის ქერქის დენდრიტულ პოტენციალზე

*გ. გედევანიშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

#### რეზიუმე

მწვავე ცდაში კატებზე შეისწავლებოდა აცეტილქოლინის გავლენა თავის ტვინის ქერქის დენდრიტულ პოტენციალზე. აცეტილქოლინის ხსნარების აპლიკაცია იწვევდა დენდრიტული პოტენციალის ამპლიტუდის შემცირებას, რაც, ალბათ, განპირობებულია დესენსიბილიზაციის მოვლენით. აცეტილქოლინის ხანგრძლივი აპლიკაციის დროს, მიუხედავად აპლიკაციის გაგრძელებისა, ხდებოდა დენდრიტული პოტენციალის ამპლიტუდის აღდგენა. ვვარაუდობთ, რომ აცეტილქოლინის სიჭარბე განიცდის ინაქტივაციას გლიური ბუთირილქოლინესტერაზის მიერ.

## EFFECT OF ACETYLCHOLINE ON THE DENDRITIC POTENTIALS OF THE CAT'S CEREBRAL CORTEX

*G. Gedevanishvili*

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

#### SUMMARY

The effect of acetylcholine (Ach) on the dendritic potentials (DP) of the cat's cerebral cortex has been studied. Application of Ach solutions caused decrease of DP amplitudes what, apparently, was concerned with desensibilization. If the application of the Ach was prolonged DP amplitude recovered in spite of prolonged action of the substance. It is supposed that prolonged application of Ach solution to the cortex is inactivated by the action of glial butyrylcholinesterase.

## ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА НА ПРЯМОЙ ОТВЕТ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШКИ

*Г.И. Гедеванишвили, Р.П. Кашакашвили, К.В. Бугианишвили*

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

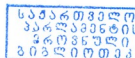
Принята 18.11.2002

В острых опытах на кошках исследовалось влияние пирацетама на дендритные потенциалы (ДП) и медленные отрицательные потенциалы (МОП) коры головного мозга. Апликация к коре 10-20% раствора пирацетама вызывала увеличение амплитуды ДП и МОП. Эффект был дозо-зависимым. Увеличение амплитуды ДП объясняется ростом внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  при действии пирацетама и, соответственно, увеличением количества выделяемого медиатора. Увеличение амплитуды МОП происходило вследствие увеличения деполяризации глиальных клеток под действием увеличенного количества ионов  $K^+$ , выделяющихся в процессе возбуждения из нейрональных элементов, а также в результате прямого действия ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы глиальных клеток.

**Ключевые слова:** кора головного мозга, дендритный потенциал, медленный отрицательный потенциал, пирацетам, кошка

Пирацетам – вещество из ряда ноотропов, известное своим специфическим облегчающим действием на высшие интегративные функции мозга [6, 7]. С другой стороны, многочисленные исследования позволили установить важную роль холинэргических механизмов в процессах обучения и памяти [4, 8]. Показано, что возбуждающий постсинаптический потенциал верхушечных дендритов поверхностных слоев коры, так называемый дендритный потенциал (ДП) [5], имеет холинэргическую природу [2]. Холинэргические механизмы участвуют также в модуляции медленного отрицательного потенциала (МОП), отражающего деполяризацию глиальных клеток [3, 5].

Исходя из этого, интересно было исследовать влияние пирацетама на ДП и МОП. ДП регистрируются при слабом электрическом раздражении поверхности коры в радиусе до 6 мм от раздражающих электродов и представляют собой отрицательные колебания, продолжительностью до 20 мс. При более сильном электрическом раздражении поверхности коры, вслед за ДП возникает МОП, продолжительностью до 3 с.



23024

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты ставились на взрослых кошках при глубоком нембуталовом наркозе (80-100 мг/кг). Аппликация растворов пираретама, раздражение поверхности коры и регистрация прямого ответа осуществлялись с помощью специального устройства, позволяющего наносить растворы пираретама на участок коры определенного диаметра и регистрировать ответы во время аппликации [2]. Использовались усилители переменного тока с постоянной времени 2,2 с и двухлучевой катодный осциллограф. Прямые ответы коры регистрировались при аппликации физиологического раствора, во время аппликации раствора пираретама и после замены раствора пираретама физиологическим раствором.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что при аппликации на кору растворов пираретама амплитуда ДП увеличивалась (Рис. 1).

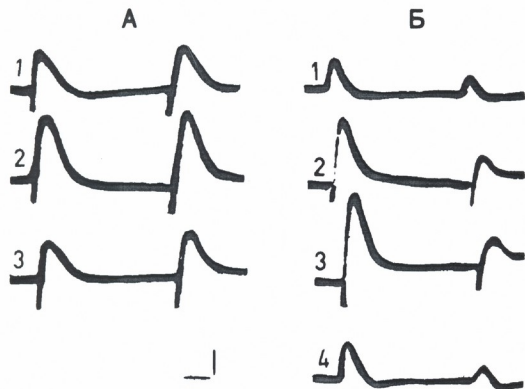


Рис. 1. Влияние аппликации к коре А – 10% и Б – 20% растворов пираретама. А: 1 – ДП во время аппликации физиологического раствора; 2 – на 3-й мин аппликации раствора пираретама; 3 – через 20 мин после замены раствора пираретама физиологическим раствором. Б: 1 – ДП во время аппликации физиологического раствора; 2 – на 30-й с аппликации раствора пираретама; 3 – на 5-й мин аппликации пираретама; 4 – после замены раствора пираретама физиологическим раствором. Калибровка: 20 мс, 0,25 мВ.

Действие было дозо-зависимым. На Рис. 1 видно, что при аппликации 10% раствора пирაცетама амплитуда ДП увеличивалась на 59%; при аппликации 20% раствора пирაცетама амплитуда ДП увеличивалась на 283%. Увеличение амплитуды ДП начиналось в первые 30 с аппликации. Восстановление занимало 25-30 мин. Продолжительность ДП не менялась. Не выявлено закономерных изменений в соотношении амплитуд  $ДП_2/ДП_1$ . Оно или не изменилось, или изменялось слабо, в одном или другом направлении. При аппликации на кору растворов пирაცетама амплитуда МОП также увеличивалась (Рис. 2).

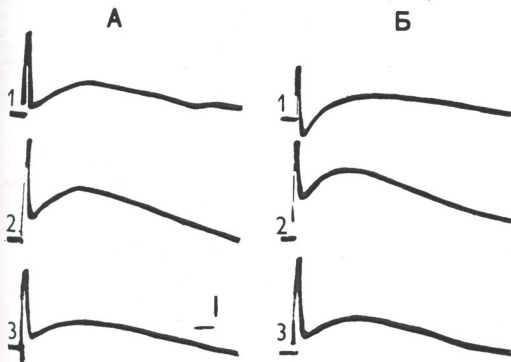


Рис. 2. Влияние аппликации к коре А – 10% и Б – 20% растворов пирაცетама. А: 1 – МОП во время аппликации физиологического раствора; 2 – на 5-й мин аппликации раствора пирაცетама; 3 – через 15 мин после замены раствора физиологическим раствором. Б: 1 – МОП при аппликации физиологического раствора; 2 – на 3-й мин аппликации раствора пирაცетама; 3 – через 2 мин после замены раствора пирაცетама физиологическим раствором. Калибровка: 20 мс, 0,25 мВ.

На Рис. 2 видно, что аппликация к коре 10% раствора пирაცетама вызывала увеличение амплитуды МОП на 60%, при аппликации 20% раствора пирაცетама амплитуда МОП увеличивалась на 140%. Восстановление амплитуды занимало, в среднем, 15 мин и не зависело от дозы. Время полуспада МОП не менялось. На Рис. 2 также видно увеличение амплитуды предшествующему МОП отрицательного потенциала, вероятно, также дендритного происхождения [1].

Итак, пирაცетам оказывал облегчающее действие на амплитуду ДП и МОП. Показано, что при действии пирაცетама происходит увеличение поступления ионов

$Ca^{2+}$  в нейрональные клетки [9, 10] и, следовательно, увеличение выделения медиатора (в нашем случае ацетилхолина) из синаптических пузырьков в синаптическую щель, что и вызывает увеличение амплитуды ДП. Увеличение амплитуды МОП при аппликации к коре растворов пирაცетама можно объяснить увеличением деполаризации глиальных клеток под действием увеличенного количества ионов  $K^+$ , выделяющихся в процессе возбуждения из нейрональных элементов, а также в результате прямого действия, выделяемого в большом количестве, ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы глиальных клеток [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аладжашова Н.А.* В сб.: Длительные электрические потенциалы нервной системы. Тбилиси, "Мецნიერება", 1969, 236-259.
2. *Гедევანიшвили Г.И.* Физиол. Ж. СССР им. И.М. Сеченова, 1990, 76, 145-151.
3. *Гедევანიшвили Г.И.* Материалы симп. "Функции нейроглии", М., "Кабур", 1993, 156-163.
4. *Крушликов Р.И.* Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., "Наука", 1981.
5. *Ройтбак А.И.* Нейрофизиология, 1970, 2, 339-348.
6. *Debert W.* Life Sci., 1994, 55, 2057-2066.
7. *Enchacler A. et al.* Behav. Brain Res., 1989, 33, 197-207.
8. *Giurgea G.H.* In: Fundamentals to a Pharmacology of the Mind. Springfield, Illinois, USA, 1981, 161-164.
9. *Muller W.E. et al.* Biochem. Pharmacol., 1997, 53, 135-140.
10. *Verbnyi Yi. et al.* Neurosci. Behav. Physiol., 1996, 26, 507-519.

## პირაცეტამის გავლენა

### პატის თავის ტვინის ქერქის პირაცეტამის გავლენაზე

*გ. გედევანიშვილი, რ. ქაშაკაშვილი, ქ. ბუგეიანიშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

#### რეზიუმე

მწვავე ცდებში კატეზზე შეისწავლებოდა პირაცეტამის გავლენა თავის ტვინის ქერქის დენდრიტულ პოტენციალზე და ნელ უარყოფით პოტენციალზე. 10-20% პირაცეტამის ხსნარების აპლიკაცია იწვევდა დენდრიტული პოტენციალისა და ნელი უარყოფითი პოტენციალის ზრდას. ეფექტი დამოკიდებული იყო დოზაზე. დენდრიტული პოტენციალის ამპლიტუდის ზრდის ახსნა შეიძლება უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$  იონების კონცენტრაციის მატებით, რომელიც ხდებოდა პირაცეტამის გავლენით, და, მაშასადამე, მედიატორის გამოყოფის მატებით, ხოლო ნელი უარყოფითი პოტენციალის ამპლიტუდის ზრდა ხდება ნეირონული აგზნების დროს,  $K^+$  იონების მომატებით უჯრედგარე შიდაშოში, რომელიც იწვევს გლიური უჯრედების დეპოლარიზაციას. ნელი უარყოფითი პოტენციალის გაზრდა შეიძლება მოხდეს, აგრეთვე, აცეტილქოლინის გაზრდილი რაოდენობის მოქმედებით გლიურ უჯრედებზე განლაგებულ მუსკარინის ქოლინერგულ რეცეპტორებზე.



## INFLUENCE OF PIRACETAM ON THE DIRECT CORTICAL RESPONSE

*G. Gedevanishvili, R. Kashakashvili, K. Bugianishvili*

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

### SUMMARY

In acute experiments in cats the influence of piracetam on dendritic potentials (DP) and slow negative potentials (SNP) has been studied. Application of 10-20% solutions of piracetam was shown to cause an increase of DP and SNP amplitudes. The effect was dose-dependent. The growth of DP amplitude should be explained by increased intracellular  $Ca^{2+}$  concentration under the influence of piracetam and resulting increase of mediator secretion. The increase of SNP took place because of increased depolarization of glial cells under the influence of increased amount of  $K^+$  ions occurring in the process of neuronal excitation, as well as a result of a direct action of acetylcholine on muscarinic cholinergic receptors of glial cells.

## **FERSIS ФАГ ПРОТИВ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (СТАФИЛОКОККОВЫХ, СТРЕПТОКОККОВЫХ) ПАТОЛОГИЙ**

*И. Георгадзе, Т. Габисония, Н. Топурия, Л. Чанишвили, М. Надирадзе,  
Н. Чахунашвили, Л. Квицинадзе, Л. Ткемаладзе, И. Макадзе*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава Академии наук Грузии, Тбилиси

Принята 1.11.2002

Проблема профилактики и лечения инфекционных заболеваний в инфекционной и не инфекционной клинике является одной из приоритетных в практическом здравоохранении. Применение фаговых препаратов, как антимикробных лечебно-профилактических средств, при стафило- и стрептококковых инфекциях представляется альтернативой антибиотикам и сульфаниламидным препаратам.

Выраженная тенденция циркулирующих штаммов болезнетворных бактерий к понижению чувствительности к антибиотикам, вызванное, также, нерациональным использованием последних, ещё более подтвердило наше решение о создании нового фагового препарата.

На основании проведённых исследований, приготовлен новый вариант активного, поливалентного фагового препарата Fersis, состоящего из стафилококков (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*) и стрептококков (*S.pyogenes*, *S.viridans*, *S.sanguis*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*).

**Ключевые слова:** стафилококк, стрептококк, бактериофаг, фаговый препарат Fersis.

В клинической медицине особое внимание обращено на гнойные и септические инфекции, которые сохраняют ведущую роль в инфекционной патологии человека. Инфекция является причиной не только различных воспалительных заболеваний, но и многочисленных постоперационных осложнений – от нагноения послеоперационной раны до сепсиса.

Наиболее часто встречающиеся этиологическими агентами, вызывающими гнойно-воспалительные заболевания являются стафило- и стрептококки.

Спектр стафилококковых заболеваний очень широк, так как в любой части тела, куда попадает стафилококк может сформироваться патологический процесс. Известно около 32 видов стафилококка [1] однако у человека доминирует 3 вида *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*.

Стрептококки, а именно *S.pyogenes* по ряду признаков стоят ближе к патогенным бактериям, вызывая не только спорадические но и групповые заболевания. Пиогенный стрептококк является возбудителем пиогенных инвазий слизистых оболочек, кожи и глубоких тканей. Типовым выражением инвазии является флегмона. В последнее десятилетие XX. века наблюдался возврат инвазивной стрептококковой инфекции, характерной для 20-х годов столетия. Причиной распространения патогенных стрептококков является иммунодефицитное состояние среди людей, проблемы экологии [2, 3, 4]. Однако, следует отметить , что наряду с моноинфекциями очень часто встречаются и смешанные микст-инфекции.

Успешное применение фаговых препаратов как антимикробных лечебно-профилактических средств, при стафило- и стрептококковых инфекциях, представляется альтернативной антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Фаготерапия успешно применялась в странах бывшего СССР. Интерес к бактериофаговой терапии возрос с 1980-х годов. О фаговой терапии опубликованы научно-экспериментальные исследования, и особый интерес представляют обзорные статьи [5-12].

Лечебные фаговые препараты с успехом выпускаются, как в виде монопрепаратов, так и полифагов в составе пио- и интести бактериофагов. Наш многолетний опыт бактериальной диагностики заболеваний (диагностика на базе „Диагноз-90“) обусловил целесообразность приготовление дифага – комбинации стафилококкового и стрептококкового фагов. При исследовании бактериальной флоры полости рта, ухо-горло-носа, в гинекологическом материале и др., наряду с моноинфекциями, очень часто параллельно встречаются смешанные стафило- и стрептококковые инфекции. Ассоциация этих двух микробов вызывала сложные формы заболеваний и антибиотикорезистентность была выражена наиболее четко.

Целью представленной работы являлось изготовление нового наиболее оптимального фагового препарата, высокоактивного, поливалентного, очищенного дифага – Fersis (стафилококкового и стрептококкового), обладающего широким диапазоном действия для местного и перорального применения при местных, спонтанных, урогенитальных и генерализованных инфекциях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания нового препарата – ферсис-фага, были выделены и применены те штаммы стафилококков и стрептококков, которые по нашим наблюдениям, более часто вызывали патологический процесс в организме человека, встречались в ассоциации (одновременно) и принадлежали в основном к следующим видам в случае стафилококков: *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.soprophyticus* и в случае стрептококков: *S.pyogenes*, *S.sanguis*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*.

Для выделения и идентификации возбудителя заболевания были применены наиболее распространённые подходы индикации бактерий, имеющиеся в практической бактериологии [13-16]. Определение фагочувствительности свежeweделенных клинических и стандартных микроорганизмов проводили по модифицированной методике Макашвили с соавт. [18].

Расы бактериофагов выделялись из гноя, из сточных вод и из других источников, и систематически производилось пассирование рас на производственные штаммы микроорганизмов. Также велись работы по выбору рас бактериофагов на фагорезистентных и слабо лизирующих штаммах. Из отобранных рас готовился “маточный бактериофаг”. При контроле “маточного бактериофага” по методу Аппельмана [19], происходил лизис и активность всех отобранных производственных штаммов соответствовал титру не менее  $10^7$  степени.

Фаг должен вызывать специфический лизис соответствующего штамма. Специфическая активность препарата по методу Аппельмана в случае стафилококков должна составлять  $10^6$  и в случае стрептококков –  $10^5$  степени.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили в соответствии “Методическими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с применением бумажных дисков”, утвержденным Приказом начальника Главного санитарно-эпидемиологического управления МЗ СССР №2675 от 10 марта 1983 г., применяя диско-диффузионный метод со стандартными дисками [13, 17].

Выделение бактериофагов производили следующим образом: к 90 мл сточной воды добавляли 100 мл концентрированного бульона. К смеси добавляли нужную культуру и инкубировали в течение 13 часов при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь фильтровали через мембранные фильтры “Millipore” типа ААWP 0,8 мм. Определение активности фага проводили по общепринятым методам [20].

Выращивание, концентрирование и очистка бактериофагов на синтетических и полусинтетических жидких средах проводились согласно регламенту производства жидкого бактериофага [21, 22]. Культуру вырщивали до титра  $5 \cdot 10^8$  кл/мл, добавляя фаг с множественностью инфекции 0,2, аэрацию продолжали в течение 8-10 часов (скорость аэрации 1-2 л/мин). Лизат оставляли на ночь, после чего добавляли хлороформ (0,4%) и центрифугировали при 5000g. в течение 30 мин, при  $+4^{\circ}\text{C}$ , концентрирование и очистку жидких лизатов проводили двумя методами, либо с помощью ПЭГ-6000 или ионообменной хроматографией через колонку ДЭАЭ-целлюлозой, с последующим двухкратным дифференциозным центрифугированием [23, 24].

Всего исследовано 523 больных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование видового состава микроорганизмов, выделенных при разных заболеваниях человека (из слизистых носа и зева, полости рта, выделений ушей и глаз, а также влаглища и цервикального канала) показало приоритет присутствия стафилококков и стрептококков перед другими возбудителями. (Таблица 1). Из выделенных 745 штаммов 304 относились к стафилококкам, 297 к стрептококкам и лишь 144 штамма к остальным возбудителям. Процентное соотношение выглядело как 40,8%, 39,9% и 19,3%, соответственно. Преимущественное наличие стрептококковых штаммов отмечалось при патологии носа, зева и полости рта, в отличии от патологии глаз, ушей и влаглища, цервикального канала, где доминировала стафилококковая инфекция.

Что касается внутривидовой дифференциации выделенных стафилококковых штаммов в изученных случаях, стафилококки были в основном представлены *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*, а стрептококки *S.pyogenes*, *S.sanguis*, *S.viridians*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*.

Частота выделения отдельных видов стафилококков и стрептококков, распределялась следующим образом: чаще всего диагностировался *S.aureus* из всех исследуемых органов – 24,1%, затем *S.epidermidis* – 21,8% и меньше всего *S.saprophyticus* – 4,7%. *S.saprophyticus* встречался, в большинстве случаев, в отделяемых влаглящица, цервикального канала и в слизистой зева, в то время как *S.epidermidis* выделялся почти с одинаковой частотой из всех исследуемых нами органов.

Стрептококки в изученных нами случаях, в основном, были представлены *S.pyogenes* и *S.viridians*. Эти виды встречались во всех случаях патологии глаз и полового тракта. Стрептококки выделенные из полости рта охватывали все встречаемые нами виды: наряду с *S.pyogenes* и *S.viridians*, были *S.sanguis*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*. Данные виды также встречались в случае патологии слизистой зева. Таким образом, в исследуемых нами случаях чаще всего встречались стафилококки и стрептококки разных видов.

Наряду с моно-инфекциями, вызванными стафилококками и стрептококками, часто встречаются ассоциированные инфекции, как внутривидовые ассоциации например: *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus* и стрептококков *S.pyogenes*, *S.sanguis*, *S.viridians*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*. Так же часто наблюдается ассоциация разных родов стафилококков и стрептококков, с видовыми вариациями.

Таблица 1

**Основной состав микроорганизмов,  
выделенных при некоторых заболеваниях из различных органов человека**

Микро- организмы	Абсолютное число и % выделенных штаммов микроорганизмов													
	Штаммы всего		слизистое				отделяемое				влаглящица		полость рта	
			Носа		Зева		Ушей		Глаз					
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Стафило- кокки	304	40,8	38	13	58	19	51	17	53	17	48	16	56	18
Стрепто- кокки	297	39,9	51	17	69	23	44	15	2	0,7	13	4	118	40,3
другие микро- организмы	144	19,3	11	7,6	25	17,7	26	18	25	17,7	38	26	19	13
Всего	745	100	100	13	152	20	121	16	80	11	99	13	193	27

Изучение чувствительности, выделенных нами при разных заболеваниях, штаммов микроорганизмов к традиционно используемым и нового ряда антибиотикам разных групп, показало, что в настоящее время циркулируют штаммы, которые характеризуются, в основном, высоким уровнем резистентности, а также полирезистентностью к отдельным антибиотикам.

Таким образом, ярко выраженная тенденция циркулирующих штаммов болезнетворных бактерий с пониженной чувствительностью к антибиотикам, вызванная нерациональным использованием последних, ещё более подтвердило правильность нашего решения о создании нового альтернативного фагового препарата.

Исходя из полученных результатов представленная работа была направлена на создание нового фагового препарата, содержащего выделенные нами виды микроорганизмов, а именно: *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus* и *S.pyogenes*, *S.sanguis*, *S.viridians*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*.

Титры раздельно фаговых препаратов соответствовали, для стафилококков  $10^6$  и для стрептококков –  $10^5$ ; для приготовления дифага Fersis полученные отмеченным образом очищенные фаголизаты с соответствующей активностью соединяли и затем проверяли их активность как на типовых штаммах стафило- и стрептококков, так и на свежевыделенных штаммах этих же бактерий.

Результаты исследования специфической активности фаговых компонентов используемых для контролирования Ферсис-фага, и конечного продукта представлены в Таблице 2. Как видно, титры как стафило- так и стрептококковых компонентов в Ферсис-фаге были на порядок выше, чем в отдельных случаях.

Таблица 2

### Специфичная активность бактериофага

Фаги	Средние титры по Аппельману <sup>x</sup>	
	стафилококковые <sup>xx</sup> штаммы	стрептококковые <sup>xx</sup> штаммы
1. Ферсис	$10^5-10^6$	$10^4-10^5$
2. стафилококковый компонент	$10^6$	–
3. стрептококковый компонент	–	$10^5$

<sup>x</sup>титры представлены обратными величинами;

<sup>xx</sup>количество изученных штаммов – 50 (каждого).

Следующим этапом исследования было определение фагочувствительности свежевыделенных штаммов стафилококков и стрептококков. Результаты представлены в Таблице 3. Выявлена высокая степень чувствительности стафилококковых штаммов (*S.aureus*, *S.epidermidis*) как к Ферсис-фагу так и к стафилококковому компоненту – 75%-77% и 72-74%, соответственно. Чувствительность была несколько ниже в случае *S.saprophyticus* – 50-60%. Также была отмечена выраженная чувствительность *S.pyogenes*, *S.viridians*, *S.sanguis* – 69-70% и 65-62%, соответственно, в то время как *S.salivarius*, *S.agalacticae* обладали меньшей чувствительностью – 50-60% и 50%, соответственно.

Таким образом, на основании проведённых исследований была показана приоритетность присутствия стафилококковых и стрептококковых инфекций, при ряде заболеваний человека. Данные микробы были представлены видами: *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus* и *S.pyogenes*, *S.sanguis*, *S.viridians*, *S.salivarius*, *S.agalacticae*.

Таблица 3

**Фагочувствительность стафилококковых и стрептококковых штаммов бактерий, выделенных при некоторых заболеваниях человека**

Бактерии	Абс.	Чувствительность к бактериофагам (% и абс.)					
		стафилококковый компонент		стрептококковый компонент		Ферсис комбинированный	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Staphylococcus	240						
S.aureus	115	86	75	-	-	89	77
S.epidermidis	103	74	72	-	-	70	74
S.saprophyticus	22	11	50	-	-	13	60
Streptococcus	210						
S.pyogenes	101	-	-	70	69	71	70
S.viridians	80	-	-	52	65	50	62
S.sanguis	15	-	-	11	70	10	70
S.salivarius	10	-	-	5	50	4	60
S.agalacticae	4	-	-	2	50	2	50

Присутствие этих бактерий при ряде заболеваний отмечалось как отдельно, так и в ассоциации друг с другом, что и послужило основой для создания нового варианта активного, поливалентного фагового препарата Fersis, состоящего из стафило- и стрептофагов, успешно применяемого в практике здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В.Д., Брико Н.И., Ещина А.С. Клин. лаб. диагностика, 1996, 1, 17.
2. Толоян А.А. В кн.: Идеи Пастера в борьбе с инфекциями. СПб, 1995, 44.
3. Толоян А.А., Мусеев В.В. Журнал микробиологии, 1996, 2, 117-120.
4. Muto M. Bull. Yamaguch. Med. Sch. 1996, 43, 57-59.
5. Barrow P.A., Soothil J.S. Trends in Microbiol., 1997, 5, 268-271.
6. Holtzman D. Yenet. Eng. News, 1998, 18, 1-2.
7. Ledeborg J. PNAS, 1996, 93, 3167-3168.
8. Levin B., Bull J.J. The American Naturalist, 1996, 147, 881-898.
9. Lorch A. Biotech. Derelop. Monit., 1999, 39, 14-17.
10. Merrill C., Adhya S. PNAS, 1996, 93, 3188-3192.
11. Smith H.W., Huggins R.B. J.Yen. Microb., 1988.
12. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Nana Morris Y. In: Antimicrobial agents and chemotherapy. Mar. 2001, 649-659.
13. Birger O. Manual for Microbiology Methods, 1982.
14. Медицинская микробиология (ред. Покровский В.И., Позднеев Ш.Л). М., "Медицина", 1998 г.
15. კვებეხელიძე მ. კლინიკური მიკრობიოლოგია. თბილისი "კერო", 2001.

16. Gerhardt Ph. Manual Methods for General Bacteriophage, 1983.
17. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. "Москва".
18. Makhishvili E.G., Chanishvili T.G. IBMV, 1950, 2, 37-46.
19. Appelmans R. Compt. Rend. Soc. Biol. 1922, 86, 508-511.
20. Gracia A. Ann. Inst. Pasteur., 1936, 57, 652-657.
21. Регламент производства бактериофага жидкого стафилококкового № 168-80 (Утверждено нач. глав. управления по производству бакт. и вир. препаратов, 1980 г.).
22. Регламент производства бактериофага жидкого стрептококкового № 167-80 (Утверждено нач. глав. управления по производству бакт. и вир. препаратов, 1980 г.).
23. Тихоненко Т.И., Коуделко Я.Б., Борщуполец З.И. Микробиология, 1963, 2, 723-727.
24. Yamamoto K.R., Alberts V.M, Benziger R. et.al. Virology, 1970, 40, 734-744.

## FERSIS შავი ჩირქოვან-ანთიპოტი (სტაფილოკოკური, სტრეპტოკოკური) ბათოლოგიების საინსტიტუტო

ა. ვიორვაძე, ტ. ვაბისონია, ნ. თოფურია, ლ. ჭანიშვილი,  
მ. ნადირაძე, ნ. ჩახუნაშვილი, ლ. კვიციანიძე, ლ. ტყეშელაძე,  
ა. მაჭაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გელიაგას სახელობის ბაქტერიო-ფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

ინფექციური დაავადებების პროფილაქტიკა და მკურნალობა ინფექციურ და არაინფექციურ კლინიკაში არის ერთ-ერთი პრიორიტეტული პრობლემა პრაქტიკულ ჯანდაცვაში. ფაგური პრეპარატების გამოყენება სტაფილო და სტრეპტოკოკური ინფექციების დროს, როგორც სამკურნალო-პროფილაქტიკური საშუალება, წარმოადგენს ალტერნატიულ პრეპარატს ანტიბიოტიკებისა და სულფანილამიდური პრეპარატების მიმართ.

ადამიანის სხვადასხვა დაავადებების დროს გამოყოფილი მიკროორგანიზმების სახეობრივი შემადგენლობის შესწავლამ (ცხვირ-ნახის ლორწოვანი გარსიდან, ყურიდან, თვლიდან, ასევე საშოდან და შარდსასქესო არხიდან) გვაჩვენა სტაფილოკოკების და სტრეპტოკოკების არსებობის პრიორიტეტი სხვა აღმკურნელებთან შედარებით. უნდა აღინიშნოს, რომ მონონიფექციებთან ერთად, რომლებიც გამოწვეულნი არიან სტაფილოკოკებითა და სტრეპტოკოკებით, ხშირად გვხვდება ასოცირებული ინფექციები, როგორც შიდასახეობრივი, ისე სახეობათა-შორისი ვარიაციებით. გამოხატულმა ტენდენციამ, დაავადების წარმოქმნილი მონოკულური შტამების მგრძობიანობის შესუსტებით ანტიბიოტიკებისადმი, რომელიც გამოწვეულია ანტიბიოტიკების არარაციონალური გამოყენებით, კიდევ უფრო დაგვიძლია ჩვენი გადაწყვეტილება ახალი ფაგური პრეპარატის შექმნის თაობაზე.

ნატარებული გამოკვლევების საფუძველზე, დავამზადეთ ახალი ფაგური პრეპარატის ვარიანტი Fersis, რომელიც შედგება სტაფილოკოკებისაგან (S.aureus, S.epidermidis, S.saprophyticus) და სტრეპტოკოკებისაგან (S.pyogenes, S.viridans, S.sanguis, S.salivarius, S.agalacticae).



## FERSIS-PHAGE AGAINST PURULENT-INFLAMMATORY (STAPHYLOCOCAL, STREPTOCOCCAL) PATHOLOGIES

*I. Georgadze, T. Gabisonia, N. Topuria, L. Chanishvili, M. Nadiradze,  
N. Chakhunashvili, L. Kvicinadze, L. Tkemaladze, I. Makadze*

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

Prophylaxis and treatment of infectious diseases in infectious and non-infectious clinics is a major problem of practical medicine. It is considered that the phage preparations may serve as alternative means for antibiotics and sulphonylamide preparations in treatment of staphylococcal and streptococcal infections.

Investigation of various infectious diseases has shown that leading infectious agents collected from various clinical materials (nasal and pharyngeal mucose, ear, eye, vagina, and urogenital tract) are mostly staphylococci and streptococci. Along with mono-infections, associations of these microbes are very frequent as well. Insofar a progressive trend of resistance development of these bacteria towards antibiotics is obvious, it was decided to construct a combined medicinal phage active against both streptococci and staphylococci.

As a result of thorough selection a new binary phage – Fersis-phage – has been produced. This phage contains widely distributed staphylococci (*S. aureus*, *S. epidermidis*, and *S. saprophyticus*) and streptococci (*S. pyogenes*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, and *S. agalacticae*).

## სამ და ხუთვალენტიანი დარიშხანის გავლენა წყალმცენარე *Chlorella vulgaris*-ის ზოგიერთ სანსიტოცხლო ფუნქციაზე

ფ. გოვინაშვილი, ჯ. თინანი, გ. სუბატაშვილი, თ. დვალაძე,  
ხ. ჩანავა, ე. ტყეშელაძე, თ. თინანი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 16.12.2002

ჩვენი მიერ შესწავლილ იქნა სამ და ხუთვალენტიანი დარიშხანის ზეგავლენა მწვანე წყალმცენარე *Chlorella vulgaris* კულტურაზე. უჯრედების საერთო რაოდენობის აღრიცხვა ხდებოდა ყოველდღე, 25-დღიანი ტესტის მე-5 დღიდან. მიღებულია შემდეგი შედეგები: უჯრედების რაოდენობა სამვალენტიანი დარიშხანის გამოყენებისას, ტოქსიკანტის რაოდენობის ზრდასთან ერთად, თანდათან კლებულობს კონტროლთან შედარებით, ხოლო ზღვრული დასაშვები კონცენტრაციის (ზღპ) შემთხვევაში განსხვავება არ შეინიშნება. ხუთვალენტიანი დარიშხანი უფრო ძლიერმოქმედი აღმოჩნდა და კონტროლთან განსხვავებებიც ბევრად უფრო საგრძნობია ზღპ-ს გამოყენების დროსაც კი. ასევე, ამავე კონცენტრაციებით შეტანილი დარიშხანის თანაობისას განვსაზღვრეთ ქლოროფილ A-ს და ფოთფიტინ A-ს რაოდენობა ფოტომეტრული მეთოდით. მათი რაოდენობა გადათვლილი მილიონ უჯრედზე შეტანილ რაოდენობასთან არ კორელირებს, მაგრამ ქლოროფილისა და ფოთფიტინის რაოდენობის შეფარდება, როგორც სამ- ისე ხუთვალენტიანი დარიშხანის შემთხვევაში, უცვლელი აღმოჩნდა და მუდმივად 0,588-ს შეადგენდა.

საკვანძო სიტყვები: ხუთვალენტიანი დარიშხანი, სამვალენტიანი დარიშხანი, ბიოტესტირება, ქლორელა, ქლოროფილი A, ფოთფიტინი A.

წყალსატყევეების დამაბინძურებელი წყაროები მრავალგვარია. ისინი კომპლექსურად მოქმედებენ წყლის ბიოცენოზზე. იმისათვის, რომ მათი ერთობლივი მოქმედება სრულად შევაფასოდ, აუცილებელია შესწავლილ იქნას თითოეული დამაბინძურებელი ცალ-ცალკე ლაბორატორიულ პირობებში და მოხდეს მათი ბიოტესტირება რამოდენიმე ტესტ-ობიექტზე, რათა სრულყოფილად შევახდეს შესაძლო ზიანი [5].

ტოქსიკანტების შერწყმისას ჩვენი ყურადღება შეჩერდა დარიშხანზე, რომელიც ფართოდ გამოიყენება მრეწველობაში და წარმოადგენს

მაღალტოქსიკურ კანცეროგენულ ელემენტს. ცნობილია, რომ საქართველოში არის რამოდენიმე საბადო და დარიშხანგადამამუშავებელი ქარხანა. ისინი იწვევენ ბუნებრივი ობიექტების ანთროპოგენული დარიშხანით დაბინძურებას (ამბროლაურის რაიონი – მდინარე ღუხუნის ხეობა, ღენტეხის რაიონი – სოფელი ცანა). მდინარე ღუხუნის წყალში დარიშხანის შემცველობა ქარხნის ტერიტორიაზე 2000 წელს შეადგენდა 0,13 მგ/ლ, მაშინ როცა ზღვრული დასაშვები კონცენტრაცია (ზღკ) 0,05 მგ/ლ-ს არ აღემატება [6]. დადგენილია, რომ მდინარის ქვიშიან ფსკერზე სორბირებულია დარიშხანის ნაერთების დიდი რაოდენობა, რაც საბადოს გამოღვევის შემთხვევაშიც კი ხანგრძლივი დროით უზრუნველყოფს დაბინძურებას [1, 7, 8]. დარიშხანი ძირითადად სამ და ხუთვალენტიანი, არსენატებისა და არსენიტების, სახით გვხვდება. ჩვენ შევისწავლეთ ნატრიუმის არსენატისა და კალიუმის არსენიტის გავლენა *Chlorella vulgaris* კულტურის ზრდის ინტენსივობაზე.

## მასალა და მეთოდები

ერთჯერდიანი მწვანე წყალმცენარის *Chlorella vulgaris* კულტურა მიღებულ იქნა წყალსატევიდან აღებული მასალის მრავალჯერადი გადათესვით სხვადასხვა არეზე [9]. საბოლოოდ, არჩევანი შეჩერდა უსპენსკის №1 თხევად არეზე, რომელიც საკვები ელემენტების მინიმალური შემცველობით გამოირჩევა, რაც გამორიცხავს ჩვენს მიერ აღებულ ტოქსიკანტებთან კომპლექსური და უხსნადი ნაერთების წარმოქმნის ალბათობას [2].

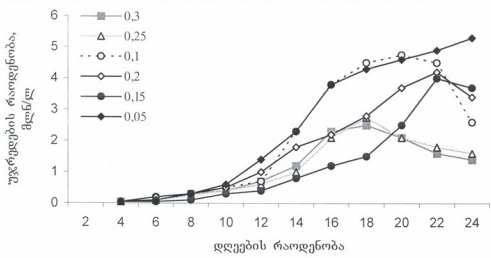
ექსპერიმენტის ხანგრძლივობა შეადგენდა 25 დღე-ღამეს. ასეთი გახანგრძლივებული ტესტი შევარჩიეთ იმიტომ, რომ გვინტერესებდა ხანგრძლივი დაბინძურების შესწავლა. 1-1,5 ღ კონუსურ კოლბებში ვასხამდით 0,5 ღ უსპენსკის №1 თხევად არეს. ტოქსიკანტები შეგვქონდა შემდეგი კონცენტრაციით: 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; და 0,3 მგ/ლ. კონტროლად ვიღებდით საკვებ არეს ტოქსიკანტის გარეშე და თითოეულ კოლბაში ვუმატებდით დაახლოებით 10 მლ ექსპონენციალური ზრდის ფაზაში მყოფ ქლორელას უჯრედს, კოლბებს ვათავსებდით კლიმატურ კამერაში 20-22°C ტემპერატურაზე, 12-საათიანი განათების რეჟიმში [10].

ექსპერიმენტის დაწყების მეოთხე დღიდან ყოველდღე ვითვლიდით უჯრედების რაოდენობას მიკროსკოპით, გორიავის სათვლელ კამერაში. შედეგები მოცემულია გრაფიკებზე. X ღერძზე ათვლილია უჯრედების რაოდენობა მილილიტრში, ხოლო Y ღერძზე კი დღეების რიცხვი.

## შედეგები და მათი განხილვა

სამვალენტიანი დარიშხანის შემთხვევაში კოლბაში, სადაც ზღკ იქნა შეტანილი, საკონტროლოსთან შედარებით, განსხვავება არ შეინიშნება. გრაფიკები ერთმანეთს დაემთხვა. კონცენტრაციის შემდგომ მატებასთან ერთად უჯრედების რიცხვი თანდათან კლებულობს და დროის გა-

სელასთან ერთად ეს ეფექტი სულ უფრო თვალსაჩინო ხდება. 0,1; 0,15 და 0,2 მგ/ლ დარიშხანის კონცენტრაციის სინჯებში უჯრედების მაქსიმალური რაოდენობა აღინიშნება 20-22-ე დღეს, რის შემდეგაც იწყება რაოდენობის შემცირება, ხოლო 0,25 და 0,3 მგ/ლ სინჯებში ის უფრო ადრე აღინიშნება და მე-16 – მე-17 დღისთვის იგივე მქონდება. რაც შეეხება საკონტროლო კულტურას, იგი ზრდას აგრძელებს ტესტის ბოლომდე (სურ. 1).



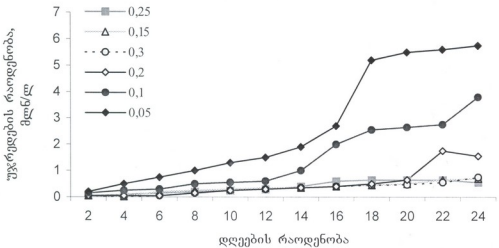
სურ. 1. უჯრედების რაოდენობის ცვალებადობა სამვალენტური დარიშხანის არსებობით.

ხუთვალენტური დარიშხანის შემთხვევაში, ზღპ-ს დროსაც კი, საკონტროლოსთან შედარებით განსხვავდება უჯრედების ზრდის ინტენსივობაში შესაძენვეია, თუმცა უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი კლება არ აღინიშნება. ეს მოვლენა დარიშხანის კონცენტრაციის მატებასთან ერთად მეტადაა გამოხატული – 25-ე დღეს 0,3 მგ/ლ დარიშხანის კონცენტრაციის სინჯში უჯრედების რაოდენობა 11-ჯერ ნაკლები იყო კონტროლთან შედარებით (სურ. 2).

ლიტერატურაში აღწერილია, რომ სამვალენტური დარიშხანის ნაერთები უფრო ტოქსიკურია, ვიდრე ხუთვალენტურის [6]. სამვალენტური თავის ეფექტს ტესტის მხოლოდ მეორე ნახევარში ავლენს, მაშინ, როცა ხუთვალენტურის გავლენა კულტივირების პირველსავე დღეებში აღინიშნება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ დარიშხანზე ლიტერატურული მონაცემები, ძირითადად, სამედიცინო ტოქსიკოლოგიის სფეროს მიეკუთვნება. ხუთვალენტური დარიშხანისათვის ცალკე დადგენილი ზღპ არ არსებობს, მაშინ, როცა იგი ამ კონცენტრაციითაც საკმაოდ ძლიერ ზეგავლენას ახდენს წყალმცენარეს კულტურის ზრდის ინტენსივობაზე. ჩვენი აზრით ეს საკითხი უფრო დაწვრილებით შესწავლას მოითხოვს.

უჯრედების საერთო რაოდენობის აღრიცხვის პარარელურად ამავე კულტურებში ანალოგიური კონცენტრაციებით შეტანილი დარიშხანის თა-

ნაობისას, ვსაზღვრავდით ქლოროფილ A-სა და ფეოფიტინ A-ს შემცველობას. ქლოროფილი A უმაღლესი მწვეანე წყალმცენარეების ფოტოსინთეზური აპარატის ძირითადი პიგმენტი, ხოლო ფეოფიტინი A – მისი დეგრადაციის ძირითადი პროდუქტი. ორივე მათგანის რაოდენობა კულტურის რაოდენობის შეფასების მნიშვნელოვანი მახასიათებელია. ცდის ტექნიკა მდგომარეობდა პიგმენტების აცეტონ-ხსნარების 665 მკმ სიგრძის ტალღაზე ოპტიკური სიმკერვის განსაზღვრაში ორი წვეთი HCl-ის დამატებამდე და დამატების შემდეგ [3].



სურ. 2. უჯრედების რაოდენობის ცვალებადობა ხუთვალენტური დარიშხანის არსებით.

როგორც აღმოჩნდა, ქლოროფილის და ფეოფიტინის რაოდენობა გადათვლილი მილიონ უჯრედზე, შეტანილი დარიშხანის რაოდენობასთან არ კორელირებს, რაც თავად უჯრედების შემცველობის სხვადასხვაობით აიხსნება. ცნობილია, რომ ქლორელას ახასიათებს სტერილურ პირობებში ქლოროფილის დაბალი შემცველობის მქონე ფორმების წარმოქმნა, ხოლო მისი ზომები 2-დან 8 მიკრომეტრამდე მერყეობს [4].

ჩვენ ასევე გამოვიტვალეთ ქლოროფილისა და ფეოფიტინის რაოდენობის შეფარდება, რომელიც, ტოქსიკანტის მცენარის ფოტოსინთეზური აპარატის ძირითადი პიგმენტის ფუნქციონირებაზე მავნე ზეგავლენის შემთხვევაში, განსხვავებული უნდა ყოფილიყო ფეოფიტინის დაგროვების ხარჯზე, მაგრამ, როგორც კონტროლში, ისე სამი და ხუთვალენტური დარიშხანის შემთხვევაში იგი უცვლელი დარჩა და მუდმივად 0,588-ის ტოლი იყო. შესაძლოა ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ ჩვენს მიერ დარიშხანის აღებული კონცენტრაციები გავლენას არ ახდენს ფოტოსინთეზურ აპარატზე და ქლოროფილის დესტრუქციის გამაძლიერებელ შემოქმედებას არ იწვევს.

## ლიტერატურა

1. მახეშვილი პ., ჯობაძე გ. თბილისის სახ. უნივერსიტეტის შრომები, 1972.
2. ონიანი ჯ. ზოგადი ჰიდრობიოლოგია. თბილისი, 2000.
3. ჯობაძე გ. ქუთაისის სახ. სამთო ინსტიტუტის შრომები, 1957.
4. ჯობაძე გ., კარხანიძე ნ., ხუბარტაშვილი გ. თბილისის სახ. უნივერსიტეტის შრომები, 1971.
5. Андреева В.М. Род Chlorella. Морфология принципы классификации. Москва, "Наука", 1975.
6. Кузнецов Е.Д. Физиология растений, 1967, 14, вып 4.
7. Методики биологических исследований по водной токсикологии. 1971.
8. Музафаров А.М., Тауаев Т.Т. Хлорелла. Ташкент, 1974.
9. Немордук А.А. Аналитическая химия элементов. Мышьак. Москва, "Наука", 1967.
10. Пашкина Е.В., Красновский А.А. Биохимия, 1964, 29, 1132-1137.

## ВЛИЯНИЕ ТРЕХ- И ПЯТИВАЛЕНТНОГО МЫШЬЯКА НА НЕКОТОРЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ФУНКЦИИ ВОДОРОСЛИ CHLORELLA VULGARIS

Ф. Гогинашвили, Дж. Ониани, Г. Супаташвили, Т. Двалидзе, Х. Чачава, Е. Ткешелашвили, Т. Ониани

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Изучено влияние трех- и пятивалентного мышьяка на культуру клеток зеленой водоросли *Chlorella vulgaris*. Подсчет клеток производился с пятого дня 25-дневного теста. Обнаружено, что под влиянием трехвалентного мышьяка количество клеток уменьшается, по сравнению с контролем, по мере возрастания количества токсиканта при предельно-допустимой концентрации (ПДК), количество клеток не меняется. Пятивалентный мышьяк оказался более сильным токсикантом и уменьшение количества клеток под его влиянием было более значительным и наблюдалось даже при ПДК. Фотометрически исследовано, также влияние мышьяка на количество хлорофилла А и феофитина А. Оказалось, что их количество не коррелировало с концентрацией внесенного токсиканта. Соотношение хлорофилла и феофитина оставалось неизменным и составляло 0,588.

## INFLUENCES OF THREE- AND FIVE-VALENT ARSENIC ON SOME VITAL FUNCTIONS OF CHLORELLA VULGARIS ALGA

F. Goginashvili, J. Oniani, G. Supatashvili, T. Dvalidze, Kh. Chachava, E. Tkeshelashvili, T. Oniani

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

Influence of three- and five-valent arsenic on reproduction of the green alga *Chlorella vulgaris* cells was studied in cell culture. It was shown that three-valent arsenic induced decrease of the

alga cells' number stepwise along with increased concentration of the toxicant. However, top permissible concentration (TPC) did not influence the cells' reproduction. Five-valent arsenic was shown to be more potent toxicant. It decreased the cells' number even at TPC. In other series of experiments influence of arsenic on volume of chlorophyll A and pheophitin A in *Chlorella* cells was examined. It was found that the toxicant concentration did not correlate with amount of chlorophyll and pheophitin; besides the ratio of these substances remained the same and always equaled 0.588.

## ЭНДОТЕЛИЙ В НОРМЕ И ЕГО ПРОНИЦАЕМОСТЬ

*З. Дгебуадзе, Г. Хечинашвили*

Тбилисская государственная Медицинская Академия

Принята 7.10.2002

Известно, что эндотелий выстилает сосудистую стенку изнутри и кровь (жидкая ткань организма) течет по его поверхности. Выстилая стенки сосудов, клетки эндотелия регулируют местные процессы гомеостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку, а также сосудистый тонус. Эндотелий выделяет оксид азота (NO), который действует расслабляюще на гладкую мускулатуру. Если же NO попадает непосредственно на клетку, то возникает противоположный эффект, развивается вазоконстрикция. Отсюда, эндотелий – место образования фактора релаксации (NO–фактор релаксации).

**Ключевые слова:** эндотелий, туберкулез, проницаемость

Существует целый ряд веществ, которые увеличивают продукцию NO путем действия через рецепторы, имеющиеся на поверхности эндотелия. Это – вазоактивные вещества.

Как отмечают авторы [2], фактор NO – это фактор гиперполяризации протациклина, а также констрикторных генов. Именно тонус сосудов определяется с помощью факторов релаксации и констрикции, а это, в свою очередь, определяет величину местного кровотока.

NO (оксид азота) образуется из L-аргинина в клетках эндотелия при участии ионов  $Ca^{2+}$ . Оксид азота (NO) может быть двух типов: базальный и стимулированный. Тонус сосудов поддерживается базальной секрецией. Гипоксия, механическая деформация и т.д. вызывают стимулированную секрецию NO, что, в свою очередь, требует роста ионов  $Ca^{2+}$ . Эндотелий не только принимает участие в вазодилатации и вазоконстрикции. Диаметр сосудов уменьшается при гипоксии. Однако, ведущим фактором здесь считается снижение секреции NO. Безусловно, не только NO представляется ведущим фактором в вазоконстрикции, при этом и другие факторы играют весьма важную роль. Так, клетки эндотелия могут вызывать сужение сосудов, что связано с отсутствием высвобождения фактора релаксации. Внешние факторы также влияют на изменение диаметра сосудов, как например, гипоксия. Гипоксия снижает диаметр сосудов.



Одним из мощных вазоактивных веществ являются эндотелины (эндотелиальные пептиды). Сюда может быть отнесен эндотелин-1.

Скорость изменения кровотока определяют методом доплерографии. Методом доплерографии можно выявить начальную стадию атеросклероза, что проявляется, как утолщение интимы (т.е. клеток эндотелия). Эндотелин – пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, мощный вазоконстриктор, который, как уже было отмечено, вырабатывается эндотелиальными клетками. Эндотелин-1 синтезируется эндотелиальными клетками, участвует в аутокринной регуляции эндотелиальных клеток, индуцирует выработку NO и простаглицина, стимулирует секрецию ангиопептида и альдостерона, подавляет секрецию ренина. В основном, эндотелин-1 синтезируют эндотелиальные клетки вен, коронарные артерии и артерии мозга.

Эндотелиальные клетки капилляров являются структурной функциональной основой легочной ткани. Как показывают наши данные, имеются структурные и функциональные различия со стороны мембран и эндотелиоцитов, которые образуют просвет сосуда с противоположной стороны [6]. Эта полярность имеет важное значение для функционирования легочной ткани. Именно эндотелиоциты играют важную роль в поддержании полярности ткани.

Известно, что эндотелиоциты, как и все подобные клетки, несут на себе отрицательный заряд [4], что играет немаловажную роль в функционировании данной ткани. Как отмечает ряд авторов [9], повышение проницаемости связано со снижением величины отрицательного заряда на поверхности эндотелия, что представляет весьма важный фактор во взаимодействии с форменными элементами крови. J. Harbello et al. [8] указывают, что изменение зарядности должно быть связано с биохимическими сдвигами, в частности с ростом сиаловых кислот, связанных с гликопротеинами. При патологии эндотелиальные клетки, прилегающие к зоне повреждения, становятся более “клеякими”. В структурном плане они представляются внешне не измененными. Имеется прямая связь между поврежденными эндотелиоцитами и явлением адгезии, на что указывают работы Н. Ryan et al. [11], Д.Н. Маянского [3] и других авторов. У поврежденной, по данным Д.Н. Маянского [4], поверхности мембраны эндотелиальных клеток появляется целый ряд рецепторов, обуславливающих скопление и образование “центров прилипания” различных лейкоцитов к этим местам. Темпы миграции лейкоцитов зависят от амебодной активности самих мигрирующих клеток [1]. Однако, кроме уже отмеченного фактора, имеются еще и другие факторы (как, например, селезенка, кора) [1]. В то же время роль макрофагов неоспорима. Они играют важную роль в реактивности набухания эндотелиоцитов, в задержке миграции лимфоцитов и т.д. Задержка миграции может быть или прямой (непосредственное воздействие) или же опосредованной, т.е. влиять на амебодную активность лимфоцитов, изменяя при этом их поверхностные свойства. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками указывает на различную сосудистую проницаемость – лейкоциты вначале “прилипают” к эндотелию, а затем проходят через него. В норме лейкоциты как-бы скользят по поверхности сосудистой стенки и лишь в единичных случаях они фиксируются на эндотелий, а затем проникают между эндотелиоцитами. Прикрепившиеся к эндотелию лейкоциты затем выпускают псевдоподий и определяют

зону контакта. Выделяя активирующие вещества, лейкоциты, в частности нейтрофилы, могут повысить проницаемость микрососудов [7]. По данным Д.Н. Маянского [4], миграция различных видов лейкоцитов схожа друг с другом. Изменение проницаемости стенок сосудов связано с изменением скорости кровотока, что, в свою очередь, должно быть связано с ранней перестройкой ультраструктуры нервной ткани, ее синаптическими окончаниями на стенки сосудов, в частности с ее окончаниями на эпителиальной ткани. К аналогичным выводам приходят Н.Н. Lipowski et al. [10] касательно миграции лейкоцитов, гемодинамики и уровня микроциркуляции. Микроциркуляторные русла могут перераспределять кровотоки и тем самым компенсировать явление адгезии клеток и их деформируемость.

Различные заболевания приводили к неоднородному повышению агрегации лейкоцитов [12], которая после лечения вновь снижается и достигает контрольного уровня.

Как показали наблюдения, изменение проницаемости влияет на структурно-функциональные взаимоотношения органа и организма в целом, что представляет особый интерес при заболеваниях, имеющих неспецифический генез. Изменение проницаемости стенок сосудов, первым делом, должно быть связано с изменением возможностей именно иммунной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бьюлек У.И. Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний. М., 1992.
2. Затејкина А.Н. и соавт. Ж. Арх. патол., 2001, 3, 235-242.
3. Маянский Д.Н. Нейтрофилы. Новосибирск, 1994.
4. Маянский Д.Н. Успехи современной биологии, 1998, 106, 290-295.
5. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М., 1994.
6. Хечинашвили Г., Дгебუაძე З. Изв. АН Грузии, серия биол., 2002, 26, 909-912.
7. Bullak W.E. J. Immunol., 1996, 117, 1164-1178.
8. Harbello J.E. et al. Acta physiol. Scand., 1998, 125, 495-499.
9. Hart M.M. et al. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1997, 46, 141-153.
10. Lipowski H.H. et al. In: Vascular Endothelium in Health and Disease. N.Y., 1998.
11. Ryan H. et al. Science, 1991, 214, 557.
12. Silvestrin M. et al. Ital. J. Neurol. Sci., 1999, 12, Suppl.

## ენდოთელიუმი ნორმაში და მისი განვლადობა

ზ. დგებუაძე, ვ. ხეჩინაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

### რეზიუმე

ლეიკოციტების ურთიერთკავშირი ენდოთელიურ უჯრედებთან მიუთითებს სისხლძარღვთა სხვადასხვა განვლადობაზე. ნორმაში ლეიკოციტები თითქოს სრიალებენ სისხლძარღვთა კედლის ზედაპირზე და მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში ფიქ-

სირდებიან ენდოთელიუმზე. შემდეგ, ენდოთელიუმზე მიმაგრებული ლეიკოციტები გამოყოფენ ფსევდოპოდიებს და განსაზღვრავენ კონტაქტის ზონას. ლეიკოციტებს, კერძოდ კი ნეიტროფილებს, გამოყოფენ რა გამააქტეპებელ ნივთიერებებს, შეუძლიათ მიკროსისხლძარღვების განვლადობის გაძლიერება. სისხლძარღვთა კედლების განვლადობის ცვლილება დაკავშირებულია სისხლის მიმოქცევის სინქარის ცვლილებასთან, რაც, თავის მხრივ, დაკავშირებული უნდა იყოს ნერვული ქსოვილის ულტრასტრუქტურის ადრულ რეორგანიზაციასთან, მის სინაპტიკურ დაბოლოებებთან სისხლძარღვების კედლებზე. კერძოდ კი ეპითელურ ქსოვილზე განვლადობის ცვლილება ზეგავლენას ახდენს ორგანოსა და მთლიანად ორგანიზმის სტრუქტურულ-ფუნქციურ ურთიერთდამოკიდებულებაზე, რაც განსაკუთრებით საინტერესოა იმ დაავადებების დროს, რომელთაც არასპეციფიკური გენეზი აქვთ.

## ENDOTHELIUM IN HEALTH AND ITS PERMEABILITY

*Z. Dgebuadze, G. Khechinashvili*

Tbilisi State Medical Academy

### SUMMARY

Interaction of leukocytes with endothelial cells indicates different vascular permeability. In health leukocytes kind of slip along the surface of vascular walls and only in single cases they are fixed on the endothelium. Leukocytes having attached to the endothelium then let out pseudopodia and determine the contact zone. Having isolated activating substances, leukocytes, in particular neutrophiles can increase the permeability of the microvessels. Changes in the permeability of vascular walls are connected with the changes in blood flow rate, what, in its turn, should be connected with the earlier reorganisation of neural tissue ultrastructure, as well as with its synaptic endings on vascular walls, in particular, on the epithelial tissue. Changes in the permeability have an influence on structural-functional interrelationships of organ and the organism in the whole, what appears to have special interest during diseases having nonspecific genesis.

## მასალაზე ტეტანუსის იმუნოლოგიურ მონიტორინგზე საქართველოში

ა. დგებუაძე, ვ. ყურაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

მიღებულია 13.12.2002

ნაშრომში მოცემულია საქართველოში 1986-90 წწ. ჩატარებული ტეტანუსზე იმუნოლოგიური მონიტორინგის შედეგები. პასიური ჰემაგლუტინაციის რეაქციით ყოველწლიურად გამოკვლეულია 5-10 ათასი ადამიანი, სულ გამოკვლეულია 53.213 ადამიანი. აქედან, სერონეგატიური აღმოჩნდა 4.864 (8,9%), რისკის ფაქტორით 4.740 (8,9%) და პირობითი დაცვითი ტიტრით 43.615 (81,9%). ბავშვთა იმ დაწესებულებებში, სადაც აცრები კარგადაა ორგანიზებული, მოსახლეობის 80-90%-ს აღმოაჩნდა ანტისხეულთა დაცვითი ტიტრი. ამ მხრივ სოფლის მოსახლეობა ჩამორჩება ქალაქისას.

ანტისხეულთა მაღალი ტიტრები აღენიშნებათ აცრებს დაქვემდებარებული ასაკის ბავშვებს. ასაკის ზრდასთან ერთად ტიტრი ქვეითდება და 40 წლის ასაკს ზევით, ანტისხეულთა პირობითი დაცვითი ტიტრი უკვე აღარ არის. ამიტომაც, უპირატესად, ამ ასაკში რეგისტრირდება ტეტანუსით ავადობის შემთხვევები. 50 წლის ასაკის მოსახლეობის რევაქცინაცია აუცილებელია და იგი შეტანილი უნდა იქნას აცრების საერთო სქემაში. ტეტანუსის სპეციფიკური პროფილაქტიკა რეალური და ერთადერთი გზაა ტეტანუსით ავადობის ლიკვიდაციისაკენ.

საკვანძო სიტყვები: ტეტანუსი, იმუნოლოგია, ეპიდემიოლოგია, საქართველო

იმუნიზაციის პროგრამის შესაფასებლად, ჩვეულებრივ, მიღებულია ავადობისა და სიკვდილიანობის მონაცემების გამოყენება. ამ მონაცემებით, ტეტანუსის პროფილაქტიკური ღონისძიებების შედეგად ჩვენს ქვეყანაში ავადობა 10-ჯერ და სიკვდილიანობა 18-ჯერ შემცირდა. ეს პროფილაქტიკის საბოლოო შედეგია, მაგრამ ზოგ წლებში, ზოგ რეგიონში ავადობა და სიკვდილიანობა განსხვავებულია საერთო სურათისაგან. ამიტომაც, უფრო სწორია იმუნოლოგიური მონიტორინგი – ანტიტოქსინის ტიტრის ინდივიდუალური განსაზღვრა, რაც რეალური საშუალებაა აცრების კორექციის, მართვისა და კონტროლისათვის. ეს შესაძლებელია გაკეთდეს ნეიტრალიზაციის რეაქციით ან პასიური ჰემაგლუტინაციის რეაქციით. პირველი რთულია და მასობრივად მისი ჩატარება ძნელია. უფრო

მოსახერხებელი, იაფი და მარტივია პასიური ჰემაგლუტინაციის რეაქცია, რომელსაც მასიური გამოკვლევებისათვის ალტერნატივა არა აქვს.

## მასალა და მეთოდები

მოსახლეობის სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებს თითოეულ კულტურაში სისხლს 0,5 მლ რაოდენობით, ამოვწოვდით სისხლის შრატს და ვან-ზავებდით 1:10-ზე. ინაქტივაცია ხდებოდა 56°C-ზე, 30 წუთით.

გამოყენებულია ტეტანუსის ანატოქსიური ერთროციტული დიაგნოსტიკუმი, დამზადებული მოსკოვის ეპიდემიოლოგიის ცენტრალური ინსტიტუტის მიერ.

პასიური ჰემაგლუტინაციის რეაქცია იდგმებოდა პლასტიკის პანელებზე 0,2 მლ შრატის სხვადასხვა განზავებას ემატებოდა 0,2 მლ ერთროციტული დიაგნოსტიკუმი და იკითხებოდა 2 საათის შემდეგ ოთახის ტემპურატურაზე. ანტისხეულების არარსებობა ტეტანუსის მიმართ ითვლება სერონეგატიურად: ანტისხეულთა ტიტრი 1:10-ზე ნაკლების მქონენი – რისკის კონტინგენტად და მის ზევით კი – დამცველ ტიტრად.

## შედეგები და მათი განხილვა

ამ მარტივი რეაქციის მეშვეობით შეიძლება დადგინდეს იმუნიტეტის ხარისხი, მისი ხანგრძლივობა, იმუნიზაციისათვის გამოყენებული პრეპარატის – ანატოქსინის ხარისხი, და გატარდეს იმუნოლოგიური კონტროლი, მონიტორინგი მოსახლეობის სხვადასხვა კონტინგენტის იმუნურ მდგომარეობაზე და შეფასდეს ჩატარებული სპეციფიკური პროფილაქტიკის ეფექტურობა. რაც მთავარია პრაქტიკული ეპიდემიოლოგიისათვის, შესაძლებელია გამოვლინდეს იმუნიტეტის არ მქონე ინდივიდები, სერონეგატიურები, რომლებიც აუცილებლად საჭიროებენ პირველად ან განმეორებით აცრას. დოკუმენტის არსებობა ან არარსებობა ყოველთვის არ ადასტურებს, აქვს თუ არა პაციენტს ანტისხეული და რა რაოდენობით.

იმუნოლოგიური მონიტორინგი ტეტანუსის საწინააღმდეგო აცრებზე საქართველოში ჩვენი ინიციატივით დაიწყო 1981 წლიდან და 1992 წლამდე წარმატებით მიმდინარეობდა როგორც ქალაქად, ისე სოფლად. ყოველწლიურად გამოიკვლეოდა 5-12 ათასი ინდივიდი. შემდეგში, ცნობილი მოვლენების გამო, ასეთი მასობრივი გამოკვლევებისათვის არაქცეულია და პროფილაქტიკური აცრები ყველა ინფექციების მიმართ ჩაიშალა.

მოცემულ ფრაგმენტში წარმოდგენილია ტეტანუსზე იმუნოლოგიური მონიტორინგის შედეგი 1986-90 წწ., როდესაც გამოკვლევები ტარდებოდა იდენტურად.

ცხრილ 1-ში მოცემულია რესპუბლიკაში ტეტანუსის ანტისხეულზე გამოკვლეულთა საერთო რაოდენობა, წლების მიხედვით. გამოკვლეულთა შორის საშუალო გეომეტრიული ტიტრის მქონეთა (110-ზე მეტი) რაოდენობა საკმაოდ მაღალია – 78-90%-ის ფარგლებში. სერონეგატიურობის რაოდენობა მერყეობს სხვადასხვა წლებში, 6-14%-ის ფარგლებში. 1988

წელს რეგისტრირებულია სერონეგატიური ბავშვების 14%. ამის მიზეზი შეიძლება ყოფილიყო გამოყენებული ვაქცინის დაბალი ხარისხი (შენახვის, ტრანსპორტირების რეჟიმის დარღვევა; თვით ვაქცინის სუსტი იმუნოგენობა). ამას მოწმობს ისიც, რომ დამცველი ტიტრის მქონეთა რაოდენობა შედარებით დაბალი იყო – 78,4%. ეს საერთო მონაცემები უახლოვდება რუსეთისა და დსთ-ს სხვა ქვეყნების მონაცემებს.

ცხრილი 1

**ტეტანუსის იმუნიტეტზე გამოკვლეულთა საერთო რაოდენობა  
 წლების მიხედვით**

წლები	გამოკვლეულთა რაოდენობა	სერონეგატიურები	რისკის ფაქტორი	დამცველი ტიტრით
1986	10,270	640(6,2%)	346 (3,3%)	9,284 (90,2%)
1987	14,490	1281 (11,0%)	1590 (10,9%)	11,619 (80,1)
1988	17,824	2055 (14,0%)	17,32 (10,0%)	13,377 (78,4%)
1989	10,635	888 (10,0%)	1,012 (9,5%)	8,735 (82,1%)
სულ	53,219	4,864 (8,9%)	4,740 (8,9%)	43,615 (81,9%)

რესპუბლიკის სხვადასხვა რეგიონში, რაიონში, ქალაქებსა და სოფლებში ბავშვთა კოლექტივებში აცრის იმუნოლოგიური შედეგი შეიძლება განსხვავებული იყოს. იქ, სადაც აცრები უკეთაა ორგანიზებული, გამოყენებულია კარგი ვაქცინა, ანტისხეულების დაცვითი ტიტრი 80-93%-ია, ე.ი. ეფექტურობაც 90%-ზე მეტია.

რასაკვირველია, ქალაქად აცრები უფრო ორგანიზებულად ტარდება, ვიდრე სოფლად. ამიტომაც, სერონეგატიურთა რაოდენობა ქალაქად ნაკლებია, ვიდრე სოფლად. საერთოდ, უნდა ითქვას, რომ სერონეგატიურთა რაოდენობა, თითქმის მუდმივი ციფრია და სხვადასხვა სიტუაციებში 6-15%-ს მაინც აღწევს. აქ გასათვალისწინებელია რეფრაქტორული ბავშვები, რომლებიც არ იძლევიან სეროკონვერსიას ანტიგენის შეყვანაზე, ვაქცინის დაბალი იმუნოგენობა, ბავშვთა ორგანიზმის საერთო მდგომარეობა და მათი საერთო იმუნოლოგიური სტატუსი, აცრის სეზონი და მრავალი სხვა ფაქტორი, ცხრილი 2.

წვენ მოვახდინეთ მიღებული მონაცემების სტანდარტიზაცია ასაკისა და სქესის მიხედვით. გამოვიყენეთ სტანდარტიზაციის არაპირდაპირი მეთოდი. სტანდარტად მიჩნეული იყო პოპულაციის მონაცემები, მოძიებული ლიტერატურიდან [1, 2].

საშუალო გეომეტრიული ტიტრი განსხვავებულია: ქალაქად მაღალია, სოფლად ნაკლებია. ქალაქად – 2,06, სოფლად – 1,869, საშუალოდ რესპუბლიკაში – 1,99 (P<0.001).

ანალოგიური სურათია რეგიონებში. მაგალითისთვის მოვიყვანთ ერთი წლის მასალას – 1990 წ. თბილისში საშუალო გეომეტრიული ტიტრი

შეადგენდა 2,06; ქუთაისში - 1,80, სოხუმში - 1,70, ბათუმში - 1,90. რუსთავში - 1,60, ცხინვალში - 1,70, ზუგდიდში - 2,10-ს და ა.შ. რაიონებიდან მაღალი მაჩვენებელი აქვს წალენჯიხას - 2,01, სენაკს - 1,92, მესტია-ლენტეხს - 1,95, ვანს - 1,86, ახმეტას - 1,88, დმანისის რაიონს - 1,80, კასპის რაიონს - 1,99, ბორჯომს - 1,81, ხელვაჩაურის რაიონს - 1,98. ასეთივე სურათი იყო რაიონებში სხვა წლებშიც.

ცხრილი 2

**ტეტანუსის ანტიტოქსიკურ ანტისხეულთა საშუალო გეომეტრიული ტიტრი ქალაქის და სოფლის მოსახლეობაში**

	საშუალო გეომეტრიული ტიტრები 1986-90 წწ.				
	1986	1987	1988	1989	1990
ქალაქად	2,1	1,81	1,79	1,78	2,06
სოფლად	2,05	1,768	1,73	1,71	1,86
საერთოდ რესპ.	2,07	1,75	1,72	1,99	1,99

ტეტანუსის ანტისხეულთა დონე იცვლება ასაკობრივად: მაღალი ტიტრით გამოირჩევიან აცრებს დაქვემდებარებული ასაკის ბავშვები; ანტისხეულთა ტიტრი შედარებით დაბალია 1-2; 2-3 და 15-16 წლის ასაკში; მოზარდებში და მოზრდილებში ის თანდათანობით კლებულობს და 40 წლის ხვეით, თითქმის მოლიანად ქრება.

40-50 წლის ასაკის ინდივიდების 23-24%-ს აღენიშნება ანტისხეულების სრული არარსებობა. დაცვითი იმუნიტეტი აქვთ მხოლოდ 44-78%-ს, ისიც ანტისხეულების შედარებით დაბალი ტიტრით - 1:10-1:320. სწორედ ამ ასაკის ადამიანები ავადდებიან ტეტანუსით უპირატესად. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია ვაქცინაციის სქემაში შეტანილი იქნას ამ ასაკის ადამიანთა რევაქცინაცია, ერთხელ მაინც.

როგორც მოყვანილი მონაცემები მოწმობს, ტეტანუსის აცრების შედეგად მოსახლეობის 90%-ზე მეტს უეითარდება იმუნიტეტი და ფაქტიურად, ისინი დაცული არიან დაავადებისაგან. ამრიგად, რეალური გზა ტეტანუსით ავადობის ლიკვიდაციისაკენ არის მხოლოდ სპეციფიკური პროფილაქტიკა. ქვეყანა უნდა იყოს უზრუნველყოფილი კარგი ვაქცინით და აცრებს უნდა გაუკეთდეს კარგი ორგანიზაცია. 1992 წლიდან ვაქცინით უზრუნველყოფა დაიბრუნა ისევე, როგორც მისი შენახვისა და ტრანსპორტირების რეჟიმ-წესები. გაუთავებელმა უთავოლო რეფორმებმა და მძიმე სოციალურმა პირობებმა გაამძაფრეს ეპიდემიური პროცესი და გამოჩნდა ისეთი ინფექციები, რომლებიც წინა წლებში არ იყო შემჩნეული. ამ ბოლო 3-5 წლის მანძილზე დაისახა პროფილაქტიკური აცრების ნატარების შესაძლებლობა. წინა წლებში კარგად ნატარებული აცრების შედეგად მოსახლეობას აღმოაჩნდა და შეუნარჩუნდა ტეტანუსის მიმართ მაღალი იმუნიტეტი და 1993-95 წწ. საომარი ოპერაციების პერიოდში ტეტანუსით დაავადების შემთხვევა არ ყოფილა რეგისტრირებული დაჭრილ მეომრებში.

დასკვნის სახით უნდა ითქვას, რომ ასაკობრივ-სქესობრივი სტანდარტიზაციის შემდეგ გაირკვა, რომ სოფლის მოსახლეობაში ანტიხეულთა გეომეტრიული ტიტრი დაბალია ქალაქის მოსახლეობასთან შედარებით. ასევე, სტანდარტიზებული მონაცემების საფუძველზე, შეგვიძლია დავასკვნათ: ანტიხეულთა მაღალი მაჩვენებლები შეინიშნება აცრას დაქვემდებარებულ ბავშვთა ასაკში, ხოლო მოზრდილ მოსახლეობაში იგი კლებულობს და 40-50 წლის ასაკისათვის მაქსიმალურად კლებულობს. სპეციფიკური პროფილაქტიკა ტექანუსით ავადობის ლიკვიდაციის ერთადერთი რეალური გზაა.

## ლიტერატურა

1. Басова Н.Н., Фоменко Г.А. и др. ЖМЭН, 1968, № 3, 54-59.
2. Быченко Б.Д. Столбняк. Заболеваемость и смертность в разных странах, профилактика. М., "Медицина", 1982, с. 132-141.

## МАТЕРИАЛЫ ПО ИММУНОЛОГИЧЕСКОМУ МОНИТОРИНГУ СТОЛБНЯКА В ГРУЗИИ

*И. Дгебуაძე, В. Курашвили*

Тбилисская государственная Медицинская Академия

### РЕЗЮМЕ

В работе приводятся результаты иммунологического мониторинга столбняка в Грузии за период 1986-90 гг. По реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), ежегодно обследовалось 5-10 тысяч человек. Всего обследовано 53.213 человек. Из них серонегативными оказались 4.869 (8,9%); с фактором риска 4.740 (8,9%) и с условно защитным титром 43.615 (81,9%). В отдельных регионах и в тех учреждениях, где хорошо организованы прививки, у 80-90% населения обнаруживается защитный титр антител. В этом отношении сельское население отстает от городского.

Высокие титры антител имеют дети в возрасте подлежащим прививкам; у 80-90% этого контингента обнаруживается условно защитный титр антител. По мере подрастания титры антител уменьшаются и в возрасте 40-50 лет антитела почти полностью исчезают. Поэтому, люди заболевают столбняком преимущественно в этом возрасте. В возрасте 50 лет и выше необходима хотя бы одна ревакцинация и ее надо внести в общую схему профилактических прививок.

Специфическая профилактика tetanus – единственный и реальный путь к ликвидации заболевания столбняком.



## DATA ON IMMUNOLOGICAL MONITORING OF TETANUS IN GEORGIA

*I. Dgebuadze, V. Qurashvili*

Tbilisi State Medical Academy

### SUMMARY

The article presents the results of immunological monitoring of tetanus in Georgia for the period of 1986-90. Annually 5-10 thousand persons were examined for the reaction of passive hemagglutination. Total of 53213 persons were investigated. Out of these 4864 (8.9%) appeared to be seronegative, 4740 (8.9%) revealed risk factor, while 43615 (81.9%) had conditional protection titer. In regions and the children's organizations with well-organized inoculation 80-90% of population revealed protection titer of antibodies. In this respect the rural population lagged behind the urban one.

High titers of antibodies were marked in inoculated children. Along with aging and in adults this index decreased, and over the age of 40 the conditional protection titer was almost absent. Accordingly, the cases of tetanus were mainly recorded in this age. The inoculation of 50-year-old persons is essential and their inoculation should be included into the general scheme of inoculation.

The specific prevention against tetanus is considered as the only real measure for liquidation of the disease.

## СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ДЫХАНИЯ

*Г.Г. Элиава, Л.Г. Берилава, Н.Д. Мшвениерадзе, Н.Я. Чихория,  
А.В. Андгуладзе, М.Ш. Гугешашвили*

Тбилисский государственный Медицинский Университет

Принята 19.11.2002

Целью работы было исследование структуры сердечного ритма в условиях различных типов дыхания. Исследование проводили на практически здоровых лицах в возрасте 19-20 лет, в условиях носового, ротового и носо-ротового дыхания. Применяли метод корреляционной ритмографии. На основании изучения динамики корреляционной ритмограммы, статистических и интегральных показателей сердечного ритма, можно считать, что дыхание через рот способствует усилению выраженности медленных волн и аperiodических случайных влияний в волновой структуре сердечного ритма; при этом увеличивается влияние на синусовый узел как симпатических, так и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы, с преимущественным влиянием парасимпатического тонуса.

**Ключевые слова:** сердечный ритм, носовое дыхание, ротовое дыхание, медленные волны, аperiodические влияния

Верхние дыхательные пути являясь “входными воротами” организма находятся в непосредственном контакте с окружающей средой, испытывая в процессе дыхания постоянное влияние различных ее факторов (температурного, химического состава воздуха, влажности и т.п.). Нервно-рефлекторный механизм верхних дыхательных путей обеспечивает быструю реализацию влияния внешних факторов на различные органы и системы [2, 3]. В современных условиях патология верхних дыхательных путей становится риск-фактором в развитии различных нарушений (в том числе сердечно-сосудистых) в организме [2,3]. Анализ волновой структуры сердечного ритма, его периодических составляющих, дает возможность объективной оценки состояния сердечной деятельности [4]. Целью настоящей работы являлось исследование структуры сердечного ритма в условиях различных типов дыхания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на практически здоровых лицах в возрасте 19-20 лет. Применяли метод корреляционной ритмографии. Регистрацию корреляционной ритмограммы осуществляли с помощью ритмокардиоскопа РКС-01. Объем выборки составлял 100 кардиоциклов. Определяли моду ( $M_0$ ), амплитуду моды ( $AM_0$ ) и вариационный размах ( $\Delta X$ ) [1]. С помощью ЭВМ определяли интегральные показатели сердечного ритма: индекс напряжения (ИН) регуляторных систем и индекс функционального состояния (ИФС) [1,4]. Исследование осуществляли при носовом, ротовом и носо-ротовом дыхании в условиях относительного физиологического покоя. Носовое дыхание выключали с помощью мягкого носового зажима.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях носо-ротового дыхания, по сравнению с носовым, увеличивается длина продольной оси "а", т.е. более выраженной становится медленная периодика (Рис. 1б). Одновременно возрастает и длина поперечной оси "в", т.е. увеличиваются аperiодические случайные влияния на сердечный ритм. При переходе на исключительно носовое дыхание, восстанавливается исходная картина корреляционной ритмограммы (Рис. 1в).

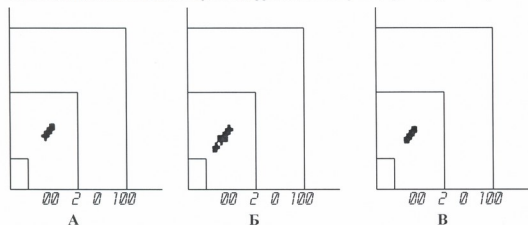


Рис. 1. Корреляционная ритмограмма испытуемого В.В. при носовом дыхании (А), носо-ротовом (Б) и при восстановлении носового дыхания (В).

Аналогичную картину мы наблюдаем и при осуществлении только ротового дыхания (Рис. 2). При ротовом дыхании основная совокупность точек на корреляционной ритмограмме еще больше вытягивается вдоль биссектрисы, т.е. увеличивается медленная периодика (Рис. 2б). Одновременно увеличивается длина как продольной оси "а", так и поперечной оси "в". Вышеуказанное свидетельствует об увеличении выраженности медленной периодики, с одновременным увеличением случайных аperiодических влияний. Такая динамика изменений картины корреляционной ритмограммы была характерна для всех испытуемых исследуемого контингента.

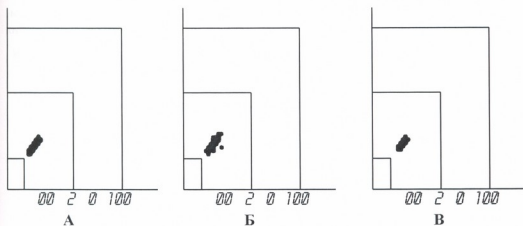


Рис. 2. Корреляционная ритмограмма испытуемого Г.С. при носовом (А), ротовом (Б) дыхании и при восстановлении носового дыхания (В).

При ротовом дыхании вариабельность сердечного ритма возрастает (Рис. 3); показатели вариационной пульсограммы изменяются следующим образом: уменьшается величина амплитуды моды ( $AM_0$ ), мода ( $M_0$ ) и вариационный размах  $\Delta X$  увеличиваются ( $P < 0,05$ ) (Таблица 1). Индекс напряжения регуляторных систем, имеющий отрицательную корреляцию с ИФС, в условиях ротового дыхания достоверно снижается ( $P < 0,05$ ), в среднем на 26% (Рис. 4). Индекс функционального состояния (ИФС) повышается в среднем на 45,8% (Рис. 5).

При восстановлении носового дыхания, как свидетельствует и динамика корреляционных ритмограмм (Рис. 2, 3), вышеуказанные показатели приближаются к исходным.

Согласно данным литературы [6], медленные волны связаны с приспособительной деятельностью сердечно-сосудистого центра, участвующего в регуляции артериального давления и периферического кровотока посредством сигналов управления периферическим сосудистым сопротивлением и минутным объемом кровообращения.

Действительно, наши исследования [5] показали, что в условиях ротового дыхания имеют место снижение периферического сосудистого сопротивления и компенсаторное усиление насосной функции сердца. Поэтому усиление выраженной медленной периодики, в корреляционной ритмограмме, можно считать проявлением активности модуляторного сердечно-сосудистого центра, направленного на восстановление оптимальных соотношений между насосной функцией сердца, притоком и оттоком крови.

Случайные изменения венозного притока, обусловленные изменением функционального состояния сердечно-сосудистой системы при ротовом дыхании, вызывают возникновение случайных колебаний длительности интервалов между желудочковыми сокращениями. Эти сдвиги ведут к расширению поперечника основной совокупности на корреляционной ритмограмме и приводят к образованию фигуры неправильной формы (Рис. 1б и Рис. 2б). Изменение вегетативного гомеостаза связано с увеличением влияния на синусовый узел как симпа-

тического (относительное увеличение моды), так и, преимущественно, парасимпатического (усиление вариационного размаха, снижение индекса напряжения регуляторных систем) отделов вегетативной нервной системы.

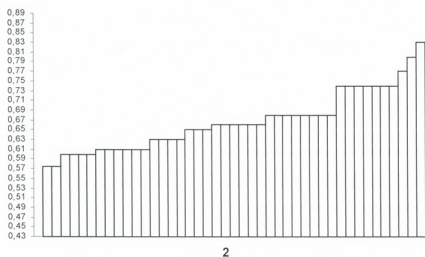
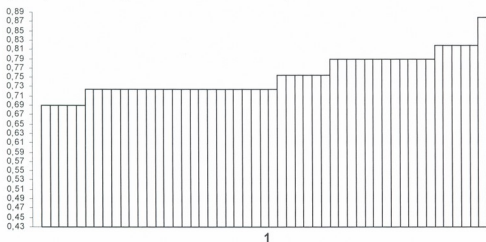


Рис. 3. Гистограмма распределения R-R интервалов сердечного ритма при спокойном носовом (1) и ротовом дыхании (2).

Таблица 1

**Изменение показателей вариационной пульсограммы  
при носовом и ротовом дыхании**

Показатели	Носовое дыхание	Ротовое дыхание	Уровень достоверности
Мода, $M_0$	$0,79 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,02$	$P < 0,05$
Амплитуда моды, $AM_0$	$37,5 \pm 4,80$	$22,0 \pm 4,10$	$P < 0,001$
Вариационный размах	$0,135 \pm 0,001$	$0,20 \pm 0,045$	$P < 0,05$

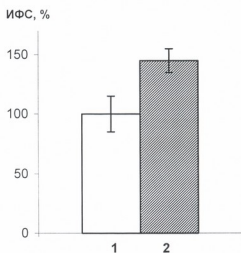
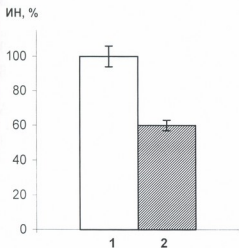


Рис. 4. Изменение индекса напряжения регуляторных систем при носовом (1) и ротовом (2) дыхании.  $P < 0,05$ .

Рис. 5. Изменение индекса функционального состояния при носовом (1) и ротовом (2) дыхании.  $P < 0,05$ .

Изменение вегетативного гомеостаза можно объяснить тем, что нарушается равновесие центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма, а тем самым – характер регуляции синусового ритма. Эти явления, по-видимому, можно объяснить изменением афферентной сигнализации с воздухоносных путей в условиях различных типов дыхания. Надо полагать, что при ротовом дыхании (в условиях выключения носовых путей), естественное раздражение током воздуха дыхательного тракта и, в частности, рецепторных окончаний волокон блуждающих нервов, вызывает преимущественное усиление вклада афферентной парасимпатической сигнализации в суммарную афферентную сигнализацию с дыхательного тракта. Вышеуказанные изменения способствуют преобладающему влиянию автономного контура регуляции сердечным ритмом, что проявляется в соответствующих характерных изменениях показателей вариационной пульсограммы.

Результаты исследования позволяют считать, что в многозвеньевой системе управления сердечным ритмом, существенную роль играют экстракардиальные влияния, реализуемые с верхних дыхательных путей, в процессе естественного дыхания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., "Наука", 1984, 39-75.
2. Бакурадзе А.Н., Элиава Г.Г. Респираторные раздражения дыхательных путей и методические рекомендации к их использованию. Тбилиси, 1987, 36-61.

3. Буков В.А., Фельдбербаум Р.А. Рефлекторные влияния с верхних дыхательных путей. М., "Медицина", 1980, 62-80.
4. Воскресенский А.Д., Венцель М.Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. М., "Наука", 1974, с. 221.
5. Элиава Г., Мekoიქიშვილი Н., Купатадзе М., Мачавარიანი Л., Хинტიბидзе И., Павлиа-ივილი А. Сообщения АН ГССР, 1990, 140, 129-131.
6. Sayers B.M. Ergonomics, 1973, 16, 17-13.

## გულის რიტმის სტრუქტურა სუნთქვის სხვადასხვა ტიპის დროს

გ. ელიავა, ლ. ბერულავა, ნ. მშვენერაძე, ნ. ჩიხორია,  
ა. ანდგულაძე, მ. გუგეშაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

სამუშაოს მიზანი იყო გულის რიტმის სტრუქტურის გამოკვლევა სუნთქვის სხვადასხვა ტიპის დროს. გამოკვლევა ჩატარებულია 19-20 წლის ასაკის, პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებზე ცხვირით, პირით და ერთდროულად ცხვირით და პირით სუნთქვის დროს. გამოყენებული იყო კორელაციური რიტმოგრაფიის მეთოდი. კორელაციური რიტმოგრაფიის სურათის დინამიკის, გულის რიტმის სტატისტიკური და ინტეგრალური მანკენებლების საფუძველზე შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ პირით სუნთქვა ხელს უწყობს ნელი ტალღების და აპერიოდული შემთხვევითი გავლენების გამოხატულების გაზრდას გულის რიტმის ტალღურ სტრუქტურაში. ამ დროს სინუსის კვანძზე იზრდება ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სიმპათიკური და პარასიმპათიკური განყოფილებების გავლენა, პარასიმპათიკური ტონუსის უპირატესი გავლენით.

## STRUCTURE OF CARDIAC RHYTHM DURING DIFFERENT TYPES OF RESPIRATION

G. Eliava, L. Berulava, N. Mshvenieradze, N. Chikhorია, A. Andguladze, M. Gugeshashvili

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The study was aimed at investigation of structure of cardiac rhythm during different types of respiration. The healthy subjects aged of 19-20 were studied during the nasal, oral and both nasal and oral respiration. The correlation rhythmographic method was used. According to our data respiration through the mouth promotes increase of the slow wave manifestations and aperiodic random influences in the wave structure of the cardiac rhythm. In this time the sinus node is subjected to increased influence of both sympathetic and parasympathetic sections of autonomous nervous system; the parasympathetic tone has a leading part in this process.

## ოქსიტოცინის გავლენა ცხოველის ემოციურ მდგომარეობაზე ღია ველის ტესტის პირობებში

*მ. ვარსიძე-შვილი, ე. მონიავა, მ. ბუცხრიკიძე, ნ. ბუკია, მ. სვანიძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.12.2002

შესწავლილია ოქსიტოცინის გავლენა ორივე სქესის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვების ემოციურ მდგომარეობაზე. ოქსიტოცინი 10 მგ/კგ დოზით შეიყვანებოდა ინტრაპერიტონეულად 15 წუთით ადრე ცხოველების ტესტირებამდე. ემოციური მდგომარეობის შესაფასებლად გამოიყენებოდა “ღია ველის” ტესტი.

ნაჩვენებია, რომ ოქსიტოცინი შერჩევითად მოქმედებს სხვადასხვა სქესის ცხოველების ემოციურ მდგომარეობაზე და შესაძნელებად ამცირებს შიშის ემოციას მღელვრ ვირთაგვებში, მაგრამ ვირთაგვებში კი ოქსიტოცინის როგორც ერთხელობრივი, ისე ქრონიკული შეყვანის შემდეგ ცხოველების ქცევა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით მნიშვნელოვნად არ იცვლება.

საკვანძო სიტყვები: ოქსიტოცინი, ქცევა, “ღია ველი”, ემოციური მდგომარეობა, ვირთაგვები

ნებისმიერი სტრესორული ფაქტორის მოქმედება ორგანიზმში იწვევს დაცვითი რეაქციის განვითარებას, რომელიც ძირითადად მიმართულია ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისაკენ. დაცვითი რეაქციების რეგულაციაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ნეიროენდოკრინულ სისტემას.

პრენატალურ პერიოდში გადატანილი მწვავე ჰიპოქსიის უარყოფითი გავლენა ნაყოფისა და ახალშობილის ცნს-ის განვითარებაზე კარგად არის შესწავლილი. რაც შეეხება განვითარებადი ნაყოფის თავის ტვინზე პროლონგირებული ჰიპოქსიის გავლენას, ეს საკითხი ნაკლებადაა შესწავლილი [3, 4]. ადრულ ონტოგენეზში წარმოქმნილი ცვლილებები ხშირად თავს იჩენს არა მარტო ახალშობილებში, არამედ შორეულ პერიოდშიც [4].

ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა ოქსიტოცინის გავლენა ქრონიკული ჰიპოქსიის პირობებში განვითარებული სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების ქცევაზე. ამ ნაშრომში ძირითადად ნაჩვენებია, თუ რა გავლენას ახდენს ოქსიტოცინი ვირთაგვების ემოციურ მდგომარეობაზე.



ლიტერატურაში აღწერილია დედის ორგანიზმში ჰიპოქსიით გამოწვეული მეტაბოლური დარღვევების გავლენა ნაყოფისა და ახალშობილის თავის ტვინისა და სხვა სასიცოცხლო ორგანოების ფუნქციებზე. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ ელექტროფიზიოლოგიური პარამეტრების – ეპე, ეპბ, სუნთქვა – მიხედვით ნორმალურ ახალშობილებს აღენიშნებოდათ სირთულეები პირობითი რეფლექსებისა და თავდაცვითი ქცევის ფორმირებისას ინდუქციურ ცხოველებთან შედარებით.

ორსულობის პერიოდში ჰიპოქსიაში მყოფი ზღვის გოჭების შთამომავლობაში გაძნელებული იყო ბგერით სიგნალებზე პირობითი რეფლექსების გამოთქმა და განმტკიცება. ექსპერიმენტის შედეგები დამოკიდებული იყო ჟანგბადის დეფიციტის ხანგრძლივობაზე და სიმძლავრეზე – ახალშობილები ამჟღავნებდნენ მნიშვნელოვან განსხვავებას პირობითი რეფლექსების გამოთქმავების პროცესში. არსებობს მწირი მასალა ჰიპოქსიის უარყოფით გავლენაზე მეხსიერებაში [2, 5, 8, 14].

მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ჰიპოფიზის პორმონები (ვაზოპრესინი, ოქსიტოცინი) შეიძლება მონაწილეობდნენ მეხსიერების ორგანიზაციის პროცესში, პირველად გამოთქმული იყო დე ვიდისა და თანამშრომლების მიერ [7].

აღნიშნული საკითხის კვლევა დღესაც გრძელდება და თანამედროვე ნეიროენდოკრინოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. მიუხედავად ხსენებული პრობლემის კვლევაში მიღწეული გარკვეული წარმატებებისა [10, 11, 12], დაგროვილი ფაქტობრივი მასალა ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა და შემდგომ დაზუსტებას საჭიროებს. ეს განსაკუთრებით ეხება ოქსიტოცინის პირობითრეფლექსურ ქცევაში მონაწილეობის ხასიათსა და ხარისხს. ასევე არ არის გარკვეული, თუ რა მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს ამ ჰორმონს მეხსიერების ორგანიზაციის სხვადასხვა ეტაპზე.

ლიტერატურაში არსებობს მრავალი მონაცემი ჰორმონ ოქსიტოცინის ზემოქმედების შესახებ ცხოველის მოტორულ აქტივობაზე. მრავალი ავტორი მიუთითებს ოქსიტოცინის მონაწილეობაზე ამეზოური ქცევის განვითარებაში.

მკვლევართა უმრავლესობა ოქსიტოცინის გავლენას ხსნის მისი არა უშუალოდ მეხსიერებაზე, არამედ უკანასკნელის მარეგულირებელ მექანიზმებზე (მოტივაცია, ემოცია) მოქმედებით.

ჯერ კიდევ არ არის ნათელი, ოქსიტოცინის ეფექტი შედეგია მისი პირდაპირი მოქმედებისა მეხსიერების მექანიზმებზე, თუ განპირობებულია ამ ნივთიერების გავლენით გონებრივი ფუნქციის მარეგულირებელ პროცესებზე (მაგალითად, ემოციებზე). საწყის ეტაპზე მიზანშეწონილად მივიჩნით აღნიშნული ჰორმონის ზემოქმედების შესწავლა ემოციურ მდგომარეობაზე, ამჯერად ნორმალურ პირობებში განვითარებულ თაობაში, შემდგომში კი კვლევა გაგრძელდება ჰიპოქსირებულ თაობაზე.

### მასალა და მეთოდები

ვირთაგვების ემოციური მდგომარეობის შესაფასებლად გამოიყენებოდა “ღია ველის” ტესტი [12].

ღია ველი წარმოადგენდა 80 სმ დიამეტრის მქონე წრეს 30 სმ სიმაღლის ლითონის კედლებით. მისი იატაკი დაყოფილი იყო 16 სექტორად. ღია ველის ცენტრში 1,5 მ-ის სიმაღლეზე დამაგრებული იყო 60 ვატი სიმძლავრის ნათურა, რომელიც თანაბრად ანათებდა მას. ტესტირების წინ ცხოველებს 5 წთ-ით ცალ-ცალკე ვათავსებდით ბნელ ყუთში, შემდეგ კი გადაგვყავდა ღია ველში და ვსვამდით ცენტრალურ სექტორზე. ვირთაგვების ქცევაზე დაკვირვება მიმდინარეობდა 5 წთ-ის განმავლობაში, დღის ერთსა და იმავე დროს - 11-დან 13 სთ-მდე. რეგისტრირდებოდა ცენტრში შესვლის, გადაკვეთილი სექტორების, თავის აწევის, ვერტიკალური დგომების, ფეკალური ბოლუსებისა და ურინაციის რაოდენობა. აღირიცხებოდა გრუმიზის ხანგრძლივობა და "სოროს რეფლექსი".

ექსპერიმენტი ტარდებოდა 220-250 გ წონის თეთრ ლაბორატორიულ უჯიშო ვირთაგვებზე (20 ცალი, აქედან 10 - მდედრი, 10 - მამრი). თავდაპირველად, შევაფასეთ ვირთაგვების საწყისი ემოციური ფონი "ღია ველის" პირობებში, ხოლო შემდგომ ფიზიოლოგიური ხსნარისა (საკონტროლო ჯგუფი - 5 მდედრი, 5 - მამრი) და ოქსიტოცინის (საცდელი ჯგუფი - 5 მდედრი, 5 - მამრი) ქრონიკული ორკვირიანი შეყვანის შემდეგ.

საექსპერიმენტოდ გამოყენებული იყო სინთეზური ოქსიტოცინი - Oxytocin "Gedeon Richter". ყოველი ცდის წინ საშუალო ხსნარის მოსამზადებლად ამპულიდან ამოღებულ 1 მლ ოქსიტოცინის განზავებით ფიზიოლოგიური ხსნარის 5 მლ-ში და მომზადებული ხსნარის 0,2 მლ, ანუ ოქსიტოცინი დოზით 10 მკ/კგ, შეგვყავდა საცდელ ცხოველებში ინტრაპერიტონეულად. ცდას ვიწყებდით პრეპარატის შეყვანიდან 15-20 წუთის შემდეგ. ცხოველებს, რომლებიც გამოიყენებოდნენ ოქსიტოცინის მოქმედების გასაკონტროლებლად, ინტრაპერიტონეულად უკეთდებოდა იმავე რაოდენობის ფიზიოლოგიური ხსნარი. ინექციები ცხოველებს უკეთდებოდა ყოველდღე დღის ერთსა და იმავე დროს.

## შედეგები და მათი განხილვა

ოქსიტოცინის ქრონიკული შეყვანის შემდეგ ცხოველების ღია ველის ტესტით შემოწმებისას ვირთაგვების ქცევა ინტაქტური ცხოველების ქცევისაგან მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა. საკონტროლო ჯგუფის მდედრებში ცენტრში შესვლის რაოდენობა იყო 1,2; გადაკვეთილი სექტორებისა - 2,4; ვერტიკალური დგომების - 6,2; თავის აწევის - 5,6; სოროს რეფლექსის - 2,4; გრუმიზის 20,4; დეფეკაციის - 1,6; ურინაციის - 0. მამრებში იგივე მაჩვენებლები შესაბამისად იყო: 1,2; 3,8; 20,2; 23,2; 2,8; 37,6; 3,6; 0. მათი საწყისი მაჩვენებლები მდედრებში იყო - 1,8; 21,4; 6,4; 8,8; 4,2; 7,6; 0,8; 0. მამრებში - 1,8; 40,6; 12,4; 26,4; 3,8; 4; 2; 28.

საცდელი მდედრი ცხოველების ცენტრში შესვლის რაოდენობა იყო: 2,4; გადაკვეთილი სექტორებისა - 44,4; ვერტიკალური დგომების - 17,8; თავის აწევის - 18,4; სოროს რეფლექსის - 2,4; გრუმიზის - 7,4; დეფეკაციის - 0; ურინაციის - 0,4. მამრებში იგივე მაჩვენებლები, შესაბამისად, იყო: 1,6; 48; 14,2; 15,2; 2,4; 7,3,2; 1,2. მათი საწყისი მაჩვენებლები მდედრებში იყო - 2; 48; 14,4; 17,4; 9,6; 12,8; 2; 0,4. მამრებში - 0,8; 35,6; 13,2; 20,2; 7,6; 14,4; 4; 2.

როგორც მიღებული შედეგებიდან ჩანს, ოქსიტოცინის როგორც ერთ-ხელობრივი, ასევე ქრონიკული ორკვირიანი შეყვანა აძლიერებს ცხოველების კვლევიტ აქტიურობას, რაც ქცევის კორელატების (გადაკვეთილი კვადრატები, ვერტიკალური ღვოშები, თავის აწევა, სოროს რეფლექსი) რაოდენობრივ ზრდაში გამოვლინდა. გამოძინარე იქიდან, რომ ღია ველში ცხოველების ქცევა ყალიბდება ორი, კვლევიტით და თავდაცვითი, მოტივაციის საფუძველზე, კვლევიტით აქტიურობის გაძლიერება მიანიშნებს თავდაცვითი მოტივაციისა და შიშის ემოციის შემცირებაზე.

ამრიგად, ოქსიტოცინი მდგრად ვირთაგებში ამცირებს შიშის ემოციას. ამ მოსაზრებას ადასტურებს ლიტერატურაში არსებული მონაცემებიც. რაც შეეხება მამრ ვირთაგებს, ოქსიტოცინის როგორც ერთხელობრივი, ასევე ქრონიკული შეყვანის შემდეგ ცხოველების ქცევა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით არ შეცვლილა.

მამრ ვირთაგებში ოქსიტოცინის შეყვანას ცხოველების ემოციურ მდგომარეობაზე რაიმე არსებითი ზეგავლენა არ მოუხდენია. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება მივიჩნიოთ, რომ ოქსიტოცინი შერწყვითად მოქმედებს განსხვავებული სქესის ცხოველების ემოციურ მდგომარეობაზე.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ემთხვევა ცხოველების ემოციურ მდგომარეობაზე ოქსიტოცინის მოქმედების შესახებ არსებულ ლიტერატურის მონაცემებს [6, 9, 13].

## ლიტერატურა

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., "Высшая школа", 1991.
2. Крыбус А.И., Жукова Т.П. Пат. физиол., 1985, 3, 67-71.
3. Воронина А. Вестник Российской Академии медицинских наук, 2000, 9, 27-34.
4. Махарадзе Л.М., Зиракадзе А.Н., Айвазашвили И.М., Девдаршани М.Г. Изв. АН ГССР, серия биол., 1982, 8, 306-311.
5. Almi C.R., Levy T.J., Han B.H., Shah A.R., Gidday J.M., Holtzman D.M. Experimental neurology, 2000, 166, 99-114.
6. Carter C.S. Prog. Brain Res., 2001, 133, 241-249.
7. De Wied D. Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 157-167.
8. Du J.Y., Zhuang Z., Wu X.X., Wang T. Space Medicine and Medical Engineering, 1999, 12, 270-273.
9. Engelmann M. J. Neuroendocrinol., 1999, 11, 867-872.
10. Kovacs G.L., Telegdy G. Pharmacol. Ther., 1982, 18, 375-395.
11. Moniava E., Butskhrikidze M., Khanaeva Z. In: II International Conference – Advances of Clinical Theoretical Medicine and Biology. Trabzon, Turkey, 2000, p. 78.
12. Moniava E., Butskhrikidze M., Khanaeva Z., Gogoberidze M. Bull. Georgian Acad. Sci., 2000, 162, №1.
13. Newmann I.D. Eur. J. Neurosci., 2001, 13, 1016-1024.
14. Wang J., Shu S.Y., Bao X.M., Li S.X., Yang W.K., Gao K. Academic Journal of the First Medical College of PLA, 2002, 22, 193-196.

## **ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ТЕСТА “ОТКРЫТОГО ПОЛЯ”**

*М. Варсимашвили, Э. Мониава, М. Буцхрикидзе, Н. Букия, М. Сванидзе*

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

### **РЕЗЮМЕ**

Изучено влияние окситоцина на эмоциональное состояние белых лабораторных крыс обоего пола. Окситоцин вводили интраперитонеально в дозе 10 мкг/кг, за 15-20 минут до тестирования животных. Для оценки эмоционального состояния животных использовали тест “открытого поля”. Как показали результаты опытов, окситоцин по-разному влияет на эмоциональное состояние, в зависимости от пола. В частности, у самок крыс значительно снижается эмоция страха, а у самцов как одноразовое, так и хроническое введение окситоцина не оказывает влияния на поведение животных в “открытом поле”, по сравнению с контрольными.

## **EFFECT OF OXYTOCIN ON EMOTIONAL STATE IN ANIMALS UNDER CONDITIONS OF OPEN FIELD TEST**

*M. Varsimashvili, E. Moniava, M. Butskhrikidze, N. Bukia, M. Svanidze*

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

### **SUMMARY**

Effect of oxytocin on emotional state of albino rats of the both sexes has been studied. Oxytocin was injected intraperitoneally (10  $\mu$ g/kg) 15-20 min before the testing of the animals. For the estimation of emotional state the test of Open Field was used.

As seen from the data obtained oxytocin has a selective influence on emotional state of animals of different sexes. In female rats its administration significantly decreases fear emotion. As to male animals after both single and chronic injections of oxytocin no significant changes were revealed as compared with control group of animals.

## **ახალი ქერქის გავლენა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაზე**

*ლ. ვაშაკიძე, ი. ბილანიშვილი, ზ. ნანობაშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 26.12.2002

კრუშინსკი-მოლოდკინას ხაზის ზრდასრულ ვირთაგვებზე შესწავლებდა ახალი ქერქის გააქტივების გავლენა ბგერით გამღიზიანებელზე განვითარებული ველური სირბილის მიმდინარეობაზე. გამოირკვა, რომ ახალ ქერქში სტრიქინინის ბილატერალური დაწვეთების შემდეგ ადგილი ჰქონდა ბგერით გამღიზიანებელზე განვითარებული ველური სირბილის დაკნინებას, რაც გამოიხატებოდა ველური სირბილის განვითარების ფარული პერიოდისა და ველურ სირბილებს შორის წარმოშობილი პაუზის გახანგრძლივებაში.

საკვანძო სიტყვები: ახალი ქერქი, თალამუსის რეტიკულური ბირთვი, აუდიოგენური კრუნჩხვები, კმ-ვირთაგვები

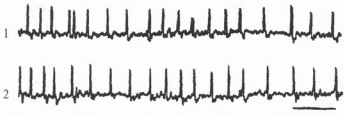
ეპილეფსიის გენეტიკურად დეტერმინირებული ცხოველური მოდელე-ბიდან აღსანიშნავია აუდიოგენური ეპილეფსიის მოდელი, სადაც კრუნჩხვითი რეაქციები მიიღება ისეთი სპეციფიკური სენსორული სტიმულაციისას, როგორცაა ძლიერი ბგერა. აღნიშნული ცხოველები შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად: ა) ცხოველები, რომელთაც ერთჯერადი ბგერითი გამღიზიანებლის გამოყენებისას უვითარდებათ შიშისა და ველური სირბილის რეაქცია და სახის კუნთების კლონუსი; ბ) ცხოველები, რომელთაც აღნიშნულ რეაქციებთან ერთად უვითარდებათ ჩონჩხის კუნთების ტონურ-კლონური კრუნჩხვები და რიგიდობა. ველური სირბილის რეაქცია აუდიოგენური ეპილეფსიის მდგრადი კომპონენტია, რომელიც ცხოველის გაღიაში სწრაფი, არაკონტროლირებადი წრიული სირბილით ხასიათდება. ეს რეაქცია ხშირად შედგება ორი ფაზისაგან, რომელთა შორისაც ცხოველს უვითარდება გაშეშების რეაქცია. ნავარაუდევია, რომ ველური სირბილის ფაზებს შორის პაუზა შეკავებითი პროცესებით უნდა იყოს განპირობებული.

მიუხედავად იმისა, რომ აუდიოგენურ კრუნჩხვით რეაქციებში ჩართულია ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა წარმონაქმნი, ამ ტიპის ეპილეფსიური რეაქციების გამოვლინებაში კრიტიკული მნიშვნელობა ოთხკორაკის უკანა ბორცვებსა და ტვინის ღეროს ბადებრივ ფორმაციას ენიჭება [4, 5, 7]. დიენცეფალური სტრუქტურების და განსაკუთრებით თალამუსის რეტიკულური ბირთვის (თრბ) მნიშვნელობა აუდიოგენური კრუნჩხვების განვითარებასა და/ან მოდულაციაში გაურკვეველია. ჩვენი გამოკვლევებით [1] დადგინდნ იქნა, რომ თრბ-ის ელექტრული სტიმულაცია მნიშვნელოვნად ზრდიდა ბგერით სტიმულზე განვითარებული ველური სირბილის წარმოშობის ფარულ პერიოდსა და ორ ველურ სირბილს შორის პაუსის ხანგრძლივობას. დადგინდნია, რომ თრბ-ის ნეირონების გააქტივება [8] ხდება როგორც თალამო-კორტიკალური სარელეო, ასევე კორტიკო-თალამური ნეირონების აქსონების კოლატერალებით. ამასთან ერთად, აღსანიშნავია ისიც, რომ კორტიკო-თალამური გლუტამატერგული ნეირონების აქსონებით თრბ-ის ნეირონების გააქტივება უფრო ეფექტურად ხორციელდება, თალამუსის სარელეო ნეირონების გააქტივებასთან შედარებით. ამიტომია, რომ ახალი ქერქის ზღურბლოვანი გაღიზიანება თალამუსის სარელეო ნეირონების შეკავებას განაპირობებს. გამომდინარე იმ გამოკვლევებიდან, სადაც ნაჩვენებია [6, 8] თრბ-ის ნეირონების მორფო-ფიზიოლოგიური კავშირები ტვინის ღეროს იმ წარმონაქმნებთან, რომლებიც მინაწილეობენ აუდიოგენური ეპილეფსიის გამოვლენაში, გადაეწყვიტეთ შეგვესწავლა ახალი ქერქის გააქტივების გავლენა აუდიოგენური კრუნჩხვების განვითარებაზე.

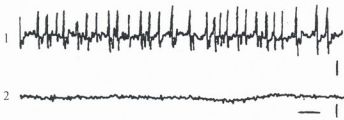
## მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ტარდებოდა კრუშინსკი-მოლოდკინას (კმ) ხაზის ზრდასრულ ვირთაგვებზე ქრონიკული ცდის პირობებში. გამოიყენებოდა კმ-ს ხაზის ის ვირთაგვები ( $n = 6$ ), რომელთაც ბგერით გამღიზიანებელზე (სტანდარტული კედლის ზარი, 1 წუთის განმავლობაში) უვითარდებოდათ ორი ფაზისაგან შემდგარი ველური სირბილის რეაქცია, ჩონხის კუნთების ტონურ-კლონური კრუნჩხვებისა და რიგიდობის გარეშე. ახალი ქერქის ბილატერალური გააქტივება ხდებოდა ქერქის ზედაპირებზე წინასწარ ჩანერგილი მეტალის კაპილარში მიკროშპრიცით 1 მკლ სტრიქინინის დავწყებით. ელექტრული აქტივობის სარეგისტრაციო ელექტროდები შეგვევდა ახალ ქერქსა (მეტალის კაპილარიდან 2 მმ-ით უკან) და ტვინის ღეროს ბადებრივ ფორმაციაში. ახალ ქერქში სტრიქინინული განმუხტვების ფონზე (სურ. 1ა) ვაკვირდებოდით ბგერით გამღიზიანებელზე განვითარებული ველური სირბილის რეაქციის ცვლილებებს. აღსანიშნავია, რომ განვითარებული სტრიქინინული განმუხტვები ლოკალისებული იყო ახალ ქერქში და არ ვრცელდებოდა ქერქქვეშა წარმონაქმნებზე (სურ. 1ბ). ცხოველებს მივწოდებოდით ოთხჯერადი ბგერითი სტიმული, დღეში ერთხელ, განსხვავებული ინტერვალებით (1-დან 4 დღემდე), რათა თავიდან აგვეცილებინა ე.წ. აუდიოგენური კინდლინგი.

ა



ბ



სურ. 1. ახალ ქერქში განვითარებული სტრიქნინული განმუხტვების მაგალითი. ა - რეგისტრირდება ახალი ქერქის სიმეტრიული უბნების (1, 2) ელექტრული აქტივობა. ბ - ნეოკორტექსში (1) განვითარებული სტრიქნინული განმუხტვები. 2 - ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაციის ელექტრული აქტივობა. კალიბრირება - 1 ს, 500 მკვ.

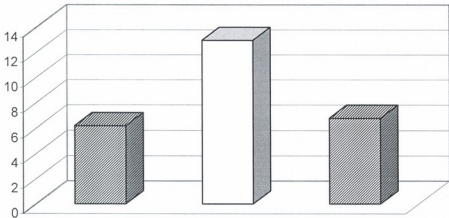
**შედეგები და მათი განხილვა**

ცდებით ნაჩვენები იქნა, რომ ნეოკორტექსში სტრიქნინული განმუხტვების ფონზე ადგილი ჰქონდა ბგერით გამღიზიანებელზე განვითარებული ველური სირბილის წარმოშობის ფარული პერიოდის ზრდას. მეორე სურათზე ნაჩვენებია 6 სხვადასხვა ცხოველის ველური სირბილის წარმოშობის ფარული პერიოდების ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებელი ბგერითი გამღიზიანებლის ოთხჯერადი გამოყენებისას (სურ. 2, ზოლიანი სვეტები). ამავე სურათზე ნაჩვენებია, აგრეთვე, აღნიშნული რეაქციების ხანგრძლივობის ცვლილებები ახალ ქერქში ბილატერალური სტრიქნინული განმუხტვების ფონზე (სურ. 2, ნათელი სვეტი). ახალი ქერქის გააქტივებისას ხდებოდა ბგერით სტიმულზე განვითარებული ველური სირბილის ფარული პერიოდის ზრდა. კიდევ უფრო მკვეთრი იყო ნეოკორტექსის გააქტივების გავლენა ბგერით გამღიზიანებელზე წარმოშობილ ორ ველურ სირბილს შორის მიმდინარე პროცესებზე (სურ. 3, ზოლიანი სვეტები). სურათზე ნაჩვენებია ახალ ქერქში განვითარებული სტრიქნინული განმუხტვის ფონზე ბგერითი სტიმულის საპასუხოდ წარმოშობილ პირველ და მეორე სირბილს შორის პაუზის ცვლილებები. ახალი ქერქის გააქტივება განაპირობებდა ველურ სირბილებს შორის განვითარებული პაუზების მკაფიო ზრდას (სურ. 3, ნათელი სვეტი).

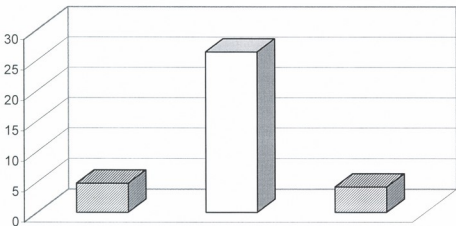
ცნობილია, რომ ორბ-ის ნეირონები არეგულირებენ თითქმის ყველა თალამო-კორტიკალური სისტემის სარელეო ნეირონების მოქმედებას. ჩვენი მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ ორბ-ის მოქმედების შესაძლებლობა ტვინის ღეროს იმ წარმონაქმნებზე, რომელთა გააქტივებითაც ხორციელდება აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციები. აუდიოგენური კრუნჩხვების განხორციელებაში ოთხგორაკის უკანა ბორცვებთან



ერთად წინა ბორცვებიც მონაწილეობენ. ნაჩვენებია ორბ-ის კავშირები ოთხგორაკის წინა ბორცვებთან [6]. ამასთან ერთად, აღნიშნული კრუნჩხვით რეაქციები საბოლოოდ ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაციით ხორციელდება, რომელიც რეტიკულო-სპინალური გზების ამოქმედებით იწვევს აუდიოგენური კრუნჩხვების გამოვლენას და რომელთანაც სინაფსურ კავშირებს ამყარებენ ორბ-ის ნეირონები [8]. ნაჩვენებია, აგრეთვე, ორბ-ის შემკავებელი მოქმედება ტვინის ღეროს ბადებრივი ფორმაციის ნეირონების აქტივობაზე და ზურგის ტვინის რეფლექსურ რეაქციებზე [2, 3].



სურ. 2. ბგერითი გამღიზიანებლით გამოწვეული ველური ხირბილის წარმოშობის ფარული პერიოდის ცვლილება ახალი ქერქის გააქტივების ფონზე. ორდინატა - დრო წამებში. განმარტება იხ. ტექსტში.



სურ. 3. ველურ ხირბილებს შორის წარმოშობილი პაუზის ხანგრძლივობის ცვლილება ახალი ქერქის გააქტივების ფონზე. ორდინატა - დრო წამებში. განმარტება იხ. ტექსტში.



შემოთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ახალი ქერქის გააქტივება უნდა განაპირობებდეს ორბ-ის ნეირონების მოქმედების გაძლიერებას, რაც თავის მხრივ მამოლუღირებლად უნდა მოქმედებდეს აუდიოგენური კრუნხებით რეაქციების განვითარებაზე.

## ლიტერატურა

1. ჩახუა თ., ნანობაშვილი ზ., ადამია ე., ბილანიშვილი ი., ხიზანიშვილი ნ. საქ. მეცნ. აკად. შტატი, სერ. ბიოლ. A, 2002, 28, 151-157.
2. ნანობაშვილი ზ., ხიზანიშვილი ნ. Сообщ. АН Грузии, 1986, 121, 613-616.
3. ნანობაშვილი ზ., ხიზანიშვილი ნ. Нейрофизиология, 1992, 24, 344-347.
4. Browning R.A. Fed. Proc. 1985, 44, 2425-2431.
5. Garcia-Cairasco N., Sabbatini R.M. Physiol. Behav. 1991, 50, 421-427.
6. Grofova I., Ottersen O.P., Rinvik V. Brain Res., 1978, 146, 205-220.
7. Ross K.C., Coleman I.R. Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 639-653.
8. Steriade M., Parent A., Hada I. J. Comp. Neurol., 1984, 229, 531-547.

## ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРЫ НА РАЗВИТИЕ АУДИОГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИИ

*Л. Вашакидзе, И. Биланишвили, З. Нанобашивили*

Институт физиологии им. И Бериташвили Академии Наук Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

На взрослых, генетически детерминированных к аудиогенным судорожным реакциям, крысах (линии Крушинского-Молодкиной) исследовали влияние активирования неокортекса на развитие дикого бега животных возникающего в ответ на звуковое раздражение.

Опыты показали, что активирование новой коры (билатеральным воздействием стрихнина) вызывало увеличение скрытого периода возникновения дикого бега и удлинение паузы между двумя дикими бегами животных.

## NEOCORTICAL IMPACT ON DEVELOPMENT OF AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY

*L. Vashakidze, I. Bilanishvili, Z. Nanobashvili*

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

### SUMMARY

Influence of neocortical activation on the changes of the wild running phases evoked by audiogenic stimulation have been studied in the Krushinsky – Molodkina rats.

It was shown that activation of the neocortex (by strychnine infusion on the neocortex) increased latent periods of the first wild running phase and delayed the pauses between two wild running phases as well.

## **ДИНАМИКА УТРО-ВЕЧЕРНИХ И СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ ДОФАМИНА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛОМ**

*А. Зурабашвили, М. Цулукидзе, З. Зурабашвили*

Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Грузии, Тбилиси

Принята 7.10.2002

Определен характер утро-вечерних и сезонных колебаний дофамина в крови больных шизофренией с непрерывным течением. Проведено сравнение полученных данных с характером фармакокинетики галоперидола. Показано, что у больных с высоким уровнем дофамина, в утренние часы увеличение суточной дозы галоперидола сопровождается активным ростом его концентрации в крови, в то время как в тех случаях, когда уровень дофамина в утренние и вечерние часы одинаковый, эти изменения наступают намного позже. В группе больных с низким уровнем дофамина в утренние и вечерние часы, увеличение суточной дозы вначале вызывает снижение его уровня, а затем резкое увеличение.

**Ключевые слова:** галоперидол, дофамин, сезонность, шизофрения

Психофармакологические препараты, вызывая направленное изменение функционального состояния центральной нервной системы, нивелируют особенности реагирования отдельных участков коры и подкорки. Каждая структура реагирует на введение препарата по-разному. Особой чувствительностью обладает нейроэндокринное звено ретикулярной формации. В процессе лечения шизофрении психотропными препаратами, функциональное состояние медиаторных систем существенно меняется. Нарушение обмена моноаминов наступает не сразу. Только через длительное время после начала лечения обнаруживаются определенные (патологически направленные) изменения индоламин-катехоламинэргических структур мозга. В клинической психиатрии становится все более и более актуальным тот факт, что препараты, обладающие медиаторным действием, могут вызвать помимо положительного эффекта также побочное действие, связанное с изменением мозгового метаболизма дофамина (ДА) [1]. В этом аспекте серьезные патологические сдвиги вызывает галоперидол. Наиболее частыми расстройствами функциональной целостности систем мозга при лечении галоперидолом являются экстрапирамидные явления. По мнению ряда авторов [2], антипсихотический

эффект галоперидола и экстрапирамидных нарушений с определенным упрощением можно рассматривать, как противоположные стороны единого механизма – разбалансировки ДА-системы. Вместе с этим, существует мнение о возможном дисбалансе между ДА-эргическими и холинэргическими проводящими путями мозга в структуре отрицательного лекарственного эффекта галоперидола. Нет четкого представления о зависимости между его концентрацией, длительностью применения и функциональным состоянием ДА-эргической системы мозга у больных шизофренией в процессе хронического приема препарата.

Целью работы является изучить характер утро-вечерних и сезонных колебаний ДА в крови больных шизофренией с непрерывным течением в процессе длительного приема галоперидола. Наблюдения проведены в группе больных шизофренией с ведущим галлюцинаторно-параноидным синдромом (F 20.0.0.) и давностью заболевания более 10 лет. Все больные мужчины в возрасте от 35 до 45 лет. Галоперидол назначался по общепринятой схеме. Оптимальная терапевтическая доза определялась индивидуально. Содержание галоперидола, ДА, диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот определяли утром (9.30) и вечером (20.30) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters, USA) с электрохимическим детектором, в режиме количественного хроматографирования по программе внутренней нормализации.

Проведенные нами исследования показали, что в большинстве случаев (72%) у исследованных нами больных уровень ДА в крови значительно выше в утренние часы, по сравнению с вечерними. У остальных колебание ДА носило иной, часто противоположный характер. Например, в 18% случаев он оказался в утренние часы ниже чем в вечерние, в то время как в 10% случаев уровень ДА в утренние и вечерние часы был одинаковым. Полученные данные были проанализированы в свете основных фармакокинетических параметров галоперидола. Определяли его концентрацию, относительный клиренс, равновесный уровень и т.д.

Согласно нашим данным, в группе больных с высоким уровнем ДА в утренние часы увеличение суточной дозы галоперидола немедленно сопровождалось активным ростом его концентрации в крови. В тех случаях, когда уровень ДА в утренние и вечерние часы был одинаковым, увеличение концентрации галоперидола наступало намного позже и казалось менее выраженным. В группе больных шизофренией с низким уровнем ДА в утренние и вечерние часы, наблюдалась парадоксальная реакция. Увеличение суточной дозы препарата сперва приводило к заметному снижению его концентрации в крови, а затем – к резкому увеличению.

Найденные нами индивидуальные различия фармакокинетики галоперидола у больных шизофренией с различным уровнем ДА и его производных в утренние и вечерние часы, могут быть связаны с несколькими факторами. Наиболее важным из них является внешне-средовой фактор. т.к. константа скорости всасывания, в основном, определяется, при пероральном введении препарата, внешне-средовыми процессами. Вместе с этим, изменение концентрации препарата в крови, равно как и величина клиренса и распределения препарата зависят от генетических особенностей организма больного. Возраст больного и его соматическое состояние также учитывались нами при оценке полученных данных.

В настоящее время, с целью оптимизации лечения интенсивно развиваются исследования по созданию методов индивидуального подбора не только психотропных препаратов, но и их суточной дозировки. Указанный подход опирается на взаимосвязь между клиническими (изменения психотического состояния) и фармакокинетическими показателями. В процессе хронического действия галоперидола наиболее важной является заинтересованность пресинаптических ДА-эргических рецепторов. Известно, что антагонисты бензодиазепиновых рецепторов способны блокировать обмен ДА в центральной нервной системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Лаврецкая Э.Ф.* Фармакологическая регуляция психических процессов. М., "Наука", 1985.
2. *Пикок К., Кавиен Г.* Нейротрансмиттерная система. М., "Медицина", 1982.

## შიზოფრენიით დაავადებულთა შორის დოფამინის დილა-სალამონ და სეზონური დინამიკა პალოპერიდოლით მკურნალობისას

*ა. ზურაბაშვილი, მ. წულუკიძე, ზ. ზურაბაშვილი*

ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

შესწავლილია დოფამინის დღე-ღამური მერყეობის ხასიათი სისხლში შიზოფრენიით დაავადებულთა შორის (G 20.0.0). მიღებული მონაცემები შედარებულია პალოპერიდოლის ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებასთან.

ნაჩვენებია, რომ დილის საათებში, დოფამინის მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევებში, პალოპერიდოლის დოზის მომატებას თან სდევს სისხლში მისი კონცენტრაციის აქტიური ზრდა. იმ შემთხვევებში, როცა დოფამინის დონე დილის და საღამოს საათებში ერთნაირია, ეს ცვლილებები თავს უფრო გვიან იჩენს. დოფამინის დაბალი დონის ავადმყოფთა ჯგუფში შეინიშნება პარადოქსული რეაქცია. პალოპერიდოლის დღე-ღამის დოზის გაზრდა თავიდან იწვევს მისი კონცენტრაციის დაქვეითებას, შემდეგ კი – მძაფრ ზრდას. პალოპერიდოლის ფარმაკოკინეტიკის ჩვენს მიერ შენიშნული თავისებურებები შეიძლება დაუკავშიროთ გენეტიკურ ფაქტორებს.

## DYNAMICS OF MORNING AND EVENING FLUCTUATIONS OF DOPAMINE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH HALOPERIDOL

*A. Zurabashvili, M. Tsulukidze, Z. Zurabashvili*

Institute of Psychiatry, Tbilisi

### SUMMARY

A character of morning and evening fluctuations of dopamine amount in the blood of patients with schizophrenia of constant duration (G 20.0.0) is determined. Data obtained were compared with a character of haloperidol pharmacokinetics.

It was shown that in patients with a high level of dopamine in morning hours increase of the daily dose of haloperidol is accompanied by an active growth of its concentration in the blood, while in cases when dopamine levels in the morning and evening hours are equal, these changes take place much later. In the group of patients with a low level of dopamine in morning and evening hours a paradoxical reaction is observed. At the beginning, an increase of daily dose evoked decrease of the drug level, and then – a sharp increase.

Peculiarities of haloperidol pharmacokinetics revealed by us may be connected with the environmental and genetic factors.

## ბალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინის მონაწილეობის შესახებ გლუკოზის ტრანსპორტში პერიორციტებსა და ღვიძლის უჯრედებში

ე. კაპანაძე, ე. დავითაშვილი, ნ. კვიციანიძე, ნ. ალექსიძე

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 11.12.2002

სამკურნალო და სანელებელი ბალახოვანი მცენარე *Coriandrum Sativum*-იდან გამოყოფილი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინის გავლენით (0,5-10 მკგ/მლ) ადამიანის პერიფერიული სისხლის ერითროციტებსა და საქონლის ღვიძლის უჯრედებში ძლიერდება გლუკოზის ტრანსპორტი. სავარაუდოა, რომ ლექტინის პიპერგლიკემიური ეფექტის რეალიზაციის ერთ-ერთი გზა განპირობებულია მემბრანის ინტეგრალურ ცილა ზოლი 3-თან დაკავშირებით, რასაც თან სდევს მემბრანაში უჯრედშიდა გლუკოზის გადამტანი ცილის – გლუტ-1-ის მობილიზაცია.

საკვანძო სიტყვები: ლექტინი, გლუკოზის ტრანსპორტი, ერითროციტები, ღვიძლის უჯრედები, ქინძი

ცნობილია [2, 8, 15], რომ ლექტინები პლაზმურ მემბრანასთან დაკავშირებისას ზეგავლენას ახდენენ მის კონფორმაციაზე, რაც იწვევს სტრუქტურული და ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებას, რომელიც გამოიხატება ზედაპირული გლიკოპროტეინების და ლიპიდების ფიზიკური მდგომარეობის ცვლილებაში; შედეგად იცვლება მემბრანული ფერმენტების აქტივობა, მეტაბოლიტების (ნახშირწყლების, ამინოჰაფების, იონთა) განვლადობა [15-17]. დადგენილია, რომ პლაზმურ მემბრანასთან ლექტინის დაკავშირებას თან სდევს პორმონის მსგავსი ქმედება. ზოგიერთი მცენარეული ლექტინი (კონკანავალინი A, ხორბლის ჩანასახის ლექტინი, გოგრის ლექტინი და სხვა) ავლენს ინსულინის მსგავს ეფექტს [2, 6, 17]. შესაბამისად, გამოვლენილია გლუკოზის ტრანსპორტის გაძლიერება ძუძუმწოვართა ღვიძლის უჯრედებსა და ადამიანის ერითროციტებში [2, 6-7].

ადრე ჩატარებული ცდებით ჩვენს მიერ მცენარე *Coriandrum Sativum*-დან გამოყოფილი ახალი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინის (CS-Gal) ბიოლოგიური თვისებების შესწავლისას გამოვლენილ იქნა გლუკოზის ტრანსპორტის გაძლიერება ადამიანის პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში

[4]. აღსანიშნავია, რომ ეს მცენარე ფართოდ გამოიყენება კულინარიაში ძირითადად თერმული დამუშავების გარეშე და შედის ეპიფიტოსური გულებების, რეკმატიზმის, ნაღვლის ბუშტის და სხვა დაავადებათა სამკურნალო ექსტრაქტების შემადგენლობაში.

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს CS-Ga ლექტინის სხვადასხვა კონცენტრაციების გავლენის შესწავლა გლუკოზის ტრანსპორტზე ადამიანის ერთროციტებში და საქონლის ღვიძლის უჯრედებში გლუკოზით დატვირთვის *in vitro* პირობებში.

## მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა მცენარე *Coriandrum Sativum*-ის ფოთლებიდან და ღეროდან გამოყოფილი და აფინური ქრომატოგრაფიით გასუფთავებული [9] გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი (Cs-Gal);

Cs-Gal ლექტინის ჰიპერგლიკემიურ ეფექტს ვსწავლობდით ადამიანის პერიფერიული სისხლის ერთროციტებში და საქონლის ღვიძლის უჯრედებში. გლუკოზის რაოდენობას ვსაზღვრავდით გლუკოზოქსიდაზური მეთოდით [5]. საინკუბაციო არე შეიცავდა 8 მმოლ გლუკოზას.

ღვიძლის უჯრედებს ვიღებდით საქონლის ღვიძლის ქსოვილის ტრიპსინიზაციით. უჯრედებს ვითვლიდით და ვამოწმებდით გორიანის კამერაში.

ადამიანის ერთროციტების ჩრდილებიდან მემბრანის ცილა ზოლი 3-ს გამოყოფდით პრეპარატული ელექტროფორეზით პოლიაკრილამიდის გელის გრადიენტში Na-დლს-ის თანაობისას [13]. მე-3 ზოლის ცილის და ლექტინის სპეციფიკურ დაკავშირებას ვიკვლევდით აგლუტინაციის არეში პაპტეინ-ინჰიბიტორული ტექნიკით [3].

მიღებული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად სტიუდენტის *t*-კრიტერიუმის მიხედვით.

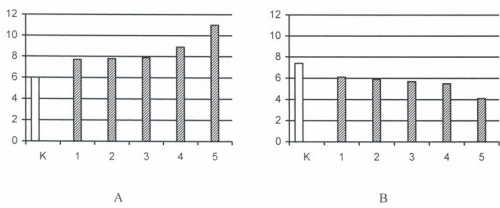
## შედეგები და მათი განხილვა

ცდების პირველ სერიაში შესწავლილი იყო CS-Gal ლექტინის სხვადასხვა კონცენტრაციის (0,5-10 მკგ/მლ) გავლენა გლუკოზის ტრანსპორტზე ადამიანის პერიფერიული სისხლის ერთროციტებში. ლექტინის გავლენას ვიკვლევდით საინკუბაციო არეში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილებით. მიღებული მონაცემებიდან (სურ. 1A) გამომდინარეობს, რომ ლექტინის დაბალი კონცენტრაციების გავლენით (0,5-2,5 მკგ/მლ) ერთროციტებში გლუკოზის რაოდენობა თანაბარი დონით მატულობს, მაღალი კონცენტრაციების (5,0 მკგ/მლ და 10,0 მკგ/მლ) გავლენით კი გლუკოზის რაოდენობა ერთროციტებში, შესაბამისად, იზრდება 53% და 88%-ით.

იმის გათვალისწინებით, რომ *Coriandrum Sativum* ბოსტნეული მცენარეა და ადამიანი, საკვებთან ერთად, დიდი რაოდენობით იღებს ლექტინებს, შესწავლილი იყო საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების – პეპსინის (4 მკგ/მლ)

და ტრიპსინის (4 მკგ/მლ) გავლენა CS-Gal ლექტინის ჰემაგლუტინაციურ აქტიუობაზე. ლექტინის აქტიუობას ვამოწმებდით 2-საათიანი ინკუბაციის შემდეგ. დადგენილ იქნა, რომ პეპსინის გავლენით ლექტინის ჰემაგლუტინაციური აქტიუობა მცირდება 10%-ით, ხოლო ტრიპსინის – 20%-ით, რაც მიუთითებს ლექტინის ნაწილობრივ პროტეოლიზზე და მის მდგრადობაზე საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის მიმართ.

რიგ ავტორთა აზრით [2, 7], ლექტინების ინსულინის მსგავსი ეფექტი გამოწვეულია პლაზმურ მემბრანასთან მათი დაკავშირებით. გამოთქმული მოსაზრება აგრეთვე დადასტურებულ იქნა ფლუორესცენით მონიშნული CS-Gal ლექტინის გამოყენებით, რომელიც პერორალურად შეგვეყვდა თეთრ ვირთაგებებში (50 მკგ/მლ). ღუმინესცენტური მიკროსკოპით დადგენილ იქნა, რომ ლექტინი ნაწლავიდან გადადის სისხლში, სპეციფიკურად უკავშირდება სისხლის უჯრედებს და სისხლის ღინებით აგრეთვე გადადის ღვიძლშიც. სისხლში გლუკოზის რაოდენობის რეგულაციაში ღვიძლის განსაკუთრებული როლის მხედველობაში მიღებით, შემდგომ ცდებში შევისწავლეთ CS-Gal ლექტინის (0,05-10 მკგ/მლ) გავლენა გლუკოზის ტრანსპორტზე საქონლის ღვიძლის უჯრედებში (სურ. 1B). დადგენილ იქნა, რომ ლექტინის, 1-10 მკგ/მლ-ის დიაპაზონში, გავლენით გლუკოზის კონცენტრაცია საინკუბაციო არეში მცირდებოდა 30%-ით კონტროლთან შედარებით.



სურ. 1. CS-Gal ლექტინის გავლენა გლუკოზის ტრანსპორტზე ადამიანის ერითროციტებში (A) და საქონლის ღვიძლის უჯრედებში (B). A – გლუკოზის კონცენტრაცია გაზომილია ერითროციტების ჰემოლიზატში. B – გლუკოზის კონცენტრაცია გაზომილია ღვიძლის უჯრედების საინკუბაციო არეში. აბსცისათა ღერძზე: K – კონტროლი; 1-5 – CS-Gal ლექტინის სხვადასხვა კონცენტრაციები (1 – 0,5 მკგ/მლ, 2 – 1 მკგ/მლ, 3 – 2,5 მკგ/მლ, 4 – 5 მკგ/მლ, 5 – 10 მკგ/მლ). ორდინატაზე: გლუკოზის კონცენტრაცია (მკმოლ).

CS-Gal ლექტინის ჰიპოგლიკემიური ეფექტის და პლაზმური მემბრანის ლექტინ-დამაკავშირებელი გლიკოკონიუგატების შესწავლისას ყურადღება



მიექცა ერთროციტების ინტეგრალურ – მე-3 ზოლის ცილას (C3), რომელიც, ლიტერატურის მონაცემების თანახმად [11, 12, 14], აადვილებს გლუკოზის ტრანსპორტს და მოიაზრება, როგორც ლექტინების სავარაუდო რეცეპტორი. ცილა ხასიათდება მემბრანაში ლატერალური გადაადგილებით და კლასტერების წარმოქმნით, მისი ციტოპლაზმური ნაწილი კი დაკავშირებულია ერთროციტის ციტოსონჩხის ძირითად ცილებთან – ანკირინთან და სპექტრინთან. ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა პრეპარატიული ელექტროფორეზით გამოყოფილ C3-თან ლექტინის სპეციფიკური დაკავშირება ცილის მინიმალური კონცენტრაციების თანაფარდობით C3 : ლექტინი – 1 : 2-თან.

როგორც ცნობილია, ერთროციტებში გლუკოზა ძირითადად გადაიტანება გრადიენტის საწინააღმდეგოდ სპეციალური გადამტანით გლუტ-1-ით. მე-3 ზოლი ცილის, ერთროციტის ციტოსონჩხის ცილების [1, 14] და გლუტ-1-ის სტრუქტურულ-სივრცობრივი ორგანიზაციის და ფუნქციური კავშირის შესახებ თანამედროვე წარმოდგენების და ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების გათვალისწინებით ვვარაუდობთ, რომ CS-Gal ლექტინის მიერ ჩართული უჯრედშიდა სასიგნალო მექანიზმი მოიცავს გლუტ-1-ის მობილიზაციასაც, რაც განაპირობებს გლუკოზის ტრანსპორტის გაძლიერებას.

## ლიტერატურა

1. *Казеннов А., Маслова М.* Цитология, 1991, 33, 32-41.
2. *Луцик М., Панасюк Е., Луцик А.* Лектины. Львов, “Высшая школа”, 1981.
3. *Луцик М., Панасюк Е., Антоноук В., Луцик А., Ладная Л.* Методы исследования углеводной специфичности лектинов. Метод. рекомендации, 1983, Львов.
4. *Menabde K., Davitashvili E., Aleksidze G., Aleksidze N.* В кн.: Труды Межд. конф. биол. мед., 1998, с. 94-101.
5. *Филиппович Ю.* Практикум по общей биохимии. М., “Просвещение”, 1975, с. 237.
6. *Cuatrecasas P.* Biochem., 1973, 12, 1312-1323.
7. *Cuatrecasas P.* Ann.Rev.Biochem., 1974, 43, 169-214.
8. *Golard A.* Neurosc., 1995, 69, 331-337.
9. *Davitashvili E., Menabde K., Alexidze G., Aleksidze N.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1996, 153, 105-108.
10. *Janoshazi A, Solomon A. J.* Membr. Biol., 1989, 25-37.
11. *Ju I., Steck Th. J.* Biol. Chem., 1975, 250, 9170.
12. *Laemmly U.* Nature, 1970, 227, 680.
13. *Low R.* BBActa, 1986, 864, 145-168.
14. *Pusztai A.* Plant Lectins. 1991, Cambridge Univer. Press, p. 108.
15. *Van Damme E., Peumans W., Pusztai A.* Handbook of Plant Lectins, 1997.
16. *Sharon H.* In: The Lectins: Properties, Functions, Application in Biology and Medicine. 1986, p. 265.

## ОБ УЧАСТИИ ГАЛАКТОЗА-СПЕЦИФИЧНОГО ЛЕКТИНА В ТРАНСПОРТЕ ГЛЮКОЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ И КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ

*Е. Капанадзе, Е. Давиташвили, Н. Квицинадзе, Н. Алексидзе*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Новый галактозо-специфичный лектин, выделенный из травянистого растения *Coriandrum sativum*, характеризуется инсулиноподобным действием: под воздействием лектина усиливается транспорт глюкозы в эритроцитах человека и клетках печени крупного рогатого скота. Предполагаем, что одним из возможных путей реализации гипогликемического эффекта лектина является специфическое связывание с интегральным белком пол.3 – кластеризация – включение белков цитоскелета – мобилизация внутриклеточного белка, переносчика глюкозы ГЛЮТ-1.

## ON THE GALACTOSE-SPECIFIC LECTIN PARTICIPATION IN GLUCOSE TRANSPORT IN ERYTHROCYTES AND LIVER CELLS

*E. Kapanadze, E. Davitashvili, N. Kvicinadze, N. Aleksidze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

The insulin-like effect of new galactose-specific lectin (CS-Gal) from herbal plant *Coriandrum sativum* was detected. Lectin (0.5-10 mkg/ml) increased glucose transport in human peripheral blood erythrocytes and bovine liver cells. We proposed that one way of the lectin hypoglycemic effect is its specific binding with membrane integral protein band 3 – clasterization – the inclusion of cytoskeleton protein – the glucose-transporter protein (GLUT-1) mobilization in cell membrane.

## HELICOBACTER PYLORI-ს პათოგენური თვისებების შეფასება იმუნოფერმენტული ELISA-ს მეთოდით

მ. ლობჯანიძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ნიუ-იორკის უნი-  
ვერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, აშშ

მიღებულია 31.10.2002

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლუ-  
ლოვანი დაავადებების მქონე ავადმყოფების გასტროდუოდენალური ზონის ბიო-  
ფიზიურ მასალებში პრევალირებული *Helicobacter pylori*-ს პათოგენური თვისებების  
შეფასება CagA გენის (ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენი A) შემცველობის მიხედ-  
ვით იმუნოფერმენტული ELISA-ს მეთოდით. *Helicobacter pylori*-ს CagA-გენ-დადუ-  
ბითი შტამები მიჩნეულია ონკოლოგიური რისკის მარკერებად. აქედან გამომდინ-  
არე საქართველოში გავრცელებული *Helicobacter pylori*-ს რეგიონული შტამების  
ვირულენტობის დონის განსაზღვრას უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება საჭმლის  
მომწოდებელი სისტემის შემდგომი გართულების პროგნოზირების თვალსაზრისით.

საკვანძო სიტყვები: *Helicobacter pylori*, CagA გენი, პათოგენობა, ELISA-მეთოდი

*Helicobacter pylori*-ს პათოგენობის შესწავლას განსაკუთრებით დიდი  
მნიშვნელობა მიენიჭა მას შემდეგ, რაც ეს მიკროორგანიზმი, 1990 წელს  
ესპანეთის ქ. ტოლედოში *H. pylori*-ს შემსწავლელი ევროპული ჯგუფის  
(EHPSG) მიერ ჩატარებულ სესიაზე გამოცხადდა ობლიგატურ კანცე-  
როგენად [1]. 1994 წელს კიბოს შემსწავლელმა საერთაშორისო სააგენტომ  
(IARC) *H. pylori*-ინფექცია მიაკუთვნა პირველი ტიპის კანცეროგენს, ანუ  
ისეთ კანცეროგენს, რომლის ზემოქმედება უცილობლად არის დაკავ-  
შირებული კუჭის კიბოს წარმოქმნასთან [2]. ამ ფაქტმა კიდევ უფრო  
გაზარდა მანამდეც არსებული დიდი ინტერესი *H. pylori*-სადმი და დღეს  
*H. pylori* მიეკუთვნება იმ მცირერიცხოვან მიკროორგანიზმების ჯგუფს,  
რომლის გენომი მთლიანად სეკვენირებული და გაშიფრულია. აღმოჩნდა,  
რომ *H. pylori*-ს მადალვირულენტური შტამების გენომში არის 40 kb სი-  
გრძის უბანი, ე.წ. “პათოგენობის კუნძული”, რომელიც შეიცავს CagA, vacA,  
iceA, babA და სხვა გენებს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ

ანთების ინდუქციაში და მათი ექსპრესიის პროდუქტები ასოცირებულია *H.pylori*-ს ვირულენტობასთან. CagA გენი (ციტოტოქსინ ასოცირებული გენი A) მიჩნეულია ონკოლოგიური რისკის მარკერად [3-5]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ცხადია, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია საჭმლის მომწელებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს პრევალირებული *H.pylori*-ს დიფერენციატია CagA-გენის შემცველობა-არშემცველობაზე, *H.pylori*-ინფექციის შემდგომი გართულების პროგნოზირების თვალსაზრისით.

შრომის ამოცანას წარმოადგენდა განგვესაზღვრა *H.pylori*-ს საწინააღმდეგო და CagA-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულები კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების მქონე ავადმყოფებისა და პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანების სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული ELISA-ს მეთოდით.

## მასალა და მეთოდები

გამოკვლევულ იქნა 16 ავადმყოფი კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადებებით ქ. თბილისიდან და 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანი (მათ შორის, 2 – ქ. თბილისიდან, 28 – ქ. ნიუ-იორკიდან). გამოსაკვლევად პირებიდან ვიღებდით სისხლს ეწინიდან 5-6 მლ-ის რაოდენობით, სისხლს ვაწერებდით 1 სთ ოთახის ტემპერატურაზე, 30 წთ – მაცივარში 4°C-ზე, შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდით 2000 ბრუნ/წთ სიჩქარით 10 წთ-ის განმავლობაში. მიღებულ შრატს ვიკვლევდით CagA-საწინააღმდეგო და *H.pylori*-საწინააღმდეგო IgG ანტისხეულების შემცველობაზე იმუნოფერმენტული ELISA-ს მეთოდით. ჩვენს მიერ გამოყენებული მეთოდი შეიცავდა შემდეგ ეტაპებს:

ა) გამზადდებით შემდეგ ბუფერებს: 1. კარბონატული – ანტიგენ-შემბოჭველი ბუფერი 0,05 M pH 9,6; 2. 0,5 M ფოსფატური ბუფერი; 3. ფოსფატურ-მარილიანი ბუფერი PBS + თიმეროზალი + ტვინ-20 (PBSTT); 4. PBSTT + ქელატინი (0,1%) (PBSTTG); 5. PBSTT + ქელატინი (0,1%) + გამაგლობულინი (0,5%) (PBSTTGG); 6. PBSTT + გამაგლობულინი (0,1%) + ალბუმინი (1,0%) (PBSTTGB); 7. Mc Ilvanis-ბუფერი გამამჟღავნებელი ხსნარისათვის; 8. გამამჟღავნებელი ხსნარი.

ბ) ვახდენდით ანტიგენის (Ag) დაფენას მიკროპლანშეტის ფინჯნებზე.

გ) ვახდენდით ანტიგენის ფიქსაციას.

დ) ვუმატებდით სისხლის შრატის ნიმუშებს და კონტროლებს 100 მკლ რაოდენობით.

ე) მიკროპლანშეტებზე ვუმატებდით 100 მკლ პეროქსიდაზით მონიშნულ განზავებულ ანტისხეულებს.

ვ) მიკროპლანშეტებზე ვუმატებდით 100 მკლ გამამჟღავნებელ ხსნარს. ანალიზის შედეგებს ვკითხულობდით ELISA-reader-ში.

Hp IgG კალკულაციისათვის ვანგარიშობდით საშუალო არითმეტიკულს ოთხი დადებითი კონტროლის მონაცემიდან.

ფინჯანი 1-ელი:  $0,540 + 0,728 + 0,476 + 0,730 = 0,6185 \approx 0,619$ .

ფინჯანი მე-2:  $0.527 + 0.720 + 0.475 + 0.711 = 0.60825 \approx 0.608$ .

0,619-დან გაანგარიშების კოეფიციენტი იყო 0,3996.

0,608-დან გაანგარიშების კოეფიციენტი იყო 0,3928.

ეყოფდით ნიმუშის მონაცემებს გაანგარიშების კოეფიციენტზე და თუ მიღებული ციფრი მეტი იყო 1,0-ზე, შედეგი ითვლებოდა დადებითად.

CagA IgG-ის კალკულაციისათვის ვანგარიშობდით საშუალო ართმეტიკულს ოთხი დადებითი კონტროლის მონაცემიდან.

ფინჯანი 1-ელი:  $0.805 + 0.890 + 0.750 + 0.874 \approx 0.830$

ფინჯანი მე-2:  $0.722 + 0.867 + 0.747 + 0.930 \approx 0.817$

ეყოფდით გამოსაკვლევი ნიმუშის პირველად მონაცემს საშუალო ართმეტიკულზე და თუ მიღებული რიცხვი მეტი იყო 0,39-ზე, შედეგი ითვლებოდა დადებითად.

## შედეგები და გამოი განხილვა

კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების მქონე 16 ავადმყოფიდან *H.pylori*-დადებითი აღმოჩნდა თექვსმეტივე (100%) ავადმყოფი, CagA-დადებითი აღმოჩნდა 14 (87,5%) ავადმყოფი. პრაქტიკულად ჯანმრთელი 30 ადამიანიდან *H.pylori*-დადებითი აღმოჩნდა 9 (30%), ხოლო CagA-დადებითი – 1 (3,33%) ავადმყოფი.

ამრიგად, მიუხედავად გამოკვლეული ავადმყოფების რაოდენობრივი სიმცირისა, კვლევის შედეგი უაღრესად მნიშვნელოვანია რეგიონული შტამების პათოგენობის ხარისხის განსაზღვრის თვალსაზრისით და მიუთითებს, რომ ქართულ პოპულაციაში პრევალირებს *Helicobacter pylori*-ს მაღალვირულენტული შტამები.

## ლიტერატურა

1. Blaser M.J., Chyou P.H., Nomura A. *Cancer Res.*, 1995, 55, 562-565.
2. Burrioni D., Dell'Orco M., Commanducci M. et al. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1993, 56 (Suppl.), 62.
3. Li H., Mellgard B., Helander H. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, 32, 439-444.
4. Van Doorn L.J., Figueiredo G., Sanna R., Plaisier A., Schneeberger P., de Boer W., Quint W. *Gastroenterology*, 1998, 115, 58-66.
5. Vicari M., Peek R.M., Falk G.W., Goldblum J.R., Easley K.A., Schnell J., Perez-Perez G.I., Halter S.A., Rice T.W., Blaser M.J., Richter J.E. *Gastroenterology*, 1998, 115, 50-57.

## ОЦЕНКА ПАТОГЕННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ МЕТОДОМ ELISA

*М. Лобжанидзе, Д. Чиквиладзе*

Тбилисский государственный медицинский университет; Медицинская школа, Университет Нью-Йорка, США

### РЕЗЮМЕ

Так как по данным ВОЗ *Helicobacter pylori* считается облигатным канцерогеном, а CagA-положительные штаммы *H. pylori*, преимущественно, дифференцируются у больных раком желудка, проведенные нами исследования показали, что *H. pylori*-положительные больные ( $n = 16$ ) с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 87,5% случаях были положительными на CagA-ген. Несмотря на сравнительно небольшое число исследуемых больных, полученный результат крайне важен для определения особенностей региональных штаммов, тем более, что нами показано превалирование высоковирулентных штаммов *H. pylori* в грузинской популяции.

## STUDY OF *HELICOBACTER PYLORI* VIRULENT STRAINS BY ELISA METHOD

*M. Lobjanidze, D. Chikviladze*

Tbilisi State Medical University; Medical School, New-York University, USA

### SUMMARY

According to the data of WHO *Helicobacter pylori* is known as an obligation carcinogene and patients with gastric cancer mostly have CagA-positive strains. Our investigations have shown that nearly 87.5% of the patients with PUD were positive for CagA. Despite a low amount of patients, the results are very important for detection of specificity of regional strains, because our study emphasizes high virulence of *H. pylori* strains in the Georgian population.

## DAUCUS CAROTA-ს თესლშიაგა

### ბიოლოგიურად აქტიური გლიკოპროტეინების

### გამოყოფა, გასუფთავება და ბიოქიმიური დახასიათება

ა. მარშანია, ქ. ჯურნაძე, ე. დავითაშვილი, ნ. მიქიაშვილი,  
დ. ელბაქიძე, ნ. ალექსიძე

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 11.12.2002

*Daucus carota*-ს თესლებში გამოვლენილია ლექტინური აქტივობის მქონე ცილები, რომლებიც ავლენენ მაღალ ნახშირწყალ-სპეციფიკურობას გალაქტოზას (0,5 მმოლი), არაბინოზას (6,2 მმოლი), ლაქტოზას (8,7 მმოლი) მიმართ. აფინური ქრომატოგრაფიით აგაროზას სვეტზე გამოყოფილ იქნა ლექტინური აქტივობის მქონე ცილოვანი პრეპარატი, რომლის სხვადასხვა სორბენტებზე (Ultropac TSK G 4000 SW, Toyopearl HW 55) რექრომატოგრაფია მიგვანიშნებს გალაქტანების ჯგუფის რამოდენიმე ლექტინის არსებობაზე; შედარებითი დაყოფა შესაძლებელი გახდა იონცვლადი ქრომატოგრაფიით DEAE 5 SW-სვეტზე გამოყოფილი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი არ ხასიათდება სეროლოგიური სპეციფიკურობით ABO სისტემის მიმართ.

საკვანძო სიტყვები: *Daucus carota*, ლექტინები, გამოყოფა, გასუფთავება

უკანასკნელ ათწლეულში დიდი ყურადღება ექცევა სამკურნალო მცენარეებიდან ლექტინების, როგორც ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების, გამოყოფას და მათი ფუნქციების შესწავლას.

ტრადიციულ სამკურნალო მცენარეთა ნუსხაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია სტაფილოს თესლებს, საიდანაც მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი იქნა გამოყოფილი, მათ შორის დაუკარინი.

ხალხური მედიცინის თანახმად [1-3], სტაფილოს თესლების ნაყენი გამოიყენება პროსტატიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ. რიგი ლექტინების მარკერების სახით გამოიყენება სხვადასხვა ქსოვილების უჯრედების დიფერენციაციის შესწავლის პროცესში [8, 10-11]. სიმსივნეებთან ასოცირებული ანტიგენების ნახშირწყალშემცველი ბიოპოლიმერების ბუნებიდან გამოიძინარე [4, 6, 12]. ვივარაუდეთ, რომ სტაფილოს თესლების სამკურ-

ნალო თვისებები შესაძლებელია მათში არსებული ლექტინებით იყოს განპირობებული.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ სტაფილოს თესლებიდან ლექტინების გამოყოფა, მათი ფიზიკურ-ქიმიური დახასიათება და ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა.

## მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა სტაფილოს *Daucus carota*-ს მშრალი თესლეები. თესლეებიდან ცილოვან ფრაქციას გამოვეყოფდით 40 მმოლი K-ის ფოსფატის ბუფერული ხსნარით, რომელიც შეიცავდა 0,9% NaCl-ს, 0,5 მმოლ პროტეაზების ინჰიბიტორს ფენილმეთილსულფონილფლუორიდს და 5 მმოლ  $\beta$ -მერკაპტოეთანოლს. ცილოვანი ფრაქციის შემდგომ გასუფთავებას ვახდენდით ამონიუმის სულფატით, 80%-იანი გაჯერების პირობებში. ჰემაგლუტინაციურ აქტივობას ვავლენდით ბოცვერის 2%-იანი ტროპისინიზირებული ერთოციტების სუსპენზიით [5]. ჰემაგლუტინაციურ აქტივობას გამოვსახავდით სპეციფიკური აქტივობით (ს.ა. = ტიტრი<sup>-1</sup> x ცილის კონცენტრაცია<sup>-1</sup> მგ/მლ) [13]. მიღებული ფრაქციების ჰომოგენურობას ვადგენდით ელექტროფორეზით 10% პოლიაკრილამიდის გელში დოდეცილსულფატის თანაობისას [9].

## შედეგები და მათი განხილვა

ცდების პირველ სერიაში შესწავლილი იყო ლექტინური აქტივობის მქონე ცილოვანი ფრაქციის ნახშირწყალ-სპეციფიკურობა. ტესტირებული იყო შემდეგი ნახშირწყალები: საქაროზა, არაბინოზა, ფრუქტოზა, გალაქტოზა, ქსილოზა, ლაქტოზა, მანოზა, მეთილგლუკოზა, გლუკოზა, რამნოზა, ინოზიტი, მალტოზა, მეთილ- $\alpha$ -D-გლუკოზიდი, მეთილ- $\alpha$ -D-მანოზაპირანოზა. როგორც ცხრილი 1-ის მონაცემებიდან ჩანს, გამოყოფილი ლექტინური აქტივობის მქონე ცილოვანი პრეპარატი განსაკუთრებულ მგრძობიარობას იწენდა გალაქტოზას, არაბინოზას, ლაქტოზას და ქსილოზას მიმართ, შესაბამისი მინიმალური კონცენტრაციებით (მმოლი) – 0,5; 6,2; 8,7; 50. შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ სტაფილოს თესლეებში წარმოდგენილი უნდა იყოს განსხვავებული სპეციფიკურობის მქონე ლექტინები.

საგულისხმოა, რომ ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით [7, 12, 14] სხვადასხვა ტიპის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს მკვეთრად მატულობს ნახშირწყლების ტერმინალების –  $\beta$ -გალაქტოზას და N-აცეტილ-D-გალაქტოზამინის ნაშთების ექსპოზიცია უჯრედის მემბრანის ზედაპირზე. მაგალითად, ეპითელიოციტების ზედაპირზე, მაღალდიფერენცირებული კარცინომის, მიკროკარცინომის და პროსტატის ადენომისას, იმატებს მიწის თხილის ლექტინის (PNA,  $\beta$  გალაქტოზა-სპეციფიკური) რეცეპტორები (50%-ის შემთხვევაში), ხოლო კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიური პროსტატიტის დროს კი ამ ლექტინის რეცეპტორები უჯრედის ზედაპირზე არ განლაგდებიან.



**Daucus carota-ს თესვებიდან გამოყოფილი ლექტინური აქტივობის მქონე ცილოვანი ფრაქციის ნახშირწყლებისადმი სპეციფიკურობა**

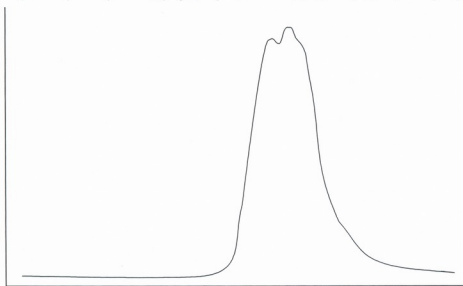
ნახშირწყლები	ნახშირწყალის მინიმალური კონცენტრაცია, რომელიც იწვევს ლექტინის აქტივობის შეკავებას, მმოლ	ნახშირწყლები	ნახშირწყალის მინიმალური კონცენტრაცია, რომელიც იწვევს ლექტინის აქტივობის შეკავებას, მმოლ
საქაროზა	-	ლაქტოზა	17
არაბინოზა	6.2	მანოზა	-
ფრუქტოზა	-	რამნოზა	100
გალაქტოზა	12.5	ინოზიტი	200
ქსილოზა	50	გლუკოზა	-
მალტოზა	--	მეთილგლუკოზა	-
მეთილ- $\alpha$ -D-გლუკოზიდი	--	მეთილ- $\alpha$ -D-მანოზაპირანოზა	--

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენ სპეციალურად შევარჩიეთ სტაფილოს თესლის გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი, რომელსაც გამოვყოფდით აგაროზას აფინურ სვეტზე. აღსანიშნავია, რომ აგაროზას სვეტიდან 0,2 M გლიცილ-HCl-ით (pH 2,5) ელუირებული ლექტინური პრეპარატის პემაგლუტინაციური აქტივობა 40-ჯერ აღემატება საწყის აქტივობას. პარალელურად შესწავლილი იყო ამ პრეპარატის თერმოსტაბილურობა. დადგენილ იქნა, რომ ტემპერატურის გაზრდით ლექტინური აქტივობა მცირდება და სრულად იკარგება 70°C-ზე.

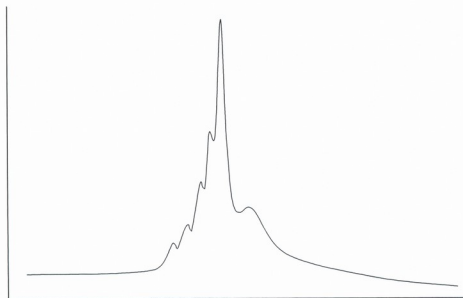
მომდევნო ცდებში ლექტინების დაყოფის მიზნით გამოიყენეთ ქრომატოგრაფიის ორი მეთოდი: გელ-ქრომატოგრაფია (Toyopearl HW 55 და Ultropac TSK G 4000 SW) (სურ. 1) და იონცვლადი ქრომატოგრაფია (DEAE 5 SW) (სურ. 2) მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფიის პირობებში ("Gilson"). სურ. 1A-დან ჩანს, რომ Ultropac TSK G 4000 SW სვეტზე ქრომატოგრაფიის შედეგად მიღებული იყო სამი ლექტინური აქტივობის მქონე პიკი, ხოლო Toyopearl HW 55-სვეტზე (B) ქრომატოგრაფიისას კი 2 ლექტინური აქტივობის მქონე პიკი, რომელთა მოლეკულური მასებია, შესაბამისად, 20-დან 35-კდ-ის ფარგალში.

იონცვლადი ქრომატოგრაფიით (სურ. 2) დაყოფილი იყო 6 პიკი, რომელთა პომოგენურობას ვადგენდით ელექტროფორეზულად. აღსანიშნავია, რომ ყველაზე მაღალი სპეციფიკური აქტივობით ხასიათდება მე-3 და მე-6 პიკები, რომელთა ელუციას ვაწარმოებდით მაღალი იონური ძალის პირობებში. ელექტროფორეზით გამოვლენილ იქნა ქრომატოგრაფირებული პიკების არაერთგვაროვნება, თითოეული პიკი წარმოდგენილია 6-7 ძი-

რითადი ფრაქციით, თუმცა, იონცვლადი ქრომატოგრაფიით შესაძლებელი გახდა პრეპარატის შედარებითი გასუფთავება – მაღალი იონური ძალის პირობებში მე-6 პიკში მიღებულ იქნა, ძირითადად, 2 ცილოვანი ფრაქცია.

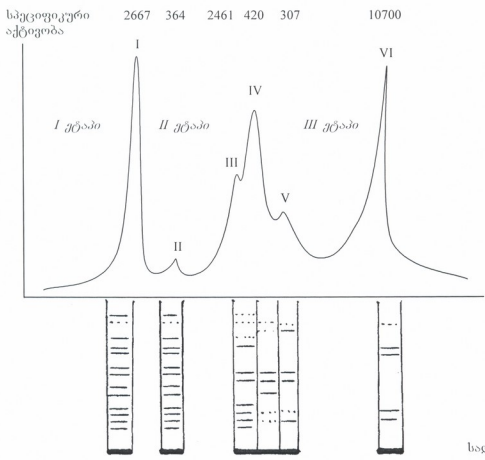


A



B

სურ.1. *Daucus carota*-ს თესვებიდან აფინური ქრომატოგრაფიით გამოყოფილი ლექტინის პრეპარატის გელ-ფილტრაცია Ultropac TSK G4000 SW (A)-ზე და Toyopearl HW 55 (B) სვეტზე.



სურ. 2. *Daucus carota*-ს თესლებიდან აფინური ქრომატოგრაფიით გამოყოფილი ლექტინის პრეპარატის იონცვლადი ქრომატოგრაფია DEAE 5SW-სვეტზე და გელ-ელექტროფორეზი 10%-ან პოლიაკრილამიდის გელზე დოდეცილსულფატის თანაობისას.

ლიტერატურის მონაცემების გათვალისწინებით [4, 6] რიგი ლექტინებისა ავლენს სისხლის ჯგუფებისადმი სპეციფიკურობას, ზოგიერთი მათგანი გამოიყენება კლინიკაში და საექსპერტო გამოკვლევაში, როგორც დიაგნოსტიკური საშუალება. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგინდა იქნა, რომ აგაროზას სვეტიდან ჩამოსხნილი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი არ ავლენს სეროლოგიურ სპეციფიკურობას ABO სისტემის ჯგუფების მიმართ.

**ლიტერატურა**

1. ფანასკერტელი ზ.-ციციშვილი. სამკურნალო წიგნი - კარაბადინი (რედ. მ. შენგელია). ტ. 1, 1986, თბილისი.

2. *ფანასკერტელი ზ.-ცოციშვილი*. სამკურნალო წიგნი-კარბადინი (რედ. მ. შენგელია) ტ. II, 1988, თბილისი.
3. *ბავრაძეობი დ.* იადიგარ დაუდი (რედ. კ. დანელია). თბილისი, თბილ. უნივ. გამომცემა, 1992.
4. *Луцик М., Панасюк Е., Луцик А.* В кн.: "Лектины", 1981.
5. *Луцик А., Детюк М., Луцик М.* В кн.: "Лектины в гистохимии", Львов, 1989.
6. *Луцик М., Панасюк Е., Антоюк В., Луцик А., Ладная Л.* В кн.: "Методы исследования углеводной специфичности лектинов". Методические рекомендации, Львов, 1983.
7. *Фридман С., Скехан Ф.* Малигнизация и клеточная поверхность. Трансформированная клетка. К., 1985, 71-113.
8. *Boland C.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79, 2051-2055.
9. *Laemmly U.K.* Nature, 1970, 227, 680-685.
10. *Naishett B.* Biochem. Soc. Trans., 1989, 17, 883.
11. *Neogrady S.* Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry, 1994, 10, 58-65.
12. *Nikolson G.L.* Nature, New Biology, 1971, 233, 244-246.
13. *Nowak Th., Kobiler D., Roll I., Barondes S. J.* Biol. Chem., 1977, 252, 6026-6030.
14. *Roth J.* Exp. Pathol., 1978, Suppl. 3., p. 253.

## ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ ИЗ СЕМЯН РАСТЕНИЯ DAUCUS CAROTA

*И. Маршания, К. Джурхадзе, Е. Давиташвили, Н. Микиашвили,  
Д. Элбакидзе, Н. Алексидзе*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

В семенах моркови (*Daucus carota*) выявлены белки с лектиновой активностью, которые проявляют высокую углеводспецифичность к галактозе (0,5 мМ), арабинозе (6,2 мМ), лактозе (8,7 мМ). Аффинной хроматографией на агарозном сорбенте выделен белковый препарат с лектиновой активностью галактановой группы; рехроматографией полученного препарата на разных гелях (Ultragac TSK G4000 SW и Toyopearl HW 55) установлена гетерогенность препарата (выявлены, соответственно, 3 и 2 белковых пика с лектиновой активностью). Относительное разделение лектинов достигнуто методом ионной хроматографии на колонке DEAE 5 SW. Выделенный галактоза-специфичный лектиновый препарат не проявляет серологическую специфичность по отношению к группам крови АВО системы.

**THE ISOLATION, PURIFICATION AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTIC  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE GLYCOPROTEINS  
FROM *DAUCUS CAROTA* SEEDS**

*I. Marshania, K. Jurchadze, E. Davitashvili, N. Mikiashvili, D. Elbakidze,  
N. Aleksidze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

**SUMMARY**

The protein fractions with lectin activity have been revealed in *Daucus carota*'s seeds with carbohydrate specificity to galactose (0.5 mM), arabinose (6.2 mM), lactose 8.7 mM). The galactane-group lectin fraction has been isolated by affinity chromatography on agarose-sorbent, following their rechromatography on different sorbents (Ultropac TSK G4000 SW and Toyopearl HW 55). The results obtained indicate the heterogeneity of lectins (3 and 2 peaks with lectin activity, accordingly). Comparative separation of the lectin was reached by ion-exchange chromatography on DEAE 5 SW column. The isolated galactose-specific lectin preparation has no obvious serological specificity to the ABO blood group system.

## ფსიქოლოგიური კეთილდღეობა და მკურნალობით მიღწეული კმაყოფილება შაქრიანი დიაბეტის დროს

დ. მეტრეველი, ა. ლუღუშაური, ზ. რობიტაშვილი

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

მიღებულია 26.12.2002

შაქრიანი დიაბეტის დროს ავადმყოფთა 42,3%-ს დაუდგინდა ფსიქოლოგიური კეთილდღეობის მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი გაუარესება. ასეთი ხასიათის ცვლილებანი განსაკუთრებით გამოხატული იყო დიაბეტთან ავადმყოფთა ზოგადი ფიზიკური თვითშეგრძნების გაუარესებისას ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ), 17-დან 70 წლამდე ასაკის მატებისას ( $r = -0.30$ ;  $p < 0.01$ ), დიაბეტის ქრონიკული, ერთი და განსაკუთრებით რამდენიმე გართულების თანაარსებობისას. აღმოჩნდა, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ფსიქოლოგიური კეთილდღეობის გაუარესების მიზეზთა შორის მედიკო-ბიოლოგიურ ფაქტორებთან ერთად მნიშვნელობა აქვს ისეთ სოციალურ ფაქტორსაც, როგორიცაა უმუშევრობა. შაქრიანი დიაბეტის დროს ფსიქოლოგიური კეთილდღეობის მდგომარეობა მნიშვნელოვნად უმჯობესდება ( $r = 0.30$ ;  $p < 0.01$ ) დიაბეტის მკურნალობით მიღწეული კმაყოფილების მატებასთან ერთად. ჩვენი გამოკვლევებით ვერ გამოვლინდა დიაბეტთან ავადმყოფთა ფსიქოლოგიური კეთილდღეობის მდგომარეობის მაჩვენებელთა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა სქესის, შაქრიანი დიაბეტის ხანდაზმულობის, დიაბეტის მკურნალობის მეთოდების, ფსიქოლოგიური ტესტირებისას გლიკემიის დონის, სხეულის მასის ინდექსის და არტერიული წნევის სიდიდის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებს შორის.

საკვანძო სიტყვები: შაქრიანი დიაბეტი, ფსიქოლოგიური კეთილდღეობა, მკურნალობით მიღწეული კმაყოფილება, დიაბეტის გართულებანი, ფსიქოლოგიური ტესტირება

შაქრიანი დიაბეტის დროს გახშირებულია სხვადასხვა აფექტური დარღვევები, განსაკუთრებით – დეპრესიული ხასიათის მოვლენები და მათ, როგორც წესი, ქრონიკული ხასიათი აქვთ [1]. დეპრესია აუარესებს დიაბეტთანთა ცხოვრების ხარისხს და ართულებს დიაბეტის მართვას [3]. მისი ეტიოლოგია ბოლომდე არაა ცნობილი, მაგრამ, ალბათ, კომპლექსური ხასიათის უნდა იყოს. სავარაუდლოა, რომ დიაბეტისა და დეპრესიის ხშირ თანაარსებობას ხელს უწყობს ბიოლოგიური, გენეტიკური და ფსიქოლოგიური ხასიათის ფაქტორები. ზოგიერთი ავტორი [14] არ იზიარებს

აღნიშნულ მოსაზრებას და თვლის, რომ შაქრიანი დიაბეტი ზოგადი ჯანმრთელობის მანევრებლებზე უფრო მეტ გავლენას ახდენს, ვიდრე ფსიქოლოგიურ კეთილდღეობაზე (შპ). ამგვარად, საკითხი ძალზე აქტუალურია და შემდგომ შესწავლას საჭიროებს [3].

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციების [16] თანახმად, შპ-ს ინდექსის (WBI%) გამოკვლევა წარმოადგენს ჯანდაცვის სამსახურის პირველადი რგოლის დონეზე ზოგადი პრაქტიკის ექიმის მიერ დეპრესიის დიაგნოსტიკის პირველ ეტაპს.

ჩვენ მიზნად დავისახეთ გამოგვეკვლია დიაბეტიანი პაციენტების შპ-სა და შპურნალობით მიღწეული კმაყოფილების (მმპ) მანევრებლები ავადმყოფთა ფიზიკური მდგომარეობის სხვადასხვა მახასიათებლების გათვალისწინებით.

## კლინიკური მასალა და მეთოდები

წინამდებარე გამოკვლევის დიზაინი შეესაბამება ე.წ. წრფივ (cross-sectional) კვლევას.

დიაბეტის საერთაშორისო პროგრამის შესაბამისად, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯამო) ევროპის რეგიონული წარმომადგენლობის წინადადებით და მეთოდით [15], ჩვენს მიერ ამბულატორიულ პირობებში გამოკვლეულ იქნა 1 თბილისში მცხოვრები 17-დან 86 წლამდე (საშუალოდ  $60,37 \pm 1,33$  წლის) ასაკის 104 დიაბეტიკი. მათ შორის იყო 66 ქალი და 38 მამაკაცი. დიაბეტი ტიპი 1 აღნიშნებოდა 13, ხოლო ტიპი 2 – 91 ავადმყოფს. შაქრიანი დიაბეტის საშუალო ხანგრძლიობა იყო  $12,17 \pm 0,84$  წელიწადი.

გამოკვლევის ჩასატარებლად ვიყენებდით სპეციალურად ამ მიზნით ჯამო-ს მიერ რეკომენდებულ [15] ანკეტას – WHO-Dia-QoL. ანკეტა შეიცავს 14 კითხვას. პირველ 5 კითხვაზე პასუხები ასახავს ავადმყოფის შპ-ის მდგომარეობას (Well-Being Index – WBI%). მე-6 შეკითხვა მოწოდებულია ზოგადი თვითშეგრძნების შესაფასებლად (0-დან 5-მდე ქულა) უკანასკნელი ორი კვირის მონაცემების საფუძველზე. დანარჩენი 8 შეკითხვის მიზანია დიაბეტის მმპ-ის ხარისხის (Diabetes Treatment Satisfaction – DTS%) გარკვევა. შპ-სა და დიაბეტის მმპ-ის ხარისხის შესწავლის შედეგები ფასდებოდა პოტენციურ მაქსიმალურ ქულათა პროცენტული ნაწილების სახით 0-დან 100%-მდე.

ავადმყოფების ფიზიკური მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა ჯამო-ს მიერ რეკომენდებული სტანდარტული საერთაშორისო ანკეტის DiabCare Basic Information Sheet-ის მოთხოვნების შესაბამისად. გამოკითხვის საშუალებით ვარკვევდით ინფორმაციას ავადმყოფის ოჯახური მდგომარეობისა და სამუშაოზე დასაქმების შესახებ.

მონაცემები დამუშავდა EpiInfo-6 კომპიუტერული სტატისტიკური პროგრამის გამოყენებით. მიღებულ შედეგებს შორის განსხვავების სტატისტიკური სარწმუნოება ფასდებოდა სტიუდენტის  $P_t$  კრიტერიუმითა და ე.წ. თანხმობის კრიტერიუმის –  $\chi^2$ -ის გამოყენებით. მცირერიცხოვანი ჯგუ-

ფების გამოკვლევის შედეგების შედარებისას გამოყენებული იყო ფიშერის კრიტერიუმი. დაავადებასა და ზემოქმედებას შორის ასოციაციას გამოვსახავდით ე.წ. შანის შეფარდებით (odds ratio – OR). რაოდენობრივ მანკვებელთა ცვლილებათა ურთიერთკავშირის გამოვლენისათვის ვატარებდით კორელაციურ ანალიზს, ვითვლიდით კორელაციის (პირსონის) კოეფიციენტს (r) და მის სტატისტიკურ საიმედობას (P). გამოკვლეულ პირთა ჯგუფებში სხვადასხვა სიდიდეთა რიცხობრივ მანკვებლებს გამოვხატავდით საშუალო არითმეტიკულია და მისი საშუალო ცდომილების ( $M \pm m$ ) სახით.

### შედეგები და მათი განხილვა

შპ-ის მანკვებლების (WBI%) დონეთა შეფასებისას ვისარგებლეთ Pouver და თანავეტორების [10] მიერ შემოთავაზებული კრიტერიუმებით. ამის შესაბამისად გამოვყავით ავადმყოფთა ხუთი ქვეჯგუფი (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ავადმყოფთა განაწილება ფსიქოლოგიური კეთილდღეობის მანკვებელთა (WBI%) დონეების მიხედვით ქვეჯგუფებში

მახასიათებლები	WBI % მანკვებლების დონეები					
	ძალზე დაბალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი	ძალზე მაღალი	სულ
WBI%	< 21	21-40	41-60	61-80	81-100	0-100
ავადმყოფთა რაოდენობა, აბს.	19	25	22	22	16	104
ავადმყოფთა რაოდენობა, %	18,27	24,04	21,15	21,15	15,39	100

როგორც 1 ცხრილიდან ჩანს, გამოკვლეულ ავადმყოფთაგან 42,31%-ს აღმოაჩნდა შპ-ის ძლიერ დაბალი ან დაბალი მანკვებელი. კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ რაც უფრო უკეთესი იყო უშუალოდ გამოკვლევის წინ ორი კვირის განმავლობაში ავადმყოფების ზოგადი თვითშეგრძნება, მით უფრო მაღალი იყო მათი შპ-ის მანკვებელი ( $r = 0.78$ ;  $n = 104$ ;  $P < 0.001$ ). დიაბეტის მძიმის მატებასთან ერთად სარწმუნოდ უმჯობესდებოდა შპ-ის მანკვებელი ( $r = 0.30$ ;  $n = 104$ ;  $P < 0.01$ ). 17-დან 70 წლამდე ასაკის პაციენტებს ( $n = 80$ ) შორის შპ-ის მანკვებელი უარესდებოდა ასაკის მატებასთან ერთად ( $r = -0.27$ ;  $P < 0.05$ ). უფრო მოხუცებულთა ასაკობრივ ქვეჯგუფში (70-დან 86 წლამდე;  $n = 24$ ) ასეთი სარწმუნო ხასიათის კანონზომიერება არ გამოვლინდა ( $r = 0.27$ ;  $P > 0.05$ ).

ამავე დროს, საყურადღებოა, რომ WBI%-ის საშუალო დონე 70 წლამდე დიაბეტიკებს შორის ( $50,23 \pm 3,07\%$ ) არსებითად არ განსხვავდებოდა 70



წლისა და უფრო მეტი ასაკის პაციენტების შესაბამისი მონაცემებისაგან ( $49,58 \pm 5,23\%$ ). ქალებს შორის შპ-ის მჩვენებელი ( $46,39 \pm 3,40\%$ ) შედარებით, მაგრამ სტატისტიკურად არასარწმუნოდ, უფრო ნაკლები იყო, ვიდრე მამაკაცებს შორის ( $56,21 \pm 4,35\%$ ;  $P > 0,05$ ). ამ შედეგებს შეესაბამება ანდერსონი და თანაავტ. [1] მონაცემებიც, რომლის მიხედვით, დიაბეტიან ქალებს შორის დეპრესიის სიხშირე უფრო მაღალია, ვიდრე მამაკაცებს შორის. საპირისპირო დასკვნამდე მივიდნენ პეტერსონი და თანაავტ. [7], რომელთა გამოკვლევებით, შპ-ის მჩვენებლები დიაბეტიან ქალებს შორის უფრო მაღალი აღმოჩნდა ვიდრე მამაკაცებში.

ჩვენი გამოკვლევებით ვერ გამოვაველინეთ სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი შპ-ის დონესა და ისეთ მახასიათებლებს შორის, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტის ხანდაზმულობა ( $r = -0,03$ ;  $P > 0,05$ ), სხეულის მასის ინდექსი ( $r = -0,12$ ;  $P > 0,05$ ), სისტოლური არტერიული წნევის სიდიდე ( $r = -0,06$ ;  $P > 0,05$ ), გლიკემია უზმოდ, ფსიქოლოგიური ტესტირების დღეს ( $r = -0,03$ ;  $P > 0,05$ ), საშუალოდ 1 დღის განმავლობაში ხმარებული სიგარეტებისა ( $r = -0,05$ ;  $P > 0,05$ ) და ერთი კვირის განმავლობაში ჩვეულებრივად ხმარებული ალკოჰოლის საშუალო რაოდენობა ( $r = -0,04$ ;  $P > 0,05$ ).

ანდერსონმა და თანაავტ. [1] და ვან დერ დოსმა და თანაავტ. [13] შეძლეს გამოეველინათ, რომ კარგი გლიკემიური კონტროლის დროს შპ-ის მჩვენებელი უკეთესია, ვიდრე დიაბეტის დეკომპენსაციის ფონზე. ასეთი დასკვნა საცხებით კანონზომიერი გვეჩვენება. ვფიქრობთ, რომ ასეთივე შედეგს მივიღებდით ჩვენი გამოკვლევების შედეგადაც, შესაძლებელი რომ ყოფილიყო და დიაბეტის კონტროლის ხარისხის შესაფასებლად ყველა შემთხვევაში გამოგვეყენებინა გლუკოზემოგლობინის განსაზღვრა. მხოლოდ უზმოდ გლიკემიის დონის მიხედვით კი შეუძლებელი აღმოჩნდა საკმარისად დაჯერებლობით გვემსჯელა შპ-სა და დიაბეტის კომპენსაციის ურთიერთკავშირის შესახებ.

შპ-ის დაბალი და ძლიერ დაბალი მჩვენებლების მქონე დიაბეტიკებს ( $n = 44$ ) შორის სარწმუნოდ ( $\chi^2 = 9,24$ ;  $P = 0,002$ ) მეტი იყო უმუშევართა რაოდენობა ( $n = 32$ ), ვიდრე შპ-ის ძლიერ მაღალი მჩვენებლების მქონეთა ( $n = 16$ ) შორის ( $n = 4$ ). მეორე მხრივ, უმუშევართა შორის შპ-ის მჩვენებელი ( $45,29 \pm 3,09\%$ ) სარწმუნოდ ( $P < 0,05$ ) ნაკლები იყო, ვიდრე მომუშავეთა შორის ( $59,65 \pm 4,98\%$ ). აღნიშნულიდან გამომდინარე, გამოვიანგარიშეთ ე.წ. შანსის შეფარდება უმუშევრობისა და WBI%-ის მჩვენებლის გათვალისწინებით. აღმოჩნდა, რომ უმუშევრობის ფაქტორის ზემოქმედების შანსი (OR) ძლიერ დაბალი WBI%-ის პირობებში 11,25-ჯერ მეტია, ვიდრე ძლიერ მაღალი WBI%-ის დროს. ამ შედეგის ინტერპრეტაცია არ არის მარტივი, რადგან ასეთივე წარმატებით შეიძლება ვამტკიცოთ ურთიერთ ზეგავლენის საპირისპირო სქემაც. ამ უკანასკნელის მიხედვით აღმოჩნდება, რომ ძლიერ დაბალი WBI%-ის ფაქტორის ზემოქმედების შანსი უმუშევრობის დროს 11,25-ჯერ მეტია, ვიდრე ძლიერ მაღალი WBI%-ის შემთხვევაში. ამ მონაცემების მიხედვით ძნელია გავარკვიოთ, უმუშევრობაა შპ-ის გაუარესების პირველადი მიზეზი თუ პირიქით. ჩვენი გამოკვლევებით

მიღებული შედეგების ანალიზისათვის გათვალისწინებული უნდა იქნას რომ ბოლო ათწლეულის განმავლობაში საქართველოში ადგილი აქვს მასობრივ უმუშევრობას. ამას ნამდვილად არ უძლია წინ შრომისუნარიანი მოსახლეობის საყოველთაო ფსიქოლოგიური დეპრესია და ამდენად ეს ნამდვილად არ ყოფილა მასობრივი უმუშევრობის პირველადი მიზეზი. ეს გარემოება საფუძველს გვაძლევს გამოვთქვათ აზრი, რომ უმუშევრობა და მისგან გამომწვეული მძიმე სოციალური პრობლემები უნდა მივიჩნიოთ დიაბეტიკებს შორის ჩვენს მიერ გამოვლენილი შპ-ის გაუარესების ერთ-ერთ მიზეზად და არა პირიქით.

გამოკვლევულ ავადმყოფთა უმრავლესობა (89,4%) ცხოვრობდა პარტნიორთან ერთად. ამ ქვეჯგუფში WBI%-ის დონე ( $50,77 \pm 2,93\%$ ) უმნიშვნელოდ მეტი იყო, ვიდრე პარტნიორის გარეშე მცხოვრებთა შორის ( $43,27 \pm 6,44\%$ ). აღსანიშნავია, რომ ამ უკანასკნელ ქვეჯგუფში მშპ-ის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ( $77,89 \pm 5,18\%$ ) ვიდრე პარტნიორთან მცხოვრებ ავადმყოფებში ( $60,77 \pm 2,67\%$ ;  $P < 0,05$ ).

ინსულინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების ( $n = 33$ ) შპ-ის საშუალო მაჩვენებელი ( $53,12 \pm 5,00\%$ ) არასარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე იმ პაციენტების ანალოგიური მაჩვენებელი ( $n = 71$ ), რომლებიც არ მკურნალობდნენ ინსულინით ( $48,52 \pm 3,23\%$ ). ინსულინოთერაპიის გარეშე დიაბეტიკთა ფსიქოლოგიური დეპრესიის მომატებულ რისკზე მიუთითებენ პეირო და თანაავტ. [8]. ამის საპირისპიროდ, ჩვენ ვფიქრობთ, რომ განსხვავებათა ეს ტენდენცია არ არის დაკავშირებული საკუთრივ ინსულინოთერაპიის გავლენასთან. ამას ადასტურებს შემდეგი ფაქტიც: ჩვენი დაკვირვების ქვეშ მყოფი ტიპი 2 დიაბეტის მქონე ავადმყოფთა შორის ინსულინოთერაპიისა და მის გარეშე მკურნალობაზე მყოფ ავადმყოფთა ქვეჯგუფებს შორის პრაქტიკულად ვერ გამოვლინდა შპ-ის მაჩვენებლების განსხვავება. ამგვარად, საკამათოა პეტტერსონისა და თანაავტ. [7] მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ ინსულინოთერაპია ასოცირებულია შპ-ის უფრო დაბალ მაჩვენებლებთან, ვიდრე მხოლოდ დიეტით ან შაქრის დამაქვეითებელი ორალური საშუალებებით მკურნალობა. ამ ავტორების მსგავსად, ჩვენი მონაცემებით, მშპ-ის მაჩვენებელი ტიპი 2 დიაბეტის ინსულინოთერაპიის დროს ( $62,73 \pm 6,16\%$ ;  $n = 20$ ) პრაქტიკულად ისეთივე იყო, როგორც ინსულინოთერაპიის გარეშე ( $61,41 \pm 3,10\%$ ;  $n = 71$ ). ჩვენი მონაცემებისაგან განსხვავებით რედუკოპი და თანაავტ. [11] აღნიშნავენ, რომ ავადმყოფთა ახალგაზრდა ასაკი და ინსულინოთერაპია ასოცირებულია მშპ-ის შედარებით დაბალ დონესთან.

ლუსტმანი და თანაავტ. [5] მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ფსიქოლოგიური დეპრესიის არსებობა არ არის დაკავშირებული დიაბეტის გართულებების (რეტინოპათია, ნეფროპათია და სხვა) არსებობასთან. ასეთი საკამათო ხასიათის დასკვნის მიზეზი შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ავტორების მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფთა მცირე რაოდენობასთან ( $n = 37$ ). მათგან განსხვავებით, რედუკოპმა და თანაავტორებმა [11] გამოიკვლიეს 1342 დიაბეტიკი და მივიდნენ დასკვნამდე, რომ სიმსუქნე და დიაბეტის გართულებები მნიშვნელოვან გავლენას

ახდენენ ტიპი 2 დიაბეტის დროს ჯანმრთელობით განპირობებულ ცხოვრების ხარისხზე. ანდერსონი და თანაავტ. [1], ლიტერატურის მეტაანალიზის საფუძველზე, მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ფსიქოლოგიური დეპრესია ასოცირებულია ჰიპერგლიკემიასთან და დიაბეტური გართულებების განვითარების მაღალ რისკთან. ამავე დროს, დეპრესიის მოვლენების შემცირება ასოცირებულია გლიკემიის კონტროლის გაუმჯობესებასთან.

ჩვენი გამოკვლევების შედეგების თანახმად, ის ავადმყოფები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ დიაბეტის ერთი-ერთი რომელიმე ქრონიკული გართულება მაინც ( $n = 85$ ), ხასიათდებოდნენ WBI%-ის არასარწმუნოდ დაბალი საშუალო მაჩვენებლის დონით ( $48,40 \pm 2,97\%$ ), ვიდრე ისინი ( $n = 19$ ), რომლებსაც არ ჰქონდათ ასეთი გართულებები ( $57,05 \pm 6,47\%$ ). ამავე დროს, დიაბეტის ქრონიკული გართულებების მქონეთა შორის მნიშვნელოვნად იყო გაზარესებული ზოგადი თვითშეგრძნების მაჩვენებელი ( $2,07 \pm 0,10\%$ ), გაურთულებელი დიაბეტის მქონე პაციენტებთან შედარებით ( $2,63 \pm 0,20\%$ ;  $P < 0,05$ ). მშპ-ის მაჩვენებელი გართულებული დიაბეტის დროს ( $64,07 \pm 2,68\%$ ) არასარწმუნოდ განსხვავდებოდა გაურთულებელი დიაბეტის დროს ანალოგიური მაჩვენებლისაგან ( $55,92 \pm 6,54\%$ ).

დიაბეტური გართულებების კონკრეტული ვარიანტების განხილვისას აღმოჩნდა, რომ დიაბეტური რეტინოპათიის მქონე ავადმყოფების ( $n = 43$ ) შპ-ის მაჩვენებელი ( $46,10 \pm 4,39\%$ ) სარწმუნოდ ( $P < 0,01$ ) ნაკლები იყო, ვიდრე რეტინოპათიის გარეშე ( $n = 24$ ) ავადმყოფთა შორის ( $65,56 \pm 5,65\%$ ). ამ გარემოებიდან გამომდინარე ჩვენი მოლოდინის საწინააღმდეგოდ, სიბრმავის ფონზე ( $n = 11$ ) შპ-ის მაჩვენებლის დაბალი დონე ( $39,20 \pm 9,90\%$ ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა სიბრმავის გარეშე ( $n = 93$ ) ავადმყოფთა ანალოგიური ტიპის მაჩვენებლისაგან ( $54,31 \pm 3,56\%$ ).

დიაბეტური ნეიროპათიის მქონე ავადმყოფების ( $n = 38$ ) შპ-ის მაჩვენებელი ( $45,63 \pm 4,41\%$ ) მნიშვნელოვნად დაბალი აღმოჩნდა, ვიდრე ნეიროპათიის არმქონე პაციენტებში ( $n = 40$ ;  $59,00 \pm 4,56\%$ ;  $P < 0,05$ ).

დიაბეტური ნეიროპათიის ისეთი ობიექტური გამოვლინება, როგორიცაა დაქვეითებული მგრძნობელობა ტერფებზე ტაქტილური გაღიზიანების მიმართ, ასოცირებული აღმოჩნდა ავადმყოფთა ( $n = 61$ ) შპ-ის მაჩვენებლის მნიშვნელოვნად დაქვეითებასთან ( $26,86 \pm 9,86\%$ ), ნორმალური მგრძნობელობის მქონე პაციენტებთან ( $n = 7$ ) შედარებით ( $54,23 \pm 3,51\%$ ;  $P < 0,05$ ).

შპ-ის მაჩვენებლის დაქვეითება აღმოჩნდა, აგრეთვე, დიაბეტის სხვა გართულებების გამოვლინებების (მიოკარდიუმის ინფარქტი ან ინსულტი ანამნეზში, ტერფებზე ვიბრაციული მგრძნობელობის დაქვეითება, ტერფების არტერიებზე პულსაციის დაქვეითება, ხანგამოშვებითი კოჭლობა, ტერფის მწვავე ან შეხორცებული წყლული, ქვემო კიდურის ამპუტაცია) ფონზეც, თუმცა განსხვავება ამ შემთხვევებში არ ატარებდა სტატისტიკურად სარწმუნო ხასიათს, რაც ასეთი პათოლოგიების მქონე, ჩვენს მიერ გამოკვლეული, პაციენტების მცირე რაოდენობით შეიძლება აიხსნას.

შპ-ის მაჩვენებლის დაქვეითება განსაკუთრებით მკაფიოდ ვლინდებოდა

ერთდროულად ორი დიაბეტური გართულების თანაარსებობის დროს. მაგალითად, სიბრძავისა და დიაბეტური ნეიროპათიის თანაარსებობისას ავადმყოფთა ( $n=9$ ) შპ-ის მაჩვენებელი ( $31,22 \pm 7,97\%$ ) მნიშვნელოვნად დაბალი აღმოჩნდა, ვიდრე იმ ავადმყოფებში ( $n=38$ ), ვისაც არ ჰქონდათ არც სიბრძავე და არც ნეიროპათია ( $58,00 \pm 4,67\%$ ;  $P<0,05$ ). ასეთივე შედეგი გამოვლინდა, როდესაც შედარდა ერთდროულად ნეიროპათიისა და ხანგამოშვებითი კოჭლობის მქონე პაციენტების ( $n=20$ ) მონაცემები ( $41,45 \pm 5,83\%$ ), ასეთი გართულებების არმქონე ავადმყოფთა ( $n=39$ ) გამოკვლევის შედეგებთან ( $58,05 \pm 4,57\%$ ;  $P<0,05$ ). შპ-ის განსაკუთრებით დაბალი მაჩვენებლები ( $17,50 \pm 5,43\%$ ) გამოვლინდა იმ პაციენტებში ( $n=6$ ), რომლებსაც აღენიშნებოდათ როგორც დიაბეტური ნეიროპათიის სუბიექტური ნიშნები, ისე ტერფის არეში ტაქტილური მგრძობელობის დაქვეითებაც. ამ გართულებების არმქონე ავადმყოფებთან ( $n=38$ ) შედარებით ( $58,00 \pm 4,67\%$ ;  $P<0,01$ ). დიაბეტის რამდენიმე გართულების თანაარსებობისას ფსიქოლოგიური დეპრესიის მომატებულ რისკზე მიუთითებენ პეირო და თანაავტ. [8]

ტალბოტმა და თანაავტ. [12] მიმოიხილეს ლიტერატურის მონაცემები დიაბეტისა და დეპრესიული სიმპტომატოლოგიის შესახებ. ავტორები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ შპ-ის გაუარესება და დეპრესიის განვითარება არ არის დაკავშირებული ტიპი 2 დიაბეტის დაწყებასთან. ამ თვალსაზრისით, ტიპი 1 დიაბეტისა და ფსიქოლოგიური დეპრესიის ურთიერთკავშირი ჯერ-ჯერობით გაურკვეველი რჩება. ლუსტმანისა და თანაავტ. [6] მოსაზრებით, დეპრესია შესაძლოა გამოწვეული იყოს იმ ბიოქიმიური ცვლილებებით, რასაც იწვევს თვითონ შაქრიანი დიაბეტი, ან მასთან დაკავშირებული მკურნალობა. ამავე დროს, აღნიშნული ავტორები არ გამორიცხავენ მეორე მოსაზრებასაც, რომლის თანახმად დეპრესია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს იმ ფსიქოსოციალური პრობლემებით, ან ფსიქოლოგიური ფაქტორებით, რაც დაკავშირებულია დიაბეტთან, ან მის მკურნალობასთან.

დელამატერი და თანაავტ. [2], მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული მონაცემების მიმოხილვის საფუძველზე მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ფსიქოსოციალურ ფაქტორებს ინტეგრალური მნიშვნელობა აქვს დიაბეტის მართვისათვის, როგორც ბავშვებში, ისე მოზრდილებში. ფსიქო-სოციალური მდგომარეობის კორექციას შეუძლია გააუმჯობესოს გლიკემიის კონტროლის ეფექტურობა, ფსიქო-სოციალური მდგომარეობა და დიაბეტიკის ცხოვრების ხარისხი. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, მიგვაჩნია, რომ საჭიროა შემდგომი გამოკვლევები ამ მიმართულებით, სპეციფიკურ ავადმყოფთა პრობლემებისათვის ფსიქო-სოციალური კუთხით ჩარევის პროგრამების შემუშავებისათვის და ასეთი მიდგომის რენტაბელობის დასადგენად.

## ლიტერატურა

1. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J. Diabetes Care, 2001, 24, 1069-1078.
2. Delamater A.M., Jacobson A.M., Anderson B., Cox D., Fisher L., Lustman P., Rubin R., Wysocki T. Diabetes Care, 2001, 24, 1286-1292.

3. *Gavard J.A., Lustman P.J., Clouse R.E.* Diabetes Care, 1993, 16, 1167-1178.
4. *Kovacs M., Brent D., Steinberg T.F., Paulauskas S., Reid J.* Diabetes Care, 1986, 9, 472-479.
5. *Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E.* Diabetes Care, 1988, 11, 605-612.
6. *Lustman P.J., Griffith L.S., Gavard J.A., Clouse R.E.* Diabetes Care, 1992, 15, 1631-1639.
7. *Peterson T., Lee P., Hollis S., Young B., Newton P., Dornan T.* Diabetes Care, 1998, 21, 930-935.
8. *Peyrot M., Rubin R.* Diabetes Care, 1999, 22, 448-452.
9. *Pouwer F., Snoek F.J., Van der Ploeg H.M., Heine R.J., Brand A.N.* Qual. Life Res., 1998, 1, 33-38.
10. *Pouwer F., Snoek F.J., Van der Ploeg H.M., Ader H.J., Heine R.J.* Diabetes Care, 2001, 24, 1929-1935.
11. *Redekop W.K., Koopmanschap M.A., Stolk R.P., Rutten G. E.H.M., Wolffenbuttel B.H.R., Neissen L.W.* Diabetes Care, 2002, 25, 458-463.
12. *Talbot F., Nouwen A.* Diabetes Care, 2000, 23, 10, 1556-1562.
13. *Van der Does FE., De Neeling J.N., Snoek F.J., Kostense P.J., Grootenhuis P.A., Bouter L.M., Heine R.J.* Diabetes Care, 1996, 19, 204-210.
14. *Westaway M.S., Rheeder P., Gumede T.* CURATIONIS, 2001, 1, 74-78.
15. World Health Organization. Pilot Study on the use of the WHO Questionnaire for Well-Being and Diabetes Treatment Satisfaction, 2001.
16. World Health Organization, Regional office for Europe. Info package. Mastering Depression in Primary Care, Version 2.2.

## УРОВНИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ И УДОВЛЕТВОРЁННОСТИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Д.С. Метрели, И.И. Гудушаури, З.С. Робиташвили*

Государственная Медицинская Академия Грузии, Тбилиси.

### РЕЗЮМЕ

Целью настоящей работы было изучение состояния психологического благополучия и удовлетворённости результатами лечения у больных сахарным диабетом. С помощью специального вопросника в 42% случаев было выявлено ухудшение показателей психологического благополучия. Эти показатели значительно ухудшились при плохом физическом самочувствии, при нарастании возраста и наличии одного или нескольких диабетических осложнений, а так же при существовании такой отрицательной социальной ситуации, как безработица. Состояние психологического благополучия существенно улучшалось при нарастании удовлетворенности результатами лечения диабета. Нам не удалось выявить зависимость между состоянием психологического благополучия и полом больных, длительностью заболевания, методом лечения диабета, уровнем гликемии в момент психологического тестирования, величиной индекса массы тела и артериального давления.

## PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND TREATMENT SATISFACTION AMONG PATIENTS WITH DIABETES

*D. Metreveli, I. Gudushauri, Z. Robitashvili*

Georgian State Medical Academy, Tbilisi

### SUMMARY

We evaluated psychological Well-Being and Treatment Satisfaction in diabetic outpatients in view of various indices of a somatic health condition. This study has a cross-sectional research design. The group included 104 diabetics – 38 men (36.5 %) and 66 women (63.5 %), with a mean age of  $60.4 \pm 1.3$  years; Type 1 diabetes was diagnosed in 13 individuals (12.5 %) and type 2 diabetes in 91 individuals (87.5 %), mean disease duration was  $12.2 \pm 0.8$  years; Patients were examined using a new tool, the WHO-Dia-QoL questionnaires, a generic one (WHO-5 Well-Being Index) developed for patient well-being, a diabetes-specific one for treatment satisfaction (WHO-DTSQ) and an additional section, which relates to basic patient clinical data – DIABCARE-Basic Information Sheet.

Total of 42 % of patients with diabetes reveal deterioration of parameters of psychological well-being. These parameters are considerably worsened during poor physical state of health, because of aging and presence of one or several diabetic complications, and such negative social factor, as unemployment.

The condition of psychological well-being is essentially improved along with the diabetes treatment satisfaction.

No dependence between a psychological well-being and sex of patients, duration of disease, method of treatment of diabetes, blood glucose at the moment of psychological testing, body weight index and arterial blood pressure, was found in our study.

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ РАЗЛИЧНОГО ДИАПАЗОНА ЧАСТОТ НА ИОННЫЙ ТРАНСПОРТ В КЛЕТКЕ

*Е. Метрели*

Научно-исследовательский центр радиобиологии и радиационной экологии  
Академии наук Грузии, Тбилиси

Принята 29.11.2002

Экспериментами показано, что электромагнитные поля (ЭМП) оказывают различное влияние на трансмембранный перенос ионов натрия, калия и кальция в клетке: в диапазоне 45-60 Гц – стимулирующее, 80 Гц – угнетающее, а ниже и выше указанного диапазона эффект не выявляется.

**Ключевые слова:** фибробласты, эмбриональная ткань, электромагнитные поля, трансмембранный перенос ионов

Электромагнитные поля (ЭМП) в различном диапазоне частот относятся к числу наиболее опасных факторов в плане загрязнения природы. Однако, на основании работ, проведенных в последние десятилетия, стало известно, что далеко не все виды электромагнитного излучения приносят вред организму. Существуют частоты, которые, наоборот, оказывают на организм стимулирующее влияние. Более того, стало известно, что малые дозы ионизирующей радиации могут также оказывать положительное влияние на некоторые физиологические параметры организма [1, 2, 3, 8, 9].

В связи с этим возникает вопрос о необходимости более углубленного изучения ЭМП различного диапазона частот и, в частности, влияние его непосредственно на клетку. Наиболее чувствительным физиологическим показателем клетки является трансмембранный перенос ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . Следует отметить, что эти вопросы, к сожалению, в настоящее время остаются мало изученными.

В формировании современных представлений о механизмах биологического действия различных внешних факторов большое значение приобретают исследования мембранного аппарата клетки. Мембраны как важнейшие структуры клеток давно привлекают внимание биологов. Особенно важную роль в развитии мембранологии сыграли значительные успехи в области изучения физико-химических свойств мембран.

В настоящее время установлено, что регуляция ионного распределения в клетке – функция, значительно изменяющаяся в зависимости от многих факторов. К числу



таких факторов относятся и электромагнитные влияния. Поэтому исследования в этой области, на наш взгляд, представляют значительный интерес для современной биологии и, в частности, экологии [4, 6, 7].

Кроме изучения закономерности трансмембранного переноса ионов, в условиях воздействия ЭМП и радиации в малых дозах, важно выявить те механизмы, которые регулируют этот процесс. Для ряда тканей и органов показано, что определенное количественное соотношение между скоростью работы натриевого насоса и активностью  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы довольно хорошо коррелирует с активностью  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы.

Наряду с гомеостазом ионов натрия и калия определенное функциональное значение имеет распределение кальция между средой и клеткой, а также цитоплазмой и внутриклеточными структурами.

Все эти показатели необходимо исследовать, чтобы получить представление об основных процессах, происходящих в клетке.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовались фибробласты ткани эмбриона, взятые на 18-20 день беременности.

Опыты ставились на седьмой день после перевивки.

Регистрация изменений концентраций ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов, которые обеспечивали непрерывную регистрацию изменения концентраций ионов в омывающем клетки растворе Рингера в течение часа. Эксперименты проводились следующим образом: взвесы с клетками помещались в специальную термостатируемую камеру с раствором Рингера. Обмен ионами между клетками и раствором Рингера определялся по изменению концентрации их в исследуемом растворе на жидкостном сцинтилляционном спектрометре S2-4280.

Исследовался транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и определялась активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольший эффект от воздействия ЭМП отмечен по критерию кальциевого транспорта (Таблица 1).

При оценке данных, полученных после воздействия указанных выше факторов, обращает на себя внимание тот факт, что воздействие ЭМП при частоте 20 Гц не приводит к изменениям, отличным от конкретных, так же как и при частоте в 100 Гц. Некоторая стимуляция, главным образом, на 60-й минуте опыта отмечается при воздействии ЭМП при частотах 45, 50 и 60 Гц, в сторону стимулирования активного транспорта. Воздействие при частоте 80 Гц, напротив, вызывает даже небольшое угнетение этих показателей. Это же следует отметить в отношении показателя активности  $\text{NaK}$ -АТФ-азы и  $\text{Ca}$ -АТФ-азы.

Таким образом, вырисовывается определенный диапазон частот ЭМП, оказывающий влияние на перенос ионов в клетке: от 45 до 80 Гц при индукции 2,0 мТ. Меньшие частоты, по-видимому, слишком медленно вызывают возбуждение, в результате возникает адаптация к этому процессу и эффект от стимуляции не



наблюдается. В случае использования частот более высоких, чем диапазон оптимального эффекта, скорость раздражения настолько велика, что мембрана клетки не успевает прореагировать, в результате наблюдается сходный эффект с первым случаем.

Таблица 1

**Изменение трансмембранного переноса  $Ca^{2+}$  в растворе Рингера после воздействия ЭМП в различном диапазоне частот, мМ**

Время, мин	Интактное состояние	ЭМП, Гц					
		20	40	45	60	80	100
0	10,5 ± 0,41	10,6 ± 0,43	10,6 ± 0,2	10,5 ± 0,42	10,5 ± 0,42	10,5 ± 0,42	10,5 ± 0,39
3	10,9 ± 0,33	10,9 ± 0,36	10,9 ± 0,1	11,0 ± 0,39	11,0 ± 0,39	10,5 ± 0,23	10,9 ± 1,8
20	11,2 ± 0,4	11,2 ± 0,36	11,2 ± 0,29	11,2 ± 0,29	11,2 ± 0,29	10,8 ± 0,22	11,1 ± 0,2
30	11,3 ± 0,4	11,2 ± 0,4	11,3 ± 0,3	11,3 ± 0,28	11,3 ± 0,28	10,8 ± 0,24	11,3 ± 0,26
45	11,3 ± 0,38	11,3 ± 0,38	11,3 ± 0,2	11,5 ± 0,18	11,5 ± 0,18	10,9 ± 0,24	11,3 ± 0,2
60	11,3 ± 0,44	11,3 ± 0,44	11,4 ± 0,1	12,0 ± 0,11	12,0 ± 0,11	11,0 ± 0,24	11,3 ± 0,2

Таблица 2

**Активность  $Na^+, K^+$ -АТФ-азы в исследуемых клетках (мМоль, Р/мг белка за час) после воздействия ЭМП в различном диапазоне частот**

Воздействие	Время		
	Начало опыта	Через 30 мин	Через 60 мин
Интактное состояние	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,2	3,5 ± 0,2
20 Гц	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,1	3,5 ± 0,5
40 Гц	2,5 ± 0,3	2,9 ± 0,1	3,5 ± 0,5
45 Гц	2,5 ± 0,3	3,6 ± 0,1	3,6 ± 0,4
80 Гц	2,5 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,2
100 Гц	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1

Каков же механизм влияния ЭМП на физиологические показатели клетки? В отличие от ионизирующей радиации, ЭМП, в том диапазоне частот, которые были использованы в нашей работе, не оказывают непосредственного влияния на структуры атома. Следовательно, имеет место воздействие первоначально на некие чувствительные структуры. К ним, по нашему мнению, относятся гормональная и иммунная системы.

Многочисленными исследованиями показано, что корректирующее влияние от мозга к органам и клеткам иммунной системы во многом осуществляется через эндокринную систему, посредством центрально обусловленных изменений уровня различных гормонов. Тем более очевидно, что при адаптации к стрессовым факторам, нарушения гормонального баланса не могут не отразиться на состоянии иммунной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Вялов А.М.* В кн.: "Влияние магнитных полей в условиях производства". М., 1991, 165-177.
2. *Галенчик А.И.* Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва, 1989.
3. *Периши С.Б., Френкель И.Д.* В кн.: Актуальные вопросы физической и восстановительной терапии. Труды ЦНИИКиФ, Москва, 1988, 11-14.
4. *Скюрихина Л.А.* Ультравысокочастотная терапия. Москва, Медицина, 1985, 1, 437-452.
5. *Френкель И.Д.* Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 1985, 4, 1-6.
6. *Carafoli E., Crompton M.* Current topics in membranes and transport, 1998, 10, 151-216.
7. *Dack-Chong C.G.* Enzyme, 1994, 21, 174-192.
8. *Powis D., Wattus G.* FEBS Lett., 2001, 126, 285-288
9. *Vojtisek M., Jerabek J., Knotkova J., Hornychova M., Formanek J., Hulinska D., Bittnerova D.* Rev. Envir. Health, 1999, 11, 229-233.

## სისუირომთა სხვადასხვა დიაპაზონის ელექტრომაგნიტური ველების გავლენა იონთა ტრანსპორტზე უჯრედში

*ე. მეტრეველი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის რადიობიოლოგიისა და რადიაციული ეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

ემბრიონულ ქსოვილებზე ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ ელექტრომაგნიტური ველები განსხვავებულ გავლენას ახდენენ უჯრედში ნატრიუმის, კალციუმის და კალციუმის იონთა გადატანაზე: 45-60 ჰერცის დიაპაზონში დადგენილია მასტიმულირებელი გავლენა, 80 ჰერცზე – დამორგუნველი, ხოლო აღნიშნული დიაპაზონის სხვათა და ქვევით ეფექტი არ აღინიშნება.

## EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS OF VARIOUS FREQUENCY RANGE ON THE IONIC TRANSPORT IN THE CELLS

*E. Metreveli*

Center of Radiobiology and Radiational Ecology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

Experiments in the embryonic tissue have shown that electromagnetic fields exert differential effects on the transmembrane transport of sodium, potassium, and calcium ions: within the range of 45-60 Hz they stimulate the transport, at a frequency of 80 Hz – suppression of transport was observed, while above- and below this range no effect was found whatsoever.

## ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ НАТРИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКЕ

*Е. Метревели*

Научно-исследовательский центр радиобиологии и радиационной экологии  
Академии наук Грузии, Тбилиси

Принята 29.11.2002

Экспериментами показано, что ионизирующая радиация в малых дозах (5-10 рад) оказывает стимулирующее влияние на трансмембранный перенос ионов натрия, калия, кальция и систем АТФ-аз, регулирующих эти процессы.

**Ключевые слова:** фибробласты, эмбриональная ткань, рентгеновское облучение, перенос ионов

Воздействие малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты привлекает все большее внимание широкой научной общественности, становясь в наш атомный век одной из центральных проблем радиобиологии. Все возрастающий интерес к этой проблеме вызван многими обстоятельствами: выбрасываемые в верхние слои атмосферы во время испытаний ядерного оружия радионуклиды быстро распространяются воздушными течениями по всему земному шару и выпадают на поверхность суши и морей. Поскольку такому дополнительному облучению (помимо радиационного фона) будут подвергаться большие контингенты живых организмов, естественно, потребовались точные данные о возможных его последствиях. Эти дополнительные дозы, воздействующие на живые организмы, будут лежать в области малых доз, составляя 1-10% естественного радиационного фона [1, 2, 3, 4]. До настоящего времени нет ясности в вопросе, является ли стимулирующее действие ионизирующего излучения редким исключением, характерным лишь для особых объектов и проявляющимся в особых условиях, или же оно является общей закономерностью при переходе от больших доз к малым [4, 5].

Поэтому в данной работе была поставлена цель: найти диапазон доз ионизирующей радиации, обладающим стимулирующим влиянием на ион-транспортную систему, а также те условия воздействия этого фактора, которые приводят к совершенно противоположному эффекту – угнетению транспортирования ионов.

Конкретно задача исследования сводилась к изучению влияния радиации в дозах, которые, по литературным данным, вызывают стимулирующий эффект [1, 2, 3]. Такими дозами, вероятнее всего, должны быть 5 и 10 рад. Поэтому в нашей работе решено было использовать их и сравнить с дозой, которая, возможно, не будет оказывать подобного эффекта (50 рад).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовались фибробласты ткани эмбриона, взятые на 18-20 день после беременности. Опыты ставились на седьмой день после перевивки.

Регистрация изменений концентраций ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов, которые обеспечивали непрерывную регистрацию изменения концентраций ионов в омывающем клетки растворе Рингера в течение часа. Эксперименты проводились таким образом: взвес с клетками помещалась в специальную термостатическую камеру с раствором Рингера. Обмен ионами между клетками и раствором Рингера определялся по изменению концентрации их в исследуемом растворе на жидкостном сцинтиляционном спектрометре S2-4280.

Исследовался транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и определялась активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы.

Облучение проводилось на аппарате РУМ-17, при следующих условиях: напряжение 200 кв, сила тока 15 кА, дозы облучения 5, 10 и 50 рад.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из Таблиц 1 и 2 следует, что ионизирующая радиация в дозах 5 и 10 рад оказывает небольшой стимулирующий эффект на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  и активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы в клетке. Подобные явления наблюдаются и в отношении показателей трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , а также  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы.

Таблица 1

### Изменение трансмембранного переноса ионов в клетке в результате облучения ее в дозах 5, 10, 50 рад

Время, мин	Интактное состояние	Облучение 5 рад	Облучение 10 рад	Облучение 50 рад
0	10,5 ± 0,41	10,5 ± 0,21	10,5 ± 0,44	10,5 ± 0,18
3	10,9 ± 0,33	10,9 ± 0,23	10,9 ± 0,45	10,5 ± 0,22
20	11,2 ± 0,36	11,2 ± 0,21	11,2 ± 0,44	10,6 ± 0,31
30	11,3 ± 0,40	11,4 ± 0,21	11,5 ± 0,30	10,8 ± 0,28
45	11,3 ± 0,38	11,9 ± 0,23	11,9 ± 0,34	10,8 ± 0,26
60	11,3 ± 0,44	12,0 ± 0,21	12,1 ± 0,34	10,7 ± 0,18

**Активность NaK-АТФ-азы в исследуемых клетках (mM, Р мг белка за час)  
после воздействия различных факторов**

Воздействие	Время		
	Начало опыта	Через 30 мин	Через 60 мин
Интактное состояние	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,9 ± 0,2
5 рад	2,5 ± 0,2	2,8 ± 0,2	3,6 ± 0,1
10 рад	2,5 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,9 ± 0,2
50 рад	2,3 ± 0,4	2,5 ± 0,3	2,0 ± 0,8

Облучение в дозе 50 рад, наоборот, приводит к небольшому угнетению тех же показателей и этим эта доза принципиально отличается от первых двух.

С чем же связан эффект стимулирующего влияния малых доз радиации на организм? Совершенно ясно, что чем сложнее организм, разнороднее популяция клеток по радиочувствительности, из которых он состоит, тем сложнее суммарный ответ организма на воздействие малых доз радиации. При очень малых дозах будут активироваться процессы в наиболее радиочувствительной популяции и не изменятся в других. При несколько больших дозах происходит активация более устойчивой системы, но при этом может или исчезнуть или смениться угнетением реакция радиочувствительных клеток, что в результате может быть благоприятно или вредно для организма в целом. Для понимания этой ситуации надо расширить наши знания в этой области, чтобы на научной основе прогнозировать действительную, а не мнимую опасность малых доз радиации.

Конечно, при современном уровне знаний, нельзя призывать к увеличению радиационного фона окружающей среды как якобы благоприятного фактора, стимулирующего жизненные процессы. Однако, данные, приведенные Кузиным [2], свидетельствуют о том, что нет оснований говорить об опасности незначительного повышения уровня дозы во внешней среде, сопоставимого с дозой естественного радиационного фона, который неизбежно будет возникать в результате развития атомной энергетики. В настоящее время установлено, что в тканях облученных организмов образуется ряд биохимически активных веществ, имитирующих действие радиации и получивших общее название радиотоксинов.

Проблема стимулирующего действия малых доз радиации привлекает наше внимание и с позиций возможного использования этого явления в хозяйственно-практической деятельности человека. К примеру, это может быть использовано в предпосевном  $\gamma$ -облучении семян кукурузы, ржи, сахарной свеклы и т.д., а также овощных культур.

Все эти проблемы ждут своего дальнейшего разрешения, поэтому, с нашей точки зрения, проблема влияния малых доз радиации на клетку по-прежнему остается перспективной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Календо Г.С., Меркулов А.С., Кузин А.М.* Радиобиология, 1991, 11, 871.
2. *Кузин А.М.* Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. Москва, Атомиздат, 1977.
3. *Міхвetaძე А.В., Шурґая Н.Г.* Сообщ. АН ГССР, 1987, 125, 117-120.
4. *Grzelinska E., Bartosz G.* Int. J. Radiat. Biol., 1999, 36, 325-334.
5. *Mestecky J., Jilek M., Mareckova M.* Folia Microbiol. 1996, 11, 179.

## მაიონიზებელი რადიაციის მცირე დოზების გავლენა უჯრედში ნატრიუმის, კალიუმის და კალციუმის იონების ტრანსმემბრანულ გადატანაზე

*ე. მეტრეველი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის რადიობიოლოგიისა და რადიაციული ეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

როგორც ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, მაიონიზებელი რადიაციის მცირე დოზები (5-10 რად) მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს ნატრიუმის, კალიუმის და კალციუმის იონების ტრანსმემბრანულ გადატანაზე, და ამ პროცესთა მარეგულირებელ ატფ-აზებზე.

## INFLUNCE OF LOW DOSES OF IONIZING RADIATION ON THE SODIUM, POTASSIUM, AND CALCIUM IONS' TRANSMEMBRANE TRANSPORT

*E. Metreveli*

Center of Radiobiology and Radiational Ecology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

It was experimentally demonstrated that the low doses of ionizing radiation (5-10 Rd) exert a stimulating effect on the transmembrane transport of sodium, potassium, and calcium, ions, and on the ATP-ases regulating these processes.

## **მამოძრავებელი სისტემის ქერქული და ქერქვეშა სტრუქტურების ფორმირება თეთრი ვირთაგვების ალკოჰოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაციის დროს**

*დ. მუსხერიძე, ე. დიდიმოვი, ნ. ჯაფარიძე, ა. ბრეგვაძე,  
ც. ცაიშვილი, ნ. ლეინაძე, ლ. გეგენავა, ა. სვანიძე,  
ს. ცაგარელი, ე. ონაშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 25.10.2002

შეისწავლეს ნერვული უჯრედების რაოდენობის ცვლილებები მამოძრავებელი სისტემის ქერქულ და ქერქვეშა სტრუქტურებში და ცხოველების ქცევითი პარამეტრების ცვლილებები თეთრი ვირთაგვების ალკოჰოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაციის შედეგად. გამოვლენილ იქნა გერმინაციული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის დათრგუნვა, რაც იწვევს შესწავლილ სტრუქტურებში უჯრედების რაოდენობის კლებას, რის გამოც ადგილი აქვს აფერენტული და ეფერენტული ნერვული კავშირების ფორმირების შეფერხებას. ქცევითი აქტების კვლევისას განსაკუთრებით გამოვლინდა ცხოველების ახალ გარემოსთან მიჩვევის პროცესის დარღვევა.

საკვანძო სიტყვები: ალკოჰოლი, სენსომოტორული ქერქი, პროლიფერაცია, ნერვული უჯრედების რაოდენობა, ვირთაგვა

ქაღების მიერ ალკოჰოლის მიღება ფეხმძიმობის პერიოდში იწვევს მათ შთამომავლობაში ალკოჰოლური ემბრიონული სინდრომის (FAS) ჩამოყალიბებას, რომლის ერთ-ერთ ძირითად ნიშანს წარმოადგენს ცნს-ის ფუნქციის მოშლა, რაც თავის მხრივ განაპირობებს სხვადასხვა პათოლოგიებს და ნევროლოგიურ დაავადებებს, როგორცაა მიკროცეფალია, ტვინის ასიმეტრია, დარღვევები ბავშვთა ზრდასა და განვითარებაში და ა.შ. აღხანიშნავია აგრეთვე, რომ დედების მიერ ალკოჰოლის მოხმარება იწვევს მათ შთამომავლობაში მოძრაობითი აქტიურობის მანევრებლების გაუარესებას, რაც უკავშირდება მთლიანად მამოძრავებელ სისტემაში შემავალი ცალკეული უბნების დაზიანებას.

ალკოჰოლის ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარე აღმონდა თავის ტვინის ქერქი. მდებრი ვირთაგვების ეთანოლით პრენატალური ინტოქსიკაციის შედეგად მიღებულ შთამომავლობაში კლბულოზის თავის ტვინის საერთო მოცულობა, ქერქი თხელდება, იცვლება კალოზური პროექციული ნეირონების განლაგების სიმჭიდროვე და მათი შრეებში გადანაწილება [22, 20, 6, 21, 24]. აღინიშნება აგრეთვე, სენსომოტორული ქერქის უჯრედების ულტრასტრუქტურული ცვლილებები [12, 11, 4, 5].

ლიტერატურის მონაცემების თანახმად, ეთანოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაცია, ქერქის სტრუქტურული და ფუნქციური ჩამოყალიბებისას, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნერვული უჯრედების წინამორბედების პროლიფერაციისა და მიგრაციის პროცესებზე [19, 18]. ეთანოლის ზემოქმედების შედეგად პროლიფერაციის პროცესის დათრგუნვა გამოწვეულია იმ მიტოგენურ ზრდის ფაქტორებზე (FGF, EGF, PDGF, IGF-1) ზემოქმედებით, რომლებიც არეგულირებს პროლიფერაციის პროცესს [14, 17, 18, 13]. აღსანიშნავია აგრეთვე, ეთანოლის პრენატალური ინტოქსიკაციის ზეგავლენა მიელოგენეზზე. ოლიგოდენდროგლიური უჯრედების მიერ მიელების ძირითადი ცილის რაოდენობის შემცირება განაპირობებს ნეირონულ დისფუნქციას, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ნეიროგენეზის პროცესის დათრგუნვას [25].

ეთანოლის პრენატალური ზემოქმედება შტამომავლობაში, თავის ტვინის ქერქის გარდა, გავლენას ახდენს ქერქეშა სტრუქტურების თავისებურებებზეც. კერძოდ, აღინიშნება ნეირონების რაოდენობის ცვლილება თალამუსის ვენტრობაზალურ ბირთვში [24], კუდიან ბირთვში [1] და ნათხეშში [9]. აღინიშნება ზურგის ტვინის მოტონეირონების რაოდენობის და ზომების შემცირება, თუმცა გლიური უჯრედებიდან გამოყოფილი ნეიროტროფული ფაქტორი (GDNF) იცავს მათ ეთანოლური ინტოქსიკაციისაგან [8].

მდებრი ვირთაგვების ეთანოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაცია მათ შთამომავლობაში იწვევს უმაღლესი ნერვული მოქმედების დარღვევას, რაც ვლინდება "ახლისადმი" ნევატიურ დამოკიდებულებაში, დასწავლის პროცესის შეფერხებაში, ემოციური რეაქციების მოშლაში და აქვეითებს სტრუქტურული სიტუაციის თავიდან აცილების უნარს [2, 3]. ცნობილია აგრეთვე, რომ ალკოჰოლით ინტოქსიკაცია იწვევს ცვლილებებს ცხოველთა მოძრაობით აქტიურობაში [10].

ვინაიდან ალკოჰოლით ინტოქსიკაცია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მოძრაობით აქტიურობაზე, განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა სტრუქტურების შესწავლა შთამომავლობაში, რომელიც მიიღება დედების ინტოქსიკაციის შედეგად. ჩვენს მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა მდებრი თეთრი ვირთაგვების ეთანოლური ინტოქსიკაციის ზეგავლენა შთამომავლობის მამოძრავებელი სისტემის ქერქული და ქერქეშა სტრუქტურების ნეიროგენეზზე. ინტერესს წარმოადგენდა, აგრეთვე, რამდენად არის შენარჩუნებული ეთანოლის პრენატალური ინტოქსიკაციის კვალი ზრდასრული ინდივიდების ქცევაში.



## მასალა და მეთოდები

თეთრი ვირთაგვების შთამომავლობის მამოძრავებელი სისტემის ნეირონების განვითარებასა და დიფერენცირებაზე ეთანოლის ზეგავლენის შესწავლის მიზნით ცალ-ცალკე მოთავსებული მდედრი და მამრი ვირთაგვები 30 დღე-ღამის განმავლობაში დებულობდნენ 15% ეთანოლს, რის შემდეგაც ხდებოდა მათი შეჯვარება. მდედრი ვირთაგვები მთელი მაკეობის განმავლობაში ასევე დებულობდნენ ეთანოლს, რაც გრძელდებოდა შთამომავლობის დაბადებიდან ერთი თვის განმავლობაში.

შეისწავლებოდა მამოძრავებელი სისტემის შემდეგი სტრუქტურები: თავის ტვინის ქერქის სენსომოტორული უბანი, თალამუსის ვენტროლატერალური ბირთვი, ბაზალური განვლიები (კუდიანი ბირთვი/ჩენხო და მკრთალი სფერო), წითელი ბირთვი, ქვედა ოლივეების კონპლექსი, ნათხემი და ზურგის ტვინის წინა რქის მოტორული ბირთვები.

აღნიშნული სტრუქტურების მორფოლოგიური ცვლილებებისა და მორფომეტრიული მონაცემების მიღების მიზნით ხდებოდა 3, 15 და 30 დღიანი თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის 10 მკმ სისქის, კრუზილ-ვიოლეტით შეღებულ ანათლაზე ნეირონების რაოდენობის აღრიცხვა ოკულარული ბადის მეშვეობით 0.0256 მმ<sup>2</sup> ფართობზე, თითოეული ცხოველის 10 მხედველობის ველში, 10 x 40 გადიდებისას. ნათხემის მარცვლოვანი უჯრედების მიტოზური ინდექსი განისაზღვრებოდა პოსტნატალური განვითარების მე-5, 7, 9, 11 დღეებში.

ეთანოლით პრენატალური ინტოქსიკაციის ზემოქმედების გამოსავლენად ტესტირება ჩაუტარდა ცხოველთა შემდეგ ჯგუფებს: 1. საკონტროლო ჯგუფი, 2. ეთანოლით ინტოქსიკაციის შედეგად მიღებული შთამომავლობის ზრდასრული ინდივიდები. მოძრაობითი აქტიურობის განმსაზღვრელ ბორბალში 5 დღის განმავლობაში აღირიცხებოდა მოძრაობის სიჩქარე და ხანგრძლივობა. ღია ველში ტესტირებას ვაწარმოებდით 5 დღე, ყოველდღიურად 5 წთ-ის განმავლობაში.

ექსპერიმენტული კვლევის შედეგად მიღებული რიცხობრივი მონაცემების დამუშავება ხდებოდა სტატისტიკურად ფიშერ-სტიუდენტის კრიტერიუმის მიხედვით.

## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

მდედრი თეთრი ვირთაგვების ეთანოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაციის შედეგად მიღებული შთამომავლობის თავის ტვინის სენსომოტორული ქერქის მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლამ პოსტნატალური ინტოგენეზის ადრეულ ეტაპებზე გამოავლინა ნერვული უჯრედების საერთო რაოდენობის შემცირება კონტროლთან შედარებით 65%, 13% და 18%-ით, პოსტნატალური განვითარების მე-3, მე-15 და 30-ე დღეს, შესაბამისად (ცხრილი 1), რაც აისახება ქერქის სისქის შემცირებაში იგივე ვადებში. ნეირონების რაოდენობის დაკლება აღინიშნება ქერქის ცალკეულ უბნებში.

მიღებული შედეგები შეესაბამება ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს, რომელთა მიხედვით სენსომოტორული ქერქი განსაკუთრებით

მგრძობიარევა ეთანოლის ზემოქმედების მიმართ, რაც გამოიხატება პირამიდული ნეირონების დისტროფიულ ცვლილებებში და მათი რიცხვის შემცირებაში ქერქის სხვადასხვა შრეებში [16], რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სენსომოტორული ქერქის ემბრიოპათია.

ცხრილი 1

ნეირონების რაოდენობა მამოძრავებელი სისტემის სტრუქტურებში ინტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპებზე ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის დროს, %

სტრუქტურები	პოსტნატალური განვითარების დღეები					
	3		15		30	
	კონტრ.	ექსპერიმ.	კონტრ.	ექსპერიმ.	კონტრ.	ექსპერიმ.
სენსომოტორული ქერქი	100	35	100	87	100	82
	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01	
კუდიანი ბირთვი და ჩენწო	100	89	100	6	100	3
	P < 0.01		P < 0.05		not	
მკრთალი სფერო	100	83	100	85	100	71
	P < 0.05		P < 0.01		P < 0.01	
ვენტროლატერალური ბირთვი	100	32	100	68	100	84
	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.05	
წითელი ბირთვი	100	33	100	74	100	74
	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01	
ქვედა ოლივების კომპლექსი	100	88	100	89	100	70
	P < 0.05		P < 0.01		P < 0.05	
ზურგის ტვინი	100	88	100	85	100	65
	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01	

ეთანოლით ინტოქსიკაცია მოქმედებს მიტოგენურ ფაქტორებზე, თრგუნავს უჯრედების პროლიფერაციულ აქტივობას [18]. ამავე დროს, იგი აფერხებს ქერქში ნორმალური მიგრაციის პროცესებს [23, 25], რითაც ხელს უშლის ქერქის განვითარებას და მის შრეობრივ დიფერენცირებას. მიღერის და რობერტსონის მონაცემების მიხედვით [23] ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია იწვევს რადიალური გლიის ადრულ მომწიფებას და მის შემდგომ გარდაქმნას ასტროციტებად, რაც თავის მხრივ აფერხებს ნეირობლასტების მიგრაციას და, შესაბამისად, უჯრედების შემცირებული რაოდენობა განაპირობებს ქერქის არასრულ ფორმირებას.

სენსომოტორულ ქერქში დიფერენცირებადი ნერვული უჯრედების შემცირება შეიძლება აიხსნას პრენატალურ პერიოდში მათი წინამორბედი უჯ-

რუდეების პროლიფერაციული აქტიურობის შემცირებით გვერდითი პარაკუჭების ვენტრიკულურ შრეში და შემდგომში მათი სამიზნე სტრუქტურებისკენ მიგრაციის შეფერხებით განვითარების როგორც პრე-, ისე პოსტნატალურ პერიოდში. ყოველივე ამით შეიძლება აიხსნას ჩვენს მიერ პოსტნატალურ განვითარების მე-3 დღეს გამოვლენილი ნეირონების შემცირება 65%-ით.

პოსტნატალური განვითარების მე-15 და 30-ე დღეს, როდესაც ყალიბდება ნეიროპიდი და ადგილი აქვს სინაპტოგენეზს, ნეირონების რაოდენობის დაკლება ეთანოლის მოქმედების შედეგად შეიძლება გამოწვეული იყოს გლუტამატის NMDA რეცეპტორების ბლოკირებით და GABA-A რეცეპტორების ძლიერი გააქტივებით, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ფართოდ გავრცელებულ აპოპტოზურ დეგენერაციას ვირთაგვების ბოლო ტვინის განვითარების პროცესში [15].

უჯრედების რაოდენობის დაკლება აღინიშნება თალამუსის ვენტროლატერალურ ბირთვში, ბაზალურ განგლიებში (კუდიანი ბირთვი/ჩენხო და მკრთალი სფერო) და ოლიგების ქვედა კომპლექსის მთავარ ბირთვსა და წითელ ბირთვში შთამომავლობის პოსტნატალური განვითარების ყველა ეტაპზე კონტროლთან შედარებით (ცხრილი 1).

ცნობილია, რომ ქერქვეშა სტრუქტურების განვითარება და ჩამოყალიბება მთავრდება ემბრიონულ პერიოდში, ამდენად ქერქვეშა სტრუქტურებში გამოვლენილი დიფერენცირებადი ნეირონების რაოდენობის დაკლება პოსტნატალური განვითარების მე-3 დღეს შეიძლება გამოწვეული იყოს წინამორბედი უჯრედების პროლიფერაციული და მიგრაციული აქტიურობის დათრგუნვით, ხოლო რაც შეეხება მომდევნო ეტაპებს (15 და 30 დღე), უჯრედების რაოდენობის შემცირება შეიძლება აიხსნას ეთანოლის ზემოქმედებით გამოწვეული აპოპტოზის პროცესის გაძლიერებით.

ლიტერატურის და ჩვენს მიერ ადრე მიღებული მონაცემების მიხედვით ეთანოლი გავლენას ახდენს ჰიპოკამპის მარცვლოვანი უჯრედების პროლიფერაციულ აქტიურობაზე [7]. ვინაიდან პროლიფერაციული პროცესები ნათხეში, ჰიპოკამპის მსგავსად, გრძელდება პოსტნატალურად, ეთანოლის მოქმედება შესწავლილ იქნა ნათხემის მარცვლოვანი უჯრედების პროლიფერაციაზე პოსტნატალური განვითარების ადრეულ ეტაპებზე (5-11 დღე), გამოვლენილია ნათხემის გარეთა მარცვლოვანი შრის პროლიფერაციული აქტიურობის დათრგუნვა. კერძოდ, მიტოზური ინდექსი კლებულობს მე-5 დღიდან, ეს პროცესი შენარჩუნებულია მე-7 და მე-11 დღეს (ცხრილი 2). აღნიშნულმა პროცესმა შეიძლება გავლენა იქონიოს ნათხემის ქერქის ჩამოყალიბებაზე, კერძოდ, ნათხემის შიგნითა მარცვლოვანი შრის სრულყოფაზე. მიღებული მონაცემების შედარება ჩვენს მიერ ადრე შესწავლილი ჰიპოკამპის დაკბილული ფასციის მარცვლოვანი უჯრედების პროლიფერაციის აქტიურობაზე ეთანოლის ზემოქმედების შემდეგ, საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ორივე სტრუქტურაში პროლიფერირებადი მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობის შემცირება იწვევს ნერვული კავშირების შემცირებას შესწავლილ სტრუქტურებში.

ეთანოლის ზემოქმედება იწვევს ზურგის ტვინის წინა რქაში მიტოზ-ნეირონების რაოდენობის კლებას პოსტნატალური განვითარების შესწავ-

ლილ ეტაპებზე. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი დაკლება (35%) აღინიშნება პოსტნატალური განვითარების 30-ე დღეს. მაკე ვირთაგეების ეთანოლით ინტოქსიკაციის შედეგად მნიშვნელოვნად კლებულობს შთამომავლობის ზურგის ტვინში მოტონეირონების რაოდენობა [8, 27]. ემბრიონული განვითარების პროცესში წარმოქმნილი მოტონეირონების ნახევარი იღუპება აპოპტოზის გამო [26]. ზრდის ნეიროტროფული ფაქტორები (NGF) იწვევენ ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა უჯრედული ტიპების აპოპტოზს, ამ ფაქტორების შესაბამის ნეიროტროფულ რეცეპტორთან (p75) დაკავშირების დაბალი უნარის გამო [17].

ცხრილი 2

ნათხემის გრანულარული უჯრედების მიტოზური ინდექსი ონტოგენეზის ადრეულ ეტაპებზე ეთანოლით ინტოქსიკაციის დროს

დღეები	ჯგუფები	მ0, %	P
5	კონტროლი ექსპერიმენტი	1.5 ± 0.01 0.9 ± 0.10	> 0.1
7	კონტროლი ექსპერიმენტი	3.5 ± 0.1 2.1 ± 0.1	< 0.01
9	კონტროლი ექსპერიმენტი	6.3 ± 2.6 3.2 ± 0.2	< 0.001
11	კონტროლი ექსპერიმენტი	1.0 ± 0.01 0.7 ± 0.10	< 0.05

მოტონეირონების რაოდენობის დაკლება ზურგის ტვინის წინა რქაში პოსტნატალური განვითარების 30-ე დღეს (ცხრილი 1) ეთანოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაციის შედეგად შეიძლება გამოწვეული იყოს, ერთი მხრივ, ეთანოლის ციტოტოქსიკური ეფექტით, რაც გამოიხატება მოტონეირონების დესტრუქციულ ცვლილებებში, ხოლო მეორე მხრივ, ნეიროტროფული ფაქტორის ზემოქმედებით, რაც ხელს უწყობს აღნიშნულ პროცესში აპოპტოზის გაძლიერებას.

ვირთაგეების ტესტირებამ მოძრაობითი აქტიურობის დანადგარში, 5 დღის განმავლობაში, გვიჩვენა, რომ ეთანოლის მოქმედების შედეგად აქტიურობა კლებულობს (0.11 მ/წმ) კონტროლთან შედარებით (0.27 მ/წმ). მოტორული აქტიურობის ხანგრძლივობამ გვიჩვენა, რომ 10 წთ განმავლობაში საცდელი ჯგუფის მანევრებლები უახლოვდება საკონტროლოს (ცხრილი 3).

ცხოველების ღია ველში ტესტირებამ 5 დღის განმავლობაში გამოავლინა, რომ პორიზონტალური და ვერტიკალური აქტიურობის მანევრებლები პირველ დღეს არ განსხვავდება საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებს შორის, ხოლო დანარჩენ დღეებში, თუ საკონტროლო ჯგუფში ეს მა-

ჩვენებელი მკვეთრად კლებულობს, საცდელ ჯგუფში სტაბილურად მაღალი რჩება (ცხრილი 4).

ცხრილი 3

მომრავობითი აქტიურობის საშუალო სიჩქარე

დღეები	1	2	3	4	5
კონტროლი	0.26 ± 0.02	0.34 ± 0.01	0.27 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.28 ± 0.03
ექსპერიმენტი	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.04
P	< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.01

ცხრილი 4

ცხოველთა პორიზონტალური და ვერტიკალური აქტიურობა

დღეები		1	2	3	4	5
პორიზონტალური აქტიურობა	კონტროლი	46.5 ± 3.03	12.2 ± 1.6	4.8 ± 0.9	4.8 ± 1.1	4.7 ± 0.9
	ექსპერიმ.	52 ± 3.2	43 ± 4.1	34.3 ± 7.0	23.3 ± 4.4	33.5 ± 11.
	P	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
ვერტიკალური აქტიურობა	კონტროლი	18.4 ± 1.7	4.7 ± 1.3	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.9	2.4 ± 0.7
	ექსპერიმ.	27 ± 2.1	22 ± 1.9	12.8 ± 5.	9.3 ± 2.3	13 ± 6.5
	P	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.05

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით, მომრავობითი აქტიურობა შთამომავლობაში დაქვეითებულია, რაც გამოიხატება მომრავობის საშუალო სიჩქარის შემცირებაში ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით. გარდა ამისა, მიჩვევის პროცესი ექსპერიმენტულ გარემოსთან უფრო ნელა მიმდინარეობს ეთანოლის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ცხოველებში, რაც გამოვლინდა ჩვენს მიერ ჩატარებულ ორივე ტესტში. მომრავობითი აქტიურობის დასადგენ აპარატში, როგორც წესი, საცდელი ჯგუფის ცხოველები მომრავობას იწყებენ ტესტირების დაწყებიდან 3 წთ-ის შემდეგ, ხოლო ღია ველში განსაკუთრებულ აქტიურობას ავლენენ 2 წთ-ში. გარდა ამისა, საცდელი ვირთაგვების ქცევა ღია ველში მკვეთრად განსხვავდება ინტაქტური ცხოველების ქცევისაგან. დარღვეულია ახალ გარემოსთან მიჩვევის პროცესი და ვირთაგვები ისეთივე პორიზონტალურ და ვერტიკალურ აქტიურობას ავლენენ ცდის მე-2-5 დღეს, როგორც ცდის დასაწყისში. ამგვარად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მდგრადი ვირთაგვების აღკოპოლური ინტოქსიკაცია გავლენას ახდენს შთამომავლობის მამომრავებელი სისტემის ქერქულ და ქერქვეშა სტრუქტურების ნეიროგენეზზე. ეთანოლით პრე- და პოსტნატალური ინტოქსიკაცია იწყებს გერმინაციული უჯრედების და ნათხემის მარცვლოვანი უჯრედების პროლიფერაციული აქტიუობის

დაორგუწვას, რაც აისახება შესწავლილ სტრუქტურებში უჯრედების რაოდენობის კლებაში პოსტნატალური განვითარების ადრეულ ეტაპებზე. უჯრედების რაოდენობის შემცირება განაპირობებს აფერენტული, ეფერენტული და ასოციაციური კავშირების ფორმირების პროცესში აქსონების რაოდენობის დაკლებას. ნეიროგენეზის პროცესის აღნიშნული ცვლილებები აისახება ცხოველების ქცევითი აქტების დარღვევაში, რაც განსაკუთრებით გამოვლინდა ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის შედეგად ახალ გარემოსთან მიწვევის პროცესის შეფერხებაში.

## ლიტერატურა

1. *Фрункина Л.Е.* Архив анат., гистол. и эмбриол., 1985, 88, 26-34.
2. *Островская Р.У., Смпликва Н.М., Трофимов С.С., Немова Е.П.* Фармакол. токсикол., 1988, 51, 89-94.
3. *Островская Р.У., Трофимов С.С. и др.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1990, 110, 613-616.
4. *Попова Е.Н.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1991, 111, 548-551.
5. *Попова Е.Н.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1992, 114, 106-109.
6. *Попова Е.Н.* Морфология, 1996, 109, 23-27.
7. *Сванидзе И.К., Дидимова Е.В., Цапивиши Ц.С.* Изв. АН России, сер. биол. 2001, 1, 117-120.
8. *Barrow J., Heaton M.B. et al.* Dev. Neurosci., 1999, 21, 444-452.
9. *Bauer-Moffelt C., Altman J.* Brain Res, 1977, 119, 249-268.
10. *Berman R.F., Hannigan J.H.* Hippocampus, 2000, 10, 94-110.
11. *Cheiu I, Craciun C., Craciun V.* Morphol. Embryol. (Bucuresti), 1989, 35, 3-7.
12. *Galofre E., Ferrer I., Fabregues I., Lopez-Tajero D.* J. Neurol. Sci, 1987, 81, 185-95
13. *Heaton M.B., Mitchell J.J., Paiva M., Walker D.W.* Brain Res., Dev. Brain Res., 2000, 121, 97-107.
14. *Heaton M.B., Paiva M., Swanson D.J., Walker D.W.* Neurosci. Lett., 1995, 188, 132-136.
15. *Japaridze N., Muzeridze D., Didimova E., Svanidze I.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol Ser., 1999, 25, 345-348.
16. *Luo J., Miller M.W.* Brain Res., 1997, 770, 139-150.
17. *Luo J., Miller M.W.* Brain Res., Dev. Brain Rev., 1998, 27, 157-167.
18. *Miller M.W.* Science, 1986, 233, 1308-1311.
19. *Miller M.W.* Alcohol Clin. Exp. Res., 1993, 17, 304-314.
20. *Miller M.W.* Brain Res., 1997, 766, 121-128.
21. *Miller M.W., Potempta G.* J. Comp. Neurol., 1990, 293, 92-102.
22. *Miller M.W., Robertson S.* J. Comp. Neurol., 1993, 337, 253-266.
23. *Mooney S.M., Miller M.W.* Brain Res., Dev. Brain Res., 1999, 117, 121-125.
24. *Ozer E., Sarioglu S., Gure A.* Clin. Neuropathol., 2000, 19, 21-25.
25. *Sedel F., Bechade C., Triller A.* Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 3904-3912.
26. *Ward I.L., Romeo R.D., Denning J.H., Ward O.B.* Physiol. Behav., 1999, 66, 571-575.
27. *Yamamoto Y., Henderson C.E.* Brain Res., 2000, 120, 233-243.

## **ФОРМИРОВАНИЕ КОРКОВЫХ И ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ БЕЛЫХ КРЫС**

*Д. Мусеридзе, Е. Дидимова, Н. Джанаридзе, И. Брегвадзе, Н. Гвинадзе,  
Л. Гегенава, И. Сванидзе, С. Цагарели, Э. Онашвили*

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

### **РЕЗЮМЕ**

Изучалась пролиферативная активность предшественников нервных клеток, количество нервных клеток в корковых и подкорковых структурах двигательной системы, а также параметры поведения животных после пре- и постнатальной алкогольной интоксикации белых крыс. Выявлено торможение пролиферативной активности герминативных клеток, которое ведет к уменьшению числа нервных клеток в изученных структурах, что в свою очередь приводит к уменьшению числа афферентных и эфферентных связей. Изменения в поведенческих актах особенно выражено в виде нарушения процесса привыкания к новым условиям существования.

## **FORMATION OF CORTICAL AND SUBCORTICAL STRUCTURES OF THE MOTOR SYSTEM DURING PRE- AND POSTNATAL ALCOHOL INTOXICATION IN THE ALBINO RATS**

*D. Museridze, E. Didimova, N. Japaridze, I. Bregvadze, N. Gvinadze,  
L. Gigenava, I. Svanidze, S. Tsagareli, E. Oniashvili*

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

### **SUMMARY**

Proleferative activity of the neuronal precursor cells, number of neural cells in the cortical and subcortical structures of the motor system, as well as the animals' behavioral parameters have been investigated in the albino rats following pre- and postnatal alcohol intoxication. Inhibition of proliferative activity of the germinating cells was found, which leads to decrease of neurons' number in the structures studied. The latter, in its turn, results in decreased number of afferent and efferent connections. Alteration of behavioral acts was manifested in deteriorated habituation process to the novel living conditions.

## **ЗАДАЧИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА И ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ НЕОТЛОЖНЫХ ТЕЛЕФОННЫХ КОНСУЛЬТАЦИЙ**

*Е.Р. Мгерян*

Научно-исследовательский Центр Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, Ереван

Принята 11.11.2002

В статье обсуждается важность организации неотложной медицинской помощи по телефону, что будет способствовать удешевлению и ускорению необходимых медицинских мероприятий, которые могут быть проведены самим больным или его родственниками. Кроме того, сократится число необоснованных вызовов. Детально обсуждены также проблемы улучшения внутригоспитальной и внебольничной транспортировки тяжелобольных. Указанные мероприятия внесены в проект по усовершенствованию подразделений интенсивной терапии в Армении.

**Ключевые слова:** неотложная медицинская служба, телефонные консультации, транспортирование больных

В последнее годы в ряде стран появляется система неотложных телефонных соматических консультаций, работающая круглосуточно при отделениях неотложной помощи. Любой человека может получить срочный медицинский совет от диспетчера, принявшего вызов, или дежурного врача отделения неотложной помощи. Достоинства такой системы могут быть конкретизированы следующим образом:

1. Сокращается количество напрасных вызовов, так как больной нередко удовлетворяется выполнением рекомендованных и доступных ему лечебных действий;
2. Родственники выполняют рациональные медицинские действия до приезда парамедиков или медицинской бригады, благодаря чему конечный результат улучшается;
3. Растет авторитет медицины и экономятся материальные средства.

Телефонные консультанты должны быть осторожны в своих советах, так как не всегда спрашивающий может четко сформулировать свою проблему.

Одной из наиболее ответственных задач современной медицины является внутрибольничное и межбольничное транспортирование тяжелобольных и бес-



печение их безопасности на различных этапах медицинской переброски. Актуальность проблемы транспортирования тяжелых больных реанимационными бригадами определяется отсутствием в Армении юридических аспектов вопроса транспортирования, специализированных служб, материально-технической базы, высококвалифицированных специалистов, а также недостаточным опытом.

Главными дефектами транспортировки больных, в том числе внутрибольничной транспортировки (например, из операционной в отделение интенсивной терапии), являются следующие:

- неадекватная вентиляция легких, в том числе из-за обструкции дыхательных путей;
- разъединение респиратора и дыхательных путей при искусственной вентиляции легких;
- вынужденный перерыв в инфузионной терапии и вазоактивной поддержке;
- отсутствие или неадекватность мониторинга.

Все перечисленные дефекты, в большинстве случаев, являются следствием непродуманности и неорганизованности транспортировки больных в условиях неотложной помощи.

Одной из важных задач отделения неотложной помощи является организация экстренной межгоспитальной транспортировки критически тяжелых больных, нуждающихся в интенсивной коррекции и протезировании жизненно важных функций организма.

Транспортировка должна быть произведена после установления того факта, что все средства лечения, доступные в данной больнице, исчерпаны, ознакомления родственников больного с тяжестью состояния пациента, с принятым решением, с риском переброски и с возможными осложнениями при ее осуществлении. Транспортирование осуществляется на основании письменного согласия родных. Внутрибольничное транспортирование тяжелых больных предназначено для обеспечения различных диагностических мероприятий (компьютерная томография, рентгенологическое исследование и пр.), лечебных процедур (гипербарическая оксигенация, гемодиализ и пр.), для доставки пациентов из операционной в отделение интенсивной терапии (ИТР) и наоборот, при переводе из отделения ИТР в операционный блок.

Наиболее сложной задачей является межбольничное транспортирование тяжелобольных. При его проведении приходится сталкиваться со значительными трудностями (отдаленность исходного пункта, бездорожье, трудные метеорологические условия, отсутствие специализированных транспортных средств, аппаратуры, опыта и т.д.). Тем не менее, несмотря на высокий риск межбольничного транспортирования тяжелобольных, оно оправданно за невозможностью проведения тех или иных лечебных и диагностических мероприятий на исходном этапе оказания медицинской помощи [1].

Основными показаниями к межбольничному транспортированию тяжелобольных служат:

1. Отсутствие в данном лечебном учреждении хорошо организованной службы интенсивной терапии и квалифицированного медицинского персонала;
2. Необходимость длительной, многоплановой инфузионной терапии, парентерального питания под тщательным мониторингом;

3. Необходимость длительной респираторной поддержки;
4. Необходимость экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, плазмоферез, ультрафильтрация и т.д.) и повторных операций.

Противопоказанием к транспортировке служит, в первую очередь, бесперспективность дальнейшей терапии.

Вне зависимости от того, кто транспортирует больного – парамедики или специализированная бригада отделения неотложной медицины, санитарный авто- или авиатранспорт должен удовлетворять по крайней мере трем неперенным условиям:

1. иметь надежную радиотелефонную связь с медицинским центром;
2. иметь возможность подключения медицинской аппаратуры к бортовой сети;
3. иметь сжатый кислород и (или) воздушный компрессор.

Другим неперенным условием при транспортировании крайне тяжелых больных на большие расстояния является постоянное наблюдение за параметрами гемодинамики. Для постоянного неинвазивного мониторинга можно использовать портативные автоматические сфигмометры с автономными аккумуляторными устройствами.

Тщательная иммобилизация поврежденных конечностей и позвоночника, наложение пластмассовых головодержателей при повреждении шейного отдела, применение вакуумного, водного, и воздушного матрасов и неподвижная фиксация больного на каталке транспортного средства позволяют обеспечить безопасность больного при его транспортировке на большие расстояния [4]. Комплекс лечебных мероприятий должен проводиться в строгой последовательности, как если бы больной находился на койке в отделении реанимации.

При транспортировании тяжелобольных приходится сталкиваться с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При этом возрастает риск возникновения тяжелых гипоксических нарушений, в том числе и ятрогенных. Непременным условием при авиационном транспортировании больных, находящихся на ИВЛ, является то, что перед взлетом и до окончательного набора высоты необходимо выпустить воздух из герметизирующей манжетки интубационной трубки или трахеостомической канюли, поскольку снижающееся давление в кабине приводит к перераздуванию манжетки и образованию в ней “грыжи”, которая может вызвать обтурацию дыхательных путей. У больных в коматозном состоянии, для которых разгерметизация дыхательного контура представляет определенную опасность, воздух в манжетке слудует заменить водой или физиологическим раствором [2]. Для оснащения служб скорой медицинской помощи и экстремальной медицины создан ряд портативных аппаратов для искусственной вентиляции легких. В нашей стране нашли широкое применение АДР-1200 и 1500, “пневмат”, транспортный вентилятор БИР-33 [3]. В последнее время появились новые аппараты для ИВЛ типа “Рeat” и “Мультихелл”.

При проведении внутрибольничного транспортирования тяжелобольных аппарата устанавливается на подвижной каталке, которая синхронно перемещается вместе с больным. При необходимости межбольничного транспортирования больных аппарата предварительно минтируется в салоне транспортного средства и подключается к бортовой электросети. Комплектация медикаментов и аппаратуры при транспортировании тяжелобольных проводится с учетом тяжести состояния

пациента и необходимости проведения возможных реанимационных мероприятий. Кроме того, транспортирование тяжелобольных должно включать весь комплекс интенсивной терапии, который показан данному больному. Больному необходимо катетеризовать вену (желательно центральную) [4].

Проведение транспортирования крайне тяжелых больных сопряжено с высоким риском летальности. Однако мы считаем риск, связанный с переводом крайне тяжелых больных и пострадавших иногда даже на большие расстояния, оправданным, если имеются обоснованные показания к межбольничному транспортированию.

Таким образом, внедрение вспомогательной службы неотложной телефонной консультации и транспортирования в рамках системы ИТР улучшит оказание неотложной медицинской помощи населению.

## ლიტერატურა

1. *Глуни А.С., Мхоян Г.Г., Малхасян И.С., Оганесян М.М., Аракелян В.Э.* Сборник научных трудов. Ереван, 2000, 127-131.
2. *Кассиль В.Л.* Вестник интенсивной терапии, 1999, № 1, 51-52.
3. *Слепушкин В.Д., Фомин О.Г., Галеев И.К.* В кн.: Материалы симпозиума “Реаниматология на рубеже 21-го века”. Москва, 1996, 325-326.
4. *Saltzman A.R., Klocke R.A., Ackerman P.B.* Crit. Care Med., 1990, 18, 1257-1260.

## სასიცოცხლო ფუნქციადარღვეული ავადმყოფების ტრანსპორტირების გაუმჯობესებისა და სატელეფონო გადაუდებელი კონსულტაციების ორგანიზაციის პრობლემა

*ე. მღერიაძე*

ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

### რეზიუმე

სტატიაში განხილულია გადაუდებელი სატელეფონო სამედიცინო კონსულტაციების ორგანიზაციის საკითხი. ამგვარი მომსახურება საგრძნობლად გააიარაღებს სამედიცინო მომსახურებას, რამდენადაც თავად ავადმყოფი ან მისი ნათესავები შეძლებენ აუცილებელი სამკურნალო ღონისძიებების ჩატარებას და, გარდა ამისა, შემცირდება გაუმართლებელი გამოძახებების რაოდენობა. საგანგებოდ და დაწვრილებითაა განხილული მძიმე ავადმყოფთა შიდაჰოსპიტალური და საავადმყოფოთაშორისი ტრანსპორტირების პრობლემები. აღნიშნული საკითხები შეტანილია სომხეთის გადაუდებელი თერაპიის სამსახურების გაუმჯობესების პროექტში.

## ON IMPROVEMENT OF TRANSPORTATION OF THE PATIENTS WITH DISORDERS OF VITAL FUNCTIONS AND ORGANIZATION OF URGENT TELEPHONE CONSULTING

*E. Mheryan*

Yerevan State Medical University, Armenia

### SUMMARY

The problems of urgent telephone consulting and patients' transportation during disorders of vital functions are discussed in presented article. It is noted that organization of urgent telephone medical consulting can raise the efficiency of service because of decreasing the costs (the reduction of ungrounded calls). Besides, before the ambulance brigade arrival patient himself or his relatives may take urgent medical measures. The problems of the patients' transportation also are analyzed here in detail and it is stressed an importance of such service development for the patients' final treatment. The above problems were considered in the project for improvement of ITR-service in Armenia.

## **Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ით აქტივაციის მექანიზმი ATP<sub>f</sub>-ის სიჭარბისას**

*ე. ნოზაძე, ვ. ჭკადუა, ზ. ჟომეთიანი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.11.2002

ცნობილია, რომ Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზურ სისტემას შეუძლია იმუშაოს სხვადასხვა რეჟიმებში: OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>f</sub>), OPA (ATP<sub>f</sub> > Mg<sup>2+</sup>) და SPO (Mg<sup>2+</sup>-ATP > ATP<sub>f</sub> = Mg<sup>2+</sup>), რომელთათვისაც დამახასიათებელია Mg<sup>2+</sup> (OPM), ATP<sub>f</sub> (OPA) და Mg<sup>2+</sup>-ATP (SPO) დაკავშირებული ფოსფორილირებული ინტერმედიატის დეფოსფორილირება. OPM და SPO რეჟიმების შემდეგ შევისწავლეთ OPA რეჟიმი, რის შედეგადაც ნათელი გახდა, რომ აღნიშნულ რეჟიმში არ იცვლება კლასიკური წარმოდგენა Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის მიერ Na<sup>+</sup>-ის და K<sup>+</sup>-ის იონების ტრანსპორტის სტექიომეტრიაზე და გამოისახება შემდეგნაირად – 3Na<sup>+</sup>:2K<sup>+</sup>:1Mg<sup>2+</sup>-ATP.

საკვანძო სიტყვები: Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზა, აუცილებელი აქტივატორი, ნაწილობრივი უწყვეტის აქტივატორი

Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>f</sub> = Mg<sup>2+</sup>) რეჟიმების შესწავლამ აჩვენა, რომ ის თავისი ელექტროგენული კომპონენტის ცვლილების გამო შეიძლება მოგვეყვლინოს სინაფსური გადაცემის რეგულატორად [2, 4, 5]. ამის მიზეზია Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup> იონების ტრანსპორტის კლასიკური სტექიომეტრიის ცვლილება OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>f</sub>) რეჟიმში. აღნიშნული რეჟიმის შესწავლამ აჩვენა, რომ K<sup>+</sup>-ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით Na<sup>+</sup>-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების რიცხვი, შეიძლება შეიცვალოს 3-დან 4-მდე, ხოლო K<sup>+</sup>-ის, როგორც ნაწილობრივი უწყვეტის მქონე მოდიფიკატორების რიცხვი, უტოლდება 0, 1-ს ან 2-ს [3,6]. აღსანიშნავია, რომ Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის რეგულატორული ბუნების დასადგენად საჭიროა მისი მოლეკულური მექანიზმის გაშიფვრა. ამისთვის OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>f</sub>) და SPO (Mg<sup>2+</sup>-ATP > ATP<sub>f</sub> = Mg<sup>2+</sup>) რეჟიმების გარდა აუცილებელია OPA (ATP<sub>f</sub> > Mg<sup>2+</sup>) რეჟიმის გამოკვლევა. სწორედ ATP<sub>f</sub>-ის სიჭარბისას Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup> აქტივაციის მექანიზმის შესწავლას ეძღვნება მოცემული სამუშაო.

## მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთაგვის თავის ტვინის სინაფტოსომური პლაზმური მემბრანის სუბუჯრედული ფრაქცია, რომელიც მიიღება (1,2-0,9 M) საქაროზას ფენებს შორის. ცილა ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [6], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუს მეთოდით [3].  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობა იზომებოდა, როგორც ჯამური ATP-აზის ოუბაინმგრძობიარე ნაწილი. საინკუბაციო ხსნარის შემადგენლობა  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-აზისათვის იყო 0,2 mM ოუბაინი, 140 mM KCl, 50 mM Tris/HCl ბუფერი, pH = 7,7, ხოლო ჯამური ATP-აზისათვის გეკონდა 50 mM Tris/HCl ბუფერი, pH = 7,7. ორივე შემთხვევაში სუბსტრატის კონცენტრაცია იყო ერთნაირი და აღებული გეკონდა  $[\text{Na}^+]$ ,  $[\text{K}^+]$ ,  $[\text{Mg}^{2+}$ -ATP],  $\text{ATP}_i$  და  $\text{Mg}^{2+}$  სხვადასხვა კონცენტრაცია. სუბსტრატის  $\text{Mg}^{2+}$  და  $\text{ATP}_i$  კონცენტრაციის განსაზღვრა ხორციელდებოდა  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ის კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტის მნიშვნელობის გათვალისწინებით ( $K_d = 0,085$ ). აუცილებელი აქტივატორების (n) და სრული ინჰიბიტორების (m) რიცხვის განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა შესაბამისი მეთოდები [1]. ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული მონაცემები ექვემდებარებოდნენ მკაცრ სტატისტიკურ დამუშავებას, ხოლო ორიბი გაზომვების შემთხვევაში ვიყენებდით მცირე ამონაკრებისათვის საშუალო ცდომილების განაწილების კანონებს.

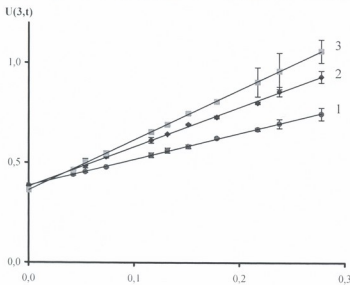
## შედეგები და მათი განხილვა

OPA რეჟიმში  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზის მუშაობისათვის სარეაქციო არეს ვარჩევდით იმდგვარად, რომ ის აკმაყოფილებდა შემდეგ პირობას:  $[\text{ATP}_i] : [\text{Mg}^{2+}] > 4$ , ვინაიდან OPM რეჟიმის შესწავლამ აჩვენა, რომ  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით  $\text{Na}^+$ -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი იცვლება 3-დან ( $[\text{K}^+] < 100$  mM) 4-მდე ( $[\text{K}^+] > 100$  mM); OPA რეჟიმშიც  $\text{Na}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის შესასწავლად ავიღეთ  $\text{K}^+$ -ის სხვადასხვა კონცენტრაცია  $[\text{K}^+] = 50$  mM (სურ. 1.1),  $[\text{K}^+] = 75$  mM (სურ. 1.2),  $[\text{K}^+] = 125$  mM (სურ. 1.3),  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაცია იცვლებოდა ფარგალში:  $3$  mM  $< [\text{Na}^+] < 20$  mM,  $[\text{Mg}^{2+}$ -ATP] = 0,913 mM,  $[\text{ATP}_i] = 0,887$  mM,  $[\text{Mg}^{2+}] = 0,087$  mM.

როგორც სურ. 1-დან ჩანს, ხარისხობრივი გარდაქმნის შედეგად მიღებული  $\sqrt{U} = f(t)$  ფუნქციის (სადაც  $U = 1/V$ ,  $t = 1/x$ , V არის  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობა,  $x = [\text{Na}^+]$ ) ღინვარიზაციას მაშინ აქვს ადგილი, როდესაც  $r = 3$ ; სურ. 1-ზე წარმოდგენილი ფუნქციებისათვის აუცილებელი აქტივატორების ჭეშმარიტი მნიშვნელობის (N) გამოთვლილი ოპტომალური საშუალოს (R) და პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრის (R-n) და რეგრესიის კოეფიციენტების a, b მნიშვნელობები წარმოდგენილია ცხრილ 1-ში.

სურ 1-დან ჩანს, რომ  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად წრფეების დახრა იზრდება, აბსცისაზე მოჭრილი მონაკვეთი მცირდება,

ხოლო ხაზების გადაკვეთის წერტილების კოორდინატები დადებითია.  $\text{Na}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმისაგან განსხვავებით,  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური სისტემის  $\text{K}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის შესწავლა რამდენადმე გართულებულია და ზოგჯერ  $\sqrt{U} = f(t)$  ხარისხობრივი გარდაქმნა არ იძლევა სასურველ შედეგს. ამის მიზეზია  $\text{Na}^+$ -ATP-ის ფუნქციონირება, რაც განაპირობებს არგუმენტის ნულვანი მნიშვნელობისას ( $[\text{K}^+] = 0$ ) ფერმენტული აქტივობის ნოლისაგან განსხვავებული მნიშვნელობის არსებობას.



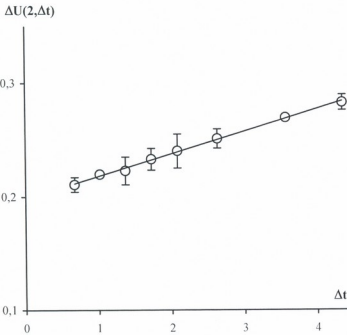
სურ. 1.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაციაზე  $U(3,t) = f(t)$  კოორდინატთა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობა:  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 0.913 \text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = 0.887 \text{ mM}$ ,  $[\text{Mg}^{2+}] = 0.087 \text{ mM}$ , 50 mM KCl (ხაზი 1), 75 mM KCl (ხაზი 2) და 125 mM KCl (ხაზი 3).

ცხრილი 1

სურათი; (ხაზი)	[K <sup>+</sup> ], mM	(R-n)	R	N	U(3,t) = a + bt	
					a	b
1; (1)	50	-0.208	3.00 ± 0.06	3.00 ± 0.06	0.386 ± 0.001	1.30 ± 0.01
1; (2)	75	-0.313	2.50 ± 0.01	3.00 ± 0.08	0.379 ± 0.001	1.97 ± 0.02
1; (3)	125	-0.156	3.25 ± 0.12	3.00 ± 0.11	0.363 ± 0.003	2.50 ± 0.02

აღნიშნულ შემთხვევაში აუცილებელი აქტივატორების რიცხვის განსაზღვრისათვის უნდა გამოვიყენოთ  $\sqrt{1/(V - V_0)} = f(t)$  ხარისხობრივი გარდაქმნა, სადაც  $t = 1/[\text{K}^+]$ ,  $V$  -  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობაა, ხოლო  $V_0$  -  $\text{Na}^+$ -ATP-აზური აქტივობა. მაგრამ, ზოგიერთ შემთხვევაში ეს გარდაქმნაც არ იძლევა სასურველ შედეგს [3]. SPO რეჟიმის შესწავლამ ნათელი გახადა, რომ ფუნქცია  $V = f(\text{K}^+)$  არგუმენტის მცირე მნიშვნელობისას შეიძლება ჰქონდეს უარყოფითი პირველი წარმოებული, რომელიც არგუმენტის ზრდასთან ერთად დადებით მნიშვნელობას იძენს. აღნიშნულ

შემთხვევაში  $V = f(K^+)$  ფუნქციას აქვს მინიმუმის წერტილი და  $\sqrt{1/(V - V_0)} = f(t)$  ხარისხობრივი გარდაქმნის მაგივრად  $K^+$ -ის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორების, რიცხვის დადგენის საშუალებას იძლევა  $\sqrt{1/(V - V_{min})} = f(\Delta t)$  (სადაც  $\Delta t = 1/(y - y_{min})$ ,  $y = [K^+]$ , ხოლო  $V_{min}$  და  $y_{min}$  მინიმუმის წერტილის კოორდინატებია) ფუნქციის ხარისხობრივი გარდაქმნა. ზემოთქმული გართულებების თავიდან აცილება შეიძლება  $Na^+$ -ის მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში.  $Na^+$ -ATP-აზური აქტივობის  $Na^+$ -საგან დამოკიდებულების შესწავლამ აჩვენა, რომ  $Na^+$ -ის მაღალ კონცენტრაციაზე ( $[Na^+] > 80$  mM)  $Na^+$ -ATP-აზური აქტივობა უტოლდება ნულს. აქედან გამომდინარე,  $Na^+$ -ის მაღალ კონცენტრაციაზე  $\sqrt{U} = f(t)$  ხარისხობრივი გარდაქმნაც საშუალებას იძლევა განისაზღვროს  $K^+$ -ის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორების, რიცხვი.  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური სისტემის  $K^+$ -ით აქტივაციის შექანიზმი გამოსახული  $\Delta U(2, \Delta t) = f(\Delta t)$  კოორდინატთა სისტემაში წარმოდგენილია სურ. 2-ზე.

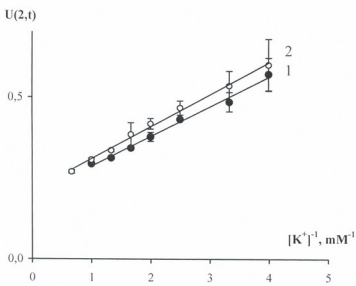


სურ. 2.  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $K^+$ -ის კონცენტრაციაზე  $\Delta U(2, \Delta t) = f(\Delta t)$  კოორდინატთა სისტემაში.  $\Delta U(2, \Delta t) = [1/(V - V_{min})]^{0.5}$ ;  $\Delta t = 1/(y - y_{min})$ . სარეაქციო არის შემადგენლობა:  $[Mg^{2+}-ATP] = 0.913$  mM,  $[ATP]_i = 0.887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0.087$  mM, 28.6 mM NaCl.

აღებულია  $K^+$ -ის ვარიაბელური კონცენტრაცია  $0.1 < [K^+] < 2.5$  mM, NaCl = 28,6 mM,  $[MgATP] = 0,913$  mM,  $[ATP]_i = 0,887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0,087$ . აღნიშნული სურათიდან ჩანს, რომ ფუნქციას აქვს ასიმპტოტა მხოლოდ მაშინ, როდესაც  $r = 2$ . ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორების ჭკმბარიტი მნიშვნელობა უტოლდება  $N = 2 \pm 0.016$ , გამოთვლილი ოპტიმალური



საშუალო დებულობს შემდეგ მნიშვნელობას  $R = 1,9 \pm 0,015$ , პირველ მიახლოებაში ჰეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრა ( $R-n$ ) =  $-0,080$ , ხოლო რეგრესიის კოეფიციენტები დებულობენ შემდეგ მნიშვნელობას  $a = 0,198 \pm 0,001$ ,  $b = 0,019 \pm 0,0002$ . NaCl-ის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში კი  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური სისტემის  $K^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმი გამოსახული ხარისხობრივი გარდაქმნის კოორდინატებში  $\sqrt{U} = f(t)$  წარმოდგენილია სურ. 3-ზე.



სურ. 3.  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $K^+$ -ის კონცენტრაციაზე  $U(2,t) = f(t)$  კოორდინატთა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობაა:  $[Mg^{2+}-ATP] = 0,913$  mM,  $[ATP] = 0,887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0,087$  mM, 143,6 mM NaCl (ხაზი 1);  $[Mg^{2+}-ATP] = 2,08$  mM,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0,42$  mM, 147 mM NaCl (ხაზი 2).

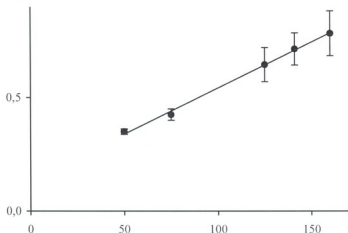
აღნიშნულ სურათზე ნაჩვენებია  $K^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმი, როგორც OPA ( $[Mg^{2+}-ATP] = 0,913$  mM,  $[ATP] = 0,0887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0,087$  mM,  $[NaCl] = 143,6$  mM; სურ. 3.1), ისე SPO ( $[Mg^{2+}-ATP] = 2,08$  mM,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0,42$  mM,  $[NaCl] = 147$  mM; სურ. 3.2) რეჟიმებში. ორივე შემთხვევაში  $\sqrt{U} = f(t)$  ფუნქციის ლინეარობის აქვს ადგილი მაშინ, როდესაც  $r = 2$ . პირველ მიახლოებაში ( $R-n$ ),  $R$ -ის,  $N$ -ის და რეგრესიის კოეფიციენტების მნიშვნელობები წარმოდგენილია ცხრილ 2-ში.

ცხრილი 2

სურათი; (ხაზი)	[MgATP], mM	[ATP] <sub>i</sub> / [Mg <sup>2+</sup> ], mM	[Na <sup>+</sup> ], mM	R-n	R	N	U(2,t) = a + bt	
							a	b
3; (1)	2.995	0.505 0.505	147	-0.107	1.987 ± 0.365	1.987 ± 0.365	0.464 ± 0.012	0.108 ± 0.002
3; (2)	1.45	0.35 0.35	144	-0.160	1.996 ± 0.413	1.996 ± 0.413	0.333 ± 0.017	0.082 ± 0.003

სრული ინჰიბიტორების რიცხვის დასადგენად შესაძლებელია გამოვიყენოთ აუცილებელი აქტივატორების რიცხვის განსაზღვრის მეთოდი. ამისათვის საჭიროა ავიღოთ ლიგანდის მაღალი კონცენტრაცია და ხარისხობრივ ფუნქციაში  $\sqrt{U} = f(t)$  არგუმენტი შევცვალოთ  $x$ -ით. აღნიშნული გამოკვლევების შედეგები წარმოდგენილია სურ. 4-ზე. აღებულია  $K^+$ -ის მაღალი, ვარიაბელური კონცენტრაცია  $[K^+] > 50$  mM,  $[Mg^{2+}-ATP] = 0,913$  mM,  $[ATP] = 0,887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0,087$  mM,  $[NaCl] = 6,6$  mM.

U(2,x)



სურ. 4.  $Na^+, K^+$ -ATP-ასური აქტივობის დამოკიდებულება  $K^+$ -ის კონცენტრაციაზე  $U(2,x) = f(x)$  კორდინანტთა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობა:  $[Mg^{2+}-ATP] = 0.913$  mM,  $[ATP] = 0.887$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0.087$  mM, 6.6 mM NaCl.

სურ. 4-დან ჩანს, რომ  $U(2,x) = f(x)$  ფუნქციის ლინეარიზაცია მიიღწევა იმ შემთხვევაში, როდესაც  $r=2$ . სრული ინჰიბიტორების ჭეშმარიტი მნიშვნელობაა  $M = 2 \pm 0,05$ , პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრაა  $(R-m) = -0,224$ , ხოლო რეგრესიის კოეფიციენტები ლებულობენ შემდეგ მნიშვნელობებს:  $a = 0,321 \pm 0,005$ ;  $b = 0,0023 \pm 0,009$ .

სურ. 1-ზე წარმოდგენილი ექსპერიმენტული მასალიდან ჩანს, რომ ხარისხობრივ გარდაქმნის შედეგად მიღებულ ფუნქციას აქვს ასიმპტოტა მხოლოდ მაშინ, როდესაც  $r=3$ . ამის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ  $Na^+$ , როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უტოლდება 3-ს,  $K^+$ -ის, როგორც დაბალ  $[K^+] < 100$  mM, ისე მაღალ კონცენტრაციაზე  $[K^+] > 100$  mM. მაღალ კონცენტრაციაზე ( $[K^+] > 50$  mM)  $K^+$  წარმოადგენს ფოსფორილების ეტაპის ინჰიბიტორს ( $K^+$ -ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად დახრა იზრდება, სურ. 1). რეგრესიის ხაზების დახრის ზრდა, აბსცისაზე მოჭრილი მონაკვეთის შემცირება და გადაკვეთის წერტილების კორდინატების დადებითი მნიშვნელობა აუცილებელი და საკმარისი პირობაა იმისათვის, რომ ითქვას  $Na^+$ -ის დაკავშირება ხორციელდება  $K^+$ -ის იონების გამონთავისუფლების შემდეგ (თანმიმდევრული მექანიზმი). აქედან გამომდინარე, OPA რეჟიმის ამსახველ ანალიტიკურ ფორმულაში აუცილებლად გვექნება შემდეგი წევრი:

$$\left[ \left( 1 + \frac{y}{K_{IV}} \right)^2 + \frac{3x}{K_{AX}} + \frac{3x^2}{K_{AX}^2} + \frac{x^3}{K_{AX}^3} \right].$$

$K^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის შესწავლამ აჩვენა, რომ  $K^+$ -ის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორის, რიცხვის დასადგენად  $\sqrt{U} = f(t)$  გარდაქმნასთან ერთად შესაძლოა საჭირო გახდეს  $\sqrt{1/(V - V_{\min})} = f(\Delta t)$  გარდაქმნის გამოყენება. სურათი 2 და 3-დან ჩანს, რომ  $Na^+$ -ის როგორც დაბალ, ისე მაღალ კონცენტრაციაზე (სურ. 3), ხარისხობრივ ფუნქციას აქვს ასიმპტოტა მხოლოდ მაშინ, როდესაც  $r=2$ ; ე.ი.  $K^+$ -ის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორების, რიცხვი უტოლდება 2-ს.  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური სისტემის  $K^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმი OPA რეჟიმში ემსგავსება SPO რეჟიმს და განსხვავებულია OPM რეჟიმისგან. OPA და SPO რეჟიმებში  $V = f(k)$  ფუნქცია  $Na^+$ -ის დაბალ კონცენტრაციაზე აქვს ერთნაირი გეომეტრიული ფორმა. არგუმენტის მცირე მნიშვნელობისას ფუნქცია კლებადია, აქვს მინიმუმის წერტილი და არგუმენტის ზრდასთან ერთად ფუნქციის პირველი წარმოებული დეზულობს დადებით მნიშვნელობას, მაშინ, როდესაც OPM რეჟიმში ფუნქცია ზრდადია არგუმენტის მცირე მნიშვნელობისას.  $\sqrt{U} = f(t)$  ფუნქციის ანალიზმა (სურ. 4) აჩვენა, რომ  $K^+$ -ის, როგორც სრული ინიპიტორების, რიცხვი უტოლდება 2-ს. ადრეული გამოკვლევებიდან [7] ცნობილია, რომ  $Mg^{2+}$ -ATP-ის და ATP-ის დაკავშირება ხორციელდება რანდომული მექანიზმით. ყოველივე ზემოთქმულის საფუძველზე  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური სისტემის  $Na^+$ -ით და  $K^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის ანალიტიკური გამოსახელება OPA რეჟიმში შემდეგ სახეს იძენს:

$$V = \frac{e_0 k_A \frac{S}{K_S} \left( \frac{x}{K_{AX}} \right)^3 [\Phi_N(y)]}{[\Phi_N(y)] \left( 1 + \frac{S}{K_S} \right) \left[ \left( 1 + \frac{y}{K_{IV}} \right)^2 + \frac{3x}{K_{AX}} + \frac{3x^2}{K_{AX}^2} + \frac{x^3}{K_{AX}^3} \right] + k_A \frac{S}{K_S} \left( \frac{x}{K_{AX}} \right)^n \Phi_{DY}(x, y)}$$

სადაც  $\Phi_N(y)$  და  $\Phi_{DY}(x, y)$  დეფოსფორილირების ეტაპის ამსახველია ფუნქციებია,  $e_0$  - ფერმენტის სუპარული კონცენტრაცია,  $k_A$  - კატალიზური კონსტანტა,  $S$  - სუბსტრატის,  $x$  -  $Na^+$ -ის,  $y$  -  $K^+$ -ის კონცენტრაცია, ხოლო  $K_S, K_{IV}, K_{AY}, K_{IX}, K_{AX}$  დისოციაციის კონსტანტებს წარმოადგენენ.

ამრიგად, OPA რეჟიმის შესწავლამ ნათელი გახადა, რომ  $Na^+$ -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უცვლელია და უტოლდება 3-ს. დეფოსფორილირების ეტაპის შესწავლამ კი აჩვენა, რომ  $K^+$ -ის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორების, რიცხვი უტოლდება 2-ს. ამრიგად, OPA რეჟიმში არ იცვლება კლასიკური წარმოდგენა  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური სისტემის მიერ  $Na^+$ -ის და  $K^+$ -ის იონების ტრანსპორტის სტეკიომეტრიაზე. OPA და SPO რეჟიმები ერთმანეთს ემსგავსება. მათ შორის

განსხვავებაა  $\text{Na}^+$  და  $\text{K}^+$  იონების ტრანსპორტის მექანიზმი. OPA რეჟიმში ეს ხორციელდება თანმიმდევრული მექანიზმით, მაშინ, როდესაც SPO რეჟიმში ადგილი აქვს ერთდროულ ტრანსპორტს.

## ლიტერატურა

1. Chkadua G., Kometiani Z. Bull. Georgian Acad. Sci., 1998, 157, 125-128.
2. Chkadua G., Nozadze E., Kometiani Z. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერ., 2003, 29.
3. Fiske G.H., Subbarow J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
4. Kometiani Z., Leladze M. J. Biol. Phys. Chem., 2001, 1, 12-18.
5. Leladze M., Nozadze E., Chkadua G., Kometiani Z. J. Biol. Phys. Chem., 2001, 2, 76-80.
6. Lowry O. H., Rosenbrough N.Y., Randall R.Y. J. Biol. Chem., 1951, 193, 263-275.

## МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФ-АЗНОЙ СИСТЕМЫ ПОСРЕДСТВОМ $\text{Na}^+$ И $\text{K}^+$ , ПРИ ИЗБЫТКЕ АТФ<sub>т</sub>

*Е. Нозадзе, Г. Чкадуа, З. Кометиани*

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

### РЕЗЮМЕ

Известно, что АТФ-азная система может работать в различных режимах: OPM ( $\text{Mg}^{2+} > \text{ATP}_t$ ), OPA ( $\text{ATP}_t > \text{Mg}^{2+}$ ) и SPO ( $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP} > \text{ATP}_t = \text{Mg}^{2+}$ ), для которых характерно дефосфорилирование фосфорилированного интермедиата, связанного с  $\text{Mg}^{2+}$  (OPM), АТФ<sub>т</sub> (OPA) и  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ (SPO). После OPM и SPO режимов, мы исследовали OPA режим, после чего стало ясно, что в этом режиме классическое представление о стехиометрии транспорта ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  посредством  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азной системы, не меняется и выражается следующим образом –  $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+ : 1\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ .

## MECHANISM OF $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATP-ASE SYSTEM ACTIVATION BY $\text{Na}^+$ AND $\text{K}^+$ , DURING EXCESS OF АТФ<sub>т</sub>

*E. Nozadze, G. Chkadua, Z. Kometiani*

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

### SUMMARY

It is known that the  $\text{Na}, \text{K}$ -ATPase system is able to work in different regimes: OPM ( $\text{Mg}^{2+} > \text{ATP}_t$ ), OPA ( $\text{ATP}_t > \text{Mg}^{2+}$ ), and SPO ( $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP} > \text{ATP}_t = \text{Mg}^{2+}$ ), which are characterized with dephosphorilation of  $\text{Mg}^{2+}$  (OPM),  $\text{ATP}_t$  (OPA), and  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP (SPO) bound phosphorilated intermediates. Following the OPM and SPO regimes we studied the OPA regime and it became clear that in this regime a classical view on stichiometry by  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase system of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  ions transport does not change and should be drawn as follows –  $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+ : 1\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ .

## EFFECTS OF THE POSTSYNAPTIC INTRACELLULAR DEPOLARIZATIONS ON THE PLASTIC PROPERTIES OF THE EXCITATORY SYNAPSES ON THE PERICRUCIATE NEURONES

*V. Okujava, T. Natishvili, G. Kvernadze*

Research Center for Experimental Neurology, Georgian Ministry of Health and  
Social Affairs, Tbilisi

Accepted 30.06.2002

Experiments were performed on the deeply anaesthetized cats in order to prove existence/nonexistence in neocortical pericruciate neurons of the phenomena of the long-term potentiation (LTP). So called "minimal" excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) were chosen as indices of the synaptic efficacy. These potentials were induced by the stimulation of the *n.ventrolateralis* of the thalamus. As a "conditioning" stimulation brief intracellular tetanization (IT) of the impaled neurons was used. Performed experiments revealed an increase in amplitudes of thalamically evoked minimal EPSPs after IT of pericruciate neurons with brief current pulses. Similar to LTP this "intracellular potentiation" was reproducible (8 out of 10neurons), relatively large (at least  $\geq 35\%$  at an average) and nondecremental for at least 1.5 hour. It is evident that at least for pericruciate neurons it is not necessary to pair current pulses in IT with presynaptic activation to induce LTP. It is hypothesized that a sufficient number of short current pulses either elevates the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration or/and releases unknown intracellular messengers leading to LTP.

**Key words:** long-term potentiation, intracellular tetanization, pericruciate cortex, cats

It is known that the discovery of the so-called long-term potentiation (LTP) of synaptic transmission at a monosynaptic junction in the mammalian CNS marked the first demonstration of a neurophysiological alteration in the mammalian brain possessing a considerable time-course, comparable to one observed in the behavioral studies of the memory phenomena. By this reason the LTP might be viewed as a possible candidate for neuronal mechanisms of learning and memory [12, 15] The LTP is a lasting (hours and days) increase of hippocampal responses after brief (seconds) afferent tetanization (AT); its induction in the CA1 field is thought to be a result of presynaptic activation simultaneous with postsynaptic depolarization [17]. Thus it behaves in a manner similar to that predicted by D. Hebb for modifiable synapses [5].

The basic aim of the present study was to evaluate in anaesthetized cats with an aid of intracellular microelectrodes the existence/nonexistence of the LTP induced by

intracellular tetanization (IT) of the postsynaptic neuron in the neocortex (sensorimotor cortex – pericruciate area). Our interest in the synaptic transmission in the neocortex was prompted by the growing evidence for use-dependent long-term modifications of synaptic efficacy in this cortical structure [1, 13]. J. C. Eccles [4] many years ago also mentioned that “it is surprising that the role of the cerebral cortex is barely mentioned ..., yet it is surely the location of the data banks subserving declarative memories”.

In all following experiments under “minimal EPSP” we mean the excitatory postsynaptic potential induced by the afferent volley in one or minimal quantity of fibers ending on the recorded postsynaptic neuron [15]. Technology of obtaining such potentials will be evident from the method’s section of the described experiments. Among the advantages of minimal EPSPs is their being less complicated by polysynaptic (e.g. inhibitory) potentials. U. Kuhnt described in 1984 an LTP-like enhancement of EPSPs after repeated intracellular depolarizing pulses without presynaptic stimulation [7]. The aim of the present experiment was to study feasibility of induction of such LTP-like enhancement of EPSPs in the cat’s pericruciate neurons. In this study we followed closely the methodology used by researchers of this phenomena in the slice preparations [8], with modifications required for the *in vivo* experiments in the cat. The reason for this was to compare our results with those obtained in slice preparations.

## MATERIAL AND METHODS

A total of 7 cats were used, which were deeply anesthetized with Nembutal (42 mg/kg, *i.p.*). Operative sites were infiltrated with 1% procaine HCl. The body temperature was maintained within the range of 37.5-40.5°C with an infrared lamp. The bipolar glass-insulated tungsten wires (diameter 0,1 mm) were used as electrodes for stimulation of the thalamic ventrolateral nucleus (VL), on the one hand, and for stimulation of the pyramidal tract (PT) axons, on the other. Units in the cat’s pericruciate cortex were recorded with a glass micropipette (0.5  $\mu$  or less in tip diameter, 40-80 M $\Omega$  resistance), inserted into the posterior and lateral portions of pericruciate cortex. Micropipettes were filled with 2 M potassium citrate solution. Cerebral pulsations were minimized by cisternal drainage and bilateral pneumothorax. The PT neurons were verified by demonstrating antidromic invasion of spikes following stimulation of the bulbar pyramid. Exposed portions of the cerebral cortex were painted with a viscous petroleum jelly-mineral oil mixture. All recordings were fed through source-follower inputs, were appropriately amplified, and displayed conventionally. A negative-capacitance input with DC amplification was added for intracellular recording. The data obtained were permanently recorded on a four-channel magnetic tape recorder and computed off-line, or were photographed from the CRO.

The ipsilateral VL was stimulated with 50  $\mu$ s rectangular pulses through stereotaxically implanted bipolar tungsten electrodes. The stimulus current was monitored with a Nihon Kohden input probe (AVZ-10 type). The so called paired pulse stimulation technique was used [20]. This technique has two advantages: 1) If EPSP to the second stimulus is greater than to the first one (the so called paired-pulse facilitation), then this phenomenon might be viewed as indicative of short-term synaptic plasticity; 2) The interaction between the paired-pulse facilitation and the long-term potentiation is a

powerful method to reveal common or different mechanisms for short- and long-term potentiation. This second topic was not reviewed here because of the limits of the article, but will be discussed in future report. Paired stimulation pulses (interval 40 ms between the pulses in each pair) were delivered every 10 s. Stimulus intensity (0.7-1.5 V, 50 ms) was set to evoke "minimal" EPSPs with average amplitudes less than 1 mV and with occasional failures in response to the first pulse in the paired-pulse paradigm. An impaled neuron was accepted for recording if it had no spontaneous discharges and its resting membrane potential was equal or more negative than  $-70$  mV. After stabilization of the resting membrane potential about 50 responses were recorded and then intracellular tetanic (IT) stimulation was delivered. Immediately after tetanization the testing stimulation with paired pulses was resumed. The recording was stopped, if the neuron was deteriorating, as judged by a deviation of the resting membrane potential level by more than 5 mV, to a level less negative than  $-70$  mV, or by the appearance of spontaneous spikes. The IT consisted of 10-30 trains of 100 depolarizing pulses, each of 5 ms duration, at a frequency of 50-100 Hz, repeated at 10-s intervals. The current (typically between 0.2 and 0.8 nA) was suprathreshold for spike initiation, but not every pulse induced a spike during the high frequency train. Amplitude modifications were calculated by comparing the mean ( $n = 50$ ) EPSP amplitudes before and after IT. Intracellular stimulation was delivered through the Nihon Kohden DC stimulator using the same recording microelectrode with an aid of the ordinary bridge-circuit. The VL was usually stimulated by double pulses with an interval of 50 ms between the pulses. Stimulus intensity (0.7-5 V, 50  $\mu$ s) was set to evoke the "minimal" EPSPs with average amplitudes of  $< 1$  mV and with occasional failures in response to the first pulse in the paired-pulse paradigm. The EPSPs were digitized and stored on a laboratory computer. Their amplitudes were measured as voltage differences between two windows [6]. One window was set in the pre-stimulus baseline period and the second 1-3 ms before the peak of the averaged EPSPs (width of the windows were 5-10 ms). An impaled neuron was accepted for recording if it had no spontaneous discharges and a resting membrane potential  $< -70$  mV. After recording from 70-100 pretetanic responses from the stimulation of the VL, the conditioning intracellular tetanization was delivered. It consisted of 200 ms trains of 5 ms depolarizing pulses at 100 Hz repeated from 10 to 20 times with intervals of 10 s. The stimulus current ranged between 0.2 and 2 nA and was usually sufficient to induce a spike to the first pulse. From 70 to 100 testing stimuli were applied to the VL after each intracellular tetanization. Amplitude measurements 20 min and 40 min after intracellular depolarization were compared with those from the pretetanic period. In these experiments no attempt was made to investigate the interrelationships between the intracellular tetanizations and tetanizations of the VL, because our interest at that point was directed on the mere existence/nonexistence of the Kuhnt's phenomenon in the cortical neurons of the cat. Twenty neurons were followed for at least 40 min of intracellular recording. Out of these 8 neurons were recorded intracellularly for one hour without any signs of possible damage to their functional state. Intracellular depolarizing tetanization was performed in each of these 8 neurons, after which testing stimulations were applied to VL. The statistically significant increases ( $P < 0,001$ , Mann-Whitney U test,  $U = 0$ ,  $m = n = 10$ ;  $m$  and  $n$  denote numbers of individual EPSPs before and after IT) in amplitudes of EPSPs evoked by second stimuli

in paired-pulse thalamic stimulations were observed in 6 of these units as measured between 5 and 90 min after intracellular tetanizations. No signs of posttetanic depression were observed in this experiment (Fig. 2A and Fig. 3).

## RESULTS AND DISCUSSION

Fig. 1 represents the individual and averaged EPSPs, which we consider as minimal EPSPs according to their determination in current electrophysiological literature [9]; that is, they were induced by the near-threshold stimulation of their afferent inputs (thalamic VL nucleus in our case), the EPSPs were low-amplitude, the occasional failures were quite evident in the responses to the first and the second stimuli. Thus from the pure phenomenological point of view these EPSPs constitute in our view those minimal EPSPs, which have been recorded earlier in a number of studies performed in archi- and neocortical slice preparations in the studies of synaptic plasticity in vitro [17]. Unfortunately in this study we were unable to discern the so-called "elementary" EPSPs because our analysis of the obtained curves in this study did not reveal any plateau, which might be indicative of the existence of such potentials [19]. Nevertheless, the phenomenon of the LTP after pure intracellular tetanization of the impaled cells was observed in several cases with clarity.

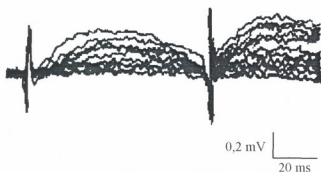


Fig. 1. Minimal EPSP recorded in the pericruciate neuron in response to the thalamic stimulation (n. VL). The somewhat extraordinary appearance of this EPSP is explained by the very high amplification (look at the calibration bar, which indicates 200  $\mu\text{V}$  per cm) required to record such potentials. In this case the noise level inherited to the registration system limits reproduction of the correct waveform of recorded potentials.

Effects of intracellular depolarizing pulses. Eight neurons were recorded without damage for at least 90 minutes; among them 3 belonged to the pyramidal tract neurons. Statistically significant (Mann-Whitney U test:  $n = m = 10$ ,  $U = 0$ ,  $P < 0.001$ ) increases in amplitudes of minimal EPSPs evoked by thalamic stimulations were observed in 6 out of 8 neurons as measured between 15 and 90 minutes after IT. An example of such intracellular potentiation is shown in Fig. 2; on its left, labeled PRE, are shown examples of single (top) and averaged (bottom) EPSPs recorded before tetanization, while on the right, labeled POST, are shown examples of single (top) and averaged (bottom) EPSPs recorded after intracellular tetanization. Significant increase in amplitudes after tetanus due to both disappearance of apparent response failures and increase in the number of large responses is obvious. Time course of this intracellular potentiation is shown in Fig. 3. It is evident that IT-induced intracellular potentiation is observable for recorded 6 cells during at least 90 minutes after IT and thus might be considered as IT induced LTP. No decrease of EPSP amplitudes was observed in these neurons during different intervals



following IT. In order to exclude any possibility of the probable changes in membrane resistance of the tetanized neurons, we measured the input resistance of the impaled neurons both before and after IT. These data are presented in Fig. 4. They show that no statistically significant changes in the averaged input resistance were observed after IT.

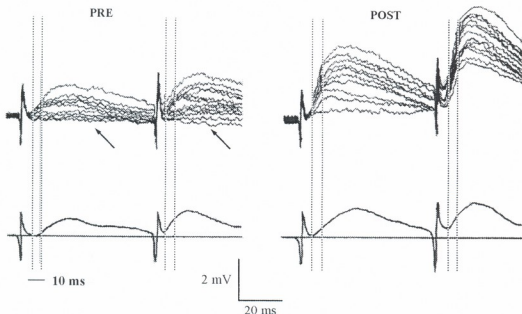


Fig. 2. Examples of superimposed single (A) EPSPs with failures (arrow) and averaged ( $n = 10$ ) EPSPs recorded before tetanization (Pre) and following tetanization (Post). EPSPs were induced in pericruciate neuron by stimulation via VL electrodes. The dashed lines represent a window for amplitude evaluations. Short horizontal solid line below the first window represents time calibration for the windows, which is different from such calibration for EPSPs, shown in the center. Note large increase in the amplitudes after tetanus due to both the disappearance of apparent response failures and an increase in the number of large responses.

Thus, we can conclude that in the pericruciate neurons of the cat's cortex long-term like potentiation could be observed after intracellular depolarizing stimulations as was found earlier in the hippocampal CA1 slices by U. Kuhnt and coworkers [8]. Explanation of this phenomenon may be sought in the sufficiently strong increase in the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Although we yet have not any direct evidence for this mechanism, some indirect data strongly suggest high likelihood of such mechanism for IT induced LTP. According to Kullmann et al [10] a rise in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  through the activation of voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels would be responsible for intracellular potentiation. It is interesting that for induction of LTP during IT it is necessary to use multiple and relatively short (5-100 ms) depolarization pulses [3]. Although this important note was made from the observations of LTP in hippocampal neurons, we could conclude from our studies that it is true for the neocortical neurons as well. Our preliminary data not reproduced in this report indicate that IT could not produce any potentiation of synaptic

transmission in pericruciate neurons if it consisted of a small number (20) of longer (600 ms) pulses. Explanation of this fact might lie in the following: short intracellular depolarizing pulses would facilitate  $\text{Ca}^{2+}$  influx because in this case inactivation of voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels would be minimized. At present some preliminary data exist, which show that in the neocortical neurons IT with short pulses leads to substantial  $\text{Ca}^{2+}$  accumulation [14]. But it is not excluded that some yet unknown messenger might be responsible for intracellular potentiation, although such possibility as yet is obscure, contrary to  $\text{Ca}^{2+}$  hypothesis [11].

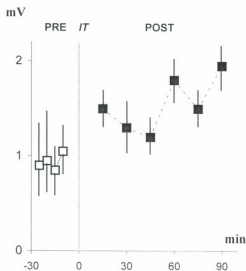


Fig. 3. Amplitude time-course of minimal EPSPs evoked by thalamic stimulation before (-30 min, PRE), and after different time intervals (POST) from intracellular tetanization (IT). Each open rectangle represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 10 measurements for 8 cells (expressed as mean from any 2 cells), while each filled rectangle represents the mean of 10 measurements for each of 6 cells, held for 1.5 hour of intracellular recording.

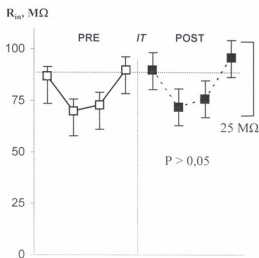


Fig. 4. The graph  $R_m$  plots: the membrane input resistance (in  $M\Omega$ ) of impaled neurons ( $n = 10$  units) for the resting condition before IT (open rectangles, solid line, on the left, PRE), and ( $n = 6$  units) for the condition after IT (filled rectangles, on the right, POST; IT – intracellular tetanus). Each open rectangle represents the mean  $\pm$  S.E.M. for 10 units, while each filled rectangle represents the mean  $\pm$  S.E.M. for 6 units.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grant INTAS 99-1481.

## REFERENCES

1. Artola A., Singer W. Trends Neurosci., 1993, 16, 480-487.
2. Barry M.F., Vickery R.M., Bolsover S.R., Bildman L.J. Hippocampus, 1996, 6, 3-8.
3. Berretta N., Rossokhin A.V., Cherubini E., Astrelin A.V., Voronin L.L. Neuroscience, 1999, 93, 469-477.
4. Eccles J.C. Foreword In: Neurobiology of the Hippocampus, Ed. W. Seifert, Academic Press, London, New York, 1983.

5. *Hebb D.O.* The Organization of Behavior, Wiley, New York, 1949.
6. *Hess G., Kuhnt U., Voronin L.L.* Neurosci. Lett., 1987, 77, 187- 192.
7. *Kuhnt U.* Neurosci. Lett., Suppl., 1984, 18, S 27.
8. *Kuhnt U., Kleschevnikov A.M., Voronin L.L.* Neurosci. Res. Commun., 1994, 14, 115-123.
9. *Kuhnt U., Voronin L.L.* Neuroscience, 62, 391-397.
10. *Kullman D.M., Perkel D.J., Manabe T., Nicoll R.A.* Neuron, 1992, 9, 1175-1183.
11. *Teyler T.G., Discenna P.* Brain Res. Rev., 1984, 7, 15-28.
12. *Tsumoto T.* Prog. Neurobiol., 1992, 39, 209-228.
13. *Volgushev M., Voronin L.L., Chistiakowa M., Hanzel C., Singer W.* Soc. Neurosci. Abstr., 1995, 21, 1742.
14. *Voronin L.L.* Synaptic modification and Memory. An Electrophysiological Analysis. Springer, Berlin, 1993.
15. *Voronin L.L.* Neurophysiol., 1984, 1, 651-665.
16. *Voronin L.L., Byzov A.L., Kleschevnikov A., Kozhemyakin M., Kuhnt U., Volgushev M.* Behav. Brain Res., 1995, 66, 45-52.
17. *Voronin L.L., Kuhnt U.* Neurosci. Res. Commun., 1990, 6, 149-155.
18. *Voronin L.L., Kuhnt U., Gusev A.G.* Exp. Brain Res., 1992, 89, 288-299.
19. *Zucker R.S.* Rev. Neurosci., 1989, 12, 13-31.

## პოსტსინაფსური უჯრედშიდა დეპოლარიზაციების გავლენა პერიოდულად ნეირონებზე განლაგებული ამაგზნებელი სინაფსების პლასტიკურ თვისებებზე

გ. თევჯავა, თ. ნათიშვილი, ვ. კვერნაძე

საქართველოს ჯანდაცვის და სოციალური უზრუნველყოფის სამინისტროს ექსპერიმენტული ნევროლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

დრმად დანარკოზებულ კატეზზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში უნდა გაგვეჩვენა არსებობს თუ არა ნეოკორტექსის პერიკრუციატულ ნეირონებში ხანგრძლივი პოტენციაციის (ბპ) მოვლენა. სინაფსური ეფექტურობის მანუენებლად გამოვიყენეთ ე.წ. “მინიმალური” ამაგზნებელი პოსტსინაფსური პოტენციალების (აპსპ) რეგისტრაცია, რომელიც აღიქვებოდა თალამუსის ვენტროლატერალური ბირთვის სტიმულაციასზე. “მაკონდიცირებელ” სტიმულაციად გამოვიყენებულ იქნა ხანმოკლე უჯრედშიდა ტეტანიზაცია (შტ). ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა თალამუსიდან გამოწვეულ “მინიმალურ” აპსპ-თა ამლიტუდის მომატება პერიკრუციატური ნეირონების ხანმოკლე შტ-ის შემდეგ. მსგავსად ხპ, ეს “უჯრედშიგნითა პოტენციაცია” განმეორებადია (8 ნეირონი 10-დან), შედარებით დიდია (საშუალოდ 35%) და არადეკრემენტული, ყოველ შემთხვევაში 1,5 საათის განმავლობაში. ამრიგად ხპ-ის მისაღებად არ არის აუცილებელი შტ-ს გამოწვევი დენის იმპულსების შეწვევება პრესინაფსურ აქტივაციასთან. გამოთქმულია ვარაუდი, რომ უჯრედშიდა სტიმულაცია ხანმოკლე დენის იმპულსებით ან იწვევს უჯრედშიდა კალციუმის იონთა მომატებას ან/და ჯერ-ჯერობით უცნობი უჯრედშიდა მესენჯერების გათავისუფლებას ხპ-ის მისაღებად.

## ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ДЕПОЛЯРИЗАЦИЙ НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУЖДАЮЩИХ СИНАПСОВ НА ПЕРИКРУЦИАТНЫХ НЕЙРОНАХ

*В. Окуджава, Т. Натишвили, Г. Квернадзе*

Научно-исследовательский Центр экспериментальной неврологии Министерства здравоохранения и социального обеспечения Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

В экспериментах на глубоко наркотизированных кошках была сделана попытка выяснить, существует или нет, в перикруциатных нейронах неокортекса, явление долговременной потенциации (ДП). В качестве показателя синаптической эффективности была использована регистрация т.н. “минимальных” постсинаптических возбуждающих потенциалов (ВПСП), которые возникали в ответ на стимуляцию вентролатерального ядра таламуса. В качестве “кондиционирующего” стимула использовалась кратковременная внутриклеточная тетанизация (ВТ). Проведенными экспериментами показано увеличение амплитуды “минимальных” ВПСП, вызванных из таламуса, после кратковременной ВТ перикруциатных нейронов. Подобно ДП, “внутриклеточная потенциация” воспроизводима (в 8-ми нейронах из 10-ти), сравнительно велика (35%) и бездекрементна, во всяком случае, в течение 1,5 часов. Таким образом, для получения ДП нет необходимости в спаривании импульсов ВТ с пресинаптической активацией. Высказано соображение, что внутриклеточная стимуляция короткими импульсами тока вызывает либо увеличение количества внутриклеточных ионов кальция, либо высвобождение некоего неизвестного мессенджера, необходимого для получения ДП.

## EFFECTS OF STEADY POSTSYNAPTIC INTRACELLULAR HYPERPOLARIZATIONS ON THE PLASTIC PROPERTIES OF THE EXCITATORY SYNAPSES ON THE PERICRUCIATE NEOCORTICAL NEURONES

V. Okujava, T. Natishvili, G. Kvernadze

Research Center for Experimental Neurology, Georgian Ministry of Health and Social Affairs, Tbilisi

Accepted 30.06.2002

Experiments were performed on the deeply anaesthetized cats in order to prove existence/nonexistence in neocortical pericruciate neurones of the phenomena of the plastic changes in synaptic transmission caused by the so called “ephaptic intrasynaptic positive feedback” proposed for every chemical synapse by A. L. Byzov and experimentally proved for some neocortical and hippocampal synapses in the slice preparations. To elicit such feedback in pericruciate neurones an artificial intracellular hyperpolarization of their membrane was induced. “Minimal” excitatory postsynaptic potentials (EPSP) evoked by thalamic paired-pulse stimulations were recorded during the resting membrane potential (-70 mV) of the impaled pericruciate neurones and during the artificially induced intracellular hyperpolarizations (at -100 mV). Membrane input resistance of the impaled neurones was measured to control some postsynaptic factors, which could in principle complicate the picture (anomalous rectification, increase in input resistance). Performed experiments have shown that during hyperpolarization thalamically induced EPSPs undergo increase in amplitude, which is caused not by postsynaptic modifications of the pericruciate neuronal membrane but by probable enhancement of the transmitter release from presynaptic sites.

**Key words:** synaptic plasticity, ephaptic intrasynaptic feedback, paired-pulse stimulation, artificial hyperpolarization, pericruciate cortex, *in vivo*, cat

The aim of the present study was to test the hypothesis of the “ephaptic intrasynaptic feedback” on the synapses in the cat’s pericruciate neurones using a moderate to strong artificial postsynaptic hyperpolarization (20 or 30 mV), and to analyse the possible causes of the increases in EPSP amplitudes – whether the membranes of some neocortical neurones might really behave in a “supralinear” fashion and whether they manifest some plasticity due to this property.

According to the well known so called equivalent electrical circuits models of synaptic membranes [9], hypothesis was developed concerning electrical feedback operation in the

chemical synapses between post- and presynaptic membranes [3, 4, 5]. This hypothesis has many interesting consequences among which exists one, specifically concerned with plastic properties of synaptic transmission, possibly underlying behavioral memory [2, 11, 15]. Schematic equivalent of this hypothesis was given by A.L. Byzov and V.V. Maximov [5] as a diagram presented in Fig. 1. An analysis of the chemical synapse's equivalent electrical circuit reveals that in any chemical synapse an electrical feedback exists from the post- to the presynaptic side; it is also evident that the effectiveness of this feedback depends on the synaptic gap resistance. The negative potential  $V_g$  produced by the synaptic current flowing through  $R_g$  is applied to the presynaptic release site; therefore the presynaptic membrane is depolarized exactly in the locus of transmitter release and resulting  $Ca^{2+}$  influx can induce additional transmitter release. Thus this electrical feedback in chemical synapses is response-specific and has positive sign.

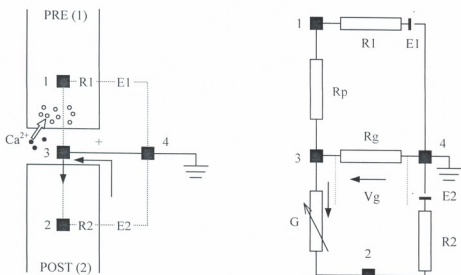


Fig. 1. **Left panel:** schematic representation of the chemical synapse; presynaptic [PRE (1)] and postsynaptic [POST (2)] cells with respective input resistances ( $R_1$  and  $R_2$ ) and resting membrane potentials ( $E_1$  and  $E_2$ ). The straight arrow shows the direction of the synaptic current which creates a negative potential (-) in the synaptic gap near the release zone (point 3) relative to more positive (+) potential of the extracellular space (point 4). Broken arrow denotes the  $Ca^{2+}$  influx. **Right panel:** equivalent electrical scheme of the chemical synapse;  $R_p$  – resistance of the presynaptic membrane,  $R_g$  – longitudinal resistance of the gap near the synapse,  $G$  – resistance of the subsynaptic membrane controlled by synaptic transmitter;  $V_g$  – potential drop created by the synaptic current (arrows) across  $R_g$  (The figure is adopted from the work by Byzov A.L. & Maximov V.V. [5]).

## MATERIAL AND METHODS

In general the same methods were used here as in our previous work [13]. A total of 5 cats were used, which were deeply anesthetized with nembutal (42 mg/kg i.p.). Operated

sites were saturated with 1% procaine HCl. The body temperature was maintained within the range of 37.5-40.5°C with an aid of infrared lamp. The bipolar glass-insulated tungsten wires (diameter 0,1 mm) were used as stimulating electrodes for stimulation of the thalamic ventro-lateral nucleus (VL) on the one hand and for stimulation of the pyramidal tract (PT) axons, on the other. Units in the cat's pericruciate cortex were recorded with a glass micropipette (0,5 $\mu$  or less in diameter and 20-80 M $\Omega$  resistance), inserted into the posterior and lateral portions of pericruciate cortex. Micropipettes were filled with 2 M potassium citrate solution. Cerebral pulsation was minimized by cisternal drainage and bilateral pneumothorax. The PT neurones were verified by antidromic invasion of spikes following stimulation of the bulbar pyramid. Exposed portions of the cerebral cortex were painted with a viscous petroleum jelly-mineral oil mixture. All recordings were fed through source-follower inputs, were appropriately amplified and displayed conventionally. A negative-capacitance input with DC amplification was added for intracellular recording. The data obtained were usually permanently recorded on a four-channel magnetic tape recorder and were processed off-line, or were photographed from the CRO screen.

The ipsilateral VL was stimulated with 50  $\mu$ s rectangular pulses through the stereotaxically incerted glass-insulated bipolar tungsten electrodes. The stimulus current was monitored with a Nihon Kohden input probe (AVZ-10 type). The so called paired pulse stimulation technique was used [17]. This technique has two advantages: (1) if EPSP to the second stimulus is greater than to the first one (the so called paired-pulse facilitation), then this phenomenon might be viewed as indicative of short-term synaptic plasticity; (2) the interaction between the paired-pulse facilitation and the long-term potentiation is a powerful method to reveal common or different mechanisms for short- and long-term potentiation. This second issue is not reviewed here because of the limits of the article, but will be discussed in future report. Paired stimulation pulses were delivered every 10 s (40 ms between the pulses in each pair, 0.05-0.1 ms duration of the pulse, 10 s between pairs). Stimulus intensity (0.7-1.5 V) was set to evoke "minimal" EPSPs with average amplitudes less than 1 mV and with occasional failures in response to the first pulse in the paired-pulse paradigm; this sequence constituted the trial-term, which will be used throughout the paper. The membrane input resistance was monitored with -10 pA hyperpolarizing current pulses. An impaled neuron was accepted for recording if it had no spontaneous discharges and its resting membrane potential was not less negative than -70 mV. After stabilization of the resting membrane potential and response stabilization, control paired synaptic responses (about 50 pairs) at resting membrane potential (from -65 to -75 mV) were recorded and then intracellular hyperpolarization (IH) was induced. About the same number of responses were collected during 20 to 30 mV hyperpolarization below the resting level. Immediately after hyperpolarization the testing stimulation with paired pulses was resumed. Recording was stopped, if the neuron was damaged, as judged by a deviation of the resting membrane potential level by more than 10 mV, to a level less negative than -70 mV, or by the occurrence of spontaneous spikes. Amplitude modifications were calculated by comparing the mean (n = 50) EPSP amplitudes before-, during-, and after IH. Intracellular stimulation was delivered through the Nihon Kohden DC stimulator using the same recording microelectrode, with an aid of the ordinary bridge-circuit. The EPSPs were digitized and stored in a laboratory computer. Their amplitudes were measured as voltage

differences between two windows [8]. One window was set in the pre-stimulus baseline period and the second 1-3 ms before the peak of the averaged EPSPs (window widths 5-10 ms, see in [13]). An impaled neuron was accepted for recording if it had occasional spontaneous discharges only and a resting membrane potential  $\leq -70$  mV. The membrane potential was measured in a 2 ms window just before each stimulus trial. To calculate the correlation coefficients, measurements from both EPSP1 and EPSP2 were used; common measures of peak amplitudes of EPSP were used as well. Paired Wilcoxon test was used to assess the significance of differences, as appropriate.  $P < 0.05$  was taken as a significance level. The means are given together with their S.E.M. throughout the text. To test the changes in the presynaptic release we used several approaches based on the quantal hypothesis of synaptic transmission [10]: 1) we used the failures analysis as the most illustrative approach. The number of failures ( $N_0$ ) was estimated using the following simple method: Failures and successes were separated visually (Fig. 2 a, b). Averaging of failures and consideration of superimposed successes were used to control the separation (Fig. 2, c). Here we did not use the method based on doubling the number of negative amplitudes [14], because high correlation between the failure rates ( $N_0/N$ ) estimated by the two methods indicate the adequacy of the visual selection method [14]. We calculated  $N_0/N$  percentage of its changes at hyperpolarizing membrane potential relative to that at the resting state. The value  $N_0/N$  represents the mean quantal content ( $m$ ) of the respective EPSP assuming the simplest release model based on the Poisson law [10]. The statistical significance of  $N_0/N$  changes was assessed by applying the Mann-Whitney U-test.

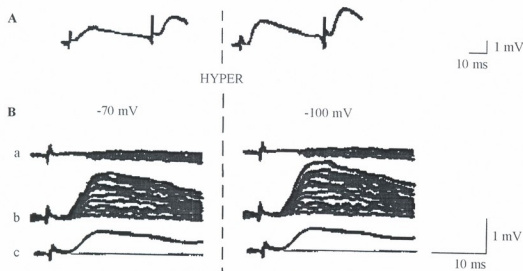


Fig. 2. **A** – effects of postsynaptic hyperpolarization on pericruciate neurone's (four cells) EPSPs; averaged EPSPs ( $n = 50$  measurements) induced by stimulation via thalamic electrodes at resting ( $-70$  mV) and at hyperpolarized ( $-100$  mV) membrane potential (averaged EPSP's amplitude =  $0.75$  mV at  $-70$  mV vs.  $1.25$  mV at  $-100$  mV). **B** – EPSPs recorded in response to first stimulus (EPSP1) of the paired-pulse paradigm (superposition of 10 traces); failures (a) and successes (b), (c) – respective averages for the EPSP1 [20 consecutive trials] before (on the left from dashed line) and during hyperpolarization (on the right from the dashed line).



## RESULTS AND DISCUSSION

Data were obtained from 12 units recorded in 5 cats (2 cells from one cat, 4 cells from the second, 2 cells from the third, 3 cells from the fourth and 1 cell from the fifth one); 5 cells from this sample belonged to the pyramidal tract neurons as was judged by antidromic spike invasion in response to the stimulation of pyramids. Their general behavior and biophysical characteristics of their membranes in the context of this research were not distinguished; thus they were pooled with other recorded neurons, not belonging to the pyramidal tract cells.

Fig. 2 (A) presents examples of averaged EPSPs elicited via thalamic electrodes at the two membrane potential levels indicated. As could be seen the  $-100$  mV hyperpolarization was associated with a more than 1.5-fold ( $1.25 / 0.75 \sim 1,7$ ) increase in the amplitude of the EPSP1 (1,25 mV, induced by the first pulse in the paired-pulse paradigm at  $-100$  mV) vs. 0,75 mV induced by the same stimulus at resting ( $-70$  mV) membrane potential). In this experiment one could expect an increase of not more than half (0.42) of the control amplitude at  $-70$  mV (0.75 mV). This follows from the classical amplitude-voltage dependence with about 0 mV equilibrium potential [10] for the membrane potential shift from  $-70$  to  $-100$  mV ( $100 / 70 \sim 1.43$ ). This was observed in 4 units (including one pyramidal tract unit) out of investigated 12. The input membrane resistance of the recorded neurons was not changed significantly during hyperpolarization (see below); therefore resistance changes could not explain the observed modifications of the EPSP amplitude. Thus during hyperpolarization of the postsynaptic membrane of the neocortical neuron we have observed the supralinear amplitude increase of EPSPs, predicted by the Byzov's model. Unfortunately, presently we could not explain with certainty an observed minority of pericruciate neurons in which supralinear behavior was noticed (only one third of the recorded neurones), but one must bear in mind that such behavior of membranes strongly depends on the resistance of synaptic cleft between the presynaptic and postsynaptic membranes ( $R_g$  in the equivalent circuit presented on the right of Fig.1); in fact contrary to neocortical neurons, pyramidal cells in hippocampal CA3 field have on their surfaces large synapses with a long synaptic cleft formed by the mossy fiber endings onto the proximal dendrites at small electrotonic distance from the soma [1]. Thus it is clear that supralinear behavior caused by postsynaptic hyperpolarization in the neurons of the visual neocortex and in the CA1 hippocampal field was observed only in a minority of neurones even during strong (up to 40-60 mV) membrane hyperpolarization [16], while in hippocampal CA3 field moderate postsynaptic hyperpolarization induced large increases in EPSPs [1]. As is known in some electrically excitable cells hyperpolarization might cause anomalous rectification of the membrane, which consists of enhanced conductivity of the membrane during and, sometimes thereafter, intracellular hyperpolarization (squid giant axon, nodes of Ranvier in the frog nerves, muscle fibers of crustaceans) [7]. Indeed, if this phenomenon appears during intracellular hyperpolarization in pericruciate neurons, then enhanced membrane conductance will result in attenuated membrane resistance. To test this possibility we measured an input resistance of the impaled neurons by 10 pA hyperpolarizing pulses at the resting membrane potential (average  $-70$  mV) and during and after steady intracellular hyperpolarization (averaged membrane potential  $-100$  mV). Corresponding data are

presented in Fig. 3. It is evident from the presented results that no statistically significant changes in membrane input resistance were observed. Our estimate of the mean input membrane resistance of the recorded pericruciate neurons was approximately  $73.6 \text{ M}\Omega$ ; this estimate is at variance to estimate obtained earlier for the cat's neocortical pyramidal neurons by Creutzfeldt et al. [6], according to which this resistance is equal, on an average, to  $28 \text{ M}\Omega$ , but on the other hand our estimate is closer to those obtained recently for the neocortical neurons in the adult rat's sensorimotor ("barreled") neocortex by the patch-clamp method in the whole-cell configuration (mean =  $119 \text{ M}\Omega$ ) [12].

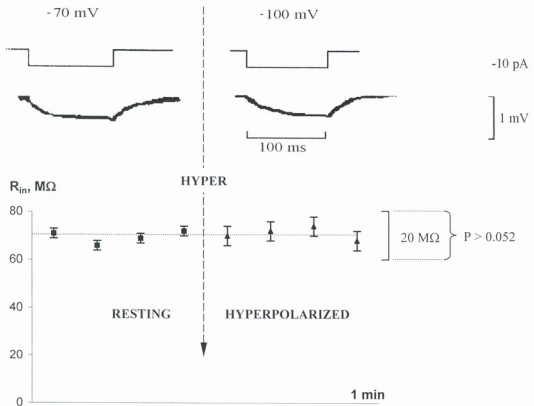


Fig. 3. **Top panel:** averaged ( $n = 40$ ) electrotonic potentials ( $I_m \cdot R_m$ ) induced by  $-10 \text{ pA}$  intracellular current steps, used to monitor membrane input resistance. **Bottom panel:** Membrane input resistance (in  $\text{M}\Omega$ ), measured before (filled rectangles) and during (crosses) intracellular hyperpolarization (resting potential  $-70 \text{ mV}$ ; in hyperpolarized state  $-90 \div -100 \text{ mV}$ ; duration of intracellular hyperpolarization  $100 \text{ ms}$ ). Mean membrane input resistance ( $R_m$ )  $\pm$  S.E.M.  $P > 0.01$  indicates nonsignificant changes in input membrane resistance at rest and at hyperpolarization (Mann-Whitney U-test for paired comparisons). Each rectangles and crosses represent means for 3 individual cells pooled in four groups (12 cells under measurements); means were from 10 consecutive measurements separated by 10-15 ms. Dashed line – corresponds to minimum variance estimate; indicates approximately  $73.6 \text{ M}\Omega$ .

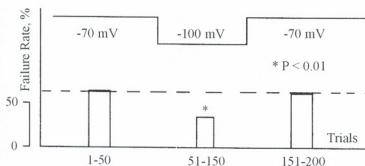


Fig.4. Failure rates for EPSP 1 determined by visual selecting failures. Asterisk marks significant differences as compared to -70 mV (paired Wilcoxon test).

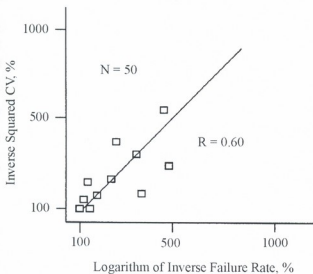


Fig. 5. ANOVA of hyperpolarization effects. Abscissa – logarithm of inverse failure rate ( $N/N_0$ ) expressed in percents, ordinate – inverse squared coefficient of variation of response (EPSPs) amplitude, that is  $-CV^{-2}$  expressed in percents. Data were collected in 4 pericruciate neurons; each open square represents results of 50 measurements distributed over these neurons. Dashed line represents linear regression,  $P < 0.01$  for correlation coefficient.

The trial by trial analysis (Fig. 3) reveals one apparent reason for such supralinear amplitude increase – the postsynaptic hyperpolarization was associated with reduction in the failure rate. The failure rate was calculated by separating failures visually (Fig. 3 a). Averaging of all selected failures and successes (Fig. 3 b, d) controlled the visual estimates. The failure rate was stable at -70 mV but decreased at -100 mV (Fig. 3 a). The  $N_0$  reduction suggests presynaptic changes. To support this suggestion we also calculated for the mentioned 4 neurons with supralinear behavior the changes in the coefficient of variation of response amplitude (CV), which is traditional measure of transmitter release [14]. As can be seen in Fig. 5 the inverse squared CV –  $(CV^{-2})$  increased when postsynaptic hyperpolarization was effective in reducing  $N_0$ . All these alterations are compatible with presynaptic changes, which could be well explained by the intrasynaptic ephaptic feedback hypothesis responsible for the increased release of neurotransmitter from the presynaptic terminals.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grant INTAS 99-1481.

## REFERENCES

1. Berretta N., Rossokhin A.V., Kasyanov A.M., Sokolov M.V., Cherubini E., Voronin L.L. *Neuropharmacology*, 2000, 39, 2288-2301.
2. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. *Nature*, 1993, 361, 31-39.
3. Byzov A.L., Golubtsov K.V. *Biophysics*, 1977, 22, 1081-1086.
4. Byzov A.L., Shura-Bura T.M. *Vision Res.*, 1986, 26, 33-34.
5. Byzov A.L., Maximov V.V. *Russian Journal of Physiology*, 1998, 84, 1074-1084.
6. Creutzfeldt O.D., Lux H.D., Nacimiento A.C. *Pflug. Arch. Ges. Physiol.*, 1964, 281, 129-151.
7. Grundfest H. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1961, 94, 63-126.
8. Hess G., Kuhnt U., Voronin L.L. *Neurosci. Lett.*, 1987, 77, 187- 192.
9. Hodgkin A.L. *The Conduction of the Nervous Impulse*. Liverpool University Press, Liverpool., 1964.
10. Katz B. *The Release of Neural Transmitter Substance*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1969.
11. Lynch G.S., Baudry M. *Science*, 1984, 24, 1057-1063.
12. Margrie T.W., Brecht M., Sakmann B. *Pflugers Arch-Eur. J. Physiol.*, 2002, 444, 491-498.
13. Okujava V., Natishvili T., Kvernadze G. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A*, 2003, 29, 129-136.
14. Voronin L.L. *Neuroscience*, 1993, 56, 275-304.
15. Voronin L.L., Byzov A.L., Kleschevnikov A., Kozhemyakin M., Kuhnt U., Volgushev M. *Behav. Brain Res.*, 1995, 66, 45-52.
16. Voronin L.L., Volgushev M., Sokolov M., Kasyanov A., Chistiakova M., Reymann K.G. *Neuroscience*, 1999, 92, 399-405.
17. Zucker R.S. *Rev. Neurosci.*, 1989, 12, 13-31.

**ხანგრძლივი უჭრელშიდა პოსტსინაფსური პიპეროლარიაციის  
გავლენა პერიპრესტიტულ ნეირონებზე განლაგებულ  
ამაგზნებელ სინაფსთა პლასტიკურ თვისებებზე**

*გ. ოკუჯავა, თ. ნათიშვილი, გ. კვერნაძე*

საქართველოს ჯანდაცვის და სოციალური უზრუნველყოფის სამინისტროს  
ექსპერიმენტული ნეეოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

**რეზიუმე**

ექსპერიმენტები ჩატარდა ნემბულაით ღრმად დანარკოზებულ კატებსზე ნეოკორტიქსის პერიპრესტიტულ ნეირონებზე არსებულ სინაფსთა იმ პლასტიკური ძვრების არსებობა / არარსებობის დასადგენად, რომლებიც შეიძლება განპირობებული იყოს მოქმედი "ეფაპტური ინტრასინაფსური დადებითი უკუკავშირით", რომელიც აბიზოვის თანახმად მოქმედებს ნებისმიერ ქიმიურ სინაფსში და რომლის არსებობაც დადასტურებულია ზოგიერთ ნეოკორტიკალურ და პიპოკამპურ ნეირონთათვის *in vitro* ანათლებზე. პერიპრესტიტულ ნეირონებზე ასეთი უკუკავშირის გამოხაწვევად ვახდენდით მათი მემბრანების ხელოვნურ უჯრედშიგნითა პიპეროლარიაციას. ვახდენდით "მინიმალურ" ამაგზნებელ პოსტსინაფსურ

პოტენციალთა რეგისტრაციას პერიკრუციატული ნეირონებიდან შეწყვილებული იმპულსებით თალამური სტიმულაციის საპასუხოდ. მოსვენების პოტენციალის დროს (-70 მვ) და ხელფენური პიპერპოლარიზაციისას (-100 მვ) კომპლექტით რეგისტრირებული ნეირონების მემბრანის შესავალ წინაღობას, რათა გაგვეკონტროლებინა ზოგიერთი პოსტსინაფსური ფაქტორი, რომელსაც შეეძლო გაერთულებინა ინტერპრეტაცია (ანომალური გამართვა, შესავალი წინაღობის გაზრდა). ჩატარებულმა ცდებმა გვაჩვენა, რომ პერიკრუციატულ ნეირონთა პიპერპოლარიზაცია იწვევს აპსპ-ების ზრდას, რომელიც განპირობებულია არა ამ ნეირონთა პოსტსინაფსური მემბრანის მოდიფიკაციებით, არამედ პრესინაფსური საიტებიდან ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფის შესაძლო გაზრდით.

## **ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИИ НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУЖДАЮЩИХ СИНАПСОВ, РАСПОЛОЖЕННЫХ НА ПЕРИКРУЦИАТНЫХ НЕЙРОНАХ**

*В. Оқуджова, Т. Натишвили, Г. Квернадзе*

Научно-исследовательский Центр экспериментальной неврологии Министерства здравоохранения и социального обеспечения Грузии, Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Работа выполнена на глубоко наркотизированных нембуталом кошках, с целью выяснения наличия/отсутствия тех пластических сдвигов синапсов на перикруциатных неокортикальных нейронах, которые могут быть обусловлены “эфаптической интрасинаптической положительной связью”, которая, по мнению А. Бызова, работает в любом химическом синапсе и существование которой подтверждено в гиппокампальных нейронах, в *in vitro* срезах. С целью вызова подобной обратной связи на перикруциатных нейронах, осуществляли искусственную гиперполяризацию их мембран. Из перикруциатных нейронов осуществляли регистрацию “минимальных” постсинаптических возбуждающих потенциалов, вызванных таламической стимуляцией парными импульсами Во время потенциала покоя (-70 мВ) и при искусственной гиперполяризации (-100 мВ) измеряли входное сопротивление мембраны регистрируемого нейрона, чтобы проконтролировать некоторые постсинаптические факторы, которые, в принципе, могли осложнить интерпретацию (аномальное выпрямление, увеличение входного сопротивления). Проведенными опытами показано, что гиперполяризация перикруциатных нейронов вызывает увеличение ВПСП, что обусловлено не модификацией постсинаптической мембраны этих нейронов, а возможным увеличением выделения нейротрансмиттеров из пресинаптических сайтов.



## **С ТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ ТУБЕРКУЛЁЗА И ТУБЕРКУЛЁЗНОМ МЕНИНГИТЕ**

*Ш. Сабанадзе, Х. Дидебели, Н. Хвითია*

Тбилисская государственная Медицинская Академия

Принята 7.10.2002

С помощью различных морфологических методов изучены эритроциты при острой форме туберкулеза и при его менингеальной форме. Материал охватывает 25 случаев. Самостоятельная группа наблюдений представлена контрольными данными (эритроциты донора). В работе делается заключение, что различие в морфологических показателях со стороны эритроцитов при данном заболевании указывает на их неоднородную функциональную заинтересованность. Результаты морфологического анализа дополняются количественным подсчетом эритроцитов и вариационно-статистической обработкой цифровых данных. Морфологический анализ темы рассмотрен с позиции защитных проявлений клетки.

**Ключевые слова:** эритроцит, тромбоцит, защита, туберкулез, менингит

Менингит – воспаление мозговых оболочек. Менингит, связанный с туберкулезом, определяется как серозно-фибринозный. По течению заболевания менингит может быть острым, подострым и хроническим. Заболевание характеризуется целым рядом острых симптомов: температурой, сильной головной болью, помрачением сознания, рвотой, беспокойством, поражением целого ряда черепно-мозговых нервов, сильным ознобом, катаром верхних дыхательных путей и т.д. [1, 2, 3].

Целью нашего исследования явилось сравнение морфологических показателей красной крови больных туберкулезным менингитом с данными, полученными от больных легочным туберкулезом.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Во всех случаях кровь бралась из пальца, делались мазки на предметном стекле, которые далее фиксировались и окрашивались по методу Андреса (азур-II эозин). Материал просматривался в световом микроскопе (Фотомикроскоп-III фирмы "Orton", Германия). Весь материал охватывает 25 случаев и 5 контрольных (доноры со станции переливания крови). Мазки крови исследовались после уста-

новления диагноза. Следует отметить, что в 20 случаях были обследованы больные туберкулезом, а в 5 случаях – больные туберкулезным менингитом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение больных туберкулезом (острые случаи) показало, что эритроциты имеют округлую форму ( $96 \pm 0,1\%$ ). Число эритроцитов с удлинённой формой составило  $4 \pm 0,23\%$ . При менингите туберкулезной этиологии, число округлых форм эритроцитов составило  $94 \pm 2\%$ , тогда как удлинённых –  $5 \pm 0,3\%$ . При острой форме туберкулеза число нормоцитов составило  $78 \pm 4\%$ ; число макроцитов –  $6 \pm 0,1\%$ ; число микроцитов составило в среднем  $10 \pm 1\%$ . Число клеток-теней составило  $4 \pm 0,3\%$ , а число акантоцитов –  $2 \pm 0,08\%$ . Что касается туберкулезного менингита, то здесь число нормоцитов в среднем составило  $70 \pm 5\%$ . Число макроцитов было в среднем  $12 \pm 1\%$ . Число микроцитов составило в среднем  $6 \pm 0,3\%$ . Число клеток-теней составило в среднем  $2 \pm 0,2\%$ , число акантоцитов – в среднем  $10 \pm 1,0\%$ .

Число центральных неокрашенных мест составило, в среднем на 100 эритроцитов, для туберкулеза –  $40 \pm 3$ , а без центральных неокрашенных мест число эритроцитов составило в среднем  $60 \pm 7$ . Центральные неокрашенные места у больных острым туберкулезом были распределены на три группы: большие –  $30 \pm 0,4$ ; средние –  $50 \pm 3$ ; малые –  $20 \pm 1$ . Что касается материала, взятого от больных туберкулезным менингитом, то были получены следующие показатели: число эритроцитов с большими центральными неокрашенными местами составило в среднем  $10 \pm 0,2\%$ ; со средними –  $30 \pm 3\%$ , а с малыми –  $60 \pm 6\%$ .

Число адгезированных эритроцитов составило в среднем для случаев с острым туберкулезом –  $60 \pm 7$ , а не адгезированных –  $40 \pm 4$ . Для туберкулезного менингита были получены следующие показатели:  $30\%$  (для адгезированных) и для свободных эритроцитов (не адгезированных) –  $70 \pm 6\%$ . Если рассмотреть вопрос какие клетки адгезируют с эритроцитами, то будет получена следующая зависимость. С эритроцитами, в основном, адгезируют тромбоциты, в несколько меньшем объеме – лимфоциты и нейтрофилы. Обращает на себя внимание, что тромбоциты различно располагаются по краю эритроцита при острой форме туберкулеза и при туберкулезном менингите. При туберкулезе тромбоциты представлены в основном своими гигантскими формами (гигантские тромбоциты). Причем, они часто бывают сцеплены друг с другом и образуют небольшие цепочки, сидящие на поверхности эритроцитов. При туберкулезном менингите же, тромбоциты преимущественно представлены своими дегенеративными формами. Они адгезированы на поверхности эритроцитов в единичном количестве. Таким образом, при менингите адсорбция представлена более слабо.

Патологические формы эритроцитов представлены преимущественно при менингиальной инфекции. В норме их нет. При острой форме туберкулеза патологические эритроциты составляют лишь  $0,1 \pm 0,01\%$ . При менингиальном туберкулезе число их составляет до  $2\%$  и более. При острой форме туберкулеза край эритроцита ровный, слабо контурирован, тогда как при менингиальной форме туберкулеза он сильно контурирован (носит огрубевший характер) и не ровный.

Адгезия при острой форме туберкулеза преимущественно отмечается между эритроцитами и тромбоцитами, тогда как при менингеальной форме она отмечается между эритроцитами и нейтрофилами. Поверхность эритроцита при острой форме туберкулеза ровная, гладкая, тогда как при менингеальной форме выявляются складки на поверхности (Рис. 1 и 2).

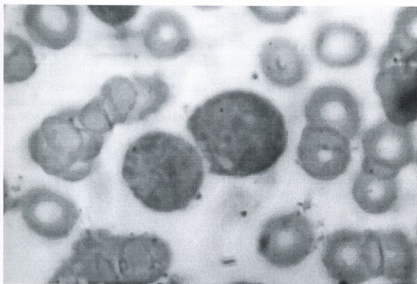


Рис. 1. Группа эритроцитов, превалируют нормоциты. Единичные микроциты. Центральные неокрашенные места хорошо контурированы.

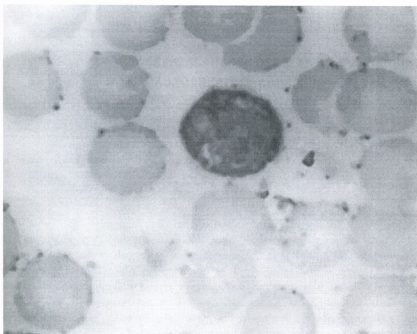


Рис. 2. Группа эритроцитов с частицами неизвестной природы на поверхности. Нормоциты. Микрофотограмма,  $\times 100$ .



Небезынтересно отметить, что, говоря о нормоцитах, как при острой форме туберкулеза, так и при его менингеальной форме, диаметр эритроцитов (нормоцитов) различный. При острой форме туберкулеза их диаметр равен – 6,5-7 мкм, а при менингеальной форме – 7,5-8 мкм. Диаметр нормоцита при хронической форме туберкулеза также составляет 7-8 мкм. Что касается центральных неокрашенных мест на поверхности эритроцитов при острой форме туберкулеза, то их край слабо контурирован и ровный, а при менингеальной форме, наоборот, край становится неровным и контурирован хорошо.

Таким образом, изученные нами эритроциты при острой и менингеальной форме туберкулеза, по своим структурным параметрам различны. Следовательно, их функциональная заинтересованность неоднородна.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Сиротинин Н.И.* В кн.: Тез. докл. на объедин. сессии АМН СССР. Сб. научн. тр., Москва, 1991, 58.
2. *Combesco D.* Compt. rend. Soc. biol., 1998, 4, 245.
3. *Nyhelin O.* Immunology Today. N.Y., 2001.

## პროტოკოლების სტრუქტურული თავისებურებანი ტუბერკულოზის მწვავე ფორმისა და მენინგიალური ტუბერკულოზის დროს

შ. საბანაძე, ხ. დიდებელი, ნ. ხვიტია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

### რეზიუმე

სხვადასხვა მორფოლოგიური მეთოდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა ერთროციტები ტუბერკულოზის მწვავე ფორმისას და მენინგიალური ტუბერკულოზის დროს. სულ შესწავლილია 25 შემთხვევა. საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები დარღებოდა ნორმას. გაკეთებულია დასკვნა, რომ ერთროციტების არაერთგვაროვანი ფუნქციები გამოწვეულია მათი სხვადასხვა მორფოლოგიური მახველებით. მორფოლოგიური ანალიზის მონაცემები გაძლიერებულია ვარიაციული სტასტიკითა და რაოდენობრივი გამოთვლებით. მორფოლოგიური ანალიზის მონაცემები შესწავლილია უჯრედის დამცავი ფუნქციის პოზიციიდან.

## STRUCTURAL PECULIARITIES OF ERYTHROCYTES IN ACUTE TUBERCULOSIS AND TUBERCULOUS MENINGITIS

*Sh. Sabanadze, Kh. Didebeli, N. Khvitia*

Tbilisi State Medical Academy

### SUMMARY

Erythrocytes in acute tuberculosis and tuberculous meningitis have been studied using different morphological methods. Total of 25 cases were investigated. The control group has been compared with the health. It has been concluded that heterogeneous functions of erythrocytes are caused by their different morphological indices. The data of the morphological analysis are amplified with quantitative calculation and variation statistics. The results of morphological analysis have been studied from the position of the cell defensive functions.

## ტრიოვიტის მეგალოზების გავლენა ვირთავის ღვიძლისა და მიოკარდიუმის პირ სპექტროსკოპულ პარამეტრებზე

თ. ხანიკიძე, ე. რაფაგა, ნ. თხილაგა, ე. ეკალაძე, ზ. ქარიკაშვილი  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 29.11.2002

თანამედროვე მედიცინაში ფართოდ გამოიყენება ანტიოქსიდანტების მეგალოზებით მკურნალობა და პრევენცია. თუმცა, არსებობს საპირისპირო მოსაზრებაც, რომ ანტიოქსიდანტების მაღალი დოზებით გამოყენების მართებულობა საეჭვოა და აუცილებლად საჭიროებს შემდგომ კვლევას. ამასთან დაკავშირებით ჩვენ გამოვიკვლიეთ ანტიოქსიდანტური პრეპარატის – ტრიოვიტის გავლენა ვირთავის ქსოვილების ბიოქიმიაზე.

ჩვენი მონაცემებით, ტრიოვიტის ჰიპერდოზირებამ მკვეთრად შეცვალა ვირთავის ქსოვილთა ბიოქიმიური მაჩვენებლები: სქესობრივად მომწიფებული ცხოველების (სქესის მიუხედავად) მიოკარდიუმისა და ღვიძლის ქსოვილში მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობა დაქვეითდა, შემცირდა უანგბადის თავისუფალი რადიკალებისა და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სუპეროქსიდისმუტაზის) რაოდენობაც. ეს ცვლილებები შედარებით მკვეთრი იყო ახალშობილ ვირთავაში, რომელიც ტრიოვიტით დატვირთული დედის რძით იკვებებოდა. მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, ტრიოვიტისა და საერთოდ, ანტიოქსიდანტების დანიშვნისას ფრთხილი დოზირებაა საჭირო, მით უმეტეს, თუ საქმე ეხება ლაქტაციის პერიოდში მყოფ ახალშობილს.

საკვანძო სიტყვები: თავისუფალი რადიკალები, ანტიოქსიდანტი, სუპეროქსიდისმუტაზა, ტრიოვიტი, ოქსიდაციური სტრესი, ვირთავა

ანტიოქსიდანტები რთული ნაერთებია. ისინი მონაწილეობენ თავისუფალი რადიკალების განეიტრალებასა და გაუვნებელყოფაში, რითაც უზრუნველყოფენ ორგანიზმის დაცვას საზიანო გარემო ფაქტორებისაგან. დღეისათვის მიღებულია ანტიოქსიდანტების მეგალოზების გამოყენება როგორც სამკურნალო, ისე პრევენციის მიზნით [1, 9]. თუმცა, თანამედროვე ლიტერატურაში არსებული ალტერნატიული აზრის მიხედვით, ანტიოქსიდანტების მაღალი დოზების გამოყენების მართებულობა ეჭვს ბადებს და დამატებით კვლევას საჭიროებს [1].

ტრიოვიტი KRKA ფორმის შედარებით ახალი პრეპარატი. მისი შემადგენელი კომპონენტები:  $\beta$ -კაროტინი, E ვიტამინი, C ვიტამინი და სელენი [6, 9] ყველა მათგანი ანტიოქსიდანტია, ე.ი. იცავს უჯრედს თავისუფალი რადიკალების მავნე ზემოქმედებისაგან. E ვიტამინი განსაკუთრებით ძლიერი ანტიოქსიდანტია და მის უკმარისობას ხშირად მოყვება ახალშობილთა ანემია ჰემოგლობინის პროლუქციის და ერთორციტების სიცოცხლისუნარიანობის დაქვეითების გამო [7]. ამგვარად, ლაქტაციის პერიოდში მყოფ ქალებს ხშირად ენიშნებათ ტრიოვიტი. აღნიშნული პრეპარატის მეგადოზები გამოიყენება, აგრეთვე სხვადასხვა მძიმე დაავადებების თავიდან აცილების მიზნითაც.

აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ, გამოგვეკვლია, როგორ მოქმედებს ანტიოქსიდანტური პრეპარატის – ტრიოვიტის მეგადოზები ვირთავის ღვიძლისა და მიოკარდიუმის მპრ სპექტროსკოპულ პარამეტრებსზე.

## მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდნენ ზრდასრული და ახალშობილი ვირთავეები. 8 დღის განმავლობაში ზრდასრული ვირთავეები (წონით 150-200 გ) 2-2 დღის შუალედით სამჯერ იღებდნენ ტრიოვიტის 1/2 კაფსულას (A ვიტამინი 5 მგ, E ვიტამინი 20 მგ, C ვიტამინი 50 მგ, სელენი 25 მკგ), ანუ რეკომენდებულ დოზაზე 2-ჯერ მეტს. ასეთივე რეჟიმით იტვირთებოდა ლაქტაციის პერიოდში მყოფი დედა-ვირთავა.

პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის კვლევა წარმოებდა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). საკვლევი მასალა იყო ცხოველის ღვიძლი და მიოკარდი. თავისუფალი NO-ს შემცველობა იხაზდებოდა მპრ მეთოდით ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატის (Sigma) საშუალებით. სუპეროქსიდისმუტაზის აქტივობაზე ვმსჯელობდით  $\text{Mn}^{2+}$ -ის მპრ სიგნალის ინტენსივობის მეშვეობით, თავისუფალრადიკალური და აღდგენილი NADH-ის რაოდენობაზე კი FeS-ის epr სიგნალების ინტენსივობის მიხედვით.

ტრიაცილგლიცეროლების რაოდენობას სისხლში ვსაზღვრავდით Accutrend-GCT ტიპის რეფლექტოფოტომეტრით (Roche).

## შედეგები და მათი განხილვა

ცხრილებში (1-2) მოცემულია მამრი და მდედრი ზრდასრული და ახალშობილი ვირთავეების მიოკარდიუმისა და ღვიძლის პარამაგნიტური ცენტრების ცლილებები ტრიოვიტით დატვირთვის ფონზე. როგორც ცხრილიდან (1-2) ჩანს, თავისუფალრადიკალური მპრ სიგნალის ინტენსივობა ტრიოვიტით დატვირთული მამრების ღვიძლისა და მიოკარდიუმის მპრ სპექტრში მცირდება 42% და 50%-ით, შესაბამისად. მდედრ ვირთავეებში აღნიშნული სიგნალის ინტენსივობა ასევე კლებულობს 49,6% და 68%-ით. ამასთან აღსანიშნავია, რომ არ იცვლება თავისუფალრადიკალური მპრ სიგნალის ნახევარგანი ( $\Delta\text{H}$ ). NADH-დეჰიდროგენაზის FeS ცენტრების მპრ

სიგნალის ინტენსივობა მიოკარდიუმის ეპიცენტრში, ტრიოვიტით დატვირთვის შემდეგ, მამრ ვირთაგებებში 28%-ით, ხოლო მდედრებში – 34,4%-ით მცირდება. ღვიძლში აღნიშნული სიგნალი მამრებში არ იცვლება, მდედრებში კი 24%-ით მცირდება საკონტროლო მანევრებელთან შედარებით.

ცხრილი 1

მიოკარდიუმის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ტრიოვიტის ჰიპერდოზირების დროს

ცხოველი	ცდის პირობები	არამაგნიტური ცენტრები				
		I	$\Delta H$	FeS	Mn <sup>2+</sup>	NO
მამრი	ნორმა	20	14,0	18,0	13	23
	ტრიოვიტი	10,0	13,5	12,9	8,6	8,0
	P	< 0,001	> 0,2	< 0,01	< 0,001	< 0,001
მდედრი	ნორმა	25,0	13,5	18,0	13,0	22,5
	ტრიოვიტი	8,0	13,5	11,8	5,9	7,1
	P	< 0,001	> 0,02	< 0,01	< 0,001	< 0,001
ახალ-შობილი	ნორმა	11,0	13,5	15,0	18,0	13,5
	ტრიოვიტი	23,0	9,3	30,0	20,0	13,0
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,2

ცხრილი 2

ღვიძლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ტრიოვიტის ჰიპერდოზირების დროს

ცხოველი	ცდის პირობები	არამაგნიტური ცენტრები					
		I	$\Delta H$	FeS	cit. P-450	Mn <sup>2+</sup>	NO
მამრი	ნორმა	9,0	13,0	9,5	7,5	5,8	13
	ტრიოვიტი	5,3	10,0	9,6	7,7	4,6	9,0
	P	< 0,001	< 0,1	< 0,05	> 0,1	< 0,05	< 0,001
მდედრი	ნორმა	12,5	13,0	12,5	8,0	7,5	11,0
	ტრიოვიტი	6,3	10,0	9,5	9,0	6,8	6,5
	P	< 0,001	< 0,1	< 0,01	> 0,01	< 0,05	< 0,001
ახალ-შობილი	ნორმა	6,0	13,0	11,0	9,0	7,0	11,5
	ტრიოვიტი	12,9	9,3	14,0	14,2	14,0	10,0
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

როგორც ცნობილია, მიოკარდიუმის და ღვიძლის მპრ სპექტრში თავისუფალრადიკალური მპრ სიგნალი განპირობებულია მიტოქონდრიული

სუნთქვითი ჯაჭვის ფლავინების და უბიქინონების სემიქინონური ფორმით [5]. აღნიშნული სიგნალის ინტენსივობის შემცირება მისი  $\Delta H$ -ის შეუცვლელობის ფონზე და NADH-დეჰიდროგენაზის FeS ცენტრების მარ სიგნალის დაქვეითება მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებაზე მიუთითებს. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ტრიოვიტში შემავალი C ვიტამინი მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვში ადადგენს ციტოქრომ c-ს და a-ს და მოლეკულურ ჟანგბადს, რითაც ხელს უწყობს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებას [3].

ტრიოვიტის ზემოქმედებით მცირდება ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა, რომელთა დაბალი კონცენტრაცია, როგორც ცნობილია, არეგულირებს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (მათ შორის სუპეროქსიდისმუტაზის) გენების ექსპრესიას [4]. რეაქტიული ჟანგბადის ბალანსის დარღვევა ორგანიზმში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების უკმარისობას განაპირობებს [8]. ეს უკანასკნელი ჩვენს მონაცემებში ვლინდება  $Mn^{2+}$  შემცველი კომპლექსების მარ სიგნალის ინტენსივობის შემცირებით, რაც  $Mn^{2+}$  შემცველი სუპეროქსიდისმუტაზის უკმარისობაზე მეტყველებს.

სქესობრივად მომწიფებული ცხოველის ღვიძლისა და მიოკარდიუმის ქსოვილში მკვეთრად მცირდება აზოტის ჟანგის მარ სიგნალის ინტენსივობა. ღვიძლის ქსოვილის მარ სპექტრში ციტოქრომ P-450 მარ სიგნალის ინტენსივობა ტრიოვიტის ზემოქმედებისას არ განიცდის საგრძნობ ცვლილებებს.

ახალშობილ ვირთაგვებში, რომლებიც იკვებებოდნენ ტრიოვიტით დატვირთული დედის რძით, უჯრედულ დონეზე უფრო მკვეთრი დარღვევები შეინიშნება, ვიდრე სქესობრივად მომწიფებულ ცხოველებში.

როგორც ცხრილიდან (1-2) ჩანს, ახალშობილი ვირთაგვების მიოკარდიუმისა და ღვიძლის მარ ცენტრში ვლინდება თავისუფალრადიკალური და აღდგენილი NADH-დეჰიდროგენაზის FeS ცენტრების მარ სიგნალების ინტენსივობის მკვეთრი მომატება, თავისუფალი რადიკალების მარ სიგნალის  $\Delta H$ -ის მკვეთრი შემცირების ფონზე. ეს ფაქტი ამ ქსოვილებში მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის NAD : უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე დარღვევასა და უბისემიქინონების დაგროვებაზე მიუთითებს. უბისემიქინონი, როგორც ცნობილია, სუპეროქსიდრადიკალების მძლავრი გენერატორია [5]. ახალშობილი ვირთაგვების მიოკარდიუმისა და ღვიძლის ქსოვილში თავისუფალრადიკალური ჟანგის ინტენსიფიკაციის შესახებ მეტყველებს აგრეთვე  $Mn^{2+}$  შემცველი მიტოქონდრიული სუპეროქსიდისმუტაზის ინაქტივაცია, რაც  $Mn^{2+}$  შემცველი დაბალმოლეკულური კომპლექსების ინტენსიური მარ სიგნალით ვლინდება. როგორც ჩანს, აზოტის ჟანგის შემცველობა ახალშობილი ვირთაგვების ქსოვილებში არ იცვლება.

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ სქესობრივად მომწიფებული ცხოველების (სქესის მიუხედავად) ტრიოვიტით დატვირთვა იწვევს მიოკარდიუმისა და ღვიძლის ქსოვილში მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებას, რაც, შესაძლებელია, ვიტამინ C-ს მიერ ციტოქრომ a, c-ს და მოლეკულური ჟანგბადის აღდგენითაა განპირობებული. ანტიოქსიდანტების სიჭარბე იწვევს ორგანიზმში ჟანგ-

ბადის თავისუფალი რადიკალების დაქვეითებას, მათი გენების ექსპრესიის მარეგულირებელი ფუნქციის დათრგუნვას [4]. ამის შედეგად, შესაძლებელია მცირდება ორგანიზმში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სუპეროქსიდისმუტაზის) შემცველობა. ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობის დაქვეითება, შესაძლოა, ამცირებს ორგანიზმში ლიპიდების (ტრიგლიცერიდების) დაჟანგვის ინტენსივობას, რაც სისხლში მათი კონცენტრაციის გაზრდით ვლინდება [2] – ტრიოვიტით დატვირთულ ზრდასრულ ცხოველებში TAG გაიზარდა 1,5-ჯერ, ხოლო ახალშობილში – 1,72-ჯერ ნორმასთან შედარებით. TAG გაზრდილი რაოდენობა, მიტოქონდრიუმში ჟანგვითი ფოსფორილირების დათრგუნვასთან ერთად, ორგანიზმში ენერგოდეფიციტის განვითარებას განაპირობებს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ აზოტის ჟანგის წარმოქმნა ნაწილობრივ რედოქს-მგრძობიარე ბირთვული ფაქტორის nFkB-ს მიერ რეგულირებადი პროცესია, აზოტის ოქსიდის შემცველობის შემცირება, აგრეთვე ჟანგვითი პროცესების პათოლოგიური დაქვეითების შედეგი უნდა იყოს.

ახალშობილ ვირთაგვებში ტრიოვიტით დატვირთვის შემდეგ გამოვლენილია მიოკარდიუმისა და ღვიძლის მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის დარღვევა NADH უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე, რაც აგრეთვე აფერხებს ჟანგვით ფოსფორილბას და მაკროერგული ნაერთების წარმოქმნას, მაგრამ ამ დროს ჭარბად წარმოქმნილია უბისმიქინონმა, რომელიც ხელს უწყობს სუპეროქსიდ-რადიკალების დაზოვებასა და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაციას, შესაძლოა, ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაც განაპირობოს.

ამრიგად, ანტიოქსიდანტური პრეპარატის – ტრიოვიტის მეგადოზებმა ძალზე დააქვეითა თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა ორგანიზმში, რითაც შეფერხდა თავისუფალი რადიკალების თანაობით მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესები, აღინიშნა ძლიერი ცვლილებები ლიპიდურ ცვლასა და პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემაში. აღნიშნული ცვლილებები განსაკუთრებით მკვეთრია ახალშობილებში.

ვფიქრობთ, რომ პრეპარატ ტრიოვიტისა და საერთოდ, ანტიოქსიდანტების მეგადოზების დანიშვნისას საჭიროა ფრთხილი დოზირება, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როცა საქმე ეხება დაქტაციის პერიოდში მყოფ დედასა და ახალშობილს.

## ლიტერატურა

1. Antioxidant role in chronic disease still uncertain: huge doses considered risky. Institute of Medicine, Food and nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference. Media release, 10 April, 2000.
2. Fielding G.J., Fielding P.E. In: Biochemistry of Lipids and membranes. Vance D.E., Vance J.E. (editors). Benjamin/Cummings, 1985.
3. Levine M. et al. Proc. Natnl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3704-09.
4. Morel Y., Barouki R. Biochem. J., 1999, 342, 481-496.
5. Pulatova M.K., Rikhireva G.T., Kuropteva Z.V. In: The Electronic Paramagnetic Resonance in molecular radiobiology. Moscow, 1989 (In Russian).

ბადის თავისუფალი რადიკალების დაქვეითებას, მათი გენების ექსპრესიის მარეგულირებელი ფუნქციის დათრგუნვას [4]. ამის შედეგად, შესაძლებელია მცირდება ორგანიზმში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სუპეროქსიდისმუტაზის) შემცველობა. ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობის დაქვეითება, შესაძლოა, ამცირებს ორგანიზმში ლიპიდების (ტრიგლიცერიდების) დაჟანგვის ინტენსივობას, რაც სისხლში მათი კონცენტრაციის გაზრდით ვლინდება [2] – ტრიოვიტით დატვირთულ ზრდასრულ ცხოველებში TAG გაიზარდა 1,5-ჯერ, ხოლო ახალშობილში – 1,72-ჯერ ნორმასთან შედარებით. TAG გაზრდილი რაოდენობა, მიტოქონდრიუმში ჟანგვითი ფოსფორილირების დათრგუნვასთან ერთად, ორგანიზმში ენერგოდეფიციტის განვითარებას განაპირობებს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ აზოტის ჟანგის წარმოქმნა ნაწილობრივ რედოქს-მგრძობიარე ბირთვული ფაქტორის nFkB-ს მიერ რეგულირებადი პროცესია, აზოტის ოქსიდის შემცველობის შემცირება, აგრეთვე ჟანგვითი პროცესების პათოლოგიური დაქვეითების შედეგი უნდა იყოს.

ახალშობილ ვირთაგვებში ტრიოვიტით დატვირთვის შემდეგ გამოვლენილია მიოკარდიუმისა და ღვიძლის მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის დარღვევა NADH უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე, რაც აგრეთვე აფერხებს ჟანგვით ფოსფორილბას და მაკროერგული ნაერთების წარმოქმნას, მაგრამ ამ დროს ჭარბად წარმოქმნილია უბისმიქინონმა, რომელიც ხელს უწყობს სუპეროქსიდ-რადიკალების დაგროვებასა და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაციას, შესაძლოა, ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაც განაპირობოს.

ამრიგად, ანტიოქსიდანტური პრეპარატის – ტრიოვიტის მეგადოზებმა ძალზე დააქვეითა თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა ორგანიზმში, რითაც შეფერხდა თავისუფალი რადიკალების თანაობით მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესები, აღინიშნა ძლიერი ცვლილებები ლიპიდურ ცვლასა და პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემაში. აღნიშნული ცვლილებები განსაკუთრებით მკვეთრია ახალშობილებში.

ვფიქრობთ, რომ პრეპარატ ტრიოვიტისა და საერთოდ, ანტიოქსიდანტების მეგადოზების დანიშვნისას საჭიროა ფრთხილი დოზირება, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როცა საქმე ეხება დაქტაციის პერიოდში მყოფ დედასა და ახალშობილს.

## ლიტერატურა

1. Antioxidant role in chronic disease still uncertain: huge doses considered risky. Institute of Medicine, Food and nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference. Media release, 10 April, 2000.
2. Fielding G.J., Fielding P.E. In: Biochemistry of Lipids and membranes. Vance D.E., Vance J.E. (editors). Benjamin/Cummings, 1985.
3. Levine M. et al. Proc. Natnl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3704-09.
4. Morel Y., Barouki R. Biochem. J., 1999, 342, 481-496.
5. Pulatova M.K., Rikhireva G.T., Kuropteva Z.V. In: The Electronic Paramagnetic Resonance in molecular radiobiology. Moscow, 1989 (In Russian).



6. Selenium. In: Trace elements in human nutrition and health, Geneva: World Health Organization, 1996, p. 105-22.
7. *Shabalov N.* In: Neonatology. V. II, 1999, p. 145 (in Russian).
8. Superoxide and Superoxide dismutase in chemistry, biology and medicine (Ed. G. Rotilio), Elsevier Science, 1986.
9. *Walkins T.R.* In: Antioxidants status, Diet, Nutrition and Health. 1998, p. 479

## ВЛИЯНИЕ МЕГАДОЗ ТРИОВИТА НА СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕЧЕНИ И МИОКАРДИЯ КРЫС

*T. Саникидзе, Е. Рапава, Н. Тхилава, Е. Экаладзе, З. Кирикашвили*

Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

В современной медицине широко используется лечение и превенция антиоксидантами в мегадозах. Существует, однако, мнение, что корректность использования антиоксидантов в больших дозах сомнительна и требует дальнейшего исследования. В связи с этим, мы исследовали влияние триовита – антиоксидантного препарата – на биохимию тканей печени и миокардия крысы. По нашим данным, гипердозировка триовита резко меняет биохимические показатели тканей вышеуказанных органов крысы: интенсивность митохондриального дыхания в тканях миокарда и печени половозрелых животных (несмотря на пол) понижалась, уменьшалось, так же количество свободных радикалов кислорода и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы). Сравнительно резкие изменения отмечались у новорожденных крыс, которые питались молоком матери, обогащенным триовитом. Исходя из полученных результатов, следует соблюдать осторожность при дозировке триовита и, вообще антиоксидантов, тем более, если дело касается новорожденного при грудном кормлении.

## EFFECT OF MEGADOSES OF TRIOVIT ON SPECTROSCOPIC PARAMETERS OF THE MYOCARDIUM AND LIVER IN RATS

*T. Sanikidze, E. Rapava, N. Tkhilava, E. Ekaladze, Z. Kirikashvili*

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

Treatment and prevention with antioxidants in megadoses are widely used in contemporary medicine. However, there is a contrary opinion that the usage of antioxidants in large doses is doubtful and further investigation are necessary. In this connection we have studied an effect of Trioivit – an antioxidant preparation – on biochemistry of the rat myocardium and liver. According to our data a hyperdosage of Trioivit sharply changes biochemical indices of the rat myocardium and liver tissues: intensity of mitochondrial respiration, as well as the amount of free radicals of oxygen and antioxidant enzymes (superoxidismutase) in the myocardium and liver tissues of pubertal animals (of either sex) decreases. Comparatively sharp changes were observed in the newborn rats, suckled by milk loaded with Trioivit. Proceeding from the results obtained, prescription of Trioivit and other antioxidants should be made with care, especially in a case concerned with newborns on the breast-feeding.

## MALONDIALDEHYDE IN THE BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTES UNDER CONDITION OF INCREASED ERYTHROCYTE AGGREGATION CAUSED BY HIGH MOLECULAR DEXTRAN

*R. Solomonias, N. Bolokadze, M. Varazashvili, N. Salia, N. Momtselidze*

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

Accepted 10.01.2003

The aim of the present study was investigation of possible link between the changes in lipid peroxidation of the erythrocytes, as well as of the blood plasma in response to enhanced red blood cell (RBC) aggregation in the *in vivo* and *in vitro* conditions. Incubation of blood samples with Dextran T-500 for 1 hr in *in vitro* system increased RBC aggregation, as well as malondialdehyde (MDA) content of these cells. Enhanced RBC aggregation was produced in the circulatory bed of rabbits by injection of Dextran T-500 via a cannula introduced to the femoral artery. Control animals were treated with rheopolyglucine solution. Blood samples were taken at different time after treatment (0, 0.3, 4, and 24 hr). Dextran T-500 treatment increased RBC aggregation during the whole period of experiment. Amount of MDA in RBC was increased 4 hr after treatment. Both Dextran T-500 and rheopolyglucine treatment induced increase in MDA content of blood plasma 0.3 and 4 hr after treatment. It is supposed that enhanced RBC aggregation could cause increased production of MDA in these cells. Observed increase of MDA in blood plasma both after Dextran and rheopolyglucine treatment possibly reflects the stress-effects associated with surgery.

**Key words:** erythrocyte aggregation, lipid peroxidation, Dextran T-500, rheopolyglucine, *in vitro* study, *in vivo* study, human, rabbits

Blood rheological properties have attracted considerable attention of both researchers and clinicians because of their obvious role in changing the blood fluidity in the microcirculation in the small vascular territories, as well as in determining level of the arterial pressure [6, 7].

Reversible red blood cell (RBC) aggregation is a most important factor determining the blood rheological properties [2, 3, 8]. The macromolecules in blood plasma are essential for the erythrocyte aggregation. Now there is general agreement regarding: 1) correlation between elevated levels of fibrinogen or other large plasma proteins and enhanced RBC aggregation; 2) the effects of molecular weight and concentration for

neutral polymers such as dextran on the erythrocyte aggregation [10]. Macromolecules in the suspending medium induce RBC aggregation either by forming bridges between the membranes of adjacent RBC (i.e. the bridging model) or by generating osmotic force between adjacent RBC (i.e. the depletion model) [9]. However the actual mechanisms involved in the RBC aggregation have not yet been fully elucidated.

It has been known that RBCs are threatened by free radicals generated within the cell [4]. In the circulation, RBC are exposed to high oxygen tension and they are also very rich in iron, a transition metal, which promotes formation of the oxygen free radicals [1, 4, 11-13]. Superoxide is formed in the RBC by the auto-oxidation of hemoglobin to methemoglobin (approximately 3% of hemoglobin in human RBC has been calculated to have been auto-oxidized per day). In spite of this, well-developed antioxidant defense mechanisms usually prevent pro-oxidants deleterious effects on cellular components [1]. It is possible that during the enhanced RBC aggregation appropriate pro-oxidant : anti-oxidant balance is shifted toward the pro-oxidants in the erythrocytes, as well as in the blood plasma.

Our previous studies have demonstrated certain interdependence between the blood plasma lipid peroxidation and the hemorheological disorders in the blood flow out from the primarily damaged hemisphere of the critically deteriorated stroke patients.

The aim of the present study was investigation of possible link between the changes in the lipid peroxidation of the RBC, as well as of the blood plasma in response the enhanced RBC aggregation in the *in vivo* and *in vitro* systems.

## MATERIAL AND METHODS

**In vitro study of RB aggregation and lipid peroxidation.** The erythrocyte aggregation and lipid peroxidation was investigated in blood samples taken from the cubital veins of 15 healthy subjects (mean age  $25 \pm 5$  years). The blood samples were incubated with Dextran T-500 for one hour at  $37^{\circ}\text{C}$  while untreated samples were used as a control group. Lipid peroxidation and RBC aggregation was determined as described below.

**In vivo study of RB aggregation and lipid peroxidation.** Twelve rabbits were used in experiments. Injection cannula was inserted into the femoral artery of unanesthetized rabbits. In six rabbits 10 ml of 10% Dextran T-500 solution was injected. In another six the same volume of rheopolyglucine solution was injected. Blood samples were taken in a time-dependent fashion: immediately after injection (0 hr), 0.3 hr, 4 hr and 24 hr after injection.

**Lipid peroxidation.** Blood samples were centrifuged and MDA amount was measured separately in the RBC and in the blood plasma. The MDA was determined by its reaction with thiobarbituric acid (TBA). To one volume of sample 6 volumes of orthophosphoric acid and 1 volume of 0.8% TBA solution was added. Mixture was incubated for 1 hr in boiling water bath, then brought to room temperature and 8 volumes of butanole was added. Mixture was centrifuged and absorbance of supernatant was measured at 532 nm. Under this conditions some other compounds could also react with TBA. Hence, the measured products were defined as TBA reacting compounds (TBARC). In all samples protein amount by Lowry method was also determined. Obtained data were expressed as TBARC  $\text{nm}/\text{mg}_{\text{protein}}$ .

**RBC aggregation.** The RBC aggregability was evaluated with the “Georgian Technique”. Blood samples were centrifuged and by Thoma pipettes 0.1 ml of blood was diluted 1:200 in own plasma without addition of any anticoagulants. Following standard shaking the diluted blood was placed into a glass chamber. The quantitative index of RBC aggregation, which was assessed with a special program at the Texture Analysis System (TAS-plus, Leitz, Germany) represented the relationship of the aggregated and the unaggregated RBC.

**Statistical analysis.** For *in vitro* experiments *t*-tests were used. In *in vivo* system to eliminate individual variations by MDA content between individual rabbits the data for each time point (TBARC (nm)/mg.protein) of each animal was divided on a mean amount of MDA content of this animal during the whole experiment (collected from four time points). Data were subjected to overall ANOVA with factors: time after treatment (e.g., 4 hr ) and type of treatment (Dextran T-500 or rheopolyglucine). Data for MDA content in RBC and plasma were analyzed separately. Planned comparisons were made by *t*-tests.

## RESULTS AND DISCUSSION

### In vitro system

Addition of Dextran T-500 increased RBC aggregation index by 130% ( $P = 0.000$ ) as compared to a control group. Elevation of MDA content by 45% ( $P = 0.055$ ) was indicated in the blood plasma against the control group. As regards to the amount of MDA in erythrocytes, it exceeds the control one by 80% ( $P = 0.000$ ) (Table 1).

Table 1

**Mean of RBC aggregation indices and MDA amounts [TBARC (nm)/mg.protein] in the blood plasma and RBC treated with Dextran T-500, mean  $\pm$  s.e.m. (n = 15)**

Samples	Control	Dextran T-500
Erythrocyte aggregation	29.2000 $\pm$ 6.476	67.4290 $\pm$ 7.140*
Amount of MDA in the blood plasma	0.0705 $\pm$ 0.0256	0.1008 $\pm$ 0.0551
Amount of MDA in the erythrocytes	0.0380 $\pm$ 0.0229	0.0706 $\pm$ 0.0460**

\* Significantly higher than in control group ( $P = 0.000$ )

\*\* Significantly higher than in control group ( $P = 0.000$ )

### In vivo system

**RBC aggregation.** Injection of Dextran T-500 in rabbits induced significant increase in RBC aggregation already after 20 min (4.5-fold,  $P < 0.000$ ). Elevated aggregation persists for subsequent 4 hr ( $P < 0.000$ ) and 24 hr ( $P = 0.007$ ), Table 2. Immediately after injection there is no significant difference between Dextran T-500 and rheopolyglucine treated groups of animals ( $P = 0.058$ ), although on every following time points RBC aggregation was significantly higher in Dextran treated animals (Table 2).

**Lipid Peroxidation.** Dextran T-500 and rheopolyglucine treatment changes MDA amount in plasma and RBC in a different way. There was a significant effect of time in

ANOVA for MDA amount in RBC ( $F_{3,40} = 4.307$ ;  $P < 0.05$ ). According to planned comparisons by *t*-tests there were no changes in rheopolyglucine treated animals at any time point. There were also no significant differences between the investigated two groups of animals. Four hr after Dextran T-500 injection the MDA amount was significantly ( $P = 0.016$ ) higher (by 35%) as compared to starting time point (Table 3).

Table 2

**Mean of RBC aggregation indices in rabbits treated with Dextran T-500 and rheopolyglucine at different time after injection, mean  $\pm$  s.e.m. (n = 6)**

Time after treatment (hr)	RBC aggregation	
	Dextran T-500	Rheopolyglucine
0	14.52 $\pm$ 3.08	7.180 $\pm$ 1.16
0.3	62.95 $\pm$ 3.56*	5.200 $\pm$ 0.46
4	62.45 $\pm$ 3.71**	4.550 $\pm$ 0.552
24	55.10 $\pm$ 4.89***	4.283 $\pm$ 0.759

\* Significantly higher than corresponding starting time point value ( $P < 0.000$ ).

\*\* Significantly higher than corresponding starting time point value ( $P < 0.000$ ).

\*\*\* Significantly higher than corresponding starting time point value ( $P < 0.000$ ).

Table 3

**Mean relative amounts of MDA in RBC of rabbits treated with Dextran T-500 and rheopolyglucine at different time after injection, mean  $\pm$  s.e.m. (n = 6)**

Time after treatment (hr)	MDA Amount (Relative amounts)	
	Dextran T-500	Rheopolyglucine
0	0.8337 $\pm$ 0.0821	0.817 $\pm$ 0.104
0.3	1.0928 $\pm$ 0.0852	1.041 $\pm$ 0.114
4	1.1298 $\pm$ 0.0466*	1.061 $\pm$ 0.123
24	0.8660 $\pm$ 0.0642	0.846 $\pm$ 0.177

\* Significantly higher than corresponding starting time point value ( $P = 0.016$ ).

In the case of plasma there was also a significant effect of time in ANOVA for MDA amount in ( $F_{3,40} = 8.61$ ;  $P < 0.01$ ). Dextran T-500 and rheopolyglucine treatment induced similar patterns of changes. In both cases MDA amount was significantly higher (approximately 2-fold) at 0.3 and 4 hr as compared to starting time point (Table 4). The MDA amount is returning to initial level 24 hr after treatment. There was no difference at any time point between the two groups of animals.

The results obtained indicate that in the *in vitro* system Dextran T-500 treatment induces: (i) increase in RBC aggregation and (ii) increase in MDA content of RBC. In the *in vivo* significant increase of MDA in RBC was observed only in Dextran T-500 treated

animals, once more indicating that elevated RBC aggregation could cause increased lipid peroxidation. Increased MDA production in *in vitro* system is observed already after 1 hr, whereas in *in vivo* system only after 4 hr. Most probably in *in vivo* system antioxidant systems of RBC are working more effectively. It is supposed that enhanced RBC aggregation could cause increased production of MDA in these cells. Observed increase of MDA in blood plasma both after Dextran and rheopolyglucine treatment possibly reflects the side stress-effects associated with surgery.

Table 4

**Mean of relative amounts of MDA in blood plasma of rabbits treated with Dextran T-500 and rheopolyglucine at different time after injection, mean  $\pm$  s.e.m. (n = 6)**

Time after treatment (hr)	MDA Amount (Relative Amounts)	
	Dextran T-500	Rheopolyglucine
0	0.603 $\pm$ 0.176	0.540 $\pm$ 0.0935
0.3	1.338 $\pm$ 0.201*	1.620 $\pm$ 0.192***
4	1.305 $\pm$ 0.197**	1.111 $\pm$ 0.0987****
24	0.633 $\pm$ 0.244	0.731 $\pm$ 0.130

\* Significantly higher than corresponding starting time point value (P < 0.05).

\*\* Significantly higher than corresponding starting time point value (P < 0.05).

\*\*\* Significantly higher than corresponding starting time point value (P = 0.018).

\*\*\*\* Significantly higher than corresponding starting time point value (P = 0.0023).

## AKNOWLEDGMENTS

We are particularly grateful for supervision of Professor G. Mchedlishvili.

## REFERENCES

1. Baskurt O.K., Yavuzer S. In: Nriagu J.O., Simmons M.S., eds. Environmental oxidants. New York, John Wiley and Sons. Inc., 1994, 405-423.
2. Chein S., Dormandy S., Ernst E., Matrai A. Clinical Hemorheology, M. Nijhoff Publishers, Boston.
3. Cloutier G., Qin Z. Biorheology, 1997, 34, 443-470.
4. Hebbel R.P., Leung A., Mohandas N. Blood, 1990, 76, 1015-1020
5. Mchedlishvili G., Beritashvili N., Lominadze D., Tsinamdzgvrishvili B. Biorheology 1993, 30, 153-161.
6. Mchedlishvili G. Clin. hemorheology 1994, 14, 285-286.
7. Mchedlishvili G., Tsinamdzgvrishvili B., Beritashvili N., Gobejishvili L., Ilencko V. Clin. Hemorheology, 1997, 17, 31-39.
8. Mchedlishvili G., Shakarishvili R., Momtselidze N. et al. Clin. Hemorheology, 2000, 22, 9-15.
9. Meiselman H.J. Clin. Hemorheology, 1993, 12, 657-675.
10. Neu B., Armstrong J.K., Fisher T.C., Meiselman H.J. Biorheology, 2001, 38, 53-68.

11. Saltman P. Semin. Hematol., 1989, 26, 249-256.
12. Sukalski K.A., LaBerge T.P., Johnson W.T. Free Rad. Biol. Med., 1997, 22, 835-842.
13. Welbourn C.R.B., Goldman G., Paterson I.S., Valeri C.R., Shepro D., Hechtman H.B. Br. J. Surg., 1991, 78, 651-655.

**მალონდიალდეჰიდის რადიკალიზაციის ცვლილება  
სისხლის პლაზმასა და ერიტროციტებში  
მალაქოპროტეინური დამტრანსმის გამოწვევით  
ერიტროციტების მომატებული აბრეგაციის პირობებში**

*რ. სოლომონია, ნ. ბოლოკაძე, მ. ვარაზაშვილი, ნ. ხალია,  
ნ. მოძცვლიძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

ჩატარებული ექსპერიმენტების მიზანს შეადგენდა დადგენა შესაძლებელი კავშირი სისხლის წითელი უჯრედების (სწუ) მომატებულ აგრეგაციასა და ლიპიდური პეროქსიდაციის ცვლილებებს შორის ერთობლივობასა და სისხლის პლაზმაში, როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* სისტემაში. სისხლის ნიმუშების ინკუბაცია დექსტრან T-500-თან 1 საათის განმავლობაში იწვევს, როგორც სწუ-ს აგრეგაციის, ასევე მალონდიალდეჰიდის (მდა) რადიკალიზაციის მომატებას ამ უჯრედებში. ბოცერებში, *in vivo* სისტემაში, სწუ-ს მომატებული აგრეგაციის გამოწვევა ხდებოდა დექსტრან T-500-ის ინექციით ბარბაქის ვენაში ჩადგმული კანულის საშუალებით. საკონტროლო ცხოველები იგივე მეთოდით მუშავდებოდნენ რეოპოლიგლუკინით. სისხლის ნიმუშები აიღებოდა დამუშავებიდან სხვადასხვა დროის განმავლობაში (0, 0,3, 4 და 24 სთ). დექსტრან T-500-ის ინექცია მოელი ექსპერიმენტის განმავლობაში იწვევდა სწუ-ს მომატებულ აგრეგაციას. ინექციიდან 4 სთ-ის შემდეგ სწუ-ში შეიმჩნეოდა მდა-ს მომატებული რადიკალიზაცია. როგორც დექსტრან T-500-ით, ასევე რეოპოლიგლუკინით დამუშავება იწვევს მდა-ს რადიკალიზაციის მომატებას სისხლის პლაზმაში 0,3 და 4 სთ-ის შემდეგ.

ნაგარაუდგეია, რომ სწუ-ს მომატებულმა აგრეგაციამ შეიძლება განაპირობოს ამ უჯრედებში მდა-ს გაძლიერებული წარმოქმნა. როგორც დექსტრან T-500-ით, ასევე რეოპოლიგლუკინით დამუშავების შედეგად ნანახი მდა-ს მომატება სისხლის პლაზმაში, ქირურგიული ოპერაციით გამოწვეული სტრესის გვერდით ეფექტს უნდა წარმოადგენდეს.

## ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА МАЛОНДИАЛЬДЕГИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В ЭРИТРОЦИТАХ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОЙ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ, ВЫЗВАННОЙ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ДЕКСТРАНОМ

*Р. Соломония, Н. Болокадзе, М. Варазашвили, Н. Салиа, Н. Момцелидзе*

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

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлось установление возможной связи между повышенной агрегацией эритроцитов и изменением липидной пероксидации, как в эритроцитах, так и в плазме крови в системах *in vitro* и *in vivo*.

В системе *in vivo* вызов агрегации происходил у кроликов введением 10 мл 10%-ого раствора декстрана Т-500. Контрольным животным делали инъекцию раствора реополиглокина того же объёма. Продукты пероксидации измерялись в крови (отдельно в эритроцитах и отдельно в плазме), через определённые интервалы времени после введения раствора (0, 0,3, 4 и 24 ч.). Результаты проведённых опытов указывают, что добавлением декстрана в систему *in vitro*, в плазме крови наблюдалось повышение количества малондиальдегида (МДА) на 45% ( $p = 0,055$ ) по сравнению с показателем, существующим в контрольной группе, а количество МДА в эритроцитах повышалось на 80% ( $p = 0,023$ ). По результатам опытов, проведённых в системе *in vivo*, инъекция декстрана в течение всего эксперимента вызывала повышенную агрегацию эритроцитов. В случаях обработки как декстраном, так и реополиглокином, имело место значительное повышение липидной пероксидации в эритроцитах через 4 часа, а в плазме крови через 0,3 и 4 часов после инъекции. Можно предположить, что повышение агрегации эритроцитов усиливает липидную пероксидацию в эритроцитах. Значительное повышение липидной пероксидации в плазме крови в случаях обработки как декстраном, так и реополиглокином является побочным эффектом стресса, вызванным хирургической операцией.



## СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ КЛЕТОК. I. ПРОЭРИТРОБЛАСТЫ МЫШИ.

*Н.Н. Гачава, Е.Л. Мишаткина, Е.О. Черкезия, Ш.Р. Джинджолия\*,  
Г.Д. Туманишвили, П.В. Челидзе*

Тбилисский Государственный Университет им. И. Джавахишвили;

\* Кутаисский Государственный Университет им. А. Церетели.

Принята 19.12.2002

При анализе количественных параметров ядрышковых организаторов в метафазе и их 3D-визуализации был использован метод ультраструктурной компьютерной томографии (реконструкция, рендеринг, визуализация) и окраска специфических ядрышковых аргентофильных белков. В результате идентификации клеток в электронном микроскопе и ультраструктурной компьютерной томографии была получена следующая информация: после стандартного двойного контрастирования и окраски Ag-NOR в активно пролиферирующих проэритробластах обнаружено 12-16 Ag-позитивных ядрышковых организаторов, общий объём которых равен, приблизительно,  $0,677-0,725 \mu\text{m}^3$ . Необходимо отметить, что данные, полученные в результате ультраструктурной компьютерной томографии митотических и интерфазных клеток, соответствуют общему объёму метафазных ЯОР и интерфазных фибриллярных центров. Всё это даёт возможность исследовать корреляцию этих параметров с процессом дифференцировки.

**Ключевые слова:** ядрышко, ЯОР – ядрышковый организатор, проэритробласты, эритробласты, фибриллярный центр

Как известно, ядрышко – это та специализированная функциональная территория ядра, где транскрибируют р-гены и происходит сборка рибосом [8, 9]. Однако, все эти процессы протекают только в интерфазных клетках и, следовательно, жестко обусловлены пространственной и временной организацией ядрышка. В свою очередь, все молекулярные процессы, связанные с биогенезом рибосом, специфически отражаются на его структуре [6, 9]. Сегодня же нет никаких сомнений, что лабильная структура ядрышка является основным морфо-функциональным критерием, используемым для определения функциональной ак-

тивности клеток и тканей, т.к. полностью отражает пролиферативные и синтетические процессы в период роста, дифференцировки и регенерации. Таким образом, ядрышко по-прежнему представляет огромный интерес для современных исследований.

За последние годы были получены ценные данные о молекулярной и структурной организации ядрышка. Сейчас, в первую очередь, необходимо изучить механизм, обуславливающий сборку ядрышка в интерфазе, и, следовательно, основные параметры ядрышко-организующего района (ЯОР), рДНК которого является структурно-функциональной основой ядрышка [6, 8, 9]. Целью наших исследований было сравнение количественных и структурных параметров ЯОР в метафазе и фибриллярных центров (ФЦ) в интерфазе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований послужила ткань печени 12-13 дневных зародышей мыши. Дело в том, что на этой стадии эмбриогенеза интенсивно протекает эритропоэз и, следовательно, это наиболее удобный объект при исследовании структурных и количественных параметров ядрышка и ЯОР в митозе и их связь с динамикой процесса дифференцировки. Основным техническим удобством этого объекта можно считать и то, что на плоскости каждого случайного ультратонкого среза можно обнаружить все фазы митоза и стадии дифференцировки эритробластов.

Кусочки ткани для исследования фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере Зеренсена в течение 4 ч., а затем материал для большей контрастности дополнительно выдерживался в 1% растворе  $OsO_4$  в течение 2 ч., приготовленном на том же буфере. После дегидратации материала в возрастающей серии ацетона, ткань заливали в смесь компонентов эпона. Из полученных блоков были приготовлены полутонкие срезы толщиной 1-2  $\mu m$  с окраской 1%-ым раствором толуидинового синего.

Для ультроструктурной компьютерной томографии были использованы ультратонкие серийные срезы толщиной 0,1  $\mu m$ . Эти срезы окрашивали по методу Рейнольдса (стандартная двойная окраска). Чтобы обнаружить на препаратах ЯОР, их подвергли специфической окраске нитратом серебра по методике Зацепиной и Сметаны [2]. Материал был сфотографирован с помощью электронного микроскопа Hitachi HU-12, после чего контуры ядрышка и ЯОР с помощью сканнера типа Epson Stylus Photo 1200 вводились в память персонального компьютера. В программе Corel DRAW 11.0 проводилась предварительная обработка материала. Затем, для перевода плоского графического изображения в цифровой объемный формат была использована программа AutoCAD 2000 [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полное представление о составе клеток эмбриональной ткани печени мыши, а так же о соотношении этих клеток на разной стадии дифференцировки, можно получить по микрофотографиям, представленных на Рис.1. По структуре и размерам ядра и цитоплазмы можно легко идентифицировать интерфазные клетки эритроидного ряда, т.к.

для эритробластов эмбриональной печени мыши, в отличие от клеток других дифференцирующихся мегакаронциты и гепатоциты), характерна цитоплазма с низким содержанием гранул. Подобные отличия с легкостью можно использовать даже при светооптическом анализе. В Таблице 1 и 2 представлен весь состав клеток ткани печени на 12-13 день эмбрионального развития мыши, а так же процентное соотношение интерфазных и митотических клеток. Примечательно, что митотические проэритробласты чаще всего встречаются на стадии метафазы, в то время как базофильные эритробласты – в поздней анафазе или ранней телофазе. Отличить эти клетки в митотическом состоянии можно по морфологии их метафазной пластинки. Как и в интерфазе, для делящихся эритробластов характерна гомогенная цитоплазма [2, 3, 4], что позволяет достаточно четко отличить их от митотических клеток других дифференцирующихся.

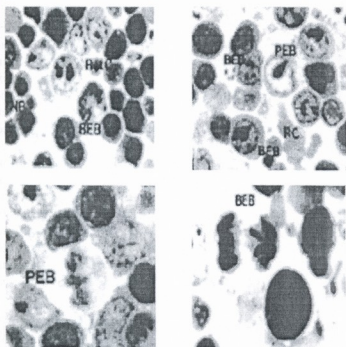


Рис. 1. Полутолстые срезы печени 12-13 дневных зародышей мыши при светооптическом анализе.

Таблица 1

Состав клеток ткани печени на 12-й день эмбрионального развития мыши и процентное соотношение интерфазных и митотических клеток

Серия	Тип клеток	Количество клеток на разных этапах дифференцировки, %	Количество митозов, %	Количество митозов в клетках на разных этапах дифференцировки, %
Эритроин ≈12000 клеток	PEB	12,1	2	8,0
	BEB	20,1		3,4
	PCEB	24,3		–
	NB	13,0		–
	RC+EC	12,0		–

Таблица 2

**Состав клеток ткани печени на 13-й день эмбрионального развития мыши  
и процентное соотношение интерфазных и митотических клеток**

Серия	Тип клеток	Количество клеток на разных этапах дифференцировки, %	Количество митозов, %	Количество митозов в клетках на разных этапах дифференцировки, %
Эритроин ≈12000 клеток	PEB	12,0	2	7,8
	BEV	17,4		3,5
	PCEB	24,2		—
	NB	13,0		—
	RC+EC	12,0		—

На ультратонких срезах при электронномикроскопическом анализе идентифицировать диффероны различных рядов еще проще. Хотя площадь среза здесь гораздо меньше, чем у полутонких срезов, тем не менее здесь так же в пределах одного среза можно обнаружить клетки эритроидного ряда на всех стадиях дифференцировки. И хотя цитоплазма этих клеток бедна органеллами, что и создает впечатление гомогенности, однако, при электронномикроскопическом анализе видно, что она содержит свободные полисомы, единичные митохондрии и цистерны эндоплазматической сети [1, 2, 4]. Структура ядрышка интерфазных клеток достаточно хорошо известна, однако именно в результате дисперсии ЯОР в интерфазе происходит формирование структурно-функциональной основы ядрышка. ЯОР метафазных хромосом делящихся проэритробластов и базофильных эритробластов были описаны ранее [1, 2, 3, 4, 7]. Это овальные структуры, которые хорошо видны на общем фоне остальной части хромосом и не имеют такой же высокой электроннооптической плотности. Именно для этих участков характерна ярко выраженная аргентофилия. При этом у них такая же овальная форма, что и на обычных препаратах (Рис. 2).



Рис. 2. ЯОР метафазных пластинок после окраски серебром (электронный микроскоп).

Однако, даже по серийным срезам нельзя получить полную объемную картину о структурных особенностях ЯОР и их локализации. Для получения этой информации и была использована ультраструктурная компьютерная томография

(Рис.3). В результате проведения реконструкции и рендеринга, было получено очень четкое изображение формы, размеров и топографии ЯОР. Кроме того, при компьютерной реконструкции, одновременно с визуализацией происходит автоматическое вычисление объема структуры, что значительно упрощает морфометрический анализ. Результаты такого анализа представлены в Таблице 3. Приведенные в таблице данные показывают, что суммарный объем фибриллярных центров в интерфазных клетках почти равен таковому у ЯОР в метафазе. Подобные результаты позволяют проводить исследования не только на проэритробластах, но и на более дифференцированных клетках эритроидного ряда, например, на базофильных эритробластах.

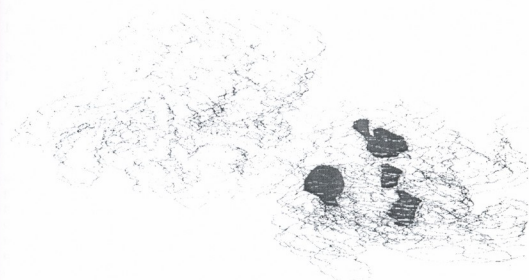


Рис. 3. Топографическая реконструкция метафазной пластинки (срезы № 25-52).

Таблица 3

**Количественные параметры ЯОР в пролиферирующих проэритробластах  
(метафазные проэритробласты #1, количество 4n ЯОР = 12)**

$V_{\text{яор}1} = 0,032\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}7} = 0,033\mu\text{m}^3$	$V_{\text{мин}} = 0,010\mu\text{m}^3$ $V_{\text{макс}} = 0,108\mu\text{m}^3$ $\Sigma V_{\text{яор}4n} = 0,677\mu\text{m}^3$ $\Sigma V_{\text{яор}2n} = 0,339\mu\text{m}^3$
$V_{\text{яор}2} = 0,035\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}8} = 0,035\mu\text{m}^3$	
$V_{\text{яор}3} = 0,063\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}9} = 0,046\mu\text{m}^3$	
$V_{\text{яор}4} = 0,068\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}10} = 0,044\mu\text{m}^3$	
$V_{\text{яор}5} = 0,015\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}11} = 0,012\mu\text{m}^3$	
$V_{\text{яор}6} = 0,010\mu\text{m}^3$	$V_{\text{яор}12} = 0,010\mu\text{m}^3$	

Тем не менее, в результате ультраструктурного анализа оказалось, что на метафазных пластинках не всегда можно точно определить число ЯОР. Как показывает компьютерный 3D анализ, в некоторых клетках встречаются ЯОР

достаточно сложной конфигурации, например, х-образные. В литературе подобные ЯОР известны как “crescent-NOR” и предполагается, что вероятно они представляют собой 2 слившихся ЯОР из гомологичной пары хромосом [5, 7]. Этим, возможно, и объясняется тот факт, что в некоторых клетках количество ЯОР меньше, чем на светооптических препаратах после окраски нитратом серебра. Следовательно, в таких случаях необходимо проводить светооптический анализ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *გაბრიჭიძე მ.* დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 1998.
2. *Защитина О.В., Челидзе П.В., Ченцов Ю.С.* Онтогенез, 1989, 20, 40-46.
3. *Челидзе П.В.* Автореферат докт. дисс., Москва, 1990.
4. *Челидзе П.В., Лариони Л.Н., Агладзе А.Г., Джинджугалиა Ш.Р.* Цитология, 1984, 26, 878-885.
5. *Cheutin T., O'Donohue M., F., Kaplan H., Lucas L., Beorchia A., Thiry M., Ploton D.* In: 6th ESACP Congress, Heidelberg, 1999.
6. *Dundr M., Misteli T., Olson M.O.J.* J. Cell Biology, 2000, 250, 433-446.
7. *Heliot L., Kaplan N., Lucas L., Klein C., Beorchia A., Doco-Fenzy M., Menager M., Thiry M., O'Donohue M.F., Ploton D.* Mol. Biol. Cell, 1997, 8, 2199-2216.
8. *Scheer U., Hock P.* Curr. Opin. Cell. Biol., 1999, 11, 385-390.
9. *Shaw P.J., Jordan E.J.* Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 1995, 11, 93-121.

## ბირთვების მორგანიზებული უბნების სტრუქტურული და რაოდენობრივი პარამეტრების კორელაცია უჯრედის დიფერენცირების პროცესთან.

### I. თავეის პროპიტირობლასტები.

*ნ. ლაჭავაძე, ე. მიშატეინა, ე. ხერქეზია, შ. ჯინჯოლია\*,  
 ვ. თუმანიშვილი, პ. ქვლიძე*

o. ჯგავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

\* ა. წერეთლის სახელობის ქუთაისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

## რეზიუმე

მეტაფაზური ბირთვების მორგანიზებული უბნების (NOR) რაოდენობრივი პარამეტრების ანალიზისა და მათი 3D-ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებული იყო კომპიუტერული ულტრასტრუქტურული ტომოგრაფიის (რეკონსტრუქცია, რენდირება, ვიზუალიზაცია) მეთოდი და ბირთვასპეციფიკური არგენტოფილური ცილების შედეგების ტექნიკა. ელექტრონულ მიკროსკოპში უჯრედების იდენტიფიკაციით და შემდეგ მათი ულტრასტრუქტურული კომპიუტერული ტომოგრაფიით მივიღეთ შემდეგი ინფორმაცია: ყველაზე აქტიურად პროლიფერირებად პროპიტირობლასტებში ორმაგი კონტრასტირების და Ag-NOR შედეგების შემდეგ დაიკვირვება 12-16 Ag-პოზიტიური ბირთვების მორგანიზებული უბანი, რომელთა საერთო მოცულობა

საშუალოდ  $0,677-0,725 \mu\text{m}^3$ . აღსანიშნავია, რომ მიტოზური და ინტერფაზური უჯრედების კომპიუტერული ულტრასტრუქტურული ტომოგრაფიის მეთოდით დამუშავების შემდეგ მიღებული მონაცემები გვიჩვენებს მეტაფაზური NOR-ების და ინტერფაზური ფიბრილარული ცენტრების საერთო მოცულობათა მნიშვნელობების ერთმანეთთან შესაბამისობას. ყოველივე ეს იძლევა წინაპირობას შევისწავლოთ იგივე პარამეტრების კორელაცია დიფერენცირების პროცესთან.

## CORRELATION OF NUCLEOLUS ORGANIZING REGIONS' QUANTITATIVE AND STRUCTURAL PARAMETERS WITH CELL DIFFERENTIATION. I. MOUSE PROERYTHROBLASTS.

*N. Gachava, E. Mishatkina, E. Cherkezia, Sh. Djindjolia\*, G. Tumanishvili, P. Chelidze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University; \* A. Tsereteli Kutaisi State University

### SUMMARY

The method of computed ultrastructural tomography (reconstruction, rendering, visualization) and Ag-NOR proteins staining procedure have been used for metaphase NORs quantitative parameter study, as well as of their 3D-visualization. The identification of cells in the electron microscopy and computed ultrastructural tomography provided the following values: under routine double staining, as well as after Ag-NOR labeling most actively proliferating proerythroblasts reveal 12-16 Ag-positive NORs with total volume of approximately  $0.677-0.725 \mu\text{m}^3$ . Computed ultrastructural tomography findings in mitotic and interphase cells reveal a precise conformity in total volumes of metaphase NORs and interphase fibrillar center. Such approaches allow us to study correlation of these parameters with the cell processes of differentiation.

## COMPARISON OF SUSCEPTIBILITY OF THE *PS. AERUGINOSA* AND *ST. AUREUS* PHAGES TO SOME LIQUID DISINFECTANTS AND HEAT-TREATMENT

T. Glonti, T. Giorkhelidze, G. Natroshvili, M. Tediashvili, N. Chanishvili,  
P. Barrow\*

Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of  
Sciences, Tbilisi, Georgia; \* Institute for Animal Health, Compton, Newbury, Berks, UK

Accepted 26.12.2002

In recent decades, following introduction of the antibiotic therapy, drug-resistant bacteria have emerged as the most pressing issue in modern hospital settings, among which *Ps.aeruginosa* and *St.aureus* predominate. At the same time, the drug-resistant bacteria still remain susceptible to the virulent bacteriophages that have been used as therapeutic and prophylactic means in the former Soviet Union more than 70 years. With this regard application of phages, as an alternative to disinfectants in hospitals, is under scrutiny. Considering the previous long-term Soviet experience, a selection of the highly virulent phage clones usable for construction of the combined phage preparations – phage “cocktails” with the broad and overlapping host spectrum, practically excludes a horizontal spread of the genes responsible for drug-resistance, virulence, etc. However, a main objection by the Western scientists against a wide application of phages is a theoretical assumption that they may have a certain negative environmental impact. One of the major goals of this work was obtaining additional data in favor of use of bacteriophages for treatment clinical space and surfaces. One of the main tasks was to prove a possibility of combined use of phages and various disinfectants, used in hospitals for treatment of wounds and surfaces. The results of our experiments showed that the phages related to *Ps. aeruginosa* and *St.aureus* species are unable to survive in a presence of the standard commercial disinfecting solutions such as iodine in ethanol (5%), brilliant green in ethanol (1%) and hydrogen peroxide (3%). The *Ps.aeruginosa* and *St.aureus* phages resist to the smallest concentrations of the above substances, which can be obtained by 15-2000 fold diluting of the standard solutions. Heating for 15-30 minutes at 70°C kills more than 75% of bacteriophages. These facts indicate that use of bacteriophages in hospitals may be even more reasonable, because spread of the phages in environment may be controlled by application of simple traditional methods such as treatment with the standard disinfecting solutions and heat. Application of these methods according to a specially elaborated regime, will efficiently decrease a number of bacteriophages and practically exclude the threat of spread of phage-resistant or other bacterial mutants in environment.

**Key words:** bacteriophage, phage resistance, chemical and physical factors



Significant increase of the incidence of nosocomial infections caused by antibiotic- and disinfectant-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* became obvious in the recent decades [2, 12]. On this background use of bacteriophages for treatment of the hospital spaces and surfaces along with the traditional antibacterial means becomes very important, especially considering a fact that the majority of the resistant bacteria remain susceptible to the phages [2, 7-11, 13, 15, 16]. Bacteriophage therapy and prophylaxis has been widely used in the former USSR and continues to be important in the post-soviet countries [2, 3, 5, 6, 14]. According to the vast scientific knowledge obtained during this time, it is verified that the phages, which were traditionally used for treatment and prophylaxis, belong to a class of highly virulent phages, which are unable to perform a transduction, and support thus a gene transfer in environment [3]. Despite of this fact the Western scientific community remains extremely skeptical. Main objection drawn against a wide application of phages is an assumption that they may play an important role in the horizontal spread of the genes responsible for drug-resistance, virulence, etc. [14]. Hence, one of the major goals of the present work was to study susceptibility of various phage clones to different disinfectants used in the hospitals for treatment of wounds and surfaces, and to prove the possibility of use of phages as additional means to existing disinfecting methods.

## MATERIAL AND METHODS

Five phages of *Ps. aeruginosa* (PT-1, PT-2, PT-4, PT-5, PT-8) isolated during the present work from the sewage waters in different regions of Georgia, the phage Sb-1 from the IBMV collection and the phages Sb-IrA, Sb-IrB (kindly provided by Dr. A. Coffey, Ireland) related to *S. aureus*, have been selected for this study. The *Ps. aeruginosa* phage PT-1 (Fig. 1) and the *S. aureus* phage Sb-1 (Fig. 2) were selected as the examples for demonstration of the phage susceptibility, characteristic of the phages related to *Ps. aeruginosa* and *St. aureus*, to some disinfectants. An average *in vitro* efficacy of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 is 47%, this index being altered from 18% to 81 % in different groups of the clinical *Ps. aeruginosa* strains [11, 15]. The phage Sb-1 is a highly virulent one and kills up to 95% of *S. aureus* and 84% of clinical MRSA [7, 8, 13].

Treatment of the phages was performed with the standard commercially available substances: alcohol (undiluted and diluted at 1:2; 1:5; 1:10), iodine-ethanol solution (diluted to the final concentration (FC) of: 0.1%; 0.01%; 0.005%; 0.0033%; and 0.0025%), brilliant green in ethanol (FC: 0.5%; 0.2%; and 0.1%) and hydrogen peroxide (FC: 0.6%; 0.3%; 0.15%; 0.06%; and 0.03%). Increasing doses (from 1 µg/ml to 100 µg/ml) of the last generation of antibiotics – meticillin, imipenem, and vancomycin were used for treatment of the selected phage clones. Heat-treatment of phages was performed at temperatures of 50°C, 60°C, and 70°C. The following modified method, first described by M. Adams [1], has been applied. The 0.1 ml of phages was added directly into 0.9 ml of the sterile saline or the phage buffer, so that the final concentration of the test-phage in the suspension was 10<sup>7</sup>cfu/ml. At the same time the saline solution contained the disinfectants and antibiotics diluted to the above-mentioned final concentrations. In a case of the heat-treatment a pure saline or a phage buffer has been applied. The phages were treated with the disinfecting solutions or heat during different periods of time from 5 to 180 minutes. Then the phages were diluted to 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup>cfu/ml and the viable particles were counted with double-layer agar method [12]. It is necessary to stress that this method

affects surface of the phage particles and may cause modifications in their attachment sites (*att P*) only. These modifications, however, may affect the main stage of the phage–host interaction – an adsorption, success of which provides the phage with the capacity to accomplish its life cycle and release its new progeny into environment.

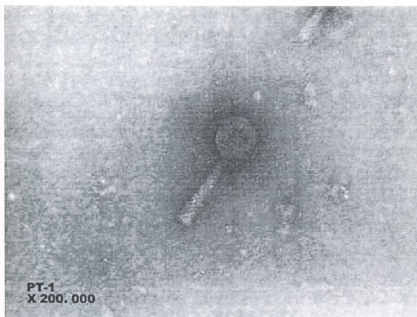


Fig. 1.  
Phage *Ps.aeruginosa* PT-1 (x200 000 JE 1200x).

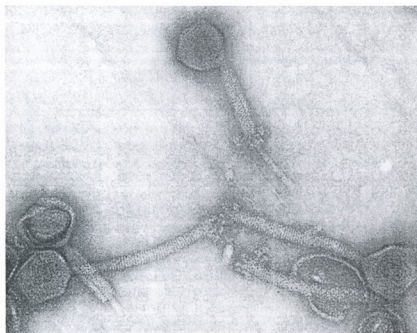


Fig. 2.  
Phage *St.aureus* Sb-1 (x200 000 JE 1200x).

## RESULTS AND DISCUSSION

Standard concentrations of the most widely used commercial disinfecting solutions are quite high and attain the following values: for hydrogen peroxide – 3%, brilliant green in ethanol – 1%, iodine in ethanol – 5%.

Most of the known disinfecting solutions are prepared on the basis of ethanol. To exclude an effect of alcohol on the phages, selected clones underwent treatment with this substance alone. It appeared that undiluted pure ethanol (96<sup>o</sup>) slightly suppress the phage PT-1. Twenty minutes following treatment concentration of PT-1 decreased for one logarithm; after the next 5 minutes concentration increased again and attained the initial level (Fig. 3). Although the other *Ps.aeruginosa* phages (PT-2, PT-4, PT-5 and PT-8) showed almost the same reaction to ethanol (diluted 1:2 to the FC, 48<sup>o</sup>C), nevertheless it should be stressed that phage PT-1 appeared to be the most resistant among them (Fig. 4). Similar resistance was found in case of *St.aureus* phage Sb-1 as well. Although the effect of a pure undiluted alcohol on phages is negligible, in the complexes with other substances it may cause an enhanced reaction. This assumption was tested in the further experiments.

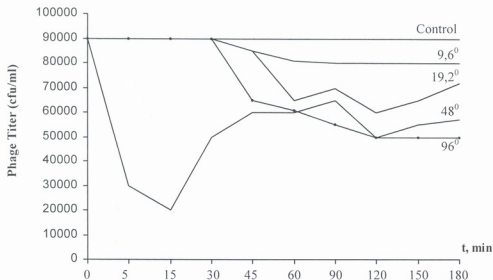


Fig. 3. Viability of the *Ps.aeruginosa* phage PT-1 in alcohol.

The *Ps.aeruginosa* phage PT-1 is comparatively resistant to the iodine in ethanol and retains its viability at the concentration of 0.025%. Fig. 5 shows that the titer of the phage PT-1 drastically decreases at the concentration of 0.0025% already 15 minutes after treatment, however the titer increases again by three logarithms after 30 minutes of treatment and remains stable for the next 2.5 hours of observation. Study of the effect of the iodine ethanol solution on a number of phages related to *Ps. aeruginosa*: PT-2, PT-4, PT-5, and PT-8, demonstrated that the above reaction is specific for the PT-1 phage only, while the other phages are completely inactivated even at the lower concentration of iodine ethanol solution (0.001%) within the first 5-15 minutes of treatment. As it was

mentioned above, alcohol had quite negligible effect on the phage PT-1. Therefore, we can conclude that this effect may be enhanced by a joint effect of alcohol and iodine. It could be assumed that the receptors of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 develop the unstable chemical complexes with one of the components of the iodine-ethanol solution, which is reversed after 30 minutes. This issue will be studied in details in our further experiments.

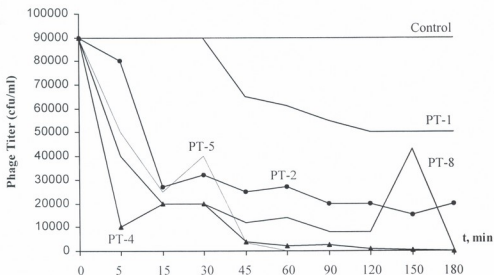


Fig. 4. Viability of the *Ps. aeruginosa* phages of the PT- series in the diluted 1: 2 alcohol (48<sup>0</sup>).

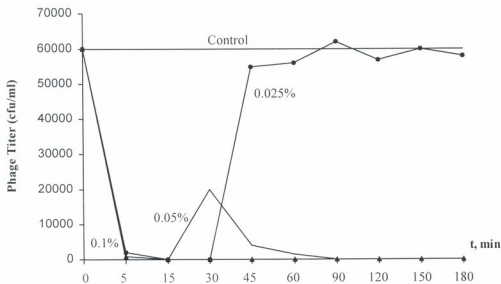


Fig. 5. Viability of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 in iodine-ethanol solution.

Comparison of Fig. 5 and Fig. 6 shows that the *S. aureus* phage Sb-1 is more sensitive to iodine-ethanol solution. It was demonstrated that already after 5 minutes of treatment with the 1:2000 standard commercial solution of the iodine in ethanol, the final concentration of which in the phage suspension attains 0.0033%, its titer decreases by two logarithms. It is obvious that even a negligible increase of the concentration of the iodine-ethanol solution from 0.0025% to 0.0033% causes an effective decrease of phage particles' number. Single phage particles remain viable in the iodine ethanol solution at the concentration of 0.0025% for about 3 hours.

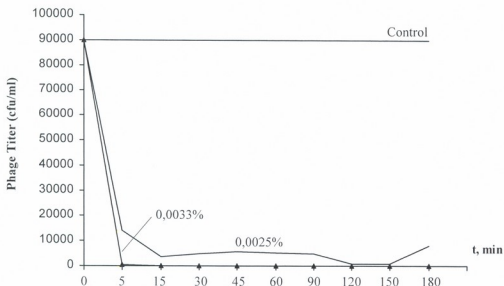


Fig. 6. Viability of the *S. aureus* phage Sb-1 in iodine-ethanol solution.

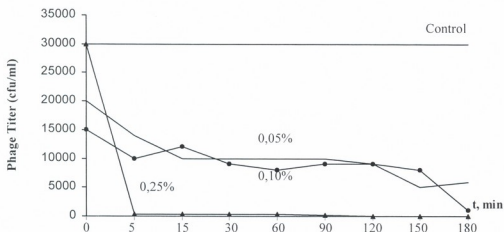


Fig. 7. Viability of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 treated in brilliant green solution.

Fig. 7 shows that some particles of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 remain viable for 180 min at the concentration of 0.1% of brilliant green in ethanol, while the titer of the *S. aureus* phage Sb-1 dramatically decreases at this concentration after 45 minutes of treatment (Fig. 8).

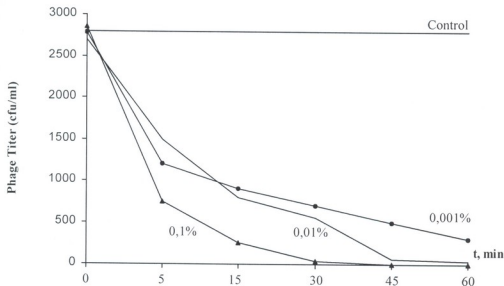


Fig. 8. Viability of the *Staphylococcus* phage Sb-1 in brilliant green solution.

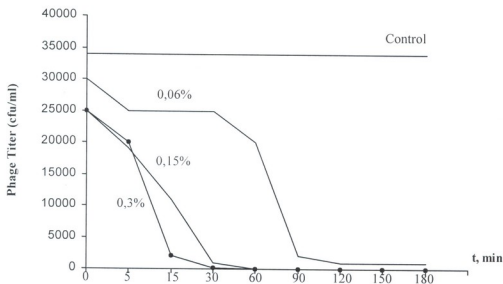


Fig. 9. Viability of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1 in peroxide.

Fig. 9 shows that even 0.6% concentration of hydrogen peroxide has a significant inactivating effect on the *Ps. aeruginosa* phage PT-1. At the lower concentrations a number of resistant PT-1 phage particles remained viable within 3 hours of observation. Comparison of the Figs. 9 and 10 confirm that the phages related to both *Ps. aeruginosa* and *S. aureus* species are relatively resistant to the low concentrations (1:10 dilution) of the standard commercially available hydrogen peroxide.

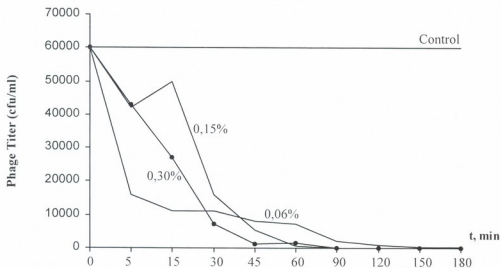


Fig. 10. Viability of the *S. aureus* phage Sb-1 in peroxide.

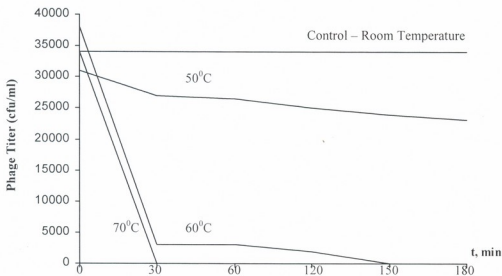


Fig. 11. Influence of temperature on viability of the *Ps. aeruginosa* phage PT-1.

Interestingly, treatment of the phages with increasing doses of the last generation antibiotics (from 1µg/ml to 100µg/ml) – meticillin, imipenem and vancomycin did not affect phage viability at all. No obvious effect on a viability of the phage particles was found, but this does not exclude a possibility of non-vital mutations. We believe that this issue should be specially studied by application of a different methods, having an effect not only on the phage surface structure, as in our case, but on its DNA as well.

The phages are especially sensitive to a heat-treatment. The *Ps. aeruginosa* phage PT-1 survived 70°C of about 30 minutes of treatment (Fig. 11), while *S. aureus* phage Sb-1 was completely inactivated within 15 minutes at the temperature of 70°C (Fig. 12).

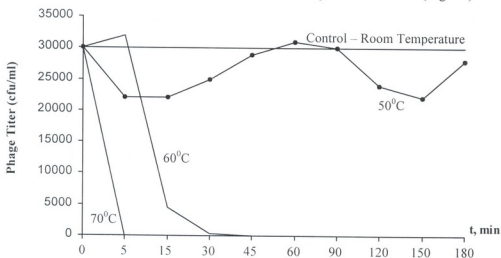


Fig. 12. Influence of temperature on the viability of the *S. aureus* phage Sb-1.

It should be stressed that resistance of the phages to chemical and physical factors is an individual feature (see, e.g. Fig. 4), which was especially apparent in case of the *Ps. aeruginosa* phages. Meanwhile, according to our data the phages of *Ps. aeruginosa* are comparatively more resistant to chemical and physical treatment than the phages related to *S. aureus*.

This difference is especially evident in case of application of the low concentrations of the disinfectants. The *S. aureus* phage Sb-1 cannot survive long even in presence of very low concentrations of iodine-ethanol (0.0025%-0.0033%), brilliant green in ethanol (0.1%-0.2%), and hydrogen peroxide (0.03%-0.6%). This fact could be explained by an evolutionary adaptation of the phages to the appropriate bacterial hosts. It is well known that *Ps. aeruginosa* are much more resistant and are characterized by a better survival in environment than any other bacteria. The phages active against these particular bacteria should also have an adaptation for survival longer in environment until they meet the host bacterial strain, which is crucial to perform their life cycle and give a new progeny of phage particles.

Thus, the phages are unable to survive in presence of the conventional disinfectants such as iodine-ethanol (5%), brilliant green in ethanol (1%), hydrogen peroxide (3%). Therefore, use of the therapeutic and/or prophylactic phages in combination with the dis-



infectants does not look reasonable. It is recommended to elaborate a specific regime including use of phages along with the disinfectants paying a special attention to the pauses between the treatments with different chemical substances and the phage suspensions.

At the same time high concentrations of antibiotics do not affect the phages *in vitro*. Considering this fact it is possible to assume that due to resistance of the phages to antibiotics they can be easily used in combination with the antibiotics, which is proven by the previous publications demonstrating significant effect of the combined phage-antibiotic therapy [4, 7, 18].

The phages are killed within 15-30 minutes of heat-treatment. Therefore, spread of the phages through the heat-treated instruments in the hospital settings is very limited. This fact significantly lowers the threat of the spread of the drug-resistant genes through bacteriophages (transduction).

Summarizing these facts we can conclude that the use of bacteriophages in the hospital settings as alternatives to disinfectants may be even more advantageous in comparison with antibiotics, because the spread of phages in environment is controllable not only via selection of a highly virulent bacteriophage incapable of transduction, but also by application of the traditional sterilization and disinfecting methods, such as treatment with the standard solutions and heat-treatment.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the grants: INTAS-GEORGIA-97, N 1341 and CRDF-RESC GR2- 998.

## REFERENCES

1. Adams M. Bacteriophages. 1961, Moscow, "Nauka", 527 p. (Russian translation).
2. Barrow P.A., Soothil J.S. Trends in Microbiology, 1997, 5, 268-271.
3. Chanishvili N. Thesis Doct. Diss., 1986.
4. Chanishvili N., Chanishvili T., Tediashvili M., Barrow P. J. Chem. Technol. Biotechnol., 2001, 76, 689-699.
5. Chanishvili N., Tediashvili M., Chanishvili T. In: The World of Microbes, XIIth Int. Conf. of Virology, IUMS, Paris, 2002, Abstracts, V-1477, p. 492
6. Chkhetia N. Thesis Cand. Diss., 1984.
7. Giorkhelidze T., Nadiradze M., Kvachadze L., Tediashvili M., Chanishvili N. In: Scientific Abstracts of the Conference dedicated to the 80th anniversary of the Tbilisi State University, 1998, Tbilisi, 82-83.
8. Giorkhelidze T., Nadiradze M., Tediashvili M., Chanishvili N., Chanishvili T. In: Abstract, The 39th ICAAC Symposium, September 23-16, 1999, San -Francisco, USA.
9. Glonti T., Lashkhi N., Balarjishvili N., Natroshvili G., Merabishvili M., Nuralova T., Chkhetia N., Vasadze G., Volobuev V., Tediashvili M., Chanishvili N., Barrow P. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2000, 26, 215-223.
10. Glonti T., Lashkhi N., Balarjishvili N., Natroshvili G., Nuralova T., Tediashvili M., Chanishvili N. In: Abstract M4, ASM General Meeting, Orlando, Florida, USA.
11. Glonti T., Lashkhi N., Tediashvili M., Kutateladze M., Balarjishvili N., Nuralova T., Chanishvili N. In: Phage Meeting, Olympia, Washington, USA, 2001.

12. *Gratia A.* Ann. Inst. Pasteur, 1936, 57, 652-657.
13. *Jibuti T., Chikviladze L., Giorkhelidze T., Tediashvili M., Pavlenishvili I., Chanishvili N.* In: Abstract, Conference of the Young Georgian Medicians, Maltakva, Georgia, 1998.
14. *Jibuti T., Giorkhelidze T., Tediashvili M., Cnaishvili N., Chansihvili T., Kakhiani M., Pavlenishvili I.* In: European Society of Chemotherapy, Infectious Diseases, 6th Scientific Meeting, 1999, Istanbul, Abstract H-8, p. 120.
15. *Krylov V.N.* Genetika, 2001, 37, 869-887.
16. *Lashkhi N., Balarjishvili N., Glonti T., Natroshvili G., Chanishvili N., Tediashvili M.* In: Pseudomonas'99 Biotechnology, 1999, Maui, Hawaii, USA, Abstract 29.
17. *Lashkhi N., Nuralova T., Glonti T., Kutateladze M., Khukhunashvili T., Chanishvili N., Tediashvili M.* In: Black-Sea Countries III International Conference "Advances of clinical and theoretical Medicine and Biology". Proceedings of the Conference, Tskaltubo, Georgia, 2001, pp. 121-123.
18. *Vepkhvadze L.K.* Thesis Cand. Diss., 1974.

## PS. AERUGINOSA და ST. AUREUS შავპების მგრძობალობა რიზო საღეზინფექციო ხსნარისა და სითბური დამუშავების მიმართ

თ. ღლონტი, თ. ვიორსელიძე, გ. ნატროშვილი, მ. თედიაშვილი,  
ნ. ქანიშვილი, ბ. ბაროუ\*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიაშვილის სახელობის ბაქტერიო-  
ფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი;

\* ცხოველთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ნიუბერი, ბერკში, ინგლისი

### რეზიუმე

ანტიბიოტიკებით თერაპიის დამკვიდრება უკანასკნელ ათწლეულებში, თანა-  
მედროვე საავადმყოფოთა სისტემაში ბაქტერიათა ანტიბიოტიკორეზისტენტუ-  
ლობის განსაკუთრებული გავრცელებით აღინიშნა, რომელთა შორის დომინირებს  
Ps.aeruginosa და St.aureus. ანტიბიოტიკორეზისტენტულობა თანამედროვე მედიცი-  
ნის ერთ-ერთ ურთულეს საკითხად იქცა. ამჟამად დროს, ანტიბიოტიკორეზის-  
ტენტული ბაქტერიები მკამობიარენი რნებიან ვირულენტური ბაქტერიოფაგების  
მიმართ, რომლებსაც ყოფილ სსრპ-ში თერაპიული და პროფილაქტიკური მიზნით  
70 წელზე მეტ ხანს იყენებენ. ფაგების გამოყენება ამჟამად ახლებურად  
განიხილება, როგორც დეზინფექტანტების ალტერნატიული საშუალება საავად-  
მყოფოთა გარემოს დასამუშავებლად. ხანგრძლივი წარსული საბჭოთა გამო-  
ცდილებიდან გამომდინარე, კომპინირებული ფაგური პრეპარატების ე.წ. "კოქ-  
ტეილების" შესაქმნელად ვრცელად გადაამჯარავი მოქმედების სპექტრის მქონე  
შეკრად ვირულენტური ფაგური კლონების სელექცია, პრაქტიკულად გამო-  
რიცხავს ანტიბიოტიკორეზისტენტულობის, ვირულენტობის და სხვა გენების ჰორ-  
იზონტალურ გავრცელებას. მიუხედავად ამისა, ფაგების ფართო გამოყენების  
წინააღმდეგ დასავლელი მეცნიერები მთავარ არგუმენტად მათი გარემოზე უარ-  
ყოფით გავლენას ასახელებენ, რაც თეორიულ მოსაზრებას ემყარება. წინამდებარე  
ნაშრომის ერთ-ერთ მიზანს ფაგების საავადმყოფოსშიდა გარემოსა და ზედა-

პირების დასამუშავებლად გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ დამატებითი ცნობების მიღება წარმოადგენდა. ინტერესის საგანს წარმოადგენდა აგრეთვე გარემოსა და ჭრილობების დასამუშავებლად გამოყენებული სხვა სადეზინფექციო საშუალებებთან ფაგების კომბინირების შესაძლებლობაც. ჩატარებული ცდების შედეგებმა აჩვენა, რომ *Ps.aeruginosa* და *St.aureus* ფაგებს, სტანდარტულ, კომერციულად წარმოებულ სადეზინფექციო ხსნარებში, როგორცაა იოდის (5%) და ბრილიანტის მწვანის სპირტხსნარები (1%), წყალბადის ჰეჟანგის ხსნარი (3%), გადარჩენის უნარი არ გააჩნიათ. *Ps.aeruginosa* და *St.aureus* ფაგები ზემოთ აღნიშნული ნივთიერებების მხოლოდ უმცირეს კონცენტრაციებს უძლებენ, რომლებიც სტანდარტული ხსნარების 15-2000 ჯერ განზავებისას მიიღება. ფაგების 70°C ტემპერატურაზე, 15-30 წთ განმავლობაში სითბური დამუშავება, 75%-ზე მეტი ფაგური ნაწილაკის ინაქტივაციას იწვევს. ეს ფაქტები მიუთითებს, რომ საავადმყოფოებში ფაგების გამოყენება შეიძლება უფრო გამართლებულიც კი იყოს, რადგან მათი გარემოში გავრცელების გაკონტროლება შესაძლებელია მარტივი ტრადიციული მეთოდების გამოყენებით, როგორცაა სადეზინფექციო ხსნარებით ან სითბური დამუშავება. ამ მათოდების მორიგეობითი გამოყენება სპეციალურად დამუშავებული სქემების მიხედვით, უზრუნველყოფს ფაგების რიცხვის ეფექტურ შემცირებას და, პრაქტიკულად, გამორიცხავს ფაგორეზისტენტული ან სხვა ბაქტერიული მუტანტების გარემოში გავრცელებას.

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ФАГОВ PS.AERUGINOSA И ST.AUREUS К НЕКОТОРЫМ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ РАСТВОРАМ И ТЕПЛОЙ ОБРАБОТКЕ

*Т. Глonti, Т. Гиорхелидзе, Г. Натрошвили, М. Тедиашвили,  
Н. Чанишвили, П. Барроу\**

Институт Бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Академии наук Грузии, Тбилиси; \* Институт здоровья животных, Ньюбери, Великобритания

### РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия после внедрения антибиотиков, в современных клиниках отмечается значительное распространение антибиотикорезистентных бактерий, среди которых доминируют *Ps.aeruginosa* и *St.aureus*. Антибиотикорезистентность стала одним из сложнейших вопросов, стоящих перед современной медициной. Между тем, антибиотикорезистентные бактерии остаются чувствительными к вирулентным бактериофагам. Бактериофаги более 70 лет использовались в СССР с профилактической и терапевтической целью. Сегодня использование бактериофагов рассматривается в новом аспекте, в качестве альтернативного дезинфицирующего средства для обработки больничных помещений. Исходя из длительного советского опыта, отбор строго вирулентных бактериофагов с широким и перекрывающим спектром действия для создания т.н. “коктейлей”, практически исключает горизонтальное распространение генов, ответственных за устойчивость к антибиотикам, вирулентность и др. Несмотря на это, основной аргумент, выдвигаемый западными учеными против широкого использования бактериофагов основывается на теоретическом утверждении о том, что они могут отрицательно воздействовать на окру-

жающую среду. Одной из целей, поставленных в данной работе было получение дополнительных данных, подтверждающих возможность использования бактериофагов для обработки больничного помещения и поверхностей. Интересно было определить возможность использования фагов в сочетании с обычными дезинфицирующими средствами, используемыми для обработки больничных помещений и ран. Результаты проведенных исследований показали, что фаги *Ps.aeruginosa* и *St.aureus* не способны выживать в стандартных дезинфицирующих растворах, например, в спиртовых растворах йода (5%) и бриллиантовой зелени (1%), перекиси водорода (3%). Фаги *Ps.aeruginosa* и *St.aureus* выживают в присутствии только незначительных концентраций, равных 15-2000-кратному разведению вышеуказанных растворов. Температурная обработка фагов при 70<sup>0</sup>С в течение 15-30 мин вызывает инактивацию более чем 75% фагов. Приведенные факты указывают, что использование бактериофагов в больницах может быть весьма целесообразно, т.к. простыми традиционными средствами такими, как стандартные дезинфицирующие средства или тепловая обработка, возможно контролировать их распространение в окружающей среде. Чередование этих методов по специально разработанной схеме обеспечит эффективное уменьшение числа бактериофагов и, практически, исключит угрозу распространения фагорезистентных или каких либо других бактериальных мутантов, в том числе – антибиотикорезистентных, в окружающей среде.

## **РОЛЬ ЭКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В СТАНОВЛЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

*М. Цулукидзе, А. Зурабашвили, М. Сидамон-Эристави*

Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Грузии, Тбилиси

Принята 7.10.2002

Исследовано влияние долговременных (исторически сложившихся) и кратковременных (переходящих) эко-биологических и эко-социальных факторов на наиболее актуальные для настоящего времени особенности поведения детей разных возрастных групп: бродяжничество и связанную с ним миграцию. Согласно принятым в психиатрии детского возраста представлениям контингент разделен на отдельные самостоятельные группы, каждая из которых соответствует возрастному периоду развития. Показано, что эко-биологическая и эко-социальная среда неодинаково действуют на детей разных возрастных групп.

**Ключевые слова:** дети, поведение, миграция, экология

Согласно психиатрии детского возраста, динамика развития характерологических особенностей ребенка имеет не простой линейно-эволюционный характер, а сложную многомерную структуру, которая определяется постоянным взаимодействием конституционально-генетических, эко-биологических и эко-социальных факторов. Динамическое понимание формирующихся эмоциональных и поведенческих черт характера ребенка, его стремлений и поступков, невозможно без оценки внутренних и внешних условий среды, в которой проживает и развивается ребенок. В эко-биологическом смысле этот процесс определяется отношением ребенка к внешним факторам (биологическим и социальным) и влиянием этих факторов на развитие характерологических особенностей (эмоциональную структуру, характер поведения) развивающегося организма.

Поставлено целью изучить влияние долговременных (исторически сформировавшихся) и кратковременных (переходящих) эко-биологических и эко-социальных факторов на наиболее актуальные для нашего времени особенности поведения детей разных возрастных групп: бродяжничество, хаотическое перемещение и связанную с ними миграцию детского и подросткового населения. Исследования в этом аспекте немногочисленны и требуют дальнейшего уточнения [2].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдения проведены на 124 детях 8-17 летнего возраста Восточных регионов Грузии. Исследуемый контингент разделен на самостоятельные группы, каждая из которых соответствовала возрастному периоду “трудности развития”. В первую группу вошли дети от 8 до 12 лет (трудности начала учебы), во вторую – дети от 13 до 17 лет (трудности расширения контактов и выбора профессии). Наблюдения носили многолетний последовательный характер и охватывали период времени от 1995 до 2000 гг. Методом кластерного анализа показатели сравнивались друг с другом и оценивались в аспекте их значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что эко-биологические и эко-социальные факторы неодинаково влияют на каждый период развития ребенка. Важное значение имеет характер урбанизации. По сравнению с городскими детьми сельские дети оказались более чувствительными к действию эко-биологических факторов. В первую очередь, обращает на себя внимание фактор сезонности. Количество случаев территориального перемещения и их характер в летние и зимние периоды года неодинаково. Для первой группы наблюдений с конца апреля – начала мая показатель возрастает на 10-18%, для второй группы – на 40-60%, после чего с октября – начала ноября резко уменьшается.

Выявлена определенная связь между возрастом ребенка, характером хаотического перемещения и сезонными факторами. В первой группе наблюдений сезонность колебания территориального перемещения намного короче, чем во второй. Это связано с тем обстоятельством, что во второй группе наблюдений эти колебания охватывают более длительный отрезок времени, т.к. начинаются намного раньше и кончаются позже, чем в первой. Интересно также то обстоятельство, что в первой группе наблюдения бродяжничество носит, в основном, характер преходящего, даже хаотического (непродуманного) перемещения, без поиска постоянного, территориально надежного места жительства.

Говоря о возрастных периодах развития, не надо упускать из вида, что этот фактор, помимо биологического, имеет также социально-психологическую сторону, анализ которой имеет важное значение в оценке нарушений поведения и глубины девиаций. В этом аспекте мы придерживаемся мнения, что возрастная эволюция – это не только процесс физического созревания, но и изменение микро- и макросоциальных отношений к окружающей биологической и социальной среде, переоценка конкретных факторов, играющих важную роль в жизни ребенка. В первую очередь, речь идет об его внутрисемейных отношениях, на которые созревающая личность ребенка реагирует особенно чутко.

Количественный рост малых социальных групп, членом которых является подросток, расширение круга его ролевых функций и т.д. приводит к постепенному появлению противоречия между возможностями и желанием ребенка. Наиболее частые противоречия – это психологическое положение ребенка в семье и группе сверстников. В это время меняется соотношение авторитета родителей и сверстников в сторону снижения первого [1].

Видимо, это связано с тем, что каждый период детства представляет собой четко очерченный отрезок времени онтогенеза, во время которого происходит биологически обусловленное созревание и социально вызванная стимуляция функциональной деятельности тех структур, которые необходимы для оптимального прохождения через эти периоды.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что окружающая эко-биологическая и эко-социальная среда действуют на поведение детей разных возрастных групп неодинаково. На характерологические особенности поведения ребенка младшей возрастной группы наиболее интенсивное влияние оказывают эко-социальные параметры. Сюда входят особенности ближайшего окружения и структура внутрисемейных отношений. На детей старшей возрастной группы, совместно с эко-социальными параметрами, важное влияние оказывают также эко-биологические факторы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М., "Медгиз", 1988.
2. Матвеев С.А. Проблемы экологии. М., "Медгиз", 1995.

## ეკო-ბიოლოგიური და ეკო-სოციალური ფაქტორების როლი ბავშვთა და მოზარდთა ქცევის ცალკეულ ნიშანთვისებათა ჩამოყალიბებაში

*მ. წულუკიძე, ა. ზურაბაშვილი, მ. სიღამონ-ერისთავი*

ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

გამოკვლეულია გრძელვადიანი (ისტორიულად ჩამოყალიბებული) და მოკლევადიანი (გარდამავალი) ეკო-ბიოლოგიური და ეკო-სოციალური ფაქტორების გავლენა ბავშვთა სხვადასხვა ასაკის ჯგუფების ქცევის თავისებურებებზე: მანქანა-წადლობა და მასთან დაკავშირებული მიგრაცია. ბავშვთა ფსიქიატრიის მიღებული წარმოდგენის თანახმად, კონტინგენტი დაყოფილია ცალკეულ დამოუკიდებელ ჯგუფებად, რომელთაგან თითოეული შეესაბამება "განვითარების სიძნელეების" ასაკობრივ პერიოდს. ნაჩვენებია, რომ ეკო-ბიოლოგიური და ეკო-სოციალური გარემო ერთნაირად არ მოქმედებს ბავშვთა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებზე. უმცროსი ასაკის ბავშვთა ქცევის თავისებურება იცვლება ეკო-სოციალური გარემოცვის შემოქმედების შედეგად, მაშინ როცა უფროს ასაკობრივ ჯგუფზე ერთნაირად შემოქმედებს როგორც ეკო-სოციალური, ასევე ეკო-ბიოლოგიური ფაქტორები.

**THE ROLE OF ECO-BIOLOGICAL AND ECO-SOCIAL FACTORS  
IN DEVELOPMENT OF SOME PECULIARITIES  
OF CHILDREN AND JUVENILES BEHAVIOR**

*M. Tsulukidze, A. Zurabashvili, M. Sidamon-Eristavi*

Institute of Psychiatry, Tbilisi

**SUMMARY**

The effect of long-term (historically formed) and short-term (transitory) eco-biological and eco-social factors on the most actual peculiarities of children behavior of different age groups – aimless translocation and migration, concerned with it, has been studied.

It was shown that eco-biological and eco-social environment has unequal influence on children of different age groups. Typical peculiarities of children behavior in the youngest age groups changed as a result of eco-social environment effect while both eco-social and eco-biological factors have equal impact on the children of elder age group.



## **Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ით აქტივაციის მექანიზმი Mg<sup>2+</sup>-ATP-ის სიჭარბისას**

*გ. ჭკადუა, ე. ნოზაძე, ზ. ქომეთიანი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.11.2002

Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზურ სისტემას Mg<sup>2+</sup>, ATP<sub>free</sub> და Mg<sup>2+</sup>-ATP-ისაგან დამოკიდებულიებით შეუძლია იმუშაოს სხვადასხვა რეჟიმში: OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>r</sub>), OPA (ATP<sub>r</sub> > Mg<sup>2+</sup>) და SPO (Mg<sup>2+</sup>-ATP > ATP<sub>r</sub> = Mg<sup>2+</sup>). OPM რეჟიმის შესწავლამ აჩვენა, რომ ტრანსპორტის სტექიომეტრია ცვალებადია და დამოკიდებულია K<sup>+</sup>-ის კონცენტრაციაზე. SPO რეჟიმის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ით აქტივაციის მექანიზმის შესწავლის შედეგად გამოირკვა, რომ Na<sup>+</sup>-ის როგორც აუცილებელი აქტივატორის რიცხვი მუდმივად 3, ხოლო K<sup>+</sup>-ის – 2.

საკვანძო სიტყვები: Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზა, აუცილებელი აქტივატორი, ნაწილობრივი ელექტის მოდიფიკატორი

როგორც ცნობილია, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის ძირითადი ფუნქციაა Na<sup>+</sup>-ის და K<sup>+</sup>-ის იონების გრადიენტის შექმნა, რომლის საფუძველზეც აღმოცენდება ელექტრული პოტენციალის ტრანსმემბრანული სხვაობა. მაგრამ არსანიშნავია, რომ მემბრანის გასწვრივ Na<sup>+</sup>-ის და K<sup>+</sup>-ის იონების არათანაბარი რაოდენობით გადატანის გამო Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზა უშუალოდ დებულობს მონაწილეობას პოტენციალის გენერაციის პროცესში, სადაც მისი წვლილი, დაახლოებით, 30%-ია. აღნიშნულიდან გამომდინარე ნათელია, რომ ელექტროგენული კომპონენტის ცვლილება გამოიწვევს Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზური სისტემის წილის გაზრდას მემბრანული პოტენციალის გენერაციის პროცესში. მართლაც, OPM რეჟიმის (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>r</sub>) შესწავლამ ნათელი გახადა, რომ Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ის ტრანსპორტის სტექიომეტრია არაა მუდმივი [3, 4]. ამრიგად, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-აზა შესაძლოა მოგვევლინოს სინაფსური გადაცემის რეგულატორად. ამგვარი რეგულაციის პრინციპების დასადგენად არაა საკმარისი მხოლოდ OPM (Mg<sup>2+</sup> > ATP<sub>r</sub>) რეჟიმის შესწავლა – საჭიროა OPA (ATP<sub>r</sub> > Mg<sup>2+</sup>) და SPO (Mg<sup>2+</sup>-ATP > Mg<sup>2+</sup> = ATP<sub>r</sub>)

რეჟიმების გამოკვლევა: წინამდებარე ნაშრომი ეძღვნება სწორედ სუბსტრატის სიჭარბისას ( $SPO$  რეჟიმი;  $Mg^{2+}\text{-ATP} > Mg^{2+} = ATP_f$ )  $Na^+$  და  $K^+$  აქტივაციის მექანიზმის შესწავლას.

## მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთავკის თაყის ტეინის სინაფტოსომური პლაზმური მემბრანის სუბუჯრედული ფრაქცია, რომელიც მიიღება (1,2-0,9 M) საქაროზას ფენებს შორის; ცილა ისაზღვრებოდა ლორის მეთოდით [5], ხოლო არაროგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკე-სუბოროუს მეთოდით [2].  $Na^+, K^+\text{-ATP}$ -აზური აქტივობა იზომებოდა, როგორც ჯამური  $ATP$ -აზის ოუბანიმგრძობიარე ნაწილი. საინკუბაციო ხსნარის შემადგენლობა  $Mg^{2+}\text{-ATP}$ -აზისათვის გეკონდა 50 mM Tris/HCl, pH = 7,7. ორივე შემთხვევაში სუბსტრატის კონცენტრაცია იყო ერთნაირი და აღებული გეკონდა  $[Na^+]$ ,  $[K^+]$ ,  $[Mg^{2+}\text{-ATP}]$ ,  $ATP_f$  და  $Mg^{2+}$  სხვადასხვა კონცენტრაცია. სუბსტრატის,  $Mg^{2+}$  და  $ATP_f$  კონცენტრაციის განსაზღვრა ხორციელდებოდა  $Mg^{2+}\text{-ATP}$ -ის კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტის მნიშვნელობის გათვალისწინებით ( $K_d = 0,085$ ). აუცილებელი აქტივატორების (n) და სრული ინჰიბიტორების (m) რიცხვის განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა შესაბამისი მეთოდი [1]. ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული მონაცემები ექვემდებარებოდა მკაცრ სტატისტიკურ დამუშავებას, ხოლო ირიბი გაზომვების შემთხვევაში ვიყენებდით მცირე ამონაკრებისთვის საშუალო ცდომილების განაწილების კანონებს.

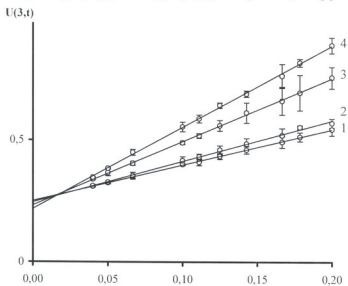
## შედეგები და მათი განხილვა

როგორც ზემოთ აღნიშნეთ,  $Na^+, K^+\text{-ATP}$ -აზას მუშაობას  $SPO$  რეჟიმში უზრუნველყოფს სუბსტრატის და მოდიფიკატორების შემდეგი თანაფარდობა:  $Mg^{2+}\text{-ATP} > ATP_f = Mg^{2+}$ , ამიტომ ყველა ექსპერიმენტში სარეაქციო არე ისე იყო არჩეული, რომ აკმაყოფილებდა ამ პირობას. აღრეული გამოკვლევების თანახმად  $OPM$  რეჟიმში  $Na^+$ -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორის რიცხვი, იცვლება 3-დან 4-მდე [1], ამიტომ  $SPO$  რეჟიმშიც  $Na^+, K^+\text{-ATP}$ -აზური სისტემის  $Na^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის შესასწავლად ავიღეთ  $K^+$ -ის სხვადასხვა კონცენტრაცია  $[K^+] = 50$  mM (სურ. 1.1),  $[K^+] = 75$  mM (სურ. 1.2),  $[K^+] = 125$  mM (სურ. 1.3),  $[K^+] = 145$  mM (სურ. 1.4).

აღებული გეკონდა  $Na^+$ -ის ვარიაბელური კონცენტრაცია  $5$  mM  $< [Na^+] \leq 20$  mM და  $[Mg^{2+}\text{-ATP}] = 2,08$  mM,  $[ATP_f] = [Mg^{2+}] = 0,42$  mM. აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე მრუდის გეომეტრიული ფორმის ანალიზის მეთოდმა [5] აჩვენა, რომ  $\sqrt{U} = f(t)$  ფუნქციის (სადაც  $U = 1/V$ ,  $t = 1/x$ ,  $V$  არის  $Na^+, K^+\text{-ATP}$ -აზური აქტივობა, ხოლო  $x = [Na^+]$ ) სარწმუნო ლინეარიზაცია მიიღწევა იმ შემთხვევაში, როდესაც  $r = 3$  (სურ. 1).

სურ. 1-ზე წარმოდგენილი წრფეების შემთხვევაში აუცილებელი აქტივატორების ჰემარიტი მნიშვნელობის (N), გამოთვლილი ოპტიმალური

საშუალოს (R), პირველ მიახლოებაში ჰემმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრის (R-n) და რეგრესიის კოეფიციენტების (a, b) მნიშვნელობები წარმოდგენილია ცხრილ 1-ში. როგორც სურ. 1-დან ჩანს,  $K^+$ -ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად წრფეების დახრა იზრდება, ხოლო აბსცისაზე და ორდინატაზე მოჭრილი მონაკვეთი მცირდება. აღსანიშნავია, რომ ხაზების გადაკვეთის წერტილების კოორდინატები დადებითია.



სურ. 1.  $Na^+, K^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $Na^+$ -ის კონცენტრაციისაგან  $U(3,t) = f(t)$  კოორდინატა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობაა:  $[Mg^{2+}-ATP] = 2.08mM$ ,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0.42mM$ , 50 mM KCl (ხაზი 1), 75 mM, KCl (ხაზი 2), 125 mM KCl (ხაზი 3), 145 mM KCl (ხაზი 4).

ცხრილი 1

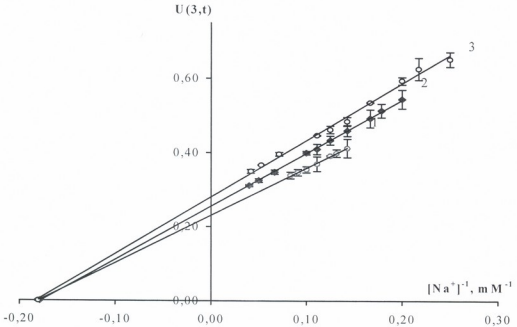
სურ. 1-ზე გამოსახული ფუნქციების პარამეტრები

სურ. 1, ხაზი	$[K^+]$ , mM	(R-n)	R	N	$U(3,t) = a + bt$	
					a	b
1	50	-0,078	$2,90 \pm 0,13$	$3,00 \pm 0,13$	$0,252 \pm 0,021$	$1,46 \pm 0,02$
2	75	-0,125	$2,81 \pm 0,01$	$3,01 \pm 0,07$	$0,246 \pm 0,014$	$1,67 \pm 0,02$
3	125	-0,109	$3,00 \pm 0,10$	$3,00 \pm 0,10$	$0,224 \pm 0,052$	$2,61 \pm 0,03$
4	145	-0,156	$2,75 \pm 0,07$	$3,00 \pm 0,07$	$0,219 \pm 0,005$	$3,35 \pm 0,03$

$Na^+, K^+$ -ATP-აზურ სისტემის  $Na^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმზე  $Mg^{2+}$ -ATP-ის ზეგავლენა წარმოდგენილია სურ. 2-ზე.

აღნიშნულ შემთხვევაშიც აღებული იყო  $Na^+$ -ის დაბალი (აქტივაციური) ვარიაბელური კონცენტრაცია  $3 mM \leq [Na^+] \leq 20 mM$  და  $[K^+] = 50 mM$ ,  $[Mg^{2+}-ATP] = 2.995 mM$ ,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0.505 mM$  (სურ. 2.1),  $[Mg^{2+}-ATP] = 2.08 mM$ ,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0.42 mM$  (სურ. 2.2),  $[Mg^{2+}-ATP] = 1.628 mM$ ,  $[ATP] = [Mg^{2+}] = 0.372 mM$  (სურ. 2.3). აღნიშნულ შემთხვევაშიც  $\sqrt{U} = f(t)$  ფუნქციას აქვს ასიმპტოტა

მხოლოდ მაშინ, როდესაც  $r=3$ . N-ის, R-ის, (R-n) და რეგრესიის კოეფიციენტების მნიშვნელობები წარმოდგენილია ცხრილ 2-ში.



სურ. 2.  $Na^+,K^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $Na^+$ -ის კონცენტრაციისაგან  $U(3,t) = f(t)$  კოორდინატა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობა: 50 mM KCl,  $[Mg^{2+}-ATP] = 2.995$  mM,  $[ATP]_i = [Mg^{2+}] = 0,505$  mM (ხაზი 1),  $[Mg^{2+}-ATP] = 2.08$  mM,  $[ATP]_i = [Mg^{2+}] = 0,42$  mM (ხაზი 2),  $[Mg^{2+}-ATP] = 1,628$  mM,  $[ATP]_i = [Mg^{2+}] = 0,372$  mM (ხაზი 3).

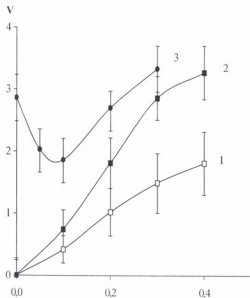
ცხრილი 2

სურ. 2-ზე გამოსახული ფუნქციების პარამეტრები

სურ. 2, ხაზი	$[Mg^{2+}-ATP]$ (mM)	$[ATP]_i = [Mg^{2+}]$ (mM)	(R-n)	R	N	მონვენებითი თვისობა (-a/b) $U(3,t) = a + bt$
1	2,995	0,505	-0,442	$3,00 \pm 0,02$	$3,00 \pm 0,03$	$-0,180 \pm 0,007$
2	2,08	0,42	-0,083	$3,20 \pm 0,07$	$3,00 \pm 0,06$	$-0,172 \pm 0,002$
3	1,628	0,372	-0,086	$2,89 \pm 0,03$	$3,00 \pm 0,04$	$-0,175 \pm 0,007$

სურ. 2-დან ნათელია, რომ  $Mg^{2+}$ -ATP-ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად წრფეების დახრა მცირდება, ორდინატაზე მოჭრილი მონაკვეთიც კლებულობს. მრუდები აბსცისაზე ერთ წერტილში იკვეთებიან.  $Na^+,K^+$ -ATP-ის  $Na^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის შესწავლამ აჩვენა, რომ არგუმენტის ნოლთან ტოლობის შემთხვევაში ფუნქციის მნიშვნელობაც ნოლს უტოლ-

დება; ამრიგად,  $\text{Na}^+$  წარმოადგენს აუცილებელ აქტივატორს.  $\text{K}^+$ -ით აქტივაციის შემთხვევაში კი, არგუმენტის ( $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაცია) ნოლოვანი მნიშვნელობისას ფერმენტულმა აქტივობამ შეიძლება მიიღოს ნოლისგან განსხვავებული მნიშვნელობა (სურ. 3).

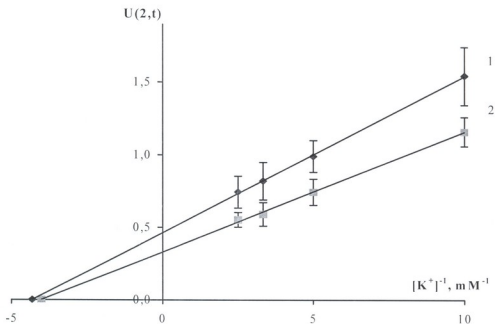


სურ. 3.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციისაგან, სარეაქციო არის შემადგენლობა:  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 1,45\text{mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,35\text{ mM}$ ,  $143,6\text{ mM NaCl}$  (ხაზო 1),  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 2,995\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,505\text{ mM}$ ,  $147\text{ mM NaCl}$  (ხაზო 2),  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 0,92\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,28\text{ mM}$ ,  $17,4\text{ mM NaCl}$  (ხაზო 3).

სურათ 3-ზე წარმოდგენილია  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობის  $\text{K}^+$ -ის დაბალ ვარიაბელურ კონცენტრაციაზე ( $[\text{K}^+] < 0,4\text{ mM}$ ) დამოკიდებულების ამსახველი მრუდები.  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 1,45\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,35\text{ mM}$ ,  $[\text{Na}^+] = 143,6\text{ mM}$  (სურ. 3.1),  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 2,995\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,505\text{ mM}$ ,  $[\text{Na}^+] = 147\text{ mM}$  (სურ. 3.2),  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 0,92\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,28\text{ mM}$ ,  $[\text{Na}^+] = 17,4\text{ mM}$  (სურ. 3.3). სურათ 3-ზე წარმოდგენილ მრუდებიდან ნათელია, რომ  $\text{Na}^+$ -ის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში (სურ. 3.1, 3.2) არგუმენტის ნოლოვანი მნიშვნელობისას ფუნქციაც დებულობს ნოლოვან მნიშვნელობას, ხოლო  $\text{Na}^+$ -ს დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში ( $[\text{Na}^+] = 17,4\text{ mM}$ ) არგუმენტის ნოლოვანი მნიშვნელობისას ფუნქციის მნიშვნელობა ნოლისგან განსხვავდება (სურ. 3.3). ფუნქცია არგუმენტის მცირე კონცენტრაციის ფარგალში კლებადია, მაგრამ არგუმენტის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად ზრდად მრუდს იძლევა.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური სისტემის  $\text{K}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმზე  $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ -ის ზეგავლენა ნაჩვენებია სურ. 4-ზე.

სურ. 4-ზე გვაქვს  $\text{K}^+$ -ის ვარიაბელური კონცენტრაცია,  $0,1\text{ mM} \leq [\text{K}^+] \leq 0,4\text{ mM}$  და  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 1,45\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,35\text{ mM}$ ,  $[\text{Na}^+] = 143,6\text{ mM}$  (სურ. 4.1),  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 2,995\text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,505\text{ mM}$ ,  $[\text{Na}^+] = 147\text{ mM}$  (სურ. 4.2). ორივე შემთხვევაში  $\sqrt{v} = f(t)$  მრუდების ლინეარობაცია ადგილი აქვს მხოლოდ მაშინ, როდესაც  $r = 2$ . პირველ მიახლოებაში (R-n)-ის, R-ის, N-ის და რეგრესიის კოეფიციენტების მნიშვნელობები წარმოდგენილია ცხრილ

3-ში. სურ. 4-დან ჩანს, რომ  $Mg^{2+}$ -ATP-ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად წრფეების დახრა მცირდება, ორდინატაზე მოჭრილი მონაკვეთი მცირდება, ხოლო მათი გადაკვეთა აბსცისაზე ხდება ერთ წერტილში.



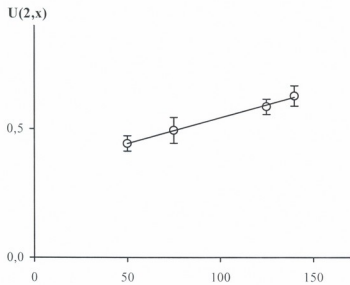
სურ. 4.  $Na^+, K^+$ -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება  $K^+$ -ის კონცენტრაციისაგან  $U(2,t) = f(t)$  კოორდინატა სისტემაში. ხარეკაციო არის შემადგენლობა:  $[Mg^{2+}$ -ATP] = 1,45 mM,  $[ATP]_i = [Mg^{2+}] = 0,35$  mM,  $[NaCl] = 143,6$  mM (ხაზი 1),  $[Mg^{2+}$ -ATP] = 2,995 mM,  $[ATP]_i = [Mg^{2+}] = 0,505$  mM,  $[NaCl] = 147$  mM (ხაზი 2).

ცხრილი 3

სურ. 4-ზე გამოსახული ფუნქციების პარამეტრები

სურ. 4, ხაზი	$[Mg^{2+}$ -ATP], (mM)	$[ATP]_i/[Mg^{2+}]$ , (mM)	$[Na^+]$ , (mM)	R-n	R	N	$a$ $U(3,t) = a+bt$
1	0,913	0,887/0,087	143,6	-0,27	$1,80 \pm 0,03$	$2,00 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,01$
2	2,08	0,42/0,42	145	-0,14	$1,61 \pm 0,07$	$2,00 \pm 0,09$	$0,2 \pm 0,02$

ცნობილია, რომ აუცილებელი აქტივატორების რიცხვის განსაზღვრის მეთოდი შეიძლება გამოვიყენოთ სრული ინჰიბიტორების რიცხვის დასადგენად [5]. ამისათვის საჭიროა ავიღოთ ლიგანდის მაღალი კონცენტრაცია და ხარისხობრივ ფუნქციაში  $\sqrt{U} = f(t)$  არგუმენტი შევცვალოთ  $x$ -ით ( $t = 1/x$ ). აღნიშნული გამოკვლევის შედეგი წარმოდგენილია სურ. 5-ზე. აღებულია  $K^+$ -ის მაღალი ვარიანტული კონცენტრაცია  $[K^+] \geq 50$  mM და  $[Mg^{2+}$ -ATP] = 2,08 mM,  $[ATP]_i = 0,42$  mM,  $[Mg^{2+}] = 0,42$  mM,  $[NaCl] = 6$  mM.



სურ. 5.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური აქტივობის დამოკიდებულება  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციისაგან  $U(2,x) = f(x)$  კოორდინატთა სისტემაში. სარეაქციო არის შემადგენლობაა:  $[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 2,08 \text{ mM}$ ,  $[\text{ATP}_i] = [\text{Mg}^{2+}] = 0,42 \text{ mM}$ ,  $[\text{NaCl}] = 6 \text{ mM}$ .

როგორც სურ. 5-დან ჩანს,  $U(r,x) = f(\text{K}^+)$  დინეარიზაცია მიიღწევა იმ შემთხვევაში, როდესაც  $r=2$ . R და M პარამეტრები დებულობენ შემდეგ მნიშვნელობებს:  $R = M = 2 \pm 0,23$ , პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი ნიშნელობიდან გადახრა უტოლდება  $(R-m) = -0,364$ , ხოლო რეგრესიის კოეფიციენტებია  $a = 0,135 \pm 0,015$  და  $b = 0,0041 \pm 0,0001$ .

წარმოდგენილი ექსპერიმენტული მასალის საფუძველზე (სურ. 1, სურ. 2) შეიძლება ითქვას, რომ  $\text{Na}^+$ -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უტოლდება 3-ს და, OPM რეჟიმისგან განსხვავებით,  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციის ზრდა არ განაპირობებს აღნიშნული რიცხვის ცვლილებას. თავად  $\text{K}^+$ , მაღალ კონცენტრაციაზე ( $[\text{K}^+] > 50 \text{ mM}$ ) წარმოადგენს ინჰიბიტორს ( $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად დახრა იზრდება, სურ. 1), ხოლო ხაზების გადაკვეთის წერტილების დადებითი კოორდინატების არსებობა აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რომ ითქვას,  $\text{Na}^+$ -ის დაკავშირება ხორციელდება  $\text{K}^+$ -ის იონების გამონთავისუფლების შემდეგ. (მიმდევრობითი მექანიზმი), მაშინ როდესაც  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზური სისტემის  $\text{Na}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმზე  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ის გავლენამ აჩვენა, რომ სუბსტრატის და  $\text{Na}^+$ -ის დაკავშირება ხორციელდება რანდომული მექანიზმით (მრუდები აბსცისაზე ერთ წერტილში იკვეთებიან, სურ. 2).

აღსანიშნავია, რომ ფერმენტული სისტემა განიხილება სწრაფ წონასწორობაში.  $\text{Na}^+$ -ისაგან განსხვავებით, შედარებით გართულებულია  $\text{K}^+$ -ით აქტივაციის მექანიზმის ანალიზი. არგუმენტის ნოლთან ტოლობისას, ფუნქციის მნიშვნელობის ნოლისგან განსხვავება მიუთითებს, რომ  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზურ სისტემასთან ერთად მუშაობს  $\text{Na}^+$ -ATP-აზა (სურ. 3.3). ადრეულმა გამოკვლევებმა [4] აჩვენა, რომ  $\text{Na}^+$ -ის მაღალ კონცენტრაციაზე  $[\text{Na}^+] > 80 \text{ mM}$   $\text{Na}^+$ -ATP-აზა ინჰიბირებდა და მისი აქტივობა ნოლს უტოლდებოდა. ამ

რიგად ნათელია, რომ  $V = f(K)$  ფუნქციის შესაწავლისას  $\text{Na}^+$ -ის მაღალ კონცენტრაციაზე, არგუმენტის ნოლთან ტოლობისას ფუნქციის მნიშვნელობა ნოლს უტოლდება (სურ. 3.1, 3.2), ვინაიდან არ გვაქვს  $\text{Na}^+$ -ATP-აზა, ხოლო  $\text{Na}^+$ -ის დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში კი  $\text{Na}^+$ -ATP-აზა განაგრძობს მუშაობას; ამიტომ არგუმენტის ნოლთან ტოლობისას ფუნქცია ნოლისაგან განსხვავებულ მნიშვნელობას იძენს (სურ. 3.3). სინტერესოა რით არის განპირობებული არგუმენტის მცირე კონცენტრაციისას ფუნქციის პირველი წარმოებულის უარყოფითი მნიშვნელობა (სურ. 3.3). ცნობილია, რომ  $K^+$  ააქტივებს  $\text{Na}^+, K^+$ -ATP-აზურ სისტემას, მაშინ, როდესაც ინიზიბირებს  $\text{Na}^+$ -ATP-აზას. სავარაუდოა, რომ სურ. 3.3-ზე წარმოდგენილი მრუდის გეომეტრიული ფორმის მიხედავად ის ფაქტი, რომ  $K^+$ -ით  $\text{Na}^+$ -ATP-აზის ინიზიბიცია წარმოებს  $K^+$ -ით  $\text{Na}^+, K^+$ -ATP-აზის აქტივაციისას. არგუმენტის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად სურათი გვეცვლება, ამიტომ  $V = f(K^+)$  ფუნქციის პირველი წარმოებულის დადებით მნიშვნელობას (სურ. 3.3). აღსანიშნავია, რომ OPM რეჟიმში,  $\text{Na}^+$ -ის მცირე კონცენტრაციისას,  $V = f(K)$  ფუნქციის პირველი წარმოებულის არ დადებით უარყოფით მნიშვნელობას არგუმენტის მცირე კონცენტრაციის დროს. ადრეული გამოკვლევების თანახმად [1], ცნობილია, რომ  $V = f(K)$  ფუნქციას აქვს შემდეგი სახე:

$$V = \frac{\alpha_0 + \alpha_1 x + \alpha_2 x^2}{\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2},$$

სადაც  $V$  -  $\text{Na}^+, K^+$ -ATP-აზური აქტივობაა,  $x = [K^+]$ ,  $\alpha_i$  და  $\beta_i$  - ფიქსირებული ლიზანდების კონცენტრაციებისა და სინქარის კოეფიციენტების ნამრავლის ჯამია. გამოვთვალოთ  $\Delta V = V - V_0$ , სადაც  $V_0$  -  $\text{Na}^+$ -ATP-აზური აქტივობაა. მაშინ მივიღებთ, რომ  $\lim_{x \rightarrow 0} (\Delta V)' = D_{10} / \beta_0^2$ , სადაც  $D_{10} = \alpha_1 \beta_0 - \alpha_0 \beta_1$ .

ამრიგად, როდესაც  $\alpha_1 = 0$ , მაშინ  $D_{10} < 0$ . ამიტომ OPM რეჟიმში  $\alpha_1 \neq 0$ , ხოლო SPO რეჟიმში  $\alpha_1 = 0$ . ეს ფაქტი განაპირობებს OPM და SPO რეჟიმებში  $V = f(K^+)$  მრუდების გეომეტრიული ფორმის სხვაობას არგუმენტის მცირე კონცენტრაციის ფარგლებში.  $\text{Na}^+$ -ის მაღალი კონცენტრაციის აღება (რაც გამორიცხავს  $\text{Na}^+$ -ATP-აზის არსებობას ( $V_0 = 0$ )), საშუალებას იძლევა  $V - V_0 = f(K)$  ფუნქციის მაგივრად ანალიზი გავუკეთოთ  $V = f(K)$  ფუნქციას, რის საფუძველზეც ნათელი გახდა, რომ  $K^+$ , როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უტოლდება 2-ს (სურ. 4).  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ის და  $K^+$ -ის დაკავშირება ხორციელდება რანდომული მექანიზმით (სურ. 4).  $\sqrt{U} = f(x)$  ფუნქციის ანალიზის საფუძველზე კი შეიძლება ითქვას, რომ  $K^+$ -ის, როგორც სრული ინიზიბიტორების, რიცხვი უტოლდება 2-ს. გასათვალისწინებელია, რომ  $\text{Na}^+, K^+$ -ATP-აზის ფუნქციონირება დაკავშირებულია ფერმენტული სისტემის ფოსფორილირებასთან, რაც აქტივდება  $\text{Na}^+$ -ით და დეფოსფორილირებასთან, რაც აქტივდება  $K^+$ -ით. აღსანიშნავია, რომ SPO რეჟიმში ორივე ეტაპი ერთდროულად მუშაობს, რაც განპირობებულია



Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-ის დიმერული ბუნებით; ამიტომ SPO რეჟიმის ამსახველ განტოლებაში ფოსფორილირების და დეფოსფორილირების ამსახველი გამოსახულებები ერთმანეთზე გადამრავლდება. ყოველივე ზემოთქმულიდან ადვილი შესაძლებელია დავწეროთ Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-ის სისტემის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ით აქტივაციის მექანიზმის ანალიტიკური გამოსახულება SPO რეჟიმში:

$$V = \frac{e_0 k_{PS} k_{AS} \left( \frac{S}{K_S} \right) \left( \frac{x}{K_{AX}} \right)^3 \left( \frac{y}{K_{AY}} \right)^2}{\left( 1 + \frac{S}{K_S} \right) \left[ \left( 1 + \frac{y}{K_{IY}} \right)^2 + \frac{3x}{K_{AX}} + \frac{3x^2}{K_{AX}^2} + \frac{x^3}{K_{AX}^3} \right] \left[ \left( 1 + \frac{x}{K_{IX}} \right)^3 + \frac{2y}{K_{AY}} + \frac{y^2}{K_{AY}^2} \right]}$$

სადაც  $e_0$  – ფერმენტის სუბარული კონცენტრაციაა,  $k_{PS}$ ,  $k_{AS}$  – კატალიზური კონსტანტებია,  $S$  – სუბსტრატის კონცენტრაცია,  $x = [Na^+]$ ,  $y = [K^+]$ , ხოლო  $K_S$ ,  $K_{IY}$ ,  $K_{AY}$ ,  $K_{IX}$ ,  $K_{AX}$  დისოციაციის კონსტანტებს წარმოადგენენ.

ამრიგად, SPO რეჟიმში Na<sup>+</sup>-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უცვლელია და უტოლდება 3-ს, K<sup>+</sup>-ის როგორც დაბალ,  $[K^+] < 100$  mM, ისე მაღალ კონცენტრაციაზე,  $[K^+] > 100$  mM. K<sup>+</sup>-ით აქტივაციის მექანიზმის შესწავლამ კი გვიჩვენა, რომ K<sup>+</sup>-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორების, რიცხვი უტოლდებოდა 2-ს. ამრიგად, SPO რეჟიმში არ იცვლება კლასიკური წარმოდგენა Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-ის სისტემის Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ის იონების ტრანსპორტის სტექიომეტრიაზე (Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> : Mg<sup>2+</sup>-ATP = 3:2:1).

## ლიტერატურა

1. Chkadua G., Kometiani Z. Bull. Georgian Acad. Sci., 1998, 157, 125-128.
2. Fiske G.H., Subbarow J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
3. Kometiani Z., Leladze M. J. Biol. Phys. Chem., 2001, 1, 12-18.
4. Leladze M., Nozadze E., Chkadua G., Kometiani Z. J. Biol. Phys. Chem., 2001, 2, 76-80.
5. Lowry O.H., Rosenbrough N.Y., Randall R.Y. J. Biol. Chem., 1951, 193, 263-275.

## МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-АЗНОЙ СИСТЕМЫ ПОСРЕДСТВОМ Na<sup>+</sup> И K<sup>+</sup> ПРИ ИЗБЫТКЕ Mg<sup>2+</sup>-АТФ

Г. Чкадуа, Е. Нозадзе, З. Кометиани

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

### РЕЗЮМЕ

Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азная система, в зависимости от АТФ<sub>i</sub> и Mg<sup>2+</sup>-АТФ, может работать в различных режимах: ОРМ (Mg<sup>2+</sup> > АТФ<sub>i</sub>), ОРА (АТФ<sub>i</sub> > Mg<sup>2+</sup>) и SPO (Mg<sup>2+</sup>-АТФ > АТФ<sub>i</sub> = Mg<sup>2+</sup>). Изучением режима ОРА показано, что стехиометрия транспорта изменчива и зависит от концентрации K<sup>+</sup>. В результате изучения механизма активации режима посредством Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, выяснилось, что количество ионов Na<sup>+</sup>, как необходимых активаторов, всегда равно 3, а ионов K<sup>+</sup> – 2.

## MECHANISMS OF $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPASE SYSTEM ACTIVATION BY $\text{Na}^+$ AND $\text{K}^+$ , DURING EXCESS OF $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ASE

*G. Chkadua, E. Nozadze, Z. Kometiani*

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

### SUMMARY

The  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-ase system, depending on  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{ATP}_f$  and  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP, may work in different regimes – OPM ( $\text{Mg}^{2+} > \text{ATP}_f$ ), OPA ( $\text{ATP}_f > \text{Mg}^{2+}$ ), and SPO ( $\text{Mg}^{2+}$ -ATP  $>$   $\text{ATP}_f = \text{Mg}^{2+}$ ). Investigation of the OPM regime has shown that transport stoichiometry is variable and depends on  $\text{K}^+$  concentration. Investigation of the  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ -activated mechanism of the SPO regime revealed that number of  $\text{Na}^+$ , as of essential activator, always equals 3, while that of  $\text{K}^+$  – 2.

## НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛЛАГЕНА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТРОФИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Г. Чохонелидзе, И. Вашакидзе, Т. Шиошвили, Ц. Манджгаладзе*

Тбилисская государственная медицинская Академия

Принята 16.12.2002

Изучен коллаген больных, страдающих доброкачественной гипертрофией предстательной железы (ДГПЖ). Материал охватывает 10 клинических случаев. Подробно рассмотрен коллаген, его происхождение, роль интегринов в пролиферации пучков коллагена. Показано, что в норме пучки коллагена закручены в суперспираль, которая удерживается с помощью хелатных (водородных) связей. Рассмотрена возможная заинтересованность неспецифического антигена в разволокнении пучков коллагена.

Ключевые слова: ДГПЖ, коллаген, интегрин

В морфологическом отношении коллаген входит в состав рыхлой волокнистой соединительной ткани, точнее, он относится к межклеточному веществу этой ткани (это внеклеточная структура организма). Последняя, т.е. рыхлая волокнистая соединительная ткань, обнаруживается во всех органах и постоянно сопровождает кровеносные и лимфатические сосуды [1]. Основная часть коллагенового волокна представлена фибрильным белком (коллагеном). В структурном отношении коллагеновые волокна располагаются в виде пучков и напоминают волнообразно изогнутые или спирально скрученные округлые или уплощенные тяжи. Их диаметр составляет от 1 до 3 мкм. Длина волокон различна. Коллаген синтезируется в рибосомах гранулярной эндоплазматической сети фибробластов. Молекулярной единицей коллагена считается протоколлаген [2]. Он, можно сказать, рассматривается, как макромолекулярный мономер [3]. Таким образом, различают молекулярный уровень организации коллагенового волокна – это протоколлаген, молекула его поляризована. Длина молекул нитей протоколлагена зависит от присутствия гликопротеидов и АТФ. При этом создаются волокна двух типов. При действии гликопротеидов волокна коллагена представлены длинными фибриллами, тогда как при действии АТФ, волокна коллагена представлены короткими сегментами. Когда речь идет о длинных сегментах коллагена, волокна связываются в продольном направлении, при этом концы волокон находятся на одном уровне.

Когда речь идет о коротких сегментах, то здесь связка идет бок о бок и они не связаны между собой в продольном направлении.

Далее следует надмолекулярный коллаген, составленный из микрофибрилл, толщина нитей которых равна, примерно, 10 нм. Затем идет фибриллярный уровень организации коллагена. Здесь становится видимой их поперечная исчерченность; его толщина достигает 50-100 нм, а период повторяемости темных и светлых участков равен 64 нм. Именно в этом коллагене выявляется повторяемость темных и светлых участков. Темные участки более интенсивно окрашены. Четвертый вид волокон представляет собой волокнистый уровень организации коллагена. Здесь толщина его равна около 150 мкм.

Известно, что коллагеновые волокна находятся в тесном взаимодействии с клетками, т.е. клетки имеют рецепторы, относящиеся к коллагенам и связаны с ним. Однако, часть клеток связывается с коллагеном не прямо, а через специальные белки – посредники (мессенджеры). Нарушение взаимосвязи опосредуется специальными связывающими белками – фибронектинами. Последние относятся к белкам внеклеточного материала. Именно с помощью фибронектинов происходит направленная мутация. Фибронектины относятся к семейству интегринов и являются трансмембранными гликопротеидами, выполняющими роль белков-рецепторов. Они участвуют в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов, а также пролиферацию. Дефекты интегринов приводят к различным тяжелым заболеваниям. В нашем случае можно предположить, что беспорядочный рост пучков коллагена и их разволокнение, вследствие чего имеет место сдавливание клеток железистой ткани, связано с трансмембранными гликопротеинами, в частности, с интегринными, регулирующими пролиферацию волокнистого коллагена, закрученного в норме в суперспираль. Суперспираль имеет компактную форму. Внутри спирали находятся лишь атомы водорода, которые содержатся у  $\alpha$ -углеродных атомов глициновых остатков. Радикалы же всех других  $\alpha$ -аминокислот помещены снаружи. Протоколлагеновые молекулы соединяются между собой ковалентными связями [4].

Если в норме коллагеновые волокна организованы в строгие пучки, где каждое волокно расположено параллельно друг другу и плотно прилегает одно к другому, то при патологии (в частности, в нашем случае), пучки носят разволокненный, дезорганизованный характер. Здесь каждое волокно имеет свое направление. Часть волокон упирается в мембрану клетки, способствуя тем самым, возникновению разрушительных процессов в начале на поверхности, а затем уже – в самой мембране. Изученные нами коллагеновые волокна относятся к IV типу, т.е. к волокнистому уровню своей организации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наше исследование базируется на клиническом материале (10 случаев ДГПЖ). Материал забирался в ходе операции – трансвезикальной простатомэктомии (возраст больных 70-75 лет), фиксировался в глотаре, затем обезвоживался и заливался в эпон. После резки на ультратоме OmU<sub>2</sub>, срезы контрастировались и просматривались в электронном микроскопе фирмы Tesla, BS-500 (Чехия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На изученном нами материале толщина волокна достигала 160-180 нм, а период повторности темных и светлых участков составил, в среднем, 50 нм.

Разволокнение коллагенов на нашем материале, безусловно, должно быть связано с разрушением водородных (хиральных) связей и, вследствие этого, с нарушением суперспирали [5]. Отсюда, пролиферация волокон коллагена является следствием дестабилизации суперспирали. Водородные связи имеют важное значение в формировании пространственной структуры высокомолекулярных белковых соединений [7]. Причем, белковые цепи деспирализуются лишь частично. Разрушение микроструктуры белков представляется нам, как явление денатурации [7]. Таким образом, водородные связи вызывают как-бы природную денатурацию. Это явление может возникнуть под действием различных реагентов и, в частности, вирусов. На вирусную природу реагента указывают найденные на исследуемом материале цитопатические изменения в ткани.

Таким образом, волокна коллагена идут не параллельно друг другу, а разволокнены. Разволокнены они не полностью, а лишь местами. Обращает на себя внимание, что коллагеновые волокна имеют неоднородную контрастность (местами окраска волокон становится очень светлой). Сказанное отмечается по всей длине коллагенового волокна. При этом, поперечная исчерченность коллагена исчезает в светлых участках и вновь появляется в интенсивно окрашенных.

Можно предположить, что именно здесь (в светлых участках) происходит дедифференцировка коллагена, его омолаживание. Именно в этих участках дифференцированное коллагеновое волокно вновь превращается в преколлаген (в структуру, где отсутствует исчерченность). Рост коллагенового волокна должен происходить именно в этих участках. При подробном исследовании обращает на себя внимание, что коллагеновые волокна в светлых своих участках несколько более набухшие, чем в темных.

Как известно, в пожилом возрасте нарушается равномерное распределение фермента 5-альфа-редуктазы по предстательной железе, вследствие чего нарушается переход неактивного тестостерона в активный (дигидротестостерон) и, в результате, последний поглощается преимущественно перипуретральными клетками предстательной железы, имеющими более проницаемую мембрану (по сравнению с другими участками простаты), подвергаясь при этом значительной гиперплазии.

Таким образом, можно заключить, что структурные особенности волокнистого коллагена в норме и в клиническом материале различны. Полученные структурные показатели на клиническом материале со стороны волокнистого коллагена (неоднородное разволокнение пучков коллагена, неоднородный диаметр волокна, наличие "пустых" мест между волокнами, неоднородная осьмиофильность волокна, сильная его извитость и т.д.) могут указывать на присутствие неспецифического антигена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каррер Я. Введение в органическую химию. М., 1989.
2. Тюкавкина И.А. и соавт. Биологическая химия. М., 1985.

3. Улумбеков Э. и соавт. Гистология (введение в патологию). М., 2000.
4. Улумбеков Э. Гистология. М., 2002.
5. Lilli E., Fieser L. Advanced organic chemistry. N.Y., 1980.
6. Mitzuchima S. Histologie moleculaire. N.Y., 1998.
7. Pitsier K.S. Essential Cell Biology. Baltimore, 1998.

## კოლაგენის ჯირკვლის სტრუქტურული თავისებურება პროსტატის ჰიპერპლასტიკური კეთილთვისებიანი ჰიპერტროფიისას

გ. ჭოხონელიძე, ი. ვაშაკიძე, თ. შიოშვილი, ც. მანჯგალაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

### რ ე ზ ი უ მ ე

პროსტატის ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერტროფიით დაავადებულ ავადმყოფებში შესწავლებოდა კოლაგენი. მასალა მოიცავდა 10 კლინიკურ შემთხვევას. დაწვრილებითაა შესწავლილი კოლაგენი, მისი წარმოშობა, ინტეგრინების როლი კოლაგენის კონების პროლიფერაციაში. ნაჩვენებია, რომ ნორმაში კოლაგენი ჩახვეულია სუპერსპირალში, რომელიც ქელატური (წყალბადის) კავშირების მეშვეობით კავდება. განხილულია არასპეციფიკური ანტიგენის შესაძლო დაინტერესება კოლაგენის კონების დარღვევაში.

## SOME STRUCTURAL PECULIARITIES OF COLLAGEN IN BENIGN PROSTATE HYPERTROPHY

G. Chokhonelidze, I. Vashakidze, T. Shioshvili, Ts. Mandjgaladze

Tbilisi State Medical Academy

### S U M M A R Y

The collagen was investigated in the patients with benign prostate hypertrophy. The material includes 10 clinical cases. Collagen, its origin, and role of integrins in the proliferation of collagen fascicles was studied in details. It was shown that in the norm fascicles of collagen were twisted into superspiral, which was kept with an aid of chelate (hydrogenous) connections. A possible interest of nonspecific antigen in the disturbance of collagen fascicles is considered.

## ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА-ЛБ НА АКТИВНОСТЬ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ШОКЕ

*И. Хапавა, Т. Чиковани, М. Гонгадзе, М. Иобадзе, М. Жгенти,  
Н. Кукуладзе, В. Бахуташвили*

Институт медицинской биотехнологии Академии наук Грузии, Тбилиси

Принята 01.11.2002

В работе изучено влияние Плаферона-ЛБ на активность индуцибельной NO синтазы (iNOS) при травматическом шоке (ТШ). Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самцах со средней массой 200 гр. ТШ у крыс воспроизводили по методу Кеннона, травматизацией мягких тканей бедра до развития артериальной гипотензии ( $60 \pm 2$  мм рт.ст.). Через 15 мин после наступления шока животным внутривенно вводили: в I группе – Плаферон-ЛБ в дозе 0,3 мг/кг, во II группе – физиологический раствор в количестве 0,3 мл. Через 30 минут после введения препаратов животных забивали. Спленоциты инкубировали с 100 нг LPS (из E.coli, серотип 0,55/85) в стерильных пробирках. Для фиксации молекулы нестабильного NO использовали спин-метку диэтилдитиокарбамат Na. Пробирки инкубировали в течение 18 часов при температуре 37°C. После окончания инкубации супернатант помещали в полиэтиленовые трубочки и замораживали в жидком азоте. Содержание NO измеряли методом электронного парамагнитного резонанса на ЭПР радиоспектрометре РЭ 1307. Анализ полученных результатов показал, что Плаферон-ЛБ статистически достоверно понижает продукцию NO, синтезированного индуцибельной NO-синтазой, из стимулированных спленоцитов.

**Ключевые слова:** оксид азота, синтаза, Плаферон-ЛБ, травматический шок, крысы

Тяжелая травма приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа, в котором основную роль играет реакция клеток иммунной системы. Активация иммунокомпетентных клеток (тромбоциты, макрофаги, лейкоциты) бактериальными токсинами, происходящая с помощью медиаторов (цитокины, простагландины, простаглицлины, NO, протеины, связывающие эндотоксины и др.), индуцирует аналогичный летальному шоко-подобный ответ. При этом происходит значительное увеличение продукции провоспалительных цитокинов: IL-2, TNF-альфа, IFN-гамма, инфлюкс полиморфонуклеарных лейкоцитов, их аккумуляция в органах и апоптоз клеток [7, 22, 15]. Несоответствующий повышенный выход цитокинов в течение травмы нарушает функции Т-лимфоцитов и является доста-

точным для индукции активации транскрипционных факторов в спленоцитах, которые активируют гены, чьи продукты являются вредными для поддержания гуморального и клеточного иммунитета. Таким образом, попытка препятствовать активации транскрипционных факторов с помощью фармакологических средств может быть полезной для поддержания клеточного иммунитета в этих условиях [23].

Кроме того, известно, что за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS), при шоке происходит гиперпродукция оксида азота (NO) [25]. Имеющиеся на сегодняшний день данные, подтверждают точку зрения о том, что гиперпродукция NO играет важную роль в резком падении сосудистого сопротивления и рефрактерной гипотензии, которые при шоке могут привести к сосудистому коллапсу [2]. Поэтому, фармакологические препараты, которые подавляют как продукцию, так и активацию проинфламаторных цитокинов или ингибируют активность iNOS, являются потенциальными кандидатами для профилактики и лечения травматического шока [4, 23, 25]. Одним из таких перспективных препаратов является Плаферон-ЛБ. Иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат Плаферон-ЛБ, полученный из человеческой плаценты, оказывает влияние на синтез цитокинов: IL-1, TNF-альфа, IFN-гамма, IL-4 [5, 11, 17]. Препарат подавляет синтез IL-1 моноцитами периферической крови, активированными митогеном, уменьшает выход IL-4, продуцируемого TH2 клоном, стимулированным анти-СД3, значительно снижает или полностью подавляет продукцию IFN-гамма мононуклеарными клетками, стимулированными антигеном и ингибирует продукцию как IFN-гамма, так и IL-4, синтезированного TH0 клоном. Плаферон-ЛБ также снижает *in vitro* продукцию оксида азота макрофагами/моноцитами, стимулированными липополисахаридом (LPS) [14].

Целью нашей работы было выявить при экспериментальном травматическом шоке *in vivo* эффект Плаферона-ЛБ на активность индуцибельной NO синтазы – фермента, регулируемого разными цитокинами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на половозрелых крысах-самцах со средней массой 200 гр. Модель травматического шока воспроизводили по методу Кеннона, травматизацией мягких тканей бедра до развития артериальной гипотензии ( $60 \pm 2$  мм рт. ст.). Через 15 мин после наступления шока животным внутривенно вводили: I группе – Плаферон-ЛБ в дозе 0,3 мг/кг, II группе – 0,3 мл физиологического раствора. Через 30 минут после введения веществ животных забивали. Спленоциты инкубировали с 100 нг LPS (из E.coli, серотип 0,55/85) в стерильных пробирках в течение 18 часов при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . После окончания инкубации супернатант помещали в полиэтиленовые трубочки и замораживали в жидком азоте. Для фиксации молекулы нестабильного NO использовали спин-метку диэтилдитиокарбамат Na. Содержание NO измеряли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), в основе которого лежит поглощение электромагнитной энергии высокой частоты веществом, помещенным в магнитное поле определенной напряженности. Спектр ЭПР образца регистрировали на радиоспектрометре РЭ-1307.



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оксид азота является короткоживущей, нестабильной, молекулой с мессенджерной и цитотоксической функциями. Проблема в понимании роли NO включает плейотропную и биологическую характеристики. NO влияет на большинство аспектов физиологии. С одной стороны, при увеличении кровотока NO модулирует синаптическую пластичность, развитие нейронов и поведенческий ответ, уменьшает экстравазацию лейкоцитов, их адгезию и агрегацию тромбоцитов [8, 9, 10, 19, 29]. С другой стороны, посредством увеличения перекисных соединений и, связываясь с супероксидрадикалом, NO образует высокотоксичный пероксинитрит (ONOO) и оказывает токсическое действие на клетки. В некоторых случаях, NO также вызывает повреждение ДНК непосредственно через апоптоз или посредством ингибирования рибонуклеотидредуктазы [6, 21].

Связыванию металлосодержащих белков с непарным электроном молекулы NO сопутствует обратимая и необратимая ингибция ферментов, содержащих гемовое и негемовое железо, в том числе и NO синтазы [16, 20].

Анализ проведенных ранее клинических исследований свидетельствует в пользу увеличения образования оксида азота в крови сразу же после наступления травматического шока [12]. Уровень NO у больных травматическим шоком на пятый день традиционной интенсивной терапии практически не менялся. Включение Плаферона-ЛБ в схему лечения способствовало статистически достоверной интенсификации образования NO на фоне улучшения клинического состояния больных. Следует отметить, что лечение Плафероном-ЛБ также вызывало, статистически достоверное, уменьшение содержания нитрозильного комплекса негемового железа – FeS-NO в крови больных. Так как и при экспериментальном ТШ плаферонотерапия, на фоне интенсификации синтеза NO, вызывает улучшение морфофункционального состояния печени, почек и миокарда [1], можно предположить, что при ТШ интенсификация образования NO под действием Плаферона-ЛБ имеет компенсаторный характер.

Предполагается, что интенсивное повышение содержания NO под действием Плаферона-ЛБ происходит за счет конституционного (cNO), а не индуцибельного NO. В пользу повышения cNO и одновременного подавления iNO свидетельствует и тот факт, что Плаферон-ЛБ *in vitro* ингибирует индуцибельную NO синтазу [14]. Имеются данные и о даун-регуляции экспрессии гена iNOS в гепатоцитах под действием NO [26]. Исходя из вышеизложенного, нам представилось актуальным изучение влияния Плаферона ЛБ на активность iNO синтазы *in vivo*.

Из полученных нами экспериментальных данных видно, что сразу же после наступления ТШ (через 45 мин) изменение интенсивности сигнала NO, продуцируемого интактными спленоцитами (у интактных крыс –  $7,3 \pm 0,9$ ; при ТШ –  $6,5 \pm 1,1$ ) не происходит. На данный показатель не влияет и введение Плаферона-ЛБ через 15 мин после наступления шока. Активация спленоцитов интактных животных ЛПС-эндотоксином выявила интенсивный ЭПР сигнал NO ( $16,3 \pm 1,5$  мм/мг). Повышение уровня NO ( $12,0$  мм/мг  $\pm 3,6$ ) в спленоцитах, инкубированных с LPS, обнаруживается также в случае животных с ТШ. Введение крысам Плаферона-ЛБ в дозе  $0,3$  мг статистически достоверно снижает ( $5,9 \pm 0,9$  мм/мг;  $p < 0,01$ ) регистрируемый

сигнал ЭПР свободного спин-меченого NO по сравнению с аналогическими показателями полученных как у интактных животных, так и у крыс с ТШ.

Таким образом, Плаферон-ЛБ способствует ингибированию ЛПС-стимулированного синтеза индуцибельного NO. Под влиянием препарата интенсивность сигнала NO уменьшается почти на 37%, по сравнению с контрольным значением.

Интересно отметить, что у больных ТШ, на фоне лечения Плафероном, только в двух случаях, где при поступлении, было зафиксировано чрезмерное повышение содержания в крови NO, наблюдалось снижение данного показателя [3]. Модулирующее действие препарата на уровень NO в крови и тканях было выявлено ранее и при других экспериментальных и клинических патологиях [13, 18, 24].

В литературе имеется сведение о существовании протеина человеческой сыворотки (MSP), который стимулирует макрофаги и индуцирует подвижную и фагоцитарную активность мышинных перитонеальных Мф. MSP, блокируя экспрессию в макрофагах mRNA NO синтазы, одновременно увеличивает продукцию стимулированного NO [27]. Не исключено, что в нашем случае мы имеем дело с действием аналогичного протеина.

Что касается механизма действия плаферона ЛБ на активность iNOS, можно предположить, что данный эффект связан с его регулирующим действием на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов.

На основании полученных нами результатов, мы с уверенностью можем заключить, что ингибция iNOS и следующее за ней уменьшение содержания NO создает условие для успешного применения Плаферона-ЛБ при лечении больных ТШ. Изучение механизмов действия Плаферона-ЛБ составит задачу наших дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рухадзе Р., Накашидзе И., Чиковани Т., Квезерели М. Intern. Journal on Immunorehab., 2001, 3, 147-148.
2. Стокле Ж.К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р., Клешиев А. Биохимия, 63(7):976-983.
3. Чиковани Т., Накашидзе И., Панцулаиа И., Чешивили Н. Бахутаишвили В. Intern. Journal on Immunorehab., 2001, 3, 143-144.
4. Angele M.K., Schwacha M.G., Smail N., Catania R.A., Ayala A., Cioffi W.G., Chaudry I.H. Am. J. Physiol. 1999, 276, C2285-2290.
5. Bakhutashvili A., Chikovani T., Cheishvili N., Bakhutashvili V. In: Georg. Symp. for Project Devel. and Conversion, Collect. of reports. 1995, 189-191.
6. Beckman J.S., Chen J., Crow J.P., Ye Y.Z. Prog. Brain Res., 1994, 103, 371-380.
7. Bertok L. Orv. Hetil. 1998, 139, 19947-19953.
8. Bredt D.S., Snyder S.H. Rev. Biochem., 1994, 63, 175-195.
9. Brenman J.E. Bredt D.S. Curr. Opin. Neurobiol., 1997, 7, 374-378.
10. de Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A., Shin W.S., Liao J.K. J. Clin. Invest., 1995, 96, 60-68.
11. Chikovani T., Bakhutashvili V. Trans-Caucasian J. of Immunology, 2001, 2, 68-77.
12. Chikovani T., Sanikidze T., Bakhutashvili V., Nanava G. Clinical Immunology, 2001, 99, 174.
13. Chikovani T., Rukhadze R., Pantsulaia I., Sanikidze T., Bakhutashvili V. Intern. J. on Immunorehab., 1999, 1, 14-19.

14. *Gongadze M., Chikovani T., Sanikidze T., Bakhutashvili V.* Intern. Journal on Immunorehab. 2001, V.3, 158-160.
15. *Kell M.R., Kavanaugh E.G., Goebel A., Soberg C.C., Lederer J.A.* Shock, 1999, 12, 139-44.
16. *Kerwin J.F. Jr., Lancaster J.R. Jr., Feldman P.L.* J. Med. Chem., 1995, 38, 4343-4362
17. *Khetsuriani N., Chikovani T., Alies Snieders.* Institute of medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia. Laboratory of cell biology, University of Amsterdam, The Netherlands (unpublished data).
18. *Kvezereli M., Chikovani T., Sanikidze T., Rukhadze R., Cheishvili N., Sharashenidze T., Papava M., Bakhutashvili V.* Annals of Biomedical Research and Education. 2002, 133-138.
19. Nitric Oxide: A Modulator of Cell-cell Interactions in the Microcirculation (ed. Kubes P.). 1995, R.G. Landes Co. Austin, Texas.
20. *Marletta M.A.* Cell, 1994, 78, 927-930.
21. *Mittal C.K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 193, 126-132.
22. *Molina P.E.* Neuroimmunomodulation, 2001, 9, 125-33.
23. *Samy T.S., Ayala A., Catania R.A., Chaundry I.H.* Shock, 1998, 9, 443-50.
24. *Sharashenidze T., Sanikidze T., Chikovani T., Cheishvili N., Bakhutashvili V.* Georgian Medical News, 2001, 12, 108-111.
25. *Smail N., Catania R.A., Wang P., Cioffi W.G., Bland K.I., Chaundry I.H.* Arhc. Surg., 1998, 133, 399-405.
26. *Taylor B.S., Kim Y.M., Wang Q., Shapiro R.A., Billiar T.R., Geller D.A.* Arch Surg., 1997, 132, 1177-1183.
27. *Wang M.H., Cox G.W., Yoshimura T., Sheffler L.A., Skcel A., Leonard E.J.* J. Biol. Chem., 1994, 269, 14027-14030.
28. *Wichman M.W., Ayala A., Chaundry I.H.* Ctit. Care Med., 1998, 26, 1372-1378.
29. *Yun H.Y., Dawson V.L., Dawson T.M.* Crit. Rev. Neurobiol., 1996, 10, 291-316.

## პლაზმრონი ლბ-ს გავლენა ინფლუენციაზე NO-სინთაზას

### ამტიმობაზე ტრავმული შოკის პირობებში

ა. ხაფაგა, თ. ჩიქოვანი, მ. გონვაძე, მ. იობაძე, მ. ჟღენტა, ნ. კუკულაძე, ვ. ბახუტაშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა *in vivo* ტრავმული შოკის დროს ინფლუენციაზე სინთაზას აქტივობაზე პლაზმრონი ლბ-ს გავლენის შესწავლა. ტრავმული შოკი კენონის მეთოდით, ბარძაყის რბილი ქსოვილების დაზიანებით, გამოიწვიეთ. შოკის განვითარების კრიტერიუმად მიღებული იყო არტერიული წნევის დაცემა  $60 \pm 2$  მმ Hg-მდე. შოკის განვითარებიდან 15 წთ-ის შემდეგ I ჯგუფის ცხოველებში შეგვყავდა პლაზმრონი ლბ (0,3 მგ/კგ), II ჯგუფში – 0,3 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი. ინექციიდან 30 წთ-ის შემდეგ ცხოველებს კვლავდით და ვიღებდით ელენთას. გამოყოფილ სპლენოციტებს ვაინკუბირებდით ლიპოპოლისაქარიდთან (LPS, E.coli სეროტიპი 0.55/85) 18 საათის განმავლობაში 37°C

ტემპერატურაზე. არასტაბილური აზოტის ოქსიდის მოლეკულას ვაფიქსირებდით Na-დიეთილდითიოკარბატიტით. NO-ს ვსაზღვრავდით ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (პპრ) მეთოდით. პპრ სპექტრის რეგისტრაციას ვახდენდით რადიოსპექტრომეტრზე P9 1307. მიღებული შედეგების ანალიზმა ცხადყო, რომ პლაფერონი ღებ მნიშვნელოვნად ამცირებს LPS-ინდუცირებულ NO-ს სინთეზს. ამგვარად, პლაფერონი *in vivo* ფერმენტ ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტივობას თრგუნავს.

## INFLUENCE OF PLAIFERON LB ON iNOS ACTIVITY IN EXPERIMENTAL MODEL OF TRAUMATIC SHOCK

*I. Khapava, T. Chikovani, M. Gongadze, M. Iobadze, M. Jgenti, N. Kukuladze, V. Bakhtashvili*

Institute of Medical Biotechnology Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

Purpose of this study was to determine *in vivo* effect of Plaferon-LB (PLB) on inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity in experimental model of traumatic shock. Traumatic shock was induced by the injury to soft tissues according to the Cannon method. Decrease of the arterial blood pressure was concomitant of the shock development. Fifteen minutes following the shock development the first group of animals were injected with PLB (0.3 mg/kg), the animals of the second group – by the saline (0.3 ml). Thirty minutes after injection the rats were sacrificed. The spleen was removed. Splenocytes were incubated with 100 ng lipopolysaccharide (LPS from E.Coli, serotype 0.55/85) at 37°C, for 18 hours. In order to fix unstable NO molecule NO-trap (N-diethyldithiocarbamate, Pharmachim, Moscow) was added and its level was determined by electron spin resonance (ESR) spectrometry technique on radiospectrometer RE-1307 (Russia).

The results indicate that PLB significantly decreases production of iNOS derived NO by LPS-stimulated splenocytes. Thus, PLB inhibits iNOS activity *in vivo*.

## **Т-ЛИМФОЦИТЫ, КАК ЭФФЕКТОРЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА**

*Г. Хечинашвили, В. Волобуев, Н. Хвития*

Тбилисская государственная медицинская Академия

Принята 31.10.2002

Из широкой массы зараженных туберкулезом людей болеют немногие. Как показывают наблюдения, единственным эффектором противотуберкулезного иммунитета являются Т-лимфоциты. Течение заболевания определяется состоянием иммунитета. Именно воздействие на организм хозяина, с целью повышения его сопротивляемости, представляется абсолютно новым подходом к лечению туберкулеза.

**Ключевые слова:** лимфоцит, туберкулез, иммунитет

Восприимчивость человеческого организма к туберкулезной палочке высока [2, 3, 4]. Человек часто может быть носителем этого микроба, однако заражение людей туберкулезом происходит не всегда. Из широкой массы зараженных туберкулезом людей болеют не все. Как показывают наблюдения, единственным эффектором противотуберкулезного иммунитета являются Т-клетки, точнее Т-лимфоциты.

Целью работы являлось изучение структурных особенностей Т-лимфоцитов у больных туберкулезом. Материал охватывает 15 случаев больных первичной формой туберкулеза.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследована кровь, в частности, ее форменные элементы (Т-лимфоциты), методом электронной микроскопии. Материал заливался в эпон, при этом, он предварительно фиксировался в 1% растворе осмия на буфере и обезвоживался в спиртах. Залитый в эпон материал резался на ультратоме OmU<sub>2</sub> (Австрия) и просматривался в трансмиссионном микроскопе BS-500 (Tesla, Чехия), при ускоряющем напряжении в 80 кВ. Срезы контрастировались по методу Reynolds et al.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучение материала показало, что в лимфоцитах больных туберкулезом ядра репрессированы. Превалирует гетерохроматин; последний крупноглыбчат. Особен-

но большие глыбки гетерохроматина были расположены по краю ядра, которое сильно извито. Ядрышки небольшие по величине, хорошо контурированы, дислоцированы. Окраска ядрышек неоднородная. Гетерохроматин около ядрышка представлен в небольшом количестве. Небезынтересно отметить, что край ядрышка неровный и образует небольшие выросты, направленные поперек ядра. Мембрана ядра носила огрубевший характер, между листками ядра часто отмечаются цистерны. Особенно сильно извит наружный листок. В цитоплазме превалирует агранулярный эндоплазматический ретикулум. Последний представлен преимущественно цистернами. Эндоплазматический ретикулум, преимущественно, занимает большую часть цитоплазмы и, в основном, расположен около края ядра. Митохондрии большие по величине, кристы носили огрубевший характер. Лизосомы единичные, мелкие, преимущественно круглые, хорошо контурированные. Аппарат Гольджи представлен, преимущественно, мелкими цистернами, каналцы аппарата Гольджи сильно извитые, неоднородные по диаметру. Наружная мембрана клетки часто образует выпячивания. На электрограммах отмечается явление блеббинга. Наблюдается адгезия между лимфоцитами и эритроцитами. На поверхности мембран, образующие блеббинг, выявляется большое количество рибосом. Последние хорошо контурированы, осьmioфильны, лишь единичные рибосомы агглютинированы друг с другом.

Туберкулезная инфекция принадлежит именно к тем заболеваниям, которые обозначаются, как разновидность аллергии. Она проявляет гиперчувствительность замедленного типа. Аллергическая реакция, обнаруживаемая при туберкулезной инфекции, представляет собой не что иное, как очаг грануломатозного воспаления, спровоцированного взаимодействием между антигенами туберкулезной палочки и сенсибилизированными Т-лимфоцитами. Подобное усиление грануломатозной реакции становится необходимым организму для подавления туберкулезной инфекции. Т-лимфоцит-зависимая аллергия превращается в инструмент клинически значимого повреждения. Если подавить процесс агрессивности со стороны организма, то это ослабит сопротивление против возбудителя и обострит заболевание. Взаимоотношение между иммунитетом и аллергией при туберкулезе до сих пор вызывает спорные вопросы, так как на сегодня имеются новые представления касательно гетерогенности Т-лимфоцитов. Как показывает целая группа авторов [1], в аллергию к туберкулезной палочке, в основном, включены варианты Т-хелперов. Секретируя агрессивные макрофаготропные цитокины, они повышают антимикробную агрессивность макрофагов. При этом, генетические дефекты цитокинов могут снижать устойчивость к туберкулезной палочке. Т-киллеры сильнее нацелены на прямое уничтожение зараженных клеток, экспрессирующих микробные антигены. Идея о функциональной неоднородности Т-клеток получила новое доказательство в связи с открытием "неклассических" антигенов, представляющих молекулы, обособленные от молекул главного комплекса гистосовместимости. Подобная кооперация расширяет масштаб взаимодействия иммунокомпетентных клеток с микробными агентами. При этом, стимуляция гликолипидными антигенами изменяет цитокиновый баланс в ткани, создавая условия для гиперактивности определенных субпопуляций Т-клеток.

Таким образом, туберкулез относится к таким иммунологически зависимым

патологиям, возбудитель которых, не обладая достаточным арсеналом прямых деструктивных начал, поддерживает болезнь за счет конфликта с эффекторами иммунитета, приводя их к патогенетически значимой мобилизации.

Клинический спектр туберкулезной инфекции подразделяется на острую и хроническую патологии, т.е. рассматриваются две формы туберкулеза – первичный и вторичный его варианты. Первый возникает у людей, которые ранее не имели контакт с возбудителем. Именно при этой форме не имеется так называемый исходный иммунологический фон. На первый план выступают определенные особенности неспецифической резистентности организма. Здесь реакции специфического иммунитета должны включаться с опозданием, однако они все-же успевают повлиять на течение процесса и его клиническую симптоматику. Что касается вторичного туберкулеза, то здесь весь процесс может быть охарактеризован, как процесс, связанный с иммунной патологией.

С микробиологической точки зрения, выздоровление от туберкулезной инфекции не бывает полным. Именно латенция связана со способностью туберкулезной палочки выживать длительно в метаболически инертном состоянии, при этом реализуя широкие возможности адаптивной изменчивости. Как показывают последние наблюдения, здесь важную роль должны играть функциональные изменения со стороны плазматической мембраны. Микобактерии проникают в клетку хозяина, используя отдельные рецепторы к комплементу, что избавляет микобактерии от встречи с губительным оксидантным взрывом. При инвазии микобактериями поверхностная мембрана претерпевает сморщивание. Резистентные микобактерии подобного влияния на клеточную мембрану не оказывают и не вызывают гибели клеток. В этом случае весьма важную роль играют гликопротеидные компоненты. Как отмечает целая группа авторов [5, 6], важным компонентом антипатогенной защиты являются продукты, выделяемые естественными киллерами. Среди других факторов, определяющих внутриклеточные отношения к микобактериям, являются ионные каналы и регуляторы транскрипционной активности. Однако, есть ряд существенных различий в механизмах инвазии и репликации патогенов, находящихся в виде L-форм или же находящихся под воздействием NO-метаболического пути обмена. Таким образом, течение заболевания определяется состоянием иммунитета. Именно воздействие на организм хозяина с целью повышения его сопротивляемости представляется абсолютно новым подходом в лечении туберкулеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галактионов В.Г. и соавт. Роль макрофагов в эволюции специфического иммунитета. М., 1998.
2. *Маянский А.Н.* Трансплантационная болезнь. М., 2001.
3. *Перельман М.Т. и соавт.* Строение и биосинтез антител. Новосибирск, 2001.
4. *Проскуряков С.Я. и соавт.* Иммунология и иммунодиагностика. Киев, 2001.
5. *Edlin K.G., Doherty P.C.* Proc. Roy. Soc., 1992, 96, 424-430.
6. *Zaborina O.* Lymphatic and lymphoid tissue. London, 1999.

## **T-ლიმფოციტები, როგორც ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის ეფექტორები**

*გ. ხეჩინაშვილი, ვ. ვოლობუევი, ნ. ხვითია*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

### **რეზიუმე**

ინფიცირებული ადამიანების ფართო მასიდან მხოლოდ მცირე ნაწილია დაავადებული ტუბერკულოზით. როგორც დაკვირვებები გვიჩვენებს, ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის ერთადერთ ეფექტორს წარმოადგენენ T-უჯრედები, უფრო ზუსტად კი – T-ლიმფოციტები. დაავადების მიმდინარეობას განსაზღვრავს იმუნიტეტის მდგომარეობა. სწორედ მასპინძელ ორგანიზმზე ზემოქმედება, მისი მდგრადობის გაზრდის მიზნით, არის ტუბერკულოზის მკურნალობაში აბსოლუტურად ახალი მიდგომა.

## **T-LYMPHOCYTES AS EFFECTORS OF ANTITUBERCULOUS IMMUNITY**

*G. Khechinashvili, V. Volobuev, N. Khvitia*

Tbilisi State Medical Academy

### **SUMMARY**

From the broad population of infected humans only few are ill with tuberculosis. As the observations show the only effector of antituberculous immunity appear to be T-cells, more exactly – T-lymphocytes. The duration of this disease is determined by the state of immunity. Just the influence on the host organism, in order to increase its resistance, appears to be an absolutely new approach to the treatment of tuberculosis.



## ქრონიკული ტონზილიტის თანამედროვე ასპექტები

*ს. ხეჩინაშვილი, ნ. ვაშაკიძე*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

მიღებულია 7.10.2002

ჯერ კიდევ I ს. ჩვ. წა-ით ცელსუსმა აღწერა ტონზილექტომია. ამ დროიდან მოყოლებული, ტონზილიტის მკურნალობის მეთოდები ბევრმა ექიმმა მოგვაწოდა. ამ გავრცელებული დაავადების პროცესისა და მისი მკურნალობის გაგება დღესაც აქტუალურია. ქრონიკული ტონზილიტი არის ხახის ლიმფოიდური ქსოვილის, განსაკუთრებით კი სასისმიერი ნუშურების ქრონიკული ანთება. ქრონიკული ანთება ვითარდება მწვავე და სუბკლინიკური ინფექციების განვითარების შედეგად, მწვავე ტონზილიტის არაადეკვატური ანტიობიოტიკური მკურნალობისას. ქრონიკული ტონზილიტის დროს ძალზე მნიშვნელოვანია ადგილობრივი იმუნური მექანიზმები. ქრონიკული ტონზილიტის განვითარებაში შეიძლება მნიშვნელობა ჰქონდეს მაიონიზებელ დასხივებას. ანთებითი შლაკები გროვდება კრიპტებში, რაც ქმნის მუდმივად გაღიზიანებულ ყელს, ჰალიტოზს, გაძნელებულ ყლაპვას და მუდმივად მგრძობობარე ცერვიკალურ კვანძებს. გამოკვლევამ კრიპტებში გამოავლინა გადაღებული ნუშურები, რომლებიც შეიძლება ფიბროზული იფოს. არანამკურნალევე ან ცუდად ნამკურნალევე ტონზილიტს შეუძლია გამოიწვიოს სიცოცხლისათვის პოტენციურად ისეთი საშიში დაავადებები, როგორცაა ართრიტი, გლომერულონეფრიტი, ენდოკარდიტი, რეუმატიზმი, ქორეა და სხვ. როგორც წესი, ქრონიკული ტონზილიტის დროს აღინიშნება პოლიმიკრობული ბაქტერიული პოპულაცია. არსებობს ამ დაავადების მკურნალობის ორი მეთოდი: თერაპიული და ქირურგიული (ადგილობრივი ან საერთო ენდოტრაქეული ანესთეზია).

საკვანძო სიტყვები: ქრონიკული ტონზილიტი, მკურნალობა, დიაგნოსტიკა

ქრონიკული ტონზილიტი უძველესი დროიდანაა ცნობილი. მისი სიმპტომები ჯერ კიდევ პიპოკრატეს (V-IV ს. ჩვ. წ.-მდე) შრომებშია აღწერილი. ცელსუსმა კი 50 წ. ჩვ.წ.-ით, პირველად განახორციელა ტონზილექტომია. მიუხედავად ასეთი ხანგრძლივი ისტორიისა, ქრონიკულ ტონზილიტს ბავშვთა და მოზრდილთა პათოლოგიებს შორის სისშირის მიხედვით დღესაც ერთ-ერთი პირველი ადგილი უკავია. ეს ხახის ლიმფოიდური ქსოვილის, უფრო ხშირად სასის ნუშურების, ქრონიკული ანთებაა. იზოლირებულად მიმდინარე ქრონიკული ტონზილიტი იშვიათია. როგორც წესი, მას თან ერთვის ქრონიკული ფარინგიტიც, ე.ი. პროცესში ხახის

უკანა კედელიც ერთვება [8]. სასის ნუშურები ორგანიზმის იმუნურ სისტემას მიეკუთვნება. ისინი საჭმლისა და სასუნთქი სისტემების საზღვარზე მდებარეობენ და ბარიერულ ფუნქციას ასრულებენ, აუვნებელყოფენ რა მიკრობებს, რომლებიც გაშუღებით ხვდებიან აქ გარემოდან. ამიტომაც მათ სრულყოფილ მოქმედებას არსებითი როლი ენიჭება ორგანიზმის დაცვის ეფექტურობაში [1].

ქრონიკული ტონზილიტის დეკომპენსაციის დროს შესაძლებელია განვითარდეს ისეთი დაავადებები, როგორცაა რევმატიზმი, მიოკარდიტი, გლომერულონეფრიტი, სხვადასხვა სისტემური დაავადებები. ისინი ხშირად ინვალიდობისა და ადრეული სიკვდილის მიზეზიც კი ხდებიან [8].

ქრონიკული ტონზილიტი (tonsillitis chronica), ანუ სასის ნუშურების ქრონიკული ანთება, შებრუნებითი ან არაადეკვატური ანტიბიოტიკოთერაპიის ჩატარების გამო სუბკლინიკურად მიმდინარე მწვავე ტონზილიტების შედეგია. იგი შეიძლება სხვადასხვა ინფექციური დაავადებების (წითელა, ყვიანახველა და სხვ.) შემდეგაც განვითარდეს. რადიაციული გამოსხივება ასევე დიდ როლს თამაშობს ქრონიკული ტონზილიტის ჩამოყალიბებაში [5]. მის განვითარებას ხელს უწყობს ორგანიზმში ხანგრძლივად არსებული ინფექციის კერები: კარიესული კბილები, ქრონიკული პროცესები, განსაკუთრებით ზემო სასუნთქ გზებსა და ცხვირის დანამატ წიაღებში. დაავადების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სასის ნუშურების ანატომიურ-ფიზიოლოგიური თავისებურებები, ფოლიკულების რეაქტიულობა, რეცეპტორული აპარატის მდგომარეობა, ორგანიზმის რეაქტიულობის დაქვეითება და ალერგიული არამდგრადობა, ასევე არახელსაყრელი საცხოვრებელი და საშუალო პირობები.

ქრონიკული ტონზილიტის დროს სასის ნუშურები შეიძლება იყოს ჰიპერპლაზიური, ნორმალური ზომისა ან ატროფიული. მათში განვითარებული მორფოლოგიური ცვლილებები სხვადასხვაგვარია: ნახულობენ მფარავი ეპითელიუმის გარქოვანებასა და დესქვამაციას, მის ინფილტრაციას ლიმფოციტებითა და პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებით. ლაკუნებში ზოგჯერ წარმოიქმნება ეპითელიუმის დვრილოვანი წანაზარდები (ქრონიკული ლაკუნური ტონზილიტი). პარენქიმაში აღინიშნება ანთებითი ინფილტრატები და მიკროაბსცესები, განსაკუთრებით ტონზილების ზედა პოლუსებში. პატარა წყლულებიდან, რომლებიც ჩნდება ანთების შედეგად, ხდება ნუშურების პარენქიმის ინფიცირება შემდგომი ლეიკოციტური ინფილტრატების წარმოქმნითა და ფოლიკულების ანთების განვითარებით (ქრონიკული პარენქიმული ტონზილიტი). ქრონიკული ანთებითი პროცესის შედეგად ჩნდება შეხორცებები როგორც თვითონ ნუშურებში, ისე მათსა და სასის რკალებს შორის. დანაწიბურების პროცესს შემდგომში მიეყვართ ფოლიკულებისა და მთლიანად ნუშურების ატროფიამდე (ქრონიკული სკლეროზული ტონზილიტი) [1].

აღნიშნული დაავადების დროს ლაკუნებში მუდმივად ბუდობს სხვადასხვა მიკროფლორა, მათ შორის პათოგენურიც: სტრეპტოკოკები, სტაფილოკოკები, ვირუსები, სოკოები და სხვა.

ინფიცირების შედეგად სასის ნუშურების ამომგენი ლორწოვანი სქელდება, ჩამოფცქვნილი ეპითელიუმში ბაქტერიებთან და ლეიკოციტებთან ერთად წარმოქმნის თხიერი ჩირქის ან კახეოზურ-ჩირქოვანი მასის გროვებს – დეტრიტებს (ჩირქოვან საციობებს). შემდგომში ინფექცია შეიძლება გავრცელდეს ჯერ მცირე, შემდეგ კი უფრო დიდ ვენებზე (თრომბოფლემბიტი), ან ლიმფურ სადინარებზე (ადვილობრივი ლიმფადენიტი). აღნიშნული დაავადება ხშირად იწვევს სენსიბილიზაციასა და ორგანიზმის ალერგიულად გარდაქმნას, რაც ხელს უწყობს სხვადასხვა მეტატონზილური დაავადებების (ინფექციური პოლიართრიტი, რევმატიზმი, ენდოკარდიტი, პიელონეფრიტი, ტონზილოგენური სეფსისი, ტონზილო-კარდიალური სინდრომი და სხვ.) განვითარებას [7].

ავადმყოფები ანამნეზში აღნიშნავენ ხშირ ანგინებსა და მეტატონზილურ დაავადებებს. თუმცა, ხშირად ვხვდებით ქრონიკული ტონზილიტის უანგინო ფორმებსაც. რეფლექსურ სიმპტომებს მიეკუთვნება მშრალი, ზოგჯერ შემაწუხებელი ხველა, უსიამოვნო შეგრძნებები ყელში და სხვა. ამოხვეულებისას ჩანს თეთრი ფერის არასასიამოვნო სუნის მქონე ბურთულები [6].

ფარინგოსკოპიით ჩანს პერიტონზილური ერთემა, გაფარებული, კრიპტოზული, გადიდებული ნუშურები, ჩირქის ხანგრძლივი ზეწოლის გამო გაფართოებული ლაკუნებით. კრიპტებში ანთებითი ნარჩენები გროვდება და იწვევს ყელის ტკივილს, ცუდ სუნს პირიდან (პელითოზს) და ყლაპვის გაძნელებას (დისფაგიას). რეგონული ლიმფური ჯირკვლები გადიდებული და მცირედ მტკივნეულიც შეიძლება იყოს [3]. კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით განარჩევენ ქრონიკული ტონზილიტის კომპენსირებულსა და დეკომპენსირებულ ფორმებს. რაც შეეხება კომპენსირებულ ფორმას, ამ დროს სახეზეა მხოლოდ ადვილობრივი ცვლილებები. ანგინები იშვიათია, ავადმყოფები უჩივიან უსიამოვნო შეგრძნებებს ყლაპვისას და ცუდ სუნს პირიდან, მეტატონზილური დაავადებები არ აღინიშნება. დეკომპენსირებული ფორმის შემთხვევაში კი, პირიქით, სახეზეა ორგანიზმის ზოგადი ინტოქსიკაციის ნიშნები, ხშირია ანგინები (3-5 წელიწადში), გვხვდება პარატონზილური აბსცესები, ხშირად სუბფიბრილური ტემპერატურა, რაც ქრონიოსეფსისზე მიუთითებს, და სხვადასხვა მეტატონზილური დაავადებები. დიაგნოზი დგინდება ანამნეზისა და ფარინგოსკოპიის საფუძველზე.

რაც შეეხება ქრონიკული ტონზილიტის მკურნალობას, მისი ორი გზა არსებობს: კონსერვატული და რადიკალური. კონსერვატული მეთოდი გამოიყენება კომპენსირებული ფორმის დროს. ამ მიზნით მიმართავენ ტუნორვან საწვებებსა და ადვილობრივად (ქვედა ყბის კუთხის არიდან) ულტრაბაგრიითა და ულტრაბადალი სიხშირის ელექტრომაგნიტური (შშს) რხევებით ზემოქმედებას, უშუალოდ ტონზილების ზედაპირზე ულტრაიისფერ დასხივებასა და ლაზეროთერაპიას. საჭიროა ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესება (ხმარობენ B, C და PP ჯგუფის ვიტამინებს, სხვადასხვა იმუნოსტიმულატორებს). მნიშვნელოვანი ფაქტორია, აგრეთვე, პროფილაქტიკური ღონისძიებების ჩატარება: ინფექციის იმ ქრონიკული კერების სანაცია, რომლებიც მუდმივად ქმნიან ორგანიზმში ინფექციის განვითარებისათვის ხელსაყრელ პირობებს [4].

დეკომპენსირებული ფორმის დროს მიმართავენ მკურნალობის ქირურგიულ მეთოდს – ტონზილექტომიას (ადგილობრივი ან ზოგადი ანესთეზიის გამოყენებით). ტონზილექტომიის აბსოლუტური ჩვენებაა მხოლოდ უმიზეზო დისფაგია, მძიმედ გამოხატული სუნთქვითი დისკომფორტი, კლინიკურად დადასტურებული ობსტრუქციული აპნოე, ალვეოლური ჰიპოვენტილაცია და მალიგნიზაცია, რომელიც ძალზე იშვიათია; აგრეთვე, მკურნალობის თერაპიული მეთოდის უეფექტობა, მეტატონზილური დაავადებები, ნუშურების მზარდი ჰიპერტროფია, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მეტყველების მოშლა და სხვადასხვა ორო-ფაციალური ანომალიები.

ამრიგად, იმის გათვალისწინებით, რომ მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენების მიუხედავად, ქრონიკული ტონზილიტი ხანგრძლივი დროის მანძილზე კვლავაც რჩება აქტუალურ პრობლემად, მისი პრევენციის მიზნით საჭიროა ორგანიზმში არსებული ინფექციის კერების დროული სანაცია, ადრეული, ზუსტი დიაგნოსტიკა და მკურნალობის შესაბამისი მეთოდის შერჩევა, რაც დღესდღეობით საკმაოდ გართულებულია და საჭიროებს შემდგომ კვლევასა და ახალი მიდგომების შემუშავებას.

## ლიტერატურა

1. *Пальчун В.Т., Крюков А.И.* Оториноларингология. Москва, 1997, с. 2000.
2. *Casselbrant M.L.* Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1999, Suppl. 49, 133-135.
3. *Dorn M.T.* In: Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology, 1999.
4. *Goldstein M.N.* Otolaryngologic Clinics of North America, 1992, 25, 4, 837-842.
5. *Lomat L., Galbur G., Quastel M.R. et al.* Environ. Health Perspect., 1997, 105 suppl., 6, 1529-1532.
6. *Matthew L., Lanternier M.D.* Throat. University of Iowa Family Practice Handbook, 4th Edition, Chapter 20.
7. *Stjernquist-Desatnik A., Holst E.* Acta Otolaryngol., 1999, 119, 1, 102-106.
8. *Udayan K., Shah M.D.* Medicine Journal, 2001, 2, 7.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

*С. Хечинашвили, Н. Вашикидзе*

Тбилисская государственная Медицинская Академия

### РЕЗЮМЕ

Еще I в веке н.э. Цельсус описал тонзиллэктомию. С этих пор, способы лечения тонзиллита были описаны многими врачами. Понимание процесса заболевания и лечения этого распространенного недуга остается важным и сегодня. Хронический тонзиллит является хроническим воспалением лимфоидной ткани гортани, обычно небных миндалин. Хронический тонзиллит развивается в результате возвратных острых или субклинических инфекций при неадекватном антибиотиколечении острого тонзиллита. При хроническом тонзиллите весьма важны местные иммунные механизмы. В развитии хронического тон-

зиллита может иметь значение ионизирующее облучение. Воспаленные шлаки накапливаются в криптах, что создает постоянно воспаленное горло, галитоз, затрудненное глотание и постоянно чувствительные цервикальные узлы. Обследование выявляет в криптах наличие увеличенных миндалин, которые могут быть фиброзными. Нелеченный или плохо леченный тонзиллит может вызвать такие, потенциально опасные для жизни, заболевания, как артрит, гломерулонефрит, эндокардит, ревматизм, хорея и т.д. При хроническом тонзиллите, как правило, наблюдается полимикробная бактериальная популяция. Существуют два способа лечения этого заболевания: терапевтический и хирургический (под местной или общей эндотрахеальной анестезией).

## MODERN ASPECTS OF CHRONIC TONSILLITIS

*S. Khechinashvil, N. Vashakidze*

Tbilisi State Medical Academy

### SUMMARY

In the I century AD Celsus described tonsillectomy. Since that time many physicians have documented management of tonsillitis. Understanding the disease process and management of this common malady remains important even today. Chronic tonsillitis is a chronic inflammation of the pharyngeal lymphoid tissue, usually of palatine tonsils. Chronic tonsillitis results from recurrent acute or subclinical infections from inadequate antibiotic treatment for acute tonsillitis. Local immunological mechanisms are important in chronic tonsillitis. Ionizing radiation exposure may relate to the development of chronic tonsillitis. Inflammatory debris is collected in the crypts producing a constant sore throat, halitosis, dysphagia and persistent tender cervical nodes. The examination reveals cryptic, large tonsils that may be fibrotic. Untreated or incompletely treated tonsillitis can lead to potentially life-threatening complications such as arthritis, glomerulonephritis, endocarditis, rheumatic fever, chorea, *etc.* A polymicrobial bacterial population is observed in most cases of chronic tonsillitis. There are two ways of the treatment of this disease: therapeutic or surgical (with local or general endotracheal anesthesia).

## **შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მაქსიმალური მოცულობის და სიჩქარის დინამიკა სხვადასხვა კვალთმედიაციის და ასაკის სპორტსმენებში**

*კ. ხვედელიძე, დ. ჩიტაშვილი*

საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო  
აკადემია, თბილისი

მიღებულია 22.11.2002

დაკვირვებებით დადგინდა იქნა, რომ შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მოცულობითი სისწრაფე მატულობს, როგორც ასაკთან, ისე გაწვრთნილობასთან კავშირში. ასაკთან დაკავშირებით აღსანიშნავია ვარჯიშების პირველდაწყებით ეტაპზე უფრო ეფექტური გაუმჯობესება მომდევნო ეტაპებთან შედარებით. დადგინდა, რომ სპორტსმენთა გაწვრთნილობის დონის ასასახად ფიზიკური მომზადების საწყის ეტაპზე და საშუალო პერიოდში, კარგ ინფორმაციულ მაჩვენებელს წაემოადგენს, როგორც მოსვენებულ მდგომარეობაში და ფიზიკური დატვირთვის განმავლობაში შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის დროს დაფიქსირებული მაქსიმალური მოცულობითი მაჩვენებელი, ისე ტაქომეტრული მონაცემები დროის ერთეულში.

**საკვანძო სიტყვები:** პნევმოტაქომეტრული მონაცემები, ასაკი, გაწვრთნილობა, კრივი, სპორტსმენი

ცნობილია, რომ ფიზიკური დატვირთვის დროს სასუნთქი მუსკულატურა ასრულებს დიდი მოცულობის სამუშაოს. ფილტვების ვენტოლაცია იზრდება 170-180 ლიტრამდე, სუნთქვის სიხშირე წუთში 70-80-ს აღწევს, ხოლო სუნთქვის სიღრმე 2,5-3 ლიტრამდე იზრდება [1-4]. ამიტომ საინტერესოა, როგორი თავისებურებები გააჩნია სასუნთქი კუნთების ძალის ცვლილებას ფიზიკური დატვირთვის დროს.

სუნთქვაში მონაწილე კუნთების შეკუმშვა-მოდუნების ამპლიტუდა, გულ-მკერდის ყაფახის მოცულობასთან ერთად, პირდაპირ კავშირში იმყოფება ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობის მაჩვენებელთან. ეს მაჩვენებელი იცვლება ასაკთან, სქესთან, გაწვრთნილობასთან, ფიზიკური ვარჯიშების სპეციფიკასთან და დატვირთვის სიმძლავრესთან დაკავშირებით.

წვენი დაკვირვების მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა შესუნთქვა-ამოსუნთქვის მაქსიმალური მოცულობითი მაჩვენებელი და დაგვედინა თუ რა კავშირში იმყოფება მიღებული მონაცემები ფიზიკური ვარჯიშების დროს დადღის აღმოცენებასთან და სხვა ფაქტორებთან.

**კვლევის მეთოდები**

დაკვირვებები ტარდებოდა ლაბორატორიულ პირობებში, ცდის პირთა მოსვენებულ მდგომარეობაში და სხვადასხვა წინააღმდეგობებით ველოერგომეტრზე მუშაობის პირობებში. ცდის პირები იყვნენ ზოგადი და სპეციალური მომზადების სპორტული სკოლის მოსწავლეები და სხვადასხვა კვალიფიკაციის სპორტსმენები. შესუნთქვა-ამოსუნთქვის მოცულობითი მაჩვენებლის განსაზღვრა ხდებოდა პნევმოტაქსიმეტრის (PT-2) საშუალებით. ცდის პირი აკეთებდა ღრმა შესუნთქვას ან ამოსუნთქვას პნევმოტაქსიმეტრში, სადაც ფიქსირდებოდა მოცულობითი მაჩვენებელი.

**მიღებული შედეგები და მათი განხილვა**

მოსვენებულ მდგომარეობაში 7-11 წლის ვაჟების და გოგონების გულისცემა, სუნთქვის სიხშირე და ფილტვების მოცულობითი სიჩქარე მოცემულია 1 და 2 ცხრილებზე. როგორც ცხრილებიდან ჩანს, ეს მაჩვენებლები ცვალებადობს ასაკისა და გაწვრთნილობის მიხედვით. ამასთანავე, მესამე სასწავლო წლის ბოლოს ეს მაჩვენებელი ვაჟებში უფრო მაღალია ვიდრე გოგონებში.

ცხრილი 1

ვაჟების გულ-სისხლძარღვთა და სუნთქვის სისტემის მოცულობით მაჩვენებელთა ცვლილებები მოსვენებულ მდგომარეობაში და სამწლიანი ფიზიკური მომზადების განმავლობაში

მაჩვენებლები	ფონი	პირველი წელი		მეორე წელი		მესამე წელი	
		1 დაკ.	2 დაკ.	1 დაკ.	2 დაკ.	1 დაკ.	2 დაკ.
გულისცემის სიხშირე (1 წთ)	98	88	84	80	76	78	74
სუნთქვის სიხშირე (1წთ)	27	25	23	22	23	22	20
შესუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქარე	1,80	1,90	2,15	2,25	2,30	2,40	2,55
ამოსუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქ.	1,70	1,80	2,10	2,20	2,25	2,25	2,45

როგორც პირველი და მეორე ცხრილებიდან ჩანს, სასწავლო პროცესის დაწყებიდან 7-11 წლის მოსწავლეთა ფუნქციური მაჩვენებლები, მოსვენებულ მდგომარეობაში, განიცდის თანდათანობით გაუმჯობესებას.

სამწლიანი ზოგადი ფიზიკური მომზადების სპორტული სკოლის დათავრების შემდეგ ბავშვების ნაწილი მეოთხე წელსაც აგრძელებს სწავლას,



დანარჩენები კი მიდიან სხვადასხვა სპეციალიზაციის სპორტულ სკოლებში. ჩვენ დავინტერესდით თუ, როგორ ზეგავლენას მოახდენს ერთწლიანი (სწავლების მეოთხე წელი) სხვადასხვა სპეციფიკური ვარჯიშები მოსწავლეთა ფუნქციურ მონაცემებზე და მათ შორის შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მოცულობით მაჩვენებლებზე (ცხრილი 3).

ცხრილი 2

გოგონების გულ-სისხლძარღვთა და სუნთქვის სისტემის მოცულობით მაჩვენებელთა ცვლილებები მოსვენებულ მდგომარეობაში და სამწლიანი ფიზიკური მომზადების განმავლობაში

მაჩვენებლები	ფონი	პირველი წელი		მეორე წელი		მესამე წელი	
		1 დაკ.	2 დაკ.	1 დაკ.	2 დაკ.	1 დაკ.	2 დაკ.
გულისცემის სიშირე (1 წთ)	97	94	92	88	85	79	75
სუნთქვის სიხშირე (1 წთ)	25	25	24	23	21	20	20
შესუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქარე	1,60	1,80	1,90	2,05	2,15	2,25	2,35
ამოსუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქ.	1,60	1,70	1,85	2,00	2,10	2,20	2,30

ცხრილი 3

ზოგადი ფიზიკური მომზადების და სპეციალური სპორტული სკოლების ბავშვთა შესუნთქვა-ამოსუნთქვის მოცულობითი მაჩვენებლები

მაჩვენებლები	ძოგადი ფიზ. მომზადება		სპეციალური ჯგუფი	
	1 დაკ.	2 დაკ.	1 დაკ.	2 დაკ.
შესუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქარე	2,70	2,80	2,60	2,65
ამოსუნთქვის მაქს. მოც. სიჩქ.	2,60	2,70	2,65	2,60

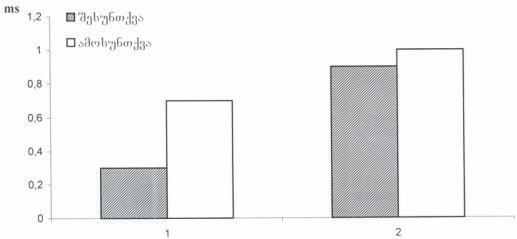
ზოგადი ფიზიკური მომზადებისა და სპეციალიზებული სპორტული სკოლის ბავშვების ფუნქციური შესაძლებლობების შედარებისას ირკვევა, რომ ზოგადი ფიზიკური მომზადების ბავშვებში ყველა ჩვენს მიერ მოკვლეული მონაცემი უკეთ ვითარდება.

დაკვირვებები ჩატარებული იქნა, აგრეთვე, სხვადასხვა კვალიფიკაციის მოკრივეებზე. ირკვევა, რომ საწვრთნო პროცესის შედეგად შესუნთქვა-ამოსუნთქვის მოცულობითი მაჩვენებელი და სიჩქარე, გაწვრთნილობის პარალელურად, განიცდის გაუმჯობესებას. პირველ სურათზე მოცემულია მოკრივეთა შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მაქსიმალური სიჩქარე მოსვენებულ მდგომარეობაში და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ.

როგორც ირკვევა (სურ. 1), მოსვენებულ მდგომარეობაში შესუნთქვის მაქსიმალური სიჩქარე საშუალოდ უდრის 0,3 მ/წმ-ში (სპორტსმენთა შორის მერყეობაა 0,1 დან 0,8 მ/წმ-მდე), ხოლო ამოსუნთქვის სიჩქარე

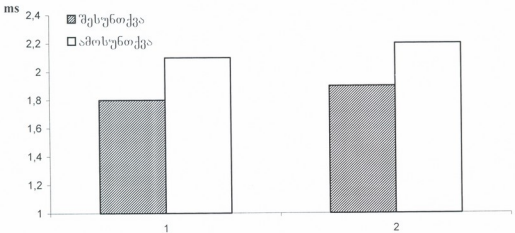


რამდენადმე მეტია და უდრის 0,7 მ/წმ-ში. (სპორტსმენთა შორის მერყეობაა 0,2 დან 1,2 მ/წმ-მდე)



სურ. 1. მოსამზადებელ პერიოდში შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მაქსიმალური მოცულობითი სინქარე მოსვენებულ მდგომარეობაში (1) და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ (2).

საშეჯიბრო მომზადების დასკენით ეტაპზე პნევმოტაქიმეტრული მონაცემები შესამჩნევად უმაჯობესდება (სურ. 2). მოსამზადებელი ეტაპის პერიოდთან შედარებით შესუნთქვის მაქსიმალური სინქარე გაიზარდა 340%-ით.



სურ. 2. საშეჯიბრო პერიოდში შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის მაქსიმალური მოცულობითი სინქარე მოსვენებულ მდგომარეობაში (1) და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ (2).

მოკრივეთა ნაკრები გუნდის წევრთა სუნთქვის სისტემის შესწავლილი მანევრებლების ცვლილებებიდან გამომდინარე ნათელია, რომ პნევმოტაქომეტრული მანევრებლები, სხვა მონაცემებთან შედარებით, უკეთესად ასახავს სპორტსმენის ორგანიზმზე ფიზიკური ვარჯიშის გავლენის შედეგებს.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ სპორტსმენთა გაწვრთნილობის დონის ასახვად ფიზიკური მომზადების საწყის ეტაპზე და საშუალო პერიოდში კარგ ინფორმატიულ მანევრებელს წარმოადგენს, როგორც მოსვენებულ მდგომარეობაში და ფიზიკური დატვირთვის განმავლობაში, შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის დროს, დაფიქსირებული მაქსიმალური მოცულობითი მანევრებელი, ისე ტაქომეტრული მონაცემები დროის ერთეულში.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს სპორტსმენთა საწვრთნო პროცესში გადაღლის ფაქტორის დროული დაფიქსირება, რათა მწვრთნელს და სპორტსმენს შეეძლოს დატვირთვის ციკლში შეიტანოს კორექტირება. ამ მხრივ ფუნქციური მონაცემებიდან ყველაზე ადრეულ ინფორმატიულ წყაროს წარმოადგენს შესუნთქვისა და ამოსუნთქვის ტაქომეტრული მონაცემები.

## ლიტერატურა

1. ნიტაშვილი დ. კარდითორესპირატორული და კუნთოვანი სისტემის ფუნქციონირება ფიზიკური დატვირთვების დროს. "მეცნიერება", თბილისი, 1995.
2. Бирюкович А.А. В кн.: Пленум по вопросам физиологии спорта. Киев, 1957, 14-15.
3. Карпман В.Л., Белочерковский З.Б., Аблов Я.Г., Борисова Ю.А., Каиданова Г.И., Любина Б.Г., Меркулова Р.А. В кн. Медицинские проблемы высшего спортивного мастерства. М., 1975.
4. Ekblom B. Acta Physiol. Scand., 1969, suppl., 328.

## ДИНАМИКА МАКСИМАЛЬНОЙ СКОРОСТИ И ОБЪЁМА ВДОХА И ВЫДОХА У СПОРТСМЕНОВ РАЗНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ И ВОЗРАСТА

К. Хведелидзе, Д. Читашвили

Грузинская государственная Академия физического воспитания и спорта, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Исследованиями показано, что объёмная скорость вдоха и выдоха увеличивается с ростом возраста и квалификации спортсмена. Отмечено, также, более выраженное увеличение этих показателей на начальном этапе тренировок по сравнению с последующими. Установлено, что для определения тренированности спортсмена на начальном этапе физической подготовки и в соревновательном периоде, хорошим показателем является определение максимальных объёмных показателей вдоха и выдоха.

**DYNAMICS OF MAXIMAL VOLUME AND VELOCITY OF INSPIRATION AND EXPIRATION IN THE SPORTSMEN OF DIFFERENT QUALIFICATION AND AGE**

*K. Khvedelidze, D. Chitashvili*

Georgian Academy of Physical Upbringing and Sports, Tbilisi

**SUMMARY**

The studies showed that volume velocity of inspirations and expiration increases along with sportsman's age and qualification. It was noted also that a more significant increase of these indices is observed at an early stage of training than at a later one. It was determined that measurements of maximal volumes of inspiration and expiration provide good criteria for judging on sportsman's fitness at an early stage of training and during competitions.

## **ახალი ბაქტერიული ენდოსიმბიონტით ინფიცირებული ფოსტალას, *PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM*-ის, ტოქსიკური თვისებები**

*ე. ჯაიანი, ფ. ბრუქერი, მ. შვაიკერტი, ჰ.-დ. გერცი*

მტკუტგარტის უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის ინსტიტუტი, გერმანია

მიღებულია 4.10.2002

ახალი ენდოსიმბიონტით ინფიცირებული *Paramecium multimicronucleatum*-ის უჯრედები ხასიათდებოდნენ ძლიერი ტოქსიკური თვისებებით როგორც ამავე სახეობის არაინფიცირებულ უჯრედთა, ასევე *P.tetraurelia*-ს მგრძობიარე კულტურის 152S-ის მიმართ. შესწავლილ იქნა ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ უჯრედთა ცილოვანი ფრაქციებიც. ინფიცირებულ უჯრედებში გამოვლენილ იქნა უფრო მაღალი პოლიმერაზული აქტივობა არაინფიცირებულ ფოსტალებთან შედარებით.

საკვანძო სიტყვები: ფოსტალა, ტოქსიკურობა, SDS-PAGE, სიმბიონტი

ფოსტალებში მრავლად გვხვდება ბაქტერიული ენდოსიმბიონტები [3, 6, 9]. ზოგიერთი მათგანი ადამიანთა პათოგენური მიკროორგანიზმების მონათესავეცაა [2, 4]. დადგენილია, რომ მრავალ შემთხვევაში სიმბიონტები პატრონ უჯრედებს ტოქსიკურ თვისებებს ანიჭებენ [15]. პირველად, ფოსტალების ტოქსიკური თვისებები აღმოჩენილ იქნა 1939 წელს ზონენბორნის მიერ [13]. მან უჩვენა, რომ ტოქსინების წარმოშობის უნარი გადაეცემოდა ერთი ფოსტალიდან მეორეზე უცნობი ციტოპლაზმური ფაქტორით, რასაც მან კაპა უწოდა. როგორც შემდგომში აღმოჩნდა, კაპა წარმოადგენდა ბაქტერიას [14].

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ახალი ბაქტერიული ენდოსიმბიონტით ინფიცირებული *Paramecium multimicronucleatum*-ის ტოქსიკური თვისებები. ასევე შევეცადეთ დაგვედგინა გააჩნდათ თუ არა წარმოქმნილ ტოქსინებს ცილოვანი ბუნება, ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ უჯრედთა ცილოვანი ფრაქციების შედარებითი შესწავლის მეშვეობით.

### **მასალა და მეთოდები**

ორგანიზმები და მათი კულტივირების პირობები. *Paramecium multimicronucleatum*-ის ინფიცირებული და არაინფიცირებული უჯრედები გამოყოფილ

იქნა გერმანიაში, დაბა ბიუსნაუს ჩამდინარე წყლების გამწმენდი ნაგებობიდან. მათი კულტივირება ხდებოდა 25°C-ზე *Pseudomonas putida*-ს შემცველ საკვებ არეში [5, 7].

**SDS-PAGE.** ფოსტალათა ცილოვან ფრაქციებს ვსწავლობდით ამ უკანასკნელთა SDS პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის (SDS-PAGE) მეშვეობით. ექსპერიმენტებში ვიყენებდით 5% დამაგროვებელ და 10-15% გამყოფ გელებს [10]. ფოსტალას უჯრედებს ვშლიდით 1 N NaOH, 1 N HCL და PMSF-ის ნარევიტ. შემდეგ ლიზატს ვუმატებდით ლიზისურ ბუფერს, რომელიც შეიცავდა: 0,05 M TRIS/HCL pH 6,8; 0,1 M DTT; 2% SDS; 0,1% ბრომფენოლის ღურჯს და 10% გლიცერინს [8]. ექსპერიმენტთა მორე ნაწილში პროტეაზათა ინჰიბიტორებად დამატებით ვიყენებდით 64 და EDTA.

### შედეგები და მათი განხილვა

ექსპერიმენტებმა უჩვენა, რომ ახლად აღმოჩენილი ენდოსიმბიონტები ტოქსიკურ თვისებებს ანიჭებდნენ პატრონ ორგანიზმს, *Paramecium multimicronucleatum*-ს. ფოსტალას მგრძობიარე უჯრედებზე ტოქსიკური ზემოქმედება გამოიხატებოდა ამ უკანასკნელთა ვაკუოლიზაციასა და შემდგომ დეგრადაციაში. სიმბიონტით ინფიცირებულ ფოსტალათა ტოქსინის მიმართ მგრძობიარენი იყვნენ როგორც ამავე სახეობის არაინფიცირებული კულტურის უჯრედები, ასევე *P.tetraurelia* 152S კულტურაც. ამ უკანასკნელს მგრძობიარე კულტურას უწოდებენ და იგი ჩვეულებრივ გამოიყენება ინფიცირებული ფოსტალების ტოქსიკური თვისებების შესამოწმებლად.

ექსპერიმენტებმა უჩვენა, რომ ტოქსიკური იყო არა მხოლოდ ფოსტალათა მთლიანი კულტურა, არამედ ფოსტალათა უჯრედებისგან თავისუფალი საკვები არეც. ეს იმის მანყვნებელია, რომ ტოქსინები უჯრედებიდან გარემოში გამოიყოფა.

როგორც ჩანს, ჩვენს შემთხვევაში სიმბიონტებს არ აქვთ გადამწვევტი მნიშვნელობა პატრონ ფოსტალათა სიცოცხლიუნარიანობისთვის. აღნიშნული ურთიერთქმედება შესაძლოა უფრო მეტად სიმბიოზურ ხასიათს ატარებდეს, სიმბიონტი ანიჭებს რა ფოსტალას ტოქსიკურ თვისებებს, ზრდის მის კონკურენტუნარიანობას გარემოში. ფოსტალა კი სავარაუდოდ თავის მხრივ ამარაგებს ბაქტერიებს მათი ცხოველქმედებისთვის საჭირო ნაერთებით [6]. ჯერჯერობით უცნობია თუ რა მექანიზმი განაპირობებს თვით “მკვლელი” ფოსტალების მგრადობას ტოქსინების მიმართ [12].

როგორც უკვე ჩვენს მიერ იყო აღნიშნული [1], ენდოციტობიონტები თავის მხრივ ინფიცირებულნი არიან ბაქტერიოფაგების მსგავსი ნაწილაკებით. შესაძლებელია, რომ სწორედ ისინი მონაწილეობდნენ ან თუნდაც პასუხისმგებელი იყვნენ მასპინძლის (ბაქტერიისა და ფოსტალას) ტოქსიკურ თვისებებზე ფაგური კონვერსიის ტიპის მექანიზმის საფუძველზე. ამდგვარი ფაქტი დადასტურებულ იქნა ზოგიერთი სხვა “მკვლელი” ფოსტალების სიმბიონტთა შემთხვევაში, რომელნიც ბაქტერიოფაგებს ან

პლაზმიდებს შეიცავდნენ. აღნიშნული ექსტრაქრომოსომული ელემენტები გვარ *Caedibacter*-ის ზოგიერთ წარმომადგენლებში განსაზღვრავს R სხეულ-ლაკების სინთეზს. R სხეულაკი ბაფთის ფორმის, გაშლის უნარის მქონე დახვეული ცილოვანი სტრუქტურაა. როგორც ფიქრობენ, ტოქსიკურ თვისებებზე პასუხისმგებელი კომპონენტი სწორედ R სხეულაკებთან უნდა იყოს დაკავშირებული [10].

ჩვენს მიერ ასევე შესწავლილ იქნა ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ ფოსტალათა უჯრედებში ცილების შემცველობა ამ უკანასკნელთა SDS პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეშვეობით. პროტეაზათა ინჰიბიტორების დამატების გარეშე შეინიშნებოდა აშკარა განსხვავება ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ უჯრედებიდან გამოყოფილ ცილების ფრაქციებში (სურ. 1). კერძოდ კი, ინფიცირებული უჯრედების შემთხვევაში, აღინიშნებოდა ფრაქციათა ნაკლები რაოდენობა, წარმოდგენილი ფრაქციები კი ერთმანეთისგან კარგად არ იყო გამოჯნული (სურ. 1, ბილიკი 2). პროტეაზათა ინჰიბიტორების (E64, EDTA) დამატების შემდეგ არა-ნაირი განსხვავება არ იქნა აღმოჩენილი ზემოაღნიშნულ უჯრედთა ცილოვან ფრაქციებს შორის (სურ. 2 და 3), რაც იმის მანვენებელია, რომ პროტეაზული აქტივობა ინფიცირებულ უჯრედებში არაინფიცირებულ უჯრედებთან შედარებით უფრო მაღალი იყო. ხოლო რაც შეეხება ინფიცირებული უჯრედების შემთხვევაში ცილოვანი ფრაქციების მეტ სიმკვეთრეს, ეს აიხსნება ექსპერიმენტის პერიოდში ფოსტალათა ინფიცირებულ კულტურებში უჯრედთა უფრო მაღალი კონცენტრაციით.

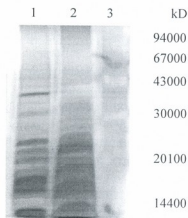
ინფიცირებულ უჯრედებში პროტეაზული აქტივობა, შესაძლოა, მომატებული იყოს სიმბიონტ ბაქტერიათა პროტეაზების ხარჯზეც, როგორც ცნობილია პროტეაზები მიკროორგანიზმთა ვირულენტობის ერთ-ერთი ფაქტორია [9]. ასევე მაღალი პროტეაზული აქტივობა, შესაძლოა, წარმოადგენდეს პატრონი ორგანიზმის საპასუხო რეაქციას შეჭრილი ბაქტერიების წინააღმდეგ. არსებობს ლიტერატურის მონაცემები [10] იმის თაობაზე, რომ ზოგიერთ პროტეოლიზურ ფერმენტს შესწევს ტოქსინთა ნეიტრალიზაციის უნარი “მკვლელი” ფოსტალების პომოგენატში. ჩვენ შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ პროტეაზული აქტივობის გაზრდით პატრონი უჯრედები იძენენ მდგრადობას წარმოშობილი ტოქსინების მიმართ.

როგორც ზემოთ მოყვანილმა შედეგებმა გვჩვენა, ერთ განზომილებიანი SDS-PAGE-ის გამოყენებით ვერ იქნა აღმოჩენილი განსხვავება ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ უჯრედებიდან გამოყოფილ ცილოვან ფრაქციებში. ამიტომ გამოკვლევების შემდგომ ეტაპზე მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ორ განზომილებიანი SDS ელექტროფორეზის ჩატარება ცილოვან ფრაქციათა შორის შესაძლო განსხვავების უკეთესად გამოსავლენად.

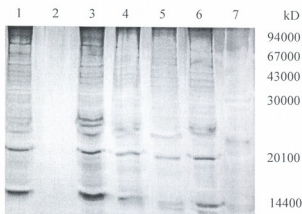
## მადლობა

მადლობას ვუხდით, ბიოლ. მეცნ. კანდ. მარინა თედიაშვილს სტატიაზე მუშაობისას გამოთქმული კრიტიკული შენიშვნებისათვის, ასევე შტუტგარტის უნივერსიტეტის, ზოოლოგიის განყოფილების ლაბორანტ ნიკოლ

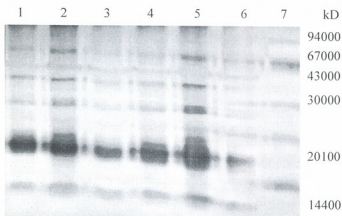
ღირგარდტს ექსპერიმენტებში გაწეული დახმარებისთვის. ნაშრომი შესრულებულია გერმანიის აკადემიური გაცვლის სამსახურის (DAAD) დაფინანსებით.



სურ. 1. 10% SDS-PAGE ინჰიბიტორების დამატების გარეშე 1) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 2) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 3) LMW მარკერი.



სურ. 2. 10% SDS-PAGE ინჰიბიტორების დამატების შემდგომ 1) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 3) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 4) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 5) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 6) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 7) LMW მარკერი (განმარტებისთვის იხ. ტექსტი).



სურ. 3. 15% SDS-PAGE ინჰიბიტორების დამატების შემდგომ 1) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 2) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 3) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 4) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 5) ინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 6) არაინფიცირებულ უჯრედთა ლიზატი; 7) LMW მარკერი (განმარტებისთვის იხ. ტექსტი).

## ლიტერატურა

1. ჯაიანი ვ., ბრუმერ ვ., შვაიკერტი მ., ვერცი პ.-დ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერია, 2002, 28, 5-6.
2. Amann R., Springer N., Schönhuber W., Ludwig, W., Schmid E., Müller K., Michel R. Appl. Environ. Microbiol., 1997 63, 115-121.
3. Ball G.H. In: T.-T. Chen (ed.), Research in Protozoology, 1969, pp. 565-718.
4. Fritsche T.R., Horn M., Seydirashti S., Gautom R.K., Schleifer K.-H., Wagner M. Appl Environ Microbiol., 1999, 65, 206-212.
5. Goertz H.-D., Dieckmann J. Protostologica, 1980, 16, 591-603.
6. Goertz H.-D. (ed.). Paramecium. 1988, Springer-Verlag Berlin, pp. 393-406.
7. Goertz H.-D., Wiemann M. Eur. J. Protistol., 1989, 24, 101-109.
8. Goertz H.-D., Lellig S., Miosga O., Wiemann M. J. Bacteriol., 1990, 172, 5664-5669.
9. Goertz H.-D., Brigge T. Naturwissenschaften, 1998, 85, 359- 368.
10. Laemml U.K. Nature, 1970, 227, 680-685.
11. Madigan M.T., Martinko J.M., Parker J. Brock-Mikrobiologie. 2001, Spektrum akademischer verlag, Heidelberg-Berlin, pp. 878-879.
12. Pond F.R., Gibson I., Lalucat J., Quackenbush R.L. Microbiol. Rev., 1989, 53, 25-67.
13. Preer L.B. J. Protozool., 1969, 16, 570-578.
14. Preer J.R., Preer L.B., Jurand A. Bacteriol. Rev., 1974, 38, 113-163.
15. Preer J.R. Jr., Preer L.B. In: Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 1., 1984, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, pp. 795-813.

## ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM*, ИНФИЦИРОВАННЫХ НОВЫМИ ЭНДОСИМБИОНТАМИ

Е. Джаиани, Ф. Бруммер, М. Швайкерт и Г. -Д. Гортс

Институт Биологии, Штутгартский Университет, Германия

### РЕЗЮМЕ

Инфицированные клетки туфельки характеризовались сильными токсическими свойствами как для неинфицированных клеток того же вида, так и для чувствительной культуры *P.tetraurelia* 152S. Также были изучены белковые фракции инфицированных туфельки. Было обнаружено, что протеазная активность в инфицированных клетках было выше чем в неинфицированных клетках.



**TOXICITY OF THE *PARAMECIUM MULTIMICRONUCLEATUM*  
INFECTED WITH THE NEW BACTERIAL SYMBIONT**

*E. Jaiani, F. Brümmer, M. Schweikert, H.-D. Görtz*

Biological Institute, University of Stuttgart, Germany

**SUMMARY**

Infected *Paramecium multimicronucleatum* cells exhibited a strong killer activity upon non-infected cells of the same stock and stock 152S of *P.tetraurelia*. The protein pattern of the infected and non-infected paramecium cells has been also investigated. The studies revealed the high protease activity in the infected cells.

## ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაციის გავლენა ყნოსვის ბოლქვების განვითარებაზე მათ უთავოვავლობაში

*ნ. ჯაფარიძე, ლ. გელოზონია, ლ. გეგენავა, ი. სვანიძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 21.11.2002

შესწავლილია ვირთაგვების მაკეობისა და ლაქტაციის დროს ტოლუოლით ინტოქსიკაციის ზეგავლენა მათი შთამომავლობის ყნოსვის ბოლქვების განვითარებაზე პოსტნატალური პერიოდის 1, მე-7 და მე-15 დღეს. ვირთაგვები ტოლუოლს (650 მგ/კგ) დებულობდნენ ზეთში გახსნილი სახით საკვებთან ერთად.

მიღებული შედეგების მიხედვით ვირთაგვების ტოლუოლით პრე- და ადრეული პოსტნატალური ინტოქსიკაცია ზეგავლენას ახდენს ყნოსვის ბოლქვების განვითარებაზე და იწვევს ნერვული უჯრედების სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას. მარცვლოვან შრეში უჯრედების რაოდენობა მცირდება 25%, 26%, 21%-ით, მიტრალურ შრეში 20%, 26% და 21%-ით, 1, მე-7 და მე-15 დღეს შესაბამისად.

შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაცია იწვევს პრე- და პოსტნატალურად მიმდინარე წინამორბედი უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას გვერდით პარაკუჭების როსტრალურ კედელსა და ყნოსვის ბოლქვის პარაკუჭში, აფერხებს მათ მიგრაციას ყნოსვის ბოლქვებისაკენ როსტრალურად მიგრირებადი ნაკადის შემადგენლობაში და იწვევს აპოპტოზის გაძლიერებას ყნოსვის ბოლქვებში.

საკვანძო სიტყვები: ტოლუოლი, ინტოქსიკაცია, ემბრიოგენეზი, ყნოსვის ბოლქვები, მიტრალური უჯრედები, მარცვლოვანი უჯრედები, ვირთაგვები

ცნობილია, რომ ქსენობიოტიკების მრავალრიცხოვან ჯგუფს მიეკუთვნება ნივთიერება ტოლუოლი, ფართოდ გავრცელებული ორგანული გამსხნელი, რომელთანაც ადამიანს შეხება აქვს შრომითი საქმიანობის გამო (პრობლემის ეკოლოგიური ასპექტი). გარდა ამისა, მყნოსველი-ნარკო-მანების მიერ იგი მოიხმარება, როგორც პალეოცინოგენური ნივთიერება და მძიმე პათოლოგიებს იწვევს ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში.

ტოლუოლის ტოქსიკურობა განპირობებულია ერთი მხრივ იმით, რომ იგი ადვილად იხსნება უჯრედის მემბრანის ჰიდროფობურ შრეში [16] და ცვლის ნერვული და გლიური უჯრედების მემბრანების თვისებებს. მეორე

მხრივ, ტოლუოლის კატაბოლიზმი ორგანიზმში განაპირობებს თავისუფალი რადიკალების წარმოშობას ცვლის ორ საფეხურზე: ციტოქრომ 450 და ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზის ოქსიდაციის დროს თავის ტვინსა და ღვიძლში [18].

ტოლუოლი იწვევს პათოლოგიურ ცვლილებებს არა მარტო მყნოსველი ადამიანების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (36ს) [27, 20], არამედ მათ შთამომავლობაშიც. ასე მაგალითად, ტოლუოლის მოხმარება მყნოსველი ქალების მიერ ფეხმძიმობის დროს, იწვევს გონებრივ ჩამორჩენას მათ შთამომავლობაში, მიკროცეფალიას, ეპილეფსიას, კრანოცეფალურ ანომალიებს, თავის ტვინის ატროფიას, საფეთქლის წილების ბილატერალურ დესტრუქციას [8]. მიკროსკოპული გამოკვლევები მიუთითებს მიგრაციის პროცესების დარღვევაზე ბოლო ტვინსა, ნათხემსა და თეთრ ნივთიერებაში [2].

აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს ტოლუოლით გამოწვეულ ემბრიო-პათიებზე, რომელთა პათოგენეზის შესწავლის მიზნით მიმდინარეობდა კვლევა ორ ექსპერიმენტულ მოდელზე – ყნოსვითსა და კვებით მოდელზე. მათი არსი მდგომარეობდა იმაში, რომ მაკე ვირთაგვა ტოლუოლს დებულობდა საკვებთან ერთად ან შეყნოსვით და პრენატალური ინტოქსიკაციის შედეგები შეისწავლებოდა მათ შთამომავლობაში პრე- და პოსტნატალური განვითარების სხვადასხვა ეტაპებზე. კვებითი მოდელის შესწავლით მიღებული მონაცემების მიხედვით, შთამომავლობაში, დაბადებისას, სხვა ორგანოების ცვლილებებთან ერთად აღინიშნება თავის ტვინის წონისა და ზომების შემცირება, პარაკუჭების გაფართოება, კუდიანი ბირთვისა და ჩენოს მოცულობის დაკლება [8]. შემცირებულია აგრეთვე, ბოლო ტვინის უჯრედების ზომები, ღნმ-ს შემცველობა მათ ბირთვებში და მიელინის რაოდენობა [13].

ვირთაგვების პრენატალური ინტოქსიკაცია იწვევს სომატოსენსორულ ქერქში ნერვული უჯრედების რაოდენობის შემცირებას, როგორც მთლიანად ქერქის უბანზე, ასევე ყველა ცალკეულ შრეში, აფერხებს ნეიროგენეზს და ნერვული უჯრედების ნორმალურ მიგრაციას, რაზეც მიუთითებენ პეტეროტოპური ნეირონები თეთრ ნივთიერებაში [14]. ტოლუოლით ინტოქსიკაცია აგრეთვე, იწვევს ნათხემის მარცვლოვანი უჯრედების აპოპტოზს [5].

აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაცია ემბრიონული განვითარების დროს იწვევს თავის ტვინში პროლოფერაციისა და მიგრაციის პროცესების შეფერხებას.

ვირთაგვების თავის ტვინში ნერვული და გლიური უჯრედების პოსტნატალური კვლავწარმოქმნა გრძელდება გვერდითი პარაკუჭების სუბეპენდიმურ შრესა და ყნოსვის ბოლქვებში. მიგრაციას ადგილი აქვს როსტრალურად მიგრირებადი ნაკადის შემადგენლობაში, რომელიც იწვევს გვერდითი პარაკუჭების როსტრალური კედლიდან და მის სამიზნეს წარმოადგენს ყნოსვის ბოლქვები. აქ წინამორბედი უჯრედები ნაწილდებიან მარცვლოვან შრესა და გლომერულურ შრეში და დიფერენცირდებიან მარცვლოვან უჯრედებად [10].

გლომერულურ შრეში წარმოდგენილია დიდი ზომის სფერული სტრუქტურის (დიამეტრი 100 – 200 მკმ) მქონე ნეიროპილი, რომლის შემადგენ-

ლობაში შედის ყნოსვის სენსორული ნეირონების აქსონები. ისინი ამაგზუნებელ სინაფსებს ქმნიან მიტრალური და კონოვანი უჯრედების დენდრიტებზე [23]. მიტრალური და კონოვანი უჯრედები აგზავნიან დენდრიტებს ტანგენციური მიმართულებით და ქმნიან მრავალ დენდროდენდრიტულ რეციპროკულ სინაფსებს მარცვლოვანი უჯრედების დენდრიტებზე. რეციპროკული სინაფსები შედგება მიტრალურ-გრანულური, ამაგზუნებელი, გლუტამატერგული და გრანულურ-მიტრალური, შუმაკავებელი, გამა-ამინოჰეავერგული სინაფსებისაგან [26]. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, მარცვლოვანი უჯრედების წინამორბედი უჯრედები წარმოიქმნებიან გვერდითი პარკუჭების როსტრალურ კედელში და მიგრირებენ ყნოსვის ბოლქვებში, როგორც პრე- ასევე პოსტნატალურად. მიტრალური უჯრედების წარმოქმნა ხდება პრენატალურად, ყნოსვის ბოლქვის პარკუჭებში და ისინი აქედან მიგრირებენ მიტრალურ შრეში [17].

ზემოთ აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა ტოლუოლით ინტოქსიკაციის ზეგავლენის შესწავლა პრე- და პოსტნატალურად მიმდინარე უჯრედების მიგრაციისა და პროლიფერაციის პროცესებზე ყნოსვის ბოლქვებში. ამისათვის ვსაზღვრავდით მიტრალური და მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობას ყნოსვის ბოლქვებში პოსტნატალური განვითარების მე-1, მე-7 და მე-15 დღეს.

## მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები წარმოდგენილი იყვნენ იმ ვირთაგვების შთამომავლობით, რომლებიც მაკობის დროს დღიურ საკვებთან ერთად დებულობდნენ საჭმელ ზეთში გახსნილ ტოლუოლს (650 მგ/კგ), რაც იწვევდა სისხლში მისი იმ კონცენტრაციით დაგროვებას, რომელიც 4110 ppm ტოლუოლის შეყნოსვით მიიღწევა [13].

ვინაიდან ვირთაგვებში ლაქტაციის დროს ტოლუოლი სწრაფად გადადის რძეში და აღწევს იქ 5-ჯერ უფრო მაღალ კონცენტრაციას ვიდრე იგი იმ დროისათვის არის სისხლში [7], ჩვენ გავაგრძელებთ შთამომავლობის ტოლუოლით ინტოქსიკაცია ლაქტაციის პერიოდში.

საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები შეადგენდნენ იმ ვირთაგვების შთამომავლობას, რომლებიც ტოლუოლს არ დებულობდნენ. ცდის ამგვარი დაყენება საშუალებას გვაძლევდა ტოლუოლით ინტოქსიკაციის ზეგავლენა შეგვესწავლა ყნოსვის ბოლქვების მიტრალურ ნერვულ უჯრედებზე, რომლებიც ყალიბდებიან ემბრიონული განვითარების დროს და მარცვლოვანი შრის უჯრედებზე, რომლებიც წარმოიქმნებიან როგორც პრე- ასევე პოსტნატალურად.

მასალას ვიდებდით პოსტნატალური განვითარების მე-3, მე-7 და მე-15 დღეს (4 საცდელი და 4 საკონტროლო ცხოველი, თითო ვადაზე). შენაბამისი ფიქსაციის შემდეგ ყნოსვის ბოლქვებს ვაყალიბებდით პარაფინში და კრეზიდ-ვიოლეტით შეღებულ 10 მკმ სისქის ანათლებზე ვთვლიდით უჯრედებს ოკულარული ბადის საშუალებით 0,0128 მკმ<sup>2</sup> ფართობზე.

საკონტროლო და საცდელი ცხოველებიდან აღებული ანათლების იდენტიფიკაცია ხდებოდა ვირთაგეების თავის ტვინის ატლასის მიხედვით [22].

**შედეგები და მათი განხილვა**

მიღებული შედეგების მიხედვით მიტრალური უჯრედების რაოდენობა საკონტროლო ცხოველებში იცვლება შემდეგნაირად: მე-1 და მე-7 დღეს უჯრედების რაოდენობა არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან (ცხრილი 1) და მე-15 დღეს მათი რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იკლებს როგორც მე-1, ასევე მე-7-თან შედარებით.

ცხრილი 1

**ყნოსვის ბოლქვების მიტრალური და მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობა საკონტროლო ცხოველებში**

უჯრედების ტიპები	პოსტნატალური განვითარების ვადები (დღეები)					
	1		7		15	
მიტრალური უჯრედები	16 ± 0,3	16 ± 0,8	16 ± 0,8	12 ± 0,8	16 ± 0,3	12 ± 0,8
	-		P < 0,01		P < 0,01	
მარცვლოვანი უჯრედები	33 ± 1,1	42 ± 1,4	42 ± 1,4	52 ± 2,7	33 ± 1,1	52 ± 2,7
	P < 0,01		P < 0,01		P < 0,01	

ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიტრალური უჯრედების რაოდენობა მცირდება საკონტროლოთან შედარებით: მე-1 დღეს – 20%-ით (p < 0,001), მე-7 – 25%-ით (p < 0,01) და მე-15 – 25%-ით (p < 0,05) (ცხრილი 2).

საკონტროლო ცხოველების მარცვლოვან შრეში უჯრედების რაოდენობა მატულობს ვადების მიხედვით (ცხრილი 1).

ექსპერიმენტულ ცხოველებში უჯრედების რაოდენობა მარცვლოვან შრეში იკლებს კონტროლთან შედარებით: მე-1 – 25%-ით (p < 0,01), მე-7 – 26%-ით (p < 0,01) და მე-15 – 21%-ით (p < 0,01) (ცხრილი 2).

ცხრილი 2

**მიტრალური და მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობა ყნოსვის ბოლქვებში ტოლუოლით ინტოქსიკაციის პირობებში განვითარების სხვადასხვა ვადებზე**

უჯრედების ტიპები	პოსტნატალური განვითარების ვადები (დღეები)					
	1		7		15	
	კონტრ.	ექსპერ.	კონტრ.	ექსპერ.	კონტრ.	ექსპერ.
მიტრალური უჯრედები	16 ± 0,3	13 ± 0,5	16 ± 0,7	12 ± 0,7	12 ± 0,8	9 ± 0,4
	P < 0,01		P < 0,01		P < 0,05	
მარცვლოვანი უჯრედები	33 ± 1,1	25 ± 1,1	42 ± 1,4	31 ± 1,7	52 ± 2,7	41 ± 1,1
	P < 0,01		P < 0,01		P < 0,01	

მიღებული შედეგების მიხედვით, ტოლუოლით ვირთავების პრე- და ადრეული პოსტნატალური ინტოქსიკაცია გავლენას ახდენს ყნოსვის ბოლქვების განვითარებადი ნერვული უჯრედების რაოდენობაზე.

ყნოსვის ბოლქვების განვითარება იწყება ემბრიონული განვითარების E13 და E14 დღეზე, როდესაც ოლფაქტორული აქსონები აღწევენ ბოლო ტვინის განსაზღვრულ უბანს, ინდუქციით იწყევენ ამ უბანში ქსოვილის ინვაგინაციას და ყნოსვის ბოლქვის პრიმორდიუმის წინამორბედი უჯრედების მიტოზური ციკლის მოღუღირებით წარმართავენ მათი გამრავლების, მიგრაციის და დიფერენციაციის პროცესს [12].

განვითარების პერიოდში ყნოსვის ბოლქვების მოცულობა მნიშვნელოვნად იზრდება P30 დღემდე და შემდეგ რჩება უცვლელი. შესაბამისად მატულობს მიტრალური და მარცვლოვანი შრის მოცულობები. ამ ფონზე პირველი სამი კვირის განმავლობაში მიტრალური უჯრედები, რომლებიც ყალიბდებიან პრენატალურად ყნოსვის ბოლქვის პარაკუჭიდან E15-E22 ვადებზე [17], განიცდიან აპოპტოზს [21, 9] და მათი რიცხვი მნიშვნელოვნად კლებულობს პირველი სამი კვირის განმავლობაში [25]. მარცვლოვან შრეში კი უჯრედების 89% ყალიბდება პოსტნატალურად და გრძელდება ზრდასრულ ასაკშიც [1, 4, 6, 10, 11]. მათი წარმოქმნა განსაკუთრებით ინტენსიურია P8-P14 დღეებში [25].

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები საკონტროლო ცხოველებში შეესაბამება ზემოთ მოყვანილ მონაცემებს. მიტრალური უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად იკლებს 15 დღისათვის (ცხრილი 1), ხოლო მარცვლოვანი შრის უჯრედების რაოდენობა მატულობს ვადების მიხედვით და 15 დღისათვის აღწევს მაქსიმუმს (ცხრილი 1).

საცდელი ცხოველების მიტრალური უჯრედების და მარცვლოვანი შრის უჯრედების რაოდენობა შემცირებულია სამივე ვადაზე კონტროლთან შედარებით (ცხრილი 2).

ვინაიდან მიტრალური უჯრედების წარმოქმნა ხდება პრენატალურად, 1 დღეს მათი რაოდენობის შემცირება ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შემთხვევაში, ემბრიოგენეზის დროს ყნოსვის ბოლქვის პარაკუჭის კედელში მათი წინამორბედი უჯრედების პროლიფერაციის და მიგრაციის დათრგუნვას უნდა უკავშირდებოდეს, ხოლო P7 და P15 დღეს მიტრალური ნეირონების შემცირება საყარაუდო აპოპტოზის გაძლიერებით არის განპირობებული.

მარცვლოვანი შრის უჯრედების წარმოქმნა იწყება ემბრიოგენეზის ბოლოს და გრძელდება პოსტნატალურად. მათი რაოდენობის შემცირება ტოლუოლით ინტოქსიკაციის პირობებში შეიძლება უკავშირდებოდეს ერთი მხრივ მათი წინამორბედი უჯრედების მიგრაციის შეფერხებას როსტრალურად მიგრირებადი ნაკადის შემადგენლობაში [11], ან მათი პროლიფერაციის დათრგუნვით უკვე ყნოსვის ბოლქვებში. მეორე მხრივ მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობის დაკლება კონტროლთან შედარებით შეიძლება აპოპტოზის გაძლიერებით იყოს განპირობებული, მით უფრო, რომ ტოლუოლით ინტოქსიკაცია იწყებს ორგანიზმში თავისუფალი რადიკალების ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნას და ოქსიდაციურ სტრესს [19], ეს უკანასკნელი კი – განვითარებადი ნერვული უჯრედების აპოპტოზს [24].

## ლიტერატურა

1. *Alonso G., Prieto M., Chauvet N.* The Journal of Comparative Neurology, 1999, 405, 508-528.
2. *Arai H., Yamada M., Miyake S., Yamashita S., Iwamoto H., Aida N., Hara M.* No To Hattatsu, 1997, 29, 361-66.
3. *Bayer S.A.* Exp. Brain Res., 1983, 50, 329-40.
4. *Chazal G., Durbec P., Jankovski A., Rougon G., Cremer H.* J. Neurosci., 2000, 20, 1446-1457.
5. *Dalgaard M., Hossaini A., Hougaard K.S., Hass U., Ladefoged O.* Arch Toxicol., 2001, 75, 103-109.
6. *De Marchis S., Fasolo A., Shipley M., Puche A.* J. Neurobiol., 2001, 49, 326-328.
7. *De Silva V.A., Malheiros L.R., Figueiredo L.H., Sa-Regot M.M., Paumgarten F.J.* Braz. J. Med. Biol. Res., 1991, 24, 1239-1243.
8. *Donald G.M., Hooper K., Hopenhayn-Rich C.* Environ. Health Perspect., 1991, 94, 237-244.
9. *Fiske B.K., Brunjes P.C.* J. Comp. Neurol., 2001, 431, 311-319.
10. *Gage F.* Science, 2000, 287, 1433-1438.
11. *Gheusi G., Cremer H., McLean H., Chazal G., Vincent J.D., Liedo P.M.* PNAS Online, 2000, 97, 1823-1828.
12. *Gong Q., Shipley M.T.* Neuron, 1995, 14, 90-101.
13. *Gospe Jr. S.M., Zhou S.S., Saeed D.B., Zeman F. J.* Pediatr. Res., 1996, 40, 82-87.
14. *Gospe Jr. S.M., Zhou S.S.* J. Pediatr. Res., 2000, 47, 362-368.
15. *Gritti A., Bonfanti L., Doetsch F., Caille I., Alvarez-Buylla A., Lim D.A., Galli R., Verdugo J.M., Herrera O.G., Vescovi A.L.* J. Neurosci., 2002, 22, 437-445.
16. *Hansson E., von Euler G., Fuxe K., Hansson T.* Toxicology, 1988, 49, 155-163.
17. *Mair R.G., Gellman R.L., Gesteland R.C.* Neuroscience, 1982, 7, 3105-3116.
18. *Mattia C.J., Ali S.F., Bondy S.C.* Mol. Chem. Neuropathol., 1993, 18, 313-328.
19. *Mattia C.J., Adams J.D. Jr., Bondy S.C.* Biochem. Pharmacol., 1993, 46, 103-110.
20. *Miyashita H., Saito J., Sasaki Y., Ischigski H., Ikemoto M., Nakano N., Midorikawa Y., Toki S., Watanabe M., Takahata N.* Aruko Kenkyuto Yakubutsu Ison, 1996, 31, 146-154.
21. *Najbauer J., Leon M.* Brain Res., 1995, 674, 245-251.
22. *Paxinos G., Watson Ch.* Academic Press, 1982.
23. *Pinching A.J., Powell T.P.* J. Cell. Sci., 1971, 9, 347.
24. *Ratan R.R., Murphy T.H., Baraban J.M.* J. Neurochem., 1994, 62, 376-379.
25. *Rosseli-Austin L., Altman J. J.* Dev. Physiol., 1979, 1, 295-313.
26. *Shepherd G.M., Greer C.A.* In: The Synaptic Organization of the Brain, 4th Edition. 1998, 159-203.
27. *Yamanouchi N., Okada S., Kodama K., Hirai S., Sekine H., Murakami A., Komatsu N., Sakamoto T., Sato T.* Am. J. Neuroradiol., 1995, 16, 1643-1649.

## РАЗВИТИЕ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРЕ- И РАННЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТОЛУОЛОМ

*Н. Джaparидзе, Л. Гелазония, Л. Гегенава, И. Сванидзе*

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

### РЕЗЮМЕ

Изучалось влияние пре- и постнатальной интоксикации (период лактации) толуолом на развитие обонятельных луковец у крыс на 1-й, 7-й и 15-й день постнатального развития. Экспериментальная группа животных получала толуол вместе с пищей.

Полученные данные указывают на статистически достоверное уменьшения количества митральных (20%, 26% и 21%) и зернистых клеток (25%, 26% и 21%) на 1-й, 7-й и 15-й день постнатального развития по сравнению с контролем.

Можно предположить, что полученные результаты связаны как с уменьшением пролиферации клеток предшественниц в ростральной части боковых желудочков, так и их миграции в составе рострально мигрирующих клеток.

## DEVELOPMENT OF OLFATORY BULBS OF THE RATS IN CONDITIONS OF PRE- AND EARLY POSTNATAL INTOXICATION WITH TOLUENE

*N. Japaridze, L. Gelazonia, L. Gegenaва, I. Svanidze*

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

### SUMMARY

Influence of pre- and postnatal intoxication with toluene at 1st, 7th, and 15th days of postnatal development was studied in the rats. Experimental group of animals received toluene mixed with food.

The data obtained showed statistically significant decrease of the mitral (by 20%, 26%, and 21%) and granular cells (25%, 26%, and 21%) at 1st, 7th, and 15th days of postnatal development of intoxicated animals, as compared to the control ones.

It could be suggested that above results are connected with decrease of both proliferation of the precursor cells in rostral part of the lateral ventricles and their migration within the rostrally migrating cells.



## ავტორთა საყურადღებოდ

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის 2001 წლის 22 ნოემბრის № 138 დადგენილებით შურნალი "საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია" გაიყო ორ – A და B – სერიებად.

დადგენილების თანახმად, სერია A დარჩა არსებული შურნალის პირდაპირ სამართალშემკვიდრედ და აგრძელებს შესაბამის ნუმერაციას. ამ სერიის შურნალში 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).

შურნალ "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*,  
შურნალის მთავარი რედაქტორი

## ინსტრუქცია ავტორთათვის

სამეცნიერო წერილებს შურნალი 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 გამოცემისწარმო, კრებულის რედაქტორის (რედაქტორების) გვარი და სხვ.

შურნალში 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 AcadMavr. 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 მოვლიანად 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 ინტერვალთ. 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 მიღების-თანავე. 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, გაუგზავნება სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნის შემთხვევაში, წერილი ავტორს დაუბრუნდება უპირობოდ.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

წერილების ნაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, 12-დან 16 საათამდე, შემდეგ მისამართზე: თბილისი, ლ. გოთუას ქ. № 14, იბერიტა შვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი. წერილებს მიიღებენ: გურამ ბეჭაია (IX სართული, ტელ: 37-42-16); ალექსანდრე ქორელი (III სართული, ტელ: 37-04-79).

hp 326/s 5-