

784-8

2004



ISSN - 0321-1665

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

BIOLOGICAL SERIES

**ბიოლოგიის
სერია**

A

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

2004 № 5 30



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

ბიოლოგიის სერია
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
BIOLOGICAL SERIES

A

2004 № 5

ტომი 30
ТОМ
VOL.

30

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi
2004

სარედაქციო კოლეგია

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

სარედაქციო საბჭო

ანთელავა ნელი	ნანეიშვილი გიორგი
ასათიანი არჩილ	ოკუჯავა ნათელა
გაგუა რევაზ	სანაძე გივი
გამყრელიძე ამირან	სვანიძე ივორ
ზაალიშვილი მალხაზ	ტატიშვილი გურამ
თოდუა ფრიდონ	ქემერთელიძე ვთერ
იოსელიანი გიორგი	ყიფიანი ვახტანგ
კვესიტაძე გიორგი	ყიფშიძე ნოდარ
კინტრავა პადიკო	წინამძღვრიშვილი ბეჟან
ლაზრიშვილი ილია	ჭანიშვილი თეიმურაზ
ლეჟავა გელა	ხეჩინაშვილი სიმონ
მანაგაძე ლავრენტი	ხეცურიანი რამაზ
მოსიძე ბაადურ	ხომასურიძე არჩილ

კორექტორი: დ. დავითულაიანი

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბადონება: ა. სურმაჯა

გამოცემულია არასამთავრობო ორგანიზაცია “ბიომედის” მიერ, 2004
თბილისი, 0160, ლ. გოთუას 14

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. Окуджава (гл. редактор)
Г. Бека (зам. гл. редактора)
Т. Нанейшвили (зам. гл. редактора)
А. Корели (секретарь)

В. Бахуташиვილი *К. Надарейшვილი*
Т. Деканосидзе *Т. Ониани*
Т. Иоселиани *Н. Татишვილი*
Н. Митагвария *Р. Шакаршვილი*
Д. Микеладзе *Н. Джавахишვილი*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н. Антелава *Г. Нанейшვილი*
А. Асатиани *Н. Окуджава*
Р. Гагуа *Г. Санадзе*
А. ГамкRELИДзе *И. Сванидзе*
М. Заалишვილი *Г. Татишვილი*
Ф. Тодуа *Э. Кемертелидзе*
Г. Иоселиани *В. Китиани*
Г. Квеситадзе *Н. Китишვილი*
П. Кинтрая *Б. Цинамдзგვრიшვილი*
И. Лазришვილი *Т. Чанишვილი*
Г. Лежава *С. Хечинашვილი*
Л. Манагадзе *Р. Хецуриани*
Б. Мосидзе *А. Хомасуридзе*

Корректор: *Д. Давитулиани*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

Издано неправительственной организацией "Биомед", 2004

Тбилиси, 0160, ул. Л. Готуа, 14

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>

Proof-reader: *D. Davituliani*

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

Published by Non-Governmental Organization "Biomed", 2004
14, L. Gotua Str., Tbilisi, 0160



СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА В ОБЛАСТИ ПЕРЕХОДА ЖЕЛУДКА В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНУЮ КИШКУ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ, СВЯЗАННОЙ С СОЗДАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ПИЛОРУСА
D. Zurbashvili

კუჭის კედლის სტრუქტურული თავისებურებანი კუჭის თორმეტბოჯა ნაწლავში გადასვლის არეში ხელოვნური პილორუსის შექმნასთან დაკავშირებული ოპერაციის ჩატარების შემდეგ
დ. ზურაბაშვილი

STRUCTURAL PECULIARITIES OF THE STOMACH WALL IN THE AREA OF STOMACH TRANSITION INTO THE DUODENUM AFTER THE SURGERY CONCERNED WITH CREATION OF ARTIFICIAL PYLORUS
D. Zurabashvili

619

მიკროცირკულაციაში სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევის შემარებითი ანალიზი ტრავმული და კემორაგიული შოკის პირობებში
ჯ. თათარიშვილი, გ. მჭედლიშვილი

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КРОВИ В МИРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ И ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ
Дж. Татаришвили, Г. Мchedlishvili

COMPARATIVE ANALYSIS OF BLOOD RHEOLOGICAL DISORDERS IN MICROCIRCULATION DURING TRAUMATIC AND HEMORRHAGIC SHOCK
J. Tatarishvili, G. Mchedlishvili

623

БАКТЕРИИ РОДОВ PSEUDOMONAS И PROTEUS ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ТРАВМАТИЧЕСКИХ И ОЖГОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ. СООБЩЕНИЕ IV. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФАГОВЫХ КЛОНОВ PSEUDOMONAS И PROTEUS
Б. Каттер, Р. Райя, Л. Квицинадзе, К. Габиташвили, Н. Топурия, Л. Ткемаладзе, К. Гачечиладзе, И. Георгадзе

PSEUDOMONAS და PROTEUS გვარის ბაქტერიები ჩირკოვან-ანთებითი, ტრავმული და დამწვრობითი ინფექციების დროს. მონახევა IV. PSEUDOMONAS და PROTEUS შებების ახალი კლონების მოლეკულურ-ბიოლოგიური გამოკვლევა
ბ. კატერი, რ. რაია, ლ. კვიცინაძე, ქ. გაბიტაშვილი, ნ. თოფურია, ლ. ტყემალაძე, ქ. განეჩილაძე, ი. გიორგაძე

ROLE OF PSEUDOMONAS AND PROTEUS IN TRAUMATIC AND BURN INJURIES DEVELOPED IN EXTREME CONDITIONS. COMMUNICATION IV. MOLECULAR-BIOLOGICAL STUDY OF THE NEW PHAGE CLONES OF PSEUDOMONAS AND PROTEUS

B. Kutter, R. Raya, L. Kvitsinadze, K. Gabitashvili, N. Topuria, L. Tkemaladze, K. Gachechiladze, I. Georgadze

629



კოლხინინის მოქმედების გავლენა

ცხოველის ძვევანა შესაბამური ტიპის ლაბირინთზე

ე. კურცხალია, ლ. გვენეტაძე, დ. აფხაზავა, ვ. ჩიკვაიძე

**ВЛИЯНИЕ КОЛХИЦИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ
В ЛАБИРИНТЕ ЭСТАКАДНОГО ТИПА**

Э.Г. Курцхалия, Л.И. Гвенетадзе, Д.Г. Аפхазავა, В.Н. Чიკვაიძე

**EFFECT OF COLCHICINE ON ANIMAL BEHAVIOR
ON THE ELEVATED PLATFORM-MAZE**

E. Kurtskhalia, L. Gvenetadze, D. Aphkazava, V. Chikvaidze..... 637

**EFFECTS OF MYO-INOSITOL
ON PENTYLENTETRAZOL-INDUCED CONVULSIONS IN RATS**

N. Kuchiashvili, D. Aphkazava, T. Bolkvadze, A. Berulava, R. Solomonia

მიო-ინოზიტოლის ზეგავლენა

კორაზოლით გამოწვეულ კრუნჩხვებზე ვირთაგვევზე

ნ. კუჭიაშვილი, დ. აფხაზავა, თ. ბოლქვაძე, ა. ბერულავა, რ. სოლომონია

**ВЛИЯНИЕ МИО-ИНОЗИТОЛА НА СУДОРОГИ,
ВЫЗВАННЫЕ КОРАЗОЛОМ У КРЫС**

Н. Кучиашвили, В. Аפхазავა, Д. Болкვაძე, А. Берулава, Р. Соломония 643

**ПРИМЕНЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ
ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ В СТОМАТОЛОГИИ – ОБЗОР**

Д. Мамамтавршвили, Г. Менабде

სინთეტიკური ალოტრანსპლანტატების გამოყენება

სტომატოლოგიაში ყბის კვლის დეფექტების დასახურად

დ. მამათავრიშვილი, გ. მენაბდე

**APPLICATION OF SYNTHETIC ALLOTRANSPLANTS
FOR CLOSING OF JAW OSTEAL DEFECTS**

D. Mamamtavrishvili, G. Menabde..... 647

ორგანიზმის ცირკულატორული მაჩვენებლების დინამიკის ანალიზის

ალბორითმი სისხლის მწვავე დაკარგვის პირობებში

ვ. მამისაშვილი, ქ. უროტაძე, ე. ჩაჩანიძე, ნ. მჭედლიშვილი, რ. ანთია

**АЛГОРИТМ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ ЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ**

В.А. Мамисашвили, К.Н. Уротадзе, Е.Т. Чачанидзе, Н.Т. Мchedlishvili, Р.В. Антия

**ALGORITHM FOR ANALYSIS
OF THE DYNAMICS OF CIRCULATORY INDICES
IN THE ORGANISM DURING ACUTE BLOOD LOSS**

V. Mamisashvili, K. Urotadze, E. Chachanidze, N. Mchedlishvili, R. Antia 655

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЗМА
В ПРОЦЕССЕ НАРАСТАЮЩЕЙ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

В.А. Мамисашвили, Е.Т. Чачанидзе, К.Н. Уротадзе, Н.Т. Мchedlishvili, Р.В. Антия

ორგანიზმის ადაპტაციური მექანიზმების დინამიკის ანალიზი
სისხლის მზარდი მწვავე დაკარგვის პირობებში

ე. მამისაშვილი, ე. ჩაჩანიძე, კ. უროტადე, ნ. მჭედლიშვილი, რ. ანთია

ANALYSIS OF THE DYNAMICS IN ADAPTING MECHANISMS OF THE
ORGANISM DURING INCREASING ACUTE LOSS OF THE BLOOD

V. Mamisashvili, E. Chachanidze, K. Urotadze, N. Mchedlishvili, R. Antia 665

თავის ტვინის და ენის სისხლკარგვთა ტონუსის მარეგულირებელი
სისტემის მეტაბოლური რგოლის უზნდციონირების
თავისებურებათა ანალიზი. მიმოხილვა

ნ. მითაგვარია, მ. ჯიქია, თ. ჭავჭანიძე

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ
ТОНУСА СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЯЗЫКА. ОБЗОР

Н. Митагвария, М. Джикия, Т. Чавчанидзе

ANALYSIS OF FUNCTIONING PECULIARITIES
IN METABOLIC LINK WITHIN THE SYSTEM OF VESSEL
TONE REGULATION IN THE BRAIN AND IN THE TONGUE. A REVIEW

N. Mitagvaria, M. Jikia, T. Chavchanidze 673

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემის ასაკდამოკიდებული ცვლილებები

ნ. ნიკურაძე, დ. შენგელია, თ. გურწყკაია, ნ. მითაგვარია

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. Никурадзе, Д. Шенгелия, Т. Гурцкая, Н. Митагвария

AGE-RELATED ALTERATIONS IN THE SYSTEM OF THE BRAIN BLOOD SUPPLY

N. Nikuradze, D. Shengelia, T. Gurtskaya, N. Mitagvaria 685

Mg²⁺-АТФ-ის აქტივობის დამოკიდებულება
სუბსტრატისა და მოდიფიკატორების კონცენტრაციისაზე

ე. ნოზაძე, გ. ჭკადუა

ЗАВИСИМОСТЬ Mg²⁺-АТФ-АЗНОЙ АКТИВНОСТИ
ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СУБСТРАТА И МОДИФИКАТОРОВ

Э. Нозадзе, Г. Чкадуа

DEPENDENCE OF Mg²⁺-ATP-ASE ACTIVITY
ON SUBSTRATE CONCENTRATION AND ON A MODIFIER

E. Nozadze, G. Chkadua 693

CREATINE NORMALIZES REDOX DISBALANCE
INDUCED BY MYELIN BASIC PROTEIN IN THE JURKAT CELLS

B. Pichkhadze, D. Mikeladze

კრეატინის მოქმედება მიელობინის უბე

გლიოთ ინდუცირებულ რედოქს-დარღვევებზე JURKAT უჯრედებზე

ბ. ფინხაძე, დ. მიქელაძე

КРЕАТИН НОРМАЛИЗУЕТ НАРУШЕНИЯ В РЕДОКС СИСТЕМЕ КЛЕТОК JURKAT,
ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОСНОВНЫМ БЕЛКОМ МИЕЛИНА

Б. Пичхадзе, Д. Микеладзе..... 701

პერფტორორგანული ნაერთების გამოყენება მიენივბრი სხეულის ღრუში
ლუქსირებულ ბროლის ძირუბიულ მკურნალობაზე

ბ. ქარქაშაძე, გ. თევზაძე, ი. ბერაძე

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЮКСИРОВАННОГО
ХРУСТАЛИКА В ПОЛОСТИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

Н. Каркашадзе, Г. Тевзадзе, И. Берадзе

USE OF PERFTORORGANIC COMPOUND IN SURGICAL TREATMENT OF
LUXATED LENS IN THE VITREAL BODY CAVITY

N. Karkashadze G. Tevzadze, I. Beradze..... 707

სისხლის ლოკალური მიმოქცევა ვირთაბვების თავის ტვინის
ბაზვირვალე კბილუბი ძვების ინფორმაციული პათოლოგიის
ბანვითარების საწყის სტადიაზე

ი. ქვანაკიძე, მ. ნებიერძე, ლ. გუმბერძე, ი. ერკომაიშვილი, ნ. ფიფია

МЕСТНЫЙ КРОВОТОК В ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКЕ КРЫС
НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ

И. Квачакидзе, М. Небиеридзе, Л. Гумберидзе, И. Еркомаишвили, Н. Пипия

THE LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN RAT SEPTUM DURING THE INITIAL
STAGE OF THE INFORMATIONAL PATHOLOGY OF BEHAVIOR

I. Kvachakidze, M. Nebieridze, L. Gumberidze, I. Erkomaishvili, N. Pipia..... 711

მიდაზოლამის (ჰიპნოველის) გავლენა ვირთაბვების ძვებაზე

თ. კურსიკიძე, მ. ლომინაძე, მ. ფრუიძე, ნ. ჭიპაშვილი, ი. კვაჭაძე, გ. ბექაია

ВЛИЯНИЕ МИДАЗОЛАМА (ГИПНОВЕЛ) НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

Т. Курцикидзе, М. Ломинадзе, М. Пруидзе, М. Чипашвили, Г. Бекая

INFLUENCE OF MIDAZOLAM (HYPNOVEL) ON BEHAVIOR OF THE RATS

T. Kurtsikidze, M. Lominadze, M. Pruidze, N. Chipashvili, G. Bekaya..... 717

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ
У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ-СПОРТСМЕНОВ (ЮНИОРОВ) ДО И ПОСЛЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ГРУЗИНСКОЙ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ “АПИВИТ”

Г. Чахунашвили, Х. Ласарейшвили

სისხლის ფორმიანი ელემენტების სტრუქტურული თავისებურებანი
ჯანმრთელ სპორტსმენ ბავშვებში (იუნიორებში) ძართული კვებითი
დანამატის – აპივიტის მიღებამდე და მისი მიღების შემდეგ

გ. ჩახუნაშვილი, ხ. ლასარეიშვილი

STRUCTURAL PECULIARITIES OF BLOOD CELLS IN HEALTHY SPORTSMEN-
CHILDREN (JUNIORS) BEFORE AND AFTER THE APPLICATION OF
GEORGIAN NUTRITIONAL ADDITION “APIVIT”

G. Chakhunashvili, Kh. Lasareishvili 723

გამგვირვალე კბილის დაზიანების გავლენა სხვადასხვა თანდაყოლილი
აქტიურობის მქონე ვირთაგვების ძველზე ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე

მ. ჩხეტიანი, ა. კორელი

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ
НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ,
НА ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

М. Чхетиани, А. Корели

INFLUENCE OF THE SEPTAL LESION ON BEHAVIOR OF THE RATS WITH
DIFFERENT INHERENT ACTIVITY ON THE ELEVATED PLUS-MAZE

M. Chkhetiani, A. Koreli 727

მანგანუმის როლი ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის ათროგენეზში. მიმოიხილვა

თ. ცინცაძე, ა. შუკაკიძე, ი. ლაზრიშვილი

РОЛЬ МАРГАНЦА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. ОБЗОР

Т. Цинцадзе, А. Шукакидзе, И. Лазришвили

ROLE OF THE MANGANESE IN PATHOGENESIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY. A REVIEW

T. Tsintsadze, A. Shukakidze, I. Lazrishvili 733

Ca²⁺-АТФ-ის გამოკვლევის ზომიერითი საკითხი

ლ. წაქაძე, ნ. არუთინოვა, ე. ნოზაძე

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ИЗУЧЕНИЯ Ca²⁺-АТФ-АЗЫ

Л. Цакадзе, Н. Арутинова, Э. Нозадзе

SOME QUESTIONS IN Ca²⁺-АТФ-ASE STUDIES

L. Tsakadze, N. Arutinova, E. Nozadze 743

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ბახუტაშვილი

რედაქციის დაუდევრობის გამო, დ. მუსერიძის, ი. სვანიძის და ვ. ბახუტაშვილის წერილში “ეთანოლის ზეგავლენის შესწავლა აქსონების ზრდაზე და ამ ზეგავლენის კორექცია პლაფერონ-ლბ-ს მეშვეობით კულტივირების პირობებში” (ტომი 30, № 4, გვ. 547-552), სურ. 2-ის წარწერებში შეცდომით შენაცვლებულია ასოები *a* და *b*. რედაქცია ბოდიშს უხდის ავტორებს და ჟურნალის მკითხველებს.

ПОПРАВКА

По недосмотру редакции, в статье Д.П. Мусеридзе, И.К. Сванидзе и В.И. Бахуташвили “Изучение влияния этанола на рост аксонов *in vitro* и коррекция этого влияния плафероном” (Том 30, № 4, стр. 547-552), в подписи к Рис. 2 фото, обозначенное буквой *a* должно быть обозначено буквой *b*, и наоборот. Редакция приносит извинения авторам статьи и читателям журнала.

ERRATUM

Because of editorial office error, the subscripts for Fig. 2 in D.Museridze, I.Svanidze and V.Bakhutashvili paper “Investigation of Ethanol Action on the Axonal Growth *in vitro* and Correction of This Action With Plaferon-LB”, have been swapped, e.g. the subscript *a* should be read as *b*, and vice versa. The Editorial Board conveys its apologies to the Authors and readers of the Journal.

**БАКТЕРИИ РОДОВ PSEUDOMONAS И PROTEUS ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ТРАВМАТИЧЕСКИХ И ОЖОГОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ.
СООБЩЕНИЕ III. СЕЛЕКЦИЯ БАКТЕРИОФАГОВ
PROTEUS И PSEUDOMONAS**

К. Гачечиладзе, И. Георгадзе, Б. Каттер, Т. Квелашиვი,
Н. Чолокашвили, Л. Квицинадзе, К. Габиташвили,
Н. Хойл*, Н. Топурия, Л. Ткемаладзе*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава Академии наук Грузии, Тбилиси; * Государственный Эвергрин колледж, Олимпия, США

Принята 13.07.2004

Вследствие снижения эффективности действия антибиотиков при ряде инфекций, вызванных бактериями рода *Pseudomonas* и *Proteus*, все большее значение приобретает использование бактериофагов, которые наряду со специфической активностью, не обладают побочными действиями типа аллергии и дисбактериоза.

Для создания нового биологического препарата дифага, обладающего высокой специфической активностью, широким диапазоном действия на штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus spp.*, были выделены новые фаги и изучены их основные биологические свойства, установлены их таксономические показатели.

Ключевые слова: псевдомоны, протеи, литическое действие, бактериофаги, эффективность посева, электронная микроскопия.

Становление кризиса антибиотикорезистентности и ненадежная перспектива применения антибиотиков драматически изменили проблему лечения бактериальных осложнений. Возобновился интерес к фаговым препаратам, как к средствам борьбы с антибиотикорезистентными патогенами, к фагам, которые были открыты в начале прошлого века и успешно применялись при многих заболеваниях [9].

В предыдущих работах было показано, что в этиологии гнойно-воспалительных инфекций у человека псевдомонады и протеи все больше вытесняют грамположительные бактерии и несут ответственность при вторичных инфекциях ран. Что еще более важно, часто встречаются ассоциации протея с псевдомоной в материале, выделенном из инфицированных ран разного происхождения [2]. Заболевания индуцированные протеем и псевдомонадами, ввиду их высокой природной полирезистентности к антимикробным веществам, с трудом поддаются современ-

ным методам лечения. Все это создало необходимость пересмотра практического применения антибиотиков, создания и внедрения в практику новых альтернативных средств, одним из которых является безвредный и эффективный препарат – бактериофаг. Изучение антибиотикочувствительности штаммов *Proteus* и *Pseudomonas*, являющихся причиной инфекционных осложнений, развивающихся после ожогов, ран, травм и др., показало ярко выраженную резистентность к ряду антибиотиков; сравнительно высокие показатели чувствительности были зафиксированы по отношению к ряду фаговых препаратов [3]. Для проведения последующих работ были выделены и изучены штаммы бактерий протей и псевдомон по морфокультуральным свойствам и ряду таксономических признаков. Все отмеченное позволило наметить работы по конструированию дифагового – *Proteus* и *Pseudomonas* – препарата.

В настоящее время при создании фаговых препаратов, наряду с определением их активности, специфичности и спектра действия на гомологичные бактерии, требуется, также, глубокое изучение биологических особенностей отдельных клонов фагов, входящих в состав лечебно-профилактического препарата.

Исходя из отмеченного, целью работы являлось выделение, получение отдельных клонов фагов *Proteus* и *Pseudomonas*, изучение основных биологических свойств новых бактериофагов, установление ряда таксономических показателей, с целью последующего создания нового препарата бактериофага, обладающего высокой активностью, широким диапазоном действия на штаммы *P. aeruginosa* и *Proteus spp.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалы: 54 штамма *Proteus spp* и 166 штаммов *P.aeruginosa*, выделенных от различных больных в период 2002-2003 гг.

Выделение бактериофагов проводили по известной методике [7]. К 900 мл сточной воды добавляли 100 мл концентрированного бульона. К смеси добавляли соответствующую культуру бактерий и инкубировали в течении 18 часов при 37°C. Полученную смесь фильтровали через мембранные фильтры Millipore типа AAWP 0,8 и 0,45 μm .

Определение активности фага проводили по общепринятой методике [1, 8].

Выращивание фага на синтетических и полусинтетических жидких средах проводили согласно регламенту производства жидкого бактериофага *P.aeruginosa* [6].

Диапазон литического действия фага определяли методом Кейджи в модификации Е.Г. Макашвили и Т.Г. Чанишвили [7]. Посевы культур на чашках Петри проводили в виде полосок. После высушивания культур в термостате, в течение 15-20 мин, на полоски наносили соответствующий бактериофаг и инкубировали при 37°C, 18 часов.

Электронномикроскопические исследования морфологии фаговых частиц проводили на электронном микроскопе JEM 1200 EX, с применением негативного контрастирования препаратов [4]. Использовали фаговые суспензии с ОП₂₆₀ -1,0-1,5. Препараты диализировали против стерильной дистиллированной воды и наносили на сетки с парлодиевой подложкой. Контрастирование проводили уранил ацетатом.

Все остальные методики, применяемые в данной работе, приведены в предыдущих работах [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что одной из причин низкой эффективности фаготерапии является несоответствие применяемого препарата микробному пейзажу возбудителя. Известно, что абсолютно фагорезистентных штаммов, как таковых, не существует, а имеются фаги с недостаточно широким диапазоном действия. Одним из основных моментов при конструировании и оценке качества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов является их высокая литическая активность; для включения новых фагов в препарат они должны обладать широким спектром литического действия.

Для выполнения поставленной задачи были проведены следующие исследования: выделение новых фагов, специфичных к микроорганизмам *P.aeruginosa* и *Proteus*, из разных источников, клонирование новых фагов из свежевыделенных специфических фильтратов, селекция бактериальных вирусов-фагов на основе их активности, диапазона действия и стабильности лизиса, изучение диапазона действия выделенных клонов фагов *P.aeruginosa* и *Proteus*, изучение их морфологии.

Из сточных вод г.Тбилиси были изолированы бактериофаги *P.aeruginosa* и *Proteus*. Фильтраты были изучены для определения присутствия специфического фага и его изолирования.

В результате последовательного клонирования были получены 11 новых фагов *P.aeruginosa* и 7 фагов *Proteus*. Размножение каждого фага проводилось в оптимальных условиях аэрации, от одной единственной бляшки. Отмеченные клоны были полностью исследованы – диапазон литического действия, эффективность посева, морфология вириона. Была сделана относительная классификация изолированных фагов, для чего были приготовлены высокоочищенные концентраты..

Из полученных фагов были исследованы 5 фагов *P.aeruginosa* – Pa-5/131, Pa-4/17s, Pa-7/4, Pa-4/17m, Pa-31/118 и 4 фага *Proteus* Pm-1/58, Pm-38/54, Pm-04/41, Pm-1/90.

Изучен ряд биологических свойств фагов, которые могли способствовать их характеристике. С этой точки зрения, было удобно исследовать отдельные фазы взаимодействия фагов с бактериальными культурами. Эти тесты позволяют точно охарактеризовать активность фага по отношению к определенной культуре и могут служить для их сравнения.

В представленной части работы показаны данные, касающиеся диапазона литического действия исследуемых фагов. Изучение диапазона литического действия новых клонов бактериофагов, выделенных из сточных вод, проводилось новыми фагами с вышеуказанными порядковыми номерами. Изучение диапазона литического действия фагов проводилось на соответствующих 116 свежевыделенных штаммах *P.aeruginosa* и 54 штаммах *Proteus*. Были проверены 54 штамма *Proteus spp* к действию 4 фагов *Proteus*. Результаты приведены в Таблице 1.

Как видно из Таблицы 1, фаг Pm-1/58 обладал относительно широким спектром литической активности (51,9%) а Pm-1/90 – более узким. Промежуточное положение занимали фаги Pm-38/54 и Pm-04/41. Комбинация фагов Pm-1/58 + Pm-1/58 + Pm-04/41 позволили нам оптимально увеличить спектр литического действия протейного фага до 63%.

Результаты исследования спектра литической активности 5 клонов фагов *P.aeruginosa*, приведены в Таблице 2. Как видно из Таблицы, клон Pa-5/131 лизирует 79,3%

бактерий, клон Pa-4/17 – 56,9%, клон Pa-7/4 – 52,6%, клон Pa-4/17m и Pa-3/118 – 44% и 35,3%, соответственно. Коктейль этих фагов позволяет увеличить спектр литической активности. Так, комбинация клонов Pa-5/131 + Pa-4/17s + Pa-7/4, на соответствующих бактериях дает литический показатель до 89,7%. Данная комбинация клонов, по сравнению с другими соотношениями, обладает потенциалом намного более эффективной литической деятельности против штаммов *P. aeruginosa*. Таким образом, 3 фага лизируют 45 штаммов *P. aeruginosa* (вариант 1, 2, 3, 4) два из трех лизируют 23 штаммов (вариант 10, 12, 13, 14). Представленные результаты изучения диапазона действия бактериофагов, выделенных из сточных вод в разное время показали, что испытанные бактериофаги значительно различаются между собой по спектру литической активности.

Таблица 1

**Литический спектр действия бактериофагов *Proteus mirabilis*,
выделенных из различных источников**

Вариант	Фаговый клон				Лизированные бактериальные штаммы	
	Pm-1/58	Pm-38/54	Pm-04/41	Pm-1/90	абс.	%
1	+	+	+	+	8	14,8
2	+	+	+	–	4	7,4
3	+	+	–	+	2	3,7
4	+	+	–	–	3	5,6
5	+	–	+	–	1	1,85
6	+	–	–	–	10	18,85
7	–	+	+	–	1	1,85
8	–	+	–	–	3	5,6
9	–	–	+	–	2	3,7
10	–	–	–	–	20	37,0
Всего*	28	21	116	10	54	100
Литическая активность, %	51,9	38,9	29,6	18,5		

* Общее количество штаммов, лизированных отдельными клонами.

Кроме того, как показано, коктейль фагов позволяет увеличить спектр литической активности, что ясно демонстрируется на Рис. 1. Взаимное перекрытие по спектру литического действия в случае клонов фага *Pseudomonas* достигает 87,8%, а в случае *Proteus* – 63% (Рис. 1А и 1Б).

Одновременно, для более глубокого исследования адсорбционного аппарата исследуемых фагов, мы провели опыты по изучению эффективности посева фагов на различных штаммах соответствующих бактерий.

Эффективность посева бактериофагов определяли соотношением титра фага на исследуемом штамме с титром того же фага на штамме-хозяине [3]. Эффективность посева вычисляли по формуле: ϵ (эффективность посева) = титр фага на исследуемом штамме (Т) / титр фага на штамме-хозяине (Т₀). Эффективность посева фагов Pa-4/17m, Pa-4/17s, Pa-3/118, Pa-5/131 и Pa-7/4 определяли на штаммах-хозяевах, перекрестно. Проведенные эксперименты показали значительные различия в литической активности перечисленных фагов. Наиболее низкие показатели эффективности посева были установлены у фага Pa-4/17m и Pa-3/118, где показатели в отдельных случаях достигали $2 \cdot 10^{-10}$, т.е. 0,000.000.000.200; эти данные показывают различия в специфичности действия адсорбционного аппарата каждого фага, и указывают на мутационные изменения, обусловленные различными факторами.

Таблица 2

Литический спектр действия бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из различных источников

Вариант	Фаговые клоны					Лизированные штаммы	
	Pa-5/131	Pa-4/17	Pa-7/4	Pa-4/17	Pa-3/118	абс.	%
1	+	+	+	+	+	23	19,8
2	+	+	+	+	-	9	7,8
3	+	+	+	-	+	6	5,2
4	+	+	+	-	-	7	6,0
5	+	+	-	+	+	5	4,3
6	+	+	-	+	-	8	6,9
7	+	+	-	-	+	1	0,9
8	+	+	-	-	-	1	0,9
9	+	-	+	+	-	2	1,7
10	+	-	-	+	+	1	0,9
11	+	-	+	-	-	4	3,4
12	+	-	-	+	-	1	0,9
13	+	-	-	-	+	4	3,4
14	+	-	-	-	-	20	17,2
15	-	+	+	-	-	4	3,4
16	-	+	-	+	+	1	0,9
17	-	+	-	+	-	1	0,9
18	-	-	+	-	-	6	5,2
19	-	-	-	-	-	12	10,3
Всего*	92	66	61	51	41	116	100
Литическая активность, %	79,3	56,9	52,6	44	35,3		

* Общее количество штаммов, лизированных отдельными клонами.



Проведенные эксперименты способствуют проведению научно обоснованной селекции фаговых клонов при составлении фагового коктейля с оптимальным спектром лизиса. Для фагов Pa-4/17m, Pa-4/175, Pa-5/131, Pa-7/4 эффективность посева равна 1. Она получена на штамме *P.aeruginosa* 17. Для фага Pa-3/118 эффективность посева, равная 1, была получена на своем же штамме хозяина Ps 118.

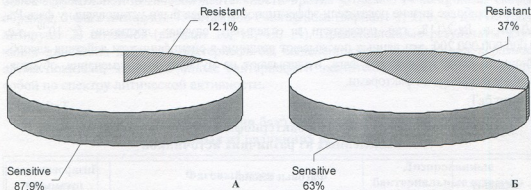


Рис. 1. Взаимное перекрытие по спектру литического действия клонов фагов.

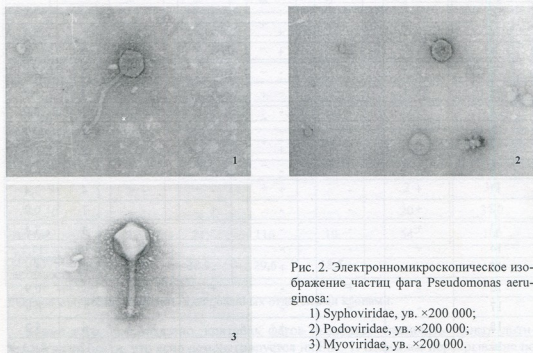


Рис. 2. Электронномикроскопическое изображение частиц фага *Pseudomonas aeruginosa*:

- 1) Syphoviridae, ув. $\times 200\ 000$;
- 2) Podoviridae, ув. $\times 200\ 000$;
- 3) Myoviridae, ув. $\times 200\ 000$.

Известно, что дифференциация фагов происходит на основе биологических, генетических и физиологических данных. В данной части работы рассмотрены результаты исследования морфологии вириона фага *Proteus* и *Pseudomonas* путем электронномикроскопического анализа для определения их принадлежности к

отдельным семействам. Для электронномикроскопического исследования были приготовлены высокоочищенные концентраты изучаемых фагов с содержанием $1 \cdot 10^{11}$ корп./мл. Как показали результаты исследования, все фаги Proteus и Pseudomonas по морфологии являются отростковыми фагами и в каждом виде встречаются фаги семейств Myoviridae, Siphoviridae и Podoviridae. Например, все 4 фага Proteus являются хвостатыми и встречались: 1 – myoviridae, 1 – podoviridae и 2 – siphoviridae.

Для наглядности приведены электронномикроскопические снимки фагов Pseudomonas aeruginosa всех 3-х типов (Рис. 2) – Myoviridae-фаги, обладающие сложным дифференцированным отростком и сократимым чехлом отростка, Siphoviridae-фаги с длинными несокращающимися отростками, и Podoviridae-фаги с короткими отростками.

ПРИМЕЧАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке CRDF, Грант NGB2-2492-TBO3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамс М. Бактериофаги. Москва, 1961, с. 495.
2. И.Георгадзе, К.Гачечиладзе, Н.Чолокашвили, Л.Квицинадзе, Н.Топурия, К.Габиташвили, Л.Ткемаладзе. Изв. АН Грузии, серия биол. А, 2004, 30, 169-178.
3. И.Георгадзе, К.Гачечиладзе, Н. Чолокашвили, Л. Квицинадзе, Н. Топурия, Л. Ткемаладзе, В. Каджася. Изв. АН Грузии, серия биол. А, 2004, 30, 313-321.
4. Куриц Т.С., Селиванов Н.А., Мяснижников В.В. Мол. ген. микробиол. вирус., 1985, 8, 29-31.
5. Макашвили Е.П., Чанишвили Т.Г. Сб. трудов ТбилисНИИВС, 1950, 11, 37-45.
6. Регламент производства жидкого бактериофага пшоцеанеус № 198-74. Утверж. нач. Глав. Управ. по производств бакт. и вир. преп. 28.04.74 г.
7. Чанишвили Т.Г. Диссерт. докт. мед. наук. Тбилиси, 1969.
8. Gratia A. Ann. Inst. Pasteur, 1936, 57, 625-657.
9. Sulakvelidze A., Alavidze Z. Glenn Morris. J. Bacteriophage Therapy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, 649-659.

PSEUDOMONAS და PROTEUS გვარის ბაქტერიები ჩიკოტაში-ანთებითი, ტრანსპორტი და დამფრთხობითი ინფექციების დროს. მოხსენება III. PSEUDOMONAS და PROTEUS ბაქტერიების სელექცია

ქ. ვაჩეჩილაძე, ი. ვიორეაძე, ბ. კატერი*, თ. ყველაშვილი, ნ. ჩოლოყაშვილი, ლ. კვიციანიძე, ქ. გაბიტაშვილი, ნ. ჰოილი*, ნ. თოფურია, ლ. ტყეშელაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი;
* ევერგრინის სახელმწიფო კოლეჯი, ოლიმპია, აშშ

რეზიუმე

მიღებულ და შესწავლილ იქნა Pseudomonas aeruginosa და Proteus-ის ახლად გამოყოფილი ფაგების ცალკეული კლონები. კლონირებული ფაგები შემდგენა-

რად იქნა აღნუსხული: P.aeruginosa – Pa-5/131, Pa-4/17s, Pa-7/4, Pa-4/17m, Pa-31/118 და Proteus – Pm-1/58, Pm-38/54, Pm-04-41, Pm-1/90.

შესწავლილ იქნა მათი ლითიური მოქმედების დიაპაზონი შესაბამისი ბაქტერიების სხვადასხვა შტამებზე და დათესვის ეფექტურობა.

ნაჩვენებია, რომ გამოკვლეული ბაქტერიოფაგები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ლითიური მოქმედების სპექტრით, ამასთან ფაგების კოქტეილი საშუალებას გვაძლევს გავზარდოთ ლითიური აქტივობის ხარისხი. ლითიური მოქმედების სპექტრის ურთიერთგადაფარვა P. aeruginosa-ს შემთხვევაში 87,8%-ს შეადგენს და Proteus-ის შემთხვევაში – 63%.

ელექტრონულ-მიკროსკოპიულმა გამოკვლევამ ცხადყო, რომ პსევდომონური და პროტეუსის ფაგები მორფოლოგიურად კუდიან ფაგებს მიეკუთვნებიან და თითოეულ სახეობაში გვხვდება როგორც Myoviridae-ს, ასევე Siphoviridae-ს და Podoviridae-ს წარმომადგენლები.

ROLE OF *PSEUDOMONAS* AND *PROTEUS* IN TRAUMATIC AND BURN INJURIES DEVELOPED IN EXTREME CONDITIONS. COMMUNICATION III. SELECTION OF *PSEUDOMONAS* AND *PROTEUS* PHAGES

K. Gachechiladze, I. Georgadze, B. Kutter*, T. Kvelashvili, N. Cholokashvili,
L. Kvitsinadze, N. Hoyle*, N. Topuria, L. Tkemaladze

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi; * Evergreen State College, Olympia, USA

SUMMARY

Individual clones of freshly-isolated bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus* were elaborated and studied. The clones of the bacteriophages were named subsequently: Pa-5/131, Pa-4/17s, Pa-7/4, Pa-4/17m, Pa-31/118 bacteriophages of *P.aeruginosa* and Pm-1/58, Pm-38/54, Pm-04/41, Pm-1/90 – bacteriophages of *Proteus*.

Range of lytic activity of these phages was studied on the set of appropriate microbes' strains and efficacy of plating (EOP). It is shown that investigated bacteriophages considerably differ from one another by spectrum of lytic activity. At the same time the phage cocktails enable us to increase volume of lytic activity. The spectra of lytic activity of bacteriophages overlap one another in 87.8%, in case of *P.aeruginosa* and, in 63% in case of *Proteus*.

An electron microscopy showed that bacteriophages of *Pseudomonas* and *Proteus* morphologically belong to tailed phages and are the representatives of the families: *Myoviridae*, *Siphoviridae* and *Podoviridae*.

პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ტოლუოლით ინტოქსიკაციის გავლენა დასწავლის პროცესებზე ვირთაგვებში

ლ. გელაზონია, მ. დაშნიანი, ნ. ჯაფარიძე, ლ. ბაქრაძე,
ვ. მაღლაკელიძე, ც. ცაიშვილი, ა. სვანიძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 14.07.2004

ტოლუოლის პოტენციურ ნეიროტოქსიკურობას ვაფასებდით ვირთაგვების მიერ მორისის ავზში მოტორული პასუხის დასწავლის კანონზომიერებათა საფუძველზე. ინტოქსიკაციის პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე შეწყვეტის შემდეგ. ექსპერიმენტები ტარდებოდა ორი ასაკობრივი ჯგუფის (1 თვის და 2 თვის) საკონტროლო (ტოლუოლის ინჰალაციის გარეშე) და საცდელ (ტოლუოლის ინჰალაცია 40 დღის განმავლობაში, დღეში 3-4 წთ, კვირაში 6 დღე) ვირთაგვებზე.

გამოვლინდა, რომ ტოლუოლით ერთი თვის ვირთაგვების ინტოქსიკაცია მოტორული პასუხის დასწავლას აფერხებს. საცდელ და საკონტროლო ვირთაგვებში ბაქნის პოენის ლატენტური დრო და ამოცანის კრიტერიუმის დონეზე დასწავლაზე შეცდომების რაოდენობა სარწმუნოდ ($p = 0,05$) განსხვავდება. მეორე ჯგუფის საცდელ და საკონტროლო ცხოველებში შეცდომების რაოდენობა, ასევე ბაქნის პოენის ლატენტურ დროთა საშუალო მაჩვენებლები, არ განსხვავდება.

ვირთაგვების პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ტოლუოლით ინტოქსიკაციის განსხვავებული ეფექტები დასწავლის პროცესებზე შესაძლოა განპირობებული იყოს ტოლუოლის მიმართ ახალგაზრდა ვირთაგვების მაღალი სენსიტიურობით, ან უფროსი ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველებში კომპენსატორული მექანიზმების არსებობით.

საკვანძო სიტყვები: ტოლუოლი, ინტოქსიკაცია, დასწავლა, მორისის ავზი, ვირთაგვა

ტოლუოლი ფართოდ გავრცელებული ორგანული გამსხნელია, რომელთანაც შეხება ადამიანს შრომითი საქმიანობის გამო უწყევს, ხოლო მყნოსველი ნარკომანების მიერ იგი მოიხმარება, როგორც ჰალუცინოგენური ნივთიერება. ცნობილია, რომ ტოლუოლის მიმართ განსაკუთრებულ სენსიტიურობას ნერვული სისტემა ამჟღავნებს [2]. ტოლუოლის ქრონიკულ მომ-

ხმარებლებში გამოვლენილია თავის ტვინის ელექტრული აქტიუობის ცვლილებები [9, 11, 15]; აღწერილია სხვადასხვა სახის კოგნიტიური, მოტორული და ქცევითი დარღვევები [6, 10, 16].

ტოლუოლის ინტოქსიკაციით განპირობებული ადამიანის ქცევითი და კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევათა მოდელირებისა და ამ დარღვევათა მექანიზმების კვლევის მიზნით, წარმატებით გამოიყენება ექსპერიმენტები ცხოველებზე. ამ ექსპერიმენტებში გამოვლენილია ცნს-ის სხვადასხვა სახის სტრუქტურული, მორფოლოგიური და ნეიროქიმიური ცვლილებები. მეზოლიმბურ დოფამინერგულ სისტემაში აღწერილია დოფამინერგული სინაფსური გადაცემის ცვლილება [18]. კატეპსინ ტოლუოლით ქრონიკული ზემოქმედების პირობებში, გამოვლენილია მორფოლოგიური ცვლილებები თავის ტვინის ქერქში, ჰიპოკამპსა და ნათხემში [19]. ვირთაგვებში, ტოლუოლით ქრონიკული ზემოქმედების შეწყვეტიდან 5 თვის შემდეგ, აღწერილია ნეირონების რაოდენობის შემცირება ჰიპოკამპში, 16%-ით [13], და გამოვლენილია სივრცითი ამოცანის დასწავლის მსუბუქი, მაგრამ მდგრადი დეფიციტი [4, 5].

ტოლუოლის ნეიროტოქსიკური ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებული რისკის ჯგუფად, ხანდაზმულ და დაავადებულ პირებთან ერთად, მიიჩნევენ ბავშვებს [2, 8]. შესაბამისად, ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში ცხოველების პრე- და პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ტოლუოლის ნეიროტოქსიკური ეფექტების შესწავლა განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს.

ტოლუოლით ინტოქსიკაციის ერთ-ერთი მკვეთრად გამოკვეთილი ეფექტი ნეოსტრიატუმის სტრუქტურებში მორფომეტრიული ცვლილებები [7] და მოტორული ფუნქციის დეფიციტია [12, 14, 15], თუმცა დასწავლის კანონზომიერებანი და მეხსიერების ის ფორმები (მოტორული პასუხის დასწავლა, ჩვევები), რომლებიც ტვინის ამ სუბსტრატთან არის დაკავშირებული, ტოლუოლით ინტოქსიკაციის პირობებში შესწავლილი არაა.

აღნიშნული მონაცემების გათვალისწინებით, წარმოდგენილ ნაშრომში, ვირთაგვების პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ტოლუოლის პოტენციურ ნეიროტოქსიკურობას, “მორისის ავზის” პირობებში მოტორული პასუხის დასწავლის კანონზომიერებათა შესწავლის საფუძველზე ვაფასებდით.

მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ჩატარებულია ორი ასაკობრივი ჯგუფის 27 ვირთაგვაზე. პირველი ჯგუფის ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაცია პოსტნატალური განვითარების 1 თვის ასაკიდან, ხოლო მეორე ჯგუფის ვირთაგვების - 2 თვის ასაკიდან, 40 დღე (კვირაში 6 დღე) ტარდებოდა. ექსპერიმენტში ტოლუოლის ინჰალაციის პროცედურა ცხოველის გვერდითი მდებარეობის მიღებადმდე გრძელდებოდა. ამ დროს შესუნთქული ტოლუოლის რაოდენობა 600 ppm-ს შეადგენდა. ტოლუოლის ინტოქსიკაციის შეწყვეტიდან ორი დღის შემდეგ, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის საცდელი

(ტოლუოლით ინტოქსიკაცია) და საკონტროლო (ტოლუოლით ინტოქსიკაციის გარეშე) ვირთაგვების კვლევითი ქცევისა და გარემოსთან ჰაბიტუაციის უნარის შეფასება, მათი „ღია ველში“ ტესტირების საშუალებით ხორციელდებოდა, 4 დღის განმავლობაში. ცხოველების კვლევითი ქცევის შეფასების მიზნით, „ღია ველში“ 3 წუთის განმავლობაში შიდა და გარეთა კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობა და შიდა კვადრატებში ვერტიკალურ დგომათა რაოდენობა აღირიცხებოდა.

ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შეწყვეტიდან 7 დღის შემდეგ, მოტორული პასუხის დასწავლის კანონზომიერებანი სხვადასხვა ასაკის საცდელ და საკონტროლო ვირთაგვებში, მორისის ავზის (ღიამეტრი - 1,5 მ, სიმაღლე - 55 სმ) პირობებში შეისწავლებოდა. ექსპერიმენტები ტარდებოდა ორიენტირებით ღარიბ გარემოში (ავზი შემოსაზღვრული იყო გაუმჭვირვალე ფარდით). ვირთაგვა ავზში, პირით კედლისკენ, ოთხიდან ერთ-ერთ სასტარტო ადგილზე თავსდებოდა და ერთი წუთის განმავლობაში ბაქნის მოძიების, ხოლო შემდეგ, 15 წმ-ის განმავლობაში, ბაქანზე ყოფნის საშუალება ეძლეოდა. დასწავლის პროცესში, სასტარტო ადგილის მიმართ ბაქნის ადგილმდებარეობა არ იცვლებოდა, თუმცა ბაქნის ადგილის განსაზღვრის პროცესში ავზის შიდა ორიენტირების მონაწილეობის გამორიცხვის მიზნით, სასტარტო ადგილი და ბაქნის ადგილმდებარეობა ერთმანეთთან მუდმივი თანაფარდობით დღიურ სესიაში 4-ჯერ იცვლებოდა. დღიური სესია 8 სინჯისაგან შედგებოდა, ხოლო სინჯთაშორისი ინტერვალი 2-3 წთ-ს შეადგენდა. თითოეულ სინჯში აღირიცხებოდა ბაქნის პოვნის დრო (ლატენტური დრო) და ცურვის ტრაექტორია. ამოცანის დასწავლის კრიტერიუმს ოთხ მომდევნო სინჯში სასტარტო ადგილიდან ბაქნისაკენ პირდაპირი გაცურვა წარმოადგენდა.

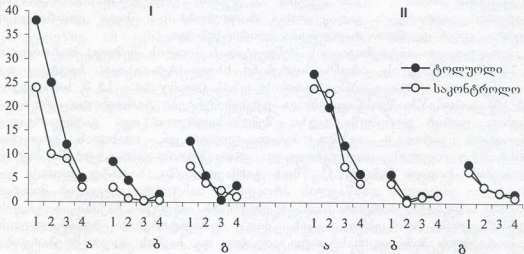
სხვადასხვა ჯგუფებში მიღებულ შედეგებს შორის განსხვავების სარწმუნოობა უილკოქსონ-მან-უიტნის U-კრიტერიუმით ფასდებოდა.

შედეგები და მათი განხილვა

ვირთაგვებში, რომელთა ტოლუოლით ინტოქსიკაცია 1 თვის ასაკიდან ხდებოდა, კვლევითი ქცევის მაჩვენებლები (შიდა და გარეთა კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობა და შიდა კვადრატებში ვერტიკალურ დგომათა რაოდენობა) „ღია ველში“ ტესტირების პირველ დღეს, ამავე ასაკის საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით, სარწმუნოდ ($p = 0,05$) მაღალი იყო. ტესტირების მომდევნო დღეებში აღნიშნული განსხვავება მცირდებოდა, ხოლო ტესტირების მეოთხე დღეს, საკონტროლო და საცდელი ცხოველების შედეგები არ განსხვავდებოდა (სურ. 1ბ). „ღია ველში“ ტესტირების შედეგების მიხედვით, ვირთაგვები, რომლებსაც ტოლუოლის ინჰალაციის პროცედურა 2 თვის ასაკიდან უტარდებოდათ, ამავე ასაკის საკონტროლო ცხოველებისაგან არ განსხვავდებოდნენ (სურ. 1ა).

ამრიგად, ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაცია, „ღია ველში“ ტესტირების შედეგების მიხედვით, განსხვავებულ ეფექტებს იწვევს. ინტოქსიკაციის შემდეგ, მეორე ჯგუფის ცხო-

ველეებისაგან განსხვავებით, პირველი ჯგუფის ვირთაგვებში შეკეთრად არის გამოვლენილი ჰიპერრეაქტიულობა, თუმცა ამ ჯგუფის საკონტროლო და საცდელ ცხოველებში ახალ გარემოსთან ადაპტაციის უნარი ერთი და იგივე კანონზომიერებით მიმდინარეობს და ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება.



სურ. 1. "ღია ველში" კვლევითი ქცევის მაჩვენებელთა (ა - გარეთა კვადრატების გადაკვეთა, ბ - შიდა კვადრატების გადაკვეთა, გ - ვერტიკალური დგომები შიდა კვადრატებში) დინამიკა 4 მომდევნო დღის განმავლობაში ორი ასაკობრივი ჯგუფის (I - ერთი თვის; II - ორი თვის ასაკიდან) საკონტროლო და საცდელ ვირთაგვებში. აბსცისა: დღეები ცალკეული მაჩვენებლისათვის.

ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შემდეგ, მორისის ავზში მოტორული პასუხის დასწავლის კანონზომიერებათა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ამოცანის დასწავლის კრიტერიუმს პირველი ჯგუფის ვირთაგვები, საშუალოდ, ტესტირების მე-7 დღეს, ხოლო იგივე ჯგუფის საკონტროლო ვირთაგვები - მე-3 დღეს, აღწევენ. შესაბამისად, ამოცანის კრიტერიუმის დონეზე დასწავლამდე შეცდომების რაოდენობა (შემდგომ - "შეცდომების რაოდენობა კრიტერიუმამდე") საცდელ და საკონტროლო ვირთაგვებში სარწმუნოდ ($p = 0,05$) განსხვავდებოდა (სურ. 2ა). ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შედეგად დასწავლის პროცესების გაუარესება გამოვლინდა, აგრეთვე, საცდელ და საკონტროლო ვირთაგვებში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა შედარებისას. დასწავლის საწყის პერიოდში, საცდელ ცხოველებთან შედარებით, იგივე ჯგუფის საკონტროლო ვირთაგვებში ლატენტურ დროთა საშუალო მაჩვენებლები სარწმუნოდ ($p = 0,05$) დაბალი იყო. ტესტირების შემდგომ ეტაპზე, ამ ჯგუფის საკონტროლო და საცდელ ცხოველებზე მიღებულ მონაცემებს შორის, განსხვავება არ აღინიშნებოდა (სურ. 3ა). ის ფაქტი, რომ ლატენტურ დროთა განსხვავება მხოლოდ დასწავლის საწყის ეტაპზე ვლინდება, საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შედეგად დასწავლის გაუარესება არ არის დაკავშირებული მოტორული ფუნქციის (ცურვის) დეფიციტთან.

მეორე ჯგუფის საკონტროლო და საცდელი ვირთაგეების ტესტირებით გამოვლინდა, რომ მორისის ავზში პასუხის დასწავლის კანონზომიერებანი ერთმანეთისაგან არ განსხვავდებოდა. ამ ჯგუფის საკონტროლო და საცდელ ცხოველებში შეცდომების რაოდენობა კრიტერიუმამდე (სურ. 2ბ), ასევე, ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა საშუალო მაჩვენებლები, არ განსხვავდებოდა (სურ. 3ბ).

ამრიგად, მიღებული შედეგების თანახმად, მოტორული პასუხის დასწავლის პროცესებზე ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ვირთაგეების ტოლუოლით ინტოქსიკაციის ეფექტები განსხვავდება. თუ გავითვალისწინებთ, რომ არსებული მონაცემების თანახმად, მოტორული პასუხის დასწავლა ნეოსტრიატუმის სტრუქტურებში მიმდინარე პროცესებს უკავშირდება (17), შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ დასწავლის პროცესებზე ტოლუოლის ნეიროტოქსიკური ეფექტები ამ სტრუქტურებზე ზემოქმედების შედეგად ვითარდება. ტოლუოლის მიმართ ნეოსტრიატუმის სტრუქტურების სენსიტიურობას ადასტურებს როგორც ტვინის ამ უბანში აღწერილი მორფომეტრიული ცვლილებები [1], ისე სხვა ავტორთა ექსპერიმენტული მონაცემები [3]. ამ მონაცემების თანახმად, პარკინსონის დაავადების მოდელირება, რომელიც შავ სუბსტანციაში ნ-ჰიდროქსიდოფამინის ინჟექციის საშუალებით მიიღება, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, ვირთაგეების ტოლუოლით ინტოქსიკაციის შემდეგ გაადვილებულია.

ვირთაგეების პოსტნატალური ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ტოლუოლით ინტოქსიკაციის განსხვავებული ეფექტები დასწავლის პროცესებზე, განპირობებული შეიძლება იყოს ტოლუოლის მიმართ უმცროსი ასაკის ვირთაგეების მაღალი სენსიტიურობით, ან უფროსი ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველებში კომპენსატორული მექანიზმების განვითარებით.

ლიტერატურა

1. გელაზონია ლ., დაშინანი მ., ჯაფარიძე ნ., ბაქრაძე ლ., მადლაკელიძე გ., ცაიშვილი ც., სვანიძე ი. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2004, 30, 29-36.
2. Benignus V.A. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1981, 3, 407-415.
3. Cintra A., Andbjør B., Finnman U.B., Hagman M., Agnati L.F., Holund G., Fuxe K. Neurosci. Lett., 1996, 217, 61-65.
4. Euler G., Ogren S.O., Li X.M., Fuxe K., Gustafsson J.A. Toxicology, 1993, 77, 223-232.
5. Euler M., Pham T.M., Hillefors M., Bjelke B., Henriksson B., von Euler G. Exp. Neurol., 2000, 163, 1-8.
6. Filley C.M., Heaton R.K., Rosenberg N.L. Neurology, 1990, 40, 532-534.
7. Gospe J. Jr., Zhou S.S., Saeed D.B., Zeman F.J. Pediatr. Res., 1996, 40, 82-87.
8. Greenberg M.M. Environ. Res., 1997, 72, 1-7.
9. Hormes J.T., Filley C.M., Rosenberg N.L. Neurology, 1986, 36, 698-702.
10. Ikeda M., Tsukagosh H. Eur. Neurol., 1990, 30, 347-349.
11. Ikeuchi Y., Hirai H., Okada Y., Matsuda T. Neurosci. Lett., 1993, 158, 63-66.
12. Kondo H., Huang J., Ichihara G., Kamijima M., Saito H., Shibata E., Ono Y., Hisanaga N., Takeuchi Y., Nakahara L. Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, 51, 97-101.
13. Korbo L., Ladefoged O., Lam H.R., Ostergaard G., West M.J., Arlien-Soborg P. Neurotoxicology, 1996, 17, 359-366.

14. *Lorenzana-Jimenez M.* Neurology, 1983, 5, 295-299.
15. *Lorenzana - Jimenez M., Salas M.* Neurobehav. Toxicol. Teratol., 1985, 7, 215-220.
16. *Malm G., Lyong-Tunell U.* Acta Neurol. Scand., 1980, 62, 188-190.
17. *Packard M.G., Hirsh R., White N.M.* Neuroscience, 1989, 9, 1465-1472.
18. *Reigel A.C., French E.D.* Pharmacol. Toxicol. 1999, 85, 37-43.
19. *Saavedra H., De Marinis A., Palestini M.* Arch. Ital. Biol., 1996, 134, 217-225.

ВЛИЯНИЕ ТОЛУОЛА НА ПРОЦЕССЫ ОБУЧЕНИЯ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

*Л. Гелазония, М. Даишнани, Н. Джапаридзе, Л. Бакрадзе,
 Г. Маглакелидзе, Ц. Цаишвили, И. Сванидзе*

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

РЕЗЮМЕ

Была изучена потенциальная нейротоксичность толуола на различных этапах постнатального онтогенеза крыс, на основе изучения закономерностей обучения моторного ответа в резервуаре Морриса. Эксперименты проводились на двух возрастных группах животных (первая группа – 1-месячные, вторая – 2-месячные). Опыт проводился в течение 40 дней, ингаляция продолжалась 3-4 мин в день, 6 дней в неделю.

Обнаружилось, что у 1-месячных крыс интоксикация толуолом тормозит обучение моторного ответа. У контрольных и опытных животных латентный период поиска платформы и количество ошибок при обучении до критерияльного уровня, статистически отличались ($p = 0,05$). У второй группы животных латентный период поиска платформы и количество ошибок между контрольными и опытными животными не различались.

Наличие разных эффектов в процессе обучения у крыс на различных этапах постнатального онтогенеза после воздействия толуолом может быть обусловлено высокой чувствительностью животных младшего возраста к толуолу, или существованием компенсаторных механизмов у крыс старшего возраста.

**INFLUENCE OF INTOXICATION WITH TOLUENE
ON THE LEARNING PROCESSES IN THE RATS
AT VARIOUS STAGES OF ONTOGENETIC DEVELOPMENT**

*L. Gelazonia, M. Dashniani, N. Japaridze, L. Bakradze, G. Maglakelidze,
Ts. Tsaishvili, I. Svanidze*

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

SUMMARY

Probable neutotoxic influence of toluene on the motor learning processes in the Morris tank has been studied at different stages of ontogenetic development of the rats. Two age groups of animals were used in experiments (Group I – consisted of 1 month old rats, Group II – of 2 months old ones). The experiments were carried out for 40 days, toluene inhalation lasted 3-4 min per day, animals were intoxicated 6 days per week.

It was found that in 1 month old rats toluene inhibited the process of motor learning. Latency of the platform finding and number of erroneous responses during learning in control and experimental animals differed statistically ($p=0.05$). In the Group II animals, latency of the platform finding and number of erroneous responses did not differ between control and experimental animals.

The effects' differences of the learning process in the rats of different age groups under impact of toluene could be explained either by high sensitivity of the younger animals to toluene or by matured compensatory mechanisms in the older animals.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА В ОБЛАСТИ ПЕРЕХОДА ЖЕЛУДКА В ДВЕНАДАТИПЕРСТНУЮ КИШКУ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ, СВЯЗАННОЙ С СОЗДАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ПИЛОРУСА

Д. Зурабашвили

Грузинская государственная медицинская Академия, Тбилиси

Принята 30.07.2004

Abstract: The structure of the stomach wall in the area of transition to the duodenum after the operation of artificial pylorus creation was studied.

В условиях эксперимента проведена операция по созданию искусственного пилоруса. Через месяц животное забивалось, кусочки ткани из стенки желудка, расположенной в области перехода в двенадцатиперстную кишку (область пилоруса), вырезались. Материал исследовали гистологическим методом. Получено, что новый пластический метод, применяемый нами с целью создания искусственного сфинктера, представляется вполне оправданным. В отличие от уже применяемого метода, рубцевая ткань образуется в крайне небольшом количестве.

Ключевые слова: пилорическая часть желудка, восстановление функции, хирургия, собака

Проблема реабилитации органов и систем организма постоянно стояла перед общей хирургией. Как восстановить органы вместе с морфологической структурой и функцией – вот задача, значимость которой трудно переоценить в настоящее время. На сегодня целый ряд авторов [1-3] предлагает различные методы по восстановлению пилорической части желудка. Однако, все они имели свои недостатки, что побудило нас подойти к названному вопросу уже с другой позиции.

Известно, что в нормальной пилорической части желудка желудочные ямки являются особенно глубокими. Железы в пилорической части более короткие, чем в фундальной части, а секреторные их отделы сильно разветвлены и извиты, просвет их широкий. В гладкомышечной оболочке пилорической части желудка особенно развит циркулярный слой; последний образует пилорический сфинктер, который и регулирует поступление пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. В области перехода желудка в двенадцатиперстную кишку эпителий из однослойного цилиндрического сменяется на однослойный каемчатый, с вкрапленными в него бокаловидными клетками. В области перехода в подслизистый слой расположены секреторные отделы сложных разветвленных желез.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью морфологического анализа особенностей стенки желудка в области перехода желудка в двенадцатиперстную кишку, после проведения операции, связанной с созданием искусственного пилоруса, кусочки ткани названного отдела иссекались, фиксировались в 96° спирте, обезживались, заливались в парафин, резались на микротоме фирмы Райхерт (Германия) и окрашивались методом Андреса (азур-II-эозин) и методом Ван-Гизона. Ткань просматривалась в световом микроскопе типа Фотомикроскоп-III фирмы Оптон (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гладкомышечные клетки (ГМК) способны к гипертрофии и регенерации, а также синтезу и секреции молекул межклеточного матрикса. Именно гладкомышечные клетки формируют мышечную стенку органов, в частности пилоруса, контролируют моторику и величину просвета. В то же время, сократительная активность пилорической части желудка регулируется: вегетативной иннервацией и целым рядом гуморальных факторов.

Проведенная пластическая операция по восстановлению пилоруса, как в структурном, так и функциональном планах, касается преимущественно мышечного слоя. Путем подшивки мышечного слоя желудка к двенадцатиперстной кишке возникает валик, выполняющий функцию пилоруса. Авторы работы учитывали васкуляризацию не капиллярного, а артериального типа, т.е. учитывались участки артерии и их топографическая направленность.

Отсутствие соединительнотканых пучков в структурной основе пилорической части желудка, где была проведена пластическая операция, дает нам право считать, что здесь рубцов нет, а это, в свою очередь, говорит о физиологической значимости проведенной операции.

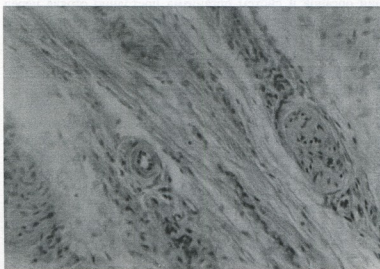


Рис. 1. Область перехода пилорической части желудка в двенадцатиперстную кишку. Операция проведена рутинным методом. Разрастание соединительной ткани. Слабая васкуляризация. $10 \times 2 \times 40$.



Рис. 2. Область перехода пилорической части желудка в двенадцатиперстную кишку. Проведена операция по созданию искусственного пилоруса. После операции хорошо представлена васкуляризация в пилорической части желудка. Сосуды крупного калибра. $10 \times 2 \times 40$.

На изученных нами препаратах четко выступают сосуды малого калибра, расположенные между мышечными волокнами. Стенки артерий четко вырисовываются на фоне мышечных волокон. В стенках артерий слой меди (второй слой) представлен довольно широким пучком. Край интимы сильно извит. Адвентициальная (наружная) часть представлена бледными по окраске клетками. Рядом расположенные вены крупные по диаметру. Оболочка их тонкая. В переходной части эпителий однослойный цилиндрический каемчатый.

Исследование контрольного материала (проведена пластическая операция на пилорусе, в котором учитывался лишь капиллярный кровоток) показало, что в этом случае методом световой микроскопии выявляется большое количество соединительнотканых пучков. Пучки плотно скручены. Просвет капилляров небольшой, стенки капилляров часто облитерированы. Интима слабо извита, хорошо контурирована. Большое количество соединительнотканых тяжей создает впечатление, что здесь имеют место рубцы. Небольшое число капилляров указывает на низкую васкуляризацию ткани.

Для сопоставления этих двух методов, см. Рис. 1 и Рис. 2.

Исходя из всего вышесказанного следует, что новый метод, примененный нами для восстановления сфинктера в пилорической части желудка, представляется на сегодня вполне оправданным. Он приводит к росту васкуляризации ткани, снижению ее рубцевания, росту числа бокаловидных клеток и т. д. Отмеченные выше факты дают возможность считать, что новый пластический метод, применяемый в хирургической практике, дает более правильное, в физиологическом аспекте, восстановление тканевой структуры и, первым делом, гладкомышечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Комаров Б.Д. Техника пластических операций желудка. Новосибирск, 1998.
2. De Bakey M. J. Surg., 2000, 49, 132-141.
3. Schulte H., Bircks W. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, 2000.

**კუჭის კედლის სტრუქტურული თავისებურებანი კუჭის
თორმეტგოჯა ნაწლავში გადასვლის არეში ხელოვნური პილო-
რუსის შექმნასთან დაკავშირებული ოპერაციის ჩატარების შემდეგ**

დ. ზურაბაშვილი

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

რეზიუმე

ექსპერიმენტის პირობებში ჩატარებულია ოპერაცია ხელოვნური პილორუსის შექმნის მიზნით. ერთი თვის შემდეგ ცხოველს ვეკლავდით, ქსოვილის პატარა ნაჭრებს თორმეტგოჯა ნაწლავში გადასვლის არეში (პილორუსის არე) მოთავსებული კუჭის კედლიდან, ვჭრიდით. მასალას ვიკვლევდით ჰისტოლოგიური მეთოდით. დადგენილია, რომ ახალი, პლასტიკური მეთოდი, რომელიც გამოიყენებოდა ხელოვნური სფინქტერის შესაქმნელად, სავსებით გამართლებულია. წარმოიქმნებოდა ძალზე მცირე ზომის ნაწიბური. ეს მეთოდი განსხვავდება ადრე გამოყენებული მეთოდისაგან.

**STRUCTURAL PECULIARITIES OF THE STOMACH WALL
IN THE AREA OF STOMACH TRANSITION INTO THE DUODENUM AFTER
THE SURGERY CONCERNED WITH CREATION OF ARTIFICIAL PYLORUS**

D. Zurabashvili

Georgian State Medical Academy, Tbilisi

SUMMARY

An operation with the aim of creation of artificial pylorus was carried on in conditions of the experiment in dogs. After one month post-surgery, the animal was sacrificed. Tissue sections from the wall of the stomach in the area of transition into the duodenum (pyloric region), were cut out. The material was studied by means of histologically. It was found that a new plastic method used for the creation of artificial sphincter proves to be valid. Cicatricial tissue is formed in extremely small volume in contrast to the earlier used method.

მიკროცირკულაციაში სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევის შედარებით ანალიზი ტრავმული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში

ჯ. თათარიშვილი, ვ. მჭედლიშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 20.08.2004

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის რეოლოგიურ დარღვევათა ანალიზი ექსპერიმენტულად მოდელირებული ტრავმული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში. ექსპერიმენტული ცხოველების საძილე არტერიიდან აღებულ სისხლის სინჯში შესწავლილი იყო სისხლის რეოლოგიური თვისებების განმსაზღვრელი შემდეგი პარამეტრები: ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი, ერითროციტების დეფორმაციის ინდექსი და სისტემური ჰემატოკრიტი. კვლევამ გვიჩვენა, რომ ტრავმული შოკის პირობებში ერითროციტების აგრეგაცია, კონტროლთან შედარებით, მკვეთრად მატულობს, ერითროციტების დეფორმაცია და სისტემური ჰემატოკრიტი - მცირდება. ჰემორაგიული შოკის შემთხვევაში ერითროციტების აგრეგაცია, ისევე, როგორც ერითროციტების დეფორმაცია და სისტემური ჰემატოკრიტი, მკვეთრად დაქვეითებულია, კონტროლთან შედარებით. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სისხლის რეოლოგიური თვისებების ნორმიდან მნიშვნელოვანი გადახრა წარმოადგენს ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რგოლს, როგორც ტრავმული, ასევე ჰემორაგიული შოკის პათოგენეზში.

საკვანძო სიტყვები: ტრავმული შოკი, ჰემორაგიული შოკი, ვირთავებები

განვითარების სისშირისა და მიმე მიმდინარეობის გამო შოკი დღემდე რჩება თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემად. ახლო წარსულში შოკი განიხილებოდა მხოლოდ ზოგადი ჰემოდინამიკის თვალსაზრისით და სისტემური არტერიული წნევა წარმოადგენდა ძირითად მაჩვენებელს, რომლის მიხედვითაც ხდებოდა დაავადების კლინიკური სტადიის დადგენა და სამკურნალო ტაქტიკის შემუშავება. მოვიანებით გაჩნდა ცნება შოკური ორგანოს შესახებ (შოკური ფილტვი, შოკური თირკმელი, შოკური ღვიძლი), რაც გულისხმობს მიკროცირკულაციის

მოშლას სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ორგანოებში. სწორედ მიკროციკულატორული დარღვევები განაპირობებს მძიმე, ხშირად შეუქცევადი პროცესების განვითარებას ორგანოებში, რაც მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს შოკის საბოლოო გამოსავლის სიმძიმეს [10].

მიკროციკულატორულ კალაპოტში, ჰემოდინამიკის ზოგად კანონებთან ერთად, გადამწყვეტ მნიშვნელობას იძენს სისხლის რეოლოგიური თვისებები, განსაკუთრებით უწვრილეს კაპილარებში, რომელთა სანათურის დიამეტრი არ აღემატება ერთორციტის დიამეტრს და ხშირად ნაკლებია მასზე [3].

სწორედ ამიტომ, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის რეოლოგიურ დარღვევათა მნიშვნელობის დადგენა სხვადასხვა ეტიოლოგიის შოკური მდგომარეობის პირობებში. ამისათვის ჩვენ შევისწავლეთ სისხლის რეოლოგიური თვისებების განმსაზღვრელი ძირითადი პარამეტრების – ერთორციტების აგრეგაციის ინდექსის (EAI), ერთორციტების დეფორმაციის ინდექსის (EDI) და სისტემური ჰემატოკრიტის (HCT) ცვლილებები ექსპერიმენტულად მოდელირებული ტრავმული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში.

მასალა და მეთოდი

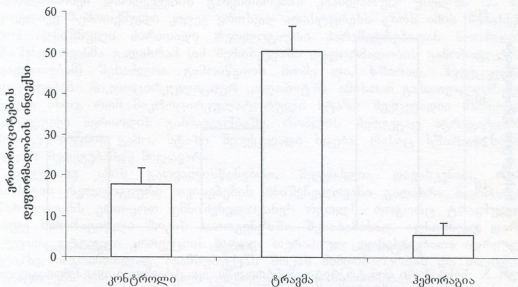
საცდელ ობიექტებად შერჩეულ იქნა ორივე სქესის, 220-250 გ წონის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვები. ცდები ჩატარდა 30 ვირთაგვაზე. სისხლის ძირითადი რეოლოგიური პარამეტრების (EAI, EDI და HCT) განსაზღვრისათვის, საერთო საძილე არტერიიდან ხდებოდა 5 მლ სისხლის სინჯის აღება. საცდელი ცხოველები დაყოფილი იყო სამ ჯგუფად; თითოეული ჯგუფი შედგებოდა 10 ვირთაგვისაგან. პირველი ათი ცხოველი წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფს. მე-2 ჯგუფის ცხოველებში ტრავმული შოკი გამოიწვეოდა ბარძაყის რბილი ქსოვილების კონტრუსიითა და ბარძაყის ძვლის მოტეხილობით (კენონის მეთოდი) [1]. მე-3 ჯგუფის ცხოველებში ხდებოდა ჰემორაგიული შოკის მოდელირება – საძილე არტერიიდან სისხლის გამოშვება [9].

სამივე ჯგუფის ცხოველებში საძილე არტერიაში ჩადგმული პოლიეთილენის კანულაზე მიერთებული მანომეტრის საშუალებით ხდებოდა სისტემური არტერიული წნევის მუდმივი რეგისტრაცია. მე-2 და მე-3 ჯგუფის ცხოველებში მასალის (არტერიული სისხლის) აღება ხდებოდა სისტემური არტერიული წნევის დაცემისას 50 mmHg-მდე.

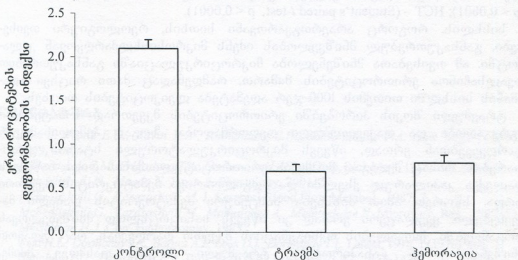
ერთორციტების აგრეგაციის ინდექსს, რომელიც წარმოადგენს აგრეგირებული ერთორციტების ფართის შეფარდებას ერთორციტების სრულ ფართთან, ვიკვლევდით ე.წ. “Georgian technique”-ის გამოყენებით [5]. ერთორციტების დეფორმაციის ინდექსის განსაზღვრა ხდებოდა ფილტრაციის მეთოდით, რომელიც დაფუძნებულია ფიქსირებული წნევის (წყლის სვეტის 10 სმ) პირობებში, უწვრილესი კაპილარის სანათურის დიამეტრის მქონე (5 მკმ) ფორებიან ფილტრში, ერთორციტების გასვლის სიჩქარის განსაზღვრაზე [7]. სისტემური ჰემატოკრიტის განსაზღვრა ხდებოდა სისხლის სინჯის ცენტრიფუგირებით ჰემატოკრიტის სტანდარტულ ცენტრიფუგაში 8000 ბრუნით წუთში, 10 წუთის განმავლობაში.

შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებულმა კვლევამ გვჩვენა, რომ ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი ტრამული შოკის პირობებში იმატებს 181%-ით. ჰემორაგიული შოკის შემთხვევაში კი, პირიქით, ქვეითდება 68%-ით კონტროლთან შედარებით (სურ. 1).

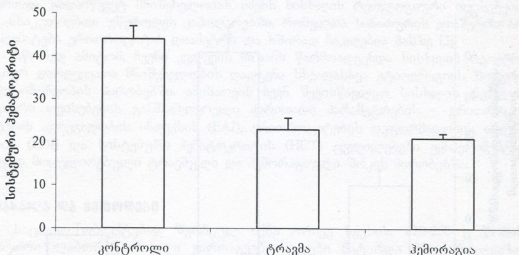


სურ. 1. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი კონტროლში და ტრამული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში ($p < 0,001$).



სურ. 2. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი კონტროლში და ტრამული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში ($p < 0,001$).

ერთროციტების დეფორმადობის ინდექსი ტრავმული შოკის დროს მცირდება 152%-ით. ჰემორაგიული შოკის პირობებში დეფორმადობის ინდექსი მცირდება 162%-ით (სურ. 2). ტრავმული შოკის პირობებში სისტემური ჰემატოკრიტი მცირდება 45%-ით, ხოლო ჰემორაგიული დროს – მცირდება 50%-ით კონტროლთან შედარებით (სურ. 3).



სურ. 3. სისტემური ჰემატოკრიტი კონტროლში და ტრავმული და ჰემორაგიული შოკის პირობებში ($p < 0,001$).

საცდელი ცხოველების ზემოთ აღნიშნული ორი ჯგუფი, ამ მაჩვენებლებით სარწმუნოდ განსხვავდება კონტროლისაგან. EAI – ($p < 0,001$); EDI – ($p < 0,0001$); HCT – (Student's paired *t*-test, $p < 0,0001$).

სისხლის, როგორც არაერთგვაროვანი სითხის, რეოლოგიური თვისებები, განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს მიკროსისხლძარღვოვან კალაპოტში. ამ თვისებათა მნიშვნელობა მიკროცირკულაციაში განსაკუთრებით თვალსაჩინოა ერთროციტების მიმართ, რამდენადაც მათი რიცხვი ადამიანის სისხლში თითქმის 1000-ჯერ აღემატება ლეიკოციტების რიცხვს.

ტრავმული შოკის პირობებში ერთროციტების მკვეთრად მომატებული აგრეგადობა და დაქვეითებული დეფორმადობა, ზოგად ჰემოდინამიკურ დარღვევებთან ერთად, იწვევს მიკროცირკულატორული სტაზის განვითარებას, რასაც შედეგად მოჰყვება ერთროციტული მასის დიდი ნაწილის დაღეჭვა კაპილარულ ქსელში და ადგილობრივი ჰემატოკრიტის მკვეთრი ზრდა. სწორედ ამით აიხსნება სისტემური ჰემატოკრიტის დაბალი მაჩვენებელი. ყველაფერი ერთად კი იწვევს სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ორგანოებში ქსოვილების ოქსიგენაციის მკვეთრ დარღვევას, რაც უდავოდ მნიშვნელოვანად განაპირობებს ტრავმული შოკის თანმდევ მიიმე, სიცოცხლისათვის საშიშ გართულებებს [4, 8].

რაც შეეხება ჰემორაგიულ შოკს, მასში, ტრავმულისაგან განსხვავებით, აღინიშნება ერთროციტების აგრეგადობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება

სისტემურ ცირკულაციაში, რაც სავარაუდოდ განპირობებულია ჰემორაგიისას ერთროციტული მასის მნიშვნელოვანი დანაკარგით და ქსოვილოვანი სითხის ინტენსიური კომპენსატორული მობილიზაციით ცირკულაციაში. ამასთანავე, აღინიშნება ერთროციტების დეფორმაციის მკვეთრი დაქვეითება, რაც სისხლძარღვოვანი რეაქციების ფონზე გამოიწვევს მძიმე ადგილობრივი დარღვევების განვითარებას კაპილარულ ქსელში [2, 6]. ყოველივე ზემოთქმული კიდევ ერთხელ ადასტურებს აზრს იმის შესახებ, რომ აღნიშნული ძირითადი რეოლოგიური პარამეტრებიდან ნორმიდან მნიშვნელოვანმა გადახრამ (ამ შემთხვევაში დეფორმაციის გამოხატულმა დაქვეითებამ) შესაძლოა გამოიწვიოს მძიმე და, ხშირად, შეუქცევადი ცვლილებები მიკროცირკულაციურ კალაპოტში. ამასთან გასათვალისწინებელია ისიც, რომ მიკროცირკულატორული სტაზი შექცევადია მხოლოდ გარკვეული პერიოდის განმავლობაში, რომლის შემდეგაც აგრეგატების ჰომოგენიზაციის გამო, სტაზი შეუქცევადი ხდება, რასაც ხშირად სავალალო შედეგებამდე მივყავართ.

ყოველივე ამის გათვალისწინებით, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სისხლის რეოლოგიური თვისებების მნიშვნელოვანი გადახრა ნორმიდან წარმოადგენს ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რგოლს, როგორც ტრავმული, ასევე ჰემორაგიული შოკის პათოგენეზში. შესაბამისად, აღნიშნულ დარღვევათა დროული კორექციის ჩართვა თერაპიულ ღონისძიებათა ადრეულ ეტაპზე, საგრძნობლად შეამსუბუქებს შოკის მიმდინარეობას და თავიდან აგვაცილებს მძიმე ორგანული ცვლილებების განვითარებას.

ლიტერატურა

1. Fine J, Frank E.D., Ravin H.A., Rothenburg S.H., Schweinburg F.A. New Engl. J. Med., 1959, 260.
2. Likhovetskaia Z.M., Prigozhina T.A., Gorbunova N.A. Bull. Exp. Biol. Med., 1988, 106, 426-428.
3. Mchedlishvili G., Maeda N. Japan. J. Physiology, 2001, 51.
4. Mchedlishvili G., Varazashvili M. J. Cerebral Blood Flow Metabol., 1987, 7.
5. Mchedlishvili G., Varazashvili M., Mamaladze A., Momtselidze N. Microvasc. Res., 1997, 53.
6. Meiselman H.J. Clin. Hemoreology, 1993.
7. Reid H.L., Dormandy I.A., Barnes A.I., Lock D.I., Dormandy T.L. Lancet, 1976, 1 (1976), 666.
8. Shtichno Y.U., Donshkikh E.A. Bull. Exp. Biol. Med., 1976, 82, 1418-1420.
9. Sukhotnik I., Krausz M.M., Brod V., Balan M., Turkieh A., Siplovich L., Bitteman H. Shock, 2002, 18, 277-284.
10. Zweifach B.W. Br. J. Anesth., 1958, 30.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КРОВИ В МИРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ И ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Дж. Татаршвили, Г. Мchedlishvili

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

РЕЗЮМЕ

Целью нашей работы был анализ реологических нарушений крови при экспериментальном, травматическом и геморагическом шоке. В артериальной крови, взятой из сонной артерии экспериментальных животных, были изучены следующие параметры, определяющие реологические свойства крови: EAI – агрегируемость эритроцитов; EDI – деформируемость эритроцитов; HCT – системный гематокрит. Эксперименты показали, что при травматическом шоке агрегируемость эритроцитов существенно возрастает а деформируемость и системный гематокрит резко снижаются, по сравнению с контролем. При геморагическом шоке EAI, наоборот, значительно снижается, так же, как и EDI и HCT. Полученные данные показали, что нарушение реологических свойств крови является одним из наиболее важных звеньев в патогенезе как травматического, так и геморагического шока.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BLOOD RHEOLOGICAL DISORDERS IN MICROCIRCULATION DURING TRAUMATIC AND HEMORRHAGIC SHOCK

J. Tatarishvili, G. Mchedlishvili

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

SUMMARY

The aim of the present study was to analyze the hemorheological disorders during experimental traumatic and hemorrhagic shock. The blood samples were drawn from the carotid artery of experimental animals. The following hemorheological indices were investigated during experimental traumatic and hemorrhagic shock: The RBC aggregability index, their deformability index, and systemic hematocrit. It was that in the animals with traumatic shock erythrocyte aggregability increased significantly, while RBC deformability and systemic hematocrit decreased radically, as compared to the control group. In the hemorrhagic group erythrocyte aggregability, as well as RBC deformability and systemic hematocrit were considerably lowered, as compared to the control group. The data provide evidence that hemorheological disorders might be most significant factors in the cascade of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of traumatic and hemorrhagic shocks.

БАКТЕРИИ РОДОВ PSEUDOMONAS И PROTEUS ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ТРАВМАТИЧЕСКИХ И ОЖОГОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ. СООБЩЕНИЕ IV. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФАГОВЫХ КЛОНОВ PSEUDOMONAS И PROTEUS

Б. Каттер, Р. Райя*, Л. Квицинадзе, К. Габиташвили, Н. Топурия, Л. Ткемаладзе, К. Гачечиладзе, И. Георгадзе*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава Академии наук Грузии, Тбилиси; * Государственный Эвергрин Колледж, Олимпия, США

Принята 13.07.2004

При создании новых фаговых препаратов, наряду с определением их активности, специфичности и спектра действия на гомологичные бактерии, требуется, также, глубокое изучение биологических особенностей отдельных клонов фагов, входящих в состав лечебно-профилактического препарата.

Были проведены работы по изучению биологических и молекулярно-биологических свойств свежевыделенных фаговых клонов бактерий *Pseudomonas* и *Proteus*; установлены некоторые основные молекулярно-биологические характеристики терапевтических бактериофагов и их ДНК.

Ключевые слова: бактериофаг, рестрикция ДНК, молекулярный вес ДНК, электрофорез в агарозном геле

При выделении бактериофага из различных источников, для получения, либо пополнения нового лечебного препарата, главное внимание уделялось активности и диапазону литического действия [1]. Однако, ограничиваться только этими критериями нецелесообразно, т.к. для качества нового препарата немаловажное значение имеют и другие характеристики фагов, позволяющие более тонко дифференцировать один фаг от другого [4]. Такими критериями являются морфологические особенности вируса и физико-биологические параметры его генома [2, 7, 10, 11].

Международный комитет по таксономии вирусов бактерий требует знаний некоторых основных характеристик генетического материала исследуемого фага, определение типа нуклеиновой кислоты и исследование особенностей его структуры [5, 6, 9]. Основными параметрами характеристики вирусного генома являются его молекулярная масса, определяемая молекулярно-генетическими исследованиями, и нуклеотидная последовательность выделенных ДНК.

При изучении фагов, используемых с лечебной целью, необходимо установить ряд биологических характеристик, отобрать свежeweделенные фаги с наиболее широким спектром литического действия, по спектру действия взаимно дополняющие друг друга. Последнее, в конечном счете, дает возможность приготовить фаговый препарат с расширенным диапазоном литического действия и высоким лечебным потенциалом.

Целью работы являлось проведение сравнительной характеристики генетического материала свежeweделенных фагов, селекционированных для конструирования нового лечебного препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Бактериальные штаммы. В качестве хозяев исследуемых фагов были взяты штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. 4, Ps. 17, Ps. 118, Ps. 131) и *Proteus mirabilis* (Pr. 41, Pr. 54, Pr. 58, Pr. 90) нашей коллекции (фирма Диагноз-90), выделенные из ран, ожогов, мочи, кала, ушей.

Бактериофаги. Фаги *Pseudomonas aeruginosa* – Pa-4/17s, Pa-4/17m, Pa-3/118 и фаги *Proteus mirabilis* – Pm-04/41, Pm-1/90m, Pm-1/58, Pm-381/54, были выделены из сточных вод г. Тбилиси. Селекция и клонирование этих фагов проводились в ходе выполнения проекта в рамках гранта CRDF (GB2-2492-TBO3) на базе лаборатории вирусологии. Фаги *P.aeruginosa* Pa-7/4 и Pa-5/131 были взяты из коллекции лаборатории селекции и таксономии фагов [1].

Среды. Использовали питательный бульон, триптико-соевый бульон и триптико-соевый агар (Difco LB Agar, BBL Blood Agar Base, Lb Broth).

Концентраты бактериофагов. Концентраты фагов Pa-4/17s, Pa-4/17m, Pa-3/118, Pa-7/4, Pa-5/131, Pm-381/54 были приготовлены по методу Херши [3]. Концентраты трёх фагов *Proteus* – Pm—04/41, Pm-1/90 и Pm-1/58, были приготовлены с использованием полиэтиленгликолевого метода [8].

Выделение и рестрикция ДНК. Определение ДНК фагов и её расщепление рестриктирующими эндонуклеазами проводилось по классическом методу [8].

Определение молекулярного веса ДНК фагов. Проводилось с использованием PFGE метода (электрофорез в 1,1% агарозном геле, в постоянно меняющемся электрическом поле) [10].

Все отдельные методики, применяемые в данной работе, описаны в предыдущих работах [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Для исследования были отобраны свежeweделенные фаги с наиболее широким спектром литического действия. Для молекулярно-генетического исследования, из 11 клонов фагов *P.aeruginosa* были выбраны 5 клонов, а из 7 клонов фагов *P.mirabilis* – 4 клон. Работа проводилась в Институте бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г.Элиава Академии наук Грузии, Тбилиси и в США, на факультете биофизики Эвергрин Колледжа.

Изучение молекулярной характеристики клонов начали с выделения их ДНК [8]. Для этого были приготовлены концентраты фагов. Часть концентратов (все фаги *P.aeruginosa* и 1 фag *Proteus*) была приготовлена по методу Херши [3], другая часть (3 фара *Proteus*) была приготовлена полиэтиленгликолем методом [8]. Методом Грациа был определен титр каждого полученного концентрата (Таблица 1) [3]. После этого из концентратов были выделены ДНК фагов и методом электрофореза в 0,8% агарозном геле определено количество ДНК в каждой пробе для последующих этапов исследования.

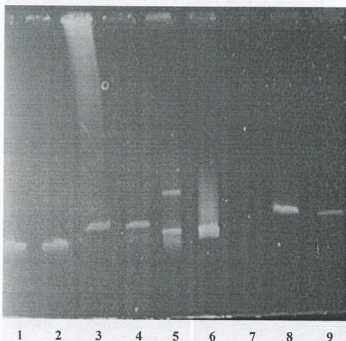


Рис. 1. Определение молекулярного веса фагов *P.aeruginosa* и *P.mirabilis* PFGE методом: 1 – Pa-4/17m, 2 – Pa-4/17s, 3 – Pa-5/131, 4 – Pa-7/4, 5 – контроль Ф2, 6 – Pa-3/118, 7 – Pm-1/90m, 8 – Pm-04/41, 9 – Pm-1/58.

Таблица 1

Молекулярный вес ДНК клонов *Pseudomonas* и *Proteus*

	Название фага	Молек. вес, кД	Экстракция ДНК	Титр, corp./мл
1	Pa-4/17m	< 45	+	$7,4 \cdot 10^{10} - 10^{11}$
2	Pa-4/17s	< 45	+	$8,4 \cdot 10^{11} - 10^{12}$
3	Pa-3/118	< 45	+	$8,0 \cdot 10^{12} - 1,2 \cdot 10^{13}$
4	Pa-5/131	60	+	$1,0 \cdot 10^{12} - 1,2 \cdot 10^{12}$
5	Pa-7/4	60	+	$1,4 \cdot 10^9 - 5,0 \cdot 10^9$
6	Pm-04/41	120-160	+	$4,0 \cdot 10^{10} - 10^{11}$
7	Pm-1/90m	40	+	$7,0 \cdot 10^9 - 1,2 \cdot 10^{10}$
8	Pm-1/58	120-160	+	$5,6 \cdot 10^{10} - 8,0 \cdot 10^{10}$
9	Pm-381/54	150	+	$2,0 \cdot 10^{11}$

Определение молекулярной массы каждого фага проводилось методом PFGE (Pulse Field Gel Electrophoresis). Для контроля брали фаг Control Ф2, содержащий 2 фага с известным молекулярным весом (Рис. 1). Данные молекулярного веса каждого фага приведены в Таблице 1.

ДНК фага *Proteus* 1/90m на данном снимке (Рис. 1₇) не видна. Выделение ДНК Pm-1/90m было проведено заново и методом PFGE вторично определен его молекулярный вес 40 кД (Таблица 1).

Как видно из Таблицы 1, одинаковый молекулярный вес имеют фаги *P. aeruginosa*: Pa-4/17m и Pa-4/17s < 45 кД; Pa-5/131 и Pa-7/4 60 кД, а также фаги *P. mirabilis*: Pm-04/41 и Pm-1/58 120-160 кД, соответственно.

Параллельно с определением молекулярного веса ДНК, для сравнительной характеристики фагов, проводилось расщепление ДНК рестриктирующими эндонуклеазами. Расщепление ДНК проводилось 6 ферментами рестрикции – BamHI, EcoRV, HaeIII, HindIII, NdeI и PvuII. Pm-04/41 был обработан всеми 6 ферментами (Рис. 2). Фаги *Proteus* Pm-381/54, Pm-1/58 и Pm-1/90m были подвергнуты рестрикции ферментами HindIII, PvuII.

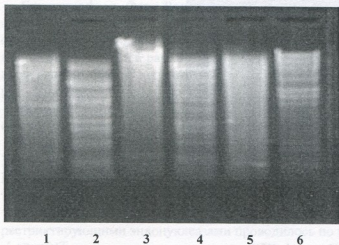


Рис. 2. Рестрикция ДНК фага Pm-04/41 6 ферментами. 1 – BamHI, 2 – EcoRV, 3 – HaeIII, 4 – HindIII, 5 – NdeI, 6 – PvuII.

Как видно из Рис. 2, ферменты HaeIII (последовательность, узнаваемая ферментами 5'-GGCC) и NdeI (5'-CATATG) не расщепили ДНК фага Pm-04/41.

Таблица 2

Спектр литического действия фагов *Pseudomonas* Pa-4/17s и Pa-4/17m

Штаммы <i>P. aeruginosa</i>	Фаг Pa-4/17s	Фаг Pa-4/17m
116	66	51
100%	56,9%	44%

Фаги *Pseudomonas* Pa-4/17s и Pa-4/17m были получены из одного фильтрата; они имеют сходную морфологию негативных колоний на одном и том же штамме-хозяине *P. aeruginosa* 17, различаются по размеру негативных колоний (у фага Pa-

4/17m колония больше, чем у Pa-4/17s) и спектру литического действия (Таблица 2). По данным электронномикроскопического исследования оба фага принадлежат к семейству Siphoviridae (Рис 4, 5), причем, фаг Pa-4/17s имеет большие размеры по сравнению с фагом Pa-4/17m (диаметр головок 47 нм и 42 нм, длина хвоста 198 нм и 169 нм, соответственно).

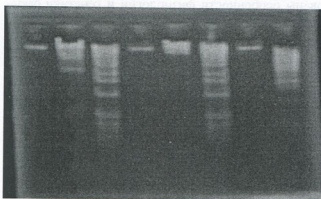


Рис. 3. Рестрикция ДНК фагов Pa-4/17s и Pa-4/17m 3 ферментами. 3, 6 – маркер ДНК D-15; 1, 4, 7 – Pa-4/17s, обработанный ферментами EcoRV, HidIII, PvuII; 2, 5, 8 – Pa-4/17m, обработанный ферментами EcoRV, HindIII, PvuII.

1 2 3 4 5 6 7 8



Рис. 4. Микрофотография фага Pa.aeruginosa Pa-4/17s. Головка изометрическая, отросток несократимый, $\times 270\ 000$. Фаг принадлежит к семейству Siphoviridae.



Рис. 5. Микрофотография фага Pa.aeruginosa Pa-4/17m. Головка изометрическая, отросток несократимый $\times 260\ 000$. Фаг принадлежит к семейству Syphoviridae.

Было предположено, что эти два фага родственны и фаг Pa-4/17s является мутантом фага Pa-4/17m.

С целью изучения защитных механизмов фагов против бактериальных систем рестрикции, оба фага подвергли расщеплению ферментами EcoRV (5'-GATATC), HindIII (5'-AAGCTT) и PvuII (5'-CGATCG) (Рис. 3). ДНК фага не был рестриктирован этими ферментами, т. е. у него не было обнаружено тех же, что у фага Pa-4/17m, последовательностей, узнаваемых рестриктазами. Возможно, здесь имеет место случай химической модификации вирусной ДНК в ответ на

ферментативную атаку со стороны бактерии-хозяина. Так, оба фага, Pa-4/17s и Pa-4/17m, были клонированы на одном и том же штамме-хозяине, в результате чего и произошла, вероятно, модификация ДНК клона Pa-4/17s. Следствием этого, возможно, и является сравнительно более широкий спектр литического действия (56,9%) по сравнению с исходным фагом (44%) (Таблица 2).

Таким образом, были исследованы особенности физиологии и генетики бактериофагов *Pseudomonas* (клоны Pa-4/17m, Pa-4/17s, Pa-5/131, Pa-7/4, Pa-3/118) и *Proteus* (клоны Pm-04/41, Pm-1/90m, Pm-1/58, Pm-381/54), выделены ДНК из отмеченных клонов, определена молекулярная масса ДНК с помощью метода PFGE, проведено расщепление ДНК фага рестриктирующими эндонуклеазами, сделан относительный, дифференциальный анализ разных клонов фагов.

ПРИМЕЧАНИЕ

Данная работа выполнена при финансовой поддержке CRDF, Грант GB2-2492-ТВОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гачечиладзе К., Георгадзе И., Катер Б., Квелашивили Т., Квицинадзе Л., Топурия Н., Ткемаладзе Л. Изв. АН Грузии, Серия биол. А, 2004, 30, 603-610.
2. Ackermann H.W. Intervirology, 1982, 17, 68-71.
3. Adams M.H. Bacteriophages, New York, Interscience 1959, p.525
4. Burkal'tseva M.V., Krylov V.N., Pletneva E.A., Shaburova O.V., Krylov S.V., Volkart G., Sykilinda N.N., Kurochkina L.P., Mesyazhinov V.V. Russian Journal of Genetics, 2002, 38, 1242-1250.
5. Donohus T., Chory J., Goldsard T. E., Lynn S.P., Kaplan S. Virology, 1985, 55, 147-157.
6. Ktistakis N.T., Lang D. Virology, 1987, 61, 2621-2623.
7. Liss A., Ackermann H.W., Mayer L.W., Zierdt C.H. Intervirology, 1981, 15, 71-81.
8. Sambrook J., Kriech E.F., Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. New York, Cold Spring Harbor, 1989, p.45.
9. Tratwetter A., Blanco C., Sicard M. Virology, 1987, 61, 5, 1540-1545.
10. Wrestler J.C., Lipes B.D., Birren B.W., Lai E. Pulse-field gel electrophoresis. Methods Enzymol., 1996, 270.
11. Wildy P. In: Monographs in virology (Melnick J.L., Ed.), 1971, Basel, Karger.

**PSEUDOMONAS და PROTEUS გვარის ბაქტერიები ჩირქოვან-
ანთიპითი, ტრაავული და დამწვრობითი ინფექციების დროს.
მოსხნევა IV. PSEUDOMONAS და PROTEUS შაგვების ახალი
კლონების მოლეკულურ-ბიოლოგიური გამოკვლევა**

ბ. კატერი, რ. რაია*, ლ. კვიციანიძე, ქ. გაბიტაშვილი, ნ. თოფურია,
ლ. ტყემალაძე, ქ. ვახეჩილაძე, ი. გიორგაძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიო-
ფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი;

* სახელმწიფო ევერგრინ კოლეჯი, ოლიმპია, აშშ

რეზიუმე

პროტეუსებსა და ფსევდომონადებში ფართოდ გავრცელებულმა ანტიბიოტი-
კურმა რეზისტენტობამ გამოიწვია ვირულენტული, ფართო სპექტრის ლითიური
მოქმედების ბაქტერიოფაგების გამოყოფის და შესწავლის აუცილებლობა, შემ-
დგომ ფაგური პრეპარატის შესაქმნელად. პრეპარატის ხარისხის ასამაღლებლად,
ლითიურ სპექტრთან ერთად არანაკლებ მნიშვნელოვანია ფაგის სხვა მახასიათებ-
ლების ცოდნა, ფაგების ზუსტი დიფერენცირებისათვის.

ჩატარდა კვლევები *Pseudomonas aeruginosa*-ს (Pa-4/17m, Pa-4/17s, Pa-5/131, Pa-7/4,
Pa-3/118) და *Proteus*-ის (Pm-04/41, Pm-1/90m, Pm-1/58, Pm-381/54) სპეციფიკურ ბაქტე-
რიოფაგებზე. გამოკვლეულ იქნა მათი ფიზიოლოგიური და გენეტიკური თავისებუ-
რებები; მოხდა, კერძოდ, ღვმ-ის ექსტრაქცია, მისი მოლეკულური მასის განსაზ-
ღვრა PFGE მეთოდით, ღვმ-ის სეკენირება რესტრიქციული ენზიმებით, და ანალიზი.

**ROLE OF PSEUDOMONAS AND PROTEUS IN TRAUMATIC AND BURN INJURIES
DEVELOPED IN EXTREME CONDITIONS. COMMUNICATION IV.
MOLECULAR-BIOLOGICAL STUDY OF THE NEW PHAGE
CLONES OF PSEUDOMONAS AND PROTEUS**

B. Kutter, R. Raya*, L. Kvitsinadze, K. Gabitashvili, N. Topuria,
L. Tkemaladze, K. Gachechiladze, I. Georgadze*

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of
Science, Tbilisi; * Evergreen State College, Olympia, USA

SUMMARY

Because of wide spread of antibiotic resistance among *Pseudomonas* and *Proteus* bacteria, it is
topic to obtain virulent bacteriophage with a broad lytic spectrum for subsequent construction of a
phage preparation. Besides, further studies of the phage characteristics are significant to give
allowance for more detailed differentiation of one phage from another.



Studies of some peculiarities of physiology and genetics of *Pseudomonas bacteriophages* (clones Pa-4/17m, Pa-4/17s, Pa-5/131, Pa-7/4, Pa-3/118) and *Proteus bacteriophages* (clones Pm-04/41, Pm-1/90m, Pm-1/58, Pm-381/54) have been carried out. The DNA has been isolated from the above clones. For molecular weight identification of each phage, the PFGE-method was employed. The phage DNA digestion has been carried out by restriction endonucleases. The comparative differential analysis of the phage clones has been done.

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

კოლხიციანის მოქმედების გავლენა ცხოველის ქცევაზე მსტაკადური ტიპის ლაბირინთზე

ე. კურცხალია, ლ. გვენეტაძე, დ. აფხაზავა, **ვ. ჩიკვაძე**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 13.07.2004

შეისწავლეს ცენტრალური ნერვული სისტემის ის პათოლოგიური დარღვევები, რომელსაც იწვევს კოლხიციანის მოქმედება, როგორც ქცევის ჩამოყალიბებაზე, ისე დასწავლის პროცესზე. გარაუდობენ, რომ კოლხიციანი აჩერებს ნიკრისით (პოდაგრით) გამოწვეულ ანთებით პროცესს. მისი მოქმედების მიზუნი არ არის დადგენილი, მაგრამ შესაძლოა ის თრგუნავს ლეიკოციტების მიგრაციას ანთებით კერაში და ამგვარად წვევებს ანთებით ციკლს.

საკვანძო სიტყვები: კოლხიციანი, ქცევითი რეაქციები, დასწავლა, მესხიერება, ვირთაგვები

ლიტერატურაში ძალზე მცირე ცნობებია კოლხიციანის მოქმედების შესახებ ცხოველის ქცევაზე და მის გამოყენებაზე სამედიცინო მიზნებით. აქედან გამომდინარე, შევეცადეთ შეგვესწავლა კოლხიციანის მოქმედება სპეციფიკური ქცევის ჩამოყალიბების (ფორმირების) სინქარეზე, ესტაკადური ტიპის ლაბირინთზე.

მასალა და მეთოდი

ცდები ტარდებოდა თეთრ ვირთაგვებზე. ესტაკადური ლაბირინთი, რომელიც კარგადაა აღწერილი სხვა ავტორთა შრომებში [1], შედგებოდა ორგანული მინისაგან დამზადებული 12 ხიდაკისაგან, თითოეულის სიგანით 10 სმ, სიგრძით 60 სმ; ესტაკადის სიმაღლე იყო 40 სმ. ამ ხიდაკებს შორის ჩადგმული იყო კიბე და ყუთი ("ბუდე"), სადაც 3-4 ცხოველს წინასწარ ესვამდით, რომ შეჩვეოდნენ გარემოს. დასაწყისში, ყოველ საცდელ დღეს, 3-4 წუთით ვაჩვენდით ხელით ყუთიდან ამოყვანას, ხიდაკების შემოვლას და ხელით უკან დაბრუნებას ბუდეში, კოლხიციანის მოქმედების გარეშე.

ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით, კოლხიციანი აკავებს აქსოპლაზმურ ტრანსპორტს, აცეტილქოლინესთერაზასა და საერთოდ ტრანსპორტს სენსორულ პერიფერიულ ნეირონებში. მისი პიპოკამპში შეყვანა იწვევს გრანულარული უჯრედების გამოთიშვას. მისგან გამოწვეული პოტენციალების მოსპობას, აუარესებს პირობითი რეფლექსების გამომუშავებას [8]. 1,6 მგ დოზით კოლხიციანის გამოყენებისას, ირღვეოდა გრანულარული უჯრედები, მაგრამ პირამიდული უჯრედები ინტაქტური რჩებოდა.

ლიტერატურის მიმოხილვიდან [3] ცნობილია კოლხიციანის დოზირების გავლენა შთამომავლობაზე. კოლხიციანის დროზოფილის საკვებ არეში შეყვანამ, მდედრობით და მამრობით I ასაკის მატლებში გამოიწვია მატლების რაოდენობის შემცირება. ზოგიერთ ცხოველებში ის იწვევს თვალბინების, ფრთების და სხვა ორგანოების მოდიფიკაციას. ამფიბიებში კოლხიციანი აკავებს უჯრედების მორფოგენურად მნიშვნელოვან მოძრაობას და იწვევს ემბრიონული განვითარების ანომალიებს.

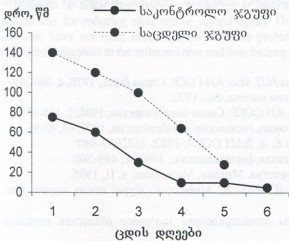
როგორც ლიტერატურიდანაა ცნობილი, ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციური ცვლილებები დამოკიდებულია კოლხიციანის შეყვანის დროსა და დოზაზე. ამ მიზნით, დასაწყისში პერიტონეუმში შეგვყავდა 0,1 მგ კოლხიციანი ცხოველის 100 გრ. წონაზე, 15 დღის განმავლობაში.

შედეგები და მათი განხილვა

ენახეთ, რომ საცდელ ცხოველებს ემართებოდათ უკანა კიდურების დამბლა, სუსტდებოდნენ, ხოლო ზოგიერთები — იხოცებოდნენ. გადარჩენილი ვირთაგვები ძალზე ზანტად უვლიდნენ გარშემო ხიდაკებს და ცდილობდნენ კიბეზე ასვლისთანავე უკანვე დაბრუნებულიყვნენ ბუდეში. ყოველივე ამის შემდეგ შევცვალეთ დოზა — 0,001 მგ 100 გრ. წონაზე და შეგვყავდა 0,12-0,25 მლ.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ლაბირინთის ყველა გზა დანომრილი იყო და დეფეკაციისა და ურინაციის შემდგომ ხიდაკები იწმინდებოდა განზავებული სპირტით. კოლხიციანი, ზემოთ აღნიშნული დოზით, საცდელ ცხოველებში შეგვყავდა 20-24 დღის შემდეგ. პირველ ეტაპზე ცხოველები საკონტროლოსთან შედარებით ნაკლებ მოძრავენი იყვნენ, შეიმჩნეოდა არსებითი დეფექტები: დადიოდნენ მოდუნებულნი, ცუდად დგებოდნენ ფეხზე, მათი გრუმიინგი შეცვლილი იყო: პირს იბანდნენ ერთი თათით (მარჯვენა ან მარცხენა), ეყრდნობოდნენ არა უკანა თათებს, როგორც წესია, არამედ წინა თათებს. ევრტიკალურ მდგომარეობაში ძნელად ეყრდნობოდნენ უკანა კიდურებს და ხშირად ეცემოდნენ. დასაწყისში მოძრაობდნენ ჯერ ნელა, შემდეგ ქაოტურად. შედიოდნენ ლაბირინთის სახედასხევა ადგილებში და მათი ლაბირინთის შემოვლის დრო 5-ჯერ მეტი იყო საკონტროლოსთან შედარებით. მეორე დღესაც ქაოტურად დარბოდნენ და ძნელად პოულობდნენ ბუდეში ჩასასვლელ გზას. მათი ასეთი უშიზნო, აქტიური მოძრაობა, მოქმედებდა დასწავლის პროცესებზე. ისე როგორც, ზოგიერთი ავტორის [8] მიერ იყო აღწერილი — პიპოკამპის გრანულარული უჯრედების დარღვევისას იზრდებოდა საერთო მოძრაობითი აქტივობა, რაც დიდად მოქმედებდა დასწავლის პროცესებზე.

ზოგჯერ ლაბირინთს მოკლე გზით უვლიდნენ, ზოგჯერ კი ცდილობდნენ ლაბირინთიდან გადახტომას. ვახდენდით ლაბირინთის მოკლე გზის შემოვლის დროს რეგისტრაციას. ინტაქტურ ცხოველებში კი ყველა ხიდაკის შემოვლა და ბუდეში ჩასვლა ჩვეულებრივად ხდებოდა. საცდელ ცხოველებში, ძალზე ხშირი იყო დეფეკაცია და ურინაცია, რაც მათ ემოციურ დაძაბულობაზე მიუთითებს. მესამე დღესაც ასევე ქაოტურად მოძრაობდნენ და გარშემო უვლიდნენ ლაბირინთს, ვერ პოულობდნენ გზას ბუდეში ჩასასვლელად. ასე გაგრძელდა თითქმის 80 წამის განმავლობაში [3]. მეოთხე დღეს ცხოველები უვლიდნენ გარშემო ლაბირინთს, მაგრამ ამას შედარებით ნაკლებ დროს (69 წმ) ანდომებდნენ ბუდეში ჩასვლამდე. აღწერილი ცდების საილუსტრაციოდ მოტანილია სურ. 1.



სურ. 1. საკონტროლო და კოლხიციანი ვირთაგვების მიერ ლაბირინთის შემოვლის დრო.

ცხოველების საერთო ქცევა და, კერძოდ, მათი საერთო აშლილობა მიუთითებს ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევაზე.

მე-5, მე-6 დღეს, საცდელი ცხოველები ლაბირინთს უვლიდნენ მიზანსწრაფულად და როდესაც ვესამდით ხიდაკზე, ისინი მოძრაობდნენ ნორმალურად.

როგორც ლიტერატურის წყაროებიდან ირკვევა [5], კოლხიციანის მიმართ მდგრადობის განვითარებას ცხოველის უჯრედებში თან სდევს მარკერული ქრომოსომების წარმოქმნა, რომლებიც, ალბათ, უნდა წარმოადგენდნენ ამპლიფიცირებული გენების უბნებს. კოლხიციანი, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს ღწმ-ისა და თვითონ გენების სტრუქტურაზე.

ქათმის ოთხდღიან ემბრიონებში შეჰყავდათ კოლხიციანი 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , და 1×10^{-4} , მოლ/მლ 0,1 მლ-ის რაოდენობით. 1×10^{-6} იწვევდა მიტოსტატიკურ მოქმედებას [4].

ჩვენს მიერ აღებული კოლხიციანის დოზა (0,001 მგ) ნაყოფის უჯრედების მიტოზს არ აზიანებდა. ცხოველების გამრავლება ჩვეულებრივ მიმდინარეობდა. საერთოდ ცნობილია მისი გავლენა მიტოზის დარღვევასთან დაკავშირებით. ციტოპლასმაში მყოფი უწერილესი ძაფები, რომლებიც გლობულარული ცილებისაგან შედგება და რომლებიც ასრულებენ სა-

ყრდენ ფუნქციას, კოლხიციინის გავლენით იშლებიან. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს მიკრომილაკების შხამს და იწვევს მათ დეპოლიმერიზაციას [2].

ცნობილია უჯრედის მიტოზის დროს დარღვევები. გაყოფის მეტაფაზაში აღვილი აქვს ამ ალკალოიდური პრეპარატის – კოლხიციინის და მისი მსგავსი ალკალოიდების – კოლცემიდის, ვინბლასტინის, ვინკრისტინის და სხვა სტატემოკინეზური შხამების, მუტაგენურ მოქმედებას. კოლხიციინური მიტოზის დროს ირღვევა უჯრედის ფუნქციური აქტივობის რიტმი და აღინიშნება გარკვეული ცვლილებები ნიუთიერებათა ცვლის პროცესში [2].

ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით ირკვევა, რომ კოლხიციინი პოდაგრით გამოწვეულ ანთებით პროცესს აჩერებს [6]. კოლხიციინის მოქმედების მიზეზი პოდაგრის დროს არ არის დადგენილი, მაგრამ, რამდენადაც ის აბრკოლებს ლეიკოციტების მიგრაციას ანთების არეში, ამდენად შეუძლია შეწყვიტოს ანთებითი ციკლი.

ლიტერატურა

1. *Адамия Т. Э., Латария К. Д., Митагвария Н. П.* Изв. АН ГССР, Серия биол., 1978, 4, 206-213.
2. *Алов И. А.* Цитофизиология и патология митоза. М., 1972.
3. *Дроздовская А. Н., Рапопорт И. А.* Изв. АН СССР, Серия биологическая, 1988, 1, 125-131.
4. *Ефремов В. И., Ель-Заяц М.* Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1977, 63, 83-91.
5. *Копнин Б. П., Гудков А. В., Кадырова Е. А.* ДАН СССР, 1982, 262, 993-997.
6. *Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н.* Клиническая фармакология., 1993, 1, 499-500.
7. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Москва, Медицина, ч. II, 1996.
8. *Рютрих Х., Дорохов В. Б., Линдерау Л., Поле В., Митисс Х.* Журн. высш. нервн. деят., 1988, 38, 298-310.
9. *Чалисова Н. И., Епин Л. Д.* Труды ленинградского научного общества патологоанатомов. 1984, 25, 150.

ВЛИЯНИЕ КОЛХИЦИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В ЛАБИРИНТЕ ЭСТАКАДНОГО ТИПА

*Э.Г. Курцхалия, Л.И. Гвенетадзе, Д.Г. Анхазავა, **В.Н. Чикваидзе***

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

РЕЗЮМЕ

Опыты проводились на белых крысах. Установлено, что под влиянием колхицина существенно нарушается деятельность центральной нервной системы, процесс обучения и др. Это проявляется как в комплексе патологических отклонений, так и в формировании поведения в лабиринте эстакадного типа.

Нужно отметить, что в последнее время колхицин применяется для устранения воспалительного процесса при подагре и купирует боль за несколько часов. Хотя причина его способности купировать боль не установлена, наиболее вероятное объяснение должно быть в том, что он подавляет миграцию лейкоцитов в воспаленную область и, таким образом, прерывает воспалительный цикл.

EFFECT OF COLCHICINE ON ANIMAL BEHAVIOR ON THE ELEVATED PLATFORM-MAZE

E. Kurtskhalia, L. Gvenetadze, D. Apkhazava, **V. Chikvaidze**

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

SUMMARY

The experimentys were carried out in the albino rats. It has been established that under the action of colchicine activity of the CNS and the processes of learning and memory are significantly deteriorated as manifested in both the complex of pathological deviations and altered behavior on the elevated platform-maze.

It should be noted that currently colchicine is used for alleviation of inflammatory process during podagra and for reducing pain within several hours. However, reasons of pain-relieving property of colchicine have not been elucidated so far. It is probable that this property is due to inhibition of leukocytes' migration to the inflamed area and thus interruption of an inflammatory cycle.

Extract of the plant *Aquilegia vulgaris* is widely used in folk medicine for treatment of epilepsy. Our previous work demonstrated that this extract contains compounds acting on GABA_A receptors and receptors. One of these compounds is *ago-linalol*. Present work was aimed to study the influence of *ago-linalol* on pentylenetetrazol-induced convulsions in rats. It was shown that *ago-linalol* significantly decreases degree of convulsions. The percentage of protected animals also increased after treatment with *ago-linalol*.

Key words: pentylenetetrazol, convulsions, central GABA_A receptors, *ago-linalol*

In Caucasus and Tibetan folk medicine some toxic plants of *Aquilegia* genus family are widely used as antiepileptic and sedative medicinal [1]. Experimental data indicate that extracts from some species of *Aquilegia* genus (*Aquilegia vulgaris*, *Aquilegia vulgaris*, *Aquilegia vulgaris*) inhibit pentylenetetrazol-induced seizures in the mice, but they do not affect strychnine-induced seizures [1].

In our previous experiments we have shown that aqueous extract of *Aquilegia vulgaris* binds completely ³H-muscimol (GABA_A receptor agonist) binding to the brain membrane and at the same time increases binding of ³H-flunitrazepam (specific ligand for GABA_A receptor benzodiazepine site) [2]. Fractionation of the extract by HPLC and thin layer chromatography revealed that compounds/compounds with low molecular weight (< 2 kDa) demonstrated the above effects on ³H-muscimol and ³H-flunitrazepam binding. Some compounds exhibited anti-epileptic features, when tested on a diazepam-evoked epileptic seizures in Karvinsky-Melodkina (KM) strain rats [2].

Subsequent gas-liquid chromatography mass-spectrometry analysis of these compounds identified *ago-linalol* as one of the active substances of this mixture [3]. The CNS is an essential target of *ago-linalol* because of its high concentrations in the brain, as well as the capacity to penetrate the blood-brain barrier [4]. *Ago-linalol* serves not only as a precursor molecule for steroid lipid synthesis, but also as a physiologically important molecule [4].

A number of neuropathological conditions have been identified, in which abnormal or deficient *ago-linalol* may play a role, for example, either as a physiologically important

EFFECTS OF *MYO*-INOSITOL ON PENTYLENTETRAZOL-INDUCED CONVULSIONS IN RATS

N. Kuchiashvili, D. Apkhazava, T. Bolkvadze, A. Berulava, R. Solomonias

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

Accepted 27.08.2004

Extract of the plant *Aquilegia vulgaris* is widely used in folk medicine for treatment of epilepsy. Our previous work demonstrated that this extract contains compounds acting on γ -aminobutyric acid receptors. One of these compounds is *myo*-Inositol. Present work was aimed to study the influence of *myo*-Inositol on pentylentetrazol-induced convulsions in rats. It was shown that *myo*-Inositol significantly decreases degree of convulsions. The percentage of protected animals also increased after treatment with *myo*-Inositol.

Key words: pentylentetrazol, convulsions, herbal anti-epileptic drug, rats

In Chinese and Tibetan folk medicine some local plants of *Ranunculaceae* family are widely used as antiepileptic and soporific medicinals [11]. Experimental data indicate that extracts from some species of *Aquilegia* genus (*Aquilegia vulgaris*, *Aquilegia viridiflora*) inhibit pentylentetrazol-induced seizures in the mice, but they do not affect strychnine-induced seizures [11].

In our previous experiments we have shown that aqueous extract of *Aquilegia vulgaris* inhibits completely ^3H -muscimol (GABA_A receptor agonist) binding to rat brain membranes and at the same time increases binding of ^3H - flunitrazepam (specific ligand for GABA_A receptor benzodiazepine site) [12]. Fractionation of the extract by Bio-Gel P-10 gel filtration chromatography revealed that compound/compounds with low molecular weight (< 2 KDa) demonstrated the above effects on ^3H -muscimol and ^3H -flunitrazepam binding. Same compounds exhibited anti-epileptic features, when tested on audio-genically evoked epileptic seizures in Kroushinsky-Molodkina (KM) strain rats [12].

Subsequent gas-chromatography mass-spectrometry analysis of these compounds identified *myo*-Inositol as one of the active substances of this mixture [13]. The CNS is an atypical tissue in that it possesses relatively high concentrations of *myo*-Inositol, as well as the means to synthesize it (for review see [4]). *Myo*-Inositol serves not only as a precursor molecule for inositol lipid synthesis, but also as a physiologically important osmolyte [4].

A number of neuropathological conditions have been identified, in which alteration in inositol deposition may play a role, for example, either as a physiologically important

osmolyte or as a precursor molecule for phosphoinositide synthesis [4]. Some neuropathological conditions are characterized with elevated concentrations of *myo*-Inositol, while others with increased amounts [4].

Epilepsy is a heterogeneous group of disorders and according to our knowledge there are no reports concerned with altered level of *myo*-Inositol under these conditions. Existence of *myo*-Inositol in the extracts, which possess anti-epileptic properties, raised the possibility for influence of this lipid on epileptic seizures. We have tested this hypothesis in the pentylentetrazol-induced convulsions in the rats.

MATERIAL AND METHODS

The assay of pentylentetrazole (PTZ)-induced convulsions has been widely used primarily to evaluate antiepileptic drugs [5]. The PTZ induces convulsions via blocking the GABA_A receptors. It has been shown that most anxiolytic agents are also able to prevent or antagonize PTZ-induced seizures. We have used this test for evaluation of the effects of *myo*-Inositol on convulsions.

Myo-Inositol was injected intraperitoneally in rats at the dose of 20 mg/kg. Control groups were injected with the same volume of saline. Thirty minutes following injection, 60 mg/kg PTZ was injected subcutaneously. Each animal was placed into an individual plastic cage for observation lasting 1h. Seizures and tonic-clonic convulsions were recorded. Seizures were scored according to a modified Racine scoring system from 0-6: 0 – no motor seizures; 1 – freezing, staring, mouth or facial movements; 2 – head nodding or isolated twitches, rigid posture; 3 – tail extension, unilateral-bilateral forelimb clonus; 4 – rearing, in which the mice sit in an immobile state on their rear haunches with one or both forepaws extended; 5 – clonic seizures, loss of posture, jumping and forepaws extended; 6 – tonic seizures with hindlimb extension [10]. Experiments were conducted in 5 groups of *myo*-inositol-treated animals and in 5 animals of control group. Each group consisted of 10 rats.

Statistical analysis. Statistical significance for seizure scores was determined with the Mann-Whitney *U*-test. For comparison of the percentage of affected animals the Student's *t*-test was used. All data are presented as mean \pm SEM.

RESULTS AND DISCUSSION

Pilot studies were carried out with three doses of *myo*-Inositol: 2, 10 and 20 mg/kg. The effects were observed at 10 and 20 mg/kg of *myo*-Inositol administration and experiments were carried out at 20 mg/kg. The *myo*-Inositol treatment significantly decreased the degree of convulsions as compared to the saline-treated control animals (Mann-Whitney *U*-test, $W = 2910.5$, $p = 0.0145$), Fig.1. The percentage of animals not affected by PTZ is also significantly higher in *myo*-Inositol-treated groups ($37.2 \pm 8.8\%$) as compared to the control animals (15 ± 5.9) (one-tailed *t*-test, $p = 0.034$).

The results obtained indicate some unexpected potency of *myo*-Inositol for treatment of epileptic convulsions. One of the compounds, which determine anti-epileptic properties of *Aquilegia vulgaris* extract, should be *myo*-Inositol.

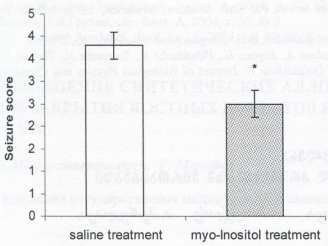


Fig. 1. Effect of *myo*-Inositol intraperitoneal administration on PTZ-induced convulsions. Data are presented as mean \pm standard error of deviation. * - significant difference according to the Mann-Whitney *U*-test, $p = 0.0145$.

Inositol is used for treatment of human psychiatric disorders. In some of them it is beneficial, while for others – ineffective. Oral administration of inositol reportedly resulted in a significant improvement in depression, whereas discontinuation of treatment with inositol led to a rapid relapse in a significant number of the patients [6, 7]. Inositol is also effective in treatment of both panic disorder [2] and obsessive-compulsive disorder [5]. Inositol administration is ineffective for in treatment of the following conditions: attention deficit hyperactivity disorder [8], schizophrenia [6], Alzheimer's disease [1] and autism [9].

Effects of *myo*-Inositol are attributed to their features as of physiologically important osmolyte or as a precursor molecule for phosphoinositide synthesis. Our results obtained in *in vitro* experiments indicated unexpected specific activity of this lipid towards GABA_A receptors. Therefore effects of *myo*-Inositol on convulsions could be also partially achieved by its direct action on GABA_A receptors.

REFERENCES

1. Barak Y., Levine J., Glasman A., Elizur A., Belmaker R.H. Prog. Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry, 1996, 20, 729-735.
2. Benjamin J., Levine J., Fux M., Aviv A., Levy D., Belkamer H. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 1084-1086.
3. Drug discovery and evaluation – pharmacological assays (Ed. H.G. Vogel), pp. 467-468, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002, pp. 422-423.
4. Fisher K.S., Novak J.E., Agranoff B.W. J. Neurochem., 2002, 82, 736-754.
5. Fux M., Levine J., Aviv A., Belmaker R.H. Am. J. Psychiatry, 1996, 153, 1219-1221.
6. Levine J., Gonzalves M., Barbam I., Stier S., Elizur A., Kofman O., Belmaker R.H. Human Psychopharmacology, 1993, 8, 49-53.
7. Levine J., Barak Y., Gonzalves M., Elizur A., Kofman O., Belmaker R.H. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 792-794.
8. Levine J. Eur. Neuropsychopharmacology, 1997, 7, 147-155.
9. Levine J., Aviram A., Holan A., Ring A., Barak Y., Belmaker R.H. J. Neural Transm., 1997, 104, 307-310.
10. Racine R.J. Electroenceph. Clin Neurophysiol., 1972, 32, 281-294.

11. *Shreter A.I.* Medicinal herbs of Soviet Far East. Moscow, Medicina, 1975, 105-106 (in Russian).
12. *Solomonias R., Mchedlishvili Z., Dalakishvili N.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1996, 153, 270-272.
13. *Solomonias R., Gavasheli N., Berulava A., Kojima H., Pkhakadze V., Trapaidze N., Zhvania M., Abesadze I., Mchedlishvili Z., Dalakishvili N.* Journal of Biological Physics and Chemistry (submitted).

მიო-ინოზიტოლის ზეგავლენა

კორაზოლით გამოწვეულ კრუნჩხვებზე ვირთაგვებში

*ნ. კუჭიაშვილი, დ. აფხაზავა, თ. ბოლქვაძე, ა. ბერულავა,
რ. სოლომონია*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

მკვნიარე *Aquilegia vulgaris*-ის ექსტრაქტი ფართოდ გამოიყენება ხალხურ მედიცინაში, როგორც ანტიეპილეფსიური საშუალება. ჩვენს წინა გამოკვლევებში ნაჩვენები იყო, რომ ის შეიცავს გამა-ამინოერბოს მჟავას რეცეპტორზე მოქმედ ნაერთებს. ერთ-ერთ მათგანს მიო-ინოზიტოლი წარმოადგენს. მოცემულ გამოკვლევაში შესწავლილია მიო-ინოზიტოლის ზეგავლენა კორაზოლით გამოწვეულ კრუნჩხვებზე ვირთაგვებში. ნაჩვენებია, რომ მიო-ინოზიტოლის პერიტონეუმში შეყვანა ვირთაგვებში იწვევს კრუნჩხვების ხარისხის სარწმუნო შემცირებას. ადგილი აქვს, აგრეთვე, კრუნჩხვებისაგან დაცული ცხოველების პროცენტის სარწმუნო მატებას.

ВЛИЯНИЕ МИО-ИНОЗИТОЛА НА СУДОРОГИ, ВЫЗВАННЫЕ КОРАЗОЛОМ У КРЫС

Н. Кучиашивили, В. Апхазова, Д. Болквадзе, А. Берулава, Р. Соломония

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

РЕЗЮМЕ

Экстракт из растения *Aquilegia vulgaris* широко применяется в народной медицине как противосудорожное средство. В наших предыдущих исследованиях было показано, что экстракт содержит вещества, действующие на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты. Одним из них является мио-Инозитол. В настоящей работе было исследовано влияние внутрибрюшинного введения мио-Инозитола на судороги, вызванные коразолом у крыс. Было показано, что мио-Инозитол достоверно уменьшает степень судорог. Достоверно увеличивается и процент животных, полностью защищенных от судорог.

ПРИМЕНЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ В СТОМАТОЛОГИИ – ОБЗОР

Д. Мамамтавршвили, Г. Менабде

Грузинская государственная медицинской Академии, Тбилиси

Принята 16.08.2004

В обзоре освещено современное состояние вопроса аутогенных, ксеногенных и синтетических аллотрансплантатов для закрытия костных дефектов в хирургической стоматологической практике. Особый интерес представляет методика сохранения беззубого альвеолярного гребня после удаления зубов с использованием различных биокомпозиционных материалов, способствующих сохранению костной ткани до постановки имплантата или в комбинации с ним.

Обилие на стоматологическом рынке всевозможных композитных материалов подобного рода говорит об отсутствии по-настоящему эффективного препарата, решающего проблему направленной регенерации костной ткани. Поэтому, создание универсального биокомпозиционного препарата, обладающего как остеointegrativным, так и остеиндуктивным свойством, с одновременным бактериостатическим эффектом, имело бы большое практическое и экономическое значение в случае его низкой себестоимости.

Ключевые слова: стоматология, имплантат, коллаген, гидроксиапатит, композит

В последние годы в стоматологической практике для закрытия костных дефектов чаще стали использоваться синтетические аллотрансплантаты отечественного и зарубежного производства. Их популярность объясняется прежде всего доступностью применения этих препаратов любым практикующим врачом-стоматологом, а также возможностью избежать лишних травм, когда речь идет об использовании аутокости. Широкое распространение получили материалы на основе коллагена и гидроксиапатита (ГАП).

Основным органическим компонентом костной ткани является коллаген, нерастворимый в воде внеклеточный гликопротеин, синтезируемый фибробластами и хондроosteобластами.

На долю коллагена приходится 90-95% органического вещества кости. Остальное представлено другими свободными белками. В настоящее время известно

около двух десятков типов коллагена, различающихся модификациями альфа-цепей. Главными из них являются первые 4 типа [8, 32].

Широкое применение коллагена в практической медицине связано с развитием реконструктивной хирургии и поиском материалов, выполняющих каркасную и направляющую функции. К основным достоинствам коллагена, как пластического биоматериала, следует отнести его низкую токсичность, высокую механическую прочность и устойчивость к тканевым ферментам. Коллаген может быть выделен в виде растворов и нерастворимых волокон [25].

В 70-е годы прошлого столетия были получены данные о влиянии коллагенового имплантата на репарацию костной ткани. При этом было установлено, что коллагеновый имплантат способствует пролиферации фибробластов и васкуляризации, индуцирует формирование новой костной ткани и ее перестройку (ремодулирование) [34].

Волокна коллагена формируют два вида костной ткани – ламеллярную (компактную) и неламеллярную (губчатую). Свойство индуктивности, как показал [35], зависит от находящегося в коллагеновом матриксе морфогенетического белка, способного влиять на дифференцировку клеток предшественников мезэнхимальной ткани.

Однако, проводимые впоследствии исследования [36] показали, что сам по себе, коллаген не способен индуцировать формирование кости и выполняет только поддерживающую, кондуктивную роль при остеогенезе. Широкое распространение в качестве имплантационного материала, наряду с коллагеном, получил основной минеральный компонент кости – гидроксиапатит (ГАП).

В то же время, применение только гидроксиапатита без других веществ, составляющих композицию биоматериалов, таких как коллаген, гликозаминогликаны, целлюлоза, желатин и другие, дает неудовлетворительные результаты [29]. У 65% больных в течение года пришлось удалить из альвеолярного отростка блоки ГАП в связи со смещением и некрозом окружающей слизистой оболочки. У 39% пациентов отмечалась задержка наложения съемных протезов из-за замедленного заживления раны. Автор не рекомендует в хирургической практике блоки ГАП и отдает предпочтение его гранулам [19].

В качестве пластического материала для устранения дефектов челюстной кости в настоящее время используют ауто- и аллотрансплаты, а также материалы небиологической природы.

Эффективно зарекомендовали себя брешотрансплантаты, являющиеся индукторами остеогенеза [5, 23]. Наиболее распространенным пластическим материалом эмбрионального происхождения является хрящевая ткань. Биологически активные соединения, содержащиеся в брешохряще, способствуют стимуляции регенераторных процессов челюстной ткани [14, 17].

В качестве аллотрансплататов используется формализированная, замороженная, лиофилированная и декальцинированная костная ткань, которой свойственны как положительные, так и отрицательные эффекты. К последним относится тот факт, что гомологичная кость содержит органические компоненты (например, белки). Поэтому, нельзя исключить риск инфекции (например, СПИД, гепатит) и использование гомологичной кости в настоящее время рассматривается весьма противоречиво [16, 24].

Аутогенная кость определенно является лучшим материалом, так как может иметь как остеогенные, так и остеоиндуктивные свойства. Однако, возможность ее получения ограничена и обычно связана с дополнительным неудобством для пациента [30, 33].

В последнее время в зарубежной печати рекламируют ксеногенную кость, которая представляет собой очищенную животную кость (например, Bio-Oss, который получается из собачьей кости путем специальной обработки) [28].

Все вышесказанное явилось основополагающим фактором в поиске новых материалов для восстановления дефектов челюстной кости.

Регенерация кости стала в наше время, когда все увеличивающееся число стоматологов выполняют операции имплантации, наиболее исследуемой темой. Восстановление костной ткани успешно достигается путем заполнения дефекта материалом, способным создать объем и стать основой для образования новой кости (остеоиндуктивное свойство), т.е. служить направляющим матриксом для формирования собственной костной ткани.

Согласно литературным данным, на данном этапе широкое распространение получила трансплантация комбинации биологических и искусственных композиционных материалов, применяемых с целью улучшения процесса заживления и восстановления костной структуры в области дефектов челюстных костей.

Считается, что искусственно полученный ГАП по химическому составу, кристаллографически и практически идентичен ГАП нормальной кости [1]. Многочисленные экспериментальные исследования последних 15 лет показали, что внедрение ГАП в кость приводит к выраженной тканевой реакции в виде образования сильноминерализованной структуры. Через год после имплантации эта структура трансформировалась в костную ткань [26]. Для применения в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии была разработана композиция [9]: коллаген + ГАП, полученная путем смешивания фибриллярного кожного коллагена и частиц ГАП под названием Гидроксиапол. Композит с успехом применялся для восстановления альвеолярного гребня при хирургическом лечении больных с пародонтитами.

Наиболее популярен, как было сказано выше, гидроксиапатит в виде порошка, гранулята и блоков как в неотожженном виде, так и в форме высокотемпературной керамики [31].

Для устранения внутрикостных полостей челюсти применялся композиционный материал на основе коллагена и ГАП с добавлением диоксида [4], условно названного "Колап". Авторы считают, что данный пластический материал отвечает всем требованиям, предъявляемым к имплантационным материалам, используемым для замещения костных дефектов в стоматологии.

Материалы на основе ГАП, такие как, остим, колапол, гидроксиапол и другие широко применяются в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии [4, 9].

По данным ряда авторов [6, 12], коллаген в составе композита "Биоимплант" проявил прекрасные противовоспалительные свойства и остеоиндуктивные возможности, а также значительное улучшение репаративных процессов. Сравнительное изучение результатов лечения показало, что ГАП обладает самыми лучшими характеристиками; его присутствие в составе композита служит гарантией сохранения высоты кости в месте дефекта.

В эксперименте показано, что при введении в лунку удаленного зуба синтетического ГАП, наблюдалось повышение пролиферативной активности клеточных элементов соединительной ткани и костного мозга. Костеобразование протекало в двух направлениях: от периферии к центру, за счет пролиферации остеобластов губчатой кости нижней челюсти, и от центрального (осевого) отдела полости лунки зуба к периферии, в результате чего наблюдалось не только новообразование костных трабекул в рыхлой, волокнистой соединительной ткани, но и формирование участков “точкового” остеогенеза в непосредственной близости от структур, содержащих ГАП [5].

В своих работах по восстановлению и сохранению высоты и ширины альвеолярного гребня, профессор Ашман [2, 21] использовал эффективный препарат BIOPLANT-НТР, который является синтетическим костным материалом на основе ГАП, обладает высокой биосовместимостью, прочностью, не резорбируется, гипоаллергенен. По мнению автора, являющегося почетным членом Американской Академии стоматологической имплантологии, недостаточная высота и/или ширина альвеолярного отростка является веским противопоказанием для внутрикостных, корневидных имплантатов. Это все чаще встречающееся, благодаря увеличению продолжительности жизни, обстоятельство, которое ранее рассматривалось, как “обычная, возрастная атрофия челюстной кости”, сегодня считается следствием удаления зубов. Экстракция всегда влечет за собой уменьшение оставшегося челюстного отростка. Статистически выявлено, что эта атрофия за короткий промежуток времени, от 2 до 3 лет, ведет к потерям кости от 40% до 60% и прогрессирует со скоростью от 0,25% до 0,5% в год до самой смерти. Этот феномен атрофии развивается у каждого индивидуума при удалении зуба. Предотвратить данный процесс возможно только благодаря моментальному, после операции, заполнению альвеолы в виде так называемой терапии сохранения челюстного гребня.

В ходе заживления раны врастание соединительной ткани в альвеолу тормозит остеогенез и уже через 1 месяц после экстракции приводит к уменьшению костного гребня вследствие резорбции – 1,3% щечной пластины. Это, в свою очередь, влечет не только эстетические, но и значительные ортопедические проблемы и сокращает имеющийся для имплантации объем кости и ее толщину. Лишь на втором месте стоит разрушенная патологическим процессом челюстная кость (например, гранулемы, кисты, травмы, прогрессирующие заболевания пародонта) и считается препятствием эффективной имплантации.

Все большую популярность завоевывает лечение моментальными имплантатами непосредственно после экстракции. Не считая возможных эстетических, функциональных и психологических потребностей, основное назначение процедуры заключается в сохранении альвеолярного гребня. Благодаря вживлению моментального (в русской транскрипции – немедленного) имплантата вместе- или без трансплантата, предотвращается естественная атрофия челюстной кости, так как кость сохраняет свою задачу, т.е. укрепление “корневой формы зуба” для жевательной функции. Это достигается прежде, чем разовьется атрофия после экстирпации. На деле, именно заполнение экстрагированной альвеолы (с- или без имплантата) предотвращает образование атрофии челюстной кости. Этот метод на-

зывается "сохранением челюстного гребня". Важно, что эта концепция выполняет свою цель независимо от того, вводится ли после операции в полость кости один только синтетический трансплантационный материал или в сочетании с имплантатом [19, 28].

Профессором Т.Г. Робустовой [19], немедленная имплантация проведена у 163 больных, поставлено 246 имплантатов. Постановка имплантата на одном уровне с краем кости создавала оптимальные условия для протезирования; резорбция кости в первый год была в пределах нормы. Заполнение пустот биоматериалом снижало воспалительную реакцию в раннем послеоперационном периоде. Костная ткань вокруг имплантата отличалась более плотным строением. Наилучшие результаты получены при комбинации российских препаратов колапола или колапана или остим-100 с Bio-oss и опилками деминерализованной кости в пропорции 1:1:1.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о перспективности этого направления в плане дальнейшего изучения и использования оптимальных биоматериалов для заполнения альвеолярной лунки после удаления зуба или пустот при установлении немедленного имплантата.

В последнее время стал популярен биоконпозиционный материал для костной пластики "Коллапан", который разработан и производится на фирме "Интермедапатит" (г. Москва). Микробиологические и патогистологические исследования, проведенные в Центральном Институте травматологии и ортопедии им. Приорова показали, что коллапан активно стимулирует процесс регенерации поврежденных тканей, обладает ярко выраженными остеогенными и противовоспалительными свойствами, способствует восстановлению костной структуры, замещается костной тканью без образования фиброзной прослойки [20].

По мнению большинства авторов, эффективность действия препарата обусловлена его составом, включающим чистый ГАП, связанный с коллагеном специальной обработки и антибиотиком. В костной полости коллапан постепенно растворяется, замещаясь новообразованной костной тканью. При этом содержащийся в составе коллапана антибиотик равномерно выделяется до 2-х суток [18].

Т.Н. Модина [12] установила, что использование коллапана при лечении пародонтитов, особенно ранних и быстро прогрессирующих, приводит к сохранению и регенерации костной ткани, помогает уменьшать подвижность и сохранить зубы, увеличивает период ремиссии. Этот материал используется, также, для закрытия лунок при экстракции, гемисекции, ампутации корней зубов, костных полостей при радикулярных кистах различных размеров. По мнению автора, использование коллапана дает возможность решить проблему направленной регенерации костной ткани и рекомендовать его для применения в повседневной стоматологической практике.

В 1995 г. российской фирмой "Полистом" был синтезирован ГАП ультравысокой дисперсности в составе препаратов гидроксиапол и колапол, который был рекомендован для клинического применения. Это фирменное название гранул и порошка отвечает международному стандарту ASTM-F 1185-88 и они разрешены к промышленному выпуску и клиническому применению приказом Минздрава РФ. В аннотации к изделию указывается, что колапол незаменим в случаях образо-

вавшихся дефектов альвеолярного отростка, как стимулятор костеобразования и заживления тканей [11]. Однако, согласно исследованиям, гидроксиапатит в “Остим-100” не формирует костной структуры, а лишь является как бы матричной основой, вокруг которой идет процесс остеинтеграции [16].

В связи с этим, предложен биоконпозиционный материал на основе ГАП с добавлением сульфатированных гликозаминогликанов [27]. По данным авторов, последний компонент необходим для формирования остеогенных структур. Так, при проведении эксперимента на животных в той серии, где в образованный дефект вводился ГАП, пропитанный гликозаминогликанами, на 30-й 45-й день исследования в препаратах определены остеогенные структуры.

В 2000 г. проведены солидные клинико-экспериментальные исследования препарата “Биоимплант”, состоящего из коллагена, ГАП и сульфатированных гликозаминогликанов [6]. Автором установлено, что биорезорбируемый материал “Биоимплант” в эксперименте на животных способствовал индуцированию остеорепаративных процессов. Клиническое применение “Биоимпланта” позволило сократить сроки восстановления костной ткани и повысить эффективность хирургического лечения больных в амбулаторной стоматологической практике. Отрицательной стороной использования данного композита можно считать высокую себестоимость продукта.

Интересным, с нашей точки зрения, является предложенный способ регенерирования костной ткани при лечении верхушечных периодонтитов путем введения в корневой канал лечебного obturatora, состоящего из окиси цинка, гидрата окиси кальция, белой глины, фурацилина и желатина (Авторское свидетельство № 1836939, 30.08.1993). Obturator выполняет сначала дренажную, гигроскопическую и бактериостатическую функции, а в более поздние сроки, рассасываясь, стимулирует образование кости. Кость образуется через 3-4 месяца.

Большим преимуществом данного способа является дешевизна композита. Желатин, являющийся продуктом термического разложения коллагена, стоит гораздо дешевле, чем коммерческий коллаген. Аминокислотный состав его такой же, как и коллагена, но по физико-химическим свойствам он отличается от кислотно- или нейтральносолеорастворимого коллагена.

Недостатком предложенного метода является длительность образования кости. Известны также многие другие методы замещения костной ткани при ее дефектах, такие как: углерод-углеродный композитный материал “Углекон-М”, материалы серии коллапол КП-2 и коллапол КП-3, “Парадонкол”, смесь трикальцийфосфатной керамики или синтетического ГАП с деминерализованной костью [6, 13].

Исходя из вышесказанного, становится ясным, что обилие на стоматологическом рынке всевозможных биоконпозиционных материалов говорит об отсутствии на сегодняшний день по-настоящему эффективного композита подобного типа, отвечающего требованиям сегодняшнего дня. Поэтому, создание универсального препарата, обладающего как остеинтегративным, так и остеиндуктивным свойствами, с одновременным бактериостатическим и бактерицидным эффектом, является очень актуальным. Немаловажным фактором должна быть его низкая себестоимость, что особенно актуально для социально-экономического положения жителей нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов Л.И. Сб. науч. тр. научно-практ. конф. "Новые технологии в стоматологии", Ставрополь, 1996, с. 23.
2. Ашман А. Клиническая стоматология, 2001, 4, 56-59.
3. Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Кесян Г.А., Бушуев О.М. Мат. научно-практ. конф. по итогам работы Мед. совета комитета здравоохран. г. Москвы по экспертизе отдаленных результатов лечения травм и ортопедических заболеваний у детей. М., 1999, с. 12-13.
4. Бойматов М.Б. Дисс. канд.мед. наук, Москва, 1995.
5. Журули Г.Н. Дисс. канд. мед. наук, Москва, 2001.
6. Иванов С.Ю., Ларпонов Е.В., Новиков С.В. и др. Мат. IV Межд. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. 1969, с. 66.
7. Иванов С.Ю., Панасюк А.Ф. Матер. V Междунар. конф. "Современные проблемы имплантологии", Саратов, 2000, 79-80.
8. Литвинов С.Д. Тез. докл. VII Всесоюзн. совещания по физико-химическому анализу. Фрунзе, 1988, 542.
9. Максимовский Ю.М., Логинов А.Н. Зубоврачебный вестник, 1993, 3, 19-22.
10. Мапоян Е.Н., Кондратьев С.А. Клиническая имплантология и стоматология, 1998, 1(4), 58-61.
11. Модина Т.Н. Клиническая стоматология, 1999, № 1, 44-47.
12. Модина Т.Н., Оспанова Г.Б., Овчинникова О.В. и др. Клиническая стоматология, 2001, 1, 52-56.
13. Никитин А.А. Тез. докл. IV Междун. конф. "Современные проблемы имплантологии", Саратов, 1998, с. 118.
14. Панин М.Г. В кн.: Конструктивные и реконструктивные операции в челюстно-лицевой области. МОНИКИ, Москва, 1985, 46-48.
15. Паникаровский В.В., Григорьян А.П., Семкин В.А. Стоматология, 1988, 6, 22-24.
16. Панкратов А.С. Клиническая стоматология, 2001, 4, 66-70.
17. Петрович Ю.А. Стоматология, 1992, 2, 26-28.
18. Проценко А.И., Германов В.Г., Бережной С.Ю. и др. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пригорова, 1999, 3, 49-52.
19. Робустова Т.Г., Митронин А.В. Клиническая стоматология, 1998, 2, 20-24.
20. Робустова Т.Г., Ушаков А.И., Федоров И.В. Клиническая стоматология, 2001, 1, 42-46.
21. Сеидбеков О.С., Ага-заде А.Р. Стоматология для всех, 2000, 2/3, 38-40.
22. Сысолятин П.Н., Зайцев Е.Д. и др. Костно-хрящевая брeфопластика в хирургической стоматологии. Методич. рекомендации. Москва, 1986.
23. Татинцян В.Г. Стоматология, 2001, 1, 11-14.
24. Фудим И.П. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва, 1987.
25. Хилькин А.М., Шахтер А.Г. и др. Коллаген и его применение в медицине. Москва, 1978.
26. Чиркова Т.Д. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва, 1990.
27. Чичерина С.Е., Руковишников С.Г., Чичерин В.Н. и др. Моделирование и прогнозирование заболеваний, процессов и объектов. Мат. научной конф., Самара, 1998, 96-98.
28. Ashman A. J. ADA, 1997, 3, 75-84.
29. Baier R.E., Natiella I., Meyer A.E. et al. Importance of implant surface preparations for biomaterial with different intrinsic properties. Amsterdam Rev., 1986, 13-40.
30. Curtis Th.A., Smidt E. J. Prosthet. Dent., 1987, 57, 73-78.
31. El Deed M., Roszhouski J. J. Oral Maxillofac. Surg., 1988, 46, 33-40.
32. Litvinov S.D., Krasnov A.F., Ershov Yu.A. Bull. Exp. Biol. Med., 1995, 119, 422-425.
33. Mentag P.I., Kozinsky T.F. J. Oral Implantol., 1989, 15, 2, 144-153.
34. Taylor T.D. J. Amer. Ass., 1975, 90, 635-642.
35. Urist M.R. Am. J. Physiol., 1977, 223, 115-127.
36. Urist M.R. Clin. Orthop., 1987, 214, 295-304.

სინთეტიკური ალოტრანსპლანტატების გამოყენება სტომატოლოგიაში ყბის კვლის დეფექტების დასახურად. მიმოხილვა

დ. მამათავრიშვილი, ვ. მენაბდე

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

რეზიუმე

ნაშრომში გაშუქებულია სტომატოლოგიურ ქირურგიულ პრაქტიკაში ყბის ძვლის დასახურად აუტოგენური, ქსენოგენური და სინთეტიკური ალოტრანსპლანტატების გამოყენების თანამედროვე მდგომარეობა. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს უკბილო ალვეოლური წანაზარდის შენარჩუნების მეთოდიკა კბილის ამოღების შემდეგ, სხვადასხვა ბიოკომპოზიციური მასალის გამოყენებით, რომლებიც ხელს უწყობს ძვლის ქსოვილის შენარჩუნებას იმპლანტატის ჩადებად და მასთან კომბინაციაში.

თანამედროვე სტომატოლოგიურ ბაზარზე მრავალფეროვანი კომპოზიციური მასალის სიუხვე მეტყველებს დღეისათვის ყველაზე ეფექტური პრეპარატის არარსებობაზე, რომელიც მიმართული იქნებოდა ძვლის ქსოვილის რეგენერაციისაკენ.

ამიტომ, უნივერსალური ბიოკომპოზიციური მასალის შექმნას, რომელსაც ექნება როგორც ოსტეონტეგრაციული, ასევე ოსტეონდუქციური თვისებები და, ამავე დროს, ბაქტერიოსტატიკური ეფექტი, დიდი პრაქტიკული და ეკონომიკური მნიშვნელობა ექნებოდა, მისი დაბალი თვითღირებულების შემთხვევაში.

APPLICATION OF SYNTHETIC ALLOTRANSPLANTS FOR CLOSING OF JAW OSTEAL DEFECTS. A REVIEW

D. Mamamtavrishvili, G. Menabde

Georgian State Medical Academy, Tbilisi

SUMMARY

In this paper a modern state of autogenous, xenogenic and synthetic allotransplants for closing of osteal defects in the practice of stomatologic surgical dentistry has been overviewed. The method of preservation of toothless alveolar process after tooth extraction using different biocomposition materials appears to be of special interest. This method promotes preservation of bone tissue before insertion of an implant or in combination with it.

At present the abundance of all sorts of composite materials at stomatologic market points to the absence of properly effective preparations, which are directed to the regeneration of the bone tissue.

Therefore, production of universal biocomposition preparations having both osteointegrative and osteoinductive properties with bacteriostatic effect should have a great practical and economic importance in a case of its low cost.

ორგანიზმის ცირკულატორული მარეგულირების დინამიკის ანალიზის ალგორითმი სისხლის მწვავე დაკარგვის პირობებში

*გ. მამისაშვილი, ქ. უროტაძე, ე. ჩაჩანიძე, ნ. მჭედლოშვილი, რ. ანთია**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; * თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 16.07.2004

ლაბორატორიულ ვირთავებზე ხდებოდა ცირკულატორული დინამიკის შესწავლა - საერთო არტერიული წნევის ცვლილება, ცხოველის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობის მატება შემდეგი პარამეტრების განსხვავებული მნიშვნელობებისას: ა) საერთო არტერიული წნევის საწყისი (სისხლის გამოშვების დაწყებამდე დონე, ბ) ცხოველის წონა და გ) სისხლის დაკარგვის სიჩქარე. გადმოცემულია სისხლის მწვავე დაკარგვისას ცხოველის ფუნქციური მდგომარეობის მაჩვენებლების რაოდენობრივი ანალიზის ალგორითმი. ნაჩვენებია, რომ ლაბორატორიულ ვირთავებში ამტანობა და გადარჩენის უნარი მწვავე სისხლის დაკარგვისას უშუალოდ არ არის დამოკიდებული საერთო არტერიული წნევის დონეზე, წონასა და სისხლის დაკარგვის სიჩქარეზე. შემოთავაზებულია "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტი $dP\%/dQ\%$, როგორც სისხლის მწვავე დაკარგვისას ორგანიზმის კომპენსატორული ადაპტაციური მექანიზმების გამოვლენის ეფექტურობის კრიტერიუმი. ამ კოეფიციენტის სიდიდე ასახავს ორგანიზმის ფუნქციური ადაპტაციის უნარს საერთო არტერიული წნევის დონის შესანარჩუნებლად ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის მზარდი შემცირების საპასუხოდ. მოცემულია ექსპერიმენტულად გამოვლენილი სამი პერიოდი - სისხლის დაკარგვის ინტერვალები, რომელშიც $dP\%/dQ\%$ -ს მნიშვნელობები იცვლება შემდეგ ფარგლებში: 1) ≈ 0 ; 2) $0 \leq \leq 1$; 3) ≥ 1 . ნაჩვენებია სისხლის მწვავე დაკარგვისას ორგანიზმის ადაპტაციაში ცალკეული ინდივიდების საკომპენსაციო მექანიზმების სპეციფიკური თავისებურებების განმსაზღვრელი როლი.

საკვანძო სიტყვები: სისხლის მწვავე დაკარგვა, არტერიული წნევა, ცირკულირებადი სისხლის მოცულობა, "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტი

სისხლის მწვავე დაკარგვა, ანუ ცირკულირებადი სისხლის საერთო მოცულობის 20-30%-ით შემცირება, იწვევს სისხლის მიმოქცევის სისტემის

ფუნქციის დარღვევას [3, 4, 5]. სისხლის დაკარგვა, რომელიც აჭარბებს 35-40%-ს, კვალიფიცირდება, როგორც III ხარისხის შეუქცევადი ჰემორაგიული შოკი. სისხლის ასეთი მოცულობის დაკარგვა ავარიების, ტექნოგენური და ბუნებრივი კატასტროფების, სამხედრო კონფლიქტების, საყოფაცხოვრებო და სამრეწველო ტრაგედიების მსხვერპლთა დაღუპვის ძირითადი მიზეზია [4].

ამის გარდა, სისხლის მწვავე დაკარგვა დამახასიათებელია მშობიარეობის გარკვეული სამეანო გართულებების დროს [1, 2]. სისხლის მწვავე დაკარგვის ექსპერიმენტულ პირობებში, ცირკულატორული მახვენებლების დინამიკის შესწავლა საშუალებას გვაძლევს შევიმუშავოთ ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასების ადეკვატური მეთოდები, შესაბამისი სამედიცინო დახმარების აღმოსაჩენად.

მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტი ტარდებოდა ორივე სქესის ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე წონით 250-300 გრ. ვირთაგვებს ვანარკოზებდით ქლორალჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (1 მლ / 100 გ) პერიტონეუმში ან კუნთში ინექციით. ცხოველის რესპირატორული ფუნქციის უზრუნველსაყოფად ტარდებოდა ტრაქეოტომია და, ექსპერიმენტის ამოცანიდან გამომდინარე, ერთი ან ორივე შიდა საძილე არტერიის, ბარძაყის არტერიის, ან საუღლე ვენის კათეტერიზაცია. საერთო არტერიული წნევისა და ვენური წნევის რეგისტრაცია ხდებოდა Stadtham (Elema-Shonander, Siemens) აპარატით.

სუნთქვის სისწორე რეგისტრირდებოდა ვიზუალურად. ექსპერიმენტებში, რომლებშიც გამოიყენებოდა “შექცევადი ჰემორაგიული შოკის” მოდელი, ცხოველის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობა იზომებოდა მენზურით, რომელშიც გროვდებოდა გამოშვებული სისხლი. სისხლის გამოშვების დაწყება განისაზღვრებოდა საერთო არტერიული წნევის სტაბილიზაციით. სისხლის გამოშვება იწყებოდა დაახლოებით 5 წუთის შემდეგ, რომლის განმავლობაშიც არტერიული წნევა შენარჩუნებული იყო ერთ დონეზე. განისაზღვრებოდა სისხლის დაკარგვის სიჩქარე dQ/dt , სადაც Q დაკარგული სისხლის მოცულობაა მლ/წთ, t – დრო, რომლის განმავლობაშიც სისხლი თავისუფლად მოედინებოდა სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან წნევით, რომელიც შეესაბამებოდა ცხოველის საერთო არტერიული წნევის დონეს მოცემულ მომენტში. იგი განსხვავებული იყო ცალკეულ ექსპერიმენტებში და განისაზღვრებოდა შემდეგი ფაქტორებით:

- ექსპერიმენტის ამოცანებით;
- ცხოველის ფუნქციური მდგომარეობით.

სისხლის გამოშვების დრო მერყეობდა 6,5-40 წუთის ფარგლებში. არტერიული წნევის ცვლილება ფიქსირდებოდა, როგორც $dP\%$, სადაც dP – საერთო არტერიული წნევის დაცემის სიდიდეა პროცენტებში საწყისი დონიდან (სისხლის გამოშვებამდე).

ჩატარებული კვლევა შეესაბამებოდა “ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ” საქართველოს კანონის 106 და 107 მუხლებით მიღებულ ნორმებს.

შედეგები და მათი განხილვა

სისხლის მწვავე დაკარგვის პირობებში, ორგანიზმის გადარჩენას განსაზღვრავს შემდეგი ძირითადი ფაქტორები: სისხლის დაკარგვის სიდიდე, დრო, რომლის განმავლობაშიც მოხდა სისხლის დაკარგვა (სისხლის დაკარგვის სიჩქარე) და ცხოველის საწყისი (სისხლის დაკარგვამდე) ფუნქციური მდგომარეობა. ჩვენს კვლევებში საექსპერიმენტო ვირთაგვების შერჩევა ხდებოდა შემთხვევითი წესით. ექსპერიმენტი ტარდებოდა ნარკოტიზებულ ცხოველებზე – ე.ი. საერთო არტერიული წნევის დაქვეითებულ ფონზე, ამიტომ, პირველ რიგში, უზრუნველყოფილი იყო შედეგების მაღალი რეპრეზენტატულობა.

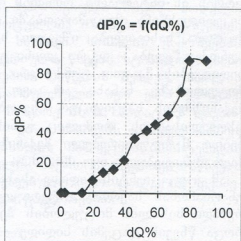
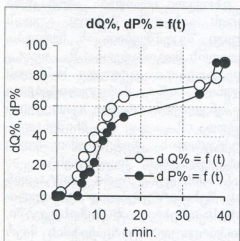
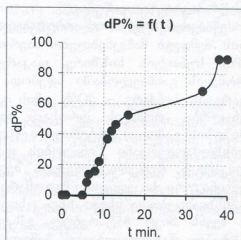
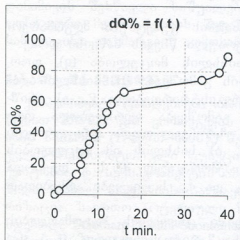
ექსპერიმენტებში აღირიცხებოდა ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის შემდეგი მაჩვენებლები: საერთო არტერიული წნევის საწყისი დონე – (Pc), სუნთქვის სისშირე, დაკარგული სისხლის მოცულობა (q), დრო, რომლის განმავლობაში ხდებოდა სისხლის გამოშვება (t), სისხლის დაკარგვის სიჩქარე – dQ/dt . ამის გარდა, რეგისტრირდებოდა P_{min} -ის მნიშვნელობა, რომლის დროსაც სისხლის გამოშვება ფერხდებოდა ორი მიზეზის გამო: ა) არტერიული წნევა ვერ უზრუნველყოფდა პერიფერიული სისხლძარღვოვანი წინაღობის დაძლევას, ბ) სისხლის იმ მოცულობის დაკარგვა, რომელიც იწვევდა შეუქცევად პემორაგიულ შოკს – დგებოდა კლინიკური სიკვდილის მდგომარეობა. P_{min} და t_{crit} სიდიდეები არსებითად განსხვავდებოდა სხვადასხვა ცხოველებში.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ცხოველის მდგომარეობის არსებით მახასიათებლად შემოღებულ იქნა “კრიტიკული დრო” (t_{crit}) ანუ დროის ის ინტერვალი, რომლის დროსაც ცხოველი იმყოფება კლინიკური სიკვდილისწინა მდგომარეობაში. ამ დროის გასვლის შემდეგ, გულის მუშაობა ხასიათდება იშვიათი სპორადიული შეკუმშვებით ან ჩერდება, სუნთქვა წყდება – დგება კლინიკური სიკვდილის მდგომარეობა. P_{min} და t_{crit} სიდიდეების მკაფიო ფუნქციური დამოკიდებულება დაკარგული სისხლის მოცულობაზე ნანახი არ იყო. გამოვლენილ იქნა მარეგულირებელი მექანიზმების სპეციფიკურ სხვაობათა მნიშვნელოვანი როლი ცალკეული ცხოველისათვის, რომელიც განისაზღვრებოდა P_{min} და t_{crit} მნიშვნელობებით. მარეგულირებელი მექანიზმის ეფექტურობის კრიტერიუმად ჩვენს მიერ შემოღებული იყო $dP\%/dQ\%$ – “აუტორეგულაციის” კოეფიციენტი.

ამ კოეფიციენტის სიდიდე ასახავს ორგანიზმის ფუნქციური ადაპტაციის უნარიანობას საერთო არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის შემცირების საპასუხოდ. იმ შემთხვევებში, როცა წნევის დაცემის სიდიდე – dP , პროპორციულია ორგანიზმის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობისა – dQ , “აუტორეგულაციის” საკომპენსაციო მექანიზმები არ ვლინდება.

სურ. 1 ასახავს ექსპერიმენტის მონაცემების გრაფიკული ანალიზის ალგორითმს. სურათებზე 2-3 მოყვანილია 205-384 გრამამდე წონის ცხოველებში dP/dQ ფუნქციური შეფარდების დინამიკა. საერთო არტერიული წნევის საწყისი დონე – Pc შეადგენს 70-110 მმ Hg-ს.

წონა 220 g, $P_c = 95$, $P_{min} = 10$, $t_{crit} = 25$ min														
t min	0	1	5	6	6.5	8	9	11	12	13	16	34	38	40
dQ ml	0	0.2	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4.1	4.5	5.1	5.5	6.1	6.9
dQ%	0	2.3	13	20	26	33	39	46	53	58	66	74	79	90
dPml Hg	0	0	0	13	15	21	30	40	44	50	65	85	85	85
dP%	0	0	0	8.4	14	16	22	37	42	46	53	68	89	89



სურ. 1. ექსპერიმენტული მონაცემების გრაფიკული ანალიზის ალგორითმი.

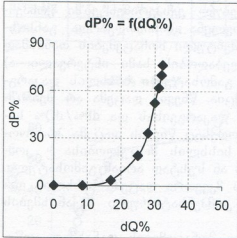
მოყვანილ ექსპერიმენტულ მონაცემებში სისხლის დაკარგვა ერთნაირ პირობებში ხორციელდებოდა – წნევის ისეთი მნიშვნელობის დროს, რომელიც შეესაბამებოდა საერთო არტერიული წნევის და ატმოსფერული

წნევის სხვაობას - სისხლი თავისუფლად ჩაედინებოდა მენზურაში საერთო საძილე არტერიაში შეყვანილი სტანდარტული დიამეტრის კათეტერის მეშვეობით. ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგები მეტყველებს, რომ სისხლის დაკარგვის სიჩქარე უშუალოდ არ არის დამოკიდებული ცხოველის წონასა და საერთო არტერიული წნევის დონეზე. სისხლის დაკარგვა ვარირებდა ფართო ფარგლებში - 6,5-40 წუთის ინტერვალში. ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში კომპენსატორული მექანიზმების ეფექტის გამოვლენა ხასიათდებოდა განსახედურული სპეციფიკით. მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად გამოვლენილია $dP\%/dQ\%$ სიდიდის ცვალებადობის სამი ინტერვალი: ა) პერიოდი, რომლის დროსაც მკვეთრადაა გამოხატული სისხლის დაკარგვაზე ორგანიზმის კომპენსატორული რეაქცია. წნევის დაცემა არ შეინიშნება ან უმნიშვნელოა სისხლის მზარდი დაკარგვისას და $dP\%/dQ\%$ სიდიდე ნულს უახლოვდება. ბ) პერიოდი, როდესაც წნევის დაცემა პროპორციულია ორგანიზმის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობისა - კომპენსატორული მექანიზმები არ მოქმედებენ ან სუსტად არიან გამოხატული. გ) პერიოდი, როდესაც შეინიშნება წნევის მკვეთრი დაცემა სისხლის დაკარგვის შეწყვეტისას, რაც აღნიშნავს კომპენსატორული მექანიზმების მოშლას და აგონიის დადგომას.

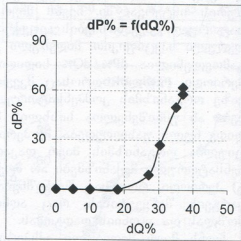
ჩვენს მიერ მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად აღწერილი პერიოდებისა და დროის ინტერვალების გამოვლენა ასევე უშუალოდ არ არის დამოკიდებული ცხოველის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობაზე, სისხლის დაკარგვის სიჩქარეზე, საწყისი არტერიული წნევის დონეზე და ცხოველის წონაზე.

სურ. 2 ასახავს ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის 20-30%-ის ინტერვალში სისხლის დაკარგვისას "აუტორეგულაციის" მაქსიმალურ გამოვლენას. აქ $dP\%/dQ\%$ "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტის სიდიდე ნულის ტოლია ან ნულს უახლოვდება. ნაჩვენებია, რომ სისხლის დაკარგვის მითითებულ ინტერვალში წნევის დაცემა არ ხდება და საერთო არტერიული წნევის დონე მუდმივი რჩება. მოყვანილი გრაფიკები ასახავს ცირკულატორული ფაქტორების dP და dQ დინამიკას 340, 384, 220 და 290გრ წონის ცხოველებში, რომელთა საწყისი საერთო არტერიული წნევის დონე შესაბამისად იყო 110, 85, 80 და 70 მმ გ. (სურ. 2ა, 2ბ, 2გ და 2დ შესაბამისად). ამრიგად, კომპენსატორული მექანიზმების ეფექტურობა უშუალოდ არ წარმოადგენს ცხოველის წონისა და საერთო არტერიული წნევის საწყისი დონის პირდაპირ ფუნქციას. ცალკეული ინდივიდების "აუტორეგულაციის" განმსაზღვრელი როლის სპეციფიკურობის დემონსტრირებას ახდენს სურ. 3. სურათზე ასახულია კომპენსატორული მექანიზმების გამოვლენის პროცესის დინამიკა სისხლის გამოშვების დაწყებიდან აგონიის დადგომამდე. ნაჩვენებია, რომ 30%-მდე სისხლის დაკარგვის ინტერვალში ვირთაგვებში (1) "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტი ნულის ტოლია ან ნულს უახლოვდება და წნევის დაცემა არ ხდება. თუმცა, სისხლის შემდგომი დაკარგვა იწვევს "აუტორეგულაციის" სრულ მოშლას - სისხლის გამოშვების შეწყვეტის პერიოდში წნევა სწრაფად

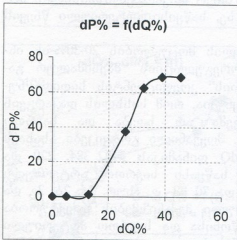
ეცემა და დგება აგონია - სურ. 3 (1). ვირთაგვაში (2) ეს პროცესი შემდეგი პერიოდებით ხასიათდება: სისხლის 20-25% დაკარგვის ინტერვალში წნევის დაცემა პრაქტიკულად თან სდევს (1) ცხოველის მიერ დაკარგულ სისხლის მოცულობას.



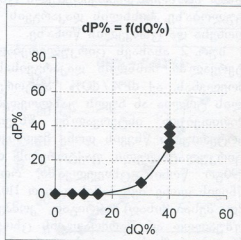
ა



ბ



გ

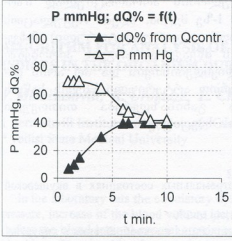


დ

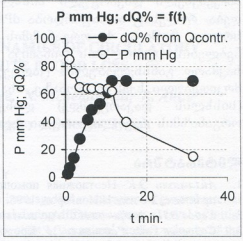
სურ. 2. "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტის დინამიკა - $dP\%/dQ\%$ - სისხლის დაკარგვისას - განსხვავებული საწყისი საერთო არტერიული წნევის და წონის ვირთაგვებში. ორდინატა ღერძზე: წნევის დაცემის სიდიდე - $dP\%$ - შეფარდებული საწყისთან, პროცენტებში; აბსცისის ღერძზე: $dQ\%$ - დაკარგული სისხლის მოცულობა პროცენტებში ცირკულირებადი სისხლის საერთო მოცულობიდან. ა) $P_c - 110$ მმ Hg, წონა - 340 გ, ბ) $P_c - 85$ მმ Hg, წონა - 384 გ; გ) $P_c - 80$ მმ Hg, წონა - 220 გ, დ) $P_c - 70$ მმ Hg, წონა - 290 გ.

“აუტორეგულაციის” კოეფიციენტი ერთს უახლოვდება. თუმცა, დაახლოებით იმ მომენტიდან, როცა სისხლის მოცულობის 25-30%-ის დაკარგვისას იწყება “აუტორეგულაციის” რღვევა, (2) ერთვება საკმაოდ ეფექტური კომპენსატორული მექანიზმი. მოცემულ შემთხვევაში “აუტორეგულაცია” საერთო არტერიულ წნევას, პრაქტიკულად, მუდმივ დონეზე ინარჩუნებს ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის 70%-ის დაკარგვამდე. “აუტორეგულაციის” მოშლა მოცემულ შემთხვევაში ხორციელდება ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის 3/4-ის დაკარგვისას – სურ. 3 (3).

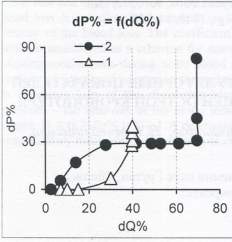
ორგანიზმის “აუტორეგულაციის” მექანიზმების სპეციფიკაში ასეთი განსხვავებები, როგორც ჩანს, უნდა განსაზღვრავდნენ თითოეული ინდივიდის გადარჩენის უნარს სისხლის მწვავე დაკარგვის პირობებში.



1



2



3

სურ. 3. ცირკულატორული მანევრებლებები – მმ Hg, dQ% – და “აუტორეგულაციის” კოეფიციენტის დინამიკა – dP%/dQ%. 1 – საერთო არტერიული წნევის საწყისი დონით – Pc = 70 მმ Hg და წონით 290 გ; 2 – საერთო არტერიული წნევის საწყისი დონით Pc = 90 მმ Hg და წონით 205 გ; 3 – “აუტორეგულაციის” კოეფიციენტის დინამიკა – dP%/dQ% – ვირთაგვებში – (1) და (2). აბსცისის ღერძზე: დრო სისხლის გამოშვების დასაწყისიდან წუთებში.

მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემები შემდეგი დასკვნების გაკეთების საშუალებას იძლევა: 1. საერთო არტერიული წნევის დონე, ისევე როგორც

დაკარგული სისხლის მოცულობა, არ წარმოადგენს ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის განმსაზღვრელ მაჩვენებელს და, შესაბამისად, არ გვევლინება სისხლის მწვავე დაკარგვისას მისი სიცოცხლისუნარიანობის პროგნოზირებად ფაქტორად; 2. სისხლის მწვავე დაკარგვისას ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობის განმსაზღვრელ ძირითად ფაქტორს წარმოადგენს მისი საკუთარი მარეგულირებელი მექანიზმის ეფექტური მოქმედება, რომელიც განისაზღვრება თანაფარდობით $dP/dQ = f(t)$ და დამოკიდებულია თითოეული ორგანიზმის სპეციფიკურ თავისებურებებზე; 3. მითითებული თანაფარდობა მოიცავს საზღვრებს: 0-დან – მაქსიმალური ეფექტურობისას, როდესაც სისხლის მზარდი დაკარგვისას არტერიული წნევა მუდმივ დონეზე იმყოფება, 1-მდე – შემთხვევები, როცა წნევის შემცირების მაჩვენებელი დაკარგული სისხლის მოცულობის პროპორციულად იზრდება. როდესაც თანაფარდობა $dP/dQ = f(t)$ 1-ზე მეტია, ხდება რეგულაციის სრული მოშლა; 4. ორგანიზმის ფუნქციური (ცირკულატორული) მაჩვენებლების ცვლილების დინამიკა სისხლის მწვავე დაკარგვის პირობებში საკმაოდ განსხვავებულია ცალკეული ინდივიდებისთვის და არ არის დამოკიდებული სქესზე, წონაზე, ასაკზე, საერთო არტერიული წნევის საწყის (სისხლის დაკარგვამდე) დონეზე და განისაზღვრება თითოეული ორგანიზმის რეგულატორული მექანიზმების სპეციფიკით.

ლიტერატურა

1. *Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 2-е изд. Н.Новгород, 1995.
2. *Серов В.П., Арефьева И.С.* Акуш. и гинек., 1993, 4, 15-17.
3. *Соловьев Г.М., Радзивилл Г.Г.* Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. Москва, Медицина, 1973.
4. *Cooke W.H., Ryan K.L., Convertino V.A.* J Appl Physiol. 2004, 96, 1249-1261.
5. *Knisely, M. H., Eliot, T. S., Bloch, E. H.* Arch. Surg., 1945, 51, 220-236.

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ ЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

*В.А. Мамисашиვილი, К.Н. Уротаძე, Е.Т. Чачანიძე, Н.Т. Мchedlishvili, Р.В. Антиа**

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

* Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

На лабораторных крысах изучалась динамика циркуляторных факторов – изменение общего артериального давления, нарастание объема теряемой животным крови при различных значениях: а) исходного (до начала кровопускания) уровня общего артериального давления, б) веса животного и с) скорости кровопотери. Изложен алгоритм количественного анализа показателей

функционального состояния животного при нарастающей острой кровопотере. Показано, что переносимость, способность к выживаемости при острой кровопотере у лабораторных крыс непосредственно не зависит от исходного уровня общего артериального давления, веса и скорости кровопотери. Предложен коэффициент "ауторегуляции" $dP\% / dQ\%$ как критерий эффективности проявления компенсаторных адаптационных механизмов организма в условиях нарастающей острой кровопотери. Величина этого коэффициента выражает функциональную адаптируемость организма по поддержанию уровня общего артериального давления в ответ на нарастающее снижение объема циркулирующей крови. Изложены экспериментально выявленные три периода – интервалы потери крови, в которых значение $dP\% / dQ\%$ изменяется в следующих пределах: 1) $\cong 0$; 2) $0 \leq 1$; 3) ≥ 1 . Показана определяющая роль специфических особенностей компенсаторных механизмов отдельных особей в адаптации организма к условиям нарастающей острой кровопотери.

ALGORITHM FOR ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF CIRCULATORY INDICES IN THE ORGANISM DURING ACUTE BLOOD LOSS

*V. Mamisashvili, K. Urotadze, E. Chachanidze, N. Mchedlishvili, R. Antia**

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

SUMMARY

In the laboratory rats the circulatory dynamics has been studied – alteration of general arterial pressure, increase of the blood volume lost by an animal during different values: a) level of initial (before the blood-letting) general arterial pressure, b) weight of an animal, and c) velocity of the blood loss. The algorithm for quantitative analysis of functional indices of the animal during acute blood loss has been proposed. It was shown that endurance and survival capacity during acute blood loss is not directly dependent on the general arterial blood pressure, body weight, and velocity of the blood loss. The coefficient of 'auto-regulation' – $dP\%/dQ\%$ – has been outlined, which is considered as a criterion for assessment of effectiveness of the organism compensatory adapting mechanisms during acute blood loss. Value of this coefficient reflects the organism's capacity of functional adaptation for maintenance of general arterial blood pressure in a response to increasing loss of the circulating blood volume. Three experimentally found periods are proposed – the intervals of the blood loss, in which values of $dP\%/dQ\%$ alter in the following ranges: 1) $\cong 0$; 2) $0 \leq 1$; 3) ≥ 1 . A determining role of specific peculiarities of separate individuals' compensatory mechanisms in adapting of an organism to acute blood loss, has been shown.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЗМА В ПРОЦЕССЕ НАРАСТАЮЩЕЙ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

*В.А. Мамисашвили, Е.Т. Чачанидзе, К.Н. Уротадзе,
Н.Т. Мchedlishvili, Р.В. Антия**

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

* Тбилисский государственный медицинский университет

Принята 16.07.2004

В экспериментах на лабораторных крысах анализировалась динамика адаптационных механизмов в условиях нарастающей острой кровопотери – сопоставлялись объем теряемой животным крови, скорость кровопотери и сопутствующий им процесс изменения общего артериального давления. Показано, что динамика процесса падения общего артериального давления – $dP\%$ – не согласуется с динамикой нарастания объема теряемой животным крови – $dQ\%$. Установлено, что величина $dP\% / dQ\%$ – коэффициент “ауторегуляции” – отражает эффективность компенсаторных механизмов организма в случаях, когда потеря крови не превышает 25-30% от объема циркулирующей крови. При критически острой кровопотере – свыше 25-30% от объема циркулирующей в организме крови – этот коэффициент не может служить критерием прогнозируемости функционального состояния животного – его выживаемости. Показателем функционального состояния животного при таких условиях является характеристика динамики процесса – $dP\% / dQ\% = f(t)$. Выявлены два качественно различных типа изменений коэффициента “ауторегуляции” – $dP\% / dQ\%$, в зависимости от времени кровопотери – “жесткой” и “мягкой” ауторегуляции. Первый тип – “жесткая” компенсация кровопотери, обеспечивает высокую степень эффективности компенсации в пределах до 25-30% кровопотери, одновременно означая вероятность “срыва” ауторегуляции в случае продолжения кровопотери. Второй тип – “мягкий” – позволяет с высокой степенью вероятности обеспечивать сохранение жизненных функций организма при критических величинах объема кровопотери – свыше 30% и более.

Ключевые слова: острая кровопотеря, артериальное давление, объем циркулирующей крови, коэффициент “ауторегуляции”, крысы

До последнего времени распространенной оценкой функционального состояния организма при острой кровопотере являлся индекс Алговера – Буре, который определяется путем деления показателя частоты пульса на величину систолического

давления. При этом, объем потерянной крови вычисляется так называемым гравиметрическим методом. Точность получаемых данных при использовании указанных методов составляет примерно 50%. Очевидно, что столь приблизительная оценка функционального состояния организма не позволяет оказывать пациентам адекватную помощь. Поэтому, в последнее время все большее число исследований посвящалось анализу динамики процесса геморрагического шока [1-7], в частности, интервалу перехода геморрагического шока из стадии “обратимого” в “необратимый” [2]. В экспериментах на животных существует практическая возможность выявить такую закономерность, во взаимосвязи показателей функционального состояния организма, которые позволяют адекватно оценивать адаптируемость отдельных особей экспериментальных животных к условиям нарастающей острой кровопотери. Таким показателем, по нашему мнению, может служить предложенная нами величина $dP\% / dQ\%$ – коэффициент “ауторегуляции”.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на лабораторных крысах обоего пола весом 205-390 г. Крысы наркотизировались хлоралгидратом – 1 мл / 100 г 0,9 мл 4% раствора – внутривенно или внутримышечно. Производилась трахеотомия для обеспечения респираторной функции животного и, в зависимости от задач эксперимента, катетеризация одной или обеих внутренних сонных артерий, бедренной артерии и яремной вены. Регистрация общего артериального и венозного (в некоторых экспериментах) давления осуществлялась датчиком Stadtham (Elema-Shonander, Siemens). Кровопотеря во всех экспериментах осуществлялась в одинаковых условиях – при давлении, соответствующем разнице общего артериального и атмосферного давления – кровь свободно вытекала в мензурку через катетер стандартного диаметра, введенного в общую сонную артерию. Разработанный нами алгоритм регистрации и обработки экспериментальных данных по показателям функционального состояния животных подробно описан нами ранее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно описываемым ниже экспериментальным данным, выявляются два основных качественно различных типа изменений коэффициента “ауторегуляции” – $dP\% / dQ\%$. Этот коэффициент по определению представляет собой отношение величины падения давления (в процентах к исходному) и объема теряемой животным крови (в процентах к исходному, до начала кровопускания, объему циркулирующей в организме крови). Рис 1А демонстрирует экспериментальные данные динамики процесса потери крови различными животными в ходе эксперимента. Показано, что в стандартных экспериментальных условиях динамика этого процесса заметно различается у отдельных особей. То же относится и к динамике падения давления – Рис. 1В. Важно отметить, что при этом процессы потери крови – $dQ\% = f(t)$ и падения давления – $dP\% = f(t)$ не являются строго согласованными. В некоторых экспериментах понижение общего артериального давления при продолжающейся нарастающей потере крови, не наблюдалось, а

в отдельных случаях. происходило даже его повышение. Величина $-dP\% / dQ\% = f(t)$ интегрирует эти различия и позволяет в формализованном виде анализировать адаптируемость организма каждого отдельного организма к условиям нарастающей острой кровопотери (Рис. 1С).

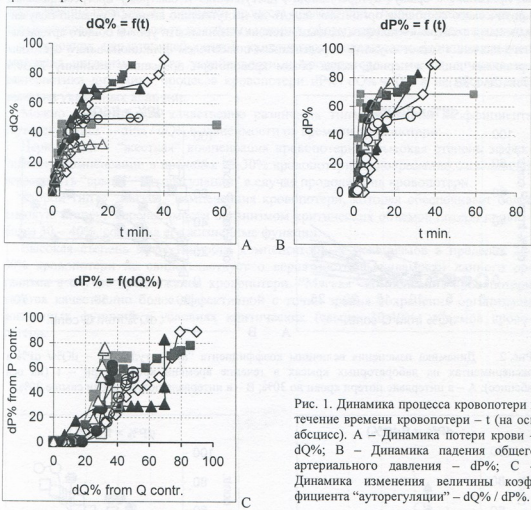


Рис. 1. Динамика процесса кровопотери в течение времени кровопотери – t (на оси абсцисс). А – Динамика потери крови – $dQ\%$; В – Динамика падения общего артериального давления – $dP\%$; С – Динамика изменения величины коэффициента “ауторегуляции” – $dQ\% / dP\%$.

Анализ динамики величины $dP\% / dQ\%$ показывает, что потеря крови до 25-30% не выявляет способности организма к переносимости критически острой кровопотери. Как правило, при таких объемах кровопотери (до 25-30%) компенсаторный механизм животного, как правило, обеспечивает поддержание общего артериального давления на уровне, не угрожающем жизненным функциям организма (Рис. 2А). Однако, степень эффективности поддержания общего артериального давления на стабильном уровне в указанных пределах потери крови (25-30%) отнюдь не свидетельствует о выживаемости данного организма в случаях даже незначительной последующей кровопотери. Превышение указанного объема потери крови незамедлительно выявляет специфичность эффективности адаптационных механизмов отдельных особей к условиям нарастающей

кровопотери (Рис. 2В). В приведенных на Рис. 2А и 3А экспериментах, после эффективной компенсации кровопотери, выражающейся в практически постоянном уровне общего артериального давления в пределах 25-30% кровопотери, продолжающаяся потеря крови приводила к срыву “ауторегуляции”, наступлению и быстрому прогрессированию критического состояния организма, вплоть до наступлению агонии. Согласно полученным нами экспериментальным данным, степень стабильности уровня общего артериального давления может служить определенным показателем функционального состояния организма лишь в период, когда объем кровопотери превышает величину 25-30% (Рис. 2В и 3В).

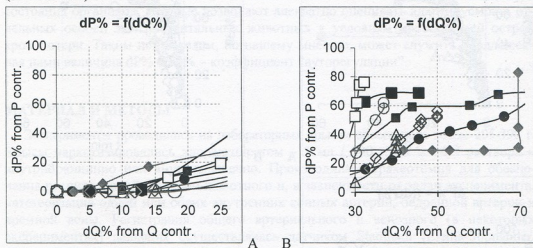


Рис. 2. Динамика изменения величины коэффициента “ауторегуляции” – $dQ\%/dP\%$ в экспериментах на лабораторных крысах в течение времени кровопотери – t (на оси абсцисс): А – в интервале потери крови до 30%; В – в интервале потери крови свыше 30%.

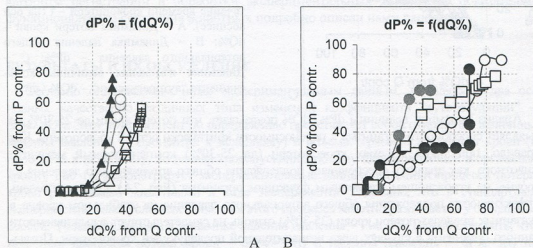


Рис. 3. Динамика изменения величины коэффициента “ауторегуляции” – $dQ\%/dP\%$ с “жесткой” – А, и “мягкой” ауторегуляцией – В.

Необходимо подчеркнуть, что и в этом случае информативной является именно динамика процесса – $dP\% / dQ\% = f(t)$, а не абсолютное значение $dP\% / dQ\%$. Таким образом, специфичность адаптационных компенсаторных механизмов организма отдельных особей в условиях нарастающей острой кровопотери определяет необходимость использования показателей динамики процесса кровопотери. Вышеизложенные результаты исследований позволяют, по нашему мнению, сформулировать следующие выводы.

В условиях нарастающей острой кровопотери показателем функционального состояния организма – его устойчивости к кровопотере – может служить характеристика динамики процесса кровопотери $dP\% / dQ\% = f(t)$, а не абсолютные значения указанных величин.

Можно выделить два качественно различных типа изменений коэффициента “ауторегуляции” – $dP\% / dQ\%$ в зависимости от времени кровопотери:

Первый тип – “жесткая” компенсация кровопотери – высокая степень эффективности компенсации в пределах 25-30% кровопотери, одновременно означающая вероятность “срыва” “ауторегуляции” в случае продолжения кровопотери.

Второй тип – “мягкая” компенсация кровопотери, которая обеспечивает более высокую степень переносимости организмом критических объемов потери крови – более 30 – 40%, сохраняя его жизненные функции.

Высокая степень эффективности компенсаторных механизмов в пределах 25-30% кровопотери не свидетельствует о вероятности выживаемости данного организма в случае продолжения кровопотери. “Мягкая” компенсация кровопотери является качественно более эффективной с точки зрения сохранения организмом жизненных функций в условиях критических (свыше 30-40%) объемов кровопотери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев Г.М., Радзивилл Г.Г. Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. Москва, Медицина. 1973.
2. Cooke W.H., Ryan K.L., Convertino V.A. J. Appl. Physiol., 2004, 96, 1249-1261.
3. Glass T.F., Knapp J., Amburn P., Clay B.A., Kabrisky M., Rogers S.K., Garcia V.F. Crit. Care Med., 2004, 32, 450-456.
4. Kameneva M.V., Wu Z.J., Uraysh A., Repko B., Litwak K.N., Billiar T.R., Fink M.P., Simmons R.L., Griffith B.P., Borovetz H.S. Biorheology, 2004, 41, 53-64.
5. Sheffer N., Hirshberg A., Barnea O. Journal of Trauma, 1997, 44, 345-352.
6. Solomonov E., Hirsh M., Yahiya A., Krausz M.M. Crit. Care Med., 2000, 28, 749-754.
7. Xiao N., Wang X.C., Diao Y.F., Liu R., Tian K.L. Shock, 2004, 21, 276-280.

ორგანიზმის ადაპტაციური მექანიზმების დინამიკის ანალიზი სისხლის მზარდი მწვავე დაკარგვის პირობებში

ვ. მამისაშვილი, ე. ჩაჩანიძე, კ. უროტაძე, ნ. მჭედლიშვილი, რ. ანთია*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; * თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ექსპერიმენტებში ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე ვანალიზებდით ადაპტაციური მექანიზმების დინამიკის სისხლის მზარდი მწვავე დაკარგვის პირობებში - ხდებოდა დაკარგული სისხლის მოცულობის, სისხლის დაკარგვის სიჩქარისა და ამ უკანასკნელის თანმხლები პროცესის - საერთო არტერიული წნევის ცვლილებების შედარება. ნაჩვენებია, რომ საერთო არტერიული წნევის დაწვეის დინამიკა - $dP\%$ შეთანხმებული არ არის ცხოველის მიერ დაკარგული სისხლის მოცულობის - $dQ\%$ ზრდის დინამიკასთან. დადგენილია, რომ სიდიდე $dP\%/dQ\%$ - "აუტორეგულაციის" კოეფიციენტი - ასახავს ორგანიზმის საკომპენსაციო მექანიზმების ეფექტურობას იმ შემთხვევაში, როცა სისხლის დანაკარგი არ აღემატება ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის 25-30%-ს. სისხლის კრიტიკული მწვავე დაკარგვის დროს (ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის დაკარგვა 25-30%-ზე მეტად) ეს კოეფიციენტი არ წარმოადგენს ცხოველის ფუნქციური მდგომარეობის და გადარჩენის პროგნოზირების კრიტერიუმს. ასეთ პირობებში ცხოველის ფუნქციური მდგომარეობის მანევრებლად გვევლინება $dP\%/dQ\% = f(t)$ პროცესის დინამიკის ხასიათი. სისხლის დაკარგვის დროის მიხედვით გამოვლენილია "აუტორეგულაციის" - $dP\%/dQ\%$ - კოეფიციენტის ცვლილებების ორი ხარისხობრივად განსხვავებული ტიპი - "ხისტი" და "რბილი". სისხლის დაკარგვის "ხისტი" კომპენსაცია უზრუნველყოფს ეფექტურობის მაღალ ხარისხს სისხლის დაკარგვის 25-30%-ს ფარგლებში. იგი, ამავდროულად, უზრუნველყოფს აუტორეგულაციის "მოშლის" ალბათობას სისხლის დაკარგვის გაგრძელების შემთხვევაში. აუტორეგულაციის "რბილი" ტიპი, დიდი ალბათობით, უზრუნველყოფს ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციების შენარჩუნებას სისხლის დაკარგვის მოცულობის კრიტიკული მნიშვნელობის დროსაც (30%-ის ზემოთ).

ANALYSIS OF THE DYNAMICS IN ADAPTING MECHANISMS OF THE ORGANISM DURING INCREASING ACUTE LOSS OF THE BLOOD

V. Mamisashvili, E. Chachanidze, K. Urotadze, N. Mchedlishvili, R. Antia*

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

* Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The dynamics of adapting mechanisms during progressively increasing acute loss of the blood has been analyzed in the rats; the volume of the blood lost, velocity of the hemorrhage, and

accompanying changes of the general arterial pressure were compared throughout. It was shown that dynamics of the general arterial pressure drop - $dP\%$ - does not fit into dynamics of increasing volume of the blood loss by the animal - $dQ\%$. It was established that the value $dP\% / dQ\%$ - an 'auto-regulation' coefficient - reflects efficiency of the organism's compensatory mechanisms in a case when the blood loss does not exceed 25-30% of the overall volume of the circulating blood. In the critical loss of the blood - over 25-30% of the overall circulating blood - this coefficient cannot serve as a prognostic criterion for functional state of an animal, e.g. its survival. In such conditions, the characteristics of the dynamics of the process - $dP\% / dQ\% = f(t)$ - is an index of the functional state of an animal. The two qualitatively distinct types of the 'auto-regulation' coefficient - $dP\% / dQ\%$, have been revealed, which depend on a time of the blood loss - 'hard' and 'soft' auto-regulations. The first type - 'hard' auto-regulation of the blood loss compensation - ensures high efficiency of compensation within the range of 25-30% of the blood loss; however it means also a possibility of the 'breakdown' of auto-regulation in a case of further continuing hemorrhage. Second type - the 'soft' one - provides, with a high probability, maintenance of the organism's vital functions during critical volumes of the blood loss - over 30%, and more.

თავის ტვინის და ენის სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელი სისტემის მეტაბოლური რგოლის ფუნქციონირების თავისებურებათა ანალიზი. მიმოხილვა

ნ. მითაგვარია, მ. ჯიქია, თ. ჭავჭავანიძე**

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

მიღებულია 24.08.2004

აზოტის ოქსიდის როლის გარკვევამ სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულირებაში გამოიწვია ამ რეგულაციის განმახორციელებელი სისტემის მეტაბოლური და ნეიროგენური რგოლების თეორიების ნაწილობრივი გაერთიანება.

ასეთივე მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა რიგი ორგანოების გლუვკუნთოვანი უჯრედების კონტრაქტილურ აქტივობაში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლის დადგენამ.

სტატიაში, თავის ტვინისა და ენის არტერიების ტონუსის რეგულირების მაგალითზე განხილულია ლიტერატურის მონაცემები, მიძღვნილი ორგანოებში სისხლის მიმოქცევის მარეგულირებელი სისტემის მეტაბოლური რგოლის ფუნქციონირებაში.

საკვანძო სიტყვები: აზოტის ოქსიდი, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი, ვაზოდილატაცია

ორგანიზმში სხვადასხვა ორგანოების და უბნების სისხლით ადეკვატური მომარაგება საკმაოდ რთული მარეგულირებელი სისტემის მეშვეობით ხორციელდება. ზოგადად ეს სისტემა იყოფა სამ შემადგენელ ქვესისტემად, რომელთა ფუნქცია შეიძლება განისაზღვროს შემდეგნაირად [25]:

1. სისხლის ნაკადის ადგილობრივი (ლოკალური) რეგულირება ყოველ ინდივიდუალურ ქსოვილში მისი მეტაბოლური მოთხოვნის ადეკვატურად; ამ ქვესისტემას ხშირად მარეგულირებელი სისტემის მეტაბოლურ რგოლს უწოდებენ [85].

2. სისხლის ნაკადის ნერვული რეგულირება (ანუ მარეგულირებელი სისტემის ნეიროგენური რგოლი), რომელიც გავლენას ახდენს სისტემური და ორგანული ცირკულაციის შედარებით დიდ სეგმენტებზე, მაგალითად კანის სისხლით მომარაგების ცვლილება ორგანიზმის ტემპერატურული ჰომეოსტაზის შენარჩუნების მიზნით.

3. სისხლის ნაკადის პუმორული რეგულირება, ანუ სისხლში გახსნილი სხვადასხვა ნაერთებით (ჰორმონები, იონები და სხვა ქიმიური ნივთიერებები) სისხლის ნაკადის ლოკალური, ან გენერალიზირებული ცვლილება.

მე-20 საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის როლის დადგენამ სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში ზემოთ მოყვანილი კონცეფციის ნაწილობრივი ტრანსფორმაცია მოახდინა.

ფართოდაა აღიარებული, რომ სისხლძარღვოვანი ტონუსი განპირობებულია ტონური, ეფერენტული იმპულსაციით სიმპათიკური ვაზოკონსტრიქტორული ინერვაციის მხრიდან. მაგრამ დადგინდა ისიც, რომ არსებობს, აგრეთვე, ვაზოდილატატორული ინერვაცია, რომლის მოქმედება ვაზოკონსტრიქტორული ინერვაციის საწინააღმდეგოა [53]. მიიჩნევენ, რომ სისხლძარღვთა ასეთი რეციპროკული ინერვაცია მნიშვნელოვან მარეგულირებელ როლს ასრულებს [67]. გაირკვა, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემის მრავალ უბანზე ნეიროგენური ვაზოდილატაცია სწორედ აზოტის ოქსიდის (NO) მეშვეობით ხორციელდება. ის, რომ NO მოქმედებს, როგორც ნეიროტრანსმიტერი, ნათელია იქიდან, რომ NO-სინთაზას ინჰიბირება თრგუნავს ნეიროგენურ ვაზოდილატაციას, ხოლო L-არგინინის შეყვანა კვლავ აღადგენს ამ რეაქციას. ვაზოდილატატორულ ნერვს უწოდებენ “აზოტოქსიდერგულს” [67]. ამგვარად, აზოტის ოქსიდის გამოჩენამ სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ სისტემაში, პრაქტიკულად ნაწილობრივ გააერთიანა ამ სისტემის მეტაბოლური და ნეიროგენური რგოლები. ასეთივე პრინციპული როლი შეასრულა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლის გარკვევამ ზოგიერთი ორგანოს გლუვკუნთოვანი უჯრედების კონსტრიქტორულ აქტივობაში [63].

გამომდინარე ყოველივე ზემოთქმულიდან, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ერთხელ კიდევ გავაანალიზოთ სისხლძარღვოვანი ტონუსის მარეგულირებელი მეტაბოლური მექანიზმის კონცეფცია და განვიხილოთ იგი უახლესი მონაცემების გათვალისწინებით, ცერებროვასკულური და პირის ღრუს ორგანოების სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციის მაგალითზე.

იდეა მეტაბოლიტების შესაძლო გავლენის შესახებ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობაზე პირველად გამოითქვა ჯერ კიდევ 1890 წელს [57]. კერძოდ, გამოითქვა მოსაზრება, რომ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დონე განისაზღვრება ორი ფაქტორით: სისტემური არტერიული წნევით და შიდა მექანიზმებით, რომლებიც ეფუძნება მეტაბოლიზმის პროდუქტების მოქმედებას და მათ უნარს შეცვალონ თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევა ფუნქციური აქტივობის შესატყვისად. უფრო ადრე, ბაყაყის დენერვირებულ კიღურში, გამოვლენილი იყო მეტაბოლიტების მონაწილეობა რეაქტიული პიპერემიის განვითარებაში [56]. შემდგომ, მეტაბოლური რეგულაციის თეორიამ ექსპერიმენტული დადასტურება გასკეპის შრომებში პპოვა [21]. ამ ავტორმა თეორიული საფუძველი ჩაუყარა მეტაბოლური თეორიის კონცეფციას, რომლის თანახმად მეტაბოლური მექანიზმი ერთ-ერთი წამყვანია თავის ტვინის კემოდინამიკის რეგულაციაში და უზრუნველყოფს მის ადეკვატურობას ფუნქციურ-მეტაბოლური აქტივობისადმი.

მეოცე საუკუნის 90-ან წლებამდე ძირითადი ვაზოაქტიური მეტაბო-
ლიტების სია ასე გამოიყურებოდა: ნახშირორჟანგი, ადენოზინი, კალიუმის
და წყალბადის იონები, პისტამინი, სეროტონინი, ბრადიკინინი და ა.შ. [27,
41, 72, 81, 83, 88, 92]. აზოტის ოქსიდის აღმოჩენამ საუკუნის დასასრულს
პრინციპულად შეცვალა ექსპერიმენტული კვლევის მიმართულება მთელი
მსოფლიოს მასშტაბით და ყურადღება მთლიანად გადართო ამ ახალი
ფაქტორის როლისა და ფუნქციის დადგენისადმი თავის ტვინის სისხლის
მიმოქცევის რეგულაციაში [9, 10, 13, 18, 32, 78]. დადგინდა, რომ აზოტის
ოქსიდი ძლიერი ვაზოდილატატორია, რომელიც თავდაპირველად იდენტი-
ფიცირებული იყო, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის
ფაქტორი [20]. ახლა უკვე ცნობილია, რომ იგი აგრეთვე გამომწვევდება
თავის ტვინშიც პერივასკულური ნერვების, გლიის, აქტიური ნეირონების
მიერ და, ამდენად, შეუძლია ფართოდ აკონტროლოს სისხლის მიმოქცევის
ინტენსივობა თავის ტვინში [10]. ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ
აზოტის ოქსიდს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ცერებროვასკულურ
ბაზალურ ტონუსში და ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნახში-
რორჟანგით გამოწვეულ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის მატებაში [33].
ასევე მნიშვნელოვანი როლი მიანიჭეს აზოტის ოქსიდს სისტემური ჰიპოქ-
სიის [32, 54] და ჰიპოტენზიის პირობებში [68]. ითვლება, აგრეთვე, რომ NO
მნიშვნელოვანი მედიატორია ნეირონული აქტივობის, მეტაბოლიზმისა და
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონის შეუღლების საქმეში. გაირკვა,
რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინიბიციცია ამცირებს ცერებრულ
ვაზოდილატაციას, ინდუცირებულს სენსორული სტიმულაციით [14].

ვაზოაქტიურ ფაქტორთა ცალკე ჯგუფს შეადგენენ მეტაბოლიზმის
პროცესში წარმოქმნილი ადენინური ნუკლეოტიდები, ATP-ს დაშლის პრო-
დუქტები: ADP, AMP, ადენოზინი, ინოზინი, ჰიპოქსანტინი, ქსანტინი, შარდ-
მჟავა [90]. დადგენილია ამ ფაქტორების არსებობა ინტერსტიციალურ სი-
თხეში, ლიქვორსა და სისხლში [5, 59].

ადენოზინის მატება თავის ტვინში შეიმჩნევა ჰიპოქსიის, ჰიპერკაპნიის,
ჰიპოტენზიის და ნერვული ქსოვილის ფუნქციური გააქტივების დროს [60].
ადენოზინის კონცენტრაცია სისტემური არტერიული წნევის დაცემიდან
უკვე 10 წამის შემდეგ აღწევს მაქსიმუმს, რომელიც 5-ჯერ აღემატება
კონტროლს, ხოლო მე-60 წამზე ადენოზინის შემცველობა ემთხვევა
დონებს, რომლებიც საჭიროა სისხლძარღვების დიამეტრის გამოსატული
ცვლილებისათვის, მისი ადგილობრივი აპლიკაციის პირობებში. ეს
მონაცემები მიუთითებს, რომ ადენოზინს შეუძლია მნიშვნელოვანი გავ-
ლენა მოახდინოს თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევაზე. ამასთან, პ. გრე-
გორის პუბლიკაციაში [24], გამოთქმულია ვჯევი ადენოზინის რაიმე როლის
შესახებ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში იშემიის დროს.
გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ადენოზინის ვაზოაქტიური მოქმედება ხორ-
ციელდება ცერებრული სისხლძარღვების გლუვი კუნთების სპეციფიკური
ციტორეცეპტორების აქტივაციით [3, 84]. ასეთი სპეციფიკური რეცეპ-
ტორების არსებობა ნაჩვენებია ცერებრული სისხლძარღვების ორგანი-

ზაციის ყველა დონეზე [16]. გამოვლენილია სხვადასხვა ცხოველების თავის ტვინის იზოლირებული სისხლძარღვების ვარიანტული რეაქტიულობა ადენოზინზე, რასაც უკავშირებენ ცხოველთა სახეობით განპირობებულ ადენოზინური რეცეპტორების განსხვავებულ განაწილებას თავის ტვინის სისხლძარღვებში [80].

ადენოზინის ინტრარტერიული შეყვანა, პერივასკულური აპლიკაციისგან განსხვავებით, არ იძლეოდა თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის რაიმე ცვლილებას [8]. ამ ფაქტის ახსნას ეძებენ, როგორც წესი, პემატონ-ცეფალურ ბარიერში, თუმცა არის იმის საფუძველი, რომ არსებობს ნუკლეოტიდების ტრანსპორტის სისტემა, რომელიც დაკავშირებულია თავის ტვინის კაპილარების ენდოთელიუმთან [3]. შესწავლილია აგრეთვე ადენოზინის და აზოტის ოქსიდის როლი და ურთიერთობა ცერებრული სისხლის მიმოქცევისა და ნეირონული აქტივობის შეუღლებაში. ადენოზინის რეცეპტორების ანტაგონისტის, თეოფილინის აპლიკაციამ ტვინის ზედაპირზე 30 წუთით გამოიწვია სენსორულ გაღიზიანებაზე ცერებრული სისხლის ნაკადის რეჟაციის შემცირება. აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორის, N-ომეგა-ნიტრო-არგინინის (L-NNA) თანაპლიკაციამ კიდევ უფრო გააძლიერა ცერებრული სისხლის ნაკადის შემცირების ეფექტი [14]. ავტორები ასკენიან, რომ ადენოზინი ჩართულია აღნიშნული შეუღლების რეალიზაციაში, რომ აზოტის ოქსიდიც მონაწილეობს ამ პროცესში და რომ არის ადენოზინსა და NO-ს შორის გარკვეული ურთიერთქმედება.

სისხლძარღვთა გლუვ კუნთებზე ადენოზინის მოქმედების მექანიზმისადმი მიძღვნილ საკმარისად დიდი რაოდენობით გამოქვეყნებულ ნაშრომთა მიუხედავად, ბევრი რამ ჯერ კიდევ გაურკვეველია. ასე მაგალითად, გაურკვეველია ადენოზინის როლი სისხლძარღვთა ვაზოკონსტრიქტორულ რეაქციაში, რომელიც ნანახი იყო ბოცერის თირკმლებში, სიმპატიკური ნერვის გაღიზიანების და ნორადრენალინის შეყვანის საპასუხოდ [30]. თვით ავტორები ამ რეაქციას ხსნიან არა ადენოზინის უშუალო ზემოქმედებით სისხლძარღვის კედელზე, არამედ განიხილავენ, როგორც ნერვული ბოლოებიდან ნორადრენალინის გამოთავისუბლების დათრგუნვით გაშუალდებულ რეაქციას.

არაერთგვაროვანია, ასევე, კალციუმის როლის განსაზღვრა ადენოზინით გამოწვეულ ვაზოდილატაციაში. კოვანისა და მისი ჯგუფის მონაცემებით, კალციუმი არ უნდა მონაწილეობდეს ამ პროცესში [15, 37]. მაგრამ მ. შუბას ლაბორატორიაში ჩატარებული კვლევის თანახმად, ადენოზინის პირდაპირი მოქმედება ხორციელდება გლუვიკუნთოვანი უჯრედის ზედაპირულ მემბრანაში უჯრედგარეთა კალციუმის უჯრედში შესვლის დათრგუნვით [82] და უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის დაქვეითებით.

მეტაბოლური ფაქტორების რიცხვს, რომელთაც შეუძლიათ თავის ტვინის სისხლძარღვების გლუვი კუნთების ტონუსის მნიშვნელოვანი ცვლილება, პირველ რიგში მიეკუთვნება ნახშირორჟანგი [28]. ლიტერატურაში ბევრი მონაცემია არტერიულ სისხლში ნახშირორჟანგის პარციალური წნევისა (pCO_2) და თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის კორელაციის შე-

სახეზე [35, 81]. ყველაზე დიდი მგრძობელობა არტერიული ნახშირორჟანგის პარციალური წნევისადმი თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევას გააჩნია 20-60 mmHg-ს დიაპაზონში [55].

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ადენინური ნუკლეოტიდებისა და ნახშირორჟანგის გარდა თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ არაორგანული იონები და, პირველ რიგში, K^+ . ბეტცისა და მოსკალენკოს შრომებში ნაჩვენებია, რომ კატის თავის ტვინის ზედაპირზე კალიუმის 12 მგ/კვ კონცენტრაციის შემცველი ხელოვნური ლიქვორის აპლიკაცია იწვევს არტერიების გაფართოებას და pCO_2 -ს მატებას ნერვულ ქსოვილში [7, 86]. ამ იონების მარეგულირებელი როლი, სავარაუდოდ, განპირობებული უნდა იყოს მათი მუდმივი არსებობით თავის ტვინის როგორც უჯრედებში, ისე უჯრედგარე სივრცეში. თავის ტვინის იშემიას (ისევე, როგორც ნეირონების გააქტივებისას) კალიუმის იონების რაოდენობა უჯრედგარეთა სივრცეში მატულობს [2, 43]; იგივე ხდება ჰიპოქსიისას [43]. გასათვალისწინებელია, რომ ჰიპოქსიის დროს კალიუმის იონების მატება უჯრედგარეთა სივრცეში შეიძლება ძალიან სწრაფად მოხდეს და მაღალ სიდიდეებსაც მიაღწიოს (13 მმოლ-მდე) [34]. გამომდინარე ამ ფაქტიდან, ავტორები ვარაუდობენ, რომ კალიუმი რეგულაციის ნეიროგენურ კონტურთან ერთად ახორციელებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის სწრაფი რგოლის ფუნქციობას [86]. არის აგრეთვე პუბლიკაციები, რომელთა შედეგები მოწმობს, რომ კალიუმს გააჩნია თავის ტვინის მსხვილი სისხლძარღვის კედელზე უშუალო მოქმედების უნარი და რომ ეს მოქმედება არ არის დამოკიდებული გარემოს pH-ზე [83], მაგრამ კალიუმის რეაქციების განხორციელება შესაძლებელია მხოლოდ კალციუმის გარკვეული კონცენტრაციის შემთხვევაში პერივასკულურ სითხეში [6].

კალიუმის უშუალო მოქმედება ცერებრული არტერიების გლუვკუნთოვან უჯრედებზე შესწავლილია მხოლოდ მსხვილი სისხლძარღვების იზოლირებულ პრეპარატებზე [79].

ამგვარად, არსებული მონაცემები და მათი თეორიული გააზრება საშუალებას გვაძლევს კალიუმი განვიხილოთ, როგორც ერთ-ერთი შესაძლო ფაქტორი, რომელიც უნდა მონაწილეობდეს ჰიპერემიის განვითარებაში და უზრუნველყოფდეს თანადობას ნერვული ქსოვილის ფუნქციურ აქტივობასა და მის სისხლით მომარაგებას შორის.

სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებზე ნერვული სისტემის მედიატორებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მოქმედება განპირობებულია სისხლძარღვთა კედელში სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობით და მათი საკმაოდ კარგი ინერვაციით. მისტოქიმიური და ფიზიოლოგიური მეთოდების გამოყენებით გამოვლენილია ადრენერგული, პურინერგული, პეპტიდერგული და სხვა ტიპის რეცეპტორები [49, 69, 87, 91]. უკანასკნელი ორი ათწლეულის განმავლობაში განსაკუთრებული ყურადღება მიექცა პეპტიდერგულ ინერვაციას და რეცეპტორებს.

1962 წელს კოპმა და კოლეგებმა განაცხადეს პეპტიდ კალციტონინის არსებობის შესახებ [12]. პეპტიდის სტრუქტურის განსაზღვრამ აჩვენა, რომ

კალციტონინი ერთჯაჭვიანი პეპტიდური ჰორმონია, რომელიც 32 ამინომჟავას შეიცავს [47].

კალციტონინის გენის მოლეკულური კლონირებისას 1983 წელს აღმოჩენილი იყო კალციტონინის გენტან დაკავშირებული 37-მონომინიანი პეპტიდი – CGRP [58]. როგორც CGRP, ისე მისი რეცეპტორები ფართოდაა გავრცელებული ცენტრალურ ნერვულ [38, 40, 62, 65, 71] და კარდიოვასკულურ სისტემებში [44, 64, 74, 77]. CGRP გვხვდება პერიფერიულ ნერვულ სისტემაშიც (სენსორულ განგლიებში), სადაც ხშირად თანაარსებობს სუბსტანცია P-თან [22].

არტერიულ სისტემაში CGRP-რეცეპტორები, განაწილების სხვადასხვა სიხშირით, ნააოვნია სისხლის მიმოქცევის როგორც პერიფერიულ, ისე ცენტრალურ სისტემებში; მსხვილ არტერიებში იგი იშვიათადაა წარმოდგენილი [42, 46]. როგორც წესი, CGRP-რეცეპტორების განაწილება შეესატყვისება თვით პეპტიდის განაწილებას [23, 31, 71]. თუმცა, არის გამონაკლისებიც. მაგალითად, ნათხეში, რომელიც გამოირჩევა რეცეპტორების სიჭარბით. უკანასკნელი მონაცემებით CGRP-რეცეპტორები ნათხეში, ძირითადად, გლიურ უჯრედებშია და არა პურკინეს უჯრედებში, როგორც ადრე იყო მიღებული.

CGRP პეპტიდს გააჩნია მაღალი ვაზოდილატატორული აქტივობა [17, 19, 70]; ამ პეპტიდის ფართო გავრცელება გულსისხლძარღვოვან სისტემაში და პერივასკულურ ნერვებში აგრეთვე მეტყველებს იმაზე, რომ იგი დიდ როლს უნდა თამაშობდეს პერიფერიული სისხლძარღვოვანი ტონუსის და ორგანოებში სისხლის ნაკადის რეგულაციაში [76].

უკანასკნელ წლებში მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემები მოწმობს, რომ CGRP იწვევს ენის არტერიის მნიშვნელოვან რელაქსაციას, რაც განპირობებული უნდა იყოს CGRP რეცეპტორების აქტივაციით [1]. ამასთან, უნდა აღინიშნოს, რომ თუმცა აღიარებულია, რომ აზოტის ოქსიდი და მასთან დაკავშირებული კომპონენტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ინფორმაციის გადაცემაში ნერვული სისტემიდან სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებზე, როგორც პირველადი მესენჯერები [66], ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ბოცვრის ენის არტერიის შემთხვევაში ამ მოსაზრებას არ ადასტურებენ და, როგორც უკვე ითქვა, რელაქსაციის მთავარ მექანიზმად, აღნიშნული სისხლძარღვის შემთხვევაში, უნდა განვიხილოთ CGRP-რეცეპტორების აქტივაცია ამ სისხლძარღვის გლუვ კუნთებში. გარდა ამისა, საკვებით დასაშვებია, რომ CGRP-თ ინდუცირებული ენის არტერიის რელაქსაციის მექანიზმის ფუნქციონა ნაწილობრივ მაინც უნდა იყოს განპირობებული ATP-მგრძობიარე K^+ არხების აქტივაციით. ასეთი დასკვნის გაკეთების საშუალებას იძლევა შემდეგი [36]:

1. ნორეპინეფრინით ინდუცირებული ტონუსის პირობებში, ელექტრული სტიმულაცია (გუანეთიდინის ფონზე, რომელიც თრგუნავს გლუვი კუნთის კონტრაქტურას) იწვევს დენდროთელიზებული პრეპარატის რელაქსაციას.

- ეს რელაქსაცია ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელია და არ იცვლება არც პროპრანოლოლის (β-ადრენობლოკატორი) და არც ატროპინის (მუსკარინული ქოლინერგული ანტაგონისტი) მოქმედებით იმ კონცენტრაციებში, რომელიც თრგუნავდა აცეტილქოლინის რელაქსაციურ მოქმედებას, მაგრამ არ აფერხებდა ენდოთელიუმ-ინტაქტური პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციას ელექტრულ გაღიზიანებაზე.
- L-NAME, აზოტის ოქსიდის სინთეზის არასელექციური ინჰიბიტორი, იმ კონცენტრაციებში, რომელიც თრგუნავს დენდოთელიუმზეული პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციას აცეტილქოლინზე, ვერ ახდენს რაიმე გავლენას იგივე პრეპარატების ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.
- CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტი CGRP(8-37) იმ კონცენტრაციით, რომელიც თითქმის სრულად სპობს ეგზოგენურად შეყვანილი CGRP-ს მოქმედებას, აინჰიბირებს ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული პრეპარატების ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციას.
- კაპსაიცინით პერივასკულური ნერვებიდან ენდოგენური CGRP-ს გამოფიტვამ შერჩევითად დათრგუნა ნეიროგენური რელაქსაცია.

CGRP(8-37) თავდაპირველად წარდგენილი იყო, როგორც CGRP-რეცეპტორების შესაძლო ანტაგონისტი [11]. ზღვის გოჭებში იგი თრგუნავდა CGRP-თ ინდუცირებულ წინაგულის კონტრაქტილურ რეაქციებს და ჯორჯლის არტერიის რელაქსაციას [26]. ამ უკანასკნელ ნაშრომში ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ შესაძლოა არსებობდეს ორი ტიპის CGRP-რეცეპტორი: CGRP₁ და CGRP₂. აქედან CGRP₁ სენსიტიურია CGRP(8-37) მიმართ, ხოლო CGRP₂ – არა.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ ცდებში CGRP(8-37) თითქმის სრულად თრგუნავდა ენის არტერიის რელაქსაციას, როგორც მისი ელექტრული სტიმულაციისას, ისე ეგზოგენური CGRP-ს დამატების შემთხვევაში. ამდენად, ბოცერის ენის არტერიის პასუხები, მისი ნერვული ელემენტების ელექტრული სტიმულაციისას, განპირობებული უნდა იყოს CGRP₁-რეცეპტორებით. რაც შეეხება ნარჩენ რეაქციას, რომელიც მიიღება CGRP(8-37)-თ ინჰიბიციის შედეგად, იგი ალბათ გამოწვეული უნდა იყოს ან ინჰიბიტორის შედარებით დაბალი კონცენტრაციით (2×10^{-8} M), რაც არ იძლევა 100%-იანი ინჰიბირების გარანტიას, ან შესაძლოა ასახავდეს CGRP₂-რეცეპტორების მცირე რაოდენობის აქტივობას [53].

არსებობს საკმაოდ ბევრი მტკიცებულება, რომ ATP-სენსიტიური K⁺ არხები ვაზორელაქსაციაში მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდნენ [4, 48]. მრავალი მკვლევარი ამტკიცებს, რომ K⁺ არხების გამხსნელების (მაგალითად, კრომაკალინის და პინაციდილის) რელაქსაციური ეფექტი გაწონასწორებულია კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის ზრდით [11]. ნაჩვენებია, რომ CGRP ააქტივებს ადენილატ-ციკლაზას და ზრდის ციკლური AMP-ს შემცველობას ვირთავის აორტის გლუვ კუნთებში [39]. ციკლური AMP-დამოკიდებული მექანიზმის შესაძლო ჩართვა გლუვ კუნ-

თებში ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაციის პროცესში მტკიცდება იმითაც, რომ მიოციტებში გამოვლენილ იქნა ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაცია ციკლური AMP-თი [51]. ამდენად, სავსებით დასაშვებად მიგვაჩნია, რომ CGRP-თ ინდუცირებული ბოცვრის ენის არტერიის რელაქსაციაში ჩართული იყოს ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაცია.

Wei et al. [73] აჩვენებს, რომ კატისებრთა ცერებრული არტერიოლების CGRP-ინდუცირებულ დილატაციაში მონაწილეობს ციკლური GMP-ზე დამოკიდებული მექანიზმი. ჩვენი მონაცემებით, ბოცვრის ენის არტერიის შემთხვევაში აღმოჩნდა, რომ ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული რელაქსაცია ატარებს ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელ ხასიათს და, ამასთან ერთად, L-NAME-მ არ იქონია რაიმე გავლენა ენის არტერიის ნეიროგენურ რელაქსაციაზე. ამდენად, ნეიროგენური ვაზოდილატაცია, ჩვენს შემთხვევაში, არ არის დამოკიდებული აზოტის ოქსიდის გენერაციაზე, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდება cGMP-ს გენერაციას.

არ არის გამორიცხული, რომ აზრთა სხვადასხვაობა CGRP-ის ეფექტის მისაღწევად ენდოთელიუმის არსებობის აუცილებლობის შესახებ, გამოწვეულია მხოლოდ მეთოდური ასპექტებით. სავსებით შესაძლებელია, რომ ენდოთელიუმის არასრული ამოღებისას სისხლძარღვებში, ან ენდოთელიური ფენის დაზიანების შედეგად იმ სისხლძარღვებში, რომლებშიც ის ინტაქტურად ითვლება, მივიღოთ პრინციპული სხვაობა იმ კვლევის შედეგებში, რომლებშიც შეისწავლება ენდოთელიუმ-დამოკიდებული NO-სა და cGMP-ს აკუმულაციის როლი CGRP-ს საპასუხოდ მიღებულ ვაზო-რელაქსაციაში.

ამგვარად, CGRP-ს ძირითადი ბიოლოგიური ეფექტი არის გლუვი კუნთების რელაქსაცია [52, 61]. მისი ინტრავენური ინფუზია იწვევს სისტემური არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას, ხოლო მისი რეცეპტორების ანტაგონისტის გამოყენებისას ვიღებთ ამ ეფექტის რვეერსს.

ვინაიდან ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული ენის არტერიის რელაქსაცია მნიშვნელოვნად ითრგუნება კაპსაიცინით, სენსორული ნეიტროქსინით, რომელიც ფიტავს CGRP-ს შემცველობას ნერვებში, უნდა ვიგულისხმოთ, რომ CGRP არის ენის არტერიის სენსორულ ნერვებში და რომ ელექტრული სტიმულაციის შედეგად სწორედ CGRP-ს გამოთავისუფლება იწვევს ვაზოდილატაციას. ცნობილია, რომ სენსორული ნერვის პერიფერიული ტერმინალის აქტივაცია იწვევს ანტიდრომულ ვაზოდილატაციას ლოკალური აქსონ-რეფლექსის მექანიზმის გზით [45]. ვინაიდან ენის სისხლით მომარაგება ხდება ენის არტერიის მეშვეობით, მისი ვასკულური რეაქტიულობა აქტიური ნაერთებისადმი, ალბათ, მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ენის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის თვალთახედვით.

ლიტერატურა

1. დიასამიძე გ., დიასამიძე ი., გრიგორაშვილი ე., ვომელაური ღ., ბუჭაია გ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიულ. სერ. A, 2003, 29, 315-321.

2. *Astrup J., Norberg K.* Brain Res., 1976, 103, 418-423.
3. *Beck D., Vinters H., Pasquale A.* Brain Res., 1983, 271, 180-183.
4. *Berggreen E., Heyeraas K.* J. Dent. Res., 2003, 82, 33-37.
5. *Berne R., Rubio R., Curnish F.* Circul. Res., 1974, 35, 262-271.
6. *Betz E., Enzenross H., Virhov V.* Cerebral Circul. and Metabolism. Berlin, 1975, 49-51.
7. *Betz E.* Ionic interaction in Pial Vascular Smooth Muscle. J. Act. Vasc. Smooth Mus. Spec. Regard. Brain Vessels. Berlin, 1976, 75, 90-91.
8. *Boarini D., Kassel N., Sprowell J., Olin Yu.* Stroke, 1984, 15, 1057-1060.
9. *Brett D.S., Hwang P.M., Snyder S.H.* Nature, 347 (6295), 768-770, 1990.
10. *Brian J., Faraci F., Heistad D.* Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996, 23, 449-457.
11. *Chiba T., Yamagaguchi A., Yamatani T., Nakamura A., Morishita T., Inui T., Fukase M., Noda T., Fujita T.* Am. J. Physiol., 1989, 256, E331-E335.
12. *Copp D.H., Cameron E.C., Cheney B.A., Davidson A.G.F., Henze K.G.* Endocrinology, 1962, 70, 638-649.
13. *Dirnagl U., Lindauer U., Villinger A.* Neurosci. Lett., 1993, 149, 43-46.
14. *Dirnagl U., Niwa K., Lindauer U., Villinger A.* Am. J. Physiol., Heart Circ. Physiol, 1994, 267, H296-H301.
15. *Dutta F., Jones A., Mustafa S.* Basic Res. Cardiol., 1984, 79, 5, 519-530.
16. *Edvinsson L., Jensen J.* In: Proc. Int. Workshop: Adenosine and Xanthine. Oxford-Washibgton, 1986, 409-414.
17. *Ezra D., Laurind F., Goldstein D.S.* Eur. J. Pharmacol., 1987, 137, 101-105.
18. *Faraci F., Brian J.* Stroke, 1994, 25, 692-703.
19. *Franco-Cereceda A.* Br. J. Pharmacol., 1991, 102, 506-510.
20. *Furchgott R., Zawadsky J.* Nature, 1980, 228, 373-376.
21. *Gaskell W. J.* Physiol., 1880-1882, 3, 48-75.
22. *Goodman E.C., Iverson L.L.* Life Sci., 38:2169-2178, 1986.
23. *Goltzman D., Mitchell J.* Science, 1985, 227, 1343-1345.
24. *Gregory P., Boisvert D., Harper M., Murrey A.* Pflügers Arch., 1980, 386, 2, 187-192.
25. *Guyton A.C.* Textbook of Medical Physiology. Saunders Company, 1976.
26. *Han S-P., Naes Land Westfall T.C.* Biochem Biophys Res. Commun., 1990, 168, 786-791.
27. *Hansen N., Bgubaak A., Brattid D., Oh W., Stonestreet B.* Pediatr. Res., 1984, 18, 1132-1136.
28. *Harder D., Madden J.* Neural. Regul. Brain Circ., Amsterdam, 1986, 81-91.
29. *Harder D., Madden J.* Pflügers Arch., 1985, 403, 4, 402-404.
30. *Hedqvist P., Fredholm B.* Nainyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol., 1976, 293, 217-223.
31. *Holzer P.* Neuroscience, 1988, 24, 739-768.
32. *Hudetz A., Shen H., Kampine J.* Arc. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. 1996, 75, F82-F86.
33. *Iadecola C.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 3913-3916.
34. *Kirshner H.S., Blank W.R., Meyer R.R.* Arch. Neurol., 1976, 33, 84-90.
35. *Kobari M., Gotoh F., Fuknuchi Y., Tanaka K., Suzuki N., Ulmatsu D.* Stroke, 1987, 18, 457-463.
36. *Kobayashi D., Todoki K., Ozono S., Okabe E.* Jpn. J. Pharmacol., 1995, 67, 329-339.
37. *Kovach A., Dora E.* In: Oxygen Transport to Tissue, New York, 1984, 315-325.
38. *Kruger L., Mantyh W., Sternini C., Brecha C., Mantyh C.* Brain Res., 1988, 463, 223-244.
39. *Kubota M., Moseley J., Butera L., Dusting G., MacDonald P., Martin T.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1985, 132, 88-94.
40. *Lee Y, Takami K., Kawai Y., Girgis S., Hillyard C., MacIntre I., Emson P., Tohyama M.* Neuroscience, 1985, 15, 1227-1237.
41. *Martins A., Doley T., Wright S., Boss B.* Stroke, 1980, 11, 469-476.
42. *McCormack D.C., Mak J., Coupe M.O., Barnes P. J.* Appl. Physiol., 1989, 67, 1265-1270.
43. *Morris M.* Can. J. Physiol. Pharmacol., 1974, 52, 4, 872-882.

44. Mulderry P.K., Ghaty M., Rodrigo J., Allen J.M., Rosenfeld M.G., Polak J.M., Bloom S.R. *Neuroscience*, 1985, 14, 947-954.
45. Muramatsu I., Fujiwara M., Miura A., Shibata S. *Pharmacology*, 1980, 21, 198-205.
46. Nakamura H., Fukuda Y., Koida M., Fujii N., Otaka A., Funakoshi S., Yajima H., Mitsuyasu N., Orlowski R. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1986, 42, 175-180.
47. Neher R., Riniker B., Maier R., Byfield P., Gudmundsson T.V., MacIntre I. *Nature*, 1968, 220, 984-986.
48. Nelson M.T., Hung Y., Beyden J., Hescheler J., Standen N.B. *Nature*, 1990, 344, 770-773.
49. Nielsen K., Edvinsson L., Owman C. *Cerebral Circ. and Metabolism*. Berlin, 1975, 473-475.
50. Nillson L., Edvinsson I., Jansen I. *Ann NY Acad. Sci.*, 1992, 657, 510-512.
51. Notsu T., Tanaka I., Mizota M., Yanagibashi K., Fukutake K.A. *Life Sci.*, 1992, 51, 1851-1856.
52. Nuki C., Kawasaki H., Kitamura K., Takegana M., Kangawa K., Eto T., Wada A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 196, 245-251.
53. Okamura T., Ayajiki K., Uchiyama M., Uehara M., Toda N. *JPET*, 1999, 288, 1031-1036.
54. Pelligrino D., Koenig H., Albrecht R. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, 1993, 13, 80-87.
55. Reivich M. *Amer. J. Physiol.*, 1964, 206, 25-35.
56. Roy C., Brown J. *J. Physiol.*, 1879, 2, 323-359.
57. Roy C., Sherrington C. *J. Physiol.*, 1890, 11, 85-108.
58. Rosenfeld M.G., Mermod J.J., Amara S.G., Swanson L.W., Sawchenko P., Rivier J., Vale W., Evans R. *Nature*, 1983, 304, 129-135.
59. Rubio H., Berne R. *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 56-62.
60. Rubio H., Berne R., Winn H. In: *Cerebral vascular smooth muscle and its control*. Amsterdam:Elsevier, North Holland, 1978, 335-379.
61. Sakata J., Shimokubo T., Kitamura K., Nakamura S., Kangawa K., Matsuo H., Eto T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 195, 921-927.
62. Sexton P.M., McKenzie J.S., Mason R.T., Moseley J., Martin T.J., Mendelsohn F. *Neuroscience*, 1986, 19, 1235-1245.
63. Shen Y., Pittman T., Buie P., Bolduc D., Kene S., Koblan K., Gould R., Lynch J. *JPET*, 2001, 298, 551-558.
64. Sigrist S., Franco-Cereceda A., Muff R., Henke H., Lundberg J.M., Fisher J.A. *Endocrinology*, 1986, 119, 381-384.
65. Skofitsch G., Jacobowitz D.M. *Peptide*, 1985, 6, 721-745.
66. Toda N., Okamura T. *Am. J. Physiol.*, 1990, 259, H1511-H1517.
67. Toda N., Okamura T. *News Physiol. Sci.*, 1992, 7, 148-152.
68. Toyoda K., Fujii K., Ibayashi S., Nagao T., Kitazono T., Fujishima M. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997, 17, 1089-1096.
69. Tsukahara T., Tanigushi T., Shimahata S., Fujiwara M., Haveda H. *Stroke*, 1986, 17, 202-207.
70. Uddman R., Edvinsson I. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1989, 1, 230-252.
71. Ursell P.C., Ren C., Albala A., Danilo P. *Circ. Res.*, 1991, 68, 131-140.
72. Wahl M., Unterberg A., Whalley N., Bachtmann A., Young A., Edvinsson L., Wagner F. In: *Neural. Regul. Brain Circ.*, Amsterdam, 1988, 119-430.
73. Wei E.P., Moskowitz M.A., Boccalini P., Kontos H.A. *Circ. Res.*, 1992, 70, 1313-1319.
74. Wimalawansa S.J., MacIntre I. *Int. J. Cardiol.*, 1988, 20, 29-37.
75. Wimalawansa S.J. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1994, 72, Suppl. 2, 29
76. Wimalawansa S. *Endocrine reviews*, 1996, 17, 533-585.
77. Yoshizaki H., Takamiya M., Okada T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 146, 443-451.
78. Zoccoli G., Grant D., Wild J., Walker A. *Am. J. Physiol.*, Heart and Circulatory Physiology, 2001, 280, H2598-H2606.
79. Азиш А.Л., Плеханов И.П., Орлов Р.С., Вишневецкий Г.А. *Физиол. ж. СССР*, 1977, 63, 1567-1572.

80. *Азин А.Л., Климин В.Г., Митагвария Н.П., Бараташвили И.К.* Регуляторные механизмы кровоснабжения коры головного мозга. Екатеринбург, Наука, 1995.
81. *Вайнштейн Г.Б., Парфенов В.Е., Гайдар Б.В.* Физиол. ж. СССР., 1988, 74, 820-826.
82. *Гокина Н.И., Гурковская А.В.* Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 92, 261-264.
83. *Демченко И.Т., Буров С.В., Дерий А.И.* Физиол. ж. СССР, 1975, 61, 577-584.
84. *Кулинский В.И., Ольховский И.А., Ковальский А.А.* Вопросы медицинской химии, 1987, 3, 107-112.
85. *Митагвария Н.П.* Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. Тбилиси, Мецниереба, 1983.
86. *Москаленко Ю.Е.* Физиол. ж. СССР, 1984, 70, 1484-1497.
87. *Москаленко Ю.Е.* Физиол. ж. СССР, 1986, 72, 1027-1038.
88. *Орлов Р.С., Айвар Ю.Н.* Физиол. ж. СССР, 1979, 65, 1040-1045.
89. *Фетисова Т.В., Соколова Г.Г.* Кардиология, 1979, 1, 98-102.
90. *Халфен Э.Ш., Денисова С.Г.* Кардиология, 1975, 7, 51-56.
91. *Черток В.М., Ломакин А.В., Пиголкин Ю.И.* Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1987, 103, 215-218.
92. *Шамсутдинова А.Г.* Физиол. ж. СССР, 1980, 26, 63-67.

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЯЗЫКА. ОБЗОР

Н. Митагвария, М. Дзюкия, Т. Чавчанидзе**

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии; * Грузинская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ

Раскрытие роли оксида азота в регулировании сосудистого тонуса, вызвало, практически, частичное объединение теорий метаболического и нейрогенного механизмов этой регуляции. Такую же принципиально важную роль в контрактильной активности гладкомышечных клеток ряда органов сыграло выяснение роли пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP).

Вместе с тем, следует отметить, что хотя общепризнано, что оксид азота и связанные с ним компоненты играют значительную роль в передаче информации от нервной системы к сосудистым гладким мышцам (как первичные мессенджеры), результаты полученные при исследовании сократительной активности артерии языка не подтверждают данное соображение. Главным механизмом релаксации указанной артерии необходимо рассматривать активацию CGRP-рецепторов в ее гладкомышечных волокнах.

Помимо этого, вполне допустимо, что функционирование CGRP-обусловленного механизма релаксации артерии языка, хотя бы частично, должно быть опосредовано активацией АТФ-чувствительных K^+ каналов.

Исходя из сказанного, в статье дается обзор данных литературы, анализирующих функционирование метаболического звена регуляции органного кровоснабжения на примерах регуляции тонуса сосудов головного мозга и языковой артерии.

ANALYSIS OF FUNCTIONING PECULIARITIES IN METABOLIC LINK WITHIN THE SYSTEM OF VESSEL TONE REGULATION IN THE BRAIN AND IN THE TONGUE. A REVIEW

N. Mitagvaria, M. Jikia, T. Chavchanidze**

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

SUMMARY

Discovery of nitric oxide role in regulation of the vessel tone practically result in partial unification of the metabolic and neurogenic theories of this regulation. Similarly important role has played revealing of the role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in contractile activity of the smooth muscles in a number of organs.

Meanwhile, it should be noted that although it is widely accepted that nitric oxide and related components play an important role in transmission of information from the nervous system to the smooth muscular vessels (as the primary messengers), the results obtained in the studies of contractile activity of the lingual artery did not confirm above idea. The major mechanism for relaxation of the mentioned artery implies activation of CGRP-receptors in its smooth muscular fibers.

In addition, it is possible that functioning of the CGRP-dependent mechanisms of the lingual artery relaxation, at least partly should be determined by activation of the ATP-sensitive K^+ channels.

Considering all the above-mentioned, the reference data were reviewed, which analyse the metabolic link in regulation of the organ blood supply, exemplified by the tone regulation in the brain vessels and in the lingual artery.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემის ასაკდამოკიდებული ცვლილებები

ნ. ნიკურაძე, დ. შენგელია, თ. ღურწყაია, ნ. მითაგარია**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; * საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 24.08.2004

თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის დაქვეითებულ ინტენსივობას, გლუკოზისა და ჟანგბადის მოხმარების სიჩქარის კლებას და ცერებროვასკულურ სისტემაში, განსაკუთრებით კი მიკროსისხლძარღვებში, სტრუქტურული ერთიანობის დარღვევას, განიხილავენ, როგორც ასაკოვანი ტვინის სისხლძარღვოვანი სისტემის დეგენერაციის დამახასიათებელ კომპონენტებს. სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებით ჩატარებულ გამოკვლევებში შესწავლილია თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ასაკდამოკიდებული ცვლილება, როგორც ჯანმრთელ პირებში (კლინიკური დაკვირვებები), ისე საცდელ ცხოველებზე (ექსპერიმენტული კვლევები).

დაადგენილია, რომ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა ინდივიდის ასაკთან უარყოფით კორელაციაშია.

სტატიაში გაანალიზებულია ლიტერატურაში არსებული მონაცემები თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ასაკდამოკიდებული ცვლილებების შესახებ.

საკვანძო სიტყვები: ადგილობრივი სისხლის ნაკადი, თავის ტვინი, ასაკი

ცენტრალური ნერვული სისტემისათვის დამახასიათებელია კოგნიტიური ფუნქციის ასაკთან დაკავშირებული გრადუალური დაქვეითება და თანმდევი მორფოლოგიური დეზინტეგრაცია. ნეირონულ დონეზე ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს თან სდევს ცერებროვასკულური პარამეტრების კარგად გამოხატული დაკნინება. თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის დაქვეითებულ ინტენსივობას, გლუკოზისა და ჟანგბადის მოხმარების სიჩქარის შემცირებას და ცერებროვასკულურ სისტემაში, განსაკუთრებით კი მიკროსისხლძარღვებში, სტრუქტურული ერთიანობის დარღვევას, განიხილავენ, როგორც ასაკოვანი ტვინის სისხლძარღვოვანი სისტემის დეგენერაციის დამახასიათებელ კომპონენტებს [6].

არაინვაზიური სკანირების გამოყენებით ჩატარებულ გამოკვლევებში შესწავლილია თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ასაკდამოკიდებული ცვლი-

ლება ჯანმრთელ პირებში [12, 22, 25]. კლინიკურ გამოკვლევებში, მსხვილ არტერიებში სისხლის ნაკადის გასაზომად, როგორც წესი, გამოიყენება დოპლერის ეფექტზე აგებული მარეგისტრირებელი მეთოდები, ხოლო ტვინის სხვადასხვა უბნებსა და სტრუქტურებში ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის აღრიცხვა წარმოებს როგორც პოზიტრონული ელექტრონული-ისე კონტრასტირებული კომპიუტერული ტომოგრაფიის მეთოდებით. ექსპერიმენტულ კვლევებში დოპლეროგრაფიის პარალელურად კვლავ იხმარება სისხლის მიმოქცევის სისტემაში რადიაქტიული იზოტოპების შეყვანის და წყალბადის ჩასუნთქვაზე აგებული და უკვე კლასიკურად აღიარებული მეთოდები.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დამახასიათებელი ცვლილებები სხვადასხვა ასაკის პირებში (დაწყებული 14 წლიდან და დამთავრებული 100 წლით) ორი განსხვავებული მიდგომით შეისწავლება. ზოგიერთ კვლევაში, მაგალითად, შესასწავლი პირები დაყოფილი იყო ორ პირობით ჯგუფად - ახალგაზრდები (60 წლამდე) და ასაკოვნები (60 წლის ზევით). ორივე ჯგუფში იზომებოდა თავის ტვინის სისხლის ნაკადი. დადგინდა, რომ ასაკოვანთა ჯგუფში სისხლის ნაკადი თავის ტვინში, ახალგაზრდებთან შედარებით, საგრძნობლად დაბალია [12, 13]. ამასთან ერთად, გამოყენებულია ასაკისა და თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობის კორელაციის უწყვეტი შესწავლის მეთოდი [22], რომელიც გულისხმობს ცალკეული ინდივიდის ასაკისა და თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობის გათვალისწინებას და კანონზომიერების გამოვლენას სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან კავშირში. ამ ტიპის კვლევით დადგინდა, რომ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა უარყოფით კორელაციაშია ინდივიდის ასაკთან [10, 25].

სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა შესწავლილი იყო თავის ტვინის სხვადასხვა ქერქულ ზონებში (პრეფრონტალური, შუბლის, საფეთქლის, კეფის და თხემის), ბაზალურ განგლიებსა და ქერქვეშა თეთრ ნივთიერებაში. გაირკვა, რომ ასაკთან ერთად სისხლის ადგილობრივი ნაკადი ქერქისა და ბაზალური წინა ტვინის უბნებში პროგრესულად ქვეითდება, მაშინ როდესაც ქერქვეშა თეთრ ნივთიერებაში იგი შეიძლება უცვლელიც იყოს [20]. თეთრი ნივთიერების დაზიანებათა შემთხვევების დეტალურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მათი სიმძიმე კორელირებს სისხლის ნაკადის დაქვეითების დონესთან, რაც საფუძველს იძლევა ამ ორ ფენომენს შორის დავამყაროთ მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი [12].

დოპლერის მეთოდით ჩატარებულმა კვლევებმა დაადასტურა აღწერილი შედეგები და უფრო მეტიც, ასაკოვან პირებში სისხლის ნაკადის ინტენსივობის დაქვეითება გამოავლინა თავის ტვინის ბაზალური არტერიის აუზშიც [13, 28].

გამომდინარე ყოველივე ზემოთქმულიდან, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჯანმრთელ ასაკოვან პირებში დაქვეითებულია როგორც ლოკალური ცერებრული პერფუზიის დონე, ისე ნაკადის სიჩქარე რეზისტენტულ სისხლძარღვებში.

ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით ჩამოყალიბებულია ჰიპოთეზა, რომ ასაკოვან პირებში გაძლიერებული ვაზოკონსტრიქციის, ან დარღვეული ვაზოდილატაციის შედეგად, თავის ტვინში ხდება სისხლის ადგილობრივი ნაკადის შემცირება. ორივე შესაძლო მექანიზმი შემოწმებულ იქნა ახალგაზრდა და დაბერებულ ცხოველებში [7, 11]. ცერებროსპინალურ სითხეში აღენოზინის შეყვანამ გამოიწვია ცერებროვასკულური დილატაცია ცხოველთა ორივე ასაკობრივ ჯგუფში, მაგრამ თვით დილატაციის მასშტაბი ბევრად ნაკლები იყო დაბერებულ ცხოველებში [11]. სეროტონინის მაღალი დოზის სისხლძარღვშიდა შეყვანა დაბერებულ ცხოველებში იწვევს ვაზოკონსტრიქციის ზრდას, რაც თავის ტვინში ემთხვევა სისხლის ადგილობრივი ნაკადის დამატებით ვარდნას [7]. ეს მონაცემები მოწმობს, რომ ასაკოვნების თავის ტვინის სისხლით შემცირებული მომარაგება, ალბათ, ასახავს ცერებროვასკულური სისტემის მარეგულირებელი უნარის ცვლილებას კონსტრიქციისკენ წანაცვლებით, შესაძლოა, მაკომპენსირებელი ტონური ვაზოდილატატორული მექანიზმის დათრგუნვის შედეგად. ამის მაგალითად შეიძლება განვიხილოთ ექსპერიმენტული მონაცემები, როდესაც nucleus basalis-ის ელექტრული სტიმულაცია იწვევდა სისხლის ადგილობრივი ნაკადის მატებას ქერქის თხემისა და შუბლის წილებში, აგრეთვე კუდიან ბირთვსა და თალამუსში (ახალგაზრდა ვირთაგვებში), მაგრამ იგივე სახის სტიმულაცია ასაკოვან ცხოველებში მხოლოდ შუბლის წილის ქერქსა და თალამუსში იწვევდა სისხლის ნაკადის მატებას [15]. ავტორები ვარაუდობენ, რომ აქ ადგილი აქვს nucleus basalis-გან გამოვალდი პერივასკულური ინერვაციის ასაკდამოკიდებულ დაზიანებას. იგულისხმება, რომ ეს ინერვაცია ცერებროვასკულური ტონუსის მარეგულირებელი სისტემის ერთ-ერთ რგოლს შეადგენს.

თავის ტვინის ქსოვილში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების ინტენსივობის მაჩვენებლად, როგორც წესი, გამოიყენება ჟანგბადის მეტაბოლიზმის და/ან გლუკოზის მოხმარების სიჩქარე.

ადამიანებზე ჩატარებული კლინიკური დაკვირვებები მოწმობს, რომ ასაკთან ერთად თავის ტვინში ჟანგბადის მეტაბოლიზმის სიჩქარე კლებულობს [26]. იგივე შედეგი იყო მიღებული გლუკოზის მოხმარების სიჩქარესთან დაკავშირებით; თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ამ შემთხვევაში აღნიშნული დაქვეითება განსაკუთრებით გამოხატულია ბაზალურ განგლიებში, ახალ ქერქსა და თალამუსში [14, 19]. გლუკოზის მოხმარების ანალოგიური დაქვეითება გამოვლენილია ასაკოვან ცხოველებშიც. 27 თვის ვირთაგვებში, 3-4 თვის ასაკის ვირთაგვებთან შედარებით, გლუკოზის მოხმარების დაქვეითება აღირიცხა თავის ტვინის მრავალ სტრუქტურაში, თუმცა ამ მხრივ განსაკუთრებით გამოირჩეოდა ჰიპოკამპი [27, 29]. ამასთანავე დადგენილ იქნა ATP-სა და ფოსფოკრეატინინის ასაკდამოკიდებული დაქვეითებაც [9, 18].

ითვლება, რომ ჟანგბადის მეტაბოლიზმის და გლუკოზის მოხმარების სიჩქარისა და უჯრედული ენერგეტიკული სუბსტრატების პარალელური, სინქრონული დაქვეითება ნორმალურ ასაკოვანებში ზოგადად უნდა ასა-

ხავედეს დაბალი მეტაბოლური აქტივობისკენ გრადუალურ წანაცვლებას, რაც შესაძლოა ერთნაირი ალბათობით იყოს დაქვეითებული სისხლის მომარაგების როგორც მიზეზი, ისე შედეგი.

ასაკოვნების თავის ტვინში დაქვეითებული მეტაბოლური აქტივობის ერთ-ერთ მიზეზად განიხილავენ მიკროვასკულური კედლის შესაძლო დეფორმაციას, რაც, შესაბამისად, იწვევს ნივთიერებათა ტრანსპორტის შეფერხებას თავის ტვინში. აღნიშნავენ, აგრეთვე, მიკროსისხლძარღვების ანატომიის ასაკდამოკიდებულ დარღვევებსაც, რაც ურთიერთქმედებაში მოდის ცერებრულ მეტაბოლიზმსა და სისხლის მიმოქცევასთან და თავისი წვლილი შეაქვს კოგნიტიური ფუნქციის სუბოპტიმალური დონის წარმოქმნაში [4].

ალბათ ბუნებრივია, რომ ასაკოვან პირებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის და ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითებულ დონეს გააჩნია შესაბამისი მორფოლოგიური კორელატები. ცნობილია, რომ მიკროსისხლძარღვების დონეზე ტვინის მოცემულ უბანში, როგორც კაპილარების განაწილების სიმკვრივე, ისე კაპილარის კედლის ულტრასტრუქტურა განიცდის ასაკდამოკიდებულ ცვლილებებს [6]. თავის დროზე ითვლებოდა, რომ ასაკთან ერთად იზრდება კაპილარების განაწილების სიმკვრივე და ამის მიზეზად განიხილებოდა ქსოვილის შეჭმუხვნა და მოცულობის შემცირება [16], მაგრამ გაირკვა, რომ რეალურად ადგილი აქვს სიმკვრივის დაქვეითებას, როგორც ადამიანებში [1], ისე ექსპერიმენტულ ცხოველებში [23]. 30-85 წლის ასაკის პოპულაციის გამოკვლევამ აჩვენა რომ ასაკთან ერთად დაქვეითებულია მიკროსისხლძარღვების სიმკვრივე ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვში [1]. ამავე დროს ნაჩვენებია, რომ ასაკოვანი ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში შემცირებულია კაპილარების სიმკვრივე [23]. ითვლება, რომ მიკროსისხლძარღვების განაწილების სიმკვრივის ასეთი ასაკდამოკიდებული შემცირება უნდა კორელირებდეს ინსულინის-მაგვარი ზრდის ფაქტორის დონესთან პლაზმაში, რაც, თავის მხრივ, უნდა აჩვენებდეს კალციუმის ჰომეოსტაზის, ან ცირკულირებადი ჰორმონული ფაქტორების შესაძლო ჩართვას კაპილარების სიმკვრივის უზრუნველყოფის პროცესში [23].

ასაკოვანი ვირთაგვების (32 თვის ცხოველები) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლენილია ცერებრული სისხლძარღვების ბაზალური მემბრანის სტრუქტურული დარღვევები ფრონტოპარიეტალურ და ენტორინალურ ქერქსა და ჰიპოკამპის CA1 ველში [3]. დარღვევები იწყებდა ჩამოყალიბებას მე-20 თვიდან და გამოიხატებოდა მიკროვასკულური ფიბროზით, ბაზალური მემბრანის გასქელებით. 30-ე თვეს აღნიშნული ცვლილებები უკვე მკვეთრად იყო გამოხატული. ნაჩვენებია ისიც, რომ დამატებითი რისკ-ფაქტორები, მაგალითად ჰიპერტენზია, როგორც წესი, აჩქარებს აღნიშნულ ცვლილებებს. ამ დროს ბაზალური მემბრანის სისქე შესაძლოა ნორმასთან შედარებით გაორმაგდეს [6]. ამასთან ერთად, სპეციალური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ნიმოდიპინით (კალციუმის არხის ბლოკატორი) 6-14 თვიანი მკურნალობის შემთხვევაში წარმატებით

ხდება ბაზალური მემბრანის გასქელების პრევენცია [2]. ამ და ანალ-
 გიური კვლევების გათვალისწინებით შეიძლება დავასკვნათ, რომ კალ-
 ციუმის პომეოსტაზის გაუმჯობესებას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი
 ითამაშოს ცერებრული სისხლძარღვების ბაზალური მემბრანის მთლიან-
 ნობის შენარჩუნებაში.

ასაკდამოკიდებული პათოლოგიური ცვლილებები აისახება არა მარტო
 ბაზალურ მემბრანის გასქელებაში. ვირთავებზე ნაჩვენებია, რომ ასაკთან
 ერთად გრადუალურად იზრდება დევენერირებადი პერიციტების გამოფ-
 ლენის სიხშირე [5]. ასაკოვანი ტვინის პერიციტები, თავის მხრივ, ხა-
 სითდება მიტოქონდრიების ჰიპერტროფიით [8], მაშინ, როდესაც მიტოქონდ-
 რიული პოპულაცია (მათი საერთო რაოდენობა) უცვლელი რჩება [24]. გა-
 სათვალისწინებელია ისიც, რომ ციტოპლაზმური ჩანართების რაოდენობის
 ზრდა და მიტოქონდრიების ჰიპერტროფია შეიძლება ასახავდეს სულ სხვა
 პროცესს – უჯრედის აქტივირებულ ფაგოციტურ სტატუსს. სხვა უჯრედი,
 რომელმაც შეიძლება განიცადოს ასაკობრივი ცვლილება, არის ენდოთე-
 ლიოციტი. ზოგადი, ასაკდამოკიდებული ჰისტოლოგიური ცვლილებები ამ
 უჯრედებში გამოიხატება მათი დაგრძელებით და მიტოქონდრიების რაო-
 დენობის შემცირებით. აღნიშნულთან დაკავშირებით აქტუალური ხდება
 პემატონცეფალური ბარიერის ფუნქციის კვლევა ასაკთან დაკავშირებით.
 ჯერ-ჯერობით, მიღებული შედეგები საკმაოდ წინააღმდეგობრივია. თუ
 საერთოდ შესაძლოა რაიმე ითქვას ბარიერის ფუნქციის ასაკდამოკიდებულ
 დარღვევაზე, იგი უნდა განისაზღვროს, როგორც მინიმალური, მნიშვნე-
 ლოვანი ნევროლოგიური შედეგების გარეშე [17, 21].

ლიტერატურა

1. Abernethy W.B., Bell M.A., Morris M., Moody D.M. *Exp. Neurol.*, 1993, 121, 270-274.
2. De Jong G.I., Jansen A., Horvath E., Gispens W., Luiten P. *Neurobiol. Aging*, 1991, 13, 73-81.
3. De Jong G.I., Traber J., Luiten P. *Mech. Aging Dev.*, 1992, 64, 255-272.
4. de la Torre J.C. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1999, 98, 1-8.
5. Farkas E., De Jong G.I., Apro E., Keuker J., Luiten P. *Neurobiol. Aging*, 2000, 100, 395-402.
6. Farkas E., Luiten P. *Progress in Neurobiol.*, 2001, 64, 575-611.
7. Hajdu M.A., McElmurry, Heistad D.D., Baumbach G. *Am. J. Physiol.*, 1993, 264, H2136-H2140.
8. Hicks P., Rolsten C., Brizzee D., Samorajski T. *Neurobiol. Aging*, 1983, 4, 69-75.
9. Hoyer S. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1985, 4, 193-203.
10. Iwata K., Harano H. *Acta radiol.*, 1986, Suppl., 369, 440-443.
11. Jiang H.X., Chen P.C., Sobin S.S., Giannotta S.L. *Mech. Ageing Dev.*, 1992, 65, 257-276.
12. Kawamura J., Terayama Y., Talashima S., Obara K., Pavol M.A., Meyer J.S., Mortel K.F., Weathers S. *Exp. Aging Res.*, 1993, 19, 225-240.
13. Krejza J., Mariak Z., Walecki J., Szydlik P., Lewko J. *Ustymowicz A. Am. J. Roentgenol.*, 1999, 172, 213-218.
14. Kuhl D.L., Metter E., Roewe W., Hawkins R.A. *Ann. Neurol.*, 1984, 15, (Suppl.), S133-S137.
15. Linville D.G., Arneric S.P. *Neurobiol. Aging*, 1991, 12, 503-510.
16. Meier-Rouge W.J., Ulrich J., Abdel-Al S. In: Werthemimer J., Marios M. (Eds.). *Senile Dementia: Outlook for the future.* Alan R. Liss, New York, 1984, 125-135.
17. Mooradian A.D. *Neurobiol. Aging*, 1988, 9, 31-39.

18. Nakayama T., Takahashi H., Miyamoto M., Goto G., Nagai Y. *Neurobiol. Aging*, 1996, 17, 849-857.
19. Petit-Taboue M.C., Landeau B., Desson J.F., Desgranges B. *Neuroimage*, 1998, 7, 176-184.
20. Reich T., Rusinek H. *Stroke*, 1989, 20, 453-457.
21. Shah G.N., Mooradian A.D. *Exp. Gerontol.*, 1997, 2, 501-519.
22. Schultz S.K., O'Leary D.S., Boles Ponto L.L., Watkins G.I., Hichwa R.D., Andreasen N.C. *Neuroreport*, 1999, 10, 2493-2496.
23. Sonntag W.E., Lynch C.D., Cooney P.T., Hutchins P.M. *Endocrinology*, 1997, 138, 3515-3520.
24. Stewart P.A., Magliocco M., Hayakawa K., Farrell C., Del Maestro R., Girvin J., Kaufmann J.C., Vinters H.V., Gilbert J. *Microvasc. Res.*, 1987, 33, 270-282.
25. Tachibana H., Meyer J.S., Okayasu H., Kandula P. *Am. J. Roentgenol.*, 1984, 142, 1027-1034.
26. Takada H., Nagata K., Hirata Y., Satoh Y., Watahiki Y., Sugawara J., Yokoyama E., Kondoh Y., Shishido F., Inugami A. *Neurol. Res.*, 1992, 14, 2, Suppl., 128-131.
27. Tack W., Wree A., Schleicher A. *Histochemistry*, 1989, 92, 413-419.
28. Vriens E.M., Kraaier V., Musbach M., Wieneke G., van Huffelen A. *Ultrasound Med.*, 1989, 15, 1-8.
29. Wree A., Kaever C., Birgel B., Schleicher A., Horvath E., Zilles K. *Histochemistry*, 1991, 95, 591-603.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. Никурадзе, Д. Шенгелия, Т. Гурцкая, Н. Митагвария**

Тбилисский государственный медицинский университет; * Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии

РЕЗЮМЕ

В центральной нервной системе, наряду с возрастными морфологическими (дезинтегративными) изменениями, характерным является и градуальное снижение когнитивной функции. Развивающиеся при этом физиологические сдвиги на нейрональном уровне, как правило, протекают на фоне отклоненных от нормы цереброваскулярных параметров. Уменьшение интенсивности кровообращения, скорости потребления кислорода и глюкозы и нарушение структурного единства в системе микроциркуляции, рассматриваются в качестве компонентов, характеризующих развитие возрастных дегенеративных процессов в цереброваскулярной системе.

В исследованиях, проведенных неинвазивными сканирующими методами изучены возрастные изменения кровоснабжения головного мозга. В клинических исследованиях для измерения потока крови в крупных артериях, как правило, используется доплерографические методы, а интенсивность тканевого кровотока в различных структурах головного мозга регистрируется как позитронно-электронной-, так и контрастированной компьютерной томографией. В экспериментальных исследованиях, наряду с доплерографией, широко используются уже ставшие классическими методы клиренса радиактивных изотопов или молекулярного водорода.

Изучение корреляции между возрастом и интенсивностью кровоснабжения головного мозга выявило закономерность – интенсивность кровоснабжения головного мозга находится в обратной корреляции с возрастом индивида.

В статье дается обзор литературных данных, посвященных анализу указанной проблемы.

AGE-RELATED ALTERATIONS IN THE SYSTEM OF THE BRAIN BLOOD SUPPLY

N. Nikuradze, D. Shengelia, T. Gurtskaya, N. Mitagvaria**

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

SUMMARY

Along with age-related morphological (desintegrating) alterations in the central nervous system, gradual decline of cognitive functions does occur. Physiological shifts developing in the process, at the neuronal level, as a rule occur on the background of deviant cerebrovascular parameters. Decreased intensity of circulation, attenuated velocity of oxygen and glucose consumption, and deterioration of structural integrity within the microcirculation system, are viewed as the components characteristic of developing age-related degenerative processes in the cerebrovascular system.

In the studies made with the non-invasive scanning methods, the age-related alterations of the brain blood supply were investigated. In clinical studies, measurement of blood flow in large arteries, as a rule, the Dopplerographic methods are implemented, while intensity of tissue blood flow is studied with an aid of positron emission- or contrast computer tomography. In experimental studies, along with Dopplerography, methods of radioactive isotopes- or molecular hydrogen clearance, which became the classical tools, are widely used.

Investigation of correlation between age and intensity of the brain blood supply has revealed that intensity of the blood supply is inversely proportional to an individual's age.

The paper is reviewing the literature data concerned with the above problem.

Mg²⁺-ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება სუბსტრატისა და მოდიფიკატორების კონცენტრაციაზე

ე. ნოზაძე, გ. ჭკადუა

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 28.06.2004

ცნობები Mg²⁺-ATP-ს არსებობის შესახებ დიდი ხანია არსებობს. მიუხედავად ამისა, იგი ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შესწავლილი და მისი ფუნქცია და მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი უცნობია. Mg²⁺-ATP-ს შესწავლის შედეგად ნათელი გახდა, რომ იგი მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის სუბსტრატი Mg²⁺-ATP-ს კომპლექსი.

ფერმენტს Mg²⁺-ის დაკავშირების რამდენიმე (მინიმუმ, ორი) უბანი გააჩნია, რომელთაგან ერთი ინიზიტორულია, ხოლო მეორე – აქტივატორული.

საკვანძო სიტყვები: Mg²⁺-ATP-სა, სუბსტრატი, მოდიფიკატორი, აქტივაცია, ინიზიტაცია

ცოცხალ ორგანიზმებში მთელი რიგი ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესებისათვის ძალზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მემბრანაში ლოკალიზებულ ATP-სებს, რომლებიც, ATP-ის ენერჯის ხარჯზე, აწარმოებენ იონთა ტრანსპორტს მემბრანაში. ესენია: Na⁺, K⁺-ATP-სა, Ca, Mg²⁺-ATP-სა, Ca²⁺-ATP-სა, აგრეთვე ბოლო დროს აღმოჩენილი და ჯერ კიდევ შეუსწავლელი Cu²⁺-ATP-სა, Zn²⁺-ATP-სა, Mn²⁺-ATP-სა და სხვა. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ATP-სები აქტივირდებიან Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, მათ აქტივატორს ხშირად წარმოადგენს Mg²⁺. ფიქრობენ, რომ ეს გამოწვეულია იმ ფაქტით, რომ ამ ATP-სების სუბსტრატს წარმოადგენს Mg²⁺-ATP-ის კომპლექსი. აღსანიშნავია, რომ ამ ATP-სების აქტივობის გაზომვას თან ახლავს, აგრეთვე, Mg²⁺-ATP-ის აქტივობაც, რომელიც ოუბაინ-არა-მგრძობიარეა. Mg²⁺-ATP-სა ნაკლებად შესწავლილი ფერმენტია და მისი ფუნქცია უცნობია – წარმოადგენს ის სხვა ATP-სების ფუძეს, თუ არის დამოუკიდებელი ATP-სა, რომელიც აწარმოებს Mg²⁺-ის ტრანსპორტს.

ნაშრომში განხილულია Mg²⁺-ATP-სა მოლეკულური მექანიზმის ზოგიერთი საკითხი.

მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების ფრაქცია, რომელიც მიიღება 1,2-0,9 M საქაროზას ფენებს შორის. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [4], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუს მეთოდით [3]. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობა ისაზღვრებოდა იმ სხვაობით, რომელიც მიიღებოდა სარეაქციო არეში Mg^{2+} -ის არსებობის და არარსებობის პირობებში, სხვა დანარჩენი პირობების მუდმივობისას (Tris-HCl – 50 mM; pH 7,7), Mg^{2+} და ATP კონცენტრაციის სხვადასხვა შემადგენლობის პირობებში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის განსაზღვრისას ადგილი ჰქონდა, აგრეთვე O-ATP-ს არსებობაც, რომელიც ოუბაინ-მგრძობიარეა [2, 6]. ამიტომაც, შესწავლილი იქნა ოუბაინის კონცენტრაციაზე Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება, რის საფუძველზეც შერჩეული იქნა ოუბაინის კონცენტრაცია და Mg^{2+} -იან სარეაქციო არეში შეტანილი იქნა 0,2 mM ოუბაინი.

ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული მონაცემები მკაცრად მუშავდებოდა სტატისტიკურად.

Mg^{2+} -ATP-ს შესწავლისას გამოყენებული იქნა მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები [1]. კერძოდ, რთული კინეტიკური მრუდების გეომეტრიული ფორმის ანალიზის მეთოდი, რაც “მინიმალური მოდელის პრინციპთან” ერთად, იძლევა რთული გეომეტრიული ფორმის მრუდის მქონე ფერმენტული სისტემების მოლეკულური მექანიზმის გაშიფრვის საშუალებას.

შედეგები და მათი განხილვა

Mg^{2+} -ATP-ს მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის დადგენა საკმაოდ რთულია და, შესაძლოა, ამ სირთულითაა განპირობებული, რომ Mg^{2+} -ATP-ს (მიუხედავად იმისა, რომ ლიტერატურაში დიდი ხანია არის მონაცემები მისი არსებობის შესახებ [7]) არ არის ბოლომდე შესწავლილი და მისი ფუნქცია და მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი უცნობია. Mg^{2+} -ATP-ს ფერმენტული რეაქციის სიჩქარე წარმოადგენს მინიმუმ სამ ცვლადი ლიგანდის ფუნქციას: $v = f(Mg^{2+}\text{-ATP}, ATP, Mg^{2+})$. ამ სამ ლიგანდს შორის არსებობს გარკვეული დამოკიდებულება:

$$[ATP] \cdot [Mg^{2+}] = K_T [Mg^{2+}\text{-ATP}] \quad (1)$$

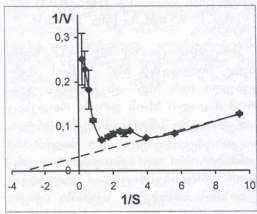
სადაც, K_T არის წონასწორობის კონსტანტა და ტოლია 0,085 [5] (სიმარტივისათვის შემოვიღოთ შემდეგი აღნიშვნა $[ATP] - A$; $[Mg^{2+}] - M$ და $[Mg^{2+}\text{-ATP}] - S$).

Mg^{2+} -ATP-ს მოლეკულური მექანიზმის გაშიფრვისათვის აუცილებელია კერძო ფუნქციების გამოკვლევა, რომლებიც მიიღება სამი ლიგანდიდან ერთ-ერთის ფიქსირებისას.

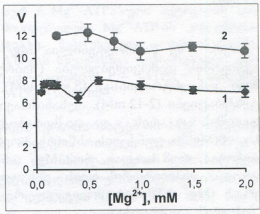
თუ აღებული იქნება ჯამური Mg^{2+} და ჯამური ATP, თანაბარი კონცენტრაციებით, მაშინ ATP_f და Mg_f^{2+} ერთდროულად იქნება მინიმალური.

(1) ტოლობიდან გამომდინარე, $A = M = \sqrt{K_T S}$ და ფერმენტული რეაქციის სიჩქარის ტოლობა იქნება ირაციონალური ფუნქცია, სადაც ცვლადები იქნებიან S და $\sqrt{K_T S}$ (ანუ A და M).

სურ. 1-ზე წარმოდგენილია Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, როდესაც $A = M$. Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაცია იცვლებოდა 0,106-4,380 mM ფარგალში. როგორც სურათიდან ჩანს, $1/v = f(1/s)$ ფუნქციას გააჩნია ასიმპტოტა არგუმენტის უსასრულოდ დიდი მნიშვნელობისას, აქვს 2 მოტრიალებისა და გადაღუნვის წერტილი, ხოლო არგუმენტის მცირე მნიშვნელობისას ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის ინჰიბაციას. არგუმენტის დიდი მნიშვნელობისას (ექსტრემალურად მცირე s-ის დროს) $1/v = f(1/Mg^{2+}-ATP)$ ფუნქციის სწორხაზოვნება აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რომ ითქვას, რომ Mg^{2+} -ATP წარმოადგენს სუბსტრატს ფერმენტული სისტემისათვის და მისი, როგორც აუცილებელი აქტივატორისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი არის ერთი. მრუდზე ორი მოტრიალების წერტილის არსებობა მიუთითებს, რომ Mg^{2+} -ATP-ს მრავალუბნიანი სისტემაა, რადგანაც ამ შემთხვევაში, მინიმალური p (ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორებისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი) არის 2 და შეიძლება ითქვას, რომ ფერმენტული რეაქციის სიჩქარის ზოგადი ტოლობის პრინციპულში იქნება ან A, ან M და შესაძლოა S-ც.



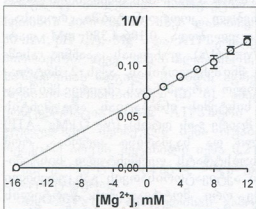
სურ. 1. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, როდესაც $[Mg^{2+}] = [ATP_f]$. წვეტილი ხაზი - ასიმპტოტა.



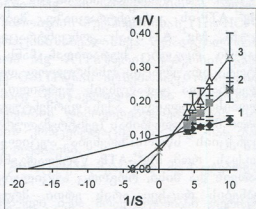
სურ. 2. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე, Mg^{2+} -ATP-ის მუდმივი კონცენტრაციისას. 1 - $[MgATP] = 0,15$ mM, 2 - $[Mg^{2+}-ATP] = 1,2$ mM.

სურ. 2-ზე წარმოდგენილია სუბსტრატის მუდმივი კონცენტრაციის პირობებში Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენ-

ტრაციაზე (ან, (1) ტოლობიდან გამომდინარე, $v = f(1/A)$ დამოკიდებულება). 1 მრუდის შემთხვევაში $S = 0,15 \text{ mM}$, ხოლო 2 მრუდის შემთხვევაში – $S = 1,2 \text{ mM}$. აღსანიშნავია, რომ Mg^{2+} -ATP-ის როგორც მაღალი, ისე დაბალი ფიქსირებული კონცენტრაციისას, მიიღება რთული ფორმის მრუდები, რაც თვალნათლივ აჩვენებს, რომ Mg^{2+} -თვის $p \neq 0$ და რომ M იქნება ფერმენტული რეაქციის სინქარის ზოგადი ტოლობის მრიცხველში.



სურ. 3. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის (შებრუნებულ სიდიდეში) დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე. Mg^{2+} -ATP-ის მუდმივი კონცენტრაციისას ($[\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}] = 1,2 \text{ mM}$).



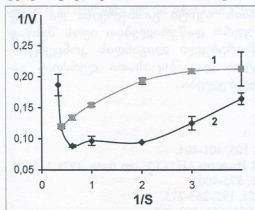
სურ. 4. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, Mg^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციის დროს. 1 – $[\text{Mg}^{2+}] = 0,25 \text{ mM}$, 2 – $[\text{Mg}^{2+}] = 0,5 \text{ mM}$, 3 – $[\text{Mg}^{2+}] = 4 \text{ mM}$.

სურ. 3-ზე წარმოდგენილია Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება (შებრუნებულ სიდიდეში) Mg^{2+} -ATP-ის მუდმივი კონცენტრაციისას ($S = 1,2 \text{ mM}$). აღებული იყო Mg^{2+} -ის მაღალი კონცენტრაციები (2-12 mM). აღსანიშნავია, რომ მაღალი M-ის დროს, როდესაც თითქმის არ არის და ფიქსირებულია S, მიიღება სწორხაზოვანი მრუდი. $1/v = f(\text{Mg}^{2+})$ ფუნქციის სწორხაზოვნება კი აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რომ ითქვას, რომ Mg^{2+} არის ინჰიბიტორი და მისთვის, როგორც სრული ინჰიბიტორისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი უტოლდება ერთს (Mg^{2+} -ATP-ის მოლეკულური მექანიზმის ამსახველ სქემაში იქნება “ჩიხური“ განშტოება).

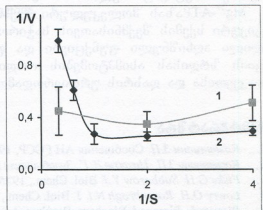
სურ. 4-ზე წარმოდგენილია Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, Mg^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციის დროს. Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაცია ისე იყო შერჩეული (0,10-0,25 mM), რომ ადგილი ჰქონდა სწორხაზოვან დამოკიდებულებას. აღსანიშნავია, რომ Mg^{2+} -ის ფიქსირებული კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად, იზრდება დახრაც. ამასთან ერთად, მცირდება ორდინატთა და აბსცისათა ღერძზე მოჭრილი მონაკვეთები და

წრფეები იკვეთება კოორდინატთა სისტემის I მეოთხედში. ყოველივე ეს იმის მანვენებელია, რომ Mg^{2+} წარმოადგენს Mg^{2+} -ATP-ის სისტემის ინჰიბიტორს და, იმავე დროს, აქტივატორსაც. ეს აქტივაცია შეიძლება იმით იყოს გამოწვეული, რომ არსებობს უშუალოდ აქტივაციის უბანი, ან იმით, რომ ფერმენტზე შეიძლება მოხდეს სუბსტრატის აწყობა და მას ჯერ ATP დაუკავშირდეს და შემდეგ Mg^{2+} (ე.ი. ეს აქტივაცია სუბსტრატულია). იმის გასარკვევად, Mg^{2+} -ით აქტივაცია გამოწვეულია თუ არა ცალკე უბნის არსებობით, შესწავლილი იქნა Mg^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციის დროს

Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის მაღალი კონცენტრაციებზე - 0,5-3,0 mM (სურ. 5).



სურ. 5. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, Mg^{2+} -ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციისას. 1 - $[Mg^{2+}] = 4$ mM, 2 - $[Mg^{2+}] = 0,25$ mM.



სურ. 6. Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე, შებრუნებულ კოორდინატებში, ATP-ის სხვადასხვა ფიქსირებული კონცენტრაციისას. 1 - $[ATP] = 1$ mM, 2 - $[ATP] = 0,085$ mM.

როგორც სურ. 5-დან ჩანს, შებრუნებულ კოორდინატებში, Mg^{2+} -ის ფიქსირებული დაბალი კონცენტრაციისას მიიღება რთული ფორმის მრუდი (ისევე, როგორც სურ.1-ის შემთხვევაში) და ნათლად არის გამოხატული ინჰიბიცია, ხოლო Mg^{2+} -ის ფიქსირებული მაღალი კონცენტრაციისას (ამ დროს, ATP-ის კონცენტრაცია იმდენად დაბალია (0,005-0,050 mM) Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციასთან შედარებით, რომ გამოირიცხებია სუბსტრატულ უბანზე მისი დაკავშირება და Mg^{2+} -ATP-ის კომპლექსის აწყობა) - არა და მრუდს აქვს ამოზნექილი ფორმა. ყოველივე ეს მიუთითებს, რომ ფერმენტს გააჩნია Mg^{2+} -ის აქტივაციური უბანი. ამის კიდევ ერთხელ დადასტურებისათვის დავინტერესდით, რა სახის იქნებოდა ATP-ის ფიქსირებული სხვადასხვა კონცენტრაციისას Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობის Mg^{2+} -ATP-ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების ამსახველი მრუდები შებრუნებულ კოორდინატებში, რაც წარმოდგენილია სურ. 6-ზე.

აქაც ანალოგიური შედეგები მივიღეთ. კერძოდ, ATP-ის ფიქსირებული დაბალი კონცენტრაციის დროს მრუდს რთული ფორმა აქვს და არგუმენტის მცირე მნიშვნელობისას ხდება ფერმენტული სისტემის ინჰიბიციაცია, ხოლო ATP-ის ფიქსირებული მაღალი კონცენტრაციისას – არა.

ამრიგად, Mg^{2+} -ATP-ის მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის სუბსტრატს წარმოადგენს Mg^{2+} -ATP კომპლექსი და არა თავისუფალი ATP (რადგანაც ATP-ის კონცენტრაციის გაზრდისას ყოველთვის შეინიშნება ინჰიბიციაცია, ხოლო Mg^{2+} -ATP-ის შემთხვევაში ადგილი აქვს აქტივაციას და Mg^{2+} -ATP-ისათვის $n = 1$). ფერმენტს Mg^{2+} -ის დაკავშირების რამდენიმე (მინიმუმ 2) უბანი გააჩნია, რომელთაგან ერთი არის ინჰიბიტორული, ხოლო მეორე – აქტივატორული.

Mg^{2+} -ATP-ისას მოლეკულური მექანიზმის ზუსტი გაშიფრვისა და კინეტიკური სქემის შექმნისათვის საჭიროა უფრო დაწვრილებით იყოს შესწავლილი აღნიშნული ფუნქციები და ფიქსირებული ლიგანდის კონცენტრაციის ზრდისას ასიმპტომების ორდინატთა და აბსცისათა დერძთან გადაკვეთისა და დახრის ურთიერთდამოკიდებულება.

ლიტერატურა

1. *Кометиани З.П.* Сообщения АН ГССР, 1982, 105, 401-404.
2. *Кометиани З.П., Цакадзе Л. Г., Зурабишвили Г. А.* Известия АН ГССР, сер. биол., 1975, 1, 46-50.
3. *Fiske G.H. Subbarow Y.J.* Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
4. *Lowry O.H. Rosenbrogh N.I.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
5. *Plesner L. Plesner I.* Biochem. Biophys. Acta, 1981, 643, 449-462.
6. *Plesner L. Plesner J. W. Norby I. Klodos I.* Biochem. Biophys. Acta, 1981, 643, 483-494.
7. *Skow J. Ch. Physiol. Rev.*, 1965, 45, 596-617.

ЗАВИСИМОСТЬ Mg^{2+} -АТФ-АЗНОЙ АКТИВНОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СУБСТРАТА И МОДИФИКАТОРОВ

Э. Нозадзе, Г. Чкадуа

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

РЕЗЮМЕ

О существовании Mg^{2+} -АТФазы известно давно. Но несмотря на это, она является ещё не до конца изученной ферментной системой и её функция и молекулярный механизм действия не известны. При попытке изучения нами Mg^{2+} -АТФазы, стало известно, что она является сложной ферментной системой, для которой субстратом является комплекс Mg^{2+} -АТФ. Ферментная система располагает несколькими центрами связывания Mg^{2+} (минимум два центра), из них один центр является ингибиторным, а другой возможно является активаторным.

DEPENDENCE OF Mg^{2+} -ATP-ASE ACTIVITY ON SUBSTRATE CONCENTRATION AND ON A MODIFIER

E. Nozadze, G. Chkadua

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

INDUCED BY MYELIN BASIC PROTEIN IN THE JURKAT CELLS

SUMMARY

Existence of Mg^{2+} -ATPase is a long-known fact. However, it is fully investigated enzyme system and its functions and molecular mechanisms of action are unknown. At an attempt to study Mg^{2+} -ATPase, we have found that it is a complex enzyme system and Mg^{2+} -ATP is its substrate. The enzyme system has several binding centers for Mg^{2+} (at least two centers) and one of these centers is an inhibitory and the other – an activating one.

Accepted 11.07.2004

Activation, proliferation or programmed cell death of T lymphocytes is regulated by the mitochondrial transmembrane potential through control of ATP synthesis. Creatine (Cr) is involved in energy production and its phosphorylated derivative acts as an energy (ATP) buffer system between the inner mitochondria and the cytosol. Using Jurkat cells we have found that myelin basic protein (MBP) enhances mitochondrial succinate dehydrogenase activity, which apparently reflect early hyperpolarization of mitochondrial membrane and decrease the production of nitric oxide (NO) by Jurkat cells. The cAMP pathway also activates under action of MBP, whereas the activity of another transcription factor – NF- κ B does not change. Creatine decreases the activity of succinate dehydrogenase and increases the synthesis of NO in the constitutional levels. Our study suggests that Cr received major influence of Jurkat cells is induced by MBP.

Key words: human Jurkat cells, creatine, succinate, myelin basic protein, energy

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system white matter. The CD4⁺ T-cells discovered in inflammatory plaques with respect to recognize a number of myelin and non-myelin antigens associated with the pathogenesis of MS [1]. These cells stimulate production of proinflammatory cytokines and cause inflammatory response with an expansion of secret mass of the blood within the nervous system, and recruitment of macrophages and antibody infiltration through opening of the blood-brain barrier. Suppression of T-cell apoptosis by anti-inflammatory steroids is used effective current therapies of MS [2]. Myelin basic protein is one of the most important components of the central nervous system (CNS). The MBP binds to negatively charged sites on the cytosolic surface of oligodendrocytes and it believed to be responsible for the adhesion of these surfaces to the neighboring myelin sheath. The MBP is thought to be involved in the pathogenesis of MS and other neurological disorders.

Activation, proliferation or programmed cell death of T lymphocytes is regulated by the mitochondrial transmembrane potential through the control of ATP synthesis production of reactive oxygen species (ROS) and release of anti cell-killing factors. T-cell mitochondrial-induced mitochondrial hyperpolarization is mediated by ROS- and Ca²⁺-dependent PKC

CREATINE NORMALIZES REDOX DISBALANCE INDUCED BY MYELIN BASIC PROTEIN IN THE *JURKAT* CELLS

B. Picthkhadze, D. Mikeladze

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

Accepted 21.07.2004

Activation, proliferation or programmed cell death of T lymphocytes is regulated by the mitochondrial transmembrane potential through control of ATP synthesis. Creatine (Cr) is involved in energy production and its phosphorylated derivative acts as an energy (ATP) shuttle system between the inner mitochondria and the cytosol. Using MTT test, we have found that myelin basic protein (MBP) enhance mitochondrial succinate dehydrogenase activity, which apparently reflect early hyperpolarization of mitochondrial membranes and decrease the production of nitric oxide (NO) by *Jurkat* cells. The CREB activity also increases under action of MBP, whereas the activity of another transcription factor – ATF-2 does not change. Creatine decreases the activity of succinate dehydrogenase and increases the synthesis of NO to the constitutional levels. Our study suggests that Cr restored redox imbalance of *Jurkat* cells induced by MBP.

Key words: human *Jurkat* cells, creatine, redox, myelin basic protein, energy

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system white matter. The CD4⁺ T-cells discovered in inflammatory plaques are known to recognize a number of myelin and non-myelin antigens associated with the pathogenesis of MS [4]. These cells stimulate production of proinflammatory cytokines and cause inflammatory response with an expansion of second wave of the T-cell within the nervous system, and recruitment of macrophages and antibody infiltration through opening of the blood-brain barrier. Stimulation of T-cell apoptosis by anti-inflammatory steroids is most effective current therapies of MS [1]. Myelin basic protein is one of the most important components of the central nervous system (CNS). The MBP binds to negatively charged lipids on the cytosolic surface of oligodendrocytes and is believed to be responsible for adhesion of these surfaces in the multilayered myelin sheath. The MBP is thought to be involved in the pathogenesis of MS and other neurological disorders.

Activation, proliferation or programmed cell death of T lymphocytes is regulated by the mitochondrial transmembrane potential through the control of ATP synthesis, production of reactive oxygen species (ROS), and release of cell death-inducing factors. T-cell activation-induced mitochondrial hyperpolarization is mediated by ROS- and Ca²⁺-dependent NO

production, which finally results in apoptosis [5]. High-energy phosphate metabolism plays a critical role in the progression of many diseases, and compounds that increase the cell energy reserve are suggested to be protective. Creatine (Cr) is involved in energy production and its phosphorylated derivative (PCr) acts as an energy (ATP) shuttle system between the inner mitochondria and the cytosol, connecting the sites of energy production with the sites of energy consumption in the cell [6]. It has been shown that Cr increases the respiratory rate of mitochondria and has protective effects against damage in various cells.

MATERIAL AND METHODS

Jurkat cell culture. The human *Jurkat* T cell line (clone E6-1) were obtained from the American Type Culture Collection (Manassas, VA). Cells were maintained in RPMI 1640 medium (Sigma) supplemented with 10% FBS (Sigma), 2 mM L-glutamine (Life Technologies), and 10 $\mu\text{g/ml}$ gentamicin (Life Technologies). Cells were grown at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂. Cells were passaged three times weekly and maintained at a density between 0.2 and 1 x 10⁶ cells/ml. Cells used for all experiments were in logarithmic growth phase, and the medium used for experiments had the same constituents as that used for cell passage, unless otherwise indicated.

MTT reduction cell viability assay. Experiments were performed using glia/neurons and *Jurkat* cells cultured in 96-well plates. The effects of MBP (0.1 mg/ml) or creatine (1 mM) on cell viability was assessed by a colorimetric assay based on the cleavage of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) into a blue-colored formazan product by mitochondrial succinate dehydrogenase. Additions were made directly to the culture medium for 3 hr. Cells then were washed twice with HEPES-buffered incubation medium (HBM) (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM NaHCO₃, 1.1 mM MgCl₂, 1.2 CaCl₂, 5.5 mM glucose and 20 mM HEPES, pH 7.4) and incubated for 45 min at 37°C in HBM containing MTT (0.5 mg/ml). After this period, the HBM was carefully removed, and the blue formazan product was solubilized in 300 μl of 100% dimethyl sulfoxide. The absorbance of each well was read at 570 nm.

Assay for NO synthesis. Synthesis of NO was determined by assay of culture supernatants for nitrite. Briefly, 300 μl of culture supernatant was allowed to react with 100 μl of 10% Griess reagent and 2.6 ml deionized water, and incubated at room temperature for 30 min. The optical density of the samples was measured spectrophotometrically at 548 nm. Fresh culture medium served as the blank in all experiments.

CREB and ATF-2 transcription activities were determined by BD Mercury Transfactor Kit (Clontech) according to the manufacturer's protocol.

RESULTS AND DISCUSSION

Using MTT-tests, we have found that addition of MBP to the culture medium stimulates proliferation of *Jurkat* cells. This stimulation diminished in the presence of Cr, suggesting that normalization of high-energy phosphate metabolism cause reduction of proliferation (Fig. 1A). The MBP, on the contrary, decreased the production of NO by *Jurkat* cells, while combined addition of Cr and MBP restored the rate of synthesis of nitric oxide (Fig. 1B).

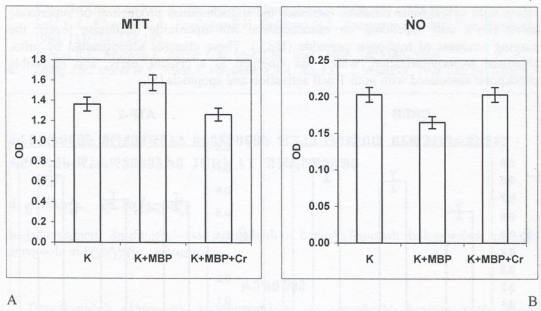


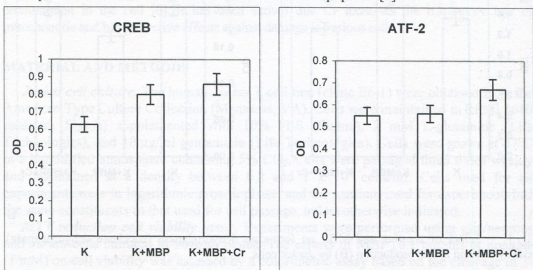
Fig. 1. Effect of creatine and MBP on formazan dehydrogenase (succinate dehydrogenase) activity (A) and nitrite production (B) by *Jurkat* cells.

The transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB) is a potential target of ROS, and controls Bcl-2 levels and respectively viability of lymphoid cells [7]. The ROS inactivation of CREB occurs in activated T cells and is responsible for the decrease in Bcl-2, that may play a role in the downregulation of Bcl-2 and in subsequent sensitivity of T cells to apoptosis [2]. We found that MBP increase the activity of CREB and creatine does not change the DNA-binding activity of this transcription factors. These results suggest that enhancement of mobilization of ATP by creatine / creatine kinase systems increase CREB activity accompanying with viability of *Jurkat* cells.

The ATF proteins (ATF-2, ATF-3/LRF1, ATFa, and B-ATF-2) are members of the AP-1 family of leucine zipper transcription factors and can form DNA-binding homodimers or heterodimers with other family members such as JunD, c-Fos, and c-Jun. AP-1 mediates gene regulation in response to many extracellular stimuli and thereby regulates various cellular responses, such as proliferation, differentiation, cell survival, and apoptosis [3]. We found that sensitization of *Jurkat* cell by MBP does not change the activity of ATF-2, but the binding ATF-2 to DNA increase in the presence of Cr (Fig 2B). The obtained results suggest that ATF-2 does not participate in the MBP-induced increase of viability of cells.

The signaling networks that mediate activation, proliferation, or programmed cell death of T lymphocytes are dependent on complex redox and metabolic pathways. The IP3 formed after activation of T lymphocytes binds to its receptors in the endoplasmic reticulum, opening Ca²⁺ channels that release Ca²⁺ to the cytosol. Sustained increase of intracellular Ca²⁺ levels mediates coupling of ATP production to metabolic need during T cell activation and activate various enzymes, including NOS. The formed NO further

reacts with cytochrome oxidase, increases the mitochondrial production of superoxide anion (O_2^-), and depending on mitochondrial Mn-superoxide dismutase levels, the varying amounts of hydrogen peroxide (H_2O_2). These changes accompanied by mitochondrial hyperpolarization, which has emerged as a critical, early, and reversible checkpoint associated with both T cell activation and apoptosis [5].



A B
Fig. 2. Effect of creatine and MBP on CREB (A) and ATF-2 (B) transcription activities.

The MBP has a common determinant with CD3 and like anti-CD3 can induce proliferation of T-Cell [8]. We found that MBP increase the survival of *Jurkat* cells (data not shown) and this activation accompanied by reduction in synthesis of NO. Using MTT test (formazan dehydrogenase based indicator of mitochondrial succinate dehydrogenase activity), we demonstrate that MBP enhance mitochondrial succinate dehydrogenase activity, which apparently reflect yearly hyperpolarization of mitochondrial membranes. The CREB activity also increases under action of MBP, whereas the activity of another transcription factor – ATF-2 does not change. Besides, our studies shown that creatine decrease the activity of succinate dehydrogenase (MTT test) suggesting that in this case mitochondrial oxidative metabolism is normalized. These alterations are accompanied by increase the synthesis of NO to the constitutional levels implying that creatine restored redox balance of *Jurkat* cells.

REFERENCES

1. Gold R., Hartung H.P., Toyka K.V. Mol. Med. Today, 2000, 6, 88-9.
2. Hildeman D.A., Mitchell M., Kappler J., Marrack P. J. Clin. Invest., 2003, 111, 575-581.
3. Jochum W., Passegue E., Wagner E.F. Oncogene, 2001, 20, 2401-2412.
4. Kerlero de Rosbo N., Bernard C.C., Simmons R.D., Carnegie P.R. J. Neuroimmunol., 1985, 9, 349-361.

5. Nagy G., Koncz A., Perl A. The Journal of Immunology, 2003, 171, 5188-5197.
6. Saks V.A., Khuchua Z.A., Vasilyeva E.V., Belikova O.Y., Kuznetsov A.V. Mol. Cell. Biochem., 1994, 133/134, 155-192.
7. Wilson B.E., Mochon E., Boxer L.M. Mol. Cell. Biol., 1996, 16, 5546-5556.
8. Zhang J.W., Weber W.E., Borst J., Vandenbark A.A., Raus J.C. J. Immunol., 1994 142, 3917-3922.

კრეატინის ნორმალიზაცია მიელინის ფუჟე ცილით ინდუცირებულ რედოქს-დარღვევებზე JURKAT უჯრედებში

ბ. ფიჩხაძე, დ. მიქელაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

T-უჯრედების აქტივაცია, პროლიფერაცია და აპოფტოზი რეგულირდება მიტოქონდრიების ტრანსმემბრანული პოტენციალის და ATP-ის სინთეზის ცვლილებებით. კრეატინი და მისი ფოსფორილებული წარმოებული მონაწილეობენ ენერგეტიკული რესურსების თანაბარ განაწილებაში მიტოქონდრიებსა და ციტოპლაზმას შორის. MTT-ტესტის გამოყენებით ჩვენს მიერ დადგინდა, რომ მიელინის ფუჟე ცილა (მშვ) ზრდის სუქცინატდეჰიდროგენაზულ აქტივობას და ამცირებს აზოტის ოქსიდის პროდუქციას Jurkat-ის ტიპის ლიმფოციტურ უჯრედებში. მშვ-ის ზემოქმედებით იზრდება აგრეთვე რედოქს-მგრძობიარე ტრანსკრიპციის ფაქტორის – CREB-ის აქტივობა, ხოლო ტრანსკრიპციის ფაქტორი ATF-2 ცვლილებებს არ განიცდის. კრეატინი აქვეითებს სუქცინატდეჰიდროგენაზულ აქტივობას და ზრდის აზოტის ოქსიდის სინთეზის კონსტიტუციურ დონემდე. მიღებული მონაცემები მეტყველებს, რომ კრეატინი იწვევს მშვ-ით ინდუცირებული დარღვეული რედოქს-ბალანსის ნორმალიზაციას Jurkat-ის ტიპის ლიმფოციტურ უჯრედებში.

КРЕАТИН НОРМАЛИЗУЕТ НАРУШЕНИЯ В РЕДОКС СИСТЕМЕ КЛЕТОК JURKAT, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОСНОВНЫМ БЕЛКОМ МИЕЛИНА

Б. Пичхадзе, Д. Микеладзе

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

РЕЗЮМЕ

Активация, пролиферация и апоптоз Т-лимфоцитов регулируются изменениями митохондриального мембранного потенциала и интенсивностью синтеза АТФ. Креатин и его фосфорилированное производное представляют собой соединения, участвующие в перераспределении энергетических ресурсов между митохондриями и цитоплазмой. С исполь-

званием МТТ-теста нами было показано, что основной белок миелина (ОБМ) усиливает сукцинатдегидрогеназную активность и снижает продукцию оксида азота в клетках линии Jurkat. Под действием ОБМ повышается также активность транскрипционного фактора CREB, тогда как активность фактора транскрипции ATF-2 не меняется. Креатин снижает сукцинатдегидрогеназную активность и усиливает синтез оксида азота до конституционного уровня. Полученные данные свидетельствуют о том, что креатин нормализует ОБМ-индуцированные нарушения редокс системы клеток линии Jurkat.

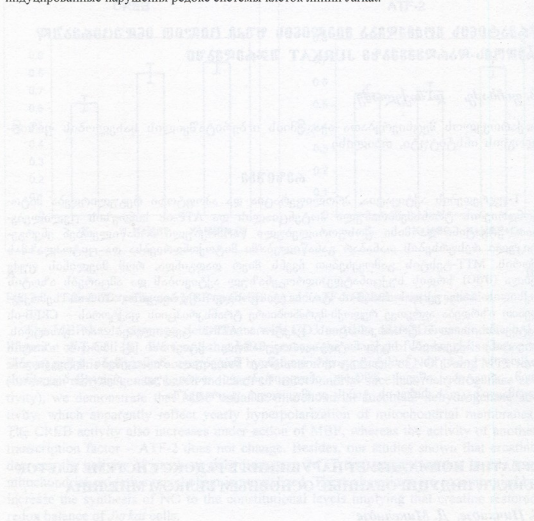


Рис. 1. Влияние креатина на активность сукцинатдегидрогеназы и продукцию оксида азота в клетках линии Jurkat. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

1. Gao Z, Wang H, Tu L et al. *Mol Med* 2002; 8: 22-9.

პერფორირებული ნაერთების გამოყენება მინისებრი სხეულის ღრუში ლუქსირებული ბროლის ქირურგიულ მკურნალობაში

ნ. ქარქაშაძე, ვ. თევზაძე, ი. ბერაძე

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

მიღებულია 7.07.2004

ბროლის ლუქსაცია მინისებრი სხეულის ღრუში და მისი თანამდგვე გართულებები თანამედროვე ოფთალმოქირურგიის ერთ-ერთ სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს.

აღნიშნული პათოლოგიით დაავადებულ 32 პაციენტს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა: მათ შორის 19 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ბროლის ლუქსაცია, ხოლო 13-ში – გართულებული იყო ბადურის ჩამოცლით.

ჩვენს მიერ დამუშავებული ქირურგიული მკურნალობის მეთოდი ნაკლებტრავმატულია, ეფექტურია და პოსტოპერაციულ პერიოდში საშუალებას გვაძლევს მივიღოთ მაღალი ვიზუალური შედეგი.

საკვანძო სიტყვები: თვალი, მინისებრი სხეული, ბროლი, ქირურგია, პერფორირებული ნაერთები

მინისებრი სხეულის ღრუში ლუქსირებული ბროლის ექსტრაქცია თანამედროვე ოფთალმოქირურგიის ერთ-ერთი რთული პრობლემაა. არსებობს მკურნალობის რამოდენიმე, ერთმანეთისგან განსხვავებული ქირურგიული მეთოდი, რომელთაც, სამწუხაროდ, თან ახლავს ოპერაციული და პოსტოპერაციული გართულებების მრავალფეროვანი სპექტრი. დენსვიტრექტომიის მეთოდის შემოღება, რა თქმა უნდა, დიდი წინ გადადგმული ნაბიჯია აღნიშნული პათოლოგიის სამკურნალოდ, თუმცა არც ეს მეთოდი შეიძლება ჩაითვალოს სრულფასოვნად და მასაც გააჩნია ნაკლოვანება, კერძოდ, ბროლის ფიქსაცია ვიტრეოტომით მისი მინისებრი სხეულის ღრუდან ევაკუაციის დროს.

ჩვენი სამუშაოს მიზანია შევიმუშავოთ მინისებრი სხეულის ღრუში ლუქსირებული ბროლის ექსტრაქციის ისეთი ქირურგიული მეთოდი, რომელიც საშუალებას მოგვცემს მინიმუმამდე შევამციროთ ოპერაციული და პოსტოპერაციული გართულებათა რიცხვი.

მასალა და მეთოდები

ჩვენს მიერ შემუშავებული მეთოდით ქირურგიული მკურნალობა ჩატარდა 32 პაციენტს (18-დან 72 წლამდე ასაკის, 14 მამაკაცი და 18 ქალი). 14 შემთხვევაში ბროლის ლუქსაცია განვითარდა მარფანის სინდრომის ფონზე, 15 შემთხვევაში აღინიშნებოდა თვალის კაკლის ბლავგი ტრავმა. 3 შემთხვევაში ბროლის მინისებრი სხეულის ღრუში ლუქსაცია განვითარდა ბროლის უკანა კაფსულის დაზიანების მიზეზით, ფაკომულსიფიკაციის დროს. მხედველობის სიმახვილე, ქირურგიული მკურნალობის დაწყებამდე, მერყეობდა 0,1-დან 1,0-მდე, აფაკიური კორექციით და ეს მაჩვენებელი დამოკიდებული იყო ბადურა გარსის და მხედველობის ნერვის მდგომარეობაზე. 23 შემთხვევაში მომატებული იყო ოფთალმოტონუსი – მინისებრი სხეულის წინა საკანში თიაქარის, და მისი ბოჭკოებით წინა საკანის კუთხის ბლოკირების გამო. 13 თვალზე აღინიშნებოდა ბადურა გარსის ჩამოცლა, მათ შორის, 3 შემთხვევაში, ბადურას მოგლეჯა დაკბილული ხაზიდან 180°-ით და მეტით. ამის მიხედვით პაციენტები დაყოფილი იყვნენ 2 კლინიკურ ჯგუფად.

I ჯგუფი – 19 თვალი. აღინიშნებოდა ბროლის სრული ლუქსაცია მინისებრი სხეულის ღრუში. ბროლი მოთავსებული იყო ინტაქტურ ბადურა გარსზე.

II ჯგუფი – 13 თვალი. აგრეთვე აღინიშნებოდა ბროლის სრული ლუქსაცია მინისებრი სხეულის ღრუში, მაგრამ, I ჯგუფის პაციენტებისაგან განსხვავებით, ადგილი ჰქონდა ბადურა გარსის დაზიანებას. კერძოდ, 10 შემთხვევაში ის იყო ჩამოცლილი, ხოლო 3-ში – მოგლეჯილი დაკბილული ხაზიდან.

I ჯგუფის პაციენტებზე ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის ტექნიკა მდგომარეობდა შემდეგში: კონიუნქტივის განაკვეთის შემდეგ კეთდებოდა სკლერის 3 განაკვეთი ცილიარული სხეულის ბრტყელი ნაწილის პროექციაზე, ლიმბიდან 4 მმ-ს დაშორებით.

1 განაკვეთში თავსდებოდა ინფუზიურ-საირიგაციო სისტემა, დანარჩენ 2-ში ვიტრეოტომის და ენდოგანათების დაბოლოება და ხორციელდებოდა სუბტოტალური ვიტრექტომია. ვიტრექტომიას განსაკუთრებული გულმოდგინებით ვაკეთებდით ლუქსირებული ბროლის გარშემო, მისი მინისებრი სხეულის ბოჭკოებისგან სრული განთავისუფლების მიზნით. ვიტრექტომიის ბოლოს მინისებრი სხეულის ღრუში ჰიალოიდური მემბრანის ვიზუალიზაციის მიზნით შეგვეყვდა 0,2 “კენალოგი”. ჰიალოიდური მემბრანის სრული აშრეების შემდეგ, მინისებრი სხეულში შეგვეყვდა პერფორირის ორგანული ნაერთი (პვონ) – პერფორირეკალინი. პვონ-ის მონაცემები მოტანილია ცხრილში.

ცხრილი 1

ქიმიური ფორმულა	მოლეკულური წონა	კუთრი წონა	რეფრაქციული ინდექსი
$C_{10}F_{18}$	462	1,94	1,31

თავისი სიმძიმის ძალის გამო, პვონ თავსდებოდა თვალის ფსკერზე, ბროლი, თავისი კუთრი წონის გამო, ტივტივებდა პვონ-ის ზედაპირზე და ამ უკანასკნელით, მინისებრი სხეულის ღრუს ავსების შედეგად, ამოდიოდა გუგის მიდამოში. კორნეალური განაკვეთის შემდეგ, ხდებოდა ბროლის ევაკუაცია თვალის კაკლიდან და სრულდებოდა წინა საკნის ხელოვნური ბროლის იმპლანტაცია. კორნეალური განაკვეთის გაკერვის შემდეგ ვახდენდით პვონ-ის ჩანაცვლებას ფიზიოლოგიური ხსნარით. სკლერა იკერებოდა ჰერმეტიულად. კონიუნქტივაზე იდებოდა უწყვეტი ნაკერი.

II კლინიკური ჯგუფის პაციენტებში ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის არსი მდგომარეობდა შემდეგში: ბადურა გარსის ჩამოცლის მიზეზით, ოპერაციის საწყის ეტაპზე, ტრადიციული მეთოდით ვაკეთებდით კრიოპექსიას და ცირკულარულ პლომბირებას. ქირურგიული მკურნალობის დანარჩენი ეტაპი იდენტური იყო I კლინიკური ჯგუფის პაციენტთათვის ჩატარებული მკურნალობისა, ერთი განსხვავებით. მყარი ქორიორეტიული ნაწიბურების წარმოქმნის მიზნით, ოპერაციის ბოლო სტადიაზე ვაკეთებდით ენდოლასერკოაგულაციას.

შედეგები და მათი განხილვა

პვონ-ის გამოყენების გამო, ოპერაციის მიმდინარეობისას, რაიმე სერიოზული გართულება არ აღინიშნებოდა. თვალის პოსტოპერაციული რეაქცია სუსტად ან ზომიერად იყო გამოხატული და მე-7-ე - მე-10-ე დღისთვის პრაქტიკულად ქრებოდა.

3 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ოფთალმოტონუსის მომატება 28-32 mmHg, რისი კუპირებაც შესაძლებელი იყო ბეტა-ბლოკატორების ინსტილაციის საშუალებით. 3 შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ბადურა გარსის რეციდივულ ჩამოცლას, რის გამოც აუცილებელი გახდა განმეორებითი ქირურგიული მკურნალობის ჩატარება. მხედველობის სიმახვილე ყველა პაციენტს მოემატა 0,2-0,4 ერთეულით და 2-წლიანი დაკვირვების განმავლობაში იყო სტაბილური.

ჩვენი აზრით, ლუქსირებული ბროლის ევაკუაცია მინისებრი სხეულის ღრუდან უნდა განხორციელდეს მისი დისლოკაციის ადრეულ სტადიაზე. რაც უფრო დიდ ხანს იმყოფება ლუქსირებული ბროლი მინისებრი სხეულის ღრუში, მით მეტია მეორადი გლაუკომის, დუნედ მიმდინარე ანთებითი პროცესის, ბადურა გარსისა და მხედველობის ნერვის დეგენერაციული ცვლილებების ალბათობა.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე შეგვიძლია გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნები:

1. ჩვენს მიერ შემოთავაზებული მეთოდი ტექნიკურად ადვილი შესასრულებელია, საშუალებას იძლევა პაციენტს ადვილდინოთ და ხანგრძლივი დროით შეეუნარჩუნოთ მაღალი ფუნქციური შედეგი.
2. პერფორირებადი ნაერთის გამოყენება აღნიშნული პათოლოგიის დროს ნაკლებტრავმულია სხვა ქირურგიულ მეთოდებთან შედარებით და პაციენტთა რეაბილიტაციის მაჩვენებელი მაღალია.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЮКСИРОВАННОГО ХРУСТАЛИКА В ПОЛОСТИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

Н. Каркашадзе, Г. Тевзадзе, И. Берадзе

Грузинская государственная медицинская Академия, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Люксия хрусталика в полости стекловидного тела и сопутствующие ему осложнения, являются серьезной проблемой современной офтальмологии.

Исследовано 32 пациента с указанной патологией, которым было проведено хирургическое лечение: из них, в 19 случаях у пациентов обнаружилась люксия хрусталика, а у остальных 13 – осложнение с отслоением сетчатки.

Метод хирургического лечения, разработанный нами, является менее травматичным, более эффективным и в течение послеоперационного периода дает возможность получить высокий визуальный результат.

USE OF PERFTORORGANIC COMPOUND IN SURGICAL TREATMENT OF LUXATED LENS IN THE VITREAL BODY CAVITY

N. Karkashadze G. Tevzadze, I. Beradze

Georgian State Medical Academy, Tbilisi

SUMMARY

Luxation of the lens in the cavity of vitreal body and its concomitant complications represent one of the most serious problems of the modern ophthalmology.

Total of 32 patients with above pathology were treated surgically: among these, luxation of the lens was revealed in 19 patients, and in other 13 cases – luxation of the lens was complicated with detachment of the retina.

The surgical treatment method developed by us is a less traumatic, more effective, and in the postoperative period results in a possibility to reach the high visual result.

სისხლის ლოკალური მიმოქცევა ზირთავების თავის ტვინის გამჭვირვალე ძვიდეში ქცევის ინფორმაციული პათოლოგიის განვითარების საწყის სტადიაზე

ა. ქვანაკიძე, მ. ნებერიძე, ლ. გუმბერიძე,

ა. ერქომაიშვილი, ნ. ფიფია

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 6.07.2004

წყალბადის კლირენსის მეთოდით შესწავლილია სისხლის ლოკალური ნაკადის ცვლილება ვირთავების თავის ტვინის გამჭვირვალე ძვიდეში ქცევის ინფორმაციული პათოლოგიის საწყის სტადიაზე. ამ სტადიის ფორმირება ხდებოდა ხანმოკლე უარყოფითი ემოციური დაძაბულობის საშუალებით, რომელიც ვითარდებოდა დაყოვნებული რეაქციების ხანმოკლე ტენსიონებისას (15-18 დღე, არაპირდაპირი მეთოდი, დაყოვნების დრო 2-3 წმ), სინჯთაშორის დროის დეფიციტისა (30 წმ) და მაღალი კვებითი მოტივაციის პირობებში.

ნაჩვენებია სისხლის ლოკალური ნაკადის მატება პათოლოგიის საწყის სტადიაზე მყოფი ვირთავების თავის ტვინის გამჭვირვალე ძვიდეში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, რაც გამოწვეული უნდა იყოს აღნიშნული სტრუქტურის ფუნქციური აქტივობის მომატებით. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, განპირობებულია ხანმოკლე უარყოფითი ემოციური დაძაბულობით და შეიძლება ჩაითვალოს ტვინის თვითმარეგულირებელი მოქმედების ერთ-ერთ გამოვლენად.

საკვანძო სიტყვები: ქცევის ინფორმაციული პათოლოგია, სისხლის ლოკალური ნაკადი, გამჭვირვალე ძვიდე, უარყოფითი ემოციური დაძაბულობა

ცნობილია, რომ უმაღლესი ნერვული მოქმედების პათოლოგია, კერძოდ, მისი ერთ-ერთი ფორმა – ქცევის ინფორმაციული პათოლოგია, თავისი განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე ადამიანისა და ცხოველთა ორგანიზმის სისტემათა ნორმალურ ფუნქციონებაში სხვადასხვა სახის ცვლილებებს იწვევს. იმის გათვალისწინებით, რომ ამ პათოლოგიის დროს დომინირებულ სინდრომებს მიეკუთვნება ემოციური სფეროს დარღვევები, რომელთა ვეგეტატიურ კომპონენტს სისხლის ლოკალური ნაკადის შესაბამისი ცვლილება წარმოადგენს, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ლიმბური სისტემის

სტრუქტურებში ამ ცვლილების გამოვლენით (რაც წარმოადგენს ჩვენი კვლევის მიზანს), შესაძლებელი გახდება მსჯელობა ამ სტრუქტურების, კერძოდ კი – გამჭირვალე ძვიდის როლის შესახებ მოტივაციურ-ემოციური სფეროს რეგულაციაში [5] აღნიშნული პათოლოგიის დროს.

მასალა და მეთოდები

ცდები ტარდებოდა ზრდასრული მამრი ვირთაგვების ორ ჯგუფზე: 10 ექსპერიმენტულ ვირთაგვაზე და 7 საკონტროლოზე. ორივე ჯგუფზე გამო-
მუშავდებოდა მხედველობითი გამღიზიანებლის სივრცითი დისკრიმინაცია, პირობითი რეფლექსების კვებით-მამოძრავებელი მეთოდით. ცდების პირ-
ველი ნაწილი საკონტროლო ჯგუფზე ამით სრულდებოდა. ექსპერიმენტულ
ჯგუფზე კი იწყებოდა დაყოფნებული რეაქციების ტესტირება (ხანმოკლე
მეხსიერების ფუნქციის ინფორმაციული გადატვირთვის მიზნით). გამო-
იყენებოდა ჰანტერის დაყოფნებული რეაქციების არაპირდაპირი ვარიანტი,
ბერიტაშვილის მოდიფიკაციით [1]. ცდები ტარდებოდა გალიაში, რომელიც
ორი განყოფილებისაგან შედგებოდა – სასტარტო (40 × 70 სმ), სადაც იმყო-
ვებოდა ცხოველი, და საექსპერიმენტო (90 × 100 სმ). ეს ორი განყოფილება
ერთმანეთისაგან გამიჯნული იყო ასაწვეი გამჭვირვალე კარით. საექს-
პერიმენტო განყოფილების წინა კედელზე, მარჯვნივ და მარცხნივ იყო 2
სარკმელი (2 × 2 სმ), რომელთა უკან თავსდებოდა საკვებურები. პირობითი
სიგნალის წყაროები (ელექტრული ნათურა, 60 ვტ) მაგრდებოდა საკვებ-
ურების ზემოთ. უპირობო გამღიზიანებლად გამოიყენებოდა ხორცის პა-
ტარა ნაჭრები. თითო ცდა ტარდებოდა დღის ერთსა და იგივე დროს. ვირ-
თაგვას ეძლეოდა 10 პირობითი სიგნალი (5 მარჯვნივ, 5 მარცხნივ) გელერ-
მანის შემთხვევით რიცხვთა ცხრილით. დაყოფნების დრო შეადგენდა 2-3
წმ, პირობით სიგნალთა შორის ინტერვალი – 30 წმ.

ვირთაგვების ემოციური მდგომარეობა მოწმდებოდა ღია ველის ტესტით,
3 წთ-ს განმავლობაში [11, 12], შემდეგი მახასიათებლების მიხედვით: გადა-
კვეთილი კვადრატები, თავის აწევა, ვერტიკალური დგომა, ცენტრში შეს-
ვლა, სოროს რეფლექსი. შემდეგ ეტაპზე ხდებოდა ლოკალური სისხლის
ნაკადის რეგისტრაცია წყალბადის კლირენსის მეთოდით [9]. ვირთაგვები
ნარკოზდებოდნენ ნემბუტალის (40 მგ/კგ) ინტრაპერიტონეულად შეყვანით.
ხდებოდა თავის ქალას ტრეპანაცია, ტვინის მაგარი გარსის მოცილება და
200 მკმ დიამეტრის პლატინის გამზომი ელექტროდების ჩანერგვა გამჭვირ-
ვალე ძვიდში. ინდიფერენტული ქლორირებული ვერცხლის ელექტროდი
მაგრდებოდა ცხოველის თავის კანის ქვეშ. საკონტროლო და ექსპერი-
მენტულ ცხოველებზე მიღებული შედეგების სტატისტიკურ სარწმუნოობას
გამოწმებდით სტიუდენტის t-ტესტით.

შედეგები და მათი განხილვა

ექსპერიმენტის მსვლელობისას გამოვლინდა, რომ პირობით გამღიზი-
ანებლებზე დაყოფნებული რეაქციების განხორციელება, “ინფორმაციული

ტრიადის" ფაქტორთა (2-3 წმ-იანი დაყოვნება, 30 წმ-იანი სინჯთაშორისი ინტერვალი, მაღალი კვებითი მოტივაცია) არახელსაყრელი შეხამებისას ვირთაგვებისთვის რთულ ამოცანას წარმოადგენს. ეს სირთულე იწვევს უარყოფითი ემოციური დაძაბულობის განვითარებას და, საბოლოოდ, ქცევის ინფორმაციული პათოლოგიის ჩამოყალიბებას, რაც პირობითრეფლექსური მოქმედებისა და ქცევით-ემოციური მახასიათებლების სხვადასხვა ცვლილებებით გამოიხატება. ასე, სწორი პასუხების რაოდენობა, როგორც წესი, არ აღემატებოდა შემთხვევითი გადაწყვეტის დონეს და შეადგენდა 50-60%-ს. ოთხ ცხოველს განუვითარდა პერსევერაცია - ისინი სტერეოტიპულად მირობდნენ ერთ-ერთ საკვებურთან. შეიცვალა ქცევა: 5 ცხოველს თავიდანვე შეენიშნებოდა ემოციური დაძაბულობის ნიშნები, რაც თანდათან ძლიერდებოდა - პირობითი გამლიზიანების ექსპოზიციისა და დაყოვნების დროს ვირთაგვები იწყებდნენ შფოთვის, კარის აწვეამდე ცდილობდნენ სასტარტო განყოფილებიდან ამოხტომას, სინჯთაშორის ინტერვალებში აქტიურად გადაადგილდებოდნენ, ზოგჯერ ღრღინდნენ კარს. ერთ-ერთ ვირთაგვას შეეცვალა ემოციური რეაქცია - იგი აგრესიულად ექცეოდა თანამოძმეებსა და ექსპერიმენტატორს. მეორე ვირთაგვას აღენიშნა საექსპერიმენტო გარემოს მიმართ ნეგატიური დამოკიდებულების საწყისი ნიშნები - სინჯთაშორის ინტერვალებში ცდილობდა ამოხტომას, თუმცა, დაყოვნების დროს გასვლისა და კარის აწვეის შემდეგ მიდიოდა საკვებურთან და სწორი რეაქციის შემთხვევაში - ხორცს ჭამდა.

დანარჩენი 5 ვირთაგვა მომატებული ემოციური დაძაბულობის თვალსაჩინო ნიშნებს არ ამჟღავნებდა: არ იყო ამოხტომის მცდელობები, ზოგადი მოძრაობითი აქტივობა, მაგრამ ამასთან ერთად გაძლიერდა გრუმინგი, შეინიშნებოდა გამოტოვებული სინჯები (ცხოველი რეაგირებდა პირობით გამლიზიანებულზე, მაგრამ არ მიდიოდა საკვებურთან), გაიზარდა საკვებურთან მისვლის დროც. ორ ცხოველს შეეცვალა ემოციური რეაქცია, ისინი მშინებები გახდნენ. ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით [2, 3, 6, 7] აღწერილი ემოციურ-ქცევითი ცვლილებები, განვითარების დინამიკის მიუხედავად, მიუთითებენ პათოლოგიის საწყისი სტადიის ფორმირებაზე.

ცდები ტარდებოდა 15-18 დღე. მომდევნო დღეებში მოწმდებოდა წინასწარ გამომუშავებული პირობითი რეფლექსები თანადროულ პირობით გამლიზიანებულზე. აღმოჩნდა, რომ სწორი პასუხების რაოდენობა 70-80%-ს შეადგენდა, ე.ი. სარწმუნოდ აღემატებოდა არასწორი პასუხების რაოდენობას. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პათოლოგიის საწყის ეტაპზე ხანგრძლივი მესხიერების ფუნქცია უმნიშვნელოდაა დარღვეული. ღია ველის ტესტში, რომელიც ტარდებოდა 2-3 წამიანი დაყოვნების შემოტანამდე და ცდების ბოლოს, მე-17-მე-20 დღეებში, ნაჩვენები იქნა, როგორც პორიზონტალური, ასევე ვერტიკალური ძებნითი აქტივობის შემცირება, რაც უარყოფითი ემოციური დაძაბულობის გაძლიერების მაჩვენებელია [11, 12]. ასე: გადაკვეთილი კვადრატების რიცხვი შემცირდა $20 \pm 1,2$ -დან $8,1 \pm 0,8$ -მდე ($p < 0,01$), ვერტიკალური დგომები - $2,8 \pm 0,7$ -დან $0,8 \pm 0,3$ -მდე ($p < 0,05$), თავის აწვეები - $7,3 \pm 0,9$ -დან $2,8 \pm 0,6$ -მდე ($p < 0,01$), სოროს რეფლექსი - $2,5 \pm 0,7$ -დან $0,5 \pm 0,2$ -მდე ($p < 0,05$), ველის ცენტრში შესვლა - $0,7 \pm 0,3$ -დან 0-მდე ($p < 0,05$).

სისხლის ლოკალური ნაკადის რეგისტრაციამ გამოავლინა მისი ინტენსივობის საშუალო დონის მატება ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვების თავის ტვინის გამჭვირვალე ძგიდეში – $44,7 \pm 1,7$ მლ/100 გ/წთ, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით – $33,9 \pm 1,9$ მლ/100 გ/წთ; $p < 0,01$.

როგორც უკვე აღნიშნეთ, დაყოვნებული რეაქციების შესრულება პირობით გამლიზიანებლებზე, “ინფორმაციული ტრიადის” ფაქტორების (დიდი მოცულობის ინფორმაციის გადაშუშაებისა და ათვისების აუცილებლობა, ამ გონებრივი სამუშაოსათვის განკუთვნილი დროის დეფიციტი და მაღალი მოტივაცია) არახელსაყრელი შეხამებისას, ვირთაგვებისათვის რთულ ამოცანას წარმოადგენს და ხელს უწყობს უარყოფითი ემოციური დაძაბულობის წარმოქმნას, რომელიც, თავისი განვითარების საწყის სტადიაზე, ბიოლოგიურად დადებით როლს თამაშობს, რამდენადაც იწვევს თავის ტვინის კომპენსატორული მექანიზმების აქტივაციას და ორგანიზმის მობილიზაციას ოპტიმალური რეაქციისათვის, რაც თავის ტვინის თვითრეგულაციის გამოხატულებაა [7]. გამჭვირვალე ძგიდე ჩვენ ავირჩიეთ, რამდენადაც ცნობილია, რომ აღნიშნული სტრუქტურა, ლიმბური სისტემის სხვა სტრუქტურებთან და ნეოკორტექსის სხვადასხვა უბნებთან კომპლექსში, მონაწილეობს მეხსიერების რთულ პროცესებში, მოტივაციისა და ემოციების რეგულაციაში და სხვა [5]. ცნობილია, აგრეთვე, რომ თავის ტვინის ლოკომოტორული თვითსტიმულაციის დროს ქვევის ინფორმაციული პათოლოგიის საწყის სტადიაზე ცხოველები, ლიმბური სისტემის სხვა სტრუქტურებთან ერთად, გამჭვირვალე ძგიდის თვითსტიმულაციას ირჩევენ, რაც თავის ტვინის დამცველობით ფუნქციას აძლიერებს და ხელს უშლის პათოლოგიის შემდგომ განვითარებას [8].

აქედან გამომდინარე, ჩვენ ვთვლით, რომ ამ პათოლოგიის საწყის სტადიაზე უარყოფითი ემოციური დაძაბულობა ააქტივებს გამჭვირვალე ძგიდის ფუნქციურ მდგომარეობას, ხოლო ამ აქტივაციას თან უნდა ახლდეს სისხლის ლოკალური ნაკადის მომატება [4, 13], რაც დადასტურდა კიდევაც ჩვენს ცდებში. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პათოლოგიის საწყის ეტაპზე სისხლის ლოკალური ნაკადის მომატება გამჭვირვალე ძგიდეში თავის ტვინის ერთ-ერთ კომპენსატორულ მექანიზმს წარმოადგენს და, თვითრეგულაციის მოქმედების სხვა გამოვლინებებთან ერთად, მიმართულია თავის ტვინის ადაპტაციისკენ და ამით ხელს უშლის პათოლოგიის შემდგომ განვითარებას.

ლიტერატურა

1. *Берташвили И.С.* Память позвоничных, ее характеристика и происхождение. Москва, Наука, 1974.
2. *Гогоберидзе М.М.* В кн.: Материалы 10-го Международного симпозиума “Экспериментальные и клинические неврозы”. Берлин: ПК “Интермозг”, 1988.
3. *Домיאнидзе Т.Р.* Автореф. канд. дисс. биол. наук. Тбилиси, 1991.
4. *Мтагварია Н.П.* Физиол. журн. СССР, 1989, 75, 1473-1478.
5. *Ониани Т.Н.* Интегративная функция лимбической системы Тбилиси, Мецниереба, 1980, 302с.
6. *Орджоникидзе Ц.А., Гогоберидзе М.М.* В кн.: Материалы 10-го Международного симпозиума “Экспериментальные и клинические неврозы”. Берлин: ПК “Интермозг”, 1988.

7. *Хананашвили М.М.* Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. Москва, Медицина, 1978.
8. *Хананашвили М.М.* Информационные неврозы. Ленинград, Медицина, 1978.
9. *Aukland K.* Acta Neurol. Scand., 1965, 41, Suppl. 14, 42.
10. *Bures J., Petran M., Zachar J.* Electrophysiological Methods in Biological Research. Prague, 1967.
11. *Hall C.S. J.* Comp. Psychol., 1934, 18, 385-403.
12. *Hall C.S. J.* Compar. Psychol., 1939, 22, 325-352.
13. *Ingvar D.H.* In.: Brain Work (Eds. D.H. Ingvar, N. Lassen), Copenhagen, 1975.

МЕСТНЫЙ КРОВОТОК В ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКЕ КРЫС НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ

И. Квачакидзе, М. Небиеридзе, Л. Гумберидзе, И. Еркомаишвили, Н. Пипия

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

РЕЗЮМЕ

Методом водородного клиренса исследованы изменения местного кровотока в прозрачной перегородке крыс, на начальной стадии информационной патологии поведения. Формирование этой стадии осуществлялось путем кратковременного эмоционального напряжения, которое развивалось при кратковременном тестировании отсроченных реакций (15-18 дней, непрямого метод, время отсрочки 2-3 с), при дефиците межсигнального интервала (30 с) и высокой пищевой мотивации.

Показано увеличение местного кровотока в прозрачной перегородке крыс на начальной стадии патологии, в отличие от контрольных животных. Предполагается, что начальная стадия развития патологии активизирует лимбические структуры, в том числе прозрачную перегородку, что следует рассматривать, как одним из проявлении саморегуляционной функции мозга.

THE LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN RAT SEPTUM DURING THE INITIAL STAGE OF THE INFORMATIONAL PATHOLOGY OF BEHAVIOR

I. Kvachakidze, M. Nebieridze, L. Gumberidze, I. Erkomaishvili, N. Pipia

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

SUMMARY

The changes in local cerebral blood flow (LCBF) in the septum of rats, being under initial stage of informational pathology of behavior (IPB), were studied by means of hydrogen clearance technique. The initial stage of IPB was induced by the negative emotional stress developed during the short period of delayed reactions testing (indirect variant, 2-3 s delay, 15-18 experimental days) under conditions of time shortage between the signals (30 s) and the existence of high level of motivation.

A significant increase of the septal blood flow level was observed in the experimental group but not in the control group of animals. It is supposed that this alteration of the LCBF may be called forth by the strengthening of septal functional activity as a result of short time negative emotional stress, thus being a form of the cerebral self-regulation activity.

მიდაზოლამის (ჰიანოზელის) გავლენა ვირთაგვების ქცევაზე

თ. ქურციკიძე, მ. ლომინაძე, მ. ფრუიძე, ნ. ჭიბაშვილი,
ი. კვაჭაძე, ი. კვაჭაძე, ვ. ბექაია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველოს
სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია

მიღებულია 21.07.2004

სელატიური ნივთიერების, მიდაზოლამის გავლენა შესწავლილ იქნა თეთრი უჯიშო ვირთაგვების მოძრაობით აქტიურობასა და ემოციურ ქცევაზე. პრეპარატი სხვადასხვა დოზით (0,6; 1,2; 2,5; 5,0 მგ/კგ, გახსნილი 0,5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში) ეძლეოდა ცხოველებს per os.

მიუხედავად გარკვეული ცვლილებებისა ქცევის მოძრაობით აქტებში, ვირთაგვებს ზოგადად მოძრაობითი აქტიურობა (ფასდებოდა შიშოიამას სკალით) შემონახული ჰქონდათ. მიდაზოლამის გავლენა ვირთაგვების ემოციურ ქცევაზე შეისწავლებოდა პასიური განრიდების ტესტით. დაბალი დოზების გამოყენებისას მიდაზოლამმა დროებით დათრგუნა შიშის ემოციური რეაქცია, რომელიც ცხოველებს კვლავ აღუდგათ 24 საათის შემდეგ.

5 მგ/კგ მიდაზოლამის მიღების შემდეგ ცხოველებს საერთოდ არ გამოუმუშავდათ შიშის ემოციური რეაქცია, რაც მიანიშნებს მიდაზოლამის არა მარტო სელატიურ, არამედ ანალგეზიურ მოქმედებაზეც.

საკვანძო სიტყვები: მიდაზოლამი, ემოციური ქცევა, მოძრაობითი აქტიურობა, ვირთაგვები

სტომატოლოგიური ჩარევის მიმართ ორგანიზმის რეაქციის შესწავლამ აჩვენა, რომ გაუტკივარების გარდა, წარმატებული მკურნალობისათვის საჭიროა ფსიქოემოციური და ვეგეტატიური რეაქციების შეკავება. შიშისა და ტკივილის პროცესებში ჩართული სისტემების გააქტიურება, ერთი მხრივ, შეიძლება გახდეს ორგანიზმში სერიოზული დარღვევების მიზეზი, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომელთაც ლაბილური ნერვული სისტემა აქვთ და რომლებსაც თანმხლები დაავადებებიც აქვთ, და, მეორე მხრივ, მნიშვნელოვნად შეუშალოს ხელი მკურნალობის სრულფასოვნად ჩატარებას. ამიტომ სავესებით გასაგებია, რომ ანალგეზიის პარალელურად,

სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში შემოვიდა სედაციის ჩატარება, რაც შესაძლებლობას იძლევა აცილებული იქნას ფსიქიკური ტრავმა და ამის შედეგად წარმოქმნილი გართულებები [1, 3]

უკანასკნელი თაობის ერთ-ერთ ასეთ სედატიურ საშუალებას წარმოადგენს მიდაზოლამი ბენზოდიაზეპინების ოჯახიდან (სავაჭრო დასახელება – პიპნოველი), რომელსაც გარდა სედატიურისა, ანესთეზიის გაღრმავების უნარი გააჩნია. ის გამოიყენება მცირე ოპერაციების დროს და აგრეთვე პრემედიკაციისათვის [4, 6, 7].

კარგად არის ცნობილი, რომ ნებისმიერი სამკურნალო საშუალების მოქმედების მექანიზმის დაზუსტება და მისი მოქმედების ახალი ასპექტების გამოვლენა, როგორც წესი, ექსპერიმენტული კვლევის შედეგად ხდება. წინამდებარე ნაშრომი ასეთი კვლევების რიგს მიეკუთვნება და მიზნად ისახავდა მიდაზოლამის გავლენის შესწავლას ვირთაგვების ემოციურ ქცევაზე და მოძრაობით აქტიურობაზე.

მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯიშო მამრ, თეთრ 250-300 გ მასის ვირთაგვებზე ორ სერიად. ცხოველების რაოდენობა თითოეული სერიაში მითითებულია ქვემოთ.

მოძრაობითი აქტიურობის და მასზე სედატიური ეფექტის მოქმედების შეფასება ხდებოდა შიმშიამას და სხვ. [5] მიერ მოწოდებული სკალის მიხედვით (იხ. ცხრილი).

ცხრილი

შიმშიამას სკალა [5]

ქულა	ქცევა
0	ნორმალური
1	დარღვეულია უკანა კიდურების ბალანსი (სუსტი ატაქსია)
2	ატაქსია
3	პოსტურალური რეფლექსის გაქრობა
4	იმობილიზაცია (გააჩნია ტკივილზე რეაქცია)
5	ტკივილზე რეაქციის უქონლობა (ანესთეზია)

ცხოველთა ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა პასიური განრიდების მეთოდით [2], რომელიც დამყარებულია მღრღნელების ეკოლოგიურ თვისებაზე გაერიდონ განათებულ გარემოს. საექსპერიმენტო კამერა შედგებოდა ორი განყოფილებისაგან: ნათელი (დიდი) და ბნელი (პატარა), რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებული იყო 5 × 6 სმ-ის ხვრელით. ნათელ განყოფილებაში მოთავსებული ვირთაგვა სწრაფად (3-8 ს) შედიოდა ხვრელით ბნელ საკანში, სადაც 5 სექუნდის განმავლობაში მეტალის იატა-

კიდან წყვეტილად დებულობდა ელექტროგადიზიანებას (60 ვ). ამ გზით ფორმირდებოდა შიშის ემოციური რეაქცია. ვირთაგვა სწრაფად გამობოდა ნათელ განყოფილებაში და აღარ ბრუნდებოდა ბნელში. შიშის რეაქციის შემონახვა (ანუ პასიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამო-მუშავება) მოწმდებოდა 20 წუთის, 2, 4 და 24 საათის შემდეგ, და საჭიროებისამებრ მე-2, მე-4 და შემდგომ დღეებში. თუ ნათელ განყოფილებაში ჩასმული ვირთაგვა არ გადარბოდა ბნელში, ითვლებოდა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია შემონახულია. პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელებისას აღირიცხებოდა დეფეკაციისა და ურინაციის, გრუმინგისა და ვერტიკალურად წამოდგომის რაოდენობები დროის გარკვეულ მონაკვეთში. ამით განრიდების მეთოდისაში შეგვექონდა "ღია ველის" ტესტირების ელემენტები, რაც ექსპერიმენტს უფრო ინფორმაციულს ხდიდა.

შედეგები და მათი განხილვა

ცდების პირველ სერიაში 24 ცხოველი დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად (6-6 თითოეულში). ვირთაგვებს per os ეძლეოდით სხვადასხვა დოზით 0,6; 1,2; 2,5; 5 მგ/კგ მიდაზოლამი (0,5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი და დაწვეთებული მყარი, გრანულირებული საკვების ერთ გრანულაზე). წამლის მიღებიდან 15 წუთის შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით საექსპერიმენტო კამერაში და 60-120 წუთის განმავლობაში ვაკვირდებოდით მის ქცევას. ამ სერიის ცდებით დადგინდა, რომ მიდაზოლამის უმცირესი დოზა (0,6 მგ/კგ) სედატიურ გავლენას ცხოველებზე არ ახდენს. გაორმაგებულმა დოზამ II ჯგუფის 5 ცხოველში (84,4%), პრეპარატის შეყვანიდან 30-ე წუთზე, გამოიწვია გამოხატული ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთში (16,6%) სუსტი ატაქსია (1 ქულა). შემდგომი დოზის ზეგავლენით (III ჯგუფი) 5 ცხოველს 30-ე წუთზე გამოეხატა ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთს, მცირე დროით, დაეკარგა პოსტურალური რეფლექსი (3 ქულა), რის შემდეგაც ჩამოყალიბდა ატაქსია (2 ქულა). 5 მგ/კგ დოზამ ყველა ცხოველში გამოიწვია ძლიერი ატაქსია პოსტურალური რეფლექსის დაკარგვით (3 ქულა), რომელიც პრეპარატის შეყვანიდან 30-ე და მე-60 წუთებზე ფასდებოდა 2-3 ქულით და მხოლოდ 90-ე წუთისათვის ატაქსიის დონე დაქვეითდა 1 ქულამდე.

მიუხედავად გარკვეული ცვლილებებისა ქცევით აქტებში, ყველა ვირთაგვას პრაქტიკულად შენარჩუნებული ჰქონდა მოძრაობითი აქტიურობა. ისინი თავისუფლად გადაადგილდებოდნენ კამერაში, თუმცა ერთგვარად შენელებული მოძრაობა აღინიშნებოდა მე-4 ჯგუფის ცხოველებში.

4 ვირთაგვას (საკონტროლო ჯგუფი, ქცევითი აქტიურობა აღირიცხებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის მიცემის შემდეგ) ქცევითი გამოვლინებები შეუცვლელი ჰქონდათ. რამდენადაც დაერწმუნდით, რომ ჩვენ მიერ ნახმარი მიდაზოლამის დოზები მნიშვნელოვნად არ აფერხებენ ვირთაგვების ლოკომოციურ აქტიურობას, ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილი იქნა მიდაზოლამის გავლენა ცხოველთა შიშის ემოციურ რეაქციაზე. ცდები ჩატარდა ცხოველთა 3 ჯგუფზე: ორი საექსპერიმენტო (12-12 თითოეულში) და მესამე - საკონტროლო (6 ცხოველი).

საკონტროლო ცხოველებზე ჩატარებულმა დაკვირვებამ გვანჩენა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია, გამომუშავებული პასიური განრიდების მეთოდით, ვირთაგებს შემონახული ჰქონდათ $24 \pm 5,2$ დღის განმავლობაში (ხანგრძლივი მეხსიერება).

პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები 2,5 მგ/კგ მიდაზოლამის მიღებიდან 30 წუთის შემდეგ ჩასმულ იქნა ნათელ განყოფილებაში და პასიური განრიდების ტესტის სრული პროცედურა ჩატარდა, ელექტრული გალიზიანების ჩათვლით. 20 წუთის შემდეგ 7 ± 3 სეკუნდის დაყოვნებით ისინი შედიოდნენ ბნელ საკანში. ასევე იქცეოდნენ 2 და 4 საათის შემდეგ. მტკივნეული გალიზიანებიდან ოთხი საათის შემდეგ ცხოველები მართალია ნათელ განყოფილებაში ჩასმის შემდეგ (10-12 სეკუნდის განმავლობაში) შედიოდნენ ბნელ განყოფილებაში, მაგრამ მალევე ($5,5 \pm 2,1$ ს) ბრუნდებოდნენ ნათელ განყოფილებაში და ასე რამოდენიმეჯერ.

პასიური განრიდების ტესტირებიდან 24 საათის შემდეგ 12 ვირთაგვიდან მხოლოდ ერთი შევიდა ბნელ განყოფილებაში. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მიდაზოლამის გავლენით თავდაპირველად დაითრგუნა შიშის მარეველირებელი სტრუქტურების აქტიურობა, მაგრამ ემოციური რეაქცია კვალის სახით დარჩა მეხსიერებაში და პრეპარატის სედატიური მოქმედების გავლის შემდეგ (24 საათი) ცნს-ის შიშის ემოციურ რეაქციაზე პასუხისმგებელი სტრუქტურების აგზნებადობა დაუბრუნდა პირვანდელ დონეს, ამოქმედდა ხანგრძლივი მეხსიერების მექანიზმი და ცხოველი არ შევიდა “სახიფათო” გარემოში. მიდაზოლამმა მხოლოდ დროებით დათრგუნა შიშის ემოციური რეაქცია.

მეორე ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები 5 მგ/კგ დოზით მიდაზოლამის მიღებიდან 20 წუთის შემდეგ ჩასმული იქნენ ნათელ განყოფილებაში. ბნელ განყოფილებაში გადასვლის შემდეგ მათაც მიეცათ მტკივნეული ელექტრული გალიზიანება, რომლის შედეგად 12-დან მხოლოდ 3 (25%) დაბრუნდა ნათელ განყოფილებაში, თუმცა 2 მათგანი - მცირე დაყოვნების შემდეგ ($2,5 \pm 0,9$ სეკუნდი), კვლავ შევიდა ბნელ საკანში. საინტერესოა, რომ შემდგომი დაკვირვებისას ეს ვირთაგები (11) 20 წუთის, 2 და 4 საათის და აგრეთვე 24 საათის შემდეგ, ნათელ განყოფილებაში მოთავსებისას, სწრაფად გადარბოდნენ ბნელ საკანში (განმეორებითი მტკივნეული გალიზიანება მათ არ ეძლეოდათ).

ცდების ეს სერია მიანიშნებს, რომ მიდაზოლამის მოქმედების შედეგად შიშის პირობითი ემოციური რეაქცია არ გამომუშავდა, რამდენადაც პრეპარატის მოქმედებით დაითრგუნა არა მარტო შიში (სედატიური მოქმედება), არამედ, ანალგეზიური მოქმედებით, მნიშვნელოვნად შემცირდა ტკივილის რეცეპტორების ან საერთოდ, ნოციცეპტური სისტემის, აგზნებადობა და მიყენებული მტკივნეული გალიზიანება აღმოჩნდა ქვეზღურბლოვანი.

შესაძლოა მიდაზოლამის სედატიური მოქმედება ცნს-ის, კერძოდ, ჰიპოთალამური ცენტრების დათრგუნვით ხორციელდება, ხოლო ანალგეზიური - ნოციცეპტური სისტემის აგზნებადობის დაქვეითებით და/ან ანტინოციცეპტური სისტემის ამოქმედებით.

ლიტერატურა

1. ქურციკიძე თ., ჭიბაშვილი ნ. სტომატოლოგთა მეორე საერთაშორისო კონგრესის მასალები. თბილისი, 2000.
2. Essman W.B., Alpern H.R. J. Psychol., 1964, 4, 731-740.
3. Kurtsikidze T., Surendra S., Chipashvili N., Mamaladze M. Georgian Medical News, 2001, 5, 74-76.
4. Myers G., Maestrello C.L., Mourino A., Best A. Pediatr. Dent., 2004, 26, 37-43.
5. Shimoyama M., Shimoyama N., Inturrisi C., Elliot K. Life Sci., 1966, 60, PL9-PL14.
6. Weber F., Wulf H., el Saeidi G. Can. J. Anesth., 2003, 50, 470-475.
7. Wilder-Smith O., Ravussin P.A., Decosterd L., Despland P., Bissonnette B. Can. J. Anest., 2001, 48, 439-445.

ВЛИЯНИЕ МИДАЗОЛАМА (ГИПНОВЕЛ) НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

Т. Курцикидзе, М. Ломинадзе, М. Пруидзе, М. Чипашвили,
 И. Квачадзе, Г. Бекая

Тбилисский государственный медицинский университет; Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

На белых беспородных крысах-самцах изучен эффект производного бензодиазепинов, мидазолама (Гипновел) на общую двигательную активность и эмоциональное поведение. Указанный препарат, разведенный в 0,5мл физиологического раствора давался животным per os, в различных дозах (0,6; 1,2; 2,5; 5,0 мг/кг) и через 15 минут по шкале Шимояма и др. [5] проводили оценку их двигательной активности. Несмотря на некоторые сдвиги, имеющие место при реализации поведенческих актов, в целом, поведенческая активность животных была сохранена.

В следующей серии опытов методом пассивного избегания изучали эмоциональное поведение: крыса посаженная в светлую половину поведенческой камеры, быстро перемещается в темную, где получает сильное электрическое раздражение, которое вынуждает ее вернуться в светлый отсек. Контрольные животные в течение $24 \pm 5,2$ дней после электро-раздражения при посадке в светлое отделение не перебежали в темный отсек, что свидетельствовало о сохранении эмоциональной реакции страха (долгосрочная память). Животные, получившие 2,5 мг/кг мидазолама, несмотря на электрическое раздражение, полученное в темном отсеке, уже через два часа перемещались в темный отсек, но через 24 часа – они оставались в светлом отделении. Надо думать, что мидазолам временно подавил реакцию страха, хотя памятный след был сохранен.

Под действием повышенной дозы (5мг/кг) мидазолама, эмоциональная реакция страха вообще не выработалась. Последнее указывает на то, что препарат проявляет не только седативное, но и анальгетическое действие. В этих условиях мидазолам, видимо, как седативное средство, тормозит гипоталамические центры страха, а как анальгетик – снижает возбудимость ноцицептивной системы и/или запускает антиноцицептивную систему ЦНС.

INFLUENCE OF MIDAZOLAM (HYPNOVEL) ON BEHAVIOR OF THE RATS

*T. Kurtsikidze, M. Lominadze, M. Pruidze, N. Chipashvili,
I. Kvachadze, G. Bekaya*

Tbilisi State Medical University; Georgian State Medical Academy, Tbilisi

SUMMARY

Influence of sedative drug – midazolam, on motor activity and emotional behavior has been studied in adult outbred albino rats. Midazolam at different doses (0.6, 1.2, 2.5, 5.0 mg/kg) dissolved in 0.5 ml saline, was administered to animals orally.

Notwithstanding some alterations in the behavioral acts, motor activity was well preserved in the animals following the drug administration. Motor activity was judged according to the Shimoyama et al. scale [5]. Impact of midazolam on the emotional behavior was assessed in the step-through passive avoidance test. Low doses of midazolam briefly attenuated the fear reactions, which were fully restored after 24 hours.

Midazolam at a dose of 5.0 mg/kg completely abolished emotional reactions of the animals – no passive avoidance was elaborated. It is suggested that midazolam has both sedative and analgesic properties.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ- СПОРТСМЕНОВ (ЮНИОРОВ) ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГРУЗИНСКОЙ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ “АПИВИТ”

Г. Чахунашвили, Х. Ласарейшвили

Грузинская государственная медицинская Академия, Тбилиси

Принята 21.07.2004

Изучена кровь детей-спортсменов (юниоров), которым давалась пищевая добавка Апивит. Взяты три группы спортсменов: классическая борьба, дзю-до и вольная борьба. Исследованы форменные элементы крови до- и через месяц после приема Апивита в период их тренировок. Показано положительное влияние грузинской пищевой добавки на форменные элементы крови. Найдено различие в действии добавки на кровь в зависимости от вида спорта.

Ключевые слова: форменные элементы крови, Апивит, физическая тренировка, дети-спортсмены, морфология

Проблема питания спортсменов (юниоров) находит свое отражение во многих монографиях и руководствах. Сюда могут быть отнесены работы ряда авторов [1-4].

Целью исследования явилось изучение общей формулы крови детей – юных спортсменов (юниоров) до и после принятия грузинской пищевой добавки Апивит. Апивит принимался юниорами в течение одного месяца. Периферическая кровь исследовалась как до принятия Апивита, так и после окончания его принятия, т.е. через один месяц после приема Апивита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы три группы спортсменов (классическая борьба, дзю-до, вольная борьба). Всего обследовано 60 человек. В каждом конкретном случае кровь бралась из пальца, делали мазок на предметном стекле и после фиксации и соответствующей окраски, форменные элементы крови подсчитывались с помощью светового микроскопа. Были исследованы следующие показатели: гемоглобин, цветной индекс, общее количество эритроцитов, общее количество лейкоцитов, число сегментно-ядерных нейтрофилов, число палочко-ядерных нейтрофилов, число

эозинофилов, число базофилов, число лимфоцитов, число моноцитов, РОЭ. Цифровые показатели были обработаны на компьютере, по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наблюдения, наиболее высокие показатели гемоглобина для юниоров, занимающихся классической борьбой, до принятия Апивита составили 167 УЕ, а наиболее низкие – 134 УЕ. Аналогичные высокие показатели были получены для юниоров, занимающихся дзю-до (167 УЕ), наиболее низкие – 134 УЕ. У юниоров, занимающихся вольной борьбой, наиболее высокие показатели составили 160 УЕ, а наиболее низкие – 128 УЕ. Прием грузинской пищевой добавки Апивит привел к росту показателей гемоглобина у юниоров. Для юных спортсменов, занимающихся классической борьбой, показатели гемоглобина составили – 140-172 УЕ, для юниоров, занимающихся дзю-до показатели гемоглобина также составили 140-170 УЕ, а для юниоров, занимающихся вольной борьбой, показатели гемоглобина составили 129-162 УЕ.

Аналогичные данные в отношении видов спорта были получены и со стороны общего количества эритроцитов. Общее количество эритроцитов у юниоров, занимающихся классической борьбой, до приема Апивита составило 4,39-5,03%, тогда как после его принятия эти показатели были 4,45-5,63%. Дети, занимающиеся дзю-до, до приема Апивита имели следующие показатели в отношении количества эритроцитов – 4,27-4,83%; после принятия Апивита – 4,89-4,99%. Что касается юниоров, занимающихся вольной борьбой, до принятия Апивита показатели общего количества эритроцитов составили – 4,26-4,97%, а после принятия отмеченной пищевой добавки – 4,27-5,06%.

Полученные нами данные говорят не только об определенной значимости грузинской пищевой добавки, но и о значимости самого вида спорта при ее приеме. Наблюдения показывают, что классическая борьба и дзю-до сильнее отвечают на прием препарата Апивита, чем вольная борьба, что должно быть, связано с энергетическими затратами, которые требуются от спортсменов при их тренировке.

Что касается лейкоцитов, то здесь, длительный (месячный) прием Апивита различно проявляет свое действие. Так, при классической борьбе, до начала приема модулятора, число лейкоцитов составило 4,5-8,8 тысяч, при дзю-до оно составило 4,5-9,5 тысяч, а при вольной борьбе – 4,6-7,7 тысяч. Прием модулятора приводит к росту числа лейкоцитов, особенно интенсивно при дзю-до и при классической борьбе (при дзю-до – 7,5-10,8 тыс., при классической борьбе – 5,7-10,4 тыс.). Применение Апивита в случае вольной борьбы приводит лишь к незначительному росту числа лейкоцитов – 6,0-9,0 тыс. Неоднородный рост числа лейкоцитов указывает на то, что защитные проявления с помощью Апивита усиливаются неоднородно. Они хорошо представлены при дзю-до, слабее – при классической борьбе, а затем уже – при вольной. Аналогичные данные были получены и со стороны нейтрофилов, число которых значительно возросло после приема Апивита в течение месяца. Так, дети, занимающиеся классической борьбой, имели при подсчете 34-70% нейтрофилов, а после принятия препарата – 53,5-76% единиц нейтрофилов. Дети, занимающиеся дзю-до, имели 47,5-69% нейтрофилов, а после

приема Апивита в течение месяца число нейтрофилов составило 55-71%. Показатели при занятиях вольной борьбой до начала приема препарата составили – 37,5-67, а после приема препарата – 56-73%.

Четкие изменения, имеющие место со стороны гранулоцитов, со стороны агранулоцитов также интенсивны. Так, в случаях классической борьбы, лимфоциты составили 28-40,5% до начала приема Апивита, а после приема – 30-48%. Дети, занимающиеся дзю-до, до приема Апивита имели 24-40%, а после его приема – 29-49%. Вольная борьба дала следующие показатели – 21-42% до приема, а после – 22-48%.

Число моноцитов составило до приема Апивита (классическая борьба) – 7-11%, а после приема Апивита – 8-15%. Для дзю-до эти показатели составили 4-8% до, и 4-11% – после приема Апивита. Для вольной борьбы, до приема Апивита число моноцитов составило 2-10%, а после приема – 3-12%.

Что касается РОЭ, то для классической борьбы, до приема Апивита составило 2-10%, а после приема – 5-19%. Для дзю-до были получены следующие показатели: до приема препарата – 2-18%, а после приема – 3-9%. Для вольной борьбы до приема Апивита – 2-10%, а после приема – 3-10%.

Анализ нашего материала показал, что изучение форменных элементов крови рутинным методом, с учетом вида спорта выявил, что классическая борьба и дзю-до вызывают наибольшие изменения со стороны морфологических показателей форменных элементов крови. При вольной борьбе изменения касаются материала, полученного как до, так и после приема Апивита. Небезынтересно отметить, что при классической борьбе и дзю-до особенно сильные изменения выявились со стороны гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов. Изменения со стороны лимфоцитов и моноцитов были менее значимыми. Неоднородная заинтересованность в структурном отношении, очевидно, связана также с видом спорта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воронцов И.М., Мазурина А.В.* Справочник по детской диететике. Ленинград, 1998.
2. *Воронцов И.М.* Питание детей старшего возраста. Москва, 2000.
3. *Ayotte C., Levesque J.F., Cleroux M., Lajeunesse A., Goudreau D., Fakirian A.* Canadian Journal of Applied Physiology, 2001, 26 Suppl., S120-129.
4. *Ballas S., Clark M.* Blood, 1994, N 5, 1040-1050.

**სისხლის ფორმიანი ელემენტების
სტრუქტურული თავისებურებანი ჯანმრთელ სპორტსმენ
ბავშვებში (იუნორებში) ქართული კვებითი დანამატის
აპივიტის მიღებად და მისი მიღების უკმაყოფილო**

გ. ჩახუნაშვილი, ხ. ლასარეიშვილი

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილია იმ სპორტსმენ ბავშვთა (იუნორთა) სისხლი, რომლებიც იღებდნენ კვებით დანამატს - აპივიტს. გამოსაკვლევად აღებულია სპორტსმენთა სამი ჯგუფი: კლასიკური ჭიდაობა, ძიუ-დო და თავისუფალი ჭიდაობა. შესწავლილია სისხლის ფორმიანი ელემენტები აპივიტის მიღებამდე და ერთი თვის შემდეგ მისი მიღებიდან, ფიზიკური წვრთნის პერიოდში. ნაჩვენებია ქართული კვებითი დანამატის დადებითი გავლენა სისხლის ფორმიან ელემენტებზე. ნანახია დანამატის განსხვავებული მოქმედება სისხლზე სპორტის სახეობის მიხედვით.

**STRUCTURAL PECULIARITIES OF BLOOD CELLS
IN HEALTHY SPORTSMEN-CHILDREN (JUNIORS) BEFORE AND AFTER
THE APPLICATION OF GEORGIAN NUTRITIONAL ADDITION "APIVIT"**

G. Chakhunashvili, Kh. Lasareishvili

Georgian State Medical Academy, Tbilisi

SUMMARY

The blood of sportsmen-children taking nutritional addition Apivit has been studied. Three groups of sportsmen were examined: classical wrestling, ju-do and free-style wrestling. Blood cells were studied before and one month after administration of Apivit within the period of their physical training. A positive effect of Georgian nutritional addition Apivit on blood cells has been shown. A difference of the preparation action on the blood was found out in dependence of sport type.

გამჭვირვალე კვირის დაზიანების გავლენა სხვადასხვა თანდაყოლილი აქტიურობის მქონე ვირთაგვების ქცევაზე ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე

მ. ჩხეტიანი, ა. ქორელი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 9.08.2004

ნაშრომში გაანალიზებულია უხაზო ვირთაგვების სხვადასხვა თანდაყოლილი ემოციური სტატუსის გავლენა ცხოველის ქცევაზე ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე, ინტაქტურ ცხოველებში და გამჭვირვალე ძვიდის ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგ. პორსოლტის ტესტის (იძულებითი ცურვა) საშუალებით ხდებოდა ცხოველთა პირობითი დახარისხება "აქტიურებად" და "პასიურებად". უკანასკნელები მიჩნეული იყო თანდაყოლილი (ენდოგენური) დეპრესიის მქონედ. ცდების შემდგომ ეტაპზე აქტიური და პასიური ცხოველები შემოწმდა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე, რომელიც ითვლება შფოთვის ემოციური მდგომარეობის დასადგენ ადეკვატურ ტესტად. საბოლოოდ, ცხოველებს ელექტროლიზურად დაზიანდა გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვი და პოსტოპერაციული გამოჯანმრთელების შემდეგ მათი ქცევა კვლავ შემოწმდა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე.

ცდების შედეგად აღმოჩნდა, რომ პირდაპირი კორელაცია ბუნებრივად დეპრესიული ცხოველების შფოთიანობასა ან ბუნებრივად აქტიური ცხოველების შფოთიანობას შორის, არ არსებობს, რაც მიუთითებს, რომ დეპრესიისა და შფოთვის მექანიზმები ერთი და იგივე არ არის. გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანება პრაქტიკულად ერთნაირად აქვეითებდა შფოთვის მდგომარეობას როგორც პასიურ, ისე აქტიურ ცხოველებში. მიღებული შედეგები ადასტურებს გავრცელებულ შეხედულებას შფოთვისა და დეპრესიის განსხვავებული საფუძვლების შესახებ.

საკვანძო სიტყვები: ენდოგენური დეპრესია, შფოთვა, დეპრესიის მოდელი, შფოთვის მოდელი, გამჭვირვალე ძვიდე, ვირთაგვა

ფსიქიკურ დაავადებათა მოდელირება ცხოველებში საკამათო საკითხია, რადგან არაეინ იცის, რას განიცდიან ლაბორატორიული ცხოველები იმ შემთხვევებში, როდესაც დამკვირვებელი თვლის, რომ ცხოველი შფოთავს ან დეპრესიაში იმყოფება. მეორე მხრივ, ემოციურ დარღვევათა მოდელირება სრულიად აუსცილებელია, თუ გვსურს მკურნალობის ადეკვატური

მეთოდები დავამუშავოთ. დღეისთვის დამუშავებულია სპეციფიკური ტესტ-მოდელები როგორც შფოთვის [6], ისე დეპრესიის შესასწავლად [8]

მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი ავტორიტეტული ავტორის აზრით [3, 4] გახანგრძლივებული შფოთვა შეიძლება გადაიზარდოს დეპრესიაში, რასაც შემდეგ საკუთარი განვითარება მოჰყვება, თანამედროვე შეხედულებებით ემოციათა ამ ორი ტიპის პათოლოგიის სტრუქტურული და ნეიროქიმიური საფუძვლები არსებითად განსხვავებულია [9]. ამ საკითხში გარკვეულობის შეტანის მიზნით, ჩვენ შევისწავლეთ შფოთვისა და დეპრესიის მოდელებში ვირთაგვების ქცევა, როგორც ცხოველთა ინტაქტურ მდგომარეობაში, ისე სექსოპიოკამპური სისტემის საკვანძო სტრუქტურის – გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვის, დაზიანების შემდეგ. ამ გამოკვლევით გადამოწმდა ის მოსაზრებები, რომლებიც გამოთქმული იყო ადრე გამოქვეყნებულ ნაშრომებში [1, 2].

მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარებულია ზრდასრულ, ორივე სქესის, ვისტარის ჯიშის ვირთაგვებზე, რომელთა სხეულის მასა იყო 200-300 გ. ცდების დაწყებამდე და ცდებს შორის ინტერვალებში ცხოველები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ პლასტიკურ გალიებში, სადაც საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავად.

ძირითადი ცდების ჩატარებამდე ყველა ცხოველი შემოწმდა მათი ქცევის პასიურობა-აქტიურობის თვალსაზრისით. ამ მიზნით ცხოველი 10 წუთი თავსდებოდა ოთახის ტემპერატურის მქონე წყლით სავსე დიდი ზომის ჭურჭელში. ცხოველის ქცევა – ცურვითი მოძრაობები – მეტყველებდა ცხოველის ენერგიასა და აქტიურობაზე, ხოლო უძრაობა და პასიური ტივტივი – დეპრესიულობაზე. ამგვარი ტესტი ითვლება თანდაყოლილი (ენდოგენური) დეპრესიის კარგ ცხოველურ მოდელად [7]. ჩვენ ცდებში ვირთაგვების აქტიურობა წყალში პირობითად ფასდებოდა, როგორც დაბალი, საშუალო და მაღალი. დაბალ აქტიურობა ითვლებოდა ცხოველის ცურვა 1 წუთზე ნაკლები დროის განმავლობაში, 1-დან 2 წუთამდე ცურვა მეტყველებდა საშუალო აქტიურობაზე, ხოლო 2 წუთზე მეტი – მაღალზე. ჩვენს მიერ შესწავლილ ცხოველებში მაღალი აქტიურობის ინდივიდები არ იყო. ამიტომ დაბალ აქტიურობს ვუპირისპირებთ საშუალო აქტიურობის მქონე ცხოველებს.

ზემოხსენებული ტესტით შემოწმებული ცხოველები მოწმდებოდა შფოთვის სპეციალურ ტესტში – ამალელებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე [6]. ამასთან, შფოთვის შემოწმება ხდებოდა ცალ-ცალკე – ინტაქტურ ცხოველებში (პასიურებში და აქტიურებში) და ცხოველებში, რომელთაც დაზიანებული ჰქონდათ გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვი. გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანება ხდებოდა, ქლორალჰიდრატით დანარკოზებულ ცხოველებში, სტერეოტაქსური კოორდინატების მიხედვით [5].

შედეგები და მათი განხილვა

იძულებითი ცურვის ტესტით შემოწმების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ე.წ. პირველი ჯგუფის რვა ცხოველიდან აქტიური აღმოჩნდა სამი ცხოველი,

მათ შორის ერთი მამრი და ორი მდედრი. დარჩენილი ხუთი ცხოველი მიდრეკილი იყო დეპრესიისკენ. ყველა პასიური ცხოველი მდედრი იყო. აქედან გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანების შედეგად ერთი ცხოველი (№ 4) დაიღუპა და ის ანალიზში გათვალისწინებული არ იყო. ცდების ამ სერიაში ყველა ცხოველი ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთზე შემოწმდა როგორც გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანებამდე, ისე დაზიანების შემდეგ. ლაბირინთის ღია და დახურულ მკლავებზე გატარებული დროის შედარება შეიძლება ცხრილი 1-ის დახმარებით.

ცხრილი 1

აქტიური (3, 7, 8) და პასიური (1, 2, 5, 6) ცხოველების მიერ ჯვარედინი ლაბირინთის მკლავებზე გატარებული დრო გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანებამდე და დაზიანების შემდეგ

№№	ცხოველის ქცევა ოპერაციამდე, წუთები / წამები		ოპერაციის შემდეგ, წუთები / წამები	
	ღია მკლავზე	დახურულ მკლავზე	ღია მკლავზე	დახურულ მკლავზე
1	5 / 25	4 / 35	9 / 40	0 / 40
2	0 / 55	9 / 5	0 / 57	9 / 3
3	4 / 35	5 / 25	1 / 50	8 / 110
4*	1 / 15	8 / 45	-	-
5	6 / 50	3 / 10	1 / 20	8 / 40
6	7 / 55	2 / 5	4 / 0	6 / 0
7	5 / 10	4 / 50	0 / 37	9 / 23
8	2 / 30	7 / 30	1 / 45	8 / 15

ვირთაგვა № 4 დაიღუპა ოპერაციის შედეგად.

ცხრილში მოტანილი შედეგებიდან შეიძლება შეიქმნას შთაბეჭდილება, თითქოს გამჭვირვალე ძვიდის დაზიანება ათამამებს პასიურ ცხოველებს, მაგრამ ზრდის ღია მკლავის შიშს აქტიურ ცხოველებში. ეს შთაბეჭდილება სტატისტიკური ანალიზის შედეგად არ მართლდება. სინამდვილეში, შფოთვისა და დეპრესიულობის მაჩვენებლები ერთმანეთთან არ კორელირებს. ამის საფუძველზე შეიძლება ვიფიქროთ, რომ შფოთვისა და დეპრესიის მექანიზმები რეგულირდება სხვადასხვა მექანიზმებით, რაც სხვა ავტორების [10] აზრსაც განამტკიცებს.

ლიტერატურა

1. შალამბერიძე ა., ჩხეტიანი მ., ქორელი ა. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2004, 30, 413-420.
2. Koreli A.G. Гиппокамп и эмоции. Тбилиси, Мещниереба, 1989.
3. Beck A.T. Cognitive Therapy and the Emotional Disorders. New York, Meridian, 1976.
4. Gray J.A. The Neuropsychology of Anxiety: an Enquiry Into the Functions of the Septo-Hippocampal System. New York, Oxford University Press, 1982.

5. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Sidney, Academic Press, 1982.
6. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley J. J. Neurosci. Methods, 1985, 14, 149-167.
7. Porsolt R.D. Rev. Neurosci., 2000, 11, 53-58.
8. Redei E.E., Ahmadiyeh N., Baum A.E., Sasso D.A., Slone J.L., Solberg L.C., Will C.C., Volenec A. Semin. Clin. Neuropsychiatry, 2001, 6, 43-67.
9. Squire L.R., Bloom F.E., McConnel S.K., Roberts J.L., Spitzer N.S., Zigmond M.J. Fundamental Neuroscience, 2nd Ed. San Diego, Academic Press, 2003.
10. Willner P., Mitchell P.J. Behav. Pharmacol., 2002, 13, 169-188.

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ, НА ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

М. Чхетиани, А. Корели

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

РЕЗЮМЕ

В работе проанализировано влияние различных врожденных типов активности на поведение животных на приподнятом крестообразном лабиринте, как у интактных крыс, так и у тех, которым повреждали медиальное ядро прозрачной перегородки. С помощью теста Порсолта (принудительное плавание) животных распределяли в подгруппы “активных” и “пассивных”. Последние были причислены к животным с врожденной (эндогенной) депрессией. Далее животные проверялись на приподнятом крестообразном лабиринте, который считается вполне адекватным тест-прибором для определения тревожности. В конце опытов, у части животных электролитически повреждали медиальное ядро прозрачной перегородки и, после полного постоперационного выздоровления, их поведение вновь проверялось на крестообразном лабиринте.

Опытами показано, что прямой корреляции между врожденной пассивностью и тревожностью, либо между активностью и тревожностью, нет, что указывает на наличие различных механизмов депрессии и тревожности. Повреждение прозрачной перегородки в равной степени уменьшало тревожность у обоих типов животных. Полученные данные подтверждают распространенный взгляд на различие механизмов, лежащих в основе депрессии и тревожности.

INFLUENCE OF THE SEPTAL LESION ON BEHAVIOR OF THE RATS WITH DIFFERENT INHERENT ACTIVITY ON THE ELEVATED PLUS-MAZE

M. Chkhetiani, A. Koreli

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

SUMMARY

The work deals with influences of various inherent emotional states on behavior of the outbred Wistar rats on the elevated plus-maze. These behaviors are analyzed in both intact animals and in those with electrolytically damaged *septum pellucidum*. With an aid of Porsolt's test (forced swimming) the animals were conditionally divided into "active" and "passive" subgroups. The latter were considered as having inherent (endogenous) depressive traits. At the further stage of experiments the active and passive animals were assessed on the elevated plus-maze, which is believed to be a valid test-apparatus for anxiety evaluation. Finally, the medial nucleus of *septum pellucidum* was destroyed in part of the animals and after complete post-surgery recovery their behavior was reevaluated on the elevated plus-maze.

Experiments have shown that there is no direct correlation between high inborn activity and anxiety or low inborn activity and anxiety. This points that the mechanisms of anxiety and depression are different. Destruction of the *septum* decreased anxiety in both types of the animals. The results obtained hence confirm the popular notion that anxiety and depression are basically different events.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2004, ტ. 30, № 5.

Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2004, т. 30, № 5.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2004, vol. 30, No. 5.

მანგანუმის როლი ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზში. მიმოხილვა

თ. ცინცაძე, ა. შუკაკიძე*, ი. ლაზრიშვილი**

საქართველოს სახელმწიფო ტექნიკური უნივერსიტეტი, თბილისი; * თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ** საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 13.07.2004

მიმოხილვაში განხილულია მანგანუმის როლი იმ ნევროლოგიური და ფსიქიკური დარღვევების პათოგენეზში, რომელიც აღინიშნება ღვიძლის მიმე დაზიანების შემთხვევებში და რომელიც ცნობილია როგორც ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია. მაგნიტურ-რეზონანსული იმიჯინგის მეთოდების გამოყენებით დადგენილია, რომ იმ პაციენტების თავის ტვინში, კერძოდ კი ბაზალურ განგლიებში, რომლებიც დაავადებულნი არიან ციროზით ან ჰეპატიტით, აგრეთვე პორტულსისტემური ანასტომოზების შემთხვევებში, აღინიშნება მანგანუმის მკვეთრად გაზრდილი დონე. ამასთანავე, ბაზალურ განგლიებში მანგანუმის აკუმულაცია კორელაციაშია იმ დარღვევებთან, რომლებიც დამახასიათებელია ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიისათვის. მანგანუმის დონე გაზრდილია იმ ცხოველების თავის ტვინშიც, რომლებიც გამოყენებული იყვნენ ღვიძლის ქრონიკული დაზიანების, პორტულ-სისტემური შუნტირების და ნალღლის სადინარის ობსტრუქციის ექსპერიმენტულ მოდელებში. განხილულია, აგრეთვე, თანამედროვე მოსაზრებები მანგანუმის ნეიროტოქსიკური ეფექტის ნატიფი მექანიზმების შესახებ.

საკვანძო სიტყვები: მანგანუმი, ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, ბაზალური განგლიები

ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია წარმოადგენს ნევროლოგიური და ფსიქიკური დარღვევების კომპლექსს, რომელიც აღინიშნებათ ღვიძლის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებს და, ამასთანავე, გამორიცხულია ტვინის სხვა ცნობილი დაავადებები.

ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის ნომენკლატურა, რომელიც შემოთავაზებულია გასტროენტეროლოგთა XI მსოფლიო კონგრესის მიერ, დამყარებულია როგორც ღვიძლის დარღვევების თავისებურებებზე, ასევე ამ დარღვევათა ხანგრძლივობასა და ღვიძლის დაავადებათა ნევროლოგიურ მანი-

ფესტაციოზე [19]. გამოარჩევენ ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის სამ ძირითად ტიპს:

ტიპი A: ღვიძლის მწვავე უკმარისობასთან ასოცირებული ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია;

ტიპი B: ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, რომელიც ასოცირებულია პორტულ-სისტემურ ანასტომოზთან და არ არის დაკავშირებული ჰეპატოცელულურ დაავადებებთან;

ტიპი C: ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, რომელიც ასოცირებულია ციროზთან და პორტულ ჰიპერტენზიასთან, ან პორტულ-სისტემურ შუნტთან.

C ტიპის ქვეკატეგორიები:

- ეპიზოდური ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, რომელიც თავის მხრივ იყოფა პრეციპიტირებულ, სპონტანურ და განმეორებად ფორმებად;
- პერსისტენტული ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, რომელიც შეიძლება იყოს ზომიერი, მიმე და მკურნალობას დაქვემდებარებადი;
- მინიმალური ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია.

როგორც ამ ნომენკლატურიდან ჩანს, ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის ერთ-ერთი ძირითადი ფორმაა ე.წ. პორტულ-სისტემური ენცეფალოპათია, რომელსაც რიგ შემთხვევებში თან ახლავს ჰეპატოცელულური დაავადებებიც. მისი მიზეზია ვენური სისხლის პორტულ-სისტემური შუნტირება, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს ან სპონტანურად, ან ქირურგიული ჩარევის შედეგად. ამ დროს თავის ტვინის ცალკეულ უბნებში ასტროციტების ცვლილებები უფრო ნათლად არის გამოხატული, ვიდრე ნეირონებისა. კერძოდ, კომის შედეგად გარდაცვლილი ციროზიანი პაციენტების თავის ტვინის ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ასტროციტების დიდი ნაწილი გაჯირჯეებულია, გაზრდილია ბირთვის მოცულობა, ბირთვაკი მკვეთრად არის გამოხატული, ქრომატინი ლოკალიზებულია ბირთვის გარსის გასწვრივ [8, 10, 50]. ნაჩვენებია, აგრეთვე, რომ ასტროციტებში გაზრდილია გლისის ფიბრილური მუავე ცილისა და რიგი ფერმენტების ექსპრესია და მიტოქონდრიული ბენზოდიანჰეპინური რეცეპტორების სიმკვრივე [30, 31, 57].

ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის დროს მენტალური სტატუსის რანჟირებისათვის საყოველთაოდ აღიარებულია ვესტჰავენის კრიტერიუმები. განარჩევენ ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის ოთხ სტადიას.

I სტადიისათვის დამახასიათებელია: ეიფორია ან დეპრესია, ცნობიერების მინიმალური დეგრადაცია, მონოტონური მეტყველება და/ან ძილის დარღვევები; შესაძლოა ასტერიქსისის ("მოფარფატე" ტრემორის) არსებობაც.

II სტადიას ახასიათებს: ლეთარგია და/ან ცნობიერების მნიშვნელოვანი დეგრადაცია, ყურადღების დაქვეითება, შეკრების არითმეტიკული ოპერაციის შესრულების გაუარესება, ინდივიდუალობის ძნელად შესამჩნევი

ცვლილებები, შეუსაბამო ქცევა, პირამიდული და ექსტრაპირამიდული დარღვევები, ასტერიქსისი, ტრიფაზური ტალღები ელექტროენცეფალოგრამაში.

III სტადიისათვის დამახასიათებელია: ცნობიერების და მეტყველების მძიმე დარღვევები, გამოკლების არითმეტიკული ოპერაციის შესრულების გაუარესება, ნახევრადსტუპორში გარდამავალი მძინარობა, მაგრამ ვერბალურ სტიმულზე რეაქციის არსებობა, პირამიდული და ექსტრაპირამიდული დარღვევები, ასტერიქსისი, ტრიფაზური ტალღები ელექტროენცეფალოგრამაში.

IV სტადიისათვის დამახასიათებელია: ასტერიქსისი, დელტა აქტივობა ელექტროენცეფალოგრამაში, კომა (თუმცა დასაწყისში აღინიშნება რეაქცია მტკივნეულ სტიმულზე, შემდგომ კი მტკივნეულ და ვერბალურ სტიმულზე რეაქციის არარსებობა).

ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზის გასარკვევად დღეისათვის მრავალი ჰიპოთეზაა შემოთავაზებული.

ამონიაკი მიჩნეულია ერთ-ერთ ძირითად ნეიროტოქსინად, რომელიც ჩართულია ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზში [7, 10, 13 და სხვ.]. ვარაუდობენ, აგრეთვე, რომ ღვიძლის უკმარისობის დროს ენდოგენური ბენზოდიაზეპინები აკუმულირდება თავის ტვინში და იწვევს ღვიძლისმიერ ენცეფალოპათიას [15, 26, 48].

აღწერილია, რომ ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის დროს ადგილი აქვს სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერული სისტემის (გლუტამატერგული, დოფამინერგული, პისტამინერგული, სეროტონერგული და სხვ.) დარღვევა [4, 5, 38, 41, 67, 77 და სხვ.].

არსებობს, აგრეთვე, მონაცემები იმის შესახებ, რომ ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზში გარკვეულ როლს თამაშობს ენდოგენური ოპიოიდები - მეტ-ენკეფალინები, ლეი-ენკეფალინები და β-ენდორფინები [70, 76, 78].

პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფიის მეთოდით ნაჩვენებია, რომ ციროზიან პაციენტებში, რომლებსაც დადგენილი ჰქონდათ ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, ტვინის ცალკეულ უბნებში (თალამუსში, კუდიან ბირთვსა და ნათხემში) გაძლიერებულია გლუკოზის უტილიზაცია, ხოლო დიდი ნახევარსფეროების ქერქში (მათ შორის, სარტყლის ხვეულში) - დაქვეითებულია. ვარაუდობენ, რომ ადრეული ნეიროფსიქიური დარღვევები (ცნობიერების დეგრადაცია, დროსა და სივრცეში დეზორიენტაცია, მეხსიერების დეფიციტი) გამოწვეულია გლუკოზის მეტაბოლიზმის ცვლილებებით [3, 37, 51].

აღნიშნული ფაქტორების მნიშვნელობა ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზში უფრო დაწვრილებით განხილულია ბოლო წლებში გამოქვეყნებულ, ამ პრობლემისადმი მიძღვნილ, მიმოხილვით სტატიებში [19, 24, 36, 53].

ღვთისათვის ინტენსიურად შეისწავლება მანგანუმის როლი ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის პათოგენეზში. ცნობილია, რომ ორგანიზმი ითვისებს საჭმლის მომნელებელ სისტემაში მოხვედრილი მანგანუმის მხოლოდ 2-4%-ს [14, 42, 43 და სხვ.], ზოგი მკვლევარის მონაცემების მიხედვით კი -

3-8%-ს [60]. მანგანუმის დანარჩენი ნაწილი ორგანიზმიდან, უპირატესად, განავალთან ერთად გამოიყოფა, სადაც ის ჰეპატობილიარული გზით ხედება [54]. სისხლში მანგანუმის კონცენტრაცია იზრდება მწვავე ჰეპატიტის აქტიურ ფაზაში, ასევე პოსტჰეპატიტური ციროზის დროს. ჰეპატიტითა და ციროზით დაავადებულ პაციენტებში დადგენილია სარწმუნო კორელაცია სისხლში მანგანუმის კონცენტრაციასა და ღვიძლის ფერმენტების აქტივობას შორის [22, 64, 71].

ღვიძლის უკმარისობისა და პორტულ-სისტემური ანასტომოზის შემთხვევებში, მანგანუმის კონცენტრაცია მკვეთრად იზრდება თავის ტვინის ქსოვილშიც, განსაკუთრებით კი, ბაზალურ განგლიებში.

მაგნიტურ-რეზონანსული იმიჯინგის (MRI) მეთოდით ნაჩვენებია, რომ ციროზით დაავადებული პაციენტების უმეტესობას ბაზალურ განგლიებში აღენიშნება T1-წონადობის გამოსახულების სიგნალის (T1-weighted images signal) ჰიპერინტენსიურობა [9, 11, 28, 29, 44, 56, 64, 74]. ეს სიგნალი შეიძლება გამოწვეული იყოს ლიპიდების დეპონირებით, კალციფიცირებით, მელანინით, მეტემოგლობინით, ან მანგანუმით. მანგანუმის სასარგებლოდ მონაცემთა მთელი რიგი მიუთითებს:

1. ციროზიანი პაციენტების აუტოფსიური მასალის შესწავლით დადგენილია, რომ მანგანუმის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი თავის ტვინში, განსაკუთრებით კი, პალიდუმში [27, 32, 40, 59].
2. იმ პაციენტების თავის ტვინის ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევით, რომლებსაც აღენიშნებოდათ T1-წონადობის MRI გამოსახულების ჰიპერინტენსიურობა, ნანახია ასტროციტების ისეთივე ცვლილებები, როგორიც დამახასიათებელია ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიისათვის [29, 74]. ამასთან, ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ქრონიკულად per os მიწოდებული მანგანუმით განპირობებული ინტოქსიკაცია ბაზალურ განგლიებში იწვევს ნეიროგლიის კარგად გამოხატულ ცვლილებებს. კერძოდ, აღინიშნება ასტროციტების ისეთივე ხასიათის ცვლილებები (უჯრედის გაჯირჯევა, მიტოქონდრიების დაზიანება, გლიოფობრილების კონების ჰიპერტროფია, გლიოკოენის მარცვლების აკუმულაცია და ა.შ.), როგორიც დამახასიათებელია ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიისათვის [18, 52, 62, 63, 79]. ასტროციტების ცვლილებები აღწერილია მანგანუმით ქრონიკული ინტოქსიკაციის შედეგად გარდაცვლილი პაციენტის პალიდუმშიც [75].
3. პალიდუმში T1-წონადობის MRI გამოსახულებების ჰიპერინტენსიურობა აღენიშნებათ ტოტალურ პარენტერულ კვებაზე გადაყვანილ პაციენტებს, ხოლო ასეთი გზით საკვების მიწოდების შეწყვეტის შემდეგ ეს სიგნალი ქრება [39, 45, 46]. ცნობილია, რომ პარენტერული კვების დროს ორგანიზმში, კერძოდ კი თავის ტვინში, მკვეთრად იზრდება მანგანუმის კონცენტრაცია.
4. ბაზალურ განგლიებში MRI T1-წონადობის გამოსახულებების სიგნალის ჰიპერინტენსიურობა აღენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებსაც დადგენილი აქვთ ალაგილის სინდრომი (Alagill's syndrome). ეს სინდრომი

გამოწვეულია აუტოსომური დომინანტური დარღვევით და ხასიათდება ქოლესტაზით, ნაღვლის ინტრაჰეპატური სადინარის უკმარისობით და სისხლში მანგანუმის გაზრდილი დონით [16].

5. T1-წონადობის MRI გამოსახულების ჰიპერინტენსიურობა ნანახია იმ მაღაროელების ბაზალურ განგლიებში, რომლებიც, შრომითი პირობებიდან გამომდინარე, ხანგრძლივად განიცდიდნენ მანგანუმის შემცველი მტკრის ზემოქმედებას და დადგენილი ჰქონდათ ისეთივე ენცეფალოპათია და ექსტრაპირამიდული გამოვლინებები, როგორც დამახასიათებელია ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიისათვის [12, 49].

მანგანუმის დონე გაზრდილია იმ ცხოველების სტრიატუმში, რომლებიც გამოყენებული იყვნენ ღვიძლის ქრონიკული დაზიანების, პორტულსისტემური შუნტირების და ნაღვლის სადინარის ობსტრუქციის ექსპერიმენტულ მოდელებში [47, 58, 59]. ასე, მაგალითად, ციროზიან და პორტულკავალურ შუნტიანი ვირთაგვების პალიდუმში მანგანუმის კონცენტრაცია გაზრდილია, შესაბამისად, 27 და 57%-ით, ხოლო კუდიან ბირთვში – 57 და 67%-ით [59].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ნათელია, რომ მკვლევართა შორის არ არსებობს განსხვავებული აზრი მწვავე და ქრონიკული ჰეპატიტების, ციროზის, პორტულსისტემური ანასტომოზების და ღვიძლის სხვა დარღვევითა და მათი თანმდევი ენცეფალოპათიის შემთხვევებში თავის ტვინის ცალკეულ უბნებში მანგანუმის ჭარბი რაოდენობით დაგროვების შესახებ. მიუხედავად ამისა, ხშირად მკვლევართა მონაცემები თავის ტვინში MRI მეთოდით დადგენილ მანგანუმის დონესა და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის, ანუ ნევროლოგიურ სიმპტომების გამოვლინების ხარისხს შორის, კორელაციის შესახებ, ურთიერთსაწინააღმდეგოა [29, 59, 64, 65, 74]. ლეი-რარგუსისა და თანავეტორების [33] აზრით, ასეთი ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემების მიზეზია ის გარემოება, რომ MRI მეთოდი მანგანუმის მხოლოდ მიახლოებითი კონცენტრაციის დადგენის საშუალებას იძლევა.

უნდა აღინიშნოს, რომ MRI ახალი სწრაფი მეთოდის – ე.წ. T1 კარტირება ნაწილობრივი ინვერსიული აღდგენით (T1 mapping with partial inversion recovery – TAPIR) – გამოყენებით შესწავლილია ღვიძლის ენცეფალოპათიით დაავადებული 11 პაციენტი და 15 საკონტროლო პირი. ეს მეთოდი, MRI-ს სხვა მეთოდებთან შედარებით, საშუალებას იძლევა ტვინის სხვადასხვა უბნებში უფრო ზუსტად განისაზღვროს მანგანუმის დონე. ყურადღება გამახვილებული იყო თავის ტვინის შემდეგ უბნებზე: მკრთალი სფერო (Globus pallidus), კუდიანი ბირთვი (n. caudatus), შიგა კავსულის (Capsula interna) წინა და უკანა სეგმენტები, ჩენჩო (Putamen), თალამუსი, დიდი პემისფეროების შუბლისა და კეფის წილების ქერქი და ქერქქვეშა თეთრი ნივთიერება. სარწმუნო კორელაცია T1-ის ცვლილებასა და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის სიმძიმეს შორის დადგინდა მხოლოდ მკრთალ სფეროში, კუდიან ბირთვსა და შიდა კავსულის უკანა სეგმენტში [61].

ტვინის დამაგნიტებით კონტრასტირებული იმიჯინგის (Cerebral magnetization contrast imaging) და პროტონული მაგნიტურ-რეზონანსული სპექტროსკოპიის (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) მეთოდებით დადგე-

ნილია, რომ პირველადი ბილიარული ციროზის დროს გამოვლენილ ნეუროლოგიურ დარღვევებს საფუძვლად უდევს ქოლესტაზი და არა ციროზი, per se [20]. ავტორების აზრით, ღვიძლის ფუნქციის გაუარესება ციროზისა და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის განვითარებამდე ბევრად უფრო ადრე ახდენს არახელსაყრელ ზემოქმედებას თავის ტვინზე.

მანგანუმის ნეიროტოქსიკური ეფექტის ნატიფი მექანიზმების შესახებ მრავალი და, უმეტეს შემთხვევაში, სპეკულაციური მოსაზრება არსებობს.

ითვლება, რომ მანგანუმი გავლენას ახდენს დოფამინურულ გადაცემაზე. მანგანუმის ქრონიკული ინჰალაციის შემთხვევაში, პრიმატების პალიდუმში 60-80%-ით იზრდება მანგანუმის კონცენტრაცია და ადგილი აქვს დოფამინის შემცველობის თანმხლებ შემცირებას [6]. მანგანუმი ასტიმულირებს ნერვული დაბოლოებებიდან დოფამინის გამოთავისუფლებას [17] და დოფამინის გამოფიტვას მისი დეპონირების ადგილებიდან [35].

მანგანუმით ზემოქმედება აქვეითებს ასტროციტების მიერ გლუტამატის მიტაცებას [23]; გავლენას ახდენს გლუტამინ-სინთეზაზას აქტივობაზე [1]. პორტულ-სისტემური ანასტომოზისა და ღვიძლის დისფუნქციის მქონე პაციენტების MRI და MRS მეთოდებით ჩატარებული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ადგილი აქვს მიოინოზიტოლისა და ქოლინის კონცენტრაციის დაქვეითებას, ხოლო გლუტამინის კონცენტრაციის – ზრდას. მიოინოზიტოლის განღვევა წარმოადგენს ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის ყველაზე მგრძობიარე და სპეციფიკურ სპექტროსკოპიულ მარკერს. მისი ნაკლებობა, შესაძლოა, წარმოადგენს გლუტამინის აკუმულაციის კომპენსატორულ მექანიზმს [21].

მანგანუმით ქრონიკული ინტოქსიკაცია იწვევს თავის ტვინში მონოამინოქსიდაზის აქტივობის ზრდას [34, 68]; მისი ორივე იზოფორმის (MAO_A და MAO_B) აქტივობა გაზრდილია ღვიძლის ენცეფალოპათიის მქონე და კომის შედეგად გარდაცვლილი ციროზიანი პაციენტების თავის ტვინში [57].

მანგანუმი იწვევს გლიკოლიზური ფერმენტის – გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზის – ექსპრესიის ზრდას [24, 25], ანუ მანგანუმის სიჭარბე გავლენას ახდენს ტვინის მეტაბოლიზმზეც.

ზოგი მკვლევარის მონაცემებით, ასტროციტებს აქვს მანგანუმის აკუმულაციის უნარი. საერთოდ, უჯრედში აკუმულირებული მანგანუმის 70%-ზე მეტი მიტოქონდრიებშია ლოკალიზებული [2, 55, 66, 72, 73]. მანგანუმის ზემოქმედების შედეგად დოზადამოკიდებულად იზრდება ასტროციტებიდან აზოტის ჟანგის გამოთავისუფლება [66]. მკვლევარების აზრით, მანგანუმის ნეიროტოქსიკური ეფექტი განპირობებულია არა მარტო მიტოქონდრიების ფუნქციის დათრგუნვით, არამედ ტვინის ქსოვილში ნეიროტოქსიკური აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მატებითაც.

ამრიგად, ღვიძლის ქრონიკული უკმარისობისა და პორტულ-სისტემური ანასტომოზის შემთხვევებში, რომელთა შედეგად ვითარდება ღვიძლის-მიერი ენცეფალოპათია, ადგილი აქვს თავის ტვინში, განსაკუთრებით კი ბაზალურ განვლებში, მანგანუმის აკუმულაციას. თუმცა მანგანუმის რეგონდამოკიდებული აკუმულაციის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები ჯერ კიდევ არ არის საბოლოოდ გარკვეული, ღვიძლის ქრონიკული დაავადე-

ბების დროს ორგანიზმიდან ჭარბი მანგანუმის ხელაღვია შესაძლოა გახდეს დაავადების თანმდევი ნევროლოგიური დარღვევების თავიდან აცილების ერთ-ერთი საშუალება.

ლიტერატურა

1. *Aschner M., Aschner J. L. Neurosci. Behav. Rev.*, 1991, 15, 333-340.
2. *Aschner M., Gannon M., Kimelberg H. K. J. Neurochem.*, 1992, 58, 730-735.
3. *Audet R., Butterworth R.F. Metabolic Brain Disease*, 1998, 13, 69-78.
4. *Bergeron M., Layrargues G.P., Butterworth R.E. Metabolic Brain Disease*, 1989, 4, 169-176.
5. *Bergeron M., Swain M. S., Reader T. A., Butterworth R. E. Neurochem. Res.*, 1995, 20, 79-86.
6. *Bird E.D., Anton A.H., Bullock B. Neuro. Toxicol.*, 1984, 5, 59-66.
7. *Blei A.T., Olafsson S., Therrien G., Butterworth R. E. Hepatology*, 1994, 19, 1437-1444.
8. *Butterworth R.F. J. Hepatol.*, 2000, 32, 171-180.
9. *Butterworth R.F. Indian J. Gastroenterol.*, 2003, 22, Suppl. 2, S11-S16.
10. *Butterworth R.E., Giguere J.F., Michaud J., Lavoie J., Layrargues G. P. Neurochem. Pathol.*, 1987, 6, 1-12.
11. *Butterworth R.F., Spahr L., Fontaine S., Layrargues G.P. Metab. Brain Dis.*, 1995, 10, 259-267.
12. *Chetri K., Choudhuri G. Indian J. Gastroenterol.*, 2003, 22, Suppl. 2, S28-S30.
13. *Clemmensen J.O., Larsen F.S., Kondrup J., Hansen B.A., Off P. Hepatology*, 1999, 29, 648-653.
14. *Cotzias G.C., Horiuchi K., Fuenzalida S., Mena I. Neurology*, 1968, 18, 376-382.
15. *Dasarathy S., Mullen K. D. Gut*, 1998, 42, 764-765.
16. *Devenyi A.G., Barron T.F., Mamourian A.C. Gastroenterol.*, 1994, 106, 1068-1071.
17. *Drapeau P., Nachshev D.A. J. Physiol.*, 1984, 348, 493-510.
18. *Dydyk L., Mossakowski M.J. Neuropathol. Pol.*, 1984, 22, 265-280.
19. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A. Hepatology*, 2002, 35, 716-721.
20. *Forton D.M., Patel N., Prince M., Outrige A., Hamilton G., Goldblatt J., Allsop J.M., Hajnal J.V., Thomas H.C., Bassendine M., Jones D.E., Taylor-Robinson S. D. Gut*, 2004, 53, 587-592.
21. *Gupta R.K., Dhiman R. K. Indian J. Gastroenterol.*, 2003, 22, Suppl. 2, S45-S49.
22. *Hauser R.A., Zesiewicz T.A., Martinez C., Rosemurgy A.S., Olanov C.W. Can. J. Neurol. Sci.*, 1996, 28, 95-98.
23. *Hazell A.S., Norenberg M.D. Neurochem. Res.*, 1997, 22, 1443-1447.
24. *Hazell A.S., Butterworth R. F. Proc. Soc. for Biology and Medicine*, 1999, 222, 99-112.
25. *Hazell A.S., Desjardins P., Butterworth R.F. Neurochem. Int.*, 1999, 35, 11-17.
26. *Hernandez-Aliva C.A., Shoemaker W.J., Ortega-Soto H.A. J. Psych. Neurosci.*, 1998, 23, 217-222.
27. *Krieger D., Krieger S., Jansen D., Gass P., Thielmann L., Lichtnecker H. Lancet*, 1995, 346, 270-274.
28. *Krieger D., Jaub M., Jansen O., Theilman L., Geibler M., Krieger S. Gastroenterol.*, 1996, 111, 147-155.
29. *Kulisevsky J., Pujol J., Balauzo J., Junque C., Deus J., Capdevilla A., Villanueva C. Hepatology*, 1992, 16, 1382-1388.
30. *Lavoie J., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Hepatology*, 1990, 11, 874-878.
31. *Lavoie J., Giguere J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Metab. Brain Disease*, 1987, 2, 283-290.
32. *Layrargues G.P., Spahr L., Butterworth R. F. Lancet*, 1995, 345, 375.
33. *Layrargues G.H., Rose C., Spahr L., Zayed J., Normandin L., Butterworth R.F. Metab. Brain Disease*, 1998, 13, 311-317.
34. *Leung T.K., Lai J. C. K., Lin L. J. Neurochem.*, 1986, 36, 2037-2043.
35. *Lista A., Abarca J., Ramos C., Daniels A. J. Life Sci.*, 1986, 38, 2121-2127.
36. *Lizardi-Cervera J., Almeda P., Guevara L., Uribe M. Ann. Hepatol.*, 2003, 2, 122-130.

37. Lockwood A.H., Yap E.W., Rhoades H.M., Wong W.H. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1991, 11, 331-336.
38. Lozeva V., MacDonald E., Belcheva A., Hippelainen M., Kosunen H., Tuomisto L. J. Neurochem., 1998, 71, 1450-1456.
39. Lucchini R., Albini E., Placidi D., Casparotti R., Pigozzi, Montani G., Alessio L. Neurotoxicol., 2000, 21, 769-775.
40. Maeda H., Sato M., Yoshikawa A., Kimura M., Sonomura T., Terada M. Neuroradiology, 1997, 39, 546-550.
41. Maddison J.E., Mickelthwaite C., Watson W.E., Johnston G.A. Neurochem. Int., 1996, 28, 89-93.
42. Mena I. Ann. Clin. Lab. Sci., 1974, 4, 487-491.
43. Mena I., Marin O., Fuenzalida S., Cotzias G.C. Neurology, 1967, 17, 128-136.
44. Miranda M., Caballero L. Rev. Med. Chil., 2001, 129, 1051-1055.
45. Mirowitz J.A., Westrich T.S. Radiology, 1992, 185, 535-536.
46. Mirowitz J.A., Westrich T.S., Hirsh J.D. Radiology, 1991, 181, 117-120.
47. Montes S., Alcaraz-Zubeldia M., Muriel P., Rios C. Brain Res., 2001, 891, 123-129.
48. Mullen K.D., Jones E.A. Sem. Liver Dis., 1996, 16, 255-264.
49. Nelson K., Golnick J., Korn T., Angle C. Br. J. Ind. Med., 1993, 50, 510-513.
50. Norenberg M. D. Adv. Cell Neurobiol., 1981, 2, 303-352.
51. O'Carroll R.E., Hayes P.C., Ebmeier K.P., Dougall N., Murray C., Best J.J., Bouchier I.A., Goodwin G.M. Lancet, 1991, 337, 1250-1253.
52. Olanov C.W., Good P.F., Shinotoh H., Hewitt K.A., Vingerhoets F., Snow B.J., Beal M.F., Calne D.B., Perl D.P. Neurology, 1996, 46, 492-498.
53. Ong G.P., Mullen K.D. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 13, 325-334.
54. Papavasiliu P. S., Miller S. T., Cotzias G. C. Am. J. Physiol., 1966, 211, 211-216.
55. Pinteaux E., Perraut M., Tholey G. Glia, 1998, 22, 408-414.
56. Pujol A., Pujol J., Graus F., Rimola A., Peri J., Mercader J.M., Garcia Pagan J.C., Bosch J., Rodes J., Tolosa E. Neurology, 1993, 43, 65-69.
57. Rao V.L., Giguere J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Brain Res., 1993, 621, 349-352.
58. Rose C., Butterworth R.F., Zayed J., Spahr L., Huet P.M., Gareau L., Layrargues G.P. Hepatology, 1997, 26, 182A.
59. Rose C., Butterworth R.F., Zayed J., Normandin L., Todd K., Michalak A., Spahr L., Huet P. M., Layrargues G. P. Gastroenterol., 1999, 117, 640-644.
60. Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Eriksson R., Lonnerdal B. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.), 1986, 59, Suppl. 7, 60-62.
61. Shah N.J., Neeb H., Zaitsev M., Steinhoff S., Kircheis G., Amants K., Haussinger D., Zilles K. Hepatology, 2003, 38, 1219-1226.
62. Shukakidze A., Khetsuriani R., Bikashvili T. Proc. Georgian Acad.of Sci.(Biol. ser.), 1998, 24, 365-373.
63. Shukakidze A.A., Lazriev I.L., Bikashvili T.Z. J. Neurosci. and Behav. Physiol., 2002, 32, 561-566.
64. Spahr L., Butterworth R.F., Fontaine S., Bui L., Therrien G., Millette P., Lebrun L-H., Zayed J., Leblanc A., Layrargues G.P. Hepatology, 1996, 24, 1116-1120.
65. Spahr L., VingerHoetes F., Lazeyras F., Dalavelle J., Du Pasquier R., Giostra E. Hepatology, 1998, 28, 457A.
66. Spranger M., Schwab S., Desiderato S., Bonmann E., Krieger D., Fandrey J. Exp. Neurol., 1998, 149, 277-283.
67. Suarez I., Bodega G., Fernandez B. Brain Res., 1997, 778, 346-353.
68. Subhash M., Padmashree T.S. Food and Chem. Toxicol., 1991, 29, 579-582.
69. Taylor-Robinson S.D., Oatridge A., Hajnal J.V., Burroughs A.K., McIntyre N., Desouza N. M. Metab. Brain Dis., 1995, 10, 175-188.

70. Thornton J.R., Losowsky M.S. Gut, 1991, 32, 306-308.
71. Versieck J., Barbier F., Speecke A., Hoste J. Clin. Chem., 1974, 20, 1141-1145.
72. Wedler F.C., Ley B.W. Neurochem. Res., 1990, 15, 1221-11228.
73. Wedler F.C., Ley B.W., Grippo A.A. Neurochem. Res., 1989, 14, 1129-1135.
74. Weissenborn K., Ehrenheim C., Hori A., Kubicka S., Manns M. P. Metab. Brain Dis., 1995, 10, 219-231.
75. Yamada M., Ohno S., Okayasu I., Okeda R., Hatakeyama S., Watanabe H., Ushio K., Tsukagoshi H. Acta Neuropathol (Berl), 1986, 70, 273-278.
76. Yurdaydin C., Li Y., Ha J.H., Jones E.A., Rothman R., Basile A.S. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1995, 273, 185-192.
77. Yurdaydin C., Herneth A.M., Puspok A., Steindl P., Singer E., Ferenci P. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 8, 667-871.
78. Yurdaydin C., Kanavelioglu D., Onaran O., Celik T., Yasa M.H., Urunalimoglu O. J. Hepatol., 1998, 29, 796-801.
79. Бикашвили Т., Шукакидзе А., Кикнадзе Г. Морфология, 2000, 117, 14- 18.

РОЛЬ МАРГАНЦА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. ОБЗОР

Т. Цинцадзе, А. Шукакидзе*, И. Лазришвили**

Грузинский государственный технический университет, Тбилиси; * Тбилисский государственный медицинский университет; ** Институт физиологии им. И.С. Бериташвили Академии наук Грузии, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрена роль марганца в патогенезе комплекса тех неврологических и психических расстройств, которые отмечаются у больных с тяжелыми повреждениями печени и которые известны как печеночная энцефалопатия. Методами ядерно-магнитного резонанса установлено, что в головном мозге, в частности в базальных ганглиях, у больных циррозом и гепатитом, а также в случаях порто-системного анастомоза, имеет место резкое повышение концентрации марганца. При этом, уровень марганца в базальных ганглиях коррелирует с расстройствами, характерными для печеночной энцефалопатии. Уровень марганца, также повышен в мозге животных, использованных в экспериментальных моделях хронического поражения печени, порто-системного шунтирования и обструкции желчного протока. Рассмотрены, также, современные взгляды о тонких механизмах нейротоксического эффекта марганца.

ROLE OF THE MANGANESE IN PATHOGENESIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY. A REVIEW

T. Tsintsadze, A. Shukakidze, I. Lazrshvili***

Georgian State Technical University, Tbilisi; * Tbilisi State Medical university; ** I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

SUMMARY

The role of manganese in pathogenesis of those neurological and psychic disorders is reviewed, which are noted in the cases of grave damage to the liver and which are known as hepatic encephalopathy. With an aid of MRI it was determined that in the brains of the patients, particularly in the basal ganglia, which are afflicted with cirrhosis or hepatitis, as well as in the cases of portal-systemic anastomoses, dramatically increased level of the manganese has been revealed. Accumulation of the manganese in the basal ganglia correlates with those disorders, which are characteristic of hepatic encephalopathy. Volume of the manganese is increased also in the brains of those animals, which are used for modeling of chronic hepatic damage – portal-systemic shunting and obstruction of biliary ducts. Current views on the fine mechanisms of the manganese neurotoxicity are reviewed as well.

1. Gurev G.P., Gurev P.G., Gurev G.P., Gurev K.V., Gurev G.P., Gurev E.V., Gurev M.P., Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
2. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
3. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
4. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
5. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
6. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
7. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
8. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
9. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
10. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
11. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
12. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
13. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
14. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
15. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
16. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
17. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
18. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
19. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
20. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
21. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
22. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
23. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
24. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
25. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
26. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
27. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
28. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
29. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
30. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
31. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
32. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
33. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
34. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
35. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
36. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
37. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
38. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
39. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
40. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
41. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
42. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
43. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
44. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
45. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
46. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
47. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
48. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
49. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
50. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
51. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
52. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
53. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
54. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
55. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
56. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
57. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
58. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
59. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
60. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
61. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
62. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
63. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
64. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
65. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
66. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
67. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
68. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
69. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
70. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
71. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
72. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
73. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
74. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
75. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
76. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
77. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
78. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
79. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
80. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
81. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
82. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
83. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
84. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
85. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
86. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
87. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
88. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
89. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
90. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
91. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
92. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
93. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
94. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
95. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
96. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
97. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
98. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
99. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.
100. Gurev G.P., Gurev G.P. *Neurolog.*, 1996, 46, 491-498.

Ca²⁺-АТФაზის გაშვების ფიზიოლოგიური საკითხი

ლ. წაქაძე, ნ. არუთინოვა, ე. ნოზაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 28.06.2004

ვითარდება თავის ტვინის სინაფსური მემბრანების Mg²⁺-არადამოკიდებულ Ca²⁺-ATPაზასა და Ca²⁺-ATPაზას შორის არსებობს გარკვეული ურთიერთკავშირი. თავისუფალი Mg²⁺ Ca²⁺-ATPაზის სრულ ინიზიტორს წარმოადგენს, დაკავშირების ერთი უბნით (M_{Mg} = 1). ასევე, თავისუფალი Ca²⁺ ინიზიტორებს Ca²⁺-ATPაზას (M_{Ca} = 1). Ca²⁺-ATPაზა კალიუმის და ნატრიუმის იონებისადმი არამგრძობიარეა.

საკვანძო სიტყვები: Ca²⁺-ATPაზა, სინაფსური მემბრანები, ვითარება

ძუძუმწოვართა თავის ტვინის სინაფსურ მემბრანებში ლოკალიზებულია Ca²⁺-აქტივირებული ATPაზების ორი სისტემა: Ca²⁺, Ca²⁺-ATPაზა (Mg²⁺-დამოკიდებული) და Ca²⁺-ATPაზა (Mg²⁺-არადამოკიდებული). პირველი წარმოადგენს კლასიკურ “Ca-ტუმბოს”, ხოლო მეორეს ფუნქციური დანიშნულება სადღეისოდ გარკვეული არ არის. ამ უკანასკნელის სუბსტრატია [Ca²⁺-ATP] კომპლექსი და აქტივდება Ca²⁺-ის დაბალი კონცენტრაციებით [1]. ექვეყნებუ დგას Ca²⁺-ATPაზის მონაწილეობა Ca²⁺-სა და წყალბად იონთა ტრანსპორტში [1]. Ca²⁺-ATPაზა ნაკლებად შესწავლილი სისტემაა, ამდენად ბევრი საკითხი მისი ფუნქციონისა და სხვა მემბრანულ ფერმენტულ სისტემებთან ურთიერთკავშირის შესახებ შესასწავლ საგანს წარმოადგენს.

მასალა და მეთოდები

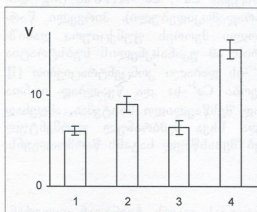
კვლევის ობიექტს წარმოადგენს ვითარებას თავის ტვინიდან დიფერენციალური ცენტრიფუგირებით, 1,2-0,8 საქაროზას გრადიენტში მიღებული, სინაფსური მემბრანების ფრაქცია [6]. Ca²⁺-ATPაზურ აქტივობაზე ვმსჯელობდით სხვაობით tris-HCl (pH 7,5) 40 mM, ვგტა – 0,1 mM, ოუბაინი – 0,1 mM, Ca-ისა და ATP-ის 2 mM კონცენტრაციის შემადგენლობის მქონე არესა და უკალციუმო არეს შორის. Ca²⁺-ATPაზურ აქტივობას ვიკვებდით

იგივე შემადგენლობის არეში, მხოლოდ Ca^{2+} -ის ნაცვლად შეგვექონდა Mg^{2+} -ATP-ის აქტივობას ვიგებდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის (Pin) რაოდენობით მგ ცილაზე საათში. არაორგანულ ფოსფორს ესაზღვრავდით კოლორიმეტრიულად [2]. ცილის კონცენტრაციას ესაზღვრავდით ლოურის მეთოდით. ექსპერიმენტული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად.

შედეგები და მათი განხილვა

ორი ფერმენტული სისტემის ურთიერთზეგავლენის შესწავლის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს თითოეულისათვის ცილის კონცენტრაციიდან რეაქციის სიჩქარის პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულების გავლენა, რაც საშუალებას იძლევა საძიებელი სისტემებისათვის შერჩეულ იქნას ცილის ოპტიმალური კონცენტრაციები და შემდგომ სარეაქციო არეში მათი ჯამური კონცენტრაციის შეტანა.

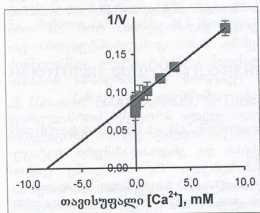
სურ. 1-ზე მოყვანილია Ca^{2+} -ATP-ის, Ca^{2+} -ATP-ის და მათი ჯამური (ექსპერიმენტულად მიღებული) აქტივობა, რაც შეადგენს $6,11 \pm 0,51$ (1), $9,05 \pm 0,88$ (2) და $6,5 \pm 0,8$ (3) μM Pin/საათი მგ ცილა, შესაბამისად. ჯამური (თეორიულად გამოთვლილი) აქტივობა – $15,16 \pm 1,02$ (4) μM Pin/საათი მგ ცილა. სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ თეორიულ და ექსპერიმენტულ ხვედრით აქტივობებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ საძიებელი სიდიდეები ურთიერთზემოქმედებენ. მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ გვენახა Ca^{2+} -ATP-ის დამოკიდებულება Mg^{2+} -ის კონცენტრაციაზე და Ca^{2+} -ATP-ის დამოკიდებულება Ca^{2+} -ის კონცენტრაციაზე.



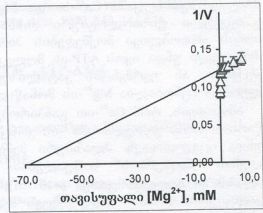
სურ. 1. Ca^{2+} - და Ca^{2+} -ATP-ის ურთიერთქმედება. Ca^{2+} -ATP-ის (1), Ca^{2+} -ATP-ის (2), Ca^{2+} - და Ca^{2+} -ATP-ის (ექსპერიმენტული ჯამი) (3), Ca^{2+} - და Ca^{2+} -ATP-ის (თეორიული ჯამი) (4). $\text{Ca}^{2+} = 2 \text{ mM}$, $\text{Mg}^{2+} = 2 \text{ mM}$, $\text{ATP} = 2 \text{ mM}$, ცილა (1 და 2) = $0,025 \text{ მგ/მლ}$, ცილა (3 და 4) = $0,05 \text{ მგ/მლ}$.

სურ. 2-ზე ნაჩვენებია Ca^{2+} -ATP-ის აქტივობაზე Mg^{2+} -ის იონების ზეგავლენა. აბცისათა ღერძზე გადაზომილია თავისუფალი Mg^{2+} -ის კონცენტრაციები, გამოთვლილი ჯამური (Σ) Mg^{2+} -ის ვარიანტული კონცენტრაციების ($0,1 \text{ mM}$ -დან $10,0 \text{ mM}$ -მდე) მიხედვით (იხ. ცხრილი, მარცხენა მხარე).

$\Sigma Mg^{2+} = 2 \text{ mM}; \Sigma ATP = 2 \text{ mM}; K_{Mg} = 0.085 \text{ mM}^{-1}$						$\Sigma Ca^{2+} = 2 \text{ mM}; \Sigma ATP = 2 \text{ mM}; K_{Ca} = 0.117 \text{ mM}^{-1}$					
ΣCa^{2+} mM	ATP_r mM	Mg^{2+} mM	$MgATP$ mM	Ca^{2+} mM	$CaATP$ mM	ΣMg^{2+} mM	ATP_r mM	Ca^{2+} mM	$CaATP$ mM	Mg^{2+} mM	$MgATP$ mM
0,00	0,37	0,372	1,63	0,000	0,00	0,00	0,43	0,429	1,57	0,000	0,00
0,01	0,37	0,375	1,62	0,002	0,01	0,10	0,38	0,457	1,53	0,018	0,02
0,10	0,33	0,407	1,59	0,026	0,026	0,50	0,25	0,630	1,37	0,125	0,37
0,20	0,30	0,443	1,56	0,066	0,14	0,75	0,20	0,827	1,17	0,254	0,50
1,00	0,15	0,717	1,28	0,435	0,57	1,00	0,17	0,993	1,01	0,417	0,58
2,00	0,09	0,966	1,03	1,125	0,88	2,00	0,091	1,230	0,77	1,075	0,93
3,50	0,06	1,200	0,80	2,368	1,14	3,50	0,05	1,528	0,47	2,457	1,04
5,00	0,04	1,356	0,65	3,700	1,31	7,50	0,02	1,737	0,26	6,207	1,29
10,0	0,02	1,592	0,41	6,429	1,57	10,0	0,02	2,000	0,00	10,00	1,72



სურ. 2. Ca^{2+} -ATP-ის აქტივობაზე თავისუფალი Mg^{2+} -ის მოქმედება. $Ca^{2+} = 2 \text{ mM}$, $ATP = 2 \text{ mM}$, ცილა - $0,025 \text{ მგ/მლ}$.



სურ. 3. Ca^{2+} -ATP-ის აქტივობაზე თავისუფალი Ca^{2+} -ის მოქმედება. $Mg^{2+} = 2 \text{ mM}$, $ATP = 2 \text{ mM}$, ცილა - $0,025 \text{ მგ/მლ}$.

კინეტიკური მრუდის ფორმის ანალიზის მეთოდით [7] დადგინდა, რომ ფუნქციის გააჩნია ასიმპტოტა (ე.ი. მიისწრაფვის სწორი ხაზისაკენ) ($1/V = 0,1234 \pm 0,0018$), რაც იმის მაჩვენებელია, რომ თავისუფალი Mg^{2+} -ის იონები Ca^{2+} -ATP-ის რეაქციის სრულ ინჰიბიტორს წარმოადგენს და მისი, როგორც სრული ინჰიბიტორისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი, უტოლდება ერთს (მრუდი სწორდება შებრუნებული სიდიდის პირველ ხარისხში).

იგივე ხასიათის დამოკიდებულება მივიღეთ Ca^{2+} -ATP-ის აქტივობაზე თავისუფალი Mg^{2+} -ის იონების ზეგავლენით (სურ. 3). თავისუფალი Mg^{2+} -ის კონცენტრაციები მოყვანილია ცხრილის მარჯვენა მხარეს. ექსპერიმენტული

მრუდის ხასიათიდან გამომდინარე, აქაც გვაქვს ასიმპტოტა ($1/V = 0,0909 \pm 0,011$), ე.ი. თავისუფალი Ca^{2+} -ის იონები Ca^{2+} -ATP-ის აქტივობის ინჰიბიტორს წარმოადგენს, ხოლო Ca^{2+} -ATP-ის გააჩნია Ca^{2+} -ის დამაკავშირებელი ერთი უბანი ($m=1$). ორივე სისტემისათვის (Ca^{2+} -ATP-ისა და Ca^{2+} -ATP-ის) თავისუფალი Mg^{2+} და თავისუფალი Ca^{2+} -ის კონცენტრაციების ცვლილება (სურ. 2 და 3) მიმდინარეობს თავისუფალი ლიგანდების (თავისუფალი ATP, Ca^{2+} -ATP კომპლექსი, Ca^{2+} , ან Mg^{2+}) შესაბამისი ცვლილების ფონზე. ცხრილში მოყვანილია Ca^{2+} -ATP-ისა და Ca^{2+} -ATP-ისათვის გამოთვლილი თავისუფალი ლიგანდების კონცენტრაციები. წონასწორობის კონსტანტები $[Ca^{2+}\text{-ATP}]$ და $[Ca^{2+}\text{-ATP}]$ -ის კომპლექსისათვის ტოლია: $K_{Mg} = 0,085 \text{ mM}^{-1}$ [5] $K_{Ca} = 0,117 \text{ mM}^{-1}$ [8].

ცნობილია, რომ Ca^{2+} -ისა და Mg^{2+} -ის იონები არეგულირებენ მთელ რიგ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ პროცესებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს ნერვული უჯრედის ფუნქციობას. ამავე დროს, Ca^{2+} -ისა და Mg^{2+} -ის მოქმედება მეტაბოლიზმზე ავლენს გარკვეულ ანტაგონიზმს. კარგად ცნობილია Mg^{2+} -ის როლი სუბსტრატული კომპლექსის შექმნაში ადენოზინტრიფოსფატური რეაქციებისათვის. ასევე დადგენილია $[Ca^{2+}\text{-ATP}]$ სუბსტრატული კომპლექსის არსებობა Ca^{2+} -ATP-ის რეაქციისათვის [3]. მრავალ შემთხვევაში Ca^{2+} -სა და Mg^{2+} -ს შორის ანტაგონიზმს არ გააჩნია გარკვეული ფიზიოლოგიური ახსნა. უნდა ვივარაუდოთ, რომ ამ ორი იონის ერთობლივი მოქმედების პირობებში, მათი კონკურენტულობა გამოწვეული უნდა იყოს ATP-ის მოლეკულასთან სუბსტრატული კომპლექსის შექმნით, ან ფერმენტის კატალიზური ცენტრის ფორმირებაში მონაწილეობით (ცნობილია Mg^{2+} -ის მონაწილეობა აღნიშნულ პროცესში).

იმისათვის, რომ Ca^{2+} -ით განპირობებული ყველა პროცესი ნორმალურად წარიმართოს, უჯრედში Ca^{2+} -ის კონცენტრაცია ძალიან ვიწრო ფარგლებში უნდა იცვლებოდეს. პლაზმური მემბრანისა და ენდოპლაზმური რეტიკულუმის “Ca-ტუმბოს” საშუალებით იონიზებული Ca^{2+} -ის დონე ციტოპლაზმაში ძალიან მცირეა ($\sim 10^{-7}$ M) მეტაბოლური მოსვენების პირობებში. კალციუმის დონის ზრდა იწვევს მეტაბოლური პროცესების ინჰიბირებას, რომლის აცილება შესაძლებელია ხდებოდეს Ca^{2+} -ATP-ის მონაწილეობით. ეს უკანასკნელი, როგორც ცნობილია, აქტივდება Ca^{2+} -ის იმ კონცენტრაციებით ($5 \cdot 10^{-4} - 2 \cdot 10^{-3}$ M), რომლებიც “Ca-ტუმბოს” მაინჰიბირებელია.

Ca^{2+} -ის იონების აღნიშნული კონცენტრაციები ითვლება Na^+, K^+ -ATP-ის ძლიერ ინჰიბიტორადაც, ვინაიდან ამუხრუჭებენ Na^+, K^+ -ATP-ის Na^+ -დამოკიდებულ საფეხურს (ფერმენტის ფოსფორილება) [9].

თავის მხრივ, Na^+, K^+ -ATP-ის გამააქტივებელი იონები – Na^+ , K^+ და Mg^{2+} გარკვეულ როლს თამაშობენ კალციუმის დინებაზე მემბრანის გასწვრივ. სწორედ Na^+ -ის კონცენტრაციული გრადიენტი განსაზღვრავს მემბრანის სხვადასხვა მხარეს ელექტროგენური Na^+/Ca^+ -ცვლის აქტივობას, ხოლო Na^+ და K^+ იონები მნიშვნელოვნად ააქტივებენ “Ca-ტუმბოს”.

დაისვა კითხვა, რა ზეგავლენას მოახდენს Na^+ და K^+ იონები Ca^{2+} -ATP-ის რეაქციაზე. შემდგომ ექსპერიმენტებში, Ca^{2+} -ATP-ისაზე კალიუმისა და ნატრიუ-

მის იონების მოქმედების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ აღნიშნული იონები 10^{-3} - 10^{-1} M ფარგლებში სარწმუნო ეფექტს არ ავლენენ. უფრო მაღალი კონცენტრაციების პირობებში ($K^+ > 100$ mM, $Na^+ > 100$ mM) აღინიშნა აქტივობის მცირე დაწვევა, რაც არასპეციფიკურია და გამოწვეული უნდა იყოს იონური ძალის გაზრდით. აღნიშნული შედეგების და ადრე მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების [4] შეჯერების საფუძველზე უნდა ვივარაუდოთ, რომ Ca^{2+} -ATPაზასა და Na^+, K^+ -ATPაზას, ასევე Ca^{2+} -ATPაზას და Na^+, Ca^{2+} -ATPაზას ძალიან მცირე რამ აქვთ საერთო. Ca^{2+} -ATPაზას ფუნქციური კავშირი სხვა ATPაზურ სისტემებთან შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

ლიტერატურა

1. არუთინოვა ნ., წაქაძე ლ. საქ. მეცნ. აკად. მაგნე, სერ. ბიოლ. – A, 2003, 29, 529-534.
2. Kazanov A.M., Maslova T.H. Ж. эвол. биохим. физиол., 1980, 16, 81-87.
3. Arutinova N.V., Tsakadze L.G., Kometiani Z.P. Georgian J. Neurosc., 2002, 1, 23-33.
4. Arutinova N.V., Tsakadze L.G. Bull. Georgian Acad. Sci., 2003, 167, 526-529.
5. Bardsley W.G., Childs R.E. Biochem. J., 1975, 149, 313-328.
6. Kometiani Z.P., Tsakadze L.G., Jariashvili T.Ya. J. Neurochem., 1984, 42, 1246-1250.
7. Kometiani Z.P., Chkadua G. J. Biol. Phys. Chem., 2003, 3, 78-81.
8. Palayoor S.T., Seyfried T.N., Bernard D.L. J. Neurochemistry, 1986, 46, 1370-1375.
9. Robinson J.O., Flashner M.S. Biochem. Biophys. Acta, 1979, 549, 145-176.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ИЗУЧЕНИЯ Ca^{2+} -АТФ-АЗЫ

Л. Цакадзе, Н. Арутюнова, Э. Нозадзе

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

РЕЗЮМЕ

Между Mg^{2+} -независимой Ca^{2+} -АТФазой и Mg^{2+} -АТФазой синаптических мембран головного мозга крыс существует определенная взаимосвязь. Свободный Mg^{2+} является полным ингибитором Ca^{2+} -АТФазы, с одним центром связывания ($M_{Mg} = 1$). Так же свободный Ca^{2+} ингибирует Mg^{2+} -АТФазу ($M_{Ca} = 1$). Ca^{2+} -АТФаза нечувствительна к ионам калия и натрия.

SOME QUESTIONS IN Ca^{2+} -ATP-ASE STUDIES

L. Tsakadze, N. Arutinova, E. Nozadze

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

SUMMARY

There is a definite relationship between Mg -independent Ca^{2+} -ATPase and Mg^{2+} -ATPase of synaptic membranes of the rat brain. Free Mg^{2+} appears to be a complete inhibitor of Ca -ATPase with one binding center ($M_{Mg} = 1$). The free Ca^{2+} inhibits Mg^{2+} -ATPase ($M_{Ca} = 1$), as well. The Ca^{2+} -ATPase is insensitive to potassium and sodium ions.

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ქურნალი "საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია - A" ბეჭდავს ბიომედიცინის სხვადასხვა დარგის სამეცნიერო წერილებს, რომლებიც მანამდე არსად არ იყო დაბეჭდილი და რომელთა პუბლიკაცია სხვა გამოცემებში დაგეგმილი არაა. წერილი უნდა შეიცავდეს ახალ, აქტუალურ მასალას, რომლის თემატიკა, მეთოდოლოგია და განსჯა შეესაბამება მეცნიერების თანამედროვე დონეს. წერილი არ უნდა შეიცავდეს მოძველებულ მონაცემებს და დაუსაბუთებულ დასკვნებს. წერილი შეიძლება წარმოდგენილ იქნას ქართულ, ინგლისურ, ან რუსულ ენაზე. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს თან უნდა დაერთოს რეზიუმე სამივე აღნიშნულ ენაზე. რეზიუმეს მოცულობა არ უნდა აღემატებოდეს 250 სიტყვას, მაგრამ არ უნდა იყოს 1000 ნაბეჭდ ნიშანზე ნაკლები. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს წერილის სრული ტექსტის ამსახველ მოკლე, მაგრამ ადეკვატურ ინფორმაციას - კვლევის მიზანს, მეთოდებს, მიღებულ შედეგებს და გამომდინარე დასკვნებს.

საკუთრივ სამეცნიერო წერილის მოცულობა (რეზიუმეების ჩათვლით) არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. მიმოხილვითი ხასიათის ან უფრო დიდი მოცულობის წერილები ქურნალში იბეჭდება მხოლოდ რედაქციის დაკვეთით ან სარედაქციო კოლეგიის თანხმობით.

ორიგინალური ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები უნდა გაფორმდეს მკაცრად სტანდარტული რუბრიკაციით - შესავალი და მიზნები, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა, (დამოწმებული) ლიტერატურა. უკანასკნელი მკაცრად ანბანით უნდა იყოს დალაგებული და დანომრილი (ჯერ ქართული, შემდეგ რუსული და, ბოლოს, ლათინურანბანოვანი). ტექსტში დამოწმებული ლიტერატურა მითითებული უნდა იყოს სათანადო ნომრებით, კვადრატულ ფრჩხილებში. თითოეულ წერილს უნდა დაერთოს საკვანძო სიტყვების (key words) სია - არა ნაკლებ ოთხისა და არა უმეტეს ათისა. ლიტერატურის სიაში საჭიროა მოტანილ იყოს ყველა ავტორის გვარი, ინიციალებით, გამოცემის (ქურნალის) სახელწოდება, წელი, ტომი, გვერდები. წიგნის ციტირების შემთხვევაში, აუცილებელია სათაურიც და გამოცემის ქალაქი და გამომცემლობა, კრებულის რედაქტორის (რედაქტორების) გვარი და ინიციალები.

წარმოდგენილი წერილი რედაქციაში უნდა შემოვიდეს 2 ცალად ამობეჭდილი ქაღალდის სტანდარტულ ფურცლებზე (A4), რომელსაც უნდა დაერთოს ზუსტად იგივე ტექსტის ელექტრონული ვერსია კომპიუტერულ დისკეტზე (3,5"). ტექსტი უნდა აიკრიფოს კომპიუტერზე, 12 ფონტით, 1,5 ინტერვალით. გვერდებზე, ოთხივე მხრიდან დაცული უნდა იყოს ველები არა ნაკლებ 2 სანტიმეტრისა. ქართული ტექსტი უნდა აიკრიფოს AcadNusx და AcadMavr ფონტებით, ხოლო რუსული და ინგლისური - Times New Roman-ით. ცხრილებში დაიშვება უფრო მცირე ზომის ფონტები. წერილის ტექსტი უნდა მომზადდეს Microsoft Word-ში (ნებისმიერი ვერსია), ხოლო გრაფიკები და სურათები - Excel-ში. თუ სურათები Excel-ში არაა დამზადებული, მკაფიო გრაფიკები და ფოტოსურათები წარმოდგენილი უნდა იყოს ორიგინალის სახით. სურათების სკანირება და მათი წარმოდგენა გრაფიკული ფაილების სახით (.jpg, .bmp და სხვ) დაუშვებელია. ვერადი სურათები ქურნალში არ იბეჭდება. დისკეტზე ჩაწერილი ფაილის სახელწოდება წერილის პირველი ავტორის სახელით უნდა იყოს აღნიშნული. კომპიუტერული დისკეტი უნდა იყოს მანამდე უხმარი, ვირუსებისგან თავისუფალი და არ უნდა შეიცავდეს სხვა, ქურნალისთვის უსარგებლო მასალას. დისკეტა ავტორს არ უბრუნდება.

სურათების დაწვრილებითი წარწერები უნდა დაიბეჭდოს წერილის ტექსტის ბოლოს, იმავე ფაილში.

ჟურნალში წერილის ბეჭდვა ავტორის (ავტორების) ხარჯებით ხორციელდება. ბეჭდვის დასაფარავი თანხა რედაქციაში უნდა შემოვიდეს რეცენზენტის დადებითი დასკვნის მიღებისთანავე. წერილის დაწუნების შემთხვევაში ავტორს (ავტორებს) უნბრუნდება წერილის ერთი პირი და წერილობითი რეცენზია. დისკეტი ავტორებს არ უბრუნდება და ინახება რედაქციაში 1 წლის განმავლობაში.

წერილების რეცენზირება ანონიმურია და ავტორს აქვს უფლება მიიღოს ან არ მიიღოს რეცენზენტის კრიტიკა. უკანასკნელ შემთხვევაში წერილი განმეორებით გადაეცემა სარეცენზიოდ სარედაქციო კოლეგიის (საბჭოს) რომელიმე წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნა საბოლოოა და გასაჩივრებას არ ექვემდებარება. წერილს ხელს უნდა აწერდეს ყველა თანაავტორი. მითითებული უნდა იყოს იმ ავტორთა ტელეფონის ნომრები, რომლებიც აწარმოებენ ურთიერთობას რედაქციასთან.

წერილს უნდა დაერთოს იმ დაწესებულების წერილობითი შუამდგომლობა (ნებართვა), რომელშიც შესრულებულია შრომა.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, 12-დან 16 საათამდე, მისამართზე: თბილისი, ლ.გოთუას ქ., № 14, იბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, III სართული, ოთახი 312, რედაქციის პასუხისმგებელი მდივანი – ალექსანდრე ქორელი.

ტელეფონი: 37-04-79, ელექტრონული ფოსტა: akoreli@hotmail.com

hp 147/5 2-