

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ხელნაწერის უფლებით

ნათია ჩხეიძე

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ ექსპერიმენტულ ცხოველებსა და ადამიანებში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

ავტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე გიორგაძე

თბილისი
2022

პრობლემის აქტუალობა

ნაშრომის აქტუალობა, მიზანი და ამოცანები

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (შდტ2) წარმოადგენს მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებების ჯგუფს, რომელისთვისაც დამახასიათებელია ქრონიკული ჰიპერგლიკემია და ხშირად უწოდებდნენ „არაინსულინდამოკიდებულ შაქრიან დიაბეტს“ ან „მოზრდილთა შაქრიან დიაბეტს“. ის შეადგენს შაქრიანი დიაბეტის ყველა შემთხვევის 90-95%-ს. შდტ2 მოიცავს პირებს, რომელთაც აქვთ ინსულინის შეფარდებითი დეფიციტი და პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობა.

შდტ2-ის განვითარების სხვადასხვა მიზეზი არსებობს, თუმცა სპეციფიკური ეტიოლოგიური ფაქტორები არ არის ცნობილი. ამ დროს, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ისგან განსხვავებით, ბეტა-უჯრედების სწრაფი აუტოიმუნური დესტრუქცია არ ვლინდება. აღსანიშნავია, რომ (შდტ2-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვს ჭარბი წონა ან სიმსუქნე. ამასთანავე, მიიჩნევა, რომ ჭარბი წონა თავად იწვევს გარკვეული ხარისხის ინსულინრეზისტენტობას. პაციენტებს, რომელთაც ტრადიციული წონის კრიტერიუმების მიხედვით არ აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე, შესაძლოა ჰქონდეთ სხეულის ცხიმის მომატებული პროცენტულობა, ძირითადად განაწილებული მუცლის არეში.

შდტ2 ხშირად მიმდინარეობს შეუმჩნეველად წლების მანძილზე ჰიპერგლიკემიის ეტაპობრივი მატების გამო, დაავადების

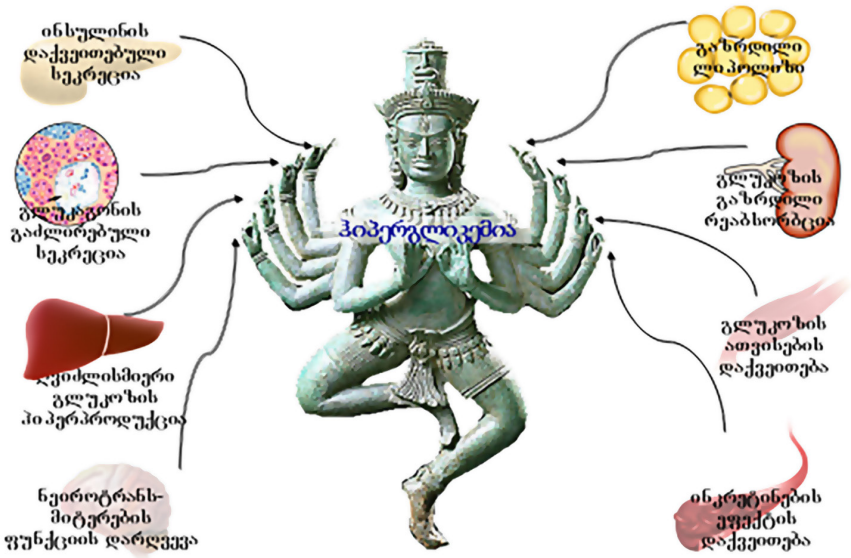
ადრეულ სტადიაზე პაციენტმა შესაძლოა ვერ შენიშნოს შაქრიანი დიაბეტისთვის დამახასიათებელი კლასიკური სიმპტომები. შედეგად, წლების განმავლობაში ჩუმად მიმდინარე დაავადების ფონზე შეიძლება ისე განვითარდეს მიკრო და მაკროსისხლმარღვოვანი გართულებები, რომ პაციენტს შდტ2-ის დიაგნოზის დადგენისას უკვე აღენიშნებოდეს შორს წასული გართულებები, ხშირად შეუქცევადი ფორმით.

შდტ2-ის განვითარების რისკი იზრდება ასაკთან, სიმსუქნესთან, თამბაქოს მოხმარებასთან და ფიზიკური აქტივობის სიმცირესთან ერთად. ის ვითარდება ორივე სქესის პირებში, ვისაც აქვთ დიაგნოსტირებული არტერიული ჰიპერტენზია ან/და დისლიპიდემია. მისი განვითარება ხშირია ქალებში, რომელთაც ანამნეზში აქვთ გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი (GDM), ან შდტ2 ხშირად დაკავშირებულია ძლიერ გენეტიკურ წინასწარგანწყობასთან (ოჯახურ ანამნეზში პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების არსებობა).

ეტიოლოგიური ფაქტორების გათვალისწინებით, შდტ2-ის დროს განვითარებული ჰიპერგლიკემიის მიზეზები შესაძლოა იყოს, როგორც ინსულინის დაქვეითებული სეკრეცია, ასევე ინსულინისადმი მგრძობელობის დაქვეითების ფონზე სისხლში არსებული გლუკოზის მომატებული დონე. თუმცა აღსანიშნავია, რომ შდტ2-ის პათოგენეზში, გარდა ინსულინის სეკრეციის და „ათვისების“ დარღვევისა, ჩართულია გაზრდილი ლიპოლიზი, გლუკაგონის გაძლიერებული სეკრეცია და ღვიძლისმიერი გლუკოზის ჰიპერპროდუქცია, ნეიროტრანსმიტერების ფუნქციის დარღვევა, თირკმლების მიერ გლუკოზის გაზრდილი

რეაბსორბცია, კუნთოვანი ქსოვილის მიერ გლუკოზის ათვისების დაქვეითება და ასევე ინკრეტინების ეფექტის დაქვეითება (Defronzo R A). იხ. სქემა N1.

სქემა N1. შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზი



ზემოხსენებული პათოგენეზური მექანიზმების უმეტესობა აღმოჩენილ იქნა ბოლო ათწლეულების განმავლობაში. მაგრამ, იმის გამო, რომ ჯერ კიდევ მრავალი საკითხია გამოსაკვლევად და დასაზუსტებელი, შდტ2-ის ახალი პათოლოგიური ჯაჭვების ძიების პროცესი დღემდე ინტენსიურად გრძელდება. ამას ადასტურებს შდტ2-ისადმი მიძღვნილი ნაშრომების სიმრავლე (google scholar-ის მონაცემებით, ბოლო ათი წლის განმავლობაში, მათი რაოდენობა წელიწადში რამოდენიმე ასეულს აღწევს).

შდტ2-ის მზარდი სტატისტიკა კიდევ უფრო აქტუალურს ხდის მისი კვლევის პროცესს. 2017 წლის მონაცემებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 მსოფლიო პოპულაციის მხოლოდ 8.1% აღნიშნებოდა, 2045 წლისთვის ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ეს ციფრი მოსალოდნელია რომ გაიზრდება 9.4%-მდე. აგრეთვე აღსანიშნავია რომ 40.6 % შემთხვევების არ არის დიაგნოსტირებული და 60 წელს ზევით პირებში სიკვდილობის 30.8% შემთხვევაში მიზეზს წარმოადგენს შდტ2.

შდტ2-ის სხვადასხვა პათოგენეზური რგოლების აღმოჩენამ მედიცინას ახალი ანტიდიაბეტური კლასების გამოყოფის საშუალება მისცა, რომლებიც უკვე არსებული ანტიდიაბეტური მედიკამენტებისგან განსხვავებით, უფრო ნატიფი მოქმედების მექანიზმითა და ნაკლები ჰიპოგლიკემიური ეფექტით ხასიათდება. აგრეთვე უნდა აღინიშნოს, რომ პათოგენეზურ რგოლზე ერთდროულად მოქმედი კომბინაციური ანტიჰიპერგლიკემიური ფარმაცოთერაპია გლიკემიის უფრო ეფექტური მართვის საშუალებას იძლევა, ნაკლები ჰიპოგლიკემიის რისკის ფონზე.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პათოგენეზში ერთ-ერთ ახალ სამიზნეს წარმოადგენს გრელინის მოლეკულა, რომელიც 1999 წელს გამოყვეს ვირთაგვის კუჭიდან და მოახდინეს მისი რეცეპტორის იდენტიფიცირება.

სისხლში მოცირკულირე გრელინის დაახლოებით 60-70% წარმოიქმნება კუჭში, დანარჩენი რაოდენობის უდიდიდესი ნაწილი წვრილ ნაწლავებში, ხოლო მცირე ნაწილი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიღმა – ჰიპოთალამუსში, ჰიპოფიზში, ფილტვებში, თირკმელზე-

და ჯირკვლის ქერქში, თირკმელებში, ძვლებში, სათესლე ჯირკვლებში, პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში. ეს განსაკუთრებით საინტერესოა დიაბეტის პათოგენეზში გრელინის პოტენციური როლის თვალსაზრისით. გრელინის სეკრეცია ასევე დადასტურებულია პლაცენტაშიც.

გრელინი არის ორექსიგენული პეპტიდი, ასტიმულირებს მადას და იწვევს ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებას. რიგ კვლევებზე დაყრდნობით, გრელინს უნდა ჰქონდეს ფიზიოლოგიური ფუნქციების ფართო სპექტრი, რაც მოიცავს მადის რეგულირებას, გავლენას ნივთიერებათა ცვლის პროცესებზე, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციაზე, ძვლის ფორმირებაზე, საჭმლის მონელების პროცესზე, ნეიროგენეზსა და მიოგენეზზე. სწორედ მისი სეკრეციისა და დაშლის სიჩქარეს შორის ბალანსი განსაზღვრავს სისხლში მოცირკულირე გრელინის დონეს.

2000 წლიდან დაწყებული, რამოდენიმე მკვლევარის მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ გრელინს შესაძლოა ჰქონდეს მნიშვნელოვანი გავლენა გლუკოზის ჰომეოსტაზსა და პანკრეასის β -უჯრედების ფუნქციაზე.

გრელინის შესასწავლად ჩატარებული კვლევების სიმრავლის მიუხედავად, ყურადღებას იპყრობს მიღებული მონაცემების არაერთგვაროვნება. ასე, მაგალითად, Tong et al., 2010-ის მიხედვით ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული კვლევის მიხედვით გამოითქვა მოსაზრება, რომ გრელინი იწვევს გლუკოზა დამოკიდებული გზით ინსულინის სეკრეციის დაქვეითებას, ხოლო გრელინის ანტაგონისტების შეყვანა ვირთაგვაში აუმჯობესებენ

ბ-უჯრედის ფუნქციას. აქედან გამომდინარე შდტ2-ის დროს განვითარებული ჰიპერინსულინემიის ერთ-ერთი მიზეზად მკვლევარების გარკვეული ჯგუფი მიიჩნევს გრელინის დონის დაქვეითებას. თუმცა ასევე ჩატარებულია ექსპერიმენტული კვლევები, რომლის მიხედვითაც გრელინი მოქმედებს გლუკოზის დონისგან დამოუკიდებლად ინსულინის სეკრეციაზე, კერძოდ თრგუნავს მის გამომუშავებას, რაც ბადებს კითხვებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ჰიპერინსულინემიასთან დაკავშირებით.

აქედან გამომდინარე, აქტუალურად იქნა მიჩნეული გრელინის დონის ცვლილებებს შესწავლა შაქრიანი დიაბეტის დროს მეტაბოლურ მარკერებთან შესაძლო კორელაციების დადგენის მიზნით. კვლევა პირველ რიგში მიზნად ისახავდა შექმნილიყო შდტ2-თან მაქსიმალურად მიახლოებული ექსპერიმენტული მოდელი, რომელშიც განისაზღვრებოდა გლუკოზის დონის ცვლილებასთან მიმართებაში გრელინის დონის ცვლილება. ჩვენთვის საინტერესო იყო გვეჩვენა რამდენად იცვლებოდა გრელინის დონე შდტ2-ის დროს ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით და გლუკოზის დონის ცვლილება რა გავლენას ახდენდა გრელინის დონეზე. სწორედ ამ მიზნით შეირჩა მცირე დოზებით რადონოთერაპია, რომელიც მოიპოვება საქართველოს ტერიტორიაზე ბუნებრივ მინერალურ წყლებში.

მცირე დოზებით რადონოთერაპია დღეს აქტიურად გამოიყენება ექსპერიმენტულ ცხოველებზე წარმოებული კვლევების დროს. ის მიჩნეულია როგორც მაღალი ეფექტურობის მქონე ანტიოქსიდანტი, რომელიც ხსნის ოქსიდაციურ სტრესს შდტ2-ის

დროს და დადებითად მოქმედებს როგორც გლიკემიის დონეზე ასევე შდტ2-ის გართულებებზე.

ჩვენ ვიზიარებთ მოსაზრებას, რომ გრელინი, რომელიც წარმოადგენს ორექსიგენულ ჰორმონს და რომლის რეცეპტორებიც აღმოჩენილია პანკრეასის β -უჯრედზე, შესაძლოა ზემოქმედებდეს ინსულინის სეკრეციის პროცესზე და, შესაბამისად, აქტიურად მონაწილეობდეს გლუკოზის მეტაბოლიზმში. ამასთანავე, ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნულის დადასტურებამ შესაძლებელია შექმნას ახალი მნიშვნელოვანი სამიზნე შდტ2-ის პათოგენეზური მკურნალობისათვის.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს გრელინის სეკრეციის თავისებურებების გამოკვლევა და მეტაბოლიზმის მარკერებთან და გლიკემიის ნორმალიზაციასთან მათი კორელაციური კავშირების დადგენა.

კვლევის ამოცანები

- შექმნილიყო შდტ2-ის ისეთი ექსპერიმენტული მოდელი რომელიც პათოგენეზურად მაქსიმალურად მიახლოებული იქნებოდა შდტ2-თან, რისთვისაც შეირჩა 30 მგ სტრეპროზოტოცინის ორჯერადი ინექცია სპეციფიურ დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში.

- ექსპერიმენტულ მოდელებში განსაზღვრულიყო გრელინის და გლუკოზის დონე სიმსუქნის და შდტ2-ის დროს და შედარებულიყო საკონტროლო ჯგუფს.
- წყალტუბოს მინერალური წყლის რადონით ინჰალაციური თერაპიის ზეგავლენის შესწავლა გლიკემიის და გრელინის დონეზე.
- მიღებული შედეგების იდენტურობის/ანალოგიურობის შემოწმება შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანების კვლევის შედეგებთან.

სამეცნიერო სიახლე

- დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს და მისი კონცენტრაციის მატება STZ-ით ინდუცირებულ შდტ2-ის ექსპერიმენტულ მოდელში.
- გრელინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი ჰიპერგლიკემიის დონესთან სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, ორჯერადი დოზით ინდუცირებული (30 მგ/კგ – ორჯერ) შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში.
- წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა გლიკემიის და გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში.
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში კორელაციური კავშირის დადგენა გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბო-

ლურ მარკერებს შორის როგორცაა: სართო ქოლესტერინის დონე, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასისი ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი.

- ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისათვის ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი მოდიფიკაცია რომელიც თავის თავში აერთიანებს სტრუქტოზოტოცინის ორჯერად ინექციას და სპეციფიკურ დიეტას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ მოდელებთან შედარებით დაადასტურდა ანალოგიური შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.
- შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება კლინიკური კვლევებითაც, რაც სხვა ავტორთა მიერ აღნიშნული არ არის.

პრაქტიკული ღირებულება

- ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი

შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.

- საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალში არსებული რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა საკმაოდ ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- შდტ2-ის დროს გრელინის რაოდენობრივი კვლევის ექსპერიმენტული მოდელის პროტოკოლი უნდა მოიცავდეს სტრუქტოზოტოცინის 30მგ/კგ-ზე ორჯერად ინექციას სპეციფიკურ დიეტასთან კომბინაციაში.
- სიმსუქნის დროს ქვეითდება გრელინის სეკრეცია, თუმცა შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ ახასიათებს მატების ტენდენცია, რაც უარყოფით კორელაციურ კავშირშია გლუკოზის დონესთან.
- წყალტუბოს მინერალური წყლით რადონოთერაპია ამცირებს ჰიპერგლიკემიას და იწვევს გრელინის დონის ნორმალიზებას.
- მიღებული ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება ადამიანებზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების იდენტური შედეგებით.

პუბლიკაციები

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის 1 საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 111 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 8 დიაგრამით, 10 ცხრილით და 2 სქემით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 153 წყაროს.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა წარიმართა ორ ეტაპად. პირველ ეტაპი მოიცავდა ექსპერიმენტულ კვლევას ვირთაგვებზე, ხოლო მეორე ეტაპი მოიცავდა კლინიკურ კვლევას ადამიანებზე.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის მამრ ვირთაგვებზე, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ სტანდარტული პოლიპროპილენის გალიებში (სამი ვირთაგვა/გალიაში) 12-საათიანი /12-საათიანი სინათლის/სიბნელის ციკლის ქვეშ და გარემოს ტემპერატურაზე 22-25°C. შდტ2 ინდუცირებული იყო Zhang et al-ის 2008 და Liu et al. 2013 მეთოდის მიხედვით. აღნიშნული მეთოდი შერჩეულ იქნა რადგან იძლევა შდტ2-ის პათოგენეზთან ყველაზე მიახლოებულ მოდელს და შდტ2-ის დროს გრელინის შესასწავლად ჩატარებულ

კლინიკურ კვლევებში აღნიშნული მოდელი ჩვენამდე არ იყო გამოყენებული.

ცხოველები ორ ჯგუფად დაიყო: საკონტროლო (N=11) და ექსპერიმენტული ჯგუფი (N=33). საკონტროლო ჯგუფში იყვნენ ცხოველები ნორმალური წონით.

საკონტროლო ჯგუფის და ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვები ნორმალური წონით იკვებებოდნენ სტანდარტული საკვებით, რომლის საერთო კალორიული ღირებულება შეადგენდა 20 კკ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები, 20% ცილა), ხოლო გარკვეულ რაოდენობას ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებისა მიეცათ მაღალციხიმიანი კვების რეჟიმი (HFD) ჯამური კკალური ღირებულებით 40 კკ/კგ (20% ცხიმი, 45% ნახშირწყლები, 22% ცილა). ორივე ჯგუფს გაუგრძელდა აღნიშნული კვების რეჟიმი 8 კვირის განმავლობაში. მეოთხე კვირის დასაწყისში, ცხოველები ექსპერიმენტული ჯგუფიდან დაყოფილ იქნა სამ ქვეჯგუფად წონის მიხედვით, ნორმალური წონის ჯგუფი (I ჯგუფი), ჯგუფი ჭარბი წონით (II ჯგუფი) და სიმსუქნის ჯგუფი (III ჯგუფი). ექსპერიმენტის დასაწყისში ყველა ვირთაგვაში (საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფი) გრელინის დონე შემოწმდა Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტულ ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

ოთხი კვირის განმავლობაში, ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებს ჩაუტარდათ ინტრაპერიტონეალური ინექცია (IP) სტრეპტოზოტოცინით (STZ). STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზა (30 მგ/კგ IP ყოველკვირეული ინტერვალით 2 კვირის გა-

ნმავლობაში) შეყვანილ იქნა თითოეულ ვირთაგვასთან ინტრა-პერიტონეალურად, რამაც გამოიწვია ჭეშმარიტი ჰიპერგლიკემია მაღალ ცხიმოვან კვებაზე მყოფ ვირთაგვებში ძალიან სწრაფად. მაღალცხიმოვანობის მქონე კვება STZ-ის მრავალჯერად დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით) ინექციასთან ერთად მიჩნეულ იქნა მაქსიმალურად მიახლოებულად ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და საკმარისად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელის შესაქმნელად.

ექსპერიმენტული ჯგუფის ნორმალური წონის ქვეჯგუფში სტანდარტული კვების რეჟიმი გაგრძელდა STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგაც (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით). სისხლში გლუკოზის დონის განსაზღვრა განხორციელდა გლუკომეტრის საშუალებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)). STZ-ის პირველი ინექციიდან ოთხი კვირის შემდეგ, ყველა ვირთაგვას სისხლში განისაზღვრა უზმოდ გლუკოზის დონე. ვირთაგვები უზმოდ გლუკოზის მაჩვენებლით >14 მმოლ/ლ, მიჩნეულ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონედ. ნორმალური წონის მქონე ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებში, რომლებსაც უზმოდ გლუკოზის დონე აღინიშნა >14 მმოლ/ლ-ზე, გაუგრძელდა სტანდარტული კვება, კვებითი ღირებულებით 20 კჯ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები. 20% ცილა).

ყველა ვირთაგვა თბილისის ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრიდან წაყვანილ იქნა წყალტუბოს სამკურნალო და სარეაბილიტაციო ბალნეოლოგიურ ცენტრში (ბალნეორესორტი წყალტუბო).

ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვები მოთავსდნენ წყალტუბოს მინერალური წყლის საუნაში, სადაც ჩაუტარდათ რადონის შემცველი წყალტუბოს მინერალური წყლით ინჰალაცია. წყლის ტემპერატურა იყო 36 °C, ტენიანობა 90%, რადონის კონცენტრაცია 37 Bq/m³.

ცხოველთა საკონტროლო ჯგუფი მოთავსდა იმავე პირობებში, მაგრამ წყალში რადონის კონცენტრაციის გარეშე. არცერთ ცხოველს ექსპერიმენტული ჯგუფიდან (n=33) ან საკონტროლო ჯგუფიდან (n=11) არ ჰქონია ფიზიკური შეხება მინერალურ წყალთან, ისინი მხოლოდ წყლის ორთქლის ინჰალაციას ექვემდებარებოდნენ. ინჰალაცია ხდებოდა ცხვირით, 7-10 წუთის განმავლობაში, დღეში ერთხელ, მაღალი ტენიანობის პირობებში (დაახლოებით 90%). ექსპერიმენტულ ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გლიკემიის მაღალი ციფრების გამო, ინჰალაციის დღეების რაოდენობა გაიზარდა 10 დღემდე. ინჰალაციის პროცედურის შემდეგ ვირთაგვები მოთავსებულ იქნა ვივარიუმში და გაგუგრძელდათ კვების რეჟიმი უცვლელად და მიეწოდებოდათ წყალი სტანდარტულად. ექსპერიმენტული ჯგუფის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები წყალტუბოდან ჩამოყვანილ იქნა თბილისში, ივანე ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტულ ბიომედიცინის ცენტრში, სადაც ვირთაგვების სისხლის ანალიზი ჩატარდა ინჰალაციიდან 5 და 10 დღის შემდეგ. გლუკოზის დონე შემოწმებული იყო ელექტროქიმიური მეთოდით, პორტატული გლიკომეტრის გამოყენებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)).

გრელინის დონე შემოწმებული იყო Rat Desacyl Ghrelin (dGhRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით.

რაც შეეხება კვლევის მეორე ეტაპს, როგორც უკვე აღინიშნა ის ჩატარდა ადამიანებზე. კვლევაში ჩართულ იქნა 30 პირი საკვლევი ჯგუფიდან შდტ2-ით ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის ბაზიდან და 10 ჯანმრთელი მოხალისე საკონტროლო ჯგუფიდან. შესწავლილი იქნა შემდეგი ჯგუფები: 10 ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფიდან (5 მამაკაცი და 5 ქალი; სხეულის მასის საშუალო ინდექსი (BMI)- $22,7 \pm 0,4$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და ნორმალური წონით ან/და ჭარბი წონით (3 კაცი და 7 ქალი; BMI $24,9 \pm 1,9$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და I ხარისხის სიმსუქნით (5 მამაკაცი და 5 ქალი; BMI- $32,9 \pm 1,2$ კგ/მ²); და 10 პაციენტი შდტ2-ით და II ხარისხის სიმსუქნით (4 მამაკაცი და 6 ქალი; BMI- $36,9 \pm 1,8$ კგ/მ²). დიაბეტიან პაციენტებს შორის ყველა იმყოფებოდა დიეტოთერაპიის რეჟიმზე, რეგულარულად ვარჯიშობდა (3 ჯერ კვირაში 1 სთ-ის განმავლობაში) და მედიკამენტოზური მკურნალობის კურსი უტარდებოდათ ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური საშუალებებით. ყველა სუბიექტი იყო კლინიკურად სტაბილური შეფასების დროს და არ ჰქონდათ დიაგნოსტირებული კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რომელიმე დაავადება ან ფუნქციური დარღვევა, არ აღენიშნებოდათ კახექსიური მდგომარეობა გამოწვეული ავთისებიანი სიმსივნით, ასევე არ აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება, ღვიძლის დაავადება ან რაიმე ტიპის ინფექციური დაავადება. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა თირკმლის დისფუნქცია ($eGFr < 90$ მლ/წთ/1.73მ²) და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მწვავე დაავადებება.

პროტოკოლები

სისხლი შეგროვდა დილით, 08:00 საათზე ღამის მშვიერი ინტერვალის შემდეგ. პლაზმაში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (HbA1c) დონე და ლიპიდური ცვლა გაზომილი გაზომილი იქნა BioSystems ABL 80 FLEX, BIO-RAD, HUMAN ანალიზატორის გამოყენებით.

გრელინის დონე შემოწმდა ადამიანის გრელინის ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფორმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტული ანალიზის ტექნოლოგიაზე და რაოდენობრივად განსაზღვრავს ადამიანის გრელინს შრატში და პლაზმაში.

სტატისტიკური ანალიზები

მონაცემთა ჯგუფები შეადარებული იქნა ANOVA ტესტის გამოყენებით. 0.05-ზე ნაკლები P მნიშვნელობა ჩათვლილი იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად.

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები სტრუქტოზოტოცინით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში

აღნიშნული კვლევის დროს გრელინის დონე განსაზღვრულ იქნა ექსპერიმენტის დასაწყისში და სტრუქტოზოტოცინის ინექციების შემდეგ. გლუკოზის დონე გაზომილი იქნა მხოლოდ სტრუქტოზოტოცინის ინექციის შემდეგ.

გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში, სიმსუქნის და ჭარბი წონის ვირთაგვებთან შედარებით (ცხრილი N6).

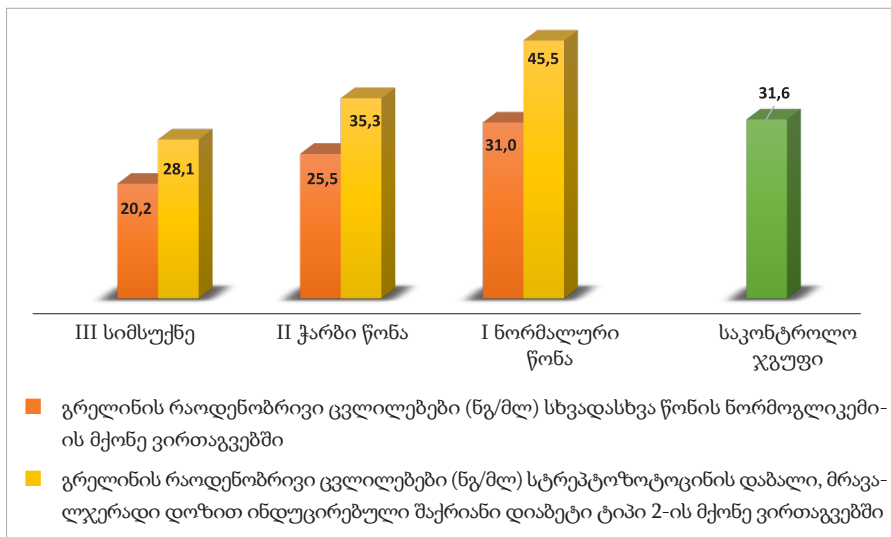
ცხრილი N7. გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სხვადასხვა წონის ნორმოგლიკემიის მქონე ვირთაგვებში და გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრუქტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სხვადასხვა წონის ნორმოგლიკემიის მქონე ვირთაგვებში – კონტროლი	
სიმსუქნე	20.25 ± 1.5936
ჭარბი წონა	25.51 ± 0.8905
ნორმალური წონა	31.05 ± 0.9933
საკონტროლო	31.58 ± 0.8471

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრუპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში	
სიმსუქნე	28.05 ± 1.026
ჭარბი წონა	35.33 ± 1.3123
ნორმალური წონა	45.5 ± 1.4636
საკონტროლო	31.58 ± 0.8471

ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრუპტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის (30 მგ/კგ – ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა სამივე ჯგუფში. (ცხრილი N6, დიაგრამა N1).

დიაგრამა N1. გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრუპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში



ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრეპტოზოტოცინის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ – ორჯერ) ცხოველთა სამივე ქვეჯგუფში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით (ცხრილი N7) გლუკოზის დონე უფრო მაღალი იყო მსუქან ვირთაგვებში ჭარბწონიანი და ნორმალური წონის ვირთაგვებთან შედარებით.

ცხრილი N8. გლუკოზის დონე ვირთაგვებში სტრეპტოზოტოცინის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ – ორჯერ)

	ექსპერიმენტული ჯგუფი – სტრეპტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ – ორჯერ) ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	საკონტროლო ჯგუფი
სიმსუქნე	18.84 ± 0.36**	4.93 ± 0.36
ჭარბი წონა	17.84 ± 0.3**	4.93 ± 0.36
ნორმალური წონა	15.65 ± 0.43**	4.93 ± 0.36

ექსპერიმენტის დასაწყისში ვირთაგვებში შდტ2-ის გარეშე, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვებში, ვიდრე სიმსუქნით და ჭარბი წონით, თუმცა სტრეპტოზოტოცინის ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ – ორჯერ), გრელინის დონე გაიზარდა პროპორციულად სამივე ჯგუფში.

როგორც რიგი კვლევებიდან ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას. შდტ2-ის დროს ყველა ჯგუფში პროპორციულად იმატებს გრელინის

დონე. შესაბამისად, შაქრიანი დიაბეტის დროს გრელინის დონის მატება კიდევ უფრო ამცირებს ენდოგენური ინსულინის სეკრეციას, რაც იწვევს გლუკოზის დონის მატებას და აუარესებს დაავადების გამოსავალს. აღნიშნული კვლევის შედეგი ადასტურებს გრელინის დამთრგუნველ ეფექტს ინსულინის სეკრეციაზე შდტ2-ის დროს.

**დაბალი დოზით რადონოთერაპიის
ზეგავლენა გრელინის და გლუკოზის დონეზე
სტრეპტოზოტოცინით ინდუცირებული
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის მქონე
ექსპერიმენტულ ცხოველებში**

ექსპერიმენტის დასაწყისში გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში სიმსუქნითა და ჭარბი წონის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით (დიაგრამა N2, ცხრილი N8). ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრეპტოზოტოცინის ინექციის მრავალჯერადი დაბალი დოზების (30 მგ/კგ – ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა სამივე ჯგუფში (დიაგრამა N1, ცხრილი N8).

ცხრილი N9. რადონის ინჰალაციის ზემოქმედება გრელინის დონეზე (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში

გრელინის რადონობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სხვადასხვა წონის ნორმოგლიკემიის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
20.25 ± 1.59	25.51 ± 0.89	31.05 ± 0.99
P<0,001	P<0,001	P<0,001

გრელინის რადენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
28.05 ± 1.03	35.33 ± 1.31	45.5 ± 1.46
P<0,001	P<0,001	P<0,001

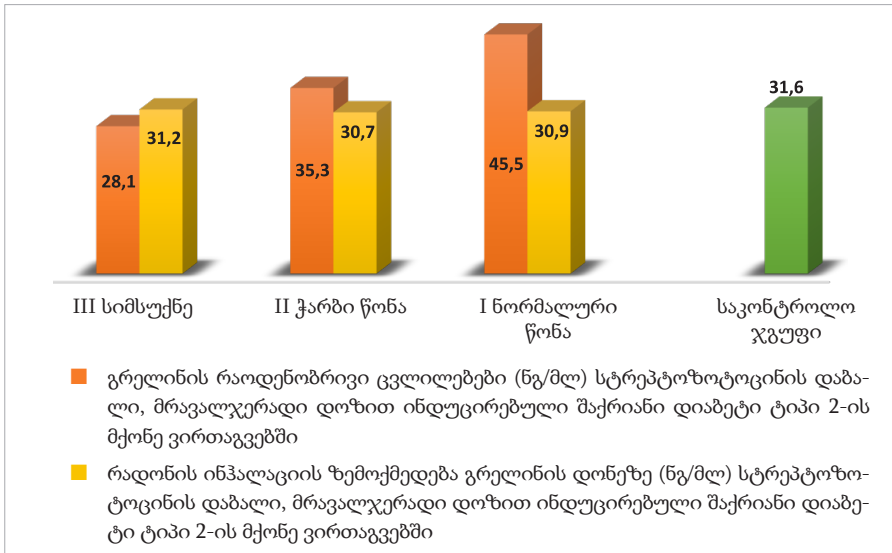
რადონის ინჰალაციის ზემოქმედება გრელინის დონეზე (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
31.24 ± 1.14	30.69 ± 0.87	30.88 ± 0.75

გასაკვირია, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლით რადონის ინჰალაციური თერაპიის შემდეგ, გრელინის დონის ნორმალიზება დაფიქსირდა ყველა ქვეჯგუფში და სხეულის განსხვავებული წონის მიუხედავად, დონეები იყო დაახლოებით იგივე და ძალიან ახლოს საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან (დიაგრამა N3).

ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრეპტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ – ორჯერ) გლუკოზის დონე უფრო მაღალი იყო მსუქან ვირთაგვებში ჭარბწონიან და ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით. გლუკოზის დონე გაკონტროლდა რადონით ინჰალაციის მე-5-ე და მე-10-ე დღეს (ცხრილი N9). ექსპერიმენტულ ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გლუკოზის დონე შემცირდა როგორც, რადონის

ინჰალაციიდან 5 დღის შემდეგ ასევე რადონის ინჰალაციიდან 10 დღის შემდეგაც (დიაგრამა N3).

დიაგრამა N2. რადონის ინჰალაციის ზემოქმედება გრელინის დონეზე (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში



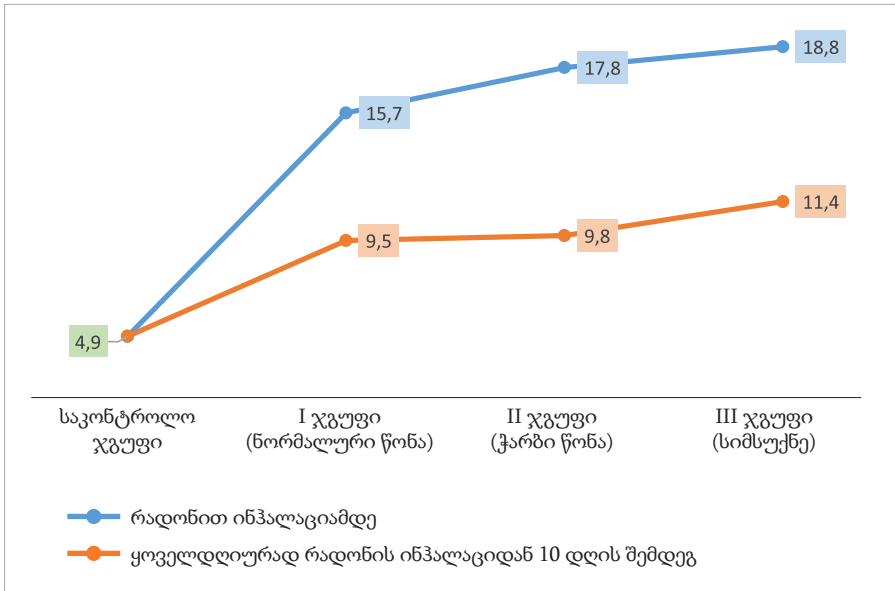
ცხრილი N10. რადონის ინჰალაციის ზემოქმედება გლუკოზის დონეზე

	რადონის ინჰალაციამდე	რადონით ინჰალაცია V დღე	რადონით ინჰალაცია X დღე	საკონტროლო ჯგუფი
ჯგუფი III (სიმსუქნე)	18.84 ± 0.36**	16.32 ± 0.65**	11.4 ± 0.73**	4.93 ± 0.36
ჯგუფი II (ჭარბი წონა)	17.84 ± 0.3**	15.72 ± 0.9**	9.76 ± 0.83**	4.93 ± 0.36

ჯგუფი I (ნორმალური წონა)	15.65 ± 0.43**	14.34 ± 0.61**	9.53 ± 0.62**	4.93 ± 0.36
--------------------------------	----------------	----------------	---------------	-------------

** $P < 0,001$

დიაგრამა N3. გლუკოზის დონის ცვლილება რადონით ინჰალაციამდე და ინალაციიდან 10 დღეში



ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებთან სისხლში გლუკოზის დონე გაკონტროლდა 5 და 10 დღიანი ინჰალაციის შემდეგ არამედ ინჰალაციიდან 3 თვის შემდეგაც, რამაც აჩვენა გლუკოზის სტაბილურად დაქვეითებული დონე.

წყალტუბოს მინერალური წყლის რადონით ინჰალაციის თერაპიის შემდეგ, გრელინის დონის ნორმალიზება დაფიქსირდა

ექსპერიმენტულ ქვეჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში მიუხედავად განსხვავებული წონისა და თითქმის უტოლდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების მაჩვენებლებს. ექსპერიმენტულ ჯგუფში გრელინის დონის ნორმალიზებას თან ახლდა გლიკემიის ნორმალიზება (სურათი N3).

შდტ2 წარმოადგენს მულტიფაქტორულ მეტაბოლური დავადებას, რომელიც გამოწვეულია როგორც გენეტიკური, ასევე არაგენეტიკური გარემო ფაქტორებით. დღესდღეობით ცნობილია, რომ დავადების პათოგენეზი მოიცავს არა მხოლოდ პანკრეასის ბეტა უჯრედების მიერ ინსულინის სეკრეციის შემცირებას, არამედ მთელ რიგ მეტაბოლურ დარღვევებს. შდტ2-ის მქონე პირებში ძალზედ მნიშვნელოვანია სიმსუქნით გამოწვეული ლიპოტოქსიურობის აღმოფხვრა, რაც უპირველეს ყოვლისა მიიღწევა წონის კლებით, მოგვიანებით კი ეს მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დიაბეტის შედეგს და ხელს უწყობს შდტ2-თან დაკავშირებული სხვადასხვა გართულებების თავიდან აცილებას.

მისი ორექსიგენური, ადიპოგენური და დიაბეტური მოქმედების გამო, გრელინი გახდა მიმზიდველი სამიზნე სიმსუქნისა და შდტ2-ის სამკურნალოდ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის რაოდენობრივი ცვლილების დადგენა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და წყალტუბოს მინერალური წყლის გამოყენებით რადონის ბალნეოთერაპიის ეფექტის შესწავლა გრელინისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმზე. ექსპერიმენტის დასაწყისში, სუბიექტებში შდტ2-ის გარეშე გრე-

ლინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის შემთხვევაში, სიმსუქნესა და ჭარბ წონასთან შედარებით. სტრუპტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის (30 მგ/კგ- ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა ყველა ქვეჯგუფში. ბოლო პერიოდში ჩატარებული რიგი კვლევებიდან ცნობილია, რომ გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას და იმ სიტუაციაში, როდესაც შდტ2-ის დროს ისედაც დაქვეითებულია ორგანიზმის მგრძობელობა ინსულინისადმი ანუ ადგილი აქვს ინსულინრეზისტენტობას, გრელინის დონე იზრდება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით თუმცა უკუპროპორციულია წონასთან მიმართებაში. შდტ2-ის დროს ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის გაზრდილი დონე სავარაუდოდ ამცირებს ენდოგენური ინსულინის ეფექტურობას, რაც კვლევით დადასტურდა, ექსპერიმენტულ ჯგუფში გრელინის დონის მატებას თან ახლდა გლუკოზის დონის მომატება. წყალტუბოს მინერალური წყლის რადონით ინჰალაციის შემდეგ, სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზაციას თან ახლდა გრელინის დონის ნორმალიზება რომელიც გაუთანაბრდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს და აღსანიშნავია, რომ გლუკოზის დაქვეითებული დონე შენარჩუნდა რადონით ინჰალაციური თერაპიის დასრულებიდან 3 თვის განმავლობაში.

ამრიგად, კვლევის მიხედვით შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს, ირღვევა გრელინის ნორმალური სეკრეცია, რაც სავარაუდოდ თავის მხრივ თრგუნავს ენდოგენურ ინსულინის ეფექტურობას, უარყოფითად მოქმედებს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე და ხელს უწყობს ჰიპერგლიკემიის განვითარებას. რადონოთერაპიის შე-

მდეგ ექსპერიმენტულ ცხოველებში შდტ2-ით გრელინის დონის გათანაბრება ყველა ქვეჯგუფში საკონტროლო ჯგუფის გრელინის დონის მაჩვენებლებთან, რასაც თან ახლდა ჰიპერგლიკემიის შესამჩნევი დაქვეითება გვაფიქრებინებს, არა მხოლოდ გრელინის მნიშვნელოვან როლზე შდტ2-ის პათოგენეზში, არამედ აქტუალურს ხდის განხილულ იქნას წყალტუბოს მინერალური წყალი, როგორც პოტენციური დამხმარე სამკურნალო საშუალება შდტ2-ისა და სიმსუქნის დროს.

აღნიშნული კვლევის შედეგები გვამლევს სტიმულს, გავაგრძელოთ მომავალი კვლევები, რათა შევისწავლოთ უფრო სპეციფიკური ნეიროქიმიური მექანიზმები, რომლებიც მონაწილეობენ რადონოთერაპიის პროცესებში და დადებითად მოქმედებს შდტ2-ის დროს გლუკოზისა და გრელინის დონეზე და შესაბამისად შდტ2-ის გამოსავალზე.

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები ადამიანებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის და სიმსუქნის მქონე ადამიანებში პლაზმური გრელინის კონცენტრაციის განსაზღვრა და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაციური კავშირის გამოკვლევა პლაზმაში გრელინის დონესა და ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ ფაქტორებს შორის როგორცაა ლიპიდური ცვლა, HbA1c და სხეულის მასის ინდექსი (სმი).

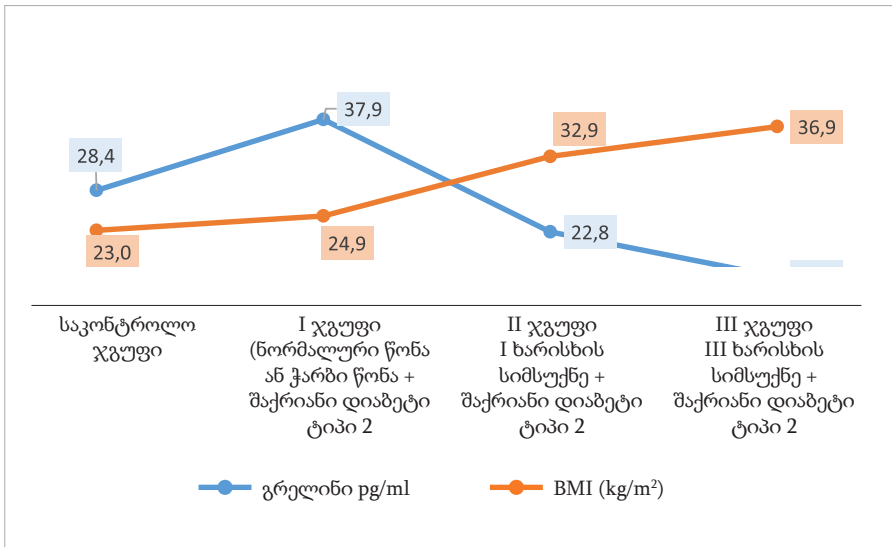
შედეგები

კვლევის შედეგად დაფიქსირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაციური კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და სმი-ს შორის (დიაგრამა N5).

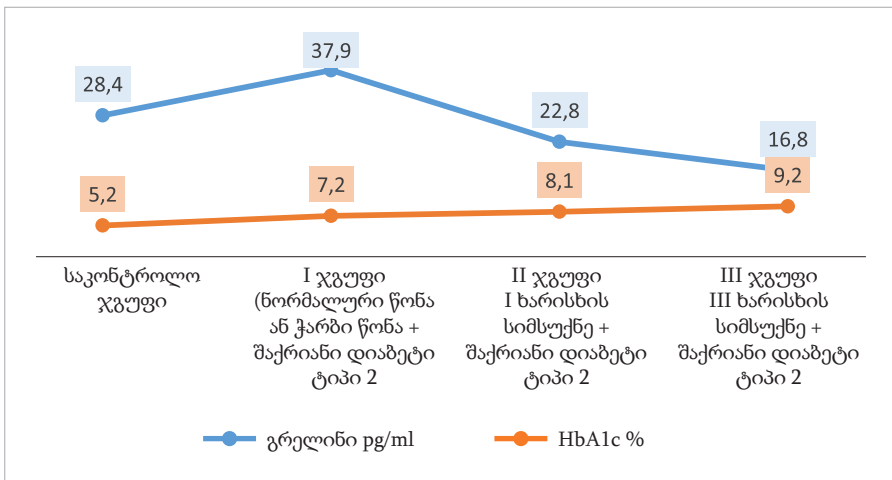
საკვლევ ჯგუფში ჯგუფში გრელინის დონის შემცირებას თან ახლდა სხეულის მასის ინდექსის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია დაფიქსირდა საკვლევ ჯგუფში გრელინის დონესა და HbA1c-ს შორის (ცხრილი 2.). HbA1c-ის დონის მატებას თან ახლდა პლაზმაში გრელინის კონცენტრაციის შემცირება. მაგრამ, გასაკვირია, რომ ნორმალური წონის ან ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში შდტ2-ით, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N6).

დიაგრამა N4. კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და BMI-ს შორის

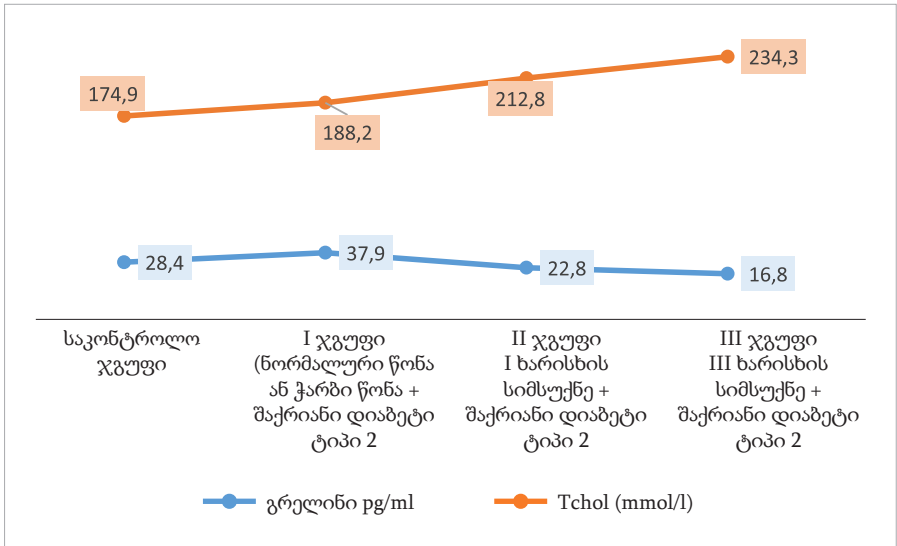


დიაგრამა N6. კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და HbA1c-ის შორის



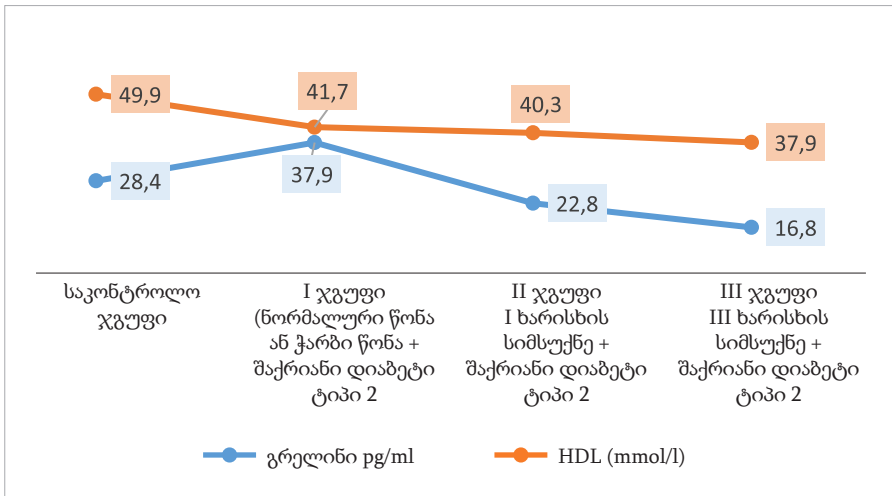
შდტ2-ით დაავადებულთა ყველა ქვეჯგუფში გრელინის დონის შემცირებას თან ახლდა საერთო ქოლესტერინის დონის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N7).

დიაგრამა N6. კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და საერთო ქოლესტერინის დონის შორის



სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია აღმოჩნდა გრელინის დონესა და HDL დონეებს შორის დიაბეტიით დაავადებულთა ყველა ქვეჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N8).

დიაგრამა N8. კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და HDL დონეს შორის.



კვლევამ აჩვენა, რომ პლაზმაში გრელინის კონცენტრაცია დაბალი იყო შდტ2-ისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ნორმალური წონის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის დონის ცვლილება ექსპერიმენტული ჯგუფის პირებში კორელაციაშია HbA1c-ის პროცენტულ და უზმოდ საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლების ცვლილებასთან. ასევე დადგინდა, რომ უზმოზე პლაზმური გრელინის კონცენტრაცია საკვლევი ჯგუფის პირებში სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია სხეულის მასის ინდექსთან. რადგან უკვე არსებული ექსპერიმენტული კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით არსებობს ვარაუდი, რომ ინსულინი შესაძლოა გლუკოზის დონისგან დამოუკიდებლად მოქმედებს

პლაზმაში გრელინის სეკრეციაზე და რადგან შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს შეინიშნება ჰიპერინსულინემია, სწორედ ეს არის სავარაუდო მიზეზი უზმოდ გრელინის დონის შემცირების საკვლევ ჯგუფში. თუმცა ჯერ კიდევ აქტუალურია და საჭიროებს დამატებით რიგ კვლევებს ზუსტი მექანიზმის დასადგენად, რომელითაც ინსულინის მოქმედებს გრელინის დონზე და ასევე შესასწავლია არის თუ არა გრელინის მასინთეზირებელ უჯრედებზე ინსულინის რეცეპტორი, რომლის მეშვეობითაც ინსულინს აქვს უნარი ზეგავლენა მოახდინოს გრელინის სეკრეციაზე.

შდტ2-ის დროს ინკრეტინების დონე, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი (GIP) ხშირად დაქვეითებულია. შდტ2-ის დროს გრელინის შემცირებული კონცენტრაცია საკვლევ ჯგუფში შეიძლება დაკავშირებული იყოს GLP-1-ის დაქვეითებულ დონესთან, რადგან რამდენიმე ექსპერიმენტული კვლევით კვლევის მიხედვით მღრღნელებში პლაზმაში უზმოდ გრელინის ზრდა ასტიმულირებს GLP-1 სეკრეციას.

ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, გრელინი შესაძლოა ასევე მონაწილეობდეს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში ადიპოგენეზსა და ლიპოლიზში. გრელინის უარყოფითი კორელაციის აღმოჩენა საერთო ქოლესტერინის დონესთან და გრელინის დადებითი კორელაცია HDL-თან იძლევა სტიმულს მომავალი კვლევების გასაგრძელებლად გრელინისა და ლიპიდე-

ბის მეტაბოლიზმს შორის უფრო სპეციფიკური ბიოქიმიური მექანიზმების დასადგენად.

აღნიშნულ კვლევის დროს სისხლში ზრდის ჰორმონის (GH) დონე არ იყო გამოკვლეული, მაგრამ ბაზალური გრელინის კონცენტრაცია სავარაუდოდ კორელაციაშია ზრდის ჰორმონის დონესთან.

ზემოთხსენებული კლინიკური კვლევის შედეგად დადგინდა შდტ2-ით და სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში კორელაციური კავშირი გრელინისა და გლუკოზის დონეს შორის კერძოდ გრელინის დონე იკლებდა ჰიპერგლიკემიის მატებასთან ერთად.

გრელინი სავარაუდოდ მონაწილეს ბევრ ფიზიოლოგიურ პროცესში და რეგულირდება რამდენიმე ფაქტორით. გრელინის რეგულირების მექანიზმების გაგება მომავალში უზრუნველყოფს გრელინის, გრელინის მიმეტიკების, ინვერსიული აგონისტებისა და გრელინის ანტაგონისტების უკეთეს თერაპიულ სარგებელს. ერთად აღებული, ეს შედეგები მიუთითებს, რომ შესაძლოა არსებობდეს სისტემა გრელინის წარმომქმნელ უჯრედებში, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მეტაბოლურ ცვლილებებზე შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს.

კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

ზემოთხსენებული კვლევა პირველ რიგში მიზნად ისახავდა შექმნილიყო შდტ2-თან მაქსიმალურად მიახლოებული ექსპერიმენტული მოდელი, რომელშიც განისაზღვრებოდა გლუკოზის დონის ცვლილებასთან მიმართებაში გრელინის დონის ცვლილება. ჩვენთვის საინტერესო იყო გვეჩვენა რამდენად იცვლებოდა გრელინის დონე შდტ2-ის დროს ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით და გლუკოზის დონის ცვლილება რა გავლენას ახდენდა გრელინის დონეზე. სწორედ ამ მიზნით შეირჩა მცირე დოზებით რადონოთერაპია, რომელიც მოიპოვება საქართველოს ტერიტორიაზე, კერძოდ წყალტუბოში, ბუნებრივ მინერალურ წყლებში.

ჩატარებული ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევებით დადასტურებული გრელინის ორექსიგენური, შესაძლო ადიპოგენური და დიაბეტური მოქმედების გამო, გრელინი წარმოადგენს მიმზიდველ სამიზნეს სიმსუქნისა და შდტ2-ის სამკურნალოდ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის დონის განსაზღვრა და წყალტუბოს ბუნებრივი თერმული წყლების გამოყენებით, დაბალი დოზით რადონოთერაპიის გავლენის შესწავლა გრელინისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმზე.

კვლევის დასაწყისში, ექსპერიმენტული ცხოველების ჯგუფში შდტ2-ის ინდუცირებამდე, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში, სიმსუქნისა და ჭარბ წონის მქონე

ნე ვირთაგვებთან შედარებით. შესაბამისად, ჩვენი კვლევის პირველ ეტაპზე განმტკიცდა მოსაზრება, იმასთან დაკავშირებით, რომ გრელინის დონე იკლებს სიმსუქნის დროს, თუმცა საინტერესო ზრდის დინამიკა დაფიქსირდა STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ. ნორმალური წონის ვირთაგვებში შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ, გრელინის დონემ გადააჭარბა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების მაჩვენებლს, ხოლო ჭარბი წონის და სიმსუქნის მქონე ვირთაგვებში შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ, გრელინის დონე დაქვეითდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით, მაგრამ აღემატებოდა სიმსუქნის დროს დაფიქსირებულ მაჩვენებელს. აღნიშნული მატება შესაძლოა იყოს კომპენსატორული, განვითარებული STZ-ით შდტ 2-ის ინდუცირების შემდეგ, რომელიც კიდევ ერთხელ სძენს უდიდეს აქტუალობას გამოკვლეულ იქნას გრელინის კონკრეტული მოქმედების მექანიზმი, რომლითაც ის გავლენას ახდენს ნახშირწყლოვან ცვლაზე.

წყალტუბოს მინერალური წყლში არსებული რადონით ინჰალაციის შემდეგ, სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზაციასთან ახლდა გრელინის დონის ნორმალიზება. გრელინის დონე ექსპერიმენტულ ჯგუფში რადონოთერაპიის შემდეგ გაუთანაბრდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს.

აღსანიშნავია, რომ გლუკოზის დაქვეითებული დონე შენარჩუნდა 3 თვის განმავლობაში. გრელინის დონის განსაზღვრა ვირთაგვებში 3 თვის შემდეგ არ განხორციელებულა.

აღნიშნული კვლევის შედეგები გვამლევს სტიმულს, გავაგრძელოთ კვლევები სიმსუქნისა და შდტ2-ის პათოგენეზში გრე-

ლინის როლის შესასწავლად. მნიშვნელოვანია განისაზღვროს სპეციფიკური მექანიზმები, რომლებიც მონაწილეობენ რადონით ინჰალაციის პროცესებში და დადებითად მოქმედებენ შდტ2-ის დროს გლუკოზისა და გრელინის დონეზე, შესაბამისად შდტ2-ის გამოსავალზე.

ამრიგად, მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს განვიხილოთ წყალტუბოს მინერალური წყალი პოტენციურ, დამხმარე სამკურნალო საშუალებად შდტ2-ით დაავადებული სუბიექტებისთვის და აღნიშულის დასადასტურებლად გაგრძელდეს სამეცნიერო კვლევები.

ჩვენს მიერ ადამიანებზე ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ შდტ2-ისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში სისხლში გრელინის კონცენტრაცია მცირდება სხეულის მასის ინდექსის მატების უკუპროპორციულად.

ადამიანებზე ჩვენს მიერ ჩატარებული კლინიკური კვლევის შედეგებით დასტურდება, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის გრელინის დონის ცვლილება ექსპერიმენტული ჯგუფის პირებში კორელაციაშია HbA1c-ის პროცენტულ და უზმოდ საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლების ცვლილებასთან. ასევე დადგინდა, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის კონცენტრაცია საკვლევი ჯგუფის პირებში სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია სხეულის მასის ინდექსთან. უკვე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით არსებობს ვარაუდი, რომ ინსულინი შესაძლოა გლუკოზის დონისგან და-

მოუკიდებლად მოქმედებს პლაზმაში გრელინის სეკრეციაზე და რადგან შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს შეინიშნება ჰიპერინსულინემია, სწორედ ეს არის სავარაუდო მიზეზი უზმოდ გელინის დონის შემცირების საკვლევ ჯგუფში. თუმცა ჯერ კიდევ აქტუალურია და საჭიროებს დამატებით რიგ კვლევებს ზუსტი მექანიზმის დასადგენად, რომლითაც გაირკვევა მომქმედებს თუ არა გრელინი ინსულინის სეკრეციაზე ან პირიქით და ასევე შესასწავლია არის თუ არა გრელინის მასინთეზირებელ უჯრედებზე ინსულინის რეცეპტორი, თუ ზემოთხსენებული პროცესები მიმდინარეობს მხოლოდ პანკრეასისი β უჯრედზე აღმოჩენილი გრელინის რეცეპტორების საშუალებით.

შდტ2-ის დროს ინკრეტინების დონე, კერძოდ, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი (GIP) ხშირად დაქვეითებულია. შდტ2-ის დროს გრელინის შემცირებული კონცენტრაცია საკვლევ ჯგუფში შეიძლება დაკავშირებული იყოს GLP-1-ის დაქვეითებულ დონესთან, რადგან რამდენიმე ექსპერიმენტული კვლევის მიხედვით მღრღნელებში გრელინის პრეპრანდიალური ზრდა ასტიმულირებს GLP-1 სეკრეციას.

ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, გრელინი შესაძლოა ასევე მონაწილეობდეს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში ადიპოგენეზსა და ლიპოლიზში. გრელინის უარყოფითი კორელაციის აღმოჩენა საერთო ქოლესტერინის დონესთან და გრელინის დადებითი კორელაცია HDL-თან აქტუალურს ხდის

დამატებითი კვლევების ჩატარებას გრელინისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმს შორის უფრო სპეციფიკური ბიოქიმიური მექანიზმების დასადგენად.

განსხვავებით ადამიანებზე ჩატარებული კვლევისა, ექსპერიმენტულ ცხოველებში STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ დაფიქსირდა გრელინის დონის მატება ყველა ქვეჯგუფში, თუმცა საინტერესოა, რომ ნორმალურ წონისა და ჭარბი წონის მქონე ვირთაგვებში გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო სიმსუქნის მქონე ვირთაგვების ქვეჯგუფში გრელინის დონე დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით. ისევე როგორც ადამიანებში, ვირთაგვებშიც გრელინის დონე იცვლებოდა სხეულის მასის ინდექსის უკუპროპორციულად. STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ გრელინის დონის მატება, სავარაუდოდ არის კომპენსატორული სწრაფად განვითარებული ჰიპერგლიკემიის საპასუხოდ ან პანკრეასის ბეტა უჯრედის აპოპტოზის შედეგად ინსულინის დონის დაქვეითების საპასუხოდ.

ამრიგად, ზემოთხსენებული კლინიკური კვლევის შედეგად დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს და მისი კონცენტრაციის მატება STZ-ით ინდუცირებულ შდტ2-ის მქონე ექსპერიმენტულ მოდელში. მნიშვნელოვანი ფაქტია ის, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა როგორც გლიკემიის გლიკემიის, ასევე გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში

და საინტერესოს ხდის მცირე დოზებით რადონოთერაპიის აღნიშნული ეფექტის მექანიზმის დეტალურ შესწავლას.

შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში კორელაციური კავშირების დადგენა გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ მარკერებს შორის როგორცაა: სართო ქოლესტერინის დონე, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასისი ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი აქტუალურს ხდის გაგრძელდეს კვლევები აღნიშნული კუთხით.

ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისათვის ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი მოდიფიკაცია რომელიც თავის თავში აერთიანებს სპეციფიკურ დიეტას და სტრუქტოზოტოცინის მრავალჯერად ინექციას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ მოდელებთან შედარებით დადასტურდა განსხვავებული მონაცემების მიღებით ქვეჯგუფებში და აგრეთვე მსგავსი შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.

შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება რიგი კლინიკური კვლევებითაც.

ჩატარებული კვლევას აქვს პრაქტიკული ღირებულება, რადგან დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვე-

ნებლები კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.

ასევე მნიშვნელოვანია საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალში არსებული რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა საკმაოდ ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განვიხილოთ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები

- კვლევის შედეგად, როგორც ექსპერიმენტულ ცხოველებში, ასევე ადამიანებში შდტ2-ით დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს. ექსპერიმენტულ ცხოველებში STZ-ის დაბალი, ორჯერადი დოზით (30 მგ/კგ – ორჯერ) შდტ 2-ის ინდუცირების შემდეგ საკვლევი ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში დაფიქსირდა გრელინის კონცენტრაციის მატება
- კვლევის შედეგად დადგინდა გრელინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი ჰიპერგლიკემიის დონესთან STZ-ის დაბალი, ორჯერადი დოზით ინდუცირებული (30 მგ/კგ- ორჯერ) შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში.
- კვლევის შედეგად გამოვლინდა წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა გლიკემიის და გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში.
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში დადგინდა კორელაციური კავშირი გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ მარკერებს შორის როგორიცაა: სართო ქოლესტერინის დონე(CHOL), გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასისი ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი(HDL).
- ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისას ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი

მოდულიზაცია, რომელიც თავის თავში აერთიანებს სტრუქტოზოტოციზის ორჯერად ინექციას და სპეციფიკურ დიეტას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ მოდელებთან შედარებით დაადასტურდა ანალოგიური შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.

- შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება კლინიკური კვლევებითაც, რაც სხვა ავტორთა მიერ ერთდროულად არ ჩატარებულა.
- ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.
- საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალის რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

With the right of manuscript

Natia Chkheidze

**Ghrelin Level Changes in Experimental
Animals and Human Individuals
with Type 2 Diabetes Mellitus**

THESIS

Of dissertation for the Academic Degree of PhD in Medicine

Scientific advisor: Elene Giorgadze

Tbilisi
2022

Problem significance

Work significance, its goal and objectives

Diabetes mellitus type 2 is a group of diseases with metabolism impairment, characterized with chronic hyperglycemia, frequently called as “non-insulin-dependent diabetes mellitus” or “adult-onset diabetes”. 90-85% cases of diabetes mellitus falls on it. T2DM includes relative insulin deficiency and peripheral insulin resistance.

There are various causes of T2DM development, though specific etiological factors are unknown. In this case, unlike type 1 diabetes, no rapid autoimmune destruction of beta-cells takes place. It should be noted that most of the patients with T2DM have overweight or obesity. In addition, it is regarded that overweight, as such, causes insulin resistance of certain severity. Patients without overweight, according to the conventional weight criteria, can have increased percent body fat, mostly distributed in abdominal area.

T2DM frequently progresses without clinical disease for many years, due to gradual increase of hyperglycemia, at the early stages of disease, the patient can miss the classical symptoms characteristic for diabetes mellitus. Against the background of the disease without symptoms for many years, micro and macro-vessel complications can develop so that at a time of T2DM diagnosis, the patient had advanced complications, frequently in irreversible form.

T2DM development risk increases with age, obesity, tobacco consumption and lack of physical activity. It develops in individuals of both sexes, with diagnosed arterial hypertension and/or dyslipidemia. Its occurrence is high in females with gestation diabetes mellitus (GDM) history. T2DM is frequently related to genetic predisposition (family history, presence of disease in first-degree relatives).

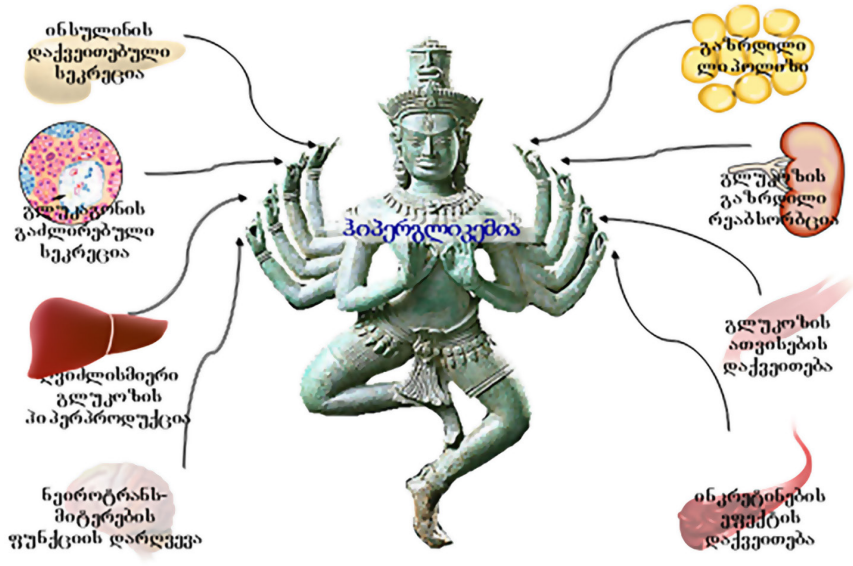
Regarding etiological factors, causes of hyperglycemia in case of T2DM can include both, reduced secretion of insulin and increased blood glucose, against the background of impaired sensitivity to insulin. Though, it should be noted that in addition to insulin secretion and “absorption” disorders, T2DM pathogenesis can involve increased lipolysis, increased glucagon secretion and liver glucose hyper-production, neurotransmitters function impairment, increased renal glucose re-absorption, impaired glucose absorption by muscular tissues, as well as impaired incretins effect (DeFronzo T.A.), see scheme 1.

Most of the above pathogenesis mechanisms were discovered during the last decades. Though, as many issues still require research and better specification, the process of new pathological chains of T2DM continues extensively. This can be evidenced by great number of works dealing with T2DM (according to Google Scholar data, for the last decade their number reaches several hundred per year).

And increasing statistics make the research process even more significant. According to the data of 2017, prevalence of diabetes mellitus type 2 was only 8.1% of world population, according to World Health Organization data, growth of this figure to 9.4% is expected by 2045. It

should be also mentioned that 40.6% of cases is not diagnosed and in 30.8% of mortality in individuals over 60 the cause is T2DM.

Scheme N1. Pathogenesis of diabetes mellitus



Discovery of various pathogenesis elements of T2DM allowed the medicine to identify the new anti-diabetes classes that, unlike already available anti-diabetic medications, are characterized with more gentle mechanisms and milder hypoglycemic effect. It should be added also that combined anti-hyperglycemic pharmacotherapy affecting simultaneously on pathogenesis elements allows more effective glycaemia management, against the background of lower risk of hyperglycemia.

One of the new targets in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is ghrelin molecule, isolated from the rat gaster in 1999 and its receptor was identified.

About 60-70% of ghrelin circulating in blood is generated in gaster, most part of the remained quantity – in the small intestine and only small part thereof beyond the gastrointestinal tract – in hypothalamus, hypophysis, lungs, adrenal cortex, kidneys, bones, intestines, pancreatic islet cells. This is particularly interesting, regarding the role of ghrelin in pathogenesis of diabetes. Ghrelin secretion was confirmed in the placenta as well.

Ghrelin is an orexigenic peptide, stimulating appetite and causing freeing of the growth hormone. Based on the number of studies, ghrelin, supposedly, has a wide range of physiological functions, including appetite regulation, effect in the metabolism processes, cardiovascular system function, bones formation, digestion process, neurogenesis and myogenesis. Balance between its secretion and decay determines ghrelin levels circulating in blood.

Since 2000, number of researchers offered that ghrelin could significantly affect glucose homeostasis and function of pancreatic beta-cells. While numerous studies were conducted, non-uniformity of the obtained data attracts particular attention. For example, Tong et al., 2010, based on study on experimental animals offered that ghrelin causes reduction of insulin secretion by glucose-dependent way while administration of ghrelin antagonists in the rat improves function of beta-cells. Consequently, certain group of researchers regard that one of the causes of hyperinsulinemia developed in T2DM is reduction of ghrelin level. Though, there were also conducted the studies, showing that ghrelin affects insulin secretion irrespective of glucose level, in particular, suppresses its secretion giving rise to questions about hyperinsulinemia in type 2 diabetes mellitus.

Hence, we regarded that it would be reasonable to study changes of ghrelin levels with the purpose of identification of possible correlations with metabolic markers in diabetes mellitus cases. Primarily, the research intended to create experimental model as close to T2DM as possible, where ghrelin level variations would be measured in relation with changes of glucose levels. We were interested to find out the differences between ghrelin levels in T2DM, compared with healthy population and impact of glucose variation on ghrelin level. For this purpose, we have selected therapy with small doses of radon available in the territory of Georgia, in mineral waters.

Currently, therapy with small doses of radon is extensively used in researches on experimental animals. It is regarded as highly effective antioxidant removing oxidation stress at a time of T2DM and positively affecting glycaemia severity and complications of T2DM.

We share the view that ghrelin, being orexigenic hormone, receptors of which were found in pancreatic beta-cells of can affect the process of insulin secretion and hence, actively participate in glucose metabolism. In addition, we suppose that confirmation of the above can create new significant target for pathogenesis treatment of T2DM.

Research goal

Research goal was studying of ghrelin secretion characteristics in cases of diabetes mellitus type 2 and identification of its correlation with metabolism markers and glycaemia normalization.

Research objectives

- Development of T2DM experimental model as close to T2DM as possible, and for this, we have selected two injections of 30 mg streptozotocin in combination with specific diet therapy.
- Measurement of ghrelin and glucose levels in the experimental models in cases of obesity and T2DM and comparison with the control group.
- Study of Tskaltubo mineral water radon inhalation effect on glycaemia and ghrelin levels.
- Verification of identity / similarity of the obtained results with the results of studies of human individuals with T2DM.

Scientific novelty

- Reduction of ghrelin levels in cases of overweight and obesity and increase of its concentrations in experimental models with STZ-induced T2DM experimental models,
- Negative correlation of ghrelin level with hyperglycemia severity in experimental animals with two low doses of streptozotocin (two 30 mg/kg doses).
- Positive effect of radon therapy with Tskaltubo mineral waters on glycaemia and ghrelin levels in all subgroups of experimental group.
- Identification of correlation between ghrelin secretion changes and such metabolic markers of T2DM as: total cholesterol, glycosylated hemoglobin, body weight index and high density lipoprotein in individuals with diabetes mellitus type 2.

- We were first to use in experimental models for ghrelin research, the modification of models combining two streptozotocin injections and specific diet. Advantage of such model, compared with the other diabetes models for ghrelin research was evidenced by obtaining of similar results in human individuals with T2DM.
- Obtaining of identical results in human individuals with T2DM with the results in experimental animals makes our research different from the results of the other researchers, in addition, adequacy of our results is confirmed by the clinical researches as well, while no other authors have mentioned this.

Practical value

- As a result of conducted studies, we have found out correlation of ghrelin quantitative indicators with metabolic disturbances characteristic for T2DM and hence, ghrelin could be considered as the promising non-invasive marker for forecasting of diabetes mellitus and significant target in the process of T2DM treatment.
- Inhalation therapy of the experimental animals with T2DM with radon in Tskaltubo mineral water existing in the territory of Georgia showed quite significant anti-hyperglycemic effect and ghrelin level normalization. Hence, the mentioned natural resource could be regarded as supplementary remedy for T2DM treatment.

Key statements for defense

- Experimental model protocol for ghrelin quantitative study in T2DM must include two injections of 30 mg/kg streptozotocin in combination with the specific diet.
- In case of obesity, ghrelin secretion is reduced, though, after T2DM induction it tends to grow and this correlates negatively with the glucose level.
- Radon therapy with Tskaltubo mineral water reduces hyperglycemia and normalizes ghrelin levels.
- Adequacy of the obtained experimental results is confirmed by identical results of clinical studies of the human individuals.

Publications

3 scientific works about the dissertation theme were published, among them, 1 in the internationally circulating magazine.

Dissertation volume and structure

Dissertation work includes 111 typed pages. It consists of the following chapters: Introduction, Literature overview, Research materials and methods, Our researches, Discussion of the obtained results, Conclusions. Dissertation work is illustrated with 8 diagrams, 10 tables and 2 schemes. List of references includes 153 sources.

Research materials and methods

Research was conducted in two stages. First stage was experimental researches conducted on the rats and the second stage included clinical studies on human individuals.

Experiment was conducted on male Wistar rats placed in standard polypropylene cages (three rats per cage), with 12-hour /12-hour light/darkness cycles and at 22-25°C ambient temperature. T2DM was induced based on Zhang et al. 2008 and Liu et al. 2013 method. Method was chosen due to the closest model to T2DM pathogenesis and the mentioned model has not been used for clinical trials to study ghrelin in T2DM before.

Animals were divided into two groups: control (N=11) and experimental (N=33) groups. Control group included the animals with normal weight.

Rats in the control group and experimental group were fed with the standard food with total energy value of 20 KJ/kg (5% fats, 52% carbohydrates, 20% proteins) and certain number of experimental animals received high fat diet (HFD) with total energetic value of 40 KJ/kg (20%fats, 45% carbohydrates, 22% proteins). Both groups received the mentioned diet for 8 weeks. In the beginning of week 4, the animals of experimental group were distributed in three subgroups by weight, normal weight group (group I), overweight group (group II) and obesity group (group III). In the beginning of the experiment, ghrelin levels were measured in all rats (control and experimental groups) using Rat

Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA set, based on sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technology.

For four weeks, the rats in experimental group received intraperitoneal injections (IP) of streptozotocin (STZ). Each rat intraperitoneally received multiple low doses of STZ (30 mg/kg IP, weekly for 2 weeks), resulting in true hyperglycemia in rats with high fat diet very shortly. High fat diet with multiple STZ low doses (two injections of 30 mg/kg doses with one week interval) was regarded as maximally close to physiological processes and sufficient for creation of type 2 diabetes mellitus model.

In normal weight subgroup of experimental group, standard diet was continued after multiple low doses of STZ (injection of two 30 mg/kg doses with 1 week interval). Measurement of blood glucose was provided by glucometer (Optium Xceed Abbott, CSHA). In four weeks after the first STZ injection, fasting blood glucose was measured in all rats. Rats with fasting glucose levels of > 14 mmol/L were regarded as those with type 2 diabetes mellitus. For the rats of experimental group with normal weight with fasting glucose levels >14 mmol/L standard diet was continued with energy value of 20 KJ/kg (5% fats, 52% carbohydrates, 20% proteins).

All rats were moved from Ivane Beritashvili Experimental Biomedicine center to Tskaltubo Medical and Rehabilitation Balneology Center (Balneoresort Tskaltubo).

Rats of experimental group were placed in Tskaltubo mineral water sauna, where they received inhalation with radon containing Tskaltubo mineral water. Water temperature was 36°C , humidity: 90%, radon concentration: 37Bq/m^3 .

Control group of the animals was placed in similar conditions but without radon concentration in the water. None of the animals, either from the experimental group (n=33) or from the control group (m=11) had any physical contact with mineral water, they were subject to vapor inhalation only. Inhalation was provided via nose, for 7-10 minutes, once per day, in the conditions of high humidity (about 90%). In all subgroups of experimental group, due to high glycaemia, number of inhalation days was increased to 10 days. After inhalation procedure, the rats were placed in vivarium, with the same diet and standard water. Animals of experimental group and control group were brought to Tbilisi, Ivane Beritashvili Experimental Biomedicine Center, where blood tests were conducted in 5 and 10 days after inhalation. Glucose levels were measured by electrochemical method, using portable glucometer (Optium Xceed (Abbott, CSHA)).

Ghrelin levels were measured by means of Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA set.

As for the second stage of research, as mentioned above, it was conducted on human individuals. The research included 30 persons with T2DM in research group, from the National Institute of Endocrinology and 10 healthy volunteers in control group (5 males and 5 females; average body mass index (BMI) 22.7 ± 0.4 kg/m²); 10 patients with T2DM and normal weight and/or overweight (3 males and 7 females; BMI 24.9 ± 1.9 kg/m²); 10 patients with T2DM and class I obesity (5 males and 5 females; BMI 32.9 ± 1.2 kg/m²); and 10 patients with T2DM and class II obesity (4 males and 6 females; BMI 36.9 ± 1.8 kg/m²). All patients

with diabetes received dietetic therapy, exercised regularly (3 times per week, for 1 hour) and they received treatment with oral anti-hyperglycemic medicines/ All subjects were clinically stable, at a time of evaluation, they have not diagnosed any gastrointestinal tract disease or any functional disorder or cachexia condition, caused by malignant tumor, they also had no any thyroid or liver diseases, or any infectious diseases. Criterion for exclusion from the study included renal dysfunction (eGFR < 90ml/min/1.73m²) and acute cardiovascular diseases.

Protocols

Blood samples were collected in the morning, 08:00 AM, after overnight fasting. Plasma glycated hemoglobin (HbA1c) and lipid metabolism were measured by means of ABL 80 FLEX, BIO-RAD, HUMAN analyzer.

Ghrelin levels were measured with human ghrelin ELISA set, based on sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technology, providing quantitative and qualitative measurement of serum and plasma ghrelin in humans.

Statistical analysis

Data groups were compared using ANOVA test, P below 0.05 was regarded as statistically significant.

Ghrelin level (ng/ml) changes in experimental animals with diabetes mellitus type 2, induced by streptozotocin

In the mentioned study, ghrelin was measured in the outset and after streptozotocin injections. Glucose was measured only after streptozotocin injections.

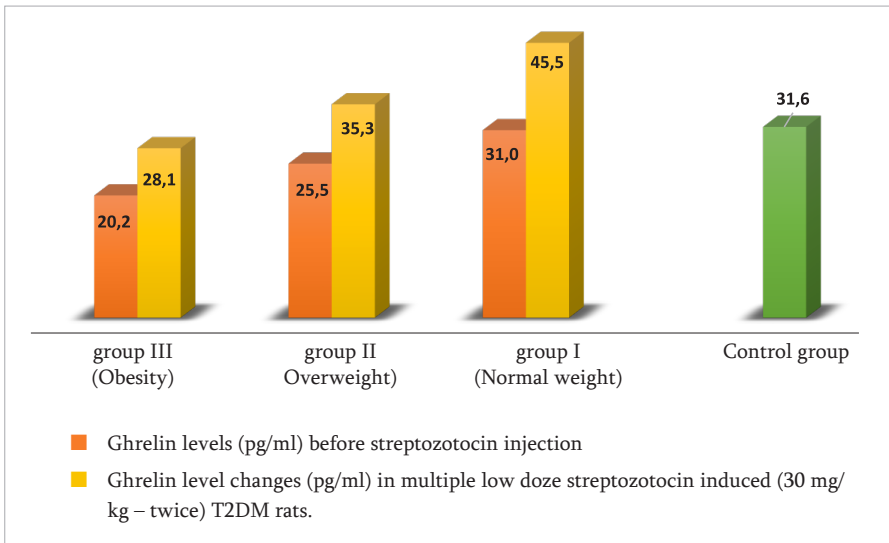
Ghrelin levels were higher in the rats with normal weight, compared with the ones with overweight and obesity (Table N6)

Table N7. Ghrelin Levels (pg/ml)

ghrelin level (ng/ml) changes in rats with different weights with normoglycemia – control	
Obesity	20.25 ± 1.5936
Overweight	25.51 ± 0.8905
Normal weight	31.05 ± 0.9933
Control	31.58 ± 0.8471
ghrelin level (ng/ml) changes in rats with type 2 diabetes mellitus induced with low multiple doses of streptozotocin	
Obesity	28.05 ± 1.026
Overweight	35.33 ± 1.3123
Normal weight	45.5 ± 1.4636
Control	31.58 ± 0.8471

In the experimental group, after multiple low dose streptozotocin injections (30 mg/kg – twice), ghrelin levels increased proportionally in all three groups (Table N7, Diagram N1)

Diagram N1. Ghrelin Level Changes before and after radon inhalation in multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats



In the experimental group, after multiple low dose streptozotocin injections (30 mg/kg twice), in all three subgroups of animals with T2DM (Table N8.), glucose levels were higher in obese ones, compared with overweight and normal weight rats.

Table N8. Glucose levels in rats after multiple low dose streptozotocin injections (30 mg/kg – twice)

	Experimental group – multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg – twice) Type 2 Diabetes	Control group
Obesity	18.84 ± 0.36**	4.93 ± 0.36
Overweight	17.84 ± 0.3**	4.93 ± 0.36
Normal weight	15.65 ± 0.43**	4.93 ± 0.36

In the beginning of experiment, in rats without T2DM, ghrelin levels were higher in the ones with normal weight, compared with the ones with obesity and overweight, though after streptozotocin injections (30 mg/kg twice) ghrelin levels increased proportionally, in all three groups.

From number of studies, it is known that in physiological conditions, ghrelin delays insulin secretion. In case of T2DM, in all groups, ghrelin levels increase proportionally. Hence, in case of diabetes mellitus, increased ghrelin level further reduces insulin secretion, resulting in increase of glucose level and making disease outcome worse. Results of the mentioned study confirms suppressive effect of ghrelin on insulin secretion in cases of T2DM.

Impact of low dose radon therapy on ghrelin and glucose levels in experimental animals with type 2 diabetes mellitus induced by streptozotocin

In the beginning of experiment, ghrelin level was higher in the rats with normal weight, compared with the overweight and obese rats (Diagram No: 2, Table No: 8). In the experimental group, after multiple low dose streptozotocin injections (30 mg/kg – twice), ghrelin level increased proportionally, in all three groups (Diagram N1, Table N8).

Table N9. Ghrelin Level Changes before and after radon inhalation in multiple low doseStreptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats

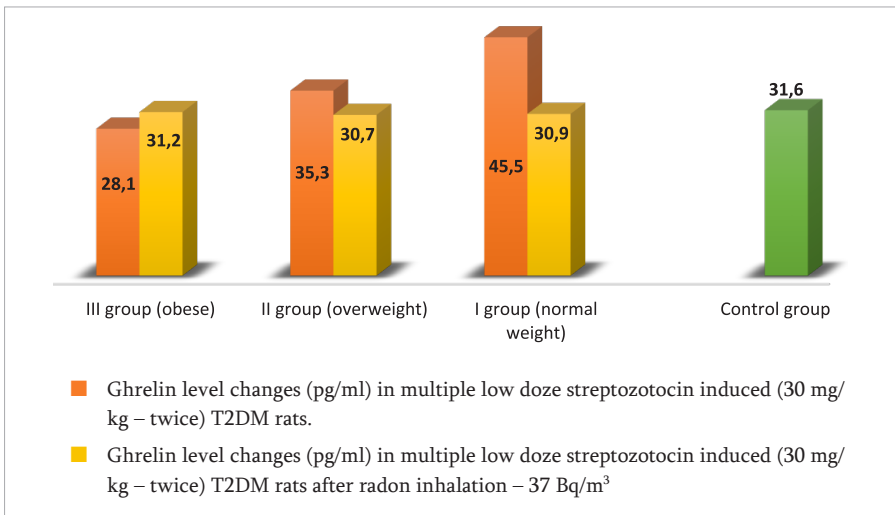
Ghrelin level changes (ng/ml) in the normoglycemic rats of different weights		
Group III (Obesity)	Group II (Overweight)	Group I (normal weight)
20.25 ± 1.59	25.51 ± 0.89	31.05 ± 0.99
P<0,001	P<0,001	P<0,001

Ghrelin level changes (ng/ml) in the rats with type 2 diabetes mellitus induced by multiple low dose streptozotocin injections		
Group III (Obesity)	Group II (Overweight)	Group I (normal weight)
28.05 ± 1.03	35.33 ± 1.31	45.5 ± 1.46
P<0,001	P<0,001	P<0,001

Impact of radon inhalations on ghrelin levels (ng/ml) in the rats with type 2 diabetes mellitus induced by multiple low dose streptozotocin injections		
Group III (Obesity)	Group II (Overweight)	Group I (normal weight)
31.24 ± 1.14	30.69 ± 0.87	30.88 ± 0.75

Surprisingly, after Tskaltubo mineral water radon inhalation therapy, ghrelin level normalization was found in all subgroups and, irrespective of different body weights, the levels were approximately the same and very close to those of the control group (Diagram N2).

Diagram N2. Ghrelin Level Changes before and after radon inhalation in multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats



In the experimental group, after multiple low dose streptozotocin injections (30 mg/kg – twice), glucose level was higher in the obese rats, compared with the overweight and normal weight rats. Glucose levels were controlled on 5th and 10th days after radon inhalations (Diagram N3).

Table N9. Glucose level Changes in multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats T2DM rats, before and after radon inhalation therapy

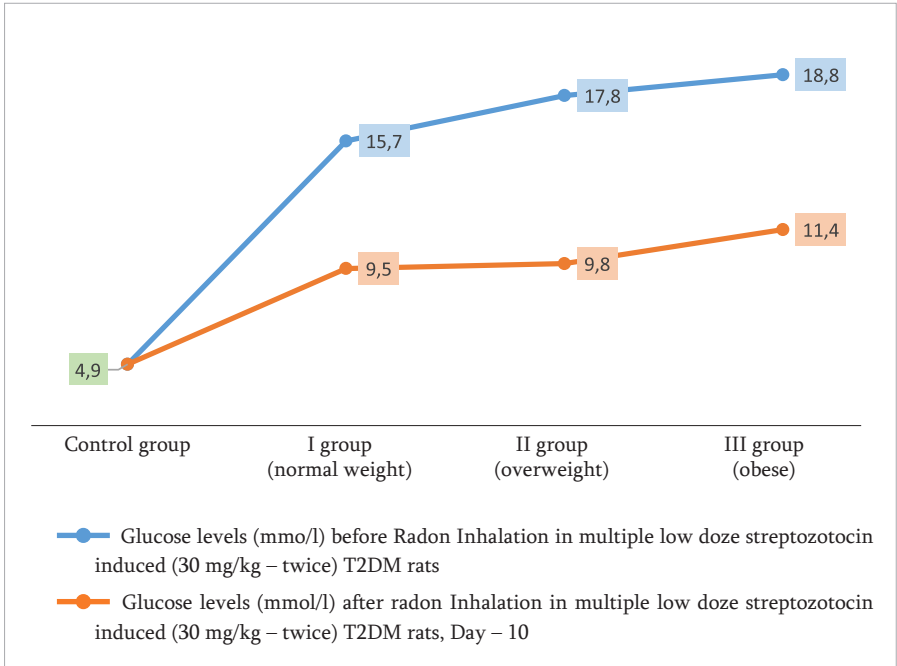
	Before Radon Inhalation	Radon Inhalation Day – 5	Radon Inhalation Day – 10	Control group
group III (Obesity)	18.84 ± 0.36**	16.32 ± 0.65**	11.4 ± 0.73**	4.93 ± 0.36
group II (overweight)	17.84 ± 0.3**	15.72 ± 0.9**	9.76 ± 0.83**	4.93 ± 0.36
group I (normal weight)	15.65 ± 0.43**	14.34 ± 0.61**	9.53 ± 0.62**	4.93 ± 0.36

** P<0,001

In the rats of experimental group, blood glucose levels were controlled not only after 5 and 10-day inhalations but also in 3 months after inhalation, showing stable reduced levels of glucose.

After Tskaltubo mineral water radon inhalation therapy, normalization of ghrelin level was recorded in all subgroups of experimental group, irrespective of different weights, and their values were almost equal to those in the control group rats. In experimental group. Ghrelin level normalization was accompanied with glycaemia normalization (Fig. No: 3).

Diagram N3. glucose level Changes in multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg – twice) Type 2 Diabetes rats T2DM rats, before and 10 days after radon inhalation therapy



T2DM is a multifactor metabolic disease, caused by both, genetic and non-genetic external factors. Currently it is known that the disease pathogenesis includes not only reduction of insulin secretion by pancreatic beta-cells but also whole set of metabolic disturbances. In individuals with T2DM, it is of great significance to eliminate lipotoxicity caused by obesity, primarily achieved by weight loss and later this significantly improves diabetes treatment outcomes and contributes to prevention of various complications related to T2DM.

Due to its orexigenic, adipogenous and diabetic effect, ghrelin became an attractive target for treatment of T2DM.

Goal of the research was the measurement of ghrelin quantitative changes in experimental animals with T2DM, compared with the control group and study of effect of radon balneotherapy with Tskaltubo mineral water on ghrelin and glucose metabolism. In the beginning of the experiment, in the subjects free of T2DM, ghrelin level was higher in case of normal weight, compared with obesity and overweight cases. After multiple injections of low doses of streptozitocin (30 mg/kg two times), ghrelin levels proportionally increased in all subgroups. Number of studies conducted in the recent period, showed that ghrelin delays insulin secretion and in case of T2DM, the situation, where body sensitivity to insulin is impaired, i.e., insulin resistance takes place, ghrelin level increases, compared with the control group, but it is inversely proportional to the weight. In cases of T2DM, in experimental animals, increased ghrelin level, supposedly decreases effectiveness of endogenous insulin and this was confirmed by the study, in experimental group, ghrelin level increase was accompanied with increase of glucose level. After Tskaltubo mineral water radon inhalation, blood glucose normalization was accompanied with normalization of ghrelin level, to that of the control group and it should be noted that reduced glucose level has maintained for 3 months after completion of radon inhalation therapy.

Thus, according to the study, in case of T2DM and obesity, normal ghrelin secretion is disturbed, in turn suppressing effectiveness of endogenous insulin, negatively affecting glucose metabolism and contrib-

uting to hyperglycemia development. Achieving of ghrelin levels of the control group in the experimental animals with T2DM in all subgroups, after radon therapy, accompanied with significant reduction of hyperglycemia, shows not only significant role of ghrelin in T2DM pathogenesis but also offers that Tskaltubo mineral water should be regarded as potential supplementary remedy in treatment of T2DM and obesity.

Results of the mentioned research stimulate us to further continue research, to study more specific neurochemical mechanisms participating in radon therapy processes, positively affecting glucose and ghrelin levels in T2DM cases and, hence, outcomes of T2DM.

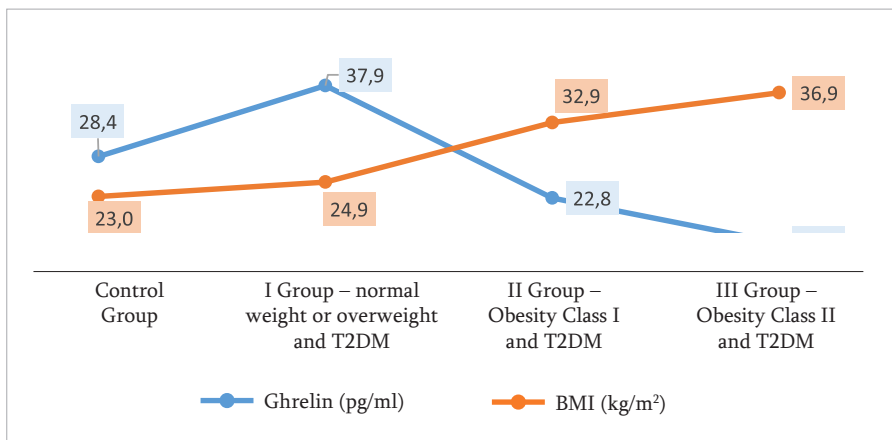
Ghrelin level changes in humans with type 2 diabetes mellitus and obesity

Research intended to study plasma ghrelin concentrations in human individuals with T2DM and obesity and statistically significant correlation between plasma ghrelin and such significant metabolic factors as lipid metabolism, HbA1c and body weight index (BWI)

Results

As a result of research, there was found statistically significant negative correlation between plasma ghrelin and BWI (Diagram N4)

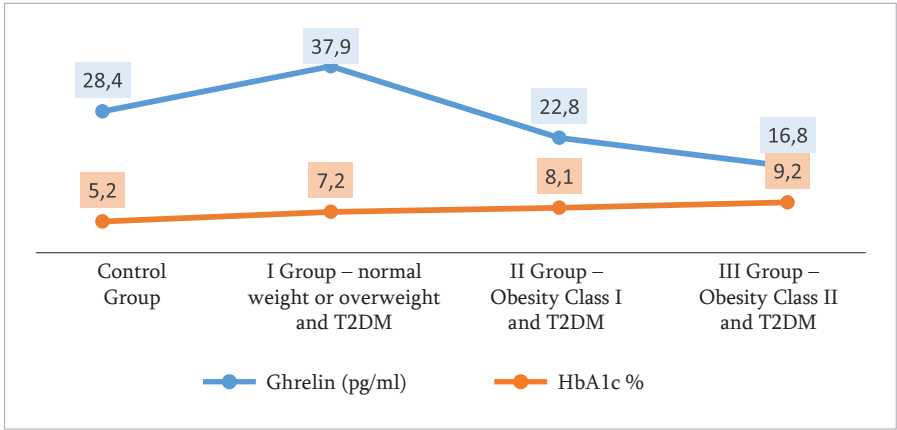
Diagram N4. Ghrelin level correlation with BMI



In the research group, ghrelin level reduction was accompanied increase of body weight index, compared with the control group.

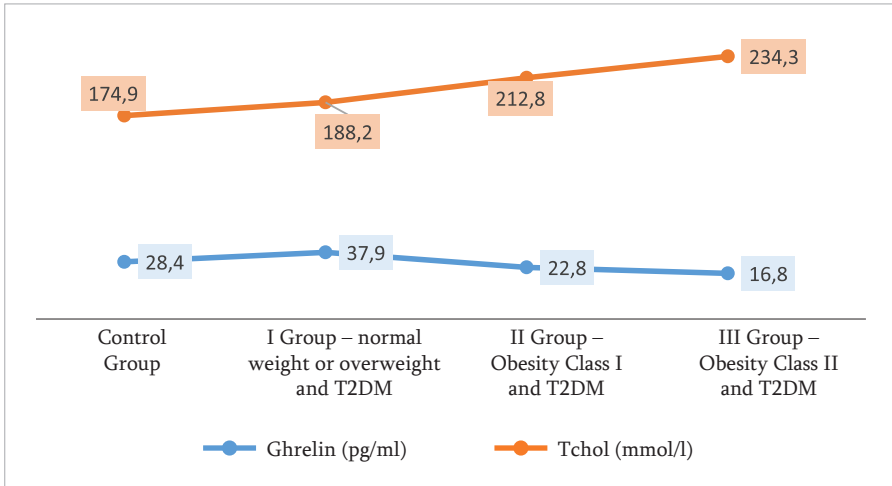
Statistically significant negative correlation was found between ghrelin levels and HbA1c in the research group (Table 2). Increase of HbA1c level was accompanied with reduction of plasma ghrelin concentration. Though, surprisingly, in T2DM patients with normal weight and overweight, ghrelin levels were higher, compared with the control group (Diagram N5)

Diagram N5. Ghrelin level correlation with HbA1c.



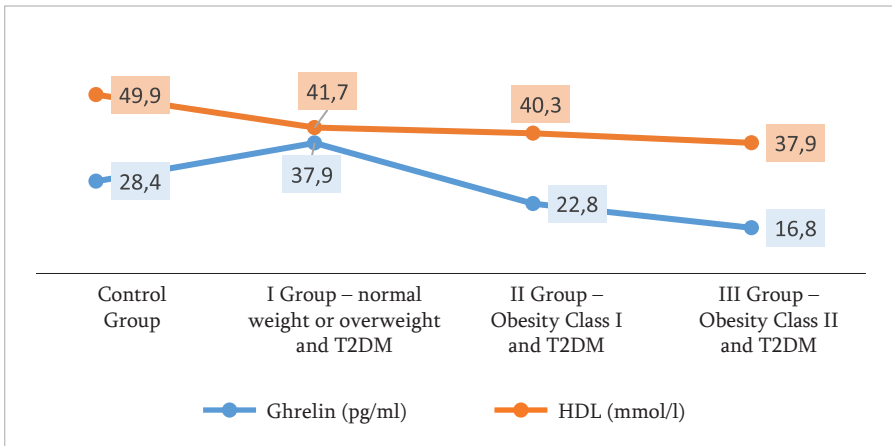
In all subgroups with T2DM, ghrelin level reduction was accompanied with increase of total cholesterol, compared with the control group (Diagram N6)

Diagram N6. Ghrelin level correlation with Total Cholesterol level.



Statistically significant positive correlation was found between ghrelin level and HDL levels, in all subgroups with diabetes, compared with the control group (Diagram N7).

Diagram N7. Ghrelin level correlation with HDL level.



In case of T2DM, level of incretins, in particular, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are frequently reduced. In case of T2DM, reduced ghrelin concentrations in the studied group can be related to the reduced levels of GLP-1, as, according to several experimental studies, in rodents, fasting ghrelin growth stimulates GLP-1 secretion.

According to experimental studies conducted on the rats, ghrelin can also participate in adipogenesis and lipolysis in white adipose tissue. Discovery of ghrelin negative correlation with total cholesterol and its positive correlation with HDL shows significance of additional studies to identify more specific biochemical mechanisms of ghrelin and lipids metabolism.

In the mentioned study, blood growth hormone (GH) was not studied, but, supposedly, basal ghrelin concentration correlates with growth hormone levels.

The above clinical study showed correlation between ghrelin and glucose level in the patients with T2DM and obesity, in particular, ghrelin level decreased with hyperglycemia increase.

Supposedly, ghrelin participates in many physiological processes and it is regulated by several factors. Clarification of the mechanism of ghrelin action in the future will ensure better therapeutic benefits of ghrelin, ghrelin mimetics, inverse agonists and ghrelin antagonists. Altogether, these results offers that possibly, there is a system in ghrelin generating cells significantly impacting metabolic changes in cases of T2DM and obesity.

Research results and discussion

Primarily, the above research intended to create the experimental model as close to T2DM as possible, allowing measurement of ghrelin levels in relation with changes of glucose levels. We were interested to find out how ghrelin levels changed in T2DM, compared with the healthy population and how glucose level variations impacted ghrelin levels. For this purpose, we have selected therapy with small doses of radon present in natural mineral waters available in the territory of Georgia, particularly, in Tskaltubo.

Due to orexigenic, possible adipogenous and diabetic effects confirmed by experimental and clinical researches, ghrelin is an attractive target for treatment of obesity and T2DM.

Research goals included measurement of ghrelin level in the experimental animals and studying of the impact of low dose radon therapy using Tskaltubo natural thermal waters on ghrelin and glucose metabolism.

In the beginning of research, before T2DM induction in the experimental animals group, ghrelin level was higher in the rats with normal weight, compared with the ones with overweight and obesity. Hence, at the first stage of our research, there was assumed the view that ghrelin level decreases in case of obesity, though interesting growth dynamics was identified after induction of T2DM with STZ.

In the rats with normal weight, after T2DM induction, ghrelin level exceeded that of the rats in control group, while in rats with overweight and obesity, after induction of T2DM, ghrelin level decreased,

compared with the control group but it was higher than that in case of obesity. Mentioned increase can be of compensatory nature, developed after T2DM induction with STZ and this, once more, adds great significance to research of the specific mechanism of ghrelin effect on carbohydrate metabolism.

After inhalation with radon present in Tskaltubo mineral water, normalization of blood glucose was accompanied with normalization of ghrelin level. After radon therapy, ghrelin level in the experimental group was found equal with that of control group.

It should be noted that reduced glucose levels maintained for 3 months. No ghrelin level measurements were conducted after 3 months.

Results of the mentioned research stimulate us to continue work to study role of ghrelin in obesity and T2DM pathogenesis. It is significant to identify the specific mechanism participating in the process of inhalation with radon in case of T2DM and positively affecting glucose and ghrelin levels and hence, outcomes of diabetes mellitus type 2.

Thus, obtained results allow consideration of Tskaltubo mineral water as potential supplementary remedy for the subjects with T2DM and continue scientific researches to confirm the above.

Clinical studies on humans that we have conducted, showed that in patients with T2DM and obesity, blood ghrelin concentration reduces in inverse proportion with growth of body weight index.

Results of our clinical studies on humans confirmed that in experimental group, change of plasma ghrelin in fasting condition correlates

with percentage and total HbA1c changes. It was also found out that fasting concentration of plasma ghrelin in the studied group correlates, statistically reliably, with body weight index. Based on the results of already conducted experimental studies, there is an offer that insulin can affect ghrelin secretion in plasma, independently from glucose level and as hyperinsulinemia is characteristic in cases of T2DM and obesity, this is the proposed cause of fasting ghrelin level reduction in the studied group. Though, there is still significant and requires to conduct number of additional studies to identify exact mechanisms, to find out, whether ghrelin has any effect on insulin secretion or vice versa and also, it should be studied, whether there are insulin receptors on ghrelin synthesizing cells, or the above processes take place only by means of ghrelin receptors discovered in pancreatic beta-cells.

In case of T2DM, level of incretins, in particular, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are frequently reduced. In case of T2DM, reduced ghrelin concentrations in the studied group can be related to the reduced levels of GLP-1, as, according to several experimental studies, in rodents, pre-prandial ghrelin growth stimulates GLP-1 secretion.

According to experimental studies conducted on the rats, ghrelin can also participate in adipogenesis and lipolysis in white adipose tissue. Discovery of ghrelin negative correlation with total cholesterol and its positive correlation with HDL shows significance of additional studies to identify more specific biochemical mechanisms of ghrelin and lipids metabolism.

Unlike the studies conducted on human individuals, after T2DM induction in animals with STZ. There was found ghrelin level increase in all subgroups, though, interestingly, in rats with normal weight and overweight, ghrelin level was higher, compared with the control group, while in the subgroup of the rats with obesity, ghrelin level was lower than that in the control group.

Both, in humans and rats, ghrelin level changed in inverse proportion with the body weight index. Supposedly, ghrelin level increase after T2DM induction with STZ is of compensatory nature, rapidly developed in response to hyperglycemia or in response to insulin reduction as a result of apoptosis of pancreatic beta-cells.

Thus, the above mentioned clinical study confirmed ghrelin level reduction in case of obesity and overweight and increase of its concentration in experimental models with STZ-induced T2DM. Significant fact is that radon therapy with Tskaltubo mineral waters positively impact glycaemia and ghrelin levels in all subgroups of experimental group, thus making of interest detailed study of the mechanisms of the mentioned effect small dose radon therapy.

In human individuals with T2DM, identification of correlations between ghrelin secretion changes and such metabolic markets in T2DM, as: total cholesterol, glycated hemoglobin, body weight index and high density lipoproteins, adds significance to continuation of studies in this area.

As the experimental model for ghrelin research, we have used for the first time, the model modification that combines specific diet and

multiple injection of streptozotocin, Advantage of such model with the other diabetic models for ghrelin research was evidenced by obtained different data in the subgroups and also, obtaining of similar data in human individuals with T2DM.

Identical results obtained for the human individuals and experimental animals with T2DM differs our work from the data of the other authors, in addition, adequacy of our experimental results is further confirmed by number of clinical studies.

Conducted research is of practical value, as there was established correlation of endogenous ghrelin quantitative indicators with metabolic disturbances in case of type 2 diabetes mellitus, allowing considering of ghrelin as promising non-invasive marker for evaluation of the forecasts of diabetes mellitus and as significant target, in the process of T2DM treatment.

It is also significant that inhalation therapy of T2DM with radon present in mineral water available in Tskaltubo, Georgia, in the experimental animals showed quite significant anti-hyperglycemic effect and normalization of ghrelin levels. Hence, the mentioned natural resource could be regarded as supplementary remedy in the process of T2DM treatment.

Conclusions and practical recommendations

- As a result of research, decrease of ghrelin levels in case of overweight and obesity, in both, experimental animals and human individuals was confirmed. In experimental animals, after inducing of T2DM by two low doses of STZ (30 mg/kg two times), in all subgroups of the research group, increase of ghrelin concentrations was identified.
- Research showed negative correlation of ghrelin concentrations with hyperglycemia level, in experimental animals with T2DM induced by two low doses of STZ.
- Research demonstrated positive impact of radon therapy with Tskaltubo mineral waters on glycaemia and ghrelin concentrations in all subgroups of experimental group.
- In human individuals with diabetes mellitus type 2 the correlation between changes of ghrelin secretion and such significant metabolic markers of T2DM as: total cholesterol (CHOL), glycat-ed hemoglobin, body mass index and high density lipoproteins (HDL).
- In ghrelin studying, as the experimental model, we have used, for the first time, such modification of the model that combines two injections of streptozotocin and specific diet. Advantages of such model, compared with the other diabetic models for ghrelin research was confirmed by obtaining of similar results in human individuals with T2DM.
- Identity of the results obtained in individuals with T2DM with

the ones obtained in experimental animals differs from the data obtained by the other authors, in addition, adequacy of our results is confirmed by the clinical studies as well, while the other authors have not conducted such studies simultaneously.

- Conducted researches showed correlation of endogenous ghrelin quantitative indices with the metabolic disturbances characteristic for diabetes mellitus type 2, hence, ghrelin could be regarded as promising non-invasive marker for diabetes mellitus forecasting and as significant target in treatment of T2DM.
- Inhalation therapy of the experimental animals with T2DM with radon present in Tskaltubo mineral waters demonstrated strong anti-hyperglycemic effect and normalization of ghrelin levels. Hence, the mentioned natural resource could be regarded as supplementary remedy for T2DM treatment.