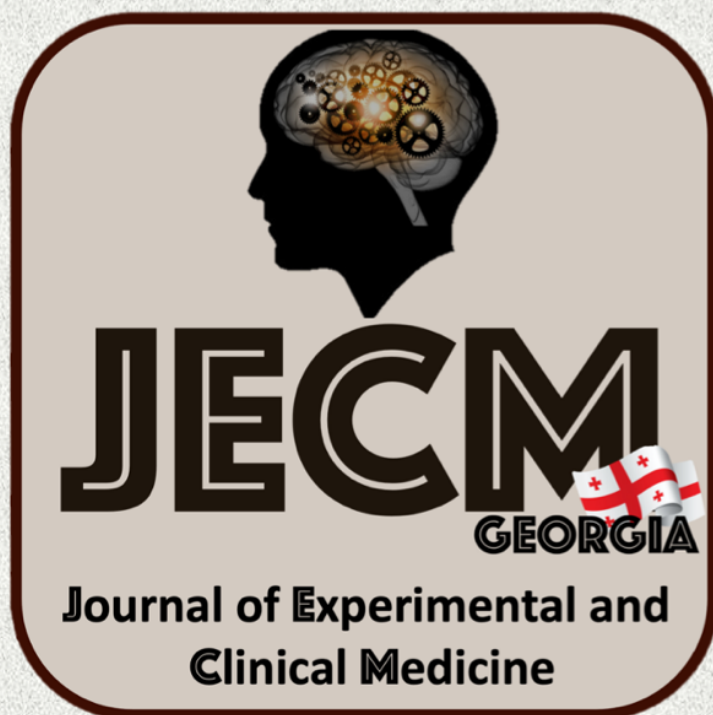


2022 • 4

ექსპერიმენტული და კლინიკური  
მედიცინა

EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
MEDICINE  
GEORGIA



Print-ISSN 1512-0392

E-ISSN 2667-9736

## *მთავარი რედაქტორების გვერდი*

### *Page of Editors-in-chief*



#### **ნინო ჯავახიშვილი - მთავარი რედაქტორი 1999-2012 წლებში**

გამოჩენილი ქართველი მეცნიერი და საზოგადო მოღვაწე. დიდი ანატომი. საქართველოში კლინიკური მორფოლოგიის ფუძემდებელი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1935). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1941). მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1949), პროფესორი (1953), საქართველოს მეცნიერებათა დამსახურებული მოღვაწე (1965), საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი (1979). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტის დირექტორი (1959-2006), საპატიო დირექტორი (2006-2012). ჯილდოები: ღირსების ორდენი, ლენინის ორდენი, შრომის წითელი დროშის ორდენი, ხალხთა მეგობრობის ორდენი, საპატიო ნიშნის ორდენი. 300-მდე სამეცნიერო ნაშრომის, 9 მონოგრაფიის ავტორი.

#### **Nino Javakhishvili - Editor-in-Chief in 1999-2012**

Prominent Georgian scientist and public figure. Great anatomy. Founder of clinical morphology in Georgia. Graduate of Tbilisi State Medical Institute (1935). Candidate of Medical Sciences (1941). Doctor of Medical Sciences (1949), Professor (1953), Honored Worker of Science of Georgia (1965), Academician of the Georgian Academy of Sciences (1979). Director of the Institute of Experimental Morphology of the Georgian Academy of Sciences (1959-2006), Honorary Director (2006-2012). Awards: Order of Honor, Order of Lenin, Order of the Red Banner of Labor, Order of Friendship of Peoples, Order of Merit. Author of about 300 scientific works, 9 monographs.



#### **ბორის კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2013-2020 წლებში**

გამოჩენილი ქართველი მეცნიერი, იმუნოლოგი. საქართველოში ვირუსოლოგიის ერთ-ერთი ფუძემდებელი. ვიტებსკის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1964). ლენინგრადის ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტის ასპირანტი (1964-1967), მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1967), ლენინგრადის სსრკ ჯანდაცვის სამინისტროს გრიპის ინსტიტუტის დოქტორანტი (1972-1975), მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1975), პროფესორი (1980), მედიცინის და ბიოლოგიურ მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი. საქართველოს ექიმთა პოსტდიპლომური განათლების ასოციაციის დამფუძნებელი, ვიცე-პრეზიდენტი, კონფერენციების სამეცნიერო დირექტორი. 290 სამეცნიერო ნაშრომის და 5 მონოგრაფიის ავტორი.

#### **Boris Korsantia - Editor-in-Chief in 2013-2020**

Prominent Immunologist, one of the founders of Virology in Georgia. Graduate of Vitebsk State Medical Institute (1964). Postgraduate student at the Leningrad Institute of Experimental Medicine (1964-1967), Candidate of Medical Sciences (1967), PhD student at the Leningrad Institute of Influenza of the Ministry of Health of the USSR (1972-1975), Doctor of Medical Sciences (1975), Professor (1980), Academician of Academy of Medicine and Biology. Founder, Vice President and Scientific Director of the Georgian Postgraduate Medical Association. Author of 290 scientific works and 5 monographs.



#### **ნატო კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2021 წლიდან**

ექიმი დერმატოვენეროლოგი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კურსდამთავრებული (2001). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ასპირანტი იმუნოლოგიასა და ალერგოლოგიაში (2001-2003), თსსუ დერმატო-ვენეროლოგიის რეზიდენტი (2002-2005). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (2003). 50-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომის ავტორი.

#### **Nato Korsantia - Editor-in-Chief since 2021**

Doctor Dermatovenereologist. Associate Professor, Department of Dermato-venereology, Tbilisi State Medical University. Graduate of Tbilisi State Medical University (2001). Postgraduate student in Immunology and Allergology at the Institute of Biotechnology of the Georgian Academy of Sciences, Resident of TSMU Dermato-Venereology (2002-2005). Candidate of Medical Sciences (2003). Author of more than 50 scientific works.

ნინო ჯავახიშვილის სახელობის  
სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ექსპერიმენტული და კლინიკური  
მედიცინა

NINO JAVAKHISHVILI  
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
MEDICINE

№4

ჟურნალი ინდექსირებულია შემდეგ საერთაშორისო ინდექსაციის ბაზებში

The journal is indexed in the following international indexing databases

Google Scholar, Crossref, DRJI, Cosmos, WorldCat



ჟურნალში გამოქვეყნებულ სტატიებს მინიჭებული აქვთ  
Articles published in the journal are assigned a

DOI

სადისერტაციო საბჭოების მიერ ჟურნალი ჩართულია სამეცნიერო გამოცემების ნუსხაში,  
სადაც რეკომენდებულია სადისერტაციო ნაშრომების ფრაგმენტების გამოქვეყნება

BY THE DISSERTATION COUNCILS JOURNAL IS INCLUDED IN A LIST OF SCIENTIFIC EDITIONS  
RECOMMENDED FOR PUBLISHING OF THE DISSERTATION FRAGMENTS

*მთავარი რედაქტორი:*

ასოც. პროფესორი  
ნატო კორსანტია

*გამომცემელი:*

პროფესორი  
ჯ.სილაგაძე

*დამფუძნებელი:*

შპს „ინტერფარმი+“

*EDITOR-IN-CHIEF:*

ASSOCIATE PROFESSOR  
NATO KORSANTIA

*PUBLISHER:*

PROFESSOR  
J.SILAGADZE

*FOUNDER:*

LTD “INTERPHARM+”

სარედაქციო კოლეგია: ნინო კორსანტია, ნატო კორსანტია, ჯ.სილაგაძე, რ.შაქარიშვილი, მ.ხუბუტია

**EDITORIAL BOARD:** NINO KORSANTIA, NATO KORSANTIA, J.SILAGADZE, R.SHAKARISHVILI, M.KHUBUTIA

**სარედაქციო საბჭო:**

ო.აბრამოვიჩი (უკრაინა), ა.აზნაურიანი (სომხეთი), ა.ბაკურიძე, ი.ბელეცკაია (რუსეთი), გ.ბექაია, ლ.გოგიაშვილი, ი.გოდოვანეცი (უკრაინა), ს.დალაქიშვილი, დ.დელისტრათი (აშშ), ალ.თელია, ი.იორდანოვი (ბულგარეთი), ზ.კაციტაძე, ი.კვაჭაძე, დ.კორძია, ა.ლარინი (უკრაინა), ნ.ლომიძე, პ.ლუკენჰაიმერი (გერმანია), თ.მაჭავარიანი, ნ.მითავარია, დ.მიქელაძე, ვ.საპინი (რუსეთი), ო.სლეზაკი (სლოვაკეთი), ნ.ყიფიძე (აშშ), ი.ფანცულაია, ვ.შადლინსკი (აზერბაიჯანი), ზ.ცაგარელი, ნ.ჭიჭინაძე

**EDITORIAL COUNCIL:**

O.ABRAHAMOVYCH (Ukraine), A.AZNAURIAN (Armenia), A.BAKURIDZE, G.BEKAIA, L.BELETSKAIA (Russia), L.GOGIASHVILI, Y.HODOVANETS (Ukraine), S.DALAKISHVILI, D.DELISTRATY (USA), AL.TELIA, Y.YORDANOV (Bulgaria), Z.KATSITADZE, I.KVACHADZE, D.KORDZAIA, A.LARIN (Ukraine), N.LOMIDZE, R.LUNKENHEIMER (Germany), T.MACHAVARIANI, N.MITAGVARIA, D.MIKELADZE, M.SAPIN (Russia), J.SLEZAK (Slovakia), I.PANTSULAIA, N.KIPSHIDZE (USA), V.SHADLINSKI (Azerbaijan), Z.TSAGARELI, N.CHICHINADZE

<b>მთავარი რედაქტორი:</b>	<b>EDITOR-IN-CHIEF:</b>
<a href="mailto:nkorsantia@yahoo.com">nkorsantia@yahoo.com</a> (995) 599530376	
<b>რედაქცია:</b>	<b>EDITORIAL OFFICE:</b>
0161, თბილისი, კოსტავას 67 (995) 597927171	67, Kostava str., Tbilisi, Georgia, 0171 (995) 597927171

[journals.4science.ge](http://journals.4science.ge) [www.jecm.ge](http://www.jecm.ge);

[www.interpharm.edu.ge](http://www.interpharm.edu.ge)

## სარჩმ30 / CONTENT

<i>დევი ტაბიძე, ნათია ანთია</i> . . . . .	8
<b>ცხოვრების ჯანსაღი წესის შესახებ მოზარდების ცნობიერების დონისა და დამოკიდებულების ანალიზი</b>	
<i>NIKO PAPIASHVILI, ALIOSHA BAKURIDZE, NIKOLOZ GONGADZE, LASHA BAKURIDZE, MARIANA LANDIN PEREZ</i> . . . . .	11
<b>FORMULATION AND TECHNOLOGY OF ORODISPERSIBLE TABLETS OF LUTEOLIN WITH POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE ACTION</b>	
<i>მაია სვანიძე, ფატი გაბუნია, იამზე თაბორიძე, ნათია სვანიძე</i> . . . . .	18
<b>ტროპოსფეროს ოზონის გავლენა სასუნთქი, გულ-სისხლძარღვთა და ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების მიმდინარეობაზე (ლიტერატურის მიმოხილვა)</b>	
<i>GIORGI JGERENAIA, MARINE SULAKVELIDZE, ZHANA NOVIKOVA, NATELA GOGITIDZE, NADEZHDA MUSHKIASHVILI, KAREN MULKIANYAN, MICHEL FREDERICH, LASHA MSKHILADZE</i> . . . . .	25
<b>PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF CONSTITUENTS OF SPECIES <i>ALLIUM SAXATILE</i> AND <i>ALLIUM PONTICUM</i> GROWING IN GEORGIA</b>	
<i>ნინო თორია, მალხაზ მიზანდარი, თინათინ ჩიქოვანი</i> . . . . .	34
<b>განმეორებითი რადიოსიხშირული აბლაცია პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში</b>	
<i>მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი</i> . . . . .	40
<b>კოვიდ-19-ის შემდგომი აუტოიმუნური და რევმატული გამოვლინებები</b>	
<i>მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი</i> . . . . .	44
<b>COVID-19 ინფექციის შემდგომი ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი პედიატრიულ ასაკში</b>	
<i>НИНО И. ЦИСКАРИШВИЛИ, АЛЕКСАНДР КАЦИТАДЗЕ, НАТО КОРСАНТИЯ, ЦИСКАРИ ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО В. ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО АДАМАШВИЛИ</i> . . . . .	48
<b>ШИПОВИДНЫЙ ЛИШАЙ КРОККЕРА - АДАМСОНА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)</b>	
<i>რევაზ ზაზაძე, ლაშა ბაკურიძე, დალი ბერაშვილი, ალიოშა ბაკურიძე</i> . . . . .	51
<b>რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტების ფორმულაციის განსაზღვრა</b>	
<i>თამარ კორინთელი, ნანა გორგასლიძე, ლია ნადირაშვილი, ვიორგი ერქომაიშვილი, მალხაზ გეთია</i> . . . . .	56
<b>მცენარეული პროტეაზები, მათი თვისებები და თერაპიული გამოყენება</b>	
<i>БЕЛЛА КИКАЛИШВИЛИ, ЦИСАНА СУЛАКВЕЛИДЗЕ, МАРИАМ МАЛАНИЯ, ДУРМИШХАН ТУРАБЕЛИДЗЕ</i> . . . . .	63
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЕМЯН СОИ (<i>GLYCINE HISPIDA</i> MAXIM) ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ГРУЗИИ</b>	
<i>KETEVAN SANIKIDZE, IRMA MAMATSASHVILI, SHALVA PETRIASHVILI</i> . . . . .	69
<b>URIC ACID LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE</b>	

<i>НИКА ТОДУА, ДАВИД ЧИНЧАРАДЗЕ, КЕТЕВАН МЧЕДЛИДЗЕ, ДЖЕМАЛ АНЕЛИ, НИНА ВА ЧНАДЗЕ</i> .....	74
<b>ИЗУЧЕНИЕ <i>MANONIA AQUIFOLIUM</i> (PURSH) NUTT., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ГРУЗИИ, НА СОДЕРЖАНИЕ АЛКАЛОИДОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ МИКРОСТРУКТУРНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАСТЕНИЯ</b>	
<i>ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI, TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI</i> .....	83
<b>AGE-SPECIFIC FEATURES OF ISNULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1, ITS BINDING PROTEIN 3, AND CARBOHYDRATE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER</b>	
<i>მიხეილ შავდია, ხათუნა ჭავჭავაძე, ნინო გეგეშიძე, ნანა ნინაშვილი, თამარ შერვაშიძე</i> .....	91
<b>პალიატიური მზრუნველობის ამოცანები გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში</b>	
<i>DAVID GOTSIRIDZE, KETEVAN BARAMIDZE, TAMAR CHIKVILADZE, TAMAR OTARASHVILI</i> .....	98
<b>NITROFURANS AND THEIR METABOLITES IN FOOD</b>	
<i>DAVID IOSEBASHVILI, SHALVA PETRIASHVILI, NANA LOLASHVILI, ANA PETRIASHVILI, IRMA MAMATSASHVILI</i> .....	108
<b>EFFECT OF IRON DEFICIENCY CORRECTION ON HEART FAILURE PATIENT’S OUTCOMES</b>	
<i>ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI, TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI</i> .....	113
<b>SIGNIFICANT FACTORS ASSOCIATED WITH INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 AND ITS BINDING PROTEIN 3 IN COLORECTAL CANCER – MULTIPLE REGRESSION ANALYSIS</b>	
<i>რევაზ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, მარინა ყუფარაძე, ზვიად მაღლაფერიძე, ია ავალიანი, თამარ ლაზაშვილი, თამილა სილაგაძე</i> .....	121
<b>პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების კავშირის დადგენა ტკივილის პერცეფციის ზღურბლთან ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული მუნჯი იმემის შემთხვევაში</b>	
<i>რევაზ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე, ზვიად მაღლაფერიძე, თამარ ლაზაშვილი, ია ავალიანი</i> .....	129
<b>კეტოგენური დიეტის ახალი პრესპექტივები</b>	
<i>მარიამ მეტრეველი, ნინო მიქელაძე, ეთერი ჭაყელი, თამარ თოლორდავა, მალხაზ კობახაძე, სოფიო გოჭაძე, დალი ბერაშვილი, ალიოშა ბაკურიძე</i> .....	138
<b>კოლხური სელის ზრდა-განვითარების თავისებურებებისა და ქიმიური შემადგენლობის შესწავლა</b>	
<i>ფრიდონ ჭაფარიძე, მზია ბაქრაძე, ნატალია შონია, მარიამ გოგოტიშვილი</i> .....	147
<b>გინგივითის ეპიდემიოლოგია და რისკ-ფაქტორების ანალიზი აჭარის რეგიონის 12, 15 და 18-21 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში</b>	
<i>DAVID GOLOSHVILI, ZURAB ZAALISHVILI, DIANA KERATISHVILI, MAIA OKUJVA, NIKOLOZ GONGADZE, MANANA GHONGHADZE</i> .....	152
<b>PATHOPHYSIOLOGICAL PRINCIPLES UNDERLYING THE EFFECT OF SACUBITRIL- VALSARTAN ON HYPERTENSION-INDUCED CARDIOVASCULAR REMODELING</b>	

## სარჩმ30 / CONTENT

<i>ეკატერინე ტიკარაძე, ეკა შეყილაძე, მარინა ციმაკურიძე, ვიორგი ორმოცაძე, ლალი ბაქრაძე, გუბაშ მარაშენიძე, სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე, თამარ სანიკიძე, მაია ციმაკურიძე</i> .....	160
<b>ერიტროციტების მემბრანის ცილების შთანთქმის სპექტრი საჩხერის რაიონის სოფლების მოსახლეობაში</b>	
<i>ვიორგი თურქია, ნინო ლობჯანიძე, მანანა ჰაპავა, სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე, ეკა შეყილაძე, ნინო ყიფიანი</i> .....	165
<b>ვირთაგვების უანგვიითი მეტაბოლიზმი ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს</b>	
<i>ეკა ფრუიძე, თამაზ ჭუმბურიძე</i> .....	169
<b>ფარმაცევტი-ექიმის ინტერპროფესიული გაუგებრობები საქართველოში</b>	
<i>თეიმურაზ ლომსიანიძე</i> .....	174
<b>დანყვებითი კლასების ასაკის ბავშვთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების განხილვა დინამიკაში</b>	
<i>ზურაბ ჩომახაშვილი, ნატო ზოსიძე, ოთარ ცეცხლაძე, რუსლან ბოლქვაძე, დემურ ჭინჭარაძე</i> .....	178
<b>ღვიძლის პორტულ უბანთა [წილი, სექტორი, სეგმენტი] შორის კოლატერალური კავშირების არსებობის ქირურგიული მნიშვნელობის შესახებ ნორმასა და ღვიძლის კიბოს დროს</b>	
<i>ივანე ჯავახიშვილი, კონსტანტინე მარდალაიშვილი, ირაკლი ჩხიკვიშვილი, ნანა ყიფიანი, თამარ სანიკიძე</i> .....	183
<b>სისხლის რედოქს-სტატუსის ინფორმატიულობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა სიმსივნის დიაგნოსტიკაში</b>	
<i>NATIA CHKHEIDZE, ELENE GIORGADZE, MARINA NIKOLAISHVILI, ANA MALAZONIA, NIKOLOZ URIDIA, MARTA KLDIASHVILI</i> .....	188
<b>GHRELIN LEVEL CHANGES IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>	
<i>ნინო ჭოლოკავა, სოფიო ბახტაძე, ეკა უბერი, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე, მანანა კობახიძე</i> .....	193
<b>D ვიტამინის დეფიციტის როლი რიგი ნევროლოგიური სინდრომის განვითარებასა და მიმდინარეობაში</b>	
<i>ნინო ჭოლოკავა, ეკა უბერი, სოფიო ბახტაძე, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე, მანანა კობახიძე, ნინო ხელაძე</i> .....	204
<b>D ვიტამინის დეფიციტის გავლენა საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში</b>	
<i>ანა ჩოჩია, ნანა გელაძე, ქეთევან გოგბერაშვილი, ნანა ხაჭაპურიძე, სოფიო ბახტაძე, ნანა კაპანაძე</i> .....	214
<b>ჰიპერაქტიული აშლილობა, თანმხლები გონებრივი ჩამორჩენილობით და სტერეოტიპული მოძრაობებით სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში მუდმივად მცხოვრები საქართველოს ეკოლოგიურად არაკეთილსაიმედო რეგიონებში</b>	
<i>SHORENA KARTVELISHVILI, IVANE CHKHAIDZE</i> .....	221
<b>A BRIEF OVERVIEW OF QUESTIONNAIRES ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA</b>	

*დევი ტაბიძე<sup>1</sup>, ნათია ანთია<sup>2</sup>*  
 ცხოვრების ჯანსაღი წესის შესახებ მოზარდების ცნობიერების დონისა და  
 დამოკიდებულების ანალიზი

<sup>1</sup>თსსუ საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მეცნიერების, პოლიტიკისა და ეკონომიკის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>თსსუ სამეცნიერო უნარჩვევების ცენტრი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.01>

*DEVI TABIDZE<sup>1</sup>, NATIA ANTIA<sup>2</sup>*  
**ANALYSIS OF THE LEVEL OF ADOLESCENTS' AWARENESS AND ATTITUDE TOWARDS A  
 HEALTHY LIFESTYLE**

<sup>1</sup>TSMU Department of Public Health Management, Politics and Economics;

<sup>2</sup>TSMU Scientific Skills Center

**SUMMARY**

*The World Health Organization (WHO) actively encourages the world's population to follow and implement healthy lifestyle rules. The relevance of these measures is due to world statistics, according to which the burden of morbidity and mortality at the global level falls precisely on the avoidance of following healthy lifestyle rules, and also the attitude towards a healthy lifestyle in the country has not been properly studied. This issue must be carefully studied, and appropriate evidence-based recommendations should be prepared. In the course of the research, many accents were revealed that were neglected by the contingent of adolescents. For example, health education as a necessary component of measures aimed at implementing a healthy lifestyle, so that individuals realize the need for activities necessary for their own health. The study also confirmed the need for integrated work of public, governmental and non-governmental organizations to achieve success.*

**Keywords:** healthy lifestyle, adolescents, awareness, analysis

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (ჯანმო) აქტიურად მოუწოდებს მსოფლიოს მოსახლეობას ჯანსაღი ცხოვრების წესის დაცვისა და დამკვიდრებისაკენ. აღნიშნული ღონისძიებების აქტუალობა განაპირობა მსოფლიო სტატისტიკამ, რომლის მიხედვითაც ავადობისა და სიკვდილიანობის ტვირთი გლობალურ დონეზე მოდის სწორედ ცხოვრების ჯანსაღი წესის დაცვით თავიდან არიდებაზე და დამოკიდებულება ჯანსაღი ცხოვრების წესისადმი ქვეყანაში სათანადოდ არ არის შესწავლილი. საკითხი საჭიროებს საფუძვლიან შესწავლას და მტკიცებულების საფუძველზე სათანადო რეკომენდაციების მომზადებას. კვლევის მიდინარეობის პროცესში გამოიკვეთა მრავალი აქცენტი, რომელსაც უგულვებელყოფდა მოზარდთა კონტინენტი. მაგალითად, ჯანმრთელობითი განათლება, როგორც ცხოვრების ჯანსაღი წესის დამკვიდრებისკენ მიმართული ღონისძიებების აუცილებელი კომპონენტი, რათა ინდივიდებმა გააცნობიერონ საკუთარი ჯანმრთელობისთვის აუცილებელი ღონისძიებების გატარების საჭიროება. კვლევაში ასევე დადასტურდა საზოგადოებრივი, სახელმწიფო და არასამთავრობო ორგანიზაციების ინტეგრირებული მუშაობის აუცილებლობა წარმატების მისაღწევად. მოზარდებზე ჩატარებული კვლევა მიზნად ისახავდა იმის გაანალიზებას, თუ როგორ ცვლის ასაკი მოზარდების ჯანსაღი ცხოვრების წესს. კვლევის შედეგად კი გამოვლინდა რომ, ზოგადად, მოზარდებს არ აქვთ ცხოვრების ჯანსაღი წესი. ამ კვლევის შედეგები ხაზს უსვამს იმას, რომ ჯერ კიდევ ბევრია გასაკეთებელი ცხოვრების ჯანსაღი წესის პოპულარიზაციისა და მოზარდების ცნობიერების ამაღლებისთვის, მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობის პოტენციური რისკისა და ჯანმრთელობის სტატუსის შესახებ. კვლევაში მონაწილეობდა 17-დან 23 წლამდე ასაკის 145 სტუდენტი. საკითხის აქტუალობის გათვალისწინებით დაიგეგმა კვლევა. იმისათვის, რომ შეიცვალოს მოზარდების დამოკიდებულება არაჯანსაღი ქვეყნისადმი, საჭიროა განხორციელდეს მიზანმიმართული ინტერვენციები. მოზარდების დამოკიდებულების შესწავლის, შესაბამისი მტკიცებულებების გარეშე კი შეუძლებელია ეფექტური ინტერვენციების დაგეგმვა. საქართველოში სამწუხაროდ აღნიშნული საკითხი სათანადოდ სიღრმისეულად არ არის შესწავლილი.



**კვლევის მიზანი:**

1. მოზარდების ცნობიერების დონისა და დამოკიდებულების შესწავლა.
2. ჩატარებული სოციოლოგიური კვლევის შედეგების რეტროსპექტული ანალიზი.
3. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შემუშავდეს სტრატეგიები და რეკომენდაციები გასახორციელებელი ინტერვენციებისთვის.
4. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შემუშავებულ იქნას პრობლემის გადაჭრის მართებული გზები, მტკიცებულებებზე დაფუძნებით.
5. შემუშავდეს მოზარდთა მხარდაჭერისა და ჯანმრთელობის პრევენციული პროგრამები, რომლებიც მნიშვნელოვანია მომავალში მოზართა ნორმალური ზრდა-განვითარებისათვის.

**ჩასატარებელი კვლევისათვის განეული სამუშაოები:**

1. საკითხის ირგვლივ არსებული ეროვნული და საერთაშორისო სამეცნიერო ლიტერატურის საფუძვლიანი შესწავლა და ანალიზი.
2. კვლევის ინსტრუმენტის შემუშავება.
3. საკვლევი სამიზნე პოპულაციის შერჩევა.
4. სამიზნე პოპულაციის ინფორმირება, ინფორმირებული თანხმობის მიღება.
5. კვლევის შედეგების დამუშავება და ანალიზის საფუძველზე დასკვნებისა და რეკომენდაციების მომზადება.

**კვლევის მასალა და მეთოდები:**

კვლევისთვის გამოყენებული იქნება ე.წ მიქს კვლევის მეთოდი, რომელიც მოიცავს როგორც თვისობრივ, ასევე რაოდენობრივ კვლევის მეთოდებს. რაოდენობრივი მეთოდისთვის შემუშავდება თვით-ადმინისტრირებადი კითხვარი, რომელიც შეათვასებს ცხოვრების ჯანსაღი წესის შესახებ მოზარდების ცნობიერების დონესა და დამოკიდებულებას. ხოლო, მოზარდების აღქმისა და დამოკიდებულების შესწავლისა და ანალიზისათვის ჩატარდება თვისობრივი ინდივიდუალური ინტერვიუები უნივერსიტეტებში სტუდენტებთან. კვლევის, როგორც რაოდენობრივი, ასევე თვისობრივი კომპონენტის შედეგები დამუშავდება სტატისტიკურად. რაოდენობრივი ასპექტების ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნება სტატისტიკური ანალიზის პროგრამა STATA, ხოლო კვლევის თვისობრივი კომპონენტის ანალიზისთვის გამოყენებული იქნება პროგრამა თვისობრივი კვლევის ანალიზის კომპიუტერული პროგრამა N-vivo (version-12) და ასევე სოციოლოგიური კვლევის შედეგების რეტროსპექტული ანალიზი.

**დაკვნები:**

1. საკვლევი თემის დისციპლინას წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვა.
2. ცხოვრების ჯანსაღი წესის დამკვიდრებისა და აღრეულ ეტაპზე დაავადებათა პრევენციისკენ მიმართული ღონისძიებები საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმთავრეს ამოცანებს წარმოადგენენ.
3. დაგეგმილი კვლევის მიზანი და არსი სრულებით შეესაბამება საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის, როგორც მეცნიერების უმთავრეს ღირებულებას.
4. დადგინდა, რომ მოზარდებმა იცოდნენ ჯანმრთელობის მაღალი დონის მნიშვნელობა, სასიცოცხლო აქტივობის ეფექტურობის უზრუნველსაყოფად. მოზარდების 35%-ზე მეტმა გააცნობიერა ჯანმრთელობის მნიშვნელობა, მაგრამ არ იზრუნა მის შესანარჩუნებლად.

**კვლევის შეფასება:**

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ცხოვრების ჯანსაღი წესის შესახებ მოზარდების ცნობიერების დონისა და დამოკიდებულების შესწავლა და ანალიზი წარმოადგენს მნიშვნელოვან სიახლეთა წარმოჩენას, რომელიც საჭიროებს სიღრმისეულად საკითხის შესწავლას და მტკიცებულებებზე დაყრდნობით დასკვნების გაკეთებას.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი NCDC (2018). ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი საქართველო, 2018 წანახია 01.12.19

2. საქართველოს განათლებისა და მეცნიერების სამინისტრო (2015). ჯანსაღი ცხოვრების წესი, გზამკვლევი მასწავლებლებისთვის. ნანახია 01.12.19
3. Beck, A., Iturralde, E., Haya-Fisher, J., Kim, S., Keeton, V. and Fernandez, A., 2019. Barriers and facilitators to healthy eating among low-income Latino adolescents. *Appetite*, 138, 215-222.
4. Sharif Ishak, S., Chin, Y., Mohd. Taib, M., Chan, Y. and Mohd. Shariff, Z., 2020. Effectiveness of a school-based intervention on knowledge, attitude and practice on healthy lifestyle and body composition in Malaysian adolescents. *BMC Pediatrics*, 20 (Article number: 122).
5. Tajik, E., Latiff, L., Siew, C., Awang, H. and Adznam, S., 2020. Designing and Validating a Questionnaire on Healthy Lifestyle to Reduce Depressive Symptoms among Adolescents. *Iranian Journal of Psychiatry*, 15(1): 27-40.
6. Marques, A., Loureiro, N., Avelar-Rosa, B., Naia, A. and Matos, M., 2020. Adolescents' healthy lifestyle. *Jornal de Pediatria*, 96(2), 217-224.
7. Mak, Y., Kao, A., Tam, L., Tse, V., Tse, D. and Leung, D., 2018. Health-promoting lifestyle and quality of life among Chinese nursing students. *Primary Health Care Research & Development*, 19(6), 629-36.
8. Griban, G., Lyakhova, N., Harlinska, A., Yavorska, T., et al. 2021. STUDENTS' HEALTH LEVEL AS A RESULT OF THEIR LIFESTYLE. *Wiadomości Lekarskie*, 74(4), 874-879.

*ДЕВИ ТАБИДЗЕ<sup>1</sup>, НАТИЯ АНТИЯ<sup>2</sup>*

**АНАЛИЗ УРОВНЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ И ОТНОШЕНИЯ ПОДРОСТКОВ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ**

<sup>1</sup>департамент менеджмента общественного здравоохранения, политики и экономики ТГМУ;

<sup>2</sup>Центр научных навыков ТГМУ

**РЕЗЮМЕ**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) активно призывает население мира соблюдать правила здорового образа жизни и внедрять их. Актуальность этих мероприятий обусловлена мировой статистикой, согласно которой бремя заболеваемости и смертности на глобальном уровне приходится именно на уклонение от соблюдения правил здорового образа жизни, а отношение к здоровому образу жизни в стране должным образом не изучено. Этот вопрос требует тщательного изучения и подготовки соответствующих рекомендаций, основанных на доказательствах. В ходе исследования было выявлено множество акцентов, которыми пренебрегал контингент подростков. Например, санитарное просвещение как необходимый компонент мероприятий, направленных на внедрение здорового образа жизни, с тем чтобы люди осознали необходимость проведения мероприятий, необходимых для собственного здоровья. Исследование также подтвердило необходимость интегрированной работы общественных, государственных и неправительственных организаций для достижения успеха.

*დევი ტაბიძე<sup>1</sup>, ნათია ანთია<sup>2</sup>*

**ცხოვრების ჯანსაღი წესის შესახებ მოზარდების ცნობიერების დონისა და დამოკიდებულების ანალიზი**

<sup>1</sup>თსსუ საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მენეჯმენტის, პოლიტიკისა და ეკონომიკის დეპარტამენტი;

<sup>2</sup>თსსუ სამეცნიერო უნარჩვევების ცენტრი

**რეზიუმე**

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (ჯანმო) აქტიურად მოუწოდებს მსოფლიოს მოსახლეობას ჯანსაღი ცხოვრების წესის დაცვისა და დამკვირდებისაკენ. აღნიშნული ღონისძიებების აქტუალობა განაპირობა მსოფლიო სტატისტიკამ, რომლის მიხედვითაც ავადობისა და სიკვდილიანობის ტვირთი გლობალურ დონეზე მოდის სწორედ ცხოვრების ჯანსაღი წესის დაცვით თავიდან არიდებაზე და დამოკიდებულება ჯანსაღი ცხოვრების წესისადმი ქვეყანაში

სათანადოდ არ არის შესწავლილი. საკითხი საჭიროებს საფუძვლიან შესწავლას და მტკიცებულების საფუძველზე სათანადო რეკომენდაციების მომზადებას. კვლევის მიდინარეობის პროცესში გამოიკვეთა მრავალი აქცენტი, რომელსაც უგულვებელყოფდა მოზარდთა კონტინგენტი. მაგალითად, ჯანმრთელობითი განათლება, როგორც ცხოვრების ჯანსაღი წესის დამკვიდრებისკენ მიმართული ღონისძიებების აუცილებელი კომპონენტი, რათა ინდივიდებმა გააცნობიერონ საკუთარი ჯანმრთელობისთვის აუცილებელი ღონისძიებების გატარების საჭიროება.



NIKO PAPIASHVILI<sup>1</sup>, ALIOSHA BAKURIDZE<sup>1</sup>, NIKOLOZ GONGADZE<sup>3</sup>,  
LASHA BAKURIDZE<sup>1</sup>, MARIANA LANDIN PEREZ<sup>2</sup>

### FORMULATION AND TECHNOLOGY OF ORODISPERSIBLE TABLETS OF LUTEOLIN WITH POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE ACTION

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>3</sup>Department of Medical Pharmacology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.02>

ნიკო პაპიაშვილი<sup>1</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>1</sup>, ნიკოლოზ გონგაძე<sup>3</sup>,  
ლაშა ბაკურიძე<sup>1</sup>, მარიანა ლანდინ პერესი<sup>2</sup>

### პოტენციური ანტიჰიპერტენზიული მოქმედების მქონე ლუტეოლინის ოროდისპერსული ტაბლეტების ფორმულაცია და ტექნოლოგია

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup>სანტიაგო დე კომპოსტელას უნივერსიტეტი, ფარმაციისა და ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, სანტიაგო დე კომპოსტელა, ესპანეთი. <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო;

### რეზიუმე

არტერიული ჰიპერტენზია ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ქრონიკულ დაავადებად არის მიჩნეული მსოფლიოს ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებში, რომელიც ქრონიკული ინვალიდიზაციისა და ლეტალური გამოსავლის ხშირ მიზეზად გვევლინება.

ბოლო წლებში მკვლევართა ყურადღება აქცენტირებულია სისხლძარღვთა ვაზოკონსტრიქციულ და ვაზოდილატაციურ მექანიზმებში მონაწილე ახალი ენდოგენური ნივთიერებების გამოსავლენად. ამ მიმართულებით განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს არაქილონის მუავის ეპოქსიგენაზური მეტაბოლიზმის ვაზოდილატაციური პროდუქტები, როგორცაა ეპოქსიეკობატრიენოის მუავები (EETs), რომელთა სწრაფ გარდაქმნას ორგანიზმში ნაკლებად აქტიურ მეტაბოლიტებად, როგორცაა დიჰიდროეპოქსიეკობატრიენოის მუავები (DHETs), ხელს უწყობს ფერმენტი ხსნადი ეპოქსიდ ჰიდროლაზა (sHE).

ლიტერატურული მონაცემებით, მცენარეული წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებას - ლუტეოლინს გააჩნია ხსნადი ეპოქსიდ ჰიდროლაზას ინჰიბირების და EETs-ის ვაზოდილატაციური მოქმედების პროლონგირების უნარი.

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის დროს განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა პაციენტის მიერ წამალთფორმის დამოუკიდებლად გამოყენების შესაძლებლობას, ყოველგვარი დამხმარე საშუალებების (წყალი, შპრიცი და ა.შ.) გარეშე და სწრაფ მოქმედებას.

*ხელოვნური ინტელექტისა და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შემუშავდა ლუტეოლინის ოროდისპერსიული ტაბლეტების ტექნოლოგია სუბლიმაციური მეთოდით.*

*ნაჩვენებია, რომ კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების მიხედვით ლუტეოლინის ოროდისპერსიული ტაბლეტები აკმაყოფილებს სტანდარტის მოთხოვნებს. სუბლიმაციურ აგენტად ქაფურის გამოყენება უზრუნველყოფს ფოროვანი სტრუქტურის წარმოქმნას, რაც ხელს უწყობს ტაბლეტებში სითხის შეღწევალობას და მათ სწრაფ დაშლას.*

Arterial hypertension still remains one of the main problems of modern cardiology. It is a major risk factor for cardiovascular disease, in economically developed countries leading to chronic disability and lethal outcome [3].

Despite the wide spectrum of medicines for treating arterial hypertension, till today this pathology is characterized by high mortality. The cause of this presumably is the lack of knowledge of pathogenic mechanisms for development of arterial hypertension, which would be able to help for identification of new medical targets for prevention and treatment of this disease based on individualized, personalized medicine. In this regard during the recent years the attention of the researchers was focused on the new endogenous substances involved in vasoconstriction and vasodilation mechanisms [3]. In this direction special attention is paid to vasodilating products of epoxygenic acid metabolism such as epoxyeicosatrienoic acids (EETs), which rapid conversion in the body into less active metabolites such as dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs) is promoted by enzyme epoxide hydrolase (sEH). It is particularly noteworthy that till today in the literature there is little data on the study of natural compounds with suppression of sEH action which would promote the prolongation of EETs vasodilating activity [8].

In the treatment of arterial hypertension, special attention is paid to the ability of the patient to use the drug independently, without any additional materials (water, syringe, etc.) and their rapid action [8]. Difficulty in swallowing is common among all age groups, occurring in 35% of the population. Indication of difficulty in swallowing occurs especially in cases of sore throat, seasickness, allergies and bronchitis. This time orally taken soluble forms of dispersible drugs are optimal [10,11]. Modern technology gives the opportunity to create drug forms with different speeds of release of substances, absorption and consequently difference bioavailability. This is especially actual for oral solid dosage forms, which account for 50-60% of all forms of administration. In the last years, fast-dissolving solid formulations have become particularly popular, in which the effect of rapid solubility or disintegration is achieved through the use of special excipients or special technological methods. Orodispersible tablets (ODT) dissolve or disperse rapidly, when they come into the contact with saliva in the oral cavity and do not require water while taking the drug. The use of ODT is especially convenient in pediatric and geriatric practice [10,11].

Based on literature data and preliminary pharmacological studies, it has been revealed that biologically active substances of plant origin - phenolic compounds: camphorol, apigen, luteolin, etc. have the ability to inhibit soluble epoxy hydrolase activity and provide vasodilatory action [8].

**The purpose** of this study was the development of the formulation and technology of luteolin Orodispersible tablets (ODT) based on biopharmaceutical studies.

**To achieve this goal, we set the following tasks:**

- Determination of physico-chemical and technological properties of active pharmaceutical ingredients (APIs);
- Determination of the formulation of luteolin orodispersible tablets based on biopharmaceutical studies;
- Development of luteolin orodispersible tablets technology based on technological studies;
- Evaluation of the prepared orodispersible tablets.

**Materials and methods**

The following materials have been used during investigation: Active pharmaceutical ingredient (API)- Luteolin, was purchased from Dalian launcher fine chemical co. (China), Prosolve SMCC HD90 was purchased from JRS Pharma (Germany), Kollidon® 30 was purchased from BASF (Germany),

Mannitol was purchased from Dalian launcher fine chemical co.(china), Sodium Stearyl Fumarate was purchased from Jiangxi Alpha Hi-tech Pharmaceutical Co., Ltd.

Residual moisture content of API was determined by using an automatic humidity detector (MS-70) at 1050C. The moisture content in the study sample was determined by achieving a constant weight.

To evaluate the fractional composition and morphological properties of the powder (size, shape, surface relief) we used the method of Direct Optical Microscopy with visible light.

1 mg of the substance was placed in a clean, pre-degreased glass jar and added the immersed liquid (dimethicone, mineral oil). The powder is suspended in the liquid with a spatula until the solid particles are equally distributed in the liquid. Then the micro particle is covered with a glass so that air bubbles do not hit. The samples are examined under a microscope Axio Observer.Z1 Carl Zeiss (Germany) and the lens (A-Plan 10x / 0.25 Ph 1.) is used to measure the particles size of the test substance.

Determination of dispersion was performed through sampling analysis.

The flowability of API was determined by measuring the powder flow rate and the angle of inclination using the device ERWEKA GTB (Germany).

The angle of repose was determined by using protractor, which is the angle between the cone formed from the friable material and the horizontal plane. The bulk density of the API was determined using with ERWEKA SVM 223 (Germany).

Thickness of tablet was measured by using electronic vernier caliper (Mitutoyo, Model CD-6 CS, Japan).

For weight variation, twenty tablets were selected randomly after compression and the mean weight was determined using analytical balance. None of the tablets deviated from the average weight by more than  $\pm 7.5\%$  (USPXX).

Crushing strength parameter of ODT was measured using ERWEKA TBH 125 (Germany) testers. Friability was determined using TAR 220 ERWEKA (Germany) following USP Pharmacopoeia (reference of the USP pharmacopoeia), rotational frequency at 20 rpm for 5 minutes.

Wetting time. A piece of circular tissue paper (8cm) folded twice was placed in a Petri dish (Internal Diameter = 9cm) containing 10 ml of buffer solution simulating saliva pH 6.8. A tablet was placed on the paper and the time taken for complete wetting was noted. Three tablets from each formulation were randomly selected and the average wetting time was noted.

In vitro dispersion time of prepared tablet was done by dropping the tablet in 10 ml measuring cylinder containing 6 ml of simulated salivary fluid (pH 6.8). Time required for complete dispersion of tablet was measured.

On the first stage of the research, the physical and technological characteristics of the active pharmaceutical ingredient were determined. The results are given in Table N1.

**Table N1**

Results of physical, chemical and technological characteristics study of Luteolin (n = 3)

Physical, chemical and technological characteristics	Results of study
Description	Yellow powder
Particle shape and size	spherical, 232.21-263.14 $\mu\text{m}$
Flow rate g/s	5.02
Angle of repose $^{\circ}$	25.22 $\pm$ 1.14
Aerated bulk density, g/sm <sup>3</sup>	0.346 $\pm$ 0.05
Tapped density g/cm <sup>3</sup>	0.493 $\pm$ 0.12
Moisture content %	2.86 $\pm$ 0.17

The data in Table (N1) shows that the friable of the luteolin substance is high, represented by small particles and the degree of particle density is optimal. To prepare luteolin orodispersible tablets, we used a model formulation of ODTs selected by artificial intelligence (Table N2), which is a ready-made composition for the preparation of ODT containing various active pharmaceutical ingredients.

**Table N2**

Optimal formulation of ODT modeling tablets predicted by INForm® Artificial Intelligence

N	Ingredient	Value %
1	Prosolve SMCC HD90	47.5
2	Mannitol	45.0
3	Kollidon 30	6.5
4	Sodium stearyl fumarate	1.0

Luteolin orodispersible tablets were prepared by using sublimation method / 4,7,9 /. The luteolin content in all formulation was 50 mg. For the preparation of ODT tablets by sublimation method, were used easily volatile substances camphor, menthol and thymol. It was prepared 12 formulations for the preparation of luteolin orodispersible tablets. The results are given in Table N3.

**Table N3**

Composition of Luteolin orally disintegrating tablet formulations

Formulation code	Luteolin (mg)	Ingredients (mg)						
		Camphor	Menthol	Thymol	Prosolve SMCC HD90	Mannitol	Kollidon 30	Sodium stearyl fumarate
F1	50.0	5.0	-	-	47.5	47.5	47.5	47.5
F2	50.0	10.0	-	-	45.0	45.0	45.0	45.0
F3	50.0	15.0	-	-	6.5	6.5	6.5	6.5
F4	50.0	20.0	-	-	1.0	1.0	1.0	1.0
F5	50.0	-	5.0	-	47.5	47.5	47.5	47.5
F6	50.0	-	10.0	-	45.0	45.0	45.0	45.0
F7	50.0	-	15.0	-	6.5	6.5	6.5	6.5
F8	50.0	-	20.0	-	1.0	1.0	1.0	1.0
F9	50.0	-	-	5.0	47.5	47.5	47.5	47.5
F10	50.0	-	-	10.0	45.0	45.0	45.0	45.0
F11	50.0	-	-	15.0	6.5	6.5	6.5	6.5
F12	50.0	-	-	20.0	1.0	1.0	1.0	1.0

The technological process of preparation of tablets consists of the following stages: preparation of raw materials, preparation of tablet mass, tablet-making, packaging of finished products.

Prosolv SMCC HD90, mannitol, kollidon 30 placed into mortar and add the desintegrated camphor, menthol and thymol using 96% ethyl alcohol with quantities specified in the formulations and mix for 2-3 minutes. The resulting compositions are added to a certain amount of sterile fumarate sodium, mixed well and crush into a perforated plate or sieve with a size of 1.5-2 mm.

The tablets were produced using a single punch tablet eccentric type of press, by pressing - using 8 mm punch, with a compressive strength of 20 kg / cm<sup>2</sup>.

Prepared tablets keep in a drying oven at 40 ° C for 2 hours, in order to remove volatile agents from ODT. After evaporation of camphor, menthol and thymol, we evaluated the quality of the tablets according to the physical and technological parameters [1,2,5,6]. The results are given in Table N4.

Table N4

Physical properties pre-sublimation and post-sublimation of orally disintegrating luteolin tablets

Formulation code	Average Weight (mg)		Thickness (mm)		Mechanical strength				Disintegration time (s)		Wetting Time (s)	
	pre-sublimation	post-sublimation	pre-sublimation	post-sublimation	Friability (%)		Crushing strength		pre-sublimation	post-sublimation	pre-sublimation	post-sublimation
					pre-sublimation	post-sublimation	pre-sublimation	post-sublimation				
F1	155.2 ±0.4	150.5 ±0.7	3.3	3.1	99.89 ±0.02	99.86 ±0.06	6.0 ±0.15	5.8 ±0.43	38.60 ±0.01	30.73 ±0.02	3.6	2.6
F2	159.8 ±0.5	155.6 ±0.4	3.3	3.2	99.63 ±0.07	99.43 ±0.10	5.5 ±0.08	5.2 ±0.36	34.37 ±0.03	28.37 ±0.01	3.3	2.3
F3	165.3 ±0.5	160.9 ±0.6	3.4	3.3	99.40 ±0.12	99.23 ±0.16	5.1 ±0.34	4.9 ±0.44	29.14 ±0.04	22.58 ±0.05	3.1	2.0
F4	169.9 ±0.3	171.2 ±0.7	3.4	3.2	99.15 ±0.08	99.05 ±0.05	4.6 ±0.62	4.3 ±0.54	25.88 ±0.02	19.36 ±0.04	2.9	1.2
F5	155.1 ±0.4	150.6 ±0.6	3.2	3.1	99.77 ±0.09	99.65 ±0.06	6.5 ±0.54	6.4 ±0.61	46.25 ±0.05	38.49 ±0.06	2.8	1.9
F6	160.1 ±0.5	155.8 ±0.8	3.3	3.2	99.57 ±0.13	99.44 ±0.12	6.1 ±0.54	5.9 ±0.23	41.25 ±0.05	32.31 ±0.04	2.5	1.6
F7	165.2 ±0.4	161.0 ±0.7	3.4	3.1	99.42 ±0.12	99.30 ±0.14	5.4 ±0.43	5.3 ±0.56	36.12 ±0.04	28.74 ±0.05	2.3	1.4
F8	169.8 ±0.6	171.1 ±0.4	3.4	3.1	99.25 ±0.07	99.13 ±0.04	4.8 ±0.32	4.5 ±0.57	31.25 ±0.03	23.25 ±0.05	1.9	1.2
F9	155.3 ±0.6	150.3 ±0.5	3.2	3.1	99.85 ±0.06	99.80 ±0.09	5.8 ±0.56	5.7 ±0.26	52.33 ±0.01	40.45 ±0.02	4.4	3.5
F10	159.9 ±0.5	155.7 ±0.4	3.3	3.1	99.73 ±0.11	99.60 ±0.09	5.1 ±0.23	4.9 ±0.58	45.24 ±0.03	31.56 ±0.02	4.1	2.9
F11	165.4 ±0.5	160.9 ±0.6	3.4	3.2	99.50 ±0.08	99.38 ±0.12	4.7 ±0.51	4.4 ±0.65	35.18 ±0.03	28.62 ±0.02	3.8	1.9
F12	170.1 ±0.4	171.2 ±0.5	3.4	3.1	99.20 ±0.15	99.03 ±0.14	4.1 ±0.45	4.0 ±0.12	32.37 ±0.03	26.44 ±0.01	3.6	1.8

The results of the study (Table N4) show that the strength of luteolin orodispersible tablets decreased after sublimation, but remained within the acceptable limits, not less than 3.6 kg / cm<sup>2</sup>. One of the most important factors of using ODT is the rapid action, which is related to the disintegration of the tablets. In this respect, camphor as a sublimating agent is better than menthol and thymol. In addition, a correlation was found between the concentration of the sublimation agent and the dissolution of the orodispersible tablets, 15 mg camphor is optimal amount per tablet. The higher content of sublimating agent, the faster the tablet disintegrates is, this is probably due to the formation of pores during the sublimation process, which promotes fluid penetration into the tablet. Disintegration time of tablets before sublimation ranged from 25.88 to 52.33 sec. After sublimation it decreased to 19.36 - 40.45 sec. It should be noted that the disintegration of tablets is directly correlated with their strength (Tab.3. F1, F2, F3, F4), the stronger the tablet is, the more time it takes to disintegrate.

**Conclusion:**

It is suggested, that developed formulation of luteolin orodispersible tablet based on sublimation method of technology is characterized with rapid disintegration especially in camphor containing formulation - F1, F2, F3, F4.

**References:**

1. Ankit A., Kiran Kumar G. B., Madhu B. K. FORMULATION AND EVALUATION OF ORODISPERSIBLE TABLETS OF DIMENHYDRINATE BY USING CO-PROCESSED SUPERDISINTEGRANTS/Journal of Science, Engineering and Technology. -Vol. 12, No. I, June, 2016, 23-33.
2. Blasco Alejandro, Torrado Guillermo and Peña M Ángeles. Formulation and Evaluation of Loperamide HCl Oro Dispersible Tablets. - Pharmaceuticals 2020, 13, 100; doi:10.3390/ph13050100.
3. Kezeli T., Gongadze N., Sukoyan G., Shikhashvili M., Chapichadze Z., Okujava M., Dolidze N. Circadian variation in vasoconstriction and vasodilation mediators and baroreflex sensitivity in hypertensive rats. Journal of circadian rhythms, 2019, 17(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.5534/jcr.185>.
4. SC Darade, PB Patil, RS Kalkotwar Indian. Formulation and evaluation of orodispersible tablet containing piroxicam by sublimation method Journal of Pharmacy and Pharmacology, April-June 2017; 4(2):77-82.
5. Darshana Pravinchandra Panhale, Rishikesh Shankar Bachhav, Sheetal Bhaskar Gondkar. Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablets of Apremilast by Inclusion Complexation using  $\beta$ -Cyclodextrin. - Indian J of Pharmaceutical Education and Research. 2021; 55(1s): s112-s121.
6. K Kareemuddin Ansari, Neeraj Sharma. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of lornoxicam. - Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2018; 8(6):225-228.
7. Khalid K. Abed, Ahmed A. Hussein, Mowafaq M. Ghareeb, and Alaa A. Abdulrasool. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam. - AAPS PharmSciTech. 2010 Mar; 11(1):356-61.
8. N. Papiashvili et all. Antihypertensive and cardioprotective effect of epoxyeicosatrienoic acid analog and soluble epoxide hydrolase inhibitors. Georgian Medical News, 2021, 3 (312):125-131.
9. Phulzalke S.B., B A Kate, Bagade M. Y., Shete RV. Formulation Development and Evaluation of Orodispersible Tablets of Quetiapine Fumarate by Sublimation Method. - Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2016, 6(57):22-31.
10. Rewar S, Singh C J, Bansal B K, Pareek R, Sharma A K. ORAL DISPERSIBLE TABLETS: AN OVERVIEW; DEVELOPMENT, TECHNOLOGIES AND EVALUATION. - International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences. - 2014, Vol. 3, No.6, No.4, 1223-1235.
11. Vishali T, Damodharan N. Orodispersible Tablets: A Review. - Research J. Pharm. And Tech. 2020; 13(5); 2522-2529.

*НИКО ПАПИАШВИЛИ<sup>1</sup>, АЛЕША БАКУРИДЗЕ<sup>1</sup>, НИКОЛОЗ ГОНГАДЗЕ<sup>3</sup>,  
ЛАША БАКУРИДЗЕ<sup>1</sup>, МАРИАНА ЛАНДИН ПЕРЕЗ<sup>2</sup>*

**СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРОДИСПЕРСИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК ЛЮТЕОЛИНА С  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

<sup>1</sup>Департамент фармацевтической технологии, Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>Департамент фармации и фармацевтических технологий, Университет Сантьяго-де-Компостела, Сантьяго-де-Компостела, Испания. <sup>3</sup>Департамент медицинской фармакологии, Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия;

**РЕЗЮМЕ**

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным хроническим заболеванием, в экономически развитых странах, ведущим к хронической инвалидности и летальному исходу.



В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на выявлении новых эндогенных веществ, участвующих в механизмах вазоконстрикции и вазодилатации. В этом направлении особое внимание уделяется сосудорасширяющим продуктам эпоксигеназного метаболизма, таким как эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЭЭТК), которые быстро превращаются в организме в менее активные метаболиты - дигидроксиэйкозатриеновые кислоты (ДГЭТК), под влиянием фермента растворимой эпоксид гидролазы.

В согласно литературных данных биологически активное вещество растительного происхождения – лютеолин обладает способностью ингибировать активность растворимой эпоксигидролазы, что способствует пролонгированию сосудорасширяющей активности ЭЭТК. При лечении артериальной гипертензии особое внимание уделяется возможности больного использовать препарат самостоятельно, без каких-либо дополнительных материалов (воды, шприца и т. д.) и быстрому действию.

На основании искусственного интеллекта и биофармацевтических исследований разработана технология таблеток лютеолина, диспергируемых во рту, сублимационным методом.

Показано, что таблетки лютеолина, диспергируемые во рту, по качеству соответствуют стандартным требованиям. Использование камфоры в качестве сублимационного агента обеспечивает формирование пористой структуры, что способствует проникновению жидкости внутрь таблеток и их быстрой дезинтеграции.

*NIKO PAPIASHVILI<sup>1</sup>, ALIOSHA BAKURIDZE<sup>1</sup>, NIKOLOZ GONGADZE<sup>3</sup>,  
LASHA BAKURIDZE<sup>1</sup>, MARIANA LANDIN PEREZ<sup>2</sup>*

#### **FORMULATION AND TECHNOLOGY OF ORODISPERSIBLE TABLETS OF LUTEOLIN WITH POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE ACTION**

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>3</sup>Department of Medical Pharmacology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;

#### **SUMMARY**

Arterial hypertension is the most common chronic disorder in economically developed countries leading to chronic disability and lethal outcome.

During the recent years the attention of the researchers was focused on identifying new endogenous substances involved in vasoconstriction and vasodilation mechanisms. In this direction special attention is paid to vasodilating products of epoxygenic metabolism such as epoxyeicosatrienoic acids (EETs), whose rapid conversion in the body into less active metabolites such as dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs) is promoted by enzymatic epoxide hydrolase (sHE).

According literature sources biologically active substance of plant origin – luteolin has the ability to inhibit sEH action, promoting the prolongation of EETs vasodilating activity. In the treatment of arterial hypertension, special attention is paid to the ability of the patient to use the drug independently, without any additional materials (water, syringe, etc.) and rapid action.

Based on artificial intelligence and biopharmaceutical studies, the formulation of luteolin orodispersible tablets and its technology was developed by sublimation method.

As it was shown ODT of luteolin meet standard requirements in terms of quality. The use of camphor as a sublimation agent ensures the formation of a porous structure, which promotes the penetration of fluid into the tablets and their fast disintegration.

**Keywords:** luteolin, formulation, technology, antihypertensive, tablets



მაია სვანიძე<sup>1</sup>, ფატი გაბუნია<sup>1</sup>, იამზე თაბორიძე<sup>1</sup>, ნათია სვანიძე<sup>2</sup>

ტროპოსფეროს ოზონის გავლენა სასუნთქი, გულ-სისხლძარღვთა და ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების მიმდინარეობაზე (ლიტერატურის მიმოხილვა)

<sup>1</sup>საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>კლინიკა „ავერსი“

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.03>

MAIA SVANIDZE<sup>1</sup>, FATI GABUNIA<sup>1</sup>, IAMZE TABORIDZE<sup>1</sup>, NATIA SVANIDZE<sup>2</sup>

INFLUENCE OF TROPOSPHERE OZONE ON RESPIRATORY, CARDIOVASCULAR AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>David Agmashenebeli University of Georgia; <sup>2</sup>Clinic "Aversi"

### SUMMARY

*Air pollution has many detrimental effects on health and contributes to the development of a number of pathologies and diseases of the lungs. New data indicate that the impact of air pollution has an epigenetic mark, DNA methylation. Exposure to ozone causes irritation, airway hyperresponsiveness (AHR), airway inflammation, and destruction of the alveoli (emphysema), damaging the gas exchange surface in the lungs in humans and mice. Exposure to a single high dose of ozone (1 ppm per 1 h) results in the first rupture of the bronchial epithelium with leakage of serum proteins into the broncho-alveolar space within 2 hours, disruption of the epithelium, and cell death. Experimental evidence has shown that particles and ozone-two common contaminants, with different characteristics and reactivity, can activate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as part of the corticosteroids, part of the glucocorticoid corticosteroids in human corticosteroids. It is widely known that suspended air pollution in moist air is this "smog". It is composed of dust particles of various sizes, as well as non-metallic oxides, organic compounds and heavy metals. Exposure to harmful substances in the air - one of the modifiable factors in the development of respiratory diseases.*

**Keywords:** ozone, troposphere, respiratory, cardiovascular, nervous system

შეფასებულია, რომ ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედება ხელს უწყობს დაახლოებით შვიდ მილიონ ადრულ სიკვდილს ყოველწლიურად მთელს მსოფლიოში და იკარგება ინვალიდობის მიხედვით მორგებული სიცოცხლის წლების 3%-ზე მეტი. ჰაერის დაბინძურებას აქვს მრავალი მავნე ზეგავლენა ჯანმრთელობაზე და ხელს უწყობს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, მეტაბოლური დარღვევების და ფილტვების რიგი პათოლოგიების განვითარებას და ავადობას, მათ შორის ასთმას და ფილტვების ქრონიკულ ობსტრუქციულ დაავადებას (COPD). ახალი მონაცემები მიუთითებს, რომ ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედება ახდენს ეპიგენეტიკურ ნიშანს, დნმ-ის მეთილაციას (დნმ) და რომ ამ ცვლილებებმა შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ანთებაზე, დაავადების განვითარებაზე და გამწვავების რისკზე. ჰაერის დაბინძურების (TRAP) რამდენიმე კომპონენტია: ნაწილაკები (PM), შავი ნახშირბადი (BC), ოზონი (O<sub>3</sub>), აზოტის ოქსიდები (NO<sub>x</sub>) და პოლიარომატული ნახშირწყალბადები (PAHs).

ჰაერის დამაბინძურებლები გავლენას ახდენენ მთელს სხეულზე, საშვილოსნოსშიდა განვითარების პერიოდთან სიცოცხლის ბოლომდე, რაც იწვევს ნაადრევ სიკვდილს, ძირითადად ფილტვებისა და გულის დაავადებების გამო. მაგალითად, ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ სიკვდილიანობა იზრდება დაახლოებით 7%-ით ყოველი დამატებითი ხანგრძლივი ექსპოზიციისთვის 5 მკგ/მ<sup>3</sup> PM<sub>2.5</sub>-მდე (95% სანდო ინტერვალი). ფილტვებისა და გულის დაავადებების გარდა, წვრილი მტვრის კანცეროგენული ეფექტი ახლა კარგად არის დადასტურებული. წვრილი მტვრის მაღალი ზემოქმედება ასევე დაკავშირებულია მეტაბოლურ დაავადებებთან. მაგალითად, კოჰორტის კვლევების მეტა-ანალიზში, დადგინდა, რომ ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის სიხშირე დაკავშირებული იყო წვრილი მტვრის კონცენტრაციასთან, 25%-ით ფარდობითი რისკის მატებასთან ერთად PM<sub>2.5</sub>-ის ყოველ 10 მკგ/მ<sup>3</sup>-ზე. უახლესმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს ნივთიერებები ზიანს აყენებენ რეკომენდებულ ლიმიტებზე დაბალ კონცენტრაციებშიც კი [2].

ოზონის ზემოქმედება იწვევს გაღიზიანებას, სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობას (AHR), სასუნთქი გზების ანთებას და ალვეოლის განადგურებას (ემფიზემა), აზიანებს ფილტვებში გაზის

გაცვლის ზედაპირს ადამიანებსა და თავველებში. ოზონის ერთჯერადი მაღალი დოზით ზემოქმედება (1 ppm 1 სთ-ზე) იწვევს ბრონქული ეპითელიუმის პირველად რღვევას 2 საათის განმავლობაში შრატის ცილების გაჟონვით ბრონქო-ალვეოლურ სივრცეში, ეპითელიუმის მჭიდრო შეერთების დარღვევას და უჯრედის სიკვდილს, რასაც მოჰყვება 6. h ROS გააქტიურება, AHR, მიელოიდური უჯრედების რეკრუტირება და რემოდელირება. მაღალი ROS დონე ააქტიურებს ახალ PGAM5 ფოსფატაზაზე დამოკიდებული უჯრედების სიკვდილს, რომელსაც ოქსიპტომს უწოდებენ. ბრონქული უჯრედის კედლის დაზიანება და ანთება ოზონის ერთჯერადი ზემოქმედებით შექცევადია. თუმცა, ოზონის ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს ალვეოლური ეპითელიური უჯრედების და ალვეოლების პროგრესულ და შეუქცევად დაკარგვას გაზის ცვლის სივრცის შემცირებით (ემფიზემა). ის შემდგომ ასოცირდება ფილტვის ქრონიკულ ანთებასთან და ფიბროზთან, რომელიც წააგავს გარემოს სხვა დამაბინძურებლებს და სიგარეტის კვამლს ასთმის პათოგენეზში და ფილტვების ქრონიკულ ობსტრუქციული დაავადებას (COPD). შესწავლილია ფოკუსირებით IL-1 ოჯახის ციტოკინების როლი და მასთან დაკავშირებული IL-33-ი. ხაზგასმულია ოზონის ქრონიკული ზემოქმედებით გამონვეული ფილტვის დაავადების კავშირი ასთმასთან და COPD-თან და ის ფაქტი, რომ ოზონი აძლიერებს ასთმასა და COPD-ს [3].

არსებობს აგრეთვე კვლევებები, რომლებიც შეეხება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (ცნს) ჰაერში არსებული დამაბინძურებლების არასასურველ ზემოქმედებას, რომლებიც დამაბინძურებლების ინჰალაციის შედეგად გამონვეული ადრეული ინიციაციის მოვლენებს განაპირობებენ, ხელს უწყობენ დაავადების პროგრესირებას.

ბოლოდროინდელმა ექსპერიმენტულმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ ნაწილაკებს და ოზონს - ორ საერთო დამაბინძურებელს, განსხვავებული მახასიათებლებით და რეაქტიულობით, შეუძლიათ გაააქტიურონ ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზი-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) ღერძი და გამოუშვან გლუკოკორტიკოიდური სტრესის ჰორმონები (კორტიზოლი ადამიანებში, კორტიკოსტერონი მღრღნელებში), როგორც ნეიროენდოკრინული სტრესის რეაქციის ნაწილი. ტვინი ძალიან მგრძობიარეა სტრესის მიმართ: სტრესის ჰორმონები გავლენას ახდენენ შემეცნებასა და ფსიქიკურ ჯანმრთელობაზე, ხოლო ქრონიკულმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს ტვინში ღრმა ბიოქიმიური და სტრუქტურული ცვლილებები. HPA ღერძის ქრონიკული გააქტიურება და/ან დისფუნქცია ასევე ზრდის დატვირთვას ფიზიოლოგიურ სტრესზე რეაგირების სისტემებზე, რომელიც კონცეპტუალირებულია როგორც ალოსტატიკური დატვირთვა და წარმოადგენს ბევრი დაავადების აღმოცენების მიზეზს. დადგენილია, რომ არსებობს კავშირი ერთის მხრივ მცირე ნაწილაკებსა და ოზონის საერთო მოქმედებასა და მეორეს მხრივ ცნს-ის დაზიანებას შორის. ეს არის კავშირები ჟანგვით, ანთებით და მეტაბოლურ პროცესებთან. არაქიმიური სტრესორებით (მაგ. სოციალ-ეკონომიკური მდგომარეობა, ფსიქოსოციალური, ხმაური), ასაკი (ხანდაზმულებისთვის პრენატალური) და სქესი ასევე განიხილება მგრძობიარეობის კონტექსტში სიცოცხლის ხანგრძლივობის განმავლობაში [4].

ფართოდაა ცნობილი, რომ ტვინიან ჰაერში შეჩერებული ატმოსფერული დაბინძურება ეს "სმოგია". იგი შედგება სხვადასხვა ზომის მტვრის ნაწილაკებისგან, აგრეთვე არამეტალის ოქსიდების, ორგანული ნაერთებისა და მძიმე ლითონებისგან. ჰაერში შეჩერებული მავნე ნივთიერებების ზემოქმედება - რესპირატორული დაავადებების განვითარების ერთ-ერთი მოდიფიცირებადი ფაქტორია. ჩვენთვის უკვე ცნობილია, რომ ჰაერში არსებობს ექვსი სახის ნივთიერება, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს საზოგადოებრივ ჯანმრთელობაზე და იწვევს მნიშვნელოვან უარყოფით შედეგებს. ესენია: ოზონი, სხვადასხვა დიამეტრის ნაწილაკები (PM) - PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5-10</sub>, PM<sub>10</sub>, აზოტის დიოქსიდი, გოგირდის დიოქსიდი, ნახშირორჟანგი და ტყვია. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მტვრის მცირე ნაწილაკებს (PM<sub>10</sub> და PM<sub>2.5</sub>), რადგან მათ შეუძლიათ შეაღწიონ ქვედა სასუნთქ გზებში [5].

ატმოსფერული ოზონი წარმოიქმნება, როდესაც აზოტის ოქსიდები რეაგირებენ აქროლად ორგანულ ნაერთებთან. მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომის დროს, რომელსაც ადგილი აქვს კორონავირუსი 2 (SARS-CoV-2) დროს - გენომი შეიცავს უნიკალურ N-ტერმინალურ ფრაგმენტს Spike ცილაში, რომელიც საშუალებას აძლევს მას დაუკავშირდეს გარემოში არსებულ ჰაერის დამაბინძურებლებს. განხილულ იქნა ოზონის და მისი ეფექტის შესწავლა SARS-CoV-2 ვირუსზე და კორონავირუსული დაავადების მქონე პაციენტებზე (COVID-19). სტატიის მონაცემები შეგროვდა PubMed, Scopus და Google Scholar მონაცემთა ბაზებიდან და დადგინდა, რომ

ობონოთერაპიას გააჩნია ანტივირუსული თვისებები, აუმჯობესებს სისხლის ნაკადს, აადვილებს ჟანგბადის გადაცემას ჰიპოქსემიურ ქსოვილებში და ამცირებს სისხლის კოაგულაციის მოვლენებს COVID-19 პაციენტებში. ობონს აქვს იმუნომოდულატორული ეფექტი ციტოკინების მოდულირებით (ინტერლეიკინ-1, ინტერლეიკინ-6, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  და ინტერლეიკინ-10-ის შემცირება), ინტერფერონ- $\gamma$ -ს ინდუქცია, ანთების სანინალმდეგო თვისებები NOD-, LRR- და პირინის დომენის მოდულირებით - შეიცავს პროტეინს 3, ციტოკინური შტორმის დათრგუნვას (ბირთვული ფაქტორის- $\kappa$ B-ის ბლოკირება და ერთთრიოდ 2-თან დაკავშირებული ფაქტორი 2-თან დაკავშირებული ბირთვული ფაქტორის სტიმულირება), ასტიმულირებს უჯრედულ/ჰუმორულ იმუნიტეტს/ფაგოციტურ ფუნქციას და ბლოკავს ანგიოტენზინ-გარდამქმნელ ფერმენტს 2, ჟანგბად-ობონის პირდაპირი ინექციით. ჟანგბადი რეაგირებს ისეთ ბიოლოგიურ მოლეკულასთან, როგორცაა თიოლის ჯგუფები ალბუმინში, რათა წარმოქმნას ობონიდები. ობონირებული ფიზიოლოგიური სხნარის ინტრავენური ინექცია მნიშვნელოვნად ზრდის იმ დროის ხანგრძლივობას, რაც ადამიანს შეუძლია დარჩეს ჰიპოქსემიურ მდგომარეობაში. არსებობს აგრეთვე სწორ ნაწლავში ობონის შეყვანის მეთოდიკა, რაც რეალურად არის რექტალურად ობონის ჩასუნთქვა. იგი იწვევს ჟანგბადის გაჯერების კლინიკურ გაუმჯობესებას და ბიოქიმიურ გაუმჯობესებას (ფიბრინოგენი, D-დიმერი, შარდოვანა, ფერიტინი, LDH, ინტერლეიკინ-6 და C-რეაქტიული ცილა). ზოგადად, ბევრმა კვლევამ აჩვენა ობონოთერაპიის, როგორც დამატებითი თერაპიის დადებითი ეფექტი COVID-19 პაციენტების გამოჯანმრთელებაში. ყველა აღმოჩენა მიუთითებს, რომ სისტემური ობონოთერაპია არატოქსიკურია და არ გააჩნია გვერდითი მოვლენები ამ პაციენტებში [6].

ვირუსის შემოჭრის და კოლონიზაციის ადგილი არის ცხვირხახა და პირხახა (ლორწოვანი გარსი). ზედა სასუნთქი გზებიდან ვრცელდება ქვედა სასუნქ გზებსა და ალვეოლებში. ზეგავლენას ახდენს ალვეოლოციტებზე, იწვევს რა იმუნურ (ანთებით) რეაქციას და მათ დაზიანებას (ციტოკინური შტორმი), ქვეითდება ფილტვების ელასტიურობა, შედეგად ვითარდება ფილტვის სასიცოცხლო ტევადობის დაქვეითება, შესაბამისად ირღვევა V/Q შეფარდება - ქვეითდება ვენტილაცია და ცირკულაცია უცვლელია, ირღვევა სისხლის ოქსიგენაცია, ნახშირორჟანგის ელიმინაცია- ვითარდება ARDS, რომელიც გამონწვეულია ციტოკინური შტორმით.

იგივე გზით და კოლონიზაციის ადგილიდან ლორწოვანი გარსის გავლით, ვირუსი და მისი ფრაგმენტები ხვდებიან რა მარჯვენა პარკუჭის გავლით მცირე წრის (ფილტვის არტერიის მიკრო- და მაკრო ცირკულაციის) ქსელში, იწვევენ სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დაზიანებას და შედეგად თრომბოზს. ვითარდება მცირე წრის ცირკულაციის ბლოკირება, ისევ ირღვევა V/Q შეფარდება - არის ვენტილაცია და ქვეითდება ცირკულაცია, რაც ასევე იწვევს ოქსიგენაციისა და ნახშირორჟანგის ელიმინაციის დარღვევას. ვითარდება ARDS, რომელიც გამონწვეულია მცირე წრის სისხლძარღვების თრომბოზით.

ARDS, რომელიც ვითარდება კოვიდ-19-ის დროს, განვითარების მექანიზმების მიხედვით შეიძლება იყოს სამი ტიპის:

1. ვენტილაციური
2. ცირკულაციური
3. შერეული

დიფ.დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვნად საყურადღებოა, რადგანაც მოსალოდნელია ორი, ძალიან აგრესიული მოვლენა: ციტოკინური შტორმი და მცირე წრის მიკროთრომბოზები.

- ARDS (ციტოკინური შტორმი) - IL6-მატება, D-dimer-N ან უმნიშვნელოდ მომატებული; Vt-შემცირება (რაც ფასდება-NIV-PSV-ით), ფილტვის ელასტიურობა დაქვეითებულია, რეზისტენტობა კი მომატებულია. PS-ის მაღალი ციფრების აუცილებლობა.
- ARDS - მცირე წრის მიკროთრომბოზები. D-dimer - მკვეთრად მომატებული, ჰიპერკოაგულაციის ტენდენცია, PAP-მომატებული, Vt-მომატებული ან ნორმაა, PS-ის ნორმალური ან დაბალი მონაცემები (რაც ფასდება-NIV-PSV-ით) ფილტვის ელასტიურობა და რეზისტენტობა ნორმის ფარგლებშია.

მკურნალობისას გამოიყენება: ARDS (ციტოკინური შტორმი) - სტეროიდული თერაპია (დექსამეტაზონი ან სოლომედროლი, ინტერლეიკინების ინჰიბიტორები - ტოცილიზუმაბი, RI (რესპირატორული ინდექსი) < 150 - ფილტვების დროული ხელოვნური ვენტილაცია

ARDS (ცირკულატორული ტიპის)-

1. დაბალმოლეკულური ტიპის ჰეპარინის პრეპარატები
2. ჰეპარინის ინფუზია APTT-კონტროლით

IPPV - როგორც ინვაზიური, ასევე არაინვაზიური - აუარესებს მცირე წრის მიკროცირკულაციას.

შესაძლებელია, რომ ფილტვის ნაწილაკების და/ან ოზონის (O<sub>3</sub>) ერთობლივი ზემოქმედების შუამავლობით გამოწვეული ოქსიდაციურმა სტრესმა გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ქვედა ნაწილის დაზიანება, რადგან ფილტვი და გულ-სისხლძარღვთა სისტემები ერთმანეთთან კავშირშია და კარგად არის დადასტურებული, რომ ფილტვების მეშვეობით შეიძლება დაიწიოს და/ან დააჩქაროს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარება. მართლაც, რამდენიმე ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ დაამტკიცა, რომ არსებობს კავშირი PM-სა და O<sub>3</sub>-ს შორის და გულ-სისხლძარღვთა ავადობისა და სიკვდილიანობის გაზრდილ სიხშირეს შორის. თუმცა, ევროპაში და სხვაგან, ჰაერის დაბინძურების პროფილი თანდათან შეიცვალა უფრო გამოხატული ფოტოქიმიური კომპონენტისკენ. ოზონი არის ჰაერის ფოტოქიმიური დაბინძურების ნარევის ერთ-ერთი ყველაზე ტოქსიკური კომპონენტი. თუმცა, დადგენილია ოზონის როლი, როგორც ქიმიური მოლეკულისა. აგრეთვე, შესწავლილია ატმოსფერული ოზონის დონისა და გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის დამაკავშირებელი პათოგენეტიკური მექანიზმები და ცნობილია, რომ არსებობს კავშირი ოზონის კონცენტრაციასა და ჰოსპიტალიზაციის სიხშირეს, ავადობასა და გულ-სისხლძარღვთა მიზეზებით სიკვდილიანობას შორის. აგრეთვე საბოლოოდ იქნა დადასტურებული ოზონის დონისა და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტს შორის კორელაცია [7].

აქვე მოკლედ განვიხილავთ ოქსიდაციური სტრესის არსს, მის რაობას, განვითარების მექანიზმსა და მოსალოდნელ შედეგებს.

ოქსიდაციური სტრესი არის ჩვენს ორგანიზმში თავისუფალ რადიკალებსა და ანტიოქსიდანტებს შორის დისბალანსი. თავისუფალი რადიკალები არის ჟანგბადის შემცველი მოლეკულები ელექტრონების არათანაბარი რაოდენობით. არათანაბარი რიცხვი მათ საშუალებას აძლევს ადვილად მოახდინონ რეაგირება სხვა მოლეკულებთან. თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ გამოიწვიონ დიდი ჯაჭვის ქიმიური რეაქციები, რადგან ისინი ადვილად რეაგირებენ სხვა მოლეკულებთან. ამ რეაქციებს ოქსიდაცია ეწოდება. ისინი შეიძლება იყოს სასარგებლო ან მავნე. ანტიოქსიდანტები არის მოლეკულები, რომლებსაც შეუძლიათ ელექტრონი გადასცენ თავისუფალ რადიკალს საკუთარი თავის არასტაბილურობის გარეშე. ეს ინვესტს თავისუფალი რადიკალების სტაბილიზაციას და ნაკლებად რეაქტიულს ხდის რადიკალებს.

ოქსიდაცია, რომელიც ორგანიზმში ხდება, ნორმალური და აუცილებელი პროცესია. მეორეს მხრივ, ოქსიდაციური სტრესი ჩნდება მაშინ, როდესაც არსებობს დისბალანსი თავისუფალ რადიკალებსა და ანტიოქსიდანტურ აქტივობას შორის. თავისუფალ რადიკალებს გამართულად ფუნქციონირებისას შეუძლიათ ხელი შეუწყონ პათოგენების წინააღმდეგ ბრძოლას. პათოგენები კი, როგორც ვიცით, ინვესტენ ინფექციებს.

იმ შემთხვევაში, როდესაც თავისუფალი რადიკალები უფრო მეტია, ანტიოქსიდანტების ბალანსის შენარჩუნებაა შესაძლებელი, თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ ცხიმოვანი ქსოვილის, დნმ-ისა და ცილების დაზიანება. დაზიანებამ კი შეიძლება გამოიწვიოს ბევრი ისეთი დაავადება, როგორებიცაა:

- შაქრიანი დიაბეტი
- ანთებითი პროცესები
- ჰიპერტენზია
- გულის დაავადება
- ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, როგორიცაა პარკინსონი და ალცჰეიმერი
- კიბო
- ოქსიდაციური სტრესი ასევე ხელს უწყობს დაბერებას.

ყველა ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების გამომუშავება ისეთი პროცესების მეშვეობით, როგორიცაა ვარჯიში ან ანთება. თუმცა, შესაძლოა გარემოშიც ჰქონდეს ადგილი თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას, რისი წყაროც შეიძლება იყოს ოზონი [8].

ოქსიდაციური სტრესის შესწავლას შეუძლია ეტიოპათოგენების გააზრება და ახალი სამკურნალო საშუალებების აღმოჩენა. ფილტვის დიფუზურ დაავადებებში ოქსიდანტებისა და

ანტიოქსიდანტების შესახებ ლიტერატურის ზოგიერთ მიმოხილვაში ყურადღება გამახვილებულია ისეთ სისტემურ დაავადებებზე, როგორცაა ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზი, სარკოიდოზი, პნევმოკონიოზი და ფილტვის ფიბროზი [9].

ატმოსფეროში გამოშვებული აზოტის (NOx) და აქროლადი ორგანული ნაერთების (VOCs) ოქსიდებს მზის დასხივების არსებობისას შეუძლიათ რეაგირება მოახდინონ, რაც გამოიწვევს ტროფოსფეროში ოზონის წარმოქმნას. ისტორიულად, სანამ სუფთა ჰაერის რეგულაციები დაინერგებოდა NOx-ისა და VOC-ების კონტროლისთვის, ოზონის კონცენტრაცია საკმარისად მაღალი იყო ისეთი მწვავე ეფექტებისთვის, როგორცაა თვალისა და ცხვირის გაღიზიანება, რესპირატორული დაავადებების გადაუდებელი შემთხვევები და ფილტვების ფუნქციის დარღვევა. ამჟამინდელი მარეგულირებელი სტანდარტების შესაბამისად, ოზონის კონცენტრაციის ყოველდღიური ცვალებადობა დადებითად იყო დაკავშირებული ასთმის სიხშირესთან და დღიურ არამემთხვევითი სიკვდილიანობის მაჩვენებელთან. ახალმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ როგორც მოკლევადიანი, ისე გრძელვადიანი ზემოქმედება ოზონთან, მიმდინარე მარეგულირებელ სტანდარტებზე დაბალი კონცენტრაციით, ასოცირდებოდა რესპირატორული და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამო სიკვდილიანობასთან. პათოფიზიოლოგია, რომელიც მხარს უჭერს ეპიდემიოლოგიურ ასოციაციებს სიკვდილიანობასა და ავადობას შორის და ოზონის ცენტრები ოზონის ქიმიურ და ტოქსიკოლოგიურ თვისებებზე, როგორც ძლიერი ოქსიდანტი, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს უანგვითი დაზიანება უჯრედებსა და სასუნთქი გზების ლორწოვან სითხეებში, და იმუნურ-ანთებითი რეაქციების შიგნით და ფილტვის მიღმა. ეს ახალი აღმოჩენები არსებითად ემატება არსებულ გამოწვევებს ოზონის დაბინძურების კონტროლში. მაგალითად, შეერთებულ შტატებში 2016 წელს, ატმოსფერული ჰაერის ხარისხის ეროვნულ სტანდარტებთან შეუსაბამობის 90% გამოწვეული იყო ოზონით, ხოლო მხოლოდ 10% იყო ნაწილაკების და სხვა რეგულირებადი დამაბინძურებლების გამო. კლიმატის ცვლილება, ატმოსფერული პირობების შექმნით, რომელიც ხელს უწყობს ოზონის ფორმირებას, განაგრძობს და გააგრძელებს ოზონის კონცენტრაციის გაზრდას მსოფლიოს მრავალ ნაწილში. მთელს მსოფლიოში, ყოველწლიურად. ოზონი პასუხისმგებელია რამდენიმე ასეული ათასი ნაადრევი სიკვდილისა და ათობით მილიონ ასთმასთან დაკავშირებული სასწრაფო დახმარების განყოფილებაში მიმართვიანობასთან. გლობალურად ოზონის დაბინძურების წინააღმდეგ საბრძოლველად, წიაღისეული საწვავის მოხმარების უფრო მეტად შემცირებაა საჭირო, რათა შემცირდეს NOx და VOCs, ასევე სათბურის გაზების გამონაბოლქვი. იმავდროულად, საჭიროა პრევენციული და თერაპიული სტრატეგიები ოზონის მაგნი ზემოქმედების შესამსუბუქებლად, განსაკუთრებით უფრო მგრძობიარე პირებში. საჭიროა ადამიანებში ინტერვენციული კვლევები ანტიოქსიდანტებისა და ოზონის დამცავი ნაერთების ეფექტურობის შესაფასებლად, რომლებმაც იმედის მომცემი შედეგები აჩვენეს ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში [10].

ამრიგად, აქ შემოთავაზებული ლიტერატურული მიმოხილვის საფუძველზე, შესაძლებელია შემდეგი დასკვნების შემოთავაზება:

- აუცილებელია ჰაერის ხარისხის მუდმივი კონტროლი და მის გაუმჯობესებასთან დაკავშირებით ახალი ინიციატივების გამოჩენა.
- გარემოს დამაზიანებელი ფაქტორების დონე მუდმივად უნდა ისაზღვრებოდეს, რათა დროულად გაფრთხილდეს მოსახლეობა მაგნი ეფექტების შესამცირებლად (ღია სივრცეში დაყოვნების შემცირება, გარე ჰაერის დამაბინძურებლების შიდა სივრცეში შეღწევის შემცირება).
- ოქსიდაციური და ნიტრაციული სტრესის ფუნდამენტური ცნებების გაგება შეიძლება დაამყაროს დაავადების და ტოქსიკურობის მკურნალობის რაციონალური გეგმა, რომელიც დაკავშირებულია რეაქტიული უანგბადის და აზოტის სახეობების გადაჭარბებულ წარმოებასთან.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Rider CF, Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. Clin Epigenetics. 2019 Sep 3; 11(1):131. doi: 10.1186/s13148-019-0713-2. PMID: 31481107; PMCID: PMC6724236.

2. Ritz B, Hoffmann B, Peters A. The Effects of Fine Dust, Ozone, and Nitrogen Dioxide on Health. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Dec 23; 51-52:881-886. doi: 10.3238/arztebl.2019.0881. PMID: 31941576; PMCID: PMC6976917.
3. Sokolowska M, Quesniaux VFJ, Akdis CA, Chung KF, Ryffel B, Togbe D. Acute Respiratory Barrier Disruption by Ozone Exposure in Mice. *Front Immunol.* 2019 Sep 13; 10:2169. doi: 10.3389/fimmu.2019.02169. PMID: 31608051; PMCID: PMC6758598.
4. Thomson EM. Air Pollution, Stress, and Allostatic Load: Linking Systemic and Central Nervous System Impacts. *J Alzheimers Dis.* 2019; 69(3):597-614. doi: 10.3233/JAD-190015. PMID: 31127781; PMCID: PMC6598002.
5. Sokolowska M, Quesniaux VFJ, Akdis CA, Chung KF, Ryffel B, Togbe D. Acute Respiratory Barrier Disruption by Ozone Exposure in Mice. *Front Immunol.* 2019 Sep 13; 10:2169. doi: 10.3389/fimmu.2019.02169. PMID: 31608051; PMCID: PMC6758598.
6. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov; 63:101138. doi: 10.1016/j.arr.2020.101138. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810649; PMCID: PMC7428719.
7. Srebot V, Gianicolo EA, Rainaldi G, Trivella MG, Sicari R. Ozone and cardiovascular injury. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009 Jun 24; 7:30. doi: 10.1186/1476-7120-7-30. PMID: 19552797; PMCID: PMC2706799.
8. Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansotegui IJ, Galán C, Pomés A, Murrieta-Aguttes M, Caraballo L, Rouadi P, Chong-Neto HJ, Peden DB. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J.* 2021 Jan 7; 14(1):100499. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100499. PMID: 33510831; PMCID: PMC7806792
9. Srebot V, Gianicolo EA, Rainaldi G, Trivella MG, Sicari R. Ozone and cardiovascular injury, *Cardiovascular Ultrasound* 2009, 7:30 doi:10.1186/1476-7120-7-30
10. Zhang JJ, Wei Y, Fang Z. Ozone Pollution: A Major Health Hazard Worldwide. *Front Immunol.* 2019 Oct 31; 10:2518. doi: 10.3389/fimmu.2019.02518. PMID: 31736954; PMCID: PMC6834528.

*МАЙЯ СВАНИДЗЕ<sup>1</sup>, ФАТИ ГАБУНИА<sup>1</sup>, ИАМЗЕ ТАБОРИДЗЕ<sup>1</sup>, НАТИА СВАНИДЗЕ<sup>2</sup>*  
**ВЛИЯНИЕ ОЗОНА ТРОПОСФЕРЫ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup> Университет Грузии имени Давида Агмашенебели; <sup>2</sup>Клиника "Аверси"

### РЕЗЮМЕ

Загрязнение воздуха имеет много вредных последствий для здоровья и способствует развитию ряда патологий и заболеваний легких. Новые данные показывают, что воздействие загрязнения воздуха имеет эпигенетический знак, метилирование ДНК. Воздействие озона вызывает раздражение, дыхательные пути гиперзависимости (АНР), воспаления дыхательных путей и разрушение альвеолы (эмфизема), повреждая газообменную поверхность в легких у людей и мышей. Воздействие одной высокой дозы озона (1 ч / млн на 1 ч) приводит к первому разрыву эпителия бронхов с утечкой сывороточных белков в бронхоальвеолярное пространство в течение 2 часов, нарушения эпителия и смерти клеток. Экспериментальные доказательства показали, что частицы и озон-два общепринятых загрязнения, с разными характеристиками и реакционной способностью, могут активировать ось гипоталамически-гипофиза-надпочечниками (НРА) в рамках кортикостероидов, частью глюкокортикоидных кортикостероидов в кортикостероидах.

Широко известно, что приостановленное загрязнение воздуха в влажном воздухе - это «смог». Он состоит из частиц пыли различных размеров, а также не металлических оксидов, органических соединений и тяжелых металлов. Воздействие вредных веществ в воздухе - один из модифицируемых факторов в развитии респираторных заболеваний.

მაია სვანიძე<sup>1</sup>, ფატი გაბუნია<sup>1</sup>, იამზე თაბორიძე<sup>1</sup>, ნათია სვანიძე<sup>2</sup>

**ტროპოსფეროს ოზონის გავლენა სასუნთქი, გულ-სისხლძარღვთა და ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების მიმდინარეობაზე (ლიტერატურის მიმოხილვა)**

<sup>1</sup> საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> კლინიკა „ავერსი“

**რეზიუმე**

ჰაერის დაბინძურებას აქვს მრავალი მავნე ზეგავლენა ჯანმრთელობაზე და ხელს უწყობს ფილტვების რიგი პათოლოგიების განვითარებას და ავადობას. ახალი მონაცემები მიუთითებს, რომ ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედება ახდენს ეპიგენეტიკურ ნიშანს, ღმ-ის მეთილაციას. ოზონის ზემოქმედება იწვევს გაღიზიანებას, სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობას (AHR), სასუნთქი გზების ანთებას და ალვეოლის განადგურებას (ემფიზემა), აზიანებს ფილტვებში გაზის გაცვლის ზედაპირს ადამიანებსა და თავგებში. ოზონის ერთჯერადი მაღალი დოზით ზემოქმედება (1 ppm 1 სთ-ზე) იწვევს ბრონქული ეპითელიუმის პირველად რღვევას 2 საათის განმავლობაში შრატის ცილების გააუმჯობესებლად ბრონქო-ალვეოლურ სივრცეში, ეპითელიუმის მჭიდრო შეერთების დარღვევას და უჯრედის სიკვდილს. ექსპერიმენტულმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ ნაწილაკებს და ოზონს-ორ საერთო დამაბინძურებელს, განსხვავებული მახასიათებლებით და რეაქტიულობით, შეუძლიათ გაააქტიურონ ჰიპოთალამუს-ჰიპოთიზი-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) ღერძი და გამოუშვან გლუკოკორტიკოიდური სტრესის ჰორმონები (კორტიზოლი ადამიანებში, კორტიკოსტერონი მღრღნელებში), როგორც ნეიროენდოკრინული სტრესის რეაქციის ნაწილი.

ფართოდ ცნობილია, რომ ტენიან ჰაერში შეჩერებული ატმოსფერული დაბინძურება ეს "სმოგია". იგი შედგება სხვადასხვა ზომის მტვრის ნაწილაკებისგან, აგრეთვე არამეტალის ოქსიდების, ორგანული ნაერთებისა და მძიმე ლითონებისგან. ჰაერში შეჩერებული მავნე ნივთიერებების ზემოქმედება - რესპირატორული დაავადებების განვითარების ერთ-ერთი მოდიფიცირებადი ფაქტორია.





GIORGI JGERENAI<sup>1,3</sup>, MARINE SULAKVELIDZE<sup>2</sup>, ZHANA NOVIKOVA<sup>2</sup>, NATELA GOGITIDZE<sup>2</sup>,  
NADEZHDA MUSHKIASHVILI<sup>2</sup>, KAREN MULKIANYAN<sup>2</sup>,  
MICHEL FREDERICH<sup>3</sup>, LASHA MSKHILADZE<sup>1</sup>  
**PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF CONSTITUENTS OF SPECIES *ALLIUM SAXATILE* AND  
*ALLIUM PONTICUM* GROWING IN GEORGIA**

<sup>1</sup> Department of Pharmacognosy, Direction of Pharmacognosy and pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup> Department of Preclinical Pharmacological research, TSMU Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup> Laboratory of Pharmacognosy, Department of Pharmacy, Centre Interdisciplinaire de Recherche du Médicament-CIRM, University of Liège, Liège, Belgium

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.04>

გიორგი ჯგერენაია<sup>1,3</sup>, მარინე სულაკველიძე<sup>2</sup>, ჯანა ნოვიკოვა<sup>2</sup>, ნათელა გოგითიძე<sup>2</sup>,  
ნადეჟდა მუშკიაშვილი<sup>2</sup>, კარენ მულკიანიანი<sup>2</sup>, მიშელ ფრედერიში<sup>3</sup>, ლაშა მსხილაძე<sup>1</sup>  
**საქართველოში გაზრდილი *Allium saxatile* და *Allium ponticum* სახეობების მეორადი  
მეტაბოლიტების ფარმაკოლოგიური შეფასება**

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაკოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულება, ფარმაკოგნოზის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup> თსუ-ის ი.ქეთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, კლინიკამდელი ფარმაკოლოგიური კვლევის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო; <sup>3</sup> ლიეჟის უნივერსიტეტი, ფარმაციის დეპარტამენტი, ფარმაკოგნოზის ლაბორატორია, ლიეჟი, ბელგია.

### რეზიუმე

წინამდებარე კვლევა მიზნად ისახავდა საქართველოში მოზარდი *Allium saxatile* და *Allium ponticum*-ის მეორადი მეტაბოლიტების ფარმაკოლოგიური მოქმედების შეფასებას. მცენარიდან მიღებული ჯამური ექსტრაქტების და გამდიდრებული ფრაქციების ტკივილგამაყუჩებელი, ანთების საწინააღმდეგო და ვასტროპროტექტორული აქტივობა შეფასდა *in vivo* ექსპერიმენტში აღიარებული მოდელების გამოყენებით: ცხელი ფირფიტა, კარავინანით გამოწვეული შეშუპება და ეთანოლით გამოწვეული კუჭის წყლული. ექსპერიმენტების შედეგებმა გამოავლინა საკვლევი მცენარეებიდან მიღებული ჯამური ექსტრაქტების და გამდიდრებული ფრაქციების ღირებული ეფექტები. კერძოდ, *A. saxatile*-ის ჯამურმა ექსტრაქტმა აჩვენა ზომიერად აღმავალი პროლონგირებული ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი (70.3%), ხოლო *A. ponticum*-ის ჯამურმა ექსტრაქტმა - სწრაფი, ძლიერი, მაგრამ ხანმოკლე ეფექტი (105%). იგივე ტენდენცია ნარჩუნდება მცენარის გამდიდრებული ფრაქციების შესწავლისას. კარავინანით გამოწვეული თათების შეშუპების მოდელში, *A. saxatile*-ის ჯამური ექსტრაქტი და გამდიდრებული ფრაქციები უფრო ეფექტური აღმოჩნდა (63.5%), ვიდრე *A. ponticum*-დან (32.7%) მიღებული საკვლევი ობიექტები. ეთანოლით გამოწვეული კუჭის წყლულის მოდელში მხოლოდ *A. saxatile*-ის ჯამურმა ექსტრაქტმა შეამცირა (44%-ით) წყლულის ინდექსი (UI), ხოლო *A. ponticum*-ის ექსტრაქტმა, პირიქით, გაზარდა წყლულის ინდექსი (UI). მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ კვლევებმა გამოავლინა პერსპექტიული მცენარეული ობიექტები, როგორც ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების წყარო ახალი წამლის ფორმების შემუშავებისთვის.

**Introduction.** Compounds that originate from natural sources, including plants, have been used for medicinal purposes for thousands of years and still remain extremely important raw material for drug development [13].

The first records from Mesopotamia are dated by 2600 BC: amongst the approximately 1000 plant-derived substances were oils from *Cedrus* species (cedar) and *Cupressus sempervirens* (cypress), *Glycyrrhiza glabra* (licorice), *Commiphora* species (myrrh), *Papaver somniferum* (poppy juice), etc., all of which are still in use for treatment of ailments ranging from coughs and colds to parasitic infections and inflammation [19]. *Allium* species have been traditionally used for its remedial characteristics in the management of various ailments since the early ages. *Allium* cultivation traces back over 4000 years to ancient Egypt [25]. In Anatolia *Allium cepa* and *A. sativum* have been used as a protection from infections, sunstroke, hypertension, rheumatism, antihelmintic, for headache and as an analgesic [14]. Iranian folk

medicine used *Allium* species for treatment of atherosclerosis, rheumatism, tuberculosis, gastric and lung diseases [12]. *Allium* species are well known for Georgian traditional medicine as an antifungal, antiseptic and antibacterial remedy [1,2].

Historically, natural products have played a key role in drug discovery, especially for cancer and infectious diseases, but also in other therapeutic areas, including cardiovascular diseases (for example, statins) and multiple sclerosis (for example, fingolimod) [6,7]. Up to 35 percent of the 1.1 trillion US\$ worth annual global market of medicines is occupied by remedies that directly or indirectly originate from natural sources including: plants (25%), microorganisms (13%) and animals (about 3%) [8].

Newman and Cragg (2019) reviewed the role of natural products in the drugs approved by FDA between 1981 and 2019. They found that during this period the FDA approved 1881 drugs, amongst them 71 (3.8%) were unaltered natural products, 14 (0.8%) - botanical drugs (mixtures), 356 (18.9%) - natural product derivatives and 65 (3.2%) - synthetic drugs that contain natural products pharmacophore [18].

The most important secondary metabolites (terpenoids, phenolics, flavonoids, alkaloids and glycosides) exhibit diverse pharmacological activity and represent a valuable source for nutraceuticals and modern medicines [27].

*Allium* species have been shown to have anti-inflammatory and analgesic properties. According to Ogbole et al., *A. cepa* is a plant that has traditionally been used to treat inflammatory diseases [20]. *A. ascalonicum* (Shallot) was reported as having an effective anti-inflammatory property [16].

Inflammation associated pain is one of the major indicators of inflammation. In many cases, when inflammation is controlled, the associated pain is automatically relieved [22]. Oyewusi et al. investigated the anti-inflammatory and analgesic effects of methanol extract of red cultivar *A. cepa* bulbs (MERCACB) on rats using a hot-plate test and a carrageenan-induced paw oedema assay. Indomethacin (10mg/kg) significantly ( $p < 0.05$ ) increased the percentage inhibition of oedema formation at 90- and 120-min post induction (pi) by 80.77 and 82.46 percent, respectively, when compared to the control. Similarly, all the doses of methanol extract of red cultivar *A. cepa* bulb significantly ( $p < 0.05$ ) increased the percentage inhibition of oedema formation with 200 mg/kg inhibiting up to 62.50% 76.92% at 30- and 60-min pi, respectively [22]. The results of the mice response to thermal pain induced by hot plate indicated that MERCACB exhibited analgesic effect by significantly ( $p < 0.05$ ) increased pain reaction time compared with the mice treated with indomethacin and control groups. This response was more pronounced at 60 min post induction of pain but diminished steadily at 90- and 120-min post induction except for the group treated with 800 mg/kg [22].

Methanolic extract of *A. paradoxum* has also significant analgesic activity. The latter was evaluated by Hot plate and acetic acid induced writhing test in male Balb/C mice. In both models, the extracts demonstrated significant analgesic activity. In the writhing test, the extract demonstrated significant analgesic activity in all doses tested when compared to the control group, as well as reduced writhing behaviors ( $p < 0.001$ ). In the Hot plate test, the extract increased the pain threshold compared to the control, particularly in the 30th minute of the test ( $p < 0.001$ ) [15].

The anti-inflammatory activity of *A. subhirsutum* aqueous extract was assessed using the carrageenan-induced oedema method. In the inflamed groups, the size of the oedema and the percentage of inflammation increased rapidly, peaking around the third hour after carrageenan injection. Rats given *A. subhirsutum* for one week prior to oedema induction had a significant reduction in paw thickness after carrageenan injection. When compared to the reference drug (indomethacin), treatment with *A. subhirsutum* had the greatest effect on reducing paw oedema [28]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have become one of the most used groups of pharmaceuticals due to the need to effectively treat inflammation, pain, and/or fever.

Unfortunately, the use of these agents is frequently accompanied by adverse side effects, the most common of which are those affecting the gastrointestinal (GI) tract [24]. Human intestinal endothelial cells exposed to NSAIDs show mitochondrial dysfunction and an increase in reactive oxygen species (ROS) formation [21,26]. Considering this, molecules and plant extracts with antioxidant properties have been thoroughly researched.

Gastroprotective effect of garlic was studied using indomethacin induced gastric ulcer in rats. The ulcerated indomethacin group showed ulcer score of  $29 \pm 4.8$ . Rat groups treated with garlic extract or

omeprazole before indomethacin showed a significant decrease of ulcer score, which was  $4.8 \pm 1.4$  and  $1.6 \pm 0.51$ , respectively. Omeprazole showed a greater gastroprotective effect with preventive index 94.5%, while garlic extract showed a preventive index of 83.4% [10].

Adao et al. have investigated antiulcerogenic activity of steroidal saponin isolated from *A. ampeloprasum* by measuring acute gastric lesions induced by acidified ethanol. Studied compound has shown significant reduction in gastric hyperemia and severity of lesions [3].

Previous studies on the extracts and fractions of plants *A. saxatile* and *A. ponticum* have shown that, these plants have very good antioxidant properties [5]. These results and bibliographical data about the plants genus *Allium*, encouraged us to evaluate the analgesic, anti-inflammatory and gastroprotective activity of extracts and fractions from *A. saxatile* and *A. ponticum* using accepted *in vivo* models.

The present study aimed to estimate pharmacological potency of products from some *Allium* species growing in Georgia.

### Materials and methods

**Plant materials.** The objects of the research were plants *A. saxatile* and *A. ponticum* growing in Georgia. The whole plants of *Allium saxatile* and *Allium ponticum* were collected, respectively, in Racha and Javakheti, regions of Georgia. Plants were collected and identified by Prof. Ts. Ghviniashvili (Ilia State University Botanical Institute). Both plants were collected in July 2018.

**Extraction and fractionation.** 500 g of each plant were dried and powdered to 1 mm particles. Powdered plants were extracted with 80% EtOH, using an ultrasonic water bath at 50 °C. Extracts were concentrated with a rotary evaporator to yield a total extract of *A. saxatile* (35.7 g) and *A. ponticum* (30.5 g). 15 g of dried extracts of each plant were subjected to Diaion HP-20 column chromatography. The mobile phase was H<sub>2</sub>O-MeOH in gradient condition (100:0; 50:50; 0:100 v/v) and finally EtOAc to give 4 enriched fractions of each plant (**A.s.F1**\_8.2g; **A.s.F2**\_1.7g; **A.s.F3**\_3.5g; **A.s.F4**\_0.02g; **A.p.F1**\_6.7g; **A.p.F2**\_3.9g; **A.p.F3**\_2.3; **A.p.F4**\_0.2g).

In this following research were used total extracts of both plants, **A.s.tot** and **A.p.tot** and fractions: **A.s.F2**; **A.s.F3**; **A.p.F2** and **A.p.F3**.

**Animals.** Outbred white mice weighing 24-28 g were obtained from the animal house of Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry and quarantined for 1 week in the Department of Preclinical Pharmacological Research of above Institute. Animals were kept under standard conditions (temperature  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , humidity 55-65%, 12/12-hour light/darkness cycle, granulated food - 4 g/animal/day, water ad libitum). All experiments were carried out in accordance with the requirements of the EU Directive 2010/63 [9]. Research protocol was authorized by the Tbilisi State Medical University Ethics Committee on Animal Research (approval #AP-56-2022).

**Analgesic activity (Hot plate assay).** The animals were individually placed in an open cylindrical space consisting of a metal floor heated to a temperature of  $52 \pm 1^\circ\text{C}$  and transparent vertical walls. The time between placing the animal on the floor and the first nociceptive reaction (hind paw licking or jumping) was recorded as the hot-plate latency. The measurements were taken before and after the intraperitoneal administration of 50 mg/kg **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts and fractions: **A.s.F2**, **A.s.F3**, **A.p.F2**, **A.p.F3** with 25 mg/kg and 50 mg/kg concentrations (baseline latency), as well as 30 minutes and one hour. The analgesic effect was calculated by the formula:  $E\% = ((T_0 - T_n) / T_0) \times 100$ , where  $T_0$  is the reaction time prior to the **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts and fractions injection, and  $T_n$  - after the corresponding period (30 or 60 min) after injection, respectively [23].

**Gastroprotective activity (Ethanol induced ulcer model).** The experiment was carried out in accordance with the method described by Adinortey et al. [4]. In brief, 18 outbred mice were randomly distributed in three groups of animals, each consisting of six mice. 24 hours prior to the experiment the access to food was restricted, and animals were relocated in cages with raised floors of wide wire mesh to prevent coprophagy. During the fasting period, all mice received a nutritive solution of 8% sucrose in 0.2% NaCl to avoid excessive dehydration. On day 2 absolute ethanol was given orally (1 ml/100 g) to all animals. **A.s.tot** extract in a dose of 50 mg/kg, i.p. (Group III) and **A.p.tot** extract - 50 mg/kg, i.p. (Group II) was given 1 hour prior the ethanol administration. Mice of control group (Group I) got 0.2 ml of saline. Animals were euthanized by CO<sub>2</sub> inhalation 1 hour after the ethanol administration. The stomachs were

immediately removed, opened along the great curvature, rinsed consequently with water and 10% formalin solution which contains about 4% formaldehyde w/v, fixed on white EPS foam board, and digitally photographed. Ulcer index (UI) was calculated for each stomach according to the following scale, by three independent observers: 1 - no lesions; 2 - single petechial lesions; 2.5 - multiple petechial or short linear hemorrhagic lesions; 3 - long linear hemorrhagic lesions; 4 - continuous linear hemorrhagic lesions along the entire length of the glandular part of stomach. The efficacy of **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts expressed as percentage of ulcer inhibition (% I) was estimated based on the UI and calculated using the formula:

$$\% I = \frac{UI_C - UI_T}{UI_T} \times 100$$

Where  $UI_C$  and  $UI_T$  are macroscopic ulcer indexes in control and test groups, respectively.

**Anti-inflammatory activity (Carrageenan induced paw oedema assay).** 50µl of 1% carrageenan solution in saline was injected in the aponeurosis of the right hind paw of the animal. One hour prior the onset of oedema, 0.5 ml of saline and 0.5 ml of **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts at a dose of 50 mg/kg are administered intraperitoneally to control and experimental animals, respectively. The thickness of the paw was measured with a digital micrometer before the carrageenan injection (baseline) and after 2 hours. Anti-inflammatory efficacy was calculated by the following formula:  $E\% = (1 - (\Delta T_{exp} / \Delta T_{con})) \times 100$ , where  $\Delta T_{con}$  and  $\Delta T_{exp}$  are the mean differences in paw thickness before and 2 hours after carrageenan administration in control and experimental group animals, respectively [17].

**Statistics.** All data were processed statistically using one-way ANOVA Tukey test [11].

### Results and discussion

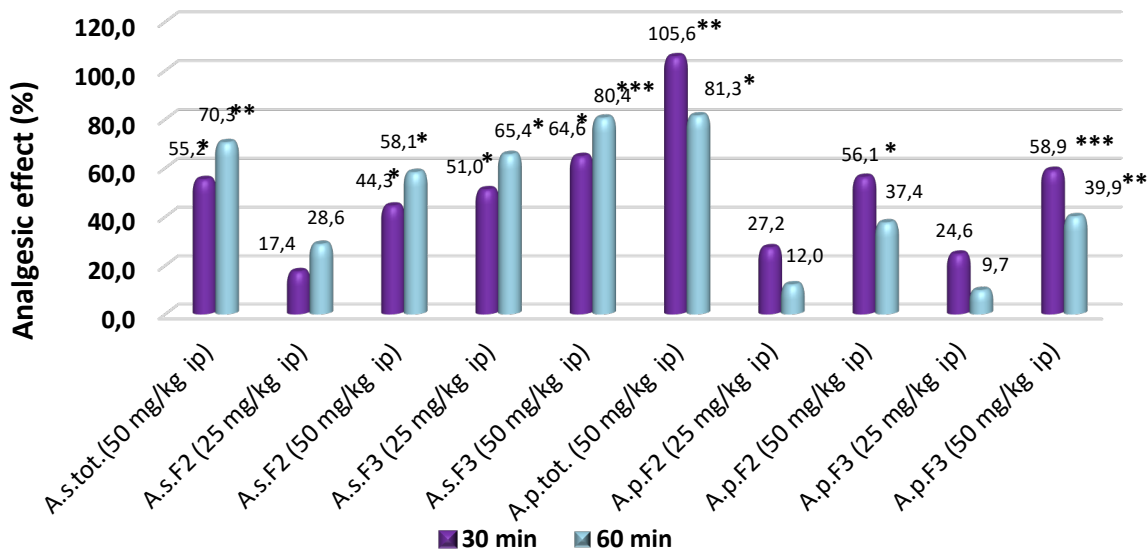
**Hot plate assay.** The hot-plate latency in the experimental group was 11.5 seconds before the intraperitoneal administration of 50 mg/kg **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts and 25 mg/kg and 50 mg/kg fractions: **A.s.F2**, **A.s.F3**, **A.p.F2**, **A.p.F3**. Analgesic activity of the *A. saxatile* total extract ascends with time and reaches its maximum at 60 min after the administration. Differently, *A. ponticum* total extract revealed faster onset of action but shorter duration of action. Hot-plate latency for the **A.s.tot** extract was 17.9 and 20 seconds on the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minutes after the injection, in case of **A.p.tot** extract, latency time was 23.7 and 23.3 seconds, respectively, yielding the analgesic effect 55.2 % after 30 minutes and 70.3% after 60 minutes for *A. saxatile* total extract, for *A. ponticum* the effect was 105.6 % and 81.3 % respectively.

Similar tendency was observed when studying the efficacy of fractions obtained from total extracts. Moreover, fractions obtained from both *A. saxatile* and *A. ponticum* showed dose-dependent activity (Fig.1, Table.1). Analysis of the obtained data, especially that **A.s.F3** fraction has even higher activity than total extract, allows to conclude that this fraction contains compound(s) responsible for analgesic effect.

**Table 1.** Analgesic effects of *A. saxatile* and *A. ponticum* total extracts and fractions.

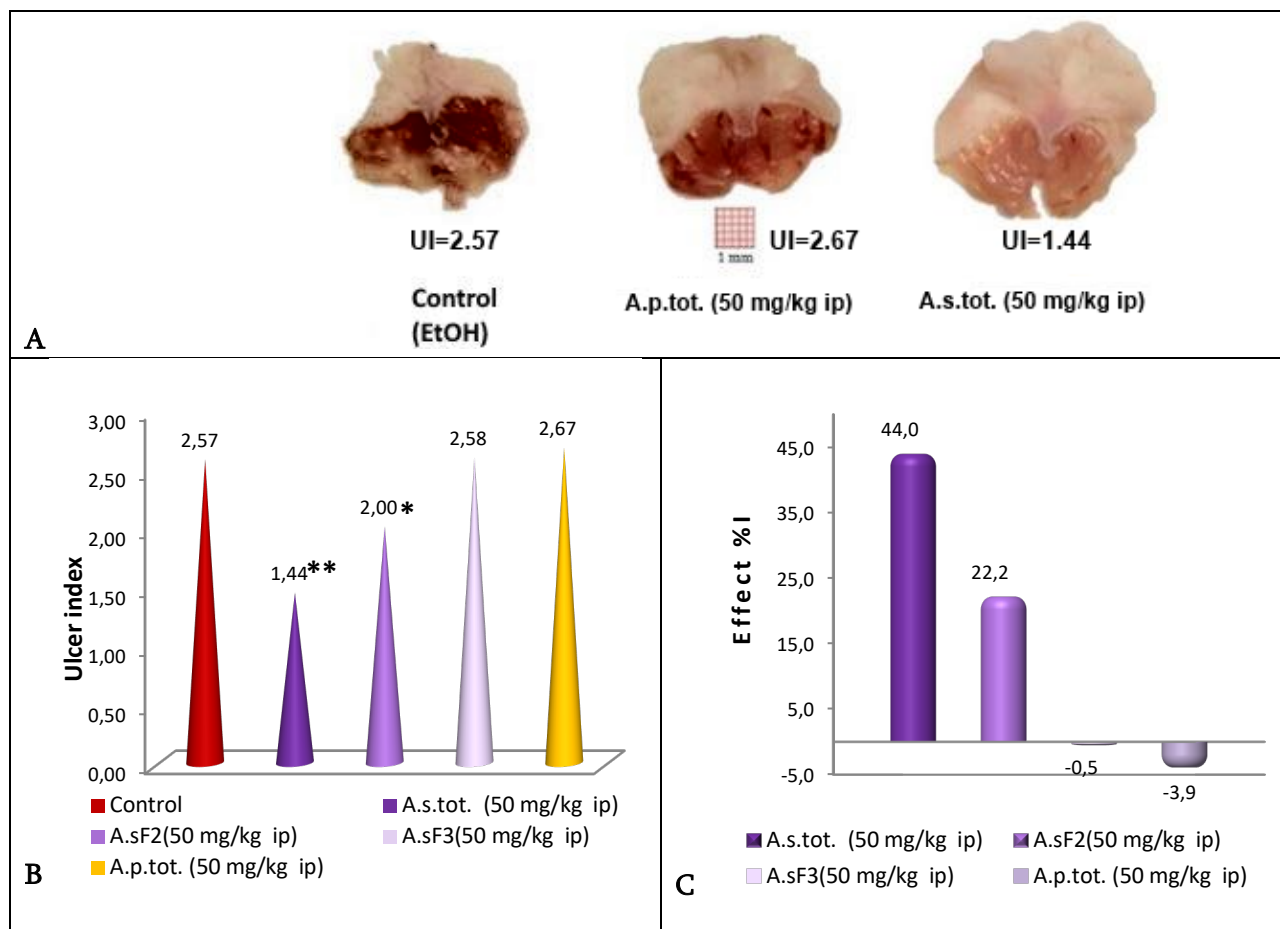
	Baseline latency <sup>#</sup>	30 min	60 min
Control		11.6±2.6	11.8±2.4
A.s. tot (50 mg/kg ip)		17.9±5.6*	20.1±7.3**
A.s. F2 (25 mg/kg ip)		13.5±5.3	15.1±5.6
A.s. F2 (50 mg/kg ip)		16.6±2.3*	18.6±2.5**
A.s. F3 (25 mg/kg ip)		17.4±5.4	19.5±7.2*
A.s. F3 (50 mg/kg ip)	11.5±3.5	19.0±5.4*	21.2±6.7***
A.p. tot (50 mg/kg ip)		23.7±6.7**	21.3±6.4*
A.p. F2 (25 mg/kg ip)		14.6±2.9	13.2±2.6
A.p. F2 (50 mg/kg ip)		18.0±4.5*	16.2±4.4
A.p. F3 (25 mg/kg ip)		14.3±3.5	12.9±3.1
A.p. F3 (50 mg/kg ip)		18.3±2.5***	16.5±2.2*

Data in sec are represented as mean (n=6) ±S.E.M. <sup>#</sup>Baseline latency calculated as mean±S.E.M. from all groups; \* - p<0.05; \*\* - p<0.01; \* - p<0.001;



**Figure 1.** Analgesic effects of *A. saxatile* and *A. ponticum* total extracts and fractions.

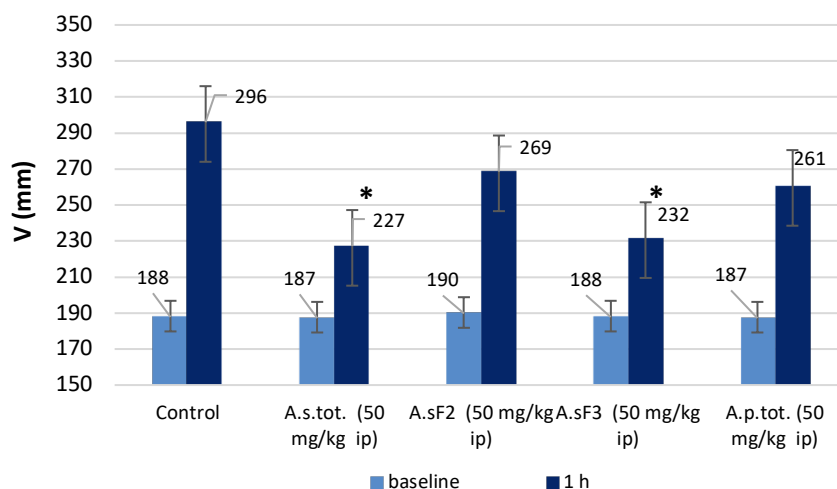
*Ethanol induced ulcer model.* In untreated animals, administration of absolute ethanol induced marked gross mucosal lesions, including full length hemorrhagic streaks along the longitudinal axis of the glandular part of stomach and petechial lesions. (Fig.2, A I). In mice given 50 mg/kg i.p. **A.s.tot** and **A.p.tot** extract only single petechial lesions were present (Fig. 1 A III), whereas in animals pretreated with 50 mg/kg **A.p.tot** extract mostly continuous linear hemorrhagic lesions along the entire length of the glandular part of stomach, were observed (Fig. 2 A II). Correspondingly, the UI was significantly reduced in animals pretreated with **A.s.tot** extract (UI=1.44; %I=44, p<0.05) when compared with untreated mice (UI=2.57) and **A.p.tot** extract (UI=2.67; %I=-3.9), which, apparently, increased hemorrhagic lesions.



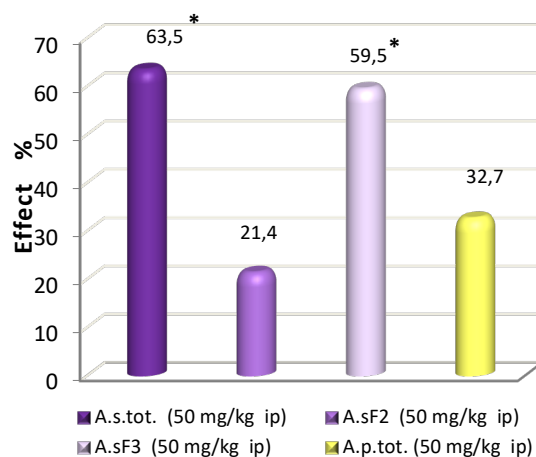
**Figure 2.** Gastroprotective effect of A.s. and A.p. total extracts. **A** – Ethanol induced ulcer lesions in control (I) and A.s. and A.p. total extracts treated (II and III) mice; **B** – Ulcer index (UI); **C** - Efficacy of extracts (%I). Data represented as mean (n=6). \* - p<0.05; \*\* - p<0.01

Taking above into consideration we proceeded only with fractions obtained from *A. saxatile* - **A.s.F2** and **A.s.F3** in a dose 50 mg/kg ip. The results showed that fraction A.s. F2 has a moderate gastroprotective effect - 22.2 % - whereas fraction **A.s.F3** appeared to be inactive. (Fig. 2. B, C).

*Carrageenan oedema assay.* In experimental animals, an increase in paw thickness 1 hour after the carrageenan administration, in groups that received **A.s.tot** extract and **A.p.tot** extract was 39.4  $\mu$ m and 72.7  $\mu$ m, respectively, which was less than in control group animals (80.2  $\mu$ m). The efficacy of **A.s.tot** and **A.p.tot** extracts amounted to 63.5% and 32.7%, respectively, evidencing a notable anti-inflammatory activity of *A. saxatile* (Fig. 4. A, B). As *A. saxatile* extract was significantly active than *A. ponticum*, further study was continued only on the *A. saxatile* fractions **A.s.F2** and **A.s.F3**. and revealed their efficacy equal to 59.5% and 21.4% correspondingly. Thus, it is likelihood that fraction **A.s.F3** contains compound(s) responsible for the observed anti-inflammatory activity (Fig.4. A, B).



A



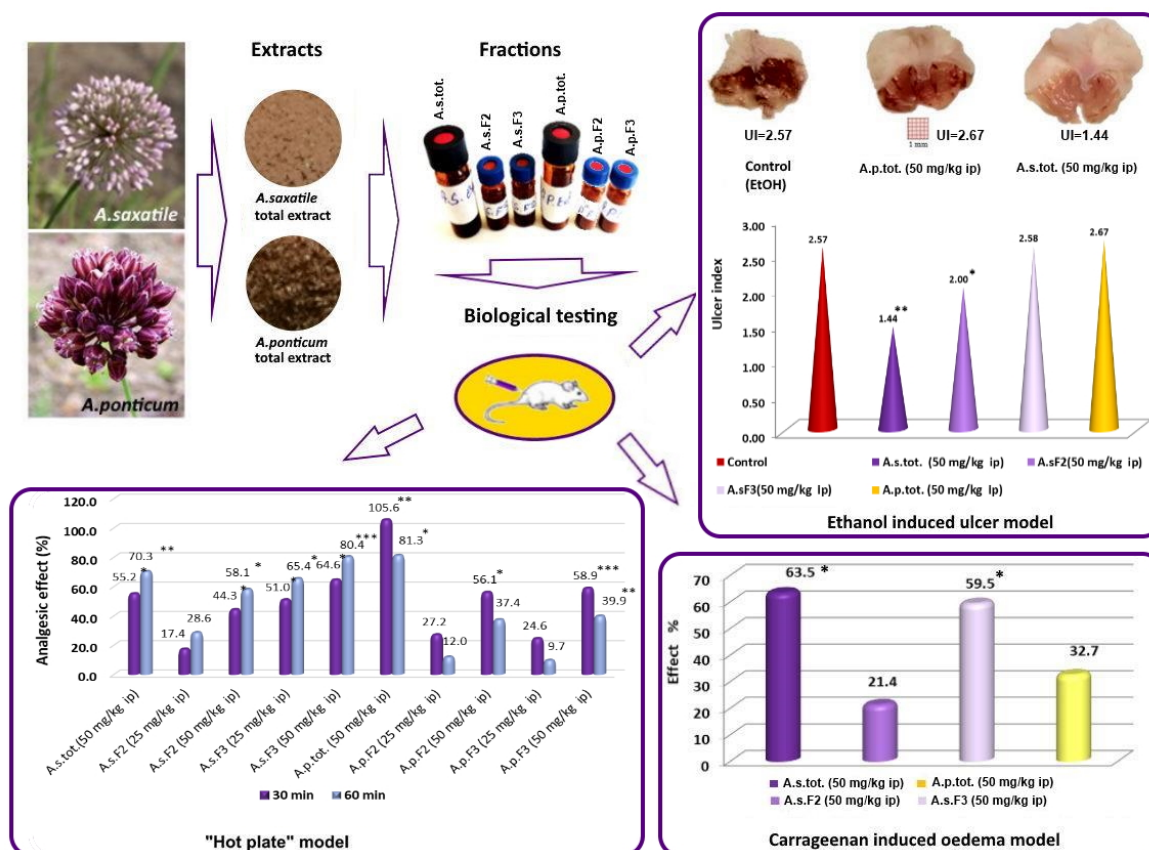
B

**Figure 3.** Anti-inflammatory effect of A.s. and A.p. total extracts and fractions. **A** - thickness of the paw, of control and experimental groups. **B** - Efficacy of the extracts and fractions. Data represented as mean (n=6). \* - p<0.01 vs control group.

### Conclusion

Comparative study of *A. ponticum* and *A. saxatile* pharmacological efficacy revealed the advantage of the latter, and the same tendency was noticed when separate fractions were studied. In particular, total extract of *A. saxatile* is characterized with marked analgesic and anti-inflammatory activity presumably because of A.S-F3 content, that well correlates with the worsening of gastric mucosa condition, suggesting having mechanism of action similar to the one of NSAIDs [29]. At the same time pronounced analgesic activity of *A. ponticum* should be taken into consideration, as well, but its mechanism of action remains unclear and thus needs further justification. Summarizing the results, it can be concluded that the study revealed *A. saxatile* and *A. ponticum* as a promising raw of bioactive compounds for drug development.

## Graphical Abstract



## References:

1. ბაგრატიონი დ. იაღიგარ დაუდი. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა. თბილისი. 1993წ.
2. ფანასკერტელი-ცოციშვილი ზ. კარაბაღინი. საბჭოთა საქართველო. თბილისი. 1978
3. Adão CR, da Silva BP, Parente JP. A new steroidal saponin with antiinflammatory and antiulcerogenic properties from the bulbs of *Allium ampeloprasum* var. *porrum*. *Fitoterapia*. 2011; 82(8):1175-1180. doi:10.1016/j.fitote.2011.08.003
4. Adinortey MB, Anshah C, Galyuon I, Nyarko A. In Vivo Models Used for Evaluation of Potential Antigastrroduodenal Ulcer Agents. *Ulcers*. 2013; 1-12. doi:10.1155/2013/796405
5. Jgerenaia G, Bonnet O, Hamann C, Frederich M, Augé N, Mskhiladze L. EVALUATION OF ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF ALLIUM PONTICUM AND ALLIUM SAXATILE, GROWING IN GEORGIA. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res* [in press].
6. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv*. 2015; 33(8):1582-1614. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001
7. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(3):200-216. doi:10.1038/s41573-020-00114-z
8. Calixto JB. The role of natural products in modern drug discovery. *An Acad Bras Ciênc*. 2019; 91. Accessed March 17, 2022. <http://www.scielo.br/j/aabc/a/54VqS5XW6hVC6LYsjWmC5qC/?lang=en>
9. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes Text with EEA Relevance. Vol 276.; 2010. Accessed March 17, 2022. <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
10. El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim HM. Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*. 2016; 32 (7): 849-854. doi:10.1016/j.nut.2016.01.010

11. Ferreira AN, D'Souza K, Aras M, Chitre V, Parsekar S, Pinto MJW. Long term antifungal efficacy of silver-zinc zeolite nanoparticles incorporated in two soft denture liners - An in vitro assessment. *Dent Res J.* 2022; 19:12. doi:10.4103/1735-3327.338775
12. Hafez Ghoran S, Rahimi H, Kazemi A, et al. *Allium hooshidaryae* (Alliaceae); Chemical compositions, biological and ethnomedicine uses. *J Ethnopharmacol.* 2021;274:113918. doi:10.1016/j.jep.2021.113918
13. Ji HF, Li XJ, Zhang HY. Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? *EMBO Rep.* 2009;10(3):194-200. doi:10.1038/embor.2009.12
14. Koşar M, Koyuncu M, Baser KHC. Folk use of some wild and cultivated *Allium* species in Turkey. In: January 2006 – Conference: Proceedings of the IVth International Congress of Ethnobotany.
15. Maghsoodi R, Afsha V, Rabani M, Mahmoodi M, Ebrahimzadeh MA. Antinociceptive effects of methanolic extract of *Allium paradoxum* in mice in Hot-plate and writhing tests. *Int Pharm Acta.* 2018;1(1):71-72. doi:10.22037/ipa.v1i1.20121
16. Mohammadi-Motlagh HR, Mostafaie A, Mansouri K. Anticancer and anti-inflammatory activities of shallot (*Allium ascalonicum*) extract. *Arch Med Sci AMS.* 2011;7(1):38-44. doi:10.5114/aoms.2011.20602
17. Morris CJ. Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In: *Inflammation Protocols.* Vol 225. Humana Press; 2003:115-122. doi:10.1385/1-59259-374-7:115
18. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020;83(3):770-803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
19. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep.* 2000;17(3):215-234. doi:10.1039/a902202c
20. Ogbole O, Gbolade A, Ajaiyeoba E. Ethnobotanical survey of plants used in treatment of inflammatory diseases in Ogun State of Nigeria. *Eur J Sci Res.* 2010;43:183-191.
21. Omatsu T, Naito Y, Handa O, et al. Involvement of reactive oxygen species in indomethacin-induced apoptosis of small intestinal epithelial cells. *J Gastroenterol.* 2009;44(S19):30-34. doi:10.1007/s00535-008-2293-3
22. Oyewusi AJ, Oridupa OA, Saba AB, Oyewusi IK, Olukunle JO. Anti-inflammatory and analgesic effects of methanol extract of red cultivar *Allium cepa* bulbs in rats and mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(6):1087-1092. doi:10.1515/jbcpp-2020-0080
23. Parle M, Yadav M. Laboratory models for screening analgesics. *Int Res J Pharm.* 2013;4(1):15-19.
24. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):157-169. doi:10.1517/14740338.4.2.157
25. Rahman K. Historical Perspective on Garlic and Cardiovascular Disease. *J Nutr.* 2001;131(3):977S-979S. doi:10.1093/jn/131.3.977S
26. Schoultz I, McKay CM, Graepel R, et al. Indomethacin-induced translocation of bacteria across enteric epithelia is reactive oxygen species-dependent and reduced by vitamin C. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(5):G536-G545. doi:10.1152/ajpgi.00125.2012
27. Velu G, Palanichamy V, Rajan AP. Phytochemical and Pharmacological Importance of Plant Secondary Metabolites in Modern Medicine. In: Roopan SM, Madhumitha G, eds. *Bioorganic Phase in Natural Food: An Overview.* Springer International Publishing; 2018:135-156. doi:10.1007/978-3-319-74210-6\_8
28. Zammel N, Saeed M, Bouali N, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Zingiber officinale* roscoe and *Allium subhirsutum*: In Silico, Biochemical and Histological Study. *Foods.* 2021;10(6):1383. doi:10.3390/foods10061383
29. Zhang M, Xia F, Xia S, et al. NSAID-Associated Small Intestinal Injury: An Overview From Animal Model Development to Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Front Pharmacol.* 2022;13. Accessed March 17, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2022.818877>



ГЕОРГИЙ ДЖГЕРЕНАЯ<sup>1,3</sup>, МАРИНЕ СУЛАКВЕЛИДЗЕ<sup>2</sup>, ЖАННА НОВИКОВА<sup>2</sup>,  
НАТЕЛА ГОГИТИДЗЕ<sup>2</sup>, НАДЕЖДА МУШКИАШВИЛИ<sup>2</sup>, КАРЕН МУЛКИДЖАНЫАН<sup>2</sup>,  
МИШЕЛЬ ФРЕДЕРИШ<sup>3</sup>, ЛАША МСХИЛАДЗЕ<sup>1</sup>

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ ВИДОВ *ALLIUM SAXATILE* И *ALLIUM PONTICUM* ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

<sup>1</sup>Департамент фармакогнозии, Направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Фармацевтический факультет, Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>ТГМУ, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия; <sup>3</sup>Лаборатория фармакогнозии, Департамент Фармации, Междисциплинарный центр исследования лекарств (CIRM), Льежский университет, Льеж, Бельгия.

#### РЕЗЮМЕ

Задачей настоящего исследования была оценка фармакологической активности соединений из некоторых видов лука – *Allium saxatile* и *Allium ponticum*, произрастающих в Грузии. Анальгетическую, противовоспалительную и гастропротекторную активность общих экстрактов и фракций из них изучали на общепринятых *in vivo* моделях: горячая пластинка (hot plate), каррагинан-индуцированный отек и этанол-индуцированная язва желудка соответственно. Результаты экспериментов выявили ценные эффекты суммарных экстрактов и фракций, полученных из *A. saxatile* и *A. ponticum*. В частности, общий экстракт *A. saxatile* проявлял умеренно нарастающую пролонгированную анальгетическую активность (70,3%), тогда как общий экстракт *A. ponticum* оказал быстрый, высокий (105%), но кратковременный эффект. Эта тенденция сохранилась и при изучении фракций. Точно так же общий экстракт *A. saxatile* и его фракции более эффективно (63,5%), чем экстракт, полученный из *A. ponticum* (32,7%), уменьшали воспаление вызванное каррагинаном. В модели язвы желудка, вызванной этанолом, только общий экстракт *A. saxatile* и его фракции эффективно снижали язвенный индекс (UI) на 44%, тогда, когда экстракт *A. ponticum*, напротив, увеличивал язвенный индекс (UI). Обобщая результаты исследования, можно сделать вывод, что *A. saxatile* и *A. ponticum* представляют собой перспективное сырье для получения биоактивных соединений, используемых для разработки лекарственных средств.

GIORGI JGERENAI A<sup>1,3</sup>, MARINE SULAKVELIDZE<sup>2</sup>, ZHANA NOVIKOVA<sup>2</sup>, NATELA GOGITIDZE<sup>2</sup>,  
NADEZHDA MUSHKIASHVILI<sup>2</sup>, KAREN MULKIJANYAN<sup>2</sup>,  
MICHEL FREDERICH<sup>3</sup>, LASHA MSKHILADZE<sup>1</sup>

### PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF CONSTITUENTS OF SPECIES *ALLIUM SAXATILE* AND *ALLIUM PONTICUM* GROWING IN GEORGIA

<sup>1</sup> Department of Pharmacognosy, Direction of Pharmacognosy and pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical, University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup> Department of Preclinical Pharmacological research, TSMU, Georgia; <sup>3</sup> Laboratory of Pharmacognosy, Department of Pharmacy, Centre Interdisciplinaire de Recherche du Médicament-CIRM, University of Liège, Liège, Belgium

#### SUMMARY

The present study aimed to estimate pharmacological potency of products from some *Allium* species - *Allium saxatile* and *Allium ponticum*, growing in Georgia. Analgesic, anti-inflammatory and gastroprotective activity of total extracts and fractions from was evaluated using accepted *in vivo* models: hot-plate, carrageenan induced oedema and ethanol induced gastric ulcer, respectively. The results of the experiments have revealed valuable effects of the total extracts and fractions obtained from *A. saxatile* and *A. ponticum*. In particular, *A. saxatile* total extract demonstrated moderately ascending prolonged analgesic activity (70.3%), whereas total extract of *A. ponticum* exhibited rapid, high, but shortlasting effect (105%). Same tendency was noticed when fractions were studied. Similarly, *A. saxatile* total extract and its fractions appeared more effective (63.5%), than one obtained from *A. ponticum* (32.7%) in carrageenan induced paw oedema model. In ethanol induced gastric ulcer model only *A. saxatile* appeared to effectively reduce ulcer index (UI) by 44%, when *A. ponticum* extract, oppositely, increased ulcer index (UI). Summarizing the results, it can be concluded that the study revealed *A. saxatile* and *A. ponticum* as a promising raw of bioactive compounds for drug development.

**Keywords:** *Allium saxatile*; *Allium ponticum*; Analgesic activity, Anti-inflammatory activity; Gastroprotective activity;

ნინო თორია<sup>1,2</sup>, მალხაზ მიზანდარი<sup>2</sup>, თინათინ ჩიქოვანი<sup>1</sup>  
**განმეორებითი რადიოსიხშირული აბლაცია პანკრეასის თავის ინოპერაბელური  
 კიბოს მქონე პაციენტებში**

<sup>1</sup>იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup>ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.05>

*NINO TORIA<sup>1</sup>, MALKHAZ MIZANDARI<sup>2</sup>, TINATIN CHIKOVANI<sup>1</sup>*  
**REPETITIVE RFA IN INOPERABLE PANCREATIC CANCER PATIENTS**

<sup>1</sup>Department of Immunology, Tbilisi State Medical University, <sup>2</sup>Department of Interventional Radiology; Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

*Pancreatic cancer remains a leading cause of cancer-related mortality. Negligible success in testing various therapeutic approaches is explained by an advanced stage of the tumor at the diagnosis when clinical symptoms start to present. Immunosuppressive and dense stroma is mainly responsible for rapid growth and insidious spread of pancreatic cancer and also for resistance to various treatments. Reconsidering existing treatment protocols to establish personalized approaches to each patient's case seems yet to be an only rational strategy. The radiofrequency ablation (RFA) technique as a minimally invasive loco-regional therapy has widespread popularity due to the possibility of tumor eradication together with positive immune-modulation effects in many cancers. However, this effect declines from time to time. To maintain the effect, we performed 3 repetitive RFAs in the patients with inoperable pancreatic cancer. According to our study RFA is a safe and feasible procedure. Repetitive RFA can be used in combination treatment and as a bridge between local and systemic cancer treatments. Booster application of RFA procedure might be a promising option to improve survival rates in patients with pancreatic cancer.*

**შესავალი.** პანკრეასის თავის კიბოს შემთხვევათა რაოდენობა დროთა განმავლობაში სულ უფრო და უფრო მატულობს [1]. მკურნალობის დღემდე არსებული მრავალი კონსერვატიული თუ ინოვაციური მიდგომის მიუხედავად ახალი შემთხვევების ზრდის კვალდაკვალ, იზრდება დაავადების სიკვდილობაც [2-4]. დაავადების ასეთ ცუდ პროგნოზს პანკრეასის სიმსივნის იმუნოსუპრესიული მიკროგარემო განაპირობებს. ნორმაში იმუნური სისტემა სიმსივნურ უჯრედებს ანადგურებს, შესაბამისად სუსტი იმუნური პასუხი სიმსივნის პროგრესირებას უწყობს ხელს. იმუნოსუპრესიული გარემოს შექმნით პანკრეასის სიმსივნე სწრაფად, ხშირად შეუმჩნევლად ახერხებს გაზრდას და დისემინირებას, შესაბამისად, მისი ადრეული დიაგნოსტიკა მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებშია შესაძლებელი [5,6].

პანკრეასის სიმსივნის გავრცელების შემდეგ კიბოს უჯრედები კიდევ უფრო ეფექტურად გაურბიან იმუნურ ზედამხედველობას. მკურნალობის მეთოდების მიმართ პანკრეასის კიბოს რეზისტენტულობაც მისი იმუნოსუპრესიული და მკვრივი სტრომით არის განპირობებული [7-9]. მრავალი წლის მანძილზე აქტიური კვლევის მიუხედავად, დაავადების შორსნასული სტადიის მქონე პაციენტთათვის შეთავაზებული დღეისათვის არსებული ყველა მკურნალობის მეთოდი უშედეგოა [10].

სიმსივნის სამკურნალოდ სამედიცინო ჩვენების მიხედვით სულ უფრო ხშირად მიმართავენ ადგილობრივ აბლაციურ თერაპიებს [11,12]. რადიოსიხშირული თერაპიული აბლაცია (რსა), ამერიკის კვებისა და წამლის სააგენტოს (FDA) მიერ არის მონოღებული, როგორც მრავალი სოლიდური სიმსივნის მკურნალობის მეთოდი [13,14]. რსა-ის საშუალებით დესმოპლასტიკური სტრომის დესტრუქცია შესწავლილ იქნა პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებსა და დაავადებათა ცხოველურ მოდელურებში. აღნიშნული კვლევების შედეგებმა ცხადყო სიმსივნის სანინალმდეგო ეფექტი. ამ ეფექტის საფუძველი მრავალი კლინიკური კვლევით დადასტურებული იმუნომოდულაციური გავლენა აღმოჩნდა, რაც სიმსივნის სანინალმდეგო იმუნიტეტის ჩართვას

განაპირობებს. რსა-ის მოქმედების შედეგად სიმსივნური ქსოვილი კოაგულაციურ ნეკროზს განიცდის, რის შედეგადაც გამოთავისუფლდება სიმსივნური ანტიგენები [15,16].

ექსპერიმენტულ მოდელებში ნაჩვენებია, რომ რსა სიმსივნური ანტიგენების წყაროს შექმნით, იმუნურ პასუხს რთავს და აძლიერებს, რაც რსა-ის პროცედურის შემდეგ სიმსივნეში იმუნური უჯრედების მოზიდვით დასტურდება [17]. ასტიმულირებს რა სიმსივნური ანტიგენების წარდგენას, რსა ააქტიურებს სიმსივნის სანინაალმდეგო იმუნურ უჯრედებს. უკანასკნელი კვლევები გვიჩვენებს, რომ ეს მოპასუხე უჯრედები სპეციფიკურია სიმსივნური ანტიგენებისადმი, შესაბამისად რსა მოქმედებს, როგორც კიბოს სანინაალმდეგო *in situ* ვაქცინა [18,19]. აღნიშნული გავლენა მრავალ სიმსივნეში იქნა ნანახი, მათ შორის პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებშიც [20]. რსა უკვე რამდენიმე წელია უსაფრთხოდ და ეფექტურად გამოიყენება პანკრეასის კიბოს დროს [21,22].

რსა-ით პანკრეასის სიმსივნის მკურნალობის მეთოდოლოგია და ტექნიკა დანერგულია თსუ-ის ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტში. ის თავდაპირველად გამოიყენებოდა სრიქტურის გამავლობის აღსადგენად და დღემდე გამოიყენება სტენტირებასთან ერთად გამავლობის შესანარჩუნებლად. პროფესორ მალხაზ მიზანდარის ხელმძღვანელობით ჩატარებული პროცედურების შედეგებზე დაყრდნობით, რსა-ის ენდოსკოპიური და პერკუტანული მიდგომა უსართხოდ და ეფექტური აღმოჩნდა პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში [20].

სამწუხაროდ, კვლევებმა აჩვენა, რომ თერმული აბლაციის მიერ ინდუცირებული სიმსივნის სანინაალმდეგო იმუნური პასუხი დროთა განმავლობაში კვლავ ქრება, რასაც ადასტურებს სიმსივნის სწრაფი პროგრესირება და მკურნალობების მიუხედავად, დაავადების ცუდი გამოსავალი [23-25].

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში განმეორებითი რსა-ის შედეგების შესწავლა.

**მასალა და მეთოდები.** კვლევაში მონაწილეობდა პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე 6 პაციენტი, რომლებსაც ანტისიმსივნური პასუხის შესანარჩუნებლად ჩაუტარდათ განმეორებითი რსა. კვლევა შესრულდა ჰელსინკის 1975 წლის დეკლარაციის მოთხოვნის პირობების მიხედვით.

კვლევაში ჩაერთო პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ NCCN გაიდლაინებზე [26] დაყრდნობით დადასტურებული პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს დიაგნოზი. ასევე პაციენტები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს: ჰქონდათ ECOG (ფიზიკური აქტივობის განმსაზღვრავი) სტატუსი - 3-4 და/ან 1-2 და უარს აცხადებენ სხვა თერაპიაზე. გამორიცხვის კრიტერიუმი იყო დადასტურებული სხვა მძიმე დაავადება, მათ შორის ავთვისებიანი სიმსივნე და ბოლო 6 თვის მანძილზე ჩატარებული ქიმიოთერაპია ან ემბოლიზაციური მკურნალობა. კვლევაში ასევე ვერ ერთვებოდა მწვავე B ჰეპატიტით, C ჰეპატიტით დაავადებულნი და მწვავე, სიმპტომატური თავის ტვინის მეტასტაზების მქონე პაციენტები.

კვლევაში ჩართული ყველა პირი „ინფორმირებულ თანხმობაზე“ ხელისმომწერით ადასტურებდა კვლევაში ნებაყოფლობით ჩართვას. კვლევით გათვალისწინებული ყველა პროცედურა მიღებული და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოეთიკური კომისიის მიერ.

პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 60-დან 73 წლამდე. პაციენტთა დიაგნოზი იყო პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბო, თითოეულ მათგანს აღენიშნებოდა მეტასტაზური დაზიანებები.

კტ/მრტ საშუალებით, წინასაოპერაციო რადიოლოგიური მონაცემებით თითოეულ პაციენტში შეფასდა სიმსივნის გავრცელება და ანატომიური თავისებურებები.

**რსა პროცედურის აღწერა.** სიმსივნის პერკუტანური დესტრუქცია სრულდებოდა კლინიკო-ლაბორატორიული და რადიოლოგიური კვლევების შედეგად დადასტურებული, პანკრეასის თავის სიმსივნით განპირობებული, მექანიკური სიყვითლის გამო ჩატარებული გარეგანი დრენირებიდან 1-დან 2 კვირაში - სიყვითლის ალაგების, ღვიძლის ფუნქციების დადებითი დინამიკის და პაციენტების ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესების ფონზე.

პერკუტანულად შეყვანილი კონტრასტით ვიზუალიზირდებოდა სანალვლე გზის ბლოკი. (სურათი 1.)



**სურათი 1.** ა. მადრენირებელი ფისტულის გავლით ჩაყენებული ინტროდიუსერიდან სანაღვლე გზების კონტრასტირებით ნანახი იქნა ნაღვლის საერთო სადინრის სიმსივნური სტრუქტურა მის ინტრაპანკრეატიკულ სეგმენტში; ბ. მიმმართველი მავთული მათკლუზირებელი სიმსივნის გავლით გადაყვანილ იქნა თორმეტგოჯა ნაწლავში და მისი გაყოლებით რსა-ის 8 Fr დიამეტრის ელექტროდი მოთავსდა სიმსივნის არეში აბლაციისათვის; გ. მე-3 რსა პროცედურის ჩატარებისთანავე სიმსივნური სტრუქტურის არეში განხორციელდა 10 მმ დიამეტრის მეტალის თვითგამლადი სტენტის იმპლანტაცია.

რადიოსიბშირული აბლაცია სრულდებოდა კანგავლით, მადრენირებელ ფისტულაში შესაბამისი დიამეტრის (8-9 Fr) ინტროდიუსერის მოთავსების შემდეგ. პროცედურის ჩატარება ხდებოდა ფლუოროსკოპიული კონტროლით, კათეტერიზაციის ლაბორატორიაში.

პროცედურის საკვანძო მომენტი, ნაღვლის საერთო სადინრის ბლოკირებულ სეგმენტში გამტარი მავთულის გადაყვანა ხდებოდა სხვადასხვა კონფიგურაციის მიმმართველი პიდროფილური კათეტერებით და გამტარი მავთულებით. ამ ეტაპის წარმატებით შესრულების შემდეგ აღნიშნული მავთულის გაყოლებით სანაღვლე გზის ბლოკის არეში (პანკრეასის თავის სიმსივნის მიდამო), სანათურში, სამიზნე სიმსივნურ ქსოვილის პროექციაზე, დროის რეალურ მასშტაბში რენტგენოსკოპული კონტროლის გამოყენებით ხდებოდა 8 Fr დიამეტრის, ბიპოლარული რსა ელექტროდის მოთავსება. ელექტროდის საშუალებით ბლოკირებული არე მუშავდებოდა 2 წთ-ის განმავლობაში 15 ვატი სიმძლავრით, რის შედეგად ელექტროდის გარშემო, “სამიზნე” სიმსივნურ ქსოვილში ტემპერატურა 102 გრადუსამდე მატულობდა, რაც იწვევდა აღნიშნული ქსოვილის შეუქცევად დაზიანებას, კოაგულაციური ნეკროზის სახით. აბლაციის სეანსის დასრულების შემდეგ სრულდებოდა გარეგან-შინაგანი დრენირება, რომელიც უზრუნველყოფდა ნაღვლის პასაჟს 12-გოჯა ნაწლავში. იგივე მანიპულაცია მეორედებოდა თითოეულ პაციენტში მეორე (ერთ თვეში) და მესამე სესიაზე (სამ თვეში). მესამე რსა-ის პროცედურის დასრულების შემდეგ კი ბლოკის არეში ხდებოდა მეტალის სტენტის იმპლანტაცია.

ერთ პაციენტში პირველი რსა-დან 13 თვეში გამოვლინდა სიყვითლე. გამოსახულებით კვლევით დადგინდა სიმსივნური ქსოვილის სტენტში ინვაზია. ჩატარდა სტენტის ბალონური დილატაცია და აღდგა სანაღვლე გზის გამავლობა, პაციენტს მოეხსნა სიყვითლე.

აღნიშნულ პაციენტებში რსა-ის ყველა პროცედურა ჩატარდა ზოგადი ანესთეზიით. თითოეულ პაციენტთან გაკეთდა აბლაციის 3 სესია. ჰოსპიტალიზაციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 1 დღე. შემდეგ პაციენტები ეწერებოდნენ ბინაზე სტაბილურ მდგომარეობაში. მანიპულაციის შემდგომი გართულება არ გამოვლენილა.

### დასკვნა:

ეჭვსივე პაციენტში რსა-ის პროცედურამ წარმატებით ჩაიარა. აღნიშნულ პაციენტებში რსა-ის ყველა პროცედურა ჩატარდა კანგავლით და ზოგადი ანესთეზიით. თითოეულ მათგანში მოიხსნა ბლოკი, აღდგა ნაღვლის პასაჟი. მანიპულაციის შემდგომი გართულება არ გამოვლენილა. ჰოსპიტალიზაციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 1 დღე. განმეორებითი რსა-ით ნამკურნალებ პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა იყო 6-დან დან 19 თვემდე. მკურნალობის გარეშე პაციენტთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა დაავადების გავრცელებული სტადიის მქონე პაციენტებში 3-დან 6 თვემდეა [27,28].

ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზით დადგინდა, რომ პანკრეასის კიბოს დროს რსა-ის განმეორებითი პროცედურები არის უსაფრთხო და მინიმალურად ინვაზიური, არ არის ტრავმული და მტკივნეული. მას ხანმოკლე რეაბილიტაციის პერიოდი აქვს და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას როგორც დამოუკიდებელი სამედიცინო პროცედურა, ასევე კომბინაციაში მკურნალობის სხვა მეთოდებთან. ის ასევე შეიძლება გამოყენებული იქნას „ხილად“ შემდგომში საჭირო სხვა ჩარევის ჩატარებამდე.

რსა-ით სიმსივნური ქსოვილის განმეორებითი დესტრუქცია უზრუნველყოფს სიმსივნური ანტიგენების *in situ* გამოთავისუფლებას, მათ წარდგენას იმუნური სისტემის ეფექტორული უჯრედებისათვის, რაც, სავარაუდოდ, აძლიერებს ადრე ჩართულ სიმსივნის სანინალმდეგო იმუნურ პასუხს. ამდენად, განმეორებად აბლაციას ვაქცინის ბუსტერ დოზის ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს.

ამრიგად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის შედეგები, მიღებული პაციენტთა მცირე ჯგუფზე, იძლევა საკმაოდ დამაიმედებელი და ოპტიმისტური პროგნოზის გაკეთების შესაძლებლობას, რაც მეტი სარწმუნოებისათვის საჭიროებს კვლევის გაგრძელებას და გაღრმავებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72: 7–33.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70: 7–30.
3. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; JCO2001364.
4. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;160: 140–149.
5. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Orthod.* 2020;38: 4505–4505.
6. Carlos Fernandez-del Castillo, MDRamon E Jimenez, MDJanet E Murphy, MD, MPH. Supportive care of the patient with locally advanced or metastatic exocrine pancreatic cancer. Savarese DMF, editor. UpToDate; 2021.
7. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci.* 2017;18. doi:10.3390/ijms18071338
8. Timmer FEF, Geboers B, Nieuwenhuizen S, Dijkstra M, Schouten EAC, Puijk RS, et al. Pancreatic Cancer and Immunotherapy: A Clinical Overview. *Cancers.* 2021;13. doi:10.3390/cancers13164138
9. Mucciolo G, Roux C, Scagliotti A, Brugiapaglia S, Novelli F, Cappello P. The dark side of immunotherapy: pancreatic cancer. *Cancer Drug Resistance.* 2020;3: 491–520.
10. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19: 439–457.
11. Geboers B, Ruarus AH, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, Scheffer HJ, de Gruijl TD, et al. Needle-guided ablation of locally advanced pancreatic cancer: cytoreduction or immunomodulation by in vivo vaccination? *Chin Clin Oncol.* 2019;8: 61.
12. Kudo M. Immuno-Oncology in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology.* 2017;93 Suppl 1: 147–159.
13. Yu P, Rowley DA, Fu Y-X, Schreiber H. The role of stroma in immune recognition and destruction of well-established solid tumors. *Curr Opin Immunol.* 2006;18: 226–231.
14. Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2018;11: 104.
15. Faraoni EY, Thosani NC, O'Brien B, Strickland LN, Mota V, Chaney J, et al. Radiofrequency ablation remodels the tumor microenvironment and promotes systemic immunomodulation in pancreatic cancer. *bioRxiv.* 2022. p. 2022.01.07.475451. doi:10.1101/2022.01.07.475451

16. Fei Q, Pan Y, Lin W, Zhou Y, Yu X, Hou Z, et al. High-dimensional single-cell analysis delineates radiofrequency ablation induced immune microenvironmental remodeling in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* 2020;11: 589.
17. Bhardwaj N, Dormer J, Ahmad F, Strickland AD, Gravante G, Beckingham I, et al. Heat shock protein 70 expression following hepatic radiofrequency ablation is affected by adjacent vasculature. *J Surg Res.* 2012;173: 249–257.
18. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol.* 2013;31: 51–72.
19. Paiella S, Salvia R, Ramera M, Girelli R, Frigerio I, Giardino A, et al. Local Ablative Strategies for Ductal Pancreatic Cancer (Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation): A Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016: 4508376.
20. Mizandari M, Kumar J, Pai M, Chikovani T, Azrumelashvili T, Reccia I, et al. Interventional radiofrequency ablation: A promising therapeutic modality in the management of malignant biliary and pancreatic duct obstruction. *J Cancer.* 2018;9: 629–637.
21. Ma SJ, Prezzano KM, Hermann GM, Singh AK. Dose escalation of radiation therapy with or without induction chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiation Oncology.* 2018. doi:10.1186/s13014-018-1158-z
22. Lee Y-H, Yu C-F, Yang Y-C, Hong J-H, Chiang C-S. Ablative Radiotherapy Reprograms the Tumor Microenvironment of a Pancreatic Tumor in Favoring the Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22. doi:10.3390/ijms22042091
23. Janikashvili N, Kikodze N, Iobadze M, Mazmishvili K, Chikovani T. The Differential Effects of Radiofrequency Ablation and Hepatic Resection on Serum IL-10 Level in Patients with Liver Cancer. 2019;03. doi:10.26502/jcsct.5079028
24. Chen Z, Shen S, Peng B, Tao J. Intratumoural GM-CSF microspheres and CTLA-4 blockade enhance the antitumour immunity induced by thermal ablation in a subcutaneous murine hepatoma model. *Int J Hyperthermia.* 2009;25: 374–382.
25. Levy MY, Sidana A, Chowdhury WH, Solomon SB, Drake CG, Rodriguez R, et al. Cyclophosphamide unmasks an antimetastatic effect of local tumor cryoablation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330: 596–601.
26. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB 3rd, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12: 1083–1093.
27. Tempero MA. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17: 603–605.
28. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L, Yildiz I. Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer: Older patients are associated with reduced overall survival. *Mol Clin Oncol.* 2013;1: 788–792.

*НИНО ТОРИЯ<sup>1</sup>, МАЛХАЗ МИЗАНДАРИ<sup>2</sup>, ТИНАТИН ЧИКОВАНИ<sup>1</sup>*  
**ПОВТОРЯЮЩИЙСЯ RFA У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
 ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup> Тбилисский Государственный Медицинский Университет, департамент иммунологии,

<sup>2</sup> Тбилисский Государственный Медицинский Университет, департамент интервенционной радиологии; Тбилиси Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Рак поджелудочной железы остаётся основной причиной смертности от рака. Незначительный успех в тестировании различных терапевтических подходов объясняется начальной стадией опухоли при диагностике, когда начинают присутствовать клинические симптомы. Иммунодепрессивная и плотная строма в основном ответственна за быстрый рост и коварное распространение рака поджелудочной железы, а также за устойчивость к различным методам лечения. Пересмотр существующих протоколов лечения для установления

персонализированных подходов к случаю каждого пациента является единственной рациональной стратегией. Техника радиочастотной абляции (RFA) как минимально инвазивная локо-региональная терапия обладает широкой популярностью из-за возможности уничтожения опухоли вместе с положительным эффектом иммунной модуляции при многих видах рака. Однако этот эффект время от времени снижается. Чтобы поддерживать эффект, мы выполнили 3 повторяющихся РФО у пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы. Согласно нашему исследованию RFA является безопасной и выполнимой процедурой. Повторяющийся RFA может использоваться при комбинированном лечении и в качестве моста между местным и системным лечением рака. Применение процедуры RFA может быть многообещающим вариантом для повышения уровня выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы.

*ნინო თორია<sup>1,2</sup>, მალხაზ მიზანდარი<sup>2</sup>, თინათინ ჩიქოვანი<sup>1</sup>*  
**განმეორებითი რადიოსიზირული აბლაცია პანკრეასის თავის ინოპერაბელური  
 კიბოს მქონე პაციენტებში**

<sup>1</sup>იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup>ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

პანკრეასის კიბო რჩება კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის წამყვან მიზეზად. სხვადასხვა თერაპიული მიდგომების ტესტირების უმნიშვნელო წარმატება აიხსნება სიმსივნის საწყის ეტაპზე დიაგნოზირება, როდესაც კლინიკური სიმპტომები იწყება. მკურნალობის მეთოდების მიმართ პანკრეასის კიბოს რეზისტენტულობაც მისი იმუნოსუპრესიული და მკვრივი სტრომით არის განპირობებული არსებული მკურნალობის ოქმების გადახედვა თითოეული პაციენტის საქმეზე პერსონალიზებული მიდგომების დასადგენად, როგორც ჩანს, ერთადერთი რაციონალური სტრატეგიაა. რადიოსიზირული აბლაციის (RFA) ტექნიკა, როგორც მინიმალური ინვაზიური ლოკო-რეგიონალური თერაპია, ფართოდ გამოიყენება სიმსივნის აღმოფხვრის შესაძლებლობის გამო, კიბოზე იმუნური მოდულაციის ეფექტებთან ერთად. ამასთან, ეს ეფექტი დროდადრო მცირდება. ეფექტის შესანარჩუნებლად ჩვენ ჩავატარეთ 3 განმეორებადი RFA, პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ინოპერაბელური პანკრეასის კიბო. ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზით დადგინდა, რომ პანკრეასის კიბოს დროს რსა-ის განმეორებითი პროცედურები არის უსაფრთხო და მინიმალურად ინვაზიური, არ არის ტრავმული და მტკივნეული. მას ხანმოკლე რეაბილიტაციის პერიოდი აქვს და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას როგორც დამოუკიდებელი სამედიცინო პროცედურა, ასევე კომბინაციაში მკურნალობის სხვა მეთოდებთან. ის ასევე შეიძლება გამოყენებული იქნას „ხიდად“ შემდგომში საჭირო სხვა ჩარევის ჩატარებამდე.



მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუტსრიშვილი  
 კოვიდ-19-ის შემდგომი აუტოიმუნური და რევმატული გამოვლინებები  
 თსსუ-ის გ. ჟვანია სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.06>

MANANA KOBAKHIDZE, IRINE KEKELIDZE, TINATIN KUTUBIDZE, EKA NAKHUTSRISHVILI  
 AUTOIMMUNE AND RHEUMATIC MANIFESTATIONS AFTER COVID-19 INFECTION  
 TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

### SUMMARY

*There is growing evidence that coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to a dysregulation of the immune system. The consequence of this immune dysregulation ranges from the production of autoantibodies to the onset of rheumatic autoimmune disease. We are witnessing the increased incidence of rheumatic diseases. The main diseases reported were vasculitis and arthritis. Studies are needed to find the link between the SARS-CoV-2 and new onset-rheumatic diseases, so that this knowledge can be used in early diagnosis and the affective management.*

ცნობილია ვირუსული ინფექციების კომპლექსური კავშირი სხვადასხვა აუტოიმუნურ დაავადებასთან, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურა (SLE), რევმატოიდული ართრიტი (RA), შოგრენის სინდრომი (SS), სისტემური ვასკულიტი, ცელიაკია და გაფანტული სკლეროზი. ვირუსები, რომლებიც როლს ასრულებენ აუტოიმუნური დაავადების გამომწვევში, მოიცავს C ჰეპატიტის ვირუსს, B ჰეპატიტის ვირუსს, ჩიკუნგუნიას ვირუსს, პარვოვირუს B 19-ს, ჰერპესის ვირუსებს და სხვ.

მექანიზმები, რომლებიც ემყარება ვირუსებსა და აუტოიმუნურობას შორის კავშირს ჯერ კიდევ ცუდად არის შესწავლილი. ტრადიციულად, ჯვარედინი რეაქტიული T-უჯრედების ამოცნობა, რომელიც ცნობილია, როგორც მოლეკულური მიმიკრია, ისევე როგორც გვერდითი T-უჯრედების აქტივაცია, რომელიც მთავრდება ეპიტოპის გავრცელებით, იყო უპირატესი მექანიზმები, რომლითაც ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს T-უჯრედით გაშუალებული აუტოიმუნური პასუხი. თუმცა, სხვა ჰიპოთეზები, მათ შორის ვირუსით გამოწვეული იმუნური სისტემის მოტყუება, ასევე იმსახურებს განხილვას აუტოიმუნურობის გამომწვევი პოტენციალის შესახებ [29,30].

2019 წლის დეკემბრის ბოლოს ჩინეთში მოხდა კორონავირუსის მძიმე აფეთქება. ის გამომწვეული იყო ახალი ვირუსით - SARS CoV-2 (მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსი) coronaviridae ოჯახიდან [1,2]. ინფექცია სწრაფად გავრცელდა მთელ მსოფლიოში. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) ამ ინფექციას 2020 წლის 11 თებერვალს ოფიციალურად უწოდა COVID-19 (კორონავირუსული დაავადება 2019), ხოლო 2020 წლის 11 მარტს ის პანდემიად გამოაცხადა. 2022 წლის მარტის მდგომარეობით მსოფლიოში არის 464,809,377 დადასტურებული შემთხვევა და 6,062,536 გარდაცვალების შემთხვევა (წყარო: WHO). სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დაახლოებით 1.3%-ია; გადაცემის ძირითადი გზა არის ადამიანიდან ადამიანზე რესპირატორული წვეთებით [3,4]. SARS-CoV-2-ს აქვს მნიშვნელოვანი გენეტიკური მსგავსება (დაახლოებით 80%) SARS-CoV ვირუსთან, რომელმაც 2002 წლის SARS (მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი) ეპიდემია განაპირობა [5,6]. SARS-CoV-2-ს აქვს სპაიკ ცილები ზედაპირზე, რითაც ის უკავშირდება ადამიანის უჯრედებს. SARS-CoV-2-ის რეცეპტორი არის ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტი 2 (ACE2), რომელიც ძირითადად ლოკალიზდება ეპითელურ უჯრედებზე, თირკმლის პროქსიმალურ მილაკოვან უჯრედებზე, ენტეროციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე [5,7]. ACE2-თან მიმაგრების შემდეგ, ვირუსი შედის უჯრედში და უკავშირდება ტოლის მსგავს რეცეპტორებს (TLRs) ენდოსომის შიგნით. ეს ურთიერთქმედება ხელს უწყობს I ტიპის ინტერფერონის (IFN) რეაქციას და ზრდის სხვა პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიას κB (NF-κB) ბირთვული ფაქტორის მეშვეობით [8, 9].

იმუნური სისტემის ორი ძირითადი რეაქცია არსებობს ამ ვირუსის მიმართ: საწყისი თანდაყოლილი იმუნური პასუხი I ტიპის მეშვეობით IFNs (აღწერილი ზემოთ) და მეორადი ადაპტური იმუნური პასუხი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ციტოკინური შტორმი. საწყისი IFN პასუხი მიზნად ისახავს ვირუსის ეფექტურად შეკავებას და ელიმინაციას და ადრეული პიკი, როგორც ჩანს, გადამწყვეტია ამ ეფექტური კონტროლისთვის [10]. თანდაყოლილი იმუნური პასუხის დროს



წარმოქმნილი IFN აქტივობის რეზოლუცია საჭიროა აღდგენისთვის [11]. სანყისი IFN პასუხის შემდეგ მაკროფაგები აქტიურდება მათი IFN- $\alpha/\beta$  რეცეპტორების მეშვეობით და წარმოქმნიან პროანთებით ციტოკინებს [12]. ვირუსზე კიდევ ერთი რეაქცია არის T-უჯრედებში ცილის ანტიგენების წარდგენა ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ, რაც იწვევს B უჯრედების გააქტიურებას და ანტი-სპაიკის იმუნოგლობულინების გამოთქმას. როდესაც ეს იმუნოგლობულინები უკავშირდებიან ვირუსების ცილოვან ნაწილს, დაფარული ვირუსები შეიძლება იყოს ინტერნალიზებული მაკროფაგებში Fc რეცეპტორების მეშვეობით [13]. ეს მაკროფაგები გამოათავისუფლებენ პროანთებით ციტოკინებს, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ციტოკინურ შტორმს ადაპტაციურ ფაზაში [13,14].

უჯრედის/ქსოვილის დაზიანება COVID-19-ში სავარაუდოდ ხდება ორი გზით: (1) ვირუსის პირდაპირი ზემოქმედება რეპლიკაციის გზით და (2) გადაჭარბებული იმუნური პასუხი, რომელიც იწვევს ციტოკინურ შტორმს, რაც ნიშნავს პროანთებითი ციტოკინების უკონტროლო და დიდი რაოდენობით გამოყოფას [15]. თავებისა და პრიმატების კვლევებმა აჩვენა, რომ არაპროპორციული იმუნური პასუხი მეტად იყო დაკავშირებული სიკვდილთან SARS-CoV ინფექციის დროს, ვიდრე ვირუსის ტიტრი [11,12]. ინფექცია მსუბუქია დაავადებულთა უმეტესობაში, თუმცა შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე კლინიკური მდგომარეობა, რომელიც ძირითადად ხასიათდება მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომით (ARDS) და ციტოკინური შტორმით, რის გამოც შესაძლოა დადგეს სიკვდილი [15]. ციტოკინური შტორმი არის იმუნური სისტემის უკონტროლო გააქტიურების შედეგი, რაც იწვევს ჰიპერინფლამაციას და მრავალი ორგანოს დაზიანებას [14]. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ადამიანი მგრძობიარეა ამ ახალი ვირუსით ინფიცირებაზე, COVID-19 გავლენას ახდენს უფრო მძიმე დაავადების მქონე პირთა კონკრეტულ ჯგუფზე. ძირითადი რისკის ჯგუფები არიან ხანდაზმული პაციენტები, მწველები და ქრონიკული დაავადებების მქონე პირები, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი ან ჰიპერტენზია [20-22]. პანდემიის დასაწყისიდან მიმდინარეობდა დაკვირვება და შეიმჩნეოდა, რომ ბავშვები ნაკლებად ავადდებიან და უმეტესობას აქვს დაავადების მსუბუქი ფორმა ინფიცირების შემთხვევაში. კოჰორტულ კვლევაში, რომელშიც 72,314 COVID-19-ის მქონე პაციენტი იყო განხილული, Wu et al. აღნიშნავს, რომ შემთხვევების მხოლოდ 2% იყო 19 წლამდე ასაკის [4]. არის ვარაუდი, რომ იმუნოსუპრესირებული პაციენტები შეადგენდნენ პირველადი რისკის ჯგუფს COVID-19-ისთვის. თუმცა, ამჟამინდელი მონაცემები არ აკუთვნებს იმუნოსუპრესიას დაავადების მძიმე ან ფატალური რისკ-ფაქტორთა ჯგუფს, რაც წინა კოროვირუსული ეპიდემიის ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებს შეესაბამება, კერძოდ SARS და MERS (შუა აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომი) [5].

არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომ ინფექცია მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი კორონავირუსი 2 (SARS-CoV-2) დაკავშირებულია აუტოიმუნური ფენომენების განვითარებასთან. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა აუტოანტისხეულების არსებობა 2019 წლის კოროვირუსული დაავადების მქონე პაციენტებში (COVID-19) სხვადასხვა სიშირით: ანტიბირთვული ანტისხეულები (ANA) 35.6%, ანტი-Ro/SSA 25%, რევმატიკული ფაქტორი 19%, ლუპუსის ანტიკოაგულანტი 11% და ანტისხეულები ინტერფერონის (IFN)-I წინააღმდეგ 10%-ში [31-34]. გარდა ამისა, იდენტიფიცირებული იყო 28 ადამიანის ცილა SARS-CoV-2 პეპტიდების ჰომოლოგიური რეგიონებით, რომლებმაც პოტენციურად შეიძლება იმოქმედონ, როგორც აუტოანტიგენებმა COVID-19-ის მქონე პაციენტებში. ამ ცილების წინააღმდეგ აუტოანტისხეულები გამოვლინდა ტიპურ აუტოიმუნურ პირობებში [15].

მედიკამენტები, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება და/ან ტესტირება ხდება COVID-19-ის მკურნალობაში, უმეტესად რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტების მკურნალობის სქემის ნაწილია. ამრიგად, რევმატოლოგები მონაწილეობენ COVID-19 პაციენტების მულტიდისციპლინურ მართვაშიც. მეორე მხრივ, იმუნოსუპრესანტები რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტებს ამ პანდემიისგან დაუცველთა ჯგუფში აყენებს. ამრიგად, ეფექტური და ზუსტი გადანყვეტილებების მიღება ამ პაციენტების მართვის სტრატეგიების შესახებ კრიტიკულია და ისინი მაქსიმალურად უნდა ეფუძნებოდეს ამჟამად არსებულ სამეცნიერო მტკიცებულებებს. ეს მიმოხილვა მიზნად ისახავს COVID-19 პანდემიის წარმოჩენას პედიატრიული რევმატოლოგის პერსპექტივიდან. განიხილება COVID-19-ისა და რევმატული დაავადებების მსგავსი ასპექტები, შესაძლო მიზეზები, რის გამოც ბავშვები ავადდებიან ნაკლებად მძიმედ, ხელმისაწვდომი ვაქცინების ჰიპოთეტური როლი COVID-19-ის პრევენციაში, რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტების

უნიკალური პოზიცია ამ პანდემიაში, COVID-19-ით ინფიცირებული რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტები ლიტერატურაში და რევმატული დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენებული მედიკამენტებით COVID-19 მკურნალობა.

აუტოიმუნურობასთან დაკავშირებული გამოვლინებების კლინიკური სპექტრი COVID-19-ის მქონე პაციენტებში მერყეობს ორგანოსპეციფიკურიდან (მაგ., კანისმიერი ვასკულიტი, იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა, განივი მიელიტი, ვილენ-ბარეს სინდრომი) სისტემურ აუტოიმუნურ და ანთებით პროცესებამდე (მაგ., სისტემური ვასკულიტი, მულტისისტემური ანთებითი სინდრომი (MIS), ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი (HLH), SLE) [36,37].

დღესდღეობით არ არსებობს საკმარისი კვლევები და მონაცემები კოვიდ-19-ის შემდეგ აუტოიმუნური და რევმატული დაავადებების გამოვლინებების შესახებ, არამარტო ქართველ ბავშვთა პოპულაციაში, არამედ მსოფლიო მასშტაბითაც. არსებობს ცალკეული კვლევები მოზრდილ პოპულაციაში. ჩვენი მონაცემებით, ბავშვებში ყველაზე მეტად გავრცელებული ახალდაწყებული რევმატული დაავადებები SARS-CoV-2 ინფექციის გადატანის შემდეგ არის სისტემური ვასკულიტი და ინფლამატორული ართრიტი. საჭიროა კვლევები SARS-CoV-2 ინფექციასა და ახლად დებიუტირებულ რევმატულ დაავადებებს შორის კავშირის შესასწავლად.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395:514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
4. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R (2020) COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J* 18:35. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
7. Chen J, Subbarao K (2007) The Immunobiology of SARS\*. *Annu Rev Immunol* 25:443–472. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706>
8. Du Toit A (2016) Viral infection: changing sides to get in. *Nat Rev Microbiol* 14:476–477. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.98>
9. Hedrich CM (2020) COVID-19—considerations for the pediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 214:108420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108420>
10. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyer-holz DK, Perlman S (2016) Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19:181–193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
11. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM, Muller MP, Gold WL,

- Richardson SE, Poutanen SM, Willey BM, DeVries ME, Fang Y, Seneviratne C, Bosinger SE, Persad D, Wilkinson P, Greller LD, Somogyi R, Humar A, Keshavjee S, Louie M, Loeb MB, Brunton J, McGeer AJ, Canadian SRN, Kelvin DJ (2007) Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 81:8692–8706. <https://doi.org/10.1128/JVI.00527-07>
12. Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
13. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, Tang H, Nishiura K, Peng J, Tan Z, Wu T, Cheung KW, Chan KH, Alvarez X, Qin C, Lackner A, Perlman S, Yuen KY, Chen Z (2019) Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
14. Fu Y, Cheng Y, Wu Y (2020) Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin*. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
15. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S (2020) The use of antiinflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>

*მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე,  
 ეკა ნახუციშვილი*

#### **АУТОИММУННЫЕ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

#### **РЕЗЮМЕ**

Растет доказательство того, что болезнь коронавируса 2019 (Covid-19) может привести к нарушению регуляции иммунной системы. Следствие иммунной дисрегуляции варьируется от выработки аутоантител до начала ревматического аутоиммунного заболевания. Мы являемся свидетелями увеличения частоты ревматических заболеваний. Основными заболеваниями были васкулит и артрит. Необходимы исследования, чтобы найти связь между SARS-COV-2 и новыми ревматическими заболеваниями, чтобы эти знания могли использоваться в ранней диагностике и лечении.

*მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუციშვილი  
 კოვიდ-19-ის შემდგომი აუტოიმუნური და რევმატული გამოვლინებები  
 თსსუ-ის გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა*

#### **რეზიუმე**

მიუხედავად იმისა, რომ მიზეზმედველობრივი კავშირი SARS-CoV-2-სა და აუტოიმუნური და აუტოანთების დაავადებების განვითარებას შორის ჯერ კიდევ არ არის მტკიცედ დადგენილი, სავარაუდოა, რომ ის ახდენს გავლენას აუტოიმუნური დაავადებების სიხშირეზე.

SARS-CoV-2 შესაძლებელია იყოს აუტოიმუნური და/ან აუტოანთების დაავადებების ტრიგერი. ამავე დროს, SARS-CoV-2 -ის ინფექციის შემდეგ სავარაუდოა, რომ ადგილი ჰქონდეს იმუნური პასუხის დისრეგულაციას და შედეგად, წინასწარგანწყობილ ინდივიდებში, განაპირობოს აუტოიმუნური დაავადებების გამოვლენა.



მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი  
 COVID-19 ინფექციის შემდგომი ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი პედიატრიულ ასაკში  
 თსსუ-ის გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.07>

*MANANA KOBAKHIDZE, IRINE KEKELIDZE, TINATIN KUTUBIDZE, EKA NAKHUTSRISHVILI*  
**LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS AFTER COVID-19 INFECTION IN CHILDREN**

TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

**SUMMARY**

*We are presenting the case of purpuric rash in 5-year-old girl, who had asymptomatic Covid 19 infection prior to clinical manifestation of vasculitis. This emphasizes that vasculitis could be the manifestation of Covid-19 in acute phase and 4-6 weeks after the infection. Children with vasculitis should be tested for the association with Covid-19.*

**Keywords: Covid-19, vasculitis, children**

**მიმოხილვა.** ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი არის მცირე სისხლარღვევის ვასკულიტი, რომლის შესაძლო ტრიგერია:

1. ინფექციები, როგორცაა აივ, B და C ჰეპატიტი, ჰერპესვირუსი, პარვოვირუსი B19, ციტომეგალოვირუსი და სხვ.
2. მედიკამენტები: ანტიბიოტიკები, განსაკუთრებით ბეტა-ლაქტამური პრეპარატები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, დიურეტიკები და ა.შ.
3. აუტომუნური დარღვევები: სისტემური წითელი მგლურა, იუვენალური იდიოპათიური ართრიტი, შოგრენის სინდრომი და ნანლაავის ინფლამატორული დაავადებები.
4. ავთვისებიანი სიმსივნეები.

ვირუსული ინფექციები ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტის ცნობილი ტრიგერებია. ბოლო პერიოდში მოიმატა COVID-19 ინფექციის გადატანის შემდეგ გამოვლენილმა ვასკულიტებმა. COVID-19-მა გავრცელება დაიწყო ჩინეთის ქალაქ ვუჰანიდან. მისი კლინიკური სურათი მერყეობდა უსიმპტომო/მსუბუქი სიმპტომებიდან მძიმე ავადმყოფობამდე და ლეტალობამდე. ლიტერატურაში იყო მრავალი მონაცემი ბავშვებში COVID-19-ის სხვადასხვა მანიფესტაციის შესახებ. სხვადასხვა ავტორები აღნიშნავენ, რომ არსებობს დერმატოლოგიური და სისხლძარღვოვანი გამოვლინებების მთელი რიგი სპექტრი, რომელიც შეიძლება გამოხატული იყოს კანის მსუბუქი გამონაყარიდან მძიმე ინსულტამდე. ჩვენი კლინიკური შემთხვევა წარმოადგენს ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტის იშვიათ გამოვლინებას მოზარდში ასიმპტომური COVID-19 ინფექციის შემდეგ [8].

**კლინიკური შემთხვევა.** 5 წლის მანამდე ჯანმრთელი გოგონა, მოყვანილ იქნა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში ანამნებით: ორივე წვივსა და ტერფზე გამონაყარი 1 კვირის მანძილზე.

გამონაყარი დაიწყო წვივებსა და ტერფებზე, რომელიც თანდათან გავრცელდა ზურგზე. ელემენტები პეტეჩიური და პურპურის ტიპის იყო, პალპირებადი, ქავილის გარეშე. ეს იყო გამონაყარის პირველი ეპიზოდი. არ აღინიშნებოდა მუცლის ტკივილი, ცხელება, შემცივნება, სახსრების ტკივილი ან შეშუპება. სამედიცინო ისტორია მნიშვნელოვანი იყო მხოლოდ ასიმპტომური COVID-19 ინფექციის გამო, გამონაყარის დაწყებამდე დაახლოებით 4 კვირით ადრე, რომელიც გამოვლინდა როგორც კონტაქტის სკრინინგის ნაწილი.

ფიზიკური გასინჯვისას: ზრდა-განვითარების პარამეტრები ნორმის შესაბამისი, აფებრილური, არტერიული წნევა - 102/61 mmHg, სუნთქვის სიხშირე - 16/წთ და კაპილარული სატურაცია - 100% ოთახის ჰაერზე. კანზე გამონაყარი ფიქსირდებოდა ზურგზე, ტერფებსა და წვივებზე - სხვადასხვა ხანდაზმულობის, მრგვალი მუქი პალპირებადი პურპურის ტიპის ელემენტები და პეტეჩიები.

**გამოკვლევები.** სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები და თირკმლის ფუნქცია ნორმის ფარგლებში იყო. ანთების მარკერების შეფასებამ აჩვენა ნორმის შესაბამისი C რეაქტიული ცილა, პროკალციტონინი და ფერიტინი, მაგრამ ერითროციტების დალექვის სიჩქარე მცირედ მომატებული - 21 მმ/სთ-მდე (რეფერალური ზღვარი: 0-13). C3-ნორმა, ANA უარყოფითი. D-დიმერი მომატებული. **ცხრილი 1.** გვიჩვენებს პაციენტისთვის ჩატარებული ლაბორატორიული კვლევების დეტალურ შედეგებს. გულმკერდის რენტგენი - პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე, ეკგ - ნორმის შესაბამისი. შარდის ანალიზმა აჩვენა ზომიერი ერითროციტურია პროტეინურიის გარეშე. პირველად სამუშაო დიაგნოზად ჩათვალა ჰენოხ-შონლაინის პურპურა (HSP) ქვედა კიდურებზე პალპირებადი პურპურის, მსუბუქი ჰემატურიის გამო. მან სტაციონარში დაჰყო 2 დღე და დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობით გაენერა ბინაზე. კანის ბიოფსია არ ჩატარებულა.

ცხრილი 1. პაციენტისთვის ჩატარებული ლაბორატორიული გამოკვლევები		
ანალიზი	შედეგი	ნორმის ზღვარი
<b>სისხლის საერთო ანალიზი</b>	ჰემოგლობინი 123 g/L	124–148 g/L
	თრომბოციტი 314×10 <sup>9</sup> /L	150–400×10 <sup>9</sup> /L
	ლეიკოციტი 5.2×10 <sup>9</sup> /L	4.5–13.5×10 <sup>9</sup> /L
	ნეიტროფილი 38.8%;	24%–74%
	ლიმფოციტი 50%	29%–49%
	მონოციტი 7.2%	2%–10%
	ეოზინოფილი 3.3%	0.1%–4%
	ბაზოფილი 0.7%	≤1.9%
<b>ერითროციტების დალექვის სიჩქარე</b>	21 mm/hour	≤13 mm/hour
<b>პროკალციტონინი</b>	<0.5 ng/mL	<0.5 ng/mL
<b>C რეაქტიული ცილა</b>	5 mg/dL	<6 mg/L
<b>ფერიტინი</b>	16 ng/mL	11.5–300 ng/mL
<b>D-დიმერი</b>	2,8 mg/L	<0,5 mg/L
<b>პროთრომბინის დრო</b>	11.1 s	9.7–12.9 s
<b>აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დრო</b>	34 s	25–37 s
<b>საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობა</b>	1.02	0.90–1.10
<b>ANA სკრინინგი</b>	Negative	
<b>C3</b>	133 mg/dL	81–163 mg/dL

**მკურნალობა.** პაციენტს დაენიშნა პერორალური პრედნიზოლონის კურსი (1 მგ/კგ/დღეში) 2 კვირის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა დოზის თანდათანობითი შემცირება მომდევნო 4 კვირის განმავლობაში.

**განხილვა.** მიმდინარე COVID-19 პანდემია გამოწვეულია SARS-CoV-2-ით, რომელიც პირველად იდენტიფიცირებული იყო 2019 წლის დეკემბერში ვუჰანში (ჩინეთი). ყველაზე ხშირი გამოვლინებებია: ცხელება, სისუსტე, მიალგია, ხველა, თავის ტკივილი, ნაზალური ობსტრუქცია ან რინორეა, გულისრევა და/ან ღებინება, გემოს ან ყნოსვის დაკარგვა, ყელის ტკივილი, დიარეა, მუცლის ტკივილი, ქოშინი ან სუნთქვის გაძნელება, მადის დაქვეითება. ბოლო მტკიცებულებების თანახმად, პედიატრიული ინფექციების ნახევარი შეიძლება იყოს უსიმპტომო. გარდა ამ მახასიათებლებისა, ლიტერატურაში აღწერილია მრავალი კანისმიერი გამოვლინება, მათ შორისაა ურტიკარია, მაკულო-პაპულური გამონაყარი, პაპულო-ვეზიკულური ეგზანთემა, livedo reticularis და chilblain-ის მსგავსი ვასკულარული პატერნები. ბოლო რამდენიმე თვის განმავლობაში იყო მრავალი სისტემური მიმოხილვა და შემთხვევების შესახებ ინფორმაცია COVID-19-ის დერმატოლოგიურ გამოვლინებებთან დაკავშირებით [2,3].

ცვალებადი და ჰეტეროგენული კანისმიერ გამოვლინებები COVID-19-ის მქონე პაციენტებში აღწერილია და შეიძლება ადრე გამოვლინდეს - დაავადების დროს და მის შემდეგ. ეს გამოვლინებები ვარირებდა კანის მსუბუქი გამონაყარიდან ვასკულიტამდე, გართულებული მძიმე არტერიული ინსულტით. *Tiwari et al.* აღწერა 9 წლის გოგონა COVID-19-თან ასოცირებული არტერიული იშემიური ინსულტით და მულტისისტემური ანთებითი სინდრომით, რომელიც გადარჩა [4].

ვასკულიტი გულისხმობს სისხლძარღვების ანთებას, რომელიც იწვევს ქსოვილის დესტრუქციას ორგანოს დაზიანებით, ან მის გარეშე. ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი არის მცირე კალიბრის სისხლძარღვთა ვასკულიტი, რომელიც ხასიათდება იმუნური კომპლექსით გაშუალებული კანის კაპილარების და ვენულების ანთებით. კანის ლეიკოციტოკლასტური ანგიიტის ძირითადი კლინიკური ნიშნებია პალპირებადი პურპურა, უპირატესად ქვემო კიდურებზე და მცირე სისხლძარღვების ჩართულობა.

ამ ტიპის ვასკულიტი იდიოპათიურია 50%-მდე შემთხვევებში, მეორადი ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტის ხშირი ტრიგერია ინფექციები. ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტის პათოგენები მოიცავს იმუნური კომპლექსის დეპონირებას მცირე სისხლძარღვთა კედლებში კომპლემენტის სისტემის გააქტიურებასთან ერთად. ხდება ნეიტროფილების მობილიზება და სისხლძარღვების კედლების დაზიანება ერითროციტების, ფიბრინის და შრატის მეორადი ექსუდაციით [5].

COVID-19-ის დროს ვასკულიტი ვითარდება ენდოთელიუმის დაზიანების გამო, რომელიც თავისმხრივ განპირობებულია ენდოთელიუმში ვირუსის ინვაზიით ან იმუნური რეაქციით [6]. სუბსტრატები, რომლებიც ჩართულია ამ ანთებით პროცესში, მოიცავს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებს, ზრდის ფაქტორს ბეტას (TGF $\beta$ ), ინტერლეიკინ-10-ის (IL-10), ინტერლეკინ - 1-ის (IL-1) რეცეპტორის აგონისტს და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტერინს (HDL) [1]. ამრიგად, ენდოთელიტი და ენდოთელიური უჯრედების დაზიანება იწვევს ვასკულიტს COVID-19 პაციენტებში.

ჩვენი პაციენტი იყო სრულიად უსიმპტომო და არ ჰქონია COVID-19-ის რაიმე კლინიკური გამოვლინება. ამიტომ, ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ პაციენტს განუვითარდა ჰიპერმგრძობელობის რეაქცია და ე.წ. ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი COVID-19-ის გადატანის შემდეგ.

ასიმპტომურმა ინფექციებმა ბავშვებში შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვთა დაზიანება. ამ დაავადების გრძელვადიანი დაკვირვება პაციენტებში მძიმე მანიფესტაციებით და მათ გარეშე, მომავალში დაგვეხმარება გავიგოთ COVID-19-ის მოქმედების ნამდვილი ბუნება პედიატრიულ პაციენტებში.

COVID-19-ით გამონვეული სისხლძარღვთა პათოლოგია დიდი ინტერესის თემაა და დაავადებული პაციენტების სიკვდილის შემდგომი ბიოფსიების შედეგად გამოვლინდა მაკროვასკულარული და მიკროვასკულური თრომბოზი, რომელიც მოიცავდა არტერიებს, ვენებს, არტერიოლებს, კაპილარებს და ვენულებს ყველა ძირითად ორგანოში [6]. ისევე როგორც სხვა ვირუსული ინფექციებისას, ენდოთელიური უჯრედების ანთება, აპოპტოზი და დისფუნქცია ხდება პაციენტებში COVID-19-ით, რაც ხელს უწყობს პათოლოგიურ ცვლილებებს, მათ შორის ქსოვილის ჰიპოპერფუზიას, დაზიანებას და თრომბოზს. თუმცა, ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება ჰქონდეს უფრო მსუბუქი გამოვლინებები, როგორც ეს იყო ჩვენი პაციენტის შემთხვევაში.

ვასკულიტის სამკურნალოდ ჩვეულებრივ გამოყენებული მედიკამენტები მოიცავს სიმპტომურ საშუალებებს, კორტიკოსტეროიდებს, იმუნოსუპრესიულ პრეპარატებს, მონოკლონურ ანტისხეულებს, ანტიკოაგულანტებს, თრომბოციტების საწინააღმდეგო აგენტებს და იმუნოგლობულინოთერაპიას. COVID-19-ით გამონვეული ვასკულიტის მკურნალობა უნდა იყოს შერჩეული ვასკულიტის სიმძიმის, ვასკულიტის ტიპისა და პაციენტის დემოგრაფიის მიხედვით. დაავადება უმეტეს შემთხვევაში თვითლიმიტირდება, თუმცა, კანისმიერ IgA ვასკულიტის სიმძიმის საფუძველზე (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და თირკმელების დაზიანების გარეშე) უნდა იყოს შემუშავებული სიმპტომური მკურნალობის გეგმა. სახსრებისა და კუნთების ტკივილის დროს უნდა დაინიშნოს აცეტამინოფენი. IgA ვასკულიტის კანის ვარიანტისთვის უნდა დაინიშნოს კომპრესიული თერაპია და ანტიჰისტამინური საშუალებები. ამან შეიძლება შეამციროს ახალი დაზიანებების წარმოქმნა სისხლძარღვთა გაფართოების ინჰიბირებით [7]. ანტიჰისტამინები მოქმედებენ ვაზოდილატაციის ინჰიბირებით, რითაც ამცირებენ სისხლის მიწოდებას. ეს ხელს უშლის იმუნოგლობულინის შეღწევას დაზარალებულ უბნებში. იმის გამო, რომ მზარდია COVID-19-თან დაკავშირებული ვასკულიტისა და ვასკულოპათიის შემთხვევები, საჭიროა გაღრმავებული კვლევები დიაგნოსტიკის და ეფექტური მკურნალობის შემუშავებისთვის.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. R.C. Becker, COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy, J. Thromb. Thrombolysis 50 (3) (2020) 499–511, <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4>
2. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, et al. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021;237:1–12
3. Singh H, Kaur H, Singh K, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review. *Adv Wound Care* 2021;10:51–80
4. Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, et al. COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:88–90
5. Baigrie D, Bansal P, Goyal A. Leukocytoclastic Vasculitis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020*
6. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:499–511
7. E. Pillebout, C. Sunderkotter. IgA vasculitis. *Semin immunopathol* [Internet] [cited 2021 Oct 22]; Available from, <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00874-9>, 2021 Jun 25
8. Gurinder Kumar ,1 Shanta Pillai,1 Paige Norwick,2 Hulya Bukulmez1 - Leucocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection in a young child, *BMJ Case Rep* 2021;14:e242192. doi:10.1136/bcr-2021-242192

*მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე,  
 ეკა ნახუცრიშვილი*

**ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ**

TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

**РЕЗЮМЕ**

Мы представляем случай пурпурического высыпания у 5-летней девочки, которая имела бессимптомную инфекцию Covid 19 до клинического проявления васкулита. Это подчеркивает, что васкулит может быть проявлением Covid-19 в острой фазе и через 4-6 недель после инфекции. Дети с васкулитом должны быть проверены на связь с Covid-19.

**მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი**  
**COVID-19 ინფექციის შემდგომი ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი პედიატრიულ ასაკში**  
 თსსუ-ის გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

**რეზიუმე**

კლინიკურ შემთხვევაში განხილულია 5 წლის გოგონა, რომელსაც აღენიშნა პურპურული ტიპის გამონაყარი სრულიად უსიმპტომო COVID-19 ინფექციიდან 1 თვის შემდეგ. ეს შემთხვევა ხაზს უსვამს იმას, რომ ვასკულიტი შესაძლებელია იყოს COVID-19 ინფექციის ერთ-ერთი გამოვლინება, როგორც მწვავე ფაზაში, ასევე გადატანიდან 4-6 კვირის შემდეგ. ვასკულიტით დაავადებულ ბავშვებში, უნდა დადგინდეს დაავადების ასოცირება COVID-19-თან.



*НИНО И. ЦИСКАРИШВИЛИ, АЛЕКСАНДР КАЦИТАДЗЕ, НАТО КОРСАНТИЯ,  
ЦИСКАРИ ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО В. ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО АДАМАШВИЛИ*  
**ШИПОВИДНЫЙ ЛИШАЙ КРОККЕРА - АДАМСОНА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.08>

*NINO I. TSISKARISHVILI, ALEXANDER KATSITADZE, NATO KORSANTIA,  
TSISKARI TSISKARISHVILI, NINO V. TSISKARISHVILI, NINO ADAMASHVILI*  
**CROCKER ADAMSON LICHEN SPINULOSIS – CASE REPORT**

TSMU Department of Dermatovenerology

**SUMMARY**

Crocker -Adamson lichen spinulosis is a rare pathology that manifests itself in the development of small follicular papules with the centrally located horny spines. In the majority of the patients the disease is genetically predetermined. The present paper was designed to describe etiology and pathogenesis in conjunction with the pathomorphological criteria for diagnostics and principles of treatment. A case of Crocker -Adamson lichen spinulosis in a patient presenting with lichen ruber planus is presenting.

**Keywords:** Crocker - Adamson lichen spinulosis, Lichen ruber planus, diagnostic criteria, treatment

Шиповидный лишай Кроккера-Адамсона (Lichen spinulosus Crocker-Adamsons; шиповидный фолликулярный кератоз) - редкий, преимущественно генетически детерминированный дерматоз, наследуемый аутосомно - доминантно. Клиническая картина характеризуется скоплением в устьях волосяных фолликулов роговых пробок, макроскопически проявляющимся фолликулярными папулами телесного или розового цвета, размером до нескольких миллиметров с центрально расположенными роговыми шипиками [1]. Заболевание в 1883 г. впервые описал английский дерматолог Н. Crocker, как вариант красного волосяного отрубевидного лишая Девержи [2]. В 1905 г. английский дерматолог Н. Adamson шиповидный лишай выделил в качестве отдельного заболевания. Он впервые отметил, что этот дерматоз часто сочетается с красным плоским лишаем [3]. A.Rook, D.Wilkinson, F.Ebling (1979) рассматривали шиповидный лишай как вариант фолликулярного кератоза.

Этиология шиповидного лишая неизвестна. Развитие заболевания связывают с недостаточностью некоторых витаминов (в первую очередь, А и С), влиянием экзогенных факторов (контакт с продуктами каменноугольного дегтя), а также рассматривают в качестве симптома других генодерматозов (кератодермий, эктодермальных дисплазий, врожденной пахионихии, монилетрикса и др.) [4,5].

Как правило, высыпания располагаются симметрично на задней поверхности шеи, разгибательной поверхности плеч, в области спины живота, ягодиц, бедер и представлены мелкими, чаще фолликулярными, шиповатыми роговыми папулами, группирующимися в виде очагов разнообразных очертаний, кожа в очаге поражения имеет розовато-красноватую окраску с синюшным оттенком. Возможно, обильное муковидное шелушение, из-за чего очаг становится белым, как будто посыпанным пудрой. За счет наличия шипиков на папулах при проведении ладонью на поверхности очага создается впечатление прикосновения к терке. После удаления папулы обнаруживается небольшое углубление, в нем остатки обломанных волос. Дерматоз протекает субъективно асимптомно, некоторые больные отмечают незначительный зуд. Поражений внутренних органов не наблюдается [6,7]. Диагностика основывается на клинической картине и результатах патоморфологического исследования., выявляющего умеренно выраженный гиперкератоз, роговые пробки в устьях расширенных фолликулов и слабо выраженную лимфоцитарную инфильтрацию в дерме вокруг волосяных фолликулов [8]. Дифференциальная диагностика проводится с лихеноидным туберкулезом кожи, красным волосяным отрубевидным лишаем Девержи, фолликулярным муцинозом, сквамозным фолликулярным кератозом Дохи [6].



Лечение включает препараты витамина А и наружную терапию кератолитиками (салициловая кислота, молочная кислота, резорцин, мочевины) [9]. Высокоэффективно комбинированное наружное применение ретиноидов и кератолитиков [7]. При лечении дерматоза топические стероиды являются неэффективными [7]. Прогноз для выздоровления благоприятный, так как имеется тенденция к самопроизвольному излечению. Спонтанные ремиссии возникают в течение 1-2 лет.

В литературе описано лишь несколько десятков случаев шиповидного лишая Кроккера - Адамсона, однако ошибки в диагностике данного заболевания могут привести к длительному неэффективному лечению. В связи с этим каждый клинический случай заболевания представляет несомненный интерес для дерматологов. Приводим наше наблюдение.

Больной Н. 1959 г рождения. Считает себя больным около года, когда после стрессовой ситуации на коже туловища и конечностей появились высыпания, характерные для красного плоского лишая, субъективно сопровождающиеся выраженным зудом. Лечился амбулаторно с временным положительным эффектом. Месяц назад по всему кожному покрову появилась множественная фолликулярная сыпь с шипиками на фоне застойно гиперемизированной кожи.

**История жизни.** Рос и развивался нормально. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает. Сопутствующих заболеваний нет. Аллергоanamнез не отягощен.

**Общий статус.** При обращении в клинику жалобы на появление высыпаний на коже туловища и конечностей. Больной правильного телосложения, нормального питания. Общее состояние удовлетворительное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Артериальное давление 120/80 мм.рт. ст. Тоны сердца, звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 65 в минуту. Живот при пальпации, мягкий, безболезненный, периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система внешне не изменена. Физиологические отправления в норме.

**Местный статус.** Патологический кожный статус носит распространенный характер. Множественные высыпания представлены темно - коричневыми и темно - бурыми пигментными пятнами неправильно - овальной формы, изолированными или сливающимися между собой, разнообразными синюшными папулами (полигональными или овальными) и темно - коричневыми бляшками вытянуто овальных очертаний, расположенными в нижней части живота и в области лобка. На внутренне - боковой поверхности правых бедра и голени тянется линейно расположенный очаг гиперпигментации темно - коричневого цвета шириной до 1 см., переходящий в области лодыжки и вытянутой формы инфильтрат плотной консистенции с бугристой поверхностью, выступающей над уровнем видимо здоровой кожи. На основании клинических проявлений диагностировали красный плоский лишай, линейную форму. В области верхней части спины, боковых поверхностей туловища, в пояснично - крестцовой области, на ягодицах, бедрах и наружных поверхностях голени симметрично расположены очаги застойно - красного цвета, на фоне которых имеется множественная мелкоузелковая фолликулярная сыпь округлой формы с белесыми тонкими шипиками на поверхности. Описанная клиническая симптоматика наиболее соответствует шиповидному лишаю Кроккера - Адамсона.

**Результаты обследования.** Клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы. Электрокардиограмма - без особенностей. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патология не выявлено. РИФ, РИБТ отрицательные. Антитела к ВИЧ, HB<sub>s</sub> - Ag, HCV отрицательные. Анализ кала - яйца гельминтов не обнаружены.

При дерматоскопии фолликулярных высыпаний выявлены мелкие фолликулярные папулезные элементы размером 0,5-1 мм. На поверхности узелков - острые нитевидные кератиновые выступы, исходящие из каналов волосяных фолликулов.

**Патоморфологическое исследование.** Эпидермис обычной толщины, слои дифференцированы. В дерме обнаруживаются фрагменты расширенных устьев фолликулов, в просветах которых присутствуют рыхлые роговые пробки. Перифолликулярно отмечается образование небольших по размеру эпителиоидно клеточных гранул с единичными гигантскими многоядерными клетками.

Проведенное лечение, включающее терапию шиповидного лишая Кроккера - Адамсона (препараты витамина А, кератолитики наружно) и линейной формы красного плоского лишая (десенсибилизирующие, антигистаминные, ферментные, седативные препараты, препараты калия) способствовали достижению выраженного улучшения. Большая часть высыпаний полностью или частично регрессировала. В приведенном нами клиническом наблюдении диагноз шиповидный лишай Кроккера - Адамсона основывался на данных анамнеза, клинической картине дерматоза, результатах дерматоскопии и биопсии. Трудности его диагностирования связаны с низкой встречаемостью, в связи с чем оно мало знакомо дерматологам. Можно предположить, что шиповидный лишай Кроккера - Адамсона патогенетический близок к красному плоскому лишаяю.

#### **Литература:**

1. Boyd A.S. Lichen spinulosus case report and overview. *Cutis* 1989;43:6:557-560
2. Strickling W.A., Norton S.A. Spiny eruption on the neck. Diagnosis: lichen spinulosus (LS). *Arch Dermatol*: 136:9:1165 -1170
3. Forman S.B., Hudgins E.M. Blaylock W.K. Lichen spinulosus: excellent response to tretinoin gel and hydroactive adhesive applications. *Arch Dermatol* 2007: 143:1: 122-123
4. Туранов Н.М., Студницин А.А., Смелов Н.С. Кожные и венерические болезни, Москва "Медицина" 1977, 101-102
5. Braun - Falco, *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6 Auflage S Springer, 2018
6. Goldsmith, Katz, Gilcrest, Paller, Leffel, Wolf. *Dermatology Fitzpatrick in clinical practice* 2015
7. P. Fritsch *Dermatologie und Venerologie*, 1998
8. Hebif T.P. *Skin diseases: diagnosis and treatment*. M. 2008

*ნინო ი.ციცკარიშვილი, ალექსანდრე კაციტაძე, ნატო კორსანტია, ციციკარი ციციკარიშვილი, ნინო ვ.ციცკარიშვილი, ნინო ადამაშვილი*  
**კროკერ-ადამსონის ეკლიანი სისრსველის კლინიკური შემთხვევა**  
 თსსუ, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი.

#### **რეზიუმე**

კროკერ - ადამსონის ეკლიანი სისრსველი - იშვიათი გენეტიკურად დეტერმინირებული დერმატოზია, რომელიც ხასიათდება წვრილი ფოლიკულური პაპულების განვითარებით. მათ ცენტრალურ ნაწილში გარქოვანებული ეკლებია, აღწერილია დერმატოზის ეტიოლოგია და პათოგენეზი, დაავადების დიაგნოსტიკის კლინიკური და პათომორფოლოგიური კრიტერიუმები, მკურნალობის პრინციპები. წარმოდგენილია წითელი ბრტყელი ლიქენის ფონზე განვითარებული კროკერ-ადამსონის ეკლიანი სისრსველის კლინიკური შემთხვევა.

*НИНО И. ЦИСКАРИШВИЛИ, АЛЕКСАНДР КАЦИТАДЗЕ, НАТО КОРСАНТИЯ, ЦИСКАРИ ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО В. ЦИСКАРИШВИЛИ, НИНО АДАМАШВИЛИ*  
**ШИПОВИДНЫЙ ЛИШАЙ КРОККЕРА - АДАМСОНА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии

#### **РЕЗЮМЕ**

Шиповидный лишай Кроккера - Адамсона - редкий, преимущественно генетический детерминированный дерматоз. Клиническая картина характеризуется появлением мелких фолликулярных папул с центрально расположенными роговыми чешуйками. Описаны этиология, патогенез, клинические и патоморфологические критерии диагностики шиповидного лишая Кроккера - Адамсона, принципы лечения. Представлен случай шиповидного лишая Кроккера - Адамсона у больного с линейной формой красного плоского лишая.

რევამ ზაზადე<sup>1</sup>, ლაშა ბაკურიძე<sup>1</sup>, დალი ბერაშვილი<sup>2</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>1</sup>  
რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი  
ტაბლეტების ფორმულაციის განსაზღვრა

<sup>1</sup> თსსუ ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>2</sup> თსსუ ფარმაცევტული ბოტანიკის  
დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.09>

REVAV ZAZADZE<sup>1</sup>, LASHA BAKURIDZE<sup>1</sup>, DALI BERASHVILI<sup>2</sup>, ALIOSHA BAKURIDZE<sup>1</sup>  
DETERMINATION OF STOMACH SOLUBLE AND FOAMING RABEPRAZOLE AND  
METRONIDAZOLE TABLETS FORMULATION

<sup>1</sup>TSMU Department of Pharmaceutical Technology, <sup>2</sup>TSMU Department of Pharmaceutical Botany

SUMMARY

*Since the discovery of Helicobacter pylori, numerous studies have been performed on its effective eradication, both in vitro and in vivo. Proton pump inhibitors, antibiotics of different groups, their modified drug form, etc. were tested. However, studies confirm that using these remedies does not achieve the desired pharmacotherapeutic effect.*

*Foams - are light systems, have a large touch surface, completely cover the mucous membrane and penetrate into it. Concentrated solutions are not taken at the place of foam formation, which does not cause irritation of the mucous membrane. Characterized with high bioavailability and rapid therapeutic effect.*

*The aim of the study was to determine the targeted delivery of H. pylori's eradication "gold standard" ingredients - rabeprazole and metronidazole, gastric soluble and foaming tablets.*

*Taking into account the physico-chemical and technological properties of the active pharmaceutical ingredients, excipients are selected, their quantitative ratios are established, and the composition of rabeprazole and metronidazole foaming and gastric-soluble tablets is determined.*

*Rabeprazole stomach-soluble and foaming tablets were prepared by direct compression with the use of excipients, including the antacid sodium bicarbonate, and metronidazole with the classic wet granulation.*

**Keywords:** Helicobacter pylori, Rabeprazole, Metronidazole, Foaming tablets

გასტროდუოდენალური დაავადებების ძირითად გამომწვევ მიზეზად ითვლება პელიკობაქტერია - Helicobacter Pylori (H. pylori). ბაქტერია, რომელსაც შეუძლია შეაღწიოს ადამიანის ორგანიზმში, იცხოვროს საჭმლის მომწელებელ ტრაქტში, გამოიწვიოს კუჭის გარსის ან წვრილი ნაწლავის ზედა ნაწილში წყლული, რაც თავის მხრივ კუჭის კიბოს განვითარების მიზეზი შეიძლება გახდეს. დადასტურებულია, რომ მსოფლიოს მოსახლეობის თითქმის ნახევარი H. Pylori-ით არის ინფიცირებული, ხოლო განვითარებად ქვეყნებში 80%-ზე მეტი [1,2,3].

პელიკობაქტერიის ერადიკაციისათვის მრავალრიცხოვანი მეთოდი მოწოდებულია. შემუშავებულია რამდენიმე საერთაშორისო გაიდლაინი, აქტიურად გამოიყენება სამმაგი თერაპია, ე.წ. „ოქროს სტანდარტი“, რომელიც აერთიანებს ორი ანტიბიოტიკის (ამოქსიცილინი /ლევო-ფლოქსაცინი ან კლარითრომიცინი/მეტრონიდაზოლი) და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორის (პტი) (ომეპრაზოლი/ლანსოპრაზოლი/პანტოპრაზოლი/რაბეპრაზოლი) კომბინაციას. ჩამოთვლილი აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტები სერიულად მზადდება და ფართოდ გამოიყენება ტაბლეტების და კაფსულების სახით.

დღეისათვის ასევე მოწოდებულია „ოქროს სტანდარტის“ ინოვაციური წამლის მინოდების სისტემები, როგორცაა: მკურავი, მაღალი და დაბალი სიმკვრივის, მუკოაღმკვრივი / ბიოაღმკვრივი, გაჯირჯებადი და ა.შ. სისტემები. სამწუხაროდ, როგორც ტრადიციული წამლის ფორმების, ასევე აღნიშნული სისტემების გამოყენება არ არის საკმარისი, ეფექტურობის თვალსაჩინო შედეგის მისაღებად [4,5].

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ადგილობრივი მოქმედების, მიზანმიმართული მინოდების წამლის ფორმების შემუშავება, რომლებიც უზრუნველყოფს ანტიბაქტერიული მოქმედების აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეღწევადას კუჭის ლორწოვან გარსში, H. Pylori-ის ლოკაციის ადგილამდე.

ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს - ქაფები. ქაფები - მსუბუქი სისტემებია, ისინი არ გამოილევიან, პირიქით, იზრდება რა მოცულობაში, აქვს დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავს ლორწოვან გარსს და აღწევს მასში. ქაფის წარმოქმნის ადგილას არ მიიღება კონცენტრული ხსნარები, რაც არ იწვევს ლორწოვანი გარსის გაღიზიანებას. ქაფები განიხილება როგორც მყარი და თხევადი სამკურნალო ფორმების ალტერნატივა, არ საჭიროებს გემოს კორექციას, ხასიათდება კარგი ბიოლოგიური შეღწევადობით და სწრაფი თერაპიული ეფექტით [6].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, H. Pylori-ის ერადიკაციის „ოქროს სტანდარტის“ შემადგენელი ინგრედიენტების - რაბეპრაზოლისა და მეტრონიდაზოლისაგან მიზანმიმართული მინოდების, კუჭში ხსნადი და ქაფწარმოქმნელი ტაბლეტების რეცეპტურის განსაზღვრა.

ტაბლეტების ფორმულაციისა და ტექნოლოგიის შემუშავების პროცესში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების განსაზღვრას. მიღებული შედეგების მიხედვით ხდება დამხმარე ნივთიერებების შერჩევა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

სუბსტანციების ტექნოლოგიური თვისებები განვსაზღვრეთ სამეცნიერო ლიტერატურაში და ნორმატიულ დოკუმენტაციაში აღწერილი მეთოდების მიხედვით. სუბსტანციების ძირითადი ტექნოლოგიური მახასიათებლები მოცემულია N1 ცხრილში.

**ცხრილი N1 რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის - სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების შესწავლის შედეგები (n=3)**

ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები	სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების განსაზღვრის შედეგები	
	რაბეპრაზოლი	მეტრონიდაზოლი
აღწერა	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის ამორფული ფხვნილი	თეთრი ან ღია ყვითელი ფერის კრისტალური ფხვნილი
ნაწილაკების ფორმა და ზომა	სფეროსებრი კრისტალებია, ზომებით 247,34-287,18 მკმ	შესაგონალო ფორმის კრისტალებია, ზომებით 202,12-279,56 მკმ
დენალობა გ/წმ	4,89	3,53
გადახრის კუთხე, °	32,62±1,23	37,36±0,678
ნაყარი სიმკვრივე შემჭიდროების გარეშე, გ/სმ <sup>3</sup>	0,520±0,05	0,342±0,004
ნაყარი სიმკვრივე შემჭიდროებით, გ/სმ <sup>3</sup>	0,684±0,14	0,405±0,006
ტენემცველობა, %	2,24±0,20	2,18±0,20

ცხრილის (N1) მონაცემებიდან ჩანს, რომ რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ფხვნილის ნაწილაკების ზომები მაღალია, ამასთან უპირატესი ფხვიერებით ხასიათდება რაბეპრაზოლის სუბსტანცია.

რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციის შემცველი ტაბლეტების ქაფის წარმოქმნის უზრუნველსაყოფად, მათ შემადგენლობაში შეტანილია ჩვენს მიერ მოწოდებული მოდელოური ქაფწარმოქმნელი სისტემა, რომელიც შედგება შემდეგი ინგრედიენტებისგან: ნატრიუმის ლაურილ სულფატის, ლეციტინის და მეტოცელის E6 PLV კომბინაცია (0,75;1,25;5) – 7; ქსანტანის და გუარის გუმფისი 1:1 თანაფარდობით - 2,0; იზომალტი - 10,0. საკვლევი სუბსტანციების ფიზიკურ-ტექნოლოგიური თვისებების გაუმჯობესების მიზნით გამოყენებულია სხვადასხვა ფუნქციური დანიშნულების დამხმარე ნივთიერებები: დეზინტეგრატორად სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმის, გამჟობავად კი - მაგნიუმის სტეარატის შერჩევა ეფუძნება ლიტერატურის მონაცემებს, რომელთა უპირატესობა დადგენილია ექსპერიმენტული კვლევებით [7]. მეტოცელ E6 PLV შერჩეულია ორი ფუნქციური დანიშნულებით, როგორც ქაფწარმოქმნელი და როგორც შემაკავშირებელი [8]. მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფწარმოქმნელი ტაბლეტების მოსამზადებლად საგრანულაციო აგენტად გამოყენებულია სხვადასხვა კონცენტრაციის პოლივინილ-პიროლიდონის სპირტიანი (96%) ხსნარი.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ფორმულაციებში შეტანა განპირობებულია ერთის მხრივ აქტიურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტებზე კუჭის მჟავა არეს უარყოფითი ზემოქმედებისაგან დაცვის

მიზნით, კუჭის მუჟავიანობის შემცირებით [9] და მეორე მხრივ, ქაფნარმოქმნის პროცესის სტიმულირებისათვის.

რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების ფორმულაციები შედგენილია ლიტერატურის მონაცემების და დამხმარე ნივთიერებების ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით. შედეგები მოცემულია N2 ცხრილში.

რაბეპრაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დანწევით, მეტრონიდაზოლის კი გრანულაციის მეთოდით. ტაბლეტების შეფასება განხორციელდა ტაბლეტების ქაფნარმოქმნის უნარის და ტექნოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით (ცხრილი N2).

**ცხრილი N2**

**რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების შემადგენლობა**

ინგრედიენტები (მგ)	კონტ	F1	F2	F3	F4	F5	კონტ	F6	F7	F8	F9	F10
რაბეპრაზოლი	875	20	20	20	20	20						
მეტრონიდაზოლი							630	500	500	500	500	500
მოდელური ქაფ- ნარმოქმნელი ფხვნილი		5	10	15	20	20		90	78	68	63	40
სახამებლის გლიკო ლატ ნატრიუმი		10	10	12	15	10		10	12	15	17	20
მაგნიუმის სტეარატი		8	8	8	8	8		5	5	5	5	5
ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი		827	817	805	792	800		20	25	27	20	40
მეტოცელი E6 PLV		5	10	15	20	17		5	10	15	25	25
პოლივინილპიროლი იდონის ხსნარი, %								3	5	7	10	12
<b>ტაბლეტების მახასიათებლები</b>												
ტაბლეტის წონა (მგ)	875 ± 4,0	8 ±4,1	8 ±4,1	8 ±4,2	8 ±4,1	8 ±4,0	630 ±3,7	630 ±3,7	630 ±3,7	630 ±3,6	630 ±3,8	630 ±3,8
ქაფის შემცველობა, %	99,6 ±0,49	99, ±0,55	100 ±0,85	99, ±0,78	99, ±0,68	98, ±0,79	99, ±0,52	99,7 ±0,64	99,8 ±0,81	99,4 ±0,43	98,8 ±0,83	99,6 ±0,54
დიამეტრი (მმ)	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,21	12,21	12,21	12,21	12,21	12,21
სისქე (მმ)	4,48	4,41	4,41	4,41	4,41	4,41	4,10	4,06	4,06	4,06	4,06	4,06
სიმტკიცე გატეხვაზე (კგ/სმ <sup>2</sup> )	2,2 ±0,36	7, ±0,53	11,24 ±0,46	14,1 ±0,51	19,62 ±0,49	23,56 ±0,55	2,8 ±0,42	6,8 ±0,46	10,85 ±0,52	13,8 ±0,53	18,56 ±0,52	22,74 ±0,60
სიმტკიცე ცვეთაზე (%)	3,23	0,67	0,46	0,30	0,16	0,07	3,10	0,72	0,51	0,38	0,20	0,11
დამლაღობა (წთ)	1,5 ±0,29	5,8 ±0,35	7,3 ±0,36	8,7 ±0,44	10,9 ±0,53	13,2 ±0,42	1,4 ±0,25	5,3 ±0,47	6,6 ±0,29	8,2 ±0,35	10,3 ±0,46	12,7 ±0,38
<b>ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების ქაფნარმოქმნის დანყების, ქაფის მოცულობის და ქაფის ნახევრად დამლის დროის განსაზღვრის შედეგები ხელოვნურ კუჭის წვენიში pH-ით 1,2</b>												
ქაფნარმოქმნის დანყების დრო, არა- უმეტეს 5 წთ	-	7,38	5,23	4,45	2,49	1,82	-	2,78	4,03	5,61	6,43	8,75
ქაფის მოცულობა, მლ. არანაკლებ 45 მლ	-	46,2	53,4	57,6	63,7	69,1	-	81,4	76,3	56,1	54,4	46,2
ქაფის ნახევრად დამლის დრო, წთ. არანაკლებ 40 წთ	-	44,3	49,8	57,6	60,3	65,2	-	77,3	72,4	58,3	53,1	42,2

N2 ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ტაბლეტების კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლებისა და ქაფნარმოქმნის უნარის გათვალისწინებით ოპტიმალურია რაბეპრაზოლის ტაბლეტების F5 ფორმულაცია, მეტრონიდაზოლის კი - F7 ფორმულაცია.

ამგვარად, ჩატარებული ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მონოდებულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ოპტიმალური შემადგენლობები (ცხრილი N3).

**ცხრილი N3 რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ტაბლეტების ოპტიმალური შემადგენლობები**

№	დასახელება	ფორმულაციის N და ტაბლეტებში ინგრედიენტების შემცველობა, მგ	
		F5	F7
1	რაბეპრაზოლი	20	-
5	მეტრონიდაზოლი	-	500
6	მოდელური ქაფნარმომქმნელი ფხვნილი	20	78
8	სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმი	10	12
9	ნატრიუმის ჰიდრო კარბონატი	800	25
10	მაგნიუმის სტეარატი	8	5
12	მეტოცელი E6 PLV	17	10
14	პოლივინილპიროლიდონის ხსნარი,%	-	5
14	საერთო მასა	875	630

**დასკვნები**

1. შესწავლილია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები. დადგენილია, რომ რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციები გამოირჩევიან შედარებით დიდი ზომის ნაწილაკებით, რაბეპრაზოლი მაღალი, მეტრონიდაზოლი კი საშუალო ფხვიერებით.
2. ლიტერატურის მონაცემებისა და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შერჩეულია დამხმარე ნივთიერებები, დადგენილია მათი რაოდენობრივი თანაფარდობები და განსაზღვრულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმომქმნელი და კუჭში ხსნადი ტაბლეტების შემადგენლობა.
3. რაბეპრაზოლის ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დანნებით, დამხმარე ნივთიერებების, მათ შორის ანტაციდის - ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის გამოყენებით. მეტრონიდაზოლის - კლასიკური სველი გრანულაციით.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, Laxminarayan R, Amol B, Santosh W, et al. Assessment of risk factors of Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. J Glob Infect Dis. 2013;5:60–7.
2. Mentis A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. (2015) 20(Suppl. 1):1–7.
3. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Helicobacter pylori eradication therapy. Future Microbiol 2010;5:639–48.
4. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Gastro retentive drug delivery systems. Expert Opin Drug Deliv 2006;3:217–33.
5. Anurag Verma, Juhi Dubey, Rahul Rama Hegde, Vaibhav Rastogi, J. K. Pandit//Helicobacter pylori: past, current and future treatment strategies with gastro retentive drug delivery systems/Journal of Drug Target. 2016.Dec;24(10):897-915.
6. Veerapandian Chandrasekar, John Swamy Gabriela, K. Kannan and A. Sangamithra. Effect of foaming agent concentration and drying temperature on physiochemical and antimicrobial properties of foam mat dried powder. Asian J. Dairy & Food Res., 34 (1) 2015: 39-43
7. ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF ORALLY DISINTEGRATING TABLET OF DIAZEPAM Thesis submitted to the Faculty of Pharmacy, University of Coimbra in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Medicine Technologies July 2014.
8. Granulation techniques & its updated modules/ Esratun Jannat, Abdullah Al Arif, Md. Mehdi Hasan, Abdullah Bin Zarziz and Harun Ar Rashid// The Pharma Innovation Journal 2016; 5(10): 134-141.
9. Sang-Ho Lee and Joo-Eun Kim/ Quality by Design Applied Development of Immediate-Release Rabeprazole Sodium Dry-Coated Tablet // Pharmaceutics 2021, 13, 259. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020259>.

РЕВАЗ ЗАЗАДЗЕ<sup>1</sup>, ЛАША БАКУРИДZE<sup>1</sup>, ДАЛИ БЕРАШВИЛИ<sup>2</sup>, АЛЕША БАКУРИДZE<sup>1</sup>  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОРМУЛЯЦИИ ЖЕЛУДКОРАСТВОРИМЫХ И ПЕНООБРАЗОВАННЫХ  
 ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА И МЕТРОНИДАЗОЛА**

<sup>1</sup>TSMU Департамент фармацевтической технологии, <sup>2</sup> Департамент фармацевтической ботаники  
 TSMU

### РЕЗЮМЕ

После открытия *Helicobacter pylori* были проведены многочисленные исследования по его эффективному уничтожению, как *in vitro*, так и *in vivo*. Были протестированы ингибиторы протонного насоса, антибиотики различных групп, их модифицированная форма лекарственного средства и т. д. Тем не менее, исследования подтверждают, что использование этих средств не достигает желаемого фармакотерапевтического эффекта.

Пены имеют большую сенсорную поверхность, полностью покрывают слизистую мембрану и проникают в нее. Концентрированные растворы не принимаются на месте образования пены, что не вызывает раздражения слизистой оболочки. Характеризуется высокой биодоступностью и быстрым терапевтическим эффектом.

Цель исследования состояла в том, чтобы определить целевую доставку ингредиентов «Золотой стандарт» *H. pylori* - рабепразол и метронидазол, растворимый в желудке и пена.

Принимая во внимание физико-химические и технологические свойства активных фармацевтических ингредиентов, выбираются наполнители, определяются их количественные соотношения и определяется состав рабепразола и метронидазола.

Рабепразол растворимый в желудке и пенные таблетки готовили путем прямого сжатия с использованием наполнителей, включая антацидный бикарбонат натрия, и метронидазол с классической влажной грануляцией.

*რევამ ზაზადზე<sup>1</sup>, ლაშა ბაკურიძე<sup>1</sup>, დალი ბერაშვილი<sup>2</sup>, ალექსა ბაკურიძე<sup>1</sup>*  
**რაბეპრაზოლისა და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი  
 ტაბლეტების ფორმულაციის განსაზღვრა**

<sup>1</sup> თსსუ ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>2</sup> თსსუ ფარმაცევტული ბოტანიკის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

*Helicobacter pylori*-ის აღმოჩენიდან დღემდე ჩატარებულია მრავალრიცხოვანი კვლევები, როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* ცდებში, მის ეფექტურ ერაღიკაციასთან დაკავშირებით. გამოიცადა პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკები, მათი მოდიფიცირებული ნამლის ფორმები და სხვა. თუმცა, კვლევებით დასტურდება, რომ აღნიშნული საშუალებების გამოყენებით არ მიიღწევა სასურველი ფარმაკოთერაპიული ეფექტი.

ქაფები - მსუბუქი სისტემებია, აქვთ დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავენ ლორწოვან გარსს და აღწევენ მასში. ქაფის წარმოქმნის ადგილას არ მიიღება კონცენტრული ხსნარები, რაც არ ინვესტს ლორწოვანი გარსის გაღიზიანებას. ხასიათდება კარგი ბიოლოგიური შეღწევალობით და სწრაფი თერაპიული ეფექტით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, *H. Pylori*-ის ერაღიკაციის „ოქროს სტანდარტის“ შემადგენელი ინგრედიენტების - რაბეპრაზოლისა და მეტრონიდაზოლისაგან მიზანმიმართული მიწოდების, კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტების რეცეპტურის განსაზღვრა.

აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების გათვალისწინებით, შერჩეულია დამხმარე ნივთიერებები, დადგენილია მათი რაოდენობრივი თანაფარდობები და განსაზღვრულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმომქმნელი და კუჭში ხსნადი ტაბლეტების შემადგენლობა.

რაბეპრაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დაწნებით, დამხმარე ნივთიერებების, მათ შორის ანტაციდის - ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის გამოყენებით, მეტრონიდაზოლის კი კლასიკური სველი გრანულაციით.

თამარ კორინთელი<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, ლია ნადირაშვილი<sup>1</sup>,  
გიორგი ერქომაიშვილი<sup>1</sup>, მალხაზ გეთია<sup>1</sup>

### მცენარეული პროტეაზები, მათი თვისებები და თერაპიული გამოყენება

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაცის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.10>

TAMAR KORINTELI<sup>1</sup>, NANA GORGASLIDZE<sup>2</sup>, LIA NADIRASHVILI<sup>1</sup>,  
GIORGI ERKOMAISHVILI<sup>1</sup>, MALKHAZ GETIA<sup>1</sup>

### PLANT PROTEASES, THEIR PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, department of Phytochemistry; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy

#### SUMMARY

*Plant enzymes have a wide range of therapeutic activity and are characterized by minor side effects. Especially important are proteases that are actively used in medicine. They accumulate in a plant's latex and are characterized by stability and high proteolytic activity. Among them, the most widely studied are the enzyme papain, which is obtained from the fruit of the unripe Papaya plant (*Carica papaya*) and bromelain from the stem and fruit of pineapple (*Ananas comosus*). There are different ways of isolating and purifying these enzymes, as well as various methods of chemical modification for their quality improvement. The present review article describes the characterization of plant proteases, various methods of their obtaining and modification, their therapeutic significance and the existing literature on the given topic.*

**Keywords:** Papain, bromelain, plant enzymes, proteases.

მცენარეებში პროტეოლიზური ფერმენტები ჩართული არიან მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ პროცესებში, როგორცაა, ფოტონინჰიბირება, ფოტომორფოგენები თესვებში, მეთილი, ემბროგენები, კუტიკულის დეპოზიცია, ქლოროპლასტის ბიოგენები და ა.შ. მცენარეებში პროტეაზები ცილების ამინომჟავებად დაშლის პროცესში მონაწილეობენ [1].

ქიმიური რეაქციების სხვადასხვა სიჩქარეებით ერთდროული ურთიერთშეთანხმებული მიმდინარეობა განაპირობებს უჯრედის სასიცოცხლო პროცესებს. ქიმიური პროცესების სიჩქარე სხვადასხვანაირად იცვლება და შესაბამისად, უჯრედი ერთი მდგომარეობიდან მეორეში გადადის, რაც შეიძლება იყოს გამონეწეული მასში მიმდინარე პათოლოგიური ცვლილებით.

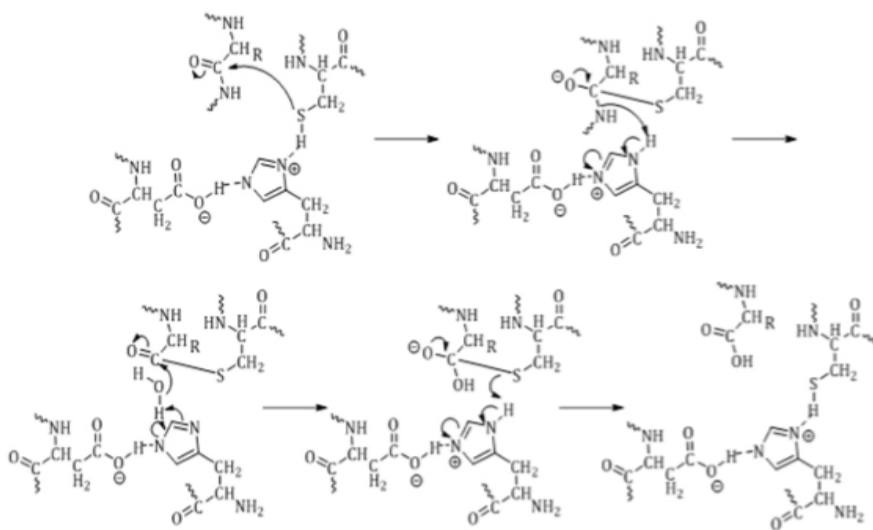
ასეთი ცვლილებების პროცესი ზედმინეწვით შეთანხმებულია ერთმანეთთან. მკვლევარები აღნიშნავენ, რომ რეაქციების სიჩქარეთა ცვლილებები ხორციელდება ე.წ. მარეგულირებელი ფერმენტების საშუალებით. ფერმენტები, როგორც ბიოლოგიური კატალიზატორები, მონაწილეობენ ცოცხალ ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიურ რეაქციებში. განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ პროტეოლიზურ ფერმენტებს. ცნობილია, რომ პროტეაზა ამინომჟავების პეპტიდური ბმების გამო წარმოადგენს მაღალმოლეკულური წონის შენაერთს [2].

მცენარეების 20 სხვადასხვა ოჯახის 15-დან 20-მდე სახეობა წარმოქმნის პროტეოლიზურ ფერმენტს რძენეწვის სახით, რომელთაც მაღალი სტაბილურობა და პროტეოლიზური აქტივობა აქვთ [3].

მცენარეული პროტეაზების უმეტესობა მიეკუთვნება ჰიდროლაზების კლასს. ჰიდროლაზები მონაწილეობენ სხვადასხვა ნაერთის ჰიდროლიზის პროცესში, რის გამოც ბევრი მათგანი მონაწილეობს საკვებში შემავალი პოლისაქარიდების, ცხიმების, ცილებისა და ნუკლეინმჟავების დეგრადაციის პროცესში. ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ნივთიერების ერთი ნაწილი წყლის მოლეკულის წყალბადს უერთდება, მეორე ნაწილი კი ჰიდროქსილს [2]. შიდა (ენდოპეპტიდაზებისთვის), N-ტერმინალური (ამინოპეპტიდაზებისთვის), ან C-ტერმინალური (კარბოქსიპეპტიდაზებისთვის) პროტეაზები პეპტიდური ბმების გახლეჩვის შემდეგ ახდენენ სუბსტრატის პეპტიდური ბმის კარბონილურ ჯგუფის პოლარიზაციას უანგზადის ან მთლიანი ოქსიანიონის სტაბილიზაციის მეშვეობით.



პროცესის შედეგად ნახშირბადატომი მზადაა გააქტიურებულ ნუკლეოფილთან ერთიერთქმედებისთვის. სამკურნალო მცენარეების პროტეაზები ამას ახორციელებენ ცისტეინ პროტეაზას ჰიდროლიზის მოქმედების მექანიზმით. პროცესის დროს კარბონილ ჯგუფის პეპტიდურ ბმაზე მოქმედებს ცის თიოლი. კარბონილის ჯგუფის უანგზადის ელექტრონების პეპტიდური ბმის განწყვეტით და წყლის აქტიური ჩართულობით პროტეაზასაგან ცილა გამონთავისუფლდება [4,5].



სურ. 1. ცისტეინ პროტეაზას ჰიდროლიზის მოქმედების მექანიზმი [6,7].

პროტეაზა	წყარო
აქტინილინი	კივი ( <i>Actinidia deliciosa</i> )
ბრომელაინი	ანანასი ( <i>Ananas comosus</i> )
კარდოზინი	არტიშოკი ( <i>Cynara cardunculus</i> )
კურკუმიზინი	ნესვი ( <i>Cucumis melo</i> )
ფიციკინი	ლეღვი ( <i>Ficus carica</i> )
ორიზასინი	ბრინჯი ( <i>Oryza sativa</i> )
პაპაინი	პაპაია ( <i>Carica papaya</i> )
ფიტეისინი	ქერი ( <i>Hordeum vulgare</i> )
ზინგიპაინი	ჯინჯერი ( <i>Zingiber officinale</i> )

ცხრილი N1: ზოგიერთი მცენარეული პროტეაზა და მათი წყარო [8,9].

მცენარეულ ცისტეინ პროტეაზებს, კონკრეტულად, ფერმენტებს რომლებიც მიიღება *Carica papaya*-დან (პაპაინი, ქიმოპაპაინი, კარიკაინი, გლიცილ ენდოპეპტიდაზა) და *Ananas comosus*-დან (ნაყოფის ბრომელაინი, ღეროს ბრომელაინი, ანანაინი, კომოსაინი) გააჩნიათ თერაპიული აქტივობა, რომელიც განპირობებულია ფართო სპექტრის ცილების სუბსტრატების, pH-ის და ტემპერატურის მიმართ ძლიერი პროტეოლიზური აქტივობით.

პაპაია (*Carica papaya*) გავრცელებულია ტროპიკულ და სუბტროპიკულ ზონებში (ინდოეთი, ცენტრალური ამერიკა, ჩინეთი, ვიეტნამი). შესაბამისად, რძენვენის შემადგენლობაც განსხვავებულია. მიღებული რძენვენის მშრალი მასის 40%-ს წარმოადგენენ ფერმენტები, ცისტეინ პროტეაზები, პაპაინი, ქიმოპაპაინი, კარიკაინი და გლიცილ ენდოპეპტიდაზა. ფერმენტები გროვდებიან და აქტიურდებიან, როდესაც რძენვენი გამოიყოფა მცენარიდან. რძენვენი მიიღება უმნიშვარი, მაგრამ თითქმის მომწიფებული პაპაიდან (15%), მისი კანის დაჭრის შედეგად გადმოსული რძენვენის შეგროვებით. რძენვენის შეგროვება ხდება დილით ადრე. ფოლადის საჭრელით კეთდება 2 ან 3 ვერტიკალური ჭრილი, 1-2 მმ სიღრმეზე [10].

ATPS-სა და Sephadex G-75-ზე დამყარებული მეთოდები, რომლებიც მოიცავენ რამდენიმე პრობის პროცედურას, ფართოდ გამოიყენება პაპაინის იზოლაციისა და გასუფთავებისთვის.

ფერმენტული აქტივობის ოპტიმიზაციისთვის, ხშირად, მიმართავენ ტიროზინის და Z-Gly-pNP მეთოდებს [11].

ავტორები თავიანთ კვლევებში პაპაინის კეთილხარისხოვნების გასაუმჯობესებლად ჩატარებული ქიმიური მოდიფიკაციის რეაქციების უპირატესობის შესახებ აღნიშნავენ. პაპაინის ქიმიური მოდიფიკაცია ხორციელდება წყალში ხსნად, ბიოშეთავსებად და ბიოდეგრადირებად პოლიმერთან – დაჟანგულ დექსტრანთან (ალდეჰიდდექსტრანთან) და L-ლიზინის ფუძეზე შექმნილ სინთეზურ ბიოდეგრადირებად პოლიმერებთან (პოლი-ამიდ 4-lys და პოლიურეთანი) კონიუგაციით. ამ პოლიმერებით მოდიფიცირებულ პრეპარატებს, აღმოაჩნდათ მაღალი სტაბილურობა ნატიურ პაპაინთან შედარებით და შენარჩუნებული ჰქონდათ საკმაოდ მაღალი პროტეოლიზური აქტივობა [12].

პაპაინს ნაყოფიდან მიღებული პაპაინის ქარვის მუჟავას ანჰიდრიდით მოდიფიცირება ზრდის პაპაინის პროტეოლიზურ აქტივობას და სტაბილურობას. სუქცინირებული პაპაინი აქტიურია სხვადასხვა ორგანულ გამხსნელებში [13].

ქიტოზანით იმობილიზაცირებული და გლუტარალდეჰიდით გააქტივებული პაპაინის თერმული სტაბილურობა საწყისთან შედარებით საგრძობლად იზრდება [14].

პაპაინის ორი ხვადასხვა ანჰიდრიდით, ვაშლის მუჟავას და პოლი-ვაშლის მუჟავას რეაგენტით ქიმიურად მოდიფიცირებული პაპაინის pH 6.0-ნიშნულიდან გადადის 9.0-მდე. ამ დროს თერმული სტაბილურობა და ტუტე გარემოსადმი რეზისტენტობა, შედარებით, გაუმჯობესებულია [15].

პაპაინის ძლიერი ანტი ანგიოგენური ეფექტის [16] გამო შესწავლილია პაპაინისა და ბრომელაინის სიმსივნის საწინააღმდეგო კომპლექსური მოქმედება [17]. პაპაინი ხელს უწყობს ჭრილობიდან დაზიანებული ქსოვილის მოცილებას, ასტიმულირებს ჭრილობის შეხორცებისა და ქსოვილის რეგენერაციის პროცესებს. ჭრილობის pH-ის შემცირების გზით ხელს უშლის მიკროორგანიზმების გამრავლებასა და შედეგად ანთების განვითარებას [18].

ახალი პაპაინის შემცველი ელასტიური ლიპოსომა გამოიყენება ჰიპერტროფული შრამების სამკურნალოდ [19]. იგი გამოიყენება სტომატოლოგიაში, ხელს უწყობს კარიესული კბილის ქსოვილების განახლებას, ასევე, ინფიცირებული ქსოვილის მოცილებას. აგრეთვე, მედის კარიესის სამკურნალო გელებში, როგორც ანტიბაქტერიული და ანთების საწინააღმდეგო ნივთიერება [20]. შესწავლილია პაპაინის და ბრომელაინის ეფექტი ოსტეოართრიტის მქონე პაციენტებში. კვლევაში აჩვენა, რომ ეს ფერმენტები მნიშვნელოვნად ამცირებენ ტკივილს და მათი ხანგრძლივი გამოყენება არ ახდენს დამაზიანებელ გეგავლენას ღვიძლზე და თირკმლებზე [21]. *In vitro* ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ პაპაინს აქვს ნაწილობრივი გავლენა კუჭის მუჟავიანობასა (pH 1.8) და პეპსინის დეგრადაციაზე [22].

ანანასის (*Ananas comosus*), როგორც სამკურნალო მცენარის გამოყენება რამდენიმე ქვეყანაში უძველესი დროიდან ხდება, ხოლო, ბრომელაინი, როგორც ნივთიერება, 1876 წლიდანაა ცნობილი [23].

ბრომელაინის ექსტრაქტის გამოყოფა ხდება ნაყოფის რბილობიდან და კანიდან და მისი გასუფთავება სხვადასხვა საფეხურზე. შესწავლილია ბრომელაინის გასუფთავების სხვადასხვა სახის ტექნიკა: სითხე-სითხე ექსტრაქცია, ორთაზიანი წყლიანი სისტემის გამოყენებით; ულტრაფილტრაცია; დალექვა და ქრომატოგრაფია [24].

ბრომელაინის ფიზიკური, ქიმიური და ფარმაკოლოგიური თვისებების გასაუმჯობესებლად მასზე ჩატარებულია ქიმიური მოდიფიკაციების რეაქციები.

ჩატარდა ანანასიდან ბრომელაინის იზოლაცია იმობილიზაციის პროცესთან ერთად. ფერმენტის მოდიფიკაცია წარიმართა ტრისილ-აგაროზის რეაგენტით. აღმოჩნდა, რომ იმობილიზებულ ფერმენტებს, თავისუფალ ფერმენტებთან შედარებით, დაბალი აქტივობა გააჩნია. მაგრამ, შეუძლია მრავალჯერადი მოქმედება და პრე ინკუბაციურ პირობებში გაცხელებისას, უფრო სტაბილურია [25].

ვაშლისმუჟავას და პოლი-ვაშლმუჟავას ანჰიდრიდით ღეროს ბრომელაინის ქიმიური მოდიფიკაციის შემდეგ, გაიზარდა თერმული სტაბილურობა და ტუტე გარემოს მიმართ რეზისტენტობა [26]. ბიფუნქციონალური ნაერთი გლუტარალდეჰიდით მოდიფიცირებული ბრომელაინი გაცხელების შემდეგ უფრო მდგრადია [6].

ბრომელაინს გააჩნია ანტითრომბული და ფიბრინოგენული მოქმედება [27], ასევე, იგი ხელს უწყობს ანტიბიოტიკების შეწოვას [28]. ექსპერიმენტით დადგენილია ანტაციდური მოქმედება

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში [29]. კვლევებში აღნიშნულია, რომ ბრომელაინის როგორც ორალური ფერმენტის გამოყენება ონკოლოგიურ პაციენტებში [30]. ბრომელაინის, ტრიფსინის, რუტინის კომბინაციის დიკლოფენაკთან შედარებითი ექსპერიმენტით, 103 პაციენტზე, მუხლის ოსტეოართროიტის სამკურნალოდ, მკურნალობის 6 კვირის შემდეგ, შედეგი დაახლოებით თანაბარი იყო [31]. ოსტეოართროიტის პათოგენეზზე მნიშვნელოვანი ეფექტი გააჩნია ბრომელაინს [32]. როგორც ანთების საწინააღმდეგო საშუალებას ბრომელაინს გააჩნია ორმაგი პირდაპირი და არაპირდაპირი მოქმედება. არაპირდაპირი - ფერმენტებზე მოქმედებით გამოიხატება. ცნობილია, რომ ბრომელაინი მოქმედებს კინინების სისტემაზე, როგორც შერჩევითი მედიატორი და იწვევს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს. მნიშვნელოვანია ბრომელაინის ანთების საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი, რომელიც განპირობებულია თრომბოქსანების და პროსტაგლინინების ბიოსინთეზზე შერჩევითი მოქმედებით [27]. ბრომელაინის დამწვრობის საწინააღმდეგო მოქმედება ასახულია მეცნიერების შრომებში [33].

სხვა სამკურნალო ნივთიერებებთან შედარებით, მცენარეული პროტეაზები გამოირჩევიან ნაკლები გვერდითი ეფექტებით. შესაბამისად შექმნილია სხვადასხვა დაავადებაზე მოქმედი პროტეოლიზური პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება კომპლექსური თერაპიის დროს ქირურგიაში. ოპერაციის შემდგომი მდგომარეობის მკურნალობაში (ანთება, თრომბოზი და შეშუპება), შეხორცებითი დაავადების პროფილაქტიკა, ოპერაციის შემდგომი ლიმფური შეშუპებების მკურნალობისათვის და პროფილაქტიკისათვის ტრავმატოლოგიაში: სშირად გამოიყენება მოტეხილობის, ამოვარდნილობის, დაჟეჟილობის, მყესების დაჭიმვის და განყვეტის, დამწვრობის დროს. ანგიოლოგიაში: ზედაპირული ვენების მწვავე თრომბოზების და თრომბოფლებიტების, პოსტთრომბოფლებიტური დაავადების მკურნალობაში, ენდარტერიტის და ქვედა კიდურების არტერიების მათობლიტირებელი ათეროსკლეროზის, რეციდიული ფლემების პროფილაქტიკასა და მკურნალობაში. უროლოგიაში შარდ-სასქესო ტრაქტის მწვავე და გამწვავებული ანთებების ცისტიტის, ურეთრიტის, ცისტოპიელიტის, პროსტატიტის სამკურნალოდ. გინეკოლოგიაში მწვავე და ქრონიკული ანთებითი დაავადებების (ადნექსიტი, სალპინგოოფორიტი); მასტოპათიის, კლიმაქტერიული პერიოდის გამწვავების სამკურნალოდ. გამოიყენება, ასევე, ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის გართულებების გამოხატულებისა და სიხშირის შემცირებისათვის. კარდიოლოგიაში, როგორც მიოკარდის ინფარქტის შემდგომი მდგომარეობის (სისხლის რეოლოგიური თვისებების გაუმჯობესება), გულის იშემიური დაავადების დროს. გასტროენტეროლოგიაში: მწვავე ჰეპატიტი, ქრონიკული ჰეპატიტის გამწვავების შემთხვევებში. რევმატოლოგიაში რევმატოიდული ართრიტის გამწვავების, ბეხტერევის დაავადების დროს, რეაქტიული ართრიტის, ოსტეოართროიტის გამწვავების პერიოდში, რბილი ქსოვილების რევმატიზმის დროს, ნევროლოგიაში კი გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ [34].

თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ფიტოქიმიის დეპარტამენტის ფერმენტოლოგიის მიმართულებაში, პაპაიას მშრალი რძენევიდან შემუშავებულია პრეპარატი კარიპაზიმი, რომელიც გამოიყენება ქირურგიაში - III ხარისხის დამწვრობების დროს ფუფხის მოცილების დასაჩქარებლად და ჭრილობებში გრანულაციური ქსოვილის ჩირქოვან-ნეკროზული ნარჩენებისაგან მოსაშორებლად; ნევროლოგიაში - ხერხემლის ოსტეოქონდროზი, როგორცაა მალთაშუა ხრტილების (დისკოების) თიაქრები და დისკოგენური რადიკულიტები, შმორლის თიაქარი, აგრეთვე თითების პოსტრავმატული კონტრაქტურები, სხვადასხვა წარმოშობის კელოიდური ნაწიბურები, მსხვილი სახსრების ართროზო-ართრიტები, მხრისა და ბეჭის პერიართრიტი, ცერებრული (მათ შორის ოპტოხიაზმური) და სპინალური არაქნოიდიტები, სახის ნერვის ნევრიტი; სტომატოლოგიაში - ქრონიკული პერიოდონტიტები, პულპიტები, გინგივიტები, პაროდონტოზები, აფთოზური და წყლულოვან-ნეკროზული სტომატიტები [35]. ამავე ინსტიტუტის მეცნიერების მიერ პაპაიას პროტეოლიზური აქტივობის საფუძველზე პაპაიასაგან შემუშავდა ორი ახალი წამლის ფორმა, კარიპაზიმის მალამო - GE 400 და კარიპაზიმის გელი - GE400, რომლებიც გარეგანი გამოყენების პროტეოლიზური საშუალება, არღვევს ნეკროზულ ქსოვილს, ათხელებს ბლანტ ექსუდატებს და თრომბებს. გამოიყენება სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადების თავიდან ასაცილებლად და ფიზიოლოგიური მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად: სხვადასხვა წარმოშობის კელოიდური ნაწიბურების; სხვადასხვა სახის დეგენერაციული - დისტროფიული დაავადებების, ოსტეოართროზის, ართროზის, სპონდილოზის სამკურნალოდ შემანარჩუნებელი თერაპიისათვის [36].

ინსტიტუტში მიმდინარეობს პაპაინისა და ბრომელაინის ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლა და მათი შემცველი გელების შემუშავება [37,38]. სადოქტორო პროგრამით, „ფერმენტების შემცველი სუბსტანციებიდან ძვალ-სახსროვანი პათოლოგიების სამკურნალო მოქმედების გელების შემუშავება და სტანდარტიზაცია.“

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Estelle M. Proteases and cellular regulation in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 2001 Jun;4(3):254–60.
2. ახვლედიანი. ფერმენტოლოგიის მოკლე კურსი. თბილისის უნივერსიტეტის გამოცემა; 1980.
3. Leme FM, Bento JPSP, Fabiano VS, González JDV, Pott VJ, Arruda R do C de O. New Aspects of Secretory Structures in Five Alismataceae Species: Laticifers or Ducts? *Plants.* 2021 Dec 8;10(12):2694.
4. Barrett A, Rawlings N. Families and clans of cysteine peptidases. *Perspect Drug Discov Des.* 1996 Jan 12; 6:1–11.
5. Veltri CA. Proteases: Nature’s Destroyers and the Drugs that Stop Them. *Pharm Pharmacol Int J* [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2021 Dec 16]; 2(6). Available from: <https://medcraveonline.com/PPIJ/proteases-naturesquos-destroyers-and-the-drugs-that-stop-them.html>
6. Anwar T, Ahmad B, Younus H. Cross-linked stem bromelain: A more stabilized active preparation. *Biocatal Biotransformation.* 2007 Jan 1; 25(6):453–8.
7. Bencharitiwong R, van der Kleij HPM, Koppelman SJ, Nowak-Węgrzyn A. Effect of chemical modifications on allergenic potency of peanut proteins. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jun; 36(3):185–91.
8. Salas CE, Dittz D, Torres M-J. Plant Proteolytic Enzymes: Their Role as Natural Pharmacophores. In: Guevara MG, Daleo GR, editors. *Biotechnological Applications of Plant Proteolytic Enzymes* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 Dec 16]. p. 107–27. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97132-2\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97132-2_5)
9. Silva-López RE, Gonçalves RN. Therapeutic proteases from plants: biopharmaceuticals with multiple applications. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2019 Mar 28; 6(2):101–9.
10. Monti R, A B, C T, Contiero J. Purification of papain from fresh latex of *Carica papaya*. *Braz Arch Biol Technol.* 2000 Jan 1; 43.
11. Paul B, Nasreen M, Sarker A, Islam R. ISOLATION, PURIFICATION AND MODIFICATION OF PAPAINE ENZYME TO ASCERTAIN INDUSTRIALLY VALUABLE NATURE. :12.
12. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ПАПАЙИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ - Научное обозрение. *Медицинские науки (научный журнал)* [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=960>
13. Roy J, Sumi S, Kunju kunju S, Abraham T. Chemical modification and immobilization of papain. *J Chem Technol Biotechnol.* 2005 Feb 1; 80:184–8.
14. Lin K-P, Feng G-J, Pu F-L, Hou X-D, Cao S-L. Enhancing the Thermostability of Papain by Immobilizing on Deep Eutectic Solvents-Treated Chitosan with Optimal Microporous Structure and Catalytic Microenvironment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8:1177.
15. Xue Y, Li S-B, Zhang H-T, Nie H-L, Zhu L-M, Branford-White C. Enzyme Design by Chemical Modification of Papain Lysine. In: 2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering. 2009.1–4.
16. Mohr T, Desser L. Plant proteolytic enzyme papain abrogates angiogenic activation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Sep; 13:231.
17. Müller A, Barat S, Chen X, Bui KC, Bozko P. et al. Comparative study of antitumor effects of bromelain and papain in human cholangiocarcinoma cell lines. *Int J Oncol.* 2016 May;48(5):2025–34.
18. Leite AP, de Oliveira BGRB, Soares MF, Barrocas DLR. [Use and effectiveness of papain in the wound healing process: a systematic review]. *Rev Gaucha Enferm.* 2012 Sep; 33(3):198–207.
19. Chen Y-Y, Lu Y-H, Ma C-H, Tao W-W, Zhu J-J, Zhang X. A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2017 Mar; 87:82–91.
20. Tripathi RS, Pathak K. Optimization studies on development and evaluation of papain-based in situ gelling system for chemomechanical caries removal. *Pharm Dev Technol.* 2015 Nov; 20(7):801–11.

21. Naeem H, Naqvi SN-U-H, Perveen R, Ishaque F, Bano R, Abrar H, et al. Efficiency of proteolytic enzymes in treating lumbar spine osteoarthritis (low back pain) patients and its effects on liver and kidney enzymes. *Pak J Pharm Sci.* 2020 Jan; 33(1(Supplementary)):371–8.
22. Amri E, Mamboya F. Papain, a plant enzyme of biological importance: A review. *Am J Biochem Biotechnol.* 2012 Feb 1; 8:99–104.
23. Rani K, Rana R, Datt S. Review on latest overview of proteases. *Int J Curr Life Sci.* 2012 Jan 1; 2:12-8.
24. de Lencastre Novaes LC, Jozala AF, Lopes AM, de Carvalho Santos-Ebinuma V, Mazzola PG, Pessoa Junior A. Stability, purification, and applications of bromelain: A review. *Biotechnol Prog.* 2016 Feb; 32(1):5–13.
25. Ngadiah L, Ferdinal F. Isolation and covalent immobilization of bromelain (EC 3.4.22.31) on tressyl-agarose and its effects on the activity and stability of the enzymes. 2019 Jan.
26. Xue Y, Wu C-Y, Branford-White CJ, Ning X, Nie H-L, Zhu L-M. Chemical modification of stem bromelain with anhydride groups to enhance its stability and catalytic activity. *J Mol Catal B Enzym.* 2010; 3–4(63):188–93.
27. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnol Res Int.* 2012 Dec 10:e976203.
28. Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, Tareq AM, Nainu F, Cicia D, et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life.* 2021 Apr; 11(4):317.
29. Hale LP. Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *Int Immunopharmacol.* 2004 Feb; 4(2):255–64.
30. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FAA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett.* 2010 Apr 28; 290(2):148–56.
31. Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W, Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee--a double-blind prospective randomized study. *Clin Rheumatol.* 2004 Oct; 23(5):410–5.
32. Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004 Dec; 1(3):251–7.
33. Rosenberg L, Shoham Y, Krieger Y, Rubin G, Sander F, Koller J, et al. Minimally invasive burn care: a review of seven clinical studies of rapid and selective debridement using a bromelain-based debriding enzyme (Nexobrid®). *Ann Burns Fire Disasters.* 2015 Dec 31; 28(4):264–74.
34. Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Nov; 8(6):542–6.
35. Г.Еркомаишвили, Г. Абуладзе, Б. Иашвили, Д. Чантурия, Е. Имнадзе, Ж. Новикова, Э. Сацерадзе, А. Гоциридзе, В. Россинский. Способ получения средства, обладающего некролитической активностью. Изобретение СССР, Авт. свид. №1251379, 15.04.1986г.
36. N. Gorgaslidze, G. Erkomaishvili, N. Nizharadze, L. Nadirashvili. The study of some properties of papain containing gels. –Proceeding of the Georgian National Academy of sciences, Chemical series 2016, 42(4): 550-552.
37. N. Gorgaslidze, L. Nadirashvili, G. Erkomaishvili, N. Nizharadze. Comparative study of some physico-chemical properties of fruit bromelain and stem bromelain from ananas comosus for development of the methods of standartization. – Proceeding of the Georgian National Academy of sciences, Chemical series 2016, 42(4) 546-549.
38. N. Gorgaslidze, L. Nadirashvili, G. Erkomaishvili. T. Korinteli. Comparative analysis of protein determination methods in bromelain. International Scientific Conference “GREEN MEDICATIONS - BY GREEN TECHNOLOGIES - FOR HEALTHY LIFE”, 27-28 September, 2019 Tbilisi, Georgia.

ТАМАР КОРИНТЕЛИ<sup>1</sup>, НАНА ГОРГАСЛИДZE<sup>2</sup>, ЛИЯ НАДИРАШВИЛИ<sup>1</sup>,  
 ГЕОРГИЙ ЭРКОМАИШВИЛИ<sup>1</sup>, МАЛХАЗ ГЕТИЯ<sup>1</sup>

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОТЕАЗЫ, ИХ СВОЙСТВА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Растительные ферменты обладают широким спектром терапевтической активности и характеризуются незначительными побочными эффектами. Особенно важны протеазы, которые активно используются в медицине. Они накапливаются в млечном соке растений, отличаются стабильностью и высокой протеолитической активностью. Среди них наиболее широко изучен фермент папаин, который получают из незрелых плодов растения папайя (*Carica papaya*) и бромелаин из стебля и плодов ананаса (*Ananas comosus*). Разработаны разные способы их получения и очистки, также для улучшения их качества используются многие методы химической модификации. В представленной обзорной статье представлена характеристика растительных протеаз, различные методы их получения, модификации, их терапевтическое значение и предоставляется литература по данной теме.

თამარ კორინთელი<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, ლია ნადირაშვილი<sup>1</sup>,  
 გიორგი ერქომაიშვილი<sup>1</sup>, მალხაზ გეთია<sup>1</sup>

### მცენარეული პროტეაზები, მათი თვისებები და თერაპიული გამოყენება

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

მცენარეულ ფერმენტებს გააჩნიათ ფართო თერაპიული აქტივობა და გამოირჩევიან მცირე გვერდითი ეფექტებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პროტეაზები, რომლებიც აქტიურად გამოიყენება მედიცინაში. ისინი გროვდებიან მცენარის რძენვენში, გამოირჩევიან სტაბილურობითა და მაღალი პროტეოლიზური აქტივობით. მათ შორის, ყველაზე ფართოდ შესწავლილია ფერმენტი პაპაინი, რომელიც მიიღება მცენარე პაპაიას (*Carica papaya*) უმწიფარი ნაყოფისგან და ბრომელაინი - ანანასის (*Ananas comosus*) ღეროსგან და ნაყოფისგან.

შემუშავებულია მათი მიღებისა და გასუფთავების სხვადასხვა ხერხი, ასევე, კეთილხარისხოვნების გასაუმჯობესებლად გამოიყენება ქიმიური მოდიფიკაციის მრავალი მეთოდი. წარმოდგენილ მიმოხილვით სტატიაში აღწერილია მცენარეული პროტეაზების დახასიათება, მიღებისა და მოდიფიკაციის სხვადასხვა მეთოდი, თერაპიული მნიშვნელობა და მოყვანილია საკითხის ირგვლივ არსებული ლიტერატურა.



БЕЛЛА КИКАЛИШВИЛИ, ЦИСАНА СУЛАКВЕЛИДЗЕ, МАРИАМ МАЛАНИЯ,  
ДУРМИШХАН ТУРАБЕЛИДЗЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ СЕМЯН СОИ (*GLYCINE HISPIDA* MAXIM) ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ГРУЗИИ

Тбилисский государственный медицинский университет; Институт фармакохимии им. И.  
Кутателадзе; Тбилиси, Грузия

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.11>

BELA KIKALISHVILI, TSISANA SULAKVELIDZE, MARIAM MALANIA,  
DURMISHKHAN TURABELIDZE

LIPIDS AND SOME BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES OF *GLYCINE HISPIDA* MAXIM SEED'S  
OIL GROWING IN GEORGIA

Tbilisi State Medical University; Kutateladze Institute of Pharmacochimistry; Tbilisi. Georgia.

SUMMARY

*The aim of the presented work is study of lipids and some biological active substances of Glycine hispida Maxim L. seed's oil, collected in the west Georgia. Cold pressing extraction were implemented. According to the standard procedures in seed's oils samples are analyzed fatty acids: tetradecanoic acid 0.06%, hexadecenoic acid 13,09%, hexadecenoic acid 0,07%, heptadecanoic acid 0,09%, octadecanoic acid 4,1%, 9- octadecenoic acid 26,12%, 9,12 octadecadienoic acid 52,48%, eicosanoic acid 0,32%, eicosadienoic acid 0,41%.*

*According to obtained results, it was established, that the chromatographic profile of growing in Georgia Glycine hispida Maxim L. is rich with very important biological active components and fatty acid composition which are very necessary in medical production and high-quality cosmetics.*

**Keywords:** Biological active substances, Lipids, fatty acid composition.

Как известно, современные методы спектрального анализа позволяют определить не только химический состав, но и структуру анализируемых веществ. Экология, почвенно-климатические условия, ареал обитания все эти составляющие определенным образом влияют на химический состав растений.

С целью выявления новых перспективных объектов, содержащих биологически и фармакологически активные компоненты, в ТГМУ, института Фармакохимии им. И.Кутателадзе постоянно проводится скрининг культивированных и эндемичных видов растений, произрастающих на территории Грузии, которые в последствие могут быть предложены в виде лекарственного сырья для создания новых лекарственных и парфюмерно-косметологических средств [3,5,6,9,14].

В результате исследовательских работ, проведенных в направлении липидов и антрахинонов института Фармакохимии, связанных с оценкой результатов качественного и количественного анализов состава суммы липидов, а также отдельных биологически активных компонентов, наибольший интерес вызвала композиция, полученная из широко распространенного в Западной Грузии (в основном регионы Имеретии) стручкового растения - сои (*Glycine hispida Maxim*–семейство *Fabaceae*) [17].

Соя (*Glycine hispida Maxim*) является однолетним стручковым растением, с разветвленным стеблем длиной до 50 см. Встречается на берегу рек; опушках лесонасаждений; песчаных, каменистых и суглинистых склонах; иногда образует небольшие заросли. Размножается семенами и дает обильную поросль. Плоды собирают в период полной зрелости (июль – август).

В химический состав сои на ряду с липидами входят в большом количестве флавоноиды и циклоартановые тритерпеноиды [9]. Соевое масло, содержит до 34-40% белков и 20-30% углеводов, а также витамины, смолы, аминокислоты, каротиноиды, жирные кислоты, комплекс фосфолипидов, флавоноиды и микроэлементы.

Масло семян сои обладает хорошо выраженными лечебно-профилактическими свойствами и достаточно широко используется в народной и практической медицине. Играет важную роль при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Обладает положительным влиянием

на функциональное состояние печени, желудка и кишечного тракта, а также используется для профилактики атеросклероза, сахарного диабета, онкологических заболеваний и нарушений обмена веществ. При регулярном употреблении значительно снижает уровень холестерина в крови, предупреждает почечно-каменные заболевания, стимулирует перистальтику кишечника и улучшает общий метаболизм. Является легко усвояемым средством. Снижает процессы старения и ускоряет регенерацию кожной ткани. Применяется при ожогах и механических повреждениях кожи, а также широко используется в косметике, оказывает смягчающее и восстанавливающее действие при нарушениях эластичности кожи, делая ее бархатистой и упругой, предотвращая потерю влаги [13,8].

Целью наших исследований было изучение липидной композиции и некоторых биологически активных веществ в масле семян сои, произрастающей в Западной Грузии.

**Материал и методы исследования.** Объектом исследования является масло семян сои (*Glycine hispida Maxim*), собранных в период полной зрелости в Западной Грузии.

После воздушного высушивания, семена экстрагировали *n*-гексаном. Получали нейтральные липиды маслообразной консистенции жёлтого цвета. Разделение проводили методом одномерной тонкослойной хроматографии. Подвижная фаза: петролейный эфир, диэтиловый эфир и ледяная уксусная кислота в соотношении 85:14:1. TLC Silica gel F254 (20 cm × 20 cm, Merck, Darmstadt, Germany).

Толщина покрытия – 0,5 мм. Детектирование осуществлено парами йода и 30% серной кислотой, в процессе идентификации учитывались  $R_f$  параметры свидетелей. [1,4,10].

Полярные липиды были извлечены из оставшегося шрота экстракцией смесью хлороформ-метанол, в виде густой консистенции жёлто-коричневого цвета. В сумме полярных липидов качественный анализ на содержание фосфолипидов проводили методом двухмерной хроматографии, в котором 1-ая подвижная фаза содержала хлороформ, метанол, 25% амиак (65:30:5), а 2-ая подвижная фаза – хлороформ, метанол, ледяную уксусную кислоту и воду (170:25:25:6). Неподвижной фазой служили TLC Silica gel F254 (20 cm × 20 cm, Merck, Darmstadt, Germany). Толщина покрытия – 0,5 мм. Детектирование осуществлялось парами йода и реактивом Васковского. В процессе идентификации учитывались  $R_f$  параметры свидетелей.

В семенах сои проведен качественный анализ аминокислот. Аминокислоты экстрагировали 80% этанолом и в дальнейшем хроматографировали в присутствии свидетелей на силикагелевых пластинках. Подвижная фаза содержала бутанол, ледяную уксусную кислоту и воду (6:2:2). Проявитель – 1,0% нингидрин.

Качественная идентификация наличия каротиноидов в суммарном объеме нейтральных липидов осуществлялась методом окрашивания, а количественное определение последующей спектрометрией на волне  $\lambda=451$  нм. [4,18].

**Экстракция нейтральных липидов.** Семена сои, собранные в период полной зрелости, после воздушного высушивания, четырехкратно экстрагировали *n*-гексаном при температуре 20 - 22°C в соотношении 1:5 и сгущали до маслообразной консистенции желтоватого цвета на вакуум – ротационном аппарате при температуре 60°C. Выход нейтральных липидов составлял 28%. Разделение проводили методом тонкослойной хроматографии.

В масле семян сои идентифицированы следующие классы веществ: углеводороды, триглицериды, жирные кислоты, стеринны и определены физико-химические показатели: удельный вес  $d_4^{20}$  – 0,910; кислотное число 2,6 мг (КОН) г; йодное число 110%; показатель преломления  $D_n^{20}$  – 1,473 [4].

**Процесс метилирования.** Согласно Sukhija and Palmquist, процесс имел одноступенчатый характер и проводился в стеклянных сосудах метиловым раствором соляной кислоты при температуре 70°C в течение 2 часов. Хромато-масс анализ метиловых эфиров жирных кислот проведён на газовом хроматографе Agilent technologies 7890 B, оснащённом автоматическим инжектором-дозатором, соединённым с капиллярной колонкой (30м x 250м x 25м) HP – 5 ms Ultra Inhert и масс-спектрометрическим детектором Agilent. Температура инжектора 280°C, детектора 280°C. Начальная температура колонки 60°C две минуты, с ростом температурного режима 2,5 градусов в минуту до 100°C и последующим ростом температурного режима 7,0 градусов в минуту



до 280°C. Температура детектора 280°C. Анализ полученных данных и идентификация проведены согласно NIST базы данных [11,15,16].

**Экстракция полярных липидов.** Полярные липиды были извлечены из оставшегося шрота четырехкратной экстракцией смесью хлороформ-метанол (2:1). Экстракты сливались и доводились до густой консистенции вакуум-ротационным испарителем. Суммарный количественный выход соответствовал 2,1%. Качественный анализ на содержание фосфолипидов проведен методом двумерной хроматографии. Качественно обнаружены следующие фосфолипиды: лизофосфатидилинозит, фосфатидилинозит, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, N-ациллизофосфатидилэтанолламин.

**Количественная оценка фосфолипидов.** В исследуемом материале количественная оценка фосфолипидов, согласно неорганическому фосфору, проведена методом спектрофотометрии (NaPo – Spec 2) при длине волны  $\lambda=620$  нм. [12]. В суммарном объеме полярных липидов количественно идентифицированы следующие фосфолипиды: фосфатидилинозит-0,33%; фосфатидилхолин-0,78%; фосфатидилэтанолламин-0,56%; N – ациллизофосфатидилэтанолламин 0,19%.

**Анализ аминокислот.** В семенах сои проведен качественный анализ аминокислот. Аминокислоты экстрагировали 80% этанолом и в дальнейшем хроматографировали в присутствии свидетелей (набор аминокислот) на силикагелевых пластинках [4]. Сравнительная оценка R<sub>f</sub> исследуемого материала с данными свидетелей подтвердила наличие следующих аминокислот: аргининовой, аспарагиновой, аланиновой, сериновой, метиониновой, валиновой, лейциновой.

**Анализ каротиноидов.** Качественная идентификация наличия каротиноидов в суммарном объеме нейтральных липидов осуществлена методом цветной реакции, а количественное определение последующей спектрометрией на волне  $\lambda=451$  нм. Количественное содержание каротиноидов в масле семян сои составляло 6,1 мг% [18]. В масле семян сои также качественно обнаружен витамин E.

#### Результаты и их обсуждения

В виду того, что жирные кислоты являются нелетучими или малолетучими веществами, перед газо-жидкостным хроматографическим разделением их превращали в эфирные производные. Метилирование осуществлено согласно методике [11].

Таблица N1. Жирнокислотная композиция масла семян сои.

Кислоты	Время удерживания	Площадь (мм <sup>2</sup> )	Содержание %
тетрадекановая	21.995	48914.08	0,06
гексадекановая	27.358	10268543.78	13,09
гексадеценная	29.230	50200.63	0,07
гептадекановая	29.848	71615.52	0,09
октадекановая	32.258	3213635.25	4,1
октадецен-9-овая	31.679	20491667.71	26,12
октадекадиен-9,12-овая	32.253	41179415.02	52,48
эйкозановая	36.755	248126.75	0,32
докозановая	40.921	322848.87	0,41

На **таблице 1** показана композиция жирно кислотного содержания масла семян сои (*Glycine hispida Maxim*), собранного в период зрелости (западные регионы Грузии). Масло имеет сложную структуру, содержит полиеновые и моноеновые жирные кислоты, из которых количественно идентифицированы девять жирных кислот (тетрадекановая, гексадекановая, гексадеценная, гептадекановая, октадекановая, октадецен-9-овая, октадекадиен-9,12-овая, эйкозановая, докозановая) обычно присутствующих в маслах растительного происхождения. Таким образом, жирнокислотный состав масла сои содержит исключительно необходимые для жизнедеятельности

организма компоненты, из которых качественно и количественно хроматографически идентифицированы три ненасыщенных и шесть насыщенных жирных кислот.

Из них особое внимание заслуживает гексадекановая кислота, содержание которой в исследуемом масле достигает 13,09%, что говорит о масле семян сои как об особо перспективном масле для фармации, парфюмерном - косметологическом аспектах, но и в форме биологически активной добавки. Содержание докозановой и ейкозановой кислот, также играющих важную роль в жизнедеятельности организма, относительно высокое их содержание в масле: 0,41% и 0,32% соответственно.

Заслуживает внимания достаточно высокий уровень октадекановой кислоты (4,1%). Указанный уровень ее содержания может иметь практическое значение в вопросах этерификации. Метилстеараты, как жировая основа, необходимы для создания некоторых лекарственных форм, стандартизированных лекарственных смесей лечебно-профилактического значения.

Количество тетрадекановой (0,06%) и гептадекановой кислот (0,09%) незначительно и могут быть отнесены к жирным кислотам, входящих в состав большинства растительных масел. Достоверное же различие их содержания в масле ( $p < 0,05$ ) в определенном мере может быть связано с экологическими и климатическими условиями их произрастания.

Суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот значительно преобладает над количественным содержанием насыщенных. В масле сои идентифицированы две мононенасыщенные и одна полиненасыщенная жирная кислота, суммарное содержание которых превышает 78,0%-ов от общего объема жирнокислотной субстанции ( $p < 0,01$ ), что позволяет на основании хроматографического анализа отнести их к достаточно распространенной группе масел растительного происхождения - олеино-линоленово жирнокислотным маслам.

В группе мононенасыщенных жирных кислот масла семян сои значительно доминирует октадецен-9-овая кислота, количество которой достигает 26,12%, в то время как количество гексадеценной кислоты не превышает 0,07%. Обе кислоты являются представителями класса незаменимых кислот, подчеркивающие его натуральность и ценность. Учитывая, что незаменимые жирные кислоты, которые содержат минимум одну двойную связь на расстоянии более девяти атомов углерода от карбоксильной группы все-таки не способны к самостоятельному синтезу в организме, поэтому необходим дополнительный источник поступления. Именно масло семян сои является таким незаменимым биологическим продуктом [17].

Рандомизированные клинические испытания подтверждают необходимость вышеуказанных кислот организму человека и животных, т.к. совместно с линолевой кислотой считаются важными основой большинства питательных продуктов [2].

Согласно ТСХ анализу, полиненасыщенная октадекадиен-9,12-овая кислота является основной жирнокислотной составляющей (52,48%) масла сои, которая, подобно классу ненасыщенных жирных кислот, выполняет ведущую роль в процессах функционирования субклеточных мембран.

Как видно из результатов проведенных исследований, масло из семян сои представляет собой невысыхающее растительное масло, содержащее ненасыщенные кислоты и важные биологические компоненты в виде следующих классов веществ: углеводороды, триглицериды, стерины, каротиноиды, аминокислоты и витамины.

Совокупность жирнокислотного состава масла семян сои с биологически активными компонентами (витамины, аминокислоты, каротиноиды), входящими в его состав, придает ему лечебные свойства, установлено исключительно важное значение для человеческого организма, которое включает в себя ответственность за рост и обновление клеток, имеет полноценное питательное значение.

Благодаря незаменимым жирным кислотам, масло может обладать способностью эффективно выводить радионуклеиды и тяжелые металлы из организма, что особенно важно для экологически загрязненных районов [7].

На его основе приготовленные препараты могут найти применение не только в медицине, но и в парфюмерно - косметической практике.

**ლიტერატურა:**

1. Darrin L., Smith N. Mass Spectrometry Applications in Forensic Science. Encyclopedia of Analytical Chemistry. John Wiley. Sons LTD. New York City. 2010. [https://doi.org/10.1002/9780470027318\\_a\\_9121](https://doi.org/10.1002/9780470027318_a_9121).
2. Dhellot G., Matouba E. Extracion chemical composition nutrition characterization of vegetable oils. // African Biotechnol. 2006; 5(11): 1095-1101.
3. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia, a nomenclatural checklist. Tbilisi. 2005:96-97
4. Kates M. Techniques of Lipidology: Isolation, Analysis and Identification of Lipids. M. 1975.
5. Kikalishvili B., Sulakvelidze Ts. et.al. Study of Lipid composition of some plants growing in Georgian //International Academy Journal. Web of Scholar. JSSN. 2018-167-24.3 (33):19-21
6. Kikalishvili B., Zurabashvili D., et.al. Study of Lipids seed's oil of vitex agnus castus growing in Georgia. //Georg.Med.New. N7-8 (256-257) 2016:77-81.
7. Prasad R. Encyclopedia of Food Science, Food Technology and Nutrition. Academic Press. London. 2012. (5668).
8. Samuelsen J. //Ethnopharmacol., 71.1 (2009).
9. Shalashvili K., Sutiashvili M., et.al. Results of Preliminary study of Plants of Georgian Flora for the content of Flavonoids and triterpenoids. //Georg.med.New. N9 (294) 2019:171-181.
10. Sponngord R.Y., Sum M. Enhancement of an analytical method for the determination oils in viecine adsorbed formulation. //J.Parm/biomed Anal. 2008; 52: 554-556.
11. Sukhija P.S., Palmquist D. Rapid method for determination of total fatty acid content and composition of feedstuffs and feces. //J.Agric.Food Chem. 1988; 36:1202-1206.
12. Государственная фармакопея России XIII изд. 2015.
13. Дятловская Э.В., Липиды как биоэффекторы. //Вестии Росс. Аиад. Мед.наук. 2018, 2:84-90
14. Еленевский А.Г., Соловьева В. И. и др. //Ботаника. Систематика высших надземных растений. М, 2016, 520.
15. Зурабашვილი ზ.ა., სუნიოვა ი.ა. კნ. ტონკოსლოინა ხრომატოგრაფია პოდ ვისოკიმ დავლიემ ვ ანალიზე რასტიტელნოგო სურუა. М, 1989, 224სტ.
16. Карлин И.П., Семкин Е.П. Определение вида масел методом хроматографии. М.Министр Юстиции и судебной экспертизы. Методическое письмо. 2010; 50.
17. Петибская В.С. Соя-химический состав и использование. Майкоп. ОАО полиграф. ЮГ. 2012.
18. ФС.42.1052-76.

*ბელა კიკალიშვილი, ცისანა სულაქველიძე, მარიამ მალანია, დურმიშხან ტურაბელიძე*  
**საქართველოში მოზარდი სოიოს თესლის (*Glycine hispida Maxim*) შესწავლა ლიპიდების და**  
**ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების შემცველობაზე**  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის  
 ინსტიტუტი; თბილისი, საქართველო.

**რეზიუმე**

საქართველოში მოზარდი მცენარეების ფიტოქიმიური გამოკვლევების პერსპექტიულობა დამოკიდებულია არა მარტო მათ მრავალსახეობაზე, არამედ გეოგრაფიულ ადგილმდებარეობასა და ეკოლოგიურ მდგომარეობაზე, რაც მნიშვნელოვნად აისახება ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების თვისობრივ შემადგენლობასა და რაოდენობრივ შემცველობაზე.

კვლევის მიზანია ლიპიდური კომპოზიციისა და ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების შესწავლა საქართველოს, კერძოდ დასავლეთ რეგიონებში მოზარდი სოიოს (*Glycine hispida Maxim*) თესლებში.

სოიოს თესლის ზეთში თვისობრივად და რაოდენობრივად იდენტიფიცირებულია ნეიტრალური და პოლარული ლიპიდები, კაროტინოიდები, ამინომჟავები და ზოგიერთი ვიტამინები. ცხიმოვანი მჟავების კომპოზიციიდან სოიოს თესლის ზეთში რაოდენობრივად

განსაზღვრულია ტეტრადეკანის, ჰექსადეკანის, ჰექსადეცენის, ჰეპტადეკანის, ოქტადეკანის, 9-ოქტადეცენის, 9,12-ოქტადეკადიენის, ეიკოზანის, დოკოზანის მჟავები.

ნაჩვენებია, რომ საქართველოში კულტივირებული სოიოს თესლის ზეთი მიეკუთვნება ოლეინო-ლინოლენის ჯგუფის ზეთებს, არანაჯერი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობით. იგი მდიდარია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით: ნახშირწყალბადები, ტრიგლიცერიდები, სტერინები, კაროტინოიდები, ამინომჟავები და ვიტამინები, რაც ანიჭებს საქართველოში მოზარდი სოიოს ზეთს დიდ მნიშვნელობას და შემდგომში მის შესაძლო გამოყენებას, როგორც სამედიცინო პრაქტიკაში, ასევე პარფიუმერია-კოსმეტოლოგიაში.

*БЕЛЛА КИКАЛИШВИЛИ, ЦИСАНА СУЛАКВЕЛИДЗЕ, МАРИАМ МАЛАНИЯ,  
ДУРМИШХАН ТУРАБЕЛИДЗЕ*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЕМЯН СОИ (GLYCINE HISPIDA MAXIM) ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ГРУЗИИ**

Тбилисский государственный медицинский университет; Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; Тбилиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Перспективность фитохимических исследований растений, произрастающих в Грузии связана с многочисленным видовым многообразием растительных источников, необходимых для лекарственных препаратов и также экологическим ареалом их произрастания, который значительно влияет на качественный и количественный состав биологически активных соединений.

Целью исследования является анализ липидной композиции и содержания некоторых биологически активных веществ в масле семян сои, произрастающей в западных регионах Грузии.

В масле семян сои качественно и количественно идентифицированы нейтральные и полярные липиды, каротиноиды, аминокислоты и ряд витаминов. Из жирнокислотной композиции масла семян сои определено количественное содержание тетрадекановой, гексадекановой, гексадеценной, гептадекановой, октадекановой, октадецен-9-овой, октадекадиен 9,12-овой, ейкозановой, докозановой кислот.

Показано, что масло семян сои, произрастающей в Грузии, относится к группе олеино-линоленовым невысыхающим маслам с богатым содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Наличие важных биологических компонентов в виде следующих веществ: углеводороды, триглицериды, стерин, каротиноиды, аминокислоты и витамины придают маслу семян сои особую значимость в аспекте создания фармацевтических и парфюмерно-косметологических лечебно-профилактических средств.



KETEVAN SANIKIDZE<sup>1</sup>, IRMA MAMATSASHVILI<sup>2</sup>, SHALVA PETRIASHVILI<sup>1</sup>  
 URIC ACID LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

<sup>1</sup>Aleksandre Aladashvili Clinic, <sup>2</sup>The First University Clinic of TSMU

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.12>

ქეთევან სანიკიძე<sup>1</sup>, ირმა მამაცაშვილი<sup>2</sup>, შალვა პეტრიაშვილი<sup>1</sup>

ჰიპერურიკემიის მკურნალობა გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში

<sup>1</sup>ალექსანდრე ალადაშვილის სახელობის კლინიკა; <sup>2</sup>თსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა

### რეზიუმე

ჰიპერურიკემია მნიშვნელოვან თანმხლებ პათოლოგიას წარმოადგენს გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში და ასოცირდება კლინიკური მდგომარეობის გაუარესებასთან და დაავადების ცუდ გამოსავალთან. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს ალოპურიინოლის კლინიკური უსაფრთხოება და ეფექტურობა გულის უკმარისობის და ჰიპერურიკემიის მქონე პაციენტებში. გამოვიკვლიეთ გულის უკმარისობის მქონე 75 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერურიკემია; 50-მა პაციენტმა (ჯგუფი-1) მიიღო ალოპურიინოლი, პაციენტთა უმრავლესობაში სანყისი დოზა იყო 200მგ/დღეში და მცირდებოდა მათი თირკმლის ფუნქციის ან შარდმუყავას დონის მიხედვით. 25 პაციენტი (ჯგუფი-2) – საკონტროლო ჯგუფი. მკურნალობის ხანგრძლივობა იყო 6 თვე. პაციენტებს უტარდებოდათ კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევები, დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობა ისაზღვრებოდა 6-ნუთიანი სიარულის ტესტით.

ალოპურიინოლის კლინიკური უსაფრთხოება და ეფექტურობა სარწმუნო იყო გულის უკმარისობის და ჰიპერურიკემიის მქონე პაციენტებში. პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ ალოპურიინოლს, შარდმუყავას დონის შემცირებასთან ერთად აღენიშნებოდათ გულის უკმარისობის მოვლენების შემცირება, ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების გაუმჯობესება (განდევნის ფრაქცია, დარტყმითი მოცულობა, მარცხენა პარკუჭის მასის ინდექსი და მოცულობა); ალოპურიინოლის გამოყენება (განსაკუთრებით მაღალი დოზებით) ასოცირებული იყო გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მოვლენების დაბალ სიხშირესთან, განსხვავებით იმ პაციენტებისგან, რომლებსაც არ ჰქონდათ დანიშნული ალოპურიინოლი. პაციენტებს შორის, რომლებსაც აქვთ გულის უკმარისობა და შრატში შარდმუყავას მაღალი დონე, ალოპურიინოლის გამოყენება უსაფრთხოა და მტკიცედ უკავშირდება გაუმჯობესებულ შედეგებს. მაშასადამე, ალოპურიინოლი შეიძლება განხილულ იყოს, როგორც მნიშვნელოვანი თერაპია, გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების გარკვეულ ჯგუფებში.

Hyperuricemia is often accompanied by heart failure (HF), since 47-56% of patients with heart failure has been reported to associate with hyperuricemia [1,2]. In patients with HF, the prevalence of hyperuricemia ranges from 30 to 60% [3]. Ogino et al [2] reported that the prevalence of hyperuricemia increased in line with the NYHA classification and that the level of serum uric acid correlated to insulin resistance and renal function. Hyperuricemia was also an indicator of poor prognosis in HF [4] A meta-analysis of observational studies showed that hyperuricemia was associated with an increased risk of HF and the risk of all-cause mortality and the composite endpoint, respectively [5].

Despite advances in our understanding of its pathology and improvements in its management, heart failure (HF) remains a common disease with high morbidity and mortality and is a significant public health burden on healthcare systems [6,7]. Inflammatory systems and oxidative stress are involved in the development and progression of HF [2-6]. Various oxidative stress markers, such as 8-hydroxy-20-deoxyguanosine (8-OHdG), advanced glycation end products, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, and xanthine oxidase (XO), were investigated to evaluate HF severity [9,10,12,13]. During purine metabolism, XO catalyses the final two steps (from hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid [UA]). XO produces oxygen-derived free radicals [14] and is a major source of ROS in human physiology. The final product UA is a non-specific marker for oxidative stress. Excessive activation of XO induces hyperuricemia, and XO activity is upregulated in patients with HF [15]. XO inhibitors are used for treating hyperuricemia and have been shown to improve myocardial energetic efficiency. Allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase, may be a novel therapeutic agent for HF. Allopurinol reduces uric acid levels, prevents acute gout, and acts as an antioxidant, which could be beneficial among HF patients [16].

In animal models of HF, allopurinol has been shown to improve cardiac function [17] reduce left ventricular dimensions [18-19] and reduce mortality [20].

The purpose of the present study was to evaluate a UA-lowering and prognostic effects of allopurinol in patients with chronic HF and hyperuricemia.

### Material and Methods

We studied 75 patients with HF and increased UA levels, who have been admitted to hospital. All patients aged 18 years and older were eligible, provided a left ventricular ejection fraction of 45% or less was documented on echocardiography during the enrolment visit and signs and symptoms of chronic heart failure were present. All patients gave written informed consent. All patients with clinical of acute infection, autoimmune disorders, severe renal disease (an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), hepatic disease and with suspected malignancy were excluded from the present study.

Patient baseline assessment included a standardized HF history regarding HF aetiology (classified as ischemic or non-ischemic) and co-morbidities. All patients underwent a standardized clinical evaluation, including physical examination, determination of NYHA class, determination of body weight. Blood samples were drawn from an antecubital vein in the morning for the assessment of a full blood count and clinical chemistry.

Renal dysfunction was diagnosed if the glomerular filtration rate (eGFR) was below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, diabetes mellitus, if patients reported a history of diabetes or were on anti-diabetic drugs, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), if patients were on anti-obstructive pharmacotherapy or reported that COPD had been previously diagnosed. Hyperuricemia was defined according to World Health Organization criteria as uric acid level >5.7 mg/dl in women and >7 mg/dl in men. Echocardiographic parameters included interventricular septum thickness (IVS), posterior wall thickness (PW), left ventricular dimension (LVEDd), left ventricular diastolic function (LVDF), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular ejection fraction (LVEF). The LVEF was calculated using a Simpson's method. Assessment of exercise capacity was performed by a 6-min walk test. Exercise capacity was categorized as reduced, if patients performed below the median walking distance during the 6-min walk test. Quality of life was studied using the Minnesota Quality of Life Questionnaire.

Patients were divided in to two groups: 50 patients (group 1) received allopurinol. The initial dose of in most patients was 200 mg/day and it was reduced according to their renal function or UA level. 25 patients (group 2) – controlled group. Treatment duration was 6 months.

### Statistical analyses

Continuous variables are given as means with standard deviations. Non-normally distributed variables (serum uric acid, serum creatinine, serum C-reactive protein) were long-transformed to achieve normal distribution before analysis. Student's *t* test was used to test for between-group differences. *P* values of <0.05 were considered statistically significant.

**Results:** Baseline characteristics are given in **Table 1**.

Characteristics	Group 1 (N=50)	Group 2 (N=25)
NYHA class II	3 (6%)	2 (8%)
NYHA class III	39 (78%)	20 (80%)
NYHA class IV	7 (14%)	9 (36 %)
LVEF (%)	38.7±2.7	36.4±2.5
Serum uric acid	6.2±1.8	8.7±1.5
Serum creatinine (µmol/L)	106.8±17.6	104.6±15.8
eGFR (ml/min 1.73m <sup>2</sup> )	48.7±3.2	49.5±4.6
NT-proBNP (pg/ml)	710±10.9	717±9.7
6-MWT (m)	211.8±10.7	224.4±6.8
CRP (mg/dl)	4.0±1.2	4.9±1.1
LV mass index g /m <sup>2</sup>	110.8± 20.5	120.7± 20.4
LV end-diastolic dimension, mm	44.7 ± 8.7	47.7±9.4
Interventricular septum thickness (IVS). mm	10.49±2.9	10.93±1.64
Posterior wall thickness, mm	11.3± 2.2	11.4 ± 3.7
QoL	56.4±0.9	54.6±0.6

Mean age of patients was 73.2±9.1 years, 55% were men. Coronary artery disease was the primary aetiology of HF in 73% of patients. The median level of NT-proBNP at the time of enrolment was 710-717 µmol/L and the median LVEF was 38-36% in both groups.

At the end of 3 months medical history was again recorded, patients underwent a physical examination, assessed laboratory tests, a 6-minute walk test, and completed quality of life questionnaire.

Repeated studies after 3 months showed the following results:

1. Uric acid treatment improved the echocardiographic parameters: LV mass index decreased from 118.7±5.2 to 110.8±20.5 vs 112.6±3.2 in group 2. LV end-diastolic dimension, decreased – from 48.8±7.6 to 44.7±8.7 vs 46.4±6.7 in group 2.
2. Uric acid correction reduced NT-proBNP from 710±10.9 to 235±5.2 vs 535±5.6 in group 2. Also improved renal function: serum creatinine from 106.8±17.6 to 88.7±9.1 vs 91.8±4.1 (p<0.1) and eGFR from 48.7±3.2 to 54.1±4.1 vs 52.7±5.1 in group 2 (p<0.5).
3. Improved NYHA functional class: the number of patients with NYHA II increased from 3 (6%) to 25 (55%) vs 2 (9%) to 10 (38.6%) in group 2. LVEF increased from 38.2±2.9 to 42.1±1.9 vs 40.1±3.5 to 42.1±2.2 (p<0.5). Increased the 6-minute walk distance from 211.8±10.7 to 289±9.1 vs 224.4±6.8 to 247±5.3 in group 2 (p<0.5). Improves QoL from 56.4±0.9 to 37.5±0.3 vs 54.6±0.6 to 49.5±1.3 in group 2 (p<0.05).

### Discussion

There are different recommendations for pharmacological treatment of asymptomatic hyperuricemic patients between Western countries and Asian country Japan. The European and American guidelines do not recommend use of uric acid lowering agents (ULAs) for asymptomatic hyperuricemia to prevent gout, renal dysfunction and cardiovascular events. In contrast, Japanese guideline recommend use of ULAs for asymptomatic hyperuricemia [21].

In the present study we demonstrated the clinical safety and efficacy of allopurinol in patients with HF and hyperuricemia. Several studies have reported the association between hyperuricemia and various cardiovascular diseases. Large-scale studies have revealed that the serum UA level was an independent predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. In addition, an elevated UA level is associated with low LVEF, stroke volume, and cardiac output and cardiac remodelling [22] and is a risk factor for atrial fibrillation. These hemodynamic and electrophysiological influences on the heart lead to HF, and several studies have reported that a high UA level is a strong and independent predictor of mortality in patients with not only mild to moderate chronic HF [23] but also acute HF [24]. Allopurinol is widely used to treat gout or hyperuricemia, and a number of clinical studies have reported the effects of allopurinol in patients with cardiovascular disease, including HF. In a large-scale clinical study targeting more than 2000 older adult patients with hypertension, allopurinol use was associated with lower rates of cardiovascular events, particularly at higher doses, compared with patients without allopurinol.

### Conclusion

Among patients with HF and elevated serum uric acid levels, allopurinol use was safe and strongly associated with improved outcomes. So, allopurinol may be an important therapeutic consideration in certain groups of patients with HF.

### References:

1. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M et al (2011) Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 151:143–147. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.002>
2. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart fail* 2010; 3:73-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113:646-659. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268

4. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107:1991-1997. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.AD
5. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart fail* 2014; 16:15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
8. Van Der Pol A, Van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 425–435.
9. Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J, et al. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 593–608.
10. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55: 474–481.
11. Suzuki S, Shishido T, Funayama A, et al. Long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction. *PLoS One* 2013; 8: e53133.
12. Suzuki S, Shishido T, Ishino M, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine is a prognostic mediator for cardiac event. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 759–766.
13. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 199–206.
14. McCord JM and Fridovich I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1968; 243: 5753–5760.
15. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073–3078.
16. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(1):87-114
17. Amado LC, Saliaris AP, Raju SVY, et al. Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2005; 39(3):531-536
18. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26(15):1544-1550.
19. Minhas KM, Saraiva RM, Schuleri KH, et al. Xanthine oxidoreductase inhibition causes reverse remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2006; 98(2):271-279.
20. Stull LB, Leppo MK, Szweda L, Gao WD, Marban E. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2004;95(10):1005-1011.
21. Ichiro Hisatom, Peili Li, Fikri Taufiq et al. Hyperuricemia as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6 (3) 2020, 101-109
22. Fang X, Pan C, Chen Y, et al. Assessment of subclinical left ventricular changes in essential hypertensive patients with hyperuricemia: A three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39: 93–99.
23. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 115: 151–155.
24. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 518–524.



*КЕТЕВАН САНИКИДЗЕ<sup>1</sup>, ИРМА МАМАЦАШВИЛИ<sup>2</sup>, ШАЛВА ПЕТРИАШВИЛИ<sup>1</sup>*  
**ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ У БОЛЬНИХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

<sup>1</sup>Клиника им. Александра Аладашвили; <sup>2</sup>Первая Университетская Клиника ТГМУ

**РЕЗЮМЕ**

Гирепурикемия (ГУ) - важные и распространённые коморбидность, которые часто сосуществуют у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и независимо связаны с плохим клиническим статусом и худшими исходами. Целью наших исследований было клиническая безопасность и эффективность аллопуринола у больных с сердечной недостаточностью и гирепурикемией. Обследовали 75 больных с сердечной недостаточностью, у которых было ГУ; 50 пациентов (группа 1) получили аллопуринол, у большинства пациентов начальная доза составляла 200 мг. в сут и уменьшалась в зависимости от их функции почек или уровня мочевой кислоты. 25 пациентов (группа-2) были включены в контрольную группу. Продолжительность лечения составила 6 месяцев. Больным проводили клиничко-лабораторные исследования, переносимость нагрузки определяли с помощью 6 - минутной пробы ходьбы.

Клиническая безопасность и эффективность аллопуринола были достоверными у пациентов с сердечной недостаточностью и гирепурикемией. У больных, получавших аллопуринол, при снижении уровня мочевой кислоты отмечалось снижение частоты сердечной недостаточности, улучшение эхокардиографических данных (фракция выброса, ударный объем, индекс массы левого желудочка); Применение аллопуринола (особенно в высоких дозах) ассоциировалось с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, в отличие от пациентов которым аллопуринол не назначался. У пациентов с сердечной недостаточностью и высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке использование аллопуринола было безопасным и ассоциировалось с улучшением исходов. Таким образом, аллопуринол можно рассматривать как важным терапевтическим фактором для определённых групп пациентов с СН.

*KETEVAN SANIKIDZE<sup>1</sup>, IRMA MAMATSASHVILI<sup>2</sup>, SHALVA PETRIASHVILI<sup>1</sup>*  
**URIC ACID LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

<sup>1</sup>Aleksandre Aladashvili Clinic, <sup>2</sup>The First University Clinic of TSMU

**SUMMARY**

Hyperuricemia (HU) is important and common comorbidity that often coexist in patients with heart failure (HF). High values of serum uric acid are associated to severe heart failure. The purpose of the present study was to evaluate a UA-lowering and prognostic effects of allopurinol in patients with chronic HF and hyperuricemia.

We studied 75 patients with HF and increased UA levels, who have been admitted to hospital. All patients aged 18 years and older were eligible, provided a left ventricular ejection fraction of 45% or less was documented on echocardiography during the enrolment visit and signs and symptoms of chronic heart failure were present. Patient baseline assessment included a standardized HF history regarding HF aetiology (classified as ischemic or non-ischemic) and co-morbidities. All patients underwent a standardized clinical evaluation, including physical examination, determination of NYHA class, determination of body weight. Blood samples were drawn from an antecubital vein in the morning for the assessment of a full blood count and clinical chemistry. Patients were divided in to two groups: 50 patients (group 1) received allopurinol. The initial dose of in most patients was 200 mg/day and it was reduced according to their renal function or UA level. 25 patients (group 2) – controlled group. Treatment duration was 6 months.

Repeated studies after 3 months showed the following results: Uric acid treatment improved the echocardiographic parameters (LVEF, LV mass index, IVS, PW, stroke volume), reduced NT- proBNP, improved renal function, Improved NYHA functional class;

6-minute walking test distance improved significantly in the UA- treatment group and quality of life. The QoL parameters that was improved included reduced physical limitation, improved mobility, selfcare, increased daily activities and reduced discomfort, anxiety and depression.

Among patients with HF and elevated serum uric acid levels, allopurinol use was safe and strongly associated with improved outcomes.

**Keywords:** Serum uric acid, Hyperuricemia, Exercise capacity, Heart failure, Prevalence

НИКА ТОДУА<sup>2</sup>, ДАВИД ЧИНЧАРАДЗЕ<sup>2</sup>, КЕТЕВАН МЧЕДЛИДЗЕ<sup>1</sup>,  
 ДЖЕМАЛ АНЕЛИ<sup>1</sup>, НИНА ВАЧНАДЗЕ<sup>1</sup>

ИЗУЧЕНИЕ *MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В  
 ГРУЗИИ, НА СОДЕРЖАНИЕ АЛКАЛОИДОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ  
 МИКРОСТРУКТУРНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАСТЕНИЯ

<sup>1</sup>ТГМУ, Институт Фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия;

<sup>2</sup>ТГМУ, направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Тбилиси, Грузия

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.13>

NIKA TODUA<sup>2</sup>, DAVID CHINCHARADZE<sup>2</sup>, KETEVAN MCHEDLIDZE<sup>1</sup>,  
 JEMAL ANELI<sup>1</sup>, NINA VACHNADZE<sup>1</sup>

STUDYING *MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT., INTRODUCED IN GEORGIA, FOR THE  
 CONTENT OF ALKALOIDS AND THE ESTABLISHMENT OF MICROSTRUCTURAL DIAGNOSTIC  
 SIGNS OF THE PLANT

<sup>1</sup>TSMU, I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia;

<sup>2</sup>TSMU, Direction of pharmacognosy and pharmaceutical botany, Tbilisi, Georgia.

SUMMARY

*The research aimed to investigate qualitative and quantitative composition of alkaloids from M. aquifolium (Pursh) Nutt. (fam. Berberidaceae), as well as to determine the authenticity of raw materials on the basis of microstructural diagnostic features. Qualitative TLC and GC /MS analysis of substances obtained by liquid-liquid extraction from above- and underground vegetative organs of Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt, in the presence of reference compounds, identified representatives of the protoberberine, aporphine and bis-benzylisoquinoline groups of biologically active alkaloids.*

*Study of the microstructural peculiarities of the M. aquifolium revealed the following: in the central cylinder of the root of M. aquifolium, the phloem is perixilar, the wood armature is thick-walled, the conducting vessels are chaotically scattered; roots covered with velamen cells, the conducting tissue is represented by collateral type bundles. Rectilinear pavement cells of the shoot epidermis are stitched; the stomata are complex, stomata satellites are tetrasect, less often hexasect; in the conducting system the phloem is compressed, while the xylem is radial and consists of spiral, porous and roundly thickened vessels; the radial beams are multilayered. M. aquifolium leaf is bifacial, hypostomatic, with the mesophyll of dorsoventral structure; the basal cells of the adaxial and abaxial epidermis of the leaf are nonstitched, curvilinear, curved type; stomata of the anomocytic type; collateral conductive bundles are embedded into mechanical tissue. In the midvein of the leaf differentiated collateral vascular bundles are surrounded by mechanical elements.*

**Keywords:** alkaloids, *Mahonia*, microstructural diagnostic

Семейство барбарисовых (*Berberidaceae* Torr. et Grey) объединяет 19 родов и около 755 видов алкалоидоносных растений [1]. Одним из представителей этого семейства, заслуживающего внимание, является род Магонии (*Mahonia* Nutt.), родиной которого считается Восточная Азия, Северная и Центральная Америка. По номенклатурным данным The Plant List род Магонии насчитывает 50 видов среди которых 7 видов: *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.; *Mahonia bealei* (Fort.) Carr; *Mahonia fortune* (Lindl. Fedde); *Mahonia japonica* (Thunb.) DC.; *Mahonia lomariifolia* Takeda; *Mahonia wagneri* Join., *Mahonia napaulensis* DC. интродуцированы на территории Грузии. Причем, большая часть вышеперечисленных видов, произрастает в ботаническом саду Батуми, на берегу Черного моря, в условиях влажного субтропического климата [1,3,4,5].

Богатые геоморфологические и почвенно-климатические условия Грузии способствуют не только произрастанию в природе, но и создают благоприятные условия для интродукции иноземных растений. Виды рода *Mahonia* в природных и в культивируемых условиях представлены вечнозелеными, в основном низкорослыми кустарниками высотой до 1м, листья – темно-зелёные, которые приобретают красновато-бронзовый окрас осенью, цветы ярко-жёлтого

цвета, ягоды - голубовато-зелёные. На основе фенологических наблюдений интродуцированные виды Магонии проходят полноценный жизненный цикл развития, мало подвержены болезням, устойчивы к паразитам, эффективно размножаются семенами после стратификации, зелеными черенками, а также корневыми побегами [1,2,3].

В виду того, что биоэкологические и геоморфологические условия в определенной мере влияют на биохимизм растений, а также из-за малочисленности дикопрорастающих видов семейства барбарисовых, особое внимание заслуживают интродуцированные растения, относящиеся к сем. *Berberidaceae* [3]. Учитывая итоги исследований зарубежных ученых, связанные с изучением химического состава растений видов Магонии, данные о целесообразности использования его как лекарственного сырья в медицинской практике, а также, принимая во внимание результаты, проведенного нами предварительного скрининга на достоверность алкалоидности исследуемого объекта, дали предпосылки к более глубокому фитохимическому изучению выше перечисленных видов растений на содержание биологически активных алкалоидов с целью создания в перспективе потенциально биологических и фармакологически активных галенных субстанций [6-12].

Среди представителей рода Магонии особый интерес и широкое применение в народной и практической медицинах нашла *Магония поддуболистная* (*Mahonia aquifolium* (Pursh)) Nutt.) [7,8]. Основные биологически активные вещества, входящие в состав всех вегетативных органов растения, - изохинолиновые алкалоиды (известно около 2500 представителей этого класса), а семейства: *Anonaceae*, *Berberidaceae*, *Fumariaceae*, *Hernandiaceae*, *Papaveraceae* являются богатыми источниками изохинолиновых оснований, которые проявляют широкий спектр фармакологических активностей: антифунгицидную, антирадикальную, цитотоксическую, антиоксидантную, антигистаминную, антимикробную, гипогликемическую и др. [9,15,16,17,18].

С давних времен в китайской народной медицине экстракт из *Магонии поддуболистной* применяли при различных болезнях кожи (экзема, псориаз, угревая сыпь, герпес и пр.). На сегодняшний день, лечебные свойства этого растения не потеряли своей актуальности и продолжают широко использоваться в медицинских целях. В кожной патологии псориазу принадлежит одно из ведущих мест. По данным ВОЗ, этим заболеванием во всем мире страдают более 125 млн. из них 1/3 – тяжелыми формами: эритродермической, пустулезной и артропатической. По литературным данным, лекарственные препараты, созданные на основе матричной настойки из *M. aquifolium* содержат сумму активных алкалоидов, среди которых доминантом является фармакологически активный алкалоид берберин. Их назначают в регрессивной стадии заболевания после отмены терапией ГКС и кератолитическими топическими препаратами, в период ремиссии для ухода за кожей в очагах поражения, кроме этого, они способствуют увеличению продолжительности безрецидивного периода за счет улучшения состояния кожи и достижению быстрого регресса оставшихся высыпаний, а также обладают мягким терапевтическим эффектом, характеризуются отсутствием ярковыраженных побочных явлений. Исходя из сказанного поиск альтернативных лекарственных средств в топической терапии псориаза весьма актуален [12,13,15,18,20].

В виду того, что интродуцированные виды Магонии произрастающие на территории Грузии до сегодняшнего дня не были изучены и учитывая тот факт, что наиболее распространенным, а значит наиболее доступным сырьем среди выше указанных видов, является *M. aquifolium*, целью наших исследований было изучение указанного растения на достоверность алкалоидности, качественного и количественного состава алкалоидов, а также определение подлинности растительного сырья на основе микроструктурных признаков.

**Материалы и методы:** Объектом исследования было растение *Mahonia aquifolium* Nutt, собранное в флористическом районе Картли: N41.75775° E044.76271°, Н-485m, 2021 г. Экспериментальный образец находится в хранилище гербария ТГМУ института фармакохимии И. Кутателадзе, ТВРН - № 21343 (рис.1.).



рис 1. *M. aquifolium*  
образец гербария

*Качественный и количественный анализ вегетативных органов растений на содержание алкалоидов.* По 20г измельченных надземных и подземных органов растения экстрагировали этиловым спиртом при нагревании на водяной бане, затем настаивали в течении суток при комнатной температуре. Экстракт фильтровали, отгоняли органический растворитель на вакуум-ротационном аппарате, после чего остаток растворяли в 2N HCl и проводили реакции осаждения алкалоидов реактивами Драгендорфа, Вальсера, Зоненштейна, Майера, а также кремневольфрамовой и пикриновой кислотами [21].

Объекты, которые проявляли положительную реакцию на алкалоиды, были подвергнуты дальнейшему анализу: по 50г надземных и подземных органов Магонии поддуболистной подвергали форэкстракции этилацетатом и гексаном (1:4) для удаления экстрактивных веществ. После отделения растительного материала от растворителя фильтрацией, сырье высушивали, предварительно подщелачивали  $\text{NH}_4\text{OH}$ , а затем исчерпывающе экстрагировали хлороформом в соотношении растительный материал - экстрагент (1:10). Объединенные хлороформные извлечения сгущали под вакуумом до  $\frac{1}{4}$  от первоначального объема. Сгущенную сумму алкалоидов обрабатывали 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Сернокислые извлечения подщелачивали 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 8-9. Водно-щелочной маточник исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Объединенные хлороформные извлечения промывали до нейтральной реакции промывных вод, обезвоживали безводным сульфатом натрия, сгущали. Очищенные, растворимые в хлороформе общие суммы алкалоидов в целях очистки от фенольных производных промывали 4% раствором едкого натрия. В результате выход фенольных и нефенольных фракций, полученных из вегетативных органов Магонии поддуболистной, в пересчете на воздушно-сухое сырье составил: 0,6% (фенол. фр.) и 0,9 % (нефенол. фр.).

Идентификацию алкалоидов проводили методом тонкослойного хроматографирования на пластинках Silicagel<sub>254</sub>, Merck в системах: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:1); хлороформ - метанол - 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15:4:1); детекторы – пары йода, реактив Драгендорфа, в присутствии истинных образцов референт-свидетелей.

Разделение нейтральных липидов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинке LS 5/40 (Chemapol, Prague, Czech Republic, 20см x 20см, толщина покрытия 0,5мм) в системе: петролейный эфир - диэтиловый эфир - ледяная уксусная кислота (85:14:1); детекторы: пары йода, 30,0% серная кислота с последующим подогревом до получения цветной реакции.

Материал для изучения особенностей микроструктуры как надземных, так и подземных вегетативных органов *M. aquifolium*, были собраны в условиях средней влажности. Для аналитических срезов выбор объектов производили со среднего яруса вегетативных органов растения. Поперечные, продольные и поверхностные препаратные образцы изготавливали от руки

на живом материале, окрашивая 1% раствором сафронила (время окраски 24 часа). Срезы помещали на предметное стекло в каплю глицерина и просматривали в световом (Carl Zeiss, Jeneval) микроскопе. Фотоматериал фиксировали цифровым фотоаппаратом (Canon Digital IXVS 75), результаты обрабатывали в компьютерной программе Adobe Photoshop-2007.

**Результаты и обсуждение.** Анализ вегетативных органов вида *Mahonia* - *M. aquifolium* собранного в фазе полного цветения - плодоношения в окрестностях Тбилиси на содержание суммы алкалоидов в пересчете на воздушно-сухое сырье выявил: выход общей суммы алкалоидов подземных, надземных вегетативных органов растения составляет 0,58% и 1,02% соответственно. (Табл.1)

Таблица1. Содержание алкалоидов и их распределение по вегетативным органам растения рода *Mahonia*, интродуцированного на территории Грузии.

№	Вид <i>Mahonia</i>	Вегетативный орган	Сумма алкалоидов в % на в/с вес		Качественный анализ суммы алкалоидов на ТСХ в присутствии свидетелей
			Фен. фракция	Нефен. фракция	
1	<i>Mahonia aquifolium</i>	Корни	0,3	0,28	Берберин, Ятропорицин, Пальматин, Магнофлорин, Бермамин.
2		Многолетние ветки	0,1	0,12	
3		Молодые ветки	-	0,02	
4		Листья	-	0,02	
5		Цветоножка	-	0,17	
6		Цветы	0,2	0,09	
7		Плоды	-	0,3	

В результате качественного анализа в хлороформе растворимых сумм алкалоидов *Mahonia aquifolium* в присутствии истинных свидетелей методом тонкослойного хроматографирования было установлено, что основными компонентами субстанции являются фармакологически активные алкалоиды – берберин, ятропорицин, пальматин, относящиеся к протобербериновой группе алкалоидов; магнофлорин – принадлежащий к апорфиновой группе и бисбензилизохинолиновый алкалоид бермамин. Также на основании GC/MS анализа было подтверждено присутствие алкалоидов изокорицина и гидрастина.

Согласно технологической классификации известно, что показатели констант сил основностей и степеней полярности алкалоидов взаимосвязаны, что наглядно проявляется во время хроматографирования в тонком слое ( $R_f \leq 0,8$  – алкалоид относится к среднеосновным и среднеполярным соединениям, а  $R_f \geq 0,8$  – к слабоосновным и слабополярным производным). Исходя из этого, подвижность идентифицированных алкалоидов, входящих в состав суммы, находятся в пределах средне и слабополярных оснований, что предположительно дает возможность использования в качестве экстрагента из растительного сырья, как органические растворители, так и водные растворы органических и неорганических кислот [22].

На основании качественного анализа семян *Магонии поддуболистной* (*Mahonia aquifolium*) методом ТСХ, было установлено, что помимо суммы алкалоидов присутствует фракция нейтральных липидов, содержащая следующие основные классы: углеводороды; триглицериды; жирные кислоты.

*Изучение особенностей микроструктуры растения Mahonia aquifolium* показало: согласно анализу микроструктурного строения корня *M. aquifolium*, центральный цилиндр массивный, зона коры небольшая. В центральном цилиндре корня единство слоев луба, древесины и камбия нарушается рядами расходящихся в ширину радиальных лучей. Луб периксиллярный; в центральном цилиндре развит либриформ коры, разделенный 5-6, или 10-рядными радиальными лучами. В толстостенной арматуре древесины хаотично разбросаны крупнопросветные проводящие сосуды. В сердцевине центрального цилиндра в радиальном направлении расположены элементы первичной ксилемы, толстостенная арматура древесины, кольцевые, спиральные и сетчатые сосуды, в центральной зоне - полигональные клетки одинакового размера (Рис.2.А.).

При исследовании корневой поросли *M. aquifolium* обнаруживается приподнятый по отношению к эпидермису устьичный аппарат. Заметны поднятые замыкающие клетки устьиц, воздушная полость и 4 или, в некоторых случаях, 6 побочных клеток. Сама покровная ткань является кутинизированной, под ней откладываются клетки веламена, за тканью которого следует экзодерма, при этом вода из веламена по ее клеткам течет в кору; проводящая ткань у корневых побегов Магонии пучковатая; в цилиндре склеренхимы отмечено удаленное друг от друга расположение коллатеральных проводящих пучков (Рис.2.В.).

Основоположные клетки эпидермиса побега *M. aquifolium* строчные, прямолинейные. Отмечается прямое или наклонное положение периклиальных стенок клеток эпидермиса, в то время как антиклинальные стенки всегда линейны и параллельны друг другу. Структурные элементы устьичного аппарата эпидермиса расположены по отношению к основоположным клеткам параллельно. Устьице сложная, замыкающие клетки устьичного аппарата чечевицевидные, равноутолщенные; сателлиты устьиц тетрасектные, вокруг которых расположены четыре прилегающие клетки латерально. Кроме этого, отмечаются гексасектные устьицы, вокруг которых расположены шесть прилегающих клеток: 4 латерально и 2 параллельно по отношению замыкающих клеток устьиц (Рис.2.Д.).

Внутреннее строение побега *M. aquifolium* идентично строению стебля. Стебель Магонии кожистый; в коре различают зоны колленхимы смешанного типа и зоны массивной склеренхимы; заметна тенденция облитерации паренхимных клеток коры; отмечается дифференциация клеток с тонкостенным, полисадообразного габитусом на нижней границе склеренхимной ткани; за последней следует зона вторичных паренхимных клеток коры. Транзиторная система в виде тесно примыкающих друг к другу проводящих пучков, расположенных по одному кругу. Флоэма прижатая, ксилема лучеобразная (Рис.2.С.). В древесине дифференцированы клетки либриформа и просветы сосудов; последние преимущественно крупного калибра. Фиксируются в основном спирально- или пористо-, реже округлоутолщенные сосуды. Радиальные лучи многорядные и заполнены запасными веществами. Медуллярная ткань однообразна и состоит из густо расположенных толстостенных полигональных клеток (Рис.2.Е.,F.).

Лист *M. aquifolium* бифациальный, по расположению устьиц – гипостоматический а мезофилл - дорсовентральной структуры. Основоположные клетки адаксиального и абаксиального эпидермиса листа *M. aquifolium* нестрочные, криволинейные, кривостеночного типа. Аномоцитного типа устьицы обильно и хаотично расположены в нижней эпидермальной ткани листа; замыкающие клетки устьичного аппарата чечевицевидные, равноутолщенные; устьичная щель имеет крупный овальный контур. В мезофилле листа заметны как типичные палисадные, так и атипичные, полисаднообразные клетки. Проводящие пучки и анастомозы представлены с большой частотой; проводящие пучки коллатерального типа, внедренные в механическую ткань.

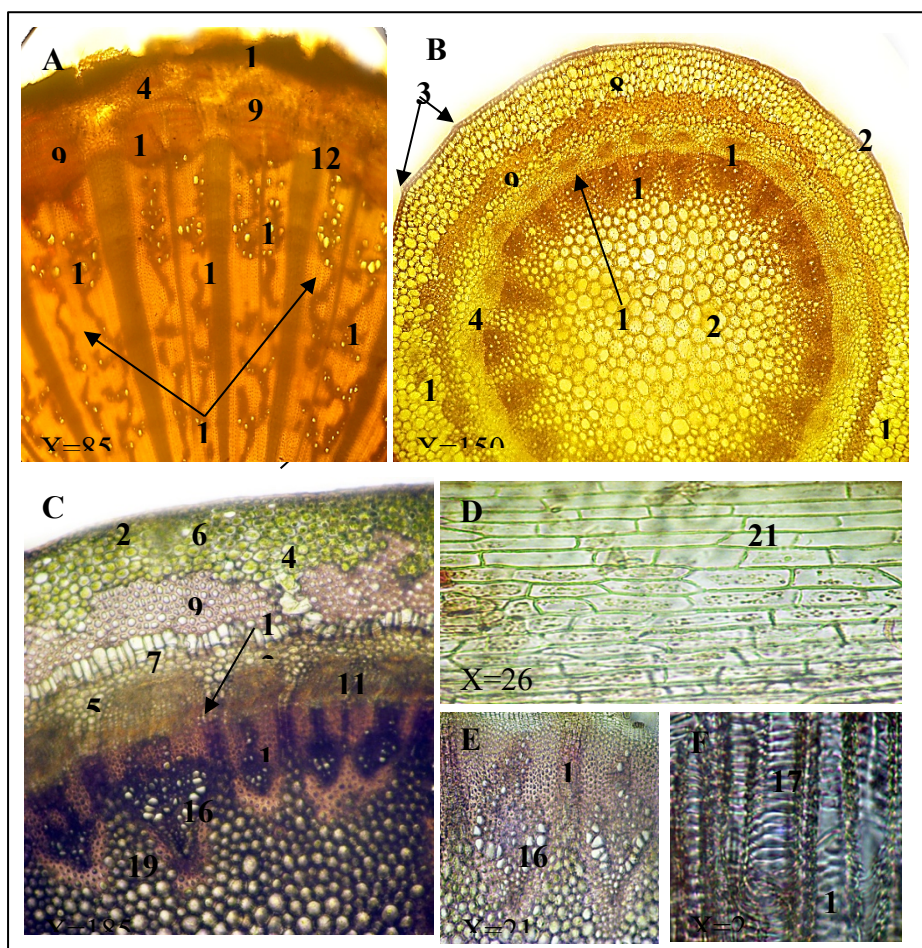
Главная жилка листа *M. aquifolium* характеризуется толстым, кутинизированным эпидермисом, под ней простирается сначала хлоренхима, а потом склерифицированная ткань. Паренхимные клетки главной жилки листа полигональные; проводящие пучки коллатерального типа, между пучками преимущественно расположены механические элементы. В пучковой древесине дифференцированы просветы трахеид и сосудов.

Таким образом, в результате скрининга, растение *Mahonia aquifolium* Nutt., было отнесено к достоверно алкалоидоносным представителям флоры Грузии. Качественный анализ в тонком слое помог выявить следующее: во всех вегетативных органах исследуемого образца были идентифицированы алкалоиды, принадлежащие к классу изохинолиновых алкалоидов, известных своими многообразными фармакологическими активностями.

**Выводы:** в результате качественного анализа в хлороформе растворимых сумм алкалоидов *Mahonia aquifolium* в присутствии истинных свидетелей методом тонкослойного хроматографирования было установлено: основными компонентами субстанции являются фармакологически активные алкалоиды – берберин, ятроноризин, пальматин, относящиеся к протобербериновой группе алкалоидов; магнофлорин – принадлежащий к апорфиновой группе и бисбензилизохинолиновый алкалоид бербамина. На основании GC/MS анализа было подтверждено присутствие алкалоидов: изокоридина и гидрастина. Помимо суммы алкалоидов присутствует

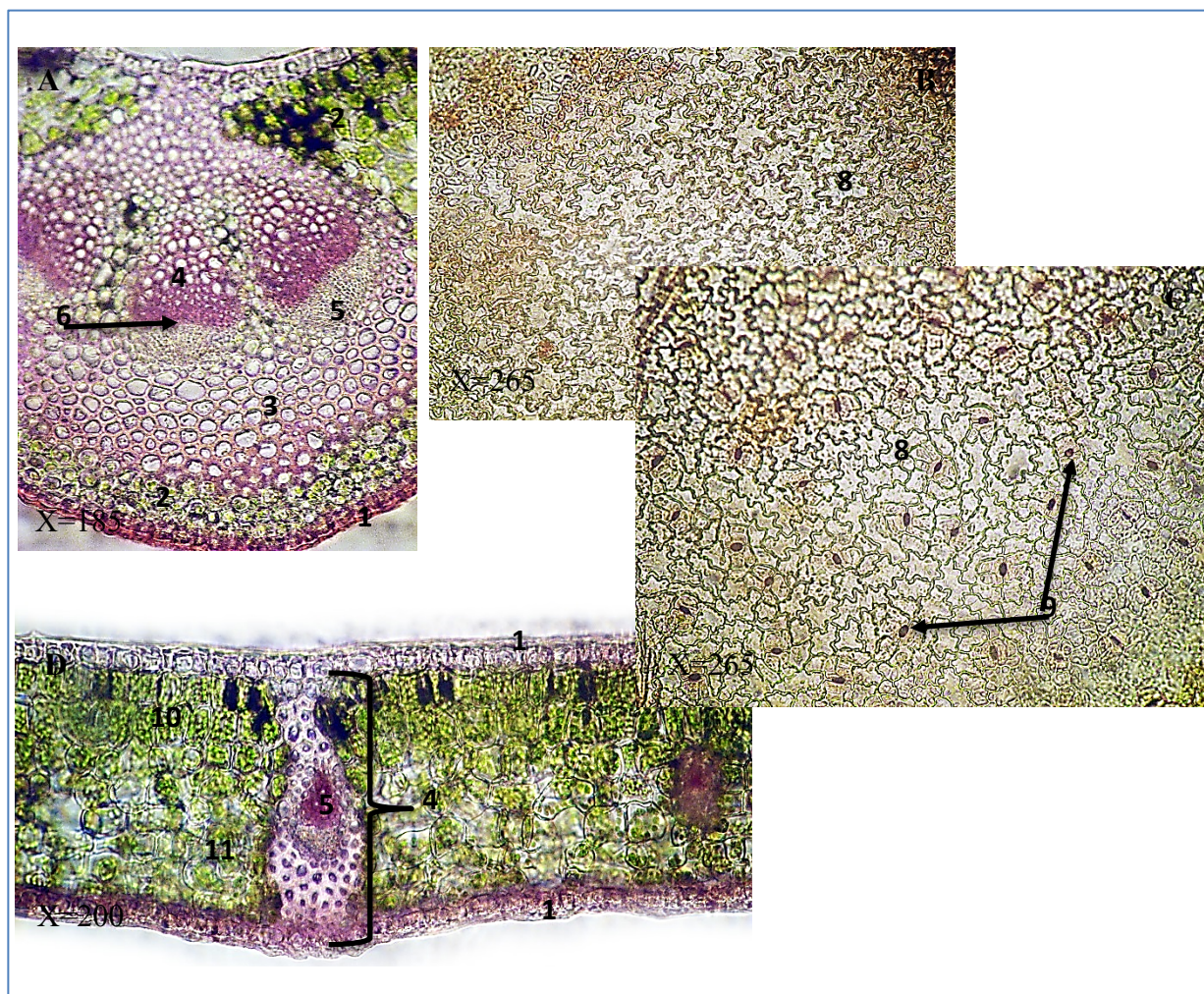
фракция нейтральных липидов, содержащая следующие основные классы: углеводороды; триглицериды; жирные кислоты.

В результате проведенного исследования установлены микроструктурные диагностические особенности вегетативных органов надземных и подземных частей *Mahonia aquifolium* Nutt. имеющие большое значение для идентификации перспективных лекарственных растений: в центральном цилиндре корня *M. aquifolium* луб периксиллярный, арматура древесины толстостенная, крупно просветные проводящие сосуды хаотично разбросаны. В корневом порасле *M. aquifolium* под покровной тканью откладываются клетки веламена; проводящая ткань пучковая, отмечаются коллатеральные проводящие пучки. Основоположные клетки эпидермиса побега *M. aquifolium* строчные, прямолинейные; устьице сложная, сателлиты устьиц тетрасектные, реже - гексасектные; в проводящем системе флоэма прижатая, ксилема лучеобразная; в ксилеме фиксируются спиральные, пористые и округлоутолщенные сосуды; радиальные лучи многорядные. Лист *M. aquifolium* бифациальный, по расположению устьиц – гипостоматический а мезофилл - дорсовентральной структуры; основоположные клетки адаксиального и абаксиального эпидермиса листа нестрочные, криволинейные, кривостеночного типа; устьицы аномоцитного типа; проводящие пучки коллатерального строения, внедренные в механическую ткань. В главной жилке листа *M. aquifolium* дифференцированные коллатеральные проводящие пучки опоясанные механическими элементами. Каждый из признаков может быть использован при установлении подлинности лекарственного сырья.



**Рис. 2.** Микроструктурные особенности осевых органов *M. aquifolium*

А. Фрагменты структур корня, В. корневого порасля и С. стебля; D. Эпидермис побега; E. Проводящая ткань стебля; F. Сосуды древесины: 1. Покровная ткань; 2. Эпидермис; 3. Устьице; 4. Кора; 5. Вторичная коровая паренхима; 6. Колленхима; 7. Атипичные полисадние клетки; 8. Веламен; 9. Склеренхима; 10. Экзодерма; 11. флоэма; 12. Камбий; 13. Древесина; 14. Толстостенные клетки древесины; 15. Многорядный луч; 16. Проводящие сосуды; 17. Спиральные и 18. пористые сосуды древесины; 19. Полигональные клетки перимедулярной паренхимы; 20. Сердцевина; 21. Прямолинейные основоположные клетки



**Рис. 3.** Микроструктурные Особенности листа *M. aquifolium*

А. Панорама структуры главного жилка листа; В. Основоположенные клетки верхнего и С. нижнего эпидермиса листа; D. Дорсовентральная структура листа: 1. эпидермис, кутикула; 2. Хлоренхима; 3. Клетки склеренхимы; 4. Коллатеральный проводящий пучок; 5. Флоема; 6. Камбий; 7. Древесина; 8. Кривостеночные клетки; 9. Аномоцитный тип устьиц; 10. Палисадная и 11. губчатая паренхима листа.

#### Литература:

1. theplantlist.org/1.1browse/A/Berberidaceae/;
2. სხიერელი ვ. ქართული საბჭოთა ენციკლოპედია, თბილისი, 1983, ტ.6, 525
3. С.А. Романадзе, М.В.Метревели. Биоэкология видов рода *Mahonia* Nutt в ботаническом саду. 17-ая международная: Экологические проблемы XXI века. Минск, Сб. трудов конф., 2017, 2, 42-43;
4. ა. მაყაშვილი. ბოტანიკური ლექსიკონი, მეცნიერება, 1991, 48;
5. Дмитриева А.А. Определитель растений Аджарии. Том 1;
6. P.Goetz, K.Ghedira. *Mahonia aquifolium* (Pursh.) Nutt. (Berberidaceae): *Mahonia*. *Phytotherapie*, 2014, 12, 189-193;
7. He J.M, Mu Q. The medicinal uses of the genus *Mahonia* in traditional Chinese medicine: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *J. Ethnopharmacol.* 2015, 175 668-683.
8. Riley D.S. *Mahonia aquifolium*. In: *Materia Medica of New and Old Homeopathic Medicines*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2018, 151-153
9. Dejan Godevac, Ana Damjanovic, Tatjana P.Stanojkovic, Boban Anđelkovic, Gordana Zdunic. Identification of cytotoxic metabolites from *Mahonia aquifolium* using H NMR – based metabolomics approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 150, 9-14;
10. Slobadnikova L., Kost'a'lova', Labudova D., et al. Antimicrobial activity of *Mahonia aquifolium* crude extract and its major isolated alkaloids. *Phytother Res.* 2004, 18, 674-676;



11. Найдович Л.П., Фесенко Д.А., Ростоцкий Б.К. Алкалоиды *Mahonia aquifolium*. Химия природных соединений. 1970, 6, 775;
12. Liu X, Jiang W, Su M, Sun Y, Liu H, Nie L, Zang H Quality Evaluation of *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. Using Supercritical Fluid Chromatography with Chemical Pattern Recognition. *Molecules*. 2019, 24(20), 3684.
13. Janeczek M, Moy L, Lake EP, Swan J. Review of the Efficacy and Safety of Topical *Mahonia aquifolium* for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018; 11(12): 42-47.
14. Л.Ш.Тогаева, И.М.Корсунская, Л.Р.Сакания, А.А.Лавров. Возможности мази „Псориаген“ в терапии псориаза. Эффективная фармакотерапия. 25/2013. Дерматовенерология и дерматокосметология, 2, 20-24
15. Eun-Jeong Lee Peter J. Facchini. Tyrosine Aminotransferase Contributes to Benzylisoquinoline Alkaloid Biosynthesis in Opium Poppy, *Plant Physiol*. 2011; 157(3): 1067–1078
16. *Ranunculales Medicinal Plants, Biodiversity, Chemodiversity and Pharmacotherapy*, 2018, 394;
17. Марьин А.А, Каломнец Н.Э. Лекарственные растения и биологически активные вещества противогрибкового действия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017, 2 (4), 45-55.
18. Rackova L., Majekova M., Kost'alo D., Stefek M. Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. Structural aspects. *Bioorg Med. Chem.*, 2004, 12, 4709-4715.
19. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2018 Dec; 11(12): 42–47. Published online 2018 Dec 1.
20. The severity of psoriasis <https://www.novartis.com/news/severity-psoriasis>
21. Государственная фармакопея. М.: Медицина; XI(2),1990: 115,116,124,125, 577, 579, 585.
22. Арипова Х.Н. Технология производства алкалоидов. Автореф. дис. на соиск.уч.ст.док.хим.наук, Ташкент; 1979.

ნიკა თოდუა<sup>2</sup>, დავით ჭინჭარაძე<sup>2</sup>, ქეთევან მჭედლიძე<sup>1</sup>, ჯემალ ანელი<sup>1</sup>, ნინა ვაჩნაძე<sup>1</sup>

საქართველოში ინტროდუცირებული *MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT., ალკალოიდების შემადგენლობის შესწავლა და მცენარის მიკროსტრუქტურული სადიაგნოსტიკო ნიშნების დადგენა

<sup>1</sup>თსუ, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი. თბილისი, საქართველო;

<sup>2</sup>თსუ, ფარმაკოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულება, თბილისი, საქართველო.

### რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში ინტროდუცირებული *M. aquifolium* (Pursh) Nutt. (*сем. Berberidaceae*) შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე, მათი თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობის განსაზღვრა, მცენარეული ნედლეულის იგივეობის დადგენა მიკროსტრუქტურული მახასიათებლების საფუძველზე. *M. aquifolium* მინისზედა და მინისქვეშა ვეგეტატიური ორგანოების სითხე-სითხოვანი ექსტრაქციის ბიოლოგიურად აქტიური სუბსტანციის თვისობრივი ანალიზის შედეგად, რომელიც რეფერენტ-მონშეთა თანხლებით წარმოებდა თვექ მეთოდით, ასევე GC/MS სპექტრული ანალიზის საფუძველზე ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდების იდენტიფიცირების შესაძლებლობა მოგვეცა. ისინი მიეკუთვნებიან პროტობერბერინის, აპორფინის და ბისბენზილიმიქინოლინის ჯგუფის ალკალოიდებს.

*M. aquifolium* ვეგეტატიურ ორგანოთა მიკროსტრუქტურული აგებულების შესწავლის შედეგად დადგინდა: ფესვში ლაფანი პერიქსილარულია, მერქანში აისახება სქელგარსიანი არმატურა და ქაოტურად განწყობილ გამტარ ჭურჭელთა დიდკალიბრიანი სანათურები. ფესვის ამონაყარში დიფერენცირებულია ველამინის უჯრედები; გამტარი ქსოვილი წარმოდგენილია კოლატერალური ტიპის კონებით. მაჰონიას ყლორტის ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები მწყობრად დაგვირისტებული, სწორხაზოვანია; ბაგე რთული, უპირატესად ტეტრასექტური ან იშვიათად გექსასექტურ სატელიტიანი; გამტარ ქსოვილში ფლოემა მჭიდროდ, ხოლო ქსილემა სხივისებრ განწყობილია; ქსილემაში ფიქსირდება სპირალური, ფოროვანი და რგოლურად გარსგასქელებული გამტარი ჭურჭლები, რადიალური სხივები მრავალმწკრივიანია. მაჰონიას

ფოთოლი ბიფაციალური, ჰიპოსტომატური, ღორბოვენტრალური სტრუქტურისაა; ფოთლის აბაქსიალური და ადაქსიალური ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები არადაგვირისტებული, მრუდხაზოვანი, მრუდკვდილიანი ტიპით წარმოდგება; ბაგე ანომოციტური აგებულებით გამოირჩევა; კოლატერალური სახის გამტარი კონები შემოსაზღვრულია მექანიკური ქსოვილით. ფოთლის მთავარ ძარღვში დიფერენცირებულია ასევე მექანიკური ქსოვილით გარემოცული კოლატერალური ტიპის გამტარი კონა.

НИКА ТОДУА<sup>2</sup>, ДАВИД ЧИНЧАРАДЗЕ<sup>2</sup>, КЕТЕВАН МЧЕДЛИДЗЕ<sup>1</sup>,  
ДЖЕМАЛ АНЕЛИ<sup>1</sup>, НИНА ВАЧНАДЗЕ<sup>1</sup>

**ИЗУЧЕНИЕ *MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В  
ГРУЗИИ, НА СОДЕРЖАНИЕ АЛКАЛОИДОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ  
МИКРОСТРУКТУРНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАСТЕНИЯ**

<sup>1</sup>ТГМУ, Институт Фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>ТГМУ, направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Тбилиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования было изучение растения *M. aquifolium* (Pursh) Nutt. (сем. *Berberidaceae*) на достоверность алкалоидности, качественного и количественного состава алкалоидов, а также определение подлинности растительного сырья на основе микроструктурных признаков. Качественный анализ биологически активных субстанции, проведенный методом ТСХ анализа, в присутствии референт-свидетелей, а также спектральный анализ GC/MS, дали возможность идентифицировать биологически и фармакологически активные алкалоиды, которые были отнесены к протобербериновой, апорфиновой и бисбензилизохинолиновой группам алкалоидов.

При изучении особенностей микроструктуры растения *Mahonia aquifolium* было выявлено: В центральном цилиндре корня *M. aquifolium* луб периксиллярный, арматура древесины толстостенная, крупнопросветные проводящие сосуды хаотично разбросаны; в корневом поросле *M. aquifolium* под покровной тканью откладываются клетки веламена; проводящая ткань пучковатая, отмечаются коллатеральные проводящие пучки. Основоположные клетки эпидермиса побега *M. aquifolium* строчные, прямолинейные; устьице сложная, сателлиты устиц тетрасектные, реже-гексасектные; в проводящем системе флоэма прижатая, ксилема лучеобразная; в ксилеме фиксируются спиральные, пористые и округлоутолщенные сосуды; радиальные лучи многорядные. Лист *M. aquifolium* бифациальный, по расположению устьиц – гипостоматический а мезофилл – дорсовентральной структуры; основоположные клетки адаксиального и абаксиального эпидермиса листа нестрочные, криволинейные, кривостеночного типа; устьицы аномоцитного типа; проводящие пучки коллатерального строения, внедренные в механическую ткань; в главной жилке листа *M. aquifolium* дифференцированы коллатеральные проводящие пучки опоясанные механическими элементами.



ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI,  
TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI  
AGE-SPECIFIC FEATURES OF ISNULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1, ITS BINDING PROTEIN 3,  
AND CARBOHYDRATE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Department of Internal Disease of Propaedeutics,

Tbilisi State Medical University; Fridon Todua Medical Center

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.14>

*ზვიად მაგლაფერიძე, ვერა კაპეტივაძე, რევაზ თაბუკაშვილი, თამარ ლაზაშვილი, მარინა ყუფარაძე, ერეკლე გრათიაშვილი*  
ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის, მისი შემბოჭველი პროტეინი 3-ის და ნახშირწყლოვანი ჰომეოსტაზის ასაკობრივი თავისებურებანი კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ფრიდონ თოდუას სამედიცინო ცენტრი

### რეზიუმე

**მიზანი:** კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის, მისი შემბოჭველი პროტეინი 3-ის და ნახშირწყლოვანი ჰომეოსტაზის ასაკობრივ თავისებურებათა შესწავლა კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში.

**მეთოდები:** კვლევაში ჩართული იყო 100 პაციენტი, საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფებში გაერთიანდა 50-50 მონაწილე, რომლებიც ასაკის მიხედვით დაიყო სამ ასაკობრივ ჯგუფად, ჯგუფი 1 (30-55წ.), ჯგუფი 2 (55-65წ.), ჯგუფი (>65წ.). პაციენტებს უტარდებოდათ იმზფ-1-ის, იმზფმ3-3, გლუკოზის და ინსულინის ტესტები.

**შედეგები:** IGF-ის საშუალო მაჩვენებლები ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში იყო შემდეგი: საკვლევი ჯგუფი S1 (35-55 წწ.) -  $214.5 \pm 23.0$  ერთ.; საკვლევი ჯგუფი S2 (55-65 წწ.) -  $202.5 \pm 15.5$  ერთ.; საკვლევი ჯგუფი S3 (> 65 წწ.) -  $190.5 \pm 22.0$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C1 (35-55 წწ.) -  $162.3 \pm 31.7$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C2 (55-65 წწ.) -  $150.6 \pm 35.7$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C3 (> 65 წწ.) -  $146.1 \pm 32.4$  ერთ. IGF BP3-ის საშუალო მაჩვენებლები ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში იყო შემდეგი: საკვლევი ჯგუფი S1 (35-55 წწ.) -  $2.0 \pm 0.7$  ერთ.; საკვლევი ჯგუფი S2 (55-65 წწ.) -  $1.6 \pm 0.3$  ერთ.; საკვლევი ჯგუფი S3 (> 65 წწ.) -  $1.7 \pm 0.6$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C1 (35-55 წწ.) -  $3.6 \pm 1.0$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C2 (55-65 წწ.) -  $3.9 \pm 1.0$  ერთ.; საკონტროლო ჯგუფი C3 (> 65 წწ.) -  $3.6 \pm 0.9$  ერთ.

**დასკვნა:** კოლორექტული კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნა იმზფ-1 სისტემის ასაკდამოკიდებული სარეგულაციო მექანიზმების დარღვევა. თანაც, კოლორექტული კიბოს ყველა ასაკობრივ ჯგუფში იმზფ-1 და იმზფმ3-3 მაჩვენებლების ცვლილების ხასიათის მიუხედავად მენარჩუნებული იყო რეციპროკული (უკუპროპორციული) დამოკიდებულება ამ მაჩვენებლებს შორის. თუმცა, დაბალ ასაკობრივ ჯგუფში სქესითა და ასაკით კორექტირებული IGF-1-ის კონცენტრაცია სარწმუნოდ დაბალია.

### Introduction

According to GLOBOCAN 2018 statistics, among all localized cancers worldwide, colorectal cancer (CRC) ranks third in terms of incidence, followed by mortality in second place despite better screening programs for early detection and therapeutic achievement [1]. Statistics indicate an increase in CRC incidence and mortality rates above the age of 50 years. Approximately 90% of worldwide incidence and mortality was reported in this age group. It is also noteworthy that the incidence rate in men is higher (by 30%) than in women, with a wider variation for rectal cancer (more than 60%) than for colon cancer (more 30%) [2].

Among the top 5 localizations of cancer registered in women in Georgia, CRC ranks 3rd among women and 4th among men. The risk of CRC development in 2015-2019 was 4.2% in both men and women [3]. The age-specific incidence rate of CRC per 2019 per 100,000 persons decreased in both women (21.6 → 17.4) and men (23.7 → 11.0); Mortality rates were increased in both women (10.0 → 13.6) and men (12.7 → 19.2). The incidence rate in both sex groups increases with age and reaches a maximum in 70-74 yrs. age group.

Potential link between serum concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its tissue expression (including various mRNA isoforms) in colorectal carcinogenesis have been identified by some studies [4,5]. Higher concentrations of cellular IGF-1 and reduced concentrations of cellular IGF binding protein 3 (IGF BP3) were associated with an increased risk of CRC [6-8].

Comparison of serum concentrations of IGF-1 and IGF BP3 (measured by ELISA methods) in selected epidemiological studies at different stages of CRC and tissue expression of IGF-1, IGF-1R and IGF-3 are widely variable based on immunohistochemical methods [6-13]. Concentrations of serum IGF components in serum and local in vivo expression depend on studies, number of patients studied, and poor correlation with clinical data [14-19].

Therefore, the aim of our study was to study of age-specific features of IGF-1, IGF BP3, and carbohydrate homeostasis in patients with colorectal cancer.

### Material and Methods.

The study was carried out in the Fridon Todua Medical Center. Inclusion criteria in study group were the presence of CRC and signed informed consent to participate in the study; participants for the control group were selected among conditionally healthy subjects after receipt of the signed informed consent. Exclusion criteria from the study for both groups were: the frequent alcohol consumption, drug addiction, pregnancy, as well as patients with hepatitis and AIDS.

The study and control groups consisted of 50-50 participants, who were divided into three age groups (see Table # 1).

**Table #1.** The distribution of patients in age groups

	Study group S	Control Group C
Group 1 (30-55 yrs.)	n=11	n=12
Group 2 (55-65 yrs.)	n=13	n=12
Group 3 (>65 yr.)	n=26	n=26

The study groups did not differ significantly from each other in terms of the tumor stages, the presence of a colostomy, the presence of preoperative chemotherapy and / or radiotherapy, body mass index (BMI), and waist circumference.

The IGF-1 laboratory test was performed using the ECLIA method. Blood samples was collected in a serum flask; the blood was coagulated for 10-15 minutes; then the serum was separated from the cells, and then placed in a refrigerator at a temperature of 1-7°C. Liquid Chromatography / Mass Spectrometry (LC / MS) methodology was used to perform the test, according to which the concentrations of IGF-1 and IGF BP3 were calculated.

Serum insulin and glucose levels were assessed by oral glucose tolerance test (OGTT) in fasting state and after 120 minutes of glucose loading (40 g / 1 m<sup>2</sup> of body surface). A highly specific radioimmunoassay was used to determine insulin with kits from CEA-SEN-SORIN (France). Determination of glucose levels was performed by enzyme colorimetric method.  $\beta$ -cell function and insulin resistance were assessed by Homeostasis Model Assessment (HOMA) [20].

The obtained results were statistically treated by the statistical software SPSS22.0. Quantitative parameters are presented as means and standard deviation (SD), and qualitative variables are presented as percentages. Student t-test was used to compare quantitative parameters and Chi<sup>2</sup>-test was used to compare qualitative variables. The criterion to reject the null hypothesis was  $p < 0.05$ .

### Results.

The mean IGF-1 values for the age groups were as follows (see diagram #1): study group S1 (35-55 yrs.) -  $214.5 \pm 23.0$ ; study group S2 (55-65 yrs.) -  $202.5 \pm 15.5$ ; study group S3 (> 65 yr.) -  $190.5 \pm 22.0$ ; control group C1 (35-55 yrs.) -  $162.3 \pm 31.7$ ; control group C2 (55-65 yrs.) -  $150.6 \pm 35.7$ ; control group C3 (> 65 yr.) -  $146.1 \pm 32.4$ . Mean IGF-1 values observed in all study groups were significantly higher than in the corresponding control group ( $p < 0.05$ ). The analysis between the study groups showed that the mean IGF of study group 1 was significantly higher than mean IGF-1 of study group 3 ( $p = 0.005$ ); The difference between the mean IGF-1 values of other groups was not significant.

After adjustment of IGF-1 values by age and sex for the age groups were as follows (see diagram #2): study group S1 (35-55 yrs.) -  $1.03 \pm 0.10$ ; study group S2 (55-65 yrs.) -  $1.12 \pm 0.06$ ; study group S3 (> 65 yr.) -  $1.09 \pm 0.09$ ; control group C1 (35-55 yrs.) -  $0.74 \pm 0.15$ ; control group C2 (55-65 yrs.) -  $0.83 \pm 0.20$ ; control group C3 (> 65 yr.) -  $0.81 \pm 0.17$ . Sex-age-adjusted mean IGF values rate observed in all study groups was significantly higher ( $p < 0.05$ ) compared to the corresponding control group. The analysis of these parameters between study groups showed that only the mean adjusted-IGF value in the study group S1 was significantly lower than in the study group S2 ( $p = 0.012$ ); The difference between the other groups was not significant.

diagram #1. Mean IGF-1 values in age groups.

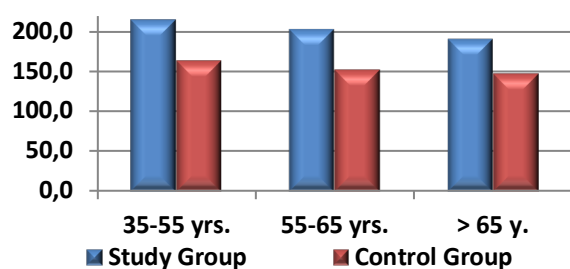
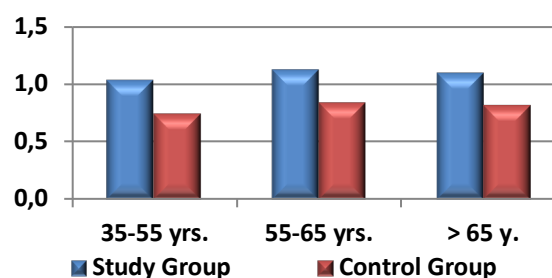


diagram #2. Mean IGF-1 values adjusted by age and sex in age groups.



The mean IGF BP3 values for the age groups were as follows (see diagram #3): study group S1 (35-55 yrs.) -  $2.0 \pm 0.7$ ; study group S2 (55-65 yrs.) -  $1.6 \pm 0.3$ ; study group S3 (> 65 yr.) -  $1.7 \pm 0.6$ ; control group C1 (35-55 yrs.) -  $3.6 \pm 1.0$ ; control group C2 (55-65 yrs.) -  $3.9 \pm 1.0$ ; control group C3 (> 65 yr.) -  $3.6 \pm 0.9$ . The mean of IGF BP3 was significantly higher ( $p < 0.05$ ) in all study groups compared to the corresponding control group. The analysis between the parameters of the study groups showed that the difference between the study groups was not significant.

After adjustment of IGF BP3 values by age and sex for the age groups were as follows (see diagram #4): study group S1 (35-55 yrs.) -  $0.78 \pm 0.29$ ; study group S2 (55-65 yrs.) -  $0.69 \pm 0.16$ ; study group S3 (> 65 yr.) -  $0.77 \pm 0.31$ ; control group C1 (35-55 yrs.) -  $1.43 \pm 0.41$ ; control group C2 (55-65 yrs.) -  $1.64 \pm 0.47$ ; control group C3 (> 65 yr.) -  $1.53 \pm 0.46$ . Sex-age-adjusted mean IGF values rate observed in all study groups was significantly higher ( $p < 0.05$ ) compared to the corresponding control group. The analysis of these parameters between study groups did not show the significant difference between the study groups.

diagram #3. Mean IGF BP3 values in age groups.

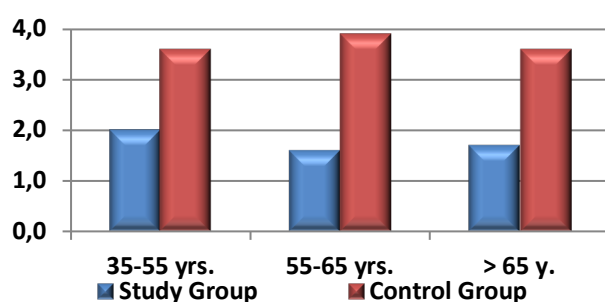
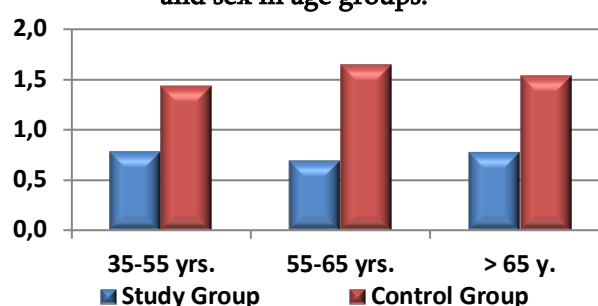


diagram #4. Mean IGF BP3 values adjusted by age and sex in age groups.



Comparison of the parameters of the carbohydrate metabolism showed the same trend in the study groups - the mean levels of fasting glycemia, C-peptide and insulin differed significantly from those of the control groups (see Table #2). The difference between these parameters between the study groups was not significant.

Comparison of the HOMA-indices of  $\beta$ -cell function (HOMA-B), insulin sensitivity (HOMA-S), and insulin resistance (HOMA-IR) showed the same trend - these indices of study groups were significantly differed from the indices of corresponding control groups (despite of HOMA-B of control group C2; see Table #3). Among the study groups themselves: a) the difference between the study groups S1 and S2 is close to the limit of significance ( $p = 0.052$ ); b) the mean index of beta-cell function in the study group S1 is significantly higher than the similar indices of the group S3 ( $p = 0.023$ ); c) The difference between the other indices was not significant (diagram #5).

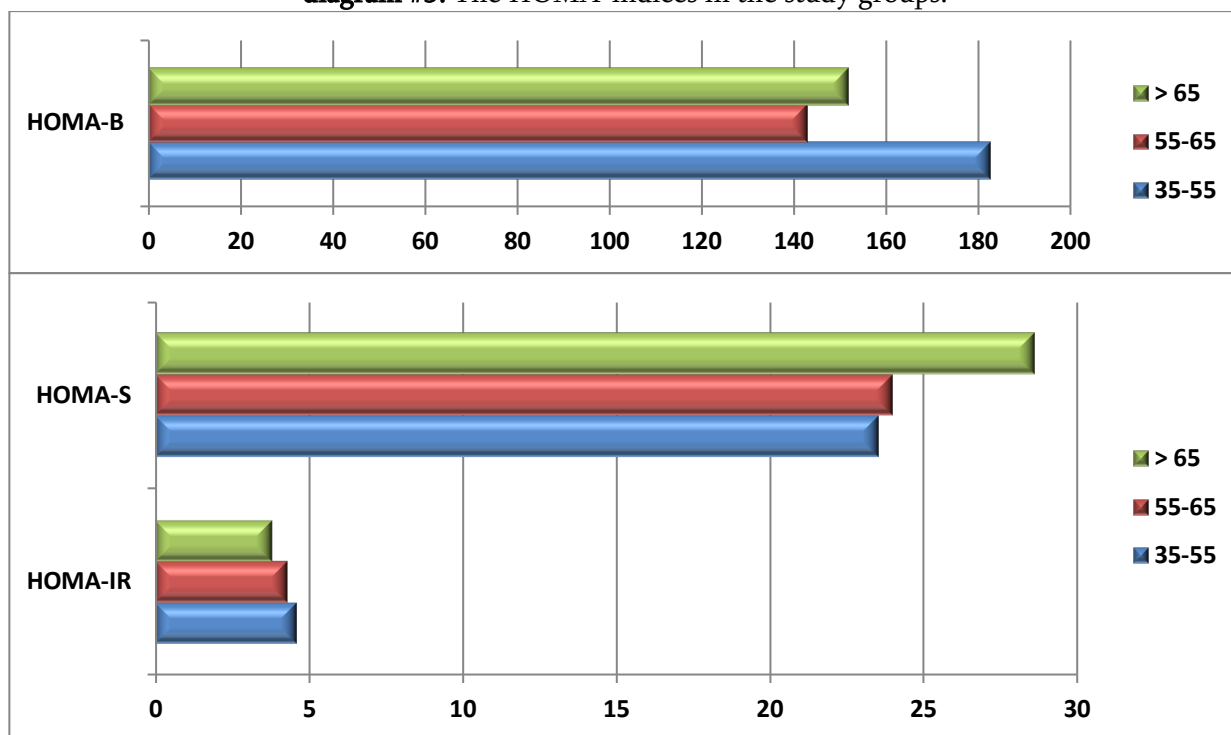
**Table #2.** The parameters of the carbohydrate metabolism in the study groups.

Parameter	Mean	SD	Mean	SD
	Study Group S1		Control Group C1	
Fasting glycemia, mmol/l	6.2	0.5	5.0	0.3
t-test (p)	7.052 (p<0.001)			
Fasting C-peptide, ng/ml	5.9	1.8	1.9	0.5
t-test (p)	7.407 (p<0.001)			
Fasting Insulin, $\mu$ U/ml	29.5	4.7	17.7	5.5
t-test (p)	5.506 (p<0.001)			
Parameter	Study Group S2		Control Group C2	
Fasting glycemia, mmol/l	7.0	1.2	5.1	0.2
t-test (p)	7.052 (p<0.001)			
Fasting C-peptide, ng/ml	5.6	1.1	2.3	0.6
t-test (p)	6.250 (p<0.001)			
Fasting Insulin, $\mu$ U/ml	30.0	2.7	17.2	4.8
t-test (p)	7.327 (p<0.001)			
Parameter	Study Group S3		Control Group C3	
Fasting glycemia, mmol/l	6.3	0.5	5.1	0.3
t-test (p)	10.228 (p<0.001)			
Fasting C-peptide, ng/ml	4.8	1.3	2.2	0.6
t-test (p)	8.977 (p<0.001)			
Fasting Insulin, $\mu$ U/ml	27.7	5.0	17.8	4.6
t-test (p)	7.327 (p<0.001)			

**Table #3.** The HOMA-indices in the study groups.

HOMA-indices	Mean	SD	Mean	SD
	Study Group S1		Control Group C1	
HOMA-B, %	182.5	50.9	120.7	21.1
t-test (p)	3.866 (p<0.001)			
HOMA-S, %	23.5	7.1	74.9	19.2
t-test (p)	8.357 (p<0.001)			
HOMA-IR	4.6	1.4	1.4	0.4
t-test (p)	7.601 (p<0.001)			
HOMA-indices	Study Group S2		Control Group C2	
HOMA-B, %	142.9	44.2	128.8	15.2
t-test (p)	1.088 (p=0.288 - NS)			
HOMA-S, %	24.0	4.4	63.8	14.5
t-test (p)	9.470 (p<0.001)			
HOMA-IR	4.3	0.8	1.7	0.5
t-test (p)	9.937 (p<0.001)			
HOMA-indices	Study Group S3		Control Group C3	
HOMA-B, %	151.9	28.8	123.0	18.3
t-test (p)	4.215 (p<0.001)			
HOMA-S, %	28.6	10.0	67.1	17.8
t-test (p)	9.661 (p<0.001)			
HOMA-IR	3.8	1.0	1.6	0.5
t-test (p)	9.742 (p<0.001)			

diagram #5. The HOMA-indices in the study groups.



### Discussion

The main objective of our study was to evaluate the relationship between the IGF-system and insulinemia / glycemia with age of patients with CRC. A number of prospective studies have shown that the IGF-1 / IGF-3 system increases the risk of the CRC development by increasing the circulating IGF-1 concentration and decreasing the concentration of IGF BP3 [11,21]. According to our research, the decrease of the concentration of IGF BP3 in the patients with CRC indicates a weakening of its buffer properties [7,8,10]. Increased fasting insulin concentrations in the patients with CRC also indicate a significant role for hyperinsulinemia in the development of CRC [9].

Observations in the study and control groups showed a decrease in the concentration of IGF-1 and an increase in the concentration of IGF BP3 in the blood with increasing age, a similar result was obtained in a number of other studies [21,22]. A significant inverse correlation between age / IGF-1 and age / IGF BP3 has been confirmed. Such a correlation could not be established in a group of patients with colorectal cancer, which may be explained by a violation of the relevant physiological regulatory mechanisms. In our previous study, visible data were obtained between the concentrations of IGF-1 and fasting insulin and the degree of tumor invasion quality [22].

Both IGF-1 and IGF BP3 levels decline with the age after adolescence [23-25]. In one study [25], 40% of healthy elderly adults (age 60-88 years) had very low IGF-I levels. It has been suggested that impaired immune function may participate in aging-related tumorigenesis and the treatment option with growth hormone or IGF-I might reverse the immune deficiency in humans [25,26]. The results of some studies showed that, although both IGF-I and IGF BP3 levels decrease with age, IGF-I levels are higher among case subjects than among control subjects at each level of IGF BP3, independent of age [27]. The inverse association of IGF BP3 with CRC risk is also independent of age and IGF-I. Furthermore, the associations of IGF-I and IGF BP3 with risk were consistent among younger and older men. Since older men had statistically significantly lower levels of IGF-1 than younger men, older men might be at even higher risk if their IGF-1 levels were increased to levels equivalent to those at a younger age. This findings of studies of circulating IGF-1 levels and risk of prostate cancer [27,28] raise concern that administration of growth hormone or IGF-1 over long periods, as proposed for elderly men to delay the effects of aging [26], may be associated with increased risk of neoplasia. Further investigations are needed to confirm our results, to better understand the determinants of circulating levels of IGF-1 and IGF BP3, to assess the feasibility of identifying individuals with high risk of CRC based on circulating sex and age-adjusted IGF-1 and IGF BP3 levels, and to investigate potential lifestyle or pharmacologic approaches to decreasing IGF-1 bioactivity in high-risk populations.

## Conclusion

Age-dependent features of the IGF-system have been reported in patients with colorectal cancer. Moreover, in all age groups of CRC patients, despite the nature of the change of IGF-1 and IGF BP3, an inverse association was maintained between these parameters. However, the concentration of sex-adjusted IGF-1 in the lower age group is significantly low compared to the old age group. Further study is needed to make stronger evidence-based conclusions.

## References:

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70:145–164.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) IARC; Lyon: 2018.
3. Cancer in Georgia 2015-2019. National Center for Disease Control and Public Health of Georgia. Official Bulletin of NCDC, 2020; Tbilisi, Georgia.
4. Kasprzak A., Szaflarski W. Role of Alternatively Spliced Messenger RNA (mRNA) Isoforms of the Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) in Selected Human Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:6995.
5. Aguirre G.A., De Ita J.R., de la Garza R.G., Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J. Transl. Med.* 2016; 14:3.
6. Berk Ş, Janssen JAMJL, van Koetsveld PM, Dogan F, Değerli N, Özcan S, Kelestimur F, Hofland LJ. Modifying Effects of Glucose and Insulin/Insulin-Like Growth Factors on Colon Cancer Cells. *Front Oncol.* 2021; 11:645732.
7. Gao Y., Katki H., Graubard B., Pollak M., Martin M., Tao Y., Schoen R.E., Church T., Hayes R.B., Greene M.H., et al. Serum IGF1, IGF2 and IGFBP3 and risk of advanced colorectal adenoma. *Int. J. Cancer.* 2012; 131:E105–E113.
8. Jiang B., Zhang X., Du L.L., Wang Y., Liu D.B., Han C.Z., Jing J.X., Zhao X.W., Xu X.Q. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGFBPs in initiation and progression of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20:1608–1613.
9. Giovannucci E., Pollak M.N., Platz E.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Majeed N., Colditz G.A., Speizer F.E., Hankinson S.E. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9:345–349.
10. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Nikolaev A.A., Delektorskaya V.V., Korotkova E.A., Dvorova E.K., Kostyleva O.I. Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156:684–688.
11. Naguib R, Abouegylah M, Sharkawy S, Fayed AA, Naguib H. Evaluation of Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3 in Patients With Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *Cureus.* 2021; 13(11):e19881.
12. Peters G., Gongoll S., Langner C., Mengel M., Piso P., Klempnauer J., Rüschoff J., Kreipe H., von Wasielewski R. IGF-1R, IGF-1 and IGF-2 expression as potential prognostic and predictive markers in colorectal-cancer. *Virchows Arch.* 2003; 443:139–145.
13. Kasprzak A., Szaflarski W., Szmeja J., Andrzejewska M., Przybyszewska W., Kaczmarek E., Koczorowska M., Kościński T., Zabel M., Drews M. Differential expression of IGF-1 mRNA isoforms in colorectal carcinoma and normal colon tissue. *Int. J. Oncol.* 2013; 42:305–316.
14. Shiratsuchi I., Akagi Y., Kawahara A., Kinugasa T., Romeo K., Yoshida T., Ryu Y., Gotanda Y., Kage M., Shirouzu K. Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2011; 31:2541–2545.
15. Noshu K., Yamamoto H., Taniguchi H., Adachi Y., Yoshida Y., Arimura Y., Endo T., Hinoda Y., Imai K. Interplay of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, COX-2, and matrix metalloproteinase-7, play key roles in the early stage of colorectal carcinogenesis. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:7950–7957.
16. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 16; 22(12):6434.



17. Li Z, Pan W, Shen Y, Chen Z, Zhang L, Zhang Y, Luo Q, Ying X. IGF1/IGF1R and microRNA let-7e down-regulate each other and modulate proliferation and migration of colorectal cancer cells. *Cell Cycle*. 2018; 17(10):1212-1219.
18. Yamamoto N., Oshima T., Yoshihara K., Aoyama T., Hayashi T., Yamada T., Sato T., Shiozawa M., Yoshikawa T., Morinaga S., et al. Clinicopathological significance and impact on outcomes of the gene expression levels of IGF-1, IGF-2 and IGF-1R, IGFBP-3 in patients with colorectal cancer: Overexpression of the IGFBP-3 gene is an effective predictor of outcomes in patients with colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 2017; 13:3958–3966.
19. Ma J, Pollak M, Giovannucci E, Pollak M et al. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:915-28.
20. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1487-95.
21. Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011; 12:21–35.
22. Maglapheridze Z, Kapetivadze V, Tabukashvili R, Lazashvili T, Kuparadze M, Gratiashvili E. The Role of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin in the Development of Colorectal Cancer. *GMN* 2021; 315(6):26-29.
23. Rahmani J, Montesanto A, Giovannucci E, Zand H, Barati M, Kopchick JJ, Mirisola MG, Lagani V, Bawadi H, Vardavas R, Laviano A, Christensen K, Passarino G, Longo VD. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: A meta-analysis. *Aging Cell*. 2022; 21(2):e13540.
24. Hsiao YT, Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Role of circulating molecules in age-related cardiovascular and metabolic disorders. *Inflamm Regen*. 2022; 42(1):2.
25. Wilson SJ, Bailey BE, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Linking Marital Support to Aging-Related Biomarkers: Both Age and Marital Quality Matter. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2021; 76(2):273-282.
26. Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(19):8048-8067.
27. Pechlivanis S, Wagner K, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, Försti A. Polymorphisms in the insulin like growth factor 1 and IGF binding protein 3 genes and risk of colorectal cancer. *Cancer Detect Prev*. 2007; 31(5):408-416.
28. Ma C, Wang Y, Wilson KM, Mucci LA, Stampfer MJ, Pollak M, Penney KL. Circulating Insulin-Like Growth Factor 1-Related Biomarkers and Risk of Lethal Prostate Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2021; 6(1):pkab091.

*ЗВИАД МАГЛАПЕРИДЗЕ, ВЕРА КАПЕТИВАДЗЕ, РЕВАЗ ТАБУКАШВИЛИ,  
ТАМАР ЛАЗАШВИЛИ, МАРИНА КУПАРАДЗЕ, ЭРЕКЛЕ ГРАТИАШВИЛИ*  
**ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1, ЕГО СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК-3 И  
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ  
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Департамент пропедевтики  
внутренних болезней, Медицинский центр им. Придона Тодуа

#### РЕЗЮМЕ

**Цель:** Целью исследования было определение инсулиноподобного фактора роста-1, его связывающего белка-3 и возрастные особенности углеводного гомеостаза у больных колоректальным раком.

**Методы:** Участие в исследованиях приняло 100 пациентов, 50-50 участников были объединены в исследуемую и контрольную группы. Возраст был распределен на три возрастные группы: 1 группа (30-55лет), 2 группа (55-65 лет), 3 группа (>65лет). У пациентов исследовали инсулиноподобный фактор роста-1, его связывающий белок-3, тесты количества глюкозы и инсулина.

**Результаты:** Средние показатели IGF – в возрастных группах были следующие: Исследуемые группы S1(30-35 лет) –  $214,5 \pm 23,0$  ед., S2 (55-65лет) –  $202,5 \pm 15,5$  ед., S3 (>65 лет). Контрольные группы – C1(30-35 лет) –  $162,3 \pm 31,7$  ед., C2 (55-65 лет) –  $150 \pm 35,7$  ед., C3(>65 лет)–  $146,1 \pm 32,4$  ед. Средние показатели ICF BP3 в возрастных группах были следующие: Исследуемые группы S1 (30-35 лет) –  $2,0 \pm 0,7$  ед., S2 (55-65 лет) –  $1,6 \pm 0,3$  ед., S3 (>65 лет) –  $1,7 \pm 0,6$  ед. Контрольные группы –C1 (30-35 лет) –  $3,6 \pm 1,0$  ед., C2 (55-65 лет) –  $3,9 \pm 1,0$  ед., C3 (>65 лет) –  $3,6 \pm 0,9$ .

**Выводы:** у пациентов с колоректальным раком наблюдалось нарушение инсулиноподобного роста фактора-1 в возрастных регуляторных механизмах. Во всех возрастных группах несмотря на разность показателей инсулиноподобного роста фактора-1 и его связывающего белка-3 отмечалась обратнопропорциональность этих величин, хотя у пациентов низкой возрастной группы концентрация ICF-1 была достоверно низкая.

*ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI,  
TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI*

### **AGE-SPECIFIC FEATURES OF ISNULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1, ITS BINDING PROTEIN 3, AND CARBOHYDRATE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER**

Department of Internal Disease of Propaedeutics,  
Tbilisi State Medical University, Fridon Todua Medical Center

#### **SUMMARY**

**Aim.** The aim of our study was to study of age-specific features of IGF-1, IGF BP3, and carbohydrate homeostasis in patients with colorectal cancer.

**Methods:** The study and control groups consisted of 50-50 participants, who were divided into three age groups, **Group 1** (30-55 yrs.); **Group 2** (55-65 yrs.); **Group 3** (>65 yr.). IGF-1, IGF BP3, Serum insulin and glucose levels were performed.

**Results:** The mean IGF-1 values for the age groups were as follows: study group S1 (35-55 yrs.) –  $214.5 \pm 23.0$ ; study group S2 (55-65 yrs.) –  $202.5 \pm 15.5$ ; study group S3 (> 65 yr.) –  $190.5 \pm 22.0$ ; control group C1 (35-55 yrs.) –  $162.3 \pm 31.7$ ; control group C2 (55-65 yrs.) –  $150.6 \pm 35.7$ ; control group C3 (> 65 yr.) –  $146.1 \pm 32.4$ . The mean IGF BP3 values for the age groups were as follows: study group S1 (35-55 yrs.) –  $2.0 \pm 0.7$ ; study group S2 (55-65 yrs.) –  $1.6 \pm 0.3$ ; study group S3 (> 65 yr.) –  $1.7 \pm 0.6$ ; control group C1 (35-55 yrs.) –  $3.6 \pm 1.0$ ; control group C2 (55-65 yrs.) –  $3.9 \pm 1.0$ ; control group C3 (> 65 yr.) –  $3.6 \pm 0.9$ .

**Conclusion.** Age-dependent features of the IGF-system have been reported in patients with colorectal cancer. Moreover, in all age groups of CRC patients, despite the nature of the change of IGF-1 and IGF BP3, a inverse association was maintained between these parameters. However, the concentration of sex-adjusted IGF-1 in the lower age group is significantly low compared to the old age group.



მიხეილ შავდია <sup>1,1</sup>, ხათუნა ჭაავა <sup>1,2</sup>, ნინო გეგეშიძე <sup>1,2</sup>,  
ნანა ნინაშვილი <sup>1,3</sup>, თამარ შერვაშიძე <sup>2</sup>

პალიატიური მზრუნველობის ამოცანები გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში  
<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1,1</sup> ონკოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>1,2</sup> შინაგან  
დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, <sup>1,3</sup> ეპიდემიოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>2</sup> ილიას  
სახელმწიფო უნივერსიტეტი; თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.15>

MIKHEIL SHAVDIA<sup>1,1</sup>, KHATUNA TCHAAVA<sup>1,2</sup>, NINO GEGESHIDZE<sup>1,2</sup>,  
NANA NINASHVILI<sup>1,3</sup>, TAMAR SHERVASHIDZE<sup>2</sup>

## TASKS OF MEDICAL PALLIATIVE CARE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Tbilisi State Medical University<sup>1</sup>, Department of Oncology<sup>1,1</sup>, Department of Propedeutics<sup>1,2</sup>, Department  
of Epidemiology<sup>1,3</sup>, Ilia State University<sup>2</sup>, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

*Chronic heart failure (CHF) is an important healthcare problem because of high prevalence, morbidity and mortality rates. Treatment resistant symptoms, need for communication and support, unite patients with CHF and oncological diseases but despite that CHF patients rarely receive specialized palliative care (SPC). This review is devoted to the need and possible ways of providing SPC to patients with CHF and their families. We discuss here variants of CHF course in terminal phase, the term end of life appropriate care, various specialists' concepts of SPC delivering to CHF patients in accordance with their preferences.*

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის ცნობით, 2011 წელს სხვადასხვა დაავადებით გარდაცვლილი 29 მილიონი ადამიანი საჭიროებდა პალიატიურ მხარდაჭერას [1]. დემოგრაფიული მონაცემების ცვლილებებმა, სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდამ და ასაკის მატებასთან ერთად ჯანმრთელობის გაუარესებამ, გამოიწვია იმ პაციენტების რაოდენობის ზრდა, რომლებიც საჭიროებენ პალიატიურ მზრუნველობას. ამ პაციენტების და მათი ახლობლების მოთხოვნილებების დაკმაყოფილება თანამედროვე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სერიოზული პრობლემაა და მოითხოვს სამედიცინო სფეროს მუშაკების მეტ ინფორმირებულობას პალიატიური მზრუნველობის შესახებ.

### მიზანი.

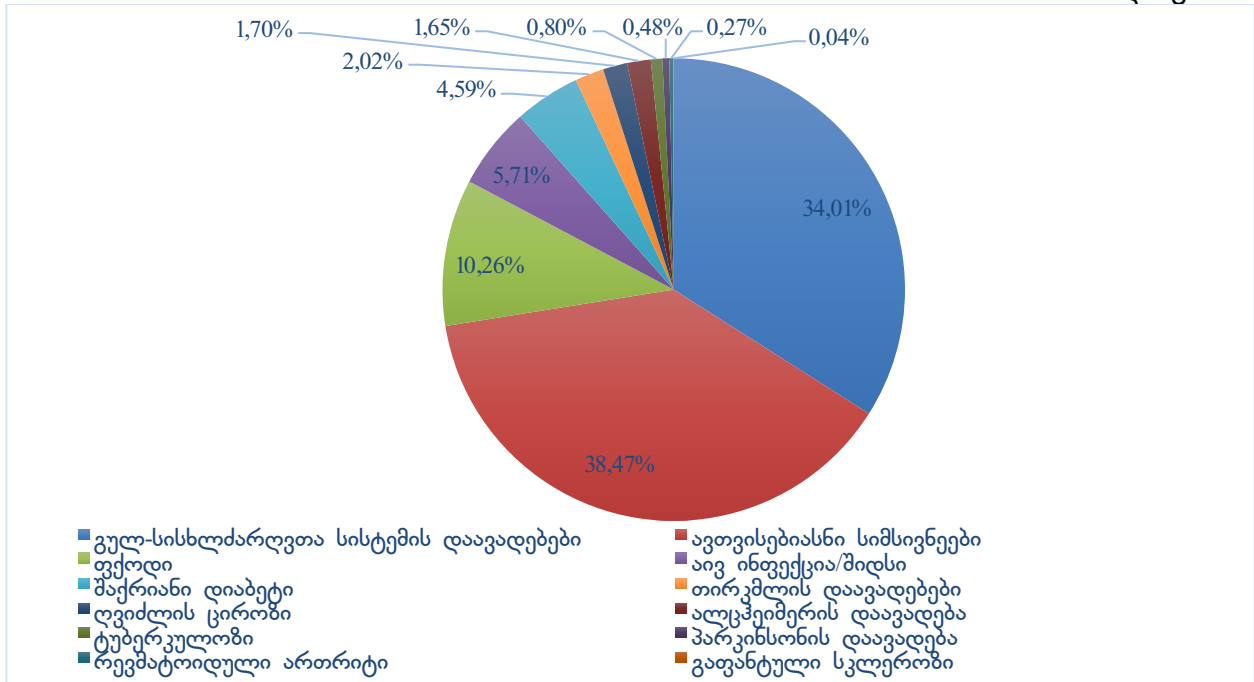
გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში პალიატიური მედიცინის განვითარება და პალიატიური მზრუნველობის ასპექტების შემუშავება.

### განხილვა.

მრავალი წლის განმავლობაში პალიატიური მზრუნველობა განიხილებოდა, როგორც მხარდაჭერა განუკურნებელი ონკოლოგიური პაციენტებისთვის [3], თუმცა ბოლო წლებში ამ დახმარების პრინციპები თანდათან ვრცელდება სხვა ქრონიკულად მიმდინარე პროგრესირებად დაავადებებზე. მსოფლიოში მიმდინარე დემოგრაფიულ ცვლილებებს თან ახლავს მოსახლეობის საშუალო ასაკისა და სხვადასხვა გენების დაავადებების ზრდა, რომელთა შორისაც ლეტალობით პირველ ადგილზეა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები - 31,5% [4]. 2016 წლის მონაცემებით, ევროპაში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებით გამოწვეული ლეტალობა 45% შეადგენს, მათ შორის 2/3 75 წელზე მეტი ასაკის მქონე ადამიანებზე მოდის [5]. დიაგრამაში 1 მოცემულია პალიატიური მზრუნველობის ქვემ მყოფი მოზრდილი მოსახლეობის დაავადებების ანალიზი (n=19 228 760)

პალიატიური მზრუნველობის ქვეშ მყოფი მოზრდილი მოსახლეობის გადანაწილება დაავადებების მიხედვით, %

დიაგრამა 1



მძიმე ფორმის გულის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში რთულია განისაზღვროს პალიატიური მზრუნველობის მთელი მოცულობა, მით უფრო, რომ ჩვენს ქვეყანაში ახლა ყალიბდება ამ დაავადების მქონე პაციენტებისთვის პალიატიური დახმარების პრინციპები, ამავე დროს არ არსებობს ამ ავადმყოფების რეგისტრი და პატრონაჟის სისტემა. ონკოლოგიური დაავადებების და გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში განსხვავებულია მოვლის ასპექტები, თუმცა ორივე კატეგორიის პაციენტებისთვის ანალოგიურია კომუნიკაციისა და ახლობლების მხარდაჭერის საჭიროება [6-8].

დღეს ლიტერატურაში არ არსებობს სიცოცხლის ტერმინალური ფაზის ზუსტი განმარტება. ბევრი ავტორი იყენებს ამერიკის ჯანმრთელობის ინსტიტუტის განსაზღვრებას. ეს არის “ფაზა რომელშიც ვიღაც იტანჯება მძიმე ინკურაბელური დაავადებისგან ან/და მასში იმყოფება “სუსტი” ხანდაზმული ადამიანი, რომელიც საჭიროებს დახმარებას” [9].

კვლევებმა, სადაც აღწერილია გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ბოლო თვეები, აჩვენა, რომ უმრავლესობას აღენიშნებოდა ჰაერის უკმარისობა, ხველა, ტკივილები, ფიზიკური შეზღუდულობა, დისპეფსია, უძილობა, კოგნიტური ფუნქციების დეფიციტი დემენციამდეც კი, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში [10].

J.P. Riley და J.M. Beattie მონაცემებით გულის უკმარისობის ტერმინალურ სტადიაზე გამოხატულია: ქოშინი (55-95%), სისუსტე (63-93%), შეკრულობა (25-30%), პირის სიმშრალე (35-74%), ავტორები აღნიშნავენ, რომ ყველა ეს სიმპტომი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ორგანიზმის საერთო გამოფიტვასთან. ჰოსპიტალიზაციის დროს ამ სიმპტომების კორექცია პრაქტიკულად ვერ ხერხდება; 35% პაციენტებს აწუხებთ ტკივილი, 31%-შეკრულობა, 24%-ქოშინი, 24%-გულისრევა [11].

S. Goodlin და თანაავტორების მიერ გამოკვლეული იყო 347 გულის უკმარისობის მქონე პაციენტი ტერმინალურ სტადიაზე. მათგან 84,4% აღენიშნებოდა ტკივილი. მათ შორის 39,5% უჩიოდა სხვადასხვა ლოკალიზაციის ტკივილს, უფრო ხშირად მუხლებში. 70% შემთხვევებში ტკივილი ძლიერდებოდა მოძრაობისას [12]. მკერდის ძვლის უკან ძლიერი ტკივილი გამოხატული იყო 28,6%, ხოლო სხვა ლოკალიზაციის ძლიერი ტკივილი 38,9% პაციენტებში.

მხოლოდ ოპიოიდური ანალგეტიკები, რომელიც დანიშნული ჰქონდა 34,1% პაციენტს, იძლეოდა ტკივილის კუპირებას. ტკივილის აღმოცენების პრედიქტორები იყო სახსრების დეგენერაციური დაავადებები, დაძაბვის სტენოკარდია.

პაციენტები განიცდიან არა მხოლოდ ფიზიკურ, არამედ ფსიქოლოგიურ დისკომფორტსაც: ცუდი გუნება-განწყობილება, ემოციური სტრესი, შფოთვები. უნდა აღინიშნოს, რომ საფსტებით მოსალოდნელია ცუდი გუნება-განწყობილების გავლენა დაავადების არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობაზე. ეს ფსიქოლოგიური დისკომფორტი განიჩევა დეპრესიისგან. დეპრესია გვხვდება ყოველ მესამე პაციენტში, ხოლო მის კლინიკურ გამოვლენას ბევრი საერთო აქვს მძიმე ფორმის გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმპტომატოლოგიასთან: სისუსტე, ადვილად დაღლა, უძილობა, მადის დაკარგვა, აპათია, უსარგებლობის განცდა. გულის უკმარისობის ტიპური ნიშნებია სისუსტე და ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა, ხოლო დეპრესია კი არის სისუსტის პრედიქტორი, რომელიც არ არის დაკავშირებული ფიზიკურ აქტივობასთან [13,14].

S. Goodlin და თანაავტ. მონაცემებით ტერმინალურ ფაზაში ხშირად გამოხატულია თანდართული დაავადებების სიმპტომოკომპლექსი, მკურნალობის გვერდითი მოვლენები, ქრონიკული პროგრესირებადი დაავადების არსებობით გამოწვეული ფსიქოლოგიური და სოციალური პრობლემები. გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ავადმყოფების უმრავლესობა ილუპება გულის უკმარისობით გამოწვეული მულტიორგანული პათოლოგიით და გულის დეკომპენსაცია ყოველთვის არ წარმოადგენს სიკვდილის მთავარ მიზეზს. ამიტომ დაავადების ამ ფაზაში პრინციპული მნიშვნელობა აქვს მართვის სწორი მეთოდების შემუშავებას [12].

პალიატიური დახმარების ინდივიდუალური მიდგომების შემუშავების დროს უნდა გავითვალისწინოთ დაავადების მიმდინარეობის სხვადასხვა ვარიანტი [1,15,21,22]. ასე მაგალითად, ონკოლოგიური პათოლოგიების დროს გამოყოფენ შედარებით სტაბილური მდგომარეობის სტადიას, რომელსაც თან სდევს მდგომარეობის სწრაფად გაუარესების სტადია, ხოლო მულტიორგანული პათოლოგიის შემთხვევაში, რაც დამახასიათებელია გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებისათვის ტერმინალურ სტადიაში, ტიპურია მწვავე დეკომპენსაციის პერიოდები, რომელიც მოითხოვს ჰოსპიტალიზაციას, რის შემდგომაც შესაძლებელია მდგომარეობის გაუმჯობესება, ან/და სიკვდილი დგება რომელიმე დეკომპენსაციის შემთხვევაში ან უეცრად.

ასევე შესაძლებელია მესამე ვარიანტი, როცა გამოხატულია პაციენტის ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის თანდათანობითი გაუარესება, რაც ტიპურია ხანდაზმულ პაციენტებში ასაკობრივი დემენციისა და ასთენიის ფონზე.

დღესდღეობით შემუშავებულია მრავალი პროგნოზული შკალა [16,17], თუმცა ამ შკალებში არ არის გათვალისწინებული დაავადების ყველა პარამეტრი, ასევე თანდართული დაავადებების გავლენა გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე, ამიტომ კომპლექსური მიდგომა კლინიკური აზროვნება და გამოცდილება ეხმარება ექიმს განსაზღვროს გულის უკმარისობის დეკომპენსაციის შეუქცევადი სტადია.

2009 წელს ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების გულის უკმარისობის ასოციაციის სამუშაო ჯგუფის მიერ შემუშავებულ იქნა პალიატიური მზრუნველობის კონსეფცია გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში [19]. 2016 წელს ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (ეკს) მიერ ეს ინიციატივა იქნა მხარდაჭერილი.

გულის ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობის ეტაპების გათვალისწინებით შემოთავაზებულია ამ პაციენტების მართვის ალგორითმი [20]. ( ცხრილი 1)

**ცხრილი1. გულის პროგრესირებადი უკმარისობის ეტაპების დახასიათება**

<p><b>I ეტაპი – NYHA-ს კლასიფიკაციით გულის უკმარისობის I-III ფ.კ.</b>  <b>მართვა:</b> მოვლის მიზანია აქტიური დაკვირვება პაციენტზე, ეფექტური თერაპიის შერჩევა, სიმპტომების კონტროლი, (ამ მიზნით პაციენტისა და მისი ახლობლებისათვის აუცილებელი უნარ-ჩვევების ჩამოყალიბება)</p>
<p><b>II ეტაპი – მოვლის პალიატიური და მხარდამჭერი ფაზები (NYHA-ს კლასიფიკაციით III-IV ფ.კ)</b>  <b>მართვა:</b> ამ ეტაპის მიზანს წარმოადგენს სიმპტომების კონტროლი და ცხოვრების ოპტიმალური ხარისხის შენარჩუნება. აუცილებელია შეფასდეს დაავადების პროგნოზი და მიმდინარეობა, შემუშავებულ იქნას ავადმყოფის მოვლის რეკომენდაციები. პაციენტისა და მისი მომვლელი პირების მოთხოვნების შეფასება გამოდის პირველ ადგილზე. მოცემულ ფაზას წინ უძღვის ხშირი ჰოსპიტალიზაციები.</p>

### III ეტაპი - ტერმინალური ფაზა

ამ ეტაპზე, მიუხედავად მაქსიმალურად ეფექტური მედიკამენტური თერაპიისა, ვლინდება ტერმინალური ფაზისთვის დამახასიათებელი ნიშნები: თირკმლის უკმარისობა, ჰიპოტონია, მუდმივი შეშუპებები, დაღლილობა, ანორექსია. ამ ეტაპზე უნდა იქნეს გათვალისწინებული მომაკვდავის კომპლექსური მოვლის ასპექტები. პაციენტის ახლობლებს უტარდებათ ფსიქოლოგიური დახმარება როგორც ამ ეტაპის მიმდინარეობის მანძილზე, ასევე ავადმყოფის გარდაცვალების შემთხვევაში.

ეგროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების ექსპერტების აზრით, პალიატიურ სამედიცინო მზრუნველობას საჭიროებენ გულის უკმარისობის მქონე პაციენტები იმ შემთხვევაში, თუ: ბოლო 6 თვის მანძილზე, მიუხედავად ოპტიმალურად შერჩეული მუდმივი თერაპიისა, აღინიშნა გულის დეკომპენსაციის განმეორებითი ეპიზოდები, სიცოცხლისათვის საშიში არითმიების განვითარება, მედიკამენტების ხშირი ან მუდმივი ინტრავენური ინფუზია, ცხოვრების ხარისხის პროგრესული დაქვეითება, არაკუპირებადი კლინიკური სიმპტომები, რომლებიც ახასიათებს NYHA-ს კლასიფიკაციის მიხედვით გულის ქრონიკული უკმარისობის IV ფ.კ., კარდიული კახექსია [19].

უნდა გვახსოვდეს, რომ პალიატიური მზრუნველობა ითვალისწინებს არა მხოლოდ ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური პრობლემების მოგვარებას, არამედ მიმართული უნდა იყოს პაციენტის სოციალური და სულიერი მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად. გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში მთავარი მათი სულიერი ჰარმონიის შენარჩუნებაა. სულიერი წონასწორობის შენარჩუნება გვეხმარება ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაში, ამყარებს რა დეპრესიის სიმპტომატიკას. ამ ჯგუფის ავადმყოფებში მალაღია სიკვდილის შიშის განცდა, როგორც დეკომპენსაციის, ასევე სტაბილურ ფაზაში, მაგრამ ექიმის მიდგომა სწორი და დროული აქცენტებით შესაძლებელს ხდის დაავადების პროგნოზის შესახებ საუბარს დაავადების ტერმინალურ სტადიაზე, თუმცა პალიატიური მზრუნველობის ეს ასპექტი მოითხოვს შემდგომ განხილვას [1,23].

პალიატიურ მზრუნველობას საჭიროებენ გულის უკმარისობის მქონე პაციენტები დაავადების ადრეულ სტადიებზეც, ბაზისურ თერაპიასთან ერთად, რომელიც მიმართული უნდა იყოს ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისკენ. პალიატიური მზრუნველობა აქტუალურია იმ ახალგაზრდა პაციენტებშიც, რომლებსაც ელოდებათ ქირურგიული ოპერაცია გულის გადაწერვის მიზნით, ან იმყოფებიან ხელოვნურ სისხლის მიმოქცევის აპარატზე.

ამერიკის გულის ასოციაციის სპეციალისტები ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით რეკომენდაციას უწევენ პალიატიური მზრუნველობის გატარებას გულის უკმარისობის მქონე ყველა პაციენტში, რომლებსაც გამოხატული აქვთ გულის უკმარისობის სიმპტომატიკა [24]. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების მართვაში მულტიდისციპლინარული მიდგომის გამოყენება საშუალებას გვაძლევს მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოთ მათი კლინიკური მდგომარეობა, ცხოვრების ხარისხი და ამით შევამციროთ მკურნალობის ხარჯები [26].

7 რანდომიზებული კლინიკური კვლევის შედეგების საფუძველზე, სადაც შეფასების კრიტერიუმად გამოყენებულ იქნა სიკვდილიანობა, შესაძლებელი გახდა პალიატიური მზრუნველობის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შეფასება გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ პალიატიური მზრუნველობის ქვეშ, ცხოვრების ხარისხი, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო, ხოლო დეპრესიის ხარისხი გაცილებით დაბალი, თუმცა ორივე ჯგუფში ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი პრაქტიკულად ერთი და იგივე იყო [27].

სპეციალიზებული პალიატიური მზრუნველობის განხორციელება მოითხოვს სპეციალისტების მულტიდისციპლინარულ ჯგუფს, რომლებიც მუშაობის პროცესში მჭიდროდ თანამშრომლობენ ერთმანეთთან და უზრუნველყოფენ პაციენტისათვის ადაპტირებული კულტურული, სოციალური და ეკონომიკური პირობების შექმნას [2,25,28]. არსებობს პალიატიური მზრუნველობის განხორციელების რამოდენიმე მოდელი გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, რომლებიც გამოიყენება, როგორც სტაციონარულ, ისე ამბულატორიულ პაციენტებში [18]. მოდელი, რომელიც მულტიდისციპლინარული მიდგომა თამაშობს მთავარ როლს, პალიატიური მზრუნველობა ხორციელდება ზოგადი პროფილის, კარდიოლოგის, საშუალო სამედიცინო

პერსონალის, პალიატიური მზრუნველობის სპეციალისტებისა და საჭიროების შემთხვევაში სხვა პროფილის სამედიცინო პერსონალის მიერ. პალიატიური მზრუნველობის სპეციალისტების კონსულტაცია უტარდება, როგორც სტაციონარულ, ისე ამბულატორიულ პაციენტებს. ასეთი პაციენტებისათვის მნიშვნელოვანია სპეციალისტების კონსულტაციების ჩატარება ბინაზე, ჩვეულ გარემოში, მკურნალობის კორექციის მიზნით. ეს მოდელი გამოიყენება დიდ ბრიტანეთში და იგი ფინანსდება დიდი ბრიტანეთის გულის ფონდის (British Heart Foundation) მიერ.

შემდეგი მოდელი გამოიყენება შვეიცარიაში, სადაც პალიატიურ მზრუნველობას ავადმყოფებსა და მათი ოჯახის წევრებზე ახორციელებს მობილური ბრიგადა ბინაზე. ძირითად რგოლს ამ ბრიგადებში წარმოადგენენ პალიატიური მზრუნველობის სპეციალისტები, ხოლო გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვის სპეციალისტები მონაწილეობენ უშუალოდ გულის უკმარისობის მედიკამენტოზურ მართვაში.

#### დასკვნა:

ჩვენს ქვეყანაში პალიატიური მზრუნველობის ქვეშ მყოფ პაციენტებად ძირითადად მოიაზრებიან ონკოლოგიური ავადმყოფები და მხოლოდ ბოლო რამოდენიმე წელია აღნიშნული დახმარება ეწვეათ სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებით მოავადებებს, მათ შორის გულის ქრონიკული უკმარისობის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს. პალიატიური მზრუნველობის განხორციელების მასშტაბური პროექტის ფარგლებში საჭიროდ მიგვაჩნია შევიმუშავოთ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტების პალიატიური მართვის ალგორითმი, რომელიც უნდა შეესაბამებოდეს საერთაშორისო სტანდარტებს, რაც გულისხმობს პალიატიური მზრუნველობის დროულ აღმოჩენას ძირითად კარდიოლოგიურ თერაპიასთან ერთად და ამ გზით სამკურნალო დაწესებულებების დატვირთვის შემცირებას. მიზანშეწონილად მიგვაჩნია დაიხვეწოს კრიტერიუმები, რაც საშუალებას მოგვცემს გულის ქრონიკული უკმარისობის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს დროულად გავუწიოთ პალიატიური დახმარება [25].

ამრიგად, პალიატიური მზრუნველობის განვსა ხავსებით შესაძლებელია გულის უკმარისობით მოავადე პაციენტებისათვის და იძენს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას დაავადების პროგრესირების დროს. ასეთი მიდგომა მიმართულია ოპტიმალურად შესაძლებელი ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნებისაკენ. პალიატიური მზრუნველობა ინტეგრირებული უნდა იყოს სხვადასხვა პროფილის ექიმების გუნდთან და უნდა განხორციელდეს არა მხოლოდ მომავალ პაციენტებში, რომლებსაც სიცოცხლის სავარაუდო ხანგრძლივობა რამოდენიმე დღე ან კვირა აქვთ. დაავადების ტერმინალურ სტადიაში პაციენტის მართვის გეგმის შემუშავებაში უნდა გავითვალისწინოთ ავადმყოფის ასაკი, ინდივიდუალური და ოჯახური თავისებურებანი.

#### ლიტერატურა:

1. World Health Organisation. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. World health Organisation 2014.
2. Palliative care by the adult and to children: organization and vocational education. Collection of documents of WHO and EAPP. M.: R. Valent 2014; 180, 4.
3. Nordgren L., Olsson H. Palliative care in a coronary care unit: a qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. J Clin Nurs 2004; 13(2):185–193.
4. Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385:117–171.
5. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37:3232–3245.
6. Bekelman D., Hutt E., Masoudi F. et al. Defining the role of palliative care in older adults with heart failure. Int J Cardiol 2008; 125:183–190. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.10.005
7. Adler E., Goldfinger J., Kalman J. et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. Circulation 2009; 120:2597–606. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869123
8. Blinderman C., Homel P., Billings A. et al. Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. J Pain Symptom Manage 2008; 35:594–603. DOI: 10.1016/j.jpain-symman.2007.06.007

9. National Institutes of Health. National institutes of health state-of-the science conference statement of improving end of life care, 2004. Online source. <http://consensus.nih.gov/2004/20042017>.
10. Ward C. The need for palliative care in the management of heart failure. *Heart* 2002; 87:294–298.
11. Riley J., Beattie J. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure* 2017; 4:81–87.
12. Goodlin S., Wingate S., Albert N. et al. PAIN-HF Investigators. Investigating pain in heart failure patients: the pain assessment, incidence, and nature in heart failure (PAIN-HF) study. *J Card Fail* 2012; 18(10):776–783. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.07.007
13. Smith O., Michielsen H., Pelle A. et al. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: Clinical and psychological predictors. *Eur J of Heart Fail* 2007; 9:922–927. DOI:10.1016/j.
14. Jiang W., Kuchibhatla M., Clary G. et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154:102–108. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.043
15. Lunney J., Lynn J., Foley D. et al. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* 2003; 289(18):2387–2392. DOI:10.1001/jama.289.18.2387
16. Koelling T., Joseph S., Aaronson K. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:1414–1422. DOI: 10.1016/j.healun.2003.10.002
17. Levy W., Mozaffarian D., Linker D. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113:1424–1433.
18. Jaarsma T., Beattie J., Ryder M. et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 1(5):433–443.
19. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 69:1167.
20. Howlett J., Morrin L., Fortin M. et al. End-of-life planning in heart failure: It should be the end of the beginning. *The Canadian Journal of Cardiology* 2010; 26(3):135–141.
21. Denvir M., Highet G., Robertson S. et al. Future Care Planning for patients approaching end-of-life with advanced heart disease: an interview study with patients, carers and healthcare professionals exploring the content, rationale and design of a randomized clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(7):e005021.
22. Westlake C., Smith V. Nursing concerns with palliative care and at the end-of-life in patients with heart failure. *Nursing: Research and Reviews* 2015; 5:33–47. <https://doi.org/10.2147/NRR.S45298>
23. Willems D., Hak A., Visser F., Van der Wal G. Thoughts of patients with advanced heart failure on dying. *Palliat Med* 2004; 18:564–572. [doi.org/10.1191/0269216304pm919oa](https://doi.org/10.1191/0269216304pm919oa)
24. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
25. Course of lectures on palliative medicine. Under G.A. Novikov's edition. Moscow 2017; 368–384.
26. Bekelman D., Allen L., McBride C. et al. Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online February 26, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2017.8667
27. Zhou K., Mao Y. Palliative care in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz* 2018 Feb 21. DOI: 10.1007/s00059-017-4677-8.
28. Chow J., Senderodich H. It's Time to Talk: Challenges in Providing Integrated Palliative Care in Advanced Congestive Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2018. Jan 23. doi:10.2174/1573403X14666180123165203.



МИХАИЛ ШАВДИЯ <sup>1,1</sup>, ХАТУНА ЧААВА <sup>1,2</sup>, НИНО ГЕГЕШИДЗЕ <sup>1,2</sup>,  
 НАНА НИНАШВИЛИ <sup>1,3</sup>, ТАМАР ШЕРВАШИДЗЕ <sup>2</sup>

## ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<sup>1</sup>Государственный медицинский университет Тбилиси, <sup>1,1</sup>факультет онкологии,  
<sup>1,2</sup>факультет пропедевтики, <sup>1,3</sup> факультет эпидемиологии, <sup>2</sup> Государственный университет Ильи,  
 Тбилиси, Грузия

### РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой здравоохранения из-за высокой распространенности, заболеваемости и смертности. Устойчивые к лечению симптомы, потребность в общении и поддержке, объединяющих пациентов с ХСН и онкологическими заболеваниями, но, несмотря на то, что пациенты с ХСН редко получают специализированную паллиативную помощь (СПП). Этот обзор посвящен необходимости и возможным способам предоставления СПП пациентам с ХСН.

*მიხეილ შავდია <sup>1,1</sup>, ხატუნა ჭაავა <sup>1,2</sup>, ნინო გეგეშიძე <sup>1,2</sup>,  
 ნანა ნინაშვილი <sup>1,3</sup>, თამარ შერვაშიძე <sup>2</sup>*

**პალიატიური მზრუნველობის ამოცანები გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში**  
<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1,1</sup> ონკოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>1,2</sup> შინაგან  
 დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, <sup>1,3</sup> ეპიდემიოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>2</sup> ილიას  
 სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

მაღალი გავრცელებისა და ლეტალობის გამო გულის ქრონიკული უკმარისობა წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად პრობლემას თანამედროვე მედიცინაში. ისევე როგორც ონკოლოგიური დაავადებების დროს, გულის ქრონიკული უკმარისობის ტერმინალურ სტადიაშიც, როდესაც არსებული სიმპტომები არ ექვემდებარება მკურნალობას, პაციენტები და მათი ახლობლები საჭიროებენ სპეციალიზებულ პალიატიურ დახმარებას, თუმცა ხშირ შემთხვევაში გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ავადმყოფები ამას მოკლებულნი არიან. ამ მიმოხილვით სტატიაში განხილულია გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის პალიატიური მზრუნველობის განვების გზები და აუცილებლობა, როგორც დაავადების ტერმინალურ, ისე ადრეულ სტადიაში.



DAVID GOTSIRIDZE<sup>1</sup>, KETEVAN BARAMIDZE<sup>2</sup>, TAMAR CHIKVILADZE<sup>1</sup>,  
TAMAR OTARASHVILI<sup>1</sup>

## NITROFURANS AND THEIR METABOLITES IN FOOD

<sup>1</sup>TSMU Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,

<sup>2</sup>“GlobalTest” Examination Laboratory

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.16>

დავით გოცირიძე<sup>1</sup>, ქეთევან ბარამიძე<sup>2</sup>, თამარ ჩიკვილაძე<sup>1</sup>, თამარ ოთარაშვილი<sup>1</sup>

ნიტროფურანები და მათი მეტაბოლიტები საკვებ პროდუქტებში

<sup>1</sup> თსუ ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი;

<sup>2</sup> “გლობალტესტი”-ს საგამოცდო ლაბორატორია

### რეზიუმე

ნიტროფურანები (ფურაზოლიდონი, ფურალტადონი, ნიტროფურანტიონი, ნიტროფურაზონი), მიეკუთვნება ფართო სპექტრის სინთეზურ ანტიბიოტიკებს, რომლებიც გამოიყენებოდა მეცხოველეობაში, აქვაკულტურაში და მეფუტკრეობაში ვასტრო-ინტესტინალური ინფექციების პრევენციისთვის. მათ იყენებდნენ აგრეთვე ზრდის სტიმულაციის მიზნით საკვები დანამატების სახით. 1995 წელს ევროკავშირში ნიტროფურანების გამოყენება ვეტერინარიაში აიკრძალა საკვებ პროდუქტებში მათი ნარჩენების კანცეროგენური და ადამიანის ორგანიზმზე პოტენციური მავნე გავლენის საშიშროების გამო. ევროკავშირში ნიტროფურანების უკანონო გამოყენება კონტროლდება ოფიციალური საინსპექციო და ანალიზური სამსახურების მიერ.

ევროსაბჭოს 96/23/EC დირექტივების მოთხოვნების შესაბამისად, ნიტროფურანების შემცველობა ცოცხალ ცხოველებსა და ცხოველური წარმოშობის სურსათში კონტროლდება საქართველოს მთავრობის დადგენილებითაც, თუმცა ნიტროფურანებისა და მათი ნარჩენების მონიტორინგის მიზნით დღეისათვის ძირითადად გამოიყენება ანალიზის სკრინინგული, იმუნოფერმენტული მეთოდი. ევროსაბჭოს მიერ დადგენილი ახალი, მკაცრი რეგულაციების და ანალიზური მეთოდების ვალიდაციის მიზართ განსაზღვრული მოთხოვნების გათვალისწინებით, აუცილებელია საკვებ პროდუქტში ნიტროფურანების ნარჩენების განსაზღვრისთვის მაღალმგრძობიარე სპეციფიკური ანალიზის მეთოდების შემუშავება, შემუშავებული მეთოდის საშუალებით სხვადასხვა მატრიცაში ნარჩენების განსაზღვრისთვის ექსტრაგირების კოფეციენტების გამოთვლა და შემუშავებული მეთოდის ვალიდაცია.

Nitrofurans, namely furazolidone (AOZ), furaltadone (AMAZ), nitrofurantoin (AHD), and nitrofurazone (SEM), are broad-spectrum synthetic antibiotics containing the characteristic 5-nitrofuran ring. Nitrofurans are commonly used in livestock (poultry, pigs, cattle), aquaculture (fish, shrimp), and in beekeeping to prevent and treat gastrointestinal infections caused by *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Coccidia* spp., *Oliforms* and protozoa, Which are found in animal products and water [13,14,15,31,32,37]. They were also used as food supplements to stimulate growth.

In 1995, the use of nitrofurans in livestock was banned in the EU [17] due to the risk of carcinogenic and potentially harmful effects of their waste in food [51,67]. In the EU, the use of four major nitrofurans - furazolidone, furaltadone, nitrofurantoin and nitrofurazone as veterinary drugs is restricted due to their toxic, carcinogenic and mutagenic properties. According to EU rules, products intended for EU countries are subject to EU rules and products imported into these countries should not contain nitrofurans [11]. The use of nitrofurans in livestock is also banned in countries such as Australia, the US, the Philippines, Thailand and Brazil.

Despite the complete ban on the use of nitrofurans in livestock, these drugs are freely available for veterinary and human therapy: Nitrofurazone is used in infected burns and skin infections, furazolidone - for the oral treatment of cholera [62], as well as for the treatment of bacterial diarrhea and giardiasis [61] and nitrofurantoin - for the treatment of urinary tract infections [43].

Studies on the metabolism and toxicity of furazolidone have shown that monitoring of nitrofuran residues based only on the determination of the initial structures did not provide adequate data on the actual contamination of tissues and their damage to health [69,70]. Therefore, certain metabolic structures

of drugs have been identified as marker residues to control the illicit use of nitrofurantoin antibiotics by determining waste in tissues.

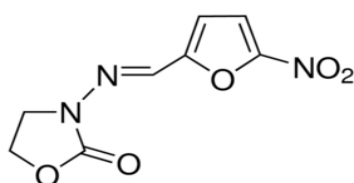
The development of highly sensitive and specific analysis methods for the determination of nitrofurantoin residues in food is becoming an increasingly difficult task, given the new, stringent regulations and validation requirements set by the Council of Europe [10,11,72].

A key role in the development of sensitive methods for monitoring nitrofurantoin metabolites was played by the EU multinational project FoodBRAND (2000–2003), organized by the Department of Veterinary Sciences of the Royal University of Belfast. This project provided the European Commission with analytical methods, analytical standards and the study and training of new instrumental methods. The project developed the first immunoassays to identify nitrofurantoin metabolites in food.

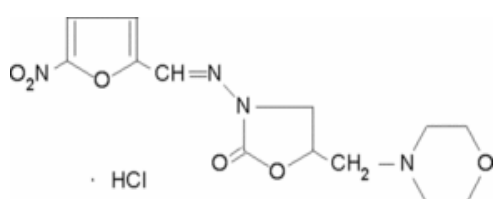
FoodBRAND additionally studied data from the monitoring of nitrofurantoin waste residues in pork in European countries. It played a crucial role in detecting the global nitrofurantoin crisis in food production [7].

According to the 2003 MRPL (Minimum Required Performance Regulation 1442/95), the maximum permissible limit for above mentioned four nitrofurantoin in the EU in poultry and seafood is 1 µg / kg (Commission Decision 2003/181 / EC) [11,16].

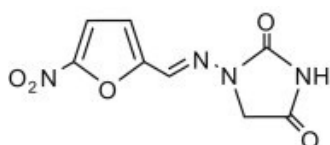
Studies have shown that nitrofurantoin are rapidly metabolized in the animal and their in vivo stability does not exceed several hours. Unlike basic molecules, the protein-binding complex in the body is stable and remains constant. Release of residues from proteins is possible by acid hydrolysis. Nitrofurantoin can be determined by identifying not bonded molecules:



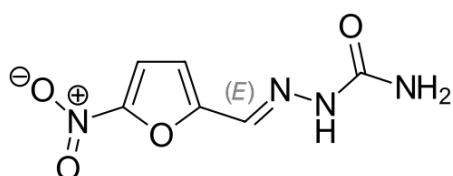
**Furazolidone**



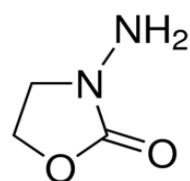
**Furaltadone**



**Nitrofurantion**

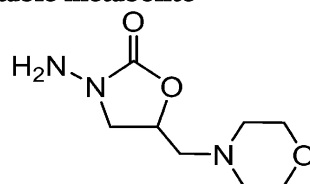


**Nitrofurazone**



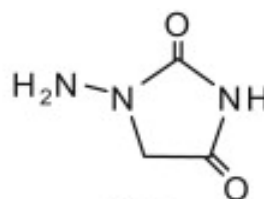
**3-Amino-2-oxazolidinone (AOZ)**

Stable metabolite



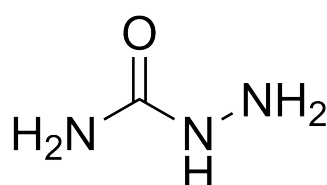
**AMOZ**

Stable metabolite



**AHD**

Stable metabolite



**Semicarbazide (SEM)**

Stable metabolite

Studies on the bioavailability of nitrofurans metabolites have shown that it is possible to transfer the waste to a secondary organism, in particular, when rats were fed radioactive, isotope-indicated furazolidone (<sup>14</sup>C) tissue, 41% of the total isotope content was in the rats organism [6,28,40].

Bioavailability is also high from other contaminated products such as, eggs. Experiments have also demonstrated the stability of metabolites after storage or heat treatment of meat [12,19-26,37]. In particular, the concentration of nitrofurans did not change after 8 months of storage of pork and liver samples. The authors showed that after cooking, roasting, grilling, or microwave the samples, 67–100% of the pre-quantified nitrofurans in the samples were determined. Other studies have shown that AOZ in eggs is stable for 12 months at 4°C and 78% of it accumulates in the heart of the egg [56]. It was also found that 50% of SEM accumulates in the egg shell [53,54,55,57,58].

The mutagenicity and toxicity of nitrofurans are considered not only because of their misuse in livestock, but also with particular attention paid to the toxicology of semicarbazide found in foods for which nitrofurazone was not used.

Mutagenicity studies in the 1970s and 1980s revealed the potential effects of nitrofurans on bacterial and mammalian cells. It has been suggested that endogenous nitroreductase is responsible for the *in vitro* recovery of nitrofurans in *E. coli*, which causes DNA cell damage in the stationary phase of bacterial growth [52]. The formation of DNA additives (adducts) after bacterial replication mistakenly induces the process of DNA replication, which indicates the mutagenic activity of the drug [48,50,51].

*In vitro* toxicity and mutagenicity in mammalian cells have been poorly studied. Studies show that irreversible DNA damage to human epithelial cells (HEp-2) as well as hormonal disorders manifested by endocrine dysfunction occur predominantly under the influence of furazolidone [5]. Most of the available information describes *in vivo* studies in which mice or rats were used as a model to study the effects of furazolidone and its major metabolites, nitrofurazone and semicarbazide.

The main studies in 1988 were devoted to the F344 / N and B6C31 groups of mice of both sexes that received nitrofurazone for 14 days, 13 weeks and 2 years. The results clearly showed carcinogenic activity as a direct result of nitrofurazone intake, which was demonstrated by increased breast adenoma in female rats as well as tumor formation in the ovaries. Other common signs of toxicity in mice of both species and both sexes were seizures, osteoporosis, degenerative atrophy, and usually coarse fur and lethargy, as well as reduced dose-related food demand [48].

Other studies in the B6C3F1 group of mice administered nitrofurazone daily for 14 days at various low doses did not show any significant changes by testing immunological resistance parameters. Significant reproductive disorders were observed in Swiss 1 CD group mice given nitrofurazone for 15 weeks. Overall, all experimental mice showed reduced fertility and lower weight in the offspring compared to the control group. Epidemiological studies showed that the sperm concentration decreased by 20-98%, and the number of abnormal spermatozoa tripled compared to the control group. The researchers concluded that the reproductive effects were due to exposure to nitrofurazone [41].

Major studies of toxicity and carcinogenicity have focused on the introduction of "SAM" into mice. Additionally to above mentioned side effects, Lethargy [65], fetus death, and developmental delay [70], tissue abnormalities such as brain, liver, intestinal hemorrhage, abnormal bone formation, and poorly developed ovaries were also present [28,29]. Two studies have shown that mice exposed to low doses of "SAM" were significantly more likely to develop lung tumors [50,51], with some researchers reporting high mortality from nitrofurans [66].

The opinion of the EU Food Safety Almanac and European Food Safety Agency (EFSA) on the presence of semicarbazide and nitrofurazone metabolites in food has been published [73,35]. Due to the large differences between the experimental animals and the human, as well as the use of a sensitive methodology for the study (the drug was administered intraperitoneally to the experimental animals, resulting in a direct effect on the uterus), the EFSA concluded that nitrofurans carcinogenic effects on humans are not significant. However, it should be noted that nitrofurazone, nitrofurantoin, furaltadone, and furazolidone were included in the list of carcinogens by the State of California [67].

The global nitrofurans crisis of 2002–2003 revealed quite frequent imports of nitrofurans-containing animal products and aquaculture to EU countries from Thailand, China, Taiwan, India, Vietnam, Ecuador and Brazil. [7]

In addition, nitrofurans have been reported in poultry and pork produced in EU countries such as Portugal, Italy, Greece, Romania and Bulgaria. Later nitrofurans were found in products such as shrimp, honey, and canned meat. Particularly high concentrations were observed in products imported from countries such as India, China, Bangladesh and Thailand [34,36,38,39].

Although the use of nitrofurans in animal feed is strictly prohibited in the EU, they are still used because of their effectiveness and availability, as evidenced by the European Commission's Rapid Notification System (RASFF). This system has been in operation since 1979 and is a very effective tool for food safety control [27]. The high concentrations of SEM in infant food have also been great concern and have led to the development of methods for the determination of nitrofurans residues in food [30,41].

Azodicarbonamide, a foaming agent used to make gaskets, has been found to decompose mainly by nitrogen and carbon dioxide as a result of heat treatment and may leave traces of substances such as urea, urazole, cyanic acid, [33] further more as a side effect of gasket production (for jars) was "SAM" [64]. Potentially sensitive products to such gaskets are jams, honey, fruit juice, marinades, sterilized products, mayonnaise, mustard, and ketchup. Azodicarbonamide is currently banned in the EU [16].

The formation of "SAM" has also been observed in the process of baking bread [8,9] and making flour purees [42] in cases of adding azodicarbonamide to flour [44,45]. "SAM" has also been found in nature in some crabs, shrimp, which questioned their use as food [60]. Nitrofurazone has been found to accumulate over time in the eyes of birds, in the retina of pig eyes, and these organs have been suggested as markers for "SAM" [20].

In 2008, Samsonova and co-authors [63] isolated proteins from rat liver and investigated the content of SEM binding metabolites. Albumin and glutathione-S-transferase contained relatively high concentrations of bound SEM, allowing them to be used as biomarkers to study the effects of nitrofurans. In 1995, nitrofurans antibiotics were included in Annex IV to Regulation (EC) 1442/95 [17] as substances prohibited for use in livestock. The EU has also set a minimum threshold (MRPL) for animal feeding of 1  $\mu\text{g} / \text{kg}$  [33].

This days, the illicit use of nitrofurans in the EU is controlled by official inspection and analysis services in accordance with the requirements of EU Directive 96/23 / EC.

According to this document, plans to monitor nitrofurans in live animals and food of animal origin should be developed by EU Member States [34]. Due to the fact that laboratories have to perform a large amount of work in a relatively short time in monitoring process, they can use screening methods to increase the efficiency of the work, however, in case of a positive result with the screening method, the result must be confirmed by appropriate instrumental methods.

Despite MRPL being 1  $\mu\text{g} / \text{kg}$ , the application and interpretation of this legislation in relation to exports from third countries in Europe has been quite difficult. The implementation of the new legislation has led to various restrictions for these countries and required large investments to purchase new and sensitive instrumentation analysis equipment. In the interest of exports, third countries are forced to adopt the Council of Europe MRPL to reach the same threshold as EU laboratories [49].

The European Commission Decision (2003) establishing the MRPL excludes the use of unsatisfactory methods by which very low concentrations of nitrofurans metabolites can not be determined, however, the MRPL concept does not include any provision on the maximum standard for methods [49]. In other words, the method is needed to quantify the concentration of 1  $\mu\text{g} / \text{kg}$  of nitrofurans metabolites, but the lowest concentration is not specified. This value is called the decision-making margin  $CC\alpha$  and is determined by many laboratories in accordance with the requirements of the Validation Guidelines established by the Council of Europe. However, fluctuations in  $CC\alpha$  magnitude between different instrumental methods and different laboratories are a regulating factor.

To ensure the quality and comparability of analysis results obtained in laboratories, general efficiency criteria for waste analysis have been incorporated into European legislation. Decision 2002/657 / EC sets out guidelines for both screening methods and certification methods. The Commission resolution implements Council Directive 96/23 / EC on the use of the method and the interpretation of the results [18].

In accordance with this decision, in order to evaluate the screening method used for quantification, it is mandatory to define working characteristics such as detection capacity ( $CC\beta$ ),

accuracy, selectivity, usability and stability. Accuracy for quantitative screening is achieved by determining the coefficient of variation. Testing for variation between analyzes gives an idea of the accuracy of the analysis for a longer period of time. Selectivity is the ability of a method to distinguish between analytical and other substances. For screening methods used for qualitative analysis, the stability of the standard analysis in solution and matrix should be studied, only  $CC\beta$  and selectivity should be determined.

Any positive results detected by the screening method should always be repeated and verified by the confirmatory method. In order for a method to be classified as an affirmative method, the decision-making margin ( $CC\alpha$ ) and accuracy must be determined [18].  $CC\alpha$  is defined as the limit at which a positive decision on the determination of a substance is made  $\alpha = 1\%$ . Probably.

Validation / confirmation of the developed method shows that the analysis method meets the criteria of the relevant working characteristics. For the validation / approval procedures of the analysis methods, the technical regulation approved by the Resolution №499 [4] of the Government of Georgia shall apply - the rules for the implementation of the analysis methods and the interpretation of the results of the analysis methods and results for the examination of certain substances and substances of animal origin and waste.

It is possible to use other methods to demonstrate the compliance of the working criteria of the analysis method with the working characteristics, provided that the same level and quality of information is achieved. Validation / confirmation can also be performed by conducting an interlaboratory examination as established by the Code Alimentarius, ISO or IUPAC IUPAC [46], or by an alternative method such as a separate laboratory testing or internal validation / confirmation [42, 47].

In accordance with EU requirements, the use of nitrofurans in livestock is regulated by Georgian law, in particular Article 56 first part of the Product Safety and Free Circulation Code, Article 58 -second part, and the Food / Animal Safety, Veterinary and Plant Protection Code 75 According to Part 2:

Resolution №567 of the Government of Georgia on the Maximum Permissible Limit for Some Contaminants (Contaminants) in Food [1], Resolution 39639 of the Government of Georgia approves the Technical Regulation on the maximum limit for the release of pharmacologically active substances, their classification and food content of animal origin [2], Resolution №22 of the Government of Georgia approves the "Technical Regulation - Rules for Monitoring Certain Substances and Their Residues in Live Animals and Food of Animal Origin" [3] and Resolution №499 of the Government of Georgia Rule of implementation of analysis methods and interpretation of results for examination of substances and their waste [4].

At present days, in accordance with the Resolution №22 of the Government of Georgia, some substances and their residues in live animals and food of animal origin are monitored. Due to the fact that Georgia does not have much experience in such monitoring, the analysis screening, immunoenzymatic method is mainly used in the monitoring process. However, in accordance with Article 15 point 2 of the above-mentioned decree, "in case of a positive result in a laboratory examination using a routine method, the result obtained shall be verified by the reference method".

It is clear that in order to comply with Article 15 point 2 of Article 22 of the Government of Georgia, it is necessary to develop a highly sensitive instrumental method for the determination of nitrofurans waste in animal products, calculation of extraction coefficients for the determination of waste in different matrices by means of the developed method and validation of the developed method in accordance with the requirements of Resolution №499 of the Government of Georgia.

#### References:

1. Resolution of the Government of Georgia №567 "On the maximum permissible limit of some contaminants (contaminants) in food" 09.11.2015;
2. Resolution of the Government of Georgia №639 "On pharmacologically active substances, their classification and maximum residue in food of animal origin" 18.12.2015;
3. Resolution of the Government of Georgia №22 "Technical Regulation - Rules for Monitoring Certain Substances and Their Residues in Live Animals and Food of Animal Origin" 18.01.2016;

4. Resolution of the Government of Georgia №499 "Technical Reglament - Rules for the implementation of methods of analysis and interpretation of results for the examination of certain substances in live animals and food of animal origin" 08.11.2016;
5. Ahmed H.H., Ei-Aziem S.H.A., Abdel- Wahhab M.A. (2008): Potential role of cysteine and methionine in the protection against hormonal imbalance and mu-tagenicity induced by furazolidone in female rats. *Toxicology*, 243, 31–42;
6. Angelini N.M., Rampini O.D., Mugica H. (1997): Liquid chromatographic determination of nitrofuran residues in bovine muscle tissues. *Journal of AOAC International*, 80, 481–485;
7. Anon (2008): FoodBRAND and the nitrofuran crisis in global food production. Agri-Food and Biosciences Institute website: <http://www.afbini.gov.uk/index/services/diagnostic/services-diagnostic-analytical-services/foodbrandintroduction/foodbrand-the-ni-trofur-an-crisis.htm>;
8. Becalski A., Lau B.P.Y., Lewis D., Seaman S.W. Semicarbazide formation in azodicarbonamide-treated flour: A model study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, 52, 5730–34;
9. Becalski A., Lau B.P.Y., Lewis D., Seaman S. (2006): Semicarbazide in Canadian bakery products. *Food Additives and Contaminants*, 23, 107–109;
10. Commission Decision (2002): Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002 implementing Coun-cil directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. *Official Journal of the European Communities*, L221, 8–36. <http://faolex.fao.org/docs/pdf/eur49615.pdf>;
11. Commission Decision (2003): Commission Decision 2003/181/EC of 13 March 2003 amending Decision 2002/657/EC as regards the setting of minimum required performance limits (MRPLs) for certain residues in food of animal origin. *Official Journal of the European Com-munities*, L71, 17–18. [http://eur-lex.europa.eu/pri/en/ oj/dat/2003/l\\_071/l\\_07120030315en00170018.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/ oj/dat/2003/l_071/l_07120030315en00170018.pdf);
12. Gemma Regan, Mary Moloney, Melissa Di Rocco, Pdraig McLoughlin, Wesley Smyth, Steven Crooks, Christopher Elliott ,Martin Danaher Development and validation of a rapid LC–MS/MS method for the confirmatory analysis of the bound residues of eight nitrofuran drugs in meat using microwave reaction. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* volume 414, 1375–1388 (2022)
13. Irma E. A. Bongers, Milou G.M. van de Schans, Coen V.M. Nibbeling, Ingrid J.W. Elbers, Bjorn J.A. Berendsen, Tina Zuidema. A single method to analyse residues from five different classes of prohibited pharmacologically active substances in milk. Pages 1717-1734 Received 13 Apr 2021, Accepted 08 Jun 2021, Published online: 08 Jul 2021. <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1944674>
14. Kangkang Wang, Yuli Kou, Meng Wang, Xin Ma, Xin Ma Determination of Nitrofuran Metabolites in Fish by Ultrapformance Liquid Chromatography-Photodiode Array Detection with Thermostatic Ultrasound-Assisted Derivatization. *ACS Omega* 2020, 5, 30, 18887–93
15. Guanxiang Yuan, ZhouZhu, PengYang, ShaoyouLu, HongheLiu, WenjingLiu, GuihuaLiu. Simultaneous determination of eight nitrofuran residues in shellfish and fish using ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis* Vol 92, Sep 2020, 103540
16. Commission Directive (2004): Commission Directive 2004/1/EC of 6 January 2004 amending Directive 2002/72/EC as regards the suspension of the use of azodicarbonamide as blowing agent. *Official Journal of the European Communities*, L7, 45–46. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2 004:007:0045:0046:EN:PDF>;
17. Commission Regulation (1995): Commission Regulation (EC) 1442/95 of 26 June 1995 amending Annexes I, II, and IV of Regulation (ECC) No 2377/90 laying down a Community Procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. *Official Jour-nal of the European Communities*, L143, 26–30;
18. Commission Regulation (2002): Commission Regulation (EC) 178/2002 of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down proce-dures in matters of food safety;
19. Cooper K.M., Kennedy D.G. (2005): Nitrofuran antibi-otic metabolites detected at parts per million concen-trations in retina of pigs – a new matrix for enhanced monitoring of nitrofuran abuse. *Analyst*, 130, 466–468;

20. Cooper K.M., Kennedy D.G. (2007): Stability studies of the metabolites of nitrofurantoin antibiotics during storage and cooking. *Food Additives and Contaminants*, 24, 935–942;
21. Cooper K.M., Caddell A., Elliott C.T., Kennedy D.G. (2004a): Production and characterisation of polyclonal antibodies to a derivative of 3-amino-2-oxazolidinone, a metabolite of the nitrofurantoin furazolidone. *Analytica Chimica Acta*, 520, 79–86;
22. Cooper K.M., Elliott C.T., Kennedy D.G. (2004b): Detection of 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), a tissue-bound metabolite of the nitrofurantoin furazolidone, in prawn tissue by enzyme immunoassay. *Food Additives and Contaminants*, 21, 841–848;
23. Cooper K.M., McCracken R.J., Kennedy D.G. (2005a): Nitrofurantoin accumulates in avian eyes – a replacement for semicarbazide as a marker of abuse. *Analyst*, 130, 824–827;
24. Cooper K.M., Mulder P.P., van Rhijn J.A., Kovacsics L., McCracken R.J., Young P.B., Kennedy D.G. (2005b): Depletion of four nitrofurantoin antibiotics and their tissue-bound metabolites in porcine tissues and determination using LC-MS/MS and HPLC-UV. *Food Additives and Contaminants*, 406–414;
25. Cooper K.M., Samsonova J.V., Plumpton L., Elliott C.T., Kennedy D.G. (2007): Enzyme immunoassay for semicarbazide – the nitrofurantoin metabolite and food contaminant. *Analytica Chimica Acta*, 592, 64–71;
26. Cooper K.M., McCracken R.J., Buurman M., Kennedy D.G. (2008): Residues of nitrofurantoin antibiotic parent compounds and metabolites in eyes of broiler chickens. *Food Additives and Contaminants*, 25, 548–556;
27. Council Directive (2008): Council Directive 96/23/EU of 29 April 1996, on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. *Official Journal of the European Communities* No. L 125, 10–32;
28. De la Fuente M. (1986): Teratogenic effect of semicarbazide in Wistar rats. *Biology of the Neonate*, 49, 150–157;
29. De la Fuente M., Hernanz A., Alia M. (1983): Effect of semicarbazide on the perinatal development of the rat: changes in DNA, RNA and protein content. *Exp. Clinical Pharmacology*, 5, 287–297;
30. De Souza S.V.C., Junqueira R.G., Ginn R. (2005): Analysis of semicarbazide in baby food by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS-MS);
31. Draisci R., Giannetti L., Lucentini L., Palleschi L., Brambilla G., Serpe L., Gallo P. (1997): Determination of nitrofurantoin residues in avian eggs by liquid chromatography UV photodiode array detection and confirmation by liquid chromatography ionspray mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 777, 201–211;
32. A. O. Melekhin, V. V. Tolmacheva, E. G. Shubina, S. G. Dmitrienko, V. V. Apyari, A. I. Grudev, Yu. A. Zolotov A New Derivatizing Agent for Determining Nitrofurantoin Metabolites in Chicken Eggs by High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry* volume 76, 1312–1320 (2021)
33. European Commission (2003): Opinion of the Scientific Committee on Food on the 23<sup>rd</sup> additional list of monomers and additives for food contact materials. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out181\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out181_en.pdf);
34. European Commission (2008): Rapid Alert System for Food and Feed. [http://ec.europa.eu/food/food/rapid-alert/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapid-alert/index_en.htm);
35. European Food Safety Authority (2005): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Semicarbazide in Food. *The EFSA Journal*, 219, 1–36;
36. Artem O.Melekhin, Veronika V.Tolmacheva, Elena G.Shubina, Stanislava G.Dmitrienko, Vladimir V.Apyari, Artyom I.Grudev. Determination of nitrofurantoin metabolites in honey using a new derivatization reagent, magnetic solid-phase extraction and LC–MS/MS *Talanta* Volume 230, 1 August 2021, 122310
37. Luciano Molognoni, Heitor Daguer, Rodrigo Barcellos Hoff. Chapter 12 - Analysis of nitrofurantoin residues in foods of animal origin. *Food Toxicology and Forensics* 2021, 379-419



38. Laura Agripina Scripcă and Sonia Amariei. The Influence of Chemical Contaminants on the Physicochemical Properties of Unifloral and Multifloral Honey. *Foods* 2021, 10, 1039. <https://doi.org/10.3390/foods10051039>
39. Antibiotic residues in honey: a public health issue. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 11, e1739119604, 2020 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9604>
40. Gao A., Chen Q., Cheng Y., Lei J., Zeng L. (2007): Prep-aration of monoclonal antibodies against a derivative of semicarbazide as a metabolic target of nitrofura-zone. *Analytica Chimica Acta*, 592, 58–63;
41. Ginn R., Wilson L., De Souza S.V.C., de la Calle M.B., Barbosa J., Berendsen B., Bockborn I., Brandtner M., Delahaut P., Doering T., Fuerst P., Griffin C., Gude T., Janosi A., Jaus A., Kennedy G., Mandix M., Hilla E.M., Plonevez S., Posyniak A., Saari L., van Bruijnsvoort M., Verdon E., Wohlfarth R. (2006): Determiration of semicarbazide in baby food by liquid chromatography/ tandem mass spectrometry: Interlaboratory validation study. *Journal of AOAC International*, 89, 728–734;
42. Gowik, P., Jülicher, B. and Uhlig, S. (1998) Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatographyphotodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation. *J. Chromatogr.* 716, 221;
43. Guay D.R. (2008): Contempory management of uncompliated urinary tract infections. *Drugs*, 68, 1169–1205;
44. Hoenicke K., Gatermann R. (2006): How can zero tolerances be controlled? The case study of Nitrofurans. *Accreditation and Quality Assurance*, 11, 29–32;
45. Hoenicke K., Gatermann R., Hartig L., et al. (2004): Formation of semicarbazide (SEM) in food by hypochlorite treatment: is SEM a specific marker for nitrofurazone abuse? *Food Additives and Contaminants*, 21, 526–37
46. IUPAC (1995), Protocol for the design, conduct and interpretation of methodperformance studies, *Pure & Applied Chem*, 67, 331;
47. Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. *Analyst*, 120, 173;
48. Kari R. (1988): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of NFZ in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). U.S. Department of Health and Human Services, 1–186;
49. Kennedy G. (2004): Analytical methods for nitrofurans: Lessons to be learned and new developments. In: Joint FAO/WHO Technical Workshop on Residues of Veterinary Drugs without ADI/MRL, Bangkok, Thailand, 87–91. <http://www.fao.org/docrep/008/y5723e/y5723e0n.htm#bm23>;
50. Kumar L., Toothill J.R., Ho K.B. (1994): Determination of nitrofurans residues in poultry muscle tissues and eggs by liquid-chromatography. *Journal of AOAC International*, 77, 591–595;
51. McCalla D.R. (1983): Mutagenicity of nitrofurans derivatives –Review. *Environmental Mutagenesis*, 5, 745–765.
52. McCalla D.R., Kaiser C., Reuvers A. (1971): Breakage of bacterial DNA by nitrofurans derivatives. *Cancer Research*, 31, 2184–2188;
53. McCracken R.J., Kennedy D.G. (1997a): Determination of the furazolidone metabolite, 3-amino-2-oxazolidinone, in porcine tissues using liquid chromatography-thermospray mass spectrometry and the occurrence of residues in pigs produced in Northern Ireland. *Journal of Chromatography B*, 691, 87–94;
54. McCracken R.J., Kennedy D.G. (1997b): The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentrations. *Food Additives and Contaminants*, 14, 507–513;
55. McCracken R.J., Kennedy D.G. (2007): Detection, accumulation and distribution of nitrofurans residues in egg yolk, albumen and shell. *Food Additives and Contaminants*, 24, 26;
56. McCracken R.J., Blanchflower W.J., Rowan C., McCoy M.A., Kennedy D.G. (1995): Determination of furazolidone in porcine tissue using thermospray liquid chromatography-mass spectrometry and a study of the pharmacokinetics and stability of its residues. *Analyst*, 120, 2347–2351;

57. McCracken R.J., Spence D.E., Floyd S.D., Kennedy D.G. (2001): Evaluation of the residues of furazolidone and its metabolite, 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), in eggs. *Food Additives and Contaminants*, 18, 954–959;
58. McCracken R.J., van Rhijn J.A., Kennedy D.G. (2005a): Transfer of nitrofurantoin residues from parent broiler breeder chickens to broiler progeny. *British Poultry Science*, 46, 287–292;
59. McCracken R.J., van Rhijn J.A., Kennedy D.G. (2005b): The occurrence of nitrofurantoin metabolites in the tissues of chickens exposed to very low dietary concentrations of the nitrofurantoin. *Food Additives and Contaminants*, 22, 567–72;
60. O’Keeffe M., Conneely A., Cooper K.M., Kennedy D.G., Kovacsics L., Fodor A., Mulder P.P.J., van Rhijn J.A., Trigueros G. (2004): Nitrofurantoin antibiotic residues in pork the FoodBRAND retail survey. *Analytica Chimica Acta*, 520, 125–131;
61. Pereira A.S., Donato J.L., De Nucci G. (2004): Implications of the use of semicarbazide as a metabolic target of nitrofurantoin contamination in coated products. *Food Additives and Contaminants*, 21, 63–69;
62. Petri W. (2005): Treatment of giardiasis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 8, 13–17;
63. Roychowdhury A., Pan A., Dutta D., Mukhopadhyay A.K., Ramamurthy T., Nandy R.K., Bhattacharya S.K., Bhattacharya M.K. (2008): Emergence of tetracycline-resistant *Vibrio cholerae* O1 serotype Inaba, in Kolkata, India. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 61, 128–129;
64. Samsonova J.V., Douglas A.J., Cooper K.M., et al (2008): The identification of potential alternative biomarkers of nitrofurantoin abuse in animal derived food products. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1548–1554;
65. Stadler R.H., Mottier P., Guy P., Gremaud E., Varga N., Lalljie S., Whitaker R., Kintscher J., Dudler V., Read W.A., Castle L. (2004): Semicarbazide is a minor thermal decomposition product of azodicarbonamide used in the gaskets of certain food jars. *Analyst*, 129, 276–281;
66. Steffek A.J., Verrusio C., Watkins C.A. (1972): Cleft plate in rodents after maternal treatment with various lathyrogenic agents. *Tetratology*, 5, 33–40;
67. Ulland B., Weisburg E.K., Weisburg J.H. (1973): Chronic toxicity and carcinogenicity of industrial chemicals and pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 25, 446;
68. US Environmental Protection Agency (2008): Chemicals known to the state that cause cancer or reproductive toxicity. Office of Environmental Health Hazard Assessment, USA, 1–18.
69. Van Koten -Vermeulen J.E.M. (1993): Report of the 40<sup>th</sup> Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee On Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva. 85;
70. Vroomen L.H.M., Berghmans M.C.J., Vanleeuwen P., Vanderstruijs T.D.B., Devries P.H.U., Kuiper H.A. (1986): Kinetics of C-14 furazolidone in piglets upon oral administration during 10 days and its interaction with tissue macromolecules. *Food Additives and Contaminants*, 3, 331–346;
71. Vroomen L.H., van Bladeren P.J., Groten J.P., Wissink C.J., Kuiper H.A., Berghmans M.C. (1990): *In vivo* and *in vitro* metabolic studies of furazolidone: a risk evaluation. *Drug Metabolism Reviews*, 22, 663–676;
72. Wiley M.J., Joneja M.G. (1978): Neural tube lesions in offspring of hamsters given single oral doses of lathyrogens early in gestation. *Acta Anatomica*, 100, 347–353.
73. Bongers IEA, van de Schans MGM, Nibbeling CVM, Elbers IJW, Berendsen BJA, Zuidema T. A single method to analyse residues from five different classes of prohibited pharmacologically active substances in milk. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2021 Oct; 38(10):1717-1734. doi: 10.1080/19440049.2021.1944674. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237239
74. 5th Updated and Revised Edition of the EU Food Safety Almanac, 2021, Publisher: German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany www.bfr.bund.de/en Editors: Kei Udagawa, Alina Berendsohn, Dr. Wenna Xu, Julia Schöne, Dr. Majlinda Lahaniatis, PD Dr. Gaby-Fleur Böl, Dr. Nicole Gollnick

*ДАВИД ГОЦИРИДZE<sup>1</sup>, КЕТЕВАН БАРАМИДZE<sup>2</sup>, ТАМАР ЧИКВИЛАДZE<sup>1</sup>,  
ТАМАР ОТАРАШВИЛИ<sup>1</sup>*

## **НИТРОФУРАНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ**

<sup>1</sup> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ТГМУ;

<sup>2</sup> Лаборатория экспертизы «ГлобалТест»

### **РЕЗЮМЕ**

Нитрофураны (фуразолидон, фуралтадон, нитрофурантоин, нитрофуразон) относятся к широкому спектру синтетических антибиотиков, используемых для профилактики желудочно-кишечных инфекций в животноводстве, аквакультуре и пчеловодстве. Их также использовали в качестве пищевых добавок для стимуляции роста.

В 1995 году использование нитрофуранов в ветеринарии было запрещено в Европейском союзе из-за канцерогенного и потенциально вредного воздействия на человека. Незаконное использование нитрофуранов в ЕС контролируется официальными службами инспекции и анализа.

В соответствии с требованиями Директивы Совета Европы 96/23/ЕС, содержание нитрофуранов в живых животных и продуктах питания животного происхождения также контролируется Правительством Грузии. Скрининг, иммуноферментный метод анализа в настоящее время используется для мониторинга нитрофуранов и их отходов.

В соответствии с новыми строгими правилами и требованиями к валидации аналитических методов, установленными Советом Европы, необходимо разработать высокочувствительные и специфические методы анализа для определения остатков нитрофурана в пищевых продуктах. Рассчитать коэффициенты извлечения для определения отходов в различных матрицах с использованием разработанной методики и валидировать разработанную методику.

*DAVID GOTSIRIDZE<sup>1</sup>, KETEVAN BARAMIDZE<sup>2</sup>, TAMAR CHIKVILADZE<sup>1</sup>,  
TAMAR OTARASHVILI<sup>1</sup>*

## **NITROFURANS AND THEIR METABOLITES IN FOOD**

<sup>1</sup> TSMU Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,

<sup>2</sup> "GlobalTest" Examination Laboratory

### **SUMMARY**

Nitrofurans (furazolidone, furaltadone, nitrofurantoin, nitrofurazone) belong to a wide range of synthetic antibiotics used in the prevention of gastrointestinal infections in livestock, aquaculture and beekeeping. They were also used as food supplements to stimulate growth. In 1995, the use of nitrofurans in veterinary medicine was banned in the European Union because of the carcinogenic and potentially harmful effects in humans. Illegal use of nitrofurans in the EU is controlled by official inspection and analysis services.

In accordance with the requirements of Council of Europe Directive 96/23/EC, the content of nitrofurans in live animals and food of animal origin is also controlled by the Government of Georgia. Screening, immunoenzymatic method of analysis is currently used to monitor nitrofurans and their wastes.

In accordance with the new, strict regulations and validation requirements of analytical methods set by the Council of Europe, it is necessary to develop highly sensitive and specific analysis methods for the determination of nitrofurans residues in food. Calculate extraction coefficients for waste determination in different matrices using the developed method and validate the developed method.

**Keywords:** nitrofurans, metabolites, food.



DAVID IOSEBASHVILI<sup>1</sup>, SHALVA PETRIASHVILI<sup>1</sup>, NANA LOLASHVILI<sup>2</sup>,  
ANA PETRIASHVILI<sup>1</sup>, IRMA MAMATSASHVILI<sup>2</sup>

**EFFECT OF IRON DEFICIENCY CORRECTION ON HEART FAILURE  
PATIENT'S OUTCOMES**

<sup>1</sup>Aleksandre Aladashvili Clinic, <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.17>

დავით იოსებაშვილი<sup>1</sup>, შალვა პეტრიაშვილი<sup>1</sup>, ნანა ლოლაშვილი<sup>2</sup>,  
ანა პეტრიაშვილი<sup>1</sup>, ირმა მამაცაშვილი<sup>2</sup>

**გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში რკინის დეფიციტის კორექციის ეფექტი  
დაავადების გამოსავალზე**

<sup>1</sup>ალექსანდრე ალადაშვილის სახელობის კლინიკა, <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

ჩვენი მიზანი იყო გამოვვეკვლია პერორალური და ინტრავენური რკინით მკურნალობის ეფექტი გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ რკინის დეფიციტი.

ჩვენ შევისწავლეთ 78 ჰოსპიტალიზირებული მრდასრული პაციენტი. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა სტანდარტული კლინიკური შეფასება. საკვლევი პირების სისხლის ნიმუშებში განისაზღვრა შემდეგი მაჩვენებლები: სისხლის საერთო ანალიზი, შრატის რკინის კონცენტრაცია, ფერითინი, კრეატინინი, გამოთვლილი იქნა გლომერული ფილტრაციის სიჩქარე. ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობა შეფასდა 6 წუთიანი სიარულის ტესტით. სიცოცხლის ხარისხი შეფასდა მინესოტას კითხვარის მეშვეობით.

პაციენტები დაყავით ორ ჯგუფად: 50 პაციენტმა (I ჯგუფი) მიიღო ი/ვ რკინის (III) ჰიდროქლორიდი საქარობის კომპლექსი (Venofer) 5მლ/100მგ; 28 პაციენტი (II ჯგუფი) – გამოიყო როგორც საკონტროლო ჯგუფი. მკურნალობის ხანგრძლივობა ჰოსპიტალში იყო  $7.8 \pm 0.4$  დღე. კლინიკიდან განერის შემდეგ 3 თვის განმავლობაში პაციენტები აგრძელებდნენ მკურნალობას პერორალური რკინის პრეპარატით, რის შემდგომაც ფასდებოდნენ განმეორებით.

ჩვენს კვლევაში, რკინით მკურნალობამ აჩვენა მნიშვნელოვანი კლინიკური გაუმჯობესება როგორც ანემიის, ისე გულის უკმარისობის თვალსაზრისით. ასევე გაუმჯობესდა თირკმლის ფუნქცია და NNT-პროBNP დონე, მაგრამ განსხვავება ჯგუფებს შორის არ იყო კლინიკურად შესამჩნევი. 6 წუთიანი სიარულის ტესტი და სიცოცხლის ხარისხი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა რკინით ნამკურნალებ ჯგუფში.

გულის უკმარისობის დროს რკინით მკურნალობა შეიძლება ჩამოყალიბდეს როგორც დამოუკიდებელი, ან ინტეგრირებული სერვისი გულის უკმარისობით პაციენტების მოვლისას. გულის უკმარისობის მქონე ყველა პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს რუტინული ტესტირება შრატის რკინის კონცენტრაციაზე და ფერითინზე, სხვა რუტინულ ანალიზებთან ერთად.

ინტრავენური რკინის პრეპარატით მკურნალობა არის უსაფრთხო და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას სიმპტომურ და არასტაბილურ პაციენტებშიც, ხოლო პერორალური რკინით მკურნალობა შესაძლებელია დანერვილ იქნას, როგორც ხანგრძლივი თერაპია, ამბულატორიულ პაციენტებში.

Heart failure is global public health problem affecting an estimated 23 million people. About 7330 patients are diagnosed with heart failure in Georgia every year and the death rate is 700 per year [1]. Despite optimal conventional therapy, many patients with heart failure (HF) remain limited by symptoms, are exercise-intolerant and are at high risk for rehospitalization and mortalities. Comorbidities are common in patients with chronic HF and affect outcomes. One of such comorbidities is iron deficiency (ID), which is present in approximately 50% of patients with HF [2,3,4]. The role of ID in HF has been subject of many recent reviews over the last years. The presence of ID in HF has been confirmed in studies showing reduce iron content in the bone marrow [5] and in the heart [6]. Iron plays a central role in the uptake, transport, storage and metabolism of oxygen, erythropoiesis and cellular immune response [7]. In European and North American studies, as well as in other high-income countries, anemia is a common feature in heart failure, its prevalence is increasing with worsening NYHA functional class. The information about the presence of anemia in Georgian population with heart failure is relatively limited.

In HF patients, ID is associated with reduced exercise capacity, impaired quality of live (QoL) and poor prognosis, irrespective of whether anemia is present or not [8,9]. The clinical and prognostic significance of ID and HF is now well recognized, however the available information on the effects of iron on morbidity and long-term outcomes is limited. One of the first studies on the effects of intravenous iron administration in HF patients was published in 2006. Treatment improved symptoms and exercise capacity [10]. The effect of treatment with oral iron was evaluated in IRONOUT trial, where was not found difference in the change in peak oxygen consumption when compared with placebo [11].

The aim of our study was to investigate effect of intravenous and oral iron treatment on clinical parameters in HF patients.

**Material and Methods.** Ethical approval for the study was granted by ethics committee of Tbilisi State Medical University. All patients gave informed written consent for the collection of blood and clinical data was obtained from all patients. The study was proposed to subjects admitted to LTD Al. Aladashvili Clinic.

We studied 78 patients with HF who have been admitted to hospital since September 2019 and had ID. All patients aged 18 years and older were eligible, a left ventricular ejection fraction of 45% or less was documented on echocardiography during the enrolment visit and signs and symptoms of chronic heart failure were present. Exclusion criteria were any kind of coronary interventions within the past 6 months and planned coronary interventions, evidence of acute or chronic infectious or inflammatory conditions from routine laboratory assessment, malignant disease or gastric or duodenal ulcer with or without active bleeding.

Baseline demographic data and medical history were obtained from each study subject, regarding HF etiology (classified as ischemic or non-ischemic) and co-morbidities. All patients underwent a standardized clinical evaluation, including physical examination, determination of NYHA class, determination of body weight. Peripheral venous blood samples were collected form all study subjects for the assessment of a complete blood count and clinical chemistry, including parameters of iron metabolism - serum concentration of iron and ferritin, and kidney function (creatinine) and eGFR.

Anemia was defined according to World Health Organization criteria as hemoglobin level <120 g/l in women and <130 g/l in men. ID was defined as serum ferritin <100 µg/l. Assessment of exercise capacity was performed by a 6-min walk test (6-MWT); quality of life was studied using the Minnesota Quality of Life Questionnaire.

Patients were divided in to two groups: 50 patients (group 1) received iv Ferrous (III) hydroxide sucrose complex (Venofer) 5ml/100mg; 28 patients (group 2) – controlled group. Treatment duration was 7.8±0.4 day in hospital. After discharge from the clinic, 1<sup>st</sup> group patients continued treatment with oral iron for 3 months.

**Statistical analyses.** Continuous variables are given as means with standard deviations. Non-normally distributed variables (serum ferritin, serum creatinine, serum C-reactive protein) were log-transformed to achieve normal distribution before analysis. Student's t test was used to test for between-group differences. P values of <0.05 were considered statistically significant.

**Results.** Baseline characteristics are given in **Table 1**.

Characteristics	Group 1 (N=50)	Group 2 (N=28)
NYHA class II	4 (8%)	3 (10.7%)
NYHA class III	38 (76%)	20 (71.3%)
NYHA class IV	6 (16%)	7 (25%)
LVEF (%)	37.7±2.7	36.9±2.5
Haemoglobin (g/l)	102.6±4.2	104.7±3.8
Iron (µmol/L)	6.9±1.8	6.7±1.5
Serum ferritin (µg/l)	76.4±9.6	77.8±10.2
Serum creatinine (µmol/L)	107.4±18.3	105.6±16.7
eGFR (ml/min 1.73m <sup>2</sup> )	49.6±4.1	50.4±5.4
NT-proBNP (pg/ml)	712±11.2	719±9.8
6-MWT (m)	213.7±11.7	224.3±8.6
QoL	55.3±0.9	54.2±0.6

Mean age of patients was 75.2±8.2 years, 55% were men. Coronary artery disease was the primary etiology of HF in 73% of patients. The median level of NT-proBNP at the time of enrolment was 712-719 µmol/L and the median LVEF was 37-36% in both groups. At the end of 3 months medical history was again recorded, patients underwent a physical examination, assessed laboratory tests, a 6-minute walk test, and completed quality of life questionnaire. Repeated studies after 3 months showed the following results:

1. Iron treatment improved hematologic parameters: hemoglobin increased from 102.6±4.2 to 109.7±5.2 vs 105.6±3.2 in group 2. Serum Iron increased from 6.9±1.8 to 13.6±3.5 vs 7.1±1.7 in group 2. Serum ferritin – from 76.4±9.6 to 197.6±22.4 vs 80.4±10.7 in group 2.
2. ID correction reduced NT-proBNP from 712±11.2 to 231±3.2 vs 537±5.7 in group 2. Also improved renal function: serum creatinine from 107.4±18.3 to 89.8±8.7 vs 92.1±3.2 (p <0.1) and eGFR from 49.6±4.1 to 53.7±4.8 vs 52.5±5.6 in group 2 (p<0.5).
3. Improved NYHA functional class: the number of patients with NYHA II increased from 4 (8%) to 28(56%) vs 3 (10.7%) to 8 (28.6%) in group 2. LVEF increased from 39.7±2.7 to 41.2±2.1 vs 39.9±2.5 to 41.8±2.1 (p <0.5). Increased the 6-minute walk distance from 213.7±11.7 to 291±9.8 vs 224.3±8.6 to 248±6.3 in group 2 (p<0.5). Improves QoL from 55.3±0.9 to 37.5±0.3 vs 54.2±0.6 to 49.5±1.4 in group 2 (p<0.05).

**Discussion.** Iron deficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction is common. Patients with heart failure are iron deficient for multiple reasons, including poor nutrition, malabsorption, reduced intracellular uptake of iron and blood loss [13]. The optimal treatment for iron deficiency in heart failure is correction of the iron deficiency and improvement of the exercise capacity and quality of life of patients. Currently, however, it is not universally monitored or managed despite convincing evidence that iron deficiency is a risk factor for poor outcome independent of anemia status. Evidence for a clinical benefit using oral iron preparations in heart failure is lacking. Clinical studies have instead focused on the use of iv iron, which bypasses the problem of gastrointestinal absorption and poor compliance. Evidence for a clinical benefit using oral iron preparations in heart failure is lacking [14].

In this study the IV iron treatment in hospital and with oral iron in ambulatory setting has been shown to improve clinically significant anemia, NYHA functional class. Iron therapy also improved renal function and level of NT-proBNP, but difference between two groups were not clinically significant.

6-minute walking distance test and quality of life improved significantly in the iron treatment group. The QoL parameters that was improved included reduced physical limitation, improved mobility, selfcare, increased daily activities and reduced discomfort, anxiety and depression.

**Conclusion.** A heart failure iron treatment service can be set up as an independent or as an integrated within heart failure care. Serum iron and serum ferritin should be routinely tested in all patients with HF in addition to the usual blood tests. Intravenous Iron treatment is safe and can be used in hospital treatment in unstable and symptomatic patients. Oral Iron treatment can be used for long-term outpatient treatment.

#### References:

1. Georgian Society of Cardiologists. Diagnosis and management of chronic heart failure. 2006
2. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165: 575–582 e3.
3. Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, Dahm JB, Angermann CE. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 436–443.
4. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* 2018; 73:115–123.
5. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos S.G., Tsagalou E.P., Maroulidis G.D., Alexopoulos G.P., Kanakakis J.E., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48:2485–2489. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.034.

6. Leszek P., Sochanowicz B., Szperl M., Kolsut P., Brzońska K., Piotrowski W., Rywik T.M., Danko B., Polkowska-Motrenko H., Różański J.M., et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2012; 159:47–52.
7. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006; 1:25–39.
8. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, vanVeldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014; 174:268–275.
9. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011; 17:899–906.
10. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O’Leary J, Pollock N, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(6):1225–7.
11. American College of Cardiology. Latest in cardiology. Studies Explore Use of Iron Supplements in Treating HF Patients. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/11/10/15/58/wed-1145amet-ironout-effect-aha2016>.
12. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013; 168:3439–42.
13. Kocyigit D, Gurses KM. Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect of prognosis. *E-Journal of Cardiology Practice* 2016; Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indications-and-effect-on-prognosis>
14. Theresa McDonagh and Iain. C. Macdougall. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure* (2015) 17, 248-262.

*ДАВИД ИОСЕБАШВИЛИ<sup>1</sup>, ШАЛВА ПЕТРИАШВИЛИ<sup>1</sup>, НАНА ЛОЛАШВИЛИ<sup>2</sup>,  
АНА ПЕТРИАШВИЛИ<sup>1</sup>, ИРМА МАМАЦАШВИЛИ<sup>2</sup>*

### **ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

<sup>1</sup>Клиника имени Ал. Аладашвили, <sup>2</sup>Тбилисский Государственный Медицинский университет

#### **РЕЗЮМЕ**

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы исследовать влияние внутривенного и перорального лечения железа на клинические параметры у пациентов с сердечной недостаточностью (HF) с дефицитом железа (ID).

Мы изучили 78 взрослых пациентов с HF, поступившим в больницу. Все пациенты прошли стандартизованную клиническую оценку. Образцы крови были получены для: общего анализа крови, концентрации железа в сыворотке, ферритина, креатинина и eGFR. Оценка упражнений проводилась с помощью 6-минутного теста на прогулку (6-MWT). Качество жизни изучалось с использованием анкеты Миннесоты «Качество жизни».

Пациенты были разделены на две группы: 50 пациентов (группа 1) получали внутривенно (Venofer) 5 мл/100 мг; 28 пациентов (группа 2) - контрольная группа. Продолжительность лечения составила  $7,8 \pm 0,4$  дня в больнице. После выписки из клиники пациенты продолжали лечение пероральным железом в течение 3 месяцев.

В нашем исследовании было показано, что лечение железом улучшает клинически значимую анемию и функциональный класс NYHA. Это также улучшило функцию почек и уровни NT-ProBNP, но различия между двумя группами не были клинически значимыми. 6-минутное испытание в ходьбе и качество жизни были значительно улучшены в группе лечения железа.

Служба лечения железа сердечной недостаточности может быть создана как независимая или в качестве интегрированной услуги в рамках сердечной недостаточности. Все пациенты с HF должны регулярно контролировать концентрации сывороточного железа и ферритина в

дополнение к обычным анализам крови. Внутривенное лечение железа безопасно и может использоваться при больничном лечении у нестабильных и симптоматических пациентов.

*DAVID IOSEBASHVILI<sup>1</sup>, SHALVA PETRIASHVILI<sup>1</sup>, NANA LOLASHVILI<sup>2</sup>,  
ANA PETRIASHVILI<sup>1</sup>, IRMA MAMATSASHVILI<sup>2</sup>*

### **EFFECT OF IRON DEFICIENCY CORRECTION ON HEART FAILURE PATIENT'S OUTCOMES**

<sup>1</sup>Aleksandre Aladashvili Clinic, <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University

#### **SUMMARY**

The aim of our study was to investigate the effect of intravenous and oral iron treatment on clinical parameters in Heart failure (HF) patients with iron deficiency (ID).

We studied 78 adult patients with HF admitted to the hospital. All patients underwent a standardized clinical evaluation. Blood samples were obtained for: full blood count, serum iron concentration, ferritin, creatinine, and eGFR. Assessment of exercise capacity was performed by a 6-min walk test (6-MWT). Quality of life was studied using the Minnesota Quality of Life Questionnaire.

Patients were divided into two groups: 50 patients (group 1) received IV Ferrous (III) hydroxide sucrose complex (Venofer) 5ml/100mg; 28 patients (group 2) – controlled group. Treatment duration was 7.8±0.4 days in hospital. After discharge from the clinic, patients continued treatment with oral iron for 3 months. After 3 months patients were assessed again.

In our study, iron treatment has been shown to improve clinically significant anemia and NYHA functional class. It also improved renal function and levels of NT-proBNP, but differences between two groups were not clinically significant. 6-minute walking distance test and quality of life were significantly improved in the iron treatment group.

A heart failure iron treatment service can be set up as an independent or as an integrated service within heart failure care. All patients with HF should be routinely tested for serum iron and serum ferritin concentrations in addition to the usual blood tests. Intravenous Iron treatment is safe and can be used in hospital treatment in unstable and symptomatic patients. Oral Iron treatment can be used for long-term outpatient treatment.

**Keywords:** Heart failure, Iron deficiency, IV Ferrous (III), oral iron.





ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI,  
TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI  
SIGNIFICANT FACTORS ASSOCIATED WITH INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 AND ITS  
BINDING PROTEIN 3 IN COLORECTAL CANCER – MULTIPLE REGRESSION ANALYSIS

Department of Internal Disease of Propaedeutics, Tbilisi State Medical University;  
Fridon Todua Medical Center

Doi: <https://doi.org/10.52340/jd.2022.06.18>

*ზვიად მაგლაფერიძე, ვერა კაპეტივაძე, რევაზ თაბუკაშვილი,  
თამარ ლაზაშვილი, მარინა კუპარაძე, ერეკლე გრატიაშვილი*  
მნიშვნელოვანი ფაქტორები, რომლებიც დაკავშირებულია ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ 1-  
თან და მის შემაკავშირებელ პროტეინ 3-თან კოლორექტალური კიბოს დროს - მრავლობითი  
რეგრესიული ანალიზი

შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტი; ფრიდონ თოდუას სამედიცინო ცენტრი

### რეზიუმე

**მიზანი:** ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის და მისი შემაკავშირებელი პროტეინი 3-ის მაჩვენებელთა კავშირის შესწავლა კრკ-ის რისკ-ფაქტორებსა და სიმპტომებთან მრავლობითი რეგრესიული ანალიზის საფუძველზე.

**მეთოდები:** იმზფ-1-ის ლაბორატორიული ტესტი ჩატარდა ECLIA-ს მეთოდით. ინსულინის და გლუკოზის დონის შეფასება წარმოებდა ორალურ გლუკოზოტოლერანტული ტესტით (ოკტტ) უშვოდ და გლუკოზის დატვირთვიდან (40გ/1მ<sup>2</sup>) 120 წუთის შემდეგ. გამოსავალზე (იმზფ-1-ისა და იმზფშპ-3-ის დონეები) სხვადასხვა პარამეტრის ერთობლივი ზეგავლენის შესწავლის მიზნით ჩატარდა მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი.

**შედეგები:** მრავლობითი რეგრესიის საფუძველზე საბოლოოდ მოდელში დარჩა სარწმუნო ცვლადები (ფაქტორები), რომლებიც ერთობლივ ზეგავლენას ახდენენ გამოსავალზე (IGF BP3-ის მნიშვნელობაზე). წრფივი მრავლობითი რეგრესიის ფუნქციამ მიიღო შემდეგი სახე: X1 - სქესი (პირდაპირი); X4 - ოპერაციის კოდი (უკუ); X7 - ჩივილი A29 სხვა ზოგადი სიმპტომი/ჩივილი (უკუ); X13 - ჩივილი D08 მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი (უკუ); X20 - ქიმიოთერაპიის ან სხივური თერაპიის კურსი ოპერაციამდე (უკუ); X27 - HOMA-S (პირდაპირი); X28 - HOMA-IR (პირდაპირი); X31 - კრეატინინი (პირდაპირი).

**დასკვნა:** მიმდინარე კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით დავასკვნით, რომ CRC არის მულტიფაქტორული და მის განვითარებაზე მრავალი მნიშვნელოვანი ფაქტორია პასუხისმგებელი. მისი განვითარების ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი არის ინსულინის/IGF-1 სასიგნალო გზის ცვლილება სხვა მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ და არაბიოლოგიურ ფაქტორებთან.

### Introduction

According to GLOBOCAN 2018 statistics, among all localized cancers worldwide, colorectal cancer (CRC) ranks third in terms of incidence, followed by mortality in second place despite better screening programs for early detection and therapeutic achievement [1]. Statistics indicate an increase in CRC incidence and mortality rates above the age of 50 years. Approximately 90% of worldwide incidence and mortality was reported in this age group. It is also noteworthy that the incidence rate in men is higher (by 30%) than in women, with a wider variation for rectal cancer (more than 60%) than for colon cancer (more 30%) [2]. Among the top 5 localizations of cancer registered in women in Georgia, CRC ranks 3rd among women and 4th among men. The risk of CRC development in 2015-2019 was 4.2% in both men and women [3].

Higher concentrations of cellular insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and decreased concentrations of its cellular binding protein 3 IGF BP3 are significantly associated with increased risk of CRC [4,5]. Potential linkage between serum IGF-1 concentrations and their tissue expression (including various mRNA isoforms) have been reported in some papers about colorectal carcinogenesis [6,7].

The majority of CRC cases (60–65%) are sporadic (excluding CRC with family history) associated with somatic mutations and epigenetic changes due to modifiable risk factors [8]. According to the

literature data, several parameters and factors are associated with such behavior of IGF-1 and IGF BP3 levels during CRC: patient age, carbohydrate metabolism parameters, obesity and overweight, blood pressure, sex hormone abnormalities, smoking, etc. [9-16]. Data about such relationships are widely variable, often controversial [14-20]. But there are no large-scale studies on how the IGF system is changed in the case of joint exposure of these factors.

Therefore, the aim of our study was to investigate the association of insulin-like growth factor-1 and its binding protein 3 levels with CRC risk factors and symptoms by multiple regression analyzes.

### Methods

The research was carried out in Acad. F. Todua Medical Center. The criteria for inclusion in the study group were the presence of a colorectal malignancy and a signed informed consent to participate in the study; the criteria for inclusion in the control group were conditionally healthy individuals and a signed informed consent to participate in the study. Criteria for exclusion from the study in both groups were following: frequent alcohol consumption, drug addiction, pregnancy, as well as patients with hepatitis and AIDS. According these selection criteria, study and control groups completed by 50 and 50 participants, respectively.

The IGF-1 laboratory test was performed using the ECLIA method. Blood samples was collected in a serum flask; the blood was coagulated for 10-15 minutes; then the serum was separated from the cells, and then placed in a refrigerator at a temperature of 1-70C. Liquid Chromatography / Mass Spectrometry (LC / MS) methodology was used to perform the test, according to which the concentrations of IGF-1 and IGF BP3 were calculated.

Serum insulin and glucose levels were assessed by oral glucose tolerance test (OGTT) in fasting state and after 120 minutes of glucose loading (40g/1m<sup>2</sup> of body surface). A highly specific radioimmunoassay was used to determine insulin with kits from CEA-SEN-SORIN (France). Determination of glucose levels was performed by enzyme colorimetric method.  $\beta$ -cell function and insulin resistance were assessed by Homeostasis Model Assessment (HOMA) [21].

The obtained results were statistically treated by the statistical software SPSS22.0. Quantitative parameters are presented as means and standard deviation (SD), and qualitative variables are presented as percentages. Student t-test was used to compare quantitative parameters and Chi<sup>2</sup>-test was used to compare qualitative variables. The criterion to reject the null hypothesis was  $p < 0.05$ .

Multiple regression analysis performed to study the mutual impact of different parameters on outcome (IGF-1 and IGF BP3). Parameters selected as variables were following: X1 – sex (male - 1; female - 2); X2 - age, year; X3 – stage of cancer (1; 2; 3; 4); X4 – code of surgery method (JFSB46 – 1; JFSB43 – 2; JFSB40 – 3; JFSB30 – 4; JGSB00 – 5; JGSB20 – 6; JGSB30 – 7); X5 - complaint A04 Weakness / fatigue in general (yes - 1; no - 2); X6 - complaint A10 Bleeding that is not specified otherwise (yes - 1; no - 2); X7 - complaint A29 Other general symptoms / complaints (yes - 1; no - 2); X8 - complaint D01 Abdominal pain / spasm in general (yes - 1; no - 2); X9 - complaint D02 Abdominal pain in the epigastric region (yes - 1; no - 2); X10 - complaint D04 Pain in the rectum / anus (yes - 1; no - 2); X11 - complaint D06 Abdominal pain of other localization (yes - 1; no - 2); X12 - complaint D07 Dyspepsia / digestive disorders (yes - 1; no - 2); X13 - complaint D08 Flatulence Gases (yes - 1; no - 2); X14 - complaint D11 Diarrhea (yes - 1; no - 2); X15 - complaint D16 Bleeding from the rectum (yes - 1; no - 2); X16 - complaint T03 Loss of appetite (yes - 1; no - 2); X17 - complaint T08 weight loss (yes - 1; no - 2); X18 - complaint P13 Encopresis / defecation problem (yes - 1; no - 2); X19 - presence of a colostomy (yes - 1; no - 2); X20 - A course of chemotherapy or radiation therapy before surgery (yes -1; no - 2); X21 - BMI, kg/m<sup>2</sup>; X22 – waist circumference, cm; X23 – fasting glycemia, mmol/l; X24 – fasting C-peptide, ng/ml; X25 – fasting insulin,  $\mu$ U/ml; X26 - HOMA-B; X27 - HOMA-S; X28 - HOMA-IR; X29 – systolic blood pressure, mm.Hg; X30 – diastolic blood pressure, mm.Hg; X31 - Creatinine, mg/dl; X32 - Pain, score; X33 - ECOG, score.

### Results

The multiple linear regression model examined the significant factors with a mutual effect on the outcome (variables are given in the methods section). On stage I, IGF-1 was selected as the outcome (in the model it was denoted by Y1). Non-significant variables were excluded from the model by the back-step method:

X7, X31, X32, X19, X6, X4, X10, X15, X18, X27, X2, X5, X8, X9, X25, X33, X17, X16, X30, X23, X26, X20, X12, X11.

Finally, significant variables (factors) were left in the model having mutual effect on the outcome (IGF-1 value). The linear multiple regression function took the following form:

$$Y = 131.9 - 27.3 X1 - 5.7 X3 + 54.0 X13 + 19.4 X14 + 3.9 X21 - 0.98 X22 - 7.3 X24 + 17.4 X28 - 0.5 X29$$

The coefficients for this function with significance levels are given in Table #1.

**Table #1.** Function coefficients obtained by linear multiple regression

	Value*	Standard deviation	t-test	P
$\beta_0$	131.95	36.42	3.62	< 0.001
$\beta_1$	-27.26	4.30	-6.34	< 0.001
$\beta_3$	-5.74	2.32	-2.47	0.018
$\beta_{13}$	53.96	12.80	4.22	< 0.001
$\beta_{14}$	19.36	6.17	3.14	0.003
$\beta_{21}$	3.88	0.76	5.10	< 0.001
$\beta_{22}$	-0.98	0.24	-4.11	< 0.001
$\beta_{24}$	-7.25	3.16	-2.29	0.027
$\beta_{28}$	17.39	3.71	4.69	< 0.001
$\beta_{29}$	-0.54	0.16	-3.28	0.002

\* The "-" sign indicates a inverse correlation, and a "+" indicates a direct correlation

Hence these factors (each factor in parentheses indicates the nature of the correlation - direct or inverse): X1 - Sex (inverse); X3 - Stage (inverse); X13 - Flatulence Gases (direct); X14 - Diarrhea (direct); X21 - BMI (direct); X22 - Waist Circumference (inverse); X24 - fasting C-peptide (inverse); X28 - HOMA-IR (direct); X29 - systolic blood pressure (inverse).

On stage II, IGF BP3 was selected as the outcome (in the model it was denoted by Y2). Non-significant variables were excluded from the model by the back-step method: X33, X24, X2, X19, X32, X18, X6, X26, X11, X10, X14, X29, X17, X12, X8, X30, X9, X21, X23, X25, X3, X16, X22, X15.

Finally, significant variables (factors) were left in the model having mutual effect on the outcome (IGF BP3 value). The linear multiple regression function took the following form:

$$Y2 = 4.58 + 0.32 X1 - 0.06 X4 - 0.45 X5 - 1.68 X7 - 0.85 X13 - 0.50 X20 + 0.07 X27 + 0.25 X28 + 0.06 X31$$

The coefficients for this function with significance levels are given in Table #2.

**Table #2.** Function coefficients obtained by linear multiple regression

	Value*	Standard deviation	t-test	P
$\beta_0$	4.57	1.40	3.25	0.002
$\beta_1$	0.32	0.10	3.17	0.003
$\beta_4$	-0.06	0.02	-3.12	0.003
$\beta_5$	-0.45	0.13	-3.28	0.002
$\beta_7$	-1.68	0.32	-5.20	< 0.001
$\beta_{13}$	-0.85	0.36	-2.33	0.025
$\beta_{20}$	-0.50	0.11	-4.39	< 0.001
$\beta_{27}$	0.07	0.02	3.80	< 0.001
$\beta_{28}$	0.24	0.11	2.24	0.030
$\beta_{31}$	0.06	0.02	3.46	0.001

\* ნიშანი "-" მიუთითებს უკუკორელაციურ კავშირზე, ხოლო "+" - პირდაპირკორელაციურზე

Hence these factors (each factor in parentheses indicates the nature of the correlation - direct or inverse): X1 - Sex (direct); X4 - Code of Surgery (inverse); X7 - other general pains/symptoms (inverse); X13 - Flatulence Gases (inverse); X14 - Diarrhea (direct); X20 - A course of chemotherapy or radiation

therapy before surgery (inverse); X27 – HOMA-S (direct); X28 - HOMA-IR (inverse); X31 – creatinine (direct).

### Discussion

The majority of CRC cases (60–65%) are sporadic (excluding CRC family history) associated with somatic mutations and epigenetic changes due to modifiable risk factors [8]. Approximately 35–40% of CRC cases are due to hereditary components [22,23], while family history accounts for approximately 25% of cases without disease phenotype [24].

Several other physical factors such as body mass, age, sex, body mass index (BMI) and lifestyle, smoking and etc. also are associated with juvenile CRC. Weight loss followed by fatigue and constant tiredness can be the early symptom [25]. In addition, women with a BMI greater than 30 kg / m<sup>2</sup> had a higher risk of developing CRC (95% CI 1.15–3.25) compared to women with a normal BMI [26]. Low et al. suggest that smoking is not associated with the risk of juvenile delinquency; Neither current nor former tobacco users were at risk of developing CRC compared to non-smokers [25]. There is a higher chance of progression of CRC than juvenile CRC; Obesity is a major risk factor for colon cancer in the elderly [10,11]. The authors conclude that these differences indicate several factors associated with juvenile CRC and further studies are needed to identify the main associated risk factors.

Smoking, increased BMI, red meat intake, lack of regular physical activity, and poor diet are all associated with an increased risk of CRC [12]. Various studies have shown that about 12% of CRC-related deaths are caused by tobacco use. Tobacco smoke contains at least 70 chemicals that are classified as carcinogenic. Smoking in men is associated with early onset and distal location of CRC [13].

Food content is closely related to the risk of developing CRC. Some studies show a 70% reduction in risk by switching to healthier foods and acquiring healthier eating habits [27]. Patients who consume fatty foods, especially red meat, have a higher risk of developing high-grade CRC [28,29]. Meat consumption is more closely related to colon cancer than rectal cancer [30]. The mechanical association with the positive association of red meat consumption with CRC is the presence of heme-iron in the meat [30,31]. Meat cooked at high temperatures produces heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons, which are considered carcinogenic compounds [30,32]. People who consume calcium-rich foods (diet and supplements), fruits, fiber and vegetables have a decreased risk of CRC development [33,34].

Overweight and obese individuals are at a higher risk of mortality, ranking fifth among the causes of cancer-related mortality. Approximately 2.8 million adults die each year from obesity-related cancer [35]. In Europe, about 11% of CRC cases are associated with obesity and overweight [35]. Researchers have found a positive association between excessive body mass and cancer in both sexes; however, it has been found that men are at higher risk. The authors attributed this to the fact that testosterone levels are significantly lower in older men than in postmenopausal women with higher estrogen levels [36]. Various studies have shown a significant positive correlation between CRC and BMI [37,38]; The total RR of BMI to predict CRC by each 1 kg / m<sup>2</sup> increment was 1.03 (95% CI, 1.02-1.03) [39]. BMI is associated with total body fat; waist circumference - with abdominal fat; Studies have shown that an increased risk of CRC is more closely related to waist circumference than BMI [40,41].

Abdominal fat is divided into 2 categories: visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue. Inflammatory pro-adipokines (e.g., TNF) at higher levels and adiponectin (insulin-sensitive hormone) at lower levels are secreted in visceral adipose tissue compared to the subcutaneous adipose tissue [42]. For any BMI, visceral obesity is more common in Asian populations than in Caucasians [43]. Evidence from one study confirms that obesity in men compared to women is strongly associated with an incidence of rectal cancer compared with colon cancer and an incidence of distal cancer compared with proximal colon cancer [44]. One meta-analysis showed an association between abdominal obesity and an increased risk of colorectal adenoma (RR, 1.42; 95% CI, 1.30-1.56) [45]. Other meta-analyses predicted a higher risk of developing CRC in diabetic patients (21%; 95% CI, 1.02-1.42) compared with non-diabetics [46].

Obesity can also lead to hyperinsulinemia and insulin resistance (IR) [47] due to low expression of insulin receptors and decreased intracellular insulin signaling in response to the insulin receptor binding [48]. This leads to an increase in insulin secretion and a decrease in insulin sensitivity, leading to

an increase of IGF-1 levels. IGF-1 is involved in the maintenance of tissue homeostasis, in the differentiation of phenotype, growth regulation, proliferation, apoptotic imbalance, angiogenesis, migration, cell adhesion, and wound healing [49]. The signaling pathway of insulin-IGF-1 promotes colorectal carcinogenesis by reducing apoptosis and increasing cell proliferation [50]. After menopause, obesity becomes a major site of estrogen production in women, protecting them from susceptibility to CRC [51,52]. Thus, cancer induced by insulin and IGF1 in older women with excess body mass or obesity may counteract the anticancer effects of estrogen [53].

Intake of dietary insoluble fibers by increased concentrations reduces the risk of colorectal epithelial carcinogenesis by increasing the fecal mass in the lumen, diluting the fecal content, and reducing the transition time [54]. One study found that rural Africans had a lower risk of developing CRC compared to Westerners due to higher fiber intake [55].

A case-control study predicted a association between CRC incidence and dietary fiber intake; authors concluded that grains with a high content of dietary fiber were significantly associated with the risk of CRC (increase by 10 g per day - RR, 0.90; 95% CI, 0.83-0.97 compared with fiber of fruits, vegetables and legumes) [56]. In their report, the World Cancer Research Foundation (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR) added fiber-containing grains to the list of possible protective agents against CRC [57].

### Conclusion

Based on the results of current study we concluded that CRC is multifactorial and many significant factors are responsible for its development. One of possible mechanisms for its development is the changes insulin/IGF-1 signaling pathway with other significant biological and non-biological factors. Study results will be useful for the identification of risk groups and prevention measures. However, these results should be confirmed by other RCTs and more wide population-based studies.

### References:

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70:145–164.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) IARC; Lyon: 2018.
3. Cancer in Georgia 2015-2019. National Center for Disease Control and Public Health of Georgia. *Official Bulletin of NCDC*, 2020; Tbilisi, Georgia.
4. Gao Y, Katki H, Graubard B, Pollak M, Martin M, Tao Y et al. Serum IGF1, IGF2 and IGFBP3 and risk of advanced colorectal adenoma. *Int. J. Cancer.* 2012; 131:E105–E113.
5. Jiang B, Zhang X, Du LL, Wang Y, Liu DB, Han CZ et al. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGFBPs in initiation and progression of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20:1608–1613.
6. Kasprzak A, Szaflarski W. Role of Alternatively Spliced Messenger RNA (mRNA) Isoforms of the Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) in Selected Human Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:6995.
7. Aguirre GA, de Ita JR., de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J. Transl. Med.* 2016; 14:3.
8. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138:2044–2058.
9. Murphy N, Ward HA, Jenab M, Rothwell JA, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F et al. Heterogeneity of colorectal cancer risk factors by anatomical subsite in 10 European countries: A multinational cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:1323–1331.e6.
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371:569–578.
11. Dong Y, Zhou J, Zhu Y, Luo L, He T, Hu H et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep.* 2017; 37:BSR20170945.
12. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013; 24:1207–1222.

13. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: Implications for screening. *Arch Intern Med.* 2006; 166:629–34.
14. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Vierkant RA, Roberts K, Sellers TA, Taylor PR et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4:1514–1521.
15. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res.* 2008; 68:329–337.
16. Kabat GC, Kim MY, Strickler HD, Shikany JM, Lane D, Luo J et al. A longitudinal study of serum insulin and glucose levels in relation to colorectal cancer risk among postmenopausal women. *Br. J. Cancer.* 2012; 106:227–232.
17. Vulcan A, Manjer J, Ohlsson B. High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: A cohort study. *BMC Cancer.* 2017; 17:842.
18. Xu J, Ye Y, Wu H, Duerksen-Hughes P, Zhang H, Li P et al. Association between markers of glucose metabolism and risk of colorectal cancer. *BMJ Open.* 2016; 6:e011430.
19. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J. Obes.* 2013:291546.
20. Hong H, Cui ZZ, Zhu L, Fu SP, Rossi M, Cui YH, Zhu BM. Central IGF1 improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice. *Nutr. Diabetes.* 2017; 7:2.
21. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27(6):1487-95.
22. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, Witte JS, Skytthe A, Christensen K et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the nordic twin study of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15:1256-1264.
23. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000; 343:78–85.
24. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3:153–173.
25. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020; 159:492–501.e7.
26. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol.* 2019; 5:37–44.
27. Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health.* 2013; 103:641–648.
28. Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD et al. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:434–445.
29. Kampman E, Slattery ML, Bigler J, Leppert M, Samowitz W, Caan BJ, Potter JD. Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk: A United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8:15–24.
30. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer.* 2008; 60:131–144.
31. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. *Br J Cancer.* 2007; 97:118–122.
32. Sinha R. An epidemiologic approach to studying heterocyclic amines. *Mutat Res.* 2002; 506-507:197–204.
33. Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control.* 1999; 10:387–396.
34. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:525–533.
35. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013; 62:933–947.

36. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev.* 2015; 16:581–606.
37. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S et al. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: Pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol.* 2012; 23:479–490.
38. Goh LY, Goh KL. Obesity: An epidemiological perspective from Asia and its relationship to gastrointestinal and liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(Suppl 4):S54–S58.
39. World Cancer Research Fund Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. WCRF/AICR; 2011.
40. Song M, Hu FB, Spiegelman D, Chan AT, Wu K, Ogino S et al. Long-term status and change of body fat distribution, and risk of colorectal cancer: A prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2016; 45:871–883.
41. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, Kreger BE. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:559–567.
42. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:884–889. doi:10.1038/oby.2009.443.
43. Lim U, Ernst T, Buchthal SD, Latch M, Albright CL, Wilkens LR et al. Asian women have greater abdominal and visceral adiposity than Caucasian women with similar body mass index. *Nutr Diabetes.* 2011; 1:e6.
44. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013; 8:e53916.
45. Lee YJ, Myung SK, Cho B, Park BJ, Park JH, Ju W et al. Adiposity and the risk of colorectal adenomatous polyps: A meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011; 22:1021–1035.
46. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:6026–6031.
47. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006; 444:840–846.
48. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991; 325:938–948.
49. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8:915–928.
50. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4:579–591.
51. Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE et al. A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107:djv210.
52. Hetemäki N, Savolainen-Peltonen H, Tikkanen MJ, Wang F, Paatela H, Hämäläinen E et al. Estrogen metabolism in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:4588–4595.
53. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16:713–732.
54. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM et al. Early-onset colorectal cancer: Initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17:352–364.
55. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1971; 28:3–13.
56. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011; 343:d6617.
57. World Cancer Research Fund Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective: A summary of the third expert report. World Cancer Research Fund International. 2018.

*ZVIAD MAGLAPERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI,  
TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI*  
**ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА 1  
И ЕГО СВЯЗЫВАЮЩИМ БЕЛКОМ 3 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ -МНОЖЕСТВЕННЫЙ  
РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Департамент пропедевтики  
внутренних болезней; Медицинский центр им. Фридона Тодуа

**РЕЗЮМЕ**

**Цель:** Цель нашего исследования состояла в том, чтобы исследовать ассоциацию инсулиноподобного фактора роста-1 и уровней его связывающего белка 3 с факторами риска CRC и симптомами с помощью множественного регрессионного анализа.

**Методы.** Лабораторный тест IGF-1 был выполнен с использованием метода Eclia. Уровни инсулина в сыворотке и глюкозы оценивали с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) в состоянии натощак и после 120 минут нагрузки глюкозы (40 г / 1 м<sup>2</sup> поверхности тела). Множественный регрессионный анализ, выполненный для изучения взаимного влияния различных параметров на результат (IGF-1 и IGF BP3).

**Результаты:** значительные переменные (факторы) были оставлены в модели, оказывающей взаимное влияние на результат (значение IGF BP3). Линейная функция множественной регрессии приняла следующую форму: следовательно, эти факторы (каждый фактор в скобках указывает на природу корреляции - прямой или обратный): X1 - пол (прямой); X4 - Код хирургии (обратный); X7 - другие общие боли/симптомы (обратные); X13 - газы (обратная); X14 - диарея (прямой); X20 - курс химиотерапии или лучевой терапии перед операцией (обратная); X27-Нома-S (прямой); X28 - нома-ir (обратный); X31 - креатинин (прямой).

**Заключение.** На основании результатов текущего исследования мы пришли к выводу, что CRC является многофакторным, и многие важные факторы ответственны за его развитие. Одним из возможных механизмов его развития является изменения сигнального пути инсулина/IGF-1 с другими значимыми биологическими и небологическими факторами.

*ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, REVAZ TABUKASHVILI,  
TAMAR LAZASHVILI, MARINA KUPARADZE, EREKLE GRATIASHVILI*  
**SIGNIFICANT FACTORS ASSOCIATED WITH INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 AND ITS  
BINDING PROTEIN 3 IN COLORECTAL CANCER – MULTIPLE REGRESSION ANALYSIS**

Department of Internal Disease of Propaedeutics, Tbilisi State Medical University;  
Fridon Todua Medical Center

**SUMMARY**

**Aim:** the aim of our study was to investigate the association of insulin-like growth factor-1 and its binding protein 3 levels with CRC risk factors and symptoms by multiple regression analyzes.

**Methods:** The IGF-1 laboratory test was performed using the ECLIA method. Serum insulin and glucose levels were assessed by oral glucose tolerance test (OGTT) in fasting state and after 120 minutes of glucose loading (40 g / 1 m<sup>2</sup> of body surface). Multiple regression analysis performed to study the mutual impact of different parameters on outcome (IGF-1 and IGF BP3).

**Results:** Finally, significant variables (factors) were left in the model having mutual effect on the outcome (IGF BP3 value). The linear multiple regression function took the following form: Hence these factors (each factor in parentheses indicates the nature of the correlation - direct or inverse): X1 - Sex (direct); X4 – Code of Surgery (inverse); X7 – other general pains/symptoms (inverse); X13 - Flatulence Gases (inverse); X14 - Diarrhea (direct); X20 – A course of chemotherapy or radiation therapy before surgery (inverse); X27 – HOMA-S (direct); X28 - HOMA-IR (inverse); X31 – creatinine (direct).

**Conclusion:** Based on the results of current study we concluded that CRC is multifactorial and many significant factors are responsible for its development. One of possible mechanisms for its development is the changes insulin/IGF-1 signaling pathway with other significant biological and non-biological factors.



რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, მარინა კუპარაძე, ზვიად მაგლაპერიძე,  
ია ავალიანი, თამარ ლაზაშვილი, თამილა სილაგაძე  
პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების კავშირის დადგენა ტკივილის პერცეფციის  
ზღურბლთან ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული მუნჯი იშემიის შემთხვევაში  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის  
დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.19>

REVAZ TABUKASHVILI, VERA KAPETIVADZE, MARINA KUPARADZE, ZVIAD MAGLAPERIDZE,  
IA AVALIANI, TAMAR LAZASHVILI, TAMILA SILAGADZE

**DETERMINING THE ASSOCIATION OF PERSONALITY TRAITS WITH PAIN PERCEPTION  
THRESHOLD IN THE CASE OF DUMB ISCHEMIA INDUCED BY PHYSICAL STRESS TEST**

Tbilisi State Medical University, Internal Disease of Propaedeutics Department

**SUMMARY**

*The aim of the study was to determine the association of personality character traits with the pain perception threshold in the case of dumb ischemia induced by cold stress test.*

*Materials:* We examined 58 patients on the basis of the therapeutic clinic of the Georgian Patriarchate. Patients were divided into three groups: Group I - with various somatic pathologies, Group II with unstable angina and Group III - Persons obsessed with neurocirculatory dystonia.

*Methods:* I. Characteristic features of patients were studied using the Eysenck Questionnaire: This questionnaire assesses the degree of extroversion and introversion and the level of neuroticism. II - Determination of pain perception threshold by heat method, standard cold test. Cold test was performed on 8 patients of group I, 10 patients of group II and 7 patients of group III.

*Discussion:* It has finally been established that under conditions of the same degree of occlusion of the coronary arteries, both painful and painless episodes of ischemia can occur. Our study showed that patients with asymptomatic ischemia detected by physical stress test showed an increase in pain perception threshold after treatment with anaprilin and isosorbide dinitrate. Treatment with diltiazem does not affect the pain perception threshold.

*Conclusion:* According to our study, patients who have dumb ischemia are prone to introversion and low neuroticism. This tendency is best seen from the contrast between personality traits and pain threshold. Patients with episodes of asymptomatic ischemia and a high threshold for pain perception respond to cold-induced sympathetic stimulation with a weakened hemodynamic response, in contrast to those with health and unstable angina pectoris.

**Keywords:** Personality, physical stress, dumb ischemia, association

ზოგიერთ ავადმყოფში მიოკარდიუმის დაზიანება, პირობადებული კორონარული არტერიების ოკლუზიით, შესაძლოა არ გამოვლინდეს ტკივილის სინდრომით. ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის დადგენილი მუნჯი ეპიზოდების არსებობის მიზეზები, ისევე, როგორც მათი წარმოშობის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები [15]. მწვავედ დგას საკითხი მისი მკურნალობის და პროფილაქტიკის შესახებ. კლინიკური დაკვირვებებიდან ჩანს, რომ სტენოკარდიის სინდრომის მკურნალობის შემდეგაც ხშირად რჩება მუნჯი იშემიის ეპიზოდები, ამიტომ მკურნალობა ყოველთვის არ აუმჯობესებს გიდ პროგნოზს [1].

უსიმპტომო იშემიის ქვეშ იგულისხმება მიოკარდიუმის პერფუზიის, ფუნქციის ან ელექტრული აქტივობის გარდამავალი დარღვევა, რომელსაც თან არ ახლავს სტენოკარდიული შეტევა ან მისი ექვივალენტი.

კლინიკური თავისებურებების გამო უსიმპტომო იშემიის გამოვლენა გარკვეულ სიძნელეებთან არის დაკავშირებული. თუ არასტაბილური სტენოკარდიის შემთხვევაში ავადმყოფები აქტიურად მიმართავენ ექიმს, უსიმპტომო იშემიის აღმოჩენა უფრო ხშირად ხდება შემთხვევით [2]. მისი გამოვლენა ხდება გამოკვლევების დროს სპეციალური კითხვარების მეშვეობით.

იშემიის ამ ფორმის გამოვლენის შემთხვევაშიც კი მას არ ექცევა ჯეროვანი ყურადღება, ამიტომ მკურნალობა ყოველთვის არ აუმჯობესებს გულის იშემიური დაავადების პროგნოზს. არ არის საბოლოოდ დადგენილი, თუ როგორი უნდა უნდა იყოს უსიმპტომო იშემიის მედიკამენტოზური მკურნალობა. ლიტერატურული მონაცემები სხვადასხვა პრეპარატის გამოყენების თაობაზე ხშირად ერთმანეთის საწინააღმდეგოა [14]. პიროვნების ფსიქოემოციური სფეროს გათვალისწინებით მკურნალობისას გათვალისწინებული უნდა იყოს პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებები.

არსებული მონაცემებით, ბარორეცეპტორების სტიმულაცია გავლენას ახდენს პერცეფციის ზღურბლზე, კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზით დაავადებულებში. მათი მონაცემებით აღინიშნება პირდაპირი კავშირი დატვირთვის პროცესში აღმოცენებულ მუნჯ იშემიასა და არტერიული წნევის სიმალლეს შორის და უკუდამოკიდებულება მუნჯი იშემიის ინდექსსა და არტერიული წნევის დონის ანგინოზურ ტკივილის ხანგრძლივობასთან. ამგვარად, ტკივილის შეგრძნებას უკავშირებენ ბარორეცეპტორების მდგომარეობას [13], მაგრამ მის მიერ წამოყენებულ ჰიპოთეზაში არ არის უარყოფილი ენდორფინების და კატექოლამინების როლი. ზოგადი სახით აღნიშნული ჰიპოთეზა შემდეგში მდგომარეობს: ტკივილის გამომწვევი სტიმულები იწვევენ არტერიული წნევის მერყეობას, სისხლში კატექოლამინების, მეტ – ენკეფალინის და ენდორფინების კონცენტრაციის გაზრდას, ეს იწვევს ბარორეცეპტორების აფერენტული ბოჭკოების სტიმულირებას. ცდომილი ნერვის კარდიოპულმონალური კომპონენტის სტიმულაცია იწვევს ტკივილის ზღურბლის მოდულირებას. ცდომილი ნერვის სტიმულაციის შედეგად გამოიყოფა აცეტილქოლინი, რომელიც დაზიანებული ენდოთელიუმის შემთხვევაში იწვევს გაძლიერებულ ვაზოკონსტრიქციას [3]. ამ პროცესის რეალიზაციაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ფსიქოსოციალურ ფაქტორს. როგორც ჩანს, მას აქვს გარკვეული მნიშვნელობა ტკივილის აღქმაში და ამ გზით მუნჯი იშემიის არსებობაში. პაციენტის ფსიქოლოგიური თავისებურებები, სოციალური და კულტურული დონე, გავლენას ახდენს ნოციცეპტიური იმპულსების აღქმაზე და მათ თვისობრივ შეთავსებაზე [6].

გამოყოფენ სამ ფსიქოლოგიურ ფაქტორს, რომლებიც შესაძლებელია გავლენას ახდენდნენ გიდ შეპყრობილი პირების უნარზე - აღიქვან იშემიის შედეგად აღმოცენებული ტკივილი:

1. **უარყოფა** - უარყოფის ფენომენი წარმოადგენს ფსიქოლოგიურ დამცველ მექანიზმს, რომლითაც პაციენტი რეაგირებს მისთვის არასასიამოვნო სიტუაციაზე, კერძოდ, ამცირებს შიშის გრძობას, ხელს უწყობს ადაპტირებას, სოციალური, ფიზიკური და ფსიქოლოგიური თვალსაზრისით, ახალ სიტუაციაში, რომელიც იქმნება დაავადებასთან დაკავშირებით. მაგალითად, მიოკარდიუმის ინფარქტის, ან არასტაბილური სტენოკარდიის შემთხვევებში [7]. მიუხედავად დადებითი მნიშვნელობისა, ეს თვისება, ზოგ შემთხვევაში, ხელს უშლის პაციენტს ჯეროვნად შეაფასოს თავისი ჯანმრთელობის მდგომარეობა და ზოგჯერ დაავადების იგნორირებას კი გააკეთოს. ზოგიერთი მკვლევარი თვლის, რომ ამან შეიძლება გამოიწვიოს გარდამავალი მუნჯი იშემია.
2. **კოგნიტური შეფასება** - როგორც წესი, ადამიანები შერჩევითად აფასებენ ინფორმაციას, რომელიც მომდინარეობს სხვადასხვა ორგანოებიდან. გამოყოფენ რა იმ ინფორმაციას, რომელიც წინა გამოცდილებაზე, ან შთაგონებაზე დაყრდნობით, მათი აზრით, არასასურველია. შეგრძნებები, რომლებიც არ შეესაბამება მათ გამოცდილებას, ან ჩამოყალიბებულ აზრს, ხშირად მათ მიერ იგნორირებულია [6]. მაგალითად, გიდ შეპყრობილი პირები, რომლებსაც პირველად ეწყებათ სტენოკარდიის სუსტი შეტევები, ან მისი ეკვივალენტი, იშვიათად მიმართავენ ექიმს, თვლიან რა, რომ ეს შეგრძნებები არ უქმნით მათ სერიოზულ პრობლემებს [10].
3. **შეგრძნების სტილი** - არის შემთხვევები, როდესაც მგრძნობელობის დაქვეითება, გარეშე გამლიზიანებლების მიმართ, შესაძლებელია იყოს გენეტიკურად დეტერმინირებული ან ჩამოყალიბდეს განსაკუთრებული აღზრდის გავლენით. უკანასკნელ წლებში გიდ პათოგენეზში დიდ მნიშვნელობას ანიჭებენ მთელ რიგ ფსიქოლოგიურ და ქცევით ფაქტორებს, რაც ჩამოყალიბდა კორონარული რისკის ქცევითი ფსიქოსომატური ფაქტორის კონცეფციის სახით [7].

მიუთითებენ ფსიქოსომატური ფაქტორის დიდ მნიშვნელობაზე იშემიის პათოგენეზში. აღნიშნავენ, რომ გიდ ეტიოპათოგენეზში ტრადიციული რისკ-ფაქტორების გარდა მნიშვნელოვანი

როლი ენიჭება ფსიქოლოგიურ თავისებურებებს, რომლებიც არამარტო ქმნიან პრემორბიდულ ფონს, არამედ ხელს უწყობენ პოსტმორბიდული ფსიქოსომატური ცვლილებების გაღრმავებას. ასეთ მიდგომებთან დაკავშირებით ზოგიერთი მკვლევარი სვამს საკითხს „რომელი უნდა ჩაითვალოს, როგორც მუნჯი - პაციენტი, თუ იშემია [4,7]. ე.ი. სიმპტომების არარსებობა პირობადებულია პაციენტის პიროვნული თავისებურებით. თვლიან, რომ ტკივილის არარსებობა იშემიის დროს დაკავშირებულია ზოგიერთი პაციენტის უუნარობაში მოახდინოს სტიმულირების დიფერენცირება. დაადგინეს, რომ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ მუნჯი იშემიის ეპიზოდები, სიმპტომური პაციენტებისგან განსხვავებით აღენიშნებათ ტენდენცია დაავადების უარყოფისაკენ [7]. ჩაატარეს კომპლექსური კვლევა ავადმყოფებზე, რომლებიც ჰოსპიტალიზირებული იყვნენ მიოკარდიუმის ინფარქტის გამო. ავტორებმა დაადგინეს, რომ გამოხატული დეპრესიული სინდრომი, ექვსთვიანი დაკვირვების ჩარჩოებში, წარმოადგენს სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან დამოუკიდებელ რისკის ფაქტორს, რომელიც თავისი მნიშვნელობით უტოლდება მარცხენა პარაკუტის დისფუნქციას და ანამნეზში მიოკარდიუმის ინფარქტის არსებობას [7].

ამრიგად, ფსიქოლოგიურმა ფაქტორმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს არა მარტო ტკივილის პერცეფციის უნარზე, არამედ გიდ მიმდინარეობაზე, რაც მიუთითებს მუნჯი იშემიის გამოვლენის აუცილებლობაზე იმ პირებშიც, რომელთაც აღენიშნებათ გიდ გართულებების ფსიქოსომატური რისკი.

ზემოთ მოყვანილიდან ჩანს, რომ პიროვნების ფსიქოლოგიურ თავისებურებებს შეიძლება მნიშვნელობა ჰქონდეს მუნჯი იშემიის ფენომენის არსებობისათვის. მაგრამ ეს ფაქტორიც არ არის გადამწყვეტი; მაგალითად, მუნჯი იშემიის შემთხვევაში ერთსადაიმთხვე ავადმყოფს შეიძლება ჰქონდეს მიოკარდიუმის იშემიის როგორც სიმპტომური, ასევე ასიმპტომური ეპიზოდები. ეს მოვლენა ჯერაც აუხსნელი რჩება. იშემიის წარმოშობაში ფსიქოლოგიური ფაქტორის მნიშვნელობის შესახებ საკმაოდ დიდი ლიტერატურა არსებობს. დადგენილია, რომ სხვადასხვა სახის ფსიქოლოგიურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს მიოკარდიუმის იშემია კორონარული ათეროსკლეროზის შემთხვევაში [10]. კორონარული დაავადების არსებობისას, ელემენტარული მათემატიკური გამოკვლევები, შეუღლებული სტანდარტულ ფსიქოლოგიურ ტესტებთან, იწვევს არტერიული წნევის და მაჯის სიხშირის ზომიერ მატებას და მიოკარდიუმის იშემიას, რომელიც რეგისტრირდება ეკგ და რეგიონალური კუმულაციის ცვლილებით. გიდ არსებობისას, როდესაც აღწერილია იშემიის ასეთი ეპიზოდები, ვითარდებოდა ელემენტარული პროფილაქტიკური გამოკვლევების დროს. საინტერესოა, რომ ასეთი ეპიზოდების უმრავლესობა მიმდინარეობს ტკივილის სინდრომის გარეშე. ყურადღებას იპყრობს ის გარემოება, რომ გიდ შეპყრობილ პირთა ჩვეული ყოველდღიური აქტივობის მონიტორირების პროცესში რეგისტრირებული მუნჯი იშემიის ეპიზოდები, როგორც წესი, ჩნდება მაჯის სიხშირის და არტერიული წნევის მაჩვენებლებზე, რომლებიც ოდნავ მეტია, ვიდრე მოსვენებულ მდგომარეობაში და საგრძნობლად ნაკლებია, ვიდრე იგივე მაჩვენებლები, რომელთა ფონზე მულავენდება იშემია ფიზიკური დატვირთვის პირობებში. ეს ფაქტი მიუთითებს იმაზე, რომ მუნჯი იშემიის პათოფიზიოლოგიური საფუძველი მდგომარეობს მიოკარდიუმის სისხლის მიმოქცევის პირველად ლიმიტირებაში და არა ჟანგბადზე მოთხოვნილების გაზრდაში [7]. ამჟამად არსებობს საკმარისი მონაცემები სპაზმის ინიცირებაში სიმპატიკური სტიმულაციის მნიშვნელობაზე. ამ მექანიზმის ამოქმედებას ადგილი აქვს ფსიქოლოგიური სტრესის, ფიზიკური დატვირთვის, სიცივის მოქმედების, ან პაციენტის მდგომარეობის შეცვლის (ორთოსტატიკა) დროს. დადგენილია, რომ ნორმული კორონარული არტერიები ამ პირობებში პასუხობენ დილატაციით, ხოლო ათეროსკლეროზულად შეცვლილი არტერიები პარადოქსალური კონსტრიქციით. ასეთ რეაქციას ხსნიან ენდოთელიალური დისფუნქციით, რის გამოც არ ხდება ენდოთელიალური რელაქსაციის იმ ფაქტორის გამოყოფა, რომელიც იწვევს ვაზოდილატაციას [4].

მიუხედავად იმისა, რომ მკვლევართა უმეტესობა ვარაუდობს, რომ მუნჯი იშემიის ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი მდგომარეობს კორონარული მიმოქცევის პირველად ლიმიტირებაში, არსებობს მონაცემები, რომლებიც ამტკიცებენ, რომ ამ საქმეში ფუნდამენტალურ როლს თამაშობს მიოკარდიუმში ჟანგბადზე გაზრდილი მოთხოვნილება. ყოველივე ზემოთ მოყვანილიდან ჩანს, რომ მუნჯი იშემიის არსებობის მექანიზმები ჯერ კიდევ არ არის საფუძვლიანად ნათელი.

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების კავშირის დადგენა ტკივილის პერცეფციის ზღურბლთან სიცივის სტრეს-ტესტით ინდუცირებული მუნჯი იშემიის შემთხვევაში. კერძოდ, ჰემოდინამიკის რეაქციის შესწავლა. გამოკვლევისთვის პაციენტებს შორის გამოიყო სამი ჯგუფი.

**კვლევის მასალები:** გამოვიკვლიეთ 58 პაციენტი საქართველოს საპატრიარქოს თერაპიული კლინიკის ბაზაზე. ავადმყოფები გაყოფილი იყო სამ ჯგუფად: I-ჯგუფი (14 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი -  $56 \pm 4.6$  წელი) სხვადასხვა სომატიური პათოლოგიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით გამოვლინდათ ეკგ-ზე ST-სეგმენტის დეპრესია. II-ჯგუფი (28 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი  $42 \pm 5$  წელი) არასტაბილური სტენოკარდიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით დაუდგინდა ST-სეგმენტის იშემიური დეპრესია. III-ჯგუფი: ფიზიკური დატვირთვის ტესტით არ იყო გამოვლენილი ST-სეგმენტის დეპრესია, ამ ჯგუფს შეადგენდნენ ნეიროციკლატორული დისტონიით შეპყრობილი 16 პირი (საშუალო ასაკი  $45 \pm 6,7$  წელი).

კვლევის მეთოდები: I-პაციენტების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებები ისწავლებოდა აიზენკის კითხვარით: ეს კითხვარი აფასებს ექსტრავერტობის და ინტრავერტობის ხარისხს და ნევროტიზმის დონეს. გამოსაკვლევ პირს ეძლევა ინსტრუქცია იმის შესახებ, თუ როგორ უნდა შეავსოს დამოუკიდებლად კითხვარი. ფიქსირდება მისი შევსების სისწრაფე, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 10-12 წუთს. ამ მაჩვენებლის გადაჭარბება მიუთითებს ნევროტიზმზე და შინაგან კონფლიქტურობაზე. ტიპოლოგია წარმოებს ნიშნების სიჭარბის მიხედვით. თუ ექსტრავერსიის შკალის მიხედვით გამოსაკვლევმა პირმა დააგროვა 13 ან მეტი ქულა, ეს მიუთითებს ექსტრავერტული თავისებების სიჭარბეზე, როდესაც არ აღინიშნება ქარაქტეროლოგიური ნიშნების სიჭარბე (12) ქულა, პიროვნება ამბივერტულია. ნევროტიზმის შკალის შეფასება ხდება ანალოგიურად. 12 ქულაზე მეტი მაჩვენებელი მიუთითებს პიროვნების ნევროტიზაციაზე. ნევროტიზმი არის მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება ემოციური არამდგრადობით, მღელვარებით, დაბალი თვითშეფასებით და ვეგეტაციური დარღვევებით.

II - ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის დადგენა სითბური მეთოდით, სიცივის სტანდარტული სინჯით. გიდ დროს მას გააჩნია მეტად მაღალი სპეციფიურობა (92-100%), სიცივის სინჯს ვატარებდით დილის საათებში. გამოკვლევა ტარდებოდა ელექტრო-კარდიოგრაფიული, არტერიული წნევის და მაჯის კონტროლით. პაციენტს ხელი წინამხრის ნახევრამდე ჩაყოფილი ჰქონდა ცივ წყალში, რომლის ტემპერატურა იყო  $3-4^{\circ}$ . გამოკვლევა გრძელდებოდა 3-5 წუთის განმავლობაში და წყდებოდა ეკგ იშემიური ცვლილებების წარმოქმნის ან სტენოკარდიული შეტევის გამო. ცდის შეწყვეტის შემდეგ გრძელდებოდა კიდევ 10 წუთის განმავლობაში. იშემიის ეკგ კრიტერიუმებად ითვლებოდა ST სეგმენტის ზემოაღნიშნული ჰორიზონტალური ცდომა 1მმ და მეტად - მრავლობითი პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლების გაჩენა.

სიცივის სინჯი ჩაუტარდა I ჯგუფის 8, II ჯგუფის 10 და III ჯგუფის 7 ავადმყოფს. I ჯგუფში სინჯი დადებითი აღმოჩნდა 5, II ჯგუფში 2, III ჯგუფში 0 ავადმყოფის შემთხვევაში. როგორც ჩანს, სიცივის სინჯი უფრო დადებითია I ჯგუფში. თუ მხედველობაში მივიღებთ ამ სინჯის მაღალ სპეციფიურობას ანგიოსპაზმის პროვოცირების მხრივ (88%), შეიძლება ვიფიქროთ, რომ I ჯგუფის პაციენტები უფრო მიდრეკილნი არიან კორონაროსპაზმისადმი.

ავადმყოფებს ფიზიკური სტრეს-ტესტით გამოვლენილი უსიმპტომო იშემიით (I ჯგუფი) აღენიშნებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის მომატება ანაპრილინით და იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის შემდეგ. დილთიაზემით მკურნალობა არ ახდენს გავლენას ტკივილის აღქმის ზღურბლზე.

**ცხრილი N1.** ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის ცვლილება ანაპრილინით და იზოსორბიდდინიტრატით მკურნალობის შემდეგ

ტკივილის პერცეფციის ზღურბლი წამებში	პრეპარატი	P
მკურნალობამდე - $6,7 \pm 1,67$ მკურნალობის შემდეგ - $15,1 \pm 1,9$	ანაპრილინი	<0,05
მკურნალობამდე - $8,8 \pm 2,0$ მკურნალობის შემდეგ - $10,2 \pm 1,8$	დილთიაზემი	>0,05
მკურნალობამდე - $7,7 \pm 1,55$ მკურნალობის შემდეგ - $12,8 \pm 1,7$	იზოსორბიდ დინიტრატი	<0,05

II ჯგუფის ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის დაქვეითება (მკურნალობამდე 8,3±3,1. მკურნალობის შემდეგ-15,7±2,7).

შესწავლილი იქნა პაციენტების ქარაქტეროლოგიური მაჩვენებლები ჯგუფებში: I ჯგუფში გაერთიანებული იყო 45. II ში - 60; III-ში - 40 ავადმყოფი.

პიროვნების ქარაქტეროლოგიური მაჩვენებლების მიხედვით გამოყოფილ ჯგუფებში ავადმყოფების გადანაწილება მოცემულია ცხრილში N2.

**ცხრილი N2.** პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებები ჯგუფების მიხედვით

ჯგუფები	ექსტრავერსია	ინტრავერსია	ამბივერტულობა	ნევროტიზმი	ავადმყოფთა რაოდენობა
I	22,2%	17,7%	8,8%	51,3%	45
II	36,6%	8,33%	5,3%	50,4%	60
III	40%	10%	10%	40%	40
p	I-II<0,05 I-III<0,05	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> <0,05	-	-	-

I ჯგუფის ავადმყოფებში სარწმუნოდ ნაკლები სიხშირით გვხვდებოდა ექსტრავერსია II და III ჯგუფთან შედარებით. ინტრავერსია სარწმუნოდ ჭარბობდა პირველ ჯგუფში II და III ჯგუფებთან შედარებით. ნევროტიზმის შემთხვევების სიხშირე მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა სამივე ჯგუფში. ექსტრავერსიის, ინტრავერსიის და ნევროტიზმის სიღრმის შედარება ქულებში მოცემულია ცხრილში N3.

**ცხრილი N3** ექსტრავერსიის, ინტრავერსიისა და ნევროტიზმის სიღრმე ქულებში

ჯგუფები	ექსტრავერსია	ინტრავერსია	ნევროტიზმი
I	14±0,4	10,6±0,6	13,1±0,22
II	15,2±0,55	11,3±0,25	15±0,66
III	14,7±0,43	10,8±0,68	16,2±0,83
p	-	-	I-II<0,05 I-III<0,05

განსხვავება აღინიშნება მხოლოდ ნევროტიზმის სიღრმეში, რომელიც ჯგუფში უფრო დაბალია, ვიდრე დანარჩენში. ექსტრავერსიის და ნევროტიზმის დონის შედარებამ ქულებით ორ ასაკობრივ ჯგუფში (50 წელზე ნაკლები და 50 წელზე მეტი) არ აჩვენა მათ შორის სარწმუნო სხვაობა (ექსტრავერსია>50წელი 13,5±0,8; <50 წელი 14 ±0,8; ნევროტიზმი>50 წელი. 15,35 ±0,66; <50 წელი 16±0,93).

პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების სიხშირე ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის მიხედვით მოცემულია ცხრილში N4.

**ცხრილი N4.** ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების სიხშირე ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის მიხედვით

ტკივილის ზღურბლი	ქარაქტეროლოგიური თავისებურება				რაოდენობა
	ექსტრავერსია	ინტრავერსია	ამბივერტულობა	ნევროტიზმი	
<8წმ.	34(36,6%)	9(9,7%)	6(6,4%)	44(47,3%)	93
>8წმ.	8(15,4%)	13(25%)	5(9,6%)	26(50%)	52
p	<0,05	<0,05	-	-	-

იქ სადაც პერცეფციის ზღურბლი ნაკლებია 8 წმ-ზე, აშკარად ჭარბობს ექსტრავერსიის შემთხვევები, სადაც მეტია 8წმ-ზე - უფრო ხშირად გვხვდებოდა ინტრავერსიის შემთხვევები. ნევროტიზმის სიხშირე ორივე ჯგუფში ერთნაირი იყო. ამგვარად, აღინიშნება კავშირი მუნჯ იმემიას, ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის სიდიდესა და პიროვნების ქარაქტეროლოგიურ მაჩვენებლებს შორის.

**განხილვა:** დადგენილია, რომ ზოგიერთ ავადმყოფში იშვიათად გამოიხატება კლასიკური სტენოკარდიით, სხვებში სტენოკარდიის ექვივალენტით. მაგრამ ზოგიერთ ავადმყოფში მიოკარდიუმის იშვიათად ეპიზოდები სავსებით უსიმპტომოდ მიმდინარეობს [11]. ასეთ ავადმყოფებს აღენიშნებათ ტკივილის შეგრძნების მალალი ზღურბლი, კანის სითბური სინჯით ტკივილის პროვოცირებისას, განსხვავებით იმ ავადმყოფებისაგან, რომლებსაც მიოკარდიუმის იშვიათად უმუღავნდებათ ტკივილის სინდრომით. აქედან გამომდინარე, უსიმპტომო იშვიათად მთავარ მიზეზად ითვლება ტკივილის პერსეფუციის ინდივიდუალური თავისებურება [8].

ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემების მიხედვით ტკივილის აღქმა დამოკიდებულია იმპულსაციის ორ მახასიათებელზე: ინტენსივობასა და სპეციფიურობაზე [16]. ტკივილის შეგრძნება ჩნდება მაშინ, როდესაც პათოლოგიური იმპულსები იმდენად ინტენსიურია, რომ აჭარბებენ შემაკავებელ ზღურბლს, სპეციფიკურ ნოციცეპტორული რეცეპტორების დაბოლოებებში [12].

რიგი კვლევების მონაცემებით ტკივილის სინდრომის არარსებობა იშვიათად ეპიზოდის შემთხვევაში აისახება იშვიათად არასაკმარისი ინტენსივობით. ცნობილია, რომ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის ჩატარებისას სტენოკარდიის აღმოცენებას რამდენიმე წამით ან წუთითაც კი წინ უსწრებს ST-სეგმენტის უტკივილო დეპრესია. ამ დროის ST-ინტერვალი იშვიათად გაჩენიდან ტკივილის დაწყებამდე ასახავს უსიმპტომო იშვიათად პერიოდს [9].

საბოლოოდ დადგენილ იქნა, რომ კორონარული არტერიების ოკლუზიის ერთნაირი ხარისხის პირობებში, შესაძლებელია წარმოიშვას იშვიათად როგორც მტკივნეული, ისე უტკივილო ეპიზოდები [5].

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ავადმყოფებს ფიზიკური სტრეს-ტესტით გამოვლენილი უსიმპტომო იშვიათად (I ჯგუფი) აღენიშნებოდათ ტკივილის პერსეფუციის ზღურბლის მომატება ანაპრილინით და იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის შემდეგ. მკურნალობა დილთიაზემით არ მოქმედებს ტკივილის აღქმის ზღურბლზე.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ პიროვნების ფსიქოლოგიური თავისებურებანი და ემოციური სტატუსი გავლენას ახდენს ადამიანის რეაქციაზე სხვადასხვა ფაქტორის მიმართ. ასე მაგალითად, ნაჩვენებია იყო, რომ ფსიქოლოგიური დატვირთვის სინჯები ავლენენ ST სეგმენტის უტკივილო დეპრესიას იმ შემთხვევაში, როდესაც ფიზიკური სტრეს-ტესტით ვლინდებოდა მიოკარდიუმის სიმპტომური იშვიათად, ან ტესტი იყო უარყოფითი. ეს უკანასკნელი შემთხვევები საყურადღებოა იმით, რომ ასეთი ავადმყოფები, როგორც ჩანს, მიდრეკილნი არიან უპირატესად ფსიქოგენური სტრესებით ინდუცირებული იშვიათადსავე.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ჯგუფებში პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებები შემდეგნაირად გამოვლინდა: ექსტრავერსიის სიხშირე II და III ჯგუფში უფრო მეტი იყო, ვიდრე I ჯგუფში. ხოლო ინტრავერსია აშკარად სჭარბობდა I ჯგუფში, ამავე დროს, მიუხედავად იმისა, რომ, ნევროტიზმი სამივე ჯგუფში თანაბარი სიხშირით გვხვდებოდა, თავისი სიღრმით ის უფრო გამოხატული იყო II და III ჯგუფებში.

**დასკვნა:** ჩვენი კვლევის მიხედვით, ავადმყოფებს, რომლებსაც აქვთ მუნჯი იშვიათად, მიდრეკილნი არიან ინტრავერსიისადმი და დაბალი ნევროტიზმისადმი. ეს ტენდენცია უფრო კარგად ჩანს პიროვნული თავისებურებების და ტკივილის ზღურბლის დაპირისპირებიდან. ავადმყოფები, რომლებსაც აღენიშნებათ უსიმპტომო იშვიათად ეპიზოდები და ტკივილის პერსეფუციის მალალი ზღურბლი, სიცივით ინდუცირებულ სიმპტომურ სტიმულაციამდე პასუხობენ შესუსტებული ჰემოდინამიკური რეაქციით, განსხვავებით ჯანმრთელებისგან და არასტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულებისგან.

#### **გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Anderson KL, Shah NA, Gallegos M, Chiang IH. Asymptomatic ST elevation. Heart Lung. 2018 Jul - Aug; 47(4):363-365.
2. Choi KH, Lee JM, Park I, Kim J, Rhee TM, Hwang D, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Jeong DS, Cho YH, Kim WS, Sung K, Jang MJ, Sung JD, Choi JH, Choi SH, Koo BK, Lee YT, Kim EK, Chang SA, Park SJ, Choi JO, Lee SC, Park SW, Cho YS, Choi JY, Gwon HC, Oh JK. Comparison of long-term clinical outcomes between revascularization versus medical treatment in patients with silent myocardial ischemia. Int J Cardiol. 2019 Feb 15; 277:47-53.

3. Christensen, M.K.; Smith, D.F. Antinociceptive effects of the stereoisomers of nicotine given intrathecally in spinal rats. *Journal of Neural Transmission. General Section* 80(3): 189-194, 1990
4. Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation*. 1990 Oct;82(4):1296-304. doi: 10.1161/01.cir.82.4.1296. PMID: 1976049.
5. Kanorskii SG, Smolenskaya NV. [Triple antianginal combinations in the treatment of elderly and senile patients with stable angina]. *Ter Arkh*. 2016; 88(12):33-40.
6. Kavtaradze GV. Osobennosti mekhanizmov psikhologicheskoy adaptatsii bol'nykh ishemicheskoy bolezni'u serdtsa i gipertonicheskoy bolezni'u [Characteristics of the mechanisms of psychological adaptation of patients with ischemic heart disease and hypertension]. *Kardiologiya*. 1986 Mar; 26(3):68-72. Russian. PMID: 3712939.
7. Levenson JL, Mishra A, Hamer RM, Hastillo A. Denial and medical outcome in unstable angina. *Psychosom Med*. 1989 Jan-Feb; 51(1):27-35. doi:10.1097/00006842-198901000-00003. PMID: 2784580.
8. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WP, Soman P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2013.
9. Murphy BM, Worcester MU, Goble AJ, Mitchell F, Navaratnam H, Higgins RO, Elliott PC, Le Grande MR. Lifestyle and physiological risk factor profiles six weeks after an acute cardiac event: are patients achieving recommended targets for secondary prevention? *Heart Lung Circ*. 2011 Jul; 20(7):446-51.
10. Nabel EG, Rocco MB, Barry J, Campbell S, Selwyn AP. Asymptomatic Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease. *JAMA*. 1987; 257(14):1923-1928. doi:10.1001/jama.1987.03390140093034
11. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019 Feb; 51(2):142-147.
12. Petretta, M., Fiumara, G., Petretta, M.P. et al. Detection of silent myocardial ischemia: Is it clinically relevant? *Journal of Nuclear Cardiology*, 2013, 20, 707-710.
13. Sheps DS, Maixner W, Hinderliter AL. Mechanisms of pain perception in patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J*. 1990 Apr; 119(4):983-7. doi:10.1016/s0002-8703(05)80351-5. PMID: 2157331.
14. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020 Sep 6; 9(9):2880.
15. Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The clinical significance of continuous ECG (ambulatory ECG or Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: a review. *Prog. Cardiovasc Dis*. 2013 Sep-Oct; 56(2):195-202.
16. Zhdan VM, Holovanova IA, Filatova VL, Khorosh MV. Medical evaluation of efficiency of optimized models for early detection and primary prevention of cardiovascular diseases. *Wiad Lek*. 2017; 70(3 pt 1):433-438.

*РЕВАЗ ТАБУКАШВИЛИ, ВЕРА КАПЕТИВАДЗЕ, МАРИНА КУПАРАДЗЕ,  
ЗВИАД МАГЛАПЕРИДЗЕ, ИЯ АВАЛИАНИ, ТАМАР ЛАЗАШВИЛИ, ТАМИЛА СИЛАГАДЗЕ*  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВЯЗИ ЧЕРТ ЛИЧНОСТИ С ПОРОГОМ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ ПРИ НЕМОЙ  
ИШЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕСТОМ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ**

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних  
болезней

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить связь черт характера личности с порогом восприятия боли при немой ишемии, индуцированной холодным стресс-тестом.

**Материалы:** Обследовано 58 больных на базе терапевтической клиники Грузинской Патриархии. Больные были разделены на три группы: I группа - с различной соматической патологией, II группа - с нестабильной стенокардией и III группа - Лица, страдающие нейроциркуляторной дистонией.

**Методы:** Характеристика больных изучалась с помощью опросника Айзенка: Этот опросник оценивает степень экстраверсии и интроверсии и уровень нейротизма. II - Определение порога болевой чувствительности тепловым методом, стандартная холодовая проба. Холодовая проба была проведена 8 пациентам I группы, 10 пациентам II группы и 7 пациентам III группы.

**Обсуждение:** окончательно установлено, что в условиях одинаковой степени окклюзии коронарных артерий могут возникать как болевые, так и безболевые эпизоды ишемии. Наше исследование показало, что у пациентов с бессимптомной ишемией, выявленной при пробе с физической нагрузкой, отмечалось повышение порога болевой чувствительности после лечения анаприлином и изосорбида динитратом. Лечение дилтиаземом не влияет на порог восприятия боли.

**Заключение:** По данным нашего исследования, пациенты с немой ишемией склонны к интроверсии и низкому нейротизму.

*რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტიაძე, მარინა ყუფარაძე, ზვიად მაღლაფერიძე,  
ია ავალიანი, თამარ ლაბაშვილი, თამილა სილაგაძე*

**პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების კავშირის დადგენა ტკივილის პერცეფციის  
ზღურბლთან ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული მუნჯი იშემიის შემთხვევაში**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შინაგან დაავადებათა  
პროპედევტიკის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

**კვლევის მიზანი** იყო პიროვნების ქარაქტეროლოგიური თავისებურებების კავშირის დადგენა ტკივილის აღქმის ზღურბლთან, სიცვიის სტრეს ტესტით გამოწვეული მუნჯი იშემიის შემთხვევაში.

**მასალები:** საქართველოს საპატრიარქოს თერაპიული კლინიკის ბაზაზე გამოვიკვლიეთ 58 პაციენტი. პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფი - სხვადასხვა სომატური პათოლოგიით, II ჯგუფი არასტაბილური სტენოკარდიით და III ჯგუფი - ნეიროციკლატორული დისტონიით შეპყრობილი პირები.

**მეთოდები:** I. პაციენტების დამახასიათებელი ნიშნები შესწავლილი იქნა ეიზენკის კითხვარის გამოყენებით: ეს კითხვარი აფასებს ექსტროვერსიულობას, ინტროვერსიის ხარისხს და ნევროტიზმის დონეს. II - ტკივილის აღქმის ზღურბლის განსაზღვრა ხდებოდა სითბური მეთოდით, სტანდარტული სიცვიის ტესტის გამოყენებით, რომელიც ჩაუტარდა I ჯგუფის 8 პაციენტს, II ჯგუფის 10 და III ჯგუფის 7 პაციენტს.

**განხილვა:** დადგინდა, რომ კორონარული არტერიების ოკლუზიის იგივე ხარისხის პირობებში შეიძლება განვითარდეს იშემიის როგორც მტკივნეული, ისე უმტკივნეულო ეპიზოდები. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ფიზიკური სტრესის ტესტით გამოვლენილი უსიმპტომო იშემიის მქონე პაციენტებმა აჩვენეს ტკივილის აღქმის ზღურბლის ზრდა ანაპრილით და იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის შემდეგ. დილთიაზემით მკურნალობა არ მოქმედებს ტკივილის აღქმის ზღურბლზე.

**დასკვნა:** ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტები, რომლებსაც აქვთ მუნჯი იშემია, მიდრეკილნი არიან ინტროვერსიისა და დაბალი ნევროტიზმისკენ. ეს ტენდენცია უფრო კარგად ჩანს პიროვნული თავისებურებების და ტკივილის ზღურბლის დაპირისპირებიდან. ავადმყოფები, რომლებსაც აღენიშნებათ უსიმპტომო იშემიის ეპიზოდები და ტკივილის პერცეფციის მაღალი ზღურბლი, სიცვიით ინდუცირებულ სიმპატიკურ სტიმულაციამდე პასუხობენ შესუსტებული ჰემოდინამიკური რეაქციით, განსხვავებით ჯანმრთელებისგან და არასტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულებისგან.





რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა კუპარაძე,  
 ზვიად მაღლაფერიძე, თამარ ლაზაშვილი, ია ავალიანი  
**კეტოგენური დიეტის ახალი პრესპექტივები**  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის  
 დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.20>

REVAZ TABUKASHVILI, VERA KAPETIVADZE, TAMILA SILAGADZE, MARINA KUPARADZE,  
 ZVIAD MAGLAPERIDZE, TAMAR LAZASHVILI, IA AVALIANI  
**NEW PERSPECTIVES OF KETOGENIC DIET**

Tbilisi State Medical University, Internal Disease of Propaedeutics Department

### SUMMARY

*The clinical efficacy of ketoids has gradually gained great recognition. The purpose of this review article is to show that keto cells are considered not only as an alternative source of energy during starvation and low carbohydrate diets, but also as signaling molecules. It has been found that in species such as mice, rats, fish, flies, etc., low-calorie diets play an important role in the process of prolonging life and stopping age-related diseases. Ketomolecules formed on the background of the ketogenic diet are important regulators of metabolic health and prolongation of life of our body, which by many, still unknown, molecular mechanisms alleviate the aging process of phenotype, modulate the process of lipolysis, increase lipolysis, resilience, energy expenditure, affects the process of autophagy.*

**Keywords:** ketogenic diet, ketomolecules, metabolic health.

მიუხედავად იმისა, რომ კეტოსხეულების კლინიკურმა ეფექტურობამ თანდათანობით აღიარება მოიპოვა, ჯერ კიდევ არსებობს მოსაზრებები მათი პოტენციური მექანიზმების შესახებ, რომლებიც ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გამოვლენილი.

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში საკმაოდ დიდი ცოდნა დაგროვდა გენეტიკურ და მეტაბოლურ პროცესებზე, მათ როლზე დაბერებისა და მასთან ასოცირებული დაავადებების განვითარებაში. აღმოჩნდა, რომ ამ პროცესებში გარკვეული მონაწილეობა კეტოსხეულებსაც აქვთ.

ამ მიმოხილვითი სტატიის მიზანია იმის ჩვენება, რომ კეტოსხეულები განიხილებიან როგორც არა მხოლოდ ენერჯის ალტერნატიული წყარო (პერიფერიული ქსოვილებისათვის: ტვინი, გული, კუნთი, ჩონჩხის კუნთები) შიმშილისა და დაბალნახშირწყლოვანი დიეტების დროს, არამედ აღმოჩნდა, რომ ისინი (განსაკუთრებით ჰჰიდროქსიბუტირადი) მოქმედებენ როგორც სასიგნალო მოლეკულები, როგორც უჯრედების მემბრანაზე, ასევე ციტოპლაზმაში და ბირთვში განლაგებულ რეცეპტორებზეც კი, რითაც აქტიურად მონაწილეობენ ლიპოლიზის პროცესებში, ოქსიდაციურ სტრესში, ნეიროპროტექციაში, ანთებით პროცესებსა და გენების ექსპრესიის საკითხებშიც კი.

**კვლევის მიზნები:** პრობლემიდან გამომდინარე ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენს კეტოგენური დიეტის შესახებ ინფორმაციის მოპოვება და ახალი პრესპექტივების განხილვა.

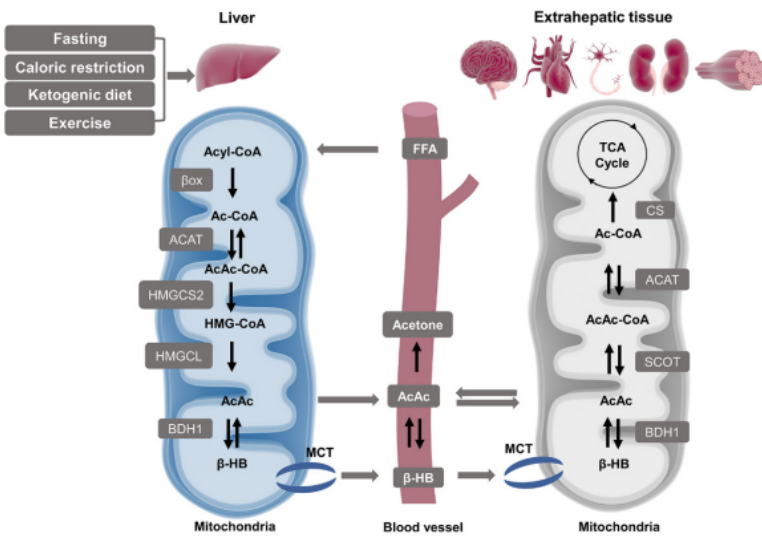
**კვლევის მასალები და მეთოდები:** ნაშრომში აღწერილია კეტოგენური დიეტის რაობა, ნახშირწყლების მკვეთრი შეზღუდვის ფონზე, კალორიულობის შემცირების გზით, სისხლში გლუკოზის და შესაბამისად ინსულინის დონის მკვეთრი ცვალებადობის შემცირებით, მადის დაქვეითების მიღწევა.

**კვლევის შედეგები:** დიეტა თანამედროვე ადამიანებში ერთ-ერთ ძირითად პრობლემად იქცა. თუ წინა ეპოქაში ადამიანები ხელმძღვანელობდნენ პრინციპით „მთავარია ვჭამოთ მისთვის, რომ ცოცხლები დავრჩეთ“, ანდა „ვჭამოთ გემრიელად“ ლოზუნგით - თანამედროვეობაში პროდუქტების სიჭარბე და კვების სფეროში დაგროვილი სამეცნიერო გამოცდილების გათვალისწინებით ადამიანებმა დაიწყეს საკვების შერჩევა ჯანმრთელობაზე სასარგებლო ზეგავლენის კუთხით. დიეტა - ბერძნული სიტყვაა და ცხოვრების წესს, კვების რეჟიმს ნიშნავს. რაციონი კი - ლათინური და ზომას, დათვლას გულისხმობს, ხოლო დიეტა და რაციონი ეს არის ადამიანების მიერ საკვების მიღების წესების ერთობლიობა [1].

კვების რეჟიმი შეიძლება იყოს: გამაჯანსაღებელი, წონის დასაკლებად გამოყენებული, შერჩეული რაიმე დავადების სამკურნალოდ, ან დაავადების პროფილაქტიკის მიზნით. დღევანდელი ცხოვრების უმოძრაო წესიდან გამომდინარე ყველაზე გავრცელებულია წონის დასაკლებლად გამოყენებული დიეტები. მედიცინა ურჩევს ადამიანებს, შეინარჩუნონ სხეულის ნორმალური მასა იმით, რომ შეზღუდონ მაღალკალორიული პროდუქტები, ტკბილი და გაზიანი სასმელები და გამოიყენონ მცენარეული პროდუქტები [2].

ყველა დიეტის ძირითადი პრინციპია ყოველდღიური მენიუდან ამოღებულ იქნას ერთ-ერთი პროდუქტი მეორეს სასარგებლოდ. დღევანდელ დღეს ფართოდ გავრცელებულ დაბალნახშირწყლოვან და უნახშირწყლო დიეტებში მკვეთრად იზღუდება ნახშირწყლების რაოდენობა. როდესაც დღიურ რაციონში მისი რაოდენობა ზომიერად იზღუდება 50-150გრ-მდე დღე-ღამეში, (მოზრდილებში ნორმალ ითვლება დღე-ღამეში 350 გრ. ნახშირწყალი). მას თან არ ახლავს ღრმა ბიოლოგიური ძვრები ორგანიზმში და ასეთი დაბალნახშირწყლოვანი დიეტები ითვლება არაკეთილშესრულად. მათი ეფექტურობა განპირობებულია საერთო კალორიულობის შემცირებით და სისხლში გლუკოზისა და შესაბამისად ინსულინის დონის მკვეთრი ცვალებადობის შემცირებით, რომელიც საერთო ჯამში განაპირობებს მადას. კეტოგენურ დიეტებში კი მოიაზრებენ ნახშირწყლების მკვეთრ შეზღუდვას დღეში მაქსიმუმ 50გრ-მდე და უფრო ნაკლებამდე.

**კეტოსხეულები და მათი მეტაბოლიზმი:** კეტოსხეულები (KB) მცირე ზომის მოლეკულებია, რომლებიც ნივთიერებათა ცვლის პროცესში წარმოიქმნებიან ღვიძლის მიტოქონდრიულ მატრიქსში (შედარებით ნაკლებად - თირკმლებში) ცხიმოვანი მუჟავეების დაჟანგვის შედეგად მიღებული აცეტილ კოენზიმ-A-საგან, შემდეგ კი ტრანსპორტირდებიან ექსტრაჰეპატურ ქსოვილებში ტერმინალური დაჟანგვისთვის (**სურათი 1**). კეტოგენებში მონაწილეობას იღებენ ე.წ. კეტოგენური ამინომუჟავეები (ლენცინი თიროზინი, ფენალანინი) თუმცა მცირე პროცენტით [3]. კეტოსხეულებს მიეკუთვნებიან: 1. β-ჰიდროქსიბუტირატი (β-ოქსიერბომუჟავა, ოქსიბუტარატი), 2. აცეტოაცეტატი (აცეტომარმუჟავა), 3. აცეტონი (პროპანონი).



სურათი 1.

აქედან β-ჰიდროქსიბუტირატი, ყველაზე უფრო გავრცელებული კეტოსხეულია, წარმოიქმნება მიტოქონდრიუმში აცეტოაცეტატისაგან, მისი აღდგენის შედეგად. ის წყალში ხსნადი ნივთიერებაა, ორი ენანტიომერის (სტერეოიზომერების წყვილი, რომლებიც ერთმანეთის სარკისებური გამოსახულებებია) R/S-β-ჰიდროქსიბუტირატის და D/L β-ჰიდროქსიბუტირატის სახით არსებობს, ამასთან R-ენანტიომერი უფრო დიდი რაოდენობით ცირკულირებს სისხლში. ნახშირწყლოვანი შიმშილის დროს სისხლში იკლებს ინსულინის რაოდენობა, სამაგიეროდ იმატებს კორტიზონისა და გლუკაგონის რაოდენობა, რომლებიც ასტიმულირებენ ადიპოციტებიდან არაესტერეფიცირებული ცხიმოვანი მუჟავეების გამოყოფას, რომლებიც ხვდებიან რა სისხლის მიმოქცევაში, მიიტანებიან ღვიძლში და მთელი რიგი რეაქციების სერიით ხდება ე.წ. „უნივერსალური მეტაბოლიტიკის“ – აცეტილ კოენზიმ A-ს წარმოქმნა [4,5,6].

ფიზიოლოგიურ პირობებში აცეტილ კოენზიმ-A-ს მეტაბოლიზმის ძირითადი გზაა - მისი დაკავშირება ოქსალოაცეტატთან და შემდეგ შესაბამის ციკლში ჩართვით ენერჯის გამოყოფა.

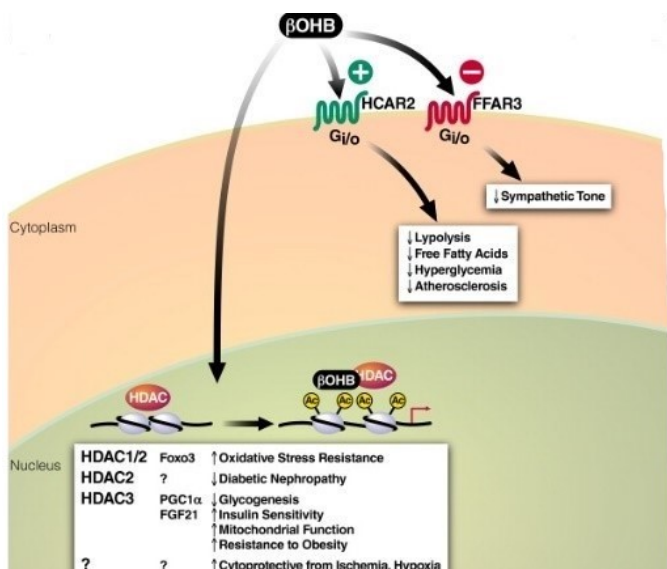
აცეტილ კოენზიმ A-ს ნაწილი გამოიყენება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რესინთერბირებისთვის და ქოლესტერინის სინთეზზე და მხოლოდ ძალიან ცოტა მიდის კეტოსხეულების სინთეზზე [7,8].

პირველ ეტაპზე ორი მოლეკულა აცეტილ კოენზიმ A-საგან მიიღება აცეტოაცეტილ კოენზიმ A (სურ.1), შემდეგ მას უერთდება კიდევ ერთი მოლეკულა აცეტილ კოენზიმ A და წარმოიქმნება βჰიდროქსი-βმეთილ-გლუტარულ კოენზიმ A (HMGკოენზიმ A), რომელიც შემდეგ იშლება აცეტოაქმარმჟავად, აცეტო-აცეტატი და აცეტო კოენზიმ A.

ყველა რეაქცია მიდის ფერმენტების მონაწილეობით. აცეტოაცეტატი პირველი მონაწილეობით [9], რომელიც NAD დამოკიდებულია [10,11], ანდა მეტაბოლიზმის პროცესში აცეტოაცეტატი განიცდის სპონტალურ დეკარბოქსირებას - მოცილდება რა მას კარბოქსიდის ჯგუფი (სურათი 2), მიიღება აცეტონი და CO<sub>2</sub>, ასე რომ ღვიძლის მიტოქონდრიუმში ხდება სამივე კეტოსხეულის სინთეზი. შემდეგ სისხლით კეტოსხეულები მიიტანებიან ექსტრაჰეპატურ უჯრედებამდე, სპეციალური სატრანსპორტო ცილებით - მონოკარბოქსილატებით (MCT), რომლებსაც აქვთ გამოხატული ქსოვილოვანი სპეციფიურობა ( სურ 1) MCT-1 ყველგანაა, MCT-2 სპეციფიურია ნეირონებისა და თირკმლის ქსოვილებისთვის, MCT-4 გვხვდება ჩონჩხის კუნთებში, ფილტვებში, გულსა და გლიურ უჯრედებში [12,13]. ექტრაჰეპატურ უჯრედებში მიმდინარეობს კეტოლიზი აცეტილ კოენზიმ A-მდე, რომლებიც შედიან რა კრებსის ციკლში, გვაძლევენ ატფ-სა და შესაბამის ენერჯიას. ერთი მოლეკულა βჰიდროქსიბუტირატის უნგვით მიიღება 22,5 ატფ-ის მოლეკულა ისე, რომ ექსტრაჰეპატური ქსოვილები კეტოსხეულებს იყენებენ, როგორც ენერჯიის წყაროს, მაგრამ თვით ღვიძლს არ შეუძლია მათი ენერჯიის წყაროდ გამოყენება, ვინაიდან არ ფლობს შესაბამის ფერმენტებს. ღვიძლი მუშაობს ძირითადად გლუკოზაზე, ხოლო კეტოლიზის დროს ცხიმოვან მჟავებზე [14,15]. ფიზიოლოგიურ პირობებში კეტოსხეულების კონცენტრაცია სისხლში 0,05-0,1 მმოლ/ლ-ის ფარგლებში მერყეობს. ნუტრიციული კეტოზის დროს 0,5 მმოლ/ლ-მდე შეიძლება გაიზარდოს, ხოლო ხანგძლივი შიმშილის, კეტოგენური დიეტის, ფიზიკური დატვირთვის, სტრესის დროს მათმა რაოდენობამ 5-7 მმოლ/ლ-დე შეიძლება მოიმატოს [16,17,18], ხოლო დიაბეტური კეტოციდოზის დროს 10-25 მმოლ/ლ-ს შეიძლება მიაღწიოს [19,20].

ყოველდღიურად ღვიძლიდან წამოსული კეტოსხეულები ორგანიზმს ენერჯიის 5%-ით უზრუნველყოფენ, ხოლო ხანგძლივი შიმშილის დროს მათი წვლილი ორგანიზმის ენერგოუზრუნველყოფის საკითხებში 20%-მდე მატულობს [21].

ნახშირწყლების აბსოლიტური ან ფარდობითი დეფიციტის დროს ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი, რის გამოც ღვიძლთან მიდის ბევრი ცხიმოვანი მჟავა და ღვიძლშივე ხდება მისი ტრანსფორმაცია აცეტილ კოენზიმ A-ად, რომლის კრებსის ციკლში ჩართვა შეზღუდულია, იმიტომ რომ ნახშირწყლოვანი დეფიციტი განაპირობებს ოქსალატების რაოდენობის შემცირებას, რომელიც აუცილებელია აცეტილ კოენზიმ A-ს კრებსის ციკლში ჩასართავად. გარდა ამისა, ასეთ პირობებში იმ ფერმენტების აქტივობაც ქვეითდება, რომლებიც აკატალიზებენ აცეტილ კოენზიმ A-დან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რესინთეზს და ქოლესტერინის სინთეზს: შედეგად რჩება მხოლოდ ერთი გზა - კეტოსხეულების წარმოქმნა, რომელიც აქტიურად მიმდინარეობს.



სურათი 2.

**β-ჰიდროქსიბუტირატი - როგორც სასიგნალო მოლეკულა:** ბოლო წლებში β-ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება არამართო როგორც ენერჯის წყარო ტვინის, გულის და ჩონჩხის კუნთის უჯრედებისათვის, ხანგძლივი შიმშილის, ფიზიკური აქტივობის დროს, არამედ როგორც სასიგნალო მოლეკულა და უჯრედის ბევრი ფუნქციის მოდულატორი [22,23]. ნახშირწყლების აბსოლიტური ან ფარდობითი დეფიციტის დროს ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი, რის გამოც ღვიძლთან მიღის ბევრი ცხიმოვანი მუჟა და ღვიძლშივე ხდება მისი ტრანსფორმაცია აცეტილ კოენზიმ A-ად, რომლის კრების ციკლში ჩართვა შეზღუდულია, იმიტომ რომ ნახშირწყლოვანი დეფიციტი განაპირობებს ოქსალატების რაოდენობის შემცირებას, რომელიც აუცილებელია აცეტილ კოენზიმ A-ს კრების ციკლში ჩასართავად. გარდა ამისა, ასეთ პირობებში იმ ფერმენტების აქტივობაც ქვეითდება, რომლებიც აკატალიზებენ აცეტილ კოენზიმ A-დან თავისუფალი ცხიმოვანი მუჟაგების რეგინთეზს და ქოლესტერინის სინთეზს: შედეგად რჩება მხოლოდ ერთი გზა-კეტოსხეულების წარმოქმნა, რომელიც აქტიურად მიმდინარეობს.

2000 წ. კაშივასა და მისი კოლეგების მიერ აღმოჩენილი იქნა β-ჰიდროქსიბუტირატის ანტიოქსიდანტური ზეგავლენა ნეირონებზე [28], კერძოდ უჯრედის დამუშავებამ β-ჰიდროქსიბუტირატით გამოიწვია ციტოზოლში NADP/NADPH თანაფარდობის ცვლილება და გლუტათიონის აღდგენა, რომელიც ძირითადი დაბალმოლეკულური უჯრედული ანტიოქსიდანტია.

β-ჰიდროქსიბუტირატი ზეგავლენას ახდენს აგრეთვე ოქსიდანტურ სტრესზე, ნეირონების აპოპტოზზე, აძლიერებს ნეიროტროფების წარმოქმნას, განსაკუთრებით ასაკოვან ტვინში, ნეირონების ფუნქციებს, როგორც ატფ-ის წარმონაქმნის გაძლიერებით ასევე კალიუმის არხებით აქტივაციით, ზრდის დოფამინის მოცულობას შუა ტვინში, რითაც არეგულირებს მოტორულ ფუნქციებს [29,30].

β-ჰიდროქსიბუტირატი უჯრედის ზედაპირზე G-ცილასთან შეუღლებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ უჯრედის შიგნით აგზავნის რა სიგნალების კასკადს, აღმოჩნდა, რომ მას უჯრედის გენომზეც შეუძლია ზეგავლენის მოხდენა. ამის გარკვევაში მეცნიერებს ეპიგენეტიკა დაეხმარა, რომელიც სწავლობს მოლეკულური მექანიზმებით, გენების აქტივობის ცვლილებას, როცა დნმ-ის პირველადი სტრუქტურა უცვლელი რჩება. ეპიგენეტიკური მექანიზმები მოიცავს: დნმ-ის პოსტრანსლაციურ მოდიფიცირებას ჰისტონების აცეტირება-დეაცეტირებითა და ფოსფორილირებით (PTMM) და მიკროტრანსკრიფციული რეგულირებით (miRNAs).

β-ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება, როგორც ჰისტონების დეაცეტირების პროცესებზე მოქმედი ეპოგენეტიკური რეგულატორი (I კლასის ჰისტონ დეაცეტილაზას ენდოგენური ინჰიბიტორი) [31]. გარდა ამისა β-ჰიდროქსიბუტირატის მალალმა დონემ შეიძლება გამოიწვიოს ჰისტონებში ლიზინის β-ჰიდროქსიბუტირება და აპოპტოზი [32,33], ხოლო პარკინსონიანი თავგების ბაზალურ უჯრედებში ხდება სხვადასხვა ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის მატება, რამაც შეამცირა ოქსიდანტური დარღვევები [34,35].

**β-ჰიდროქსიბუტირატის კავშირი დაბერების პროცესთან და ასაკთან ასოცირებულ დავადებებზე მისი ზეგავლენა** - აღმოჩნდა რომ დაბალკალორიული დიეტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და ასაკთან ასოცირებული დავადებების შეჩერების პროცესში, ისეთ სახეობებში, როგორცაა თავგები, ვირთხები, თევზები, ჭიები, ბუზები [36]. ამაში დიდია სწორედ კეტოსხეულების როლი [37], კერძოდ β-ჰიდროქსიბუტირატი ითვლება მთავარ ანტიასაკოვან მეტაბოლიტად, ვინაიდან მისი რაოდენობა მკვეთრად მატულობს შიმშილით და დაბალკალორიული დიეტების დროს [38]. ასე რომ, β-ჰიდროქსიბუტირატი განიხილება, როგორც პოტენციური რეგენერაციული მეტაბოლიტი და ასაკთან ასოცირებული დავადებების მიმდინარეობის შემამსუბუქებელი საშუალება (სურათი 3).

ასაკი ითვლება სიმსივნური პროცესების ერთ-ერთ კრიტიკულ რისკ-ფაქტორად. სიმსივნური უჯრედები თავიანთი პროლიფერაციისთვის ითხოვენ ბევრ ენერჯიას. ამ ენერჯიას ძირითადად იღებენ ანაერობული გლუკოლიზის შედეგად, რომელიც ვარბურგის ეფექტითაა ცნობილი [39]. ასე რომ სიმსივნური უჯრედისათვის გლუკოზის ხელმისაწვდომობის ინჰიბირებით შეიძლება შევამციროთ ონკოგენები და მეტასტაროზების პროცესი [40,41] და შესაბამისად კეტოდიეტის როლი ამ პროცესში თეორიულად ახსნადი იქნებოდა, თუმცა გამოქვეყნებულმა, ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგებმა დაადასტურეს, რომ კეტოდიეტა ვერ ახდენს მნიშვნელოვან

ზეგავლენას სიმსივნური პროცესების პროგნოზირებაზე, თუმცა ის წარმატებით გამოიყენება, როგორც ადიუვანტური თერაპია სხვა სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატებთან ერთად, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს [4,43]. თუმცა კეტოსხეულების ზეგავლენა სიმსივნურ პროცესებზე ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია.

ასაკთან ერთად იზრდება ნეიროდეგენერაციული დავადებების რიცხვი, რომელთაც მრავალფაქტორული პათოფიზიოლოგიური საფუძველი აქვს. ერთ-ერთი კი არის დევექტები მიტოქონდრიალურ მეტაბოლიზმში და ატფ-ის პროდუქციის შემცირება, ხოლო  $\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატს შეუძლია მიტოქონდრული მეტაბოლიზმის გამოსწორება რამოდენიმე მექანიზმით, ისეთებით როგორცაა მიტოქონდრული ნივთიერებათა ცვლის ინდუქცია, უანგვიტი სტრესის შემცირება და იმით, რომ ის გამოიყენება როგორც ენერჯის ალტერნატიული სუბსტრატი [44,45]. გარდა ამისა, როგორც მტკიცდება,  $\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატს შეუძლია შეამციროს ანთებითი პროცესები ნეირონებში მიკროგლიის პათოლოგიური პროცესის ინჰიბირებით [46,47] და შეამციროს ნეიროტოქსინების ტოქსიურობაც [48].

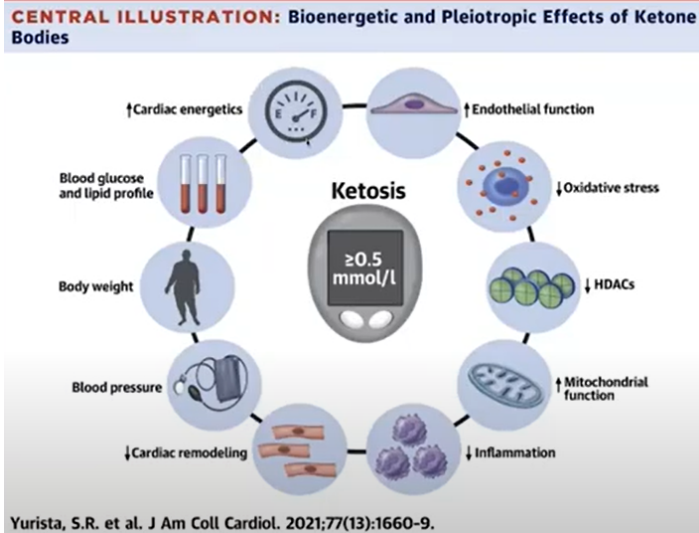
ასაკთან ერთად მატულობს კუნთოვანი დისფუნქციები, ისეთი როგორცაა ჩონჩხის კუნთების სარკოპენია და ატროფია, რომელიც მიმდინარეობს ორგანიზმში ანაბოლიტიკური პროცესების დაქვეითებისა და კატაბოლიზმის გაძლიერების გამო. არცთუ დიდი ხნის წინ ნაჩვენები იქნა ადამიანებში თერაპიული კეტოზის დროს წამოქმნილი  $\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატის ანტიკატაბოლიტიკური ზეგავლენა და პირიქით ანაბოლური და რეგენერაციული პროცესების გაძლიერებით [45,50] ჩონჩხის კუნთების გაუმჯობესება მოხდა თავველებზე ჩატარებულ ცდებში [51,52], რომელიც აიხსნება  $\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატის მიერ HDAC-ის ინჰიბირებით, ხოლო მას კუნთების მეტაბოლიზმში ერთ-ერთი გადამწყვეტი როლი აქვს [53].

ისეთი დავადებები როგორცაა ათეროსკლეროზი, ართრიტი, მეტაბოლური სინდრომი, ღვიძლის ცხიმოვანი დავადებები, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2, სარკოპენია, სიმსივნე და ნეიროდეგენერაციული მოშლილობები ასაკთან ერთად მატულობს და ყველა ამ დავადების უკან დგას ანთებითი მექანიზმების გააქტიურება, იმუნოკომპენტენტურობის დაქვეითების შედეგად [54,55].

$\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატი ღღევანდელ ღღეს ითვლება, როგორც ანთებითი პროცესების, ასევე იმუნური უჯრედებისთვისაც ერთ-ერთ ძირითად მოდულატორად, თუ როგორ და რა მექანიზმებით აკეთებს ის ამას, ჯერჯერობით ისევ დავის საგანია [56]. ერთ-ერთია NLRP3-ის რეგულაცია ნეიტროფილებში, მაკროფაგებში და ანთებითი მოლეკულების პროდუქციის დათრგუნვა [57].

ნუტრიციულ კეტოზს აქვს მეტაბოლური დაარღვევების რემისიის უნარი, ანუ შეუძლია გამოასწოროს ის უარყოფითი მეტაბოლური ძვრები, რაც პრედიამეტის დროს გვაქვს.

დიაბეტის პრელუდიაში (პრედიაბეტში) ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი უჭირავს ჭარბ წონას. ჩატარებული 12 კვლევის მეტა-ანალიზის დროს, სადაც ერთმანეთს შეადარეს დაბალკალორიული დიეტა (დიეტა, სადაც ცხიმის წილი იყო დაბალი) და კეტოდიეტა [58], კეტოგენურ დიეტას გამოხატული ჰქონდა წონაში კლების ეფექტი და რაც საყურადღებოა ეს ეფექტი ხანგრძლივად შენარჩუნდა. ამ შედარებითი ეფექტურობის შესაძლო მიზეზებს შორის მოიაზრება: კეტოგენური დიეტის ფონზე მადის დაქვეითება, ბაზალური მეტაბოლიზმის ზრდა, ინსულინის დონის დათრგუნვა, რასაც მოყვება შიმშილის შეგრძნების დაქვეითება, ინსულინთან მიბმული ანაბოლური პროცესების დათრგუნვა-დაქვეითება და გლიკოგენთან და სტეროიდებთან მიბმული კატაბოლური პროცესების გაძლიერება, გამოხატული შარდმდენი ეფექტით [59]. კეტოგენური დიეტა დადებითად ზემოქმედებს პრედიამეტის კიდევ ერთ ფაქტორზე - ქოლესტერინის დონეზე. ამ კუთხით კიდევ ერთი პარადოქსული შედეგი იქნა ნანახი, კერძოდ კეტოგენური დიეტის ფონზე შემცირდა ტრიგლიცერიდების რაოდენობა და გაიზარდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (HDL-ის) რაოდენობა. რაც შეეხება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებს (LDL-ს), მისი დონე გაიზარდა, მაგრამ ნაკლებად ათეროგენული დიდი ზომის LDL-ის ლიპოპროტეიდებს ხარჯზე, რომლებმაც ჩაანაცვლა ძალიან ათეროგენური მცირე ზომის-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები LDL [60]. კეტოგენური დიეტა ამცირებს ორგანიზმში წყლის შეკავებას, რითაც დადებით ზეგავლენას ახდენს და არეგულირებს არტერიულ წნევას [61].



სურათი 3.

კვლევების მეტანალიზით აგრეთვე დადგინდა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-ის მქონე პაციენტებში კეტოდიეტის დროს შემცირდა გლუკოზის დონე სისხლში, საშუალოდ 1,29 მმოლ/ლ (23,2 მგ(დმ)-ით, ხოლო გლიკირებული ჰემოგლობინის (HBA1) დონე საშუალოდ 1,07%-ით [62]. 1%-ით. გლუკოზირებული ჰემოგლობინის შემცირება კი სერიოზული ანტიდიაბეტური მედიკამენტების ეფექტის ტოლფასია და ნიშნავს პრედიკტის ყველა შესაძლო, როგორც მიკრო ასევე მაკროსისხლძარღვანი გართულებების ძალიან სერიოზულ შემცირებას. ამავე მეტანალიზში დიაბეტიანების BMT შემცირდა საშუალოდ 3,13 კგ/მ2-ით, მუცლის გარშემოწერილობა - 9,7სმ-ით, ხოლო წონა 8,6 კგ-ით. ასე რომ კეტოზი ახდენს გავლენას ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებაზე, ამცირებს ოქსილატურ სტრესს, აუმჯობესებს მიტოქონდრიარულ ფუნქციას, ამცირებს ანთებით პროცესებს, კარდიოციტების რემოდულირებას, ამცირებს სისხლში გლუკოზისა და ლიპიდების დონეს, აუმჯობესებს გულის ენერგეტიკულ უნარს (სურ 3).

**დასკვნა:** კეტოგენური დიეტის ფონზე წარმოქმნილი კეტომოლეკულები წარმოადგენენ ჩვენი ორგანიზმის მეტაბოლური ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მნიშვნელოვან მარეგულირებელ ნივთიერებას, რომლებიც ბევრი, ჯერ კიდევ უცნობი მოლეკულური მექანიზმებით, ამსუბუქებენ ფუნოქციის დაბერების პროცესს, მოდულაციას უკეთებენ ლიპოზს, ენერჯის ხარჯვას, ცვლიან მეტაბოლიზმის სიჩქარეს, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას, ზემოქმედებენ აუტოფაგიის პროცესებზე, ცვლიან კვებით ქცევებს.  $\beta$ -ჰიდროქსიბუტირატი (ყველაზე გავრცელებული კეტოსხეული), როგორც სასიგნალო ბიომოლეკულა, ზემოქმედებს უჯრედულ ფუნქციებზე, გენომზეც კი, როგორც ეპიგენეტიკური რეგულატორი, რომელიც შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც თერაპიული საშუალება მთელი რიგი სიმსივნური დაავადებების, ნეიროდეგენერაციული პროცესების, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიების, კუნთოვანი დისფუნქციის, ანთებითი პროცესებისა და მეტაბოლური სინდრომის დროს [51,52].

კიდევ ბევრის კვლევაა საჭირო, რომ ეს თითქოს და უბრალო მოლეკულები იქცნენ დაბერებისა და ასაკოვანი დისფუნქციის დაწყების გადავადების ჯადოსნურ საშუალებებად.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Словарь иностранных слов. — М.: «Русский язык», 1989. — 624 с. ISBN 5-200-00408-8
2. Policy and Action for Cancer Prevention Food, Nutrition, and Physical Activity.
3. Thomas, L.K.; Ittmann, M.; Cooper, C. The role of leucine in ketogenesis in starved rats. *Biochem. J.* 1982, 204, 399–403
4. Soto-Mota, A.; Norwitz, N.G.; Clarke, K. Why a d- $\beta$ -hydroxybutyrate monoester? *Biochem. Soc. Trans.* 2020, 48, 51–59. [CrossRef]
5. Cahill, G.F., Jr.; Herrera, M.G.; Morgan, A.P.; Soeldner, J.S.; Steinke, J.; Levy, P.L.; Reichard, G.A., Jr.; Kipnis, D.M. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J. Clin. Investig.* 1966, 45, 1751–1769
6. Reichard, G.A., Jr.; Owen, O.E.; Haff, A.C.; Paul, P.; Bortz, W.M. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J. Clin. Investig.* 1974, 53, 508–515

7. Mary K. Campbell, Shawn O. Farrell. *Biochemistry* (неопр.). 5th. Cengage Learning 2006, 579. ISBN 0534405215
8. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. *Биологическая химия: УчебнПод. ред. акад. АМН СССР С. С. Дебова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990, 528*
9. Newman, J.C.; Verdin, E.  $\beta$ -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2014, 106, 173–181. Bock, H.; Fleischer, S. Preparation of a homogeneous soluble D-beta-10
10. Hydroxybutyrate apodehydrogenase from mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1975, 250, 5774–5781.
11. Lehninger, A.L.; Sudduth, H.C.; Wise, J.B. D-beta-Hydroxybutyric dehydrogenase of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 1960, 235, 2450–2455
12. Halestrap, A.P.; Wilson, M.C. The monocarboxylate transporter family—role and regulation. *IUBMB Life* 2012, 64, 109–119.
13. Halestrap, A.P. The SLC16 gene family—Structure, role and regulation in health and disease. *Mol. Asp. Med.* 2013, 34, 337–349.
14. Owen, O.E.; Morgan, A.P.; Kemp, H.G.; Sullivan, J.M.; Herrera, M.G.; Cahill, G.F., Jr. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Investig.* 1967, 46, 1589–1595
15. Abbasi, J. Ketone Body Supplementation—A Potential New Approach for Heart Disease. *JAMA* 2021, 326
16. Krebs, H. Biochemical aspects of ketosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1960, 53, 71–80. [CrossRef] [PubMed]
17. Robinson, A.M.; Williamson, D.H. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol. Rev.* 1980, 60, 143–187. [CrossRef] [PubMed]
18. Laffel, L. Ketone bodies: A review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999, 15, 412–426
19. Gershuni, V.M.; Yan, S.L.; Medici, V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr. Nutr. Rep.* 2018, 7, 97–106. [CrossRef]
20. Cahill, G.F., Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 2006, 26, 1–22.
21. Balasse, E.O.; Féry, F. Ketone body production and disposal: Effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab. Rev.* 1989, 5, 247–270
22. Rojas-Morales, P.; Tapia, E.; Pedraza-Chaverri, J.  $\beta$ -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? *Cell. Signal.* 2016, 28, 917–923
23. Cotter, D.G.; Schugar, R.C.; Crawford, P.A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013, 304, H1060–H1076
24. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 26649–26652
25. Offermanns, S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends. Pharm. Sci.* 2006, 27, 384–390
26. Tunaru, S.; Kero, J.; Schaub, A.; Wufka, C.; Blaukat, A.; Pfeffer, K.; Offermanns, S. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med.* 2003, 9, 352–355.
27. Lukasova, M.; Malaval, C.; Gille, A.; Kero, J.; Offermanns, S. Nicotinic acid inhibits progression of atherosclerosis in mice through its receptor GPR109A expressed by immune cells. *J. Clin. Investig.* 2011, 121, 1163–1173
28. Kashiwaya, Y.; Takeshima, T.; Mori, N.; Nakashima, K.; Clarke, K.; Veech, R.L. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97
29. Shaafi, S.; Najmi, S.; Aliasgharpour, H.; Mahmoudi, J.; Sadigh-Emad, S.; Farhoudi, M.; Baniasadi, N. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model. *Iran. J. Neurol.* 2016, 15, 63–69.
30. Tieu, K.; Perier, C.; Caspersen, C.; Teismann, P.; Wu, D.C.; Yan, S.D.; Naini, A.; Vila, M.; Jackson-Lewis, V.; Ramasamy, R.; et al. D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *J. Clin. Investig.* 2003, 112, 892–901.
31. Newman, J.C.; Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinl. Metab.* 2014, 25, 42–52.
32. Xu, D.; Lian, D.; Wu, J.; Liu, Y.; Zhu, M.; Sun, J.; He, D.; Li, L. Brain-derived neurotrophic factor reduces inflammation and hippocampal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J. Neuroinflamm.* 2017, 14, 156.

33. Makar, T.K.; Trisler, D.; Sura, K.T.; Sultana, S.; Patel, N.; Bever, C.T. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 2008, 270, 70–76
34. Mattson, M.P.; Lovell, M.A.; Furukawa, K.; Markesbery, W.R. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1995, 65, 1740–1751.
35. Kirschner, P.B.; Jenkins, B.G.; Schulz, J.B.; Finkelstein, S.P.; Matthews, R.T.; Rosen, B.R.; Beal, M.F. NGF, BDNF and NT-5, but not NT-3 protect against MPP<sup>+</sup> toxicity and oxidative stress in neonatal animals. *Brain Res.* 1996, 713, 178–185.
36. Witte, A.V.; Fobker, M.; Gellner, R.; Knecht, S.; Flöel, A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 1255–1260.
37. Roberts, M.N.; Wallace, M.A.; Tomilov, A.A.; Zhou, Z.; Marcotte, G.R.; Tran, D.; Perez, G.; Gutierrez-Casado, E.; Koike, S.; Knotts, T.A.; et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab.* 2017, 26, 539–546.
38. Veech, R.L.; Bradshaw, P.C.; Clarke, K.; Curtis, W.; Pawlosky, R.; King, M.T. Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction. *IUBMB Life* 2017, 69, 305–314
39. Kumari, S.; Badana, A.K.; Malla, R. Reactive oxygen species: A key constituent in cancer survival. *Biomark Insights* 2018, 13, 1177271918755391
40. Klement, R.J.; Champ, C.E.; Otto, C.; Kämmerer, U. Anti-tumor effects of ketogenic diets in mice: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0155050
41. Allen, B.G.; Bhatia, S.K.; Anderson, C.M.; Eichenberger-Gilmore, J.M.; Sibenaller, Z.A.; Mapuskar, K.A.; Schoenfeld, J.D.; Buatti, J.M.; Spitz, D.R.; Fath, M.A. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol.* 2014, 2, 963–970
42. Klement, R.J.; Sweeney, R.A. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res.* 2016, 9, 143.
43. Schmidt, M.; Pfetzer, N.; Schwab, M.; Strauss, I.; Kämmerer, U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr. Metab.* 2011, 8, 54.
44. Fortier, M.; Castellano, C.A.; Croteau, E.; Langlois, F.; Bocti, C.; St-Pierre, V.; Vandenberghe, C.; Bernier, M.; Roy, M.; Descoteaux, M.; et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2019, 15, 625–634.
45. Srivastava, S.; Baxa, U.; Niu, G.; Chen, X.; Veech, R.L. A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. *IUBMB Life* 2013, 65, 58–66
46. Xu, X.; Zhang, Q.; Tu, J.; Ren, Z. D-β-hydroxybutyrate inhibits microglial activation in a cell activation model in vitro. *J. Med. Coll. PLA* 2011, 26, 117–127.
47. Youm, Y.H.; Nguyen, K.Y.; Grant, R.W.; Goldberg, E.L.; Bodogai, M.; Kim, D.; D’Agostino, D.; Planavsky, N.; Lupfer, C.; Kanneganti, T.D.; et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* 2015, 21, 263–269.
48. Han, Y.M.; Ramprasath, T.; Zou, M.H. β-hydroxybutyrate and its metabolic effects on age-associated pathology. *Exp. Mol. Med.* 2020, 52, 548–555
49. Stubbs, B.J.; Koutnik, A.P.; Volek, J.S.; Newman, J.C. From bedside to battlefield: Intersection of ketone body mechanisms in geroscience with military resilience. *GeroScience* 2021, 43, 1071–1081.
50. Koutnik, A.P.; D’Agostino, D.P.; Egan, B. Anticatabolic Effects of Ketone Bodies in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30, 227–229.9
51. Kwak, S.E.; Bae, J.H.; Lee, J.H.; Shin, H.E.; Zhang, D.; Cho, S.C.; Song, W. Effects of exercise-induced beta-hydroxybutyrate on muscle function and cognitive function. *Physiol. Rep.* 2021, 9, e14497.
52. Munroe, M.; Pincu, Y.; Merritt, J.; Cobert, A.; Brander, R.; Jensen, T.; Rhodes, J.; Boppart, M.D. Impact of β-hydroxy βmethylbutyrate (HMB) on age-related functional deficits in mice. *Exp. Geront.* 2017, 87:57–66
53. Walsh, M.E.; Bhattacharya, A.; Sataranatarajan, K.; Qaisar, R.; Sloane, L.; Rahman, M.M.; Kinter, M.; Van Remmen, H. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell* 2015, 14, 957–970
54. Angiolilli, C.; Baeten, D.L.; Radstake, T.R.; Reedquist, K.A. The acetyl code in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Epigenomics* 2017, 9, 447–461
55. Praticò, D.; Trojanowski, J.Q. Inflammatory hypotheses: Novel mechanisms of Alzheimer’s neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol. Aging* 2000, 21, 441–453



56. Puchalska, P.; Crawford, P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab.* 2017, 25, 262–284
57. Camberos-Luna, L.; Massieu, L. Therapeutic strategies for ketosis induction and their potential efficacy for the treatment of acute brain injury and neurodegenerative diseases. *Neurochem. Int.* 2020, 133, 104614
58. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* (2013) 110:1178–87. doi: 10.1017/S0007114513000548
59. Boletnebud U. «The Keto Diet Harm And Benefits» // «Health without drugs» - Published on 2019 Feb 14
60. Stella Iacovides and Rebecca, M. Meiring «The effect of a ketogenic diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet on sleep, cognition, thyroid function, and cardiovascular health independent of weight loss: study protocol for a randomized controlled trial» - Published on 2018 Jan 23
61. Hall, K. D. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. /K. D. Hall, K. Y. Chen, J. Guo ... [et al.] // *American journal of clinical nutrition.* -2016. Vol. 104, no. 2 (August), 324–333.
62. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis *Nutrition & Diabetes* (IF5.097), Pub Date: 2020-11-30.

*РЕВАЗ ТАБУКАШВИЛИ, ВЕРА КАПЕТИВАДЗЕ, ТАМИЛА СИЛАГАДЗЕ,  
МАРИНА КУПАРАДЗЕ, ЗВИად МАГЛАПЕРИДЗЕ, ТАМАР ЛАЗАШВИЛИ, ИЯ АВАЛИАНИ*  
**НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ**

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики  
внутренних болезней

### РЕЗЮМЕ

Клиническая эффективность кето-клеток постепенно получила широкое признание. Цель данной обзорной статьи - показать, что кето-клетки рассматриваются не только как альтернативный источник энергии при голодании и низкоуглеводных диетах, но и как сигнальные молекулы. Установлено, что у таких видов, как мыши, крысы, рыбы, мухи и др., низкокалорийные диеты играют важную роль в процессе продления жизни и купирования возрастных заболеваний. Кетомолекулы, образующиеся на фоне кетогенной диеты, являются важными регуляторами метаболического здоровья и продления жизни нашего организма, которые посредством многих, пока ещё неизвестных, молекулярных механизмов облегчают процессы старения фенотипа, модулируют процесс липолиза, повышают липолиз, сопротивляемость, расход энергии, влияет на процесс аутофагии.

*რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე,  
ზვიად მაგლაპერიძე, თამარ ლაზაშვილი, ია ავალიანი*

### **კეტოგენური დიეტის ახალი პრესპექტივები**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის  
დეპარტამენტი

### რეზიუმე

კეტოსხეულების კლინიკურმა ეფექტურობამ თანდათანობით დიდი აღიარება მოიპოვა. ამ მიმოხილვითი სტატიის მიზანია, აჩვენოს, რომ კეტოსხეულები განიხილება, როგორც არა მხოლოდ ენერჯის ალტერნატიული წყარო შიმშილისა და დაბალნახშირწყლოვანი დიეტების დროს, არამედ, როგორც სასიგნალო მოლეკულები. აღმოჩნდა, რომ ისეთ სახეობებში, როგორებიცაა თაგვები, ვირთხები, თევზები, ჭიები, ბუზები და სხვა, დაბალკალორიული დიეტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და ასაკთან ასოცირებული დაავადებების შეჩერების პროცესში. კეტოგენური დიეტის ფონზე წარმოქმნილი კეტომოლეკულები წარმოადგენს ჩვენი ორგანიზმის მეტაბოლური ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მნიშვნელოვან მარეგულირებელ ნივთიერებას, რომლებიც ბევრი, ჯერ კიდევ უცნობი მოლეკულური მექანიზმით ამსუბუქებს ფენოტიპის დაბერების პროცესს, მოდულაციას უკეთებს ლიპოლიზს, ენერჯის ხარჯვას, ცვლის მეტაბოლიზმის სიჩქარეს, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას, ზემოქმედებს აუტოფაგიის პროცესებზე.

მარიამ მეტრეველი<sup>1</sup>, ნინო მიქელაძე<sup>1</sup>, ეთერი ჯაკელი<sup>1</sup>, თამარ თოლორდავა<sup>3</sup>,  
 მალხაზ ჯოხაძე<sup>2</sup>, სოფიო გოქაძე<sup>2</sup>, დალი ბერაშვილი<sup>2</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>2</sup>  
 კოლხური სელის ზრდა-განვითარების თავისებურებებისა და ქიმიური  
 შემადგენლობის შესწავლა

<sup>1</sup>ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
 უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ზუგდიდის ბოტანიკური ბაღი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.21>

MARIAM METREVELI<sup>1</sup>, NINO MIKELADZE<sup>1</sup>, ETERI JAKELI<sup>1</sup>, TAMAR TOLORDAVA<sup>3</sup>,  
 MALKHAZ JOKHADZE<sup>2</sup>, SOPHIO GOKADZE<sup>2</sup>, DALI BERASHVILI<sup>2</sup>, ALIOSHA BAKURIDZE<sup>2</sup>  
 STUDY OF GROWTH AND DEVELOPMENT SPECIFICITIES AND CHEMICAL COMPOSITION OF  
 THE KOLCHIC FLAX

<sup>1</sup>Batumi Shota Rustaveli State University; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Zugdidi Botanical Garden

### SUMMARY

*Flax is an annual herbaceous plant belonging to the genus - Linum L. (family - Linaceae L.). Kolchic flax has been cultivated in Georgia since ancient times and has been used to manufacture high-quality fabric and ware. It was also broadly used in folk medicine. Currently, this culture is almost not produced.*

*The research aimed to study the ontogenetic cycle of the Kolchic flax in the west Georgia - Ajara, and Samegrelo, namely in Kobuleti and Zugdidi. As a result of the research conducted, emergence, growth, ramification, budding, flowering, fruit formation, and seed maturation stages were studied in the Kolchic flax and the Common flax (comparatively) in Kobuleti and Kolchic flax in Zugdidi.*

*The total process of vegetative-generative development of flax plants lasts 95-120 days on average. We studied the chemical composition of the surface parts of Kolchic flax by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Chemical studies have identified the following phenolic compounds in Colchic flax grass: rutin, quercetin-3-0-glucoside, quercetin-3-0-rhamnoside, apigenin-7-0-rhamnose, isorhamnetin and caffeic acid products.*

**Keywords:** Kolchic flax, Growth and development, Chemical composition

სელი ერთწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა, რომელიც მიეკუთვნება სელის გვარს - *Linum* L. (ოჯახი სელისებრთა - *Linaceae* L.). სელის 200-მდე სახეობა არსებობს, რომელთაც ძირითადად აქვთ სართავი და ზეთის სახდელი დანიშნულება, თუმცა, მრავალმხრივია მათი პრაქტიკული გამოყენების შესაძლებლობა.

სელის კულტურას საქართველოში ჯერ კიდევ ბრინჯაოს ხანაში იცნობდნენ. ნ.ვაგილოვის მონაცემებით სელის წარმოების ერთ-ერთი კერა კოლხეთი იყო. დასავლეთ საქართველოში მისი ბოჭკოსაგან ქსოვილების დამზადება საკმაოდ მაღალ საფეხურზე მდგარა და ეგვიპტის მაღალხარისხოვან სელის ქსოვილებს ღირსეულ მეტოქეობას უწევდა [1,4-7]. სელის ქსოვილების წარმოება საქართველოში რამდენიმე ათეული წლის წინ შეწყდა, თუმცა გასულ საუკუნის 30-იან წლებამდე სელის ზეთის მიღება აქტიურად მიმდინარეობდა. შემდგომ წლებში სელის ზეთი მზესუმზირის ზეთის წარმოებამ თანდათანობით ჩაანაცვლა [3,6,10].

სელი შეიძლება გახდეს XXI საუკუნის ერთ-ერთი მოთხოვნადი ნედლეული და „მწვანე ეკონომიკის“ სიმბოლო. ეს არის ექსპორტზე ორიენტირებული კულტურა. გამოყენებას ექვემდებარება მცენარის თითქმის ყველა ნაწილი (ბალახი, თესვები), რაც განაპირობებს მცენარეული ნედლეულის უნარჩუნო გადამუშავებას. სელის ნედლეულზე მსოფლიოში ყოველწლიური მოთხოვნა შეადგენს 550 000 ტონაზე მეტს [8,9].

ამჟამად ყველაზე მეტად გავრცელებულია ჩვეულებრივი, ანუ კულტურული სელი - *Linum usitatissimum* L. უმთავრესად კულტივირებულია სართავი და ზეთის სახდელი სელი, იგი ამავე დროს ოფიცინალური სახეობაა.

თანამედროვე პირობებში სელი არის ნედლეული, არამხოლოდ მსუბუქი მრეწველობისათვის ქსოვილების დასამზადებლად, არამედ ის მიჩნეულია სტრატეგიული დანიშნულების ნედლეულად, რომელიც გამოიყენება ეკონომიკის სხვადასხვა სფეროში: ცელულოზის, ქაღალდის, სამედიცინო, ქიმიის, სამხედრო, საავტომობილო და სხვა. სელი,

განსხვავებით ნავთობისა და ბუნებრივი აირისა, ყოველწლიურად აღდგენადი სანედლეულო რესურსია, რომელიც არაერთარ უარყოფით ზეგავლენას არ ახდენს ეკოსისტემაზე. ცელულოზას შემცველი ერთწლოვანი მცენარეების გაშენება წარმოადგენს განვითარებული ქვეყნების ოცდამეერთე საუკუნის პრიორიტეტებიდან ერთ-ერთ ძირითადს.

სელის ზეთი, სხვა მცენარეული ზეთებისგან განსხვავებით, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობით ხასიათდება (70%).

სელის თესლის ნახშირწყლები წარმოდგენილია წყალში ხსნადი პოლისაქარიდებით. ლორწოვანი უჯრედები ძირითადად ეპიდერმისშია განლაგებული [9].

სელის თესლში შემავალი პოლისაქარიდები მდგრადები არიან მონელების და ადსორბციის მიმართ წვრილ ნაწილაკებში და ნაწილობრივ ფერმენტირდებიან მხოლოდ მსხვილ ნაწილაკებში. იქედან გამომდინარე, რომ ლორწო საკვები ბოჭკოს წყაროს წარმოადგენს, ის მოქმედებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე და ორგანიზმზე მთლიანობაში, ამასთან, აუმჯობესებს კუჭის დაცლის დინამიკას, ცხიმების შეწოვის ხარისხს, ხელს უწყობს ნაღვლის მუავის ექსკრეციის, ნეიტრალური სტეროიდების გამოყოფის ხარისხის გაზრდას, ქოლესტერინის მაჩვენებლის დაქვეითებას სისხლში და სხვ. თესლი ლორწოს შემცველობის გამო დიეტური პროდუქტია. სელის ბოჭკოვანი უჯრედები ხელს უწყობს წონის კორექციას და ებრძვიან ვაჭიმოვნებას. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ ლორწოს პოლისაქარიდული შემცველობა ამცირებს დიაბეტის განვითარების და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკს [4,8-10].

სელის ბალახი ბოჭკოვანი სტრუქტურის გამო შესანიშნავი ნედლეულია მაღალი ხარისხის ბამბის მისაღებად და წარმოადგენს ერთადერთ მცენარეულ ნედლეულს, რომელსაც სრულად შეუძლია ჩაანაცვლოს ბამბა [9].

კოლხური სელი უხსოვარი დროიდან მოწყავდათ საქართველოში და მისგან განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის სელის ქსოვილი და ნაკეთობანი მზადდებოდა, ფართო გამოყენება ჰქონდა ხალხურ მედიცინაში [1,4-6]. ამჟამად ეს კულტურა თითქმის აღარ იწარმოება.

კოლხური სელის ზრდა-განვითარების ბიოლოგიური თავისებურებების შესწავლა კულტურაში შემოტანა-აღდგენისათვის და მისი გადაშენების ტექნოლოგიების დამუშავება სამედიცინო დანიშნულების პროდუქტების მიღების მიზნით, ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა გარემოს გაჯანსაღებისა და მედიცინისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დასავლეთ საქართველოში - აჭარასა და სამეგრელოში, კერძოდ, ქობულეთსა და ზუგდიდში, კოლხური სელის ონტოგენეტიკური ციკლის შესწავლა.

საკვლევ ობიექტებს ქობულეთში წარმოადგენდა: კოლხური სელი - *Linum usitatissimum L. subsp. usitatissimum convar. elongatum* Vavilov & Elladi var. *elongatum* და ჩვეულებრივი სელი - *Linum usitatissimum L.* (შედარების მიზნით), ზუგდიდში კი დათესილი იქნა მხოლოდ კოლხური სელი. კვლევის ბაზა ქობულეთში იყო ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფიტოპათოლოგიისა და ბიომრავალფეროვნების ინსტიტუტის ბიომრავალფეროვნების მონიტორინგისა და კონსერვაციის განყოფილების ლაბორატორია და საცდელი ნაკვეთი; ზუგდიდში კი ზუგდიდის ბოტანიკური ბაღის საცდელი ნაკვეთი.

ზუგდიდის პირობებში კოლხური სელი დავთესეთ აპრილის ბოლო დეკადაში, რაც თანხვედრაშია ლიტერატურის მონაცემებთან [6], ხოლო ქობულეთში დაითესა 22 მაისს.

ჩვენს მიერ დათესილი სელის ზრდისა და განვითარების პროცესი თანხვედრაშია ლიტერატურის მონაცემებთან [6,9] და დიფერენცირდება ხუთ ფაზად: აღმონაცენის ფაზა, ზრდისა და განტოტვის, ბუტონიზაციის, იგივე კოკრობის, ყვავილობის, ნაყოფების ფორმირებისა და თესლების მომწიფების. სწორედ ამ ფაზებზე დაკვირვებასა და მონაცემთა აღრიცხვას განარმოებდით.

აღსანიშნავია, რომ ორივე შემთხვევაში თესლი აღმოცენდა ძალიან სწრაფად, 3 დღეში თესლი უკვე გაღივებული იყო მიწისქვეშ, ხოლო აღმონაცენი განვითარდა მეხუთე დღიდან და ერთ კვირაში სრულყოფილი აღმონაცენი დაფიქსირდა.

სელი ეკოტონის ეპიგეალურ მცენარეებს ანუ ახასიათებს მიწისზედა აღმოცენების ტიპი - თესლსებნები მიწის ზემოთ ამოდის, 2-5 დღეში თესლი ივითარებს ჩანასახოვან ფესვაკს, რომელიც ჩაიზრდება ქვემოთ ნიადაგში და აღმონაცენის განვითარების მომენტისთვის მისი სიგრძე 6 სმ-მდეა. ამავდროულად იზრდება თესლსებნების ფოთოლაკები, რომლებიც ნიადაგის ზედაპირზე მოჩანს ჰორიზონტალურად კარგად გაშლილ მდგომარეობაში. თუ მანამდე კვება

თესლის ენდოსპერმის ხარჯზე მიმდინარეობდა, ამ ეტაპზე ახლად განვითარებული ფესვი უკვე ნიადაგიდან შეინოვს წყალსა და საკვებ ნივთიერებებს, თესლლებნები კი ატმოსფერული ნახშირორჟანგისა და სინათლის ხარჯზე იწყებენ ორგანული ნივთიერებების წარმოქმნას, ისინი თანდათან მწვანდებიან და იწყებენ ზრდა-განვითარების პროცესს (სურათი №1, №2, №3).



სურათი №1. კოლხური სელის გალივებული თესლი და პირველი აღმონაცენი.



სურათი №2. კოლხური და ჩვეულებრივი სელის აღმონაცენები ქობულეთში ივნისის დასაწყისში



სურათი №3. კოლხური სელის ნათესარი ზუგდიდში (3 ივნისი)

აღმონაცენის ფაზაში მცენარეს აქვს თესლლებნების ფოთოლაკები და ჩანასახოვანი ღერაკი, რომლიდანაც შემდგომ ვითარდება ღერო ფოთლებით, ყვავილებით, სათესლე კოლოფებით. აღმონაცენის გამოჩენიდან 6-10 დღის შემდეგ მცენარეს თანდათან უვითარდება ნამდვილი ფოთლების პირველი წყვილი. ყოველი 1-2 დღის შემდეგ მცენარეს ემატება ფოთლების მორიგი წყვილი. მცენარე 5-6 წყვილი ფოთლით საშუალოდ 8-10 სმ სიმაღლისაა. ამის შემდეგ იწყება ვეგეტაციური ორგანოების სიგრძეში ინტენსიური ზრდა. ფოთლის ხალთებს შორის მანძილის გაზრდით სიმაღლე იმატებს. ამ დროს ფორმირებული ფოთლები ზომით უფრო მოგრძო და დიდია, მაგალითად, ფოთლის მე-12 წყვილის სიგრძე კოლხურ სელში 2,1 სმ-ია, ჩვეულებრივ სელში - 2,9 სმ. ვეგეტაციის განმავლობაში ჩვეულებრივ სელს უვითარდება 70-დან 120 ფოთლამდე, ხოლო კოლხურ სელს უფრო მეტი რაოდენობით, 200-მდეც კი. ჩვეულებრივი სელისაგან განსხვავებით, კოლხური სელის ღერო მოხრილია (სურ №7).

ივნისის პირველი დეკადის ბოლოს, ზუგდიდში, კოლხური სელის ნათესარები მორიგეობით უკვე იწყებენ ყვავილობას (სურათი №4), ქობულეთში მოგვიანებით იწყება დაგვიანებული თესვის

გამო (სურათი №5). კოლხური სელი განვითარების ვადებით ცოტათი ჩამორჩება ჩვეულებრივ სელს. მცენარეზე, კენწრული ბუტონის (კოკრის) გამოჩენით იწყება ყვავილედის პირველი და მეორე რიგის განტოტვა, სადაც ასევე ფორმირებულია თითო-თითო ბუტონი. ამ პერიოდში ქვედა ფოთლები იწყებენ შეყვითლებას. ბუტონების გამოჩენიდან 9-12 დღის შემდეგ იწყება ყვავილობა.

ყვავილები ორსქესიანია, შეკრებილი ფაშარ საგველა ყვავილედში. ჯამის ფოთოლაკი 5, განცალკევებული; გვირგვინი ხუთფურცლიანი, უკუკვერცხისებრი; მტვრიანები ხუთი, სამტვრე ძაფები თეთრი შეფერილობის, ზედა ნაწილში მუქი ლურჯი; ბუტკო შედგება ხუთბუდიანი ნასკვისგან.



სურათი №4. კოლხური სელის ნათესარები ზუგდიდში (7-12 ივნისი)



სურათი №5. ჩვეულებრივი და კოლხური სელის ნათესარები ქობულეთში (ივნისის ბოლო-ივლისის დასაწყისი)



სურათი №6. კოლხური (1,2) და ჩვეულებრივი სელის (3,4) ნათესარები ქობულეთში ივლისის პირველ ნახევარში

სელის მცენარის ყვავილობის ხანგრძლივობა საშუალოდ 25-30 დღეს შეადგენს [8], კოლხური სელის შემთხვევაში, ქობულეთში, უფრო დიდი პერიოდი გაგრძელდა (სურათი №6).

ქობულეთში სელის ზრდის პროცესი და ბუტონიზაცია ძლიერი წვიმების პირობებში მიმდინარეობდა, მრავალჯერ განმეორდა ძლიერი თავსხმა წვიმა ყვავილობის პერიოდშიც და მცენარეები მთლიანად ჩანვა (ჩანოლა სელის სახეობებს ახასიათებს). თუმცა მცენარეები მალე დაუბრუნდა სანყის ნორმალურ მდგომარეობას, უდანაკარგოდ. იგივე მოხდა ძლიერი გვალვის შემთხვევაში.

ყვავილობის დასაწყისისათვის ვეგეტაციური ორგანოების ფორმირება დასრულებულია. მცენარის საერთო ჰაბითუსი იზრდება ყვავილედების გვერდითი ტოტების ხარჯზე. ყვავილობის ფაზაში ფოთლების ქვედა 10 წყვილი ყვითლდება. ყვავილობის პროცესი ერთდროულად არ მიმდინარეობს და შესაბამისად ნაყოფნარმოქმნის პროცესიც (სურათი №7, №9).



სურათი №7. კოლხური სელი, მისთვის სპეციფიური მოხრილი ჰაბიტუსით, ქობულეთი, 03.08.21



სურათი №8. ნაყოფმსხმოიარობაში შესული ჩვეულებრივი სელი ქობულეთში. 03.08.21



სურათი №9. ნაყოფმსხმოიარობაში შესული კოლხური სელი ზუგდიდში. 26.07.21

ნაყოფების ფორმირებისა და თესლების მომწიფების ფაზა საშუალოდ 25-40 დღე გრძელდება. თესლების მომწიფების ფაზა ემთხვევა ღეროს გაუხეშების პროცესს. ნაყოფების მომწიფება იწყება მწვანე შეფერილობიდან თანდათან მოყვითალო, ყვითელ და ღია ყავისფერ შეფერილობაში გადასვლით. თესლები კარგად არის მომწიფებული, როცა ნაყოფი კოლოფი იწყებს ხმობას (სურათი №10, №11).



სურათი №10. კოლხური სელის ბალახის ნედლეული (ქობულეთი)



სურათი №11. ჩვეულებრივი სელის ბალახისა და ნაყოფის ნედლეული (ქობულეთი)

ნაყოფი არის ხუთბუდიანი კოლოფი, მომრგვალო, წვეროში წამახვილებული. ბუდეებში 10 ცალამდე თესლი ვითარდება (სურათი №12, №13).



სურათი №12. კოლხური სელის თესლები (ზუგდიდი)



სურათი №13. ჩვეულებრივი სელის თესლები (ქობულეთი)

ქობულეთში ჩვეულებრივი სელის და ზუგდიდში კოლხური სელის ნაყოფების ფორმირება და თესლის მომწიფება სრულყოფილად მოხდა. ქობულეთში კოლხური სელის თესლი ამ ეტაპზე ვერ მივიღეთ, თუმცა, ყვავილობა საკმაოდ დიდი პერიოდი გაგრძელდა. ვფიქრობთ, ამის მიზეზი ძლიერი, ხანგრძლივი წვიმები და მოჭარბებული ტენიანობა იყო. ამავე დროს, აღსანიშნავია, რომ სავეგეტაციო მასა, კერძოდ, ე.წ. „ტეჩნიკური ნედლეული“, ფესვიდან საყვავილე ღეროების განტოტვამდე, კარგი განვითარებით გამოირჩეოდა როგორც ზუგდიდში, ისე ქობულეთში. ჩვეულებრივი სელისგან განსხვავებით, კოლხური სელის მოხრილი ჰაბითუსი, წვრილი და მოგრძო თესლი, სრულად შეესაბამება კოლხური სელის აღწერილობას სამეცნიერო და ისტორიულ ლიტერატურაში [3,5].

სელის მცენარის ვეგეტაციურ-გენერაციული განვითარების მთლიანი პროცესი საშუალოდ 95-120 დღეს შეადგენს.

კვლევის მეორე ეტაპზე, ჩვენს მიერ მიღებული კოლხური სელის ნედლეული (მიწისზედა ნაწილები), შევისწავლეთ ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობაზე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით და მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია – ტანდემური მასსპექტრომეტრით (LC-MS-MS).

კოლხური სელის ქიმიური შემადგენლობის შესწავლის მიზნით ღებულობენ მეთანოლიან გამონაწვლილს: დაქუცმაცებულ კოლხური სელის ნედლეულს (ბალახი) ამატებენ მეთანოლს 1:5 თანაფარდობით, აყოვნებენ 24 სთ-ის განმავლობაში და ფილტრავენ უნაცრო ფილტრის ქაღალდში. ფილტრატის 0,01მლ შეაქვთ სილიკაგელის ფირფიტაზე.

ქრომატოგრაფირებას ატარებენ გამხსნელთა სისტემაში: ტოლუოლი - ქლოროფორმი - მეთანოლი 4:4:1 თანაფარდობით. ფირფიტებს აშრობენ ჰაერზე და ამჟღავნებენ 2-ამინოეთილდიფენილბორინატით (სურათი №14).

ქრომატოგრაფიული ფირფიტის გამოამჟღავნების შემდეგ, ულტრაიისფერ არეში 366 ნმ სიგრძის ტალღაზე დათვალაიერებისას, ქრომატოგრაფიაზე ფიქსირდება ცისფერი, მოყვითალო, მომწვანო და ყაფისფერი ლაქები, რაც დამახასიათებელია ფენოლური შენაერთებისათვის.



სურათი №14. კოლხური სელის მეთანოლიანი გამონაწვლილის ქრომატოგრაფია.

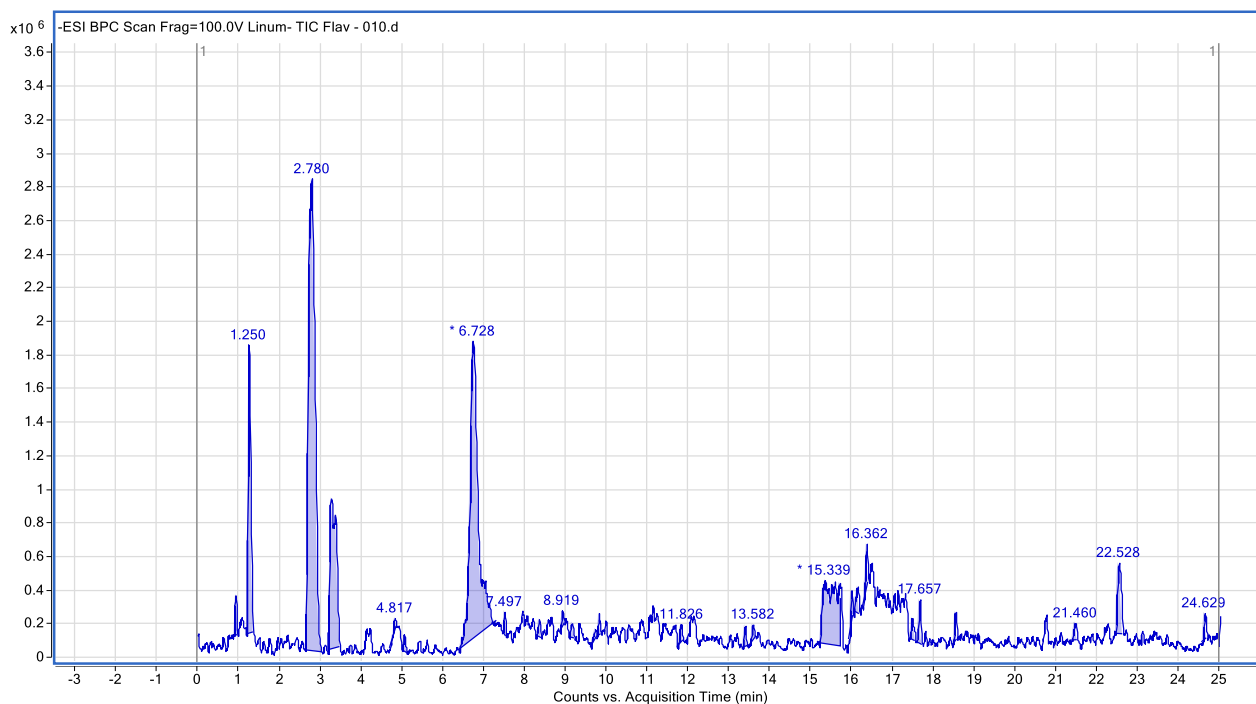
სითხური ქრომატოგრაფია - მასსპექტრომეტრია ჩატარდა შემდეგ პირობებში:

აპარატი: მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია – ტანდემური მასსპექტრომეტრით (LC-MS-MS) - Agilent Technologies 1290 infinity Agilent Technologies 6460 triple quad lc/ms; სვეტი - Zorbax Eclipse, სტაციონარული ფაზა - C18 (100 x 3.2mm x 1.8 $\mu$ m); წინასვეტი - UHPLC GUARD Zorbax Eclipse, სტაციონარული ფაზა - C18 (5x2.1mm, 1.8 $\mu$ m); გამხსნელთა სისტემა: 0.1% ჭიანჭველმჟავას წყალხსნარი (B ხსნარი): 0.1% ჭიანჭველმჟავას ხსნარი აცეტონიტრილში - (A ხსნარი) საწყისი თანაფარდობა (95 : 5, v/v). გრადიენტული მოძრავი ფაზის დინების სიჩქარე - 0.7 მლ/წთ; სვეტის ტემპერატურა -35°C; იონიზაცია - მიიღწეოდა დადებითი ელექტრო გაფრქვევით (ESI<sup>+</sup>); ქრომატოგრაფირების დრო - 25 წთ; სკანირება - მიმდინარეობდა სრული იონების ნაკადით (TIC) და მრავალჯერადი რეაქციის მონიტორინგით (MRM); მასსპექტრომეტრის (MS/MS) პირობებს წარმოადგენდა: გაზის ტემპერატურა 300°C; გაზის დინების სიჩქარე 10 მლ/წთ; ნებულაიზერი 45 მლ; კაპილარი 4000 ვ; დენის ძაბვა 1500 ვ; ფრაგმენტორის ძაბვა 150 ვ.

საანალიზო ობიექტში სამიზნე ნივთიერების გამოვლენის მიზნით, ქრომატოგრაფებზე არსებული პიკების მასსპექტრები შედარებული იქნა მონაცემთა ბაზაში (NIST) არსებული ნივთიერებების მასსპექტრებთან (იხ.სურ. №15).

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია – ტანდემური მასსპექტრომეტრის (LC-MS-MS) გამოყენებით ჩატარებული კვლევების შედეგად, კოლხური სელის მეთანოლიან გამონაწვლილში იდენტიფიცირებულია: რუტინი, ქვერცეტი-3-0-გლუკოზიდი, ქვერცეტი-3-0-რამნოზიდი, აპიგენინ-7-0-რამნოზიდი, იზორამნეტინი და კოფეინის მჟავას ნაწარმი.





სურათი №15. კოლხური სელის მეთანოლიანი ექსტრაქტის გაზური ქრომატოგრამა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ბაგრატიონი ვ. აღწერა სამეფოსა საქართველოსა. თ. ლომოურისა და ნ. ბერძენიშვილის რედაქციით. თბილისი, 1941 წ, გვ.30, 41, 86.
2. ბაკურიძე ა., ბერაშვილი დ. სამკურნალო მცენარეული ნედლეულის დამზადების საფუძვლები. თბილისი, 2016 წ.
3. გიორგიძე ა. საქართველოს სელი. ბოტანიკური ინსტ.შრომები, ტ.XIX, 1958წ.
4. ერისთავი ლინა. ფარმაკოგნოზია. თბილისი, 2005წ.
5. ფრუიძე ლევან, მისაია ინეზა, სიხარულიძე შალვა, თავართქილაძე მაია. პური ჩვენი არსობისა: წიგნი II /საქართველო სამინათმოქმედო კულტურის უძველესი კერა/ თბილისი: პალიტრა L, 2016 წ.
6. ჩხაიძე ნ., ალფაიძე ი. თესვის ვადის დადგენა შუალედური ტიპის სელისათვის. საქართველოს სოფლის მეურნეობის მეცნ. აკადემია, სამეცნიერო შრომათა კრებული „მოამბე“. 2016, №2(36).
7. Вавилов Н.И. Мировые ресурсы зерновых культур и льна. Москва-Ленинград, 1957.
8. Дюкарев В.А., Кочаров С.А., Ходырев В.И. Зеленая химия: применение возобновляемых ресурсов в химических процессах (проектный подход). Вестник МИТХТ, 2012, т.7, №3, 77-88.
9. Мохер Ю.В., Л.М. Жуплатова Л.М., Дудукова С.В. Льноводство: стандартизация сырья. Иновационные разработки для производства Льна. Материалы Международной научно-практической конференции ФГБНУ ВНИИМЛ г. Тверь, 14–15 мая 2015 года, 276-282.
10. Dateshidze L., Shengelia V. Linium . „Plants Science”, 2009 წ.
11. <http://agruni.edu.ge/sites/default/files/u129/Kolchic%20flax.pdf>

МАРИАМ МЕТРЕВЕЛИ<sup>1</sup>, НИНО МИКЕЛАДZE<sup>1</sup>, ЭТЕРИ ДЖАКЕЛИ<sup>1</sup>, ТАМАР ТОЛОРДАВА<sup>3</sup>,  
МАЛХАЗ ДЖОХАДZE<sup>2</sup>, СОФИО ГОКАДZE<sup>2</sup>, ДАЛИ БЕРАШВИЛИ<sup>2</sup>, АЛЕША БАКУРИДZE<sup>2</sup>

#### ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ РОСТА И РАЗВИТИЯ И ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КОЛЬХИЧЕСКОГО ЛЬНА

<sup>1</sup>Батуми Шота Руставели Государственный университет; <sup>2</sup> Государственный медицинский университет Тбилиси; <sup>3</sup> Zugdidi Botanical Garden

#### РЕЗЮМЕ

Лен - это ежегодное травянистое растение, принадлежащее к роду - Linum L. (Family - Linaceae L.). Колхический лен выращивался в Грузии с древних времен и использовался для производства высококачественной ткани и посуды. Это также широко использовалось в народной медицине. В настоящее время эта культура почти не производится.

Исследование было направлено на изучение онтогенетического цикла кольхического льна в Западной Грузии - Аджара и Самегрело, а именно в Кобулет и Зугдиди. В результате проведенного исследования, появления, роста, почек, цветов, формирования фруктов и стадии созревания семян изучали в кольхическом льне и обычном льне (сравнительно) в кобулети и кольхического льна в Зугдиди.

Общий процесс развития вегетативных поколений льняных растений длится 95-120 дней в среднем. Мы изучили химический состав поверхностных частей кольхического льна с помощью тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкой хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC-MS-MS). Химические исследования идентифицировали следующие фенольные соединения в кольхической ленной траве: рутин, кверцетин-3-0-глюкозид, кверцетин-3-0-рамнозид, апигенин-7-0-рамноза, изорхамнетин и продукты кофейной кислоты.

მარიამ მეტრეველი<sup>1</sup>, ნინო მიქელაძე<sup>1</sup>, ეთერი ჯაყელი<sup>1</sup>, თამარ თოლორდავა<sup>3</sup>,  
მაღნაზ ჯოხაძე<sup>2</sup>, სოფიო გოქაძე<sup>2</sup>, დალი ბერაშვილი<sup>2</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>2</sup>  
კოლხური სელის ზრდა-განვითარების თავისებურებებისა და ქიმიური  
შემადგენლობის შესწავლა

<sup>1</sup>ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ზუგდიდის ბოტანიკური ბაღი

### რეზიუმე

სელი ერთწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა, რომელიც მიეკუთვნება სელის გვარს - *Linum* L. (ოჯახი სელისებრთა - *Linaceae* L.).

კოლხური სელი უხსოვარი დროიდან მოჰყავდათ საქართველოში და მისგან მაღალი ხარისხის ქსოვილი და ნაკეთობები მზადდებოდა, ასევე ფართო გამოყენება ჰქონდა ხალხურ მედიცინაში. ამჟამად ეს კულტურა თითქმის აღარ იწარმოება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დასავლეთ საქართველოში - აჭარასა და სამეგრელოში, კერძოდ, ქობულეთსა და ზუგდიდში, კოლხური სელის ონტოგენეტიკური ციკლის შესწავლა.

ჩატარებული კვლევების შედეგად, ქობულეთში შესწავლილია კოლხური სელისა და ჩვეულებრივი სელის (შედარებით ასპექტში), ზუგდიდში კი კოლხური სელის აღმონაცემების, ზრდის, განტოტვის, ბუტონიზაციის, ყვავილობის, ნაყოფების ფორმირებისა და თესლების მომწიფების ფაზა.

სელის მცენარის ვეგეტაციურ-გენერაციული განვითარების მთლიანი პროცესი საშუალოდ 95-120 დღეს მოიცავს.

კოლხური სელის მინისზედა ნაწილების ქიმიური შემადგენლობა შევისწავლეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით და მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია - ტანდემური მასსპექტრომეტრიით (LC-MS-MS). ჩატარებული ქიმიური კვლევების შედეგად კოლხური სელის ბალახში იდენტიფიცირებულია შემდეგი ფენოლური შენაერთები: რუტინი, ქვერცეტინ-3-0-გლუკოზიდი, ქვერცეტინ-3-0-რამნოზიდი, აპიგენინ-7-0-რამნოზიდი, იზორამნეტინი და კოფეინის მუავას ნაწარმი.



ფრიდონ ჯაფარიძე <sup>1,2</sup>, მზია ბაქრაძე <sup>2</sup>, ნატალია შონია <sup>1</sup>, მარიამ გოგოტიშვილი <sup>2</sup>  
 გინგივიტის ეპიდემიოლოგია და რისკ-ფაქტორების ანალიზი აჭარის რეგიონის 12, 15 და 18-21  
 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ორთოპედიული სტომატოლოგიის  
 დეპარტამენტი; <sup>2</sup> ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სტომატოლოგიის  
 დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.22>

FRIDON JAPARIDZE <sup>1,2</sup>, MZIA BAKRADZE <sup>2</sup>, NATALIA SHONIA <sup>1</sup>, MARIAM GOGOTISHVILI <sup>2</sup>  
 EPIDEMIOLOGY OF GINGIVITIS AND ANALYSIS OF RISK FACTORS IN THE AGE GROUPS OF 12,  
 15 AND 18-21 YEARS OF THE POPULATION OF THE ADJARA REGION

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Orthopedic Stomatology; <sup>2</sup>Batumi Shota Rustaveli State  
 University, Department of Stomatology; Georgia

SUMMARY

*In order to identify and analyze the epidemiology of gingivitis, the leading regional etiological risk factors in different age groups of the population of the Adjara region, 482 children in the 12-year-old age group and 459 children in the 15-year-old age group were examined, 203 students of Batumi Shota Rustaveli State University aged 18 to 21 were also examined.*

*In the studied contingent, inflammatory changes in the gums, oral hygiene, socio-economic and nutritional factors, as well as features of oral care habits and their relationship to the state of periodontal tissues were studied.*

*Studies have shown that gingivitis is moderately common in the 12 year old age group and highly common in the 15 and 18-21 age groups. With age, there is an increase in generalized forms. The prevalence of gingivitis in children of mountainous Adjara is higher than in the inhabitants of the plains. The hygiene index was  $1,96 \pm 0,06$  in the age group of 12 years,  $1,57 \pm 0,05$  in the age group of 15 years, and  $1,9 \pm 0,06$  in the age group of 18–21 years. The average hygienic indicator of the contingent with healthy gums is significantly lower than in inflammatory diseases of periodontal tissues. A reliable statistical correlation ( $P < 0.05$ ) was identified by analysis of gingivitis and the risk factors causing it.*

**Keywords:** gingivitis, school children, hygiene, epidemiology, Ajara region, Georgia

პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებები სტომატოლოგიური სამსახურისათვის ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. დღეისათვის მთელ მსოფლიოში აღინიშნება პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებების ფართო გავრცელება [4,5,7,10]. ამასთან, ავადდება მოსახლეობის თითქმის ყველა ასაკობრივი ჯგუფი. დაავადება ხასიათდება სტაბილური ზრდითა და ფართო გავრცელებით ბავშვებსა და მოზრდილ მოსახლეობაში [8].

პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებები მრავალფაქტორულ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება. წამყვანი ეტიოლოგიური ფაქტორი არის პირის ღრუს არასრულფასოვანი ჰიგიენის ფონზე განვითარებული კბილის ბალთა, რომელიც თავის მხრივ მაღალორგანიზებული ბაქტერიების ნაკრებს წარმოადგენს [1].

პრობლემა განსაკუთრებულ სიმწვავეს იძენს, როცა საკითხი ბავშვებსა და მოზარდებს ეხება. გინგივიტი არის პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადების ყველაზე გავრცელებული ფორმა ბავშვებსა და მოზარდებში [7], ბავშვების 30-80%-ს აქვს პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადების საწყისი ნიშნები ძირითადად გინგივიტის ფორმით. ამ პერიოდში მცირდება ქრონიკული კატარული გინგივიტის ფორმები და იმატებს იუვენილური გინგივიტის გამოვლინებები [11]. გინგივიტის გავრცელება 12 წლის ასაკში შეადგენს 30-50%-ს, 15 წლის ასაკში - 55-96% [2].

პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებების რელევანტური პროფილაქტიკური ღონისძიებების და სპეციალიზირებული სტომატოლოგიური დახმარების დაგეგმვისა და ორგანიზაციის ეფექტურობა ეფუძნება ეპიდემიოლოგიურ კვლევებს, რომელთა დროს დაავადებათა გავრცელებისა და ინტენსივობის თავისებურებების შესწავლა ხდება კლიმატო-გეოგრაფიული პირობების, სოციალურ-ეკონომიური და ჰიგიენური ფაქტორების, ზოგადი პათოლოგიების და კვების თავისებურებების გათვალისწინებით [6].

ბავშვთა მოსახლეობის სტომატოლოგიური მომსახურების ოპტიმალური ორგანიზაციისა და ნებისმიერი მოცულობის სტომატოლოგიური დახმარების, მათ შორის პროფილაქტიკური ღონისძიებების დაგეგმვისათვის აუცილებელია არა მხოლოდ მათი გავრცელებისა და ინტენსივობის სიტუაციური ანალიზი, არამედ მრავალრიცხოვან რისკ-ფაქტორთა მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების გამოვლენა და შეფასება [6], რაც ჩვენი კვლევის საგანს წარმოადგენს.

**ნაშრომის მიზანი:** აჭარის რეგიონის 12, 15 და 18-21 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში გინგივითის ეპიდემიოლოგიის შესწავლა და წამყვანი რეგიონული ეტიოლოგიური რისკ-ფაქტორების გამოვლენა და ანალიზი.

კვლევის გეოგრაფიულ არეალს წარმოადგენდა აჭარის რეგიონი, რომელიც მოიცავს თვითმმართველ ქალაქს - ბათუმს, ქობულეთის, ხელვაჩაურის, ქედის, შუახევისა და ხულოს მუნიციპალიტეტებს. რელიეფური და კლიმატური თავისებურებებიდან გამომდინარე დაყოფილია მთიან (ხულო, შუახევი, ქედა) და ბარის (ბათუმი, ქობულეთი, ხელვაჩაური) ნაწილებად.

გამოსაკვლევი კონტინგენტი შერჩეულ იქნა რეგიონის ყველა მუნიციპალიტეტში ჰიდროგეოგრაფიული თავისებურებების გათვალისწინებითა და ჯანმრთელობის მიერ მონოღებული რეკომენდაციების საფუძველზე. კვლევა ჩატარდა 12, 15 წლის სკოლის მოსწავლეებში და ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის (ბსუ) 18-21 წლის სტუდენტებში (ცხრილი 1).

**ცხრილი № 1**

გამოკვლეულ პირთა რაოდენობრივი მაჩვენებლები ასაკისა და მუნიციპალიტეტების მიხედვით

NN	მუნიციპალიტეტი	12წ. ჯგუფი	15 წ. ჯგუფი	18-21 წ. ჯგუფი	სულ
1	ქ. ბათუმი	175	139	-	314
2	ქობულეთი	116	111	-	227
3	ხელვაჩაური	80	94	-	174
4	ქედა	34	33	-	67
5	შუახევი	37	35	-	72
6	ხულო	40	47	-	87
7	ბ.ს.უ			203	203
	<b>სულ</b>				<b>1144</b>

ღრძილის ანთებითი ცვლილებების შესაფასებლად გამოყენებული იყო სისხლდენის ინდექსი BOP-ი (Bleeding on prob) [3,13]. გამოკვლევის პროცედურა ტარდებოდა (N0.25) პაროდონტული ზონდის მსუბუქი ზენოლით თითოეული კბილის პაროდონტული ნაპრალის ექვს წერტილში. Bop-ის პროცენტული მაჩვენებლის განსაზღვრა ხდებოდა შემდეგი ფორმულით:

$$BoP\% = \frac{\text{სისხლდენი წერტილების რაოდენობა}}{\text{გამოკვლეულ მიდამოთა რაოდენობა}} \times 100$$

მიღებული შედეგების საფუძველზე ხდებოდა პაროდონტის ქსოვილთა მდგომარეობის შეფასება [12]:

- BOP < 10%-ზე პრაქტიკულად ჯანმრთელი პაროდონტი;
- BOP = 10 - 30% - ლოკალური გინგივითი;
- BOP 31 % და მეტი - გენერალიზებული გინგივითი .

პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობის შესაფასებლად გამოყენებული იყო გამარტივებული ჰიგიენური ინდექსი OHI-S (Oral Hygiene Indices – Simplified); აღნიშნული ინდექსის განსაზღვრისათვის ხდება 16, 11, 21, 26 კბილების ვესტიბულური და 36, 46 კბილების ენისკენა ზედაპირების გამოკვლევა კბილის ნადების/ქვის აღმოჩენის მიზნით.

კითხვარის საშუალებით შევისწავლეთ საკვლევ კონტინგენტში სოციალურ - ეკონომიკური და ალიმენტური ფაქტორების, ასევე პირის ღრუს მოვლის ჩვევების თავისებურებები და მათი დამოკიდებულება პაროდონტის ქსოვილთა მდგომარეობასთან.

**კვლევის შედეგები.** საკვლევ ჯგუფებში შეფასდა პაროდონტის ქსოვილთა - ღრძილების მდგომარეობა, განისაზღვრა გავრცელებისა და პირის ღრუს ჰიგიენური ინდექსის მაჩვენებლები, შესწავლილ იქნა გინგივიტის გავრცელების საზღვრები (ცხრილი 2).

**ცხრილი №2**

გინგივიტის ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლები და პირის ღრუ ჰიგიენური მდგომარეობა

ასაკობრივი ჯგუფი	გამოკვლეულთა რაოდენობა	გინგივიტი					ჰიგიენური ინდექსის მაჩვენებელი
		გავრცელება	ლოკალური BOP = 10-30		გენერალიზებული BOP > 30		
წელი	N	%	N	%	N	%	OHI-S
12	482	39,22	164	34,03	25	5,19	1,96±0,06
15	459	75,82	276	60,13	72	15,69	1,57±0,05
18-21	203	75,4	120	59,12	33	16,26	1,9±0,06

როგორც ცხრილიდან ჩანს, გინგივიტის გავრცელებამ 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში შეადგინა 39,22%, აქედან 34,03% შემთხვევაში აღინიშნა ლოკალური გავრცელება, ხოლო 5,19% შემთხვევაში - გენერალიზებული პროცესები. 15 წლის ასაკობრივ ჯგუფში გინგივიტის გავრცელებამ შეადგინა 75,82%, აქედან 60,13%-ს აღინიშნა ლოკალური გავრცელება, ხოლო 15,69%-ს გენერალიზებული. 18-21 წლის მოსახლეობაში გინგივიტის გავრცელებამ 75,4% შეადგინა, საიდანაც 59,12% მოდის ლოკალურ პროცესებზე და 16,26% - გენერალიზებულზე.

მიღებული მონაცემებიდან კარგად ჩანს, რომ ასაკის მომატებასთან ერთად ადგილი აქვს დაავადების მატებას. თუმცა 18-21 წლის ასაკში აღინიშნა გავრცელების და ლოკალური პროცესების მაჩვენებელთა უმნიშვნელო კლება 15 წლის ასაკობრივ ჯგუფთან შედარებით, რაც ჩვენი აზრით გამოწვეულია პუბერტატულ პერიოდში ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებებით. ჰიგიენური ინდექსის მაჩვენებელმა 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში შეადგინა 1,96±0,06, 15 წლის ასაკობრივ ჯგუფში - 1,57±0,05, ხოლო 18-21 წლის ასაკში - 1,9±0,06.

იმის დასადგენად, არის თუ არა განსხვავება გინგივიტის ეპიდემიოლოგიურ მაჩვენებლებს შორის, მოვახდინეთ გამოკვლეული კონტინგენტის დაჯგუფება რეგიონის საცხოვრებელი ადგილმდებარეობის მიხედვით (ცხრილი 3).

**ცხრილი №3**

გინგივიტის გავრცელების მაჩვენებლები აჭარის რეგიონის ბავშვთა მოსახლეობაში

დასახელება	ასაკობრივი ჯგუფი	გამოკვლეულთა რაოდენობა	პაროდონტის ანთებითი დაავადების გავრცელება (%)	ჰიგიენური ინდექსი OHI M+m
მთიანი აჭარა	12 წელი	111	41,4	1,40±0,14
	15 წელი	115	77,4	1,82±0,11
შავი ზღვისპირეთი	12 წელი	371	37,7	1,83±0,07
	15 წელი	344	76,2	1,48±0,05

როგორც მონაცემები გვიჩვენებენ, მთიანი აჭარის ბავშვთა მოსახლეობაში გინგივიტის გავრცელების მაჩვენებლები უფრო მაღალია, ვიდრე ბარის მაცხოვრებლებში. საკვლევ კონტინგენტში პირის ღრუს ჰიგიენური და პაროდონტის - ღრძილების მდგომარეობის

დამოკიდებულების შესაფასებლად ერთმანეთს დავეპირისპირეთ აღნიშნული ცვლადების მონაცემთა საშუალო მაჩვენებლები, რისთვისაც გამოვიყენეთ - Independent Samples Test (ცხრილი 4).

ცხრილი №4

ღრძილის მდგომარეობისა და პირის ღრუს ჰიგიენური ინდექსის მაჩვენებლების დამოკიდებულება

ასაკი	ჰიგიენური ინდექსი	ღრძილების მდგომარეობა	N	საშუალო	სტანდარტული გადახრა	საშუალო სტანდარტული ცდომილება
12 წელი	OHI-S	ანთება	186	3.181	1.135	.083
		ჯანმრთელი	296	1.197	.785	.046
15 წელი	OHI-S	ანთება	351	1.772	1.032	.056
		ჯანმრთელი	108	.908	.631	.061
18-21 წელი	OHI-S	ანთება	153	1.933	.976	.079
		ჯანმრთელი	50	.984	.530	.075

ცხრილის მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ჯანმრთელი ღრძილების მქონე კონტინგენტის საშუალო ჰიგიენური მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებების დროს. სარწმუნოება (Sig. (2-tailed) - 0.000, Levene's Test for Equality of Variances (P<0,05). ჩვენს მიერ შესწავლილი ფაქტორებისა და ღრძილების მდგომარეობის დამოკიდებულების შესაფასებლად გამოვიყენეთ წრფივი რეგრესიული ანალიზი (ცხრილი 5).

ცხრილი №5

გინგივიტისა და რისკ-ფაქტორების დამოკიდებულება

ასაკი	Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
12 წელი	1	.525 <sup>b</sup>	.276	.268	.417
15 წელი	1	.587 <sup>a</sup>	.345	.338	.346
ბსუ სტუდენტები	1	.513 <sup>c</sup>	.263	.244	.375

მიღებული მაჩვენებლების გაანალიზებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილ ფაქტორების ერთობლიობასა და გინგივიტს შორის გამოიკვეთა სარწმუნო სტატისტიკური კავშირი. 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში  $r=0,525$ ; 15 წლის ასაკობრივ ჯგუფში  $r=0,587$ ; ბსუ-ს სტუდენტების ჯგუფში  $r=0,513$ . მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოა (P<0.05).

ამგვარად, 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნა გინგივიტის საშუალო, ხოლო 15 და 18-21 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში მაღალი გავრცელება. ასაკის მატებასთან ერთად ადგილი აქვს გენერალიზებული ფორმების მატებას. მთიანი აჭარის ბავშვთა მოსახლეობაში გინგივიტის გავრცელების მაჩვენებლები უფრო მაღალია, ვიდრე ბარის მაცხოვრებლებში. ჯანმრთელი ღრძილების მქონე კონტინგენტის საშუალო ჰიგიენური მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე პაროდონტის ქსოვილთა ანთებითი დაავადებების დროს. გინგივიტისა და მისი გამომწვევი რისკ ფაქტორების (პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობა, სოციალურ - ეკონომიკური, ალიმენტური, ჰიგიენური უნარ-ჩვევები) ანალიზით გამოვლინდა სარწმუნო სტატისტიკური კავშირი (P<0.05).

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ივერიელი მ., აბაშიძე ნ., ჯაში ლ., გოგიშვილი ბ. - პაროდონტოლოგია. თბილისი, 2014, 70;
2. შიშნიაშვილი თ. - სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკა. თბილისი, 2018, 27;
3. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop

- on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of periodontology. 2018 Jun; 89: 74-84;
4. De Araújo Nobre M., Maló P. - Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. Journal of dentistry. 2017; 67: 36-42;
  5. Demmer R., Papapanou N. P. - Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2010; 53: 28-44;
  6. Donaldson M., Kinirons M. - Effectiveness of the school dental screening programme in stimulating dental attendance for children in need of treatment in Northern Ireland. Community dentistry and oral epidemiology. 2001; 29(2):143-149;
  7. Fan W., Liu C., Zhang Y. Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2021 Dec; 21(1):1-9.
  8. Jacob S. - Global prevalence of periodontitis: a literature review. Int Arab Journal of Dentistry. 2012; 3(1);
  9. Kassebaum N. J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C. J., Marcenes W. - Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. Journal of dental research. 2015; 94(5): 650-658;
  10. Sanz M., D'Aiuto F., Deanfield J., Fernandez-Avilés F. - European workshop in periodontal health and cardiovascular disease-scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. European heart journal supplements. 2010; 12: 3-12;
  11. Мамаева Е. - Пародонтологический статус и функциональное состояние организма у подростков, автореферат, Казань-2007;
  12. [https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/NHS\\_Healthy\\_Gums\\_Doc\\_\(online\).pdf?fbclid=IwAR3VkcHtZMR7XIMZzPdcdgsGIjK5ZdCUfBwbi0AQE0ENijeFt8GWjuPh2rRA](https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/NHS_Healthy_Gums_Doc_(online).pdf?fbclid=IwAR3VkcHtZMR7XIMZzPdcdgsGIjK5ZdCUfBwbi0AQE0ENijeFt8GWjuPh2rRA)
  13. [http://www.fippdentalearning.org/fiip/wp-content/uploads/2018/06/New-Classification-for-Periodontal-Diseases-2017.pdf?fbclid=IwAR0\\_eGYOf01Og8abGH0Hi-gf5giqY1VxAfHhXkyzbkdmrTBF9pmjwbROVv4](http://www.fippdentalearning.org/fiip/wp-content/uploads/2018/06/New-Classification-for-Periodontal-Diseases-2017.pdf?fbclid=IwAR0_eGYOf01Og8abGH0Hi-gf5giqY1VxAfHhXkyzbkdmrTBF9pmjwbROVv4)

*ФРИДОН ДЖАПАРИДЗЕ<sup>1,2</sup>, МЗИЯ БАКРАДЗЕ<sup>2</sup>, НАТАЛЬЯ ШОНИЯ<sup>1</sup>, МАРИАМ ГОГОТИШВИЛИ<sup>2</sup>*

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИНГИВИТА И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ 12, 15 И 18-21 ГОДА НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА АДЖАРИЯ**

<sup>1</sup> Тбилисский Государственный Медицинский Университет, кафедра ортопедической стоматологии;

<sup>2</sup> Батумский Государственный университет имени Шота Руставели, факультет стоматологии

#### **РЕЗЮМЕ**

Чтобы выявить и проанализировать эпидемиологию гингивита и этиологических факторов риска в разных возрастных группах населения региона, было рассмотрено 482 ребенка в возрастной группе 12 и 459 детей в 15-летнем возрасте, а также 203 студента от 18 до 21 года. В исследуемых контингентах были изучены воспалительные изменения в деснах, гигиена полости рта, социально-экономические и питательные факторы, а также были изучены особенности привычек ухода за полостью рта и их связь с состоянием тканей пародонта.

Исследования показали, что гингивит умеренно распространен в 12-летней возрастной группе и очень распространен в возрастных группах 15 и 18-21. С возрастом наблюдается увеличение обобщенных форм. Распространенность гингивита у детей в горах выше, чем у жителей равнин. Индекс гигиены составил  $1,96 \pm 0,06$  в возрастной группе 12 лет,  $1,57 \pm 0,05$  в возрастной группе 15 лет и  $1,9 \pm 0,06$  в возрастной группе 18-21 года. Средний гигиенический показатель контингента со здоровыми десен значительно ниже, чем при воспалительных заболеваниях тканей пародонта. Надежная статистическая корреляция ( $P < 0,05$ ) была идентифицирована путем анализа гингивита и факторов риска, вызывающих его.

*ფრიდონ ჯათარიძე<sup>1,2</sup>, მზია ბაქრაძე<sup>2</sup>, ნატალია შონია<sup>1</sup>, მარიამ გოგოტიშვილი<sup>2</sup>*  
**გინგივიტის ეპიდემიოლოგია და რისკ-ფაქტორების ანალიზი აჭარის რეგიონის 12, 15 და 18-21  
 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სტომატოლოგიის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

გინგივიტის ეპიდემიოლოგიის იდენტიფიცირებისა და გაანალიზების მიზნით, შესწავლილ იქნა წამყვანი ეტიოლოგიური რისკ-ფაქტორები აჭარის რეგიონის მოსახლეობის სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. გამოიკვლიეს 482 ბავშვი 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში და 459 ბავშვი 15 წლის ასაკში, ასევე 203 სტუდენტი 18-დან 21 წლამდე. შესწავლილ კონტინენტში შეისწავლეს ღრძილების ანთებითი ცვლილებები, პირის ღრუს ჰიგიენა, სოციალურ-ეკონომიკური და კვების ფაქტორები, აგრეთვე პირის ღრუს მოვლის ჩვევების მახასიათებლები და მათი კავშირი პაროდონტის ქსოვილების მდგომარეობასთან.

კვლევებმა აჩვენა, რომ გინგივიტი ზომიერად ხშირია 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში და ძალზედ გავრცელებულია 15 და 18-21 ასაკობრივ ჯგუფებში. გინგივიტის პრევალენტობა მთიან აჭარას ბავშვებში უფრო მაღალია, ვიდრე დაბლობის მკვიდრებში. ჰიგიენის ინდექსი იყო 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში  $1,96 \pm 0,06$ , 15 წლის ასაკობრივ ჯგუფში  $1,57 \pm 0,05$ , ხოლო 18-21 წლის ასაკობრივ ჯგუფში  $1,9 \pm 0,06$ . ჯანსაღი ღრძილებით კონტინენტის საშუალო ჰიგიენური მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე პაროდონტის ქსოვილების ანთებითი დაავადებების დროს. საიმედო სტატისტიკური კორელაცია ( $p < 0.05$ ) გამოვლინდა გინგივიტის ანალიზით და მასში გამომწვევი რისკის ფაქტორებით.



DAVID GOLOSHVILI<sup>1</sup>, ZURAB ZAALISHVILI<sup>2</sup>, DIANA KERATISHVILI<sup>2</sup>,  
 MAIA OKUJAV A<sup>1</sup>, NIKOLOZ GONGADZE<sup>1</sup>, MANANA GHONGHADZE<sup>1</sup>

### PATHOPHYSIOLOGICAL PRINCIPLES UNDERLYING THE EFFECT OF SACUBITRIL-VALSARTAN ON HYPERTENSION-INDUCED CARDIOVASCULAR REMODELING

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology; <sup>2</sup>American MD Program  
 Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.23>

*დავით გოლოშვილი<sup>1</sup>, ზურაბ ზაალიშვილი<sup>2</sup>, დიანა კერატიშვილი<sup>2</sup>, მაია ოკუჯავა<sup>1</sup>,  
 ნიკოლოზ გონგაძე<sup>1</sup>, მანანა ღონღაძე<sup>1</sup>*

### საქუბიტრილ-ვალსარტანის მოქმედების პათოფიზიოლოგიური პრინციპები ჰიპერტენზიით გამოწვეული გულ-სისხლძარღვთა რემოდელირების დროს

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup> დიპლომირებული მედიკოსის ამერიკული პროგრამა

### რეზიუმე

მიოკარდიუმის რემოდელირება არის პროცესი, რომელსაც კარდიომიოციტები, მიოკარდიუმის სხვა უჯრედები (ენდოთელური უჯრედები, ფიბრობლასტები, პერიციტები და იმუნური უჯრედები), მექანიკური და არა მექანიკური სტიმულის საპასუხოდ ცირკულაციიდან გადმოსროლილი უჯრედები (მაგ., იმუნური და ანთებითი უჯრედები) ახორციელებენ. შედეგად, კარდიომიოციტების, ინტერსტიციული მატრიქსისა და კორონარული სისხლძარღვების შემადგენლობა, მოცულობა და ფიზიოლოგია ურთიერთდაკავშირებულ ცვლილებებს განიცდის. ეს ცვლილებები საშიანო გავლენას ახდენს ჰიპერტენზიული პაციენტების კლინიკურ შედეგებზე -



გაზრდილი პარკუჭის რივიდულობა იწვევს სისტოლურ ან დიასტოლურ დისფუნქციას და ზრდის ფიბრილაციის რისკს. ამიტომ, გულ-სისხლძარღვთა რემოდელირების შემცირება არის ამ პაციენტების კლინიკური მართვის მთავარი მიზანი. რამდენიმე წამალი, როგორცაა ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები, ბეტა ბლოკატორები და ალდოსტერონის ანტაგონისტები, მუდმივად ამცირებენ მიოკარდიუმის რემოდელირებას ცხოველურ მოდელებსა და კლინიკურ კვლევებში, ამიტომ, ამ მიზნით, ისინი ფართოდ გამოიყენება პრაქტიკაში.

ნეპრილიზინის ინჰიბიტორ - საკუბიტრილისა, და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტ - ვალსარტანის კომბინაცია, რომელსაც დადებითი კლინიკური შედეგები აქვს შემცირებული განდევნის ფრაქციის მქონე გულის უკმარისობიან პაციენტებში, ბოლო დროს მეცნიერების დიდი ყურადღება მიიპყრო შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის მქონე გულის უკმარისობიანი პაციენტების სამკურნალოდაც. ამ ორი პრეპარატის კომბინაცია იწვევს ნატრიურეზული პეპტიდების დაგროვების (რომლებსაც ნატრიურეზული და სისხლძარღვების გლუვი კუნთების მოსაღუნებელი ფუნქციები აქვს) და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ეფექტების შემცირებას, რაც კარდიოპროტექტორული და ანტიჰიპერტენზიული ეფექტებით გამოირჩევა და ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა ფიბროზს.

აღსანიშნავია, რომ საკუბიტრილი/ვალსარტანს ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორ, პერინდოპრილთან შედარებით, ვირთაგვებში უკეთესი ეფექტი ჰქონდა გულის რემოდელირებისა და განდევნის ფრაქციაზე. თუმცა, ეს მხოლოდ წინასწარი მონაცემებია და უფრო ფართო კვლევები უნდა ჩატარდეს როგორც ექსპერიმენტულ, ასევე კლინიკურ გარემოში, რათა სრულად გამოვლინდეს პრეპარატის მოქმედების მექანიზმები სხვადასხვა ტიპის არტერიული ჰიპერტენზიის მართვაში.

**Introduction.** One of the major effects of hypertension on the heart is diffuse myocardial fibrosis. Fibrosis is caused by increased deposition of extracellular matrix (ECM), particularly collagen type I and type III fibers within the interstitium and coronary arteries [3]. Excessive collagen within the myocardium in HHD results from several steps: [12,15] resident fibroblasts and other cells differentiate into myofibroblasts; synthesis and secretion of procollagen increase; procollagen is converted into microfibril-forming collagen by proteinases; collagen microfibrils assemble to form fibrils; and a lysyl oxidase cross-links the fibrils to form collagen fibers. The key points are the following: myocardial stretch releases growth factors such as TGF- $\beta$  and angiotensin II [24], both of which induce fibrosis [16,19]; and TGF- $\beta$ 1 upregulates lysyl oxidase, which creates collagen crosslinks [21]. Therefore, there are known mechanisms both for the stretch-up-regulated production of collagen and its cross linking. While myocardial hypertrophy can potentially compensate for fibrosis [8,9], ECM deposition is almost always pathological due to the risk of fibrillation and increased ventricular stiffness leading to systolic or diastolic dysfunction [5].

The hypertrophy of cardiomyocytes is another consequence of cardiovascular remodeling secondary to hypertension. It is the main mechanism by which the wall stress imposed on the LV wall by pressure overload decreases. Myocardial hypertrophy involves stimulation of intracellular signaling cascades, Janus kinase 2 (JAK2) way, activates gene expression, and promotes protein synthesis [11,28].

The hypertrophy of cardiomyocytes may be linked to their death as well. The dysregulated protein synthesis and processing cause the accumulation of unfolded proteins. This can lead to the activation of the unfolded protein response, which, in turn, may induce cardiomyocyte apoptosis [7]. In cardiomyocytes isolated from spontaneously hypertensive rats with left ventricular hypertrophy (LVH), an association was found between the activation of unfolded protein response and cardiomyocyte apoptosis [26,27]. Additionally, clinical evidence suggests that in the hypertrophied myocardium, there is a deficiency of the factors that prevent apoptosis (eg, gp130/leukemia inhibitory factor receptor survival pathway) [2,4]. Therefore, cardiomyocyte apoptosis is abnormally stimulated in patients with hypertensive heart disease (HHD) [23,13].

In elderly patients, the myocardial contractility is often preserved even when the myocardial relaxation is significantly impaired [25] either due to myocardial fibrosis, hypertrophy, or both. This suggests the existence of a compensatory mechanism that increases contractility and maintains cardiac output despite impaired relaxation.

The arterial baroreflex is one of the factors that regulate blood pressure and cardiovascular variability in the short term. Several humoral, environmental, and behavioral factors can affect the function of the baroreflex, as well as cardiovascular variability. Many central neural structures also regulate blood pressure and contribute to the integrity of the baroreflex. Therefore, brain injuries or ischemia can impair baroreflex and derange blood pressure regulation. Baroreflex dysfunction is also commonly seen in cardiovascular disease. A blunted baroreflex and impaired heart rate variability predict poor outcomes in patients with hypertension, heart failure, and myocardial infarction. The mechanisms underlying these relationships are not well understood and may partly be due to cardiac structural changes secondary to hypertension and/or altered central neural processing of baroreflex signals [54,55].

One such compensatory mechanism is the high activity of the cardiac sympathetic nervous system (CSNS) that increases myocardial contractility [10]. Catecholamines (eg, norepinephrine, epinephrine) stimulate  $\beta$ -receptors in the heart that raises both heart rate and contractility. Similar to fibrosis, increased sympathetic activity is often considered pathological because it is found in dilatation-induced heart failure [18].

Recent studies also indicate the pivotal role of inflammation and immune activation in the pathophysiology of hypertension-induced end-organ damage [17,1]. Experimental evidence shows extensive inflammation in hypertensive animal model-dependent cardiac damage, especially in response to administration of exogenous aldosterone [29], angiotensin II, [2,22] stimulation of the sympathetic nervous system [20] and pressure overload [6]. Injured cardiomyocytes release damage-associated molecular pattern (DAMP) molecules that cause the healthy cardiomyocytes to produce inflammatory mediators such as IL [interleukin]- $1\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  [tumor necrosis factor  $\alpha$ ]. Activation of these mediators, in turn, leads to leukocyte stimulation and recruitment [14].

Several factors contribute to cardiovascular remodelings, such as increased production of vasoconstrictor agents and inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, myocardial hypertrophy, and oxidative stress [30,31]. This is why a combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin receptor antagonist, has recently gained public and scientific attention. Neprilysin (neutral endopeptidase, also known as NEP) breaks down natriuretic peptide, one of the major targets for treating hypertension. Neprilysin Inhibition increases natriuretic peptide levels. Natriuretic peptides, in turn, induce natriuresis and vasodilation and inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system. Neprilysin also breaks down vasoconstrictive peptides such as angiotensin II and endothelin. Therefore, the hypotensive effect of the neprilysin inhibitor is mitigated by increased vasoconstrictive peptides [32]. Although the combined inhibitor of neprilysin and ACE, omapatrilat, has a stronger hypotensive effect than enalapril [33], concomitant use of neprilysin and ACE inhibitors increases the risk of angioedema. This is because inhibition of neprilysin leads to accumulation of substance P while inhibition of angiotensin-converting enzyme leads to accumulation of bradykinin. Substance P and bradykinin both cause angioedema. In contrast, AT1 receptor antagonists do not inhibit bradykinin metabolism. This is why valsartan was selected for combination sacubitril. The positive clinical outcome of sacubitril/valsartan has been well documented in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Additionally, this combination is promising for patients with heart failure with preserved ejection fraction and hypertension, especially for those with isolated systolic hypertension [34,35,36,37].

**Literature Review.** While blood pressure is regulated by various interconnected mechanisms, the vasoactive peptides, hormones, and the enzymes involved in their synthesis and degradation play a key role. Peptidases and peptide receptors are important targets for the development of new antihypertensive medications [39]. The combination of a dual-acting, neprilysin (NEP) inhibitor and an angiotensin receptor antagonist (ARB) (LCZ696 or sacubitril/valsartan, called), is a new drug containing the equivalent amount of valsartan and sacubitril. It is the first and, so far, the only representative of this group of drugs [40]. On one hand, these drugs inhibit neprilysin and promote the accumulation of natriuretic peptides. On the other hand, they reduce the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system without accumulation of bradykinin [41]. Natriuretic peptides are structurally similar molecules that activate guanylyl cyclase. They have natriuretic and vascular smooth muscle relaxant properties and, therefore, regulate cardiovascular and renal systems. In general, natriuretic peptides have cardioprotective and antihypertensive effects; they maintain homeostasis and reduce cardiovascular fibrosis [42]. Three forms

of the natriuretic peptide are known: atrial natriuretic peptide (ANP), type B natriuretic peptide first isolated from the brain (BNP), and type C natriuretic peptide (CNP). Expression and accumulation of ANP in granules occur mostly in the atrium. However, it is also found in other tissue, such as ventricles and kidneys. It is released in response to the atrial wall stretching as well as the hormones and peptides such as endothelin, angiotensin 1-9, angiotensin 1-7 [43]. BNP is identified in greater numbers in the ventricles, where its gene transcription is regulated by myocardial strain. The amount of both natriuretic peptides increases more than 100-fold in patients with heart failure [38,44]. There is a minimal amount of CNP in the heart so its concentration in plasma does not change in heart failure. CNP is present in large numbers in chondrocytes, and it regulates bone growth. CNP is also found in the endothelium and it causes hyperpolarization and relaxation of the blood vessel wall [45]. Intravenous use of ANP and BNP recombinant peptides has shown positive effects in patients with heart failure. Although pronounced hypotension and a short half-life have limited their use in patients with heart failure [46], more stable analogs are currently being studied. A different approach to increasing the amount of circulating natriuretic peptides is to use a neprilysin (NEP) inhibitor. The use of a NEP inhibitor to lower blood pressure is effective only in combination with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors [47]. Neprilysin (also known as Neutral Endopeptidase 24.11, Enkephalinase or CD10; EC 3.4.24.11) binds to the cell surface. It has a large extracellular catalytic domain C-terminal that degrades physiologically active peptides, namely natriuretic II S, endothelin-1, etc. However, clinical trials have not shown the high efficacy of these drugs [48]. Inhibition of NEP has been shown to increase plasma levels of vasodilatory natriuretic peptides, adrenomedullin, and bradykinin. However, studies have also shown that inhibition of NEP increases the levels of angiotensin II and endothelin-1, which have the vasoconstrictive effect [49]. Angiotensin I is more of a substrate for NEP, so an increase in angiotensin II during inhibition of NEP is more driven by an increase in its production from angiotensin I than a decrease in angiotensin II degradation. Given this fact, the NEP inhibitor was initially proposed in combination with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. However, the ACE / NEP inhibitor, omapatrilat, turned out not promising drug due to the increased risk of angioedema. Angiotensin 1 (AT1) and 2 (AT2) receptors are G protein-coupled receptors. The binding of angiotensin II to the AT1 receptor activates various signaling systems, leading to hypertension, endothelial dysfunction, vascular remodeling, and organ damage. Valsartan is an orally active nonspecific triazoline product that reduces angiotensin II-induced vasoconstriction and water and salt retention by inhibiting AT1 receptors.

The combination of the NEP inhibitor sacubitril and the angiotensin receptor antagonist valsartan increases NEP activity and inhibits the renin-angiotensin system without interfering with bradykinin accumulation and NEP-associated vasoprotective effects [14]. A large-scale clinical trial of PARADIGM-HF evaluated the use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with impaired ejection fraction (HFrEF) and sustained ejection fraction (HFpEF) and confirmed its superior efficacy over enalapril [50,51]. The use of sacubitril/valsartan was in patients with HfrEF. Despite the clinical benefits of this drug, it has since been used only for heart failure in European and American guidelines. However, the other possible indications for this medication are less explored. This, relatively, could be explained by the so-called "Clinical inertia" [52], which is associated with lower awareness of the drug, refraining from changing treatment in stable patients, and reimbursement problems by insurance companies. Although studies have shown that widespread use of sacubitril/valsartan can reduce mortality and stabilize patient status.

Possible future indications for sacubitril/valsartan include arterial hypertension, heart failure with sustained ejection fraction, myocardial infarction, diabetic nephropathy, stroke. Importantly, sacubitril/valsartan showed a better effect on cardiac remodeling and ejection fraction compared with ACE inhibitor perindopril in rats [53]. It is noteworthy, that based on several small-scale pilot studies, the antihypertensive effect of sacubitril/valsartan was particularly pronounced in systolic blood pressure and isolated systolic hypertension in the elderly. However, these are only preliminary data and it is necessary to conduct additional experimental studies and more extensive randomized clinical trials. It will aid in fully revealing the mechanisms of action of the drug in the management of various types of arterial hypertension, especially in its resistant forms.

**Conclusion.** Putting together the links between hypertension-induced cardiovascular remodeling and the detrimental clinical outcomes of patients with hypertensive heart disease, aiming to reduce cardiovascular remodeling is key for the overall clinical care of these patients. A combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin receptor antagonist, which has positive clinical outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction, has recently gained public and scientific attention for patients with heart failure with preserved ejection fraction and hypertension (especially for those with isolated systolic hypertension). Importantly, sacubitril/valsartan showed a better effect on cardiac remodeling and reversal fraction compared with ACE inhibitor perindopril in rats. However, these are only preliminary data and further research should be conducted in both experimental and clinical settings.

#### References:

- Altara R, Mallat Z, Booz GW, Zouein FA. The CXCL10/CXCR3 axis and cardiac inflammation: implications for immunotherapy to treat infectious and noninfectious diseases of the heart. *J Immunol Res*. 2016; 2016:4396368. doi: 10.1155/2016/4396368.
- Behr TM, Willette RN, Coatney RW, Berova M, Angermann CE, Anderson K, Sackner-Bernstein JD, Barone FC. Eprosartan improves cardiac performance, reduces cardiac hypertrophy and mortality and downregulates myocardial monocyte chemoattractant protein-1 and inflammation in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2004; 22:583–592.
- Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007; 117:568–575. doi: 10.1172/JCI31044.
- Chen MA (2009). Heart failure with preserved ejection fraction in older adults. *Am J Med* 122, 713–723.
- Creemers EE & Pinto YM (2011). Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res* 89, 265–272.
- Deckx S, Heggermont W, Carai P, Rienks M, Dresselaers T, Himmelreich U, van Leeuwen R, Lommen W, van der Velden J, Gonzalez A, Diez J, Papageorgiou AP, Heymans S. Osteoglycin prevents the development of age-related diastolic dysfunction during pressure overload by reducing cardiac fibrosis and inflammation. *Matrix Biol*. 2018; 66:110–124. doi: 10.1016/j.matbio.2017.09.002.
- Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ Res*. 2011; 108:629–642. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226803.
- Drazner MH (2011). The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 123, 327–334.
- Egan Benova T, Szeiffova Bacova B, Viczenczova C, Diez E, Barancik M & Tribulova N (2016). Protection of cardiac cell-to-cell coupling attenuates myocardial remodeling and proarrhythmia induced by hypertension. *Physiol Res* 65 Suppl 1, S29–S42.
- Goldberg LI, Bloodwell RD, Braunwald E & Morrow AG (1960). The direct effects of norepinephrine, epinephrine, and methoxamine on myocardial contractile force in man. *Circulation* 22, 1125–1132.
- González A, Arantxa González From the Program of Cardiovascular Diseases, Ravassa S, et al. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension*. Published July 23, 2018. Accessed April 13, 2022. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125>.
- González A, López B, Querejeta R & Díez J (2002). Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 34, 1585–1593.
- González A, Ravassa S, Loperena I, López B, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens*. 2007; 25:2148–2157. doi: 10.1097/HJH.0b013e32828626e2.
- González GE, Rhaleb N-E, D'Ambrosio MA, Nakagawa P, Liao T-D, Peterson EL, Leung P, Dai X, Janic B, Liu Y-H, Yang X-P & Carretero OA (2016). Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 311, H1287–H1296.
- González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:1696–1706. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.021.
- Knöll R, Iaccarino G, Tarone G, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Leite-Moreira AF, Sugden PH, Balligand JL; European Society of Cardiology. Towards a re-definition of 'cardiac hypertrophy' through a rational

- characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group 'Myocardial Function' of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13:811–819. doi: 10.1093/eurjhf/hfr071.
17. Kvakani H, Luft FC, Muller DN. Role of the immune system in hypertensive target organ damage. *Trends Cardiovasc Med.* 2009; 19:242–246. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.004.
  18. Kyuma M, Nakata T, Hashimoto A & Nagao K (2004). Incremental prognostic implications of brain natriuretic peptide, cardiac sympathetic nerve innervation, and noncardiac disorders in patients with heart failure. *J Nucl Med* 45, 155–164.
  19. Leask A & Abraham DJ (2004). TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 18, 816–827.
  20. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension.* 2010; 55:270–276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142042.
  21. McCormick RJ & Thomas DP (1998). Collagen crosslinking in the heart: relationship to development and function. *Basic Appl Myol* 8, 143–150.
  22. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, Takahashi M, Irukayama-Tomobe Y, Yamaguchi I. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor- $\kappa$ -B pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1481–1488. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.043.
  23. Ravassa S, González A, López B, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Upregulation of myocardial Annexin A5 in hypertensive heart disease: association with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2007; 28:2785–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehm370.
  24. Ruwhof C & Laarse A Van Der (2000). Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res* 47, 23–37.
  25. Santulli G & Iaccarino G (2016). Adrenergic signaling in heart failure and cardiovascular aging. *Maturitas* 93, 65–72.
  26. Sun Y, Liu G, Song T, Liu F, Kang W, Zhang Y, Ge Z. Upregulation of GRP78 and caspase-12 in diastolic failing heart. *Acta Biochim Pol.* 2008; 55:511–516.
  27. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79:215–262. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.1.215.
  28. Tomek J, Bub G. Hypertension-induced remodeling: on the interactions of cardiac risk factors. *J Physiol.* 2017; 595(12):4027–4036. doi:10.1113/JP273043
  29. Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, Izumiya Y, Izumi Y, Yukimura T, Ueda M, Yoshiyama M, Iwao H. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens Res.* 2005; 28:447–455. doi: 10.1291/hypres.28.447.
  30. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G, Querejeta R, Bayés-Genís A, Díez J. Myocardial Remodeling in Hypertension. *Hypertension.* 2018 Sep; 72(3):549–558.
  31. Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens.* 2013; 2013:808353. doi: 10.1155/2013/808353. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23970958; PMCID: PMC3736482.
  32. James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.*: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311(5): 507–20.
  33. Kostis JB, Packer M, Black HR, *et al.*: Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004; 17(2):103–11.
  34. Oparil S, Schmieder RE: New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res.* 2015; 116(6):1074–95.
  35. Macdonald PS: Combined angiotensin receptor/neprilysin inhibitors: a review of the new paradigm in the management of chronic heart failure. *Clin Ther.* 2015; 37(10): 2199–205.
  36. Hubers SA, Brown NJ: Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation.* 2016; 133(11): 1115–24
  37. Riddell E, Vader JM. Potential expanded indications for neprilysin inhibitors. *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14(2):134–145.
  38. Renato De Vecchis, Silvia Soreca, Carmelina Ariano, Anti-Hypertensive Effect of Sacubitril/Valsartan: A MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials, *Cardiol Res.* 2019; 10 (1), 24–33.

39. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) - A possible new treatment for hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 118(1):14-22.
40. Guet al., 2010; Ruilope et al., 2010; McMurray et al., 2013; Vardeny et al., 2014.
41. Lauren B. Arendse, A. H. Jan Danser, Marko Poglitsch, Rhian M. Touyz, John C. Burnett, Jr., Catherine Llorens-Cortes, Mario R. Ehlers, and Edward D. Sturrock, Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure, *Pharmacol Rev*, 2019; 71:539–570
42. Pandey KN (2005) Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 26:901–932.
43. Soualmia H, Barthelemy C, Masson F, Maistre G, Eurin J, and Carayon A (1997) Angiotensin II-induced phosphoinositide production and atrial natriuretic peptide release in rat atrial tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 29:605–611.
44. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, and Hoffman A (2004) Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 102:223–241.
45. Villar IC, Panayiotou CM, Sheraz A, Madhani M, Scotland RS, Nobles M, KempHarper B, Ahluwalia A, and Hobbs AJ (2007) Definitive role for natriuretic peptide receptor-C in mediating the vasorelaxant activity of C-type natriuretic peptide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Cardiovasc Res* 74:515–525.
46. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, et al. (2011) Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [published correction appears in *N Engl J Med* (2011) 365:773]. *N Engl J Med* 365:32–43.
47. Campbell DJ and Habener JF (1986) Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 78:31–39.
48. Cleland JG and Swedberg K; The International Ecdotril Multi-centre Dose-ranging Study Investigators (1998) Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecdotril in heart failure. *Lancet* 351:1657–58.
49. Roksnoer LC, van Veghel R, de Vries R, Garrelds IM, Bhaggoe UM, Friesema EC, Leijten FP, Poglitsch M, Domenig O, Clahsen-van Groningen MC, et al. (2015) Optimum AT1 receptor-neprilysin inhibition has superior cardioprotective effects compared with AT1 receptor blockade alone in hypertensive rats. *Kidney Int* 88:109–120.
50. HFREF (McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004.
51. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Kober L, Desai AS, Lefkowitz MP, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, et al. (2018) Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective.
52. Jarcho J (2019) PIONEERING the in-hospital initiation of sacubitril-valsartan. *N Engl J Med* 380:590–91.
53. Kompa AR, Lu J, Weller TJ, Kelly DJ, Krum H, von Lueder TG, and Wang BH (2018) Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol* 258:192–198.
54. Kougas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit.* 2010; 16(1): RA1-RA8.
55. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26 Suppl 2: S7-16. PMID: 8642810.

*ДАВИД ГОЛОШВИЛИ<sup>1</sup>, ЗУРАБ ЗААЛИШВИЛИ<sup>2</sup>, ДИАНА КЕРАТИШВИЛИ<sup>2</sup>,  
МАЙЯ ОКУДЖАВА<sup>1</sup>, НИКОЛОЗ ГОНГАДЗЕ<sup>1</sup>, МАНАНА ГОНГАДЗЕ<sup>1</sup>*

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ВЛИЯНИЯ САКУБИТРИЛ-ВАЛСАРТАНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЗВАННОЕ ГИПЕРТОНИЕЙ**

<sup>1</sup>Тбилисский Государственный Медицинский Университет, факультет медицинской фармакологии;

<sup>2</sup> Американская программа дипломированного врача

**РЕЗЮМЕ**

Ремоделирование миокарда - это процесс, выполняемый кардиомиоцитами, другими клетками в миокарде (эндотелиальные клетки, фибробласты, перициты и иммунные клетки). В результате

композиция, объем и физиология кардиомиоцитов, интерстициальной матрицы и коронарных сосудов подвергаются взаимосвязанным изменениям. Эти изменения вредно влияют на клинические результаты пациентов с гипертонической болезнью сердца (ННД) из-за риска фибрилляции и повышенной жесткости желудочков, приводящих к систолической или диастолической дисфункции. Следовательно, уменьшить сердечно-сосудистые ремоделирование является основной целью для общей клинической помощи этим пациентам.

Несколько препаратов, таких как ангиотензиновые ингибиторы фермента, бета-блокаторы и антагонисты альдостерона широко используется для уменьшения ремоделирования миокарда. Комбинация сакубитрила, ингибитора неприлизина и вальсартана, антагониста рецептора ангиотензина, который имеет положительные клинические результаты у пациентов с сердечной недостаточностью с уменьшенной фракцией выброса, недавно привлекло общественное и научное внимание для пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Способствуя накоплению натрийуретических пептидов, которые обладают натрийуретическими и сосудистыми релаксантами свойствами и снижением влияния системы ренин-ангиотензин-альдостерона, комбинация этих двух препаратов имеет кардиопротективные и антигипертензивные эффекты и уменьшает кардиоподобный фиброз. Следует отметить, что Sacubitril/Valsartan показал лучшее влияние на ремоделирование сердца и фракцию обращения по сравнению с периндоприлом ингибитора АСЕ у крыс. Тем не менее, это только предварительные данные, и более широкие исследования должны проводиться как в экспериментальных, так и в клинических условиях, чтобы полностью выявить механизмы действия препарата при лечении различных типов артериальной гипертонии.

*DAVID GOLOSHVILI<sup>1</sup>, ZURAB ZAALISHVILI<sup>2</sup>, DIANA KERATISHVILI<sup>2</sup>,  
MAIA OKUJAV A<sup>1</sup>, NIKOLOZ GONGADZE<sup>1</sup>, MANANA GHONGHADZE<sup>1</sup>*

#### **PATHOPHYSIOLOGICAL PRINCIPLES UNDERLYING THE EFFECT OF SACUBITRIL-VALSARTAN ON HYPERTENSION-INDUCED CARDIOVASCULAR REMODELING**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology; <sup>2</sup>American MD Program.

#### **SUMMARY**

Myocardial remodeling is a process executed by cardiomyocytes, other cells within the myocardium (i.e, endothelial cells, fibroblasts, pericytes, and immune cells), and cells recruited from the circulation (e.g, immune and inflammatory cells) in response to mechanical and non-mechanical stimuli. As a result, the composition, volume, and physiology of cardiomyocytes, the interstitial matrix, and the coronary vessels undergo interrelated changes. These changes detrimentally affect the clinical outcomes of patients with hypertensive heart disease (HHD), due to the risk of fibrillation and increased ventricular stiffness leading to systolic or diastolic dysfunction. Therefore, to reduce cardiovascular remodeling is the main aim for the overall clinical care of these patients.

Several drugs, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers, and aldosterone antagonists, have been consistently shown to decrease remodeling in animal models and in clinical trials, and are currently widely used to decrease myocardial remodeling. A combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin receptor antagonist, which has positive clinical outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction, has recently gained public and scientific attention for patients with heart failure with preserved ejection fraction. By promoting the accumulation of natriuretic peptides, which have natriuretic and vascular smooth muscle relaxant properties and by reducing the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system, the combination of these two drugs has cardioprotective and antihypertensive effects and reduces cardiovascular fibrosis. It is noteworthy, that sacubitril/valsartan showed a better effect on cardiac remodeling and reversal fraction compared with ACE inhibitor perindopril in rats. However, these are only preliminary data and more extensive studies should be conducted in both experimental and clinical settings in order to fully reveal the mechanisms of action of the drug in the management of various types of arterial hypertension.

**Keywords:** sacubitril/valsartan, arterial hypertension, cardiac remodeling

ეკატერინე ტიკარაძე<sup>1,2</sup>, ეკა შეკილაძე<sup>1</sup>, მარინა ციმაკურიძე<sup>2</sup>, გიორგი ორმოცაძე<sup>1,3</sup>,  
 ლალი ბაქრაძე<sup>2</sup>, გუბაშ შარაშენიძე<sup>1</sup>, სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე<sup>1</sup>,  
 თამარ სანიკიძე<sup>1,3</sup>, მაია ციმაკურიძე<sup>2</sup>

ერთროციტების მემბრანის ცილების შთანთქმის სპექტრი საჩხერის რაიონის  
 სოფლების მოსახლეობაში

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და  
 ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი;

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კვებისა და ასაკობრივი მედიცინის,  
 გარემოსა და პროფესიული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;

<sup>3</sup>ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, რადიაციული  
 უსაფრთხოების პრობლემათა ლაბორატორია

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.24>

EKATERINE TIKARADZE<sup>1,2</sup>, EKA SHEKILADZE<sup>1</sup>, MARINA TSIMAKURIDZE<sup>2</sup>,  
 GIORGI ORMOTSADZE<sup>1,3</sup>, LALI BAKRADZE<sup>2</sup>, GUBAZ SHARASHENIDZE<sup>1</sup>,

SOPHIO TURABELIDZE-ROBAKIDZE<sup>1</sup>, TAMAR SANIKIDZE<sup>1,3</sup>, MAIA TSIMAKURIDZE<sup>2</sup>

SPECTRUM OF ERYTHROCYTE MEMBRANE PROTEIN ABSORPTION IN THE VILLAGES OF  
 SACHKHERE DISTRICT

<sup>1</sup> Tbilisi State Medical University, Department of Physics, Biophysics, Biomechanics and Information  
 Technologies; <sup>2</sup> Tbilisi State Medical University, Department of Nutrition and Age Medicine,  
 Environment and Professional Health; <sup>3</sup> Beritashvili Experimental Biomedicine Center, Laboratory of  
 Radiation Safety Problems

SUMMARY

*The presented results introduce the absorption intensity of the erythrocytes' membrane proteins of the practically healthy inhabitants of the ethnic homogeneous population of the Sachere region (Georgia).*

*Blood of the practically healthy inhabitants of the villages of the Sachere region - Sareki, Sairhe, and Chorvila, was investigated.*

*The absorption at 230 nm in the erythrocytes' membrane proteins of the inhabitants from Sairhe did not differ from that of the level of the absorption in inhabitants from Chorvilla but was 14% higher in residents from Sareki. It is known that the absorbance at 230 nm is related to the peptide and SS-bonds in the proteins, and its lowering during unfolding proteins and change in their conformation; this can be related to an imbalance of the redox system earlier detected by us in the residents of Sareki in Sairhe.*

*We propose that the intensity of absorption of the erythrocytes' membrane proteins at 230 nm can be considered a risk factor for the development of various chronic diseases, including cancer, associated with oxidative stress.*

**Keywords:** erythrocytes membrane, UV absorption spectra, protein folding

ონკოლოგიური დაავადებების ფართო გავრცელება და მათი წილი მოსახლეობის სიკვდილიანობის სპექტრში აჩენს ამ დაავადებების ეტიოპათოგენების კვლევის და სამედიცინო მეცნიერებების სფეროში მომუშავე მეცნიერების წინაშე პრობლემას გენომის როლის, გარემოს და გენი-გარემოს ურთიერთქმედების შესახებ. მეთოდოლოგიური სირთულეები სტრესორის დონესა და პოპულაციაში ქრონიკული პათოლოგიების სინშირეს შორის მიზეზობრივი კავშირის შეფასებისას დაკავშირებულია დაავადების განვითარების დაბალ რისკთან (ფარდობითი რისკი მერყეობს 1.2-2-ს შორის) და ლატენტური პერიოდის ხანგრძლივობასთან. ამ პრობლემის შესწავლა მრავალი თანმხლები ეგზოგენური ან ენდოგენური ფაქტორების (მიკრობების წყაროების) გათვალისწინებას და ფართომასშტაბიან, გრძელვადიან და ძვირადღირებულ კვლევებს [8].

გარე ფაქტორებისადმი ინდივიდური და პოპულაციური მგრძობელობის სპეციფიკური და არასპეციფიკური მექანიზმების გარკვევა და დაავადების განვითარების ინდივიდური და



პოპულაციური რისკის ახალი ეფექტური პროგნოზული მარკერების შემუშავება თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი პრიორიტეტული სფეროა.

წარმოგიდგინოთ საჩხერეს რაიონის ეთნიკურად ჰომოგენური პოპულაციის პრაქტიკულად ჯანმრთელ რეზიდენტებში ერთროციტების მემბრანული ცილების შთანთქმის სპექტრის კვლევის შედეგებს.

**მასალა და მეთოდები.** გამოკვლეულ იქნა საჩხერის რაიონის სოფელ სარეკის, საირხესა და ჭორვილაში რეზიდენტები, პრაქტიკულად ჯანმრთელი (ორივე სქესი, 50-65 წლის) მაცხოვრებლები (სულ 400 კაცი) (I ჯგუფი - სარეკის მცხოვრები 136 კაცი (32 კაცი, 104 ქალი), II ჯგუფი - საირხის მცხოვრები 132 კაცი (44 მამაკაცი, 88 ქალი), III ჯგუფი - ჭორვილაში მცხოვრები 132 კაცი (20 კაცი, 112 ქალი).

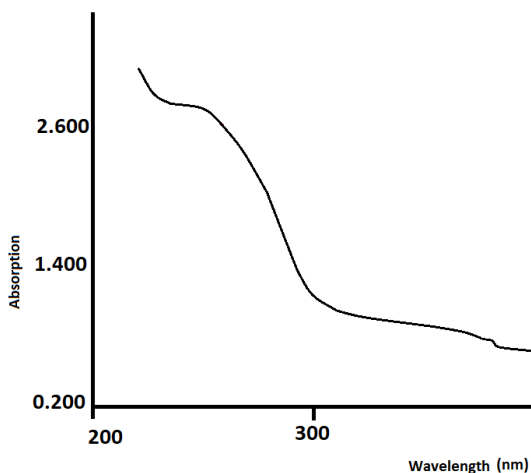
კვლევაში ჩართული იყვნენ პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო: ავთვისებიანი სიმსივნეები, ნიკოტინის მომხმარებლები, ალკოჰოლის ჭარბი მომხმარებელი და მძიმე ქრონიკული დაავადებები (დიაბეტის მძიმე ფორმები, გულის ქრონიკული უკმარისობის 2-3 სტადია, ქრონიკული ბრონქიტი და ა.შ.).

ყველა გამოკვლეულმა პირმა მისცა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

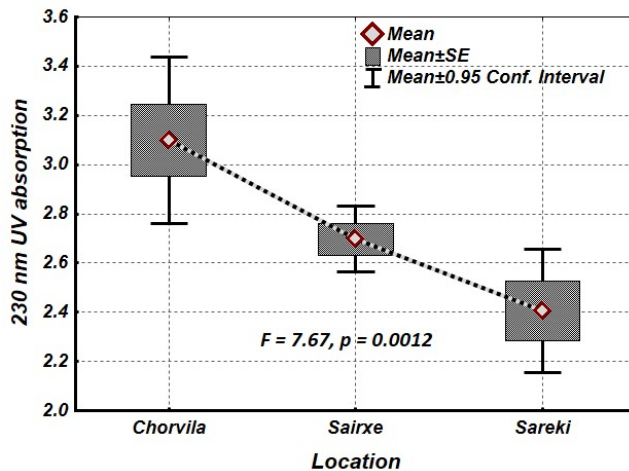
კვლევის დიზაინი დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ.

შეგროვებული სისხლის ნიმუშების ცენტრიფუგირების შემდეგ დალექილი ერთროციტების მემბრანას გამოყოფას ვანარმოვებით ჰასტის მეთოდით [3]. შთანთქმის სპექტრებს ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრულად.

**შედეგები და განხილვა.** ნაჩვენებია ერთროციტების მემბრანული ცილების შთანთქმის სპექტრი 230 ნმ ტალღის სიგრძეზე (ნახ.1) და შთანთქმის საშუალო ინტენსივობის სხვაობა საჩხერის რაიონის ჭორვილას, საირხესა და სარეკის რეზიდენტებში (ნახ.2). როგორც მე-2 სურათიდან ჩანს, საირხეში აღებულ სისხლის ერთროციტების მემბრანული ცილების შთანთქმა 230 ნმ-ზე არ განსხვავდება შთანთქმისაგან ჭორვილას რეზიდენტებში, მაგრამ 14%-ით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე აღნიშნული პარამეტრის მნიშვნელობა სარეკის რეზიდენტებში.



ნახ.1 ერთროციტების მემბრანის ცილების შთანთქმის სპექტრი ტალღის სიგრძეზე 230 ნმ



ნახ.2 ერთროციტების მემბრანის ცილების ტალღის სიგრძეზე 230 ნმ შთანთქმის საშუალო ინტენსივობა (I-ჭორვილა, II-საირხე, III-სარეკი)

მოლეკულურ და სტრუქტურულ ბიოლოგიაში რაოდენობრივი კვლევები ზოგადად მოითხოვს ცილების კონცენტრაციების ზუსტ განსაზღვრას სწრაფი და მარტივი მეთოდით. დადასტურებულია, რომ ულტრაიისფერი შთანთქმა 270-280 ნმ-ზე განპირობებულია ცილებით, რომლებიც შეიცავს არომატულ ამინომჟავებს (განსაკუთრებით ტრიპტოფანს, ტიროზინს და ფენილალანინის ნარჩენებს). ცნობილია, რომ შთანთქმა 200-230 ნმ-ზე განპირობებულია პეპტიდური ბმებით, ხოლო დისულფიდური ბმები იძლევიან შთანთქმას 230-250 ნმ-ზე [1]. ასევე ცნობილია, რომ UV შთანთქმა 230 ნმ მგრძობიარეა ცილის კონფორმაციის მიმართ. ცილის

სსნარების ულტრაიისფერი სპექტრები ჩვეულებრივ წარმოადგენენ ფერდობებს და არა პიკებს და 230 ნმ-ზე სპექტრების დაღმავალი განსხვავებული ფერდობები, ჩვეულებრივ, გვიჩვენებს მემბრანის ცილების დაკვიცილ და გაშლილ კონფორმაციებს, ანუ გაშლილ ცილებს აქვთ უფრო დაბალი შთანთქმა 230 ნმ-ზე, ვიდრე დაკვიცილ ცილებს [9]. მემბრანის ცილის კონფორმაციული ცვლილებები (დაკვიცვა) დაკავშირებულია სხვადასხვა დაავადების მოლეკულურ ეტიოლოგიასთან [5].

იმის გათვალისწინებით, რომ ინტეგრალური მემბრანული ცილები განლაგებულია ლიპიდურ ბიშრეში, მათ კონფორმაციულ მდგომარეობაზე გავლენას ახდენს სუსტი, კონკურენტული ურთიერთქმედებები ცილასა და ლიპიდებს შორის (მემბრანული ცილოვან-ლიპიდური რაფტები). ცილების ფუნქცია განისაზღვრება მათი სპეციფიკური სამგანზომილებიანი სტრუქტურით, რაც უზრუნველსაყფს მის ფუნქციონირებას ყველა უჯრედსა და ორგანიზმში ფიზიოლოგიური და სტრესორული მდგომარეობების დროს. მეტად გავრცელებული სტრესული სიტუაცია ცოცხალ ორგანიზმებში რეაქტიული ჟანგბადის ნაერთების (ROS) დაგროვება და მათი აგრესიული ურთიერთქმედება ბიოლოგიურ მაკრომოლეკულებთან. ROS იწვევს ძირითად მეტაბოლურ, ტრანსკრიპტორულ და პროტეომიურ ცვლილებებს და მნიშვნელოვნად აზიანებს უჯრედულ ჰომეოსტაზს. ცილები ROS-ის ერთ-ერთი მთავარი უჯრედული სამიზნეა, რაც დიდწილად განპირობებულია ცილებში არსებული დამუანგველისადმი მგრძობიარე ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვების დიდი რაოდენობით არსებობით [16]. ყველაზე ხშირად ოქსიდაციური მოდიფიკაციები ფიქსირდება S ჯგუფების შემცველ ცისტეინში და მეთიონინში, რომლებსაც აქვთ ჰიდროქსილ რადიკალებთან ძალიან მაღალი რეაქტიულობის უნარი. გარდა უმეტესად შექცევადი თიოლისა და მეთიონინის დაჟანგვის რეაქციებისა, რომლებიც ხშირად გამოიყენება რედოქსით რეგულირებადი ცილის აქტივობის მოდიფიკაციისათვის, ცილები აგრეთვე განიცდიან გვერდითი ჯაჭვის შეუქცევად მოდიფიკაციას, მათ შორის თიოლის ზეოქსიდაციას, კარბონილაციას და დიტიროზინის წარმოქმნას. ახლად სინთეზირებული პოლიპეპტიდური ჯაჭვები განსაკუთრებით დაუცველია, სავარაუდოდ გვერდითი ჯაჭვის მოდიფიკაციების ცილის კონფორმაციულ დაკვიცვაზე პირდაპირი გავლენის გამო [7]. მომნიშვნელო ცილებიც მგრძობიარეა ოქსიდაციური სტრესისადმი (განსაკუთრებით HO<sup>•</sup> რადიკალების მიმართ), რომელიც ხელს უწყობს მათ ფართო აგრეგაციას [10].

ჩვენს ადრეულ კვლევებში საჩხერის რაიონის სოფლების (ჭორვილა, სარევი, საირხე) პრაქტიკულად ჯანმრთელ პოპულაციაში ნაჩვენები იყო სისხლის შრატის არათვრმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (TAA) საერთო აქტივობის მაღალი ცვალებადობა [13], რასაც თან ახლავს ცვლილებები MnB ეპითელური უჯრედების რაოდენობაში [15]. კერძოდ, სოფლების მცხოვრებთა სისხლის შრატში არათვრმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის მცირე (საირხეში) და უფრო მკვეთრი (სარევიში) მომატება ჭორვილას რეზიდენტების სისხლში დამახასიათებელ დონესთან შედარებით დაკავშირებული უნდა იყოს ამ სოფლების მოსახლეობის ორგანიზმში ჟანგვითი სტრესის გაძლიერებასთან. აღნიშნულმა კი შეიძლება გამოიწვიოს ერთროციტული მემბრანული ცილების ოქსიდაციური მოდიფიკაცია, რაც სარევის მოსახლეობაში ერთროციტების მემბრანული ცილების 230 ნმ ინტერვალში შთანთქმის დაქვეითებით ვლინდება.

მაშასადამე, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციის პირობებში შესაძლებელია ერთროციტების მემბრანული ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაცია, რაც ვლინება 230 ნმ-ზე შთანთქმის შემცირებით. აღნიშნული პარამეტრები შეიძლება განიხილებოდეს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასთან დაკავშირებული სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების [2,4,6,11,12,14], მათ შორის კარცენოგენების რისკის ფაქტორის როლში.

### გამოყენებული ლიტერატურა

1. Anthis NJ., Clore GM. Sequence-specific determination of protein and peptide concentrations by absorbance at 205 nm. *Protein Sci.* 2013 Jun; 22(6): 851–858.
2. Chkhitauri L., Asatiani K., Giorgadze E., Shekiladze E., Sanikidze T. Red Blood Cells membrane proteins in patients with Diabetes Mellitus. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, 2022; 7(1), 36-39.
3. Hasts I., Olivia I. Effect on the erythrocytes of the Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-ATP-ase activity. // *J. Molecular and Cellular Biochemistry*, 1989, Vol. 1, 87-93.

4. Khetsuriani T., Sanikidze T., Khugashvili R. Alterations of oxidative metabolism at the pregnancy attended with pre-eclampsia. *Annals of Biomedical Research and Education*, 2004, 4 (12), 81-82.
5. Marinko JT, Huang H., Penn WD, Capra JA, Schleich JP, Sanders CR. Folding and Misfolding of Human Membrane Proteins in Health and Disease: From Single Molecules to Cellular Proteostasis. *Chem Rev*, 2019; 119:5537-5606.
6. Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S. Alterations of redox-status during psoriasis. *Georgian Med News*, 232, 60-4
7. Medicherla B, Goldberg AL. Heat shock and oxygen radicals stimulate ubiquitin-dependent degradation mainly of newly synthesized proteins. *J Cell Biol.* 2008; 182:663–673.
8. Narayan A. Bhatt at all. Cancer biomarkers - Current perspectives, *Indian J Med Res* 132, 2010, 129-149.
9. Pei-Fen Liu P-F, Avramova L, Park Ch. Revisiting absorbance at 230 nm as a protein unfolding probe. *Analytical Biochemistry* 389 (2009), 165–170.
10. Reichmann D, Voth W, Jakob U. Maintaining a Healthy Proteome during Oxidative Stress *Mol Cell.* 2018 January 18; 69(2): 203–213. doi:10.1016/j.molcel.2017.12.021.
11. Sanikidze T, Chikvaidze E. Role of the free radicals in mechanisms of gallstone formation: An EPR Study *Radiation Protection Dosimetry* 172 (1-3), 317-324.
12. Sanikidze TV, Tkhilava NG, Papava MB, Datunashvili IV, Gongadze MT, et al., Role of free nitrogen and oxygen radicals in the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 141(2), 211-215.
13. Sharashenidze G, Tsimakuridze M, Chkhikvishvili I, Gabunia T, Gogia N, Ormotsadze G. BAYESIAN MODELLING AND INFERENCE OF MIXTURES OF DISTRIBUTIONS OF BLOOD TOTAL ANTIRADICAL ACTIVITY]. *Georgian Med News*, 2021 Jun (315):125-128.
14. Tataradze E., Chabashvili N., Sanikidze T. Physical rehabilitation of stroke patients and redox alterations. *Georgian Medical News*, 2005 (129):66-69.
15. Tikaradze E., Bakradze L., Tsimakuridze M., Zedgenidze A., Sanikidze T., Lomadze E., Ormotsadze G. BAYESIAN MODELLING AND INFERENCE OF MIXTURES OF DISTRIBUTIONS OF MICRONUCLEAR BUCCAL CELLS IN THE POPULATION OF SACHKHERE DISTRICT'S VILLAGES. *Georgian Med News*. 2021 Jul-Aug; (316-317):154-158.
16. Winterbourn CC, Kettle AJ. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxid Redox Signal.* 2013 (18):642–660.

*ЕКАТЕРИНЕ ТИКАРАДЗЕ<sup>1,2</sup>, ЕКА ШЕКИЛАДЗЕ<sup>1</sup>, МАРИНА ЦИМАКУРИДЗЕ<sup>2</sup>,  
ГИОРГИЙ ОРМОЦАДЗЕ<sup>1,3</sup>, ЛАЛИ БАКРАДЗЕ<sup>2</sup>, ГУБАЗ ШАРАШЕНИДЗЕ<sup>1</sup>,  
ТАМАР САНИКИДЗЕ<sup>1,3</sup>, МАЙЯ ЦИМАКУРИДЗЕ<sup>2</sup>*

### **СПЕКТР ПОГЛОЩЕНИЯ МЕМБРАННОГО БЕЛКА ЭРИТРОЦИТОВ В ДЕРЕВНЯХ РАЙОНА САЧХЕРЕ**

<sup>1</sup> Тбилисский Государственный Медицинский университет, Департамент физики, биофизики, биомеханики и информационных технологий

<sup>2</sup> Тбилисский Государственный Медицинский университет, факультет питания и возрастной медицины, окружающей среды и профессионального здоровья

<sup>3</sup> центр экспериментальной биомедицины им. Бериташвили, Лаборатория проблем с радиационной безопасностью

#### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования спектра поглощения белков мембран эритроцитов у практически здоровых жителей этнически однородного населения Сачхерского района.

Были обследованы практически здоровые жители, проживающие в селах Сачхерского района – Сареки, Саирхе и Чорвила.

Поглощение (230 нм) мембранных белков эритроцитов крови жителей Саирхе не отличалось от поглощения у жителей Чорвилы, но было на 14 % выше значения этого показателя

უ жителей Сареки. Известно, что поглощение при 230 нм обусловлено наличием в белках пептидных и SS-связей, а его снижение — разрывом этих связей и изменением конформационной структуры (складыванием) белка. Полученные результаты могут обусловлены дисбалансом окислительно-восстановительной системы, ранее выявленным нами у жителей Сареки в Саирхе.

Мы полагаем, что интенсивность поглощения мембранными белками эритроцитов при 230 нм можно рассматривать как фактор риска развития различных хронических заболеваний, связанных с усилением окислительного стресса, в том числе канцерогенеза.

*ეკატერინე ტიკარაძე<sup>1,2</sup>, ეკა შეყილაძე<sup>1</sup>, მარინა ციმაკურიძე<sup>2</sup>, გიორგი ორმოცაძე<sup>1,3</sup>,  
ლალი ბაქრაძე<sup>2</sup>, გუბაშ შარაშენიძე<sup>1</sup>, სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე<sup>1</sup>,  
თამარ სანიკიძე<sup>1,3</sup>, მათა ციმაკურიძე<sup>2</sup>*

### **ერიტროციტების მემბრანის ცილების შთანთქმის სპექტრი საჩხერის რაიონის სოფლების მოსახლეობაში**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კვებისა და ასაკობრივი მედიცინის, გარემოსა და პროფესიული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი

<sup>3</sup>ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, რადიაციული უსაფრთხოების პრობლემათა ლაბორატორია

### **რეზიუმე**

წარმოდგენილია საჩხერის რაიონის ეთნიკურად ჰომოგენური პოპულაციის პრაქტიკულად ჯანმრთელ რეზიდენტებში ერიტროციტების მემბრანული ცილების შთანთქმის სპექტრის კვლევის შედეგები.

გამოკვლევულ იქნა საჩხერის რაიონის სოფელ სარეკის, საირხესა და ჭორვილაში მცხოვრები პრაქტიკულად ჯანმრთელი რეზიდენტები.

საირხეს რეზიდენტების სისხლის ერიტროციტების მემბრანული ცილების შთანთქმა 230 ნმ-ზე არ განსხვავდება შთანთქმისაგან ჭორვილას რეზიდენტებში, მაგრამ 14%-ით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე აღნიშნული პარამეტრის მნიშვნელობა სარეკის რეზიდენტებში. ცნობილია, რომ შთანთქმა 230 ნმ-ზე განპირობებულია ცილებში სპეციფიკური და S-S-ბმების არსებობით, ხოლო მისი შემცირება - ამ ბმების დარღვევით და ცილის კონფორმაციული სტრუქტურის (დაკეცვის) შეცვლით. მიღებულ შედეგებს ვუკავშირებთ საირხეს და, განსაკუთრებით, სარეკის რეზიდენტებში ჩვენს მიერ აღრე გამოვლენილ რედოქს სიტემის დისბალანსთან.

ვთლით, რომ ერიტროციტების მემბრანული ცილების 230 ნმ-ზე შთანთქმის ინტენსივობა შეიძლება განიხილებოდეს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასთან დაკავშირებული სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების, მათ შორის კარცინოგენების რისკ-ფაქტორის როლში.



გიორგი თურქია<sup>1</sup>, ნინო ლობჯანიძე<sup>1</sup>, მანანა პაპავა<sup>2</sup>, სოფიო ტურაბელიძე-რობაკიძე<sup>1</sup>,  
ეკა შეკილაძე<sup>3</sup>, ნინო კიპიანი<sup>4</sup>

ვირთაგვების უანგვითი მეტაბოლიზმი ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი: <sup>1</sup>ტოქსიკოლოგიის მიმართულება;  
<sup>2</sup>ბიოქიმიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული  
ტექნოლოგიების დეპარტამენტი; <sup>4</sup>ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.25>

GIORGI TURKIA<sup>1</sup>, NINO LOBZHANIDZE<sup>1</sup>, MANANA PAPAVA<sup>2</sup>, SOPHIO TURABELIDZE-  
ROBAKIDZE<sup>1</sup>, EKA SHEKILADZE<sup>3</sup>, NINO KIPIANI<sup>4</sup>

### OXIDATIVE METABOLISM IN RATS WITH ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY

Tbilisi State Medical University: <sup>1</sup>Direction of Toxicology; <sup>2</sup>Department of Biochemistry; <sup>3</sup>Department of  
Physics, Biophysics, Biomechanics and Information Technologies; <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases

#### SUMMARY

Liver failure is one of the most complex and unresolved problems in modern hepatology. The study aimed to study the parameters of oxidative metabolism in rats with acute hepatic insufficiency.

Acute liver failure was induced by ingestion of 20% CCL<sub>4</sub> oily solution. At the end of the experiment (3 weeks later), liver function tests (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total protein, and bilirubin), antioxidant enzymes (catalase, superoxididismutase (SOD)) nitric oxide (NO) were determined.

The results of the study show that 3 weeks after the onset of CCL<sub>4</sub>-induced acute liver failure in rats, significant weight loss, liver dysfunction (increase in ALT, AST, bilirubin, total protein depletion) and oxidative stress (decreased NO content and activity of SOD and catalase).

**Keywords:** acute hepatic insufficiency, oxidative metabolism, nitric oxide

ღვიძლის უკმარისობა თანამედროვე ჰეპატოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე რთული და გადაუჭრელი პრობლემაა. მისი პათოგენეზისა და მკურნალობის მეთოდთა ინტენსიური შესწავლის მიუხედავად (ჰეპატარგის კლინიკის კლასიკურ აღწერას ჯერ კიდევ ჰიპოკრატეს დროიდან ვხვდებით) ლეტალობა კვლავ მაღალია და სადღეისოდ, XXI საუკუნეში, მსოფლიოს საუკეთესო კლინიკებშიც კი 70-80%-ს აღწევს [1,4]. ეტიოლოგიურ ფაქტორთა სიმრავლე, კლინიკურ გამოვლინებათა პოლიმორფიზმი, ღვიძლის უკმარისობის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმების ჯერ კიდევ არასრულყოფილი ცოდნა, რაც დაკავშირებულია ღვიძლის ჭეშმარიტი ფუნქციური მდგომარეობის ობიექტური შეფასების სრულყოფილ ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ კრიტერიუმების არარსებობასთან, ართულებს მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდების შემუშავებას. უანგვითი სტრესი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს ქრონიკული ღვიძლის დაავადების პათოგენეზში [3].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთაგვებზე ექსპერიმენტში, ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს, უანგვითი მეტაბოლიზმის პარამეტრების შესწავლა.

**მასალა და მეთოდები.** საცდელ ცხოველად გამოყენებულ იქნა 60 ვისტარის ხაზის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვა, სხეულის მასით 200-220გრ.

I ჯგუფი - საკონტროლო (10 ვირთაგვა)- 3 დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი და შემდეგი 3 კვირის განმავლობაში ვანარმობდით დაკვირვებას; II ჯგუფი - ექსპერიმენტული (20 ვირთაგვა) - 3 დღის განმავლობაში შეგვყავდა 20%-იანი CCL<sub>4</sub>-ის ზეთოვანი ხსნარი (ზეითუნის ზეთი) (1:1) [2] და შემდეგი 3 კვირის განმავლობაში ვანარმობდით დაკვირვებას.

ექსპერიმენტის ბოლოს, ცხოველის პერიფერიულ სისხლში შესწავლილია ღვიძლის ფუნქციის მაჩვენებლები ((ალანინამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST)), საერთო ცილა და ბილირუბინი), ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდლისმუტაზას (სოდ)) აქტივობა და აზოტის უანგის (NO) შემცველობა. ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების - კატალაზას და სუპეროქსიდ დისმუტაზას აქტივობა

ისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრიის მეთოდით ცილის კონცენტრაციაზე შემდგომი გადათვლით. NO-ს შემცველობას ერთროცითულ მასაში ვსაზღვრავდით გრესის მეთოდით.

მიღებული შედეგების **სტატისტიკური ანალიზი** ჩატარდება SPSS (ვერსია 10.0) პროგრამული პაკეტით. გამოთვლილი იქნება საშუალო სიდიდეები და საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილებები. სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასდება Student-ის t კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრება  $P < 0,05$ -ით. გამოთვლილი იქნება კორელაციები პარამეტრებს შორის.

**შედეგები და განხილვა.** ცხრილებში 1, 2 მოყვანილია ვირთაგვების სხეულის მასის და ღვიძლის ფუნქციის ამსახველი პარამეტრები (ALT, AST, საერთო ცილა და ბილირუბინი) მაჩვენებლები CCL<sub>4</sub>- ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს.

**ცხრილი 1.** ვირთაგვების სხეულის მასის მაჩვენებლები CCL<sub>4</sub>- ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს

ჯგუფი	საწყისი სხეულის მასა (გრ)	სხეულის მასა ექსპერიმენტის ბოლოს (გრ)	სხეულის მასის ცვლილებები (%)
კონტროლი	220±12	250±8	11.36%
CCL <sub>4</sub>	220±18	180±14	18,18%

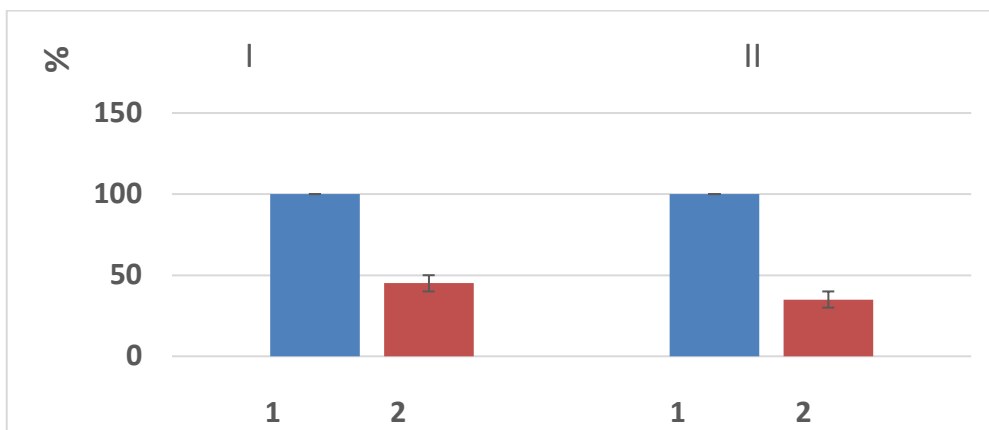
**ცხრილი 2.** ვირთაგვების სისხლის ღვიძლის ფუნქციის ამსახველი პარამეტრები (ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST)), საერთო ცილის და ბილირუბინის მაჩვენებლები CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს

პარამეტრი	კონტროლი	CCL <sub>4</sub> -ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობა
AST (ერთ/მლ)	45.85±0.67	98.76±0.78
ALT (ერთ/მლ)	45.84±0,56	87.56±0.43
საერთო ცილა (გ/დლ)	6.02±0.04	4.51±0.05
ბილირუბინი	0,78±78±0.06	1.69±0.04

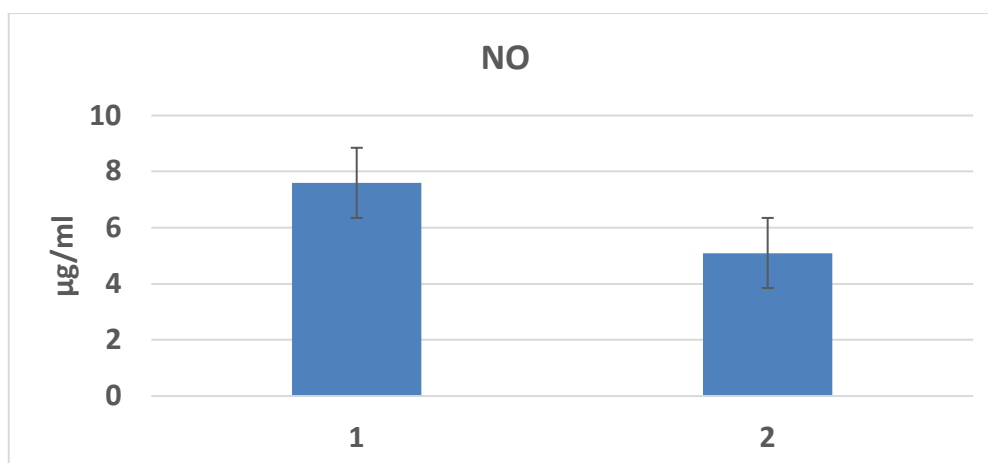
როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, 3 კვირის განმავლობაში საკონტროლო ვირთაგვების სხეულის მასა იზრდება 11,36%-ით, ხოლო CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს - 18,18% მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს ვირთაგვების სისხლში AST, ALT-ს და ბილირუბინის მაჩვენებლები იზრდება 2.15-ჯერ, 1.91 ჯერ და 2.16 ჯერ საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, საერთო ცილის კონცენტრაცია სისხლში მცირდება.

დიაგრამებზე 1, 2 მოყვანილია ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზა, სოდ) აქტივობის და NO-ს შემცველობა CCL<sub>4</sub>- ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს.

**დიაგრამა 1.** ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (I - კატალაზა, II - სოდ) აქტივობის ცვლილებები CCL<sub>4</sub>- ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს (1 - კონტროლი, 2 - CCL<sub>4</sub>- ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობა)



**დიაგრამა 2.** ვირთაგვების სისხლში NO-ს შემცველობის ცვლილებები CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს (1 - კონტროლი, 2 - CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობა)



როგორც დიაგრამა 1-ზე მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობიდან 3 კვირის შემდეგ კატალაზას აქტივობა 45%-ით, ხოლო სოდ-ის აქტივობა 65%-ით მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ დროს სისხლში NO-ს შემცველობა მცირდება 30%-ით. აღნიშნული ცვლილებები ვირთაგვების ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შესახებ მეტყველებს.

მაშასადამე, კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის გამონევიდან 3 კვირის შემდეგ ვირთაგვებში ფიქსირდება წონაში მნიშვნელოვანი კლება, ღვიძლის დისფუნქცია და ოქსიდაციური სტრესის განვითარება.

## References

1. <http://emedicine.medscape.com/article/177354-overview>
2. Adewale O.B, Adekeye A.O, Akintayo C.O, Onikanni A, Sabiu Saheed Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) induced hepatic damage in experimental S prague D awley rats: Antioxidant potential of Xylopi aethiopica. The Journal of Phytopharmacology 2014; 3(2):118-123
3. Basu S. Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: A Classic Model of Lipid Peroxidation and Oxidative Stress. In: Basu S, Wiklund L, Studies on Experimental Models. Totowa: Humana Press; 2011, 467-480.
4. Ichai P, Samuel D Epidemiology of liver failure. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Oct; 35(10):610-7.

*გიორგი ტურკია<sup>1</sup>, ნინო ლობჯანიძე<sup>1</sup>, მანანა პაპავა<sup>2</sup>,  
სოფიო ტურაბელიძე-რობაკიძე<sup>1</sup>, ეკა შეკილაძე<sup>3</sup>, ნინო კიპიანი<sup>4</sup>*  
**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ КРЫС ВО ВРЕМЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Тбилисский Государственный Медицинский университет: <sup>1</sup> направление токсикологии; <sup>2</sup> факультет биохимии; <sup>3</sup> факультет физики, биофизики, биомеханики и информационных технологий; <sup>4</sup> факультет инфекционных заболеваний

## РЕЗЮМЕ

Печеночная недостаточность является одной из самых сложных и нерешенных проблем современной гепатологии. Целью исследования было изучение параметров окислительного метаболизма у крыс с острой печеночной недостаточностью.

Острую печеночную недостаточность индуцировали путем инъекций 20% масляного раствора CCL<sub>4</sub>. В конце эксперимента (через 3 недели) определяли функциональные пробы печени

(ალანინამინოტრანსფერაზა (АЛТ), ასპარტამინოტრანსფერაზა (АСТ), общий белок и билирубин), активность антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза (СОД)) и содержание оксида азота (NO).

Результаты исследования показывают, что через 3 недели после начала CCL4-индуцированной острой печеночной недостаточности у крыс наблюдается значительная потеря веса, дисфункция печени (повышение АЛТ, АСТ, билирубина, истощение общего белка) и развивается окислительный стресс (снижается содержание NO и активность СОД и каталазы).

*გიორგი თურქია<sup>1</sup>, ნინო ლობჯანიძე<sup>1</sup>, მანანა პაპავა<sup>2</sup>, სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე<sup>1</sup>,  
ეკა შეყილაძე<sup>3</sup>, ნინო ყიფიანი<sup>4</sup>*

**ვირთაგვების უანგვითი მეტაბოლიზმი ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი: <sup>1</sup>ტოქსიკოლოგიის მიმართულება;  
<sup>2</sup>ბიოქიმიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული  
ტექნოლოგიების დეპარტამენტი; <sup>4</sup>ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი

### რეზიუმე

ღვიძლის უკმარისობა თანამედროვე ჰეპატოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე რთული და გადაუჭრელი პრობლემაა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპერიმენტში, ვირთაგვებზე ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს, უანგვითი მეტაბოლიზმის პარამეტრების შესწავლა.

ღვიძლის მწვავე უკმარისობას ვინვევდით 20%-იანი CCL<sub>4</sub>-ის ზეთოვანი ხსნარის შეყვანით. ექსპერიმენტის ბოლოს (3 კვირის შემდეგ) ცხოველის პერიფერიულ სისხლში შესწავლილია ღვიძლის ფუნქციის ამსახველი მაჩვენებლები ((ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST)), საერთო ცილა და ბილირუბინი), ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდ-დისმუტაზა (სოდ)) აქტივობა და აზოტის უანგის (NO) შემცველობა.

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ CCL<sub>4</sub>-ით ინდუცირებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის გამონვევიდან 3 კვირის შემდეგ ვირთაგვებში ფიქსირდება წონაში მნიშვნელოვანი კლება, ღვიძლის დისფუნქცია ((ALT-ს, AST-ს, ბილირუბინის მომატება, საერთო ცილის შემცირება), და ოქსიდაციური სტრესის განვითარება (კატალაზას, სოდ-ის აქტივობის და NO-ს შემცველობის დაქვეითება).





ეკა ფრუიძე, თამაზ ჭუმბურიძე

ფარმაცევტი-ექიმის ინტერპროფესიული გაუგებრობები საქართველოში

თსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.26>

EKA PRUIDZE, TAMAZ TCHUMBURIDZE

## INTERPROFESSIONAL MISUNDERSTANDINGS BETWEEN PHARMACISTS AND PHYSICIANS IN GEORGIA

Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy

### SUMMARY

*The aim of the study was deficiencies in the pharmacist-physician's interprofessional communication in Georgia. Pharmacists need communication with the doctor to solve a patient's problems instantly, but most of them are unable to contact the doctor due to communication difficulties or non-collegial attitudes.*

*The study showed that colleagues in Georgia have a certain degree of "distrust" of each other, because they believe that they are in a deal with pharmaceutical companies. Half of the surveyed doctors do not contact the pharmacist because they do not see the need, 15% of the doctors mention the incompetence of the pharmacists. It is noteworthy that pharmacists are more willing to cooperate with physicians than physicians. One-fifth of colleagues have a negative experience of professional collaboration.*

*Inter-professional misunderstandings and communication difficulties between doctors and pharmacists were revealed in Georgia. This systemic problem prevents the pharmacist from optimal patient-oriented pharmaceutical care at a pharmacy.*

*This goes through the category of problems that the good will of one of the parties alone will not be enough to solve it. This requires the involvement of such links in the healthcare system as the Ministry of Health and professional medical associations (doctors and pharmacists). It is necessary to develop complex training and communication programs with high involvement of both parties, which will ultimately lead to the desired result and eliminate the above-mentioned important national specifics in the pharmacist-physician chain.*

**Keywords:** Pharmaceutical Care, pharmacist-physician's communication, misunderstandings

საქართველოში ფარმაცევტულ სერვისებზე გაზრდილი მოთხოვნისა და ფარმაცევტული დარგის დერეგულაციის პირობებში, მეტად მნიშვნელოვანია ფარმაცევტი-ექიმის ინტერპროფესიული კოლაბორაციის მაღალი ხარისხი. ჯანდაცვის სისტემის ყველა მუშაკი, ვინც ამ კომუნიკაციის ჯაჭვშია ჩართული, უნდა გაერთიანდეს პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესებისთვის. ფარმაცევტული ზრუნვა არის ჯანდაცვის სერვისების შემადგენელი ნაწილი და უნდა განხორციელდეს ფარმაცევტების, ექიმების და ჯანდაცვის სხვა სპეციალისტების კოლაბორაციით [1,2,7,8]. თავის მხრივ კოლაბორაცია (თანამშრომლობა) გუნდური მუშაობის პრინციპებზეა დამყარებული და მიუღწეველია კარგი ურთიერთგაგების გარეშე.

არაერთი კვლევა ადასტურებს ფარმაცევტი-ექიმის თანამშრომლობითი მოდელის უპირატესობას მწვავე თუ ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტების მდგომარეობის სწრაფი გაუმჯობესების თვალსაზრისით [3,4].

წამლის ხარისხიანი და უსაფრთხო ადმინისტრირების და პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობის მონიტორინგისთვის მნიშვნელოვანია ჯანდაცვის სპეციალისტების მულტიდისციპლინური ჯგუფების მაღალი ჩართულობა. რაც გულისხმობს კოლეგებს შორის ეფექტურ კომუნიკაციას, ურთიერთპატივისცემას, ნდობას და ერთმანეთის პროფესიული კომპეტენციის ორმხრივ აღიარებას [5,6].

**კვლევი მიზანი:** ფარმაცევტული ზრუნვისას საქართველოში ექიმებსა და ფარმაცევტებს შორის კოლაბორაციის ხარისხის დადგენა და ექიმი-პაციენტი-ფარმაცევტის კომუნიკაციის ჯაჭვში ინტერპროფესიული გაუგებრობების კვლევა.

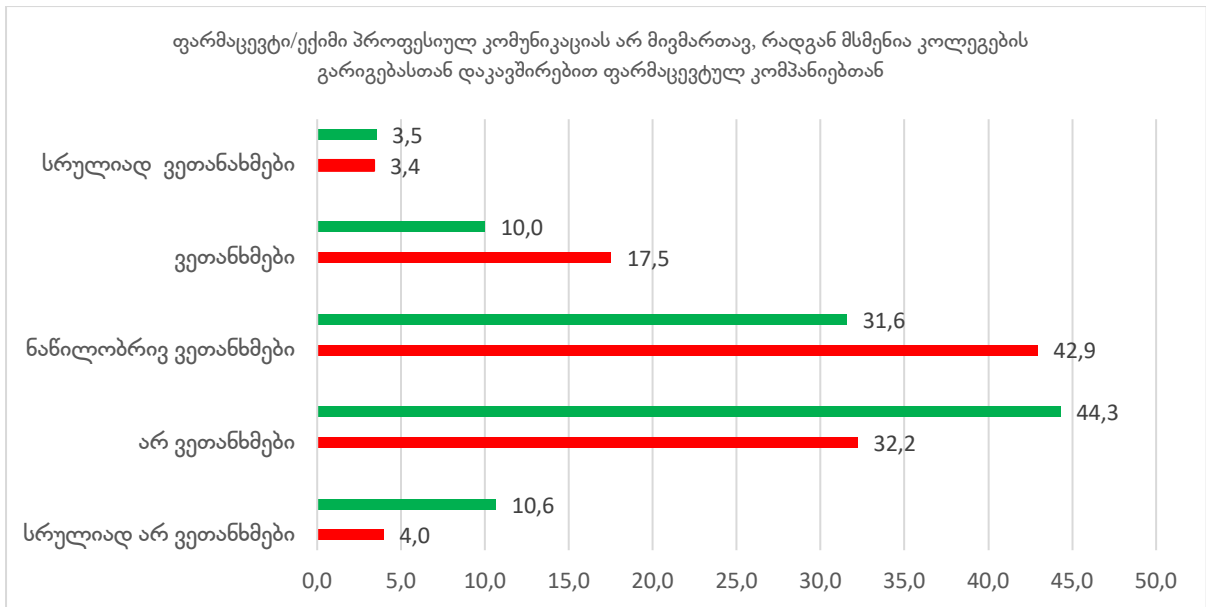
**კვლევის მეთოდი:** 2020 წლის დეკემბერში ელექტრონული კითხვარით, პროგრამა Qualtric-ში, კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 220-მა ექიმმა (დიაგრამაზე მონოდეტული წითელი ფერი), 1309 ფარმაცევტმა (მწვანე ფერი) და 526 პაციენტმა (ლურჯი ფერით). რესპოდენტების დამოკიდებულებები მეტი სიზუსტისთვის გავზომეთ ხუთ ქულიან სკალაზე „სრულიად ვეთანხმები“-დან „სრულიად არ ვეთანხმები“-მდე.

**კვლევის შედეგები:** ფარმაცევტების 41.6% ადასტურებს დებულებას, რომ ავთიაქში ყოველი მეორე რეცეპტით შემოსული პაციენტი მიმართავს მას კითხვით ექიმის დანიშნულებაში ინფორმაციის დასაზუსტებლად, ხოლო ფარმაცევტების 52.4% ადასტურებს, რომ ყოველი მეხუთე პაციენტი მიმართავს მას კითხვებით. გამოკითხული ექიმების ნახევარმა დაადასტურა, რომ დანიშნულების მიცემის შემდეგ პაციენტები იშვიათად მიმართავენ კითხვებით. მხოლოდ ექიმების მესამედმა აღნიშნა, რომ პაციენტები დღეში ერთხელ უკავშირდებიან ინფორმაციის დასაზუსტებლად.

პაციენტების 77.3% ადასტურებს, რომ მათ ხშირად სჭირდებათ დანიშნულებაში წამლის დასახელების, ფორმის და დოზის დაზუსტება, რისთვისაც ფარმაცევტს მიმართავენ. ამას ეთანხმება ფარმაცევტების 82.7% და ექიმების მხოლოდ მესამედი. აღსანიშნავია, რომ წამლის დეფიციტის გამო პაციენტების უმრავლესობა 61.7% დახმარებისთვის კვლავ ფარმაცევტს ირჩევს, რასაც ადასტურებს ფარმაცევტების 57.5% და ექიმების 42.4%. მსგავსი მონაცემები გამოვლინდა, როდესაც პაციენტი ვერ ყიდულობს მედიკამენტს სიძვირის გამო.

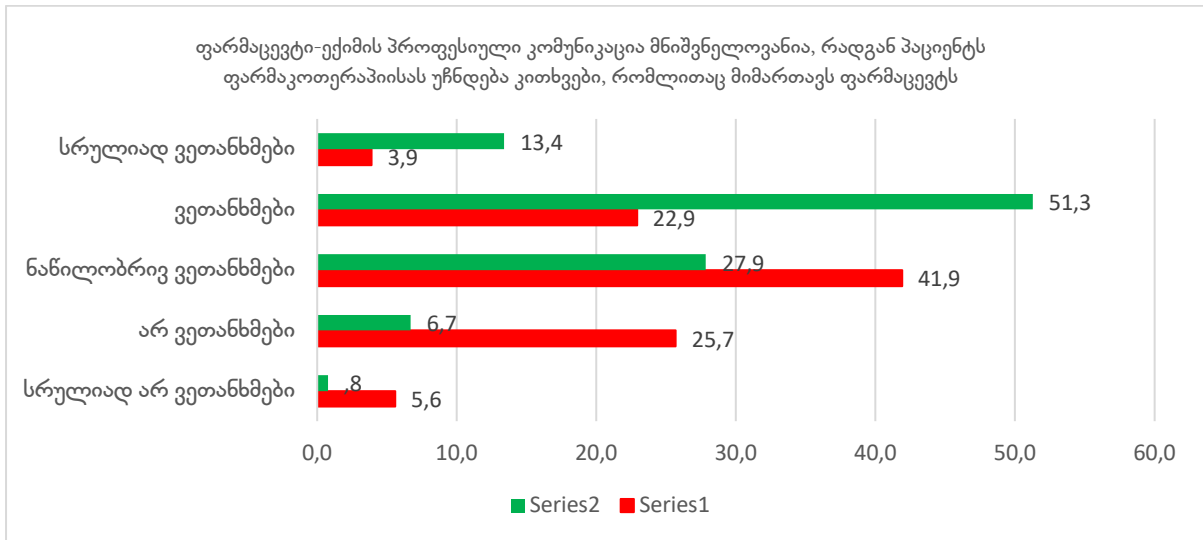
სათანადო ფარმაცევტული ზურნვისთვის ფარმაცევტებს ხშირად სჭირდებათ ექიმთან კომუნიკაცია. „კოლეგასთან პროფესიულ კომუნიკაციას მივმართავ დადებითი გამოცდილების ჩამოყალიბების გამო“ ეთანხმება ფარმაცევტების 43.3% და ექიმების - 33.4%. ნაწილობრივ დაეთანხმა ფარმაცევტების მესამედი და ექიმების - 44.4%. დებულებას არ დაეთანხმა ფარმაცევტების - 18.2% და ექიმების - 22.7%. შედეგების მიხედვით პროფესიული თანამშრომლობის 10%-ით მეტად დადებითი გამოცდილება აქვთ ფარმაცევტებს, ვიდრე ექიმებს. რაც გვაფიქრებინებს, რომ ფარმაცევტებს გაცილებით მაღალი მზაობა აქვთ ექიმებთან კოლაბორაციისა, ვიდრე ექიმებს.

**დიაგრამა N1 ფარმაცევტი/ექიმი პროფესიულ კომუნიკაციას არ მიმართავს**



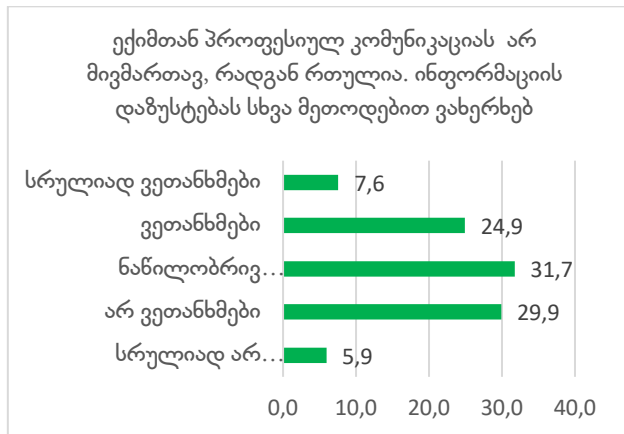
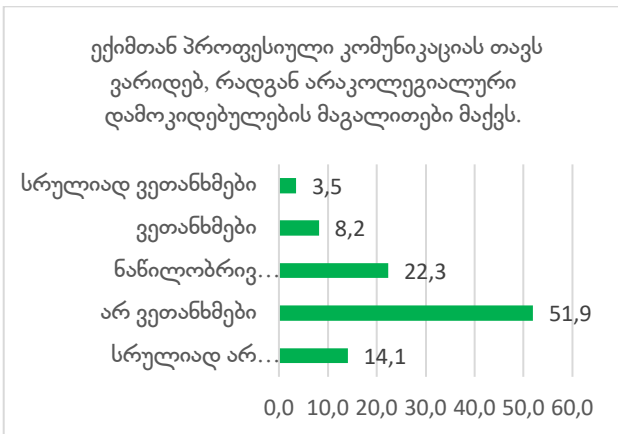
ფარმაცევტების 13.5% და ექიმების 20.9% არ მიმართავენ ინტერპროფესიულ კომუნიკაციას, რადგან სმენიან კოლეგების გარიგებასთან დაკავშირებით ფარმაცევტულ კომპანიებთან. ფარმაცევტების 54.9% და ექიმების 36.2% არ ეთანხმება, ხოლო ფარმაცევტების მესამედი და ექიმების 42.9% ნაწილობრივ ეთანხმება დებულებას.

**დიაგრამა N2 ფარმაცევტი-ექიმის კომუნიკაციის მნიშვნელობა**



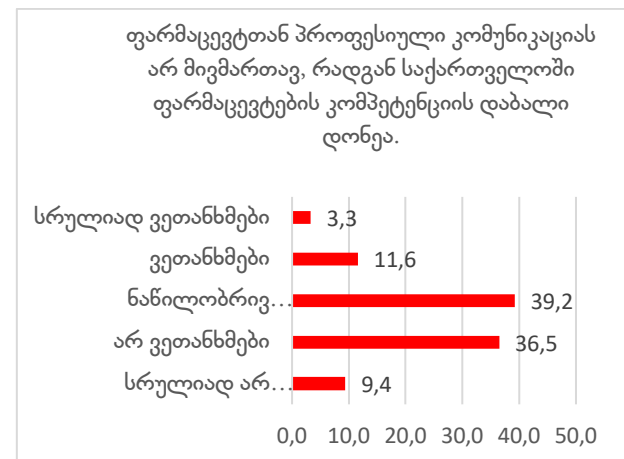
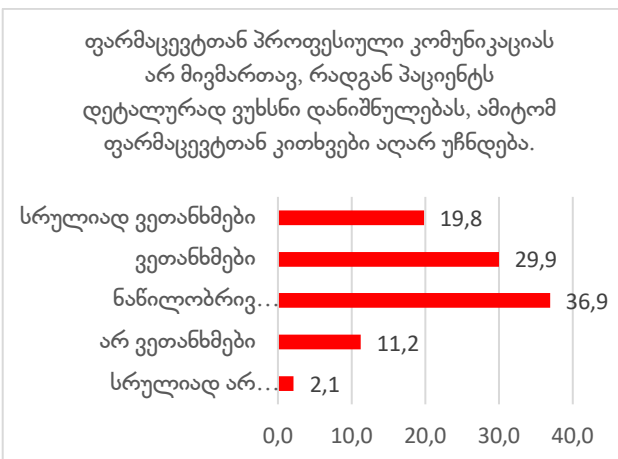
ფარმაცევტების 64.7%-თვის და ექიმების 26.8%-თვის „ფარმაცევტი-ექიმის პროფესიული კომუნიკაცია მნიშვნელოვანია, რადგან პაციენტს მედიკამენტური მკურნალობისას უზრუნველყოფს კითხვები“. გამოკითხული ექიმების მესამედისთვის ფარმაცევტი-ექიმის პროფესიული კომუნიკაცია მნიშვნელოვანი არაა.

**დიაგრამა N3 ფარმაცევტის ექიმთან კოლაბორაციის ხარისხი**



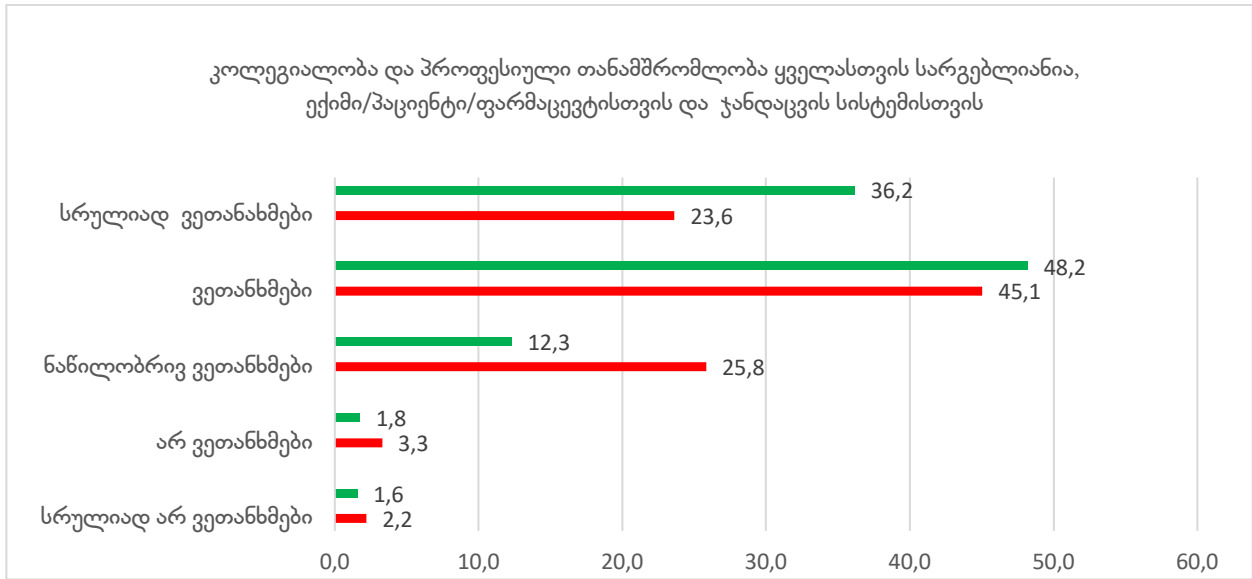
კითხვარის შედეგებით აღმოჩნდა, რომ ფარმაცევტების 11.7% არაკოლეგიალური დამოკიდებულების გამო, ხოლო 32.5% კომუნიკაციის სირთულის გამო არ მიმართავს ექიმთან კომუნიკაციას.

**დიაგრამა N4 ექიმის ფარმაცევტთან კოლაბორაციის ხარისხი**



გამოკითხული ექიმების ნახევარი ფარმაცევტებთან პროფესიულ კომუნიკაციას არ მიმართავს, რადგან ფიქრობს, რომ პაციენტს დანიშნულებას ისე უხნის, რომ მას აფთიაქში ფარმაცევტთან კითხვები აღარ უჩნდება. ექიმების 14.9% ფიქრობს და 39.2% ნაწილობრივ ეთანხმება დებულებას, რომ საქართველოში ფარმაცევტების კომპეტენციის დაბალი დონეა.

**დიაგრამა N5** კოლეგიალური დამოკიდებულების მნიშვნელოვნების აღქმა



დებულებას „კოლეგიალობა და პროფესიული თანამშრომლობა რომ ყველასთვის სარგებელიანია, პაციენტისთვის, ექიმისთვის, ფარმაცევტისთვის და ჯანდაცვის სისტემისთვის“ - ეთანხმება ფარმაცევტების 84% და ექიმების - 68.7%. გამოკითხული ექიმების მეოთხედი ნაწილობრივ ეთანხმება და 5.5% არ ეთანხმება დებულებას.

**დასკვნები:** კვლევის მონაცემებით პაციენტს ხშირად სჭირდება ექიმის დანიშნულებაში წამლის დასახელების, ფორმის და დოზის დაზუსტება ან სიძვირის გამო მედიკამენტის ჩანაცვლება, რისთვისაც საკომუნიკაციოდ ირჩევს ფარმაცევტს, რაც აიხსნება მისი პოზიციით, ხელმისაწვდომობითა და კომფორტულობით.

ფარმაცევტებს სჭირდება ექიმთან დროული კომუნიკაცია პაციენტის პრობლემების მყისიერად გადასაჭრელად, მაგრამ მათი უმრავლესობა ექიმს ვერ უკავშირდება კომუნიკაციის სირთულეების, თუ არაკოლეგიალური დამოკიდებულების გამო.

საქართველოში კოლეგებს გააჩნიათ გარკვეული „უნდობლობის“ ხარისხი ერთმანეთის მიმართ, რადგან თვლიან, რომ ისინი გარიგებაში იმყოფებიან ფარმაცევტულ კომპანიებთან. ფარმაცევტები უფრო მაღალ მზაობას გამოხატავენ ითანამშრომლონ ექიმებთან, ვიდრე ექიმები. გამოკითხული ექიმების ნახევარი არ მიმართავს ფარმაცევტთან კომუნიკაციას, რადგან ვერ ხედავს საჭიროებას, რაც საბჭოთა სისტემის გამოძახილია, რადგან მაშინ ფარმაცევტი პროფიზორად, ანუ წამლის მიმწოდებლად იწოდებოდა. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ მხოლოდ სახელის შეცვლა დასავლურ ყაიდაზე გადასვლას ვერ განაპირობებს. აღსანიშნავია, რომ ექიმების 15% ფარმაცევტებს არაკომპეტენტურად მიიჩნევს. პროფესიული ურთიერთთანამშრომლობის უარყოფითი გამოცდილება აქვთ კოლეგების მეხუთედს. აღსანიშნავია, რომ განსხვავებულ დამოკიდებულებას ამჟღავნებენ ევროპასა და აშშ-ში ნამუშევარი ექიმები, ხედავენ ფარმაცევტებთან თანამშრომლობის საჭიროებას.

საქართველოში გამოვლინდა ინტერპროფესიული გაუგებრობები და კომუნიკაციის სირთულეები ექიმებსა და ფარმაცევტებს შორის. ეს სისტემური პრობლემა ხელს უშლის ფარმაცევტს აფთიაქში განახორციელოს პაციენტზე ორიენტირებული ფარმაცევტული ზრუნვა. აუცილებელია ევროპული გამოცდილების გათვალისწინება დარგის სწორი გზით განვითარებისათვის.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. ფარმაცევტული ზრუნვა. ფარმაცევტის პროფესიული საქმიანობის ძირითადი მიმართულება. თამაზ ჭუმბურიძე, ნინო ნემსინვერიძე. 2018 წ.
2. ფარმაცევტული პრაქტიკის განვითარება ფოკუსშია პაციენტზე ზრუნვა. 2018. თამაზ ჭუმბურიძე, ნათია კვიციანიძე, ეკა ფრუიძე.
3. Brian J Isetts, Daniel E Buffington Evaluation of Pharmacists' Work in a Physician-Pharmacist Collaborative Model for the Management of Hypertension. Epub 2016. DOI: 10.1002/phar.1727
4. Ferro LA, Marcrom RE, Garrelts L. Collaborative practice agreements between pharmacists and physicians. J Am Pharm Assoc. Int J Clin Pharm. 2018 Apr;40(2):474-479. doi: 10.1007/s11096-018-0604-1. Epub 2018 Feb 21.
5. Guidelines on Good Pharmacy Practice: standards for quality of pharmacy services. Working document QAS/10.352/Rev.1. WHO. April 2010.
6. Sarah K. Pontefract, James Hodson. Pharmacist-Physician Communications in a Highly Computerised Hospital: Sign-Off and Action of Electronic Review Messages. June 2009. International Journal of Medical Informatics 78(9):629-37. DOI:10.1016/j.ijmedinf. 2009.04.006
7. Statement on the relationship between Physicians and Pharmacists in medicinal therapy. WMA. 2020.
8. The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region. WHO. 2020.

*ЕКА ПРУИДЗЕ, ТАМАЗ ЧУМБУРИДЗЕ*

**ФАРМАЦЕВТ-ВРАЧ МЕЖПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ НЕДОРАЗУМЕНИЯ В ГРУЗИИ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Департамент социальной и клинической фармации

**РЕЗЮМЕ**

По данным исследования, у пациента часто возникает необходимость уточнить название, форму и дозу выписанного врачом препарата или заменить лекарство в связи с высокой стоимостью, для чего он выбирает для связи фармацевта, который объясняется его доступностью и удобством коммуникации.

Фармацевты нуждаются в своевременной связи с врачом, чтобы мгновенно решить проблемы пациента, но большинство из них не могут связаться с врачом из-за трудностей общения, или неколлегиального отношения. Недостатки меж профессиональной коммуникации фармацевта и врача отрицательно сказываются на процессе фармацевтической помощи пациенту.

Исследование показало, что коллеги в Грузии испытывают определённую степень «недоверия» друг к другу, так как считают, что находятся в сделке с фармацевтическими компаниями. Половина опрошенных врачей не обращаются к фармацевту, потому что не видят необходимости, 15% врачей отмечают некомпетентность фармацевта. Примечательно, что фармацевты более охотно сотрудничают с медиками, чем медики. Пятая часть коллег имеет негативный опыт профессионального сотрудничества.

В Грузии выявлены меж профессиональные недопонимания и трудности в общении между врачами и фармацевтами. Эта системная проблема, которая мешает фармацевту осуществлять в аптеке ориентированную на пациента фармацевтическую помощь.

Это проходит через разряд проблем, для решения которых одной лишь доброй воли одной из сторон будет недостаточно. Для этого необходимо привлечение таких звеньев системы здравоохранения, как Министерство здравоохранения и профессиональные медицинские ассоциации (врачей и фармацевтов). Необходима разработка комплексных обучающих и коммуникативных программ с высокой вовлеченностью обеих сторон, что в конечном итоге обязательно приведёт к желаемому результату и устранил выше отмеченную важную национальную специфику в цепочке фармацевт-врач.

*ეკა ფრუიძე, თამაზ ჭუმბურიძე*  
**ფარმაცევტი-ექიმის ინტერპროფესიული გაუგებრობები საქართველოში**  
 თსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

ფარმაცევტული ზრუნვა არის ჯანდაცვის სერვისების შემადგენელი ნაწილი და უნდა განხორციელდეს ჯანდაცვის სპეციალისტების კოლაბორაციით. კვლევის მიზანს წარმოადგენს საქართველოში ექიმი-ფარმაცევტის კომუნიკაციის ხარისხის და ინტერპროფესიული გაუგებრობების შესწავლა. კვლევის მეთოდად გამოყენებულ იქნა ელ-კითხვარი. გამოკითხულ იქნა 220 ექიმი, 1309 ფარმაცევტი და 526 პაციენტი.

შედეგებით, ფარმაცევტების და პაციენტების უმრავლესობა ადასტურებს, რომ კოლეგებს შორის კომუნიკაცია მეტად მნიშვნელოვანია. ფარმაცევტების 12% არაკოლეგიალური დამოკიდებულების გამო, მესამედი კომუნიკაციის სირთულების გამო, ხოლო 14% - ტენდენციურობის გამო, არ მიმართავენ ინტერპროფესიულ კომუნიკაციას. გამოკითხული ექიმების ნახევარი არ მიმართავს ფარმაცევტთან კომუნიკაციას, რადგან ვერ ხედავს საჭიროებას, ექიმების 15% ფიქრობს, რომ საქართველოში ფარმაცევტების კომპეტენციის დაბალი დონეა. დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ საქართველოში გამოვლინდა კომუნიკაციის სირთულები, ინტერპროფესიული გაუგებრობები ექიმებსა და ფარმაცევტებს შორის. ეს სისტემური პრობლემა ხელს უშლის ფარმაცევტს აფთიაქში განახორციელოს პაციენტზე ორიენტირებული ფარმაცევტული ზრუნვა.



*თეიმურაზ ლომსიანიძე*  
**დანყებიანი კლასების ასაკის ბავშვთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების განხილვა**  
**დინამიკაში**

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.27>

TEIMURAZ LOMSIANIDZE

### PHYSICAL DEVELOPMENT INDICATORS DISCUSSION IN DYNAMICS AMONG THE PRIMARY SCHOOL STUDENTS

Akaki Tsereteli State University, Kutaisi Georgia

#### SUMMARY

*The change in physical development is one that shows the dynamic development of the human body. For observation we have taken the body length, mass, head and chest circumference. The purpose of this work is to analyze the changes that have occurred in virtually healthy primary school students from April 2018 to the present. We were still observing in three schools in Kutaisi, already the fifth graders, in the same children. The average rate of physical development analyzed so far showed:*

1. *Above average rates of physical development among 10- and 11-year-old children were observed in 35.5% of cases (boys) and 38.4% of cases (girls). Others had average data, or slightly lagged behind them.*
2. *In dynamics there was a relevant increase in all the average indicators, in this group of primary school students, there is no delay in physical development. It's very essential while the restrictions imposed by the pandemic.*

**Keywords:** physical development, indicators, primary school

ჩვენი ორგანიზმი მუდმივად იმყოფება გარე სამყაროს ზემოქმედების ქვეშ, განიცდის რა ცვლილებას ნორმის ფარგლებში. ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების ცვლილება ერთ-ერთია, რომელიც გვიჩვენებს ადამიანის ორგანიზმის დინამიურ განვითარებას. მთავარი კრიტერიუმი, რომელიც განსაზღვრავს მონაცემების სისწორეს და სანდოობას, პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების აღწერაა. ჩვენ შემთხვევაში აღებულია სიმაღლე (სხეულის სიგრძე), მასა, თავისა და გულმკერდის გარშემოწერილობა [1,2,3,6,7,10,14].

მოცემული ნაშრომის მიზანია იმ ცვლილებების ანალიზი, რომელიც მოხდა ოთხი წლის განმავლობაში დაწყებითი კლასების მოსწავლეებში. 2018 წლის აპრილის თვეში აღწერილი იყო პირველი მაჩვენებლები. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, კვლევას დაექვემდებარნენ პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვები. გამოირიცხა ისეთი რთული ნოზოლოგიები, რომლებიც მოახდენდნენ გავლენას ძელოვანი სისტემის ჩამოყალიბებაზე. გათვალისწინებული იყო მოსწავლეთა ცხოვრების პირობები. გარდა ამისა, შეგროვდა მშობლებისა და ბავშვების ანამნეზი, მათი დაწვრილებით გამოკითხვის შედეგად [1,3,6,7,8,9,10,14].

დაკვირვებას კვლავ ვანარმოებდით ქუთაისის იმავე სამ სკოლაში. 2018 წელს პირველი კლასის მოსწავლეებში (ასაკი 6 და 7 წელი) გამოკვლეულთა რაოდენობა 105 შეადგენდა. ამავე მოსწავლეებში დაკვირვება ჩატარდა 2019 წელსაც. შემდეგ კი შეზღუდვების გამო იყო 2 წლიანი პაუზა, თუმცა მონაცემები ინახებოდა, რაც ცალკე კვლევის საგანია. უკვე მე-5 კლასის მოსწავლეებში, რომელთა ასაკი 10 და 11 წელი გახდა, გამოკვლეული იყო იგივე ბავშვები, რომელთა რაოდენობამ 90 შეადგინა. აქედან 46 გოგოა და 44 ბიჭია. რაოდენობის კლება გამომწვეული იყო მიგრაციული ფაქტორით. ამ დროისათვის გაანალიზებულია ისევ ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლები. მიღებული საშუალო შედეგები (მოცემულია სანტიმეტრებში) დაჯგუფებული იქნა ცხრილის სახით თითოეული ასაკობრივი კატეგორიისათვის. შედარება მოხდა სხვადასხვა ლიტერატურულ და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებთან [1,4,5,7-14].

**ამ ეტაპზე ანალიზის შემდეგ მივიღეთ:**

1. 10 და 11 წლის ბავშვთა შორის ფიზიკური განვითარების საშუალოზე მაღალი მაჩვენებლები დაფიქსირდა 35,5% შემთხვევაში (ბიჭები), 38,4% შემთხვევაში (გოგოები). დანარჩენებში კი იყო საშუალო მონაცემები, ან უმნიშვნელოდ ჩამორჩებოდა მათ-11,8% შემთხვევაში (ბიჭები), 14,3% შემთხვევაში (გოგოები).
2. როგორც გამოჩნდა, 4 წლის განმავლობაში შესაბამისი მატება განიცადა ყველა საშუალო მაჩვენებელმა. ეს ამჟამად გვაძლევს იმის საფუძველს, რომ დავასკვნათ: დაწყებითი კლასების მოსწავლეთა ამ ჯგუფში, ფიზიკურ განვითარებაში დინამიკაში შეფერხება არ აღინიშნება, რაც მნიშვნელოვანია ბოლო 2 წლის შეზღუდვების ფონზე.
3. ამ ეტაპზე მოძიებული ყველა ინფორმაციის სრულყოფილი ანალიზი და დინამიური დაკვირვება მოგვცემს საშუალებას დავდოთ უფრო სრულყოფილი შედეგები.

**ჩვენს მიერ მიღებული საშუალო მონაცემები**

ასაკი	სხეულის სიგრძე		სხეულის მასა		გულმკერდის გარშემოწერილობა		თავის გარშემოწერილობა	
	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი
6 წელი	115,9	116,1	22,8	22,4	57,5	58,4	51,5	52,8
7 წელი	123,7	123,9	23,4	24,7	58,8	61,7	51,6	53,4
8 წელი	126,1	126,6	25,6	26,1	59,4	61,8	52,3	53,4
9 წელი	128,1	132,5	27,7	29,3	62,7	64,8	52,8	53,7
10 წელი	132,4	138,2	30,9	33,1	64,8	67,8	53,1	54,2
11 წელი	137,5	144,2	33,5	35,9	67,7	70,7	53,4	54,7

**ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის საშუალო მონაცემები**

ასაკი	სხეულის სიგრძე		სხეულის მასა		გულმკერდის გარშემოწერილობა		თავის გარშემოწერილობა	
	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი
6 წელი	115,1	116	20,2	20,5	56,5	57,7	51,4	52,9
7 წელი	120,8	121,7	22,4	22,9	57,8	60,5	51,8	53,1
8 წელი	126,6	127,3	25,0	25,4	60,2	61,2	51,9	52,9
9 წელი	127,3	132,3	27,7	28,3	62,2	64,2	52,5	53,4
10 წელი	131,5	137,5	30,6	32,3	64,3	67,1	53,0	54,0
11 წელი	136,8	143,2	33,5	35,5	67,1	69,6	53,4	54,7

**სხვადასხვა ლიტერატურის საშუალო მონაცემები**

ასაკი	სხეულის სიგრძე		სხეულის მასა		გულმკერდის გარშემოწერილობა		თავის გარშემოწერილობა	
	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი
6წელი	115,7	115,9	21,3	21,9	56,6	57,9	51,3	52,7
7წელი	123,6	123,9	24,5	24,9	58,4	60,7	51,6	52,9
8წელი	124,5	126,5	26,5	25,8	59,6	61,5	52,4	53,3
9წელი	127,6	132,1	27,8	28,2	62,3	64,1	52,7	53,6
10წელი	131,7	137,4	30,8	32,1	64,4	67,0	53,0	54,1
11წელი	136,7	143,1	33,4	35,2	67,0	69,8	53,3	54,6

**გამოკვლევულ ბავშვთა ფიზიკური განვითარების საშუალო მაჩვენებლების მატება  
4 წლის განმავლობაში**

სხეულის სიგრძე		სხეულის მასა		გულმკერდის გარშემოწერილობა		თავის გარშემოწერილობა	
გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი	გოგო	ბიჭი
19,8	26,7	10,5	12,9	9,0	10,2	1,7	1,8

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. ზარანდია მ.ი. ბავშვის განვითარების კანონზომიერებანი, თბ, მეცნიერება, 1985, 211გვ.
2. კაციტაძე გ.ზ. აფხაზეთიდან დროებით აღგილნაცვალ ოჯახებში დაბადებულ ახალშობილთა და აღრეული ასაკის ბავშვთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებელი, საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი თბილისი, 2001, 27გვ.
3. შუკაკიძე ა.ქ. რუსთავის სკოლამდელი ასაკის ბავშვთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლები, საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 1992, 23გვ.
4. Alfredo R. Tinajero and Anaïs Loizillon -The Review of Care, Education and Child Development Indicators in Early Childhood -Desk review prepared for UNESCO on existing indices and indicators-2012.
5. Butenko H., Goncharova N., Salenko V., Tolchieva H., - Physical condition of primary school children in school year dynamics-Journal of Physical Education and Sport, 2017(2):543-549
6. Баранов А. А. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании Вестн. РАМН, 2009, №5, 6–11.
7. Беляков В.А. Физическое развитие детей школьного возраста, проживающих в Кирове, за 10-летний период, Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка, 2012, №8 (243), 11.
8. Виноградов П.А., Жолдак В.И. и др. Основы физической культуры, Челябинск, 1997, 80с.
9. Власова И.Н. Методы комплексной оценки состояния здоровья детей раннего возраста: метод. реком, Нижний Новгород, 1998, 37с.



10. Дегтярев И.П. Физическое развитие. Киев, 2005, 23-48.
11. Еренков В.А. Клиническое исследование ребенка, К.: Здоровье, 1984, 336с.
12. Лаптев А. Управление физическим развитием, Москва, 2003, 180с
13. Хорошева Т.А., Бурханов А.И. Морфофункциональные особенности развития организма учащихся начальных классов // Гигиена и санитария, 2006, № 4, 58-60.
14. Щуров В.А., Моголадзе Н.О., Горбачёва Л.Ю. Децелерация роста тела детей как форма адаптации к изменившимся социально-экономическим условиям жизни Фундаментальные исследования, 2011, №9

*ТЕИМУРАЗ ЛОМСИАНИДZE*

**ОБСУЖДЕНИЕ ИНДИКАТОРОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ДИНАМИКЕ  
В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ**

Государственный университет Акаки Церетели, Кутаиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Изменение физического развития показывает динамическое развитие человеческого тела. Для наблюдения мы взяли длину тела, массу, окружность головы и груди. Цель этой работы состоит в том, чтобы проанализировать изменения, которые произошли в практически здоровых учащихся начальных школ с апреля 2018 года по настоящее время. Мы наблюдали уже пятиклассников в трех школах Кутаиси. Средняя частота физического развития, проанализированная до сих пор, показала:

1. Выше средних показателей физического развития среди детей в возрасте 10- и 11 лет наблюдались в 35,5% случаев (мальчиков) и 38,4% случаев (девочек). У других были средние данные или слегка отставали за ними.
2. В динамике значительно увеличивалось все средние показатели, в этой группе учащихся начальных школ нет задержки в физическом развитии.

*თეიმურაზ ლომსიანიძე*

**დანყებითი კლასების ასაკის ბავშვთა ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების განხილვა  
დინამიკაში**

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

**რეზიუმე**

ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების ცვლილება ერთ-ერთია, რომელიც გვიჩვენებს ადამიანის ორგანიზმის დინამიურ განვითარებას. დაკვირვებისათვის აღებულია სხეულის სიგრძე, მასა, თავისა და გულმკერდის გარშემოწერილობა. მოცემული ნაშრომის მიზანია ცვლილებების ანალიზი, რომელიც მოხდა დანყებითი კლასების პრაქტიკულად ჯანმრთელ მოსწავლეებში, 2018 წლის აპრილიდან მოცემულ მომენტამდე. დაკვირვებას კვლავ ვანარმოებდით ქუთაისის სამ სკოლაში, უკვე მეხუთე კლასის მოსწავლეებში, იგივე ბავშვებში. ამ დროისათვის გაანალიზებულმა ფიზიკური განვითარების საშუალო მაჩვენებელმა გვიჩვენა:

1. 10 და 11 წლის ბავშვთა შორის ფიზიკური განვითარების საშუალოზე მაღალი მაჩვენებლები დაფიქსირდა 35,5% შემთხვევაში (ბიჭები), 38,4% შემთხვევაში (გოგონები). დანარჩენებში კი იყო საშუალო მონაცემები, ან უმნიშვნელოდ ჩამორჩებოდა მათ.
2. დინამიკაში შესაბამისი მატება განიცადა ყველა საშუალო მაჩვენებელმა, ანუ დანყებითი კლასების მოსწავლეთა ამ ჯგუფში, ფიზიკურ განვითარებაში შეფერხება არ აღინიშნება. ეს მნიშვნელოვანია პანდემიის გამო დაწესებული შეზღუდვების ფონზე.



ზურაბ ჩომახაშვილი, ნატო ზოსიძე, ოთარ ტეტსხლაძე,  
რუსლან ბოლქვაძე, დემურ ჯინჯარაძე

ღვიძლის პორტულ უბანთა [წილი, სექტორი, სეგმენტი] შორის კოლატერალური კავშირების არსებობის ქირურგიული მნიშვნელობის შესახებ ნორმასა და ღვიძლის კიბოს დროს ბათუმის რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.28>

ZURAB CHOMAKHASHVILI, NATO ZOSIDZE, OTAR TSETSKHLADZE,

RUSLAN BOLKVADZE, DEMUR JINCHARADZE

**ABOUT SURGICAL IMPORTANCE OF AVAILABILITY OF COLLATERAL CONNECTION BETWEEN LIVER PORTAL AREAS (LOBE, SECTOR, SEGMENT) IN CASES OF NORMALITY AND LIVER CANCER**

Batumi Shota Rustaveli State University

**SUMMARY**

*This work covers the problem of autonomy of liver portal areas [lobe, sector and segment] in cases of normality and liver cancer. Materials and methods of research correspond to and are enough for the purpose of the task. Based on research result it is established that gallbladder veins are connected only with portal system and there are supplementary portal veins found in 64.2% of cases: one vein is found in 39.51% of cases, two veins in 13.02%, three veins in 6.0%, four veins in 4.1% and five veins in 1.4%. Size of these veins fluctuated from 1 to 5 mm. These veins connect left and right lobular branches of portal vein with gallbladder veins, which allows us to assume that in case of partial or full blocking of portal vein due to cancer the supplementary portal veins and gallbladder veins have potentiality of certain degree compensation of portal blood flowing in the blocked part of liver. Restoration of collateral portal blood circulation promotes internal dissemination of the tumor process organ from one half of liver to another.*

**Keywords:** bile tubule, port, liver cancer

ღღვისათვის ჯერ კიდევ რჩება რიგი დაუზუსტებელი საკითხებისა ღვიძლის არქიტექტონიკის შესახებ, რომლებიც ძირითადად მისი ორგანოს შიდა სისხლძარღვების არქიტექტონიკას ეხება, რასაც უდიდესი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს დასახელებული ორგანოს დაავადებათა ქირურგიული მკურნალობის შესწავლა-განვითარებისათვის [1-22].

**კვლევის მასალა და მეთოდები.** დასახელებული საკითხის შესწავლის მიზნით ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა 278 ორივე სქესის ზრდასრული ადამიანის მუცლის ზედა ნაწილის [ღვიძლი, ნაღვლის ბუბტი, ღვიძლ-თორმეტგოჯა იოგი, დიაფრაგმა] ორგანოკომპლექსი, საიდანაც 215 ორგანოკომპლექსი აღებულია ადამიანების გვამებიდან, რომლებიც გარდაიცვალნენ მიზეზებით, რომლებიც არ არიან დაკავშირებულნი ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიასთან [ნორმა] და 63 ორგანოკომპლექსი კი იმ პირებიდან, რომლებიც ღვიძლის პირველადი [28] ან მეორადი კიბოთი [35] გარდაიცვალნენ. დასახელებულ პრეპარატთა რაოდენობა და კვლევის მეთოდები მოცემულია ცხრილში 1.

**ცხრილი 1.**

კვლევის ობიექტთა რაოდენობა	მეთოდი			სულ
	კოროზია	ვაზორენტგენოგრაფია	პრეპარაცია	
ნორმა	159	25	31	215
კიბო	33	22	8	63
სულ	192	47	39	278

როგორც წარმოდგენილი ცხრილიდან ჩანს, კვლევის ძირითად მეთოდად გამოყენებულია აღნიშნულ პრეპარატთა კოროზია, სისხლძარღვების კოროზიული მასებით [ლატექსი, AKP-7] ინიექციის შემდეგ. რიგ შემთხვევებში დასახელებული მეთოდის შევსების მიზნით გამოყენებულია ვაზორენტგენოგრაფია და პრეპარირება სისხლძარღვთა ანასტომოზთა კალიბრის გაზომვის მიზნით, გამოიყენებოდა ბინოკულარული მიკროსკოპი. ღვიძლის სეგმენტური შენება განხილულია Couinaud [1957] სქემის მიხედვით, რომლის მიხედვითაც ღვიძლში გამოიყოფა ორი წილი, ხუთი სექტორი და რვა სეგმენტი.

**კვლევის შედეგების შესწავლა და ანალიზი.** ადამიანის იმ 215 პრეპარატის შესწავლის შედეგად, რომლებიც ე.წ. ნორმას განასახიერებენ, შედარებით დიდი კალიბრის [1მმ-ზე დიდი] ანასტომოზები კარის ვენის ტოტებს შორის ვერ იქნა ნახული. მცირე ორგანოშიდა ანასტომოზები გამოვლინდა 9 შემთხვევაში [4.15%]. მათი დიამეტრიც მერყეობდა 0.05-დან 2მმ-მდე [ $M \pm m = 0.1 \pm 0.03$ მმ].

კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა ტოტების განშტოებათა შორის ანასტომოზები ნანახია 6 შემთხვევაში [2.79%]. ისინი ერთმანეთთან აკავშირებენ VI-VIII სეგმენტების მე-5 და მე-6 რიგის ვენებს. 3 შემთხვევაში [1.3%] ანასტომოზები გამოვლინდნენ კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა ნილოვან ტოტებს შორის. ისინი ერთმანეთთან აკავშირებენ V და VI სეგმენტის მე-4 და მე-5 რიგის ვენებს.

დამატებითი კარის ვენა ჩვენს მასალაზე გამოვლენილია 64.2%-ში, მათ შორის ერთი ვენა აღინიშნებოდა შემთხვევათა 39.51%-ში, ორი ვენა – 13.02%-ში, სამი ვენა – 6.0%-ში, ოთხი ვენა – 4.1%-ში და ხუთი ვენა – 1.4%-ში. დასახელებული ვენების კალიბრი მერყეობდა 1-დან 5მმ-მდე [ $M \pm m = 1.5 \pm 0.3$ მმ].

დამატებითი კარის ვენა ხშირად [51.6%] გამოდიოდა იმ ვენებიდან, რომლებიც ერთვოდნენ კარის ვენის ორგანოს გარეთა ნაწილს და შედარებით იშვიათად [12.6%] კარის ვენის ძირითადი ღეროდან. ღვიძლის კარის არეში იგი უერთდებოდა კარის ვენის ძირითად ღეროს [13.5%], მარცხენა [17.7%] და მარჯვენა [2.3%] ნილოვან ტოტებს, I [6.0%], II [4.2%] და III [2.8%] სეგმენტების მე-4 და მე-5 რიგის ტოტებს, ასევე ნაღვლის ბუშტის ვენებს [17.7%]. ამ უკანასკნელ შემთხვევაში იქმნება კარგად გამოხატული კოლატერალური კავშირი კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა ნილოვან ტოტებს შორის (სურათი 1).



**სურათი 1.** დამატებითი კარის ვენები (54 წლის მამაკაცის ღვიძლის სისხლძარღვების კოროზიული პრეპარატი). ა) კარის ვენის ძირითადი ღერო; ბ) დამატებითი კარის ვენები; ვ) კარის ვენის მარჯვენა ნილოვანი ტოტი; რ) კარის ვენის მარცხენა ნილოვანი ტოტი; დ) ნაღვლის ბუშტის ვენები.

მიღებული მონაცემების შესაბამისად ნაღვლის ბუშტის ვენური სისტემა შედგება ინტრამურული ვენური ქსელებისაგან და გამომტანი ვენური ძარღვებისაგან, რომელთაგანაც პირველი ფორმირდება ნაღვლის ბუშტის კედელში ერთმანეთთან დაკავშირებული ზედაპირული და ღრმა ქსელებით. IV-V რიგის ვენები (კალიბრით 0.1-0.2მმ) ბუშტის ლორწოვანზე და მისი ყელის ნაწილის კუნთოვან ქსოვილში ქმნიან თანაბრად განვითარებულ კედლის შივნიტა შრეს, რომელიც მის ფორმას იმეორებს. V რიგის ვენები თანმიმდევრობით ქმნიან IV, III, II და I რიგის ვენებს, რომლებიც წარმოდგენილია სხვადასხვა სიგრძის ვენური მაგისტრალებით, რომელთა კალიბრიც 0.2-დან 1მმ-მდე მერყეობს. ზედაპირული ვენური ქსელი ნაღვლის ბუშტის ქვედა ზედაპირზე მდებარეობს სუბსეროზულად, ხოლო ორგანოს ზედა ზედაპირზე – ღვიძლსა და ნაღვლის ბუშტს შორის.

ნაღვლის ბუშტიდან ვენური სისხლის გადატანა ხორციელდება შედარებით მსხვილი [ $M \pm m = 1.5 \pm 0.07$ მმ] კალიბრის გამომტანი ვენებით, რომელთა რაოდენობაც 2-დან 7-მდე ფარგლებში მერყეობს ხშირად კი 3-4-ია.

იმის დასადგენად, არსებობს თუ არა კავშირები პორტული და კვალური სისტემის ვენებს შორის. ნაღვლის ბუშტის ვენებთან, 120 პრეპარატზე ჩატარებულია ანატომიური ექსპერიმენტის ორი სერია: პირველ სერიაში [60 პრეპარატი] ქვედა ღრუ ვენის ქვედა ბოლოზე ედებოდა იამეტრი, ხოლო არალიგირებული ბოლოდან იდგმებოდა პოლიეთილენის კათეტერი, რომელზეც ეს უკანასკნელი ისკვნებოდა და შემდეგ შეგვყავდა ლატექსი. ექსპერიმენტთა მეორე სერიაში [60

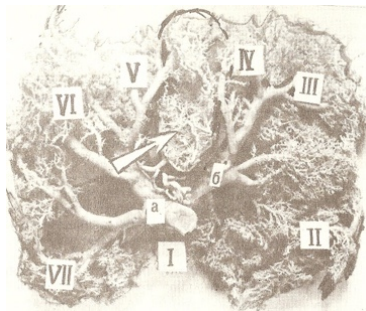
პრეპარატი] ქვედა ღრუ ვენის ორივე ბოლოს ლიგირების შემდგომ ხორციელდებოდა პორტული სისტემის ინიექცია კარის ვენის ძირითადი ღეროდან. ინიექციის შემდგომ ხდებოდა პრეპარატის კოროზია.

ექსპერიმენტის პირველ სერიაში, მიუხედავად იმისა, რომ კავალური სისტემა ლატექსით კარგად შეივსო, ნალვლის ბუშტის ვენები არ ივსებოდა საინიექციო ნივთიერებით და ამიტომაც არ ვლინდება კოროზიულ პრეპარატებზე. მეორე სერიაში კი – კარის ვენაში შეყვანილი საინიექციო მასა მთლიანად ავსებდა ნალვლის ბუშტის ვენებს.

მიღებული შედეგების შეფასებისას შესაძლებელია გამოტანილ იქნას დასკვნა, რომ ნალვლის ბუშტის ვენები დაკავშირებულია მხოლოდ პორტულ სისტემასთან.

წარმოებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შესაძლებელია ითქვას, რომ შემთხვევათა 88.8%-ში ნალვლის ბუშტის ვენები უკავშირდება კარის ვენის III-VIII რიგის ტოტებს, რითიც იგი ერთმანეთთან აკავშირებს კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა წილოვანი ტოტების ორგანოს შიგნითა განშტოებებს (სურათი 2). დარჩენილ 11.2%-ში ნალვლის ბუშტის ვენები ერთვიან უშუალოდ კარის ვენის მარჯვენა ან მარცხენა წილოვან ღეროებს. ღვიძლის კარის არეში ნალვლის ბუშტის ვენები შემთხვევათა 17.7%-ში ერთიანდებიან და დამატებით კარის ვენაში იხსნებიან. ნალვლის ბუშტიდან სისხლის გამოტანაში მონაწილე ღვიძლგარეთა სანალვლე გზები შემთხვევათა 6.1%-ში ასევე ანასტომოზირებს ზედა პანკრეას-თორმეტგოჯა ვენასთან.

ნალვლის ბუშტის ვენების კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა წილოვან ტოტებთან კავშირების შესწავლის მიზნით ჩატარებულია კვლევა კარის ვენის მარჯვენა [25 პრეპარატი] და მარცხენა [32 პრეპარატი] წილოვანი ღეროების ცალ-ცალკე ინიექციისა, რომელმაც გვიჩვენა, რომ საინიექციო მასის შეყვანა წინასწარ გადასკვნილი რომელიმე წილოვანი [მარჯვენა ან მარცხენა] ტოტიდან სრულად იწვევს ნალვლის ბუშტის ვენების შევსებას, ისევე როგორც გადასკვნილი და გადაკვეთილი წილოვანი ტოტის შევსებასაც (სურათი 3).



**სურათი 2.** 65 წლის ქალის კარის ვენისა და ნალვლის ბუშტის ვენების კოროზიული პრეპარატი:  
 ა) კარის ვენის მარჯვენა წილოვანი ტოტი;  
 ბ) კარის ვენის მარჯვენა წილოვანი ტოტი;  
 რომაული ციფრებით მითითებულია ღვიძლის სეგმენტები, ხოლო ისარი კი ნალვლის ბუშტის ვენებზე მითითებს.



**სურათი 3.** კარის ვენის მარჯვენა წილოვანი ტოტის ცალკე ჩასხმა. 56 წლის მამაკაცის ღვიძლის კარის ვენისა და ნალვლის ბუშტის კოროზიული პრეპარატი.  
 აღნიშვნები იგივე რაც მე-2 სურათზე.

კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს, რომ ვივარაუდოთ: კარის ვენის რომელიმე წილოვანი ტოტის შეცდომით ან იძულებითი გადასკვნის პირობებში, ისევე როგორც შესაძლებელია ამას ადგილი ჰქონდეს სიმსივნის დროს, ნალვლის ბუშტის ვენები ახდენენ პორტული სისხლის მიდინების კომპენსირებას ღვიძლის ბლოკირებულ წილში. გარდა აღნიშნულისა, ღვიძლის კიბოს დროს, ნალვლის ბუშტის ვენებით შესაძლებელია კიბოს უჯრედების გავრცელება ორგანოს დაავადებული წილიდან ჯანმრთელში ანუ შესაძლებელია ორგანოს შიგნითა მეტასტაზების განვითარება.

ღვიძლის კიბოს დროს ადგილი აქვს კარის ვენის ანასტომოზების რაოდენობისა და კალიბრის მატებას. სიმსივნური პროცესით დაზიანებული ანასტომოზები ნანახია 63-დან 13 შემთხვევაში ანუ 20.6%-ში. ანასტომოზთა დიამეტრიც მერყეობდა 0.1-დან 1.5მმ-ს ფარგლებში [M±m=0.8±0.04მმ].

კვლევისას მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ანასტომოზების განვითარების ხარისხი ძირითადად დამოკიდებულია სიმსივნის ხასიათზე,

ფორმაზე, ზომაზე და მისი უშუალოდ ღვიძლში მდებარეობაზე. ყველაზე ხშირად ანასტომოზები გვხვდება ღვიძლის ერთეული მეტასტაზური დაზიანებებისას, რომელთა დიამეტრიც არანაკლებ 3-5სმ-ია, ყველაზე იშვიათად კი – ღვიძლის პირველადი დიფუზური კიბოს დროს. ანასტომოზები ხშირად ვითარდება კარის ვენის IV-VIII რიგის ტოტებს შორის, იშვიათად – II-III რიგის ტოტებს შორის (სურათი 4).

ღვიძლის კიბოს დროს დამატებითი კარის ვენები გრძელდებიან და ჩვეულებრივთან შედარებით უფრო მეტად იკლავებიან. მათი დიამეტრიც 5მმ-ს აღწევს. ყურადღებას იპყრობს ნალვლის ბუშტის გამომტანი ვენების კალიბრის მატება [ $M \pm m = 2.5 \pm 0.7$ მმ] და კედლის შიდა ვენური ქსელების გამოხატულების ხარისხი.

საერთოდ კარის ვენის გარდაქმნის ხარისხი დამოკიდებულია სიმსივნის ადგილობრივად გავრცელებაზე. აღნიშნული პროცესი ხდება უფრო გამოხატული, როდესაც მასიური ან შედარებით მცირე ზომის კვანძოვან სიმსივნეს ცენტრალური მდებარეობა უკავია (მდებარეობს ღვიძლის პორტული კარის სიახლოვეს) და იწვევს კარის ვენის ძირითად ღეროზე ან მის რომელიმე წილოვან ტოტზე ზეწოლას (სურათი 5).



**სურათი 4.** ღვიძლის მარცხენა პორტული წილის პირველადი კიბოთი გარდაცვლილი 38 წლის ქალის კარის ვენის კოროზიული პრეპარატი. ღვიძლის მარცხენა ანატომიური წილის სისხლძარღვოვანი სურათი გადარიბებულია. ანასტომოზი (მითითებულია ისრით) კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა ღეროების IV რიგის ტოტებს შორის.



**სურათი 5.** ღვიძლის პირველადი კიბოთი გარდაცვლილი 58 წლის მამაკაცის ღვიძლის კოროზიული პრეპარატი:  
a) კარის ვენის ძირითადი ღერო;  
b) დამატებითი კარის ვენები;  
B) ნალვლის ბუშტის ვენები.  
ისრით მითითებულია პირველადი სიმსივნის მდებარეობის ადგილი.

კვლევის შედეგების შეჯამებისას უნდა ითქვას, რომ შედარებით მსხვილი ანასტომოზები (1მმ-ზე მსხვილი კალიბრისა), როგორც წესი, კარის ვენის წილოვან, სექტორალურ და სეგმენტარულ ტოტებს შორის ნორმაში არ არსებობს. წერილი ანასტომოზები კარის ვენის სისტემაში აღინიშნება შემთხვევათა 4.2%-ში. ძირითადად ეს ფუნქციურად არასრულფასოვანი ანასტომოზებია, რომლებიც ერთმანეთთან აკავშირებს მარჯვენა [2.8%] ან კარის ვენის მარჯვენა და მარცხენა [1.4%] წილოვან ტოტებს.

ამგვარად, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ სიმსივნით კარის ვენის ნაწილობრივი ან სრული ბლოკირებისას დამატებითი კარის ვენებს და ნალვლის ბუშტის ვენებს აქვთ შესაძლებლობა გარკვეული ხარისხით განახორციელონ პორტული სისხლის მიდინების კომპენსირება ღვიძლის ბლოკირებულ წილში. ასეთი სახით კოლატერალური პორტული სისხლის მიმოქცევის აღდგენა ხელს უწყობს სიმსივნური პროცესის ორგანოს შიდა დისიმიინირებას ღვიძლის ერთი ნახევრიდან მეორეში.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ჩომახაშვილი ზ., ცეცხლაძე გ., ბერიძე ა. ელენთის ტრავმა – ბათუმი, „ალიონი“, 2005, 199გვ.
2. ჩომახაშვილი ზ., ცეცხლაძე გ., ზოსიძე ნ. - კლინიკური ანატომია, ბათუმი, შ.რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2014, 659გვ.
3. თოიძე შ., კიკალიშვილი ლ., ყიფიანი ე., კორძია დ. – ტოპოგრაფიული და კლინიკური ანატომია - თბილისი „პოლიგრაფი“. 2014, 508გვ.
4. ცეცხლაძე გ. - ელენთის დაზიანების ქირურგიული მკურნალობა – დისერტაცია მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად. – 2003 – 237გვ.

5. Couinaud C. – Etude des veies biliares intrahepatique – J.Chir., 1954, 70, 310-328
6. Гальперин Э.И. – Актуальные вопросы резекции печени – Хирургия, 1980, №1, 49-57.
7. Израелашвили М.Ш. – Хирургическое лечение очагов поражений печени по материалам ОНЦ МЗ ГССР (1979-1981гг.) – Конференция молодых медиков Грузии: Материалы. Тбилиси, 1982, 152-153.
8. Израелашвили М.Ш. – Хирургическая анатомия внутриорганных трубчатых систем печени человека при ее раке – Конференция молодых медиков Грузии: Материалы. Тбилиси, 1982, 153-154.
9. Израелашвили М.Ш. – Опасности нарушения кровообращения в печени после ее фиссуральной резекции. – Тбилиси, Мецниереба, 1982, 102 с.
10. Израелашвили М.Ш., Комов Д.И. – Опухоли печени – Тбилиси, «Ганатлеба» 1982.
11. Ковзиридзе Е.З. – К вопросу об изменчивости внутрипеченочного ветвления воротной вены. – Актуальные вопросы патологии печени и желчных путей – Тбилиси, 1975, 22-23.
12. Тоскин К.Д. и др., – Наружное дренирование желчных путей через круглую связку – Хирургия, 1984, №2, 122-127.
13. Островерхов Г.Е., Забродская В.Ф. Хирургическая анатомия живота под редакцией А.Н.Максименкова – Л: «Медицина», 1972, 305-360.
14. Альперович Б.И. – Хирургия печени (избрание главы). – Томск, 1983.
15. Альперович Б.И. – Резекции печени при опухолях – Онкология, 1986, №1, 98-102.
16. Блохин Н.Н., Комов Д.В., Клименков А.А. – Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения первичных опухолей печени – Хирургия, 1976, №11, 3-6.
17. Гранов А, М., Борисов А, Е. – Эндоваскулярная хирургия печени – М: «Медицина», 1986.
18. Гагаркин Г.Н. – Диагностика и лечение закрытых травм печени в мирное время, Клиническая хирургия, 1978, №4, 22-26.
19. Иванов С.В. – О профилактике кровотечений при резекциях печени – Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – Москва, 1981.
20. Зиневич В.П., Перестеронин А.Н. – диагностика и результаты лечения больных с травматическими повреждениями печени – Клиническая медицина. 1984, т.62, № 5, 71-73.
21. Шалимов А.А. и др., – Хирургия печени и желчных путей – Киев, Здоров'я, 1975.
22. Шапкин В.С., Малышев А.Ф. – Методы выключения печени из кровоснабжения для последующей ее перфузии – Вестник хирургии 1981, №7, 26-29.

*ЗУРАБ ЧОМАХАШВИЛИ, НАТО ЗОСИДЗЕ, ОТАР ЦЕЦХЛАДЗЕ,  
РУСЛАН БОЛКВАДЗЕ, ДЕМУР ДЖИНЧАРАДЗЕ*

### **ПОРТАЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ПЕЧЕНИ [ДОЛЯ, СЕКТОР, СЕГМЕНТ] О ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СВЯЗЕЙ ПРИ НОРМЕ И РАКЕ ПЕЧЕНИ**

Батумский государственный университет им. Ш.Руставели

#### **РЕЗЮМЕ**

Исследование включает проблему автономии портальных областей печени [доля, сектор и сегмент] в случаях нормы и рака печени. Материалы и методы исследований соответствуют цели исследования и достаточны. При обобщении результатов исследования можно сказать, что вены желчного пузыря соединены только с портальной системой.

Дополнительная дверная вена встречается в нашем материале в 64,2%, включая одну вену в 39,51% случаев, две вены 18,02%, три вены - 6,0%, четыре вены - 4,1% и пять вен в 1,4%. Размер этих вен варьировался от 1 до 5 мм. Эти вены соединяют левые и правые вены воротной вены с венами желчного пузыря, что позволяет нам предположить, что при частичной или полной блокировке двери дополнительные дверные вены и вены желчного пузыря имеют возможность компенсировать некоторую степень Портальный кровоток в печень. Эта форма кровообращения по залогу способствует внутреннему распространению опухоли от одной половины печени в другую.

გურაბ ჩომახაშვილი, ნატო ზოსიძე, თათარ ცეცხლაძე,  
რუსლან ბოლოქვაძე, დემურ ჯინჭარაძე  
ღვიძლის პორტულ უბანთა [წილი, სექტორი, სეგმენტი] შორის კოლატერალური კავშირების  
არსებობის ქირურგიული მნიშვნელობის შესახებ ნორმასა და ღვიძლის კიბოს დროს  
ბათუმის რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

კვლევა მოიცავს ღვიძლის პორტულ უბანთა ავტონომიის პრობლემას [წილი, სექტორი და სეგმენტი] ნორმის და ღვიძლის კიბოს შემთხვევებში. მასალები და კვლევის მეთოდები კვლევის მიზანს შეესაბამება და საკმარისია. კვლევის შედეგების შეჯამებისას შეიძლება ითქვას, რომ ნაღვლის ბუშტის ვენები დაკავშირებულია მხოლოდ პორტულ სისტემასთან.

დამატებითი კარის ვენა ჩვენს მასალაზე გამოვლენილია 64.2%-ში, მათ შორის ერთი ვენა აღინიშნებოდა შემთხვევათა 39.51%-ში, ორი ვენა – 13.02%-ში, სამი ვენა – 6.0%-ში, ოთხი ვენა – 4.1%-ში და ხუთი ვენა – 1.4%-ში. ამ ვენების ზომა მერყეობდა 1-დან 5 მმ-მდე. ეს ვენები აკავშირებს პორტული ვენის მარცხენა და მარჯვენა წილოვან ტოტებს ნაღვლის ბუშტის ვენებთან, რაც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ სიმსივნით კარის ვენის ნაწილობრივი ან სრული ბლოკირებისას დამატებითი კარის ვენებს და ნაღვლის ბუშტის ვენებს აქვთ შესაძლებლობა გარკვეული ხარისხით განახორციელონ პორტული სისხლის მიდინების კომპენსირება ღვიძლის ბლოკირებულ წილში. ასეთი სახით კოლატერალური პორტული სისხლის მიმოქცევის აღდგენა ხელს უწყობს სიმსივნური პროცესის ორგანოს შიდა დისიმიირებას ღვიძლის ერთი ნახევრიდან მეორეში.



ივანე ჯავახიშვილი <sup>1,2,5</sup>, კონსტანტინე მარდალეიშვილი <sup>1,2</sup>, ირაკლი ჩხიკვიშვილი <sup>3</sup>,  
ნანა კიფიანი <sup>4</sup>, თამარ სანიკიძე <sup>5</sup>

სისხლის რედოქს-სტატუსის ინფორმაციულობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა  
სიმსივნის დიაგნოსტიკაში

<sup>1</sup>შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; <sup>2</sup>თსუ, სტომატოლოგიური ფაკულტეტის პირის ღრუს, თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თსუ, ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი; <sup>4</sup>თსუ, ბავშთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>5</sup>თსუ, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.29>

IVANE JAVAKHISHVILI <sup>1,2,5</sup>, KONSTANTINE MARDALEISHVILI <sup>1,2</sup>, IRAKLI CHKHIKVISHVILI <sup>3</sup>,  
NANA KIPIANI <sup>4</sup>, TAMAR SANIKIDZE <sup>5</sup>

### INFORMATION OF BLOOD REDOX STATUS IN THE DIAGNOSIS OF VARIOUS TUMORS OF THE THYROID GLAND

<sup>1</sup> Oncology Scientific Research Center Ltd; <sup>2</sup> TSMU, Department of Malignant Tumors of the Oral Cavity, Head and Neck; <sup>3</sup> TSMU, Bakhutashvili Medical Biotechnology Institute; <sup>4</sup> TSMU, Department of Children and Adolescent Therapeutic Stomatology; <sup>5</sup> TSMU, Department of Physics, Biophysics, Biomechanics and Information Technology

### SUMMARY

*Identification of markers of cancer is an urgent problem in modern oncology. The aim of our study was to determine the redox balance in the blood of patients with thyroid tumors, which, together with cytological and ultrasound examination, will confirm the diagnosis of cancer.*

*The activity of the non-enzymatic antioxidant system in the blood serum of healthy individuals and patients (with a nonmalignant tumor of the thyroid gland and thyroid cancer) was studied. The study found that in patients with nonmalignant tumor pathology, the level of activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum was lower than in healthy individuals. In patients with thyroid cancer, the activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum increased sharply.*

*Oxidative stress is an important participant in the process of carcinogenesis. Therefore, the detected difference in the activity of the nonenzymatic antioxidant system in the blood serum of patients with nonmalignant and malignant thyroid tumors can be used as a marker to confirm the diagnosis of cancer. To increase the diagnostic value of the activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum in patients with various thyroid tumors, additional studies are needed.*

**Keywords:** blood, redox status, oxidative stress, carcinogenesis.

ცნობილია რომ სიკვდილიანობა ონკოლოგიური დაავადებების გამო მეორე ადგილზეა მსოფლიოში [1]. 2016 წელს მსოფლიოში დაფიქსირდა კანცერის 1685000 ახალი შემთხვევა, აქედან 65000 (3,8%) შეადგინა ფარისებრი ჯირკვლის კიბომ; ფარისებრი ჯირკვლის კიბო მერვე ადგილზეა თავისი გავრცელების მიხედვით [2]. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს პრობლემა განსაკუთრებულ ადგილს იკავებს თანამედროვე ონკოლოგიაში რამოდენიმე მიზეზის გამო. პირველია ის, რომ აღინიშნება მაღალი ტენდენცია დაავადებულთა რიცხვის მატებაში, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს გარემო პირობების გაუარესებასთან (მომატებული რადიაციული ფონი და ა.შ.).

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობა მეორე ადგილზეა [3,4,5]; 2003-2015 წლებში დიაგნოსტირებული ავთვისებიანი სიმსივნეების ახალი შემთხვევების რიცხვში აღინიშნება ზრდის ტემდენცია. 2015 წლის მონაცემებით, სხვადასხვა სიმსივნეს შორის ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები მეხუთე ადგილზეა, ხოლო ქალთა პოპულაციაში მეორე ადგილზეა. 2013-2014 წლების სტატისტიკური მონაცემებით, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია დიაგნოსტირებულ იქნა 29205 ადამიანში, აქედან პროცენტული მახასიათებლით 53,2% აღინიშნა ავთვისებიანი სიმსივნე.

ფარისებრი ჯირკვალში არსებულ ახალწარმონაქმნების დიაგნოსტიკაში დიდი ყურადღება ენიჭება შემდეგ გამოკვლევებს: 1. ულტრაბგერითი კვლევა - ფარისებრი ჯირკვალში არსებული ახალწარმონაქმნის, პრე- და პარატრაქეალური და კისრის რეგიონული ლიმფური კვანძების შეფასება; 2. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია ექსპოპის კონტროლის ქვეშ - ფარისებრი ჯირკვალში არსებული სიმსივნური წარმონაქმნის შეფასება; 3. სისხლის შრატში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონის განსაზღვრა. აღნიშნული კვლევებით ხდება ფარისებრი ჯირკვალში არსებული დაავადების გენეზის დადგენა, რის საფუძველზეც შემდგომში განისაზღვრება მკურნალობის ტაქტიკა.

ციტოლოგიური კვლევა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვადასხვა დაავადების დიაგნოსტიკაში, პირველ რიგში ავთვისებიან სიმსივნეებში. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკაში ციტოლოგიური კვლევა წარმოადგენს ძირითად და წამყვან კვლევას. რადგან ამ დროს ხდება ფარისებრი ჯირკვალში არსებული სიმსივნური კვანძის გენეზის დადგენა (ავთვისებიანი, კეთილთვისებიანი). მაგრამ სწორედ ჩატარებული ციტოლოგიური კვლევა არ ნიშნავს იმას რომ პაციენტის ავთვისებიანი ან კეთილთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზი უალტერნატივოა, რადგან სტატისტიკური მონაცემებით ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვალში არსებული კვანძის ციტოლოგიური კვლევის შემდგომ მხოლოდ  $\approx 77\%$ -ში აღინიშნება დაავადების სწორი ვერიფიკაცია (<http://www.thyroidmanager.org>), დანარჩენ შემთხვევაში შესაძლოა იქნეს დაშვებული შეცდომა, რაც ხელს უშლის ექიმს მკურნალობის სწორი ტაქტიკის შერჩევაში. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია დამატებითი სადიაგნოსტიკო მარკერების მოძიება.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლში რედოქს-ბალანსის განსაზღვრა, რომელიც ციტოლოგიურ და ექსპოპიურ კვლევასთან ერთად მოგვცემს დიაგნოზის დაზუსტების საშუალებას.



**მასალა და მეთოდები**

**კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები.** აღნიშნულ კვლევაში გაერთიანდებიან შემდეგი პაციენტები: პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ აღენომატოზური კვანძების არსებობა; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ კოლოიდური კვანძების არსებობა; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ ფარისებრი ჯირკვლის მალაღლიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზი; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული, ან არადიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზი.

**კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები.** აღნიშნულ კვლევაში ვერ ჩაერთვებიან პაციენტები, რომლებსაც აღნიშნებათ პირველად მრავლობითი სიმსივნე, აუტოიმუნური თირეოიდიტი კვანძოვანი ტრანსფორმაციის გარეშე, ან სხვა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია, რომლის დროსაც ფარისებრი ჯირკვალში არ აღინიშნება კვანძოვანი ჩანართის არსებობა. პაციენტებს რომლებსაც ქირურგიულ მკურნალობამდე არ ექნებათ განსაზღვრული ერთროციტების სფერული ინდექსი.

კვლევაში ჩართული პაციენტები დაყოფილია 3 ჯგუფად: I ჯგუფი (კონტროლი) - 10 ჯანმრთელი პირი, II ჯგუფი (თიროიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია) - 10 პაციენტი, რომელსაც დაუდგინდა კეთილთვისებიანი სიმსივნე, 15 - პაციენტი თირეოტოქსიკოზით, 5 - აღენომით და 10 პაციენტი კოლოიდური ჩიყვით, III ჯგუფი (თიროიდული კანცერი) - 25 პაციენტი. კვლევის დაზიანი დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ. შესწავლილია პაციენტების სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა.

**რედოქს-ბალანსის განსაზღვა (სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის (აას) განსაზღვრა).** აას აქტივობა განისაზღვრება დეჰროტეინიზებულ სისხლის შრატში 2,2-დიფენილ-1-პიკრილჰიდრაზილის (DPPH)-ს გამოყენებით [6]. სისხლის შრატის ნიმუშების (1 მლ) დეჰროტეინიზაციას 3 მლ მოხდება აცეტონიტრილის დამატებით და ცენტრიფუგირების შემდეგ 10 წთ (4°C, 9500g). სუპერნატანტს (1 მლ) დაემატება 3 მლ DPPH და შედეგად მიღებული ხსნარის შთანთქმის წაკითხვა მოხდება 515 ნმ. კალიბრაციის მრუდის აგება მოხდება გალის მუჯავის გამოყენებით.

**მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.** მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდება SPSS (ვერსია 10.0) პროგრამული პაკეტის გამოყენებით. შედეგები მიღებული იქნება საშუალო და საშუალო სიდიდეების ცდომილების სახით; სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასდება სტუდენტ t+კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრება P<0,05 მაჩვენებლის მიხედვით.

**შედეგები და განხილვა.** ცხრილში 1 მოყვანილია მონაცემები შესწავლილი პაციენტების სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (აას) აქტივობის შესახებ.

**ცხრილი 1.** პაციენტების სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (აას) აქტივობა

ჯგუფი	აას (%)
კონტროლი	25±3%
კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია	5,6±2,6%
თიროიდული კანცერი	28±5.3%

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პაციენტებში კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიით, სისხლის შრატის საა ქვეითდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში თიროიდული კანცერით სისხლის შრატის საა მკვეთრად იზრდება.

ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში, უანგბადის რეაქტიული სახეობები (ROS), მათ შორის სუპეროქსიდი ანიონები და H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, განიხილება, როგორც მეორეული მესენჯერები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედულ სისტემაში ფუნქციების (პროლიფერაცია, გენის ექსპრესია, ანტიმიკრობული დაცვა და ჰორმონების სინთეზი) რეგულაციაში. თუმცა, მათი (ROS) ჭარბი მომატება იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, გენომის დესტაბილიზაციას და ითვლება დნმ-ის

ძლიერ დამაზიანებელ ფაქტორად. ფარისებრი ჯირკვალის წარმოადგენს უანგვითი სტრესის კარგ სამიზნეს გენომის დესტაბილიზაციის თვალსაზრისით. მართლაც, ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედები ასინთეზირებენ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს რთული მექანიზმით, რომელიც მოითხოვს H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ს. ფარისებრი ჯირკვლის ადენომებში და უჯრედების ტრანსფორმაციის ადრეულ სტადიებზე H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის სიჭარბის გამო, ოქსიდაციური სტრესი, ასევე დნმ-ის დაზიანება ითვლება ნეოპლაზიას წინამორბედად ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებში. გარდა ამისა, დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანება გამოვლენილია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სანყის სტადიებზე. დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანება ხელს უწყობს გენომის არასტაბილურობის შენარჩუნებას კანცეროგენების გვიან ფაზებში [7].

სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში დაავადების მარკერების გამოვლენა თანამედროვე ონკოლოგიის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ოქსიდაციური სტრესი კანცეროგენების პროცესში მნიშვნელოვანი მონაწილეა; აქედან გამომდინარე, კეთილ- და ავთვისებიანი თიროიდული სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში ჩვენს მიერ გამოვლენილი აას-ს განსხვავება შეიძლება სასარგებლო იყოს კანცერის დიაგნოზის განმტკიცებაში. *სხვადასხვა გენების თიროიდული სიმსივნეების პაციენტების სისხლის შრატის აას-ს დიაგნოსტიკური როლის განმტკიცება დამატებით კვლევებს საჭიროებს.*

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. World Health Organization. [www.who.int](http://www.who.int)
2. National cancer institute [seer.cancer.gov](http://seer.cancer.gov)
3. National Comprehensive Cancer Network. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)
5. National Comprehensive Cancer Network [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
6. Chrzczanowicz, J. Gawron, A. Zwolinska, A. de Graft-Johnson, J. Krajewski, W. Krol, M. Markowski, J. Kostka, T. and Nowak, D. Simple method for determining human serum 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity - possible application in clinical studies on dietary antioxidants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2008,46:342-349.
7. Rabii Ameziane El Hassani, Camille Buffet, Sophie Leboulleux, and Corinne Dupuy. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *Endocrine-Related Cancer* (2019) 26, R131-R143.

*ИВАНЕ ДЖАВАХИШВИЛИ<sup>1,2,5</sup>, КОНСТАНТИН МАРДАЛЕИШВИЛИ<sup>1,2</sup>,  
ИРАКЛИЙ ЧХИКВИШВИЛИ<sup>3</sup>, НАНА КИПИАНИ<sup>4</sup>, ТАМАР САНИКИДZE<sup>5</sup>*

#### **ИНФОРМАЦИЯ О ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СТАТУСЕ КРОВИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup> Онкологический научный исследовательский центр ООО; <sup>2</sup> ТГМУ, факультет стоматологии, Департамент злокачественных опухолей полости рта, головы и шеи; <sup>3</sup> ТГМУ, Медицинский институт биотехнологии им. Бахуташвили; <sup>4</sup> ТГМУ, Департамент терапевтической стоматологии детского и подросткового возраста; <sup>5</sup> ТГМУ, Департамент физики, биофизики, биомеханики и информационных технологий

#### **РЕЗЮМЕ**

Выявление маркеров заболевания у онкологических больных является актуальной проблемой современной онкологии. Целью нашего исследования было определение окислительно-восстановительного баланса в крови больных с опухолями щитовидной железы, что в совокупности с цитологическим и ультразвуковым исследованием позволит подтвердить диагноз.

Изучена активность неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови здоровых лиц и больных с доброкачественной опухолью щитовидной железы и раком щитовидной железы.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с доброкачественной опухолью щитовидной железы уровень активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови

был ниже, чем у здоровых лиц. У больных с раком щитовидной железы активность неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови резко возростала.

Окислительный стресс является важным участником процесса канцерогенеза. Поэтому обнаруженная разница активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови больных с доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы может быть использованна в качестве маркера для подтверждения диагноза рака. Для повышения диагностической ценности активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови у больных с различными опухолями щитовидной железы необходимо провести дополнительные исследования.

*ივანე ჯავახიშვილი<sup>1,2,5</sup>, კონსტანტინე მარდალაიშვილი<sup>1,2</sup>, ირაკლი ჩხიკვიშვილი<sup>3</sup>,  
ნანა ყიფიანი<sup>4</sup>, თამარ სანიკიძე<sup>5</sup>*

### **სისხლის რედოქს-სტატუსის ინფორმატიულობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა სიმსივნის დიაგნოსტიკაში**

<sup>1</sup>შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; <sup>2</sup>თსსუ, სტომატოლოგიური ფაკულტეტის პირის ღრუს, თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თსსუ, ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი; <sup>4</sup>თსსუ, ბავშთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>5</sup>თსსუ, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი

### **რეზიუმე**

სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში დაავადების მარკერების გამოვლენა თანამედროვე ონკოლოგიის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლში რედოქს-ბალანსის განსაზღვრა, რომელიც ციტოლოგიურ და ექოსკოპიურ კვლევასთან ერთად მოგვცემს დიაგნოზის დაზუსტების საშუალებას.

შესწავლილია ჯანმრთელი პირების და პაციენტების (თიროიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე და თიროიდული ჯირკვლის კანცერი) სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პაციენტებში კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიით, სისხლის შრატის საა ქვეითდება ჯანმრთელ პირთათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში, თიროიდული კანცერით, სისხლის შრატის საა მკვეთრად იზრდება.

ოქსიდაციური სტრესი კანცეროგენეზის პროცესში მნიშვნელოვანი მონაწილეა; აქედან გამომდინარე, კეთილ- და ავთვისებიანი თიროიდული სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში ჩვენს მიერ გამოვლენილი აას-ს განსხვავება შეიძლება სასარგებლო იყოს კანცერის დიაგნოზის განმტკიცებაში. სხვადასხვა გენეზის თიროიდული სიმსივნეების პაციენტების სისხლის შრატის აას-ს დიაგნოსტიკური როლის განმტკიცება დამატებით კვლევებს საჭიროებს.



NATIA CHKHEIDZE, ELENE GIORGADZE, MARINA NIKOLAISHVILI, ANA MALAZONIA,  
NIKOLAZ URIDIA, MARTA KLDIASHVILI

### GHRELIN LEVEL CHANGES IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

National Institute of Endocrinology; Ivane Beritashvili experimental biomedicine center, Tbilisi, Georgia

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.30>

ნათია ჩხეიძე, ელენე გიორგაძე, მარინა ნიკოლაიშვილი, ანა მალაზონია,  
ნიკოლოზ ურიდია, მარტა კლდიაშვილი

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები ვირთაგვებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს

შ.პ.ს ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი;

ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

#### რეზიუმე

**კვლევის მიზანი:** კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გრელინის კონცენტრაციის განსაზღვრა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ ექსპერიმენტულ ცხოველებში, სტრეპტოზოტოციინის მრავალჯერად დაბალი დოზებით ინექციამდე და ინექციის შემდეგ.

**მასალა და მეთოდები:** ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის მამრ ვირთაგვებზე. ცხოველები დაიყო ორ ჯგუფად; საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფად. საკონტროლო ჯგუფში ცხოველებს ჰქონდათ ნორმალური წონა. ექსპერიმენტული ჯგუფიდან ვირთაგვების წონის მიხედვით ცხოველები დაიყო სამ ქვეჯგუფად: ნორმალური წონის ჯგუფი (I ჯგუფი), ჭარბი წონის ჯგუფი (II ჯგუფი) და სიმსუქნის ჯგუფი (III ჯგუფი). გლუკოზის დონე შემოწმდა 4 კვირის შემდეგ სტრეპტოზოტოციინის მრავალჯერად დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ. ყველა ვირთაგვა, სისხლში უზმოდ გლუკოზის დონით  $> 14$  მმოლ/ლ-ზე, მიჩნეულ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულად და მათზე გაგრძელდა შემდგომი კვლევები. ყველა ვირთაგვასთან (საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფი), გრელინის დონე შემოწმდა სტრეპტოზოტოციინის მრავალჯერად დაბალი დოზებით ინექციამდე და ინექციის შემდეგ.

**შედეგები:** გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში, ვიდრე სიმსუქნით და ჭარბი წონით. ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრეპტოზოტოციინის ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ - ორჯერ) გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა სამივე ჯგუფში.

**დასკვნა:** ექსპერიმენტის დასაწყისში ვირთაგვებში T2DM-ის გარეშე, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვებში, ვიდრე სიმსუქნით და ჭარბი წონით, თუმცა, სტრეპტოზოტოციინის ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ- ორჯერ), გრელინის დონე გაიზარდა პროპორციულად სამივე ჯგუფში.

როგორც ბოლო კვლევებიდან ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-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 ფუნქციას ინსულინის სეკრეციაზე.

**INTRODUCTION.** Ghrelin is a 28-amino-acid peptide predominantly secreted in the stomach and stimulates appetite and growth hormone (GH) release. The name ghrelin is based on 'ghre' a word root in Proto-Indo-European languages meaning 'grow' in reference to its ability to stimulate GH release. In 1976, Bowers and co-workers discovered opioid peptide derivatives that did not exhibit any opioid activity, but had weak GH-releasing activity, and were referred to as GH secretagogues (GHSs). GHSs act on the pituitary and hypothalamus to release GH, not through the GH-releasing hormone receptor (GHRH-R) but through an orphan receptor, the GHS-R. Synthetic GHSs and the GHS-R indicated that an unknown endogenous ligand for GHS-R should exist. In December 1999, Kojima et al. were the first to purify and identify ghrelin from rat stomach as the endogenous ligand for the GHS-R [1].

Based on its structure, it is a member of the motilin family of peptides. When administered peripherally or into the central nervous system, ghrelin stimulates the secretion of growth hormone, increases food intake, and causes weight gain [2]. Level of ghrelin, produced by the stomach, increases

during periods of fasting or under conditions associated with a negative energy balance, such as starvation or anorexia. In contrast, ghrelin levels are low after eating or with hyperglycemia [1,2]. There is growing evidence that ghrelin plays a central role in the neurohormonal regulation of food intake and energy homeostasis.

Ghrelin inhibits insulin release in mice, rats and humans. It has recently been shown that in healthy humans, ghrelin suppresses insulin secretion and elevates blood glucose in intravenous GTT (Glucose Tolerance Test). Conversely, GTT performed in mice showed that insulin responses were markedly enhanced and there were decreases in plasma glucose after simultaneous injection of a GHS-R antagonist [3].

Circulating plasma ghrelin levels decrease immediately after a meal. The meal-induced decrease of ghrelin levels is impaired in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM), suggesting that the impaired suppression of circulating ghrelin during the meal intake may partly account for the glucose intolerance, as well as ongoing weight gain [4].

The majority of the publications addressing the relationship between ghrelin and insulin resistance and/or diabetic states suggest that a correlation between ghrelin and insulin resistance and/or diabetes mellitus might exist. There is a growing body of evidence indicating a suppressive role of ghrelin in the release of insulin from the pancreatic islets. Recently, Tong et al. (2010) suggested that circulating ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and impairs glucose tolerance in healthy subjects. Their findings raised the possibility that endogenous ghrelin has a role in physiologic insulin secretion, and that ghrelin antagonists could improve beta-cell function [5,8].

The aim of this research was to identify the ghrelin concentration in experimental animals with T2DM and different weight levels, compared to the control group (rats without T2DM, but with normal weight levels).

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Animal Care and Induction of a Type 2 Diabetic Rat Model**

Experiments were performed on male Wistar rats, which were housed in standard polypropylene cages (three rats/cage) under a 12-hour /12-hour light/dark cycle, and an ambient temperature of 22–25°C. Type 2 diabetes was induced according to the method of Zhang et al. 2008 and Liu et al. 2013[6,7].

Animals were divided into two groups; control (N=11) and experimental group (N=33). In the control group animals had normal weight.

The rats in the control group and the normal weight group of experimental animals were fed a regular chow diet consisting of a total kcal value of 20 kJ/kg (5% fat, 52% carbohydrate, 20% protein), whereas some of the rats in the experimental group were placed on a high-fat diet (HFD) with a total kcal value of 40 kJ/kg (20% fat, 45% carbohydrate, 22% protein). Both groups were maintained on their diets for 8 weeks. At the beginning of the fourth week, animals from the experimental group were divided into three subgroups, based on the rats' weight, normal weight group (Group I), overweight group (Group II) and obesity group (Group III) and at the beginning of the experiment in all rats (control and experimental group), ghrelin levels were tested using a Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA Kit, which is based on sandwich enzyme-linked immuno-sorbent assay technology.

During the fourth week, the rats in the experimental group were treated with Streptozotocin. Multiple low doses of STZ (30 mg/kg IP at weekly interval for 2 weeks) were injected into each rat intraperitoneally, which produced frank hyperglycemia in HFD-fed rats with a highly successful rate. HFD in combination with multiple low doses of STZ (30 mg/kg, twice injection at weekly interval) was considered to characterize the pathophysiology of type 2 diabetes. In normal weight group of experimental animals, a regular chow diet was continued before and after multiple low doses of STZ injection (30 mg/kg, twice injection at weekly interval). Blood glucose was tested using a blood glucose meter (Accu-Chek Performa; Roche Diagnostics.). At four weeks after the first injection, all rats with fasting blood glucose concentrations greater than 14 mmol/l were considered to be diabetic and were selected for further research. More than 14 mmol/l was also the rats blood glucose levels in the subgroup of experimental animals with normal weight, and these were fed a regular chow diet consisting of a total kcal value of 20 kJ/kg (5% fat, 52% carbohydrate, 20% protein).

**RESULTS.** During the experiment, ghrelin levels were measured at the beginning of the experiment and after Streptozotocin injections. Glucose levels were measured after Streptozotocin injection.

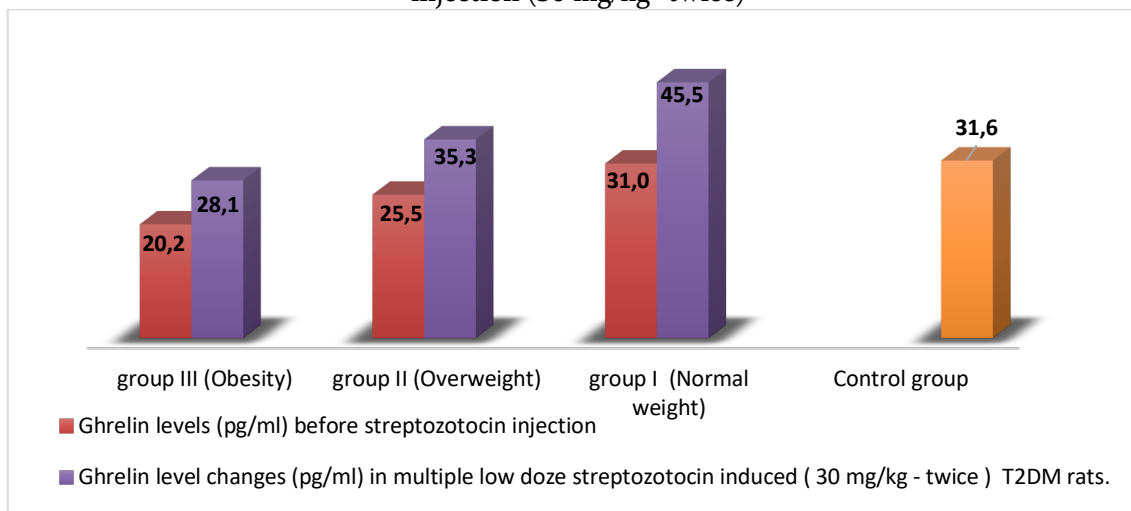
Ghrelin levels were higher in normal weight rats than in obese and overweight subjects (Table N1). In the experimental group, after multiple low doses of Streptozotocin injection (30 mg/kg- twice) Ghrelin levels increased proportionately in all three groups. (Table N1, Figure N1)

In the experimental group, after multiple low doses of Streptozotocin injection (30 mg/kg- twice) there were three subgroups of animals with T2DM (Table N2). Glucose levels were higher in obese rats, than in overweight and normal weight subjects.

**Table N1.** Ghrelin Levels (pg/ml) in experimental group

Ghrelin levels (pg/ml) before streptozotocin injection		
III group (obese)	II group (overweight)	I group (normal weight)
20.25±1.59	25.51±0.89	31.05±0.99
P<0,001	P<0,001	P<0,001
Ghrelin levels (pg/ml) in multiple low dose Streptozotocin induced ( 30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats		
III group (obese)	II group (overweight)	I group (normal weight)
28.05±1.03	35.33±1.31	45.5±1.46
P<0,001	P<0,001	P<0,001

**Figure N1.** Ghrelin Level Changes (pg/ml) in rats before and after multiple low dose streptozotocin injection (30 mg/kg- twice)

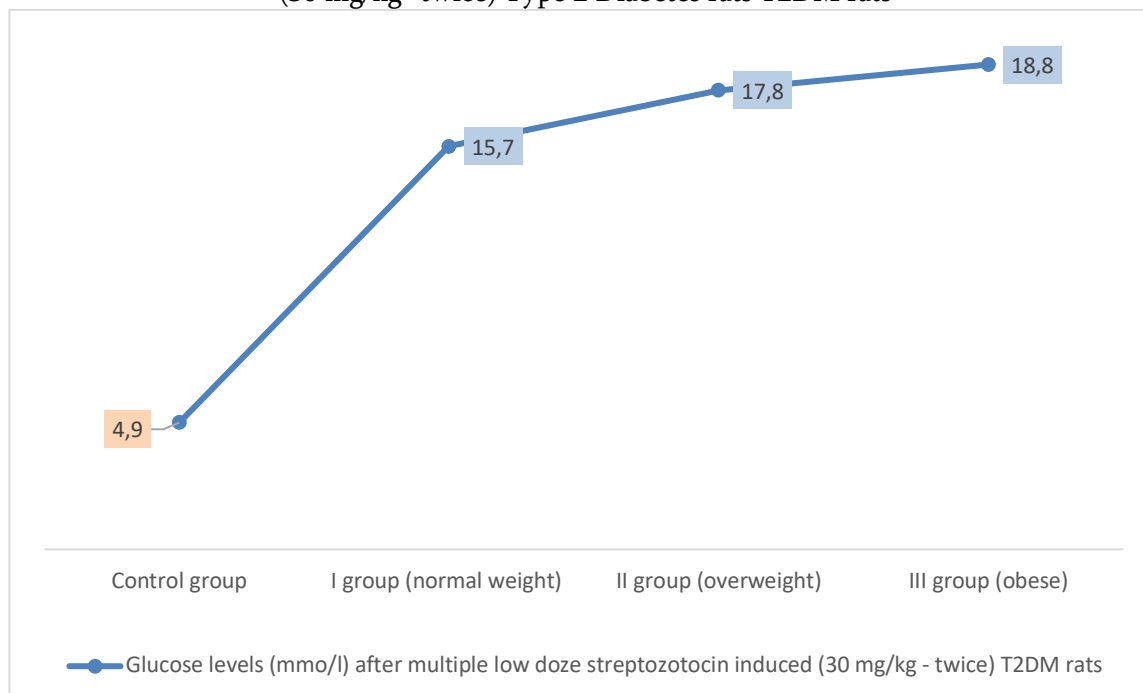


**Table N2.** Glucose level Changes in multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats T2DM rats

	Experimental group	Control group
group III (Obesity)	18.84±0.36**	4.93±0.36
group II (overweight)	17.84±0.3**	4.93±0.36
group I (normal weight)	15.65±0.43**	4.93±0.36

\*\* P<0,001

**Figure N3.** glucose level Changes after multiple low dose Streptozotocin induced (30 mg/kg- twice) Type 2 Diabetes rats T2DM rats



**DISCUSSION.** Nowadays, it is known that the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus involves not only a decrease of insulin secretion by the pancreatic beta cells, but also a number of metabolic disorders, which occur at the same time. In patients with T2DM, it is very important to eliminate obesity-induced lipotoxicity, which is primarily achieved by weight loss, and later, this significantly improves the outcome of diabetes, and helps to avoid various complications associated with T2DM. Because of its orexigenic, adipogenic and diabetogenic activities, ghrelin has emerged as an attractive target for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus.

The aim of our research was to identify the ghrelin concentration in experimental animals with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). At the beginning of our experiment, in subjects without T2DM, ghrelin levels were higher in normal weight rats than in obese and overweight subjects, but after multiple low doses of streptozotocin injection (30 mg/kg- twice), ghrelin levels increased proportionately in all three groups. As is known from recent research, ghrelin inhibits insulin secretion, and in the situation where there is an already high insulin resistance, in type 2 diabetes, ghrelin levels increase with diabetes compared to a control group, and it potentially decreases the effectiveness of endogenous insulin. It has also been observed that an increase of ghrelin is accompanied by increased glucose levels. This confirms ghrelin's suppressive effect on insulin secretion.

**CONCLUSION.** During Type 2 diabetes and obesity, ghrelin levels increase, which in turn suppress the endogenous insulin effect on already impaired glucose metabolism and this promotes hyperglycemia. This result is important, for future research to find specific neurochemical mechanisms of ghrelin and glucose metabolism to consider new treatment option targeting on ghrelin level normalization. Ghrelin exerts many physiological roles and is regulated by several factors. Understanding the mechanisms of ghrelin regulation by modifying its secretion, acylation and degradation will provide a better therapeutic benefit of ghrelin, ghrelin mimetics, inverse agonists and ghrelin antagonists.

#### References:

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Nature* 1999; 402:656.
2. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4908.

3. Benso A, Casanueva FF, Ghigo E, Granata A (eds): The Ghrelin System. Endocr Dev. Basel, Karger, 2013, vol 25, pp 135–143 (DOI: 10.1159/000346064)
4. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50:1714-1719.
5. Mundinger TO, Cummings DE, Taborsky GJ Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. Endocrinology 2006; 147:2893.
6. Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. Experimental Diabetes Research 2008; 2008: 1–9.
7. Liu Z, Li W, Li X, Zhang M, Chen L, Zheng YN, et al. Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from Panax ginseng on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. Journal of Ethno-pharmacology 2013; 145: 233–40. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.058 PMID: 23147499
8. Ibrahim Abdalla M. M. (2015). Ghrelin - Physiological Functions and Regulation. European endocrinology, 11(2), 90-95. <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.02.90>

*НАТИА ЧХЕИДЗЕ, ЕЛЕНЕ ГИОРГАДЗЕ, МАРИНА НИКОЛАИШВИЛИ, АННА МАЛАЗОНИЯ,  
НИКОЛОЗ УРИДИЯ, МАРТА КЛДИАШВИЛИ*

#### **ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ГРЕЛИНА У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Национальный институт эндокринологии; Экспериментальный центр биомедицины имени  
Иване Бериташвили, Тбилиси, Грузия

#### **РЕЗЮМЕ**

Эксперименты были проведены на самцах крыс Вистар. Животные были разделены на две группы: контрольная и экспериментальная группа. В контрольной группе животные имели нормальный вес. Животные из экспериментальной группы были разделены на три подгруппы, основываясь на весе крыс: нормальный вес (группа I), группа с избыточным весом (группа II) и группу ожирения (группа III). Уровни глюкозы проверяли через 4 недели после нескольких низких доз инъекции STZ. Все крысы с концентрациями глюкозы в крови натощак, более 14 ммоль/л, считались диабетическими и были отобраны для дальнейших исследований. У всех крыс (контрольная и экспериментальная группа) уровни грелина были протестированы до и после нескольких низких доз инъекции STZ.

Уровни грелина были выше у крыс с нормальным весом, чем у пациентов с ожирением и с избыточным весом. В экспериментальной группе после множественных низких доз инъекции стрептозотоцина (30 мг/кг-два раза) уровни грелина увеличились пропорционально во всех трех группах.

*NATIA CHKHEIDZE, ELENE GIORGADZE, MARINA NIKOLAISHVILI, ANA MALAZONIA,  
NIKOLAZ URIDIA, MARTA KLDIASHVILI*

#### **GHRELIN LEVEL CHANGES IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

National Institute of endocrinology; Ivane Beritashvili experimental biomedicine center, Tbilisi, Georgia

#### **SUMMARY**

**Purpose:** The aim of our research was to identify the ghrelin concentration in experimental animals before and after low doses of Streptozotocin injection.

**Materials and methods:** Experiments were performed on male Wistar rats. Animals were divided into two groups; control and experimental group. In the control group animals had normal weight. Animals from the experimental group were divided into three subgroups, based on the rat weight: normal weight group (Group I), overweight group (Group II) and obesity group (Group III). Glucose levels were tested 4 weeks after multiple low doses of STZ injection. All rats with fasting blood glucose concentrations



greater than 14 mmol/l were considered to be diabetic and were selected for further research. In all rats (control and experimental group), ghrelin levels were tested before and after multiple low doses of STZ injection.

**Results:** Ghrelin levels were higher in normal weight rats than in obese and overweight subjects. In the experimental group, after multiple low doses of Streptozotocin injection (30 mg/kg- twice) Ghrelin levels increased proportionately in all three groups.

**Conclusion:** At the beginning of our experiment, in subjects without T2DM, ghrelin levels were higher in normal weight rats than in obese and overweight subjects, but after multiple low doses of streptozotocin injection (30 mg/kg- twice), ghrelin levels increased proportionately in all three groups. As is known from recent research, ghrelin inhibits insulin secretion, and in the situation where there is an already high insulin resistance, in type 2 diabetes, ghrelin levels increase with diabetes compared to a control group, and it potentially decreases the effectiveness of endogenous insulin. It has also been observed that an increase of ghrelin is accompanied by increased glucose levels. Results of the experiment confirms ghrelin's suppressive effect on insulin secretion.

**Keywords:** T2DM; Ghrelin; Glucose levels; STZ



ნინო ჭოლოკავა, სოფიო ბახტაძე, ეკა უბერი, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე, მანანა კობახიძე  
D ვიტამინის დეფიციტის როლი რიგი ნევროლოგიური სინდრომის  
განვითარებასა და მიმდინარეობაში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მ.იაშვილის სახელობის ბავშვთა  
ცენტრალური საავადმყოფო, გემტალტ ფსიქოთერაპიის კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.31>

NINO CHOLOKAVA, SOPHIO BAKHTADZE, EKA UBERI, NANA KHACHAPURIDZE,  
NANA KAPANADZE, MANANA KOBAKHIDZE

## THE ROLE OF VITAMIN D IN THE COURSE AND DEVELOPMENT OF SOME NEUROLOGICAL SYNDROMES

Tbilisi State Medical University, M. Iashvili Children's Central Hospital, Psychotherapy Gestalt Clinic

### SUMMARY

*Over the past decade, many reports addressed the importance of vitamin D in the development of neurological, neurodegenerative and mental diseases. Nevertheless, there are many controversial and unresolved problems, contradictory opinions and data. The aim of the study was to determine the importance of vitamin D deficiency in the development and course of some neurological syndromes in children and adolescents. 150 patients aged 1 to 16 years were studied. According to the clinic, they were divided into following groups: A - mild mental and speech delay (17 patients); B - behavioral disorder (18); B1 - autistic spectrum disorder (13); C - Attention Deficit Hyperactivity Disorder (17); D - frequent headache (24); E - fatigue (19); F - insomnia (23); G - seizures (19).*

*The research resulted in a couple of conclusions: 40% of patients with attention deficit hyperactivity disorder had got significantly lower levels of Vitamin D in each age group. Administering vitamin D (Aquadetrim) during 2.5 months reduced hyperactivity, aggression, improved memory and speech skills. 38% of patients with epilepsy who had been taking antiepileptic drugs for more than 3 years had low levels of vitamin D in their blood (11.4 to 16.5 ng / ml). However, prescribing high doses of vitamin D in combination with anticonvulsants might develop side effects, which makes it necessary to control vitamin D level during treatment. Low levels of vitamin D (13,4-18.8 ng / ml) were found in 28% of practically healthy children aged 6 to 16 years (control group). A detailed study of the anamnesis revealed frequent fatigue, periodic headaches, insomnia.*

*Vitamin D deficiency has an important role in the pathogenesis of somatic and as well as neurological diseases, and its deficiency is difficult to diagnose due to polysymptomatic clinical manifestations, we consider it necessary to include vitamin D research in a routine (mandatory) analysis to determine its role in both acute and chronic diseases.*

**Keywords:** Vitamin D, neurological syndromes, development

ვიტამინების დეფიციტი თანამედროვე მსოფლიოს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა, რომელთანაც შეხება უწევს სხვადასხვა ქვეყნის ექიმებს. ყველაზე მეტი ყურადღება ეთმობა D ვიტამინის დეფიციტს, რომელმაც, როგორც მრავალი მკვლევარი აღნიშნავს, პანდემიის სტატუსი შეიძინა და დააზარალა, როგორც მოზრდილთა, ასევე ბავშვთა მოსახლეობის უმეტესი ნაწილი [24,38,41,42]. ბოლო რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე ჩატარებული მრავალრიცხოვანი კვლევები მოწმობენ, რომ ადამიანების მზგზე ყოფნის ხანგრძლივობის შემცირება იწვევს სხვადასხვა დაავადებას მთელს მსოფლიოში.

დღეისათვის ვლინდება D ვიტამინის დეფიციტის მიმართ ცოდნის მნიშვნელოვანი ევოლუცია, დადგენილია მეტაბოლიზმისა და იმუნოლოგიური მოქმედების ახალი რეცეპტორული წინასწარ განსაზღვრული მექანიზმები - ანთების სანინალმდეგო, ანტიკანცეროგენული, იმუნომოდულატორული და სხვა. ავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ D ვიტამინის აქტიური მეტაბოლიტები ზემოქმედებას ახდენენ სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესზე, ხოლო მათი დაბალი დონე ასოცირდება მრავალი არაძვლოვანი დაავადების განვითარების რისკთან, როგორცაა ინფექციური (მწვავე რესპირატორული დაავადებები, ტუბერკულოზი, პნევმონია), გულ-სისხლძარღვთა (ათეროსკლეროზი, გულის იშემიური დაავადება, არტერიული ჰიპერტენზია, პერიფერიული სისხლძარღვთა დაავადებები), იმუნური სისტემის პათოლოგია (ბრონქული ასთმა, რევმატიკური ართრიტი, სისტემური წითელი მგლურა, ფსორიაზი), ნაწლავთა დაავადებები (კრონის დაავადება, ცელიაკია, არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტი), მეტაბოლური დარღვევები (სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი), რიგი ონკოლოგიური დაავადებები (სარძევე ჯირკვლის, სწორი ნაწლავის, პროსტატის კიბო) და სხვ. [13,18,24,29,38,47]. ასევე აღწერილია ცვლილებები ფსიქიკური ფუნქციების მხრივაც (შფოთვითი აშლილობა, დეპრესია, სხვადასხვა მანია), ასევე ნერვული სისტემის (მეხსიერების დაქვეითება, პარკინსონის, ალცჰეიმერის დაავადება, გონებრივი პრომისუნარიანობის დაქვეითება და ა.შ.). არსებობს შრომები, რომლებიც ადასტურებს D ვიტამინის დეფიციტის როლს ბავშვებში აუტიზმისა და ცერებრული დამბლის მიმდინარეობაში [3,4,7,16,19,27].

D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს ჰიპოკალცემიას, რომელიც ასტიმულირებს პარათირეოიდული ჰორმონის გამომუშავებას, რაც იწვევს ჰიპერპარათირეოზის განვითარებას. ჰიპერპარათირეოზი ზრდის შეწოვას, ძვლების მობილიზაციას და თირკმლებში Ca შეკავებას, მაგრამ ამასთან ზრდის ფოსფატების გამოყოფას. აღნიშნულის შედეგად, სისხლის შრატში Ca- ის დონე შეიძლება იყოს ნორმალური, მაგრამ ჰიპოფოსფატემიის გამო უარესდება ძვლის მინერალიზაცია. ძვლების მოტეხილობა წარმოადგენს ოსტეოპოროზის ძირითად გართულებას D ვიტამინის დეფიციტის ფონზე, ნებისმიერ ასაკში [2,40,44,45].

2019 წელს ჟურნალში Brain [13], ავტორებმა წარმოადგინეს სტატია, სადაც გამოთქმულია მოსაზრება, რომ D ვიტამინის მაღალი დონეები აღრმავებს ცნს-ის აუტოიმუნიტეტს, ზრდის T-ლიმფოციტების აღზრდად კალციუმს და გავლენას ახდენს გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობაზე. მიჩნეულია, რომ გაფანტული სკლეროზის განვითარება განპირობებულია სხვადასხვა რისკ ფაქტორების კომბინაციით - გენეტიკური და გარემო პირობებით, მაგალითად ვირუსული ინფექცია (როგორც შესაძლო ტრიგერი). დიდი ხანია განიხილება D ვიტამინის, როგორც შესაძლო ფაქტორის როლი, რაც აიხსნება ავადობის უფრო მეტი სიხშირით მაღალ განედებში და გაფანტული სკლეროზის გავრცელებაში განედური გრადიენტის არსებობით, რასაც ადასტურებს მეტაანალიზის შედეგები. მოგვიანებით იქნა ნაჩვენები, რომ, D ვიტამინის დაბალი დონე არ არის დამოკიდებული მზგზე ყოფნის ხანგრძლივობაზე და წარმოადგენს გაფანტული სკლეროზის განვითარების რისკ ფაქტორს, თუმცა რიგ კვლევებში არ იქნა ნაჩვენები დაავადების მიმდინარეობის გაუარესება D ვიტამინის დამატებითი მიღებისას; ასევე მითითებულია, რომ პაციენტები ნაკლებ დროს ატარებენ მზგზე ღია ცის ქვეშ, რადგან ისინი უმეტეს შემთხვევაში სტაციონარში ან სახლში იმყოფებიან. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთი კვლევა აჩვენებს D ვიტამინის

დონის კორექციის დადებით ეფექტს გაფანტული სკლეროზის მკურნალობაში, რაც უფრო მეტად გამოხატულია მდებარეობითი სქესის პაციენტებში [7,20,25,31].

ბოლო წლებში დიდი ყურადღება ეთმობა აუტიზმის ეტიოპათოგენებს, რომლის დროსაც ხშირად შეინიშნება ცვლილებები ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაში, განსაკუთრებით ცნს-ის გარეთ სეროტონინის მომატებული და ცნს-ში მისი დაბალი დონე. არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ ვიტამინი D ააქტიურებს ტრიპტოფან ჰიდროქსილაზა 2 ფერმენტის გენის ტრანსკრიფციას, რომელიც მონაწილეობს ცნს-ში სეროტონინის სინთეზში. ამ გენის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება ესტროგენის მოქმედებით, რომელიც კორელაციაშია დაავადების სქესობრივ სტრუქტურასთან - 5-ჯერ უფრო მეტი სიხშირითაა მამაკაცებში. ვიტამინი D ასევე თრგუნავს ტრიპტოფან ჰიდროქსილაზა 1 გენის ტრანსკრიფციას ქსოვილებში ჰემატოენცეფალური ბარიერის მიღმა. ასევე აღმოჩენილი იქნა D ვიტამინ მგრძობიარე ელემენტები, რომლებიც ააქტიურებენ ოქსიტოცინის წინამორბედი გენის და ოქსიტოცინის და ვაზოპრესინის რეცეპტორების გენების ტრანსკრიფციას - ჰორმონები, რომელთა დონე ხშირად დაქვეითებულია აუტიზმის დროს. ავტორები ვარაუდობენ, რომ D ვიტამინით და ტრიპტანიტ დამატებითი თერაპია შეიძლება გამოყენებულ იქნას აუტიზმის პრევენციისათვის [3,6,17,10,16].

არსებობს შრომები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს ნეიროტრანსმიტერებისა და ჰორმონების ბალანსის დარღვევას თავის ტვინში. ცვლილებები ეხება გლუტამინსა და ნორადრენალინს, შერჩევითი ცვლილებები კი დოფამინსა და სეროტონინს [6,17,26,27,30,34,39]. ამ უკანასკნელთ გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ ბავშვთა განვითარებაზე ადრეულ ასაკში. D ვიტამინის დეფიციტს უკავშირებენ სოციალური ქცევისა და აუტისტური სპექტრის დარღვევებს. და პირიქით, მუცლადყოფნის პერიოდში D (25(OH)) ვიტამინის მაღალი შემცველობა კავშირშია კარგ კოგნიტიურ განვითარებასთან, აუტიზმის და ჰიპერაქტიურობისა და ყურადღების დეფიციტის სინდრომის განვითარების რისკის შემცირებასთან მოგვიანებით ასაკში [8,9,10,11,12,14]. ავსტრალიელმა მეცნიერებმა (Mossin et al. 2016) ჩაატარეს კოჰორტული კვლევა ადრეული ასაკის ბავშვებში (2-3 წელი). დაადგინეს უკუკავშირი ჭიპლარის D ვიტამინსა და ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის სინდრომს (ADHD) შორის, რაც საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ჭიპლარის s-25 (OH) D-ის მაღალმა დონემ შეიძლება დაიცვას ამ სინდრომის ადრეული სიმპტომების განვითარებისგან [23]. მკვლევარები ასევე ხაზს უსვამენ ADHD-ის მულტიფაქტორულ ეტიოლოგიას, ავლენენ სხვა დამოუკიდებლად მოქმედ ფაქტორებს, როგორცაა დედის მცირე ასაკი და მშობლების ფსიქიატრიული დიაგნოზი. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ სასკოლო ასაკში შემდგომი დაკვირვება აუცილებელი იქნება D ვიტამინის დეფიციტის შესაძლო ფსიქოპათოლოგიური ზემოქმედების დასადასტურებლად ორსულობის გვიან პერიოდში და ADHD-ის განვითარებისთვის [11,14,22,30].

არსებობს შრომები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ D ვიტამინს ახასიათებს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი, აფერხებს ტოქსიკური ანთებითი ციტოკინების გამოთქორცნას, რომლებიც თავის მხრივ აზიანებენ თავის ტვინის უჯრედებს და ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, უზრუნველყოფს ორგანიზმის ადექვატურ იმუნურ პასუხს, ეხმარება ინფექციებთან გამკლავებაში, აუმჯობესებს იმ უჯრედების ფუნქციებს, რომლებიც ამოიცილობენ და ანადგურებენ პათოგენებს (მონოციტები, მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები, T და B ლიმფოციტები).

ცნობილია, რომ ნეიროტრანსმიტერები განსაზღვრავენ ჩვენს ქცევას, განწყობას და აქტივობას, გავლენას ახდენენ თავის ტვინის განვითარებაზე. გამოქვეყნებული კვლევები მიუთითებენ D ვიტამინის ნეიროაქტიურობასა და მის უნარზე არეგულიროს სეროტონინის, დოფამინის და სხვა ნეიროტრანსმიტერების მეტაბოლიზმი. ვიტამინი D მონაწილეობს დოფამინის სისტემის განვითარებაში, მის მუშაობასა და ანთებისგან დაცვაში. ყურადღების დეფიციტი ან ყურადღების გადართვის დარღვევები, აზროვნების შენელება, აპათია შესაძლოა დაკავშირებული იყოს თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში დოფამინის ნაკლებობასთან ან მისი გადაცემის გზების დარღვევასთან. ავტორებს მაგალითად მოჰყავთ პარკინსონის დაავადება, რომლის სიმპტომების გამოხატულება ღრმავდება D ვიტამინის დეფიციტის შემთხვევაში. D ვიტამინი აფერხებს MAO-A-ს აქტივობას, რომელიც გამოყოფს სეროტონინს, გავლენას ახდენს ადამიანის ხასიათზე, მის მაღალ, ძილზე, ტემპერატურაზე, ენერჯის ხარჯვაზე, გუნებგანწყობასა და სოციალურ ინტერაქციაზე. თავის ტვინში სეროტონინის კონცენტრაციის ცვლილება დაკავშირებულია აუტისტური ტიპის აშლილობასა და დეპრესიასთან. D ვიტამინი აუცილებელია სეროტონინის კონცენტრაციის ზუსტი

რეგულირებისთვის [6,13,17,26,27,38,39]. ზოგიერთ კვლევაში დეპრესიის პათოგენეზში განიხილება ნერვულ ქსოვილში არსებული ანთებითი პროცესები. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრ კვლევაში აღნიშნულია D ვიტამინის მიღებისას ეფექტის არარსებობა დეპრესიის მიმდინარეობაზე, რიგ კვლევებში ნაჩვენებია დეპრესიის კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესება D ვიტამინის დონის ნორმალიზებისას 800 სე/დღეში [3,16,32,33].

ფინეთის ტურკუს უნივერსიტეტის მეცნიერებმა, შეისწავლეს რა ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის მქონე 1000 ბავშვი, აღნიშნეს, რომ იგი 34%-ით უფრო ხშირად გვხვდება იმ ბავშვებში, რომელთა დედებსაც ჰქონდათ D ვიტამინის ნაკლებობა ორსულობის პირველ და მეორე ტრიმესტრში [33].

ცნობილია ანტიეპილეფსიური პრეპარატების - ფენობარბიტალის, კარბამაზეპინის და დიაზეპამის, რაქიტოგენური მოქმედება. არსებობს კვლევები, რომლებიც მიუთითებს D ვიტამინის მეტაბოლიზმის დარღვევაზე ეპილეფსიის მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ დეპაკინს, ოქსკარბამაზეპინს, ლევეტირაცეტამს და სხვა ანტიკონვულსანტებს. ავტორები აღნიშნავენ, რომ D ვიტამინის მონიტორინგი და მისი დამატება მნიშვნელოვანია ეპილეფსიით დაავადებული ბავშვებისთვის, რომლებიც ხანგრძლივად ღებულობენ ანტიეპილეფსიურ პრეპარატებს, რომლებიც ინვევენ ღვიძლის ფერმენტების ინჰიბირებას და რეკომენდაციას უწევენ D ვიტამინის პროფილაქტიკურ მიღებას 1500-2000 სე/დღეში, რათა თავიდან იქნეს აცილებული ოსტეოპენიური დარღვევები (ზოგჯერ კი ნიშნავენ დოზით 4000-15000 სე/დღეში) [5,15,36,40,46,48,50].

ცერებრალური დამბლით დაავადებულ ბავშვებში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ გარდა იმისა, რომ ისინი მიდრეკილნი არიან D ვიტამინის დეფიციტის განვითარებისკენ, მათ სისხლში აღნიშნებათ Ca-ის დაბალი და ტუტე ფოსფატაზას მაღალი დონე. ყველაზე დიდი დეფიციტი დაფიქსირდა ბავშვებში, რომლებიც იღებდნენ ანტიკონვულსანტებს. მეცნიერებმა ასევე აღნიშნეს, რომ D ვიტამინის დეფიციტის განვითარების რისკი იზრდება ბავშვების ასაკის მატებასთან ერთად და ამის ერთ-ერთი მიზეზი არის ნაკლები აქტივობა ღია ცის ქვეშ და, შესაბამისად მზებზე ნაკლები ყოფნა. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა კავშირი D ვიტამინის დეფიციტსა და თავის ტკივილს შორის (Kjaergaard M., 2012). გამოკვლეული იქნა 2 ჯგუფი - პირველ ჯგუფში შედიოდნენ შაკიკისა და დაძაბულობის თავის ტკივილის მქონე ბავშვები, მეორეში - ჯანმრთელი ბავშვები. ასევე გამოვლინდა ბავშვების ქვეჯგუფები, რომლებიც მეტ ან მცირე დროს ატარებდნენ მზებზე. თავის ტკივილის მქონე ბავშვებში 25(OH)D-ის საშუალო დონე საგრძნობლად დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (17.1 და 25.8 ნგ/მლ, შესაბამისად). ბავშვებისთვის, რომლებიც მზებზე დიდ დროს ატარებენ, განსხვავება იყო 24,6 /32,1, ხოლო მათთვის, ვინც მზებზე ნაკლებ დროს ატარებს 14,5/ 19,6 ნგ/მლ [38,42,47].

D ვიტამინის გავლენა ტვინის ფუნქციონირებაზე მოიცავს ყველაზე მნიშვნელოვან პროცესებს: ნეირონებისა და სინაფსების ზრდა, ნეირონების ნეკროზის პრევენცია და სიგნალის გადაცემის რეგულირებას კი. კვლევები ადასტურებს კავშირს სისხლში D ვიტამინის მაღალ დონესა და თავის ტვინის ნორმალურ ფუნქციონირებას შორის. ლიტერატურაში მოყვანილია დამაჯერებელი მონაცემები იმის შესახებ, რომ D ვიტამინის დეფიციტი კლინიკურად დაკავშირებულია ბევრ ნევროლოგიურ, ნეიროდეგენერაციულ და ფსიქიატრიულ დაავადებასთან [3,9,13,18,24,29,32]. მიუხედავად ამისა, არის ბევრი საკამათო და გადაუჭრელი საკითხი, ურთიერთგამომრიცხავი მოსაზრებები და მონაცემები.

ამრიგად, უდავოდ ინტერესს იწვევს შრომები, რომლებიც ეძღვნება D ვიტამინის დეფიციტის შესწავლას, როგორც შესაძლო მიზეზის, და ზოგჯერ იგი ასრულებს ტრიგერის ფუნქციას სხვადასხვა ნევროლოგიური სინდრომის დროს. მეცნიერები თვლიან, რომ აუტიზმი, ეპილეფსია, ცერებრული დამბლა, ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის სინდრომი მოითხოვს D ვიტამინის დონის განსაკუთრებულ კონტროლს. ამ ბავშვებს გამოუვლინდათ D ვიტამინის ნაკლებობა ან დეფიციტი მათი ცხოვრების წესის, ნაწლავური პრობლემების, მედიკამენტების მიღების ან დიეტის გამო. განსხვავებული მოსაზრებები თანხმდებიან ერთ საკითხზე - აუცილებელია სხვადასხვა ასაკის ბავშვების დიდი ჯგუფის შესწავლა უფრო ხანგრძლივი მეთვალყურეობით, რათა გადაწყვიტოთ მრავალი საკამათო საკითხი D ვიტამინის მნიშვნელობის შესახებ ნევროლოგიური სინდრომებისა ან დაავადებების განვითარებისთვის.

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა ბავშვებსა და მოზარდებში შეგვესწავლა D ვიტამინის დეფიციტის როლი რიგი ნევროლოგიური სინდრომის განვითარებასა და მიმდინარეობაში. გამოკვლეულ იქნა 1-დან 16 წლამდე ასაკის 150 პაციენტი, რომლებმაც მიმართეს თსსუ-ის გ. შუგანიას სახელობის პედიატრიულ აკადემიურ კლინიკას 2018-2020 წლებში, სხვადასხვა ნევროლოგიური სინდრომით. ასაკობრივი კატეგორიის მიხედვით პაციენტები დაიყო 5 ჯგუფად: 1-3 წლის (I ჯგუფი), 3-5 წლის (II ჯგუფი), 5-9 წლის (III ჯგ.), 9-12 წლის (IV ჯგ.) და 12-16 წლის (V ჯგ.). გოგონა იყო 62, ბიჭი 88 (ცხრილი 1).

**ცხრილი 1.** პაციენტების განაწილება ასაკის მიხედვით

ასაკი	1-3 წელი I ჯგ.	3-5 წელი II ჯგ.	5-9 წლის III ჯგ.	9-12 წლის IV ჯგ.	12-16 წლის V ჯგ.
პაციენტების რაოდენობა	24	36	34	30	26

ნევროლოგიური სიმპტომების მქონე პაციენტების კონტინგენტი შერჩეული იქნა კლინიკაში მომართვიანობის სიხშირის გათვალისწინებით, ასევე ვეყრდნობოდი D ვიტამინის შესახებ გამოქვეყნებულ თანამედროვე საერთაშორისო გამოკვლევების მონაცემებს. კვლევების ძირითადი ჯგუფი მოიცავდა სხვადასხვა ასაკის 150 ბავშვს: მენტალური და მეტყველების განვითარების მსუბუქი შეფერხება (A ჯგ.), ქცევის დარღვევა (B ჯგ.), მათ შორის აუტისტური სპექტრის აშლილობა (B1 ჯგ.), ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის სინდრომი (C ჯგ.), ხშირი თავის ტკივილი (D ჯგ.), ადვილად დაღლა (E ჯგ.), ძილის დარღვევა (F ჯგ.) და კრუნჩხვები (G ჯგ.) (ცხრილი 2).

**ცხრილი 2.** კლინიკური სინდრომების განაწილება ასაკის მიხედვით.

კლინიკური სინდრომები და სიმპტომები	პაციენტების ასაკი					პაციენტების რაოდენობა
	1-3 წ	3-5 წ	5-9 წ	9-12 წ	12-16 წ	
A ჯგუფი გონებრივი და მეტყველების განვითარების მსუბუქი შეფერხება	4	8	3	2	-	17
B ჯგუფი ქცევითი დარღვევები	2	7	5	2	2	18
B1 ჯგუფი აუტისტური სპექტრის ჩათვლით	-	6	4	3	-	13
C ჯგუფი ADHD სინდრომი	-	6	7	4	-	17
D ჯგუფი ხშირი თავის ტკივილი	-	3	5	7	9	24
E ჯგუფი ადვილად დაღლა	-	2	6	5	6	19
F ჯგუფი ძილის დარღვევები	3	1	7	5	7	23
G ჯგუფი კრუნჩხვები	4	4	5	6	-	19

კვლევაში არ იყვნენ ჩართული პაციენტები ცნს-ის ისეთი მძიმე ორგანული სიმპტომებით, როგორცაა ცერებრალური დამბლა, ჰიდროცეფალია, მიკროცეფალია, რეტინოქორული ეპილეფსია ან მძიმე ეპილეფსიური ენცეფალოპათია ე.ი. ბავშვები თავის ტვინის უხეში სტრუქტურული ცვლილებებით. ყველა პაციენტს, გარდა დეტალური ნევროლოგიური და სომატური, ხოლო რიგ შემთხვევაში კი ფსიქოლოგიური სტატუსის საფუძვლიანი გამოკვლევისა, ჩაუტარდა შემდეგი პარაკლინიკური კვლევები: განესაზღვრათ სისხლში D ვიტამინისა და კალციუმის დონე, სისხლისა და შარდის საერთო ანალიზი; საჭიროების შემთხვევაში გამოკვლეულ იქნა გლუკოზა, C რეაქტიული ცილა, რევმატიული აქტივობა, კრეატინინაზა, ღვიძლისა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციები. კლინიკური თავისებურების მიხედვით, საჭიროების შემთხვევაში

ჩატარდა EEG და ENMG, თავის ტვინის MRI, პოლისომნოგრაფია, თავის ქალას ან ცხვირის დამატებითი ღრუების Ro-გრაფია. ზოგიერთი შემთხვევა საჭიროებდა ოკულისტის, ოტორინოლარინგოლოგის, ორთოპედისა და ენდოკრინოლოგის კონსულტაციას. გამოხატული ჰიპოკალციემიისა და ფოსფატემიის, D ვიტამინის დეფიციტის შემთხვევაში ასევე შესწავლილი იყო პარათირეოიდული ჰორმონის დონე სისხლში.

პირველი ოთხი ჯგუფის პაციენტებს (A, B, B1 და C) ჩატარდა ტესტირება და ფსიქოლოგის კონსულტაცია ფსიქოთერაპიული გეშტალტ კლინიკის ბაზაზე. ბავშვების მენტალური განვითარება შეფასდა სკოლამდელი და სკოლის ასაკის ბავშვებისთვის განკუთვნილი ვერბალური (6 ქვეტესტი) და არავერბალური (5 ქვეტესტი) Wechsler ასაკობრივი ქვეტესტების მიხედვით (WPPSI-R და WAIS-R). კოგნიტური, მოტორული და აღქმის სფეროების ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება ჩატარდა ლურია-კრისტენსენის სკალის მიხედვით (Luria-ს ვერსია სკოლამდელი ასაკის ბავშვებისთვის და Luria-DNi სკოლის მოსწავლეებისთვის). ამ შეფასებამ შესაძლებელი გახადა დაგვედგინა იმპრესიული და ექსპრესიული მეტყველების სუბსტრატის დონე, განგვესაზღვრა მოტორული (praxis), ტაქტილური და ვიზუალური ფუნქციები, ასევე წერის, კითხვის, დათვლის უნარი, შეგვეფასებინა მესხიერება (R. Luria, 2012). სუბიექტების ვიზუალურ-მოტორული და ვიზუალურ-სივრცითი შესაძლებლობები განისაზღვრა WBAVHA-ს მიხედვით.

ცალკე ჯგუფს წარმოადგენდა 20 სხვადასხვა ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვი, რომლებმაც მომართეს კლინიკის ამბულატორიულ განყოფილებას მცირე დაზიანებების, მწვავე რესპირატორული დაავადებების ან დისპანსერიზაციის მიზნით. ბავშვების ამ ჯგუფში სისხლში განისაზღვრა D ვიტამინის დონე ძირითადი ჯგუფის პაციენტებთან შესადარებლად (ცხრილი 3).

**ცხრილი 3.** ჯანმრთელი ბავშვების განაწილება ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით

ბავშვების ასაკი	1-3 წელი	3-5 წელი	5-9 წელი	9-12 წელი	12-16 წელი
გამოკვლეულთა რაოდენობა	3	4	5	4	4

ყველა პაციენტის სისხლის შრატში (უზმოზე) D ვიტამინის, ასევე კალციუმის (Ca) დონე ისაზღვრებოდა ELISA-ს მეთოდით. D ვიტამინის დონის შეფასება ეფუძნებოდა ჯანმო-ს მიერ აღიარებულ საერთაშორისო ნორმატივებს, რომლის მიხედვითაც დეფიციტად ითვლება 20 ნგ/მლ-ზე ნაკლები, ნაკლებობად 20-29 ნგ/მლ, ნორმალურად 30-დან 100 ნგ/მლ-მდე და მოსალოდნელია ტოქსიკური 100 ნგ/მლ-ზე მეტი. Ca გამოითვლებოდა მმოლ/ლ-ში, ნორმა 2.2-დან 2.55-მდე [38.44].

როგორც გაკვლევებმა აჩვენა, ნევროლოგიური სტატუსის დარღვევები უფრო მეტად გამოხატული იყო პირველ 4 ჯგუფში (A, B, B1, C). დისლალია აღენიშნა 3 წლის ასაკის მქონე 1 პაციენტს, დისლექსია 2-ს (6 და 9 წლის), ლოგონევროზი 2 პაციენტს (6 და 7 წლის). თავის ტვინის ნერვების ინერვაციის დარღვევა სახის ნერვის ქვედა ტოტის სისუსტის სახით აღენიშნა 2-ს (8 და 10 წლის), კონვერგენციული ცალმხრივი სტრაბიზმი 3-ს (4, 5 და 11 წლის), დივერგენციული სტრაბიზმი ერთს (3 წლის), კუნთების ტონუსის მსუბუქი ცვლილება ჰიპოტონიის სახით 3-ს (4, 6 და 8 წლის), რეფლექსური ასიმეტრია კიდურებში ძალის დაქვეითების გარეშე 1 პაციენტს (2 წლის). მარტივი ფებრილური გენერალიზებული კრუნჩხვა აღენიშნა 5 პაციენტს (1, 2, 3, 4 და 5 წლის - A, B1 ჯგ.), ადვილად დაღლა 4-ს (5, 6, 10 წელი), ძილის დარღვევა 6-ს (2, 4 და 7 წელი).

D ჯგუფში, შაკიკისა ან დაძაბულობის ტიპის მქონე თავის ხშირი ტკივილით მქონე პაციენტებიდან 2 პაციენტს (7 და 9 წლის) ჰქონდა ფებრილური კრუნჩხვის ისტორია. ერთ 10 წლის შაკიკისა და ძილის დარღვევის მქონე პაციენტს პოლისომნოგრაფიით გამოუვლინდა REM ძილის ფაზის დაქვეითება, ასევე ნეიროფიზიოლოგიური კორელანტები, რომლებიც მიუთითებენ კორტიკალური აქტივობის დაქვეითებაზე. თავის ტვინის MRT კვლევით გამოუვლინდა არამკვეთრად გამოხატული ჰიდროცეფალია, პარაკუჭოვანი და სუბარაქნოიდული სივრცის გაფართოება.

E ჯგუფში, ადვილად დაღლის მქონე პაციენტებს შორის, 2-ს (8 და 15 წლის) გამოვლინდა კუნთების მსუბუქი ჰიპოტონია, კიდურებში ძალის დაქვეითებისა და რეფლექსური ასიმეტრიის გარეშე. ENMG-მ არ გამოავლინა რაიმე თანდაყოლილი კუნთოვანი პათოლოგიის არსებობა.

F ჯგუფში, ძილის დარღვევის მქონე პაციენტებიდან 12 წლის გოგონას ნევროლოგიურ სტატუსში აღენიშნებოდა რეფლექსური ასიმეტრია მარჯვენამხრივი ჰემი-ტიპით ძალის დაქვეითების გარეშე. ჩატარებულმა EEG კვლევამ გამოავლინა მარცხენა თრონტო-ტემპორალურ გამოყვანებში ნელტალლოვანი აქტივობა, ხოლო თავის ტვინის MRT გამოავლინა მცირე ზომის პორენცეფალური კისტა იმავე უბანში. 3 პაციენტს (8, 10, 15 წლის) პოლისომნოგრაფიით დაუდგინდათ ძილის ცირკადული რიტმის დარღვევა, აზნოე და ძილში ლაპარაკი.

G ჯგუფის 6 პაციენტს (II, III ასაკობრივი ჯგ.) ჰქონდა ფოკალური ეპილეფსია, 8-ს (III, IV ჯგ.) გენერალიზებული (ტონურ-კლონური კრუნჩხვები 5-ს და მარტივი აბსანსები 3-ს). 14-ვე პაციენტი იღებდა 1 ანტიკონვულსანტს მინიმუმ 3 წლის განმავლობაში (დეპაკინი - 5 პაციენტი, ლევეტირაცეტამი - 4, კარბამაზეპინი - 2, ეთოსუქსიმიდი - 2, ლამიქტალი - 1). G ჯგუფის პაციენტებში ნევროლოგიურ სტატუსში მენტალური განვითარების მსუბუქი შეფერხება ჰქონდა 2-ს (8 და 12 წლის), კონვერგენციული სტრაბიზმი ერთს (9 წლის), დისლექსია ერთს (10 წლის). ამ ჯგუფში, ჩატარებულმა თავის ტვინის MRI კვლევამ გამოავლინა 1 პაციენტთან (7 წლის) კეროვანი კორტიკალური დისპლაზია მარცხენა შუბლის წილში, კორდიანი სხეულის ჰიპოგენგია 2 პაციენტთან (10 და 13 წლის). ევგ ჩატარდა რუტინული კვლევის მეთოდით, საჭიროების შემთხვევაში კი - ვიდეო - ევგ მონიტორინგი. G ჯგუფის 19 პაციენტს შორის 5-ს ჰქონდა ფებრილური კრუნჩხვები (I-II ჯგ.). მათ შორის ორს A და B1 ჯგუფებიდან გამოუვლინდა ინტერიქტალური ეპილეფსიური აქტივობა (2 და 3 წლის). B1 და C ჯგუფის 2 პაციენტს (6 და 7 წლის), რომლებსაც არასოდეს ჰქონდათ კლინიკური ეპილეფსიური კრუნჩხვა, EEG-მ გამოავლინა პიკ-ტალლოვანი გენერალიზებული აქტივობა. ერთ-ერთ მათგანს, (6 წლის ბიჭი), აუტისტური სპექტრის ქცევითი დარღვევით, თავის ტვინის MRT-ით გამოუვლინდა გვერდითი პარაკუჭების ასიმეტრია, მარცხნივ საფეთქლის წილის ქერქის ჰიპოტროფია.

C ჯგუფის პაციენტს (8 წლის) ADHD სიდრომით, ჭარბი წონით, თეძოებსა და ზურგზე ვარდისფერი სტრიებით, ჰიპერტრიქოზით - გამოუვლინდა სისხლში კორტიზოლის მომატება. დასმული იქნა ჰიპოთალამური სინდრომის დიაგნოზი, იმყოფება ენდოკრინოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ, დაენიშნა დიეტა და ფიზიკური აქტივობა. მენსტრუალური ციკლის დარღვევა დაფიქსირდა 15 წლის 1 პაციენტში (B ჯგუფი). გოგონა აგრძელებს გინეკოლოგთან გამოკვლევას და მკურნალობას. F ჯგუფის 2 პაციენტს (10 და 11 წლის) ჰქონდათ ღამის ენურეზი, D ჯგუფის ერთ პაციენტს (8 წლის) კი - დღის ენკოპრეზი.

სომატური სტატუსის გამოკვლევამ A და B ჯგუფში გამოავლინა ქრონიკული ტონზილიტი 5 პაციენტში (3, 4, 5, 8 და 9 წლის), D ჯგუფის 2 პაციენტში ჰაიმორიტი (12 და 14 წლის), A და E ჯგუფის 3 პაციენტში (5, 8, 16 წლის) რკინადეფიციტური ანემია. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დისფუნქცია ვირუსული ენტეროკოლიტის სახით დაფიქსირდა 2 პაციენტში (2 და 4 წლის), B1 ჯგუფიდან ერთს (5 წლის) დაუდგინდა ცელიაკია.

უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კონტინგენტის პაციენტების სომატურ სტატუსში მძიმე ორგანული დარღვევები არ დაფიქსირებულა, მაშინ როდესაც ნევროლოგიურ სტატუსში რაიმე კეროვანი ცვლილების თითქოსდა არარსებობისას, გამოვლინდა ცნს-ის მნიშვნელოვანი პათოლოგია, როგორც კლინიკურ, ასევე პარაკლინიკური ასპექტში.

სისხლის შრატში D ვიტამინის დონის შესწავლამ გამოავლინა მისი ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი I და V ასაკობრივ ჯგუფებში. მისი დონე მერყეობდა შესაბამისად 12,8-18,6 (I ჯგ.) და 14,4-20,2 ნგ/მლ (V ჯგ.) ფარგლებში. ამასთან, პაციენტების მეტი რაოდენობა იყო ADHD-ის და აუტისტური სპექტრის ქცევითი დარღვევების მქონე ჯგუფიდან. ასევე დაბალი იყო ამ ჯგუფის პაციენტების 28%-ში Ca-ის დონე (2.0-2.12 მმოლ/ლ). D ვიტამინის დაბალი დონე (16,6-18,9 ნგ/მლ) ასევე დაფიქსირდა ადვილად დაღლის, ძილის დარღვევის, თავის ხშირი ტკივილის მქონე პაციენტების 36%-ში და კვლავ %-ული თანაფარდობა უფრო გამოხატული იყო V ასაკობრივ ჯგუფში. ზემოაღნიშნული შესაძლოა აიხსნას უფროს კლასებში უფრო ინტენსიური და ხანგრძლივი მესადინეობით, კომპიუტერთან ხანგრძლივი (3-4 საათზე მეტი) ყოფნით, დახურულ დარბაზებში სპორტულ ღონისძიებებზე დასწრებით და იმით, რომ დღის განმავლობაში პრაქტიკულად არ იმყოფებიან ჰაერზე და მზებზე. ამავდროულად, ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, უნდა

გვასხვოდეს, რომ სქესობრივ პუბერტატულ პერიოდში ინტენსიური ზრდის დროს მოზარდებს ესაჭიროებათ D ვიტამინის უფრო მაღალი დოზები, ასევე კალციუმის მიღება.

პრაქტიკულად ჯანმრთელი 6-დან 16 წლამდე ასაკის ბავშვების ჯგუფში (საკონტროლო) 22%-ს აღმოაჩნდა D ვიტამინის დაბალი დონე (13,4-18,8 ნგ/მლ) და ანამნეზის სიღრმისეული შესწავლით მათ გამოუვლინდათ ადვილად დალღა, თავის პერიოდული ტკივილი, ძილის დარღვევა.

ჩატარებულმა კვლევებმა საშუალება მოგვცა გამოგვეტანა რამდენიმე დასკვნა, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანი შემდეგია:

1. ADHD-ის მქონე პაციენტთა 40%-ში აღმოჩნდა D ვიტამინის უკიდურესად დაბალი დონე თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში. D ვიტამინის (აკვადეტრიმის) მიღებამ 2,5 თვის განმავლობაში შეამცირა ჰიპერაქტიურობა, აგრესია, გააუმჯობესა დამახსოვრება და მეტყველების უნარი;
2. ეპილეფსიით დაავადებულთა 38%-ში, რომლებიც ღებულობდნენ ანტიკონვულსანტებს 3 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, სისხლში გამოვლინდა D ვიტამინის დაბალი დონე (11,4-დან 16,5 ნგ/მლ-მდე). ამავდროულად, საჭიროა სიფრთხილედ D ვიტამინის მაღალი დოზებით (4000 და მეტი სე/დღეში) დანიშვნისას ანტიკონვულსანტებთან ერთად, შესაძლოა გამოვლინდეს ტოქსიკური გვერდითი ეფექტები;
3. იმის გათვალისწინებით, რომ D ვიტამინის დეფიციტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მრავალი როგორც სომატური, ასევე ნევროლოგიური დაავადების პათოგენეზში, ხოლო მისი ნაკლებობის ინტერპრეტაცია რთულია პოლისიმპტომური პათოლოგიური გამოვლინების გამო, საჭიროდ მიგვაჩნია მისი შესწავლა ანალიზების რუტინულ (სავალდებულო) სიაში D ვიტამინის მიზეზ-შედეგობრივი როლის დასადგენად როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული დაავადებების დროს.

სტატიაში გამოყენებული აბრევიატურა: MRT - მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია; EEG - ელექტროენცეფალოგრაფია; ENMG - ელექტრონეირომიოგრაფია; Ro - რენტგენოგრაფია; ნგ/მლ - ნანოგრამი მილილიტრზე; მმოლ/ლ - მილიმოლი ლიტრზე; ADHD - ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის სინდრომი, სე-(ME)-საერთაშორისო ერთეული, ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Oct; 20(4): 329–335. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150357
2. Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatric Research* volume 74, 02 September 2013, pages552–556 (2013).
3. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*. 2019 Sep;41(9):827-835. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872. Epub 2019 May 30.
4. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):199-204. doi: 10.4161/derm.24356.
5. Cesur Y, Yuca SA, Kaya A, Yilmaz C, Bay A. Vitamin D deficiency rickets in infants presenting with hypocalcaemic convulsions. *West Indian Med J* 2013 Mar;62(3):201-4
6. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 15 June 2011, Pages e145-e157.
7. Dörr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012. 13: 15.
8. Eyles D, ThomasBurne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. August 2011, Pages 629-636.
9. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Volume 34, Issue 1, January 2013, Pages 47-64.
10. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Jul;195(1):7-14. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051672.
11. Garipardic M, Doğan M, Bala KA, Mutluer T, Kaba S, Aslan O. Association of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorders with Mean Platelet Volume and Vitamin D.



- Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 20 Mar 2017, 23:1378-1384
12. Goksugur SB, Tufan AT, Semiz M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatric int*, 2014;56:515-19.
  13. Häusler D, Torke S, Peelen E, Bertsch Th, Djukic M, Roland Nau, Laroche C, Zamvil SS, Brück W, and Martin MS. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*. 2019 Sep; 142(9): 2737–2755. Published online 2019 Jul 13. doi: 10.1093/brain/awz190
  14. Holton FH, Johnstone JM, Brandley ET, Nigg JT. Evaluation of dietary intake in children and college students with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci*. 2019 Sep;22(9):664-677. doi: 10.1080/1028415X.2018.1427661. Epub 2018 Jan 23.
  15. Hosseinpour F, Ellfolk M, Norlin M, Wikvall K. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Jun 8;357(3):603-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.177. Epub 2007 Apr 9.
  16. Huisman-van Dijk HM, Schoot Rv, Marleen M. Rijkeboer MM et al: The relationship between tics, OC, ADHD and autism symptoms: A cross-disorder symptom analysis in Gilles de la Tourette syndrome patients and family-members. *Psychiatry Res*, 2016; 237:138-46.
  17. Jellen LC, Lu L, Wang X, et al. Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice. *Neuroscience*. Volume 252, 12 November 2013.
  18. Kassi E, Adamopoulos Ch, Basdra EB, Papavassiliou AG. Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128:2517–2531
  19. King BJ, Molly BD et al. Generalizability and reproducibility of functional connectivity in autism. *Mol Autism*. 2019 Jun 24;10:27. doi: 10.1186/s13229-019-0273-5. eCollection 2019
  20. Laursen JH, Søndergaard HB, Albrechtsen A, et al: Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Oct;21(11):1414-22. doi: 10.1177/1352458514563590. Epub 2014 Dec 22
  21. Min-Jing Lee, Miao-Chun Chou, Wen-Jiun Chou, Chien-Wei Huang, Ho-Chang Kuo, Sheng-Yu Lee, Liang-Jen Wang. Heavy Metals' Effect on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Implication of Lead, Cadmium, and Antimony. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 10;15(6):1221. doi: 10.3390/ijerph15061221.
  22. Morales E, Julvez J, Torrent M, et al. Vitamin D in Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-like Symptoms in Childhood. *Epidemiology*. 2015 Jul;26(4):458-65. doi: 10.1097/EDE.0000000000000292.
  23. Mossin MH, Aaby JB, Christine Dalgård et al. Inverse associations between cord vitamin D and attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A child cohort study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 10.1177/0004867416670013, 2016
  24. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350. Epub 2019 Jul 16.
  25. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, M Hougaard DM, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*. 2017 Jan 3;88(1):44-51. doi: 10.1212/WNL.3454. Epub 2016 Nov 30.
  26. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J*. 2015 Jun;29(6):2207-22. doi: 10.1096/fj.14-268342. Epub 2015 Feb 24.
  27. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*. 2014 Jun;28(6):2398-413. doi: 10.1096/fj.13-246546. Epub 2014 Feb 20.
  28. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Michael F Holick. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Archives of Internal Medicine*, 01 Oct 2009, 169(19):1806-1808 DOI: 10.1001/archinternmed.2009.361 PMID: 19858440
  29. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DL, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004. Epub 2013 Mar 28.

30. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr.* 2013 Apr;52(3):859-67. doi: 10.1007/s00394-012-0476-4. Epub 2012 Dec 9.
31. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Ingrid Van der Mei, Bruce Taylor et al: Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Oct;82(10):1132-41. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432. Epub 2011 Apr 8.
32. Spedding S. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients.* 2014 Apr; 6(4): 1501–1518. Published online 2014 Apr 11. doi: 10.3390/nu6041501
33. Sucksdorff M, Brown AS, Chudal R, Surcel H-M, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Gyllenberg D, Sourander A. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021 Jan;60(1):142-151.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2019.11.021. Epub 2019 Dec 19.
34. Thorne-Lyman Al, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 Jul;26 Suppl 1(0 1):75-90. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
35. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1132-41. doi: 10.1210/jc.2013-3655. Epub 2014 Jan 23
36. Zhang et al.-Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J.Zhejiang Univ.Sci.B-2015*,vol.16.N7.p611-621.
37. Асланян В.П. Диагностика соотношения вербального и невербального компонентов в умственном развитии младшего школьника. Автор.дисс.канд.психол.наук,1996.
38. Байрашева В.К. Дефицит витамина Д – симптомы и лечение .2021. Педиатр.96с.
39. Верещагина О.А.Залетина А.В. и др. Влияние уровня витамина Д в перинатальном периоде на состояние здоровья. *Журн.Ортопедия, травмат, и восстановит. хирургия детского возраста.* 2015.т.3,(4),62-66.
40. Галашевская А.А., Почкайло А.С.—Состояние фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченности витамина Д у детей на фоне длительного лечения антиконвульсантами. *Журн. Белор. мед. академии.* 2019, стр. 21 -25, Минск.
41. Захарова И.М., Мальцев С.В. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина Д у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.*2014г.13(6),122-126.
42. Захарова И.Н, Боровик Т.Э. и др. Витамин Д – Новый взгляд на роль в организме. Учебное пособие. М .ГБОУ ДПО РМАПО .2014г. 104 с.
43. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина Д –современный взгляд на проблему. *Педиатрическая фармакология.* 2015,12(1),46-51.
44. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин Д, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. 2012, Казань,120 с.
45. Манелис Н.Т. - Развитие представления о ментальных состояниях в онтогенез. *Школа здоровья,* 2014 г.№4 59-74.
46. Пигарова Е.А., Бородич Т.С. и др. Пилотное исследование эффективности и безопасности применения высокой пероральной дозы колекальциферола в коррекции дефицита витамина Д. *Материалы второго Всероссийского конгресса «Иновационные технологии в эндокринологии»* 25-28 марта,2014г.Москва.
47. Союз педиатров России Национальная программа «Недостаточность витамина Д у детей и подростков РФ». *Современные подходы к коррекции.* М. Педиатр.2018.96с.
48. Студеникин В.М. с соавт. Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии РАМН «Эффективная фармакотерапия», Педиатрия, № 2,2011, стр.22-25.
49. Студеникин В.М., Казакова К.А., Акоева Ю.С., Мигали А.В. Рахит, недостаточность витамина Д и Всемирный Консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита. *Взгляд Российских педиатров.* 2016 г. *Росс.педиатр.журн.*2016г.
50. Шнейдер Н.А. – Влияние антиконвульсантов на костную ткань. *Междун. неврол. журнал* 6 (10) 2006

*НИНО ЧОЛОКАВА, СОФИО БАХТАДЗЕ, ЭКА УБЕРИ, НАНА ХАЧАПУРИДЗЕ,  
НАНА КАПАНАДЗЕ, МАНАНА КОБАХИДЗЕ*

## **РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ РЯДА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Детская центральная больница имени  
М. Иашвили, Психотерапевтическая Гештальт Клиника

### **РЕЗЮМЕ**

За последнее десятилетие появилось много работ о значении витамина D в развитии тех или иных неврологических, нейродегенеративных и психических заболеваний. Тем не менее много спорных и нерешенных проблем, противоречивых мнений и данных. Целью исследования являлось выявление роли дефицита витамина D в развитии и течении ряда неврологических синдромов среди детей и подростков.

Обследовано было 150 пациентов от 1 года до 16 лет. Кроме исследования неврологического, соматического и психологического статуса, у всех больных исследовался уровень витамина D и Ca в крови. Согласно клинике, пациенты были разделены на группы: А - негрубая задержка ментального и речевого развития (17 пациентов); В - нарушение поведения (18); В1 - нарушение поведения аутистического спектра (13); С - синдром СДВГ (17); D - частые головные боли (24); Е - быстрая утомляемость (19); F - нарушение сна (23); G - судороги (19).

Исследования позволили сделать ряд выводов: в 40% пациентов с СДВГ обнаружены предельно низкие уровни витамина D в каждой из возрастных групп. Прием витамина D (препарат Аквадетрим) в течении 2,5 месяцев уменьшил гиперактивность, агрессию, улучшилось запоминание и речевые навыки. В 38% больных эпилепсией, более 3-х лет принимающих противосудорожные препараты выявлены низкие уровни витамина D в крови (от 11,4 до 16,5 нг/мл). Однако назначение высоких доз витамина D одновременно с антиконвульсантами, чревато появлением побочных эффектов, что делает обязательным его контроль в динамике лечения. В группе практически здоровых детей (контрольная группа) в 28% обнаружены низкие уровни витамина D (13,4 -18,8 нг/ мл) в возрасте от 6 до 16 лет. Углублённое изучение анамнеза выявило среди них частую утомляемость, периодические головные боли, нарушение сна. Введу того, что дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе многих как соматических, так и неврологических заболеваний, а его недостаток бывает трудно интерпретировать из-за полисимптомности клинических проявлений, считаем необходимым ввести его исследование в рутинный (обязательный) список анализов с целью определения причинно-следственной роли витамина D как при острых, так и хронических болезнях.

*ნინო ჭოლოკავა, სოფიო ბახტაძე, ეკა უბერი, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე, მანანა კობახიძე*  
**D ვიტამინის დეფიციტის როლი რიგი ნევროლოგიური სინდრომის განვითარებასა და მიმდინარეობაში**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა  
ცენტრალური საავადმყოფო, გემტალტ ფსიქოთერაპიის კლინიკა

### **რეზიუმე**

ბოლო ათწლეულის მანძილზე მრავალი შრომა მიეძღვნა ამა თუ იმ ნევროლოგიური, ნეიროდევენერაციული და ფსიქიური დაავადების განვითარებისთვის D ვიტამინის დონის მნიშვნელობას. ამის მიუხედავად არის ბევრი საკამათო და გადაუჭრელი პრობლემა, ურთიერთსაინანაღმდეგო მოსაზრებები და მონაცემები. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვებსა და მოზარდებში რიგი ნევროლოგიური სინდრომის განვითარებასა და მიმდინარეობაზე D ვიტამინის დეფიციტის მნიშვნელობის განსაზღვრა.

გამოკვლეული იყო 150 პაციენტი 1-დან 16 წლის ასაკამდე. გარდა ნევროლოგიური, სომატური და ფსიქიკური სტატუსის გამოკვლევისა, ყველა პაციენტში ვიკვლევდით სისხლში D ვიტამინის და Ca დონეს. კლინიკის მიხედვით პაციენტები დაყოფილნი ივნენ ჯგუფებად: A -

მენტალური და მეტყველების განვითარების მსუბუქი შეფერხება (17 პაციენტი); B - ქცევითი დარღვევა (18); B1 – აუტისტური სპექტრის ქცევითი დარღვევა (13); C – ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომი (17); D – თავის ხშირი ტკივილი (24); E - ადვილად დაღლა (19); F - ძილის დარღვევა (23); G – გულყრები (19).

ჩატარებულმა გამოკვლევებმა მოგვცა რიგი დასკვნების გაკეთების საშუალება: ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე პაციენტთა 40% გამოუვლინდა D ვიტამინის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში. D ვიტამინის (პრეპარატი აქვადეტრიმი) მიღებამ 2,5 თვის მანძილზე შეამცირა ჰიპერაქტივობა, აგრესია, გაუმჯობესდა დამახსოვრება და მეტყველებითი უნარები. ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა 38%, რომლებიც იღებდნენ ანტიეპილეფსიურ პრეპარატებს 3 წელზე მეტი ხნის მანძილზე, გამოუვლინდათ სისხლში D ვიტამინის დაბალი დონე (11,4 -დან 16,5 ნგ/მლ). ამასთან D ვიტამინის მაღალი დოზით დანიშვნა ანტიკონვულსანტებთან ერთად საფრთხილოა გვერდითი ეფექტების განვითარების თვალსაზრისით, რაც აუცილებელს ხდის მის კონტროლს მკურნალობის პროცესში. 6-დან 16 წლის ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვების (საკონტროლო ჯგუფი) 28%-ს გამოუვლინდა D ვიტამინის დაბალი დონე (13,4 - 18,8 ნგ/მლ). ანამნეზის დეტალური შესწავლით მათ გამოუვლინდათ ხშირი დაღლილობა, პერიოდული თავის ტკივილი, ძილის დარღვევა.

იმის გათვალისწინებით, რომ D ვიტამინის დეფიციტს მიეკუთვნება მნიშვნელოვანი როლი როგორც სომატური, ასევე ნევროლოგიური დაავადებების პათოგენეზში, ხოლო მისი დეფიციტი ძნელი დასადგენია პოლისიმპტომური კლინიკური გამოვლინების გამო, აუცილებლად მიგვაჩნია D ვიტამინის კვლევის შეტანა რუტინული (აუცილებელი) ანალიზების სიაში იმ მიზნით, რომ განისაზღვროს ამ ვიტამინის მიზეზ-შედეგობრივი როლი როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული დაავადებების დროს.



*ნინო ჭოლოკავა, ეკა უბერი, სოფიო ბახტაძე, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე,  
მანანა კობახიძე, ნინო ხელაძე*

**D ვიტამინის დეფიციტის გავლენა საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მ.იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.32>

*NINO CHOLOKAVA, EKA UBERI, SOPHIO BAKHTADZE, NANA KHACHAPURIDZE,  
NANA KAPANADZE, MANANA KOBAKHIDZE, NINO KHELADZE*

**THE INFLUENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY ON THE DEVELOPMENT OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM PATHOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

Tbilisi State Medical University, M. Iashvili Central Children's Clinic

#### SUMMARY

*The aim of the study was to investigate the influence of vitamin D deficiency on the development of various diseases of the musculoskeletal system in children and adolescents. 120 patients were examined from 1.5 months (6 weeks) to 15 years from 2018 to 2020 years. They had different orthopedic disorders. There were 69 girls and 51 boys. 4 subgroups were divided according to the clinic: A. Hip joint dysplasia (25 pat.), B. Disorder of body constitution, posture (35 pat.), scoliosis (15 pat.), C. Bone deformation of the lower extremities (21 pat.), D. Delay in growth rate (24 pat). The results of this research look like:*

- 1. We found no difference between vitamin D levels in healthy (control group) and group A.*
- 2. Although the bone deformation of the lower extremities up to two years is considered physiological, we have found low levels of vitamin D without rickety changes in the bones on a radiograph.*

3. There is a discussion about the importance of vitamin D and Ca in the development of scoliosis. We found a correlation between low levels of vitamin D and clinical deterioration and negative dynamics on vertebral radiographs (group B1). Ca levels remained in normal range.

**Keywords:** vitamin D, deficiency, musculoskeletal system, children, adolescents

D ვიტამინის დეფიციტი წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის საკმაოდ გავრცელებულ გლობალურ პრობლემას, რომელიც ეხება პლანეტის 1 მილიარდამდე ადამიანს. დეფიციტი შეიძლება გამოწვეული იყოს მზის სხივების არასაკმარისი ზემოქმედებით, საკვებ რაციონში D ვიტამინის ნაკლებობით, დაჩქარებული კატაბოლიზმით, გარკვეული მედიკამენტების მიღებით, სხვადასხვა დაავადებებით, რომლებიც გავლენას ახდენენ მის შეწოვასა და მეტაბოლიზმზე და ასევე D ვიტამინის ზემოქმედებისადმი მდგრადობით [1,2,7,16,20,42,45]. ბავშვებში D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს რაქიტის განვითარებას, ხოლო მოზრდილებში ოსტეომალაციასა და მთელ რიგ სხვა პათოლოგიურ მდგომარეობებს. დღეისათვის რაქიტი წარმოადგენს არამხოლოდ პედიატრიულ, არამედ სამედიცინო და სოციალურ პრობლემას. ბავშვობაში გადატანილმა რაქიტმა და მასთან დაკავშირებულმა ძვლის მასის პიკური დაგროვების დარღვევამ შესაძლოა გამოიწვიოს ოსტეოპოროზის განვითარებისადმი მიდრეკილება მომდევნო წლებში [3,5,6,7,15,17,20,28,41].

ბოლო ათწლეულის კვლევებმა აჩვენა, რომ ადამიანის ორგანიზმის უზრუნველყოფა D ვიტამინის საკმარისი რაოდენობით მოქმედებს არამხოლოდ ძვლოვანი და კუნთოვანი ქსოვილის ჯანმრთელობაზე, არამედ ასევე განაპირობებს სხვა ორგანოებისა და სისტემების დაავადებების პრევენციას [13,19,38,43,44]. იზრდება ინტერესი ადამიანის ორგანიზმში D ვიტამინის რაოდენობრივი შეფასებისა და მისი მეტაბოლიზმის მექანიზმების მიმართ. შეისწავლება D ვიტამინის მოქმედების პლეოტროპული - ექსტრა-ძვლოვანი ეფექტები, რის შედეგადაც გამოვლინდა კავშირი მის დეფიციტსა და სხვადასხვა მეტაბოლურ დარღვევებს შორის, ენდოკრინული, იმუნური, გულ-სისხლძარღვთა, რესპირატორული, რეპროდუქციული, ნეირო-ფსიქიკური და სხვა სისტემების დაავადებებს შორის [4,5,8,10,11,13,16,21,24,28,31,39,46]. D ვიტამინის დონის დაქვეითების მიზეზად, გარდა ულტრაიისფერი სხივების ზეგავლენით მისი არასაკმარისი რაოდენობით წარმოქმნისა, ასევე განიხილება - კანის მუქი ფერი, ვეგეტარიანელობა, რძის ცილის ალერგია, ნაწლავებში საჭმლის მონელების დარღვევა და შეწოვის დაქვეითება (მაგ. ცელიაკის, ლაქტოზისა და გლუტენის აუტანლობის, პანკრეატიტის, მუკოვისციდოზის დროს და ა.შ. [38,39,41,45]. D ვიტამინის დაბალი დონის იშვიათ მიზეზებს მიეკუთვნება ცხიმოვანი ჰეპატოზი, თირკმლების ქრონიკული დაავადება, ანტიკონვულსანტები, გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობა, სოკოს სანინაალმდეგო და აივ-დაავადების მედიკამენტები. 25 (OH) D ვიტამინის დაშლას ადგილი აქვს პირველადი ჰიპერპარათირეოზის, სარკოიდოზის, ტუბერკულოზის, ბორელიოზის, ჰისტოპლაზმოზის, ლიმფომის ზოგიერთი სახის დროს.

ორგანიზმში D ვიტამინის დეფიციტის მაპროვოცირებელი ფაქტორები შეიძლება დაიყოს ძვლოვან (კალციემიურ- (A) და არა ძვლოვან (არაკალციემიურ- (B) ფაქტორებად [44,46].

A. D ვიტამინი არეგულირებს ფოსფორ-კალციუმის ცვლას და გავლენას ახდენს ნაწლავებში კალციუმის შეწოვაზე. D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს ორგანიზმში ნაწლავებიდან კალციუმის შეწოვის დაქვეითებას. ამის საპასუხოდ, იზრდება პარათირეოიდული ჰორმონის (PTH) გამომუშავება, რომელიც ინარჩუნებს კალციუმის ნორმალურ დონეს სისხლში სამი მექანიზმის მეშვეობით: კალციუმის გაზრდილი გამოყოფა ძვლებიდან, შარდში კალციუმის გამოყოფის შემცირება და ნაწლავებში კალციუმის შეწოვის გაზრდა D ვიტამინის აქტიური ფორმის (კალციტრიოლი) წარმოქმნის სტიმულირების გზით. PTH ზრდის ძვლებში ოსტეოკლასტების აქტივობას, რომლებიც მლიან ძვლოვან ქსოვილს, რაც იწვევს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითებას ოსტეოპენიის და მოგვიანებით ოსტეოპოროზის განვითარებამდე.

B. კალციტრიოლს ზოგჯერ უწოდებენ ჰორმონს - მას აქვს გამოხატული ბიოლოგიური ეფექტი სისხლში დაბალი კონცენტრაციით მოქმედების დროს. სხვადასხვა ორგანოების უჭრედებს აქვს რეცეპტორები სისხლში მოციროკულირე D ვიტამინის მიმართ (მაგალითად, სისხლძარღვების კედლებს, თავის ტვინს, იმუნურ სისტემას), ამიტომ მათ შეუძლიათ შეცვალონ თავიანთი ფუნქცია კალციტრიოლთან ურთიერთქმედებისას. კალციტრიოლი ასევე მოქმედებს გულის კუნთოვან

უჯრედებზე, პანკრეასის ინსულინის სეკრეტორული და იმუნური სისტემის უჯრედებზე, რის გამოც მისი დეფიციტი ვლინება ასეთი მრავალფეროვანი სიმპტომების სახით.

ორგანიზმის D ვიტამინით უზრუნველყოფა შემთხვევათა აბსოლუტურ უმრავლესობაში განისაზღვრება 25 (OH) D ვიტამინის (კალციდიოლის) დონით სისხლში და კლასიფიცირდება შემდეგნაირად: უზრუნველყოფის ადექვატური დონე: > 30 ნგ/მლ (ან > 75 ნმოლ/ლ); D ვიტამინის ნაკლოვანება: 20-30 ნგ/მლ (ან 50-75 ნმოლ/ლ); D ვიტამინის დეფიციტი: < 20 ნგ/მლ (ან < 50 ნმოლ/ლ); D ვიტამინის მძიმე დეფიციტი (ავიტამინოზი D): < 10 ნგ/მლ (ან < 25 ნმოლ/ლ).

D ვიტამინის არასაკმარისი უზრუნველყოფის გამოვლინება დამოკიდებულია D ვიტამინის დეფიციტის სიმძიმისა და მისი არსებობის ხანგრძლივობაზე - მსუბუქი უსიმპტომო მიმდინარეობიდან ძვლოვანი სისტემის სერიოზული დარღვევების ეტაპურ ფორმირებამდე, მათ გართულებებსა და არაძვლოვან პათოლოგიებამდე. D ვიტამინის სტატუსის საუკეთესო მაჩვენებელია შრატში 25 (OH) კონცენტრაცია. ის ასახავს D ვიტამინის საერთო რაოდენობას, რომელიც სინთეზირდება კანში და რომელსაც სხეული იღებს პროდუქტებიდან და საკვები დანამატებიდან. ამავდროულად, ზოგიერთი კვლევა ადასტურებს, რომ 1.25 (OH) 2D დონის შეფასება შეიძლება შეცდომაში შემყვანი იყოს, რადგან D ვიტამინის დეფიციტის დროს კალციტრიოლის კონცენტრაცია შეიძლება იყოს ნორმალური ან მომატებული მეორადი ჰიპერპარათირეოზის შედეგად (P. Lyster, F. Diamond 2013). D. Toprak et al. (2021) სტატიაში, რომელიც ეძღვნება D ვიტამინის დონის და მისი რეცეპტორების შესწავლას მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის მქონე (40 პაციენტი) და ჯანმრთელ ბავშვებს შორის, ვერ იქნა ნანახი განსხვავება ამ ჯგუფებს შორის. ავტორებმა გამოთქვეს მოსაზრება, რომ D ვიტამინი არ თამაშობს მნიშვნელოვან როლს მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის განვითარებაში, ამავდროულად ისინი გვთავაზობენ შემდგომში შესწავლილი იქნას D რეცეპტორების (VDR) დონე, რომელიც ოდნავ დაბალი იყო დისპლაზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში [12,40].

D ჰიპოვიტამინოზის პრობლემაზე მკვლევარების მრავალფეროვანი მოსაზრებების მიუხედავად, ისინი თანხმდებიან, რომ D ვიტამინის დეფიციტის სკრინინგს და მის აღმოფხვრას ბავშვებსა და მოზარდებში შეუძლია არამხოლოდ გააუმჯობესოს ძვლოვანი სისტემის მდგომარეობა, არამედ შემდგომში შეამციროს მრავალი ქრონიკული დაავადების განვითარების რისკი. ამავდროულად, მკვლევარები თვლიან, რომ რაქიტის პრევენციის ამჟამინდელი რუტინული პრაქტიკა არაადექვატურია D ვიტამინის მიმართ ბავშვების მოთხოვნებისადმი და საჭიროებს გადახედვას [1,3,7,8,10,16,17,22,26,29,36,37,41,43,45].

ამრიგად, პრობლემებს რომლებიც D ვიტამინის მნიშვნელობას საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა დაავადების დიაგნოსტიკას, განვითარებასა და მიმდინარეობას ეძღვნება უდავოდ დიდი მნიშვნელობა აქვს არამხოლოდ სამეცნიერო აღმოჩენების, არამედ კლინიკურ პრაქტიკის მხრივაც.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ბავშვებში და მოზარდებში D ვიტამინის დეფიციტის გავლენის შესწავლა საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა დაავადების განვითარებაზე. 2018 წლიდან 2020 წლამდე გამოკვლეულ იქნა თვენახევრიდან (6 კვირა) 15 წლამდე ასაკის 120 პაციენტი, რომლებმაც მიმართეს ორთოპედს საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიით. გოგონა იყო 69 და ბიჭი 51. ასაკის მიხედვით პაციენტები დაყოფილი იქნა 5 ჯგუფად (ცხრილი I).

ცხრილი I. პაციენტების განაწილება ასაკის მიხედვით

პაციენტების რაოდენობა	ასაკი				
	I ჯგ. 6 კვ - 2 წ	II ჯგ. 2 - 5 წ	III ჯგ. 5-8 წ	IV ჯგ. 8-11 წ	V ჯგ. 11-15 წ
120 პაციენტი	25	24	24	25	22

კლინიკური სურათის მიხედვით გამოყოფილ იქნა 4 ქვეჯგუფი: A. მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზია (25 პაც.); B. ტანდევობის დარღვევა (35 პაც.), სქოლიოზი (15 პაც.); C. ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია (21 პაც.); D. ზრდის ტემპის შეფერხება (24 პაც.). მოცემულ ქვეჯგუფებში ასაკის მიხედვით პაციენტები დაყოფილნი იყვნენ შემდეგნაირად (ცხრილი II).

**ცხრილი II. კლინიკური სინდრომების განაწილება ასაკის მიხედვით**

კლინიკური სინდრომები	პაციენტების რაოდენობა	ასაკი				
		I ჯგ. 6 კვ - 2 წ	II ჯგ. 2 - 5 წ	III ჯგ. 5-8 წ	IV ჯგ. 8-11წ	V ჯგ. 11-15 წ
A. მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზია	25	25	-	-	-	-
B. ტანდევობის დარღვევა B <sup>1</sup> . სქოლიოზი	35	-	2	20	16	12
C. ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია	21	2	12	7	-	-
D. ზრდის ტემპის შეფერხება	24	-	6	6	8	4

საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 6 კვირიდან 15 წლამდე ასაკის 25 ჯანმრთელი ბავშვისგან, რომლებიც მოვიდნენ კლინიკაში პროფილაქტიკური გასინჯვისთვის (დისპანსერიზაცია). ასაკის მიხედვით ისინი გადანაწილდა შემდეგნაირად (ცხრილი III).

**ცხრილი III. საკონტროლო ჯგუფის განაწილება ასაკის მიხედვით**

საერთო რაოდენობა	ასაკი				
	6 კვირა - 2 წ	2 - 5 წელი	5-8 წელი	8-11წელი	11-15 წელი
25 ბავშვი	8	6	4	4	3

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ორთოპედის, პედიატრის, ნევროლოგის და საჭიროების მიხედვით ენდოკრინოლოგისა და გენეტიკოსის კონსულტაცია. გარდა კლინიკური გამოკვლევისა, დიაგნოზის ვერიფიცირების მიზნით გამოყენებული იქნა შემდეგი პარაკლინიკური კვლევები: მენჯ-ბარძაყის, ზედა და ქვედა კიდურების სახსრების ექოსკოპია (კლინიკის მიხედვით); მენჯ-ბარძაყის სახსრის, ზემო და ქვედა კიდურების ძვლების, ხერხემლის Ro - გრაფია, საჭიროების შემთხვევაში ელექტრონირომιοგრაფია. ხერხემლის დენსიტომეტრია ჩატარდა მხოლოდ 2 შემთხვევაში. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა სისხლის და შარდის საერთო ანალიზი, სისხლის შრატში შესწავლილი იყო D ვიტამინის და კალციუმის (Ca) კონცენტრაცია, საჭიროების შემთხვევაში, ფოსფორი (P), TSH, FT4, ტუტე ფოსფატაზა, ზრდის ჰორმონი (GH).

როგორც ზემოთ აღინიშნა, კლინიკური A ჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიით. გარდა კლინიკური გამოკვლევისა, დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ულტრაბგერითი გამოკვლევით R. Graf (1984) მეთოდით. მენჯ-ბარძაყის სახსრის Ro - გრაფია კეთდებოდა 3 თვის ასაკიდან. 25-ვე პაციენტი მიეკუთვნებოდა I ასაკობრივ ჯგუფს, გოგონა იყო 17, ბიჭი 8. დისპლაზიის დიაგნოზი დასმული იქნა ორთოპედთან მიმართვის დროის მიხედვით, 1,5 - 2 თვის ასაკში - 12 პაც., 3 - 4 თვე - 7 პაც., 6 - 8 თვე - 4 პაც., 1 წელი - 2 პაც. 18 თვის (1,5 წლის) ბიჭს დაუდგინდა მარცხენა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ქვეამოვარდნილობა, 24 თვის (2 წლის) გოგონას მარცხენა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ამოვარდნილობა. მენჯ-ბარძაყის სახსრის ბილატერალური დისპლაზია აღენიშნა 8 შემთხვევაში, მარცხენამხრივი 10-ში, მარჯვენამხრივი 7-ში.

D ვიტამინის დონის შესწავლამ ამ (A) ჯგუფში გამოავლინა მისი დაბალი მაჩვენებელი (მიუხედავად ქოლექალციფეროლის პროფილაქტიკური მიღებისა კვლევამდე ერთი - ორი თვით ადრე) მხოლოდ 4 პაციენტში (I ასაკობრივი ჯგუფი), რომელიც მერყეობდა 17.7-19.2 ნგ/მლ ფარგლებში. საინტერესოა, რომ D ვიტამინის დონის შესწავლამ მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის მქონე დანარჩენ 21 პაციენტში არ გამოავლინა რაიმე პათოლოგია და მერყეობდა ნორმის ფარგლებში 30,2-დან 58,4 ნგ/მლ-მდე. Ca-ის დონე ასევე იყო ნორმის ფარგლებში 2.2-დან 2.4 მმოლ/ლ-მდე.

ამრიგად, ჩვენ ვეთანხმებით რიგი ავტორის მოსაზრებას, რომლებიც თვლიან, რომ მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არა იმდენად D და Ca ვიტამინის დონე, არამედ სხვა ფაქტორები, მათ შორის ნაყოფის პოზიცია საშვილოსნოში,

დედის ჰორმონალური ფონი, ორსულობის დროს დედის კვება და Ca და D ვიტამინის მიღება, ბავშვის სქესი, გენეტიკური განწყობა, ჭარბწყლიანობა, ტყუპები და ა.შ.

B ჯგუფი მოიცავდა 50 პაციენტს, რომელთაგან 35-ს აღენიშნებოდა ტანდევობის დარღვევა (Ro -გრამზე კუთხე Cobb-ის მიხედვით  $< 10^0$ ) [8]. გოგონა იყო 28, ბიჭი 17, ხოლო სქოლიოში სხვადასხვა ხარისხის გამოხატულებით - 15 (კუთხე Cobb-ის მიხედვით  $> 10^0$ ). გოგონა იყო 9 და ბიჭი 6, დაავადების პიკი მოდიოდა 6-9 წლის ასაკზე (III-IV ასაკობრივი ჯგუფი). ამ (B) ჯგუფში ვლინდებოდა: ხანგრძლივი ჯდომის დროს დისკომფორტი წელის არეში და ზურგის ტკივილი, რომელიც არ იყო კავშირში მოძრაობასთან. D ვიტამინის დონის შესწავლამ ტანდევობის დარღვევის მქონე (B) ჯგუფში გამოავლინა მისი დაბალი დონე, რომელიც მერყეობდა 12,8-დან 19,2 ნგ/მლ-მდე. Ca-ის დონეც დაბალი იყო და შეესაბამებოდა 2.0 - 2.12 მმოლ/ლ.

გულმკერდის არის სქოლიოზი ( B1 ჯგ.) დაფიქსირდა 10 პაციენტში, წელის არეში 5 პაციენტს. სქოლიოზის მქონე პაციენტებში ( B1 ჯგ.) D ვიტამინის დონე მერყეობდა 17,4-დან 22,8 ნგ/მლ-მდე, ხოლო დონე Ca - 2,0-დან 2,14 მმოლ/ლ-მდე.

ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია (C ჯგ.) გამოვლინდა 21 პაციენტში (გოგონა 6, და ბიჭი 15) და უფრო გამოხატული II ასაკობრივ ჯგუფში - 2 წლიდან და ზემოთ. მეტად ჭარბობდა ვარუსული დეფორმაცია. მეტათიზურ-დიაფიზური კუთხე (MDA) იზომებოდა რენტგენოგრაფიამზე. ცნობილია, რომ ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში ითვლება ფიზიოლოგიურად, ამავდროულად, ჩვენს მიერ C ჯგუფის 4 ბავშვთან, ძვლების Ro-გრამაზე რაქიტული ცვლილებების არარსებობის შემთხვევაში, გამოვლენილ იქნა D ვიტამინის დაბალი დონე სისხლში. ამ ჯგუფში ჩვენ გამოვავლინეთ 2 პაციენტი (2 და 3 წლის) X-შეჭიდილი ფოსფატემიით (ფეხების დეფორმაცია, ტანდაბლობა, ძვლების ტკივილი, კუნთების სისუსტე, სტომატოლოგიური პათოლოგია, გამელოტება, კენჭები თირკმლებში). ორივე პაციენტის სისხლში ფოსფორის დონე დაბალი იყო (0,4 მმოლ/ლ), ხოლო Ca და D ვიტამინი ნორმის ფარგლებში.

10 თვის პაციენტს (C ჯგ.) დაუდგინდა ჰიპოფოსფატაზია (პროგრესირებადი მემკვიდრული დაავადება ტუტე ფოსფატაზას დეფიციტით, რაქიტის მსგავსი მიმდინარეობით, პოლიორგანული დარღვევებით, ძვლების ჰიპომინერალიზაციით), სისხლში D ვიტამინის ნორმალური დონით და ჰიპერკალცემიით (Ca 2,7 მმოლ/ლ).

18 თვის გოგონას (C ჯგ.) გამოვლინდა ცისტინოზი (აუტოსომური რეცესიული დაავადება ამინომჟავა ცისტინის მეტაბოლიზმის დარღვევით, ხერხემლის გამრუდებით, სიარულის დროს ძვლების ტკივილით, პოლიურიით, რაქიტით, თირკმლის ფუნქციის დარღვევით, რქოვანას ცვლილებებით, ფოტოფობიით) - CTNS გენის მუტაცია 17 ქრომოსომამზე. პაციენტის სისხლში D ვიტამინის დონე შეესაბამებოდა 18,3 ნგ/მლ, ხოლო Ca - 2,0 მმოლ/ლ.

6 წლის გოგონას დაუდგინეთ საკმაოდ იშვიათი დაავადების დიაგნოზი - ოპსიდოზისპლაზია აუტოსომური რეცესიული ტიპი (ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია, ტანდაბლობა, კიდურების ტკივილი, სახის და ყურების დისმორფია, ხელებისა და ფეხების მოკლე ძვლები, ჩაზნექილი მეტათიზები, ბრაქიდაქტილია). სისხლში D ვიტამინის და Ca-ს დონე იყო ნორმის ფარგლებში (შესაბამისად 46,9 ნგ/მლ და 2,3 მმოლ/ლ).

4 წლის გოგონას გამოვლინდა ჰიპერიმუნოგლობულინ E-ს რეკურენტული ინფექციური სინდრომი (აუტოსომურ რეცესიული დაავადება, STAT3-HIGES გენის მუტაცია, გამონაყარი, კანისა და ფილტვების განმეორებითი ინფექციები, ფეხების დეფორმაცია, სახის სპეციფიკური ნაკვთები, ეოზინოფილური მძიმე დერმატიტი). სისხლში D ვიტამინის და Ca-ს დონე იყო ნორმის ფარგლებში.

ბლაუნტის დაავადება ჩვენ მიერ გამოვლინდა 3 პაციენტში (3,5 და 4,5 წლის) 2 გოგონასა და 1 ბიჭში. კლინიკურად დაფიქსირდა დიდი წვივის ძვლის პროქსიმალური ვარუსული დეფორმაცია და წვივების შიდა ტორსია, მუხლის სახსრის ანომალია. სამივე პაციენტის სისხლში D ვიტამინის და Ca დონე იყო ნორმის დიაპაზონში. დიდი წვივის ძვლების Ro-გრამამ გამოავლინა მეტათიზო-დიაფიზური კუთხე  $> 16^0$ .

2 შემთხვევაში (6 და 7,5 წლის ბიჭები, C ჯგ.) დასმული იქნა ოსტეოგენეზის იმპერფექტას დიაგნოზი (ძვლების დეფორმაცია, ტანდაბლობა, ხერხემლის დეფორმაცია, ჰიპოტონია, ცისფერი სკლერები, სმენის დაქვეითება, ხშირი მოტეხილობების ანამნეზში).

2 შემთხვევაში (8 და 10 წლის ბიჭები, C ჯგ.) გამოვლინდა მრავლობითი ეგზოტომის სინდრომი (მარცხენა ქვედა კიდურის ცალმხრივი დეფორმაცია, ხრტილის კეთილთვისებიანი სიმსივნე - ოსტეოქონდრომა, ცისფერი სკლერები, მარცხენა მუხლის ვარუსული დეფორმაცია).



სისხლში Ca და D ვიტამინის შესწავლამ პათოლოგია არ გამოავლინა. პაციენტთა ამ ჯგუფში მხოლოდ 5 შემთხვევაში აღმოვაჩინეთ D ვიტამინის დაბალი დონე 16,3-20,1 ნგ/მლ დიაპაზონში, Ca-ის დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში.

D ჯგუფში შევიდა ზრდის ტემპის შეფერხების მქონე 24 პაციენტი, პიკი იყო 8-13 წლის ასაკში (IV-V ასაკობრივი ჯგუფი). გოგონა იყო 8, ბიჭი 16. საინტერესოა, რომ მამრობითი სქესის მქონე მშობლების მომართვიანობა იყო უფრო ხშირი და ადრეული, ვიდრე გოგონას მშობლების. ამ ჯგუფში 2 პაციენტს დაესვა ქონდროდისპლაზიის დიაგნოზი (ბიჭები 3 და 4 წლის). 10 და 13 წლის გოგონებს დაუდგინდათ ტერნერის სინდრომი (საკვერცხის ჰიპოპლაზია, მადელუნგის ტიპით ხელების დეფორმაცია, ზრდის ტემპის შეფერხება). ამ ჯგუფებში D ვიტამინის დონის შესწავლამ გამოავლინა უმნიშვნელო კლება 18,3 - 21,4 ნგ/მლ. Ca-ის დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში.

ჰიპოთირეოზი გამოვლინდა 4 შემთხვევაში (3 გოგონა, 1 ბიჭი, III-IV ასაკობრივი ჯგუფი). D ვიტამინი ოთხივე პაციენტში იყო ნორმის ფარგლებში, Ca დონე - დაქვეითებული (1,9 - 2,0 მმოლ/ლ). ზრდის ჰორმონის (GH) დეფიციტი გამოვლინდა 8 პაციენტში.

ფსევდოპარათირეოზი გამოვლინდა 2 შემთხვევაში (10 და 12 წლის გოგონები). სისხლში D ვიტამინი რჩებოდა ნორმის ფარგლებში (30,1-32,8 ნგ/მლ), მაგრამ Ca-ის დონე იყო საკმაოდ მაღალი და შეადგენდა 2,7 მმოლ/ლ-ს.

Digeorge-ის სინდრომი (22q 11.2 დელეციის სინდრომი) დადგინდა 2 პაციენტთან - 8 და 10 წლის ბიჭები (სახის დისმორფიზმი, ცისფერი სკლერები, მენტალური რეტარდაცია, სასის ღია ნაპრალი, კუნთების ჰიპოტონია, ქცევითი დარღვევები და დასწავლის პრობლემები). D ვიტამინის დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში, Ca დონე - დაბალი, 1,9-2,0 მმოლ/ლ-ის ფარგლებში.

რუბენშტეინ - ტაიბის სინდრომი (Rubinstein-Taybi) 16 p. ქრომოსომის მიკროდელეცია - CREBBP გენის მუტაცია (ტანდაბლობა, ხერხემლისა და მენჯის ძვლების ანომალია, მიკროცეფალია და მენტალური რეტარდაცია, კოჭ-წვივის სახსრის ვალგუსური დეფორმაცია, ხელის და ფეხის პირველი თითების დეფორმაცია, ჰიპერტელორიზმი, გოთური სასა, ნისკარტისებრი ცხვირი, ფეხის თითების ბრაქიდაქტილია) გამოვლინდა 13 წლის ბიჭში. ვიტამინი D და Ca-ს დონე იყო ნორმის ფარგლებში.

სპონდილოეპიფიზური დისპლაზია დაფიქსირდა D ჯგუფში 3 წლის ბიჭთან (არაპროპორციული ზრდა - მოკლე ტორსი და შედარებით გრძელი კიდურები). ვიტამინი D და Ca-ის დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში. ამ (D) ჯგუფის დარჩენილ 10 პაციენტში რაიმე გენეტიკური ან ენდოკრინული პათოლოგიის გამოვლენა ვერ მოხერხდა, დაფიქსირდა D ვიტამინის დაბალი დონე (5,6-დან 18 ნგ/მლ-მდე) და არასრულფასოვანი კვება. ამ ბავშვებში ზრდის ტემპის შეფერხება ჩვენს მიერ ინტერპრეტირებულ იქნა როგორც მალნუტრიცია. კალიუმის დონე იყო ნორმის ფარგლებში. ჩვენივე მონაცემებიდან გამომდინარე, მიგვაჩნია, რომ ნებისმიერ ასაკში ბავშვის ზრდის შეფერხება აუცილებლად მოითხოვს ენდოკრინოლოგის, გენეტიკოსისა და ნევროლოგის სავალდებულო კონსულტაციას დიაგნოზის სრულფასოვანი ვერიფიცირების მიზნით. იმისდა მიუხედავად, რომ D ვიტამინის დაბალი დონე არ არის პათოგნომური ზემოთ აღწერილ შემთხვევებში, საჭიროდ მიგვაჩნია სისხლში მისი დონის შესწავლა შემდგომი კორექციისთვის.

ამრიგად, ჩატარებულმა კვლევამ საშუალება მოგვცა გამოგვეტანა მთელი რიგი დასკვნა, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია შემდეგი:

1. მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის განვითარებაში ( A ჯგ.) D ვიტამინის და Ca დაბალი დონის გათვალისწინება და მასზე დაყრდნობა არ არის გამართლებული. ჩვენ ვერ გამოვაფიქსირეთ განსხვავება D ვიტამინის დონის შორის ჯანმრთელ (საკონტროლო ჯგუფი) და A ჯგუფის პაციენტებში.
2. მიუხედავად იმისა, რომ ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია 2 წლამდე ითვლება ფიზიოლოგიურად, ჩვენს მიერ გამოვლენილი იქნა D ვიტამინის დაბალი დონე Ro - გრამზე ძვლებში რაქიტული ცვლილებების არარსებობისას. ამრიგად, ამ ჯგუფში მისი შესწავლა სავალდებულოდ მიგვაჩნია.
3. დღემდე მიმდინარეობს დისკუსია D ვიტამინის და Ca-ს როლზე სქოლიოზის განვითარებაში. დაავადების დინამიკაში (B<sup>1</sup> ჯგ.) გამოვლენილ იქნა კორელაცია D ვიტამინის დაბალ დონეს, კლინიკურ გაუარესებასა და ხერხემლის Ro-გრამაზე უარყოფით დინამიკას შორის. Ca-ის დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alnaami AM, AlRehaili MM, Al-Harbi M, Alfawaz H, Chrousos G, Alokail M: Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status. *J Clin Lipidol.* Jul-Aug 2016;10(4):775-781. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.005. Epub 2016 Feb 20.
2. Altowigri A, Mirghani HO: Blount Disease, Vitamin D deficiency, and Associated Comorbidities: A review and Meta-analysis. *World Journal of Environmental Biosciences.* All Rights Reserved WJES © 2014 Available Online at: [www.environmentaljournal.org](http://www.environmentaljournal.org) Volume 10, Issue 1: 5-8
3. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Francis RM, National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society Vitamin D guideline summary. *Practice Guideline Age Ageing.* 2014 Sep;43(5):592-5. doi: 10.1093/ageing/afu093. Epub 2014 Jul 28.
4. Atapattu N, Shaw N, Högl W: Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res.* 2013 Nov;74(5):552-6. doi: 10.1038/pr.2013.139. Epub 2013 Sep 2.
5. Autier P, Mullie A, et al: Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* Volume 5, Issue 12, December 2017, Pages 986-1004
6. Bolland MJ, Grey A, Avenell A: Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1. Epub 2018 Oct 4.
7. Carr R, Mahmood D, McEvoy A: Vitamin d and vitamin d deficiency: how much do parents know? *British Academy of Childhood Disability and British Paediatric and Adolescent Bone Group*
8. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *The American Academy of Orthopedic Surgeons Instructional Course Lectures.* Vol. 5. Ann Arbor, MI: Edwards; 1948.
9. Cummings SR, Kiel DP, Black DM: Vitamin D Supplementation and Increased Risk of Falling: A Cautionary Tale of Vitamin Supplements Retold. *Editorial JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):171-2. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7568.
10. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H: Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* Volume 97, Issue 3, 1 March 2012, Pages 738–744, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2757>
11. Graf R. The ultrasonic image of the acetabular rim in infants. An experimental and clinical investigation. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery* volume 99, pages35–41 (1981) Cite this article. Published: October 1981.
12. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, Calikoglu AS: Vitamin D Deficiency in Early Infancy. *The Journal of Nutrition,* Volume 135, Issue 2, February 2005, Pages 279–282, <https://doi.org/10.1093/jn/135.2.279>
13. Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al AlwanI: Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. *King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences; King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia.* Year: 2013. Volume: 24. Issue: 5 Page: 938-941
14. Herdea A, Charkaoui A, Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. PMID: 32728404 PMCID: PMC7378343 DOI: 10.25122/jml-2020-0101
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CW, Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
17. Iyer P, Diamond F: Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update. *Adv Pediatr.* 2013;60(1):89-106. doi: 10.1016/j.yapd.2013.04.006. Epub 2013 Jul 3.
18. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017 Jan;47(1):77-84. doi: 10.1177/0049475516644141. Epub 2016 May 13.

19. LeBlanc ES, Chou R: Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):712-3. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0248.
20. Lee JY, PharmD, So Tsz-Y, Thackray J: A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013 Oct-Dec; 18(4): 277–291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277
21. Manson JE, Cook NR, et al: Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. Randomized Controlled Trial *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10.
22. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O'Hearn K, McIntyre L, Fergusson D, Menon K: Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Meta-Analysis Pediatrics.* 2015 Jan;135(1): e152-66. doi: 10.1542/peds.2014-1703. Epub 2014 Dec 15.
23. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JB, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J: Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Review Osteoporos Int.* 2009 Nov;20(11):1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6. Epub 2009 Jun 19
24. Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE: Sunshine vitamin and thyroid. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(3): 347–354. Published online 2017 Jan 14. doi: 10.1007/s11154-017-9406-3
25. Pannier S, Legeai-Mallet L: Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Review Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Mar;22(1):45-54. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.004.
26. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, et al: Vitamin D2 Treatment for Vitamin D Deficiency and Insufficiency for Up to 6 Years. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1806-1818. doi:10.1001/archinternmed.2009.361
27. Plante L, Veilleux L-N, Glorieux FH, Weiler H, Rauch F. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled trial. *Randomized Controlled Trial Bone.* 2016 May; 86:36-42. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.013. Epub 2016 Feb 24.
28. Richard A, Rohrmann S, Katharina C: Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients.* 2017 Mar 10;9(3):260. doi: 10.3390/nu9030260
29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia AF, et al; The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. Epub 2010 Nov 29.
30. Sakamoto Y, Ishijima M, Nakano S, Suzuki M, Liu L, Tokita A, Sung-Gon Kim, Shimizu T, Kaneko K, Nozawa M: Physiologic Leg Bowing is not a Physiologic Condition but Instead is Associated with Vitamin D Disorders in Toddlers. *Calcif Tissue Int.* 2020 Feb;106(2):95-103. doi: 10.1007/s00223-019-00619-9. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595325 DOI: 10.1007/s00223-019-00619-9
31. Schwalfenberg GK: A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. 07 September 2010 <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000174> Citations: 193
32. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU: Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology.* 2008 Feb;149(2):558-64. doi: 10.1210/en.2007-0805. Epub 2007 Nov 1
33. Topak D, Seyithanoğlu M, Doğar F, Karadeniz AA, Tanrıverdi B, Ozan F, Bilal Ö: Are vitamin D and vitamin D receptor levels different in children with developmental dysplasia of the hip? *J Orthop Surg Res.* 2021 Jan 7;16(1):24. doi: 10.1186/s13018-020-02162-y.
34. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt, Sievänen H: Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *Randomized Controlled Trial JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):703-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0225.
35. Voloc A, Esterle L, Nguyen TM, Walrant-Debray O, Colofitchi A, Jehan F, Garabedian M: High prevalence of genu varum/valgum in European children with low vitamin D status and insufficient dairy products/calcium intakes. *Comparative Study Eur J Endocrinol.* 2010 Nov;163(5):811-7. doi: 10.1530/EJE-10-0434. Epub 2010 Aug 25.
36. Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA: The renaissance of vitamin D. *Review Acta Biochim Pol.* 2014;61(4):679-86. Epub 2014 Dec 18.
37. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D: Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014 Jul 2; 5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244. eCollection 2014.
38. Байрашева В.К. Дефицит витамина D: причины, симптомы и лечение, М.2019.

39. Витебская А.В. с соавт. Витамин Д и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии, 2010,2,2-6.
40. Громова О.А. с соавт. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина Д. Медицинский совет, 2016,1,12-21.
41. Захарова И.Н. с соавт. Рахит и гиповитаминоз Д. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей педиатров. Москва.2010,96 с.
42. Захарова И.Н. с соавт. Известные и неизвестные эффекты витамина Д. Вопросы современной медицины. 2013, том 12. №2, стр20-26.
43. Союз педиатров России- Национальная программа «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской федерации: современные подходы к коррекции». М.Педиатр,2018,96с.
44. Салухов В.В. с соавт. Костные и внекостные эффекты витамина Д, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. Журн. Медицинский совет №4,2018, стр.90-99. С-Петербург.
45. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина Д: Современный взгляд на проблему. 2014. М. стр.46-51.
46. Тодиева А.М. с соавт. Витамин Д и метаболический статус у детей и подростков с ожирением. Вопросы детской диетологии.2013, 3, (11):15-21.
47. Чеботарева Н.В. с соавт. Цистиноз-патогенез, клинические проявления и лечение. Журн..Клиническая фармакология и терапия.М. 2021. стр.80-88.

*НИНО ЧОЛОКАВА, ЭКА УБЕРИ, СОФИО БАХТАДЗЕ, НАНА ХАЧАПУРИДЗЕ, НАНА  
КАПАНАДЗЕ, МАНАНА КОБАХИДЗЕ, НИНО ХЕЛАДЗЕ*

### **ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Тбилисский государственный медицинский университет,  
Детская центральная больница им. М. Иашвили

#### **РЕЗЮМЕ**

Целью исследования является изучение влияния дефицита витамина D на развитие различных заболеваний опорно-двигательного аппарата среди детей и подростков. За период с 2018 по 2020 г. было обследовано 120 пациентов в возрасте от полутора месяцев (6 недель) до 15 лет, обратившихся к ортопеду с различной патологией опорно-двигательного аппарата. Девочек было 69, мальчиков 51.

Согласно клинике, были выделены 4 подгруппы: А. Дисплазия тазобедренных суставов (25 пац.); В. Изменение осанки (35 пац.), сколиоз (15 пац.); С. Искривление костей нижних конечностей (21 пац.); D. Снижение темпа роста ребенка (24 пац.).

Проведенные исследования позволили сделать ряд выводов, наиболее значительные из них следующие:

1. В развитии дисплазии тазобедренных суставов (гр.А) учитывать и опираться на низкий уровень витамина D и Са - не оправдано. Нами не обнаружена разница между уровнем витамина D у здоровых детей - (контрольная группа) и группой А.
2. Несмотря на то, что искривление костей нижних конечностей до 2-х летнего возраста считается физиологичным, нами обнаружен низкий уровень витамина D при отсутствии рахитичных изменений костей на Ro-грамме. Таким образом считаем обязательным его исследование в данной группе.
3. По сей день идет дискуссия о роли витамина D и Са в развитии сколиоза. Нами в динамике заболевания (гр. В1) выявлена корреляция между низким уровнем витамина D, клиническим ухудшением и отрицательной динамики на Ro -грамме позвоночника. Уровень Са оставался в норме.

ნინო ჭოლოკავა, ეკა უბერი, სოფიო ბახტაძე, ნანა ხაჭაპურიძე, ნანა კაპანაძე,  
მანანა კობახიძე, ნინო ხელაძე

**D ვიტამინის დეფიციტის გავლენა საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის  
განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
მ.იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო

**რეზიუმე**

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა D ვიტამინის დეფიციტის გავლენა საყრდენ მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა დაავადების განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში. 2018-დან 2020 წლებში შესწავლილ იქნა 120 პაციენტი 1,5 თვიდან (6 კვირა) 15 წლის ასაკამდე, რომლებმაც მიმართეს ორთოპედს საყრდენ მამოძრავებელი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიით. გოგონები იყო 69, ვაჟები 51. კლინიკის მიხედვით გამოყოფილი იქნა 4 ქვეჯგუფი: A. მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზია (25 პაც.), B. ტანდეგობის დარღვევა (35 პაც.), სქოლიოზი (15 პაც.), C. ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია (21 პაც.), D. ზრდის ტემპის შეფერხება (24 პაც.). ჩატარებულმა კვლევამ მოგვცა საშუალება გამოგვეტანა დასკვნები, მათ შორის მეტად მნიშვნელოვანია შემდეგი:

1. მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზიის განვითარებაში (ჯგ. A) გათვალისწინება და დაყრდნობა ვიტამინ D და Ca დაბალ დონეზე - არაა გამართლებული. ჩვენს მიერ არ იქნა გამოვლენილი სხვაობა D ვიტამინის დონეს შორის ჯანმრთელ (საკონტროლო ჯგ.) და A ჯგუფის პაციენტებში.
2. მიუხედავად იმისა, რომ 2 წლის ასაკამდე ქვედა კიდურების ძვლების დეფორმაცია ითვლება ფიზიოლოგიურად, ჩვენს მიერ აღმოჩენილ იქნა D ვიტამინის დაბალი დონე RO-გრამაზე ძვლების რაქიტული ცვლილებების გარეშე.
3. დღეისათვის მიმდინარეობს დისკუსია D ვიტამინისა და Ca როლის შესახებ სკოლიოზის განვითარებაში. ჩვენს მიერ დაავადების მიმდინარეობის დინამიკაში (ჯგ. B1) გამოვლენილი იქნა კორელაცია D ვიტამინის დაბალ დონესა და კლინიკურ გაუარესებასა და ხერხემლის RO-გრამაზე უარყოფით დინამიკას შორის. Ca დონე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში.



ანა ჩოჩია, ნანა გელაძე, ქეთევან გოგბერაშვილი, ნანა ხაჭაპურიძე, სოფიო ბახტაძე, ნანა კაპანაძე  
 ჰიპერაქტიული აშლილობა, თანმხლები გონებრივი ჩამორჩენილობით და სტერეოტიპული  
 მოძრაობებით სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში მუდმივად მცხოვრები საქართველოს  
 ეკოლოგიურად არაკეთილსაიმედო რეგიონებში  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბავშვთა ნევროლოგიის განყოფილება,  
 ლაბორატორია „მრჩველი“, ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი,  
 თბილისი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.33>

ANA CHOCHIA, NANA GELADZE, KETEVAN GOGBERASHVILI, NANA KHACHAPURIDZE,  
 SOPHIO BAKHTADZE, NANA KAPANADZE

**THE HYPERKINETIC DISORDER, COMBINATED WITH MENTAL RETARDATIONS AND  
 STEREOTYPE MOVEMENT OF YOUNG ADULTS LIVING IN ECOLOGICALLY AFFECTED  
 REGIONS OF GEORGIA**

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Neurology; Laboratory “Mrcheveli”; Center  
 for mental health and prevention of addiction. Tbilisi. Georgia.

**SUMMARY**

*The goal of the study is to rank the degree of clinically pronounced ASD syndrome with the level of (Pb, Zn, Cu) in children blood plasma, born and living in anthropologically polluted regions of Georgia.*

*The study population is selected from children (mean age 3.5 years) whose clinical condition meets the diagnostic criteria for ASD by ICD-10, section F-84.4. The target group (25 children) included children with a blood plasma Pb level,  $\leq 10,0\text{mg/dl}$  the control group (14 children) had no xenobiotic in the blood plasma.*

*According to the data given, the target and control groups are similar in the deficit of essential elements (Zn, Cu). The decrease in Zn level is more pronounced in the target group compared to the control group. According to the total data of the CARS system, the severity of ASD in the studied children was unambiguous and fit into the 30-36 ballroom segment*

*Motor stereotypes in children of the target group are more pronounced compared to the control group, however, the degree of significance of behavioral signs in children of both study groups is equally initial with the F-90 criteria.*

*The relaxation of communication, the presence of a relationship with peers were consistent with clinical definition. Despite nutritional abnormalities, levels of essential trace elements corresponded to age standards, however, in the blood plasma of the target group, the level of zinc was approaching zinc deficiency.*

**Keywords:** executive functions; autism spectrum disorders

გარემოს ანთროპოგენური ტოქსიკური ფაქტორები (მძიმე ლითონები (HM)), კატასტროფულად მოქმედებენ ბავშვთა განვითარებაზე, ხელს უწყობენ არა მხოლოდ ნეიროტოქსიკოლოგიური დარღვევების სიხშირეს, არამედ ცვლიან კლინიკური გამოვლინების სინდრომულ სურათს [12]. ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) დაავადებათა შორის აუტისტური სპექტრის აშლილობანი (ASD) მნიშვნელოვან პრობლემად ითვლება კლინიკურ პედიატრიაში [24].

დაავადებათა კონტროლისა და პროფილაქტიკის ცენტრის (აშშ) და დიდი ბრიტანეთის გაერთიანებული სამეფოს ეროვნული ბაზის მონაცემების მიხედვით სკოლამდელ ბავშვებში ASD-ის სიხშირე აღწევს 134:10000. პილოტური ეპიდემიოლოგიური სკრინინგის თანახმად, ევროპაში საშუალო მაჩვენებელი 30,0-116, 1:10,000 დიაპაზონშია (თანატოლების შემადგენლობით 61,9 10,000) [6]. 2007-2009 წლების მონაცემებით აუტისტური სპექტრის დარღვევების გავრცელება საქართველოს ბავშვთა პოპულაციაში უდრის 1 -110, რომელთა შორის სამიდან ოთხ წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში აღწევს 44%-ს. დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის თანახმად 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში ASD-ის გავრცელება არ აღემატება 20,8:10000 თანატოლს [7].

თანამედროვე შეხედულების თვალსაზრისით ASD-ის ეტიოლოგია მულტიფაქტორულია [16]. ნეიროდიმონტოგენეტიკურ, იმუნოლოგიურ და ნეიროქიმიურ ჰიპოთეზებთან ერთად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ASD-ის განვითარების „აფექტურ“ და „შემეცნებით“ ჰიპოთეზებს [28]. გენეტიკური მიდრეკილების არსებობისას ყოველთვის ითვალისწინებენ გარემოს ანთროპოგენური დაბინძურების ტოქსიკური ფაქტორების მნიშვნელობას (ნიკოტინი, ალკოჰოლი, ინფექციები, ინტოქსიკაცია, HM-ით და ა.შ.) ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების განვითარებაში [19]. გენეტიკურ მიდრეკილებასთან ურთიერთქმედების მრავალ დამატებით ფაქტორებთან განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება HM-ს, რომლის „ჩუმი ტოქსიკური გავლენა“ ჯერ კიდევ ჩამოუყალიბებელ ნერვულ სისტემაზე [9] იწვევს მრავალი ქცევითი აშლილობის ზრდას, რომელთა შორის წამყვან პოზიციას იკავებს ჰიპერაქტიურობა, უყურადღებობა, იმპულსურობა და სტერეოტიპია [21]. ამ ასპექტში ესენციური მიკროელემენტები განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ბავშვებში, მითუმეტეს განვითარების კრიტიკულ პერიოდში [31].

როგორც შეუცვლელი მეტალოფერმენტი, Zn ჩართულია უმაღლესი გონებრივი ფუნქციების განვითარებაში, უზრუნველყოფს სტრუქტურული და ფუნქციური მომნიშვნელობის თანმიმდევრობას და მონაწილეობს მესხიერების ფსიქომოტორული და კოგნიტური პროცესების ფორმირებაში [18]. მისი დეფიციტი გავლენას ახდენს სოციალური უნარების ათვისებაზე, ქცევითი რეაქციების ფორმირებაზე, ირღვევა თვითრეგულირების მექანიზმი, იცვლება ქცევა, იზრდება ალგზების პროცესების განვითარება. თუთია და სპილენძი ანტაგონისტები არიან. ერთის სიჭარბე აფერხებს მეორის შეწოვას. Cu-სა და Zn-ის მცირე დისბალანსმაც კი შეიძლება გამოიწვიოს ვილსონ-კონოვალოვის დაავადების სიმპტომატიკა. ბავშვის ორგანიზმის განვითარებაში სპილენძი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი მიკროელემენტია. სპილენძი ასტიმულირებს ფერმენტების და ვიტამინების აქტივობას, გავლენას ახდენს უჯრედების მეტაბოლიზმზე და გამტარიანობაზე. Cu-ის დეფიციტი იწვევს შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიას, მიელინიზაციის პროცესების დაქვეითებას, ხდება ძვლოვანი ქსოვილის დარბილება და ირღვევა ჩონჩხის ფორმირება. Cu-ს სიჭარბე იწვევს ალგზებადობის მატებას, უძილობას, მესხიერების დაქვეითებას, მცირდება დამახსოვრებისა და ხანგრძლივი ფიქსაციის მოცულობითი შესაძლებლობა [15].

საქართველოს ანთროპოგენურად დაბინძურებულ რეგიონებში მუდმივად მცხოვრები ბავშვების სისხლში ლითონების (ქსენობიოტიკების, ესენციური მიკროელემენტების) დონის და ASD-ის კლინიკური ქვეტიპების სტრუქტურას შორის კავშირი შესწავლილი არ არის.

კვლევის მიზანია საქართველოს ანთროპოგენურად დაბინძურებულ რეგიონებში (გარდაბანი, ბათუმი, ბოლნისი, დმანისი, მარნეული, რუსთავი, თბილისი) [1,11] დაბადებულ და მუდმივად მცხოვრებ ASD სინდრომით ბავშვებში ფსიქონევროლოგიური სურათის შესწავლა ქსენობიოტიკის (Pb) და „ბიოგენურ ელემენტების“ (Zn, Cu) სისხლში დონესთან დაკავშირებით. ზემოთაღნიშნულ ქალაქებში შედიან რეგიონები, სადაც სკოლამდელი ასაკის 7.0% ბავშვებს დაუდგინდათ  $Pb \geq 10.0$  მკგ/დლ დონე სისხლის პლაზმაში (კვლევების რაოდენობასთან მიმართებაში) [8,4].

მასალა და მეთოდები. საკვლევი კონტინგენტი შეირჩა ბავშვებისგან, რომელთა ASD-ის კლინიკური სურათი შეესაბამებოდა დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICD-10 – F84.4) დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს. შესწავლილია თსსუ-ის გ. უვანიას სახელობის პედიატრიის აკადემიური კლინიკის 39 პაციენტი (საშუალო ასაკი – 3,5 წ.). ხშირი თანმხლები ASD-ს სომატური აშლილობის [10] მქონე ბავშვები გამოირიცხნენ საკვლევი ჯგუფიდან. სომატური, ნევროლოგიური და ფსიქოლოგიური მდგომარეობის გამოკვლევასთან ერთად პაციენტები საჭიროების მიხედვით იგზავნებოდნენ გამოკვლევის ინსტრუმენტულ მეთოდებზე (EEG, ECG, ENMG).

შესწავლილი ბავშვები (n-39) დაიყვნენ შემდეგ ორ ჯგუფად. სამიზნე ჯგუფი (n-25) მოიცავდა ბავშვებს, რომელთა ტყვიის დონე სისხლის პლაზმაში აღწევდა  $\geq 10.0$  მკგ/დლ ფარგლებს. საკონტროლო ჯგუფში შეყვანილია ბავშვები (n-14), რომელთა სისხლში ქსენობიოტიკი არ დადასტურდა.

ბავშვთა სისხლში ლითონების (Pb, Zn, Cu) იდენტიფიცირება განხორციელდა ატომური ადსორბციის მეთოდით და პლაზმური მასის სპექტრომეტრით [14]. მიღებული მონაცემების დამუშავება განხორციელდა კომპიუტერული პროგრამის IBM SPSS - 25.0 გამოყენებით [13]. ASD-ის კლინიკური სურათი შეფასდა სარეიტინგო შკალის მიხედვით "ერთჯერადი აუტიზმის შკალა"

(CARS ოთხ ქულიანი სისტემა, [27] 15 ფუნქციური პარამეტრი), ინტელექტუალური განვითარება ვერბალური და არავერბალური ქვეტესტების ბლოკების მიხედვით (WPPSI-B და WAIS-B სკოლამდელი და დაწყებითი სკოლის ასაკის ბავშვებისთვის). აღქმის, კოგნიტური და მოტორული სფეროების ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება ჩატარდა ლურია-კრისტენსენის შკალით (Luria-ს ვერსია სკოლამდელი ასაკის ბავშვებისთვის). ვიზუალურ-მოტორული და ვიზუალურ-სივრცითი შესაძლებლობები განისაზღვრა WBAVMA-ს გამოყენებით [30].

შედეგები და დისკუსია. ნაშრომში ყურადღება მიმართულია ბავშვების „სენსორულ-მოტორულ“ ანომალიებზე (ობიექტებით სტერეოტიპული მანიპულირება, დეტალებზე ყურადღების დაფიქსირება, სტერეოტიპულად განმეორებადი მოძრაობები და ა.შ.) და ფსიქომოტორიკაზე (ჰიპერაქტიურობაზე). თანამედროვე შეხედულების მიხედვით 3-5 წლის ბავშვებში „სენსორული გამოსახულების“ ანომალიები გაიგივებულია ASD-ის მაღალ სპეციფიკურ სიმპტომებთან [20].

ცხრილი 1. ASD-ის კლინიკური სურათი.

ფუნქციონალური სფეროები	გამოკვლევული პარამეტრები	საშუალო მონაცემები	
		I n-25	II n-14
პერცეფცია	მხედველობითი კონტაქტი	4	3
	რეაქცია გამღიზიანებლებზე: სმენა, გემო	2	2
	შეხება, სუნი	2	1
ემოციური პასუხი	შფოთვა, შიში	3	3
მოტორიკა	მოძრაობის კოორდინაცია	2	2
	თამაში (სათამაშოების გამოყენება)	4	4
	ცვლილებებისადმი ადაპტაცია	4	3
საქმიანობის სფეროები	ვერბალური	3	3
	არავერბალური	4	4
ინტელექტუალური	პასუხების დონე და თანმიმდევრულობა	3	2
აქტივობის დონე		4	4
ქულების ჯამი		35	31

I - სამიზნე ჯგუფი; II - საკონტროლო ჯგუფი.

მონაცემების მიხედვით სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში ქულების ჯამური რაოდენობა არ აღემატება 35-ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებში 31 ქულას. ამრიგად, CARS შეფასების სისტემის თანახმად ორივე ჯგუფის ჯამური მონაცემები თავსდება 30-36 ქულიან სეგმენტში და კლინიკურად გამოხატული ASD სიმძიმე სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფების ბავშვებში ერთგვაროვანია და შეესაბამება ზომიერად მძიმე აუტიზმს.

სკოლამდელი ასაკისთვის დამახასიათებელი ქცევითი აშლილობა, რომელიც აღწევს „უკიდურეს ჰიპერაქტიურობის ვარიანტების“ დონეს ორივე ჯგუფის ბავშვებში არ დაფიქსირებულა. სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში იშვიათად (შემთხვევების 5%) ვლინდებოდა ზედმეტად გამოხატული აქტივობა მიმდინარე მომენტისთვის შეუფერებელი, რაც მნიშვნელოვნად აფერხებდა ბავშვის გამოკვლევას (მჭლომარე პოზიციის შენარჩუნებას). საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებში აქტიურობა სწრაფად იხსნებოდა ნაცნობი სტერეოტიპული თამაშით. სტერეოტიპული მოძრაობები, რთული მოტორული მანიპულაციები, მთელი სხეულის მოძრაობის ჩათვლით, აშკარად გამოვლინდა სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში (შემთხვევების 40%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებში არ აღემატებოდა შემთხვევების 3%-ს და არასოდეს გაგრძელებულა ორ-სამ დღეზე მეტი.



სტერეოტიპული მოძრაობები იყო ნაწილობრივი და ვლინდებოდა (შემთხვევების 75%) ხელის და თითების მოძრაობებით. სტერეოტიპული მოძრაობები, მათ შორის თვითდაზიანებით (აღქმის სისტემაზე) არ შეინიშნებოდა. ორივე ჯგუფის ბავშვებში რიტუალური სტერეოტიპი არ დაფიქსირდა, აქტიურობის ხარისხი არ აღწევდა დისოციალური აშლილობის დონეს.

სამიზნე ჯგუფისგან განსხვავებით, კვლევის საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებს გამოუვლინდათ „დედის მოთხოვნების“ დაკმაყოფილების სურვილი „იზოლაცია-შერწყმის“ ურთიერთქმედების ტიპით [29]. ორივე ჯგუფის ბავშვებს (საკონტროლო ჯგუფში 86%, სამიზნე ჯგუფში 65% რაოდენობით) მშობლების (და ნათესავების) მიმართ ემოციური და პიროვნული დამოკიდებულება დაკავშირებული იყო მხოლოდ მშობლების „ინტენსივობის“ დონესთან. „ინტენსივობის დონის“ გადაჭარბების შემთხვევაში (ზღვარი იყო ინდივიდუალური და განსაკუთრებით დაბალი სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში) დადებითი რეაქცია თითქმის ყოველთვის (82% რაოდენობით) გარდაიქმნებოდა ნეგატიურად და აღწევდა აფექტურ სტერეოტიპს. ინტერესების ამსახველი და პრაქტიკული მნიშვნელობის კითხვები ბავშვებს პრაქტიკულად არ ჰქონდათ და ყოველთვის მონოტონური ხასიათის იყო. სახის (მიმიკის) გამომეტყველების ხასიათი (ბავშვები იშვიათად იღიმებოდნენ) და საჩვენებელი უნების არარსებობა შეესაბამებოდა ინტელექტუალური შესაძლებლობების დონეს [25]. ბავშვები იწყებდნენ მშობლებთან კონტაქტს უფრო ხშირად თვალთ და უნების სახელით, სახელით მიმართვისას კი არასაკმარისად პასუხობდნენ. კომუნიკაციის სცენარის ერთფეროვნება, კომუნიკაციის მკაცრად (არამოქნილი) შემუშავებული წესების დაცვის სურვილი და სოციალური ინტერესების დაქვეითება გამოხატული იყო მხოლოდ პირველი ჯგუფის ბავშვებში (72% რაოდენობით).

შეზღუდული ინტერესები დაფიქსირდა სტერეოტიპულ განმეორებად ქცევაშიც. სამიზნე ჯგუფის ბავშვებმა არ გამოავლინეს უნარი (ან სურვილი) შეენარჩუნებინათ ყურადღება მათთვის შეთავაზებულ სათამაშოებზე, მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფის ბავშვები დაინტერესდნენ სხვა ბავშვების აქტიური თამაშით. (შემთხვევების 96%) ინტერესების შეზღუდვა და სტერეოტიპული ქცევა უფრო გამოხატული იყო კვლევის სამიზნე ჯგუფში და განსხვავდებოდა შინაარსით (ინტერესების მიმართულება) საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებისგან. ჩვეული წესრიგის დარღვევის შემთხვევაში (კომპულსიური ქცევა) მხოლოდ კვლევის სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში (42% რაოდენობით) დაფიქსირდა „ფსიქური“ დისკომფორტი, რომელიც იშვიათად გადაიზრდებოდა აგრესიულ ქმედებებში, რაც საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებმა არ გამოავლინეს.

ორივე ჯგუფის ბავშვებში მეტყველების უნარის განვითარების დონე და ასიმილაციის პროცესი სრულად შეესაბამებოდა 37 - 49 IQ დიაპაზონს Wexler-ის მიხედვით. მეტყველების განვითარების შეფერხება გამოვლინდა ორივე ჯგუფის ბავშვებში არამხოლოდ ახალი სიტყვების დაუფლების სურვილის (ან შეუძლებლობის) სახით, არამედ მეტყველებისთვის დამახასიათებელ ანომალიებში (ეჭოლალია, გამეორებები, არასწორი ინტონაციები).

თავის ტვინის ორგანული დაავადებებისათვის დამახასიათებელი [23] მეტყველების დარღვევებისგან განსხვავებით ბავშვები (ორივე ჯგუფი) საუბარს არ იწყებდნენ დამოუკიდებლად, ჰქონდათ მხოლოდ საუბარში მონაწილეობის სურვილი. მეტყველების რეზერვის ოპტიმალური გამოყენების სურვილი (სუბიექტურ-შინაარსობრივ ასპექტში) გამოავლინეს უმეტესად (93% რაოდენობით) საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებმა, მაგრამ მეტყველების რეზერვის გამოყენების დროს ეტყობოდათ შერჩევითობის სრული ნაკლებობა. სამუშაო მესხიერება და მეტყველების რეზერვი ორივე ჯგუფის ბავშვებში შეესაბამებოდა ინტელექტუალური განვითარების დონეს [17].

აუტისტური სპექტრის დარღვევები მოიცავს ნეიროფსიქოლოგიური აშლილობის ბევრ განსხვავებულ დეფინაციას [5], მაგრამ მათ ბირთვულ კომპონენტად ყოველთვის რჩება კვების ხასიათის ანომალია [26]. ASD-ის მქონე ბავშვებს კვებაში შეტანილი აქვთ საჭმლის მხოლოდ შემზღუდული არჩევანი, რომელსაც განსაკუთრებულად ირჩევენ (ტიპი, ფერი, ზომა და ა.შ.), კატეგორიულად არ სურთ ახალი საკვების გასინჯვა. სტერეოტიპული და ერთფეროვანი ინგრედიენტი ინვესს მიკროელემენტების დეფიციტს. Zn-ისა და Cu-ის მიკროელემენტების შესაძლო დისბალანსი ხშირად ასოცირებულია ASD-ის ბავშვებისთვის დამახასიათებელი კვების ანომალიებთან.

Zn და Cu განეკუთვნება ერთსა და იმავე ქიმიურ ჯგუფს [31]. მიღებული მონაცემები გაანალიზებულია თითოეული ელემენტის ინდივიდუალური მნიშვნელობისა და მათი კომბინაციის მიხედვით.

მიღებული მონაცემების თანახმად, კვლევის სამიზნე ჯგუფის ბავშვების სისხლის პლაზმაში Zn-ის დონე არ აღემატება  $14,0 \pm 0,8$  მიკრომოლ/ლს, ხოლო კვლევის საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებში უდრის  $18,1 \pm 0,9$  მიკრომოლ/ლს. ამრიგად, კვლევის ორივე ჯგუფის ბავშვების სისხლის პლაზმაში Zn-ის დონე პრაქტიკულად ერთგვაროვანია ( $P \geq 0,05$ ) და არ სცილდება ასაკობრივ ზღვარს [31]. კვლევის სამიზნე ჯგუფში კი ეს მონაცემები უახლოვდება თუთიის დეფიციტის მაჩვენებლებს. ბავშვების სისხლის პლაზმაში Cu-ის დონე შეფასდა გენდერული განსხვავებების მიხედვით. სისხლის პლაზმაში Cu-ის დონე ბიჭების სამიზნე ქვეჯგუფში ( $n=15$ ) არ აღემატებოდა  $11,0 \pm 0,5$  მიკრომოლ/ლს, ხოლო გოგონების სამიზნე ქვეჯგუფში ( $n=10$ )  $12,1 \pm 0,8$  მიკრომოლ/ლს. Cu-ის დონე ვაჟთა საკონტროლო ქვეჯგუფში ( $n=8$ ) არ აღემატებოდა  $14,1 \pm 0,9$  მიკრომოლ/ლს, ხოლო გოგონების საკონტროლო (8) ქვეჯგუფში  $15,2 \pm 0,9$  მიკრომოლ/ლს. ამრიგად, გამოკვლეული ბავშვების სისხლის პლაზმაში Zn და Cu დონეები შეესაბამა ასაკობრივ ნორმატივებს [31].

დასკვნა. ანთროპოგენურად მაღალი და დაბალი დონით დატვირთულ რეგიონებში შესწავლილ ბავშვებში ASD-ის კლინიკური სურათი ერთგვაროვანი არ არის. მაღალი დონით დაბინძურებულ რეგიონებში შესწავლილ ბავშვებში მოტორიკის, სტერეოტიპული მოძრაობების და აგრეთვე მშობლების მიმართ ემოციური და პიროვნული დამოკიდებულების („ინტენსიობის დონის“ გამოხატულება) დარღვევები უფრო მეტად გამოხატულია დაბალი დონით დატვირთულ რეგიონებში შესწავლილ ბავშვებში. ASD-ის სინდრომით ანთროპოგენურად მაღალი დონით დაბინძურებულ რეგიონებში მუდმივად მცხოვრებ შესწავლილ ბავშვებში მოტორული სტერეოტიპი უფრო მკაფიოდ გამოხატულია, რაც თვალსაჩინოა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. რამდენად მსგავსია (ან სავარაუდოდ უკავშირდება) გამოკვლეული ბავშვების ქცევითი დარღვევების კლინიკური სიმპტომატიკა ტვინის ორგანულ დაზიანებებს ან მაღალ ანთროპოგენურად დატვირთულ რეგიონებში მუდმივად მცხოვრები ბავშვების გონებრივ ჩამორჩენილობას შორის რჩება სადავო.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ავკოფაშვილი გ. ლონდაძე ა. ტყვია როგორც კანცეროგენური საფრთხე გარემოში და ადამიანის ყოფაცხოვრებაში.
2. გაგოშიძე თ. ბავშვის ფსიქიკური განვითარების დარღვევები თბილისი. 2007. P.334.
3. გელაძე ნ., ხუნდაძე მ., ხაჭაპურიძე ნ., ბახტაძე ს., კაპანაძე ნ. ბავშვთა და მოზარდთა სომატოფორმული აშლილობის მართვა //სოციალური, ეკოლოგიური და კლინიკური პედიატრია. 2018, N20:14-15.
4. ლაზარევა ი. საქართველო ტყვიის პრობლემების პირისპირ. გაეროს ბავშვთა ფონდი Gaero (3). 2018
5. ნანეიშვილი ნ. არავერბალური ინტელექტის მაჩვენებელსა და სოციალურ ფუნქციონირებას შორის ურთიერთკავშირი ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დანყებული შიზოფრენიის დროს. დისერტაცია. 2021:136
6. 2 აპრილს საქართველოში აუტიზმის შესახებ ინფორმაციის გავრცელების მსოფლიო დღე აღინიშნა.//დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრი.2020. თბილისი.
7. საქართველოს სტატისტიკის ეროვნული სამსახური 2019
8. სტურუა ლ. ტყვია-საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის პრობლემა საქართველოში. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. 24 ოქტომბერი 2019.
9. ხვედელიძე ლ. ატმოსფეროს დაბინძურება და მისი გავლენა ბიოსფეროზე.// საერთაშორისო სამედიკალური კონფერენცია „ეკოლოგიის თანამედროვე პრობლემები. ქუთაისი. 2018:67-70.
10. ხუნდაძე მ. ბავშვთა და მოზარდთა სომატოფორმული და სხვა ნევროტული აშლილობების კლინიკო-ფსიქოლოგიური თავისებურებანი. მედიკალური დისერტაცია. თბილისი 2018:102.
11. Avkopashvili G, Avkofashvili M, et.al. Ecomonitoring of pollution in Bolnisi region with heavy metals contaminated by Geoinformation systems.//Georgian Chemical Journal 2015,v.15:125-128.
12. Dan I. Stein. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on Key changes and controversies.//BMS Medicine 2020; 18:21
13. Field A. Discovering Statistics Using IBM Statistis. Fourth Edition. 2018, charter 18: 686-698.
14. Heidelberg.MVZ, Labor. DF.Limbach//www.labor.de.https.2020.

15. Heavy metals, a meaningless term. //Papers Presented to the Symposium of the Effect of Air-born Pollution on Vegetation. Warszawa.2020, Bd.102, h.64,S-21-28
16. Ilinski T,Sheider Y. Autism and autistic symptoms associated with children lead poisoning//App.Res.Env.Toxicology and pharmacology 2014, 36(2):1010-1018
17. Maenner M.I. et. al. Prevalence of autism spectrum disorders. Autism and developmental disabilities monitoring network.//MMWR. Surveillance Summaris –2020-4 (69).-C.1-12.
18. Min-ling-Lee, Miao-Chun-Chao.et.al. Heavy Metals Effect on Susceptibility and Attention-Deficit. Hyperactivity Disorder:Implication of lead, cadmium.//I.Environ Res Public Health.2018. Jun;15(16):1221
19. Philippe Grandien, Ph. I. Landrigen. Neurobehavioural effect of developmental toxicity.// Lancet Neurol.2014,vol13.Marc:330-38.
20. Randall M. et.al. Diagnostic test for autism spectrum disorders (ASD) in preschool children//Cochrane Database of Systematic Reviews-2018.N7-C.291-299
21. Ogundele Michael. Behavioral and emotional disorders in childhood: A brief overview for pediatricians.//World J. Clin. Pediatr. 2018, Feb 8; 7(1): 9-26.
22. Paulo A. Graziano; Dea Garic; Anthony Steven Dick. Individual differences in white matter of the uncinate fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus: possible early biomarkers for callous-unemotional behaviors in young children with disruptive behavior problems.//The Journal of child Psychology and Psychiatry. 63:1 (2022) p.p 19-33.
23. Rybchenko L. Correctional and Pedagogical Work with children who have autism spectrum disorders.// I. Education. Pedagogics, Methodics, Psychology of Education. 2013. N5:92-105.
24. erythrocyte levels for mercury and lead //Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017;79:340-368.
25. Sanchez Garcia A.B. et. al. Toddler screening for autism spectrum disorders: A meta-analysis of diagnostic accuracy//Journal of Autism and Developmental Disorders-2019.-N5(49)-C.1837-1852.
26. Sathe N.et al. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorders: a systematic review// Pediatrics -2017-T.139-N6-C 2017.
27. Schoper E; Reichler R. et.al. The childhood autism rating scale (CARS) for diagnostic screening and declassification of autism. New York. Irvington 1986.
28. Атирова Т.О; Захарова И.Н. Полигеномное секвенирование – навигатор в поисках причин развития аутизма. Русский медицинский журнал. 2016. N6. С. 379-383.
29. Признаки аутизма у детей. Внешние признаки, особенности поведения ребёнка с аутизмом//Policmed.com 2019.15.03:2-12/14.
30. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. «Российское общество психиатров» 2020:1-120.
31. Черненко Н.К. Биологическая функция химических элементов. Справочное пособие. Минск. 2014:172

*АННА ЧОЧИЯ, НАНА ГЕЛАДЗЕ, КЕТЕВАН ГОГБЕРАШВИЛИ, НАНА ХАЧАПУРИДЗЕ,  
СОФИО БАХТАДЗЕ, НАНА КАПАНАДЗЕ*

**ГИПЕРАКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, СОЧЕТАЮЩЕЕСЯ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И  
СТЕРЕОТИПНЫМИ ДВИЖЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА,  
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ**

Департамент детской неврологии ТГМУ, Лаборатория «Мрчевели», Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия.

**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования является у детей, рождённых в семьях постоянно проживающих в антропогенно загрязнённых регионах Грузии, ранжировать степень клинически выраженной синдроматики РАС с уровнем (Pb,Zn,Cu) в плазме крови. Исследуемый контингент подобран из детей, (средний возраст 3,5 лет) клиническое состояние которых отвечает диагностическим критериям РАС по МКБ-10, рубрика F-84.4. В целевую группу (25 детей) включены дети с уровнем

Pb в плазме крови  $\leq 10,0$ мкг/дл, в плазме крови детей контрольной группы (14 детей) ксенобиотик не содержится.

Согласно приведённым данным, целевая и контрольная группы сходны по дефициту эссенциальных элементов (Zn, Cu). Снижение уровня Zn более выражено в целевой группе по сравнению с контрольной. По суммарным данным системы CARS выраженность PAC у исследованных детей однозначна и уместается в 30-36 бальной отрезке. Двигательные стереотипии у детей целевой группы более выражены по сравнению с контрольной, однако степень значимости поведенческих признаков у детей обеих групп исследования одинакова и сходна с критериями F-90. Раструженность общения, наличие взаимосвязи со сверстниками соответствуют клинической дефиниции. Несмотря на аномалии нутритивного характера, уровни эссенциальных микроэлементов соответствуют возрастным нормативам, однако, в плазме крови целевой группы уровень цинка приближается к цинкодефициту.

*ანა ჩოჩია, ნანა გელაძე, ქეთევან ვოგბერაშვილი, ნანა ხაჭაპურიძე, სოფიო ბახტაძე, ნანა კაპანაძე*  
**ჰიპერაქტიული აშლილობა, თანმხლები გონებრივი ჩამორჩენილობით და სტერეოტიპული მოძრაობებით სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში მუდმივად მცხოვრები საქართველოს ეკოლოგიურად არაკეთილსაიმედო რეგიონებში**  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბავშვთა ნევროლოგიის განყოფილება, ლაბორატორია „მრჩველი“, ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენს საქართველოს ანტროპოგენურად დაბინძურებულ რეგიონებში დაბადებული და მუდმივად მცხოვრები ბავშვების აუტისტური სპექტრის დარღვევებით გამოხატული კლინიკური სიმპტომების და სისხლის პლაზმაში (Pb,Zn,Cu)-ის დონის რანჟირება.

გამოკვლეული კონტინგენტი შედგება ბავშვებისგან (საშუალო ასაკით 3,5 წ), რომელთა კლინიკური მდგომარეობა პასუხობს აუტისტური სპექტრის დარღვევების დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს ICD-10, რუბრიკით F-84.4. სამიზნე ჯგუფში (25 ბავშვი) ჩართულია ბავშვები, რომელთა სისხლის პლაზმაში Pb-ის დონეა  $\leq 10,0$  მკგ/დლ, საკონტროლო ჯგუფის ბავშვების (14 ბავშვი) სისხლის პლაზმა ქსენობიოტიკებს არ შეიცავს. მიღებული მონაცემების თანახმად, სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში აღინიშნება ესენციური ელემენტების (Zn,Cu) საკმაოდ გამოხატული დეფიციტი. ამასთან ერთად Zn უკმარისობა უფრო გამოხატულია სამიზნე ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. CARS-ის მონაცემების თანახმად აუტისტური სპექტრის დარღვევების გამოხატულება გამოკვლეულ ბავშვებში იყო ერთმნიშვნელოვანი და მერყეობდა 30-36 ქულის ფარგლებში.

მიღებული მონაცემების მიხედვით სამიზნე ჯგუფის ბავშვების სტერეოტიპული მოძრაობები მეტად გამოხატულია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფისა, ქცევითი მაჩვენებლები ორივე გამოკვლეული ჯგუფის ბავშვებში შეესაბამება F-90 კრიტერიუმებს. თანატოლებთან ურთიერთობა შეესაბამება კლინიკურ დეფინიციას. ნუტრიციული ხასიათის ანომალიის მიუხედავად ესენციური მიკროელემენტების დონე შეესაბამება ასაკობრივ ნორმატივებს, თუმცა სამიზნე ჯგუფის სისხლის პლაზმაში თუთიის დონე უახლოვდება თუთიის დეფიციტს.



SHORENA KARTVELISHVILI, IVANE CHKHAIDZE

## A BRIEF OVERVIEW OF QUESTIONNAIRES ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

M. Iashvili Central Children's Hospital, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.34>

შორენა ქართველიშვილი, ივანე ჩხაიძე

ბრონქული ასთმის მქონე ბავშვების ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელი კითხვარების მოკლე მიმოხილვა

მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, თსუ, საქართველო

## რეზიუმე

ჩვენი მიზანი იყო წარმოვედგინა დღეისათვის კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებული პედიატრიული ასთმის ცხოვრების ხარისხის შეფასების ინსტრუმენტები, მათი როლი და მნიშვნელობა ასთმის კლასიფიკაციის და მართვის საკითხში. განვიხილეთ 6 კითხვარი: 1) ასთმის მქონე ბავშვების ჯანმრთელობის შეფასება, მონოდეტული ამერიკის პედიატრთა აკადემიის მიერ - *Child Health Survey for Asthma (CHSA) developed by the American Academy of Pediatrics*; 2) ბავშვთა ჯანმრთელობის კვლევა ასთმა-ბავშვის ვერსია - *Child Health Survey for Asthma-Child Version (CHSA-C) developed by the American Academy of Pediatrics*; 3) პედიატრიული ასთმის ცხოვრების ხარისხის კითხვარი - *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) - developed by E.F. Juniper*; 4) პედიატრიული ასთმის ცხოვრების ხარისხის კითხვარი მშობლებისთვის - *Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) - developed by E.F. Juniper*; 5) ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელი ილუსტრირებული კითხვარი ბავშვებისთვის - *Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Pictorial PAQLQ) - developed by R.S. Everhart and B.H. Fiese*; 6) პედიატრიული ცხოვრების ხარისხის აღწერილობითი კითხვარი 3.0 ასთმის მოდული - *Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module - PedsQL™ (of the Pediatric Quality of Life Inventory) - developed by J.W. Varni*.

ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ცხოვრების ხარისხის გამოყენებამ ბავშვის სიცოცხლის ხარისხზე ასთმის გეგავლენის მნიშვნელოვანი და უფრო ყოველმხრივი შეფასების საშუალებას ვაძლევს და შეიძლება ძალიან სასარგებლო აღმოჩნდეს ასთმის სწორი მართვისათვის და პროგნოზისათვის. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ასთმის გეგავლენა ცხოვრების ხარისხზე სხვადასხვა ქვეყანაში სხვადასხვაა, რასაც განაპირობებს ერის კულტურული, სოციალური, ფსიქოსომატური, ნუტრიციული თავისებურებები. ამიტომ, ბავშვთა ასთმის ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელი ინსტრუმენტების ვალიდაცია საქართველოში აუცილებელი და მნიშვნელოვანია.

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases and a global health concern. According to Global Health Metrics, in 2020, 261 million people worldwide were diagnosed with asthma. Asthma is a special and potentially dangerous chronic disease that places a significant Health-related quality of life (HRQOL) burden on patients, their families, and the community. Despite hundreds of researches carried out on asthma prevalence in different populations, it is difficult to accurately compare asthma prevalence data in different regions of the world, due to the lack of a universally accepted definition of asthma. The global prevalence of asthma in populations of different countries ranges from 0.19% (China) to 20.96% (Australia) [1,2].

The morbidity rate of asthma is high in Georgia as well. According to official epidemiological data in Georgia, the number of new cases with bronchial asthma has been steadily high for the last 10 years: 3189 cases in 2008, 3285 cases in 2010, and 3261 cases in 2015. The rate of new cases in children is almost similar: 588 cases in 2008 and 559 cases in 2015. At the same time, a decline in the number of registered cases is observed: 16,443 registered bronchial asthma cases in 2008 were reduced to 12,664 cases in 2015. The total prevalence rate of registered cases of asthma and status asthmaticus in Georgia in 2019 is 286.7 and the incidence rate is 59 [3]. However, it is most likely that the officially registered rate of bronchial asthma is lower than the actual situation in the country.

Asthma in children appears to be a public health priority worldwide because of its social values (epidemiology, its impact on quality of life, long-term outcomes, direct and indirect costs). Improperly

managed asthma affects not only the health of the child but also the development of the child, his/her academic performance, the quality of life of the child and his family, causes deterioration of the condition and respiratory disabilities, increases the risk of premature death. In addition, asthma is associated with health care costs. Thus, pediatric asthma is a significant economic burden for patients, their families, and the community.

The impact of chronic disease on a patient's life can be assessed by the Quality of Life Questionnaire (QoL). The parameters of the questionnaire show the subjective impact of the disease on the patient's physical, emotional, social, and cognitive performance. The quality of life questionnaire reveals the difference between an individual's intentions and the reduced capabilities caused by the disease. In clinical practice, quality of life assessment is important not only for evaluation of the disease symptoms or side effects of medications, but also for effective treatment, and monitoring and identifying health status changes in the population. For these reasons, interest in quality-of-life research and the introduction of quality-of-life assessment instruments in clinical practice is constant and is being used extensively in different countries [4,5,6,7].

According to the Global Initiative for Asthma (GINA), the primary goals of asthma treatment are to control asthma symptoms, prevent complications, and improve patients' QoL [1]. Despite these goals, the QoL of children with asthma is lower than that of their healthy peers, and it is lower than that of children with heart disease and diabetes [8]. The low QoL of the children with asthma is mainly due to the limited activity and increased levels, negative emotions, and fatigue.

Assessing health-related QoL in clinical practice allows us to better understand the impact of the disease on the life of the individual patient, facilitates monitoring the course of the disease, and makes it possible to evaluate the effectiveness of treatment. In addition, QoL is determined by taking into account many factors. A better understanding and modification of these factors may improve the QoL of patients with asthma [9].

While clinical and physiological indicators such as asthma symptoms and pulmonary function tests (PFTs) are very important, a Health-Related Quality of Life (HQ QoL) assessment can provide a more important and comprehensive assessment of the impact of asthma on the quality of life of the children with asthma. "Asthma-Related Quality of Life" refers to the understanding of the impact of asthma on a patient's quality of life.

Specific health-related quality of life (HRQOL) questionnaires have been developed since 1990. Today, there are several specific instruments for the assessment of the quality of life of children and adolescents, presented in table:

**General characteristics of specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma**

	Tool	Developed by	Items	Domains (n)	Domains	Age years	Respondent	Year of validation
1	Child Health Survey for Asthma (CHSA)	the American Academy of Pediatrics	48	5	Physical health, Activity [child], Activity [family], Emotional health [child], Emotional health [family]	5-12	Parent	1992
2	Child Health Survey for Asthma-Child Version (CHSA-C)	the American Academy of Pediatrics	25	3	Physical health, children's activities, emotional health	7-16	Parent/Children	2008
3	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)	E.F. Juniper	23	3	Symptoms, emotions, and activity limitations	7-17	Children	1996

4	Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire (PACQLQ)	E.F. Juniper	13	2	Activity limitations and emotional function	7-17	Parent	1999
5	Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Pictorial PAQLQ)	R.S. Everhart and B.H. Fiese	10	2	Asthma symptoms, child's emotional reaction to the symptoms.	5-7	Tutor Children	2009
6	Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module - PedsQL™ (of the Pediatric Quality of Life Inventory)	J.W. Varni	28	4	Symptoms of asthma, problems with treatment, concerns, and communication	2-18	Children	2004

We provided brief assessment health-related quality of life (HRQOL) questionnaires for children:

- 1) Child Health Survey for Asthma (Developed by the American Academy of Pediatrics);
- 2) Child Health Survey for Asthma-Child Version (Developed by the American Academy of Pediatrics);
- 3) Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (Developed by E.F. Juniper);
- 4) Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire (Developed by E.F. Juniper);
- 5) Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Developed by R.S. Everhart and B.H. Fiese);
- 6) Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module (of the Pediatric Quality of Life Inventory) (Developed by J.W. Varni).

The purpose of this survey is to provide a brief overview of the QoL instruments for pediatric asthma patients currently used in clinical practice.

QoL instruments developed for adults are not appropriate for use with children. There are several special considerations in developing pediatric instruments which are described as “4 Ds of childhood“: developmental changes, dependence on adults, disease epidemiology that is different from adults, and specific childhood characteristics [10]. Because of these challenges, pediatric QoL instruments are relatively less developed than adult instruments, although they are becoming more and more sophisticated with the help of modern technologies [11,12].

When assessing QoL in children, the researcher should take into account 2 interrelated key issues: First, data collection is obtained directly from the child or parent. For children who are too young or too sick to respond, the only logical informants often appear to be their parents. However, parents and children may have different views on the impact of the disease and some aspects of health, such as the emotional load of the child, which is sometimes difficult for parents to notice. Parental assessments may also be incomplete because most school-age and older children are away from their parents for many hours every day. Thus, information about QoL should be obtained from both the parent and the child [13]. The researcher should also consider if the specific instrument is designed and recommended for the given age category of the child or to put it otherwise pediatric instruments should be used according to the age categories. Children's developmental characteristics/abilities shape their understanding of health. QoL dimension measurements may appear less differentiated for the younger child. In very young children, QoL measurements may be limited to whether the child is temporarily upset, frustrated, angry, frightened, and/or suffering from pain as a result of asthma. Asking children under the age of 10 to make complex, qualitative judgments about their QoL may be beyond their developmental capabilities.

Thus, pediatric questionnaires should be used with caution in young children. As children grow, they become more aware of the more abstract concepts associated with QoL. Appropriate management and available study resources are needed in this regard; In general, collecting data from children takes

more time, and most likely young children may require the help of an interviewer to elicit necessary information. Researchers need to obtain QoL data for pediatric researches, however, they need to select child-friendly and child-appropriate survey methods and instruments appropriate for administration to children or their parents.

Here is an overview of pediatric asthma QoL instruments. This review does not contain the Childhood Asthma Questionnaires, which were originally developed in three different forms for children of different ages (Form A for 4-7 years, Form B for 8-11 years, Form C for 12-16 years).

### **1. A Questionnaire for Assessment of the Health Status in Children with Asthma, provided by the American Academy of Pediatrics; Child Health Survey for Asthma (Developed by the American Academy of Pediatrics) [14].**

Health Assessment Questionnaire for Children with Asthma (Child Health Survey for Asthma - CHSA) is an instrument completed by parents of children aged 5-12 years with chronic asthma. It takes 20 minutes to complete it. The CHSA was originally designed to give children with asthma and their parents an opportunity to express how the children view their quality of life (QoL). This instrument includes 48 child and family-focused questions divided into 5 subscales:

- 1) Physical health - 15 questions;
- 2) Activity [child] - 5 questions;
- 3) Activity [family] - 6 questions;
- 4) Emotional health [child] - 5 questions;
- 5) Emotional health [family] - 17 questions;

The minimum score for each of the 5 domain subscales is 0 and the maximum is 100. Higher scores indicate more positive outcomes or better health status. There are specific questions that relate to how a child's health status affects the child and the family. For example, questions about family activities include: "We changed our family plans or trips because we were not sure when the attack might happen"; "We canceled social plans because our son had an asthma problem"; And "We avoided activities or places that could trigger an attack (e.g., visiting a zoo or a farm, camping, or going outside in the cold)." The answers are: "all of the time," "most of the time," "some of the time," "little of the time," and "none of the time." The questions about the emotional health of the child and the emotional health of the family also can refer to how much the degree of impairment due to asthma matters to the child and the family. The CHSA gives 5 subscale scores (Physical Health, Child Activity, Family Activity, Child Emotional Health, and Family Emotional Health).

The strength of the CHSA Questionnaire is that the instrument is freely available and has well-defined psychometric properties. Perceived impact of asthma on QoL might be inferred from family activity subscale (changes in family activities because of the child's asthma), emotional health subscale (child frustration and anger related to asthma and asthma treatment), and family emotional health subscale (bother associated with asthma management, frustrations, concerns and worries, and stress for the family because of the child's asthma). This instrument has been used in socio-economically and ethnically diverse populations in the United States and a special version has been developed for Spanish-speaking US residents. In addition, there exists an accompanying version of CHSA, which can be completed by the child (CHSA-C). Weaknesses of the survey include limited data on population norms.

Most of the content of CHSA (20 out of 48 scores) contains functional status and health status and may overlap with that of measures of asthma control.

### **2. Child Health Survey for Asthma (Child Version), developed by the American Academy of Pediatrics [15].**

The questionnaire, Child Health Survey for Asthma - Child Version (CHSA-C) is an asthma-specific QoL instrument that has been in use since 2008. It is administered depending on the age of the child and requires an average of 10 minutes to complete. It is based on a CHSA designed for parents. Both, CHSA and CHSA-C, can be used as separate or accompanying instruments. The 25 questions of the instrument include 3 domain scales: physical health (7 questions), children's activities (6 questions), and emotional health (12 questions). 7 questions about physical health are focused on asthma symptoms. 6



questions in the scales of child activities are about asthma-related limitations at school, in playing, and in sports. Topics in emotional health scales include 8 questions related to the feelings about asthma and 4 questions about stress, frustration, anger, and knowledge about asthma medications.

For example, the questions include "My asthma causes stress in my family"; "I am frustrated that other people don't understand what it is like to have asthma"; And "Sometimes I get angry and ask myself, 'Why is this happening?' Answers are: "Strongly disagree", "Disagree", "Not sure", "Agree", and "Strongly agree". The questions that focus on emotional health, stress, frustration, and anger may reflect the degree to which impairment from asthma matters to the child, as well as the child's perception of the impact on the family. Scores for each question are calculated from 0 to 100, with 100 being the most positive.

CHSA-C Strength is that it is suitable for children aged 7-16. Weaknesses of CHSA-C are limited published psychometric properties, lack of population norms, overlap in content with measures of asthma control regarding the assessment of symptoms and functional status, and lack of published information about the use of the questionnaire.

### **3. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ), developed by E.F. Juniper [16].**

The Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ), was developed in the mid-1990s by E.F. Juniper and colleagues, for children (aged 7–17 years). For the development of the original version, a list of 77 candidate questions was generated from a variety of sources, including interviews with health professionals, reviews of the medical literature, and interviews with children and parents, who were encouraged to suggest aspects of their asthma that were particularly burdensome in their daily lives, including emotional and physical effects. After processing the information, a questionnaire was developed, which consists of 23 questions, and is divided into 3 domain subscales and includes:

- 1) Asthma symptoms (10 questions)
- 2) The child's emotional reaction to the symptoms (8 questions)
- 3) Asthma-related activity limitations (5 questions)

A Likert Response Scale is used to evaluate all these questions: (1 = "extremely bothered"; 7 = "not bothered"). 10-15 minutes is enough to complete the questionnaire. This instrument can also be found in the Standardized Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-S). Although E.F. Juniper's questionnaire is a flexible instrument and has got quite good measurement properties, (e.g., internal consistency and test-retest reliability, persuasive cross-sectional compliance with other units of measurement, and flexibility to modify and group differences, and the fact that it is translated into many languages), the age-specific psychometric information about PAQLQ is limited and the wide age range crosses several significantly different stages. Furthermore, information on the discriminant validity of the lower scales is not available.

### **4. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire for Parents - Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire, developed by E.F. Juniper [17].**

The Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire for Parents (PAQLQ), developed in the mid-1990s by E.F. Juniper and colleagues, was designed to measure the impact of the child's asthma on caregivers (parents) QoL. It takes 3–5 minutes to complete it. The tool contains 13 questions, which are divided into 2 domains: activity limitations - 4 questions (e.g., interference with work or sleep) and emotional function - 9 questions (e.g., upset due to child's symptoms, worry over medication side effects). Respondents are asked to rate how the children's asthma has interfered with their normal daily activities and how this has made the parent feel. Scores are calculated using a 7-point system of the Likert response scale (eg, 1 = "very worried"; 7 = "not worried"). The total score of the PAQLQ is the mean of all 13 questions.

The strengths of PACQLQ: This is a short, easy-to-perform tool for assessing the impact of asthma on caregivers and not children's QoL. The PAQLQ was initially tested on a small group of parents (n = 52) in Canada and was able to identify changes in both activity and emotional domains among parents who reported that their child's asthma status had changed. However, this tool has subsequently been used in many studies of pediatric asthma in diverse populations and is available in many languages. Its limitations include the potential overlap with measures of asthma control.

### **5. Quality-of-Life Illustrated Questionnaire for Children - PAQLQ - Pictorial Quality of Life Measure for Young Children with Asthma, developed by R.S. Everhart and B.H. Fiese [18].**

The Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Pictorial PAQLQ) is a relatively new asthma-specific QoL instrument with illustrations, specially designed for 5-7 age group children, adapted from the PAQLQ that had been developed by Juniper. Information on the time required to complete this instrument was not reported. The questionnaire is divided into 2 domains: 10 questions about asthma symptoms, 5 questions about the child's emotional reaction to the symptoms. The items in the symptoms subscale focus on the frequency of symptoms (e.g., cough, wheeze, difficulty sleeping, etc.) that bother the child. Emotional domain questions inquire about feelings, such as anxiety, anger, worry, caused by asthma. This tool was designed for the so-called "pencil-and-paper" administration. The pictorial response format allows the child to anchor his or her response decisions among 3 thermometers, which are empty, half-filled, and filled, to represent "none," "some," or "all of the time." Children are asked to rate each question (unit) using the given thermometers. The total QoL is calculated by summing all the answers.

The questionnaire is administered by an interviewer to provide direct reporting from children with asthma. This is particularly important because the information provided by children may differ from the information received from their parents. However, only a handful of tools are currently available for this age group. This is why many researchers are pinning their hopes on using this new tool. Initial testing of this instrument revealed adequate psychometric properties and provided preliminary evidence of coherence, discriminant, and predictive validity for the overall score. But its weakness is that the questionnaire has some limitations. No discriminant validity information is available for the subscores and further testing to confirm the proposed factor structure and provide further validation is needed.

### **6. Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module - PedsQL™ (of the Pediatric Quality of Life Inventory) developed by J.W. Varni [19].**

The Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module (PedsQL 3.0 Asthma Module) is one of many disease-specific modules that are part of the Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL). The PedsQL Measurement Model uses a so-called "modular" approach, with generic and disease-specific scales. It is noteworthy that the generic QoL Module, not the Asthma Module, contains the QoL questions. The PedsQL 3.0 Asthma Module is integrated with this generic QoL instrument. The Asthma Module collects additional information on specific issues related to social relations, worry, and asthma treatment; However, it does not measure the child's or caregiver's perception of the impact of asthma on the child's QoL. Information on the time required to complete this instrument has not been reported. It is a tool that collects information from both the parent and the child. The asthma module is designed for children and adults aged 2-18 years. There are 4 versions of this module for different age groups: for children and parents aged 2-4 years, 5-7 years, 8-12 years, and 13-18 years. There are 4 scales in the disease-specific Asthma Module:

- 1) Asthma Symptoms -11 questions;
- 2) Treatment problems - 11 questions;
- 3) worry - 3 questions;
- 4) Communication - 3 questions;

The PedsQL 3.0 Asthma Module focuses more on the assessment of asthma symptoms and problems than on general QoL. The questions are based on the previous experience of the generic PedsQL, focus groups, cognitive interviews, pretesting, and field testing. A 5-point scale is used: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Higher scores indicate a better QoL. For self-report by a young child, a simplified 3-point scale is used for self-assessment (0 = "not at all a problem", 2 = "sometimes a problem" and 4 = "a lot of a problem"). The reliability and validity of this tool have been evaluated in several different studies.

A modified version of the PedsQL 3.0 Asthma Module, called the PedsQL 3.0 SF22 Asthma Module, includes questions about asthma symptoms (e.g., problems with asthma symptoms, 11 questions) and treatment problems (e.g., problems with medications or inhalers, 11 questions). These 2 components were considered to be most relevant and were retained in the PedsQL 3.0 SF22 Asthma Module, which has demonstrated a fairly high degree of reliability (Cronbach's  $\alpha \geq 70$ ) and validity.

Although the PedsQL core instrument is well defined and versions for 3 different age groups were developed, the psychometric properties of the asthma module instrument are still emerging. Weaknesses include the fact that the instrument's questions are dominated by questions of asthma management—that the asthma module does not directly assess the child's perspective on how his or her life is affected by asthma, or how much asthma bothers him or her. There are limited published data on population norms, respondent burden, and the minimally important differences.

Thus, currently, available QoL tools vary according to their domains. By definition, asthma instruments should measure patients' perceptions of the impact of asthma on the quality of their lives. Many current QoL instruments measure a different domain, impairment, which may include the patient's symptoms or functional status (i.e., the ability to perform daily activities or minimum physical activities). Some instruments measure the impact of asthma on social, psychological, and emotional well-being, as well as financial status. Although, in general, we would expect higher symptom levels and poorer functional status to be associated with reduced QoL, a patient's perspective on the impact of the disease can vary considerably according to the patient's priorities, expectations, and lifestyle.

So, a key defining characteristic of any measurement of QoL is that it should assess the degree to which impairment matters to the patient. It is important to identify exactly what an instrument measures and what domain(s) generate the scores derived from the questionnaire.

In conclusion, quality of life determinants is extremely important for parents, family members, physicians, and public health professionals. Its study and correct evaluation can be very useful for the proper management and prognosis of asthma. The impact of asthma on quality of life is different in different countries, which is determined by the cultural, social, psychosomatic, nutritional characteristics of the nation, therefore, validation of the instruments for assessing the quality of life of children with asthma in Georgia is necessary and important.

## References

1. <https://ginasthma.org/gina-reports/>, 2020
2. Asthma—Level 3 cause, 2020. Available at <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/asthma.pdf>
3. National Center for Disease Control & Public Health, Georgia (NCDC & PH). Statistical Reference 2019
4. <https://www.ncdc.ge/Pages/User/News.aspx?ID=fad4aa1f-2eab-4792-bf4d-5792f58c1782>.
5. Sangnimitchaikul W, Srisatidnarakul B, Ladores S. The Effectiveness of a Family-Based Asthma Self-Management Program in Enhancing the Asthma Health Outcomes in School-Age Children. *CompChild Adol. Nurs.* 2021;7:1-15
6. Shaikhan FM, Makhlof MM. Quality of life among caregivers of asthmatic children attending pulmonology clinics at Hamad General Hospital, Qatar. *SAGE Open Med.* 2020 Nov 24;8:2050312120973500.;
7. Matsunaga NY, Gianfrancesco L, Mazzola TN, Oliveira MS, Morcillo AM, Ribeiro MÂGO, Ribeiro JD, Hashimoto S, Toro AADC. Differences between patients who achieved asthma control and those who remain uncontrolled after standardized severe asthma care strategy. *J Asthma.* 2020 Dec 2:1-13;
8. Alreshidi NM, Livesley J, Al-Kalaldehy M, Long T. The Impact of a School-based, Nurse-delivered Asthma Health Education Program on Quality of Life, Knowledge, and Attitudes of Saudi Children with Asthma. *Compr Child Adolesc Nurs.* 2020 Oct 6:1-15.
9. Varni JW, Burwinkle TM, Rapoff MA, Kamps JL, Olson N. The PedsQL in pediatric asthma: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory generic core scales and asthma module. *J Behav Med.* 2004;27(3):297–318.
10. Petsios KT, Priftis KN, Hatziagorou E, Tsanakas JN, Antonogeorgos G, Matziou VN. Determinants of quality of life in children with asthma. *Pediatr Pulm.* 2013 Dec;48(12):1171-80.
11. Forrest CB, Shipman SA, Dougherty D, Miller MR. Outcomes Research in Pediatric Settings: Recent Trends and Future Directions. *Pediatrics.* 2003;111(1):171–178.

12. Hsia BC, Singh AK, Njeze O, Cosar E, Mowrey WB, Feldman J, Reznik M, Jariwala SP. Developing and evaluating ASTHMAXcel adventures: A novel gamified mobile application for pediatric patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Nov;125(5):581-588.;
13. Davis SR, Peters D, Calvo RA, Sawyer SM, Foster JM, Smith LD. A consumer designed smartphone app for young people with asthma: pilot of engagement and acceptability. *J Asthma.* 2021 Feb;58(2):253-261
14. Ungar WJ, Boydell K, Dell S, Feldman BM, Marshall D, Willan A, Wright JG. A parent-child dyad approach to the assessment of health status and health-related quality of life in children with asthma. *Pharmacoeconomics.* 2012 Aug 1;30(8):697-712
15. Asmussen L, Olson LM, Grant EN, Fagan J, Weiss KB. Reliability and validity of the Children's Health Survey for Asthma. *Pediatrics.* 1999 Dec;104(6):e71.
16. Radecki L, Olson L, Frintner M, and Weiss K. Reliability and Validity of the Children's Health Survey for Asthma-Child Version. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology.* 2008 Jun.89-98.
17. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5:35-46.
18. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Quality of Life Research* 1996; 5: 27-34.
19. Everhart RS, Fiese BH. Development and initial validation of a pictorial quality of life measure for young children with asthma. *J Pediatr Psychol.* 2009 Oct;34(9):966-76.
20. Varni JW, Burwinkle TM, Rapoff MA, Kamps JL, Olson N. The PedsQL in pediatric asthma: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory generic core scales and asthma module. *J BehavMed.* 2004; 27(3):297-318.
21. Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, Sarria EE. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2013 May-Jun;89(3):217

*ШОРЕНА КАРТВЕЛИШВИЛИ, ИВАНЕ ЧХАИДЗЕ*  
**КРАТКИЙ ОБЗОР ОПРОСНИКОВ, ОЦЕНИВАЮЩИХ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ  
 ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Центральная детская больница им. М.Иашвили, ТГМУ, Тбилиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Нашей целью было представить инструменты оценки качества жизни (QoL), используемые в настоящее время в клинической практике, их роль и важность в классификации и лечении астмы. Мы рассмотрели 6 анкет: 1) Оценка состояния здоровья детей с астмой, предоставленная Американской академией педиатрии. Child Health Survey for Asthma (CHSA) - Developed by the American Academy of Pediatrics; 2) Обследование здоровья детей, версия для детей с астмой - Child Health Survey for Asthma-Child Version (CHSA-C) -Developed by the American Academy of Pediatrics; 3) Опросник качества жизни при детской астме - Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) -Developed by E.F. Juniper; 4) Опросник качества жизни для родителей с детской астмой - Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) -Developed by E.F. Juniper; 5) Иллюстрированный опросник для оценки качества жизни детей - Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Pictorial PAQLQ) -Developed by R.S. Everhart and B.H. Fiese); 6) Педиатрический описательный вопросник качества жизни 3.0 Модуль астмы - Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module - PedsQL™ (of the Pediatric Quality of Life Inventory) - Developed by J.W. Varni.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, может обеспечить более полную и всестороннюю оценку влияния астмы на качество жизни ребенка. В разных странах, в связи с культурными, социальными, психосоматическими, нутриентными особенностями нации, поэтому валидация инструментов для оценки качества жизни детей с астмой необходима и важна в Грузии.

*SHORENA KARTVELISHVILI, IVANE CHKHAIDZE*

**A BRIEF OVERVIEW OF QUESTIONNAIRES ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN  
WITH BRONCHIAL ASTHMA**

M. Iashvili Central Children's Hospital, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

Our aim was to present the QoL Quality of Life Assessment (QoL) tools which are currently used in clinical practice, their role and importance in the classification and management of asthma. We reviewed 6 questionnaires: 1) Child Health Survey for Asthma (CHSA) -Developed by the American Academy of Pediatrics; 2) Child Health Survey for Asthma-Child Version (CHSA-C) -Developed by the American Academy of Pediatrics; 3) Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) - Developed by E.F. Juniper; 4) Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) - Developed by E.F. Juniper; 5) Pictorial Quality of Life Measure for Young Children With Asthma (Pictorial PAQLQ) -Developed by R.S. Everhart and B.H. Fiese; 6) Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Asthma Module (of the Pediatric Quality of Life Inventory) (Developed by J.W. Varni).

Assessing health-related quality of life (HRQOL) can provide a significant and more comprehensive assessment of the impact of asthma on a child's quality of life. Its (QoL) study and correct evaluation can be very useful for the proper management and prognosis of asthma. The impact of asthma on quality of life is different in different countries, which is determined by the cultural, social, psychosomatic, nutritional characteristics of the nation, therefore, validation of the instruments for assessing the quality of life of children with asthma in Georgia is necessary and important.

**Keywords:** questionnaires, quality of life, children, bronchial asthma





### ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ორიგინალური სტატია უნდა წარმოადგინოთ ერთ ეგზემპლარად, დაბეჭდილი 1,5 ინტერვალით, შრიფტის ზომა - 12 პუნქტი; ქართული, რუსული და ინგლისური ტექსტი აკრეფილი უნდა იყოს შრიფტით Sylfaen, ფორმატში Microsoft Word.
2. სტატიის მოცულობა არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და უნდა შეიცავდეს ციტირებული ლიტერატურის სიას, ცხრილებს და გრაფიკებს. მიმოხილვითი და ზოგადთეორიული სტატიების მოცულობა უნდა შეთანხმდეს ჟურნალის რედაქციასთან.
3. პირველ გვერდზე მიუთითეთ: 1) ავტორის (ავტორების) სახელი და გვარი სრულად; 2) სტატიის სათაური; 3) კათედრა, ლაბორატორია ან ორგანიზაცია, ქალაქი, ქვეყანა.
4. სტატიას უნდა დაერთოს რეზიუმე ინგლისურ, ქართულ და რუსულ ენებზე, თითოეული მოცულობით არა უმეტეს 0,5 გვერდისა.
5. ტექსტში ბიბლიოგრაფიული მითითებები აღნიშნეთ ნომრით, კვადრატულ ფრჩხილებში, ლიტერატურის ნუსხის შესაბამისად. მიუთითეთ ნაშრომის სახელწოდება, გამომცემლობა, წელი, ტომი, ნომერი და გამოშვება, გვერდების აღნიშვნით.
6. სტატიას ბოლოში ერთვის პირველი ავტორის ხელმოწერა, სამეცნიერო ხარისხი და წოდება, მისამართი და ტელეფონის ნომერი.
7. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია იტოვებს უფლებას შეასწოროს და შეამოკლოს ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი სტატია რეცენზენტის შენიშვნების გათვალისწინებით.
8. ხელნაწერები, რომლებიც არ შეესაბამება აღნიშნულ წესებს, უბრუნდება ავტორს განხილვის გარეშე.

### INFORMATION FOR AUTHORS

1. A single copy of an original article should be typed 1.5-spaced, font size 12, on sheets of paper with standard margins. It's desirable to submit an article typed in Microsoft Word.
2. The articles submitted should not be less than 5 typed pages, including list of references, tables and figures. The size of theoretical articles must be submitted to the approval of the editorial board.
3. Page 1 should include: 1) the authors' full names; 2) the title of the article; 3) the department, laboratory and institution where the work has been carried out, city, country.
4. Abstract in English (0.5 typed page in size) should be sent with the article.
5. References cited in the article text should be numbered in square brackets and according to the list of references where the authors are enumerated in alphabetical order. The author, title of the article, place of publication, publishing house, publication year, volume, number, edition number, pages (from-to) should be indicated.
6. At the end of the article, signatures of first author must be affixed along with academic degree, address, and phone number.
7. The editorial board retains the right to shorten and edit the articles sent, taking into consideration the reviewer's remarks.
8. Manuscripts not prepared according to the instructions will be returned to the authors without consideration.