

ლიბრაძე გ.¹, გუნია ვ.², ბაკურიძე ა.³,
 მოდებაძე ი.², ძიძიგური ლ.⁴, ძიძიგური დ.²,
 ვადაჭკორია ზ.¹

ნეიტრალურ მალამოში იმოზილიზაცული უჯრედების გამრავლების მაინვიზირებალი ცილოვანი ფაქტორის თერაპიული მიზნით გამოყენების შესაძლებლობის შესწავლა

თსსუ, გავშვთა და მოზარდთა ყაა-სახის
 ქირურგიისა და ქირურგიული სტომატოლოგიის
 დეპარტამენტი,¹ ურამაცვატული ტექნოლოგიის
 დეპარტამენტი,² გივი შვანის სახელობის
 პედიატრიის აკადემიური კლინიკა,³ ივანე
 ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
 უნივერსიტეტი⁴

ჰემანგიომა ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული კეთილთვისებიანი სისხლძარღვოვანი სიმსივნეა, რომლის შეხვედრის სიხშირე ბავშვთა ასაკში სხვა სიმსივნეებთან შედარებით 10%-12% შეადგენს. მისი სხვადასხვა ფორმა (კაპილარული, ჰიპერტროფიულ-კაპილარული, კავერნული, დატოტვილი, კომბინირებული (კაპილარულ-კავერნული, ტელეანგიექტაზია) განსხვავდება როგორც გავრცელების მიხედვით (ზედაპირული და ღრმა), ასევე, ირგვლივმდებარე ჯანმრთელ ქსოვილებთან არსებული საზღვრებით, შეფერილობით და კონსისტენციით. მკურნალობის დაგეგმვის დროს აუცილებელია ჰემანგიომის განვითარების ფაზის დადგენა, რადგან უკუგანვითარების ფაზაში ჰემანგიომა მკურნალობას არ საჭიროებს. შემუშავებულია ჰემანგიომის მკურნალობის არაერთი მეთოდი, როგორცაა: ლაზერული თერაპია, ჰორმონოთერაპია, სხივური თერაპია, მასკლეროზირებული თერაპია, კრიოთერაპია, ელექტროკოაგულაცია; ენდოვასკულარული ოკლუზია და ქირურგიული მკურნალობა. მკურნალობის მეთოდების მრავალფეროვნების მიუხედავად, ჰემანგიომის ფორმების, გავრცელების და მკურნალობის შემდგომი მძიმე გართულებების გამო (როგორცაა სისხლდენა, ჯანსაღი ქსოვილების ნეკროზი, მადეფორმირებული ნაწიბური და სხვა), დღემდე აქტუალურია ჰემანგიომების მკურნალობის ახალი, არაინვაზიური მეთოდების ძიება [1.2.13.14.15].

ამ თვალსაზრისით შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი ენდოთელური უჯრედების ზრდის მაინვიზირებალი ენდოგენური ფაქტორების გამოყენების შესაძლებლობები. ერთ-ერთი ასეთი მოქმედების ენდოგენური ცილების კომპლექსი იდენტიფიცირებულია როგორც პრო-, ასევე, ეუკარიოტულ უჯრედებში. დადგენილია, რომ თერმოსტაბილურ ცილოვან კომპლექსს (თცკ) არ ახასიათებს სახეობრივი სპეციფიკურობა, ხოლო მისი ქსოვილსპეციფიკურობა მხოლოდ ტერმინალურად დიფერენცირებულ უჯრედებთან მიმართებაში ვლინდება. პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეთოდით დადგენილია, რომ თცკ შეიცავს ცილების ორ, შედარებით მაღალ-მოლეკულურ (45-60კდ) და დაბალმოლეკულურ (12-14კდ) ქვეფრაქციას. თცკ-ს აქტიური საწყისი (დაბალმოლეკულური ქვეფრაქციის კომპონენტი, ცილა კალმოდულინი) ტრანსკრიპციის დათრგუნვის გზით უჯრედების გამრავლების შეფერხებას იწვევს [3, 4,

5.6,7,8].

ადამიანის სხვადასხვა სახით ტრანსფორმირებულ უჯრედებში განსხვავებული აღმოჩნდა თცკ-ს აქტიური კომპონენტის რაოდენობრივი შემცველობა და მისი ფუნქციური აქტიურობა [5,9]. აქედან გამომდინარე, საინტერესოდ მივიჩნით არაინვაზიური გზით მინოდების მიზნით, ნეიტრალურ ნახშირწყალბადოვან საფუძველზე დამზადებულ მალამოებში უჯრედების გამრავლების ენდოგენური ცილოვანი ფაქტორის იმოზილიზაციის და თერაპიული მიზნით გამოყენების შესაძლებლობის კვლევა. მალამოში, რომელიც წარმოადგენს ბლანტ არეს, როგორც ცნობილია, ფიზიკო-ქიმიური პროცესები (ჰიდროლიზი, დაჟანგვა და სხვა) მიმდინარეობს მნიშვნელოვნად ნელა. ამიტომ მასში ერთმანეთს კარგად ერწყმის სხვადასხვა ქიმიური ბუნების, აგრეგატული მდგომარეობის და დანიშნულების ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რაც განსაზღვრავს მაღალ ეფექტურობას, გამოყენების მინიმალურ ჯერადობას, უსაფრთხოებას, გამოყენების მოხერხებულობას [10].

სამუშაოს მიზანი იყო თეთრი ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის უჯრედების გამრავლებაზე ნეიტრალურ მალამოში იმოზილიზებული თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის ზემოქმედების შესწავლა.

კვლევის მასალა და მეთოდები. ჩვენს მიერ ადრე განხორციელებულ კვლევებზე დაყრდნობით, ობიექტად შერჩეული იყო ზრდასრული ქათმები და მოზარდი (7დღიანი) თეთრი ვირთაგვები. თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსი მიღებული იყო ზრდასრული ქათმის ღვიძლიდან სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით [3]. ცილის კონცენტრაციის განსაზღვრისთვის გამოყენებული იყო ლოურის მეთოდი [11]. ღვიძლის ცილოვანი კომპლექსი იმოზილიზებული იყო ნეიტრალურ მალამოში, რისთვისაც თითოეულ ვირთაგვაზე გადათვლით (150მგმალამო+ 200მკგ ცილა) ფაიფურის ფიალაში ხდებოდა შერევა ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე და თითოეულ ცხოველის კანზე მუცლის არეში დატანა შეზღუდვით. მოზარდი ვირთაგვების ღვიძლის უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილება შეფასებული იყო სინათლის მიკროსკოპში კოლხიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრის გზით. პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების საერთო რაოდენობის განსაზღვრა ჩატარდა გორიანის კამერის და სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები დამუშავებული იყო სტანდარტული ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. მონაცემების სარწმუნოების დასადგენად გამოყენებული იყო სტიუდენტის კრიტერიუმი. მონაცემების სარწმუნოება შეადგენდა 95-99%-ს.

მიღებული შედეგები და მათი განხილვა. ექსპერიმენტების პირველ სერიამში (სულ ჩატარდა ორი სერია) გამოყენებული იყო 21 თეთრი მოზარდი ვირთაგვა (7-დღიანი). ცხოველები დაყოფილები იყვნენ 3 ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ვირთაგვები (7 ცხოველი) და 2. I საცდელი ჯგუფი - ცხოველები (7 ვირთაგვა) ცხოველები, რომელთა კანზე მუცლის არეში დატანილი იქნა (შეზღუდვით) 150მგ ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო; 3. II საცდელი ჯგუფი - ცხოველები (7 ვირთაგვა), რომელ-

თა მუცლის არეში კანზე დატანილი იქნა 150 მგ ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო, რომელშიც წინასწარ იმობილიზებული იყო ზრდასრული ქათმის ღვიძლის უჯრედებიდან გამოყოფილი თცკ (200მკგ). ერთი საათის შემდეგ სამივე ჯგუფის ცხოველებში ინტრაპერიტონეალურად შეყვანილი იყო კოლხიცილის ხსნარი (1მკგ/1გ). ინექციიდან 2 საათში საკვლევ მასალად აღებული იყო ღვიძლის ქსოვილი და პერიფერიული სისხლი. ქსოვილების 5 მკმ-იანი ანათლების შეღებვის (ჰემატოქსილინ-ეოზინი) შემდეგ დამზადდა მუდმივი პრეპარატები. შემდეგ შეფასდა ღვიძლის ქსოვილის მიტოზური აქტიურობის ცვლილება სინათლის მიკროსკოპის "HAMILTON" DN-200M" გამოყენებით. მიტოზური ინდექსის შესაფასებლად ვითვლიდით არანაკლებ 5000 უჯრედს. პარალელურად სამივე ჯგუფის ცხოველების პერიფერიულ სისხლში განისაზღვრა ლეიკოციტების საერთო რაოდენობა [12]. თავდაპირველად შეფასებული იყო მალამოს შესაძლო უარყოფითი ზემოქმედება ორგანიზმზე. ამ მიზნით, სამივე ჯგუფის ცხოველების პერიფერიულ სისხლში განისაზღვრა ლეიკოციტების საერთო რაოდენობა. სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ ნეიტრალური მალა-

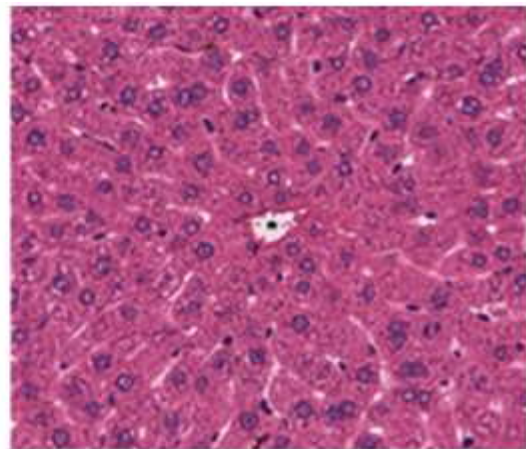
მოს გამოყენება არ იწვევს მოზარდი ვირთაგვების პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების საერთო რაოდენობის ცვლილებებს (სურ.№1, დ).

სამივე ჯგუფის ცხოველებში პარალელურად შეფასებული იყო, ასევე, სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით ღვიძლის ქსოვილის მიტოზური აქტიურობის ცვლილება.

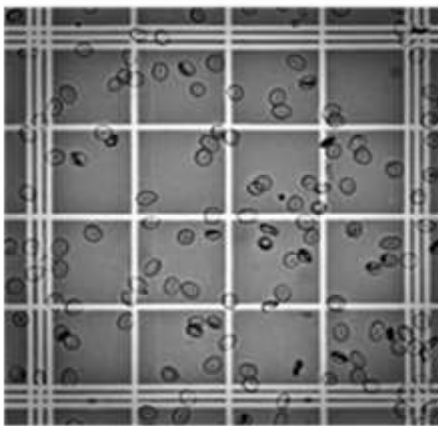
მე-2 სურათზე ნაჩვენებია მოზარდი თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის ქსოვილის პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილება ზრდასრული ქათმის ღვიძლის უჯრედებიდან გამოყოფილი თცკ-ს ზემოქმედების შემდეგ. სურათზე მოყვანილი ჰისტოგრამებიდან გამომდინარეობს, რომ ცალკე ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო (I საცდელი ჯგუფი) არ ახდენს ზეგავლენას ჰემატოციტების მიტოზურ აქტიურობაზე. მათი მიტოზური ინდექსი არ იცვლება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით (სურ.№2). მოზარდი ვირთაგვების ღვიძლის პროლიფერაციული აქტიურობა მნიშვნელოვნად მცირდება II საცდელი ჯგუფის ცხოველებში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ცხოველის კანზე დატანილი ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამოდან, მას-



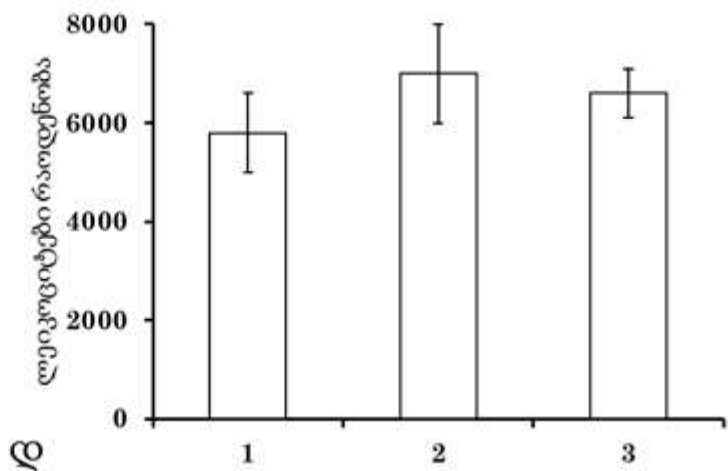
ა



ბ

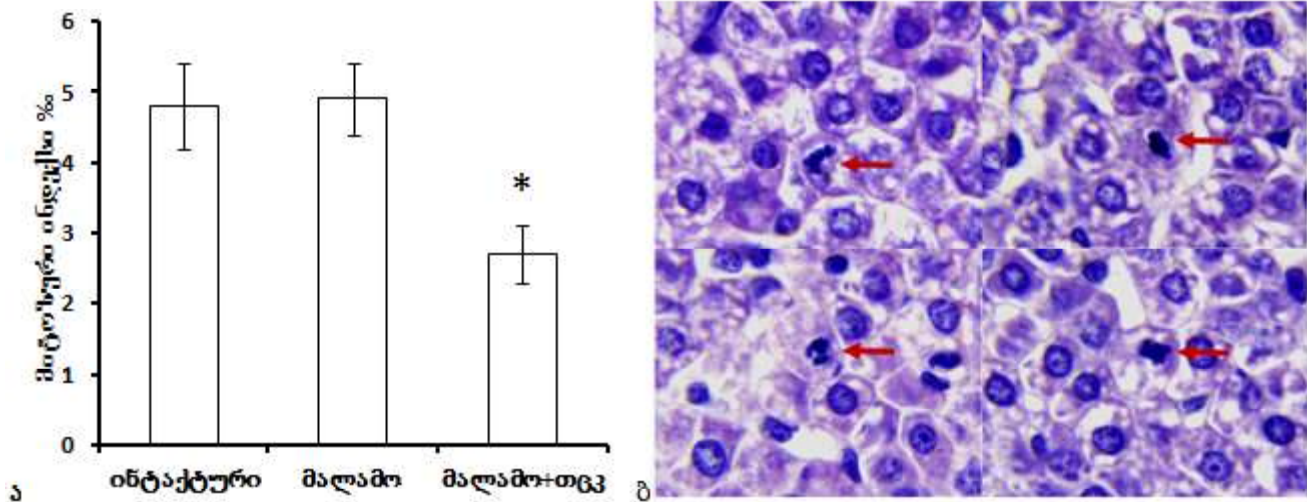


გ



სურ. №1. თეთრი მოზარდი ვირთაგვების (7დღიანი) პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების საერთო რაოდენობაზე ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამოს და მასში იმობილიზებული ქათმის ღვიძლის თცკ-ს გავლენა.

ა) 7-დღიანი თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვები, ბ) 7-დღიანი ვირთაგვების ღვიძლი (X40, H&E), გ) ლეიკოციტები გორიაევის ბადეზე, დ) ლეიკოციტების საერთო რაოდენობის ცვლილება.



სურ.№2. ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზებული ქათმის ღვიძლის თცკ-ს გავლენა მოზარდი ვირთაგვების ღვიძლის პროლიფერაციულ აქტიურობა (* $p < 0.05$).

ა) ჰეპატოციტების მიტოზური აქტიურობის ცვლილება საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველებში,

ბ) მიტოზური ფიგურები მოზარდი ვირთაგვას ღვიძლში (X90, H&E).

ში წინასწარ იმობილიზებული თცკ, აღწევს ორგანიზმში და, კონტროლთან შედარებით, დაახლოებით 40%-ით აქვეითებს მოზარდი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსის მაჩვენებელს (სურ.№2).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზებული ქათმის ღვიძლის თცკ ინარჩუნებს უჯრედების გამრავლების დამთრგუნველი ზემოქმედების უნარს. მიღებული მონაცემების და სისხლძარღვების მოდელურ სისტემაზე ანალოგიური კვლევის ჩატარების შემდეგ დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში, შესაძლებელია ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო გამოყენებული იყოს, როგორც წყალში ხსნადი ენდოგენური ცილოვანი ფაქტორების ორგანიზმში მინოდების ეფექტური საშუალება.

ლიტერატურა:

1. Harriet BagnalHinen, Cameron C. Trenor III and Lara Wine Lee Childhood Vascular Tumors. *Frontiers in Pediatrics* 2020. V. 8, Art.573023, pp.1-9

2. Jong Seong Kim, Su-Kyeong Hwang, Ho Yun Chung. The molecular pathophysiology of vascular anomalies: Genomic research. *Archives of plastic Surgery*. 2020, V.47. N 3, pp.203-210

3. Giorgobiani N, Dzidziguri D, Rukhadze M, Rusishvili L, and Tumanishvili G. Possible role of endogenous growth inhibitors in regeneration of organs: searching for new approaches. *Cell Biology International*. 2005, 29 (12), 947-949.

4. Dzidziguri D., Rukhadze M., Modebadze I., Bakuradze E., Mosidze G. The effect of endogenous proteins of a brain of adult rats on neurogenesis Abcam conference on Adult Neurogenesis- structure and function, Germany 2010. May 26-30

5. Dzidziguri D., Aslamazishvili T., Chkhobadze M., Khorava P., Chigogidze T., Managadze L. The influence of white rat protein factor on transcriptional activity of normal and transformed cells// *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. B*. 2004, 2(1-2):30-35

6. D. Dzidziguri, M. Rukhadze, E. Bakuradze, I. Modebadze, I. Gorozia, V. Abashidze The comparative study of endogenous growth inhibiting factors of pro- and eukaryotic cells *The FASEB Journal* 2009; 23:LB181

7. Modebadze, M. Rukhadze, E. Bakuradze, D. Dzidziguri. Pancreatic Cell Proteome - Qualitative Characterization And Function. *Georgian Medical News*, 2013; 7-8(220-221):71-77

8. Diana Dzidziguri, Irina Modebadze, Ekaterine Bakuradze, Giorgi Mosidze, Manana Berulava. Determination of The Properties of Rat Brain Thermostable Protein Complex which Inhibit Cell Proliferation- *Cell Journal (Yakhteh)* 2018 4(19): 552-558.

9. Z. Vadachkoria, L. Dzidziguri, E. Bakuradze, I. Modebadze, N. Oganezovi, M. Mikadze, D. Dzidziguri Comparative study of growth inhibitory protein complex derived from different forms of children hemangioma. *Georgian medical news* 2015, 9(246): 73-77

10. T. Masiukovich, A. Bakuridze, T. Murtazashvili, K. Mulkijanyan. Study of Anti-Inflammatory Activity of the Adjara Region Ardagani Lake Peloidandits Containing Hydrogel. *Experimental and Clinical Medicine*, #7, pp-66-69. 2018

11. Lowry D.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randell R.J., Protein measurement with the folin phenol reagent// *J. Biol. Chem.* 1951, vol. 193, p. 265-275.

12. Grievink HW, Luisman T, Kluff C, Moerland M, Malone KE. Comparison of Three Isolation Techniques for Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Cell Recovery and Viability, Population Composition, and Cell Functionality. *Biopreserv Biobank*. 2016 Oct;14(5):410-415.

13. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med*.

2019;7(22):692

14. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):437-459

15. Вадачкoрия З. „Лечение гемангиом полости рта у детей“ Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 1982. - 229 с.

SUMMARY

Ghibradze G.¹, Gunia V.², Bakuridze A.³, Modebadze I.², Dzidziguri L.⁴, Dzidziguri D.², Vadachkoria Z.¹

THE STUDY OF THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC APPLICATION OF IMMOBILIZED IN NEUTRAL OINTMENT OF THE PROTEIN FACTOR INHIBITING CELL PROLIFERATION

TSMU, DEPARTMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENT MAXILL-OFACIAL SURGERY AND SURGICAL STOMATOLOGY¹, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY², G.ZHVANIA PEDIATRIC ACADEMIC CLINIC³; IVANE JAVAKHISHVILI TBILISI STATE UNIVERSITY²

The goal of this work was to study the impact of chicken's liver thermostable protein complex immobilized in neutral ointment on the proliferation of the homologous cells. It was shown, that using neutral hydrocarbon ointment as a delivery implement for the protein complex, does not cause the change of leucocytes' total number in the peripheral blood. The Chicken's TPC immobilized in neutral hydrocarbon ointment reaches the body and has an inhibitory effect on hepatocytes' mitotic activity in adolescent rats' liver. Based on the above data and possible positive results after analogous research on model system of vessels, it may be recommended to use neutral hydrocarbons ointment as an effective delivery method of cell proliferation regulating protein factors. The obtained data may be the basis for future preclinical studies.

ყურავა მ¹., ბაკურიძე ლ¹., ებრაღიძე ლ¹.,
ორჯონიძე მ²., ბაკურიძე ა¹.

რბილი ემულსიური ნაშალთფორმაციის- კრეაქციის ფორმაციასა და დეფორმაციასა მომხმედი ფაქტორები

თსმუ, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის
დეპარტამენტი¹, იოვალ ქუთათელაის
ფარმაცეპიის ინსტიტუტი²

დღეისათვის, მთელ მსოფლიოში მეცნიერთა ყურადღებას უფრო და უფრო იპყრობს ფარმაცევტული ემულსიები, რომლებსაც, პერორალური გამოყენების გარდა, იყენებენ პარენტერალურადაც, როგორც სისხლის შემცვლელებს და სამკურნალო ნივთიერებების მატარებელს სამიზნე ორგანოსა და უჯრედებში მიზანმიმართული მიწოდებისათვის /1,6/. ემულსიები ინტენსიურად გამოიყენება სხვადასხვა დოზირებულ ფორმებშიც, როგორცაა მალამოები, კრემები, აეროზოლები და ა.შ.

ემულსიური დოზირებული ფორმების პერსპექტიულიობა განისაზღვრება რამდენიმე მიზეზით: ემულსიებში შეიძლება გაერთიანებული იყოს შეურევადი სითხეები, ემულსიებში შესაძლებელია ნაშლის ბიოშელენგადობის დარეგულირება, უსიამოვნო გემოს შენიღბვა, კანზე და ლორწოვან გარსებზე გამაღიზიანებელი მოქმედების აღმოფხვრა და ა.შ.

ფარმაცევტული ემულსიების ხარისხის ძირითადი მაჩვენებლებია: ნაშლების ბიოშელენგადობა და შენახვის სტაბილურობა (ქიმიური, ფიზიკური, მიკრობიოლოგიური). ემულსიებიდან ნაშლების ბიოშელენგადობაზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა ბიოფარმაცევტული ფაქტორი, კერძოდ: ნივთიერების ბუნება (ჰიდროფილური ან ლიპოფილური); სამკურნალო ნივთიერების მდგომარეობა (ხსნარი, სუსპენზია, ემულსია); სამკურნალო ნივთიერების ლოკალიზაცია (წყალი, ზეთი); ტექნოლოგია (სამკურნალო ნივთიერების ოპტიმალური ბიოშელენგადობის სიჩქარის მიღწევა შესაძლებელია გარკვეული ტექნოლოგიური მეთოდების გამოყენებით). ემულსიებში ტექნოლოგიის მთავარი პრობლემაა მათი სტაბილიზაცია. ფარმაცევტული ემულსიების განვითარების მთავარი ტენდენციებია თერაპიული ეფექტურობის და ფიზიკური სტაბილურობის გაზრდა, რაც განსაზღვრავს წარმოდგენილი საკითხის აქტუალობას /2,3,4,5/.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე წყალი/ზეთი (წ/ზ) ტიპის ემულსიური მოდელოური კრემის ფორმულაციის განსაზღვრა, ტექნოლოგიის დამუშავება და მის ფორმაციასა და დეფორმაციაზე მოქმედი ფაქტორების შესწავლა.

მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი სახის ამოცანები:

- ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე წ/ზ ტიპის ემულსიური მოდელოური კრემის ფორმულაციის განსაზღვრა;
- წ/ზ ტიპის ემულსიური მოდელოური კრემის ტექნოლოგიის დამუშავება;
- წ/ზ ტიპის ემულსიური მოდელოური კრემის რეოლოგიური მახასიათებლების კვლევა;
- აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტის ბუნე-