

9. Nora D. Volkow. Collision of the COVID-19 and Addiction Epidemics. *Annals of Internal Medicine*. April, 2020.

10. Simona Zaami, Enrico Marinelli and Maria Rosaria Vari. New Trends of Substance Abuse During COVID-19 Pandemic: An International Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 16 July 2020.

11. Mahua Jana Dubey, Ritwik Ghosh, Subham Chatterjee, Payel Biswas, Subhankar Chatterjee, Souvik Dubey. COVID-19 and addiction. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 14 (June) 2020.

12. Sujita Kumar Kar, Pawan Sharma et al. COVID-19 pandemic and addiction: Current problems and future concerns. *Asian Journal of Psychiatry*, 51. Elsevier. March 2020.

SUMMARY

Giorgobiani L., Todadze Kh.

BEHAVIORAL PATTERNS OF METHADONE REPLACEMENT THERAPY PATIENTS DURING THE SARS-CoV-2 PANDEMIC

TSMU, DEPARTMENT OF NARCOLOGY; CENTER FOR MENTAL HEALTH AND PREVENTION OF ADDICTION

SARS-CoV-2 pandemic has had a significant impact on the entire society and especially on its vulnerable group, such as drug users. The aim of the study was to determine the behavioral patterns of users of state methadone replacement therapy (MRT) programs during the pandemic. The study was conducted in four focus groups. As a result of the research, it was determined: SARS-CoV-2 the pandemic had a significant impact on the patients. As a positive factor, the fact that the relationship with medical institutions and the information received from them significantly increased the awareness of patients in terms of the prevention of Covid-19. At the same time, patients noted an increase in anxiety related to their and their loved ones being infected with Covid-19. The measures implemented by the state to prevent the spread of Covid-19 in the programs of MRT (taking home a 5-day dose of replacement medicine) caused a double result: Most patients find that it improves their mood and sense of comfort. At the same time, there was an increase in the misuse of drugs taken at home (injection use, taking a 5-day dose in 3-4 days and then using other drugs/psychotropic substances), and in rare cases, there was an alienation/exchange of belonging methadone for street drugs. These findings are important for the future planning and implementation of opioid substitution therapy (OST) programs.

გოლოშვილი დ.¹, ოკუჯავა მ.¹, ლილუაშვილი კ.², ლონდაძე მ.¹, მირზიაშვილი მ.¹

დოქსიკორტიკოსტერონაცეპტით (DOCA) გამოწვეული არტერიული ჰიპერტენზიის მოდიფიცირებული ექსპერიმენტული მოდელები

თსუ, სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი¹, ზოგადი თერაპიის დეპარტამენტი²

არტერიული ჰიპერტენზია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადება და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების უმნიშვნელოვანესი რისკის ფაქტორია. ამ დაავადების ასიმპტომური მიმდინარეობა განაპირობებს ორგანოთა სისტემებზე ხანგრძლივ, ნეგატიურ ზემოქმედებას, რაც იწვევს გართულებების განვითარების მაღალ სიხშირეს ინსულტის, იშემიური დაავადების და გულის უკმარისობის სახით და დამაზიანებლად მოქმედებს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ცნობილია პირველადი ჰიპერტენზიის განვითარების არაერთი რისკის ფაქტორი. თუმცა, ამ დაავადების პათოგენეზი სრულად შესწავლილი არ არის, ამის გათვალისწინებით მკურნალობაც ხშირად ემპირიული და ნაკლებად ეფექტურია [1,2,6].

ამჟამად, შემოთავაზებულია არტერიული ჰიპერტენზიის არაერთი ექსპერიმენტული მოდელი, რომელიც ამ დაავადების სხვადასხვა რისკის ფაქტორს ან პათოგენეზურ რგოლს ეფუძნება. თუმცა, ამ დაავადების ფართო გავრცელების გათვალისწინებით, კვლავ აქტუალურია ჰიპერტენზიის პათოგენეზის და მკურნალობის შესწავლისთვის ოპტიმალური ექსპერიმენტული მოდელების შექმნა, რომელიც ტექნიკურად უფრო მარტივი იქნება და ნაკლებ ფინანსურ დანახარჯს მოითხოვს.

მნიშვნელოვანია ისეთი ექსპერიმენტული მოდელების შექმნა, რომელიც ჰიპერტენზიის რომელიმე კლინიკურ ფორმას შეესაბამება, რაც კონკრეტული მიმართულებით პათოგენეზური კვლევის, მკურნალობისა და გართულებების პრევენციის გზების ძიებაში და ამ სფეროში არსებული პასუხგაუცემელი კითხვების გადაჭრაში დაგვეხმარება [4,9].

ჰიპერტენზიის ყველაზე შესაფერისი მოდელის შერჩევისას, მკვლევარების წინაშე დგება არჩევანი ექსპერიმენტში მცირე და დიდი ზომის ცხოველების გამოყენებას შორის. გასათვალისწინებელია რამდენიმე ფაქტორი, მათ შორის კვლევის სფერო და მიზნები, რესურსები, ექსპერიმენტის ღირებულება, ცხოველთა კეთილდღეობა და პრაქტიკული ვარგისიანობა. ექსპერიმენტული მოდელების დადებითი და უარყოფითი მხარეების საფუძვლიანი შეფასება იძლევა ისეთი მოდელის შერჩევის საშუალებას, რაც კონკრეტული კვლევის მიზნის მისაღწევად არის საჭირო.

მცირე ზომის ცხოველებზე ექსპერიმენტული მოდელები ყველაზე ხშირად გამოიყენება ჰიპერტენზიის შესასწავლად. ასეთი ექსპერიმენტული მოდელები, ჩვეულებრივ, ადამიანებში არტერიული ჰიპერტენზიის პათოგენეზის ცნობილ, სპეციფიკურ ფაქტორებს ეფუძნება. მაგ., მარილისადმი მგრძობელობას, რე-

ნინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის (RAAS) აქტივაციას და გენეტიკურ ფაქტორებს.

მიუხედავად შემოთავაზებული მეთოდების მრავალფეროვნებისა, ჰიპერტენზიის მოდელირებას არაერთი ფაქტორი ართულებს. ინვაზიური მეთოდის გამოყენება, როგორცაა თირკმლის არტერიის კლიპირება ან ნეფრექტომია, ასოცირებულია პოსტოპერაციულ გართულებებთან და ექსპერიმენტული ცხოველების მაღალ ლეტალობასთან. ასევე, რისკებთან და გართულებებთანაა დაკავშირებული თავად ოპერაციის წარმართვა, რომლისთვისაც საჭიროა ადეკვატური ანესთეზია და ნარკოზი. რაც შეეხება გარემოს ფაქტორებით გამოწვეულ მოდელებს, როგორცაა სტრესით ინდუცირებული ჰიპერტენზია, განათების ან ხმაურის გამოყენება, ოსცილაციური კამერები და მაღალი ტემპერატურა, ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა ჰიპერტენზიის შენარჩუნებისთვის, აღნიშნული მოდელები ვერ იწვევს მდგრად არტერიულ ჰიპერტენზიას. გარემო პირობების ცვლილებით არტერიული ჰიპერტენზიის მისაღებად დიდი დრო არის საჭირო, რაც, თავის მხრივ, უკავშირდება ცხოველების შენახვის ხარჯებს. საუკეთესო მოდელებად მიჩნეულია გენეტიკურად ნოკაუტირებული ვირთაგვების ხაზი, თუმცა აღნიშნული მოდელი დაკავშირებულია მაღალ ხარჯებთან [6,7,9]. ამ მოდელის უპირატესობა მდგომარეობს დაავადების გენეტიკურ ბუნებასა და ექსპერიმენტული ცხოველის ფენოტიპისა და ჰიპერტენზიის მქონე ადამიანის ფენოტიპის მსგავსებაში. თუმცა, საყურადღებოა, რომ ჰიპერტენზია, თავისი ბუნებით, პოლიგენეტიკურია. ამიტომ, ყველა შემთხვევაში, საკვლევი საკითხის შესაბამისი გენეტიკური მოდელის შერჩევაა საჭირო. კვლევის დაგეგმვისას აუცილებელია როგორც საკვლევი, ასევე, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამისი გენეტიკური საფუძვლის უზრუნველყოფა და კონტროლირებადი გარემოს შექმნა, რასაც, აგრეთვე, განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ფენოტიპის ჩამოყალიბებისთვის [15]. ეს გარემოებები, მაღალ ფასთან ერთად, ქმნის ჰიპერტენზიის გენეტიკური მოდელის შექმნისა და გამოყენების სირთულეს.

მცირე და დიდი ზომის ცხოველებში ჰიპერტენზიის კვლევისთვის ფართოდ გამოიყენება დეოქსიკორტიკოსტერონ აცეტატი (DOCA) ინდუცირებული ჰიპერტენზია. DOCAს აქვს როგორც გლუკოკორტიკოიდული, ასევე, მინერალოკორტიკოიდული თვისებები, თუმცა ჰიპერტენზიის მოდელირებისთვის უფრო მნიშვნელოვანი მინერალოკორტიკოიდული, მარილის შემცვენი თვისებებია. ადრეული კვლევებით დადგინდა, რომ DOCA-ს ეფექტი მატულობს მარილიანი ხსნარებით წინასწარი სენსიტიზაციის ფონზე. ჰიპოკალემიის პრევენციის მიზნით, NaCl-თან ერთად ექსპერიმენტულ ცხოველებს აძლევენ კალიუმის მარილის ხსნარსაც. ჩვეულებრივ, DOCA-მარილოვანი მოდელი მოიცავს უნინეფრექტომიასაც, რაც ზრდის სითხის შეკავებას. თუმცა, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ეს ართულებს ექსპერიმენტის ტექნოლოგიას და დაკავშირებულია ექსპერიმენტული ცხოველების გაზრდილ ლეტალობასთან.

DOCA-მარილოვანი მოდელის პათოგენეზური

მექანიზმი შედგება სისხლის მოცულობის მატების, სისხლძარღვოვანი და ნეიროგენული კომპონენტებისგან. ასევე, ხასიათდება რენინის აქტივობის დათრგუნვით და სისხლში ანგიოტენზინ II-ის (Ang II) დონის შემცირებით [15]. უკანასკნელ წლებში დადგინდა DOCA-მარილოვანი მოდელის ჩამოყალიბებაში T უჯრედების აქტივაციის როლიც, რაც იმუნური კომპონენტის არსებობაზეც მიუთითებს [5,16]. მულტიფაქტორული ბუნებიდან გამომდინარე, მინერალოკორტიკოიდულ-მარილოვანი მოდელს ფართო გამოყენება აქვს, განსაკუთრებით რეზისტენტული ჰიპერტენზიის შესწავლისთვის ანუ დაავადების ისეთი მიმდინარეობის კვლევისთვის, როდესაც არტერიული წნევის კონტროლი პრობლემურია.

DOCA-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მოდელის რამდენიმე მოდიფიკაცია არის შემოთავაზებული. ჩვეულებრივ, გამოიყენება DOCA-ს, მარილოვანი ხსნარების და უნინეფრექტომიის ან თირკმლის არტერიის კლიპირების კომბინაცია [3,8,14]. უკანასკნელ წლებში იყენებენ DOCA-პალეტების კანქვეშა იმპლანტაციას მარილოვანი ხსნარებთან ერთად, ნეფრექტომიის გარეშე, რაც ექსპერიმენტული ცხოველების ნაკლები ლეტალობით ხასიათდება, თუმცა კვლავ ინვაზიურ და ძვირ მოდელებად რჩება [17].

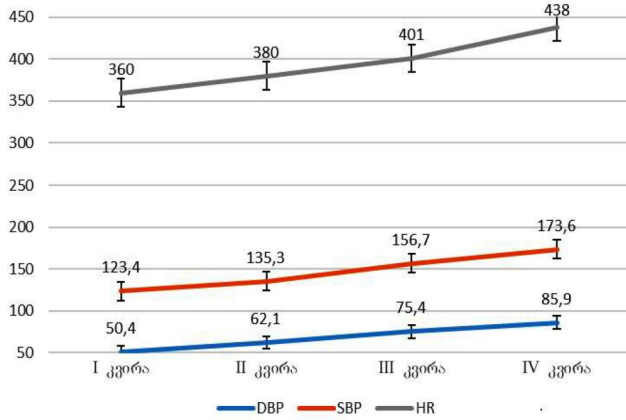
კვლევის მიზანი იყო DOCA-მარილოვანი ჰიპერტენზიის ნაკლებინვაზიური მოდელის შექმნა DOCA-ს ინტრაპერიტონეული ინიექციის ოპტიმალური დოზირების რეჟიმის შემუშავების გზით.

კვლევის მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარდა „ვისტარის“ ჯიშის 20 მამრ ვირთაგვაზე, ნონით 200,0-250,0გ. ცხოველები მოვათავსეთ ვივარიუმში $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურული რეჟიმის, $50 \pm 5\%$ ტენიანობისა და „12 საათი სინათლე - 12 საათი სიბნელის“ პირობებში, საკვებთან და წყალთან თავისუფალი წვდომის და მათთან მოპყრობის საერთაშორისო გაიდლაინის პრინციპებისა და თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური საბჭოს მიერ დადგენილი კრიტერიუმების შესაბამისად. ცხოველები რანდომულად დაიყო შემდეგ ჯგუფებად: I - საკონტროლო ჯგუფი ($n=10$); II - ექსპერიმენტული, DOCA (დეზოქსიკორტიკოსტერონ აცეტატი) მარილოვანი ჯგუფი, ამ ჯგუფში 28 დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონეული ინიექციით შეგვყავდა DOCA (25მგ/კგ) და ცხოველებს სასმელად მიეწოდებოდათ მხოლოდ მარილოვანი ხსნარები (1% NaCl და 0.2% KCl), ($n=10$);

DOCA-მარილოვანი ჰიპერტენზიის განვითარების დინამიკის მონიტორინგისათვის კვირაში ორჯერ ორივე ჯგუფის არანარკოზირებული ცხოველები თავსდებოდნენ სპეციალურ კამერაში და სფიგმომანომეტრული მეთოდით კუდიდან იზომებოდა სისტოლური, დიასტოლური, საშუალო არტერიული წნევა და გულის შეკუმშვათა სიხშირე (tail cuff method), რომლის რეგისტრაციაც ხდებოდა კომპიუტერული უზრუნველყოფის მქონე აპარატ „Neirobiotic“-ის მეშვეობით. თავდაპირველად ცხოველები ადაპტაციის მიზნით თავსდებოდნენ კამერაში 2 საათის განმავლობაში. ამ პერიოდის გასვლის შემდეგ არტერიული წნევის მაჩვენებლები იზომებოდა 5-ჯერ, 5-10 წუთიანი ინტერვალით. თითოეულ დღეს ფიქსირდებოდა ხუთი

გაზომვის საშუალო მაჩვენებელი [10]. (სურათი № 1).

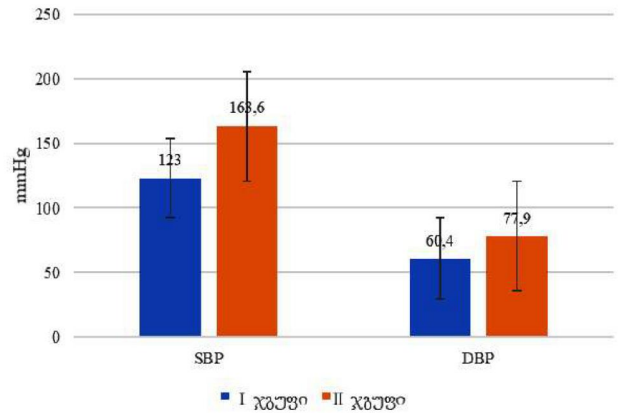


სურ. № 1 - ჰემოდინამიკური პარამეტრების ცვლილება 28 დღის განმავლობაში DOCA-ს ინტრაპერიტონეული ინიექციის შედეგად (სისტოლური - SBP და დიასტოლური - DBP არტერიული წნევა - mm Hg, გულის შეკუმშვათა სიხშირე HR - დარტყმა/წთ)

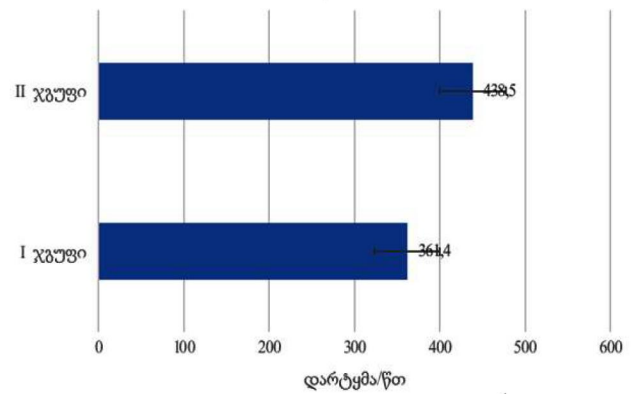
28 დღის შემდეგ ორივე ჯგუფის ნარკოზირებული ცხოველებიდან, ლაბორატორიული კვლევის წესების და ეთანაზიის შეთანხმებული პროტოკოლის (პენტო-ბარბიტალი 40 მგ/კგ ინტრაპერიტონეულად) დაცვით, აღებულ იქნა სისხლისა და ორგანოების ნიმუშები (გული, აორტა) შემდგომი კვლევისთვის. ორგანოების ქსოვილოვანი ნიმუშები შეიღება ჰემატოქსილინ/ეოზინითა და მასონ-ტრიქრომით. სისხლის ნიმუშებიდან, ცენტრიფუგირების შემდეგად, გამოიყო შრატის და გაიყინა -60°C და შემდგომ ELISA kit საშუალებით მასში განისაზღვრა ინტერლეიკინ -1-ის (IL-1), სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი ალფას (TNF-alpha), ენდოთელინ -1-ის (ET-1) და ნუკლეური ფაქტორი - kB-ის (NF-kB) კონცენტრაცია.

ჩატარებული კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა ANOVA საშუალებით და ჯგუფებს შორის შედეგები შედარდა T-TEST-ის გამოყენებით. II ჯგუფის ცხოველებში სისტოლური (163,6 ± 15 mmHg) და დიასტოლური (77,9 ± 8 mmHg) წნევა, ასევე, გულის შეკუმშვათა სიხშირე (438,5 ± 25 დარტყმა/წთ.) მნიშვნელოვნად გაიზარდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით (123,0 ± 5 mmHg p<0,05), (60,4 ± 3,0 mmHg p<0,05), (361,4 ± 24 დარტყმა/წთ. p<0,05) შესაბამისად. (სურათი №2.1, 2.2). ჰემოდინამიკური პარამეტრების ცვლილებასთან ერთად სარწმუნოდ შეიცვალა სისხლში ანთებითი ბიომარკერებისა და ვაზოკონსტრიქტორული აგენტების დონე: ET-1 (41,6 ± 14 pg/ml), TNF-alpha (46,8 ± 17 pg/ml), IL-1 (8,6 ± 1,0 pg/ml), NF-kB (13,6 ± 4 pg/ml). საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისი პარამეტრები შემდეგი სახით იყო წარმოდგენილი - ET-1 (18,2 ± 3,4 pg/ml), TNF-alpha (16 ± 2,7 pg/ml), IL-1 (0,4 ± 0,14 pg/ml), NF-kB (8,2 ± 0,6 pg/ml), (p<0,005). კონტროლთან შედარებით, ექსპერიმენტულ ჯგუფში პარკუჭის წინა კედლიდან აღებული ქსოვილების ნიმუშებში გამოვლინდა კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია, პერივასკულური სივრცის ფიბროზი; მწვავე დისცირკულაცია ვენური და კაპილარული ქსელის

სისხლსავსეობით, არტერიების დიდი ნაწილის დილატაციით და დაცარიელებული სანათურებით, ენდოთელიუმის დაზიანება, ფორმიანი ელემენტების სტაზი, სუბენდოთელური შრის ინტიმის გაჟღენთვა ლიპიდური წარმოშობის ჩანართებით.



სურ. №2.1 - არტერიული წნევის მაჩვენებლები საკონტროლო და ჰიპერტენზირებულ ცხოველებში DOCA-ს ინტრაპერიტონეული ინიექციიდან 28 დღის შემდეგ (SBP - სისტოლური არტერიული წნევა, DBP - დიასტოლური არტერიული წნევა)



სურ. №2.2 - გულის შეკუმშვათა სიხშირის მაჩვენებლები საკონტროლო და ჰიპერტენზირებულ ცხოველებში DOCA-ს ინტრაპერიტონეული ინიექციიდან 28 დღის შემდეგ

ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ყოველდღიურად, 28 დღის განმავლობაში დეოქსიკორტიკოსტერონაცეტატის (DOCA) 25 მგ/კგ ინტრაპერიტონეულად შეყვანითა და სასმელად 1% NaCl და 0.2% KCl ხსნარების გამოყენებით, ვირთავებში მდგრადად და სარწმუნოდ მატულობს როგორც სისტოლური, ასევე, დიასტოლური წნევა. მდგრადი ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბება, ასევე, დასტურდება სისხლში ანთებითი და ვაზოკონსტრიქტორული მარკერების მატებით [11] და მიოკარდიუმის მორფოლოგიური და მორფომეტრიული ცვლილებებით. ჰემოდინამიკური, ლაბორატორიული და მორფოლოგიური პარამეტრების ცვლილება თანხვედრაშია ჰიპერტენზიის სხვადასხვა ექსპერიმენტული მოდელისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებთან, რაც ამყარებს ჩვენს მიერ შემოთავაზებული რეჟიმით DOCA-ს შეყვანის შედეგად არტერიული ჰიპ-

ერტენზიის მოდელის მიღების შესაძლებლობას [12,13]. ამავე დროს, ჰიპერტენზიის სხვა DOCA-მარილოვანი მოდელებისგან განსხვავებით, მოდიფიცირებული მეთოდით არ არის საჭირო ქირურგიული ჩარევის განხორციელება, არ ვითარდება ქირურგიულ ჩარევასთან და ნარკოზთან დაკავშირებული გართულებები და არ არის საჭირო ექსპერიმენტული ცხოველის ოპერაციის შემდგომი მოვლა. ნეფრექტომისა და თირკმლის არტერიის კლიპირებისგან განსხვავებით, DOCA-პალეტების კანქვეშ ჩაკერება უფრო მარტივი ინვაზიური ჩარევაა, თუმცა ამ მეთოდისთვისაც საჭიროა ჭრილობის რეგულარული დამუშავება, ხოლო თვითონ პალეტი ძალიან ძვირია [15].

DOCA ხსნარის ინტრაპერიტონეული ინექცია ტექნიკურად მარტივია, ხოლო პრეპარატი იაფია და ამიტომ ექსპერიმენტული მოდელის შექმნა მაღალ ფინანსურ დანახარჯებს არ უკავშირდება. მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერტენზიის მოდელის მისაღებად საჭიროა ექსპერიმენტული ცხოველისთვის ყოველდღიური ინექციის გაკეთება, შემოთავაზებული DOCA-მარილოვანი ჰიპერტენზიის მოდელის მოდიფიკაცია გამოირჩევა ტექნიკური სიმარტივითა და ხარჯეფექტურობით, რაც, ჰიპერტენზიის სხვა DOCA-მარილოვანი მოდელებთან შედარებით, ამ მეთოდის უპირატესობას წარმოადგენს.

მიღებული შედეგების ანალიზი ადასტურებს, რომ 28 დღის განმავლობაში 25მგ/კგ DOCA-ს ინტრაპერიტონეულ ინექციას და სასმელად მარილოვანი ხსნარების (1% NaCl+0.2% KCl) გამოყენებას მოჰყვება ვირთაგებში მდგრადი არტერიული ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბება. ამ მეთოდის სირთულე მდგომარეობს ცხოველისთვის ყოველდღიურად DOCA-ს შეყვანის აუცილებლობაში, თუმცა მეთოდის ტექნიკური მხარე გამოირჩევა სიმარტივით, არ მოითხოვს რთულ ინვაზიურ ჩარევას, არ არის დაკავშირებული ქირურგიულ პროცედურებთან და მასთან ასოცირებულ გართულებებთან. ასევე, მნიშვნელოვანია, რომ მოდელირებისთვის საჭირო ნივთიერება არის ადვილად ხელმისაწვდომი და არ საჭიროებს მნიშვნელოვან ფინანსურ დანახარჯებს.

ლიტერატურა:

1. Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):5-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.117.08929. Epub 2017 May 15. PMID: 28507173; PMCID: PMC5515281.
2. Barrios V, Escobar C. Resistant hypertension. What is the best approach? *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jun;62(6):711-2; author reply 712. English, Spanish. doi: 10.1016/s1885-5857(09)72244-3. PMID: 19480775.
3. Basting T, Lazartigues E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Apr;19(4):32. doi: 10.1007/s11906-017-0731-4. PMID: 28353076; PMCID: PMC6402842.
4. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, Mattson DL, Mullins JJ, Osborn J, Eirin A, Reckelhoff JF, Iadecola C, Coffman TM. Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):e87-e120. doi: 10.1161/HYP.000000000000090. PMID: 30866654; PM-

CID: PMC6740245.

5. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016. PMID: 28566539; PMCID: PMC6151499.

6. Lee WK, Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genetics of hypertension: from experimental models to clinical applications. *J Hum Hypertens*. 2000 Oct-Nov;14(10-11):631-47. doi: 10.1038/sj.jhh.1001043. PMID: 11095156.

7. Graham D, McBride MW, Brain NJ, Dominiczak AF. Congenic/consomic models of hypertension. *Methods Mol Med*. 2005;108:3-15. doi: 10.1385/1-59259-850-1:003. PMID: 16028672.

8. Pestana-Oliveira N, Nahey DB, Johnson T, Collister JP. Development of the Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)-salt Hypertensive Rat Model. *Bio Protoc*. 2020 Aug 5;10(15):e3708. doi: 10.21769/BioProtoc.3708. PMID: 33659372; PMCID: PMC7842531.

9. Pinto YM, Paul M, Ganten D. Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc Res*. 1998 Jul;39(1):77-88. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00077-7. PMID: 9764191.

10. Bigiarelli KJ. Rodent Thermoregulation: Considerations for Tail-Cuff Blood Pressure Measurements. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2022 Sep 1;61(5):406-411. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-22-000006. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35948400; PMCID: PMC9536829.

11. Shreenivas S, Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37(1-2):157-78. PMID: 17641406.

12. Gomez-Sanchez EP. DOCA/Salt: Much More Than a Model of Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 Nov;74(5):369-371. doi: 10.1097/FJC.0000000000000753. PMID: 31599781.

13. Yemane H, Busauskas M, Burris SK, Knuepfer MM. Neurohumoral mechanisms in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertension in rats. *Exp Physiol*. 2010 Jan;95(1):51-5. doi: 10.1113/expphysiol.2008.046334. Epub 2009 Aug 21. PMID: 19700514.

14. Kandlikar SS, Fink GD. Mild DOCA-salt hypertension: sympathetic system and role of renal nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 May;300(5):H1781-7. doi: 10.1152/ajpheart.00972.2010. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21357502; PMCID: PMC3094082.

15. Lilach O, Lerman, Theodore W, Kurtz, Rhian M, Touyz, Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association, *Hypertension*. 2019; 73:e87–e120. doi.org/10.1161/HYP.000000000000090

16. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007; 204:2449–2460. doi: 10.1084/jem.20070657

17. Pestana-Oliveira N, Nahey DB, Johnson T, Collister JP. Development of the Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)-salt Hypertensive Rat Model. *Bio Protoc*. 2020 Aug 5;10(15):e3708. doi: 10.21769/BioProtoc.3708. PMID: 33659372; PMCID: PMC7842531.

Goloshvili D.¹, Okujava M.¹, Liluashvili K.²,
Ghonghadze M.¹, Mirziashvili M.¹

MODIFIED EXPERIMENTAL MODEL OF DEOXYCORTICOSTERONE ACETATE (DOCA) INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

TSMU, DEPARTMENT OF MEDICAL PHARMACOLOGY¹;
DEPARTMENT OF GENERAL INTERNAL MEDICINE²

Hypertension is the most common chronic disease in the world. However, the exact cause of high blood pressure is often unknown. Animal models are particularly important in determining the pathogenesis of hypertension and in testing new therapeutic strategies.

The aim of the study was to create a less invasive and cost-effective animal model of hypertension.

To model arterial hypertension, experiments were carried out on white Wister rats weighing 200.0-250.0 g. Animals were randomly divided into 2 groups. Group I - control group (n=10), and II experimental group - 25mg/kg DOCA intraperitoneally + 1% NaCl + 0.2% KCl in drinking water for 4 weeks. To assess the development of arterial hypertension, hemodynamic parameters, such as systolic and diastolic blood pressure, as well as heart rate, were measured twice a week using the "tail-cuff" method. Morphometric and morphological parameters of the heart were evaluated using electron microscopy of preparations stained with hematoxylin/eosin and Masson-trichrome.

Systolic (163.6 ± 15 mmHg) and diastolic (77.9 ± 8 mmHg) blood pressure, as well as heart rate (438.5 ± 25 beats/min), was significantly increased by DOCA injection compared to control animals - 123.0 ± 5 mmHg p<0.05, 60.4 ± 3.0 mmHg p<0.05 and 361.4 ± 24 beats/min p<0.05, respectively. In hypertensive animals, hemodynamic changes were accompanied by blood test changes - ET-1 (41.6 ± 14 pg/ml), TNF-alpha (46.8 ± 17 pg/ml), IL-1 (8.6 ± 1.0 pg/ml) and increased levels of NF-kB (13.6 ± 4 pg/ml) compared to the control group (p<0.001). In correlation with blood pressure indicators, corresponding changes in the structure and tissue composition of the myocardium are recorded.

Based on the obtained results, we can conclude that the use of DOCA and saline solutions with the proposed regimen allows for creation of a sustainable model of arterial hypertension. Compared to other DOCA-salt models of arterial hypertension, the advantage of this method is its technical simplicity and low cost.

გორგილაძე ნ., გაფრინდაშვილი თ.,
გაჩეჩილაძე ლ., შავდია მ., ფალავა ზ.

ანთრაციკლინური კარდიომიოპათია - დეოქინიცი, კათოგენეზი და პრევენციის მიმართულებები

თსუ, მედიკალური ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი

მსოფლიო მასშტაბით, კიბო და კარდიოვასკულური (კვ) დაავადებები წარმოადგენენ საზოგადოებრივი ჯანდაცვის წამყვან პრობლემას. 2020 წელს დარეგისტრირდა კიბოს დაახლოებით 19.3 მილიონი ახალი შემთხვევა, 2040 წლისთვის მოსალოდნელია 47%-ით (28.4 მილიონი) ზრდა. კიბო სიკვდილიანობის მეორე ძირითადი მიზეზია (10 მლნ სიკვდილობა) და ამ მხრივ მხოლოდ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს ჩამორჩება.

ბოლო წლებში კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტებში 5 წლიანი ფარდობითი გადარჩენის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად 49%-დან 68%-მდე (1970-2017 წ.წ.) გაიზარდა [2]. საქართველოში კი აღნიშნული მაჩვენებელი 55% შეადგენს (2017-2021 წ.წ.) [3], რაც, პირველ რიგში, კიბოს მკურნალობის მიღწევების შედეგია.

გავრცელების გარდა, კიბოს ზოგიერთ ფორმასა (მაგალითად, ძუძუს კიბო) და კვ დაავადებებს გააჩნიათ საერთო რისკის ფაქტორები, როგორცაა მაგალითად, ქაბი წონა და თამბაქოს მოხმარება [4]. ამასთან, პაციენტების მდგომარეობას ართულებს ის ფაქტი, რომ პრეპარატები, რომლებიც კიბოს ქიმიოთერაპიისთვის გამოიყენება - კარდიოტოქსიკურია [5] და, კიბოს ეფექტური მკურნალობის მიუხედავად, ამცირებს სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას [6]. დადგენილია, რომ კიბოს სამკურნალო პრეპარატები უშუალოდ ზემოქმედებენ გულის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე, განსაკუთრებით კი, თანმხლები კარდიოვასკულური (კვ) რისკის ფაქტორების არსებობისას [7]. ამ თვალსაზრისით, ყურადღებას იმსახურებს ანთრაციკლინების, ტრასტუზუმამის და HER2 რეცეპტორების სანინალმდეგო მონოკლონური ანტიბიოციტების, როგორც ინდივიდური, ასევე, კომბინირებული გამოყენება [8,9].

ანთრაციკლინებით და/ან ტრასტუზუმამით მკურნალობისას, მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია ვლინდება 40-58% შემთხვევაში და შეუქცევად ხასიათს ატარებს, მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის აღდგენა ვეღარ ხდება და ვითარდება კარდიოვასკულური გვერდითი მოვლენები [10,11].

ანთრაციკლინების მოქმედების უჯრედული მექანიზმები. ანთრაციკლინები (სიმსივნის სანინალმდეგო ანტიბიოტიკები), თითქმის 60 წლის წინ მათი პირველი აღმოჩენის შემდეგ, წარმატებით გამოიყენება როგორც კიბოს სანინალმდეგო თერაპიული საშუალება. განსაკუთრებით ეფექტურია ლიმფომებისა და მრავალი სოლიდური სიმსივნის დროს [12]. ასევე, აღსანიშნავია ძუძუს კიბო, რომლის გარკვეული ტიპების დროს ანთრაციკლინები არჩევით თერაპიად რჩება.

ანთრაციკლინების ჯგუფს მიეკუთვნება: დაუნო-