

# Georgian Scientists

## ქართველი მეცნიერები

ასოციაცია მეცნიერებისათვის

Association for Science

**Journal DOI:** <https://doi.org/10.52340/gs>

<https://journals.4science.ge/index.php/GS/index>

## სარედაქციო საბჭო

**თამარ ხახუტაშვილი:** მთავარი რედაქტორი, კომპიუტერული მეცნიერებების მაგისტრი, ასოციაცია მეცნიერებისათვის პრეზიდენტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკის დირექტორი <https://orcid.org/0000-0003-0953-2073>

**ნინო ბერიანიძე:** მთავარი რედაქტორის მოადგილე, კომპიუტერული მეცნიერებების მაგისტრი; ასოციაცია მეცნიერებისათვის აღმასრულებელი დირექტორი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკის საინფორმაციო ტექნოლოგიების განყოფილების ხელმძღვანელი, მთავარი სპეციალისტი

**მარიეტა სულაბერიძე:** რედაქტორი, კომპიუტერული მეცნიერებების მაგისტრ; ასოციაცია მეცნიერებისათვის თანადადამფუძნებელი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკის საინფორმაციო ტექნოლოგიების განყოფილების, მთავარი სპეციალისტი

**გიორგი გოროშიძე:** თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი, ფსიქოლოგიის განყოფილება; <https://orcid.org/0000-0002-6244-2942>

**ომარ ლანჩავა:** საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, ტექნიკური მეცნიერებების დოქტორი, პროფესორი; <https://orcid.org/0000-0003-4249-9404>

**ვახტანგ კვაჭაძე:** ფიზიკის მეცნიერებათა დოქტორი, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ანდრონიკაშვილის სახელობის ფიზიკის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს წევრი. <https://orcid.org/0000-0002-3875-505X>

**ლელა ბახტაძე:** თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ეკონომიკისა და ბიზნესის ფაკულტეტის ასოცირებული პროფესორი. <https://orcid.org/0000-0003-0482-0711>

**ავთანდილ ამირანაშვილი:** მ.ნოდის სახელობის გეოფიზიკის ინსტიტუტი, ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფიზიკა-მათემატიკის დოქტორი <https://orcid.org/0000-0001-6152-2214>

**აგაევ რაუფ მაგსუდ ოღლუ:** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, აკადემიკოს მ. თოფჩუბაშევის სახელობის ქირურგიის სამეცნიერო ცენტრის დირექტორი, აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ქირურგიული სნეულებათა დეპარტამენტის პროფესორი, კათედრის გამგე (ბაქო, აზერბაიჯანი)

**ირაკლი ნადირაძე:** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, პათოლოგიისა და კანის სიმსივნეების ცენტრის ხელმძღვანელი, საქართველო ისრაელის ერთობლივი კლინიკა GIDMEDI: თბილისი, საქართველო <https://orcid.org/0000-0002-4764-655X>

**ელი კაკიაშვილი:** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, ქირურგი, გალილეის სამედიცინო ცენტრი, ნაჰარია, ისრაელი; მედიცინის ფაკულტეტი გალილეაში, ბარ ილანის უნივერსიტეტი, საფადი, (ისრაელი) <https://orcid.org/0000-0002-8796-9724>

**ლუის მ. ალედორტი** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, მერი ვაინფელდი კლინიკური კვლევის პროფესორი ჰემოფილიაში, მოუნთ სინაის მედიცინის სკოლა, ნიუ იორკი, შშ

**ნადეი ჰაკიმი:** GCSJ, MD, PhD, FRCS, FRCSI, FACS, FICS(Hon), FASMB, FIMSA(Hon) მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, ტრანსპლანტაციის ქირურგი, ლონდონის საიმპერატორო კოლეჯი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი; ზოგადი ქირურგი, კლივლენდის კლინიკა (ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი); <http://orcid.org/0000-0001-9442-7950>

**მამუკა ბოკუჩავა:** პროფესორი, სისხლძარღვთა ქირურგი, ანგიოლოგი, მედიცინის დოქტორი, ნ. ბოხუას სახელობის სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრის დირექტორის მოადგილე. <https://orcid.org/0000-0002-6719-1302>

**მერაბ კილაძე:** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი. აშშ-ს, საერთაშორისო, ევროპის და რუსეთის ქირურგთა ასოციაციების წევრი, ქირურგი, კლინიკა გიდმედის ქირურგიული სამსახურის უფროსი.

**გოგი (გიორგი) ბოჭორიშვილი:** პროფესორი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, უროლოგი, თბილისი, საქართველო

**ნინო კიკნაძე:** სოფლის მეურნეობის მეცნიერებათა დოქტორი, ქიმიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი. აგრარული და მემბრანული ტექნოლოგიების ინსტიტუტის მთავარი მეცნიერ-თანამშრომელი. საქართველოს გარემოს დაცვის მეცნიერებათა აკადემიის ნამდვილი წევრი. ამერიკის ქიმიის საზოგადოების (ACS) წევრი, ბათუმი, საქართველო <https://orcid.org/0000-0001-7864-3899>

### **ტექსტის რედაქტორი:**

**მარიამ ჩაჩანიძე:** თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბიბლიოთეკის სპეციალისტი

**მიხეილ ერგემლიძე:** თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფორმატიკის ბაკალავრი.

### **ვებ რედაქტორი:**

**გიორგი ბანეთიშვილი:** თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ეროვნული სამეცნიერო ბიბლიოთეკა



## სარჩევი

<b>Tamar Gvasalia, Irine Kvachadze, Merab Tsagareli.</b> - Thermal pain perception during different satiety levels in males and females across follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle-----	1-9
<b>თეონა ტურაშვილი, გიორგი თევდორაშვილი, გიორგი ბურკაძე, შოთა კეპულაძე.</b> - ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNor ტექნოლოგიით-----	10-20
<b>ზურაბ ქვათაძე, ბექუ ფარჯიანი, ციალა ქვათაძე.</b> - m დამოკიდებულ ვექტორთა ჯამის პირობითი განაწილების შესახებ-----	21-33
<b>დავით ასპანიძე, თეიმურაზ რუხაძე, აკაკი ბოკერია, მანანა სირაძე, ელენე სორდია, სოფიო ძნელაძე.</b> - მესხური ტენილი ყველის საწარმოო ტექნოლოგიური ხაზის შემუშავება-----	34-38
<b>ნინო ბჟალავა, მაგდა მეცხვარიშვილი.</b> - ტყის ხანძრები და მასთან ბრძოლის თანამედროვე ტექნოლოგიები -----	39-42
<b>გიორგი დარსაველიძე, კახაბერ შამათავა, ავთანდილ სიჭინავა, მარინა ქადარია, რომან აბრამიშვილი.</b> - ინდენტირებით ინდუცირებული სტრუქტურული ცვლილებები ელექტრონებით დასხივებულ ბორით დოპირებულ სილიციუმში---	43-53
<b>კარენ მულკიჯანიანი, მარინე სულაქველიძე, ნათელა გოგიტიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, ჟანა ნოვიკოვა, ნინო ალექსიძე, სოფიო გოქაძე, ლაშა მსხილაძე.</b> - საქართველოში კულტივირებული Rosa x damascena-ს ეთერზეთის წარმოებით მიღებული ნარჩენი წყლიანი ფრაქციების ფარმაკოლოგიური პოტენციალი-----	54-65
<b>ხათუნა გერმისაშვილი, ელენე (დოდო) ქართველიშვილი, გიორგი ბურკაძე, შოთა კეპულაძე, ნინო ქანთარია.</b> - რევმატოიდული გონართრიტის პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეგულაციებისა და იმუნური პასუხის თავისებურებების შესწავლის პრობლემური საკითხები -----	66-74
<b>ქეთევან შენგელაია, ირაკლი კობრეიძე, გიორგი ბურკაძე, შოთა კეპულაძე, ნინო თევზაძე.</b> - ანდროგენული რეგულაციების ექსპრესიის პრობლემური საკითხები მუშუსა და საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში -----	75-84
<b>სალომე სეხნიაშვილი.</b> - არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელებიდან ნიადაგის და წყლის დაბინძურების ხარისხის დადგენა (მდ. არაგვის ქვემო აუზში, ნატახტარის ტერიტორიაზე) -----	85-93
<b>თამარ ახვლედიანი.</b> - აკაკი წერეთელი ამერიკის შესახებ -----	94-103
<b>ლალი ანთიძე, იმედა იაკოვენკო.</b> - ფსიქო-ფიზიკური პარალელიზმის გაგება ნეიროფილოსოფიის ჭრილში -----	104-111

მარიამ ნერსეაშვილი, დალი ბერაშვილი, მარიამ მეტრეველი, ანა ბოჭაძე. - გვარი ანგელოზას (Angelica L.) სახეობების ქიმიური შემადგენლობა და ბიოლოგიური აქტივობა -----	112-129
ზაალ კვირიკაშვილი, პეტრე ღვანიძე, აკაკი ნადარეიშვილი, თამარ ლეთოდიანი, გიგი გორგაძე, მარინა ყუფარაძე, გიორგი ჟორჟოლიანი. - შარდის ბუმბუტის სიმსივნე და უცხო სხეული ჭანჭიკებისა და ჩხირების გამოყენებით ბარძაყის ყელის ოსტეოსინთეზის შემდეგ - კლინიკური შემთხვევის აღწერა -----	130-137
ჯაბა ტყემალაძე. - ადამიანებში დასატინიზის და კვერცეტიინის ჯვარედინი სენოლიტიკური ეფექტი -----	138-152
ელენე მაღლაკელიძე, ზვიად ბობოქაშვილი, ვანო კაკაშვილი, ლაშა ციგრიაშვილი, მარიკა ვახტანგაშვილი. - ალუბლის (Prunus cerasus L.) ინტროდუცირებული ჯიშების დახასიათება -----	153-164
ალექსანდრე დიაკონიძე, რიმა ბერიაშვილი, გიორგი ბურკაძე. - ენდომეტრიუმის ეპითელიური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლები-----	165-174
რუსუდან ყულიაშვილი, მარინა ყუფარაძე, გიგი გორგაძე, ნატალია გარუჩავა, გიორგი ჟორჟოლიანი, მარიამ მორჩილაძე. - ვულგარული პემფიგუსი: კლინიკური შემთხვევის აღწერა-----	175-181
გიორგი გოგიტიძე, შოთა კეკულაძე, ნინო თევზაძე, გიორგი ბურკაძე. - ადგილობრივი ნერვული მიკროგარემოს როლი საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების პროგრესიაში-----	182-188
თორნიკე ქიმერიძე, თრან ჩან ჰაი ნგუიენ. - ნეიტრონების ნაკადის გაზომვა ოქროს ფოლგის აქტივაციის მეთოდის გამოყენებით TRIGA-ს ტიპის ბირთვულ რეაქტორში-----	189-205
ლელა ებრალიძე. - სიცოცხლე სიკვდილის შემდეგ ედგარ ალან პოს შემოქმედებაში-----	206-215
ჯაბა ტყემალაძე. - ღეროვან უჯრედებში ძველი ცენტრიოლების შერჩევითი დაგროვება - ორგანიზმის დაბერების მთავარი მიზეზია?-----	216-235

## Thermal pain perception during different satiety levels in males and females across follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle

Tamar Gvasalia, Irine Kvachadze, Merab Tsagareli

Tbilisi State Medical University, Department of Physiology

**Abstract:** Nowadays it is known that sex hormones play an important role not only in the reproductive system but also in thermoregulation, somatosensory control, and pain perception. Several studies have shown that women are less tolerant of pain and have higher sensitivity and predisposition to somatization and pain chronification. In addition to sex, feeding status is also an essential factor for pain perception. Metabolic factors and glucose levels may play a role in the sensation of pain. In this paper, we report an evaluation of thermal pain thresholds induced by heat and cold stimulation in males and females during primary (pre-resorption) and secondary (metabolic) satiety. The obtained data showed that in both sensory-motor satiety and metabolic satiety, the heat pain threshold was significantly higher in males than in females in the follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle. Further studies are needed to detect more details on the influence of food satiety levels on pain perception regarding sex differences.

**Keywords:** pain, thermal pain, primary satiety, secondary satiety, phases of the ovarian-menstrual cycle.

### Introduction

According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain sensation is a protective mechanism, which relies on subjective and objective experience, related to actual or possible tissue damage [1].

Pain is an essential protective mechanism coupled with urgency to cease the irritating factor's action. The phenomenon of pain still remains one of the most important challenges in medicine, which often leads to disabilities and worsened life quality in the human population.

Recently, gender-associated differences have been the subject of a number of studies, which revealed, that females compared to males are more sensitive to experimental pain and postoperative pain than



males [2,3]. In addition, some data suggest that females are more prone to chronic pain during conditions, such as fibromyalgia, irritable bowel syndrome, temporomandibular pain, and arthritis [4-6]. These findings raise suspicion that sex differences should be thoroughly investigated.

Different factors contribute to sex differences in pain perception. For example, some studies show that females tend to catastrophize their pain more [7], which can be attributed to sociocultural reasons. Besides, some data suggest that women report different findings in terms of pain threshold and sensitivity throughout the ovarian-menstrual cycle. Nowadays, this variability is thought to be dependent on sex hormones and psychosocial factors [8,9].

In terms of biology, sex hormones play an important role not only in the reproductive system but also in thermoregulation, feeding, memory formation, and somatosensory control.

Herren first noted the relationship between hormonal levels and pain perception in 1933 [10]. Some studies [11,12,13] show that women are less tolerant of pain and have higher sensitivity and predisposition to somatization. In addition, some data show that during early menopause, increased pain perception is caused by diminished levels of estrogens [14], but on the other hand, the findings of different studies are controversial: in 2012, Stening and colleagues carried out the study of pain in females undergoing in vitro fertilization and revealed, that in contrast to abundant reports from animal studies of gonadal steroid hormone influence of pain, no measurable effects were seen despite the major variations in serum 17-beta-estradiol induced by IVF-treatment [15]. Estrogens are involved in pain transmission via neuroanatomic pathways at the central and peripheral levels, and the brain is one of the target organs of estrogen.

According to other studies, there is a significant correlation between increased pain perception, increased levels of progesterone and reduced levels of estrogens associated with the luteal phase (16). The mechanism possibly relies on the upregulation of opioid receptors and the activation of endogenic opioid neurotransmission. In contrast, decreased estrogen levels in the thalamus and amygdala downregulate opioid receptors, resulting in associated hyperalgesia [17].

As the level of estrogens by itself varies during the ovarian-menstrual cycle, peaking in the follicular phase in response to follicular stimulating hormone (FSH) and decreasing after ovulation, in the luteal phase, in response to diminished concentrations of follicular stimulating hormone and luteinizing hormone, our team decided to take hormonal factor into consideration and subdivide the female cohort according to the ovarian-menstrual cycle, by using the questionnaires prior to the experiment.

Thermal perception is essential for somatosensory organs because it combines the central and peripheral nervous system components. It is considerable, that warmth and cold are perceived as two distinct sensations. All nociceptors have the ability to feel pain, but dramatically low temperatures are required to activate some nociceptors. This may be caused by the non-specific response of the tissues to freezing.



Recent studies reveal, that in addition to biological and psychosocial mechanisms, pain perception can be altered by satiety levels as well [18]. Food ingestion results in satiety, sleepiness, and several physiological effects, such as increased heart rate and cardiac output [19]. Metabolic factors and glucose levels may play a role in the sensation of pain. According to some studies, certain foods, such as those rich in lipids, can decrease cold pain sensations in healthy individuals [19]. Also, there is a link between sweet products and increased tolerance to pain [20], but on the other hand, other data suggest decreasing pain threshold in hyperglycemic states [21].

Glucose is thought to be linked to an endogenous opioid, endorphin, which can modulate physical and emotional stress and pain in humans [22]. Endogenous opiates decrease pain. In vertebrates, the opioid system stimulates gastric juice and digestive enzyme secretion, which may have analgesic effects. In addition, endogenous opioids decrease emotional background, which also plays a role in the response to painful triggers. Together with endogenous opioids, cholecystokinin is also released, which mediates sedative and analgesic effects and even increases opioid production [23,24].

The earlier research, which aimed to study the role of feeding on pain perception, presented that the participants had higher pain sensitivity during starvation, which used to diminish over time after feeding. As the experiment described above included only 16 participants (8 males, 8 females), the data was not sufficient for a reliable conclusion about gender differences related to satiety. The later study investigating satiety-dependent changes in pain perception in which 32 males and 30 females took part, revealing significant differences between males and females, in thermal pain threshold parameters during starvation [25].

Therefore, the main goal of our study was to assess pain perception induced by thermal irritation in males and females in follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle during different satiety levels: during starvation, primary satiety and secondary satiety. The cohorts of males and females were subdivided according to 3 stages of satiety, as each of them is coupled with different conditions in human body. The primary (sensory-motor, pre-resorptive) satiety is defined as the state suppressing the hunger center, even before nutrients are transported to the blood. The sensory-motor satiety is converted into metabolic (secondary) satiety, once the end-products of food digestion are transported into the blood and their high concentrations are detected.

In previous stages of our research, we studied the pain perception of males and females in the follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle during physiological starvation. We found higher sensitivity to pain in women than in males. There was also a difference between the different phases of the ovarian menstrual cycle [26]. Thus, the purpose of our upcoming study was to evaluate the pain threshold induced by cold and warm stimuli in males and females during primary (pre-resorptive) and secondary (metabolic) satiety. The reliable data about the correlation between pain sensitivity and various satiety states can become essential for filling the gaps in our general knowledge about the pain phenomenon and improving individual pain management resources and diagnostic tools.

## Materials and methods

### Participants

The study sample comprised 50 volunteer students (F=25, M=25) aged 18-23, (mean age  $20,5 \pm 2,5$ ). Menstrual cycle phases were determined using questionnaires and calendar methods. 7-11th days of the ovarian menstrual cycle were assessed as the follicular phase, while the 18-22nd days was assessed as the luteal phase. Patients with an irregular menstrual cycle (less than 21 days, and/or more than 35 days apart) were excluded from the study.

The main selection criterion for the participants was their health status. Those without chronic pain; obesity, cardiovascular, respiratory, endocrine, and other disorders; and chronic use of any medication (including contraceptive pills) were selected for participation in the study. The presence or absence of the aforementioned disorders was evaluated using electrocardiography, spirometry, height, weight, arterial blood pressure, and BMI of the participants.

Prior to the start of the study, participants were given information about their rights and could refuse to participate in the study at any stage. Written informed consent was obtained from all participants. All study procedures and protocols were approved by the Biomedical Ethics Committee of the Tbilisi State Medical University. The study was conducted in compliance with all the requirements and regulations of the Ethical Guidelines for Pain Research in Humans of the International Association for the Study of Pain (IASP) ([www.iasp-pain.org/resources/guidelines/ethical-guidelines-for-pain-research-in-humans/](http://www.iasp-pain.org/resources/guidelines/ethical-guidelines-for-pain-research-in-humans/)).

This study was performed in two stages: during primary satiety and secondary satiety. The types of sateities were distinguished from one another, as they characterize different states in the human body. The first phase was held in primary (sensory-motor) satiety, 20-30 minutes after the last meal, and the second phase in secondary (metabolic) satiety, 60-90 minutes after the last meal. The meals with mixed, standardized nutrients were provided by our team and given to participants.

Each phase of the study was performed in the morning, at 9 am. The experiment took place in an isolated, sound-proof space. The participant was placed in a comfortable armchair. The duration of the study was approximately 2 hours: 30 min after the meal for assessing primary satiety and 90 min after the meal to assess secondary satiety.

### Procedures

Thermal pain sensitivity was assessed using the computer-controlled tool Pain & Sensory Evaluation combined system PATHWAY (Medoc, LTD, Ramat Yishai, Israel), in which probands were given hot/cold stimuli, and thermal sensitivity and pain thresholds were simultaneously detected. A 3x3 cm flat probe was fixed to the sole of the right palm of the subject with rubber. The intensity from the baseline (comfort) temperature 32 °C, was getting increased by 0.5 °C in a second until proband was used to hit the button for detecting heat/cold threshold. The maximum temperature was +55 °C,

whereas the minimum temperature was 0 °C (to prevent tissue damage). To avoid sensitization/adaptation of skin receptors, the time gap between stimulus delivery was 10 s.

The participants were given stimuli in the following sequence: four episodes for detecting heat/cold sensitivity, three episodes for the threshold to cold pain, and three episodes for the heat pain threshold. The thermode moved across the skin to decrease skin adaptation; therefore, the area of skin stimulation made up 6x6 cm. Prior to the main procedure, experimental stimuli were provided to the probands to avoid emotional responses. Instruction on the procedure was provided to the probands prior to the experiment.

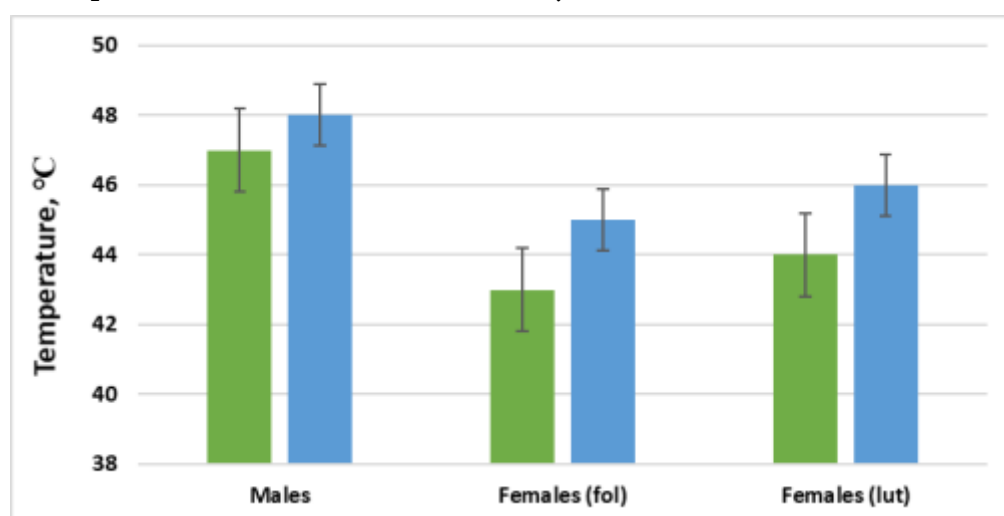
The findings were assessed quantitatively by the probands automatically by pressing the button when they perceived heat/cold and pressing the button in another (left) hand when the sensation was converted into pain. Thermal alterations in thermode and evaluation of mean findings (in °C) for each parameter were managed according to a previous study [26].

### Statistical analysis

Data were tested for normal distribution. The mean values for each of the responses for detection thermal sensation thresholds, and thermal pain thresholds were calculated. Data were subjected to repeated measures analysis of variance (ANOVA). Comparisons between groups were made by paired t-test. Kruskal–Wallis ANOVA and subsequent post hoc Tukey test was used to assess differences between groups. The data are expressed as mean  $\pm$  s.e.m. Statistical significance was acknowledged if  $p < 0.05$ . The statistical software utilized was InStat 3.05 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

### Results

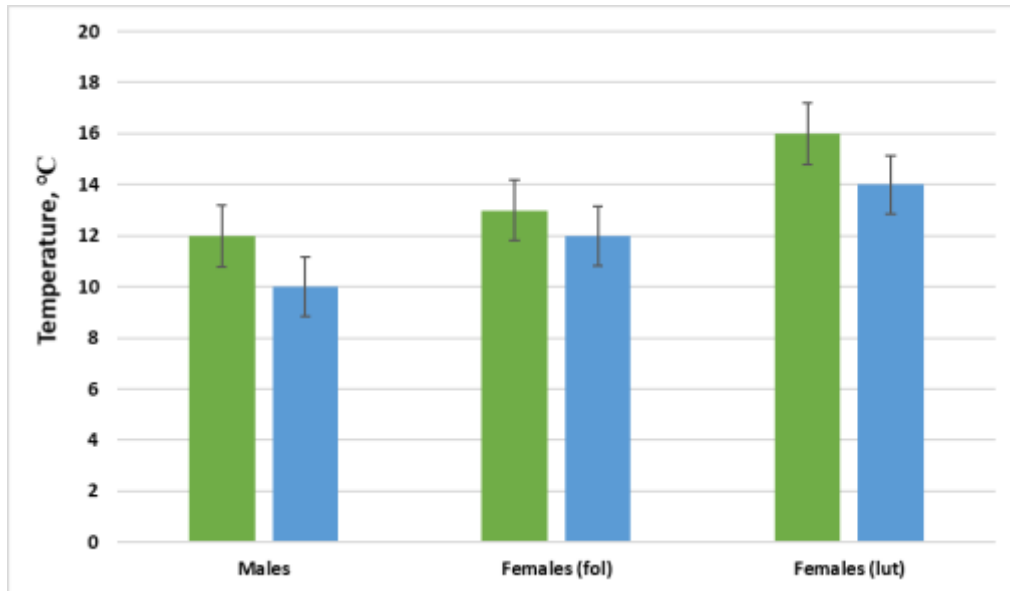
According to the obtained data, the differences between male and female thresholds in both, follicular and luteal phases are significant. In particular, in sensory-motor satiety, the warmth pain threshold is significantly high in males, compared to females in both, follicular ( $t = 6.23$ ,  $p < 0.01$ ) and luteal phases ( $t = 4.62$ ,  $p < 0.05$ ). As for metabolic satiety, the differences between males and females are also



significant in follicular ( $t = 7.17$ ,  $p < 0.01$ ) and luteal phases ( $t = 3.53$ ,  $p < 0.05$ ) (Figure 1).

*Figure 1 Heat pain thresholds in males and females (follicular/luteal phases) in sensory-motor and metabolic satieties. In both phases of satiety, the heat pain threshold is significantly higher in males, than in females in follicular/luteal phases.*

As for assessing the cold pain, there is not a significantly high threshold in males compared to females in follicular phases of the ovarian-menstrual cycle in both sensory-motor satiety and metabolic satiety ( $P > 0.05$ ), but not for differences in luteal phase for sensory motor satiety ( $t = 6.84, p < 0.01$ ) and for metabolic satiety ( $t = 6.59, p < 0.01$ ) (Figure 2).



*Figure 2-Cold pain thresholds in males and females (follicular/luteal phases) - insignificant difference between males and females in follicular, but significant-between males and females in luteal phase, during sensory-motor and metabolic satieties*

## Discussion

According to recent studies, the effect of estrogen on pain perception can be contradictory and can be explained by the specific mechanism of action of estrogen in various cells and tissues [14]. The findings of the latter research correlate with the data of our previous study [26] showing that males, compared to females, have a higher mechanical pain threshold and in addition to this, the pain perception threshold in the follicular phase can be higher than in the luteal phase. The findings also coincide with data showing that irritation caused by cold, heat, and ischemic pain shows significantly higher pain perception in females. However, changes in pain perception due to the ovarian-menstrual cycle have not been noted [27]. The absence of an ovarian-menstrual cycle influence on pain sensation has not been observed in other studies [28]. In other experiments, it was noted that there was increased pain perception in the premenstrual period compared to the ovulatory phase, and some data confirmed that a high level of estrogen correlates with increased pain sensitivity [29].

As according to our experiment, pain perception seems to be affected by changing satiety levels, our findings in the future can result in altered approaches in patient-care services. Assessing whether the

patient is in primary or secondary satiety, can assist physicians to improve pain management tools and diminish the risks of pain chronification.

To actively use the results of our study in clinical medicine, it is compulsory for investigation within the field to continue, which can become essential for creating an algorithm to manage chronic pain. This can be life-changing for healthcare workers to prevent disabilities caused by chronic pain, which in turn can improve the quality of life of patients with chronic illnesses.

### **Data Availability Statement**

The data is available upon request to interested researchers.

### **Disclosure of Interest**

The authors report there are no competing interests to declare.

### **References**

1. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep.* 2018;3(2): e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
2. Kvachadze I, Tsagareli MG, Dumbadze Z. An overview of ethnic and gender differences in pain sensation. *Georgian Med News.* 2015;(238):102-108.
3. Thurston KL, Zhang SJ, Wilbanks BA, Billings R, Aroke EN. A systematic review of race, sex, and socioeconomic status differences in postoperative pain and pain management. *J Perianesth Nurs.* 2022; S1089-9472(22)00516-0. doi: 10.1016/j.jopan.2022.09.004.
4. Ruschak I, Montesó-Curto P, Rosselló L, Aguilar Martín C, Sánchez-Montesó L, Toussaint L. Fibromyalgia syndrome pain in men and women: A scoping review. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(2): 223. doi: 10.3390/healthcare11020223.
5. van Kessel L, Teunissen D, Lagro-Janssen T. Sex-gender differences in the effectiveness of treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Int J Gen Med.* 2021;14:867-884. doi: 10.2147/IJGM.S291964.
6. Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M. Focus on sex and gender: What we need to know in the management of rheumatoid arthritis. *J Pers Med.* 2022;12(3):499. doi: 10.3390/jpm12030499.
7. Racine M, Sole E, Sanchez-Rodriguez E, Tome-Pires C, Roy R, Jensen MP, Miro J, Moulin DE, Cane D. An evaluation of sex differences in patients with chronic pain undergoing an interdisciplinary pain treatment program. *Pain Practice.* 2020;20(1):62-74. doi:10.1111/papr.12827

8. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009;10(5):447-485. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001.
9. Sorge RE, Totsch SK. Sex differences in pain. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1271-1281. doi: 10.1002/jnr.23841.
10. Herren RY. The effect of high and low female sex hormone concentration on the two-point threshold of pain and touch and upon tactile sensitivity. *J Exp Psychol*. 1933;16(2):324-327.
11. Boerner KE, Chambers CT, Gahagan J, Keogh E, Fillingim RB, Mogil JS. Conceptual complexity of gender and its relevance to pain. *Pain*. 2018; 159(11):2137-2141. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001275
12. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009;10(5):447-485. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001.
13. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*. 2010;151(1):61-68. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.012.
14. Amandusson A, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(4):329-349. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.06.001.
15. Stening KD, Berg G, Hammar M, Voster H, Eriksson O, Amandusson A, Blomqvist A. Influence of estrogen levels on thermal perception, pain thresholds, and pain tolerance: studies on women undergoing in vitro fertilization. *J Pain*. 2012;13(5):459-466. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.446.
16. Piroli A, Mattei A, Carta G, D'Alfonso A, Palermo P, Marinangeli F. et al. Influence of the menstrual cycle phase on pain perception and analgesic requirements in young women undergoing gynecological laparoscopy. *Pain Practice*. 2019;19(2):140-148. doi: 10.1111/papr.12727.
17. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*. 2006;26(21):5777-5785. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5223-05.2006.
18. Anjana Y, Reetu K. Effect of food intake on pain perception in healthy human subjects. *J Evol Med Dental Sci*. 2014;3(29):7984-7988. doi: 10.14260/jemds/2014/3000
19. Amandusson Å, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(4):329-349. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.06.001.
20. Mercer ME, Holder MD. Antinociceptive effects of palatable sweet ingesta on human responsivity to pressure pain. *Physiol Behav*. 1997;61(2):311-318. doi: 10.1016/s0031-9384(96)00400-3.

21. Lee JH, McCarty R. Glycemic control of pain threshold in diabetic and control rats. *Physiol Behav.* 1990;47(2):225-230. doi: 10.1016/0031-9384(90)90135-q.
22. Pilozzi A, Carro C, Huang X. Roles of  $\beta$ -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338.
23. Malagelada JR, Go VL, Summerskill WH. Different gastric, pancreatic, and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals. *Dig Dis Sci.* 1979;24(2):101-110. doi: 10.1007/BF01324736.
24. Moore JG, Schenkenberg T. Psychic control of gastric acid: Response to anticipated feeding and biofeedback training in man. *Gastroenterology.* 1974;66(5):954-959.
25. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, Mzhavanadze D, Chakhnashvili M. Sex differences in response to experimentally induced pain. *Georgian Med News.* 2019; #2(286):119-124.
26. Gvasalia T, Kvachadze I, Giorgobiani T. Sensitivity to mechanical pain based on satiety levels in women. *Georgian Med News.* 2021; #1(310):83-86.
27. Castellote JM, Valls-Solé J. Temporal relationship between perceptual and physiological events triggered by nociceptive heat stimuli. *Sci Rep.* 2019;9(1):3264. doi: 10.1038/s41598-019-39509-3.
28. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain.* 2010;14(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.01.002.
29. Kumar P, Jaspreet K, Pujara J, Anand JS. Correlation of serum oestrogen level with duration of post-operative analgesia. *Indian J Anaesthesia.* 2007;51(6):519-524.

## Figure Captions

Figure 1. Heat pain thresholds ( $^{\circ}\text{C}$ ) in males and females (follicular and luteal phases of ovarian-menstrual cycle) in sensory-motor and metabolic satieties. Green columns for sensory-motor satiety, and blue columns for metabolic satiety. Notes: In sensory-motor satiety, the heat pain threshold is significantly high in males, compared to females in follicular phase ( $p < 0.01$ ) and luteal phase ( $p < 0.05$ ). For metabolic satiety, the differences between males and females are also significant in follicular phase ( $p < 0.01$ ) and luteal phase ( $p < 0.05$ ).

Figure 2. Cold pain thresholds ( $^{\circ}\text{C}$ ) in males and female (follicular and luteal phases of ovarian-menstrual cycle) in sensory-motor and metabolic satieties. Green columns for sensory-motor satiety, blue columns for metabolic satiety. Notes: The differences in cold pain threshold between males and females' groups in follicular phase in both sensory-motor satiety and metabolic satiety are not significant ( $P > 0.05$ ). However, these differences between males and females' groups in luteal phase are significant in both sensory-motor satiety and metabolic satiety ( $P < 0.01$ ).



## ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNor ტექნოლოგიით

თეონა ტურაშვილი, გიორგი თევდორაშვილი, შოთა კეპულაძე, გიორგი ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### აბსტრაქტი

ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი სტრუქტურების გარდაქმნას სხვა ფუნქციურად და მორფოლოგიურად განსხვავებულ ქსოვილად. ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების არსებობა შესაძლებელია აღინიშნებოდეს სხვა თანმდევი, როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი პათოლოგიის დროს. შესაბამისად ენდომეტრიული მეტაპლაზია გვხვდება ცალკეული სახით ან სხვა ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებთან ერთად. არჩევნად ენდომეტრიული მეტაპლაზიების სხვადასხვა ტიპს, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ცილიარული მეტაპლაზია. სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევისა და პროგნოზის დადგენა მეტად რთული პროცესია და მოითხოვს სხვადასხვა ტექნოლოგიების, დახვეწილი და სპეციალიზებული ინსტრუმენტებისა თუ ტექნიკის გამოყენებას რაც ასევე დიაგნოსტიკურად არაბარჯეფექტურია. AgNOR-ის შეღებვის ტექნიკა სწრაფი და მარტივი შესასრულებელია. ის შეიძლება შესრულდეს პარაფინში ჩაყალიბებულ ანათლებზე. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNor ტექნოლოგიით. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოვლინდა, რომ მაქსიმალური პროლიფერაციული აქტივობა აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევებში. AgNOR-ის ტექნოლოგია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას რუტინულ დიაგნოსტიკურ პრაქტიკაში დამხმარე საშუალებად უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობისა და შესაბამისად პროგნოზის განსაზღვრის მიზნით.

**საკვანძო სიტყვები:** ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია; AgNOR; პროლიფერაციული აქტივობა

## შესავალი

ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი სტრუქტურების გარდაქმნას სხვა ფუნქციურად და მორფოლოგიურად განსხვავებულ ქსოვილად(1). ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების არსებობა შესაძლებელია აღინიშნებოდეს სხვა თანმდევი, როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი პათოლოგიის დროს. შესაბამისად ენდომეტრიული მეტაპლაზია გვხვდება ცალკეული სახით ან სხვა ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებთან ერთად. არჩევნ ენდომეტრიული მეტაპლაზიების სხვადასხვა ტიპს, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ცილიარული მეტაპლაზია. სიხშირით მეორე ადგილს იკავებს ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია, უჯრედების ეოზინოფილური ცვლილება და მუცინური მეტაპლაზია. შედარებით იშვიათია სტრომული მეტაპლაზიის ტიპები, როგორებიცაა ნათელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, ხრტილოვანი, ძვლოვანი, გლიური და გლუვკუნთოვანი მეტაპლაზია(2).

ცილიარული უჯრედები ჩვეულებრივ, ნორმაში გვხვდება როგორც ენდომეტრიუმის ზედაპირულ ეპითელიუმში ისე ჯირკვლებში, განსაკუთრებით მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციული ფაზის დროს. ამგვარად ტერმინი ცილიარული მეტაპლაზია გამოიყენება იმ შემთხვევებში როდესაც ენდომეტრიუმის ცალკეული ჯირკვლები ან ჯირკვლების ჯგუფი მთლიანად წარმოდგენილია ცილიარული უჯრედებით. ჭეშმარიტი ცილიარული მეტაპლაზიის დროს უჯრედული პოპულაცია წარმოდგენილია ნორმალურ ფალოპის მილების მსგავსი ეპითელიუმის სახით. ცილიარული მეტაპლაზია ხშირ შემთხვევაში ასოცირდება ანოვულატორულ ციკლთან. ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის გამოყენებისას ენდომეტრიულ პოლიპებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს ცილიარული მეტაპლაზია(5).

ცილიარულ მეტაპლაზიაში აღინიშნება უჯრედული ციკლის ცილების ექსპრესია, როგორებიცაა ციკლინ E, ციკლინ A და Ki-67. თუმცა ამ უკანასკნელის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, ნორმალური მოპროლიფერაციე ენდომეტრიუმისგან არ განსხვავდება(6,7).

ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ხშირად აღინიშნება ჭარბი ესტროგენით ქრონიკული სტიმულაციის მქონე ენდომეტრიუმში და ასევე იმ ქალებში, რომლებიც იმყოფებიან პროგესტერონით მკურნალობის ქვეშ. არჩევნ ენდომეტრიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის ორ ძირითად ტიპს. პირველი ტიპი ხასიათდება ტიპური ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციით და კერატინიზაციით, უჯრედშორისი ხიდაკების ფორმირებით. იგი შესაძლოა ამოფენდეს ენდომეტრიუმის ღრუს და ზოგჯერ მოიცავდეს ენდომეტრიუმის ზედაპირულ ჯირკვლებს. კერატინიზაცია ჩვეულებრივ მკვეთრადაა გამოხატული. ამ ტიპის მეტაპლაზიას ასევე უწოდებენ საშვილონოს იქტიოზს. მეორე ტიპის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ხასიათდება ბრტყელუჯრედოვანი მორულების არსებობით, მათი სამგანზომილებიანი სტრუქტურის გამო. ეს მორულები ხასიათდებიან სპეციფიკური ჰისტოპათოლოგიური შესახედაობით, როგორიცაა ეოზინოფილური უჯრედების ფენების წარმოქმნა, უჯრედების არამკვეთრი კიდევით და მრგვალი, ოვალური ან თითისტარისებური ბირთვებით. ეს უჯრედები არ ხასიათდებიან მიტოზური აქტივობით. უფრო მნიშვნელოვანია, რომ არ აღინიშნება ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის სხვა

ნიშნები, როგორცაა მაგალითად კერატინის არსებობა, უჯრედშორისი ხიდაკები და უჯრედების გამოკვეთილი მემბრანები. ამის გამო, ადრე ვარაუდობდნენ, რომ იგი წარმოადგენს არასრულ ან მოუმწიფებელ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიას. მორულისებური ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაცია აღინიშნება ენდომეტროიდული ადენოკარცინომების დაახლოებით ერთ-მეოთხედში და ასევე კეთილთვისებიანი არაჰიპერპლაზიური ენდომეტრიუმის დროს. გარდა ამისა მისი ნახვა შესაძლებელია კომპლექსური ჰიპერპლაზიისა და ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს(3,6).

Houghton და კოლეგების მიერ ჩატარდა კვლევა, რომელშიც დეტალურად იქნა შესწავლილი მორულების ტიპური ბრტყელუჯრედოვანი ელემენტების იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები. ელექტრონული მიკროსკოპიით გამოკვლევით გამოვლინდა, რომ მორულები ატარებენ ეპითელიურ მახასიათებლებს, თუმცა არ ვლინდება ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის ნიშნები, თუმცა შეუძლებელია უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის გამორიცხვა. ავტორების აზრით, რადგან არ არსებობს პირდაპირი მორფოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური ან ულტრასტრუქტურული მტკიცებულება, რომ მორულები წარმოადგენენ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმს, ამიტომ შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ტერმინი მორულური მეტაპლაზია, თანმხლებ სხვა პათოლოგიებთან ერთად, სანამ არ მოხდება მორულების უფრო დეტალური შესწავლა(5). Lin და კოლეგების მიერ ასევე ჩატარებული იქნა კვლევა, სადაც მათ მიერ ჰიპოთეზირებული იყო მორულების მიერ სიმსივნის განვითარების რისკის პრედიქტული ღირებულება. მათ დაასკვნეს, რომ ჯირკვლოვან კომპონენტებში ვლინდება ჭარბი ესტროგენი და პროგესტერონის რეცეპტორები და მაღალი მიტოზური აქტივობა, მაშინ როდესაც ბრტყელუჯრედოვან მორულებში არ ვლინდება სტეროიდული სასქესო ჰორმონების რეცეპტორები და ასევე აღნიშნება ძალიან დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა(8). რაც შეეხება PTEN მუტაციებს, არსებობის შემთხვევაში იგი ვლინდება როგორც ბრტყელუჯრედოვან ისე ჯირკვლოვან ელემენტებში, რაც მიუთითებს მათ საერთო წარმოშობაზე.

სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევისა და პროგნოზის დადგენა მეტად კომპლექსური პროცესია და მოითხოვს სხვადასხვა ტექნოლოგიების, სპეციალიზებული ინსტრუმენტებისა თუ ტექნიკის გამოყენებას რაც ასევე დიაგნოსტიკურად არახარჯეფექტურია(3,4). სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევის განსაზღვრისათვის გამოიყენება სხვადასხვა ტექნოლოგიები, მათ შორის იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით განსაზღვრული ანტისხეულები ასევე AgNOR-ის ტექნოლოგიის დამატებითი შეღებვის მეთოდი, რომელსაც სხვადასხვა კვლევებით აღმოაჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო ღირებულება ქსოვილთა პროლიფერაციის შეფასებისათვის სხვადასხვა ორგანოთა სისტემების პათოლოგიების დროს. AgNOR-ის შეღებვის ტექნიკა სწრაფი და მარტივი შესასრულებელია. ის შეიძლება შესრულდეს პარაფინში ჩაყალიბებულ ანათლებზე. ნაკლოვანებები მოიცავს შრომატევადი და დამძლევი წერტილების დათვლის მეთოდს, რომელიც ხშირად ასოცირდება დამკვირვებლებს შორის განსხვავებულ შედეგებთან (interobserver variability), სტანდარტიზებული შეფასების კრიტერიუმების არარსებობის გამო.

თუმცა, დღითიდღე უფრო აქტიურად გამოიყენება ციფრული პათოლოგიის პროგრამები და ხელოვნური ინტელექტის გამოყენება ამგვარ მეთოდებს უფრო ზუსტს და ობიექტურს ხდის.

არსებობს კვლევები, რომელთა ნაწილში გამოვლენილია AGNOR-ის ტექნოლოგიის ეფექტურობა, როგორც დამხმარე საშუალება სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის კეთილთვისებიანი თუ ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებაში.

AgNOR/The Nucleolar Organiser Regions იშიფრება, როგორც ბირთვული მარგანიზებული რეგიონები და არის დნმ-ის მარყუქები, რომლებიც პროეცირდება მიტოზის ინტერფაზური ბირთვების ბირთვაკებში. AgNORs არის ქრომოსომული სეგმენტები, რომლებიც აკოდირებენ რიბოსომურ რიბონუკლეინის მჟავას, განლაგებულია ხუთ აკროცენტრულ ქრომოსომაზე რიცხობრივად 13,14,15,21 და 22. ეს ნუკლეოლარული რეგიონები ასოცირდება მჟავე არაჰისტონის პროტეინებთან, რომლებიც არგინოფილურია. ბირთვული ორგანიზატორული რეგიონები (AgNORs) განლაგებულია უჯრედის ბირთვში. AgNOR-ის ტექნიკით იღებება ცილები შერჩევითად ვერცხლის კოლოიდური ტექნიკით. AgNOR ლაქა შეიძლება ვიზუალურად იყოს შავი წერტილის სახით ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ. AgNOR-ის გაზრდილი რაოდენობა დაკავშირებულია უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციასთან(8–10).

კვლევის მიზანს შეადგენდა ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNor ტექნიკით.

### მასალა და მეთოდები

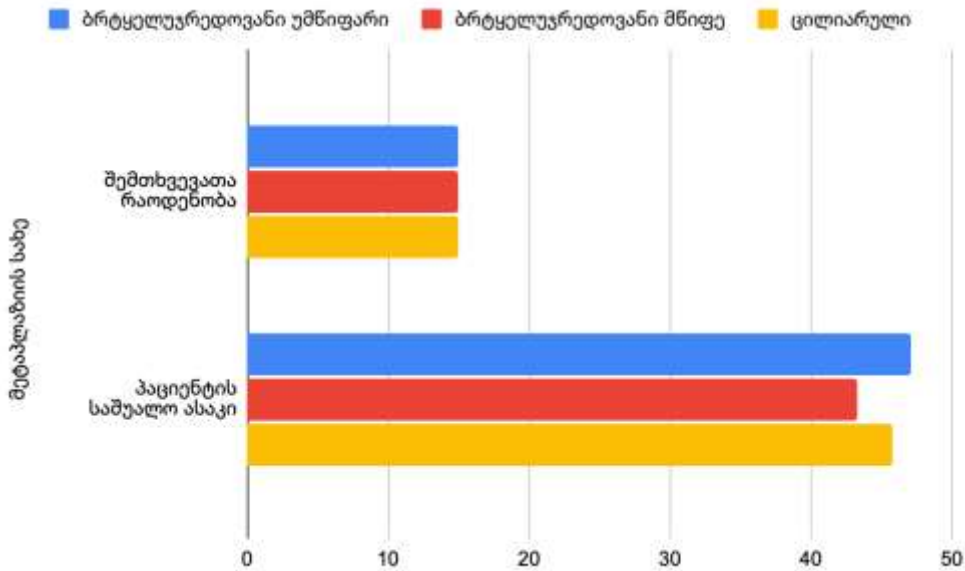
ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2022 წლების საარქივო მასალა.

კვლევა მხარდაჭერილია და დაფინანსებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის 2019 წლის 26 ნოემბრის წარმომადგენლობითი საბჭოს N23/12 დადგენილებით განსაზღვრული ახალგაზრდა დოქტორანტთა წახალისებისა და დოქტორანტურაში ახალგაზრდების მოზიდვის გასაუმჯობესებელი ღონისძიებების საფუძველზე.

კვლევა მოიცავდა ჯამში 45 შემთხვევას:

- ენდომეტრიუმის ბრტყელუჯრედოვანი უმწიფარი მეტაპლაზია (15 შემთხვევა);
- ენდომეტრიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მწიფე მეტაპლაზია (15 შემთხვევა);
- ენდომეტრიუმის ცილიარული მეტაპლაზია (15 შემთხვევა);





**დიაგრამა 1:** ნაჩვენებია საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა საშუალო ასაკისა და შესწავლილ შემთხვევათა რაოდენობა;

შესწავლილ შემთხვევებში პაციენტთა საშუალო ასაკს შეადგენდა უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევაში - 47.13 წელი; მწიფე ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევაში - 43.33 წელი; ხოლო ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში - 45.8 წელი;

მეტაპლაზიის სახე	მასალის ტიპი	N	%	სხვა თანმხლები პათოლოგიური პროცესები	N	%
ბრტყელუჯრედოვანი უმწიფარი	კიურეტაჟი	3	20	ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული ადენოკარცინომა Grade 2	4	26,66
	სუპრაცენტრიკალური ჰისტერექტომია	2	13,33	ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია	6	40
	ტოტალური ჰისტერექტომია	5	33,33	ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ტიპის პოლიპი;	5	33,33
	რადიკალური ჰისტერექტომია	5	33,33		0	0
ბრტყელუჯრედოვანი მწიფე	კიურეტაჟი	12	80	ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული ადენოკარცინომა Grade 2	0	0
	სუპრაცენტრიკალური ჰისტერექტომია	0	0	ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია	8	53,33
	ტოტალური ჰისტერექტომია	0	0	ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ტიპის პოლიპი;	5	33,33
	რადიკალური ჰისტერექტომია	3	20	ადენომიოზი	2	13,33
ცილიარული	კიურეტაჟი	8	53,33	ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული ადენოკარცინომა Grade 2	0	0
	სუპრაცენტრიკალური ჰისტერექტომია	0	0	ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია	6	40
	ტოტალური ჰისტერექტომია	1	6,66	ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ტიპის პოლიპი;	5	33,33
	რადიკალური ჰისტერექტომია	6	40	ადენომიოზი	4	26,66

**ცხრილი 1:** ნაჩვენებია საკვლევ ჯგუფებში გამოყენებული მასალის ტიპები და თანმხლები პათოლოგიური პროცესები

კვლევაში ჩართულ შემთხვევებში შეფასებული იქნა თანმხლები პათოლოგიური პროცესების არსებობა ასევე განისაზღვრა გამოყენებული მასალის ტიპი.

ენდომეტრიუმის უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიის შემთხვევაში ყველაზე ხშირი გამოყენებული მასალის ტიპი იყო ენდომეტრიუმის კიურეტაჟული ნიმუშები - 20%; ხოლო თანმხლები პათოლოგიური პროცესი ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია;

ენდომეტრიუმის მწიფე ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიის შემთხვევებში ყველაზე ხშირი მასალის ტიპი გვხვდებოდა ასევე კიურეტაჟის შემდგომ მიღებული მასალები - 80% და

თანმხლებ პათოლოგიურ პროცესებიდან ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია ასევე შეადგენდა დომინანტ პროცესს - 53.3%

ენდომეტრიუმის ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში ყველაზე ხშირი მასალის ტიპი და თანმხლები პათოლოგიური პროცესები ანალოგიურად იყო: კიურეტაჟული მასალები - 53.5% და ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზია 40%;

შედეგების ინტერპრაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (შ.კ; გ.ბ). ანათლები დამატებით შეიღება AgNOR-ის ტექნოლოგიით (შესაბამისი პროტოკოლის მიხედვით).

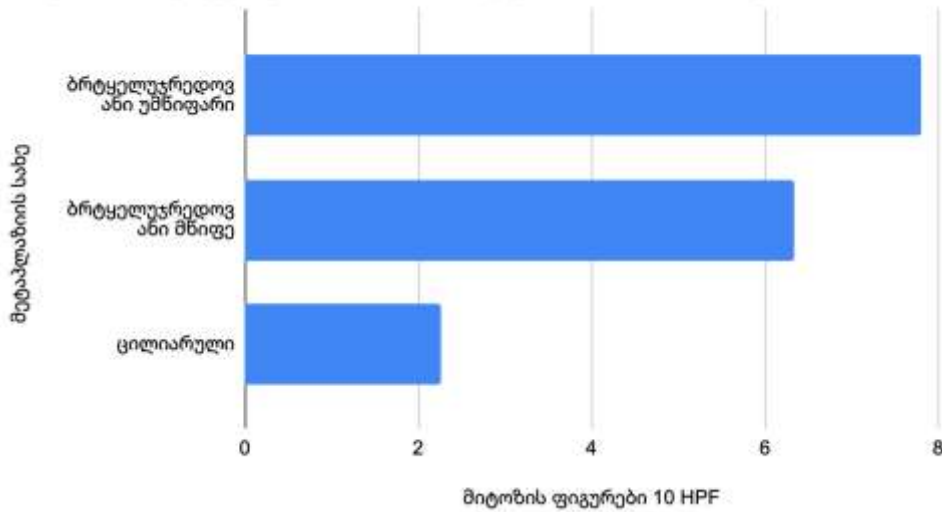
1. ანათლები დაიჭრა 4 მიკრონის სისქეზე;
2. დეპარაფინიზაცია, ჰიდრატაცია დეიონიზებულ წყალში.
3. ერთი მოცულობა 2% ქელატინის ხსნარი და ორი მოცულობა ვერცხლის ნიტრატის ხსნარის ნარევის მოთავსდა სლაიდზე და დაიფარა მთლიანად;
4. ანათლები ინკუბატორში 37°C ტემპერატურაზე დაყოვნდა 15 წუთის განმავლობაში.
5. ვერცხლის კოლოიდი ჩამოირეცხა დეიონირებული წყლით.
6. ანათლები დეჰიდრატირდა ქსილოლით და დაფიქსირდა ბიომაუნთის ხსნარით;

ჰისტოპათოლოგიური და ჰისტოქიმიური პრეპარატების ციფრული გამოსახულება გადატანილი იქნა პათოლოგიის რაოდენობრივი შეფასების ციფრულ პროგრამა **QuPath V0.4.3-**ში.

### კვლევის შედეგები

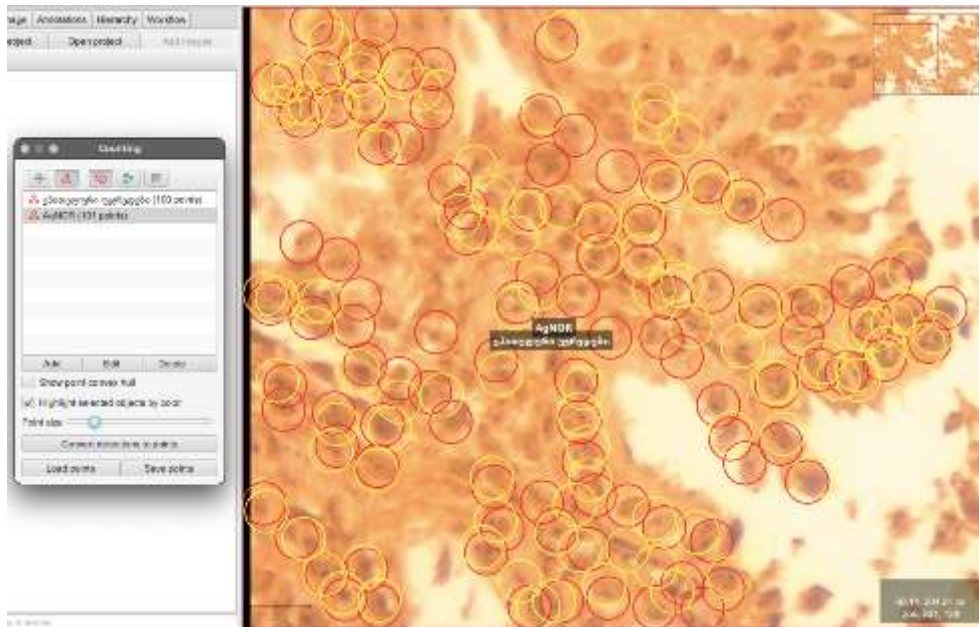
კვლევისთვის შერჩეულ საკვლევ ჯგუფებში 10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში შეფასდა მიტოზური ფიგურების რაოდენობა, რომლის საშუალო მაჩვენებელი მაქსიმალური იყო ენდომეტრიუმის უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიის შემთხვევებში 7.8 HPF და მინიმალური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში - 2.26 HPF.

## მიტოზის ფიგურები 10 HPF / მეტაპლაზიის სახე



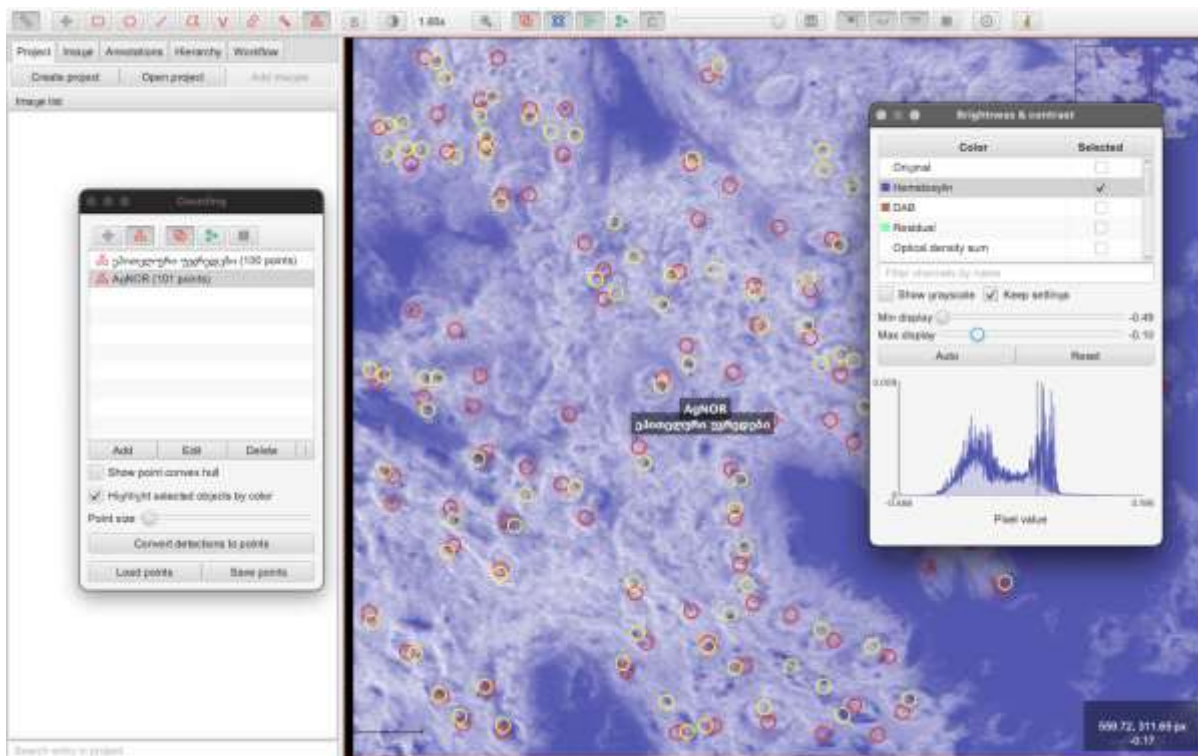
დიაგრამა 2: მიტოზური ფიგურების განაწილება მეტაპლაზიის სხვადასხვა ტიპებში

AgNOR-ის ტექნოლოგიით შეღებილი ანათლების ციფრული გამოსახულება მაღალი მხედველობის ველის 400X შეყვანილი იქნა ციფრული პათოლოგიის პროგრამაში QuPath-ში და განისაზღვრა AgNOR-ით მონიშნული წერტილების საერთო რაოდენობა 100 უჯრედში და ასევე AgNOR-ის მაჩვენებლად განისაზღვრა AgNOR-ის წერტილების საერთო რაოდენობის შეფარდება 100-ზე.



სურათი 1: ნაჩვენებია ეპითელიური უჯრედების მონიშვნის -100 უჯრედი; და AgNOR-ის წერტილების შეფასების პროცესი





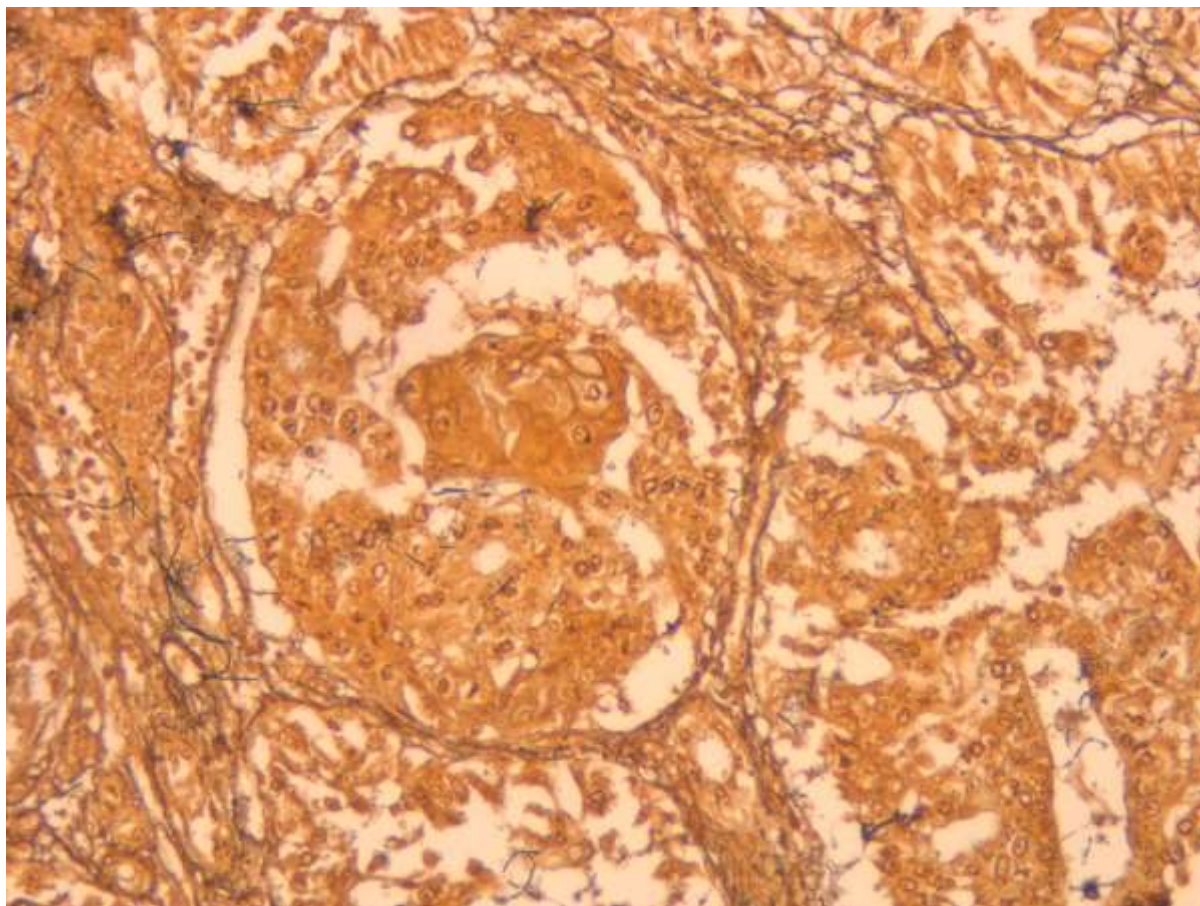
სურათი 2: ნაჩვენებია AgNOR-ის მონიშნული წერტილების შეფასების ციფრული ანალიზი

მეტაპლაზიის სახე	შემთხვევათა რაოდენობა	პაციენტის საშუალო ასაკი	მიტოზის ფიგურები 10 HPF	AgNOR რიცხვი	სტანდარტული გადახრა	AgNOR მაჩვენებელი
ბრტყელუჯრედოვანი უმწიფარი	15	47,13	7,8	201,6	11,75	2,016
ბრტყელუჯრედოვანი მწიფე	15	43,33	6,33	124,8	15,84	1,24
ცილიარული	15	45,8	2,26	82,3	10,5	0,82

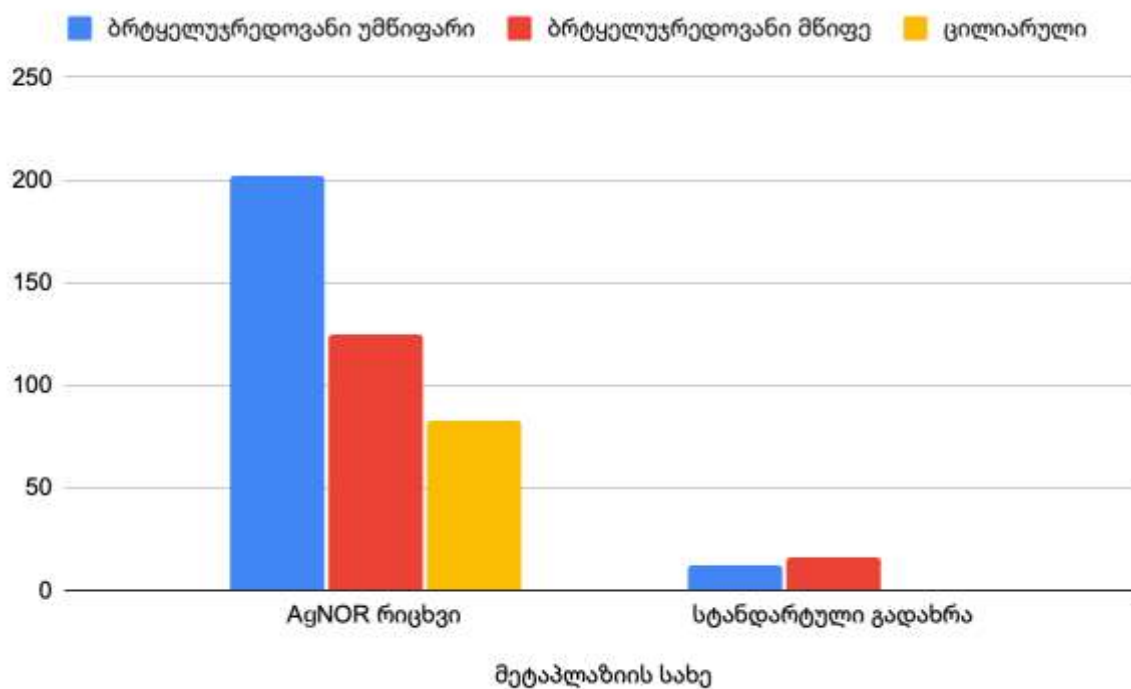
ცხრილი 2: საკვლევ ჯგუფებში AgNOR-ის შედეგების შედეგები

### კვლევის შედეგების ანალიზი

კვლევის შედეგების საფუძველზე გამოვლინა მაქსიმალური AgNOR-ის რიცხვი ენდომეტრიუმის უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევებში 201.6 ხოლო მინიმალური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში. AgNOR-ის რიცხვის ყველაზე მინიმალური სტანდარტული გადახრით გამოირჩეოდა ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევები რაც ამ ჯგუფში ყველაზე ნაკლებ ვარიაბელურობაზე მეტყველებს. AgNOR-ის მაჩვენებელი ასევე აჩვენებდა ანალოგიურ დინამიკას მაქსიმალური მაჩვენებლით ენდომეტრიუმის უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევებში - 2.016 ხოლო მინიმალური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში - 0.82;



სურათი 3: სურათზე ნაჩვენებია უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევა შეღებილი AgNOR-ის ტექნოლოგიით 400X;



დიაგრამა 3: ნაჩვენებია საკვლევ გგუფებში AgNOR-ის რიცხვისა და სტანდარტული გადახრის განაწილება

## დასკვნები

შესწავლილ ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიის შემთხვევებში AgNOR-ის რიცხვის მაქსიმალური მაჩვენებლითა და შესაბამისად მაქსიმალური პროლიფერაციული აქტივობით გამოირჩევა უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის შემთხვევები, აღნიშნულ ჯგუფში AgNOR-ის რიცხვის საშუალო მაჩვენებელი 1.61ჯერ მეტია მწიფე ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიის საშუალო მაჩვენებელზე და 2.44ჯერ ცილიარული მეტაპლაზიის საშუალო მაჩვენებელზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე AgNOR-ის დამატებითი შეღებვის მეთოდი რეკომენდებულია გამოყენებული იქნას რუტინულ დიაგნოსტიკურ პრაქტიკაში ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიების შემთხვევებში როგორც დამატებითი საშუალება პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებისათვის.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Kaku T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Sugihara K, Kamura T, Nakano H. Endometrial metaplasia associated with endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 1992;80(5):812–6.
2. Johnson TL, Kini SR. Endometrial metaplasia as a source of atypical glandular cells in cervicovaginal smears. *Diagn Cytopathol*. 1996 Feb;14(1):25–31.
3. Hendrickson MR, Kempson RL. The differential diagnosis of endometrial adenocarcinoma. Some viewpoints concerning a common diagnostic problem. *Pathology*. 1980;12(1):35–61.
4. Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: A spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol*. 2011 Feb;64(2):97–106.
5. Wu P, Lv Q, Guan J, Shan W, Chen X, Zhu Q, et al. Clinical implications of morular metaplasia in fertility-preserving treatment for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Oct 1;306(4):1135–46.
6. Travaglino A, Inzani F, Santoro A, Arciuolo D, Piermattei A, Pasquini S, et al. Endometrial Metaplastic/Reactive Changes Coexistent with Endometrial Hyperplasia and Carcinoma: A Morphological and Immunohistochemical Study. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2023 Jul 7];12(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35054228>
7. SVANADZE T, GACHECHILADZE M, BURKADZE G. PROBLEMATIC ISSUES IN THE EVALUATION OF MOLECULAR CHARACTERISTICS AND POTENTIAL NEOPLASTIC TRANSFORMATION OF CERVICAL METAPLASIA. *EXPERIMENTAL & CLINICAL MEDICINE GEORGIA*. 2021 Oct 11;
8. Metreveli B, Gagua D, Burkadze G, Kepuladze S. PROLIFERATIVE CHARACTERISTICS OF EUTOPIIC AND ECTOPIC ENDOMETRIUM IN ADENOMYOSIS USING AgNOR

TECHNOLOGY. GEORGIAN SCIENTISTS [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2023 May 14];5(1):59–71. Available from: <https://journals.4science.ge/index.php/GS/article/view/1394>

9. Tavdgiridze N, Tevdorashvili G, Kepuladze S, Burkadze G. ASSESSMENT OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF IMMATURE OVARIAN TERATOMAS USING AgNOR TECHNOLOGY. GEORGIAN SCIENTISTS. 2023 Mar 21 [cited 2023 May 14];5(1):233–48. Available from: <https://journals.4science.ge/index.php/GS/article/view/1567>
10. Meshveliani P, Didava G, Tomadze G, Kepuladze S, Burkadze G. EVALUATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF PRE-TUMOR AND TUMOR PROCESSES OF BARRETT'S ESOPHAGUS USING AGNOR TECHNOLOGY. GEORGIAN SCIENTISTS [Internet]. 2023 Apr 23 [cited 2023 May 14];5(2):49–62. Available from: <https://journals.4science.ge/index.php/GS/article/view/1687>

## Evaluation of proliferative activity of endometrial metaplasias by AgNor technology

Teona Turashvili, Giorgi Tevdorashvili, Shota Kepuladze, Giorgi Burkadze

Tbilisi State Medical University

### Abstract

Endometrial metaplasia represents the transformation of glandular structures of the endometrium into other functionally and morphologically different tissue. The presence of endometrial metaplasias can be observed during other concomitant, both benign and malignant processes. Accordingly, endometrial metaplasia occurs separately or together with other histopathological changes. Different types of endometrial metaplasia are chosen, the most common of which is ciliary metaplasia. Determining the biological behavior and prognosis of a tumor is a very difficult process and requires the use of various technologies, sophisticated and specialized tools and techniques, which are also diagnostically inefficient. The AgNOR staining technique is quick and easy to perform. It can be performed on candles embedded in paraffin. The aim of our study was to evaluate the proliferative activity of endometrial metaplasias using AgNor technology. Based on the results of the study, it was revealed that the maximum proliferative activity was observed in cases of immature squamous cell metaplasia of the endometrium. AgNOR technology can be used in routine diagnostic practice as an aid to determine the proliferative activity of cells and, accordingly, the prognosis.

**Key words:** endometrial metaplasia; AgNOR; proliferative activity



## On the conditional distribution of the sum of $m$ –dependent vectors

Zurab Kvatadze \*, Beqnu Parjiani\*\* and TSiala Kvatadze \*\*\*

\* Professor of the Department of Mathematics of Georgian Technical University; \*\* Associate Professor of Department of Mathematics of Georgian Technical University; \* Invited Lecturer in Statistics, International Black Sea University

### Abstract

On the probability space  $(\Omega, F, P)$  is considered a stationary (in the narrow sense) two-component sequence  $\{\xi_i, Y_i\}_{i \geq 1}$ .  $Y_i : \Omega \rightarrow R^k$  is conditionally  $m$  –independent vectors sequence

The decomposition  $S_n = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n [Y_i - EY_1] = S_{n1} + S_{n2}$  is applied, where

$S_{n1} = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n [Y_i - E(Y_i | \xi_i)]$  and  $S_{n2} = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n [E(Y_i | \xi_i) - EY_1]$ . Is proved that if

$F_{S_{n2}}(\cdot) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} Q(\cdot)$  and  $Q(\cdot)$  is nondegenerate distribution, then for each  $x, y \in R^k$

$P\left(\Phi_{R_m}(x - y) \leq F_{S_n | \bar{\xi}_{1n}}(x) \leq \Phi_{R_m}(x + y)\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} Q(y) - Q(-y)$ , where

$R_m = R_0^{(0)} + \sum_{p=1}^m \left[ R_0^{(p)} + (R_0^{(p)})^T \right]$ ,  $R_0^{(p)} = E \text{cov}(Y_1, Y_{1+p} | \bar{\xi}_{1n})$ ,  $\bar{\xi}_{1n} = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$  is fixed trajectory of

control sequence. When  $\{\xi_i\}_{i \geq 1}$  is a finite ergodic Markov's chain with one class of ergodicity, then is shown that  $Q(\cdot) = R_{T_\mu}(\cdot)$ , where  $T_\mu$  is expressed by chain parameters. When a chain has cyclic subclasses, the existence of the corresponding limiting characteristics is understood in the sense of Cesaro.

When solving many practical problems, the question arises of constructing statistical estimates of parameters by dependent observations. For example, in a study conducted to determine the rating model of vocational colleges, the data obtained from a survey of students are dependent on each other, due to the fact that they are obtained from the same social group. (R. Chartolani, N. Durglishvili, Z. Kvatadze. Optimization of a State Financing Model of Vocational Colleges. Proc. A. Razmadze Math. Inst. 2015. 169.(2-15), pp. 23-31). Also, the dependence of data in various studies of the geophysical direction cannot be neglected. For example, in the pre-earthquake (preparatory) period, tectonic processes in rocks develop continuously in time, and therefore records of any characteristic taken at discrete points in time depend on each other as

manifestations of one whole. Proceeding from similar considerations, when determining the law of distribution of various populations, density estimates are constructed by dependent observations. For example, nonparametric density estimates and estimates of regression coefficients are known, built by observations connected in a Markov chain (Yakowitz Sidney (1989) Nonparametric density and regression estimation for Markov sequences without mixing assumptions. 85721–Journal of Multivariate Analysis, 30: 124-136. Arisona, USA). Conditionally independent observations and observations with a chain dependence are also considered. The accuracies of density estimates constructed by such observations by the  $L_2$  metric (Z, Kvatadze, B. Phardjani. On the Exsactness of Distribution Density Estimates Constructed by Some Class of Dependent Observations. Mathematics and Statistics. 2019 Vol. 7(4), pp. 135-145. SAN JOSE) and by the  $L_1$  metric (B. Parjiani, L. Labadze, T. Kvatadze; Georgian Scientists, “On the accuracy by the metric L1 of the density estimation constructed by dependent observations” Vol. 5. Issue 1, pp. 308-321, 2023) are known.

To construct statistical estimates based on dependent observations and determine their unbiasedness, it is necessary to know the asymptotic distribution of sums of dependent random variables. At the present stage, the rich theory of summation of independent random variables (Normal Approximation Some Recent Advances. Sazonov V.V. Lecture Notes in Math. V. 79, Berlin, etc.: Springer. 1981.) is transferred to dependent random variables. In many problems, Markov dependence is used, which is one of the types of weak dependence. Questions of the limiting asymptotic behavior of sums of random variables of various types of dependency (weakly dependent, conditionally independent, connected in a Markov chain) are discussed in many papers. Sums of such random variables are often considered, the joint distribution of which is determined by some control sequence of random elements. Conditionally independent sequences (Bokuchava I. V. Limit theorems for conditionally independent sequences. (in Russian) Teor. Veroyatnost. i Primenen. XXIX. (1984). №1, p. 192-193) and sequences with chain dependence are considered. For example, articles by O'Brien (O' Braien G.L. Limit Theorems for Sum of Chain Dependent Processes. U. Appl. Probab., 1974, 11, 582-587), Y. Aleshkevichus (G. YU. Aleshkyavichus, On the central limit theorem for sums of random variables given on a Markov chain. (Russian) Lithuanian Mathematical Collected Works, Vilnius 6 (1966), №. 1, 15–22.), R. Chitashvili, T. Shervashidze, I. Bokuchava, Z. Kvatadze (Bokuchava I., Kvatadze Z., Shervashidze T. *On Limit theorem for random vectors controlled by a Marcov chain*. Prob. Theory and Math. Stat., Vol. 1, 1986, 239-250. VNU Science Press, Utrecht.) and other authors deal with these issues. In this paper, we discuss the class of sequences of conditionally  $m$ -independent vectors and the class of sequences of vectors with chain  $m$ -dependence. (Kvatadze Z., Shervashidze T. *Some limit theorems for I.I.D. and Conditionally independent random variables*. The second international Conference, “Problems of Cybernetics and Informatics”. September 10-12, 2008. Baku. Azerbaijan. Section № 4. “Applied Stochastic Analysis”. *Institute of Information Technologies of NASA*. Printing House of “Information Technology” Baku. 2008. Vol. II, 217-219). In the case of a non-regular ergodic chain, the sequence of functions is defined

on a sequence of vectors with a chain  $m$ -dependence. A representation in matrix form of the limit covariance matrix of the normalized sum of the sequence of these functions is obtained. The fundamental matrix and the corresponding limiting characteristics of the Markov chain in the case of cyclic subclasses are computed using the Cesaro summation.

The Levy-Prokhorov metric  $\rho(F, G) = \sup_{x \in R^k} |F(x) - G(x)|$  is often used when considering the convergence of distributions on the space of distribution functions. Therefore, the question of determining the limiting probability of the distribution of the sum of functions falling into a strip consisting of two normal shifted distributions is of natural interest. The article discusses the normalized sum of a sequence of conditionally  $m$ -dependent vectors. The limiting probability of the conditional distribution of this sum falling into the band consisting of two shifted normal distributions is determined. The covariance matrix of these distributions is expressed by the Markov chain parameters. A similar limiting probability is set for the normalized sum of a sequence of vectors with a chain  $m$ -dependence.

**Keywords:** Conditionally  $m$ -independent sequence, conditional distribution, Markov chain,  $m$ -dependent sequence controlled by the Markov chain.

2010 Mathematics Subject Classification. 60F05. 60J10. 60J20.

## Introduction

When solving practical problems, it is often necessary to build statistical estimates based on dependent observations. For example, time series used in psychological research or in economic parameter estimations, in most cases, consist of dependent data. Determining the accuracy and unbiasedness of the constructed estimates is related to the knowledge of the asymptotic distribution of the sums of dependent random variables. There is a spread of methods for studying the distribution of sums of independent random variables ([1]) over dependent random variables. The Markov dependence, which is one of the types of weak dependence, naturally enters this path. Limit theorems for weakly dependent sequences are expressed in terms of sigma-algebras generated by asymptotically separable segments of the sequence. An essential role in their approval is played by Bernstein's "sectioning" method, which uses the effect of dependence weakening with increasing distance between segments. Many authors study sums of random variables whose distribution is determined by some "control" sequence of random elements. Conditionally independent sequences ([2],[3]) and sequences with chain dependence ([4],[5]) are considered. In this paper, we consider a conditionally  $m$ -independent sequence of vectors and a sequence of vectors with a chain  $m$ -dependence. Let's calculate the limiting probability of their conditional distribution falling into the band created from two shifted normal distributions.

On the probability space  $(\Omega, F, P)$  we consider a two-component stationary (in the narrow sense) sequence



$$\{\xi_i, Y_i\}_{i \geq 1} \quad (1)$$

$\{\xi_i\}_{i \geq 1}$ ,  $(\xi_i : \Omega \rightarrow \Xi)$  is the control sequence. Assume that the set  $\Xi$  consists of a finite number of finite elements.  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$ ,  $(Y_i : \Omega \rightarrow R^k)$  is a sequence of conditionally  $m$ -independent vectors.

**Definition.** (see. [6]) The sequence  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$  from (1) is called a conditionally  $m$ -independent sequence if the vectors  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$  on a fixed trajectory  $\bar{\xi}_{1n} = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$  for an arbitrary natural number  $n$  become independent when their index difference exceeds  $m$ . In this case the distribution of  $Y_i$  is depends only on  $\xi_i$ . For arbitrary natural numbers  $i, l, n, j_1, j_2, \dots, j_l$ ,  $(2 \leq l \leq n; i \leq n; 1 \leq j_1 < j_2 < \dots < j_l \leq n)$  the equations are fulfilled:

$$\begin{aligned} \mathcal{P}_{(Y_j, Y_{j_2}, \dots, Y_{j_l}) | \bar{\xi}_{1n}} &= \mathcal{P}_{Y_{j_1} | \xi_{j_1}} * \mathcal{P}_{Y_{j_2} | \xi_{j_2}} * \dots * \mathcal{P}_{Y_{j_l} | \xi_{j_l}}, \quad \text{whenever } |j_p - j_q| > m, \quad \forall p, q \in \{1, 2, \dots, l\} \\ \mathcal{P}_{Y_i | \bar{\xi}_{1n}} &= \mathcal{P}_{Y_i | \xi_i}, \quad 1 < j_1 < j_2 < \dots < j_l < n, \quad i = \overline{1, n}, \end{aligned}$$

where  $\mathcal{P}_X$  is the distribution of  $X$ .

**Remark:** If  $\{\xi_i\}_{i \geq 1}$  is a Markov chain with discrete time, then the sequence  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$  is called a conditionally  $m$ -dependent sequence controlled by the Markov chain (sequence with chain  $m$ -dependence).

Let us give auxiliary lemmas.

Let's introduce notations :

$$\begin{aligned} \mu(\xi_j) &= E(Y_j | \xi_j), \quad \mu = E\mu(\xi_1) = EY_1 \\ R(\xi_j, \xi_r) &= E\left\{ [Y_j - \mu(\xi_j)] [Y_r - \mu(\xi_r)]^T | \xi_{1n} \right\}, \quad 1 \leq j, r \leq n \\ R_0^{(l)} &= ER(\xi_1, \xi_{1+l}), \quad R_0^{(-l)} = ER(\xi_{1+l}, \xi_1), \quad l = 0, \dots, m \\ R_m &= \sum_{l=-m}^m R_0^{(l)} = R_0^{(0)} + \sum_{l=1}^m \left[ R_0^{(l)} + (R_0^{(l)})^T \right], \end{aligned} \quad (1)$$

Consider sum  $S_n = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n [Y_i - \mu]$ . Let us use the same method that was used to determine the limit distribution of the sum  $S_n$  by fixing the trajectories  $\bar{\xi}_{1n}$  in [5]. Let us decompose the sum  $S_n$  on a fixed trajectory into two uncorrelated and asymptotically independent centered sums  $S_n = S_{n1} + S_{n2}$ :

$$S_{n1} = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{j=1}^n [Y_j - \mu(\xi_j)], \quad S_{n2} = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n [\mu(\xi_i) - \mu].$$

**Lemma 1.** (see [5]) Suppose that  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$  is a conditionally  $m$ -independent sequence in model (1). Let's say for arbitrary function  $\Psi : \Xi \rightarrow R^k$  when  $E\Psi_p(\xi_1) < \infty$  ( $p = \overline{1, k}$ ,  $\Psi(\cdot) = (\Psi_1(\cdot), \Psi_2(\cdot), \dots, \Psi_k(\cdot))$ ) almost everywhere an convergence is executed

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \Psi(\xi_j) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} E\Psi(\xi_1) \quad \text{a. e.} \quad (2)$$

Let's say

$$sp(R_m) < \infty \quad (3)$$

Then, for  $n \rightarrow \infty$ , the following convergences are fulfilled:

- a)  $\mathcal{P}_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}} \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}$  a. e.,
- b)  $\mathcal{P}_{S_{n1}} \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}$ ,
- c) If  $\mathcal{P}_{S_{n2}} \xrightarrow{W} \mathcal{P}$  then  $\mathcal{P}_{S_{n1}} \xrightarrow{W} \Phi_{R_m} * \mathcal{P}$

**Lemma 2.** (see. [7]) Let's say  $g : T \rightarrow T'$  is a continuous mapping of a  $T$  metric space into a  $T'$  metric space. If  $X_n \xrightarrow{d} X$  when  $n \rightarrow \infty$  then  $g(X_n) \xrightarrow{d} g(X)$ .

**Lemma 3.** (see. [7]) Assume that,  $X_n$ ,  $Z_n$  and  $X$  are random variables with values in a separable metric space  $T$ . Let's say when  $n \rightarrow \infty$  the limit equalities  $X_n \xrightarrow{d} X$  and  $\rho(X_n, Z_n) \rightarrow 0$  are satisfied, then  $Z_n \xrightarrow{d} X$ .

## Methodology

When proving the theorem, we use the methods applicable in article [5] by I. Bokuchava, T. Shervashidze and Z. Kvatadze. The sums  $S_{n1}$  and  $S_{n2}$  are uncorrelated and asymptotically independent (see. [5]). For calculated expressions in inequalities, we use the following representation  $E(\cdot) = E\left\{E(\cdot|\bar{\xi}_{1n})\right\}$ . This representation allows us to consider the terms of these sums on a fixed trajectory as independent quantities. We are investigating an ergodic chain that is not regular. Since there are cyclic subclasses, the existence of the fundamental matrix of a chain is understood in the sense of Cesaro (see.[8]). In [9], the representation of the covariance matrix of the limit distribution of the normalized sum of functions defined on a chain was obtained using the characteristics of the chain.

## Main Results

**Theorem 1.** Suppose that  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$  is a conditionally  $m$ -dependent sequence in model (1). Suppose the control sequence  $\{\xi_i\}_{i \geq 1}$  satisfies condition (2) and inequality (3) is fulfilled. Then the following propositions are true:

- a) Let's say  $\mathcal{P}_{S_{n2}}$  is weakly converges to some non degenerate distribution  $Q$  with distribution function  $Q(\cdot)$ , then for arbitrary vectors  $x, y$ , ( $x, y \in R^k$ ) when  $n \rightarrow \infty$  there is a convergence

$$\mathbf{P}\left\{\Phi_{R_m}(x-y) \leq F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\right\} \rightarrow Q(y) - Q(-y) \quad (4)$$

- b) The opposite is true, if (4) is true, then  $\mathcal{P}_{S_{n2}} \xrightarrow{W} Q$ .

**Proof.** Let's use the following representations

$$\begin{aligned} \mathbf{P}\left\{\Phi_{R_m}(x-y) \leq F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\right\} &= \mathbf{P}\left\{\Phi_{R_m}(x-y) \leq F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\right\} = \\ &= \mathbf{P}\left\{F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\right\} - \mathbf{P}\left\{F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) \geq \Phi_{R_m}(x-y)\right\} - 1 \equiv \end{aligned}$$

$$= \mathbb{P}\{M_n \leq 0\} - \mathbb{P}\{L_n \geq 0\} - 1 \quad (5)$$

$$\mathbb{P}\{\Phi_{R_m}(x-y) \leq \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\} \equiv \mathbb{P}\{M_n^1 \leq 0\} - \mathbb{P}\{L_n^1 \geq 0\} - 1 \quad (6)$$

where

$$M_n = F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x+y);$$

$$M_n^1 = \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x+y);$$

$$L_n = F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x-y);$$

$$L_n^1 = \{\Phi_{R_m}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x-y)\}.$$

On the space where the sequence (1) is given, let's determine the random variable  $\eta$  with distribution  $Q$ . Due the continuity and monotonicity of the function  $\Phi_{R_m}(\cdot)$

$$\begin{aligned} & \mathbb{P}\{\Phi_{R_m}(x-y) \leq \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y)\} = \\ & = \mathbb{P}\{-y \leq S_{n2} \leq y\} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}\{-y \leq \eta \leq y\} = Q(y) - Q(-y). \end{aligned} \quad (7)$$

Let us show that the quantities  $M_n$  and  $L_n$  have the same limiting distributions as the quantities  $M_n^1$  and  $L_n^1$  (respectively).

$\Phi_{R_m}(x-t)$  is continuous with respect to  $t$ , and  $\mathcal{P}_{S_{n2}} \xrightarrow{W} \mathcal{P}_\eta$ , therefore, by virtue of Lemma 2, when  $n \rightarrow \infty$ , the following convergences are fulfilled

$$M_n^1 = \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x+y) \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}(x-\eta) - \Phi_{R_m}(x+y),$$

$$L_n^1 = \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x-y) \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}(x-\eta) - \Phi_{R_m}(x-y).$$

Let us introduce the distance between the functions  $f(\cdot)$  and  $g(\cdot)$  as following:

$$\rho(f(\cdot), g(\cdot)) = \sup_{x \in R^k} |f(x) - g(x)|.$$

It is clear that

On a fixed trajectory  $\bar{\xi}_{1n} = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$ , the sum  $S_{n2}$  becomes equal to some specific (trajectory dependent) number. Therefore, it is clear that the following equations hold

$$\begin{aligned} & \rho(M_n, M_n^1) = \rho(L_n, L_n^1) = \\ & = \sup_{x \in R^k} |F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x-S_{n2}) - \Phi_{R_m}(x-S_{n2})| = \sup_{x \in R^k} |F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x) - \Phi_{R_m}(x)|. \end{aligned}$$

By virtue of Lemma 1, when  $n \rightarrow \infty$  we have

$$\sup_{x \in R^k} |F_{S_{n1}|\bar{\xi}_{1n}}(x) - \Phi_{R_m}(x)| \rightarrow 0 \quad \text{a. e.}$$

Therefore

$$\rho(M_n, M_n^1) \xrightarrow{P} 0, \quad \rho(L_n, L_n^1) \xrightarrow{P} 0.$$

By virtue of Lemma 3, we will have

$$M_n \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}(x-\eta) - \Phi_{R_m}(x+y),$$

$$L_n \xrightarrow{W} \Phi_{R_m}(x-\eta) - \Phi_{R_m}(x-y).$$

We have obtained that the random vectors  $M_n$  and  $L_n$  have the same limiting distributions as the vectors  $M_n^1$  and  $L_n^1$ . According to equalities (5) and (6) we will have

$$\begin{aligned} & \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P} \left\{ \Phi_{R_m}(x-y) \leq F_{S_n|\bar{\xi}_n}(x) \leq \Phi_{R_m}(x+y) \right\} = \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbf{P}\{M_n \leq 0\} + \mathbf{P}\{L_n \geq 0\} - 1) = \\ & = \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbf{P}\{M_n^1 \leq 0\} + \mathbf{P}\{L_n^1 \geq 0\} - 1) = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P} \left\{ \Phi_{R_m}(x-y) \leq \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y) \right\} = \\ & = Q(y) - Q(-y) \end{aligned}$$

The proof of point b) is obtained from the fact that the random vectors  $M_n$  and  $L_n$  have the same limiting distributions as the vectors  $M_n^1$  and  $L_n^1$  respectively. According to equalities (5) and (6) we will have

$$\begin{aligned} & \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P} \left\{ \Phi_{R_m}(x-y) \leq \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y) \right\} \equiv \\ & \equiv \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbf{P}\{M_n^1 \leq 0\} + \mathbf{P}\{L_n^1 \geq 0\} - 1) = \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbf{P}\{M_n \leq 0\} + \mathbf{P}\{L_n \geq 0\} - 1) = \\ & = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P} \left\{ \Phi_{R_m}(x-y) \leq F_{S_n|\bar{\xi}_n}(x) \leq \Phi_{R_m}(x+y) \right\} \rightarrow Q(y) - Q(-y). \end{aligned}$$

On the other hand

$$\mathbf{P} \left\{ \Phi_{R_m}(x-y) \leq \Phi_{R_m}(x-S_{n2}) \leq \Phi_{R_m}(x+y) \right\} \equiv \mathbf{P} \{-y \leq S_{n2} \leq y\}$$

from this we will obtain b).

Let's suppose that  $\{\xi_n\}_{n \geq 1}$  is a finite, homogeneous, stationary, ergodic Markov chain with one class of ergodicity, which may contain cyclic subclasses. Let's say the set of states of the Markov chain is  $\Xi = \{b_1, b_2, \dots, b_r\}$ . The limiting stationary distribution is  $\pi = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_r)$ .

Consider a function  $f : \Xi \rightarrow R^k$  defined on a chain that satisfies the conditions of Lemma 1. In this case, it is known (see [8]) that for the sum  $U_n = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{j=1}^n [f(\xi_j) - Ef(\xi_j)]$  when  $n \rightarrow \infty$  the following convergences take place

$$\text{cov}(U_n) \rightarrow T_f,$$

$$\mathcal{P}_{U_n} \xrightarrow{w} \Phi_{T_f}.$$

Matrix  $T_f = (t_{f,i,j})_{i,j=\overline{1,k}}$  elements are expressed by Markov chain parameters

$$t_{f,i,j} = \sum_{\alpha,\beta}^r (\pi_\alpha z_{\alpha\beta} + \pi_\beta z_{\beta\alpha} - \pi_\alpha \pi_\beta - \pi_\alpha \delta_{\alpha\beta}) f_i(\alpha) f_j(\beta), \quad i, j = \overline{1,k}. \quad (8)$$

where  $Z$  is the fundamental matrix of the chain

$$Z = [I - (P - \Pi)]^{-1} = I + \left( \sum_{j=1}^{\infty} (P^j - \Pi) \right)_c = \|z_{\alpha\beta}\|_{\alpha,\beta=\overline{1,r}},$$

$$\Pi = \|\pi_{\alpha\beta}\|_{\alpha,\beta=\overline{1,r}}, \quad \pi_{\alpha\beta} = \pi_\beta, \quad \alpha, \beta = \overline{1,r},$$

and



$$\bar{\mu} = \begin{pmatrix} \mu_1(b_1), \mu_1(b_2), \dots, \mu_1(b_r) \\ \mu_2(b_1), \mu_2(b_2), \dots, \mu_2(b_r) \\ \dots \\ \mu_k(b_1), \mu_k(b_2), \dots, \mu_k(b_r) \end{pmatrix} \equiv \begin{pmatrix} \mu_1(1), \mu_1(2), \dots, \mu_1(r) \\ \mu_2(1), \mu_2(2), \dots, \mu_2(r) \\ \dots \\ \mu_k(1), \mu_k(2), \dots, \mu_k(r) \end{pmatrix},$$

Accordingly  $T_\mu = (t_{\mu_{i,j}})_{i,j=\overline{1,k}}$ , where

$$t_{\mu_{i,j}} = \sum_{\alpha,\beta} (\pi_\alpha z_{\alpha\beta} + \pi_\beta z_{\beta\alpha} - \pi_\alpha \pi_\beta - \pi_\alpha \delta_{\alpha\beta}) \mu_i(\alpha) \mu_j(\beta), \quad i, j = \overline{1,k}. \quad (11)$$

And  $\delta_{\alpha\beta}$  is the Kronecker symbol.

**Theorem 2.** Suppose that  $\{Y_i\}_{i \geq 1}$  is a sequence with a chain  $m$ -dependence in model (1). Suppose the control sequence  $\{\xi_i\}_{i \geq 1}$  satisfies condition (2) and inequality (3) is fulfilled. Suppose  $\{\xi_n\}_{n \geq 1}$  is a finite, homogeneous, stationary, ergodic Markov chain with one ergodicity class, which may contain cyclic subclasses. Let's say the set of states of the Markov chain is  $\Xi = \{b_1, b_2, \dots, b_r\}$ . The limiting stationary distribution is  $\pi = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_r)$ . Then in the above notation for any vectors  $(x, y \in R^k)$  when  $n \rightarrow \infty$  occurs the convergence  $x, y$

$$P\left\{\Phi_{R_m}(x - y) \leq F_{S_n|\Xi_n}(x) \leq \Phi_{R_m}(x + y)\right\} \rightarrow \Phi_{T_\mu}(y) - \Phi_{T_\mu}(-y) \quad (12)$$

**Proof.** The proof of the theorem is carried out similarly to Theorem 1. It is only necessary to take into account that the conditions of Theorem 2 include the conditions of Theorem 1. At the moment, it is known that the limit distribution of the sum  $S_{n_2}$  is expressed by the parameters of the Markov chain. In particular, its limiting covariance matrix is established. It can be seen from (10) that at  $n \rightarrow \infty$

$$\mathcal{P}_{S_{n_2}} \xrightarrow{w} \Phi_{T_\mu}.$$

This means that instead of a distribution of  $Q(\cdot)$ , we can consider a distribution of  $\Phi_{T_\mu}(\cdot)$ . The form of the matrix  $T_\mu$  in the presence of cyclic subclasses is obtained with the help of Cesaro convergence.

### Discussion

In the particular case when the Markov chain is regular (does not contain cyclic subclasses) and  $\{Y_n\}_{n \geq 1}$  are one-dimensional ( $k = 1$ ) discrete random variables, then an analogue of (11) was obtained in [10]. From here we can obtain (11) by the Cramer-Wold method. However, this does not give us the matrix representation (10). In [8], the case  $k = 1$  was considered, when the Markov chain already contains cyclic subclasses. In [9], a matrix representation (9) was obtained in the general case when  $k > 1$  and the chain has cyclic subclasses. In this case, as in [8], the result is obtained using Cesàro convergence. An analog of

Theorem 2 was obtained in [11] for one-dimensional integer random variables connected by a regular Markov chain. This result was generalized in [12] by partially removing the restriction on random variables. Conditionally  $m$ -independent and chain  $m$ -dependent one-dimensional random variables are discussed in [12]. The case when the chain has no cyclic subclasses is considered. Analogues (4) and (12) are obtained for this particular case.

### Conclusion.

In the work, we have established the probability of the conditional distributions of partial sums of a sequence of conditionally  $m$ -independent of random vectors falling into a strip consisting of two shifted normal distributions. From this theorem, a similar result is obtained for sequences of random vectors with a chain  $m$ -dependence. This latter is a generalization of the result obtained by Z. Bezhaeva [11] to the multidimensional case, when the chain is not regular and has cyclic subclasses. A matrix representation of the covariance matrix of this shifted normal distribution with characteristics of a Markov chain is given. These characteristics are established in the sense of convergence and summation according to Cesàro.

### REFERENCES

1. Normal Approximation Some Recent Advances. Sazonov V. V. Lecture Notes in Math. V. 79, Berlin, etc., Springer. 1981. <https://www.amazon.com/Normal-Approximation-Advances-Lecture-Mathematics/dp/3540108637>
2. Bokuchava I. V. Limit theorems for conditionally independent sequences. (in Russian) Teor. Veroyatnost. i Primenen. XXIX. (1984). №1, p. 192-193. [https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=tv&paperid=1992&option\\_lang=rus](https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=tv&paperid=1992&option_lang=rus)
3. Kvatadze Z., Shervashidze T. *Some limit theorems for I.I.D. and Conditionally independent random variables*. The second international Conference, “Problems of Cybernetics and Informatics”. September 10-12, 2008. Baku. Azerbaijan. Section № 4. “Applied Stochastic Analysis”. [www.pci2008.science.az/4/12.pdf](http://www.pci2008.science.az/4/12.pdf). Azerbaijan National Academy of Sciences. *Institute of Information Technologies of NASA*. Printing House of “Information Technology” Baku. 2008. Vol. II, 217-219., <https://ict.az/uploads/konfrans/PCI2008/Pci%202008%20v%202/58.pdf>
4. O’ Brien G. L. Limit Theorems for Sum of Chain Dependent Processes. U. Appl. Probab., 1974, 11, 582-587. <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-applied-probability/article/abs/limit-theorems-for-sums-of-chaindependent-processes/279300A95BD1750B2E32FFD49AAA1B78>
5. Bokuchava I., Kvatadze Z., Shervashidze T. *On Limit theorem for random vectors controlled by a Markov chain*. Prob. Theory and Math. Stat., Vol. 1, 1986, 231-250. VNU Science Press, Utrecht. <https://doi.org/10.1515/9783112319000-018> ;
6. Kvatadze Z., Pharjiani B., Kvatadze TS., One Example of  $m$ -Dependent Vector’s Sequence. Report of XXXV enlarged session of the seminar of Ilia Vekua Institute of Applied Mathematics (VIAM), of



- Ivane Javakhisvili Tbilisi State University (TSU). Sept. 16-19., 2021; Volume, 35. pp. 51-54.  
[http://www.viam.science.tsu.ge/enl\\_ses/vol35/vol35.html](http://www.viam.science.tsu.ge/enl_ses/vol35/vol35.html) ;
7. Billingsley P. Convergence of probability measures (in Russian). Moscow. “Nauka”, 1971.  
<http://bibliofilspb.ru/item.php?id=15498739> ;
  8. J. G. Kemeny, J. L. Snell, Finite Markov chains. The university series in undergraduate mathematics. USA: Springer-Verlag; 1963, p. 272,  
<https://www.math.pku.edu.cn/teachers/yaoy/Fall2011/Kemeny-Snell1976.pdf>
  9. Kvatadze Z., Kvatadze TS. Limiting Distribution of a Sequence of Functions Defined on a Markov Chain. Proceedings of A. Razmadze Mathematical institute. Vol. 174. 2020. issue 2, 199-205.  
[https://rmi.tsu.ge/transactions/TRMI-volumes/174-2/v174\(2\)-8.pdf](https://rmi.tsu.ge/transactions/TRMI-volumes/174-2/v174(2)-8.pdf) ;
  10. Doob J. Probabilistic processes. (in Russian). 1956, M. “Fizmatgiz”. p. 772;
  11. Bežavaeva Z. I. Limit theorems for conditional Markov chains (in Russian). Teor. veroyatn. i primen., 1971, v. XVI, № 3, p. 437–445.  
[https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=tv&paperid=2257&option\\_lang=eng](https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=tv&paperid=2257&option_lang=eng);
  12. Kvatadze Z., Shervashidze T., On Limit Theorems for Conditionally Independent Random Variable Controlled by a Finite Markov Chain. Probability Theory and Mathematical Statistics (Proc. 5<sup>th</sup> Japan-USSR Symposium on Probability Theory. Kyoto. July 8-14 1986). Lecture Notes in Mathematics. Vol. 1299, p. 250-259 Springer-Verlag, Berlin. etc., 1987. DOI ·  
<https://doi.org/10.1007/BFb0078480>

## m დამოკიდებულ ვექტორთა ჯამის პირობითი განაწილების შესახებ

ზურაბ ქვათაძე\*, ბექნუ ფარჯიანი\*\*, ციალა ქვათაძე\*\*\*

\* სტუ-ს მათემატიკის დეპარტამენტი. პროფესორი, \*\* სტუ-ს მათემატიკის დეპარტამენტი. ასოცირებული პროფესორი, \*\*\* სტატისტიკის ლექტორი, შავი სღვის საერთაშორისო უნივერსიტეტი,

### აბსტრაქტი

მრავალი პრაქტიკული ამოცანის გადაჭრის დროს დგება დამოკიდებული დაკვირვებებით პარამეტრების სტატისტიკური შეფასებების აგების საკითხი. მაგალითად პროფესიული კოლეჯების რანჟირების მოდელის დასადგენად ჩატარებულ კვლევაში სტუდენტების გამოკითხვით მიღებული მონაცემები დამოკიდებულია ერთმანეთზე, გამომდინარე იქედან, რომ ისინი მიღებულია ერთი სოციუმის ჯგუფიდან (R. Chartolani, N. Durglishvili, Z. Kvatadze. Optimization of a State Financing Model of Vocational Colleges. Proc. A. Razmadze Math. Inst. 2015. 169.(2-15), pp. 23-31). ასევე ვერ უგულვებელყოფთ მონაცემთა დამოკიდებულებას გეოფიზიკური მიმართულების სხვადასხვა კვლევების დროსაც. მაგალითად მიწისძვრის წინა (მოსამზადებელ) პერიოდში ქანებში მიმდინარე ტექტონიკური პროცესები დროში უწყვეტად ვითარდება და შესაბამისად დისკრეტულ მომენტებში აღებული ნებისმიერი მახასიათებლის ჩანაწერები როგორც ერთი მთლიანის გამოვლინებები დამოკიდებულია ერთმანეთზე. ანალოგიური მოსაზრებებიდან გამომდინარე სხვადასხვა პოპულაციების განაწილების კანონის დადგენის დროს ხდება სიმკვრივის შეფასების აგება დამოკიდებული დაკვირვებებით. მაგალითად ცნობილია სიმკვრივის არაპარამეტრული შეფასებები და რეგრესიის კოეფიციენტების შეფასებები რომლებიც აგებულია მარკოვის ჯაჭვად შეკრული დაკვირვებებით (Yakowitz Sidney (1989) Nonparametric density and regression estimation for Markov sequences without mixing assumptions. 85721–Journal of Multivariate Analysis, 30: 124-136. Arisona, USA). ასევე განიხილება პირობითად დამოუკიდებელი და ჯაჭვურად დამოკიდებული დაკვირვებები. ცნობილია მათი საშუალებით აგებული სიმკვრივის გულოვანი შეფასებები და მათი სიზუსტე  $L_2$  მეტრიკით (Z, Kvatadze, B. Phardjiani. On the Exsactness of Distribution Density Estimates Constructed by Some Class of Dependent Observations. Mathematics and Statistics. 2019 Vol. 7(4), pp. 135-145. SAN JOSE) და  $L_1$  მეტრიკით (B. Parjiani, L. Labadze, T. Kvatadze; Georgian Scientists, “On the accuracyby the metric L1 of the density estimation constructed by dependent observations” Vol. 5. Issue 1, pp. 308-321, 2023).

დამოკიდებული დაკვირვებებით სტატისტიკური შეფასებების ასაგებად და მათი ძალმოსილობის დასადგენად საჭიროა დამოკიდებელი შემთხვევითი სიდიდეების ჯამების განაწილების ასიმპტოტიკის ცოდნა. თანამედროვე ეტაპზე ხდება დამოუკიდებელ შემთხვევით სიდიდეთა შეკრების მდიდარი თეორიის (Normal Approximation Some Recent Advances. Sazonov V. V. Lecture Notes in Math. V. 79, Berlin, etc., :Springer. 1981.) გადატანა დამოკიდებულ შემთხვევით სიდიდეებზე. მრავალ ამოცანაში გამოიყენება მარკოვული დამოკიდებულება, რომელიც სუსტად დამოკიდებულების ერთ-ერთი სახეა. სხვადასხვა ტიპის დამოკიდებულების (სუსტად დამოკიდებული, პირობითად დამოუკიდებული,

მარკოვის ჯაჭვად შეკრული) შემთხვევითი სიდიდეების ჯამების ზღვართი ასიმპტოტიკის საკითხები მრავალ ნაშრომშია გადმოცემული. ხშირად განიხილება ისეთ შემთხვევით სიდიდეთა ჯამები, რომელთა ერთობლივი განაწილება განისაზღვრება შემთხვევით ელემენტთა რაიმე მმართველი მიმდევრობით. განიხილება პირობითად დამოუკიდებელი (Bokuchava I. V. Limit theorems for conditionally independent sequences. (in Russian) *Teor. Veroyatnost. i Primenen.* XXIX. (1984). №1, p. 192-193) და ჯაჭვურად დამოკიდებული მიმდევრობები. ამ საკითხებს ეხება მაგალითად გ. ობრაინის ( O' Braien G.L. Limit Theorems for Sum of Chain Dependent Processes. *U. Appl. Probab.*, 1974, 11, 582-587); ი. ალემჰიავიჩუსის ( G. YU. Aleshkyavichus, On the central limit theorem for sums of random variables given on a Markov chain. (Russian) *Lithuanian Mathematical Collected Works*, Vilnius 6 (1966), №. 1, 15-22.); რ. ჩიტაშვილის, თ. შერვაშიძის, ი. ბოკუჩავას, ზ. ქვათაძის (Bokuchava I., Kvatadze Z., Shervashidze T. *On Limit theorem for random vectors controlled by a Marcov chain.* *Prob. Theory and Math. Stat.*, Vol. 1, 1986, 239-250. VNU Science Press, Utrecht.) და სხვათა ნაშრომები. წინამდებარე ნაშრომში განხილულია პირობითად  $m$ -დამოუკიდებულ ვექტორთა მიმდევრობების კლასი და ჯაჭვურად  $m$ -დამოკიდებულ ვექტორთა მიმდევრობების კლასი (Kvatadze Z., Shervashidze T. *Some limit theorems for I.I.D. and Conditionally independent random variables.* The second international Conference, "Problems of Cybernetics and Informatics". September 10-12, 2008. Baku. Azerbaijan. Section № 4. "Applied Stochastic Analysis". *Institute of Information Technologies of NASA*. Printing House of "Information Technology" Baku. 2008. Vol. II, 217-219). დადგენილია მათი ნორმირებული ჯამის ზღვართი განაწილება. არარეგულარული ერგოდული ჯაჭვის შემთხვევაში ჯაჭვურად  $m$ -დამოკიდებულ ვექტორთა მიმდევრობაზე განსაზღვრულია ფუნქციათა მიმდევრობა. მიღებულია ამ ფუნქციათა მიმდევრობის ნორმირებული ჯამის ზღვართი კოვარიაციის მატრიცის წარმოდგენა მატრიცული სახით. ჯაჭვის შესაბამისი ფუნდამენტური მატრიცა და ზღვართი მახასიათებლები ციკლური ქვეკლასების არსებობის შემთხვევაში გამოთვლილია ჩეზაროს აზრით კრებადობის გამოყენებით.

განაწილების ფუნქციათა სივრცეზე განაწილებების კრებადობის განხილვის დროს ხშირად გამოიყენება ლევი-პროხოროვის მეტრიკა  $\rho(F, G) = \sup_{x \in R^k} |F(x) - G(x)|$ . ამიტომ ბუნებრივია საინტერესოა საკითხი ფუნქციათა ჯამის განაწილების ორი ნორმალური წანაცვლებული განაწილებისგან შედგენილ ზოლში მოხვედრის ზღვართი ალბათობის დადგენის შესახებ. ნაშრომში განხილულია პირობითად  $m$ -დამოკიდებულ ვექტორთა მიმდევრობის ნორმირებული ჯამი. დადგენილია ამ ჯამის პირობითი განაწილების ორი წანაცვლებული ნორმალური განაწილებისგან შედგენილ ზოლში მოხვედრის ზღვართი ალბათობა. ამ განაწილებების კოვარიაციის მატრიცა გამოსახულია ჯაჭვის პარამეტრების საშუალებით. დადგენილია ასეთივე ზღვართი ალბათობა ჯაჭვურად  $m$ -დამოკიდებულ ვექტორთა მიმდევრობის ნორმირებული ჯამისთვის.

## მესხური ტენილი ყველის საწარმოო ტექნოლოგიური ხაზის შემუშავება

დავით ასპანიძე<sup>1</sup>, თეიმურაზ რუხაძე<sup>2</sup>, აკაკი ბოკერია<sup>3</sup>,  
მანანა სირაძე<sup>4</sup>, ელენე სორდია<sup>5</sup>, სოფიო ძნელაძე<sup>6</sup>

<sup>1</sup>მაგისტრი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, აგრარული მეცნიერებებისა და ბიოსისტემების ინჟინერინგის ფაკულტეტი; <sup>2</sup>პროფესორი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, აგრარული მეცნიერებებისა და ბიოსისტემების ინჟინერინგის ფაკულტეტი; <sup>3</sup>ასისტენტი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, აგრარული მეცნიერებებისა და ბიოსისტემების ინჟინერინგის ფაკულტეტი; <sup>4</sup>პროფესორი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, ქიმიური ტექნოლოგიის და მეტალურგიის ფაკულტეტი; <sup>5</sup>ასოციირებული პროფესორი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, აგრარული მეცნიერებებისა და ბიოსისტემების ინჟინერინგის ფაკულტეტი; <sup>6</sup>პროფესორ-ასისტენტი, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, აგრარული მეცნიერებებისა და ბიოსისტემების ინჟინერინგის ფაკულტეტი

### რეზიუმე

ყველი მეტად პოპულარული საკვები პროდუქტია და მასზე მოთხოვნილება ძალიან დიდია. ის დამზადების ტექნოლოგიის მიხედვით მრავალფეროვანია და შესაბამისად განსხვავებული ორგანოლექტიკური და ფიზიკური მახასიათებლებით გამოირჩევა.

საქართველოც მდიდარია ყველის მრავალსახეობით და კუთხეების მიხედვით ყველის მომზადების გათვალისწინებით განსხვავებული ტრადიციული ტექნოლოგიები შემორჩენილი, რომელთა უმეტესობისათვის სტანდარტული ტექნოლოგიის ხაზი ჯერაც არ შემუშავებულა.

ჩვენ შევიმუშავეთ მესხური ტენილი ყველის სტანდარტული ტექნოლოგიის ხაზი, რომელშიც გათვალისწინებულია ტექნოლოგიური პარამეტრები და ყველის ტრადიციულად მომზადების ყველა ნიუანსი.

**საკვანძო სიტყვები:** ტენილი ყველი, მჟავიანობა, სეპარაცია, დელამო, სტანდარტიზირება.

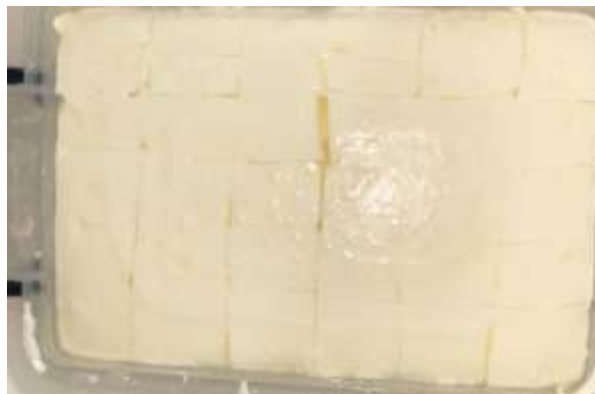
ყველი ადამიანის კვების რაციონში შემავალი ერთ-ერთი ძირითადი პროდუქტია და აქედან გამომდინარე, დაინტერესებაც ძალიან დიდია მის მიმართ, როგორც მოსახლეობის მხრიდან ორგანოლექტიკური თვალსაზრისით, ისე, ტექნოლოგიური კუთხითაც. მსოფლიოში ყველის მრავალი სახეობაა ცნობილი და მისი სახესხვაობები ძირითადად მის წარმომავლობას უკავშირდება. არც საქართველოა ამ მხრივ გამონაკლისი - ოფიციალურად ყველის 14 სახეობაა დარეგისტრირებული, მაგრამ ტრადიციული ყველის დამზადების კულტურა, საქართველოს კუთხეებიდან გამომდინარე, ბევრად აღემატება აღნიშნულ რაოდენობას.

სამწუხაროდ უმეტესობა მათგანის სტანდარტიზაცია და საწარმოში მისი მიღების ტექნოლოგია ჯერ არ შემუშავებულა [1].

ჩვენი ყურადღება, საქართველოს ერთ-ერთ კუთხეში - მესხეთის მაღალმთიან რაიონში მომზადებულმა ტრადიციულმა მესხურმა ტენილმა ყველმა მიიქცია. მას ანალოგი არ აქვს მსოფლიოს მასშტაბით. ჩვენ შევისწავლეთ ტენილი ყველის დამზადების მეთოდი ერთ-ერთ მესხურ ოჯახში, ჩავატარეთ სამეცნიერო კვლევები (ქიმიური, ბიოქიმიური და მიკრობიოლოგიური მახასიათებლები), დავადგინეთ ყველის მიღების პარამეტრები და შევიმუშავეთ ტენილი ყველის წარმოების სტან-დარტული ტექნოლოგია, რომელშიც გათვალისწინებულია ტრადიციული წარმოების ყველა ფაქტორი და შემუშავდა ტექნოლოგიური რეჟიმები.

მესხური ტენილი ყველის რბილ სახეობას განეკუთვნება. იმეორებს სულგუნის კონსტიტენციას (ესეც ქრთული ტრადიციული ყველის სახეობაა), მაგრამ მისი ე.წ. ძაფებად დაწელება, თიხის ქოთნებში მომწიფება-დავარგება და ა.შ., უფრო საინტერესოს, არსებითად განსხვავებულს და ორიგინალურს ხდის მას, არა მარტო ორგანოლექტიკური თვალსაზრისით, არამედ ვიზუალურაც (სურ. 1).

პირველ რიგში, რაც განასხვავებს საწარმოში მომზადებულ ყველს ოჯახურისაგან პასტერიზაციაა (მოგეხსენებათ, რძის პასერიზაციის დროს ხდება რძის პათოგენური მიკროორგანიზმებისაგან გასუფთავება), ამით ყველი მიკრობიოლოგიურად უვნებელი იქნება მომხმარებლისათვის [2].



სურ.1 მესხური ტენილი ყველი

ჩვენ უკვე ჩავატარეთ ექსპერიმენტი და წარმოგიდგენთ შედეგებს საწარმოში მიღებულ რძეზე (ცხრ.1):

ცხრ.1 არაპასტერიზებული რძე

№	ანალიზის სახელწოდება	შედეგი
1	ცილა, %	3,18
2	ლაქტოზა, %	4,73
3	სიმკვრივე, °A	29,90
4	ცხიმი, %	3,64
5	მშრალი ნივთიერებები, %	0,72
6	მჟავიანობა, pH	6,5



როგორც ვხედავთ, რძის მახასიათებლები დამაკმაყოფილებელია. ჩატარებული იქნა რძის მიკრობიოლოგიური ანალიზებიც და შედეგი აქაც სტანდარტით გათვალისწინებულ ნორმებში ჩაჯდა.

შემდეგ ეტაპზე მოვახდინეთ ჯერ გაფილტვრა, რძის პასერიზება (2 წმ-ის განმავლობაში 75°C ტემპერატურაზე) და ბოლოს სეპარირება (ცხიმის მოშორება) 40 – 45 °C-ზე, - მივიღეთ 0,05%-იანი უცხიმო რძე. მართალია, ტენილი ყველის მოსამზადებლად უცხიმო რძე გვესაჭიროება, ჩვენ მაინც მოვახდინეთ რძის ნორმალიზება და საწყის ერთეულად 2% ცხიმის შემცველობა მივიჩნიეთ (რათა მოხარშულ მასას შეენარჩუნებინა ელასტიურობა გაწელების დროს). დარჩენილ ცხიმს გავუკეთეთ პასტერიზება.

დანორმალიზებული რძე გადავიტანეთ ყველის აბაზანაში და გავაცხელეთ 40°C ტემპერატურამდე, რაზეც დავამატეთ კალციუმის ქლორიდის 40%-იანი წყალხსნარი (30 გ მშრალი CaCl<sub>2</sub> 100 ლ რძეზე). შემდეგ ეტაპზე რძეში შევიტანეთ დედო, რომლისთვისაც გამოვიყენეთ თერმოფილური ბაქტერიული (*Lactococcus thermophilus*) დედო (30 გ-ის 100 ლ-ზე), რომელიც დამზადებული იქნა რძემჟავა ბაქტერიებზე. რძე მცირე პერიოდით დავაყოვნეთ და როცა მისმა მჟავიანობამ 24°Th-ს მიაღწია (ჩვენ ნორმად, შევიტანეთ კვეთი - *Maxiren* (პეპსინის ფერმენტი). ამ დროისათვის რძის ტემპერატურა 35 °C-მდე მივიყვანეთ. (ზოგადად, მესხეთში ტრადიციულად, ცხოველის კუჭიდან დამზადებულ მაჭიკის ფერმენტს მოიხმარენ).

30 წთ-ის განმავლობაში ჩვენ მივიღეთ ნადედი ანუ დელამო. დელამოს წარმოქმნის დასრულების შესამოწმებლად შედეგებული მასა ფრთხილად ჩავჭერით და ვნახეთ, რომ ნადედი მივიღეთ მკრივი, ხოლო გამოყოფილი შრატი - გამჭვირვალე.

შემდეგ მოვახდინეთ ნადედის დაჭრა - ვერტიკალურად და ჰორიზონტალურად, ისე რომ მიგვეღო 8 სმ<sup>3</sup> ზომის კუბები (წიბოების სიგრძით 2 სმ) (სურ.2).



სურ.2 კუბებად დაჭრილი დელამო

დავიწყეთ დაჭრილი მასის მორევა ჯერ ნელა, ფრთხილად და შემდეგ ნელ-ნელა მოვუმატეთ სიჩქარეს, ვიდრე 10-15 მმ ზომის მარცვლები არ წარმოიქმნა (ნადედის დაჭრას და მარცვლის მიღებას დაახლოებით 15 წთ დასჭირდა).

ნადედის დამუშავების შემდეგ მოვახდინეთ მასის მეორედ გაცხელება 35 °C-მდე და ბოლოს მყარი მასა გამოვაცალკევეთ შრატისაგან (75% შრატი) ისე, რომ ყველის მასაში დარჩენილიყო დაახლოებით 25% შრატი შემდგომში ყველის მოსამწიფებლად. დარჩენილი მარცვალი შევავროვეთ და დავწინხეთ (მსუბუქად). ყველის მომწიფების დროს მასის ტემპერატურა შევინარჩუნეთ 35-38 °C ტემპერატურის პირობებში, რომლის დროსაც მჟავიანობა გახდა pH=5,2 (რადგან მიმდინარეობს რძემჟავა დუღილი).

ყველის მომწიფება გაგრძელდა 5 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ შემოწმებული იქნა ყველის მასა წელვადობაზე - 20 30 გ ყველი მოვათავსეთ 5 წთ-ის განმავლობაში 75-80 °C ტემპერატურის მქონე შრატში (შრატის ნაცვლად შესაძლებელია ცხელი წყლის გამოყენებაც) და ყველი გავწელეთ.

რაკი მომწიფებული ყველის მასა კარგად გაიწელა, დავიწყეთ მომწიფებული მასის 1 სმ სისქის ზოლებად დაჭრადა მოვათავსეთ სადნობ ქვაბში 5 წთ-ით (ქვაბში ხსნარის ტემპერატურის 75-80 °C-ზე შენარჩუნებით - პერიოდულად გაცხელებით).

ყველს გაწელვისას (თოკისებრ ფორმებად) პერიოდულად ვათავსებდით სახარშ ქვაბში და კვლავ ვაგრძელებდით მასის გაწელვას (როგორც ეს მესხეთში, ოჯახურ პირობებში ტენილი ყველის დამზადებისას ხდება). თოკისებური მასები თანდათან დაწვრილდა და საჭირო სტრუქტურის მიღების შემდეგ მოვათავსეთ ცივ წყალში - გავაციეთ, გავაშრეთ გადაკიდებით და დავიწყეთ მისი დაძენძვა მანამ, ვიდრე არ მივიღეთ თმისებური ფაქტურა. დაძენძილი მასა მოვათავსეთ 18 %-იან მარილწყალში 15 სთ (ეს დრო საკმარისია, რათა დაძენძილი ყველი დამარილდეს).



სურ.3 დაჭრილი მშრალი ყველი

დამარილებული ყველი კვლავ გავაშრეთ გადაკიდებით, დავჭერთ 10-15 სმ სიგრძის ნაჭრებად (სურ.3), შევაზილეთ გამოცალკევებული და პასტერიზებული ცხიმი და ჩავპრესეთ თიხის ქოთნებში, ისე რომ მაქსიმალურად გამოგვედევნა ქოთნიდან ჰაერი. თავზე დავაფარეთ 3 ფენა მარლა და ჩავამხეთ ნაცარზე.

ყველის მომწიფება -დავარგება მოვახდინეთ 12 °C ტემპერატურის პირობებში 3 თვის განმავლობაში.

საბოლოოდ ექსპერიმენტი საწარმოო პირობებში რამდენიმეჯერ გავიმეორეთ და ყველა ჯერზე სასურველი შედეგი მივიღეთ. ამავე დროს, საწარმოში დამზადებულმა ყველმა შეინარჩუნა ყველა ის მახასიათებელი, რაც ოჯახურ პირობებში დამზადებული მესხური ტენილი ყველისათვისაა დამახასიათებელი. ამავდროულად, მივიღეთ მიკრობიოლოგიურად



უსაფრთხო ყველი და საწარმოო პირობებშიც კი შევინარჩუნეთ ტენილი ყველის დამზადების ტრადიციული ხაზი.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. საქართველოს კულტურული მემკვიდრეობის დაცვის ეროვნული სააგენტოს გენერალური დირექტორის ბრძანება;
2. თოფურია ნ., ყველის დამზადების ხალხური ტექნოლოგია, ტ. XIX, თბილისი, „მეცნიერება“, 1978, გვ. 152-154.

### Development of the production technological line of Meskhuri Tenili cheese

Davit Aspanidze<sup>1</sup>, Teimuraz Ruxadze<sup>2</sup>, Akaki Bokeria<sup>3</sup>, Manana Siradze<sup>4</sup>,

Elene Sordia<sup>5</sup>, Sofio Dzneladze<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Master, Georgian Technical University, Agricultural science and biosystems engineering faculty; <sup>2</sup>Professor, Georgian Technical University, Agricultural science and biosystems engineering faculty;

<sup>3</sup>Assistant, Georgian Technical University, Agricultural science and biosystems engineering faculty;

<sup>4</sup>Professor, Georgian Technical University, Chemical technology and metallurgy faculty; <sup>5</sup>Associate Professor, Georgian Technical University, Agricultural science and biosystems engineering faculty;

<sup>6</sup>Professor-assistant, Georgian Technical University, Agricultural science and biosystems engineering faculty.

#### Resume

Cheese is a very popular food product and the demand for it is very high. It is diverse according to the manufacturing technology and therefore has different organoleptic and physical characteristics.

Georgia is also rich in many types of cheese, and depending on the corners, different traditional technologies have been preserved, for most of which the standard technology line has not been developed yet.

We have developed a standard technology line of Meskhur Tenil cheese, which includes technological parameters and all the nuances of traditional cheese preparation.

**Key words:** Tenili cheese, acidity, separation, delamo, standardization.

## ტყის ხანძრები და მასთან ბრძოლის თანამედროვე ტექნოლოგიები

ნინო ბჟალავა<sup>1</sup>; მაგდა მეცხვარიშვილი<sup>2</sup>

<sup>1</sup>მექანიკის ინჟინერიისა და ტექნოლოგიის დოქტორი. საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

<sup>2</sup>ფიზიკა-მათემატიკის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოქტორი. საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი <https://orcid.org/0000-0002-1318-529X>

### აბსტრაქტი

სტატიაში განხილულია ბუნებრივი გარემოს ეკოლოგიური წონასწორობის დარღვევისა და ტყეების განადგურების ერთ-ერთი მთავარი რისკ-ფაქტორი ტყის ხანძრები. აღწერილია მასთან ბრძოლის თანამედროვე ტექნოლოგიები, კერძოდ დრონის როლი. ტყის ხანძრები მკვეთრად განსხვავდება ქალაქის ხანძრებისაგან. მათი კონტროლი რთულია, ზოგჯერ შეუძლებელიც და უფრო დიდ საფრთხეს უქმნის ადამიანს და გარემოს. დრონებს შეუძლიათ გადამწყვეტი როლი შეასრულონ ტყის ხანძრის გამოვლენაში, შეკავებასა და ჩაქრობაში. ხანძართან ბრძოლის ახალი ტექნოლოგიების დანერგვა მნიშვნელოვან საკითხს წარმოადგენს.

**საკვანძო სიტყვები:** ტყე, ხანძარი, ტექნოლოგიები, ეკოლოგია.

არსებობს ორი ტიპის ხანძარი ბუნებრივი წარმოშობის და ტექნოგენური. კონტროლის და პრევენციული ღონისძიებების არ არსებობის შემთხვევაში როგორც ბუნებრივი წარმოშობის, ასევე, ანთროპოგენური ფაქტორებით გამოწვეულმა ხანძარმა შესაძლოა მიიღოს სტიქიური ხასიათი. ნებისმიერი საშუალო და დიდი ზომის ხანძარი იწვევს მინიმუმ 5 წლიან ეკოლოგიური დაზიანებას. არსებობს ტყის ხანძრების შემდეგი სახეები:

1. **დაბლითი ხანძარი** – იწვის ხმელი ბალახი, ფოთოლი, წიწვი, ხავსი, ტოტები და ჰუმუსის საფარის ზედა ნაწილი;
2. **მაღლითი ხანძარი** – ცეცხლი ქვევიდან ხეების ვარჯზე გადადის;
3. **ღეროს ხანძარი** – იწვის ღეროს ფულურო ნაწილი (უმეტესად მეხის შედეგად);
4. **მიწისქვეშა ხანძარი** – ნიადაგის სიღრმეში არსებული მშრალი ტორფის წვით გამოწვეული, რაც საქართველოს ნიადაგური პირობებიდან გამომდინარე იშვიათობას წარმოადგენს [1].

მეცნიერების მიერ ჩატარებული ანალიზი გვიჩვენებს, რომ საგრძნობლად გაზრდილია ტყის ხანძრების რაოდენობა და მასშტაბი. 2016 წელს მსოფლიოს მასშტაბით დაკარგული

ტყეების რაოდენობამ 29.7 მილიონი ჰექტარი შეადგინა, ანუ დაიწვა და განადგურდა დაახლოებით ახალი ზელანდიის ტერიტორიის ზომის ფართობი. მეტიც ტყის ხანძრები ტროპიკულ წვიმიან ტყეებშიც კი გავრცელდა. კლიმატის ცვლილება და გლობალური დათბობა მსოფლიო მასშტაბის პრობლემად იქცა. ტემპერატურის მკვეთრი მატება ხშირ შემთხვევაში ტყეებში იწვევს ხანძრებს. მაგალითისათვის წარმოგიდგინებ შემდეგ მონაცემებს: ამაზონში 2020 წლის იანვარ-აგვისტოს პერიოდში დაფიქსირდა 44013 ხანძრის მნიშვნელოვანი კერა, რომლის შედეგად განადგურდა ტყის 6087 კმ<sup>2</sup> ფართობი, დაიღუპა 17 მილიონი ცხოველი. 2021 წელს აგვისტო-სექტემბერში საბერძნეთში ხანძარმა მოიცვა 125000 ჰა ტყის ფართობი და მას სამი ადამიანის სიცოცხლე ემსხველპლა. არც საქართველო წარმოადგენს გამონაკლის და სამწუხაროდ განსაკუთრებით ბოლო წლებში მკვეთრად არის მომატებული ტყის ხანძრების რაოდენობა. 2008 წლიდან დღემდე საქართველოში სსიპ ეროვნული სატყეო სააგენტოს მართვას დაქვემდებარებულ ტყის ფონდში დაფიქსირებული ხანძრების სტატისტიკა საგანგაშოა [2]. ცხრილში წარმოდგენილია წლების მიხედვით დაფიქსირებული ხანძრები რაოდენობა და დაზიანებული ტერიტორიების ფართობები.

შემამფოთებელი სტატისტიკა გვიბიძგებს აქტიური მუშაობისა და ახალი გზების გამონახვისაკენ. ამ პრობლემასთან ბრძოლაში მსოფლიოს განვითარებულ ქვეყნებში უკვე დანერგილია თანამგზავრული მონიტორინგის სისტემა, მაგრამ ტექნიკური სირთულეებისა და ეკონომიკური ღირებულების გამო, ის საქართველოს მცირე ფართობის ზედამხედველობისათვის არც თუ ისე ეფექტურია.

ცხრილი

წელი	დაფიქსირებული ხანძრების რაოდენობა	ფართობი (ჰა)	შენიშვნა
2008	31	1277.5	
2009	7	717.4	
2010	21	371.1	
2011	4	7	
2012	12	198.75	მათ შორის 67 ჰა მოდის ახალციხის, ურაველის, სამცხე ჯავახეთის ტერიტორიაზე. დაზიანდა ფიჭვნარის ტყე.
2013	35	87.62	
2014	66	722.3	
2015	72	205.4	
2016	42	183.5	
2017	55	1299.9	
2018	12	32.2	
2019	92	860.9	
2020	118	არ არის დაანგარიშებული	
2021	44	470.8	
2022	33	122.5	

მეტად მიზანშეწონილად მიგვაჩნია სპეციალური ცეცხლის კერის აღმომჩენი დრონების (სურ. 1) გამოყენება, რომელიც უფრო ეფექტურია მცირე ფართობებისა და რთული რელიეფის მთიანი რეგიონების ტყეების საკონტროლოდ. აღსანიშნავია, რომ დრონებს მრავალი უპირატესობა გააჩნიათ, კერძოდ პრაქტიკულად გამორიცხულია მეხანძრე-მაშველის დამწვრობა ან გარდაცვალება. მინიმალურია გასაწევი ფინანსური დახარჯები და მარტივია სამართავად.

დრონები დისტანციურად იმართებიან და კონტროლირებადნი არიან. მათ გამოიყენებენ როგორც მონაცემების შესაგროვებლად, ასევე, დავალების შესასრულებლად. ისინი უფრო და უფრო ხდებიან დახვეწილნი, ისეთი შესაძლებლობებით, როგორიცაა დაბრკოლების თავიდან აცილება და ავტომატური დაშვება, რაც აადვილებს მათი გამოყენებას [3].



სურ. 1. ცეცხლის კერების აღმომჩენი დრონი.

დრონები სწრაფად გადაადგილდებიან ჰაერში, შეუძლიათ მიუახლოვდნენ ლოკაციას, გადაიღონ ხანძრის შედეგად დაზიანებული ტერიტორიები და გაუზიარონ ინფორმაცია შესაბამის უწყებებს რამდენიმე წუთში. ისინი სენსორების მთელი ნომენკლატურით არიან აღჭურვილნი, მათ შორის არის თერმული ფოტოაპარატი. ყველა ამ სენსორების კომბინაცია იძლევა საუკეთესო სურათს ცეცხლის გავრცელების არეალის და სიჩქარის შესახებ, რაც უზრუნველყოფს დახმარების სამოქმედო გეგმის სწრაფ მომზადებას.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე პრიორიტეტულია ახალი ტექნოლოგიების დანერგვა, შემდგომ გარემოზე ზემოქმედების შეფასებისა და არსებული გამოწვევების შედეგების მიტიგაციისათვის. ასევე მნიშვნელოვანია ბრძოლა ტაქტიკურ დონეზე, რაც გულისხმობს ხანძრების კერების, წაკიდებების ადრეულ სტადიაზე გამოვლენას და დაუყოვნებელ რეაგირებას. აღსანიშნავია, რომ ტყის ხანძრების პრევენცია არის ბევრად უფრო იაფი ღონისძიება, ვიდრე მათ შედეგებთან ბრძოლა.

ლიტერატურა:

1. თ. კანდელაკი, საქართველოს ტყის რესურსების პოტენციალი. თბ. „სიახლე“. შრომები. ტ.6, 2008 წ. გვ 265-282.
2. სსიპ ეროვნული სატყეო სააგენტოს სტატისტიკური მონაცემები. 2023წ.
3. M. Yandouzi, M. Grari and et al. Review on forest fires detection and prediction using deep learning and drones. Journal of Theoretical and Applied Information Technology. Vol.100. No 12. 2022.

## Forest fires and modern technologies of fighting with them

Nino Bzhalava<sup>1</sup>; Magda Metskhvarishvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ph.D. Doctor of Mechanical Engineering and Technology. Georgian Technical University

<sup>2</sup>Ph.D. Candidate of Physical and Mathematical Sciences. Georgian Technical University

<https://orcid.org/0000-0002-1318-529X>

### Abstract

The article discusses the forest fires, one of the main risk factors for the disturbance of the ecological balance of the natural environment and the destruction of forests. The modern technologies for combating with it are described, in particular the role of drones. Forest fires are very different from city fires. Their control is difficult, sometimes impossible, and poses a greater threat to humans and the environment. Drones can play a critical role in forest fire detection, containment and suppression. Introduction of the new fire fighting technologies is an important issue.

**Key words:** forest, fire, technologies, ecology.



## ინდენტორებით ინდუცირებული სტრუქტურული ცვლილებები ელექტრონებით დასხივებულ ბორით დოპირებულ სილიციუმში

გიორგი დარსაველიძე<sup>1</sup>, კახაბერ შამათავა<sup>1,2</sup>, ავთანდილ სიჭინავა<sup>1</sup>, მარინა ქადარია<sup>1</sup>,

რომან აბრამიშვილი<sup>1</sup>

1. სოხუმის ილია ვეკუას ფიზიკა-ტექნიკის ინსტიტუტი

2. სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

### აბსტრაქტი

განხორციელებულია მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებული ბორით ლეგირებული მონოკრისტალური სილიციუმის (111) კრისტალოგრაფიული ორიენტაციის ფუძემდებლის მიკროსტრუქტურის, ელექტროფიზიკური თვისებებისა და ულტრამიკროინდენტორების პროცესებში სტრუქტურული ფაზური გარდაქმნების კომპლექსური კვლევა.

ნაჩვენებია, რომ p-Si-ის (111) სიბრტყეებზე  $\approx 10^{13}$  სმ<sup>-2</sup> ფლუენსის 12მეგ ენერგიის ელექტრონებით დასხივება იწვევს კუთრი ელექტროწინაღობის  $\sim 3$  -ჯერ და დენის მატარებელი ხვრელების ძვრადობის 20%-ით შემცირებას. მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებული ნიმუშების ინფრაწითელი გამოსხივების შთანთქმის სპექტრში გამოვლენილია ჟანგბადისა და ნახშირბადის კონცენტრაციის 2.5-3-ჯერ შემცირება.

საკვლევი ნიმუშების ელექტრონებით დასხივებული (111) სიბრტყეებზე ვიკერსის ინდენტორით ინდენტორების პროცესებში დატვირთვა-გადაადგილების გაზომვებით ნაჩვენებია დრეკადობის მოდულისა და სილიციუმის არასტაბილურ ფაზებში გარდაქმნების მახასიათებელი საშუალო საკონტაქტო წნევის სუსტი ზრდა. განხილულია ბორით დოპირებულ სილიციუმში ელექტრონული რადიაციით მოდიფიცირებული დისლოკაციების ატმოსფეროების წვლილი ელექტროფიზიკური თვისებებისა და ინდენტაციის პროცესებში განხორციელებულ სტრუქტურულ-ფაზური ცვლილებების მახასიათებლებში. გაანალიზებულია მონოკრისტალურ p-Si : B ნიმუშებში ელექტრონების რადიაციით ინდუცირებული დისლოკაციური სტრუქტურის ატმოსფეროების მოდიფიცირებასთან

დაკავშირებული დინამიური მექანიკური და ელექტროფიზიკური თვისებების ვარიაციის მიზეზები.

**საკვანძო სიტყვები:** p-ტიპის სილიციუმი, მაღალენერგეტიკული ელექტრონები, ვიკერსის ინდენტორი, დრეკადობის მოდული, საკონტაქტო წნევა, ელექტროწინააღობა, ხვრელების ძვ

### შესავალი

p-ტიპის სილიციუმის კომპლექსური კვლევების მიზანშეწონილობას განაპირობებს თანამედროვე ნახევარგამტარულ ხელსაწყოებში მათი ფართოდ გამოყენება. კონცენტრაციის ფართო დიაპაზონში ბორით დოპირებული მონოკრისტალური სილიციუმი გამოიყენება P/P<sup>+</sup> ეპიტაქსიური ფენების ფუძემდებლად დიდი ინტეგრალური სქემების ხელსაწყოებში, აგრეთვე მოწამვლის ჩამკეტად (as etch stop) მიკროტექნიკური ხელსაწყოების წარმოებაში [1]. ბორით დოპირება ეფექტურად აბრკოლებს დისლოკაციების აქტიურობას სილიციუმის კრისტალურ მესერში. შესაბამისად მალდება მასალის მედეგობა დიდი მექანიკური ძაბვების მიმართ დისლოკაციების გენერაციის წინა პერიოდში [2]. უკანასკნელი ორი ათწლეული ხასიათდება მონოკრისტალურ სილიციუმში მიკრო/ნანო ინდენტაციით ინდუცირებული სტრუქტურული ფაზური გარდაქმნების ინტენსიური ექსპერიმენტული და თეორიული კვლევებით. განხორციელდა მრავალმხრივი კვლევითი სამუშაოები ინდენტირების პროცესებში დატვირთვა-გადაადგილების დამოკიდებულებებზე სტრუქტურულ ცვლილებებთან დაკავშირებული გადახრების გამოვლენისა და მართვისათვის [3]. სისტემატურმა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ მეტად წამახული ვიკერსისა და ბერკოვიჩის ინდენტორებით დატვირთვის პროცესში ე.წ. “pop-in” შემთხვევების გამოვლინება იშვიათად ხდება. მეტად სპეციფიკურ პირობებში (ინდენტორზე მაღალი დატვირთვა, დატვირთვის ცვლილების დაბალი სიჩქარე) შესაძლებელი შეიქმნა სილიციუმსა და გერმანიუმში ფაზურ გარდაქმნებთან დაკავშირებული “pop-in” შემთხვევების გამოვლინება [4,5].

სილიციუმის ინდენტირების განტვირთვის ეტაპზე ე.წ. “pop-out” შემთხვევების გამოვლინება მიაჩნდება Si-II → Si-III/Si-XII ფაზური გარდაქმნის დასაწყისზე [5]. ფაზური გარდაქმნების მარშრუტი მნიშვნელოვნად განისაზღვრება ინდენტორის განტვირთვის სიჩქარით [2]. “pop-out” შემთხვევების მახასიათებელი საკონტაქტო წნევა სილიციუმისათვის მერყეობს ფართო საზღვრებში (3.5-12 კპა). მასზე გავლენას ახდენს ნიმუშის სტრუქტურის დეფორმაცია, ატომთაშორისი სავალენტო კავშირების რღვევა, სტრუქტურული დეფექტების კონცენტრაცია და განაწილება კრისტალურ მესერში [3,5]. სილიციუმში კოვალენტური კავშირების რღვევა ეფექტურად შესაძლებელია განხორციელდეს ბორით ლეგირების შემთხვევაში. Si:B ნიმუშის სტრუქტურაში დენის მატარებელი ხვრელების ფორმირება ატომთაშორისი კავშირების გაწყვეტით სრულდება [6]. ატომთაშორისი სავალენტო ბმების ნაწილობრივი რღვევა გავლენას ახდენს სტრუქტურული დეფექტების ჩასახვისა და მოძრაობის აქტივაციის პირობებზე. მათი მიზანმიმართული ცვლილებებით შესაძლებელია

სტრუქტურულად მგრძობიარე ფიზიკურ-მექანიკური თვისებების მართვა და პროგნოზირება.

ნაშრომში შესწავლილა მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივების გავლენა ვიკერსის მეთოდით ინდენტირებით ინდუცირებულ სტრუქტურულ ფაზურ გარდაქმნებზე (111) ორიენტაციის ბორით დოპირებულ მონოკრისტალურ სილიციუმში.

### კვლევის ობიექტი და მეთოდი

კვლევის ობიექტს წარმოადგენს ჩოხრალსკის მეთოდით მიღებული  $10^{15}\text{სმ}^{-3}$  კონცენტრაციის ბორით დოპირებული მონოკრისტალური სილიციუმის (111) ორიენტაციის ფუძემრეები. მათი ორმხრივი პოლირების ბოლო ეტაპზე განხორციელდა ულტრაბგერით დამუშავება აცეტონში 20 წთ-ის განმავლობაში. ამის შემდეგ ნიმუშები 30წთ დაყოვნდა 5%HF-ში ზედაპირებზე ოქსიდური ფენების მოსაშორებლად, ბოლო ეტაპზე ნიმუშები გაირეცხა დეიონიზებულ წყალში. მიკროსტრუქტურის კვლევა შესრულდა NMM-80 RF/TRF სისტემის მეტალოგრაფიულ მიკროსკოპზე. ელექტროფიზიკური მახასიათებლები განისაზღვრა ვან დერ პოს მეთოდით 0.5 ტესლა ინდუქციის მუდმივ მაგნიტურ ველში Ecopia HMS-3500 სისტემის დანადგარზე. ინფრაწითელი გამოსხივების ტალღის სიგრძის 3-28 მკმ დიაპაზონში, ოპტიკური შთანთქმის სპექტრების მიღება განხორციელდა Cary 600 FTIR სპექტრომეტრზე. ინდენტირების ექსპერიმენტები შესრულდა ვიკერსის მეთოდით Shimadzu DUH – 211S ულტრამიკროტესტერზე ჰაერის ნორმალური წნევისა და ოთახის ტემპერატურის პირობებში. ინდენტორის დატვირთვისა და ნიმუშის სიღრმეში შეღწევის რეგისტრაცია სრულდებოდა დატვირთვა-განტვირთვის პროცესებში. ყოველ მაქსიმალურ დატვირთვაზე დაყოვნების დრო შეადგენდა 10 წმ. ინდენტორის განტვირთვის ბოლო სტადიაზე დატვირთულ მდგომარეობაში დაყოვნება შეადგენდა 5 წმ. ინდენტირებით აღძრული საკონტაქტო წნევის საშუალო მნიშვნელობები განისაზღვრა მეთოდით [8], რომელიც დამუშავებულია დრეკადი აღდგენის კონტაქტის მექანიკის თეორიული მოდელების საფუძველზე [9]. 12 მევ ენერჯის ელექტრონებით დასხივება განხორციელდა Varian-ის სისტემის Clinac 2100ix დანადგარზე.

### ექსპერიმენტული შედეგები და განსჯა

საწყის მდგომარეობაში p-Si-ის (111) ორიენტაციის ფუძემრეები ხასიათდებიან ერთგვაროვნად განაწილებული ერთნაირი ზომების მოწამვლის დისლოკაციური ფიგურებით. მათი სიმკვრივე იცვლება ( $1 \cdot 10^3 - 5 \cdot 10^3$ )  $\text{სმ}^{-2}$  საზღვრებში. მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივება პრაქტიკულად გავლენას არ ახდენს დისლოკაციების განაწილების ხასიათსა და სიმკვრივეზე. ელექტრონებით დასხივებული (111) სიბრტყეებზე შეიმჩნევა მცირე კონცენტრაციის შედარებით დიდი ზომების დისლოკაციური ფიგურები. მათი ფორმირება ხდება სილიციუმის კრისტალური მესრის დამაბულ არეებში რადიაციული დეფექტების მახლობლობაში.



ინფრაწითელი გამოსხივების ოპტიკური შთანთქმისა და განჭოლვის სპექტრების ანალიზმა აჩვენა ელექტრონებით დასხივებულ ნიმუშებში ტექნოლოგიური მინარევების ჟანგბადისა და ნახშირბადის ატომების კონცენტრაციების შემცირება ჩანერგვისა (O<sub>i</sub>) და ჩანაცვლების (C<sub>s</sub>) პოზიციებში. ეს გარემოება განპირობებულია ორივე მინარევის ატომების ურთიერთქმედებით პირველად რადიაციულ დეფექტებთან (ვაკანსია, ჩანერგვის პოზიციაში სილიციუმის ატომი Si<sub>i</sub>). ოთახის ტემპერატურის პირობებში ინტენსიურად მიმდინარეობს რადიაციული დეფექტების მარტივი კომპლექსების ფორმირება (VO, CiCs, CiOi), რომლებიც იწვევენ ელექტროფიზიკური მახასიათებლების ცვლილებებს. 10<sup>13</sup>სმ<sup>-2</sup> ფლუენსის მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებამ გამოიწვია p-Si-ის ფუძემრეების კუთრი ელექტროწინაღობისა და დენის მატარებელი ხვრელების კონცენტრაციის შესამჩნევი ცვლილებები. ამდღობული კონცენტრაციის ხვრელები ინტენსიურად განიზნევიან ელექტრულად აქტიურ რადიაციულ დეფექტებზე, რამაც გამოიწვია ძვრადობის 20%-მდე შემცირება. ელექტრონების დასხივების გავლენა p-Si-ის ელექტროფიზიკურ და ოპტიკურ მახასიათებლებზე ასახულია ცხრ. 1-ში.

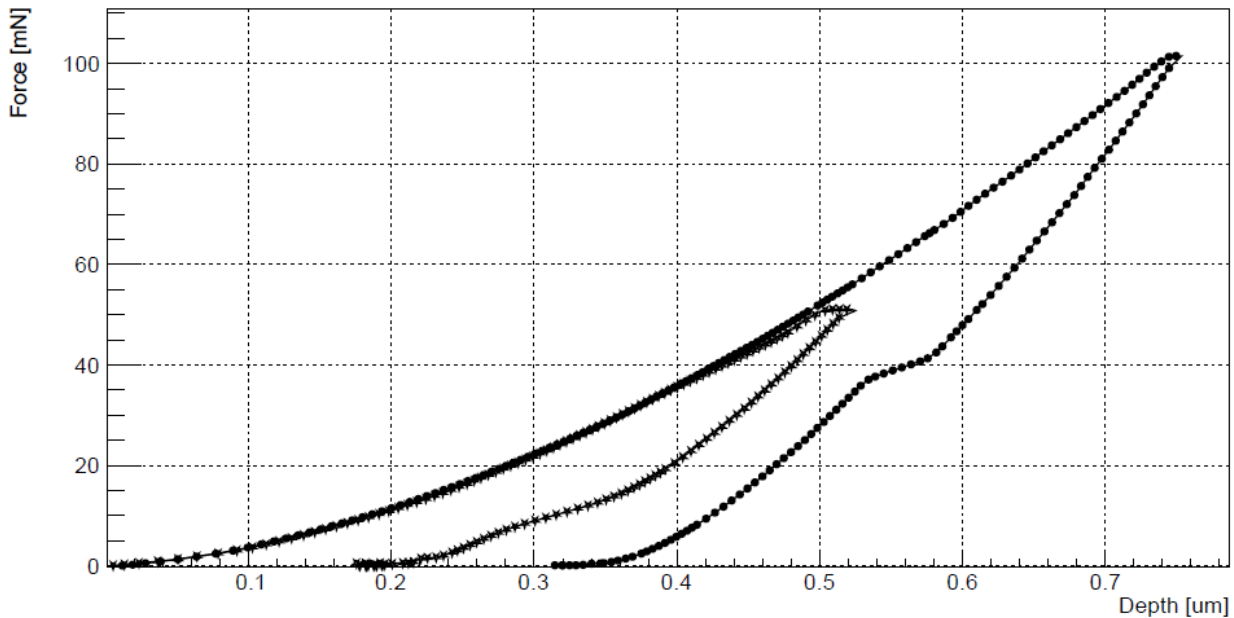
მონოკრისტალური სილიციუმის ელექტროფიზიკური მახასიათებლები

ცხრ.1

p-Si (100)	დისლოკაციების სიმკვრივე, სმ <sup>-2</sup>	კუთრი ელექტრო- წინაღობა, ომი·სმ	ხვრელების კონცენტრაცია, სმ <sup>-3</sup>	ძვრადობა, სმ <sup>2</sup> ·ვ <sup>-1</sup> ·წმ <sup>-1</sup>	ჟანგბადის კონცენტრაცია, სმ <sup>-3</sup>	ნახშირბადის კონცენტრაცია, სმ <sup>-3</sup>
საწყისი	3·10 <sup>3</sup>	9,6	1·10 <sup>15</sup>	650	2·10 <sup>18</sup>	7·10 <sup>16</sup>
ელექტრონებით დასხივებული	4·10 <sup>3</sup>	3,5	4·10 <sup>15</sup>	520	8·10 <sup>17</sup>	3·10 <sup>16</sup>

ნახ.1ზე წარმოდგენილია საწყის ნიმუშზე ინდენტორის დატვირთვა-გადაადგილების გრაფიკები 50 და 100 მნ მაქსიმალური დატვირთვისას.

50 მნ დატვირთვის შემთხვევაში განტვირთვის შტოზე გამოვლენილია დახრილობის მდორე, თანდათანობითი ცვლილება, რაც ვრცელდება ინდენტორის გადაადგილების ფართო დიაპაზონში განტვირთვის პროცესის დასრულებამდე ( ნახ. 1).



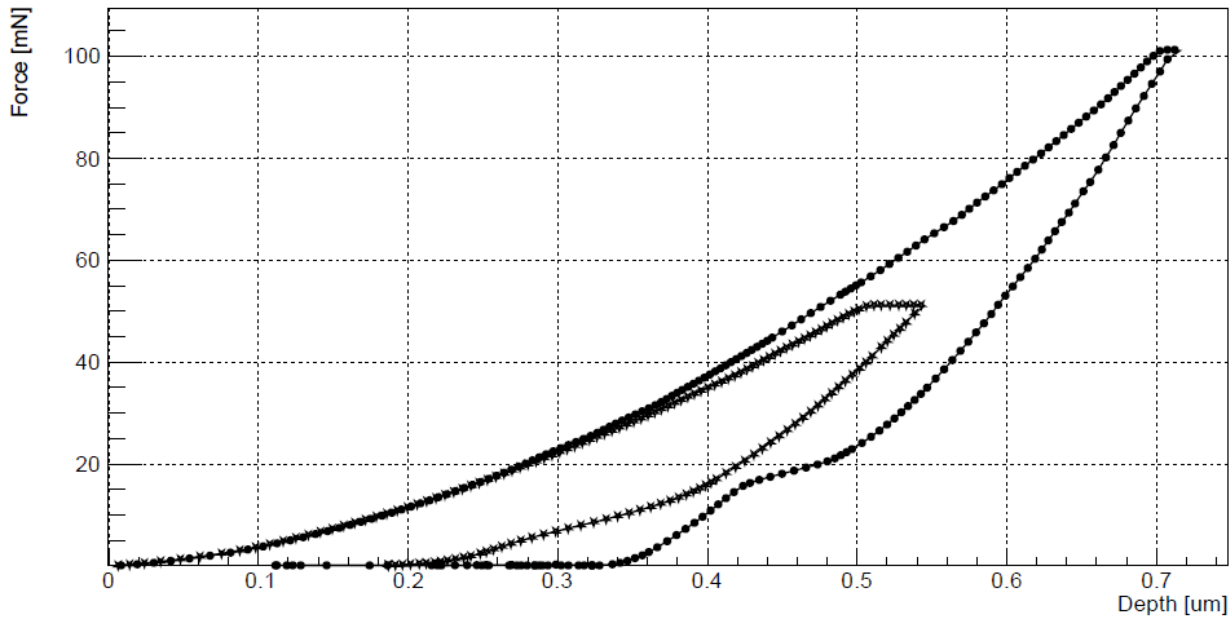
ნახ. 1. საწყისი მონიკრისტალური p-Si:B ფუძეშრის დატვირთვა-გადაადგილების დამოკიდებულება.

----●---- მაქსიმალური დატვირთვა 100მნ.

----\*---- მაქსიმალური დატვირთვა 50მნ

ინდენტორზე მოდებული 100მნ მაქსიმალური დატვირთვის შემთხვევაში დატვირთვა-გადაადგილების გრაფიკის განტვირთვის შტოზე ჩნდება დახრილი ბაქანის ფორმის დამატებითი გამრუდება. 100 მნ მაქსიმალური დატვირთვის პირობებში იზრდება კრიტიკული დატვირთვის მნიშვნელობა, რომელზედაც ვლინდება დატვირთვა-გადაადგილების განტვირთვის შტოზე გამრუდება თანმიმდევრულად განთავსებული გადახრითა და ბაქანის ფორმით.

მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებულ Si:B ფუძეშრის ინდენტორების პროცესების მახასიათებელ დატვირთვა-გადაადგილების გრაფიკების განტვირთვის შტოებზე შეინიშნება გამრუდების გაზრდა და ბაქანის მიდამოში დატვირთვის კრიტიკული მნიშვნელობის სუსტი ამაღლება. ეფექტი უფრო მკაფიოდ ჩნდება 100 მნ მაქსიმალური დატვირთვის შემთხვევაში.

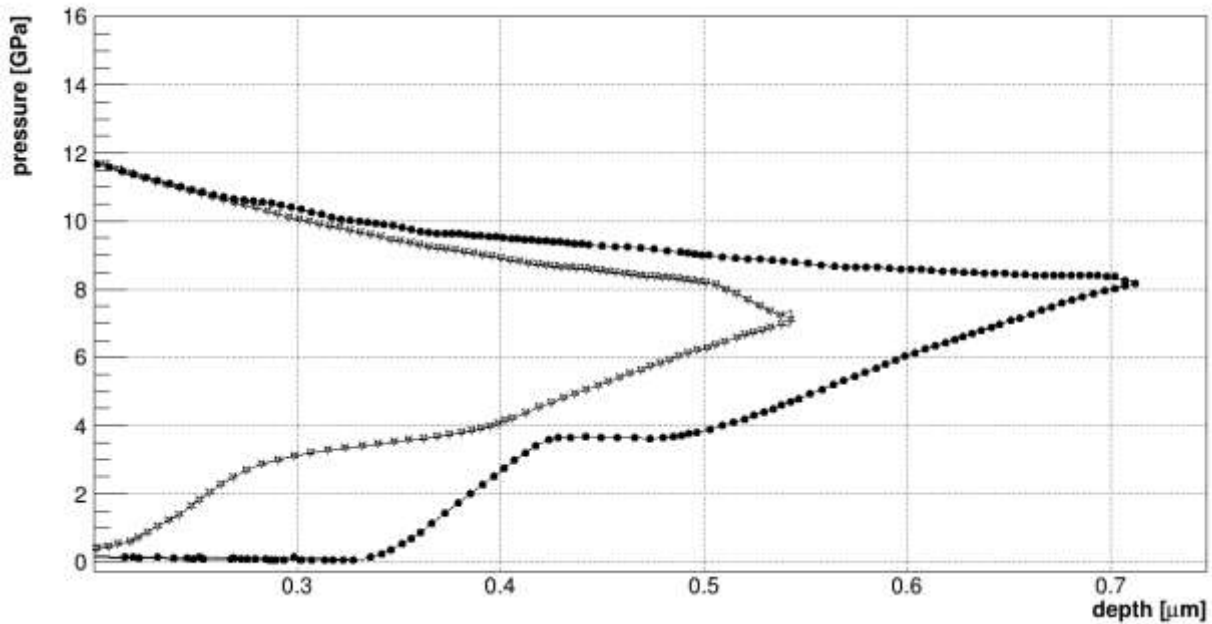


ნახ. 2. მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებული p-Si:B ფუძეშრის დატვირთვა გადაადგილების დამოკიდებულება.

----●---- მაქსიმალური დატვირთვა 100მნ.

----\*---- მაქსიმალური დატვირთვა 50მნ

საშუალო საკონტაქტო წნევის სიდიდეები ყოველი ექსპერიმენტული დატვირთვისათვის განისაზღვრა სტანდარტული მეთოდით [7]. გაანგარიშებით მიღებული საშუალო საკონტაქტო წნევა- გადაადგილების დამოკიდებულებების განტვირთვის უბანზე 50 მნ მაქსიმალურ დატვირთვაზე არადრეკადი დეფორმაციის ეფექტი წარმოჩენილია იდენტორის გადაადგილების 0.25-0.40 მკმ დიაპაზონში, რომელსაც შეესაბამება საშუალო საკონტაქტო წნევის ცვლილება 3,5-4,0 გპა დიაპაზონში.

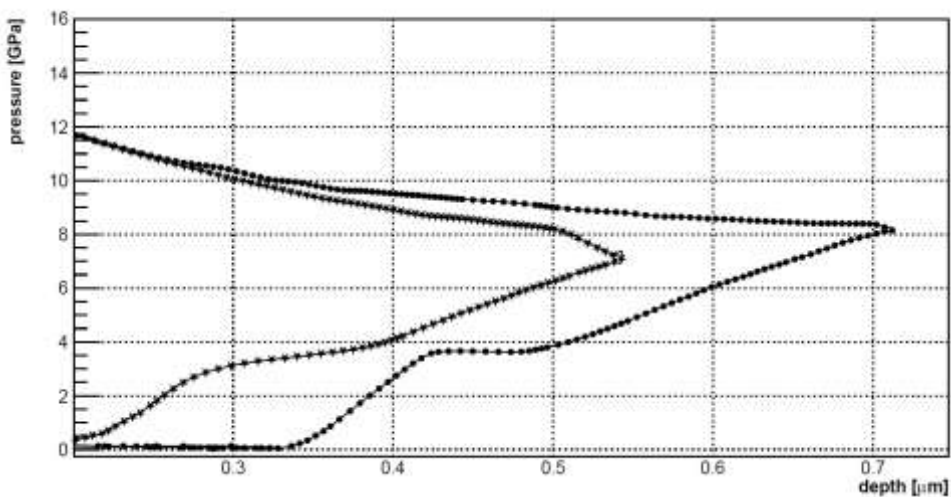


ნახ 3. მონოკრისტალური p-Si-ის საშუალო საკონტაქტო წნევის კონტაქტის სიღრმეზე დამოკიდებულება.

-----●----- მაქსიმალური დატვირთვა 100მნ.

-----\*----- მაქსიმალური დატვირთვა 50მნ.

საცდელი ნიმუშის ელექტრონებით დასხივების შემდეგ 100 მნ მაქსიმალური დატვირთვის პირობებში შეიმჩნევა არადრეკადი დეფორმაციის არეში დატვირთვის კრიტიკული მნიშვნელობისა და საშუალო საკონტაქტო წნევის სუსტი მატება (ნახ.4).



ნახ 4. 12 მევ ენერჯის ელექტრონებით დასხივებული მონოკრისტალური p-Si-ის ინდენტორების

პროცესში საშუალო საკონტაქტო წნევის კონტაქტის სიღრმეზე დამოკიდებულება.

----●---- მაქსიმალური დატვირთვა 100მნ.

-----\*---- მაქსიმალური დატვირთვა 50მნ.

მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივებას შეუძლია გამოიწვიოს სტრუქტურაში არსებული დისლოკაციური წარმოშობისა და რადიაციული დეფექტების ურთიერთქმედების ძალისა და ძვრადობის ცვლილებები. ეს გარემოება საცდელი ნიმუშის ინდენტორების პროცესებზე 100 მნ მაქსიმალურ დატვირთვაზე წარმოდგენილია ბაქანითა და ასევე ზუსტად ამაღლებული დატვირთვისა და საშუალო საკონტაქტო წნევის კრიტიკული მნიშვნელობებით.

ექსპერიმენტულად დადგინდა, რომ საცდელი ნიმუშების (111) ზედაპირზე დრეკადობის მოდული სუსტად მცირდება ინდენტორზე მაქსიმალური დატვირთვის ამაღლებით 50 დან 100 მნ-მდე. მაღალ ენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივება იწვევს დრეკადობის მოდულის სუსტად მატებას მაქსიმალური დატვირთვის ორივე შემთხვევაში. აღსანიშნავია, რომ ბორით ლეგირებული მონოკრისტალური Si-ის დრეკადობის მოდული ~10%-ით ნაკლებია არალეგირებული მონოკრისტალური სილიციუმის ასეთივე მექანიკურ მახასიათებლებზე პრაქტიკულად ნებისმიერი კრისტალოგრაფიული ორიენტაციისათვის [10]. საცდელი P-Si ნიმუშების სტრუქტურა შეიცავს  $10^4$ - $5 \cdot 10^4$  სმ<sup>-2</sup> სიმკვრივის დისლოკაციებს, რითაც სუსტდება კრისტალურ მესერში ატომთაშორისი კავშირის ძალები და იქმნება დრეკადობის მოდულის შემცირების პირობები. ეს გარემოება ნათლად არის ასახული ცხრ. 2-ში.

ბორით დოპირებული სილიციუმის მექანიკური მახასიათებლები ინდენტორის განტვირთვის პროცესებში

ცხრ. 2

P-Si (111)	მაქსიმალური დატვირთვა, მნ	დატვირთვა-განტვირთვის სიჩქარე, მნ/წმ	კრიტიკული დატვირთვა, მნ	საშუალო საკონტაქტო წნევა, გპა	დრეკადობის მოდული, გპა
საწყისი	50	13.24	8-10	3.5-4.0	1.76
ელექტრონებით დასხივებული		13.24	12	3.5-4.5	1.83
საწყისი	100	13.24	20-25	4.0-4.5	1.73
ელექტრონებით დასხივებული		13.24	25-30	4.5	1.79

ჩოხრალსკის მეთოდით მიღებულ მონოკრისტალურ სილიციუმში მაღალია ტექნოლოგიური C და O მინარევების ატომების კონცენტრაცია. ორივე მინარევი გავლენას ახდენს დისლოკაციების ძვრადობაზე. მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივება იწვევს რადიაციული დეფექტებით დისლოკაციების გარშემო არსებული ატმოსფეროების გამდიდრებას, რითაც ხორციელდება დისლოკაციური სტრუქტურის ბლოკირება და რადიაციული განმტკიცება. ექსპერიმენტული გაზომვების თანახმად ტექნოლოგიური C და O მინარევების ატომები და რადიაციით მოდიფიცირებული დისლოკაციური სტრუქტურა იწვევენ ინდენტირების პროცესში დრეკადობის მოდულის უმნიშვნელო ცვლილებებს. ინდენტორის განტვირთვის პროცესებში დატვირთვა-გადაადგილების გრაფიკებზე გამოვლენილი მდორე გამრუდება და ბაქანი მაღალი ალბათობით განპირობებულია ფაზური გარდაქმნებით საცდელი ნიმუშების სტრუქტურაში.

ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად ინდენტორზე მოდებული 50 მნ მაქსიმალური დატვირთვის პირობებში დატვირთვა-გადაადგილების დამოკიდებულებების განტვირთვის შტოებზე ვლინდება მხოლოდ მდორე გამრუდება, რომელიც შესაძლებელია დაკავშირებულია სილიციუმის  $\beta$ -კალის მოდიფიკაციიდან ამორფული ფაზური მდგენელის ფორმირებასთან [5]. საწყის მდგომარეობაში და, განსაკუთრებით, მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივების შემდეგ, განტვირთვის შტოზე ჩნდება ბაქანი. ცნობილი მოსაზრებების თანახმად [11] განტვირთვის პროცესში ბაქანის გამოვლინება დაკავშირებულია სილიციუმის  $\beta$ -კალის ფაზის გარდაქმნასთან განსაზღვრული რაოდენობით Si-III და Si-XII კრისტალურ ფაზებად. მეორე ცხრილიდან ჩანს, რომ განტვირთვის გრაფიკზე გამოვლენილი გადახრების კრიტიკული საშუალო საკონტაქტო წნევების მნიშვნელობები შედარებით მცირეა, მაგრამ იმავე რიგისაა, რაც წარმოდგენილია ნაშრომში [12]. საკონტაქტო წნევის შემცირება მნიშვნელოვნად განპირობებულია ბორით დოპირებით, რომლითაც მნიშვნელოვნად სტიმულირდება ინდენტაციის პროცესებში ამორფული ფაზის ფორმირება.

საკვლევი p-Si ნიმუშები სუსტად არიან დოპირებული ბორით. ამის გამო დრეკადობის მოდულისა და საშუალო საკონტაქტო წნევის შემცირება პრაქტიკულად არ არიან დამოკიდებული დენის მატარებელი ხვრელების კონცენტრაციაზე. არსებითი მნიშვნელობა აქვს Si-ისა და B-ის ატომებს შორის არსებულ დიდ განსხვავებას (~28%) და ლოკალიზებულ დეფორმაციას B-ის ატომების მახლობლობაში, სადაც მცირდება Si-ის კრისტალური მესრის დრეკადი დეფორმაცია და იქმნება ამორფული ფაზის ჩასახვის პირობები.

ექსპერიმენტებმა აჩვენეს, რომ მონოკრისტალური p-Si:B ფუძეშრეების მაღალენერგეტიკული ელექტრონებით დასხივება იწვევს რადიაციულ განმტკიცებას და საკონტაქტო წნევის სუსტად ზრდას. ასეთ პირობებში მოსალოდნელია ფაზური გარდაქმნების პოტენციალური ბარიერის ამადლება. აღნიშნული ცვლილებები განპირობებულია დეფექტების ქვესისტემაში ურთიერთბლოკირების გაძლიერებით. ეს გარემოება შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ინდენტირების პროცესში Si-ის სტრუქტურაში ფაზური გარდაქმნების მართვის შესაძლებლობების დასადგენად.



## ლიტერატურა

1. G.Ge., V.Domnich., Y. Gogotsi J.Appl Phys., 93, [2003], 2418-2423
2. Li Chang, Liangchi Zhang. J. Mater Sci. and Engineering, A506 (2009), 125-129.
3. C.R.Das, S.Dhara, Yeau-Ren Yeng, J.Appl. Phys. Letters, 96. (2010), 253113-1-25313-
4. A.Kailer, Y.G.Gogotsi, and K.G.Nickel. J.Appl. Phys. 81,7, (1997), 3057-3063.
5. T.Juliano, V.Domnich, and Y.Gogotsi, J.Mater Res., vol. 19, No 10 (2004), 3099-3108.
6. L.Chang, L.C.Zhang. J.Acta Materialia, 57 (2009), 2148-2153.
7. T.Juliano, Y.Gogotsi, and V.Domnich. J.Mater Res., Vol.18, No5 (2003), 1192-1201.
8. W.C.Oliver and G.M.Pharr. J.Mater. Res., 7. (1992), 1564-1583.
9. N.V.Novikov, S.N.Dub, Y.V.Milman, Y.V.Gridneva, and S,Y.Chugunova. J.Superhard. Mater, Vol.18, No 32 (1996), 1009-1017.
10. R.F.Cook. J.Mater.Sci. 41 (2006), 841-872.
11. S.Wang, B.Haberl, Y.S.Williams, and I.E.Bradby.J.Appl.Phys.Letters, 106, 252.103 (2015)
12. V.Domnich and Y.Gogotsi. J App. Phys.Letters, V.76, N16 (2000), 2214-2218

# Indentation induced structural changes in boron-doped silicon irradiated with electrons

Giorgi Darsavelidze<sup>1</sup>, Kakhaber Shamatava<sup>1,2</sup>, Avtandil Sichinava<sup>1</sup>, Marina Kadaria<sup>1</sup>,

Roman Abramishvili<sup>1</sup>

1. Ilia Vekua Sukhumi Institute of Physics and Technology

2. Sokhumi State University

---

## Abstract




A complex study of the microstructure, electrophysical properties, and structural phase transformations in the processes of ultramicroindentation of boron-doped monocrystalline silicon substrates with (111) crystallographic orientation in the initial and irradiated state was carried out.

It is shown, that irradiation of p-Si samples by 12 meV energy electrons with fluences  $\approx 10^{13} \text{ cm}^{-2}$  stipulates decrease of the specific electrical resistivity by 3 times and holes mobility by 20%. In infrared absorption spectra of the electron irradiated samples, decrease of the oxygen and carbon atoms concentration by 2,5 -3 times is detected.

By Load-displacement measurements during the indentation processes with a Vickers indenter on the (111) planes of the research sample irradiated with electrons a weak increase of the elastic modulus and the average contact pressure corresponding to the transformations of the unstable phases of silicon is revealed. The contribution of electron irradiation modified dislocation atmospheres in the characteristics of electrophysical properties and structural phase changes carried out in the indentation processes in boron-doped silicon is discussed. The reasons for the variation of the dynamic mechanical and electrophysical properties related to the modification of dislocation structure atmospheres induced by electron irradiation in monocrystalline p-Si : B samples are analyzed.

**Keywords:** p-type silicon, high-energy electrons, Vickers indenter, elastic modulus, contact pressure, electrical resistivity, holes mobility.

## Pharmacological potency of the different polarity fractions from the *Rosa damascena* Georgian cultivar oil waste aqueous extract.

 Karen Mulkijanyan <sup>1</sup>,  Marine Sulakvelidze <sup>1</sup>,  Natela Gogitidze <sup>1</sup>,  Nadezhda Mushkiashvili <sup>1</sup>,  Zhana Novikova <sup>1</sup>,  Nino Aleksidze <sup>2</sup>,  Sopio Gokadze <sup>2,3</sup> and  Lasha Mskhiladze <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Preclinical Pharmacological Research, Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>Direction of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia.

<sup>3</sup>Scientific-Research and Practical Skills Laboratory of the Pharmacy Faculty, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia.

\* Corresponding author: Lasha Mskhiladze, [l.mskhiladze@tsmu.edu](mailto:l.mskhiladze@tsmu.edu)

### ABSTRACT

Damask rose (*Rosa x damascena* Herrm) is a well-known species within the genus *Rosa* L. cultivated in numerous countries due to its ornamental properties and especially for the valuable essential oil found in its flower petals. The latter has been utilized in perfumery, cosmetics, aromatherapy, and medicinal treatments for centuries. Overall, the studies on *R. damascena* provide promising insights into its diverse effects and applications. However, it is important to note that further research is needed to validate these findings and fully understand the mechanisms underlying the observed effects.

The present study aimed to assess the pharmacological features of the potency of the different polarity fractions RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% and RDF-100% derived from the aqueous extract of rose oil waste from the *R. damascena* Georgian cultivar.

In the carrageenan-induced acute inflammation model in rodents, it was established that all three fractions - RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% and RDF-100% have an anti-inflammatory effect of higher-than-average strength. Among them, RDF-50% was significantly more active and, caused the 62.5% inhibition of the edema. A similar efficacy trend was revealed when evaluating the analgesic properties in mice in "Hot plate" model, but the most powerful analgesic effect was shown by fractions RDF-50% and RDF-100%, the maximum effect of which (86.0 and 99.7%, respectively) was observed 1 hour after administration. As a result of the experiment on the gastric ulcer model caused by absolute ethanol in rodents, it was revealed that the samples RDF-H<sub>2</sub>O and RDF-100% have a gastroprotective effect of medium strength (48 and 40%, respectively), whereas RDF-50% appeared less effective. The findings

of current study highlight the potential of further investigation of the above-mentioned fractions to identify individual constituents responsible for the observed pharmacological effects.

**Keywords:** *Rosa damascena* extract; anti-inflammatory; analgesic; gastroprotective

## INTRODUCTION

*Rosa x damascena* Hermm, commonly known as Damask rose [32, 34], has been the subject of multiple studies investigating its effects in various domains, which highlight the potential benefits and applications of the plant [16, 35].

The historical significance of *R. damascena* as a medicinal herb is one aspect explored. For ages it has been traditionally used in different cultures for various purposes, including managing cardiovascular disorders, gastrointestinal problems, and nervous system disorders. [17, 18]. These traditional uses hint at the potential therapeutic effects of *R. damascena*.

Another area of research focuses on the chemical composition of *R. damascena* essential oil and its antimicrobial and antioxidant activities. The essential oil has shown promising antimicrobial properties, inhibiting the growth of microorganisms, and it exhibits antioxidant activity, which could have implications for health and well-being [3, 8, 24, 25]

Furthermore, there is scientific evidence supporting the pharmacological effects of *R. damascena*. In addition to aforesaid activities, studies have demonstrated that *R. damascena* could have broader applications in the field of pharmacology and medicine [5, 12, 13, 29, 33].

In recent years, efforts have been made to explore the waste generated during the extraction of rose oil from *R. damascena* flowers. Due to the relatively low oil content in the flowers, the industrial extraction process produces substantial amounts of waste, including solid residues and wastewater. In the past decade, several methods for valorisation of rose waste have been developed [30, 31]. Studies have revealed that the waste contains a significant amount of biologically active compounds, particularly polyphenols, flavonoids, and polysaccharides [2, 4, 6, 14, 11, 15, 20, 23]. These compounds hold potential for various applications in the pharmaceutical, nutraceutical, and cosmetic industries. By utilizing the waste, researchers aim to maximize the utilization of the *R. damascena* plant and minimize environmental impact.

Research on the polar and non-polar extracts obtained from *R. damascena* flower petals has provided valuable insights into their chemical composition, bioactive compounds, and potential applications. These extracts have attracted significant attention due to the presence of various bioactive components that contribute to their pharmacological properties and industrial significance. [27]. Non-polar extracts, such as essential oils obtained through processes like hydro distillation, have been a subject of interest due to their aromatic properties and commercial applications. *R. damascena* essential oil is highly valued in the perfume and cosmetic industries for its exquisite fragrance. The chemical composition of essential oils from *R. damascena* can vary significantly depending on factors such as climatic conditions, soil composition, and extraction techniques [10]. The major constituents of these oils typically include various terpenes and aromatic compounds. The unique composition of essential oils contributes to their pleasant scent and therapeutic effects [9]. Furthermore, the essential oil has been utilized in traditional

medicine for its medicinal properties, including its use as a base material in aromatherapy and for the treatment of certain diseases.

Recently we reported about biological potency of the aqueous extract of rose oil waste from the *R. damascena* Georgian cultivar [22] and the present study aimed to assess the pharmacological features of the potency of the different polarity fractions RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% and RDF-100% derived from the above-mentioned extract.

## MATERIALS AND METHODS

### Materials, chemicals and reagents

The plant material was collected from Kakheti floristical region of Georgia during the active flowering season in May, 2020. The identification of the plant was carried out in the Department of Botany at Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi State Medical University. A voucher specimen (TBPH-21167) was deposited in the herbarium of the named institute. Aqueous extract of *R. damascena* petals (AERD) was obtained in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 2008) guideline. All reagents, and solvents, and chemicals used in the experiments were of analytical grade and obtained from Sigma Aldrich (USA).

### Fractionation of AERD

AERD was processed as following: a 20 g dry extract was chromatographed on a Diaion HP-20 column. H<sub>2</sub>O-MeOH gradient (100:0, 50:50, and 0:100 v/v) was used as the mobile phase. The fractions were concentrated using rotary vacuum evaporator below 40°C and were frozen in a layer of 10 mm in the Petri dishes at -20 °C in freezer for 12 h, then vacuum dried at -90 °C under 3.33 Pa absolute pressure to constant weight. The dried material was powder-grinded and stored in vacuum desiccator until further use.

### Biological assays

#### *Animals:*

Inbred white mice weighing  $28 \pm 2$  g ( $n = 40$ ) was housed under standard conditions: including a temperature of  $20 \pm 2$ °C, humidity of 55-65%, a 12/12-hour light/darkness cycle, and provided with granulated food (4 g/animal/day) and water *ad libitum*. All experimental procedures adhered to the requirements of the EU Directive 2010/63 [7] and were approved by the Ethics Committee on Animal Research at Tbilisi State Medical University (registration number AP-61-2023).

#### *Analgesic Activity (Hot plate assay)*

The analgesic activity was evaluated using a setup comprising an open cylindrical space with transparent vertical walls and a metal floor heated to  $52 \pm 2$ °C. The mice were administered the test compounds (50 mg/kg intraperitoneally), and the reaction time, either hind paw licking or jumping, was recorded at regular 30 min intervals over a period of one hour. The analgesic effect was calculated using the formula:  $E\% = ((T_0 - T_n) / T_0) \times 100$ , where  $T_0$  represented the reaction time before the extract injection, and  $T_n$  represented the reaction time after the specified period (30 or 60 min) following injection [26].

### *Anti-inflammatory Activity (Carrageenan-induced edema assay)*

The anti-inflammatory activity was assessed using the carrageenan-induced paw edema model [21]. A 50 µl injection of 1% carrageenan solution in normal saline was administered into the aponeurosis of the right hind paw of each mouse. One hour prior to the carrageenan injection, the control group received 0.5 ml of normal saline, while the experimental groups received 0.5 ml of the test fractions at a dose of 50 mg/kg, both administered intraperitoneally. The thickness of the paw was measured using a digital micrometer before (baseline) and 2 hours after the carrageenan injection. The anti-inflammatory efficacy was calculated using the formula:  $E\% = (1 - (\Delta T_{exp} / \Delta T_{con})) \times 100$ , where  $\Delta T_{con}$  and  $\Delta T_{exp}$  represented the mean differences in paw thickness before and 2 hours after carrageenan administration in the control and experimental groups, respectively.

*Gastroprotective Activity (Ethanol-induced ulcer model):* The gastroprotective activity experiment followed the method described by Adinortey et al. [1]. A total of 24 outbred mice were randomly divided into four groups, with six mice in each group. Prior to the experiment, food intake was restricted for 24 hours, and to prevent coprophagy the mice were placed in cages with a raised wire mesh floor. To prevent excessive dehydration during fasting, all mice had free access to a nutritive solution of 8% sucrose in 0.2% NaCl. On the second day, the test group received test fractions (at a dose of 50 mg/kg) intraperitoneally, while the control group - normal saline (0.4 ml/animal). Subsequently, all animals were orally administered absolute ethanol (1 ml/100 g). After 1 hour, the mice were euthanized using CO<sub>2</sub> inhalation. The stomachs were promptly removed, opened along the greater curvature, and rinsed with water and a 10% formalin solution (containing approximately 4% formaldehyde w/v). The stomachs were then fixed on a white polystyrene board and digitally photographed. The macroscopic ulcer index (MUI) was calculated for each stomach based on the following scale, determined by three independent observers: 1 - no lesions, 2 - single petechial lesions, 2.5 - multiple petechial or short linear haemorrhagic lesions, 3 - long linear haemorrhagic lesions, 4 - continuous linear haemorrhagic lesions along the entire length of the glandular part of the stomach. The efficacy of test compounds was calculated using the following formula:  $\% I = (MUI_{control} - MUI_{test}) / MUI_{control} \times 100$ , where  $MUI_{control}$  and  $MUI_{test}$  represent the macroscopic ulcer indexes in the control and test groups, respectively.

### *Statistical Analysis.*

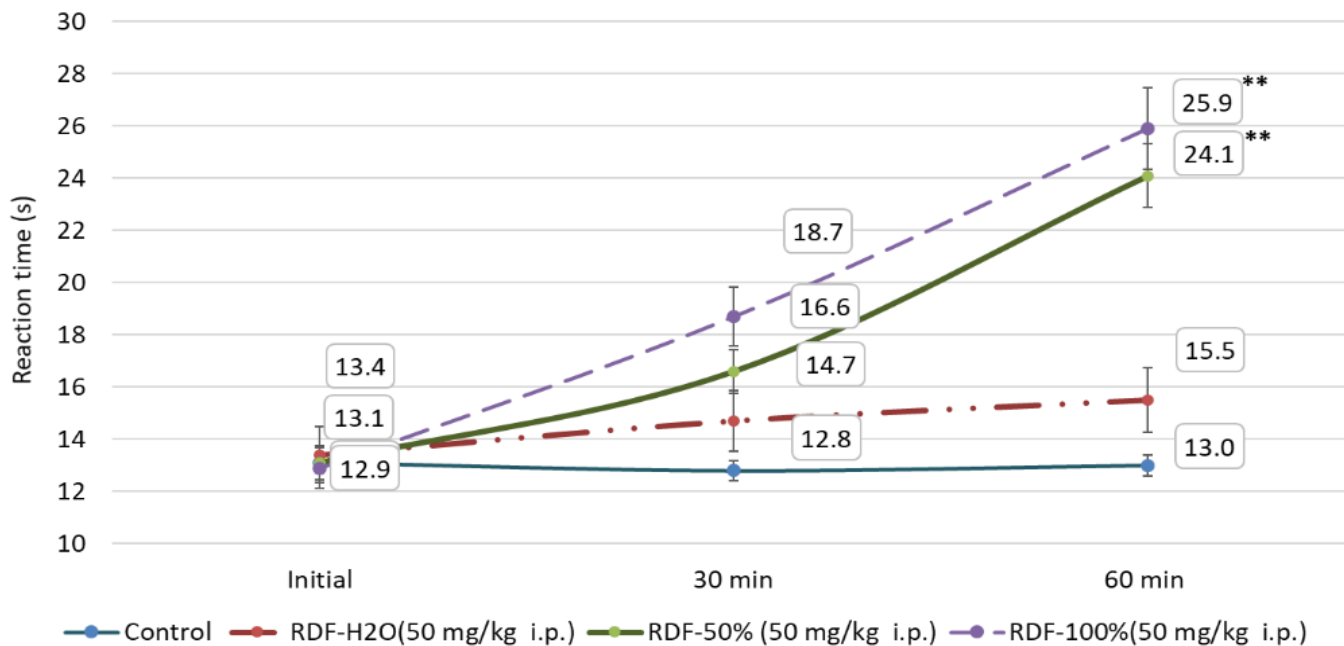
Statistical analysis of the experimental data was conducted using Student's t-test [19]. A significance level of  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

### *Hot plate assay.*

When evaluating the analgesic properties in "Hot plate" model in mice it was discovered that maximal analgesic effect for all tested fractions was observed 1 hour after the administration. RDF-50% and RDF-100% fractions exhibited nearly similar efficacy: 86.0% and 99.7%, respectively ( $p < 0.05$ ). Fraction RDF-H<sub>2</sub>O with 19.5% analgesic effect appeared 4.5-fold less active. (Fig. 1, Fig.4, A)

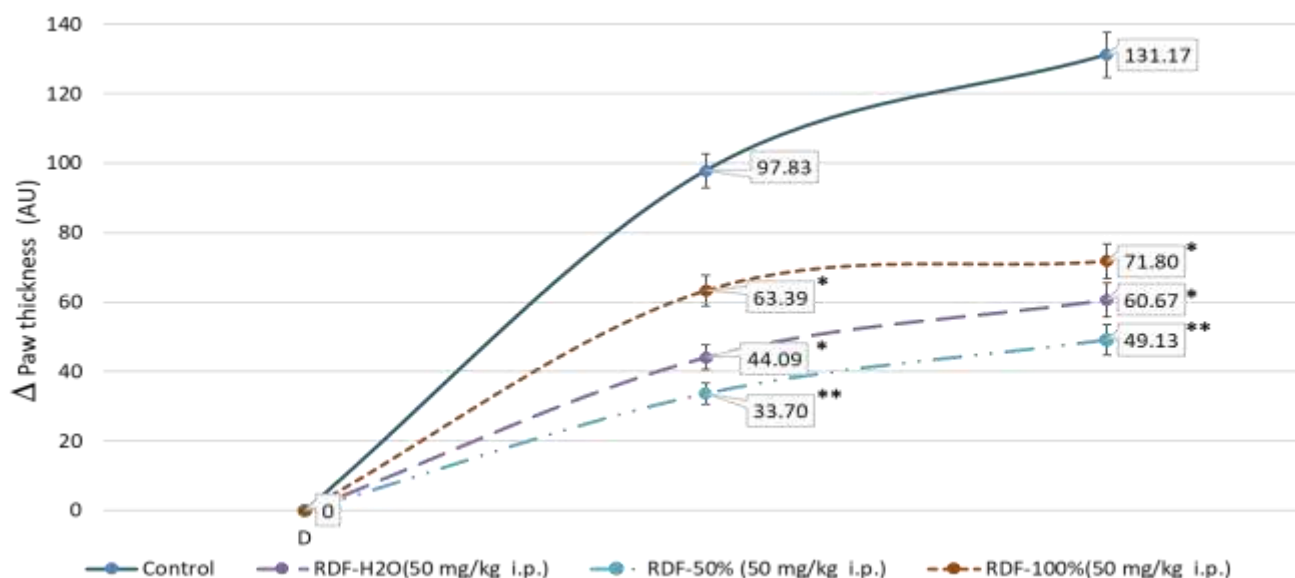




**Figure 1.** Analgesic efficacy of tested fractions in “Hot plate” model. Each value represents mean±SEM of 6 animals; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$  vs control.

*Carrageenan-induced edema assay.*

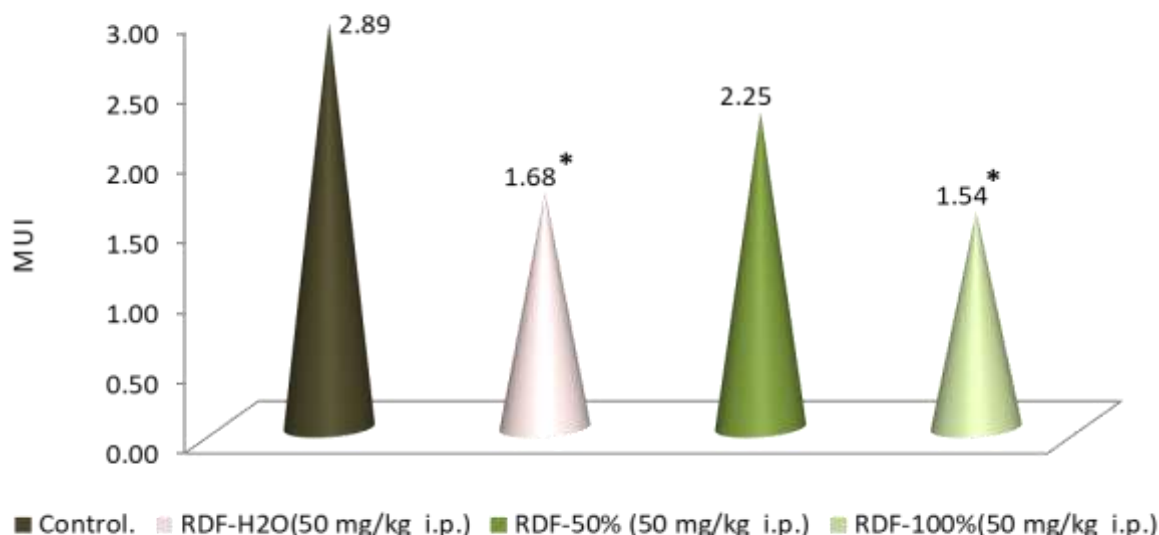
In the model of acute inflammation (carrageenan-induced swelling) in rodents, it was established that 2 hours after the carrageenan administration all three fractions - RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% and RDF-100% have an anti-inflammatory effect of higher-than-average strength. An increase in the thickness of the paw varied from 49 to 72  $\mu\text{m}$ , whereas in control animals it was 131  $\mu\text{m}$  (Fig. 2). Among fractions, RDF-50% appeared the most active one causing the 62.5% ( $p < 0.01$ ) inhibition of the edema. (Fig.2, Fig. 4, B)



**Figure 2.** Dynamics of carrageenan-induced edema development in animals from control and experimental groups. Each value represents mean±SEM of 6 animals; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$  vs control.

*Ethanol-induced ulceration assay*

As a result of the experiment on the gastric ulcer model caused by absolute ethanol in rodents, it was revealed that the samples RDF-H<sub>2</sub>O and RDF-100% have a gastroprotective effect of medium strength (48 and 40%, respectively), whereas RDF-50% appeared less effective (Fig. 3, Fig 4, C). The findings of current study highlight the potential of further investigation of the above-mentioned fractions to identify individual constituents responsible for the observed pharmacological effects.

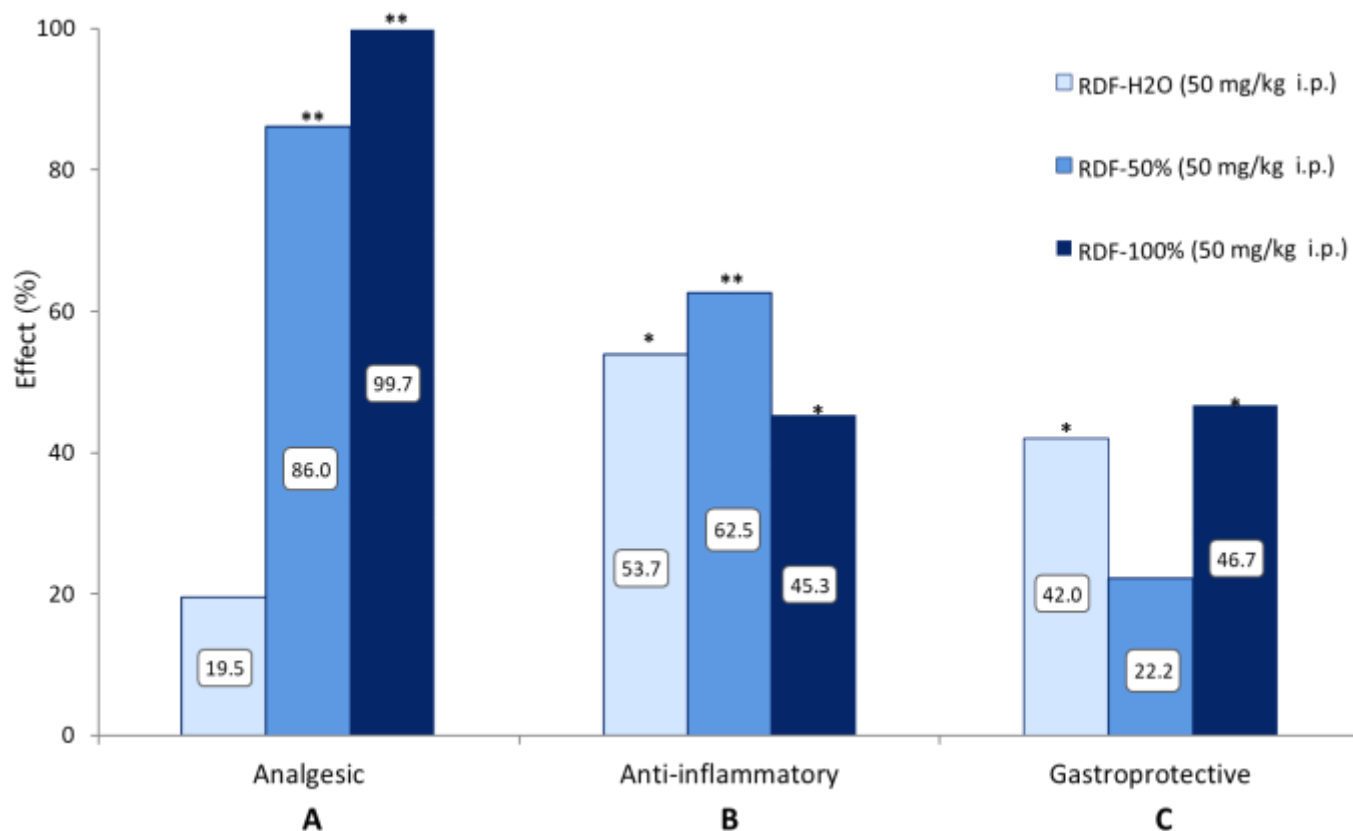


**Figure 3.** Gastroprotective activity of tested fractions in ethanol-induced gastric ulcer model in mice. MUI - Macroscopic ulcer index. Each value represents mean of 6 animals; \* -  $p < 0.05$  vs control

## DISCUSSION

Polar extracts, such as hydroalcoholic and aqueous extracts, rich in biologically active compounds, including polyphenols, flavonoids, and polysaccharides [4, 15] have been extensively studied for their diverse pharmacological activities [2, 27]. Studies have shown that polar extracts of *R. damascena* exhibit antioxidant properties, which can help protect against oxidative stress-related diseases. The presence of polyphenols and flavonoids in these extracts contributes to their antioxidant effects by scavenging free radicals and inhibiting oxidative damage [3]. Additionally, the hydroalcoholic and aqueous extracts have demonstrated analgesic, anti-inflammatory [8, 12], hypnotic, memory-enhancing, and anticonvulsant activities [28, 29]

Thus, the results of our investigation well correlate with literary data. On the other hand, based on the results obtained (Fig. 4), it is obvious that further research is needed both to identify the compounds responsible for the revealed activities and to explore the full potential of these extracts in various industries and therapeutic applications.



**Figure 4.** Pharmacological efficacy of tested fractions (consolidated data). \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$  vs corresponding controls.

## CONCLUSION

The present study provided additional data on biological potency of the rose oil waste products from the *R. gallica* Georgian cultivar. It can be concluded that these products contain valuable amounts of bioactive substances that can be used in the pharmaceutical and cosmetic industry as main or auxiliary components. The recovery of such substances additionally carries an ecological impact because it aids in the complete utilization and hence reduction the overall amount of waste produced during the production of rose oil.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

### *Acknowledgments*

The authors are thankful to Pirose LTD for supplying the raw plant material for this study.

### *Disclosure of conflict of interest*

The authors declare no financial or any other conflicts of interest in this work.

### *Statement of ethical approval*

The animal research protocol was approved by the Tbilisi State Medical University Ethics Committee on Animal Research (registration #AP-61-2023).

## REFERENCES

- [1] Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. (2013). In Vivo Models Used for Evaluation of Potential Antigastroduodenal Ulcer Agents. *Ulcers*.
- [2] Akram M, Riaz M, Munir N, et al. (2019) Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena*: a literature review. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Feb;72(2):161-174. <https://doi.org/10.1111/jphp.13185>
- [3] Basim E, Basim H (2003) Antibacterial activity of *Rosa damascena* essential oil. *Fitoterapia*. 74(4), 394-6.
- [4] Baydar NG, Baydar H (2013) Phenolic compounds, antiradical activity and antioxidant capacity of oil-bearing rose (*Rosa damascena* Mill.) extracts. *Ind Crops Products* 41:375–380. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.04.045>
- [5] Boskabady MH, Shafei MN, Saberi Z, Amini S. Pharmacological effects of rosa damascena. *Iran J Basic Med Sci*. 2011 Jul;14(4):295-307. . 499.
- [6] Dina E, Sklirou AD, Chatzigeorgiou S, et al. (2021). An enriched polyphenolic extract obtained from the by-product of *Rosa damascena* hydrodistillation activates antioxidant and proteostatic modules. *Phytomedicine*. 93:153757. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153757>
- [7] 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. *Official Journal of the European Union*. L 276/33-79
- [8] Dossi CG , González-Mañán D , Romero N et al (2018). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of *Rosa Mosqueta* oil supplementation in rat liver ischemia-reperfusion. *Food Funct*. 9(9): 4847-4857. <https://doi.org/10.1039/c8fo00969d>
- [9] Erbas S., Baydar H. (2016). Variation in scent compounds of oil bearing Rose (*Rose damascena* Mill.) produced by Headspace Solid Phase Microextraction, hydrodistillation and solvent extraction, *Academy of Chemistry of Globe publications Rec. Nat. Prod*. 10:5, 555-565.
- [10] Farooq A, Khan M, Riaz A., Ali A. (2011). Diversity of morphology and oil content of *Rosa damascena* landraces and related *Rosa* species from Pakistan. *Pakistan Journal of Agricultural Sciences* 48(3), 177-183.
- [11] Galal TM, Al-Yasi HM, Fawzy MA et al. Evaluation of the Phytochemical and Pharmacological Potential of Taif's Rose (*Rosa damascena* Mill var. *trigintipetala*) for Possible Recycling of Pruning Wastes. *Life*. 2022; 12(2):273. <https://doi.org/10.3390/life12020273>
- [12] Hajhashemi,V, Ghannadi A, Hajilooa M (2010) Analgesic and Anti-inflammatory Effects of *Rosa damascena* Hydroalcoholic Extract and its Essential Oil in Animal Models. *Iran J Pharm Res*. 9(2): 163–168.
- [13] Homayoun M., Shafieian, R., Seghatoleslam M. et.al (2020). Protective impact of *Rosa damascena* against neural damage in a rat model of pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10, 574 - 583. <https://doi.org/10.22038/AJP.2020.15621>

- [14] Kalcheva-Karadzhova K, Shikov V, Mihalev K, et al. (2014) Enzyme-assisted extraction of polyphenols from rose (*Rosa damascena* Mill.) petals. *Acta Univ Cib Ser E Food Technol* 18(2):65–72. <https://doi.org/10.2478/auaft-2014-0015>
- [15] Kumar N, Singh B, Kaul V (2006) Flavonoids from *Rosa damascena* Mill. *Natural Product Communications*, 1(8); 623–626. <https://doi.org/10.1177/1934578X0600100805>
- [16] Labban L. and Thallaj N. (2020). The medicinal and pharmacological properties of Damascene Rose (*Rosa damascena*): A review. *International Journal of Herbal Medicine* 8(2), 33–37.
- [17] Latifi, G., Ghannadi, A., Minaiyan, M. (2015). Anti-inflammatory effect of volatile oil and hydroalcoholic extract of *Rosa damascena* Mill. on acetic acid-induced colitis in rats. *Research in pharmaceutical sciences*, 10(6), 514–522.
- [18] Mahboubi M. *Rosa damascena* as holy ancient herb with novel applications. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 6 (2016) 10–16 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.09.005>
- [19] McDonald JH. *Handbook of Biological Statistics*, 3rd ed. Baltimore, Sparky House Publishing. 2014.
- [20] Memariani Z. et al. (2015) Comparative analysis of phenolic compounds in two samples of *Rosa damascena* by HPLC. *International Journal of Biosciences*. 7(1), 112–118. <http://dx.doi.org/10.12692/ijb/7.1.112-118>
- [21] Morris C.J. (2003) Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. *Methods in Molecular Biology*, vol. 225: Inflammation Protocols 115–122.
- [22] Mulkijanyan K, Gogitidze N, Sulakvelidze M, et al. Pharmacological assessment of the aqueous extract of rose oil waste from *Rosa x damascena* Herrm cultivated in Georgia. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 2021, 07(01), 001–008. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2021.7.1.0069>
- [23] Ng T.B., He J.S., Nius S.M., et al. (2004) A gallic acid derivate and polysaccharides with antioxidative activity from rose (*Rosa rugosa*) flowers. *J Pharm Pharmacol* 56(4):537–545. <https://doi.org/10.1211/0022357022944>
- [24] Olech M, Nowak R, Nowacka N, Pecio Ł, Oleszek W, Los R, Malm A, Rzymowska J (2015) Evaluation of rose roots, a post-harvest plantation residue as a source of phytochemicals with radical scavenging, cytotoxic, and antimicrobial activity. *Ind Crops Prod* 69:129–136. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.02.017>
- [25] Ozkan G, Sagdic O, Baydar NG, Baydar H (2004) Antioxidant and anti-bacterial activities of *R. damascena* flower extracts. *Food Sci Technol Int* 10:277–281. <https://doi.org/10.1177/1082013204045882>
- [26] Parle M. et al. (2013) Laboratory models for screening analgesics. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(1), 15–19.
- [27] Pavlov A, Popov S, Kovacheva E; Georgiev M, Ilieva M (2005). Volatile and polar compounds in *R. damascena* Mill 1803 cell suspension. , 118(1), 89–97. doi: 10.1016/j.jbiotec.2005.03.005

- [28] Rakhshandah H, Shakeri MT, Ghasemzadeh MR. (2007) Comparative Hypnotic Effect of *Rosa damascena* Fractions and Diazepam in Mice. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 6 (3): 193-197. <https://dx.doi.org/10.22037/ijpr.2010.721>
- [29] Rezvani-Kamran, A., Salehi, I., Shahidi, S. et al. (2017). Effects of the hydroalcoholic extract of *Rosa damascena* on learning and memory in male rats consuming a high-fat diet. Pharmaceutical Biology, 55, 2065 - 2073. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1362010>
- [30] Sabahi Z. et al (2020), Valorization of Waste Water of *Rosa damascena* Oil Distillation Process by Ion Exchange Chromatography. The Scientific World Journal, vol. 2020, Article ID 5409493, 6 pg. <https://doi.org/10.1155/2020/5409493>
- [31] Slavov A., Vasileva I., Stefanov L. et al. (2017). Valorization of wastes from the rose oil industry. Rev Environ Sci Biotechnol 16, 309–325. <https://doi.org/10.1007/s11157-017-9430-5>
- [32] The Plant List (TPL) <http://www.theplantlist.org/>
- [33] Wen-ya Liu, Lin-yu Chen, Ying-ying Huang et al. (2020) Antioxidation and active constituents analysis of flower residue of *Rosa damascena*. Chinese Herbal Medicines, 12(3), 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2020.05.005>
- [34] World Flora Online (WFO) <http://www.worldfloraonline.org/>
- [35] Yousefi B., Jaimand K. (2018) Chemical Variation in the Essential Oil of Iranian *Rosa damascena* Landraces under Semi-arid and Cool Conditions. International Journal of Horticultural Science and Technology 5(1); 81-92. <https://doi.org/10.22059/ijhst.2018.256329.234>

**საქართველოში კულტივირებული *Rosa x damascena*-ს ეთერზეთის წარმოებით მიღებული ნარჩენი წყლიანი ფრაქციების ფარმაკოლოგიური პოტენციალი**

კარენ მულკიჯანიანი <sup>1</sup>, მარინე სულაქველიძე <sup>1</sup>, ნათელა გოგიტიძე <sup>1</sup>, ნადეჟდა მუშკიაშვილი <sup>1</sup>, ჟანა ნოვიკოვა <sup>1</sup>, ნინო ალექსიძე <sup>2</sup>, სოფიო გოქაძე <sup>2,3</sup>, ლაშა მსხილაძე <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის კლინიკამდელი ფარმაკოლოგიური კვლევის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო  
<sup>2</sup>ფარმაკოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულეზა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

<sup>3</sup>ფარმაციის ფაკულტეტის სამეცნიერო-კვლევითი და პრაქტიკული ინარ-ჩვევების ლაბორატორია, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

დამასკოს ვარდი (*Rosa x damascena* Herrm) გვარი Rosa L.-ის ცნობილი სახეობაა, რომელიც ფართოდაა გავრცელებული მრავალ ქვეყანაში მისი დეკორატიული თვისებების და განსაკუთრებით ძვირფასი ეთერზეთის შემცველობის გამო. ეს უკანასკნელი საუკუნეების მანძილზე გამოიყენებოდა ხალხურ მედიცინაში, პარფიუმერიაში, კოსმეტოლოგიაში, არომათერაპიაში. დამასკოს ვარდზე ჩატარებული სამეცნიერო კვლევის შედეგები იძლევა პერსპექტიულ ინფორმაციას მის მრავალფეროვან ფარმაკოლოგიურ ეფექტებსა და სამკურნალო მიზნით გამოყენებაზე. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ამ დასკვნების



დასადასტურებლად სიღმისეული კვლევებია საჭირო რათა დადგინდეს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მოქმედების მექანიზმები.

კვლევა მიზნად ისახავდა საქართველოში კულტივირებული *R. damascena*-დან ვარდის ეთერზეთის წარმოების დროს მიღებული ნარჩენი წყლიანი ექსტრაქტის სხვადასხვა პოლარობის ფრაქციების RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% და RDF-100% ფარმაკოლოგიური პოტენციალის შეფასებას *in vivo* ექსპერიმენტში.

კარაგენანით გამოწვეული მწვავე ანთების მოდელში მღრღნელებში დადგინდა, რომ სამივე ფრაქციას - RDF-H<sub>2</sub>O, RDF-50% და RDF-100% აქვს საშუალოზე მაღალი სიძლიერის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი. მათ შორის, RDF-50% იყო მნიშვნელოვნად უფრო აქტიური და გამოიწვია შემუპების 62.5% დათრგუნვა. თავგებში "ცხელი ფირფიტის" ტესტში ანალგეზიური თვისებების შეფასებისას, ფრაქციებმა RDF-50% და RDF-100% გამოავლინეს ყველაზე ძლიერი ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი, მაქსიმუმით (86.0 და 99.7%, შესაბამისად) მიღებიდან 1 საათის შემდეგ. მღრღნელებში აბსოლუტური ეთანოლით გამოწვეული კუჭის წყლულის მოდელზე გამოვლინდა, რომ ფრაქციებს RDF-H<sub>2</sub>O და RDF-100% აქვთ საშუალო სიძლიერის გასტროპროტექტორული ეფექტი (48 და 40%, შესაბამისად), ხოლო RDF-50% ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა. მიღებული შედეგები ხაზს უსვამს ფიტოქიმიური კვლევების სამომავლო პერსპექტიულობას, რათა დადგინდეს ზემოაღნიშნულ ფრაქციებში ფარმაკოლოგიურ ეფექტებზე პასუხისმგებელი ინდივიდუალური ნაერთები.

**საკვანძო სიტყვები:** *Rosa damascena*-ს ექსტრაქტი; ანთების საწინააღმდეგო; ტკივილგამაყუჩებელი; გასტროპროტექტორული

# Aqueous Extract of *Rosa damascena* - AERD

**AERD CHROMATOGRAPY**  
On DIAION HP-20

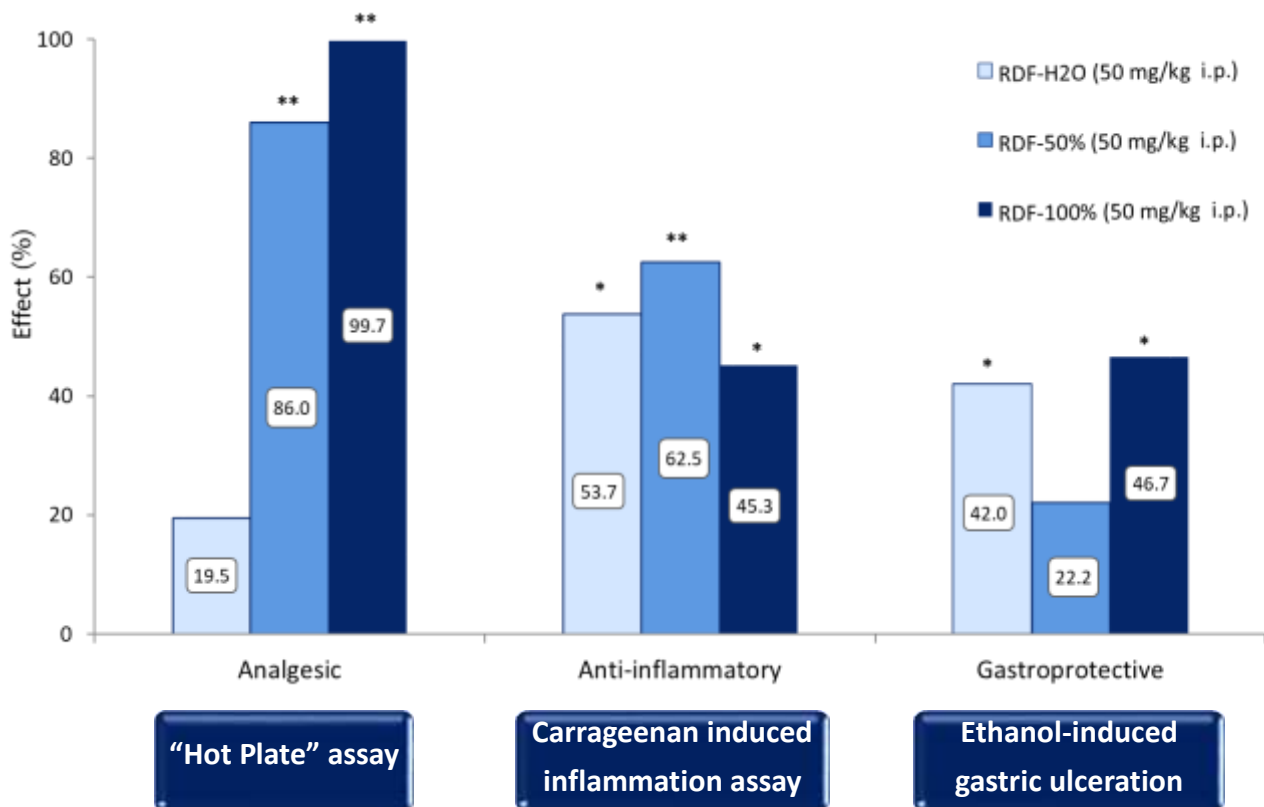
RDF-H<sub>2</sub>O

RDF-50%  
MeOH

RDF-100%  
MeOH

**Fractions**

**PHARMACOLOGICAL  
ASSESSMENT**



## რევმატოიდული გონართრიტის პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეგულაციისა და იმუნური პასუხის თავისებურებების შესწავლის პრობლემური საკითხები

კრიტიკული მიმოხილვა

ხათუნა გერმისაშვილი<sup>1</sup>, ელენე (დოდო). ქართველიშვილი<sup>2</sup>, ნინო ქანთარია<sup>3</sup>, შოთა კეპულაძე<sup>4</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

### აბსტრაქტი

რევმატოიდული ართრიტი (RA) არის უცნობი ეტიოლოგიის მულტიფაქტორული აუტოიმუნური მექანიზმებით მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს, თუმცა, შესაძლოა, გამოვლინდეს ექსტრაარტიკულური ცვლილებები. რევმატოიდული ართრიტის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას. მიუხედავად იმისა, რომ სინოვიური გარსი არის ართრიტის ძირითადი სამიზნე, სინოვიური ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ იმუნური პასუხი, პრაქტიკულად უცნობია. სინოვიური გარსის შესწავლის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზი არის იმ იმუნოპათოლოგიური პროცესების გამოვლენა, რომლებიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს თერაპიულ სამიზნედ და შედეგების პროგნოზირებისთვის. რევმატოიდული ართრიტის პათოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს ძვლის კარგვა, რომელიც გამოიხატება ლოკალური, პერიარტიკულური და სისტემური ძვლის ქსოვილის შემცირებაში და წარმოადგენს ოსტეოკლასტების ინდუქციისა და ოსტეობლასტების სუპრესიის შედეგს. არის თუ არა ანთება, ან აუტოიმუნური მექანიზმი ძვლის დაზიანების მთავარი ფაქტორი, საკამათო საკითხია.

**საკვანძო სიტყვები:** რევმატოიდული ართრიტი; სინოვიური გარსი;

რევმატოიდული ართრიტი (RA) არის უცნობი ეტიოლოგიის მულტიფაქტორული აუტოიმუნური მექანიზმებით მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს, თუმცა, შესაძლოა, გამოვლინდეს ექსტრაარტიკულური ცვლილებები. რევმატოიდული ართრიტის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

რევმატოიდული ართრიტი, ჩვეულებრივ, ვლინდება ქრონიკული ანთებით და ძირითადად მოიცავს თანდაყოლილი იმუნურ მექანიზმებს. აღმოჩნდა, რომ სინოვიური სითხე შეიცავს მრავალ ანთებით მედიატორს, მათ შორის პლაზმის ცილებს (C-რეაქტიული ცილა - ოსტეოართრიტის განვითარებისა და პროგრესიის მარკერი), პროსტაგლანდინებს (PGE2), ლეიკოტრიენებს (LKB4), ციტოკინებს (TNF, IL1 $\beta$ , IL6, IL15, IL17, IL18, IL21), ზრდის ფაქტორებს (TGF $\beta$ , FGFs, VEGF, NGF), აზოტის ოქსიდსა და კომპლემენტის კომპონენტებს [1]. ადგილობრივად, ყველა ამ კომპონენტს შეუძლია მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების და სხვა ჰიდროლიზური ფერმენტების (მათ შორის, ციკლოქსიგენაზა 2 -ისა და პროსტაგლანდინ E-ს) ინდუცირება, რაც იწვევს ხრტილის დაშლას პროტეოგლიკანისა და კოლაგენის განადგურების შედეგად.

დაზიანების დროს სინოვიალურ ღრუში გამოთავისუფლებული დესტრუქციული ხრტილის ფრაგმენტები იწვევენ სინოვიტს, რომლის მეშვეობითაც სინოვიალური ფიბრობლასტები, მაკროფაგები და ქონდროციტები გამოყოფენ ანთებით ციტოკინებს[2]. ეს ციტოკინები აძლიერებენ ხრტილის დაშლაზე პასუხისმგებელი პროტეოლიზური ფერმენტების გამომუშავებას. ამ მოლექულებს, რომლებიც მონაწილეობენ ანთებით პროცესში აქვთ დიდი პოტენციალი გახდნენ დიაგნოსტიკური ბიომარკერები [3].

დიდი ხნის განმავლობაში, მუხლის სახსრის რევმატოიდული ართრიტის ბიომექანიკური მახასიათებლები ექსკლუზიურად დაკავშირებული იყო სინოვიტთან, შემუშავებასთან და იოგების ქრონიკულ გადატვირთვასთან. რევმატოიდული ართრიტის კვლევამ აჩვენა პერიარტიკულური უჯრედული სტრუქტურების მონაწილეობა დაავადების განვითარებაში. აუტოანტისხეულები, როგორცაა ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულები და ციტოკინები, ხელს უწყობენ ანთებითი მედიატორების პროდუქციას და იწვევენ ოქსიდაციურ სტრესს. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულები წარმოდგენენ პროგნოზულ მარკერს ხრტილის პროგრესული დესტრუქციისთვის და მათი სპეციფიკურობა შეადგენს 97%-ს. ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულების გამოვლენა სისხლში შესაძლებელია დაავადების სიმპტომების განვითარებამდე 10 წლით ადრე [4]. ფიბრობლასტებისა და ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების ურთიერთქმედება იმუნური სისტემის უჯრედებთან, როგორცაა ნეიტროფილები და T-ლიმფოციტები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სახსრების ანთებით დესტრუქციულ პროცესებში. ისინი ზრდიან ოქსიდაციური სტრესს ქსოვილებში. სახსარში, ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების გადაჭარბებული პროლიფერაცია იწვევს ქონდროციტული შუამავლების სეკრეციის გაზრდას, როგორცაა მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMP).

შედეგად, ხდება სახსრების ზედაპირების პირდაპირი და არაპირდაპირი შეუქცევადი დაზიანება [5]. ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედები ასევე გამოყოფენ ვაზოაქტიურ და იმუნომოდულატორ მოლეკულებს, რომლებსაც შეუძლიათ გამოიწვიონ პერიარტიკულური ვასკულიტი და ხელი შეუწყონ ოსტეოკლასტების დიფერენციაციას NF-κB ლიგანდის რეცეპტორული აქტივატორის გააქტიურებით [6]. ამ მოლეკულების რეგულირება და მოდულაცია ხორცილედება CD4+ T ლიმფოციტების საშუალებით. ამ უჯრედების ფუნქციის დარღვევა კი იწვევს ქსოვილში ინტერლეიკინების მატებას [7].

ნაჩვენებია, რომ რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დაზიანებას, რომელიც მოიცავს მრავალ გამომწვევ ფაქტორს, როგორებიცაა ტრავმა, მექანიკური ზემოქმედება, ანთება, ბიოქიმიური რეაქციები და მეტაბოლური დარღვევები. სისხლძარღვთა ინერვაციის ნაკლებობის გათვალისწინებით, ხრტილს თავისთავად არ შეუძლია ანთების, ან ტკივილის გამოწვევა, სულ მცირე, დაავადების ადრეულ სტადიაზე. აქედან გამომდინარე, ტკივილი ძირითადად წარმოიქმნება სახსრის არახრტილოვანი კომპონენტების ცვლილებებით, როგორიცაა სახსრის კაფსულა, სინოვიური გარსი, სუბქონდრული ძვალი, იოგები და პერიარტიკულური კუნთები [8]. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ეს სტრუქტურები ზიანდება და შეიძლება გამოვლინდეს ცვლილებები, რომლებიც მოიცავს ძვლის რემოდელირებას, ოსტეოფიტების წარმოქმნას, პერიარტიკულური კუნთების დასუსტებას, იოგების მოდუნებასა და სინოვიურ გამონაჟონს [9].

სინოვიური გარსი შეიცავს მაკროფაგებსა და სპეციალიზებულ ფიბრობლასტების მსგავს სინოვიურ უჯრედებს [10]. სინოვიური უჯრედები ინარჩუნებენ სახსრის სტაბილურ მდგომარეობას ჰიალურონის მქავისა და ლუბრიცინის გამოყოფითა და დაშლის პროდუქტების ელიმინაციით. რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში, ამ უჯრედების დისფუნქცია განაპირობებს ჰიპერპლასტიკური სინოვიური გარსის წარმოქმნას. სინოვიოციტები მონაწილეობენ ანთებითი ციტოკინებისა და პროტეოკინაზების წარმოქმნაში, როგორებიცაა მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMPs) და მეტალოპროტეინაზების ქსოვილოვანი ინჰიბიტორები (TIMPs), რომლებიც ხელს უწყობენ სახსრების დესტრუქციას. ისინი ქმნიან მიკროგარემოს, რომელიც ხელს უწყობს T და B ლიმფოციტების მობილიზაციასა და ნეიტროფილების დაგროვებას [11]. კიდევ ერთი ჰიპოთეზა ჰიპერპლასტიკური სინოვიური გარსის წარმოქმნის მიზეზთან დაკავშირებით მოიცავს აპოპტოზისადმი მდგრადობას. ეს განპირობებულია ონკო-პროტეინ p53-ის ფუნქციური ანომალიებით, რაც ხელს უწყობს სინოვიალური გარსის გაფართოებასა და სახსრის დესტრუქციას. თავის მოდელების შესწავლით აღმოჩნდა, რომ სინოვიური ჰიპერპლაზია მოიცავს მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამრავლებასა და ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაციას [12].

მიუხედავად იმისა, რომ სინოვიური გარსი არის ართრიტის ძირითადი სამიზნე, სინოვიური ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ იმუნური პასუხი, პრაქტიკულად უცნობია. სინოვიური გარსის შესწავლის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზი არის იმ იმუნოპათოლოგიური პროცესების გამოვლენა, რომლებიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს თერაპიულ სამიზნედ და შედეგების პროგნოზირებისთვის.



სინოვიური გარსის ბიოფსიის შესასრულებლად გამოყენებული სხვადასხვა მეთოდიდან ათროსკოპიული ტექნიკა განიხილება “ოქროს სტანდარტად”. მის უპირატესობას წარმოადგენს სახსრის მაკროსკოპულად შეფასებისა და შესაბამისად, მეტად ინფორმატიული ნიმუშის აღების შესაძლებლობა. გარდა ამისა, ათროსკოპიული ბიოფსიის ტექნიკა იძლევა საშუალებას ხრტილის მიმდებარე უბნებიდან ნიმუშის აღების, რაც გაძნელებულია ბრმა ნემსით ბიოფსიის შემთხვევაში.

ნაჩვენებია, რომ რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში მიკროცირკულაციური ცვლილებები ვლინდება დაავადების ძალიან ადრეულ სტადიაზე. სიმპტომების დაწყებიდან 4-6 კვირაში უკვე აღინიშნება სინოვიური შრის გასქელება, სისხლძარღვთა პროლიფერაცია და დიფუზური ანთებითი ინფილტრატი, რომელიც შედგება მაკროფაგებისგან, ლიმფოციტებისგან, ნეიტროფილებისგან, პოხიერი და დენდრიტული უჯრედებისგან. ითვლება, რომ სინოვიური ფობრობლასტების პროლიფერაცია და მაკროფაგების დაგროვება ხელს უწყობს ლორწოვანი გარსის გასქელებას და აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა, რადგან ორივე მონაწილეობს სახსრების დაზიანებაში. დადგენილია, რომ სახსრებში უჯრედული ცვლილებები ვლინდება დაავადების კლინიკურ გამოვლინებამდე და ძირითადად, მოიცავს ლორწოვანი გარსის ჰიპერლაზიას [13].

სინოვიური ქსოვილის ბიოფსიური გამოკვლევის პრაქტიკაში აქტიურმა დანერგვამ, შესაძლოა, გააუმჯობესოს თერაპიული მიდგომები, მოახდინოს პაციენტების უფრო ზუსტი სტრატეფიკაცია, შეიმუშაოს ახალი თერაპიული სამიზნეები და სპეციფიკური ბიომარკერები. ხრტილი სინოვიური სახსრების ძირითადი კომპონენტია. ის შედგება ქონდროციტებისა და მათ მიერ სინთეზირებული მაღალორგანიზებული უჯრედგარე მატრიქსისგან (ECM), რომელიც შეიცავს II ტიპის კოლაგენსა და გლიკოზამინოგლიკანებს (GAGs). რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში ჰიპერპლასტიური სინოვიური გარსი იწვევს ხრტილის მნიშვნელოვან დაზიანებას ორიენტირებული ადჰეზიისა და ინვაზიის გზით. ანთებით, მათ შორის, ECM-ს მიერ გამოთავისუფლებულ სიგნალებს, შეუძლიათ ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების გააქტიურება. ხრტილის დაზიანების მედიატორებს მიეკუთვნება MMP, დეზინტეგრინის მსგავსი მეტალოპროტეაზა და კატეფსინები. MMP სინთეზირდება ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების მიერ და შეუძლია ხელი შეუწყოს II ტიპის კოლაგენის დაშლას, რაც იწვევს ბიომექანიკურ დისფუნქციას. მემბრანული ტიპის MMP განიხილება როგორც მთავარი პროტეინაზა, რომელიც ახდენს კოლაგენური ხრტილის მატრიქსის დესტრუქციას. სასახსრე ხრტილს არ გააჩნია საკმარისი რეგენერაციული პოტენციალი. შესაბამისად, სინოვიური ციტოკინებისა (განსაკუთრებით IL-1 და 17A) და რეაქტიული აზოტის შუალედური ნივთიერებების ზემოქმედებით ხრტილი თანდათან კარგავს ქონდროციტებს აპოპტოზის გზით [10]. ეს დაკვირვებები შეიძლება დაგვეხმაროს იმის ახსნაში, თუ რატომ წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტი სისტემური აუტოიმუნური დაავადების ლოკალურ, სპეციფიკურ გამოვლინებას, რომლის დროსაც ხრტილის ადრეული დაზიანება შეცვლილი იმუნური აქტივაციის კონტექსტში იწვევს ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების სპეციფიკურ უჯრედულ აქტივაციას [11]. ამ აღმოჩენების



მიუხედავად, ხრტილის დაზიანების ძირითადი მექანიზმები ჯერ კიდევ უცნობია, რაც მოითხოვს დამატებით კვლევას.

მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ქონდროციტებში აუტოფაგოზის და აპოპტოზის შორის ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ხრტილის დეგრადაციაში. აუტოფაგოზი გადამწყვეტ როლს ასრულებს ქონდროციტების მეტაბოლიზმში, შეუძლია აღადგინოს დაზიანებული ქონდროციტები და შეაფერხოს მათი დაბერების პროცესი. აუტოფაგოზის მთავარი ფუნქციაა დაზიანებული ორგანოებისა და ცილების გარდაქმნა უჯრედებისთვის საჭირო ნივთიერებებად, რათა დაიცვას ორგანიზმი ნორმალური და პათოლოგიური დაბერებისგან. შესაბამისად, ოსტეოართრიტის განვითარებაზე უარყოფითად მოქმედებს [14]. ოსტეოართრიტის განვითარების ძირითადი მიზეზებია სახსრებზე მექანიკური ზემოქმედება და ასაკთან დაკავშირებული ხრტილოვანი დეგენერაცია. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ აუტოფაგოზის დაქვეითება დიაბეტიან პაციენტებში ზრდის ხრტილის დეგრადაციის რისკს. აუტოფაგოზის დაბალი დონე ოსტეოართრიტის მქონე პაციენტებში დაკავშირებულია აპოპტოზთან და მიტოქონდრიულ ცვლილებებთან. გარდა ამისა, აღმოჩნდა, რომ აუტოფაგოზის აქვს როგორც ციტოპროტექტორული, ასევე სიკვდილის ხელშემწყობი როლი ქონდროციტებში. MSU (Midstream specimen of urine) კრისტალებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ქონდროციტების სიკვდილი აუტოფაგოზის პროცესის გააქტიურების გზით. როგორც ადრე გამოქვეყნებული კვლევებიდან ჩანს, PI3K/AKT/mTOR სიგნალის გადაცემის გზა ჩართულია ქონდროციტების აპოპტოზის რეგულირების მექანიზმში. Beclin-1-ის ექსპრესია აფერხებს ხრტილოვანი უჯრედების დაბერებას PI3K/AKT/mTOR სასიგნალო გზების ინჰიბირებით, რითაც ხელს უწყობს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას [15].

ხრტილის დეგენერაციის სტანდარტიზებული ჰისტოლოგიური შეფასება მნიშვნელოვანია კლინიკურ პრაქტიკაში მკურნალობის ვარიანტის შერჩევისთვის და წარმოადგენს ხრტილზე მოქმედი ფაქტორების შეფასების საფუძველს. Mankin და კოლეგების მიერ აღწერილია ხრტილის დეგრადაციის შეფასების ჰისტოლოგიური-ჰისტოქიმიური სისტემა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება 40 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში მუხლის ოსტეოართრიტის არსებობის, მასშტაბისა და სიმძიმის დასადგენად. თუმცა, ვარაუდობენ, რომ Mankin-ის სისტემა ხასიათდება მნიშვნელოვანი შეზღუდვებით მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ოსტეოართრიტის შეფასებაში და მეტად გამოიყენება ხრტილის ბოლო სტადიის დეგენერაციის მქონე ნიმუშებზე.

ოსტეოართრიტის კვლევის საერთაშორისო საზოგადოების (Osteoarthritis Research Society International - OARSI) მიერ შემუშავებულია ხრტილის ჰისტოპათოლოგიური შეფასების სისტემა, რომელიც შედგება კლასიფიკაციისა და სტადიის განმსაზღვრელი კომპონენტებისგან. მაღალი ხარისხი მიუთითებს დაავადების აგრესიულ ბიოლოგიური პროგრესირებასა და უფრო ფართო მასშტაბზე. OARSI სისტემის განსაკუთრებული მახასიათებელია ადრეულ და ზომიერ ოსტეოართრიტებში განსხვავებების იდეტიფიცირების შესაძლებლობა. თუმცა, სხვადასხვა OARSI კლასის ბიომექანიკური თვისებები არ არის აღწერილი ლიტერატურაში. სავარაუდოა, რომ ხრტილის ბიომექანიკური თვისებები

მცირდება OARSI კლასების ზრდის პროპორციულად. OARSI სისტემა მოიცავს კლასიფიკაციის ექვს სტადიას: სტადია 0 (ზედაპირი და ხრტილი ინტაქტური), სტადია 1 (არათანაბარი, მაგრამ ინტაქტური ზედაპირი, შესაძლო მახასიათებლები: ზედაპირული ბოჭკოვანება, უჯრედების სიკვდილი და პროლიფერაცია); სტადია 2 (ზედაპირის უწყვეტობა დარღვეულია); სტადია 3 (ვერტიკალური ნაპრალები); სტადია 4 (ეროზია); სტადია 5 (ხრტილის გაშიშვლება) [16].

რევმატოიდული ართრიტის პათოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს ძვლის კარგვა, რომელიც გამოიხატება ლოკალური, პერიარტიკულური და სისტემური ძვლის ქსოვილის შემცირებაში და წარმოადგენს ოსტეოკლასტების ინდუქციისა და ოსტეობლასტების სუპრესიის შედეგს. არის თუ არა ანთება, ან აუტოიმუნური მექანიზმი ძვლის დაზიანების მთავარი ფაქტორი, საკამათო საკითხია. ანთებითი თეორიის მტკიცებულებას წარმოადგენს სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17 და სხვა ანთებითი ციტოკინები, რომლებიც ჩართულნი არიან რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში. მათ შეუძლიათ გამოიწვიონ პრო-ოსტეოკლასტოგენური ეფექტები და დათრგუნონ ძვლის წარმოქმნა შესაბამისი გარემოში ადეკვატური სიგნალების მეშვეობით, როგორცაა ბირთვული ფაქტორი კაპა-B ლიგანდი (RANKL) და მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (M-CSF) [17]. რევმატოიდული ართრიტის ანთების საწინააღმდეგო თერაპია აფერხებს ძვლის დაზიანების პროგრესირებას და პირიქით.

რევმატოიდული ართრიტისას ძვლის დაზიანების პათოგენეზი მოიცავს აუტოიმუნუროზის ორ მექანიზმს. პირველი მექანიზმი მოიცავს იმუნური კომპლექსის ფორმირებასა და ოსტეოკლასტების Fc-ფაქტორით გაშუალებულ დიფერენციაციას. მეორე მექანიზმი გულისხმობს ვიმენტინის ანტი-ციტრულინირებული ანტისხეულების წარმოქმნას ციტრულინირებული ცილის წინააღმდეგ, რაც ოსტეოკლასტებს აქცევს მათ სამიზნედ. ცნობილია, რომ ანტი-ციტრულინირებული ანტისხეულების დაკავშირება ოსტეოკლასტების წინამორბედებთან იწვევს ოსტეოკლასტოგენეზს, ძვლის რეზორბციასა და დაკარგვას.

ინტერლეიკინ-34 (IL-34), როგორც კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი 1-ის რეცეპტორის ალტერნატიული ლიგანდი, ფუნქციურად ჩართულია მიელოიდური ხაზის უჯრედების დიფერენციაციასა და პროლიფერაციაში, რაც იწვევს ანთებასა და ძვლის ეროზიას. სავარაუდოა, რომ IL-34 წარმოადგენს მოლეკულურ პროგნოზულ მარკერს მუხლის ოსტეოართრიტის განვითარებასა და პროგრესიაში. რაც შეეხება, მის გავლენას ანთებით პასუხზე, თავგებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევამ გამოვლინა, რომ IL-34 ამსუბუქებს ართრიტის სიმძიმეს [18]. უფრო კონკრეტულად, ნაჩვენებია, რომ IL-34-ის ბიოლოგიური მოქმედება გაშუალებულია ანთებითი ციტოკინების მეშვეობით, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) და IL-1 $\beta$  (7,8). ნაჩვენებია, რომ ეს პრო-ანთებითი ციტოკინები ხელს უწყობენ IL-34-ის სეკრეციასა და ექსპრესიას ბირთვული ფაქტორების, კაპა B (NF- $\kappa$ B) და c-Jun N-ტერმინალური კინაზას (JNK), სასიგნალო გზების გააქტიურების გზით [19].

ლეიკოციტები ასევე მონაწილეობენ ოსტეოართრიტის განვითარებაში. უჯრედგარე მატრიქსის დაშლის შედეგად თავისუფლდება მოლეკულები, რომლებიც ამოიცნობა

თანდაყოლილი იმუნური უჯრედების მიერ დამცველობითი მექანიზმით. თუმცა, ანთების ამ გახანგრძლივებულმა და არარეგულარულმა ხარისხმა შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილის დესტრუქცია. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებით აღმოჩნდა, რომ მაკროფაგები მონაწილეობენ ოსტეოციტების განვითარებაში, რაც ოსტეოართრიტის პათოლოგიური მახასიათებელია [20].

კატაბოლურ და ანთებით სახსარშიდა პროცესებზე შეიძლება გავლენა იქონიოს თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმისა (platelet-rich plasma - PRP) და მისი წარმოებულების შეყვანამ. PRP-ს შეუძლია გამოიწვიოს რეგენერაციული რეაქცია და დაზიანებული სტრუქტურების მეტაბოლური ფუნქციების გაუმჯობესება. თუმცა, მისი დადებითი გავლენა ქონდროგენებსა და მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედების პროლიფერაციაზე ჯერ კიდევ საკამათოა. PRP-ს მოქმედების ერთ-ერთი ფორმაა პრო-ანთებითი ციტოკინების (IL-1 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$ ) დონის შემცირება, რაც იწვევს მეტალოპროტეინაზების (MMP) ექსპრესიის ზრდას და მაკრომოლეკულების სინთეზის შემცირებას, როგორებიცაა II ტიპის კოლაგენი და აგრეკანის პროტეოგლიკანი. ვინაიდან ეს მაკრომოლეკულები პასუხისმგებლები არიან სახსრის სტრუქტურის შენარჩუნებაზე, სინოვიურ სითხეში მათი დონის შემცირება, აუმჯობესებს არა მხოლოდ ანთებით ნიშნებს, არამედ სახსრების რეგენერაციას [21].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] A. Mathiessen and P. G. Conaghan, “Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 19, no. 1, p. 18, Feb. 2017, doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- [2] E. B. P. Lopes, A. Filiberti, S. A. Husain, and M. B. Humphrey, “Immune Contributions to Osteoarthritis.,” *Curr Osteoporos Rep*, vol. 15, no. 6, pp. 593–600, Dec. 2017, doi: 10.1007/s11914-017-0411-y.
- [3] E. Sanchez-Lopez, R. Coras, A. Torres, N. E. Lane, and M. Guma, “Synovial inflammation in osteoarthritis progression.,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 18, no. 5, pp. 258–275, May 2022, doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.
- [4] Y.-J. Lin, M. Anzaghe, and S. Schülke, “Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis.,” *Cells*, vol. 9, no. 4, Apr. 2020, doi: 10.3390/cells9040880.
- [5] A. Najm *et al.*, “Correction to: Standardisation of synovial biopsy analyses in rheumatic diseases: a consensus of the EULAR Synovitis and OMERACT Synovial Tissue Biopsy Groups.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 20, no. 1, p. 282, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13075-018-1795-5.

- [6] J. Hirose, H. Nishioka, M. Tsukano, S. Matsubara, K. Usuku, and H. Mizuta, “Matrix changes in articular cartilage in the knee of patients with rheumatoid arthritis after biological therapy: 1-year follow-up evaluation by T2 and T1ρ MRI quantification.,” *Clin Radiol*, vol. 73, no. 11, pp. 984.e11-984.e18, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.crad.2018.06.020.
- [7] U. Harre and G. Schett, “[Association between bone catabolism and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis].,” *Z Rheumatol*, vol. 75, no. 8, pp. 809–811, Oct. 2016, doi: 10.1007/s00393-016-0149-4.
- [8] J. C. Mora, R. Przkora, and Y. Cruz-Almeida, “Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities.,” *J Pain Res*, vol. 11, pp. 2189–2196, 2018, doi: 10.2147/JPR.S154002.
- [9] G. S. Dulay, C. Cooper, and E. M. Dennison, “Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work.,” *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 29, no. 3, pp. 454–61, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.berh.2015.05.005.
- [10] Q. Guo, Y. Wang, D. Xu, J. Nossent, N. J. Pavlos, and J. Xu, “Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies.,” *Bone Res*, vol. 6, p. 15, 2018, doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
- [11] T. Pap and A. Korb-Pap, “Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis--two unequal siblings.,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, no. 10, pp. 606–15, Oct. 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.95.
- [12] A. Sergijenko, A. J. Roelofs, A. H. K. Riemen, and C. De Bari, “Bone marrow contribution to synovial hyperplasia following joint surface injury.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 18, p. 166, Jul. 2016, doi: 10.1186/s13075-016-1060-8.
- [13] M. D. Wechalekar and M. D. Smith, “Utility of arthroscopic guided synovial biopsy in understanding synovial tissue pathology in health and disease states.,” *World J Orthop*, vol. 5, no. 5, pp. 566–73, Nov. 2014, doi: 10.5312/wjo.v5.i5.566.
- [14] P. Luo *et al.*, “The Role of Autophagy in Chondrocyte Metabolism and Osteoarthritis: A Comprehensive Research Review.,” *Biomed Res Int*, vol. 2019, p. 5171602, 2019, doi: 10.1155/2019/5171602.
- [15] O. Alvarez-Garcia, T. Matsuzaki, M. Olmer, L. Plate, J. W. Kelly, and M. K. Lotz, “Regulated in Development and DNA Damage Response 1 Deficiency Impairs Autophagy and Mitochondrial Biogenesis in Articular Cartilage and Increases the Severity of Experimental Osteoarthritis.,” *Arthritis Rheumatol*, vol. 69, no. 7, pp. 1418–1428, Jul. 2017, doi: 10.1002/art.40104.
- [16] W. Waldstein, G. Perino, S. L. Gilbert, S. A. Maher, R. Windhager, and F. Boettner, “OARSI osteoarthritis cartilage histopathology assessment system: A biomechanical evaluation in the human knee.,” *J Orthop Res*, vol. 34, no. 1, pp. 135–40, Jan. 2016, doi: 10.1002/jor.23010.

- [17] K. Okamoto *et al.*, “Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems.,” *Physiol Rev*, vol. 97, no. 4, pp. 1295–1349, Oct. 2017, doi: 10.1152/physrev.00036.2016.
- [18] S. Garcia *et al.*, “Colony-stimulating factor (CSF) 1 receptor blockade reduces inflammation in human and murine models of rheumatoid arthritis.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 18, p. 75, Mar. 2016, doi: 10.1186/s13075-016-0973-6.
- [19] B. Wang *et al.*, “IL-34 Upregulated Th17 Production through Increased IL-6 Expression by Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes,” *Mediators Inflamm*, vol. 2017, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1155/2017/1567120.
- [20] S.-L. Wang, R. Zhang, K.-Z. Hu, M.-Q. Li, and Z.-C. Li, “Interleukin-34 Synovial Fluid Was Associated with Knee Osteoarthritis Severity: A Cross-Sectional Study in Knee Osteoarthritis Patients in Different Radiographic Stages.,” *Dis Markers*, vol. 2018, p. 2095480, 2018, doi: 10.1155/2018/2095480.
- [21] A. H. Hegaze, A. S. Hamdi, A. Alqrache, and M. Hegazy, “Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Pain and Function in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study.,” *Cureus*, vol. 13, no. 3, p. e13909, Mar. 2021, doi: 10.7759/cureus.13909.

## **Proliferative-apoptotic, hormonal receptor, and immune response characteristics of rheumatoid arthritis**

**Kh. Germisashvili, E. Kartvelishvili, N. Kantaria, Sh. Kepuladze, G. Burkadze**

Tbilisi State Medical University

### **Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial autoimmune disease of unknown etiology that mainly affects the joints, although extra-articular changes may occur. Pathogenic mechanism of development of rheumatoid arthritis has not been fully studied, which requires further research. Although the synovial membrane is a major target of arthritis, the synovial tissue-specific antigens that may elicit an immune response are virtually unknown. One of the most important reasons for studying the synovial membrane is to identify immunopathological processes that may be used as therapeutic targets and to predict outcomes. The pathological sign of rheumatoid arthritis is bone loss, which is manifested in the reduction of local, periarticular and systemic bone tissue and is the result of osteoclast induction and osteoblast suppression. Whether inflammation or an autoimmune mechanism is the main factor in bone damage is a controversial issue.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; synovial membrane;



## ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესიის პრობლემური საკითხები ძუძუსა და საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში კრიტიკული მიმოხილვა

ქეთევან შენგელაია<sup>1</sup>, ირაკლი კობრეიძე<sup>2</sup>, ნინო თევზაძე<sup>3</sup>, შოთა კეპულაძე<sup>4</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი; ონკოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

### აბსტრაქტი

ძუძუს კიბო ქალებში მსოფლიო მასშტაბით ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა ყოველწლიურად 2.2 მილიონზე მეტი ახალად დიაგნოსტირებული შემთხვევითა და 650'000-ზე მეტი ლეტალობით. სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო წარმოადგენს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევის 15-20%-ს და ხასიათდება აგრესიული ქცევით. ანდროგენული რეცეპტორი მიიჩნევა, როგორც შესაძლო ახალი ბიომარკერი და პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოს მკურნალობაში. ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბიტორები შესაძლოა მივიჩნიოთ თერაპიულ საშუალებად ძუძუს კიბოს კონკრეტული ქვეტიპისათვის. ის განსაკუთრებით დიდ როლს თამაშობს სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს კარცინოგენეზში. თუმცა, მისი მენეჯმენტში აქტიური დანერგვის საკითხი ჯერ კიდევ საკამათოა. საკვერცხის კიბო ხშირ შემთხვევაში შორს წასულ სტადიაზე დიაგნოსტირებადი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეა და აქვს სხვადასხვა უჯრედული წარმოშობა, ჰისტოლოგიური მახასიათებლები და თერაპიული პასუხი. ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული მტკიცებულებებით სავარაუდოა ანდროგენების მონაწილეობა საკვერცხის სიმსივნეების განვითარებაში. თუმცა, ანდროგენის რეცეპტორის გავლენა საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების მქონე პაციენტების ჯერ კიდევ აქტიური შესწავლის საგანია. გარკვეულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია გადარჩენის კარგ მაჩვენებელთან. ასევე არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, რაიმე მნიშვნელოვანი კავშირი სტეროიდების რეცეპტორების ექსპრესიასა და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელთან არ გამოვლენილა.

საკვანძო სიტყვები: ანდროგენული რეცეპტორები; ძუძუს კიბო; საკვერცხის კიბო;



**ძუძუს კიბო** ქალებში ყველაზე გავრცელებული კიბოა ყოველწლიურად 2.2 მილიონზე მეტი სავარაუდო ახალი შემთხვევით და 650000-ზე მეტი სიკვდილით მსოფლიო მასშტაბით(1). 2021 წელს საქართველოში რეგისტრირებულია ძუძუს კიბოს 1640 ახალი შემთხვევა, რაც ქალებში რეგისტრირებული სიმსივნის ყველა ახალი შემთხვევის 29,7%-ს შეადგენს და სიხშირით პირველ ადგილზეა(2).

ძუძუს კიბო ჰეტეროგენული დაავადებაა მრავალი სხვადასხვა ქვეტიპითა და მოლეკულური მახასიათებლით. აღნიშნული ქვეტიპები ხასიათდებიან ისეთი ბიომარკერების ექსპრესიით, როგორებიცაა ესტროგენის რეცეპტორი (Estrogen Receptor - ER), პროგესტერონის რეცეპტორი (Progesterone Receptor - PgR) და ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2 (Human epidermal growth factor receptor 2 - HER2). მოლეკულური კლასიფიკაცია მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ზოგადი პროგნოზისათვის, არამედ თერაპიაზე პასუხის წინასწარ განსაზღვრასა და მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებისათვის(3). ძუძუს კიბოს მკურნალობის გასაუმჯობესებლად აუცილებელია ამ დაავადების ახალი და ალტერნატიული თერაპიული სამიზნეების გამოვლენა, განსაკუთრებით სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს (Triple-negative breast cancer - TNBC) შემთხვევაში, სადაც სისტემური ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპია რჩება პირველი რიგის მკურნალობად. მიუხედავად იმისა, რომ ბოლოდროინდელი მტკიცებულებებით დადგინდა იმუნოთერაპიის როლი მეტასტაზურ სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, ეს უპირატესობა, როგორც ჩანს, შემოიფარგლება მხოლოდ დადებითი PD-L1 სტატუსის მქონე პაციენტებით(4,5).

**ანდროგენული რეცეპტორი (AR)** მიიჩნევა, როგორც შესაძლო ახალი ბიომარკერი და პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოს მკურნალობაში. ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ჩართულია ძუძუს კიბოს განვითარების ყველა სტადიაზე და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით (IHC) ვლინდება სიმსივნეთა 30-80%-ში, ქვეტიპის შესაბამისად. ბოლო მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ასოცირდება სხივური თერაპიისადმი (RT) რეზისტენტობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ჩართულია ძუძუს კიბოს განვითარების ყველა სტადიაში (6), მისი ფუნქცია, როგორც ჩანს, განსხვავდება ძუძუს კიბოს ქვეტიპების მიხედვით. ანდროგენული რეცეპტორები განიხილება, როგორც პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოსთვის და პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ დამტკიცებული ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბიტორები შესაძლოა მივიჩნიოთ თერაპიულ საშუალებად ძუძუს კიბოს კონკრეტული ქვეტიპისათვის.

სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო (TNBC) წარმოადგენს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევის (BC) 15-20%-ს და ხასიათდება აგრესიული ქცევით. ბოლო მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო აერთიანებს სხვადასხვა ქვეტიპებს როგორცაა ბაზალური 1 და 2, მეზენქიმური და ლუმინალური ანდროგენული რეცეპტორები (LAR). ლუმინალურ ანდროგენულ რეცეპტორულ ქვეტიპს ახასიათებს ანდროგენული რეცეპტორის (AR) ექსპრესია და შესაბამისი ეფექტები. სასიგნალო გზებზე ანდროგენული რეცეპტორების ზემოქმედების

მიუხედავად, მათი როლი ბიოლოგიურ და კლინიკურ ასპექტში ჯერ კიდევ საკამათოა. ლუმინალური ანდროგენული რეცეპტორული (LAR) ქვეტიპი ასოცირდება უკეთეს პროგნოზთან, ქიმიოთერაპიის მიმართ ნაკლებ მგრძობელობასთან და ნეოადიუვანტური მკურნალობის შემდეგ ნაკლებად გამოხატულ სრულ პათოლოგიურ პასუხთან. კლინიკური მტკიცებულებები მიუთითებს ანტიანდროგენული პრეპარატების თერაპიულ როლზე, რომლებიც გვთავაზობს ქიმიოთერაპიის პოტენციურ ალტერნატივას ქიმიოთერაპიის ტენტული პაციენტებისთვის და შესაბამისად, შეიძლება შეცვალოს მკურნალობის არსებულ სტრატეგიები.(7,8)

ანდროგენული რეცეპტორი (AR) არის სტეროიდული ჰორმონული რეცეპტორი, რომელიც მიეკუთვნება ბირთვული რეცეპტორების ოჯახს ესტროგენულ (ER), გლუკოკორტიკოიდულ, პროგესტერონულ (PR) და მინერალკორტიკოიდულ რეცეპტორებთან ერთად. ის იკავშირებს ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც აკონტროლებს სპეციფიკურ გენებს, რომლებიც, თავის მხრივ, ჩართულნი არიან სხვადასხვა, ზოგჯერ ერთმანეთის საწინააღმდეგოდ მიმართულ უჯრედულ პროცესებში: შეუძლია გაააქტიუროს ან დათრგუნოს როგორც უჯრედების პროლიფერაცია, ასევე აპოპტოზი, რაც დამოკიდებულია გააქტიურებულ სასიგნალო გზებზე. (9) როგორც ჩანს, ანდროგენული რეცეპტორები დიდ როლს თამაშობს სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს კარცინოგენეზში. თუმცა, მისი გავლენა პროგნოზზე ჯერ კიდევ საკამათოა.

სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს მქონე ქალებს რეციდივის პიკური რისკი 1-დან 3 წლამდე პერიოდში აქვთ, სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებელი კი პირველი 5 წლის განმავლობაში, განსხვავებით ძუძუს კიბოს სხვა ქვეტიპებისაგან. მიუხედავად იმისა, რომ მეტასტაზური სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს უმეტესობა თავდაპირველად პასუხობს ციტოტოქსიურ ქიმიოთერაპიას, პაციენტთა უმრავლესობას მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება რეციდივი (10) . კვლევებით ვარაუდობენ, რომ რეციდივი შეიძლება გამოიწვიონ ღეროვანი უჯრედების მსგავსი თვისებების მქონე ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულმა კიბოს უჯრედებმა. ამრიგად, თერაპიებმა, რომელთა სამიზნესაც სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების (CSC) მსგავსი პოპულაცია წარმოადგენს, ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში შეიძლება სიმსივნის რეციდივის პრევენცია მოახდინოს.

ანდროგენული რეცეპტორები (AR) სხვადასხვა რაოდენობით ექსპრესირებს სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს 50%-ში და კლინიკური კვლევების შედეგები, რომელთა ობიექტიც ანდროგენული რეცეპტორებია, იმედისმომცემია. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოებში ანდროგენული რეცეპტორების ფუნქციისა და იმ მექანიზმების შესახებ, რომლითაც ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტები აუმჯობესებენ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს გამოსავალს. ესტროგენ პოზიტიური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში პროგესტერონი და პროგესტერონის რეცეპტორები ხელს უწყობენ სიმსივნის გამომწვევი უჯრედების გავრცელებას, ხოლო ესტროგენისა და პროგესტერონის ზემოქმედებით იმატებს თავის ძუძუს ნორმალური ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა, მიუხედავად იმისა, რომ თავად ღეროვანი უჯრედებს არ გააჩნიათ დიდი რაოდენობით ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორები. პროგესტერონის და ანდროგენული რეცეპტორები

მოქმედებენ ერთნაირ სასიგნალო გზებზე და არეგულირებენ მრავალ ერთსა და იმავე გენს. ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტის ენზალუტამიდის (Enza) ყველაზე ნათელი ეფექტი სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს შემთხვევაში იყო მრავალი უჯრედული ხაზის ზრდის მკვეთრი შემცირება.

ნაჩვენებია, რომ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს დროს, ER და PR-ის არარსებობის შემთხვევაში, ანდროგენული რეცეპტორები ხელს უწყობს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მსგავსი პოპულაციის გავრცელებას. ანდროგენული რეცეპტორების, როგორც სამიზნის იდენტიფიკაციამ, რომელიც ზემოქმედებს სიმსივნის გამომწვევ უჯრედულ პოპულაციაზე, შეიძლება შეცვალოს კლინიკური მკურნალობის სტრატეგია. ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტების სამიზნე შეიძლება არა მხოლოდ AR-პოზიტიური სიმსივნურ უჯრედები, არამედ ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების პოპულაცია გახდეს. კვლევებმა აჩვენა, რომ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს დროს ანდროგენული რეცეპტორების რაოდენობა იზრდება ანქორაჟ დამოუკიდებელ პირობებში და ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბირება ამცირებს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მსგავს პოპულაციებს *in vitro* და სიმსივნის ინიცირებას *in vivo*.

არსებობს კონსენსუსი, რომ კიბო წარმოიქმნება კიბოს ღეროვანი უჯრედებიდან (Cancer Stem Cell - CSC), რომელსაც ასევე უწოდებენ სიმსივნის გამომწვევ უჯრედებს (TICs). სოლიდურ სიმსივნეებში სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები პირველად გამოვლინდა ადამიანის ძუძუს კიბოში. კვლევებით გამოავლინეს ALDH1+ უჯრედების პოპულაცია ადამიანის ძუძუს ნორმალურ და ავთვისებიან ეპითელიუმში. აჩვენეს, რომ ძუძუს კიბოდან მიღებული უჯრედები ALDH1+ ჭარბი ექსპრესიით შეიძლება გაიზარდოს *in vivo* და ქსენოტრანსპლანტაცია მოხდეს ცხოველურ მოდელში. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ძირითადი მახასიათებლები მოიცავს თვითგანახლებას, სიმსივნის კლონურ ინიციაციას რეპოპულაციის პოტენციალით, ფენოტიპური პლასტიურობით და მეტასტაზებით. გარდა ამისა, *in vivo* და *in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები თერაპიისადმი რეზისტენტულია. აქედან გამომდინარე, დაავადების რეციდივები გამოწვეულია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის ერადიკაციის დეფექტით. თუმცა, სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ფენოტიპების (CD44+/CD24- და ALDH1+) კლინიკური მნიშვნელობა ძუძუს კიბოს დროს საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევებს.

**საკვერცხის კიბო**, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპს და წარმოადგენს გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ტიპს. 2020 წელს მსოფლიოში 313,959 ახალი შემთხვევა და 207,252 სიკვდილი დაფიქსირდა(1). 2021 წლის მონაცემებით საქართველოში საკვერცხის კიბოს 274 შემთხვევა დაფიქსირდა, რაც ქალებში სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 5%-ს წარმოადგენს და გავრცელების მიხედვით რიგით მეშვიდე ადგილზეა.(2)

საკვერცხის კიბო (OVCA) ხშირ შემთხვევაში შორს წასულ სტადიაზე დიაგნოსტირებადი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეა და აქვს სხვადასხვა უჯრედული წარმოშობა, ჰისტოლოგიური მახასიათებლები და თერაპიული პასუხი. მიუხედავად იმისა, რომ

საკვერცხის კიბოს შემთხვევები მოიცავს სიმსივნეების ყველა შემთხვევის მხოლოდ 3%-ს, მას აქვს უკიდურესად მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი, რაც წარმოადგენს ქალთა პოპულაციაში კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილის მეხუთე მთავარ მიზეზს.(11,12) ითვლება, რომ რამდენიმე ეპიდემიოლოგიური ფაქტორი ხელს უწყობს საკვერცხის სიმსივნის განვითარებას, მათ შორის მემკვიდრეობითი ფაქტორები, როგორცაა ოჯახური ისტორია, ძუძუს კიბოსთან დაკავშირებულ გენებში BRCA1 და BRCA2 მუტაციების არსებობა და ასაკი; ესტროგენული ზემოქმედება, როგორცაა ადრეული მენარქე და მენოპაუზა 52 წლის შემდეგ; გარემოს რისკ-ფაქტორები; ცხოვრების სტილი, როგორცაა პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების ზემოქმედება (PAH), თამბაქო და სიმსუქნე.

საკვერცხის სიმსივნეები იყოფა სხვადასხვა ჰისტოპათოლოგიურ ქვეტიპებად, მათ შორის ეპითელიურ, ჩანასახოვან უჯრედულ და სტრომულ სიმსივნეებად. საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების თითქმის 90% ეპითელიურია, რომელიც წარმოიქმნება საკვერცხის ზედაპირის ეპითელიუმისგან. თუმცა, ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, ფალოპის მილების ფიმბრიები განიხილებოდა ავთვისებიანი სიმსივნეების, განსაკუთრებით საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის (High-grade Serous Ovarian Cancer - HGSOC) წარმოშობის სავარაუდო ადგილად. აღსანიშნავია, რომ საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი, რომელიც ავლენს მეზენქიმურის მსგავს თვისებებს, მიუღერის სადინრის ეპითელიუმთან მორფოლოგიური, ფუნქციური და ანტიგენური მსგავსებიდან გამომდინარე, საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები (Epithelial Ovarian Cancer - EOC) იყოფა ხუთ ძირითად ქვეტიპად, რომლებიც ჰისტოლოგიურად განისაზღვრება შემდეგნაირად: მუცინური (3%), ნათელუჯრედოვანი (10%), ენდომეტროიდული (10%), დაბალი ხარისხის სეროზული (Low-grade Serous Ovarian Cancer - LGSOC; <5%) და მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომები (70%).(13–15) საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის განვითარების ადგილს წარმოადგენს ფალოპის მილის ფიმბრიული ბოლო და მისი მახასიათებლები მოიცავს საერთო TP53 მუტაციებს და აბერაციებს გენებში, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედული ციკლის კონტროლში [მაგ., ნეიროფიბრომინი 1 (NF1), რეტინობლასტომა 1 (RB1) და ციკლინ E1 (CCNE1)], ან დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე გენების ინაქტივაციას (მაგ. BRCA1 და BRCA2).(16) საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა შეიძლება იყოს ჩართული MAPK გზის გააქტიურებაში NRAS, KRAS ან BRAF მუტაციების მეშვეობით და ასოცირდება ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების ჭარბ ექსპრესიასთან. საკვერცხის ენდომეტროიდული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომები შეიძლება ასოცირებული იყოს ენდომეტრიოზთან, მაშინ როდესაც ზოგიერთი გარემო ფაქტორი (მაგ., მოწევა) შესამჩნევად ზრდის საკვერცხის მუცინური კარცინომის (17) განვითარების რისკს. გარდა ამისა, საკვერცხის კიბოს პათოგენეზი ასევე ასოცირდება AT-ით მდიდარი დომენის 1A (ARID1A), ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-ბისფოსფატ 3-კინაზას კატალიზური ქვედანაყოფის ალფა (PIK3CA) და ფოსფატაზას და ტენსინის ჰომოლოგიური (PTEN) გენების მუტაციებთან.(18) საკვერცხის ჩანასახოვანუჯრედული სიმსივნეები ვითარდება ემბრიონული გონადების პრიმორდიული ჩანასახოვანი უჯრედებიდან და ყველაზე გავრცელებული ჩანასახოვანი უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნეებია ყვითრის პარკის სიმსივნე, ტერატომა და დისგერმინომა.



სტრომული ახალწარმონაქმნები შეიძლება წარმოიშვას სასქესო ჭიმისა და გონადური სტრომის უჯრედების ფართო სპექტრიდან. გრანულოზურ უჯრედული სიმსივნეები (Granulosa Cell Tumors - GCTs) ყველაზე გავრცელებულია ამ ჯგუფში და შეადგენს საკვერცხის კიბოს ყველა შემთხვევის დაახლოებით 5%-ს.

ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ექსპრესირებს უჯრედების მრავალ ტიპში და დადგინდა, რომ ანდროგენ/ანდროგენული რეცეპტორის სიგნალი ხელს უწყობს სიმსივნის წარმოქმნას და მეტასტაზირებას საკვერცხის სიმსივნეებში. მტკიცებულებებით დასტურდება ანდროგენული რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია საკვერცხის სიმსივნეებში. იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლენილია საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების დაახლოებით 43,5-86%-ში. ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები თამაშობს გადამწყვეტ როლს საკვერცხის კიბოს პროგრესირებაში და შესაძლოა წარმოადგენდეს პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს აღნიშნული სიმსივნის მკურნალობისთვის.

სავარაუდოა, რომ ანდროგენული რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს საკვერცხის კიბოს განვითარებაში. კერძოდ, ანდროგენული რეცეპტორების გააქტიურება დაკავშირებულია საკვერცხის კიბოს განვითარებისა და სიმსივნის პროგრესირების გაზრდილ რისკთან. თუმცა, ასევე გამოვლინდა ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებები. მიუხედავად იმისა, რომ საკვერცხის კიბოს ანდროგენული რეცეპტორების ფუნქციების ძირითადი მოლეკულური მექანიზმები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები, სასურველია გამოვლენილი იქნას ეფექტური ქიმიოპრევენციული და თერაპიული მიდგომები, ანდროგენული რეცეპტორების აქტივობის მოდულაციის გზით საკვერცხის კიბოს წინააღმდეგ (19).

კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენული რეცეპტორების დაკარგვამ თავების საკვერცხის გრანულოზურ უჯრედებში გამოიწვია მათი დიფერენცირებისა და ფოლიკულის ზრდა/მომწიფების დარღვევა. იმავდროულად, მტკიცებულებების მზარდი რაოდენობა მიუთითებს ანდროგენული რეცეპტორების და მასთან დაკავშირებული სიგნალების მონაწილეობაზე საკვერცხის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში.

საკვერცხის კიბოს განვითარებისა და პროგრესირების მარეგულირებელი ფაქტორები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები.(20,21) საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი BRCA1 მუტაციის მქონე ქალებისთვის არის 20-40%, ხოლო 10-20% BRCA2 მუტაციის შემთხვევაში. ზოგად პოპულაციაში ქალებში საკვერცხის კარცინომის განვითარების რისკი <2% შეადგენს. (22) საკვერცხის ენდოკრინული რეგულირება ძირითადად ეყრდნობა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზის-საკვერცხის ღერძის ნეიროენდოკრინულ მოქმედებას. ექსპერიმენტული და კლინიკოპათოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ ჰორმონული რეცეპტორები გამოხატულია საკვერცხის ნორმალურ ზედაპირულ ეპითელიუმში, ისევე როგორც საკვერცხის კიბოს უჯრედებში და შუალედურ რგოლს წარმოადგენენ სხვადასხვა ჰორმონების მასტიმულირებელი ან ინჰიბიტორული ეფექტის განხორციელებაში. გარდა ამისა, ჰორმონული თერაპიული აგენტები კლინიკურად იქნა შეფასებული მორეციდივე ან

რეფრაქტორული საკვერცხის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში. ნაჩვენებია, რომ ჰორმონული რეცეპტორების ანალიზის გამოყენებით გამოვლინდა ER-ისა და PR-ის პროგნოზული როლი. სავარაუდოა, რომ იმ მექანიზმების უკეთ გაგებამ, რომლითაც ჰორმონები გავლენას ახდენენ საკვერცხის კიბოს უჯრედების განვითარებაზე, შეიძლება გააუმჯობესოს ჰორმონოთერაპიის ეფექტურობა ამ ტიპის კიბოს მქონე პაციენტებისთვის (23).

ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული მტკიცებულებებით სავარაუდოა ანდროგენების მონაწილეობა საკვერცხის სიმსივნეების განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ მოციკულირე ანდროგენების დონე ასოცირდება საკვერცხის ენდომეტროიდული და მუცინური კარცინომის განვითარების რისკთან (24, 25). თუმცა, ანდროგენის რეცეპტორის გავლენა საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების მქონე პაციენტების გადარჩენის მაკვენებელზე ჯერ კიდევ დაუზუსტებელია. სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია გადარჩენის კარგ მაჩვენებელთან. ასევე არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, რაიმე მნიშვნელოვანი კავშირი სტეროიდების რეცეპტორების ექსპრესიასა და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელთან არ გამოვლენილა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი
3. Kolyvas EA, Caldas C, Kelly K, Ahmad SS. Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research.* 2022 Nov 14;24(1):79.
4. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):44–59.
5. Kepuladze S, Kokhraidze I, Burkadze G. COMPARING CHANGES IN EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION MARKERS IN DIFFERENT TUMOR SITES OF BREAST CANCER WITH HER2-POSITIVE MOLECULAR SUBTYPE. *GEORGIAN SCIENTISTS.* 2023 May 16;
6. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):803–29.



7. Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:102–10.
8. Kepuladze S, Kokhraidze I, Burkadze G. Comparative analysis of phenotypic features in the primary tumor, tumour buds and metastatic lymph nodes within Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of the breast. *GEORGIAN SCIENTISTS*. 2022 Apr 11;
9. Gucalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 30];40(2–4):141–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/>
10. Barton VN, Christenson JL, Gordon MA, Greene LI, Rogers TJ, Butterfield K, et al. Androgen Receptor Supports an Anchorage-Independent, Cancer Stem Cell-like Population in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2017 Jul 1;77(13):3455–66.
11. Varas-Godoy M, Rice G, Illanes SE. The Crosstalk between Ovarian Cancer Stem Cell Niche and the Tumor Microenvironment. *Stem Cells Int* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 30];2017. Available from: </pmc/articles/PMC5551518/>
12. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 30];68(4):284–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21456>
13. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Anglesio M, Wicklund K, Bentley R, Berchuck A, et al. Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jul 30];151(1):53. Available from: </pmc/articles/PMC6292681/>
14. Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Jul 30];28(suppl\_8):viii8–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232468/>
15. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 30];293(4):695–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894303/>
16. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2023 Jul 30];521(7553):489–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017449/>
17. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 30];35(1):110–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049216/>

18. Hollis RL, Gourley C. Genetic and molecular changes in ovarian cancer. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];13(2):236–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458531/>
19. Mizushima T, Miyamoto H. The Role of Androgen Receptor Signaling in Ovarian Cancer. *Cells*. 2019 Feb 19;8(2):176.
20. Yarmolinsky J, Relton CL, Lophatananon A, Muir K, Menon U, Gentry-Maharaj A, et al. Appraising the role of previously reported risk factors in epithelial ovarian cancer risk: A Mendelian randomization analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 30];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390370/>
21. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 30];26(1):55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731563/>
22. Liao Y, Tu C, Song X, Cai L. Case report: Analysis of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in a hereditary ovarian cancer family. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];37(6):1489. Available from: [/pmc/articles/PMC7311593/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3311593/)
23. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X, Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep*. 2021 Aug 26;46(4):223.
24. Ose J, Poole EM, Schock H, Lehtinen M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Androgens Are Differentially Associated with Ovarian Cancer Subtypes in the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2023 Jul 30];77(14):3951–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381542/>
25. Trabert B, Michels KA, Anderson GL, Brinton LA, Falk RT, Geczik AM, et al. Circulating androgens and postmenopausal ovarian cancer risk in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Int J Cancer* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2023 Jul 30];145(8):2051. Available from: [/pmc/articles/PMC6660427/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3115427/)

# Challenges of Androgen Receptor Expression in Epithelial Tumors of the Breast and Ovary

K. Shengelaia, I. Kokhreidze, N. Tevzadze, Sh.Kepuladze, G. Burkadze,

Tbilisi State Medical University

## Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide with more than 2.2 million newly diagnosed cases and more than 650,000 deaths annually. Triple-negative breast cancer accounts for 15-20% of all breast cancer cases and is characterized by aggressive behavior. Androgen receptor is considered as a possible new biomarker and potential therapeutic target in the treatment of breast cancer. Androgen receptor inhibitors may be considered a therapeutic option for specific subtypes of breast cancer. It plays a particularly important role in the carcinogenesis of triple-negative breast cancer. However, the issue of its active implementation in management is still controversial. Ovarian cancer is a gynecological malignancy diagnosed at an advanced stage in most cases and has different cellular origin, histological characteristics and therapeutic response. Epidemiological and experimental evidence suggests the involvement of androgens in the development of ovarian tumors. However, the influence of the androgen receptor in patients with epithelial ovarian tumors is still a subject of active study. Some studies have shown that androgen receptor overexpression is associated with good survival rates. There are also studies that show no significant association between steroid receptor expression and overall survival.

**Key words:** androgen receptors; Breast Cancer; ovarian cancer;

## არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელებიდან ნიადაგის და წყლის დაბინძურების ხარისხის დადგენა (მდ. არაგვის ქვემო აუზში, ნატახტარის ტერიტორიაზე)

სალომე სეხნიაშვილი<sup>1</sup>

<sup>1</sup>საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიის და მეტალურგიის ფაკულტეტის დოქტორანტი.

### აბსტრაქტი

არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელები მთელი მსოფლიოს და ბუნებრივია საქართველოს პრობლემაა. ისინი გვხვდება მდინარეთა ხეობებში და დასახლებული პუნქტების მახლობლად, რაც საფრთხეს უქმნის მოსახლეობას. აქ თავს იყრის საყოფაცხოვრებო ნარჩენები, ფეკალური მასები, პესტიციდები, პოლიეთილენი და სხვა, რომლებიც აბინძურებენ ნიადაგსა და წყალს.

მდინარე არაგვის ხეობაში, სოფელ ნატახტართან, საკვები ობიექტების და თევზსაშენი მეურნეობის მიმდებარე ტერიტორიაზე, მრავლადაა არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელები. მათგან ჩაჟონილი დამაბინძურებლები გვხვდება ნიადაგსა და წყალში. საბოლოოდ კი ისინი თავს იყრიან მდინარე არაგვში, რომლიდანაც მარაგდება თბილისის წყალსაცავის 60%.

წყლის მიკრობიოლოგიურმა ანალიზმა დაბინძურების მაღალი დონე აჩვენა, კერძოდ, აღმოჩნდა *Escherichia Coli* (*E.coli*) ბაქტერია. ეს ბაქტერია იწვევს დიარეას, საშარდე გზების დაავადებებს, პნევმონიას და სხვა. დაავადება ყველაზე ხშირად უვითარდებათ ბავშვებს. მათში ხშირია ჰემოლიზური ურემიული სინდრომი (HUS). ამ დაავადების განვითარებისას არის თირკმელების ფუნქციონირების შეწყვეტის საშიშროება.

ნიადაგის კვლევამ, მძიმე მეტალებზე, გამოავლინა ტყვიის მაღალი კონცენტრაცია. ტყვია უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ის მარტივად ხვდება წყალსა და ნიადაგში. მისი ძირითადი წყაროა საავტომობილო გამონაბოლქვი, საღებავები, სასუქები და პესტიციდები, სამრეწველო ნარჩენები და სხვა, რომლითაც მდიდარია ნაგავსაყრელები.

ორგანიზმში ტყვიის მოხვედრის შემდეგ, ის ნაწილდება ძვლებში, თირკმელში და ნერვულ სისტემაში. ყველაზე ხშირად ტყვიის ეფექტი გვხვდება ბავშვებში, რაც გამოვლინდება ქცევის პრობლემებში, სწავლის დეფიციტსა და დაქვეითებულ IQ - ში.

**საძიებო სიტყვები:** ნაგავსაყრელი; დაბინძურება; *Escherichia Coli* (*E.coli*); ტყვია.

საქართველოში მრავლადაა არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელები, რომლებიც ხშირად დასახლებული პუნქტების მახლობლად, სამოვრებთან ახლოს ან მდინარეთა ხეობებში მდებარეობენ. ასეთი ტერიტორიებიდან ნარჩენების გატანა არ ხდება, ისინი მრავალი წლის განმავლობაში ადგილზე რჩებიან და მიმდებარე ნიადაგის, წყლის და საცხოვრებელი ადგილების დაბინძურებას იწვევენ.

საქართველოში ეს პრობლემა განსაკუთრებით აქტუალურია, რადგან ამ ნაგავსაყრელებზე თავს იყრის სახიფათო ნარჩენები, პესტიციდები, ვადაგასული წამლები, თერმომეტრები, პოლიეთილენი და სხვა, რომლებიც საბოლოოდ ნიადაგსა და წყალში ხვდებიან, იქიდან კი - ადამიანის ორგანიზმში. მსგავსი ტიპის არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელები მრავლადაა მდ. არაგვის ხეობაში, დაბა ნატახტართან. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტს, რომ აქ მდებარეობს საკვები ობიექტები (რესტორნები) და კერძო საკუთრებაში არსებული თევზსამენი მეურნეობები, ნიადაგში და წყალში მოხვედრილი დამაბინძურებლები, საბოლოოდ თავს იყრის მდ. არაგვში. ამასთან მდ. არაგვიდან წყლით მარაგდება თბილისის წყალსაცავი და შესაბამისად ქალაქი თბილისი.

ათასწლეულების განმავლობაში ბუნება ახერხებდა თვითგაწმენდა-აღდგენას. თუმცა დღეს, როდესაც ანთროპოგენული დაბინძურება კატასტროფულ ზღვრამდე მივიდა, თვითგაწმენდის პროცესი საკმარისი აღარაა. მნიშვნელოვანი პრობლემები შეექმნა ჰაერს, წყალს და ნიადაგს.

ნიადაგის საფარის გაწმენდასა და აღდგენის საჭიროებაზე ფიქრი კაცობრიობამ სულ ახლახანს დაიწყო. 1970 წელს ნიადაგის მახასიათებლების შესახებ მიღებულმა ქარტიამ დაადგინა, რომ ნებისმიერი ნიადაგის ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური დეგრადაცია მიიჩნევა პირველად საფრთხედ და შესაბამისი ნიადაგ დაცვითი ღონისძიებები დაუყოვნებლივ უნდა ჩატარდეს. ნიადაგი არის სახმელეთო ეკოსისტემის ძირითადი კომპონენტი და ის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ადამიანისთვის და მასთან ყველა ცოცხალი ორგანიზმისთვის. ნიადაგში მოხვედრის შემდეგ მეტალები უკავშირდებიან მინერალურ კომპონენტებს და გარდაიქმნიებიან სხვადასხვა სახით, რომლებსაც მოიხმარენ მცენარეები და მიკროორგანიზმები. მათი ჩადინება ხდება გრუნტის წყლებში, ხვდება სასოფლო-სამეურნეო პროდუქტებში და აუარესებს წყლის ხარისხს.

არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელებიდან ჰაერში ასული აირების, ნიადაგში მოხვედრილი ტოქსიკანტების და წყალში ჩაჟონილი დამაბინძურებლების სავარაუდო გავრცელების გამოსათვლელად მნიშვნელოვანია ადგილის გეოგრაფიულ-გეოლოგიური და ნიადაგური შემადგენლობის ცოდნა. განსაკუთრებით ყურადღება მისაქცევია მცირე ზომის ნაკადები, რომლებიც საბოლოოდ მდინარეში ხვდებიან. საკვლევი ტერიტორიის მიმდებარე არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელებიდან აღებული წყლის და ნიადაგის სინჯებმა დაბინძურების მაღალი კონცენტრაცია გამოავლინა.



მდინარე არაგვი სათავეს იღებს თეთრი და შავი არაგვის შეერთებით დაბა ფასანაურთან 1040 მეტრის სიმაღლეზე და ერთვის მდინარე მტკვარს მარცხენა მხრიდან ქალაქ მცხეთასთან. მდინარის სიგრძე 66კმ, საერთო ვარდნა 597 მეტრი, წყალშემკრები აუზის ფართობი 2740კვ/კმ, აუზის საშუალო სიმაღლე კი 1600მეტრია.

მდინარეს ერთვის სხვადასხვა რიგის 716 შენაკადი, ჯამური სიგრძით 1926 კმ. მათ შორის მნიშვნელოვანია თეთრი არაგვი (41კმ), შავი არაგვი (30კმ), არკალა (12კმ), კერხი (15კმ), აბანოსხევი ( 12კმ), ახატნისხევი (16კმ), თეზამი (28კმ) და ნარეკვაი (41კმ).

მდინარის ხეობა დასაწყისში V-ებური ფორმისაა, სოფ. მისაქციელთან იღებს ყუთისმაგვარ ფორმას. სოფ. მისაქციელიდან მდ. ნარეკვავის შეერთებამდე არამკაფიოდ არის გამოხატული, ხოლო მდ. ნარეკვავის შეერთებიდან შესართავამდე კვლავ იძენს V ფორმას. ხეობის ფერდობები ძლიერ დანაწევრებულია შენაკადების ხეობებით, რომლებიც ქმნიან გამოზიდვის კონუსებს და აყალიბებენ მდინარის ტერასებს. ტერასების სიგანე იცვლება 0,2-0,4 კმ-დან 1,0-1,5 კმ- მდე, ხოლო სიმაღლე 2-2,5 მ-დან 15-20 მ-მდე.

მდინარის ჭალა ძირითადად თავისუფალია, ცალკეულ ადგილებში კი დაფარულია მურყნარით. მდინარის კალაპოტი მთელ სიგრძეზე ძლიერ კლაკნილი და დატოტვილია. მდინარე საზრდოობს თოვლის, წვიმის და გრუნტის წყლებით. მყინვარები, მათი მეტად მცირე ფართობების გამო, უმნიშვნელო როლს ასრულებენ მდინარის საზრდოობაში. ბუნებრივ პირობებში მდინარის წყლიანობის რეჟიმი ხასიათდება წყალდიდობით წლის თბილ პერიოდში, არამდგრადი წყალმცირობით შემოდგომაზე და მდგრადი წყალმცირობით ზამთარში.

1985 წელს, სოფელ ჟინვალთან ექსპლოატაციაში შევიდა 412 მეტრი სიგრძის და 95 მეტრი სიმაღლის, ქვანაყარი კაშხლით შექმნილი, ენერგეტიკული დანიშნულების და კომპლექსური გამოყენების ჟინვალის წყალსაცავი, რომელმაც მთლიანად დაარეგულირა მდ. არაგვის ჩამონადენი ქვედა უბანზე. ჟინვალის ჰესის გარდა, წყალსაცავით დარეგულირებული წყალი მიეწოდება მუხნარისა და საგურამოს სარწყავ სისტემებს და თბილისის ზღვას. ამრიგად, მდ. არაგვის წყალი გამოიყენება ენერგეტიკული, საირიგაციო და ქ. თბილისის წყალმომარაგებისთვის.

საკვლევი რეგიონი, რომელიც მდებარეობს მდ. არაგვის ხეობაში, სოფ. ნატახტარის მიმდებარე ტერიტორიაზე, (დანართი 1 სატელიტური რუკა და დანართი 2 რელიეფური რუკა) გამოირჩევა საკვები ობიექტების სიმრავლით და კერძო თევზსაშენი მეურნეობებით. მათ სიახლოვეს კი ბევრია არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელები.

„მატო ნატახტარის“ დასავლეთით (უკან მხარე) საყოფაცხოვრებო ნარჩენებით სავსე ნაგავსაყრელი გაკეთებულია ჩამდინარე წყალზე (პირობითად არხი 1), რომელიც საბოლოოდ მდ. არაგვს უერთდება. შესაბამისად მასში მოხვედრილი დამაბინძურებლები თავს იყრიან მდინარეში. (დანართი 3 და დანართი 4). ამ არხის წყლის მიკრობიოლოგიურმა ანალიზმა დაბინძურების მაღალი დონე აჩვენა. კერძოდ, კოლიფორმული ბაქტერიების (total coliformus) რაოდენობა 17400 ერთეული/ლიტრში. ისინი გარემოში მუდმივად არსებობენ, თუმცა მათი



გაზრდილი რაოდენობა წყალში იმის მაჩვენებელია, რომ ძლიერ დამაბინძურებლებთან გვაქვს საქმე.

ჩატარებულ მიკრობიოლოგიურ ანალიზში გარდა კოლიფორმული ბაქტერიებისა აღმოჩნდა Escherichia Coli (E.coli) დიდი რაოდენობა - 9800ერთეული/ლ. მაშინ როცა ნორმა 5000 ერთეულია. -ია. მიმდებარე ტერიტორიაზე მრავლადაა ადამიანის საკვები ნარჩენები, ცხოველთა ფეკალური მასები, საყოფაცხოვრებო ნარჩენები, რომლებიც წარმოადგენენ ამ ბაქტერიის წყაროს.

Escherichia Coli (E.coli) არის ბაქტერიების ფართო ჯგუფი, რომელთა ზოგიერთმა წარმომადგენელმა შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვა დაავადებები, როგორცაა დიარეა, საშარდე გზების დაავადებები, პნევმონია და სხვა. დაავადება შეიძლება განუვითარდეს ნებისმიერ ადამიანს, თუმცა მოწყვლად ჯგუფებად ითვლებიან მცირე ასაკის და ხანდაზმული ადამიანები. მათში ხშირია ჰემოლიზური ურემიული სინდრომი (HUS). ამ დაავადების განვითარებისას არის თირკმელების ფუნქციონირების შეწყვეტის საშიშროება.

მდ. არაგვის აუზში, სოფ. ნატახტარისკენ მიმავალი სავალი გზის ორივე მხარეს, რამდენიმე არაკონტროლირებადი ნაგავსაყრელია. (დანართი 5) ნიადაგის ტოქსიკურმა ანალიზმა გამოავლინა მძიმე ლითონით, ტყვიით დაბინძურება. ტყვის ზ.დ.კ. 32-ია, ანალიზმა კი 62.8 ერთეული გამოავლინა.

ნიადაგში ტყვია არ არის „მოძრავი“, ისე როგორც წყალში. მისი მობილობაზე გავლენას ახდენს ნიადაგის PH, ორგანული ნივთიერებების შემცველობა და ჰუმინური მჟავების არსებობა.

მაღალი მჟავიანობის პირობებში იზრდება ტყვიის ხსნადობა. ტყვია ძირითადად ადსორბირდება ნიადაგის ორგანული ნივთიერებების მიერ. მცენარე ნიადაგიდან ტყვიას ფესვთა სისტემით ითავსებს.

ტყვის ტოქსიკურობა მნიშვნელოვანი გარემოსდაცვითი პრობლემაა და მისი გავლენა უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ტყვია ძალიან მდგრადია გარემოში, ის მარტივად ხვდება წყალსა და ნიადაგში. მისი წყაროა საავტომობილო გამონაბოლქვი, საღებავები, სასუქები და პესტიციდები, სამრეწველო ნარჩენები და სხვა.

ტყვიამ შეიძლება იმ პროდუქტებში შეაღწიოს, რომელსაც ყოველდღიურად ვიყენებთ. ის ხვდება ხილში, ბოსტნეულსა და მარცვლეულში.

ორგანიზმში ტყვიის მოხვედრის შემდეგ, ის ნაწილდება ძვლებში, თირკმელში და ნერვულ სისტემაში. ყველაზე ხშირად ტყვიის ეფექტი გვხვდება ბავშვებში, რაც გამოვლინდება ქცევის პრობლემებში, სწავლის დეფიციტსა და დაქვეითებულ IQ - ში.

რადგან ტყვია ადამიანის ორგანიზმში ძირითადად ხვდება სურსათისა და სასმელი წყლიდან, აუცილებელია მისი რაოდენობის კონტროლი და მოსახლეობის მუდმივი ინფორმირება საფრთხეების შესახებ.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

1. გ. ავქოფაშვილი, 2018. დისერტაცია „ტექნოგენურად დაბინძურებულ ნიადაგებზე მძიმე ლითონთა ფიტომიგრაცია. ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი.
2. ლ. მარუაშვილი 1964. საქართველოს ფიზიკური გეოგრაფია
3. ნ. ბუაჩიძე, 2015 საქართველოში არსებული სტიქიური ნაგავსაყრელების გავლენის შეფასება მიმდებარე ტერიტორიების ეკოსისტემების მდგომარეობაზე.
4. ნ. ვეფხვაძე, 2009, პრევენციული მედიცინა.

## Determining the degree of soil and water pollution from uncontrolled landfills (in the lower basin of the Aragvi River, Natakhtari territory)

Salome Sekhniashvili

Georgian Technical University

### Abstract

Uncontrolled landfills are a problem of the whole world and naturally of Georgia. They are found in river valleys and near settlements, which pose a threat to the population. Household waste, fecal masses, pesticides, polyethylene and others that pollute the soil and water fall on them.

In the valley of the Aragvi river, near the village of Natakhtari, in the vicinity of food facilities and fish farms, there are many uncontrolled garbage dumps. Pollutants leached from them are found in soil and water. Finally, they flow into the Aragvi River, from which 60% of the Tbilisi reservoir is supplied.

Microbiological analysis of water showed a high level of pollution, in particular, Escherichia Coli (E.coli) bacteria was found. This bacterium causes diarrhea, urinary tract infections, pneumonia, and more. The disease most often develops in children. Hemolytic uremic syndrome (HUS) is common among them. During the development of this disease, there is a risk of kidney failure.

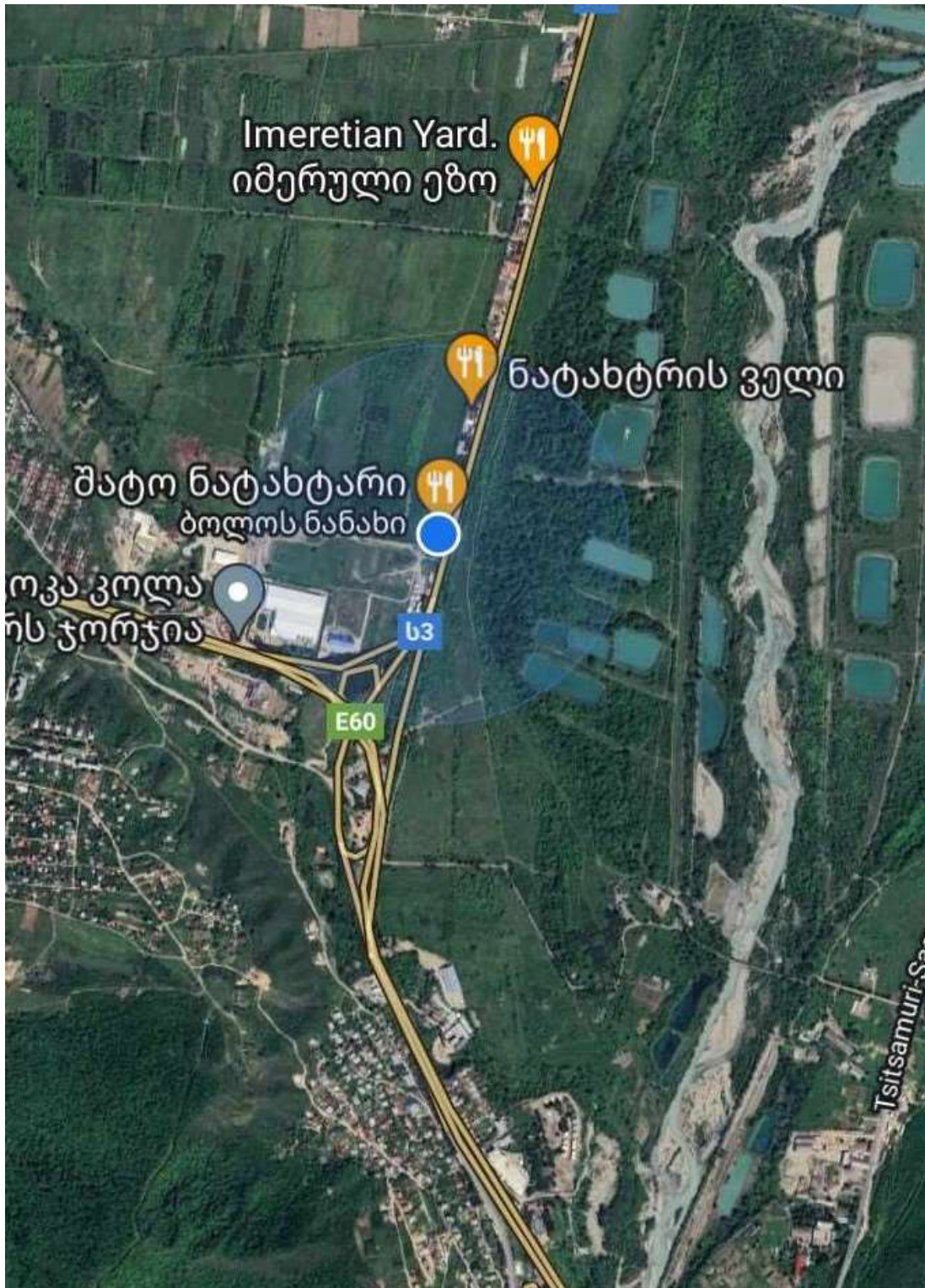
A soil survey for heavy metals revealed a high concentration of lead. Lead has a negative effect on human health. It easily gets into water and soil. Its main sources are automobile exhaust, paints, fertilizers and pesticides, industrial wastes, and others that are abundant in landfills.

After lead enters the body, it is distributed in the bones, kidney and nervous system. Most often, the effects of lead are found in children, which manifest in behavioral problems, learning disabilities, and decreased IQ.

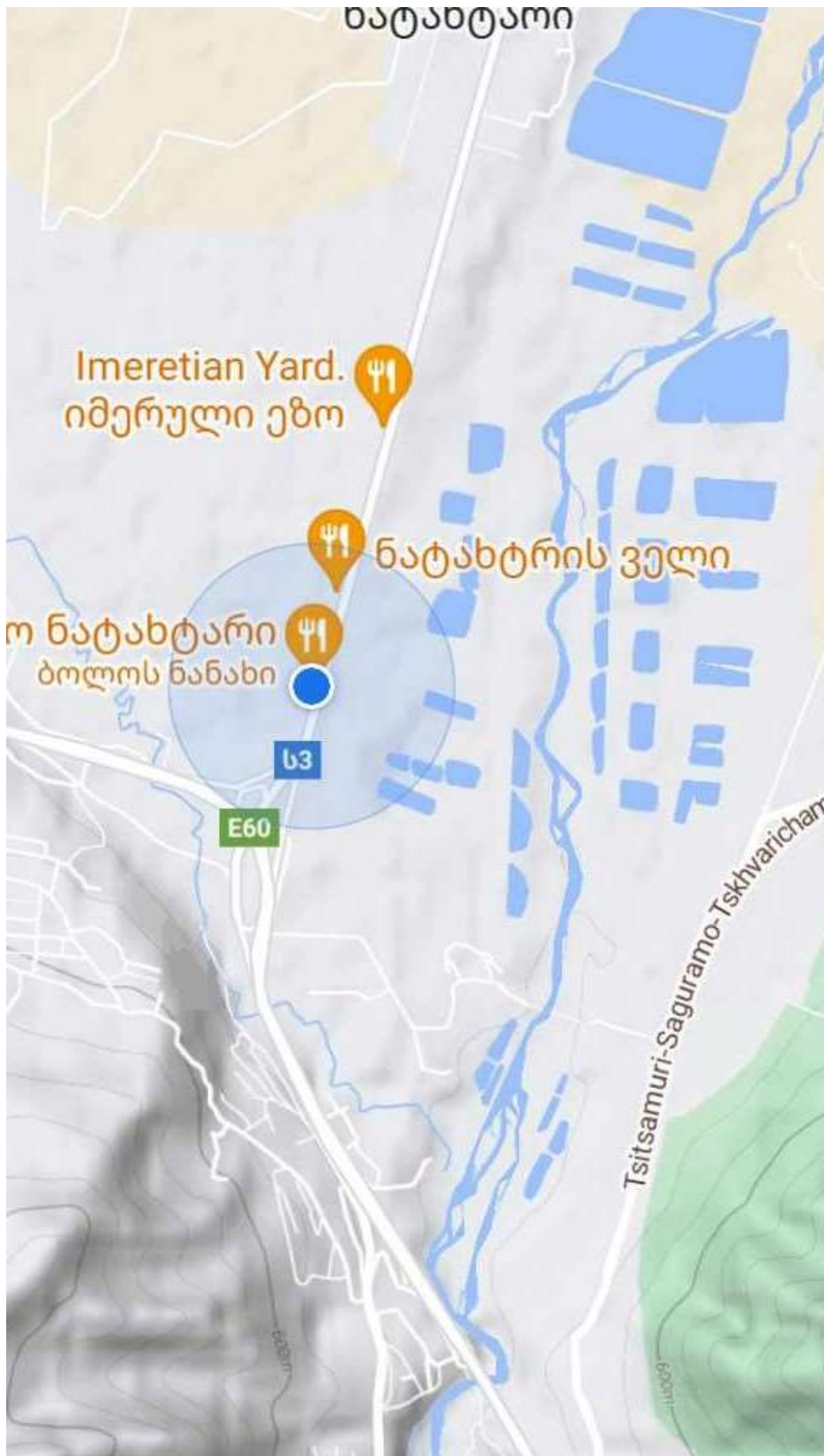
Keywords: landfill; pollution; Escherichia Coli (E.coli); bullet.

დანართები:

დანართი 1.







დანართი 3:



დანართი 4:





დანართი 5:





## აკაკი წერეთელი ამერიკის შესახებ

### თამარ ახვლედიანი

ფილოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი  
აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

#### აბსტრაქტი

მე-19 საუკუნის საქართველოში აღწევს ცნობები ამერიკის შესახებ.

ჩვენი მწერლები და ჟურნალისტები წერენ იმ პრობლემებზე, რასაც ამერიკული ცხოვრება შობს.

საინტერესოა აკაკი წერეთლის პუბლიცისტიკაში მცირე მასალით წარმოდგენილი ამერიკის ხატი.

ამერიკა არის ქვეყანა, სადაც გაუქმებულია წოდებები, არიან მხოლოდ თანაბარი უფლებების მქონე მოქალაქეები.

მეორე მხრივ ამერიკა არ არის ბუნების კანონებად მცხოვრები რომანტიკული ქვეყანა. აქ გამდიდრების სურვილი შხამავს ადამიანურ გრძნობებს.

**საკვანძო სიტყვები:** აკაკი წერეთელი, ამერიკა, წოდებები, დემოკრატია, ოქრო, სიყვარული.

რუსეთთან შეერთების მერე, მე-19 საუკუნეში საქართველო ისევ ჩაერთო ზოგად ევროპულ ცხოვრებაში.

ამერიკაც თავისი ეკონომიკით, კულტურით ევროპული რეგიონის სახელმწიფოთა ნიშნებს ატარებს. იგი ხომ ევროპელების მიერ ახლად აღმოჩენილ კონტინენტზე მიგრაციის შედეგად წარმოიშვა.

ახალი ტერიტორიების ამთვისებლებმა ინდიელებთან და აფრიკელებთან ნაწილობრივი შერწყმის შედეგად დააარსეს ახალი პოლიტიკური ერთეულები, რომელთაც კოლონიზატორთა მიერ ევროპიდან მოტანილი მშობლიური ენები მიიღეს თავიანთ სახელმწიფო ენებად.

ამდენად, თითქოს ევროპის ტერიტორიული გაფართოება მოხდა, ოღონდ ამერიკის კონტინენტზე.

მართლაც, რა ეშველებოდა ევროპას, ასეთი ჭკვიანი ერებით დასახლებულ პატარა კონტინენტს? სად უნდა წაეყვანა თავისი მზარდი მოსახლეობა? მალთუსივით ხომ არ

ინატრებდა პერიოდულ ომებს, რომ აქ მცხოვრები ხალხი შემცირებულიყო, რათა გადარჩენილებს მაინც ყოფნოდან ტერიტორია და მიწის ნაყოფი.

მაგრამ ევროპის მოსახლეობის დედამიწის სხვა კონტინენტზე გადანაცვლებას დასჭირდა იქ მცხოვრები წარმართი, ველური, ჯერაც სასტიკი და მზის და მთვარისადმი ადამიანთა მსხვეპლად შემწირავი ტომების ამოწყვეტა, იმის ნაცვლად, რომ მომხდარიყო მათი განვითარებისათვის, როგორც კაცობრიობის ევოლუციისათვის თვალის მიდევნება და შესწავლა... და დარჩა მზის და მთვარის ისეთი ტაძრები - მეცნიერთა უცნაური ეჭვებს რომ იწვევს, იქნებ უცხოპლანეტელებმა ააშენეს ეგვიპტის პირამიდებთან ერთად, როგორც თავიანთი საპლანეტაშორისო სადგურები და აეროდრომებიო.

ამდენად, როცა საქართველო ბრუნდება ევროპულ რეგიონში, მის ინტერესთა სფეროში ექცევა არა მარტო ევროპელი ხალხების პოლიტიკური ცხოვრება, არამედ ამერიკაც, როგორც განსაკუთრებული სახელმწიფო, რომელიც ჯერ ასე დაგვიანებული მონობის სამყაროდ წარმოუდგათ მე-19 საუკუნეში და თუნდ ბიჩერ სტოუს ნაწარმოებებით ბევრი ცრემლი აღვრევინა სენტიმენტალურ ადამიანებს. მერე კი სრულიად ახალი სახის, წოდებათა გარეშე მცხოვრებ მოქალაქეთა დემოკრატიულ პოლიტიკურ ერთეულებად.

მე-19 საუკუნის 60-იანი წლებია, მსოფლიოს მრავალი ხალხი იბრძვის ეროვნული და სახელმწიფოებრივი დამოუკიდებლობისათვის. რუსეთში ბატონყმობა უქმდება... ამერიკაშიც მონობის გაუქმებისათვის იბრძვიან...

საფრანგეთის ბურჟუაზიული რევოლუციის შემდეგ თითქმის მთელი მსოფლიო სამართლიანად თვლის პიროვნული და ეროვნული თავისუფლებისათვის ბრძოლას. ფეოდალიზმი დაირღვა, ადამიანთა კასტებად დაყოფა გაქრა. მიუხედავად იმისა, რომ საფრანგეთის ბურჟუაზიული რევოლუცია დამარცხდა და მსოფლიო რეაქციის მიერ მოხდა რესტავრაცია, საფრანგეთში მაინც გრძელდება პერმანენტული რევოლუცია, რომელიც კომუნამდე მიდის. ევროპაშიც და ამერიკაშიც იბრძვიან განმანათლებელთა იდეების განსახორციელებლად.

ყველა ადამიანი თანაბარი უფლებებით უნდა იწყებდეს ცხოვრებას, ყველა უნდა იყოს მოქალაქე.

მე-19 საუკუნის ქართულ ლიტერატურაში და პერიოდულ პრესაში ბევრ ცნობას შეხვდებით ამერიკის შესახებ, მეცნიერები სწავლობენ მე-19 საუკუნის გამორჩეულ მოღვაწეთა ნააზრევში როგორაა დახატული ამერიკა და ამერიკასთან დაკავშირებული პრობლემები.

ამჯერად ჩვენ გვინდა წარმოვადგინოთ როგორ ამერიკას ვხვდებით აკაკი წერეთლის მხატვრულ და პუბლიცისტურ მემკვიდრეობაში.

მხატვრულ ნაწარმოებებში ამერიკაზე თითქმის არაფერი წერია, მაგრამ პუბლიცისტურ წერილებში ნამდვილად საინტერესოდ გამოკრთება აკაკის წარმოდგენა ამერიკაზე.

მასალა არც ისე დიდი მოცულობისაა.

1868 წელს თავის ერთ პუბლიცისტურ წერილში აკაკი პირველად ახსენებს ამერიკას.

ახალგაზრდა კრიტიკოსმა, გვარად ბეთანელმა აკაკის შეუტია იმის გამო, რომ იგი გამოესარჩლა ცნობილ ქართველ მწერალ ქალს ბარბარე ჯორჯაძეს.(5)

საქმე ისაა, რომ 1861 წელს 24 წლის სტუდენტმა ილია ჭავჭავაძემ ჟურნალ „ცისკარში“ დაბეჭდა კრიტიკული წერილი „ორიოდ სიტყვა თავად რევაზ შალვას ძე ერისთავისაგან კოზლოვის „შემლილის“ თარგმანზე“, სადაც სვამდა რამდენიმე მნიშვნელოვან საკითხს:

1. რა უნდა ვთარგმნოთ და როგორ უნდა ვთარგმნოთ
2. შეიძლება თუ არა ფორმის სრულყოფილებისათვის გავწიროთ შინაარსი? და მხარს შინაარსის ესთეტიკას უჭერდა.
3. ასევე, გამოდიოდა სენტიმენტალიზმის, როგორც მოძველებული მიმართულების წინააღმდეგ და
4. მოითხოვდა ენობრივ რეფორმასაც, (ხმარებიდან იმ ხუთი ასოს ამოღებას, რომელთა შესაბამისის ბგერები აღარ ისმოდა ქართულ ენაში) იმის მსგავსს, როგორც კარამზინმა ჩაატარა რუსეთში.

თუმცა ილია კარამზინის ენობრივ რეფორმასთან კავშირზე არაფერს წერს. მის მთავარ დამსახურებად რუსეთის ისტორიის დაწერას თვლის და როგორც მწერალს მოძველებული მიმართულების არც ისე ნიჭიერ ინდივიდად წარმოუდგენს ქართულ საზოგადოებას, მით უფრო მისი სკოლის პოეტს კოზლოვს, მას ძალად მტირალ და ძალად სენტიმენტალურ ავტორს უწოდებს, რომლის თარგმანებშიც დიდ ავტორთა (ბაირონი, ანდრე შენიე) დიდი გრძნობები წვრილმანდება და სენტიმენტალურად ხურდავდება.

ილიას უპასუხა „ცისკრის“ რედაქციამ. ძველი თაობის სამმა წარმოადგენელმა დაწერა საპასუხო წერილი. მათ შორის ცნობილმა ქართველმა მწერალმა ქალმა, ასევე ცნობილი ქართველი პოეტის, პროზაიკოსის, დრამატურგის და საზოგადო მოღვაწის რაფიელ ერისთავის დამ - ბარბარე ჯორჯაძემ.

ეს პოლემიკა დღესაც შეიწავლება როგორც საინტერესო კამათის ნიმუში. ილია მეტისმეტად მკაცრ, ლამის ულმობელ პოლემისტად გამოიყურება.

ერთი შეხედვით მძიმე კონფლიქტი იწყება ახალ და ძველ თაობას შორის. ილიას გვერდით დაუდგნენ სხვა „თერგდალეულებიც“ - რუსეთში განათლებამიღებულები, ჯერაც პეტერბურგის უნივერსიტეტის სტუდენტები, მათ შორის აკაკი წერეთელიც.

საბოლოოდ საქართველოში დაბრუნებულმა ილია ჭავჭავაძემ შექმნა „საქართველოს მოამბე“ და თავისი ესთეტიკით და პრობლემებით დაუპირისპირდა „ცისკარს“.

ძველ „ცისკარში“ არა მარტო ილია, აკაკი წერეთელიც იბეჭდებოდა. მისი პოეზია გამორჩეულად შეიყვარა საქართველომ, ძველი თაობის „ცისკრელებმა“, მით უფრო რომ როგორც გურამ ასათიანი წერს, აკაკის „საიდუმლო ბარათი“ და „ლოდინი“ სრულად ახალ ესთეტიკას [რეალისტურს] უდებდა საფუძველს და თითქოს მისი ლექსებით აღაპარაკდა საქართველო. ის ილიაზე უფრო კეთილხმოვნად, ფორმამოწესრიგებულად ჩაითვალა. აკი, აკაკი იმდროინდელ რუსეთში გამართულ „ნილილისტების“ და „ფორმალისტების“ კამათისას არც ერთის მხარეს არ იჭერდა და ალექსეი ტოლსტოივით<sup>1</sup> შინარსის და ფორმის ჰარმონიას მოითხოვდა.

მოგვიანებით იმდროინდელი „ცისკრის“ რედაქციაზე აკაკიმ შესანიშნავი მოგონებები დაწერა.

<sup>1</sup>ალექსეი კონსტანტინეს ძე ტოლსტოი (1817-1875)

„ცისკარმა“ აკაკი და ანტონ ფურცელაძე (მწერალი და უფრო შესანიშნავი ახალგაზრდა კრიტიკოსი) თავის რედაქციაში მიიწვია ჟურნალის ახალ რელსებზე გადასაყვანად. მათ გამოცოტა ხნის მერე „ცისკარი“ უფრო უკიდურესი შინაარსის ესთეტიკის, ლამის უტილიტარიზმის მქადაგებლად იქცა და დაუპირისპირდა ილიას ზომიერ „საქართველოს მოამბეს“

რადაც მიზეზის გამო (რაც უფრო პიროვნულ შეუთავსებობას ჰგავს), ილიამ უარი თქვა თავის ჟურნალში აკაკის მიღებაზე.

აკაკი ილიაზე არანაკლებ მახვილი და მწარე პოლემისტი იყო, მაგრამ რახან ილიას „უკიდურესობა“ და „შინიდან გამოუსვლელი“ და „შინგაზრდილი“ ბარბარე ჯორჯაძის კრიტიკა მეტისმეტად ჩათვალა, გამოესარჩლა მწერალ ქალს. სხვათა შორის, მერეც თავის პირად წერილებშიც ელისაბედ ჭავჭავაძე-მარჯანიშვილისადმი იცავს როგორც დრამატურგს და იმდროინდელი გაზეთების რეცენზენტების საპირისპიროდ მაღალ შეფასება აძლევს მის პიესა „მშვენიერ კეკელას“ და ამ პიესის თეატრალურ დადგმას თბილისში. რახან ქალია, იმიტომ ამოიჩემეს და დასცინიაო, პიესაც კარგი იყო და სპექტაკლიცო. ტყუიან, მაყურებლები არ მიუტოვებიათ და არც უადგილოდ არ იცინოდნენო.

აკაკი ბარბარე ჯორჯაძეს გამოესარჩლა უპირველესად როგორც მოღვაწე ქალს. ის პირველ ღრუბელს შეადარა, რომელსაც სხვა ღრუბლებიც მოყვებიან და წვიმად ქცეულები გაანედლებენ გვალვისაგან გამომშრალ მიწას. მოღვაწე ქალს, რომელიც კეკლუცობის ნაცვლად ნამდვილ ეროვნულ საქმეს უდგას სათავეში, კრიტიკა კი არა, გვერდით დადგომა და სხვებისათვის მაგალითად დასახვა სჭირდებაო.

ის ოდნავ ექსცენტრულ, ჩქარა მოლაპარაკე იმპულსურ ქალად მყავდა წარმოდგენილი, განსაკუთრებით ნაწარმოებებზე მუშაობისას, არადა, პირველად „ცისკრის“ რედაქციაში ვნახე, ზომიერი და ოდნავ ფლეგმატური როგორ წერდა თავის ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ ლექსს „არაგვსო“. აკაკი აქებს მის „დედა და შვილს“. იგივე თემა შემდეგ ილიას მთელს შემოქმედებას მიყვება. დედა უმაღლესი შვილის ზნეობაზე და სულიერ აღზრდაზე უნდა ზრუნავდეს და არა მის ფიზიკურ გადარჩენაზე, თუნდ კომპრომისების და მაღალი ღირებულებებისადმი ღალატის ხარჯზეო, რისი ბევრი მაგალითიც იყო მათ ირგვლივ (4) (5).

აკაკი თვლიდა, რომ ქალები დიდ როლს ასრულებდნენ საქართველოს ისტორიაში.

ბარბარე ჯორჯაძეც შეიძლება ჟორჟ სანდი არაა, მაგრამ მაინც კარგი მაგალითია მისი თანამედროვე ქალებისათვის (5).

მოგვიანებით დაწერს პუბლიცისტურ წერილს ქალის სოციალურ მდგომარეობაზე ძველ საქართველოში (9) და ხშირად მათ ტრაგიკულ ბედზეც. იგი წერს, რომ მამაკაცები სულ ომში იყვნენ და ოჯახის საქმე და მწიგნობრობა ქალების ხელში დარჩა, ძალიან კარგად იცოდნენ მწერლობა, განსაკუთრებით „ვეფხისტყაოსანი“. ბამავდნენ ნესტან-თინათინებს, მამაკაცები მაჯას იხსნიდნენ, სისხლით წერდნენ სამიჯნურო ბარათებს და ტარიელივით ხელჩამოკიდებული დადიოდნენ. ქალები უფრო განათლებულები იყვნენ, მაგრამ მამაკაცებს შორის მაინც მეტი მწერალი იყო. ქალები არ წერდნენ, რადგან გავრცელებული შეხედულებებით ლექსად მარტო სამიჯნური გრძნობების გამოხატვა შეიძლებოდა, მით უფრო სპარსი პოეტებიც ფირდოუსი, საადი, ჰაფიზი, ფეიზელი ითარგმნა.

ქალისაგან სირცხვილად ითვლებოდა სიყვარულზე წერა. და თუნდ ეს უშლიდა ხელს ისეთი ნაწარმოებების დაწერას, სადაც სამყაროს ქალური აღქმა იქნებოდა სრულად



გამოხატული. პირველი ცნობილი პოეტი ქალი (იმერეთში) იყო სოლომონ I -ის ასული დარეჯანი. მისმა მრისხანე სატირამ თეოფილაქტეზე (რუსანოვზე) იმერეთში დიდი გამოხმაურება ჰპოვა, გამოჩნდა თეკლა ბატონიშვილი. ამბობდნენ, ივანე ერისთავის ქალები განსაკუთრებულები არიანო, არისტოტელე იციან და ლექსებს წერენო.

გრიგოლ წერეთლის შვილმა ალექსანდრემ ითხოვა ეკატერინე, მაგრამ ის ისე მგრძობიარე, თავდაუჭერელი და წრფელი იყო, ქმართან უკმაყოფილება მოუვიდა და ლექსები დაწერა ამის შესახებ. ეს ნაწარმოებები ხალხმა იცოდა, მაგრამ არ უთანაგრძნობდნენ, როგორც ქალს. გიორგი ერისთავი<sup>2</sup> ძალიან უჭერდა მხარს, მაგრამ დიდი შემოქმედებითი მემკვიდრეობა არ დარჩენია. მისი მეორე და მარიამიც ნიჭიერი იყო, მაგრამ ისიც ჩრდილში აღმოჩნდა. პირველი ქალი, რომლის ნაწარმოებები ბეჭდური სახით იხილა ქართულმა საზოგადოებამ, სწორედ ბარბარე ჯორჯაძე იყო.

წერილში, სადაც ავტორი ბეთანელი, ჩანს, ილია ჭავჭავაძეს ესარჩლებოდა ბარბარე ჯორჯაძესთან კამათისას, აკაკის უსაყვედურებს - წოდებით ამპარტავნებას თავის საჟურნალო წერილს ხელს აწერს „თავადი აკაკი წერეთელიო“. (5)

შეიძლება ამით იმაზეც უნდოდა ხაზი გაესვა, რომ „ცისკრის“ რედაქციაში თავი მოიყარეს მაღალი არისტოკრატიული წრის წარმომადგენლებმა, მეფეთა შთამომავლებმა, თუნდ დედის მხრიდან. ალექსანდრე ორბელიანმა (ერეკლე II-ის შვილიშვილმა) აკაკი წერეთელმა (სოლომონ I-ის შვილთაშვილმა) ბარბარე და რაფიელ ერისთავებმა აღმოსავლეთ საქართველოს მთის ნაწილის ადრინდელმა მმართველებმა) მუხრან ბატონმა, რევაზ ერისთავმა, ბარათაშვილმა და თუ ილიას ესარჩლებოდა, არც ილია იყო სხვებზე ნაკლები თავადი, მერე რა რომ „ლიბერალი იყო, ოღონდ ბურთივით მრგვალი“.

აკაკი ერთ-ერთი ყველაზე დემოკრატი და ხალხური მოღვაწე იყო მე-19 საუკუნის საქართველოში, მაგრამ თავისი მოღვაწეობის დასაწყისშიც და 80-იან წლებშიც „ხალხოსნებთან“ კამათისასაც წამოაძახეს თავადობა.

აკაკიმ ბეთანელსაც და ხალხოსნებსაც უპასუხა. ჯერ ვნახოთ, როგორ უპასუხა „ხალხოსნებს“, რომლებიც საშუალო სასულიერო წოდების წარმომადგენელთა შთამომავლები იყვნენ.

აკაკი თავისი განთქმული ირონიით წერდა „თურმე თავადობა ცოდვა ყოფილა, „დიაკვნიშვილობა“ კი დამსახურებაო. ბევრი ხალხური შედეგია დაწერილი თავადებზე, დიაკვანზე კი მარტო ერთი ლექსი ვიცი: „დიაკვანო ბერასაო, თავი გიგავს ბერასაო, აი, თვალი დაუდგება მაგ შენს კითხვა-წერასაო“ წოდებაა მთავარი თუ პიროვნება თავისი დამოკიდებულებით ეროვნული და სოციალური საკითხისადმიო.

და ახლაც, ბეთანელს პასუხობს: მე მგონი ჩვენ საქართველოში ვცხოვრობთ, სადაც წოდებები ჯერაც შენარჩუნებულია (რუსეთის იმპერიაში ბატონყმობის გაუქმების მიუხედავად, წოდებები არ გაუქმებულა და გლეხები უმიწოდ გათავისუფლდნენ). ჩვენ ამერიკაში არ ვცხოვრობთ, სადაც მხოლოდ მოქალაქეები არიანო. (5)

ე.ი. 1868 წელს აკაკის თვალთ დაწახული ამერიკა დემოკრატიული ქვეყანაა, სადაც არ არის წოდებები. ის ამერიკას თვლის ბურჟუაზიულ ქვეყნად, უფრო ბურჟუაზიულად, ვიდრე საფრანგეთს, სადაც რესტავრაციის შემდეგ აღდგა წოდებები და თუნდ ინგლისს, სადაც

<sup>2</sup>ცნობილი ქართველი დრამატურგი, მე-19 საუკუნეში საქართველოში ევროპული თეატრის აღმდგენი და ჟურნალ „ცისკრის“ დამაარსებელი



რევოლუციის მერე, რახან კონსტიტუციური მონარქია დამყარდა, წოდებები არ გაუქმებულა და პარლამენტში არის ლორდთა და თემთა პალატა.

ამერიკა აკაკისთვის დემოკრატიის სამეფოა, რომელიც არ გავს რუსეთის იმპერიას, ჯერ კიდევ ფეოდალურ ქვეყანას. მე-20 საუკუნეში მომხდარ რევოლუციამდე ფეოდალურ მონარქიად დარჩება მასში განვითარებული პირველი ბურჟუაზიული ძვრების მიუხედავად.

ქუთაისის ამერიკასთან ირონიული შედარება გვხვდება აკაკის 80-იანი წლების დასაწყისში დაწერილ ერთ პუბლიცისტურ წერილში, რომელსაც ჰქვია „ქუთაისი“ (8). თავადაზნაურთა ყრილობის დროს ყველა ერთმანეთს ეხვევა, თითქმის წოდებები ისე გაქრა, როგორც ამერიკაში...

არადა, ქუთაისის ბულვარში ობობასავით ზის ბიბლიური გარეგნობის გრძელწვერა ურია მევახშე, რომლის ქსელშიც გაბმულა ათასი ბუზივით ბუზილა და არაფრის მაქნისი ამომრჩეველი. (8)

ასევე, აკაკის აქვს ერთი ნაწარმოები „ეიფელის კომპოზედ“ (ლექსი პროზად), სადაც აღწერს თავის მოგზაურობას პარიზში (1906 წელს) და ეიფელის კომპოზე მყოფი ესაუბრება ამერიკელ ქალს. (10)

ამერიკა ამ ნაწარმოებშიც ევროპის ნაწილია. ევროპაშიც, ამერიკაშიც ცივილიზაციას, ხელოვნურ ცხოვრებას გაუმარჯვია, ბუნებაზე მალა დამდგარა, ყველაფერი ანგარებით და სარგებლიანობით გამომშრალა, სიყვარული მოგების საგანი გამხდარა.

ამერიკელი ქალი, რომელსაც ყველა სიკეთე გააჩნია, მშობლებისაგან დატოვებული დიდი მემკვიდრეობა, სიმდიდრე, ჯანმრთელობაც (აკაკი საფრანგეთში სამკურნალოდ იყო წასული) ბედნიერების სამეზნელად პარიზში ჩამოსულა. მისი აზრით, ბედნიერება მხოლოდ სიყვარულში შეიძლება იპოვოს ადამიანმა, მაგრამ აქაც, ევროპაშიც არ ჩანან წრფელი, ნამდვილ გრძნობას აყოლილი ადამიანები. ვერც ევროპაში იპოვა თავისთვის და ზოგადადაც ნამდვილი სიყვარული, იქნებ ის საერთოდ არც არსებობს ქვეყნად...

აკაკი კი ეუბნება, რომ მისი აზრითაც ამ ცივილიზებულ სამყაროში მართლაც გამქრალა სიყვარული, ყველაფერი ბრუნავს, ელავს, მაგრამ სითბოსაგანაა დაცლილი. მის სამშობლოში კი, სადაც ჯერ კიდევ ბუნება მეფობს, ადამიანები სიყვარულით ცხოვრობენ...

ძველი საქართველოს ოქროს „ეპოქიდან“ შემორჩენილი გრძნობები ჯერ კიდევ ვერ გაახუნა „მეგობარი“ სახელმწიფოსგან შემოტანილმა ღირებულებებმა. (აკაკი საქართველოს რუსეთთან შეერთებას ისეთივე გარდამტეხ მიჯნად თვლიდა თავისი ქვეყნის ისტორიაში, როგორადაც „სლავოფილები“ პეტრე პირველის რეფორმას) რომ ქართველი ქალები თავიანთი სრულყოფილი შინაგანი სულიერი სიღრმით და გარეგნული მშვენიერებით ნამდვილად იწვევენ ჭეშმარიტ სიყვარულს და რომ ასეთი სიყვარულის ობიექტი მასაც ჰყავს, რომ ეს ქალი არაა მხოლოდ სატრფო, ის დედაცაა, დიასახლისიცაა და სწორედ, ესაა მისი მშვენიერების საფუძველი. მასში ვლინდება არა მარტო ქალი-სატრფო, ქალი, თუნდ სხვისი შვილების,

დედაც,<sup>3</sup> ის არაა ფუქსავატი, ტკბობას აყოლილი ქალი. ის მთელი დღე შრომობს და სწორედ, ეს იწვევს მისადმი აკაკის სიყვარულს<sup>4</sup>.

ამ ქალის მშვენიერი სულია მისთვის მთავარი, თუმც მშვენიერ სულს „ხორციც შეჰქათქათებს“ ესაა თვითონ ფიზიკური და სულიერი სრულყოფილების განსახიერება.

აკაკის მოსმენის მერე ამერიკელი ქალი ამბობს, რომ მას უკვე ძალიან უნდა ნახოს მისი სამშობლო, საქართველო, რომლის შესახებაც მან არაფერი იცოდა. გაუგონია, რომ არის კავკასია, სადაც ცხოვრობენ ჩერქეზები, სომხები, მაგრამ არაფერი იცოდა საქართველოზე. და ახლა მას, სიყვარულის და წრფელი გრძნობების, ნამდვილი ადამიანების მძებნელს, ფუჭი ცხოვრებით დაღლილს, უჩნდება სურვილი ჩამოვიდეს ამ უცნაურ, იდეალურ ქვეყანაში, სადაც ჯერ კიდევ შემორჩენილია ნამდვილი გრძნობები, ნამდვილი, ანგარებით შეუბღალავი ადამიანები, სადაც არსებობს ისეთი სიყვარული, რომელზეც აკაკიმ ილაპარაკა და ნახოს ის მშვენიერი ქალიც, აკაკის სატრფო, რომელიც აკაკისგან აღწერილი სიყვარულის სულიდან შობის მიზეზია...

აბა, იმ ქალმა რა იცოდა ვის ელაპარაკა, ქართველების შვიდთაგან ყველაზე დიდ მგოსანს, გალაკტიონის თქმით „ნამდვილ ბაირონს მწუხარებაში, ნამდვილი სერვანტესს ხუმრობაში, ნამდვილი ჰეინეს ეროტიკაში“, რომელიც საუბრობდა თავის უკანასკნელ, დიდ სიყვარულზე, გედის გალობად რომ გადმოიღვარა და ქართულ პოეზიას სატრფიალო ლირიკის შესანიშნავი შედეგები შესძინა.

სხვათა შორის, აკაკის მეორე მოგზაურობისას საფრანგეთში მწერლის იუბილის მერე 1909 წელს იგი პარიზში შეხვედრია ახალგაზრდა კატო მიქელამეს. აკაკი მას იცნობდა ბავშვობიდან, ნიკო ნიკოლაძის დების ოჯახიდან, რომელსაც, როგორც ნიკო ნიკოლაძის ახლო მეგობარი ხშირად სტუმრობდა. ეს გოგონა მეგობრობდა მათი გადაცვლილი დის, ოლიკოს და გიორგი წერეთლის ქალიშვილთან ელიკო წერეთელთან, რომელიც დეიდებთან იზრდებოდა. აქაც, პარიზში აკაკი დაბინავებულა ნიკო ნიკოლაძის პირველი ცოლის ოჯახში.

<sup>3</sup> აკაკი ტასო ბაგრატიონ-მაჩაბლისას რაფაელის სიქსტეს მადონას ადარებს, თვითონ თხზავს, მაგრამ ხალხურად ასაღებს ლექსს:

„ხომალდში ჩავჯექე, ზღვას გავველ,

ფრანგის ქვეყნები ვნახეო,

სულ დავიარე ქვეყანა,

ვერ ვნახე შენი სახეო,

ანთებულ სანთელს გამსგავსე,

დილის ცისკარზე გნახეო,

ხელში მეჭირა ყმაწვილი,

ფარსაგ ვერ დაგინახეო“

<sup>4</sup> აკაკი ამბობდა, რომ ბაგრატიონის ქალებს-ნიცას, ტასოს, ბაბოს, როგორც დიასახლისებს და მამულის მმართველებს, სულ ნაპერწკლები ცვიოდათ, ალბათ, დედამისის, ეკატერინე აბაშიძესავით, რომლის გარეშეც, მისი ნიჭიერი, ნათელი გონების, მაგრამ, იმპულსური და ექსცენტრული მამის გამო ყველაფერი არეული იქნებოდა მამულში

კატო მიქელაძე წერს, რომ აკაკიმ გამორჩეული შთაბეჭდილება მოახდინა მაღამ დე სენ ვიქტორზე, კომუნის მომსწრე, მრავალი დიდი ადამიანის მნახველ არისტოკრატ ქალზე, რომელიც მას გაუცვნია ლივრში, მარკიზა დე სივინიეს სახელობის პანსიონში, სადაც ყოველი ზაფხულს ჩადიოდა დასასვენებლად და საცხოვრებლად.

მაღამ დე სენ ვიქტორს აკაკი რომ დაუნახავს, გაოცებულს აღმოხდენია: „რა მშვენიერი მამაკაცია!“

არც მან იცოდა ვის შეხვდა, არ იცოდა, რომ მის წინაშე იდგა „საქართველოს უგვირგვინო მეფე“, რომელმაც თავისი სინათლით სავსე შემოქმედებითი დაიპყრო და მართა საქართველო მთელი მე-19 საუკუნის მეორე ნახევრის განმავლობაში.

მოკლედ, აკაკიმ საქმიანი, ანგარებიანი ამერიკელებით, ცივილიზაციით და ევროპელების გარეგნული, ფუქსავატური ცხოვრებით დაღლილ ამერიკელ ქალს საქართველოს, როგორც სულიერების და ბუნებრივი გრძნობების რომანტიული სამყაროს, „აღთქმული ქვეყნის“ ხატი შეუქმნა.

საინტერესოა, რომ ამ მოკლე დიალოგში აკაკისთვის ამერიკა სულაც არაა შატობრიანის „ატალას“ გმირის, შაქტასის ეგზოტიკური ქვეყანა, ბუნებრივი გრძნობების წარმართული სამყარო, ქრისტიანულ ასკეტიზმთან პირველი შეხებით ცოდვად რომ ექცა სიყვარული და მაინც წამლეკავ მაღლად რომ იხატება. სხვათა შორის, ამ პერიოდის აკაკი ნამდვილად გავს შაქტასს ან გრეთჰენთან შეხვედრის მერე გაახალგაზრდავებულ ფაუსტს.

უკვე მე-20 საუკუნის დასაწყისია, დაახლოებით 1806 წელი... მისთვის მერკანტილიზმით, პრაქტიციზმით სავსე ამერიკელები ოქროს მამიებელი ავანტიურისტების გენზე ამოსული ტექნოკრატები არიან, რომლებმაც არ იციან რა არის სიყვარული, მათთან „ნიბელუნგების ოქრო“ მუდამ შხამავს და კლავს სიყვარულს და ეს ხატი აკაკის ამერიკელმა ქალმა მიაწოდა...

საქართველო კი სიყვარულის ქვეყანააო ვინ იცის რატომ უმტკიცებს ამ ქალს... იქნებ არც ცდებოდა, მაგრამ აკაკიზე იცოდნენ თქმა თვით რიგითმა, უბრალო ადამიანებმა „რა ლამაზად მოიცრუებს ეს დალოცვილიო“, არიან მისი მეგობრები, რომლებიც ამბობენ - არ ტყუოდა, იმ ფაქტს ყვებოდა, რომელსაც თვით შევესწარი, მაგრამ ისეთი მშვენიერი სამოსელით წარმოადგენდა, ტყუილი გეგონებოდაო, ან „აკაკი ისე ტყუოდა თითქოს უნდოდა ეს იამოვნებოდა“ (ნატვრის ახდენასავით გაწოდებდა შენთვის სასურველს

და მაინც... ამ ეპოქის საქართველოშიც დაიწყო ოქროს ციებ-ცხელება, აკაკისაც უნდოდა ყოფილიყო კრეზი, მიწაში არსებული მადნეულის და სიმდიდრის გამო თითქოს ავანსად იდებოდა ხელშეკრულება უცხოელებთან, ევროპელებთანაც და რუსებთანაც...

არგონავტების ლაშქრობად ეჩვენებოდა აკაკის უცხოელი მრეწველების ჩამოსვლა საქართველოში, „ოქროს კოლხეთში“, სადაც მთაში მდინარეებს ალიასკასავით მოყვებოდა ოქროს ქვიშა, ფაცერებით რომ აგროვებდნენ.

აკაკიც ოცნებობდა „როტშილდის ქონებაზე“, არადა, ვერასოდეს ვერაფერი იპოვა ჯიბეში „იმერელი აზნაურივით მუდამ თავი რომ უხტოდა“<sup>5</sup>.

გერონტი ქიქოძის თქმით ცხოვრობდა როგორც „ფრინველი ზეცისა და შრომანი ველისა“ და მაინც არსებობა და წერა ხერხდებოდა, რადგან ის იყო აკაკი... მისი დაგეგმილი „არგონავტების ლაშქრობები“, ბრძოლა აგრარულ საქართველოში ნაპოვნი წიაღისეული

<sup>5</sup> ერთხელ, როცა ქურდმა ჩაუყო ჯიბეში ხელი და აკაკიმ იგრძნო, გაუღიმა და ჰკითხა „ვერაფერი იპოვეო“?... ვერც მე ვერ ვპოულობო... და მუშაობა დააწყებია წიგნების სამკინძაოში

სიმდიდრეების მოსაძიებლად, მერე მოპოვების დასაგეგმად, მრეწველობის გასავითარებლად მხოლოდ მე-20 საუკუნეში წაადგა უკვე სახელმწიფო ქონებაზე მიმართულ საქართველოს.

არადა ჩვენ გვგონია, რომ ეს ყველაფერი რაც გვაქვს იქნებოდა მუსინ პუშკინის, პეტრე რომანის ძე ბაგრატიონის, სემიონოვიჩის, აკაკის, ნიკო ნიკოლაძის გარეშე...

იმ გონიერი ადამიანების გარეშე ხალიბების და კოლხების მადნეულით სავსე ქვეყანა, ძველი მსოფლიოს ისტორიაშიც რომ დატოვა ანაბეჭდები თვით მე-19 საუკუნის ქართველებისათვისაც აღმოუჩენელი იქნებოდა.

მათმა გეოლოგიურმა ძიებებმა ქვანახშირის, მარგანეცის, ნავთობის, ვერცხლის, სპილენძის, ოქროს, იზოკერიტის აღმოსაჩენად ამოდრავა ჯერაც კარჩაკეტილ ნატურალურ მეურნეობაზე მიმართული საქართველო, ააჩქარა ცხოვრების რიტმი, სახედრებით ოკრო ბოკრო გზებზე აზიდა ქვანახშირი, მარგანეცი და წიაღისეული სიმდიდრეები ნატურისთვალისათვის აათამაშებია მატარებელს, გვირაბიდან გამომძვრალ აღმასის გველს. ეს სახეც რამდენიმეჯერ გვხვდება აკაკის პუბლიცისტიკაში.

1872 წლის „სახალწლო ნატურებში“ თებერვალ-არდაუჯერადის (აკაკის ერთ-ერთი ფსევდონიმია) ერთ-ერთი მთავარი წინასწარი მეტყველებაა, რომ ტყიბუილს მთიდან გამომძვრება გველემაპი და „კუდაბზიკა“ (იმერელი აზნაური) გააგდებინებს ნატურისთვალს (წმინდა გიორგის და გველემაპის პაროდიული ვერსია). მაგრამ ბუნებრივია, რომ გროტესკული სიცილი სდევს ამ ნატურას - ოცნებობ, მაგრამ ახდება კი?!..

1875 წელს დაწერილი „სახალწლო ხუმრობებში“ (7) არის ჩართული ოპერეტის მცირე მონახაზი, სადაც რუსეთში განათლებამიღებული ახალგაზრდები და ბანკის „მეკენჭეები“ მღერიან და „ვარსკვლავთმრიცხველის“ რჩევით ასაფლავებენ „დიდფულადეს“ და სჯერათ, რომ მიწიდან ამოვა ოქროს და ვერცხლის ფოთლებიანი და ოქროს და ვერცხლის ნაყოფით დახუნძლული ხეები...

არადა მიწიდან ეკლები ამოდის... კოტრდება თავადური საქართველო... იყიდება მამულები ორბელიანებისა, ერისთავებისა, ჭავჭავაძეებისა... აკაკი, პოეტი „გაჩეჩილადის“ (ეს უკვე მეორე ფსევდონიმია) აზრით ბანკი აჩქარებს ამ პროცესს.

მართლა გული გწყდება, რომ აკაკის პუბლიცისტურ წერილებში გროტესკული მონახაზები მოსალოდნელზე მეტი მხატვრულობა რომ ახლავთ, მხოლოდ ესკიზებად დარჩათ... აკაკიმ მაინც სულ წარსულზე, როგორც იდეალზე წერა და მის თანამედროვე ცხოვრებაზე მხოლოდ პუბლიცისტიკაში და ეპისტოლარულ მემკვიდრეობაში შემორჩენილი მხატვრული ელემენტებიანი ფრაგმენტები დატოვა, დასაწერი რეალისტური რომანის ფურცლებს რომ ჰგავს.

აკაკი ამერიკას ახსენებს ლევ ტოლსტოის გარდაცვალებასთან დაკავშირებულ მის პატარა, მაგრამ საინტერესო წერილშიც.(11) ლევ ტოლსტოის თვით ამერიკაშიც იცნობდნენო.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ქართული ლიტერატურის ისტორია (აკადემიის გამოცემა) ტ.4, (მე-19 საუკუნის მეორე ნახევარი) თბ., 1974 წ.

2. ს. დანელია, ნარკვევები მე-19 საუკუნის რუსული ლიტერატურის ისტორიიდან, თბ., 1959 წ.
3. მ. ე. ელიზაროვა, ს.პ. ჯიგდაუ, ბ. ი. კოლისნიკოვი, ნ. პ. მიხალსკაია, მე-19 საუკუნის საზღვარგარეთული ლიტერატურის ისტორია, თბ., 1973 წ.
4. აკ. წერეთელი, რამდენიმე სიტყვა შესახებ ბარბარე ჯორჯაძისა (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.11, თბ., 1960 წ., გვ. 36.
5. აკ. წერეთელი, პირველი და უკანასკნელი სიტყვა „დროებისადმი“ (თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ. 11, თბ., 1960 წ., გვ.43.
6. აკ. წერეთელი, ცხელ-ცხელი ამბები, (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.11, თბ., 1960 წ., გვ. 99.
7. აკ. წერეთელი, საახალწლო ხუმრობა, (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.11, თბ., 1960 წ., გვ. 250.
8. აკ. წერეთელი, ქუთაისი (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.12, თბ., 1960წ., გვ.147.
9. აკ. წერეთელი, გახსენება, (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.13, თბ., 1961 წ., გვ.151.
10. აკ. წერეთელი, ეიფელის კოშკზედ. (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.14, თბ., 1961წ., გვ. 315.
11. აკ. წერეთელი, ლევ ტოლსტოი, (აკ. წერეთელი, თხზ-თა სრული კრებული 15 ტომად) ტ.12, თბ., 1960წ., გვ.147.
12. აკ. წერეთელი, კატო მიქელაძე, მოგონებები აკაკიზე, 1990 წ., გვ. 345.

## **Akaki Tsereteli about America**

**Tamar Akhvlediani**

Doctor of philological sciences, Associate Professor Akaki Tsereteli State University

### **Abstract**

Information about America reached Georgia in the 19th century.

During this period, our writers and journalists wrote about the problems that American life causes.

Of interest is an American icon presented with little material in journalism of Akaki Tsereteli.

America is a country where ranks and titles have been abolished, and there are only citizens with equal rights.

On the other hand, America is not a romantic country living according to the laws of nature. Here, the desire to get rich easily poisons human senses.

**Key word:** *Akaki Tsereteli; America; titles; democracy; gold; love*



## ფსიქო-ფიზიკური პარალელიზმის გაგება ნეიროფილოსოფიის კრილში

ლალი ანთიძე<sup>1</sup>; იმედა იაკოვენკო<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ბათუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი ასოცირებული პროფესორი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი დოქტორანტი

### აბსტრაქტი

მატერიალურისა და იდეალურის, ტვინისა და ცნობიერების, დრო-სივრცული და მის მიღმა არსებული პროცესების ურთიერთდამოკიდებულება არის ფილოსოფიის ძირითადი პრობლემა, რომელიც იმთავითვე იქცა ფილოსოფოსთა საჯილდაო ქვად. საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებში განხორციელებული რევოლუციური აღმოჩენები და შესაბამისად, ყოველი ახალი პარადიგმა, როგორც წესი, ფილოსოფიაში რყევებს იწვევს. ხდება ძირითადი ფილოსოფიური კონცეფციების ახლებური გადააზრება და მათი სამყაროს ერთიან სამეცნიერო სურათთან შესაბამისობაში მოყვანა. ამ თვალსაზრისით, ტვინის და ნერვულ მოქმედებათა ემპირიული კვლევების საფუძველზე იქმნება ფილოსოფიის ახალი დარგი - ნეიროფილოსოფია.

პატრიცია ჩორჩლანდის შეხედულების მიხედვით, ცნობიერება განიხილება როგორც ტვინის სხვადასხვა კერების ფუნქციონირების შედეგი. იგი ცნობიერებას მოიაზრებს უმაღლესი ნერვული მოქმედებების პროდუქტად და სწორედ ნეირონული სისტემაზე რედუქციის გზით მიაჩნია შესაძლებელი ცნობიერების არსის დადგენა. ადამიანი კი არ ფლობს ტვინს, არამედ ტვინი ფლობს ცნობიერებას. გადაწყვეტილების მიღება არის არა ცნობიერების, არამედ ტვინის ნერვული მოქმედების შედეგი, რომელიც დროში წინ უსწრებს უკვე მიღებული გადაწყვეტილების გაცნობიერების პროცესს.

ვინაიდან, კლასიკური ფილოსოფიური კონცეფციის მიხედვით, „მე“-ს პოვნა ფიზიკური სხეულის სახით შეუძლებელია, პატრიცია ჩორჩლანდი და მისი თანამოაზრე თომას მეტცინგერი მას არარსებულად მიიჩნევენ. კანტაიური კრიტიციზმის კონფუკტს ნეიროფილოსოფია ემპირიული კვლევებით ამყარებს და კიდევ უფრო შორს მიდის. მეტცინგერისთვის ადამიანი გენური კოპირებით მიღებული „ბიორობოტა“, რომელიც მხოლოდ და მხოლოდ პროცესს წარმოადგენს და ამ თვითობის პროცესზე კონცენტრაცია და

მისი გაცნობიერება არის ის ერთადერთი უნარი, რასაც მისი ნეიროფილოსოფია ადამიანის ფუნქციად მოიაზრებს.

ცნობიერების და ტვინის ფუნქციონირებას შორის კავშირის ძიება ახალი არ არის ფილოსოფიისათვის. ამ კავშირზე წერდნენ პლატონი, ლეონარდო და ვინჩი და რენე დეკარტი. დეკარტის მოსაზრებები ცნობიერებისა და ტვინის კავშირის შესახებ შეიძლება ნეიროფილოსოფიის პირველწყაროდაც მივიჩნიოთ.

ნეიროფილოსოფიამ, გაერთო რა ემპირიული საბუნებისმეტყველო აღმოჩენებით, ნაცვლად იმისა, რომ ადამიანის როგორც რთული სისტემის - თვითცნობიერების მატარებელი ბიო-ფიზიკური არსებიდან მხოლოდ ნეირონების ფუნქციონალური მოდელი მიიღო ისე, რომ თავად ადამიანი ფიქციად გამოაცხადა. უფრო მეტიც, მოშალა ინტერსუბიექტური ურთიერთობების ველიც.

ის წინააღმდეგობები, რაც ნეიროფილოსოფიის შიგნით წამოიქმნება და ის ურთულესი გამოწვევები, რაც მკვლევართა წინაშე დგას, იმითაც შეიძლება იყოს განპირობებული, რომ ტვინისა და ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიური კვლევები იმდენად თავბრუდამხვევი ტემპით ვითარდება, რომ მისი შედეგების გადააზრება, განზოგადება და გარკვეულ თეორიულ სისტემაში მოქცევა აშკარად ჩამორჩება დაგროვილი ემპირიული ცოდნის მოცულობას. გარდა ამისა, ნეირონული კვანძებისა და ზოგადად ტვინის ფუნქციონირების ემპირიული შედეგები ინტერპრეტაციის უსასრულო ვარიაციის საშუალებას იძლევა, რაც ასევე ობიექტურად ართულებს არაწინააღმდეგობრივი თეორიული კონცეფციების დაფუძნების პროცესს.

**საკვანძო სიტყვები:** ნეიროფილოსოფია; ფსიქო-ფიზიკური პარალელიზმი; კვალია; ნეირომეცნიერება; ნეირონული ქსელები; ემპირიული კვლევები; შეგრძნებები; ცნობიერება; გაცნობიერება; ტვინი; ბიორობოტი; ინტერაქციონიზმი; ფიქცია; სიმულაცია; განზოგადება; სისტემა; ფუნქციონირება; ინტერპრეტაცია; თვითცნობიერება; საბუნებისმეტყველო აღმოჩენები; „მე“;

მატერიალისა და იდეალურის, ტვინისა და ცნობიერების, დრო-სივრცული და მის მიღმა არსებული პროცესების ურთიერთდამოკიდებულება არის ფილოსოფიის ძირითადი პრობლემა, რომელიც იმთავითვე იქცა ფილოსოფოსთა საჯილდაო ქვად. საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებში განხორციელებული რევოლუციური აღმოჩენები და შესაბამისად, ყოველი ახალი პარადიგმა, როგორც წესი, ფილოსოფიაში რყევებს იწვევს. ხდება ძირითადი ფილოსოფიური კონცეფციების ახლებური გადააზრება და მათი სამყაროს ერთიან სამეცნიერო სურათთან შესაბამისობაში მოყვანა. ფილოსოფიის ისტორიას ახსოვს მსგავსი მოვლენები კოპერნიკის ჰელიოცენტრული მოდელის სახით; მექანიციზმის თეორიის სახით, რომელიც ნიუტონის მექანიკის კანონების აღმოჩენას მოყვა; ასევე, დიდი აფეთქების თეორიის თანამდევი სამყაროს კოსმოგონიური და კოსმოლოგიური მოდელებისა და სხვ. სახით. ნეიროფილოსოფიის, როგორც დარგის დაფუძნება განაპირობა ნეირომეცნიერებაში განხორციელებულმა აღმოჩენებმა. შესაბამისად, ის არის დარგი, რომელიც ფორმირდება

შემეცნების თეორიის, ლინგვისტიკის, ეთიკის, ფსიქოლოგიის, მედიცინის და ნეიროანატომიის გადაკვეთის წერტილში და, თავისი არსით, ამ დარგების ინტეგრირების შედეგს წარმოადგენს. გამომდინარე აქედან, ნეიროფილოსოფიის ცნება საკმაოდ ფართო შინაარსის მატარებელია და იმდენად ზოგადი, რომ მის შინაარსში შეიძლება გაერთიანდეს ნებისმიერი მეცნიერება, რომელიც „ანთროპოს“-თან შემხებლობაში მოდის.

ნეიროფილოსოფიის ცნება პირველად ჩნდება 1986 წელს და ეკუთვნის ამერიკელ მკვლევარს - პატრიცია ჩორჩლანდს, რომელიც ამ თემატიკას ეხება 1989 წელს გამოცემულ ნაშრომში „*ნეიროფილოსოფია*“. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ნაშრომში გადმოცემული მოსაზრებები, ბევრი თეორეტიკოსის აზრით, დღესდღეობით მოძველებულად შეიძლება ჩაითვალოს<sup>6</sup>, ვფიქრობთ, უპრიანი იქნება მის (როგორც დარგის დამფუძნებლის) შეხედულებებს გარკვეულწილად შევხვით. ფსიქო-ფიზიკური პარალელიზმის კონტექსტში თუ განვიხილავთ, ნეიროფილოსოფიის ერთ-ერთი უმთავრესი საკითხი (მრავალთა შორის) არის ტვინის, როგორც ფიზიკური ორგანოსა და მისი ფუნქციონალური მახასიათებლების კავშირი ცნობიერებასა და მის სტრუქტურასთან.

უნდა აღინიშნოს, რომ ნეიროფილოსოფიის ჩორჩლანდისეული გაგება, არსებითად ეფუძნება ნერვული მოქმედებების ემპირიულ კვლევებს. ნეირონული ქსელების ფუნქციონირების მექანიზმი უნდა განთავისუფლებულიყო ფსიქოლოგიზმისა და ინდივიდუალური მახასიათებლებისგან, რათა შესაძლებელი ყოფილიყო მისი გატანა ინტერსუბიექტურ დონეზე იმ ხარისხით, რომ ფილოსოფიური განზოგადება შესაძლებელი გამხდარიყო.

ამ პრობლემატიკას როცა ვეხებით, გათვალისწინებული უნდა იქნას საკითხის ინვარიანტულობაც: თუნდაც ის გარემოება, რომ იდეალურისა და მატერიალურის ურთიერთმიმართება არ შეიძლება ბოლომდე ფსიქო-ფიზიოლოგიურ დამოკიდებულებამდე დავიყვანოთ, მიუხედავად იმისა, რომ მათ შორის კავშირი უდავოდ დიდია. ხოლო ნეიროფილოსოფიური კვლევები, საუკეთესო შემთხვევაში, მხოლოდ ფსიქო-ფიზიოლოგიური კავშირის ახსნის მცდელობად შეიძლება წარმოვადგინოთ.

პატრიცია ჩორჩლანდის შეხედულების მიხედვით, ცნობიერება განიხილება როგორც ტვინის სხვადასხვა კერების ფუნქციონირების შედეგი. იგი ცნობიერებას მოიაზრებს უმაღლესი ნერვული მოქმედებების პროდუქტად და სწორედ ნეირონული სისტემაზე რედუქციის გზით მიაჩნია შესაძლებელი ცნობიერების არსის დადგენა. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, არ არსებობს ცნობიერებაში არსებული პროცესები, რომელიც ტვინის მოქმედებით არ არის განსაზღვრული. უფრო მეტიც, ადამიანი კი არ ფლობს ტვინს, არამედ ტვინი ფლობს ცნობიერებას. გადაწყვეტილების მიღება არის არა ცნობიერების, არამედ ტვინის ნერვული მოქმედების შედეგი, რომელიც დროში წინ უსწრებს უკვე მიღებული გადაწყვეტილების

<sup>6</sup> სავარაუდოდ, ეს სკეპსისი შეიძლება ეხებოდეს წიგნის პირველ ნაწილს, რომელიც ფუნქციონალურ ნეიროანატომიას და ტვინის შესწავლის სხვადასხვა ტექნიკას შეიცავს. თუმცა, ამ მონაცემებზე დაფუძნებული განზოგადებები და ბოლოვადი დასკვნები, რომელსაც ავტორი აკეთებს, დღესაც აქტუალურია.

გაცნობიერების პროცესს. უნდა აღინიშნოს, რომ ყველა დებულება, რომელსაც პ. ჩორჩლანდი პოსტულატების სახით იღებს, ნეიროფილოსოფიურ კვლევებს ეფუძნება და ემპირიული მონაცემებით არის გამყარებული. თუმცა, აქვე ისიც უნდა ითქვას, რომ ცნობიერების (ან სულის) და ტვინის ფუნქციონირებას შორის კავშირის ძიება ახალი არ არის ფილოსოფიისათვის. ამ კავშირზე წერდნენ პლატონი, ლეონარდო და ვინჩი და რენე დეკარტი. დეკარტის მოსაზრებები ცნობიერებისა და ტვინის კავშირის შესახებ შეიძლება ნეიროფილოსოფიის პირველწყაროდაც მივიჩნიოთ. ეს მით უფრო ცხადი გახდება, თუ გავიხსენებთ, რომ დეკარტი დიდ მნიშვნელობას ანიჭებდა ეპიფიზის ჯირკვალის ფუნქციონირებას და მის გავლენას ცნობიერებაზე.<sup>7</sup> დეკარტი დუალისტად რჩება, ვინაიდან ამ კავშირების აღსაწერად ინტერაქციონიზმს (ცნობიერება და ტვინი ერთმანეთზე ურთიერთზემოქმედებს) მიმართავს, მაშინ, როცა ნეიროფილოსოფია ტვინის (ნეირონული ქსელების) ფუნქციონირების პირველადობას აღიარებს.

ბუნებრივია, საკითხის ამგვარ დაყენებას მოსდევს ეთიკური კითხვების მთელი კასკადი: მთელ ამ მოცემულობაში სად არის „მე“-ს ადგილი? სად არის „მე“-ს საზღვრები? აქვს თუ არა ადამიანს თავისუფალი ნება? შემეცნება არის თუ არა ცნობიერი და მიზანმიმართული პროცესი? როგორია კავშირი ადამიანსა და მის გარესამყაროს შორის? როგორც ვხედავთ, კითხვები ტრადიციულია.

ვინაიდან, კლასიკური ფილოსოფიური კონცეფციის მიხედვით, „მე“-ს პოვნა ფიზიკური სხეულის სახით შეუძლებელია, პატრიცია ჩორჩლანდი და მისი თანამოაზრე თომას მეტცინგერი მას არარსებულად მიიჩნევენ. ეს სრულიად ლოგიკურად გამომდინარეობს პ. ჩორჩლანდის მატერიალისტური შეხედულებებიდან. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, „მე“-ს არ გააჩნია ონტოლოგიური სტატუსი. მათ თანახმად, „მე“ არ არსებობს, რადგან ნეირომეცნიერების დარგში „მე“-ს ფილოსოფიური კონცეფცია სუბსტანციის სახით არ მოიძებნება, ამდენად მისი ონტოლოგიური სტატუსი შეიძლება უგულებელყოფილ იქნეს.<sup>8</sup> ნაცვლად იმისა, რომ მოხდეს „მე“-ს სრულიად ახალი კონცეფციის შექმნა, რედუქციული ნეიროფილოსოფია უპირატესად ეფუძნება ფაქტობრივ მონაცემებს. ამდენად, „მე“-ს ნიველირების კონცეფცია სრულად ეყრდნობა ნეირომეცნიერულ ალბათობას ბუნებრივი კონდიციის ფარგლებში, ხოლო კონცეპტუალური ალბათობა, რომელიც ლოგიკურ გამომდინარეობებს ეხება, ან უგულებელყოფილია, ან სრულიად უარყოფილი (კლარი; 2021:12-14). თ. მეტცინგერი, რომელიც განავრცობს ნეიროფილოსოფიის დებულებებს, მიიჩნევს, რომ „არ არსებულა ადამიანი, რომელიც იყო ან რომელსაც გააჩნდა “მე”. ყველაფერი, რაც სინამდვილეში არსებობს, ეს არის ცნობიერი თვითმოდებები, რომელთა მოდებებად აღქმა ვერ ხერხდება. სუბიექტური განცდა იმისა, რომ ხარ ვიღაც, წარმოიშვება მაშინ, როცა ინფორმაციის გადამამუშავებელი ცნობიერი სისტემა ოპერირებს ტრანსფარენტული თვითმოდელის თანახმად” (მეტცინგერი; 2004:1).

<sup>7</sup> ეპიფიზი მონაწილეობს ისეთი ნეიროტრანსმიტერული ჰორმონის (ნეირონებს შორის ელექტროქიმიური იმპულსების გადამტანი ნივთიერებები) წარმოებაში, როგორცაა სეროტონინი და მელატონინი. ნეიროტრანსმიტერის მაქსიმალურ ოდენობას ეპიფიზი დაბადების და გარდაცვალების დროს გამოყოფს.

<sup>8</sup> ამ ნაწილშიც ემიჯნება ნეიროფილოსოფია რენე დეკარტის შეხედულებებს, რომლის მიხედვითაც „მე“-ს სუბსტანციური არსებობა გააჩნია.



ჩორჩლანდის მსგავსად, ეფუძნება რა უამრავ ინოვაციურ ექსპერიმენტს ნეირომეცნიერებაში, ვირტუალურ რეალობაში, რობოტექნიკის სფეროში, ასევე საკუთარ პიონერულ კვლევას „სხეულის გარეთ“ გამოცდილების ფენომენზე<sup>9</sup>, მეტცინგერი უფრო შორს მიდის და იძლევა სურათს, თუ როგორ აშენებს ტვინი რეალობას - საკუთარ სინამდვილეს.

ის, რასაც ვხედავთ და გვესმის, ან რასაც ვგრძნობთ - სუნს, ფერს თუ გემოს, მხოლოდ მცირე ნაწილია იმისა, რაც რეალურად არსებობს იქ - „გარეთ“. ადამიანისთვის ცნობილია, რომ სინამდვილე ისეთი არ არის, როგორსაც თითქოს „ობიექტურად“ ხედავს. შემაშფოთებელი ხდება იმის აღმოჩენა, რომ სამყაროში ფერები არ არის. აქ მხოლოდ ელექტრომაგნიტური გამოსხივების ოკეანეა, სხვადასხვა ტალღის სიგრძის ველური და მძვინვარე ნაზავი. მათი უმეტესობა უხილავია და ვერასოდეს გახდება რეალობის ცნობიერი მოდელის ნაწილი. კვალის დაშვებას კი მივყავართ იქამდე, რომ ინფორმაცია, რომელიც თითქოს ობიექტურად მიიღება გარესამყაროდან შეგრძნებების საშუალებით, სინამდვილეში ფიზიოლოგიური და კოგნიტიური პროცესების მიერ იფილტრება<sup>10</sup> საბოლოოდ გამოდის<sup>11</sup> რომ თითოეული ადამიანი საკუთარ უნიკალურ სამყაროს აღიქვამს და ამჯერადაც იკარგება ობიექტური და მყარი რეალობა. კანტიანური კრიტიციზმის კონფეპტს ნეიროფილოსოფია ემპირიული კვლევებით ამყარებს და კიდევ უფრო შორს მიდის იმის დაშვებით, რომ არა მხოლოდ სამყაროს არსებობა, არამედ „მე“-ს არსებობაც კითხვის ქვეშ დადგა. მეტცინგერისთვის ადამიანი გენური კოპირებით მიღებული „ბიორობოტია“, რომელიც მხოლოდ და მხოლოდ პროცესს წარმოადგენს და ამ თვითობის პროცესზე კონცენტრაცია და მისი გაცნობიერება არის ის ერთადერთი უნარი, რასაც მისი ნეიროფილოსოფია ადამიანის ფუნქციად მოიაზრებს. ეს კონცეფცია, რომელიც მან თავის ფუნდამენტურ ნაშრომში „იყო არავინ“ („Being no one“) ჩამოაყალიბა, კაცობრიობის ნარცისიზმზე კიდევ ერთ დარტყმას წარმოადგენს და მორიგ „კოსმოლოგიურ შეურაცხყოფად“ შეიძლება მოინათლოს.

ადამიანს არსებობა უხდება ორმხრივ სიმულაციაში: პირველი ისაა, რომ ტვინი ქმნის სამყაროს სიმულაციას, რომელიც იმდენად სრულყოფილია, რომ არ ვცნობთ მას, როგორც მხოლოდ ჩვენს გონებაში არსებულ მოცემულობას და ობიექტურობის სტატუსს ვანიჭებთ. მეორე სიმულაცია კი ისაა, რომ წარმოიქმნება საკუთარი თავის, როგორც მთლიანობის შინაგანი სურათი. ეს სურათი მოიცავს არა მხოლოდ სხეულს და ფსიქოლოგიურ მდგომარეობას, არამედ ურთიერთობს როგორც დროში არსებულ მოვლენებთან - წარსულთან და მომავალთან, ასევე სხვა ცნობიერ არსებებთანაც.

ნეიროფილოსოფიამ, გაერთო რა ემპირიული საბუნებისმეტყველო აღმოჩენებით, ნაცვლად იმისა, რომ ადამიანის როგორც რთული სისტემის - თვითცნობიერების მატარებელი ბიო-ფიზიკური არსებიდან მხოლოდ ნეირონების ფუნქციონალური მოდელი მიიღო ისე, რომ თავად ადამიანი ფიქციად გამოაცხადა. უფრო მეტიც, მოშალა ინტერსუბიექტური ურთიერთობების ველიც.

<sup>9</sup>თ.მეტცინგერი იკვლევს და მტკიცებულებების სახით მოყავს მაგალითი, რომ ხელებისა და ფეხების გარეშე დაბადებულ ადამიანებს შეუძლიათ განიცადონ, რომ მათ აქვთ კიდურები. ასევე, იგი მოიხმობს ცნობილ ექსპერიმენტს, თუ როგორ რეაგირებს ადამიანი რეზინის ხელზე დარტყმის დროს, როცა იცის, რომ ის მისი სხეულის ნაწილი არ არის, თუმცა სივრცეში იმგვარად არის განთავსებული, რომ ვიზუალურად საკუთარი სხეულის ნაწილად აღიქმება.



ამის მიზეზად შეიძლება მივიჩნიოთ იმ გარემოების გაუთვალისწინებლობა, რომ ცნობიერების შინაარსებს არ ქმნის მხოლოდ ემპირიული აღქმები და შეგრძნებები. ცნობიერება თავის თავში მოიცავს როგორც დენოტატებს, ასევე აბსტრაქტულ ცნებებსა და სურათ-ხატებს, რთულ ლოგიკურ ოპერაციებს, ნებელობას, ფანტაზიასა და სხვ. ის არის ყველაზე რთული სტრუქტურის მქონე მოცემულობა, რომლის ყველა გამოვლინება ემპირიული კვლევებისათვის მოუხელთებელი შეიძლება დარჩეს. „სუბიექტური რეალობის მოვლენათა აღწერასა (შინაარსის, საზრისის, ღირებულების, მიზნის, ნების, ინტენციონალობის ცნებებს) და ფიზიკურ მოვლენათა აღწერას (მასის, ენერჯის და სხვ. ცნებებს) შორის არ არსებობს პირდაპირი ლოგიკური კავშირები. იმისთვის, რომ ეს კავშირები დამყარდეს, კონცეპტუალური ხიდის გადებაა საჭირო. როგორ უნდა აიგოს ის?“ (დუბროვსკი; 2015:12) - ეს არის შეკითხვა, რომელსაც უნდა უპასუხოს ნეიროფილოსოფიის თეორიულმა ნაწილმა, თუ მას ლოგიკური სისტემის დაფუძნების პრეტენზია გააჩნია.

ის წინააღმდეგობები, რაც ნეიროფილოსოფიის შიგნით წამოიქმნება და ის ურთულესი გამოწვევები, რაც მკვლევართა წინაშე დგას, იმითაც შეიძლება იყოს განპირობებული, რომ ტვინისა და ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიური კვლევები იმდენად თავბრუდამხვევი ტემპით ვითარდება, რომ მისი შედეგების გადააზრება, განზოგადება და გარკვეულ თეორიულ სისტემაში მოქცევა აშკარად ჩამორჩება დაგროვილი ემპირიული ცოდნის მოცულობას. გარდა ამისა, ნეირონული კვანძებისა და ზოგადად ტვინის ფუნქციონირების ემპირიული შედეგები ინტერპრეტაციის უსასრულო ვარიაციის საშუალებას იძლევა, რაც ასევე ობიექტურად ართულებს არაწინააღმდეგობრივი თეორიული კონცეფციების დაფუძნების პროცესს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. დეკარტი რ., *მსჯელობა მეთოდის შესახებ. მეტაფიზიკური მედიტაციები*, თბილისი, 2001
2. დეკარტი რ., *სულის ვნებანი*, თბილისი, 2015
3. მაქარაშვილი ი., *დუალიზმი რენე დეკარტის ფილოსოფიაში*, [https://www.academia.edu/43775540/დუალიზმი\\_რენე\\_დეკარტის\\_ფილოსოფიაში](https://www.academia.edu/43775540/დუალიზმი_რენე_დეკარტის_ფილოსოფიაში)
4. Churchland P. S., *Neurophilosophy: Toward a Unified Science of the Mind-Brain*, A Bradford Book, 1989
5. Klar P., *What is neurophilosophy: Do we need a non-reductive form?*. Synthese 199, 2701–2725, 2021
6. Metzinger, T., *The ego tunnel, The science of the mind and the myth of the self*, New York: Basic Books, 2009
7. Metzinger, T., *Being no one. The self-model theory of subjectivity*. Cambridge, MA: MIT Press., 2004
8. Дубровский Д.И. „*Нейрофилософия и проблема сознания*“, Философские науки, 2015

# Understanding of Psycho-physical Parallelism in Neurophilosophy

Lali Antidze<sup>1</sup>; Imeda Iakovenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Batumi State University Associate professor

<sup>2</sup>Tbilisi State University PHD student

## Abstract

The relationship between the material and the ideal, the brain and the mind, time-space and the processes beyond, has always been a pivotal problem in philosophy, sparking multiple discussions among philosophers. Revolutionary discoveries in science and, consequently, new paradigms are causing some unrest in the field of philosophy. Widely approved philosophical concepts are being reexamined and readjusted to fit the entire scientific picture of the universe. As a result, a new field of Neurophilosophy has emerged, based on empirical research about the brain and nervous processes.

According to Patricia Churchland, consciousness is the result of the functioning of various parts of the human brain. She considers consciousness to be the product of the highest nervous actions and uses the reduction method to investigate the essence of consciousness. It is not the individual that holds power over the brain, but rather the human brain that holds power over consciousness. Therefore, the decision-making process is not the result of consciousness, but rather the result of the nervous activity of the human brain, preceding the realization of the decision that had already been made.

Since according to classical philosophy it is impossible to find the "self" as a physical substance, Patricia Churchland and Thomas Metzinger consider it non-existent. The concept of Kantian criticism is justified by Neurophilosophy through empirical research and goes even further. According to Metzinger, a human being is a "biorobot" resulting from genetic replication, and this is nothing but the process and concentration on selflessness, with realization being the only skill that could be seen as the primary function of a human being, as argued by his Neurophilosophy.

The inquiry into the relationship between consciousness and the brain is not a novelty in the field of philosophy. Much has been written about it by philosophers such as Plato, Leonardo da Vinci, and René Descartes. The thoughts of Descartes about the relationship between consciousness and the brain could be considered the foundation or source for Neurophilosophy.

Neurophilosophy, in its fascination with the discoveries in the field of science, has proclaimed human beings as fiction, instead of acknowledging them as a complex form of existence with a sophisticated system of self-consciousness. Furthermore, it has erased the entire field of intersubjective relationships. The controversies within the field of Neurophilosophy, along with the challenges that the scientific world is facing at the moment, can be explained by the fact that physiological research on the human brain is developing so rapidly that any attempt at extrapolation or making generalized

assumptions is falling behind the scope of empirical data. Additionally, the results of empirical research on brain activity and neural networks are the subjects of infinite interpretation, which objectively hinders the process of establishing non-controversial theoretical concepts.

**Keywords:** Neurophilosophy; psycho-physical parallelism; neuroscience; neural network; empirical research; tensor network; consciousness; realization; brain; biorobot; interactionism; fiction; simulation; generalization; system; functionality; interpretation; self-consciousness; scientific discoveries; self; materialism; material

## გვარი ანგელოზას (*Angelica L.*) სახეობების ქიმიური შემადგენლობა და ბიოლოგიური აქტივობა

მარიამ ნერსეაშვილი<sup>1\*</sup>, დალი ბერაშვილი<sup>1</sup>, მარიამ მეტრეველი<sup>2</sup>, ანა ბოჟაძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ფარმაცოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულება,

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

<sup>2</sup> ფიტოპათოლოგიისა და ბიომრავალფეროვნების ინსტიტუტი, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბათუმი, საქართველო

[m.nerseashvili@tsmu.edu](mailto:m.nerseashvili@tsmu.edu),  0000-0002-7825-3986

[d.berashvili@tsmu.edu](mailto:d.berashvili@tsmu.edu),  0000-0003-0887-3810

### აბსტრაქტი

ქოლგოსანთა ოჯახის ერთ-ერთი კარგად ცნობილი და ფართოდ გავრცელებული გვარია ანგელოზა (*Angelica L.*), რომელიც აერთიანებს 60-დან 90-მდე სახეობას. ამ გვარის სახეობები ტრადიციულ მედიცინაში გამოიყენება, როგორც ანთების საწინააღმდეგო, დერმატოლოგიური პრობლემების, ტკივილის და ნაწლავური დაავადებების სამკურნალო საშუალება. ანგელოზას სახეობებიდან გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია მრავალი ფიტოქიმიური შენაერთი, როგორცაა კუმარინები, ფუროკუმარინები, ეთერზეთები, ფთალიდები, პოლისაქარიდები, ბენზოფურანის და პოლიაცეტილენის ნაწარმები. აღნიშნული ნივთიერებები განაპირობებს ანტიოქსიდანტურ, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობულ, ციტოტოქსიკურ აქტივობას. ზოგიერთი სახეობა ამჟღავნებს ანქსიოლიზურ აქტივობას.

**საძიებო სიტყვები:** ანგელოზა, ფუროკუმარინები, ეთერზეთები, ანთების საწინააღმდეგო, ციტოტოქსიკური, ანქსიოლიზური, ანტიმიკრობული

### 1. შესავალი

ქოლგოსანთა ოჯახის ერთ-ერთი კარგად ცნობილი და ფართოდ გავრცელებული გვარი ანგელოზა (*Angelica L.*) [1] აერთიანებს 60-დან 90-მდე სახეობას, რომლებიც წარმოადგენს ორ - ან მრავალწლოვან მცენარეებს. ღეროები შეიძლება იყოს როგორც კაულესცენტური, ისე აკულესცენტური, შევსებული ან ღრუ ზოგიერთ შემთვევაში ფუძესთან გამერქნებული [2], [3]. ფოთლები ფრთისებრი, ყვავილები თეთრი, მოვარდისფრო, მომწვანო-ყვითელი, შიგნით გადაკეცილი ფურცლებით, შეკრებილი დიდი ზომის ქოლგა ყვავილედად [4]

მრავალფოთლიანი საბურველით. მტვრის მარცვალეები საშუალო ზომისაა, მოგრძოსამწახნაგოვანი, ნაყოფი ორთესლურა, ზურგის მხარეს შებრტყელებული, ტყუპი ნაყოფის ცალს 5 წიბო აქვს, ზურგის 3 წიბო მკვეთრადაა გამოხატული, ვიწროფრთიანია ან არშიისებრი, გვერდითი წიბოები ფართე, ზოგჯერ ოდნავ ტალღისებრი ფრთებით, ნაყოფობისას ერთმანეთს არ ეხება. კომისურზე 2 არხია. აქვთ კარგად განვითარებული მთავარი ფესვი. გავრცელებულია ჩრდილო-დასავლეთ აზიაში, ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს ზომიერ და სუბარქტიკულ რეგიონებში, აღწევს ირლანდია, ლაპლანდიასა და გრელანდიამდე [5]–[7].

ანგელოზას გვარის ერთერთ წარმომადგენელს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ტრადიციულ კორეულ, ჩინურ და იაპონურ მედიცინაში, შესაბამისი ქვეყნების ფარმაცოპეები განსხვავებული ბოტანიკური დასახელებით მოიხსენიებენ, კერძოდ *Angelica gigas* Nakai, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels და *Angelica acutiloba* (Siebold & Zucc.) Kitag. თუმცა მათი საერთო სახელწოდება გამოითქმის როგორც “დანგ-გუი”. უფრო კონკრეტულად, კორეული ფარმაცოპეა *A. gigas* ფესვებს უწოდებს “დანგ-გუი”, ხოლო იაპონური ფარმაცოპეა - *A. acutiloba* ანუ “ილ-დანგ-გუი”, იგივე იაპონური დანგ-გუი [8], [9]. ტრადიციულ ჩინურ მედიცინაში *A. sinensis* გამოიყენება მრავალი დაავადების სამკურნალოდ, მათ შორის გინეკოლოგიური დაავადებები, აპოპლექსია, მალარია, ცხელება, ჰემოროი და შეკრულობა. გარდა ამისა, *A. sinensis* ჩინელი მკურნალების მიერ გამოიყენებოდა დანამატად, როგორც ჰემატოპიოტური საშუალება, მენსტრუალური ციკლის დასარეგულირებლად და ანემიის სამკურნალოდ [10], [11]. ანალოგიურად, კორეულ მედიცინაში *A. gigas* ფესვებს მოიხმარდნენ ანემიის, გინეკოლოგიური და გულსისხლძარღვთა დაავადებების, ართრიტის სამკურნალოდ, ასევე სედაციურ, ანალგეზიურ და მატონიზირებელ საშუალებად [12]–[15]. *A. acutiloba* ტრადიციულ იაპონურ მედიცინაში გამოიყენება გინეკოლოგიური პრობლემებისა და ანემიის სამკურნალოდ [16].

ანგელოზას სახეობები ცნობილია, როგორც „ქალის ჟენშენი“ და გამოიყენება ამენორეის, დისმენორეის, მენოპაუზის დარღვევების, ჰიპერტონიის, ანემიისა და სისხლძარღვთა დისტონიის სამკურნალოდ [17], [18]. *ტატიანას ანგელოზას - Angelica tatarica* Bordz ფესვები გამოიყენება როგორც შარდმდენი და ამოსახველებელი საშუალება ბრონქიტის, ნევრასთენიის, უძილობის, გასტრიტისა და ასციტის დროს. ნაყენის სახით იყენებენ რევმატიზმის, პოდაგრის, რადიკულიტის, აგრეთვე ოტიტისა და კბილის ტკივილის დროს. ჩრდილოეთ სომხეთის მოსახლეობა მცენარის ახალგაზრდა ყლორტებს იყენებს საკვებად. საქართველოს მთის მოსახლეობა *ტატიანას ანგელოზას* უწოდებს დუცს, ხეცურები მის დაფხვნილ ფოთლებს მოიხმარენ საკვებ-სანელებლად, ხოლო თუმები მისგან ამზადებენ საწებელს და მხალს [19].

აღნიშნული გვარის სახეობებს შორის *Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav.-ს ფესვები, ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ფიტოთერაპევტულ საშუალებად არის მიჩნეული. მისი ფესვებისგან იზოლირებულია, კუმარინები, ფუროკუმარინები, ფთალიდები, პოლისაქარიდები, ბენზოფურანის ნაწარმები, ალკალოიდები, ფენოლები და სტეროლები [1]. *A. dahurica*-ს ფესურა აღწერილია ტრადიციულ ჩინურ და კორეულ ფარმაცოპეაში: (Gumiganghwal-tang) და (Oyaksungi-san). ტრადიციულ აღმოსავლურ



მედიცინაში *A. dahurica* გამოიყენებოდა, როგორც ანთების საწინააღმდეგო საშუალება რესპირატორული დაავადებების (გაციება და სურდო), დერმატოლოგიური პრობლემების (აკნე, ჩირქოვანი გამონაყარი და კარბუნკული), ტკივილის (თავის, კბილის, რევმატიული) და ნაწლავური დაავადებების (დიარეა, დიზინტერია, ქრონიკული წყლულოვანი კოლიტი) სამკურნალო საშუალება [20]–[22], [23]. *Angelica archangelica* L. მიიჩნეოდა უძილობის, ნაწლავური პრობლემების, კანისა და რესპირატორული დაავადებების, ართრიტის სამკურნალო და დამამშვიდებელ საშუალებად [24], *Angelica glauca* Edgew კი გამოიყენებოდა ნაღვლის ბუშტის ჩივილების, ინფანტილური ატროფიისა და ყაზოზის დროს [25]. *Angelica pubescens* Maxim. მოიხმარდნენ რევმატოიდული ართრიტის, თავის ტკივილის, პარალიზის და უძილობის საწინააღმდეგო საშუალებად [26], [27].

## 2. გვარი ანგელოზას (*Angelica*) ზოგიერთი სახეობის ფიტოქიმიური შემადგენლობა

გვარი ანგელოზას სხვადასხვა სახეობა ბევრ ქვეყანაში მიიჩნევა ოფიცინალურ სამკურნალო მცენარედ და შეტანილია ფარმაკოპეაში [17], [18]. მათგან გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია მრავალი ფიტოქიმიური შენაერთი, როგორცაა კუმარინები, ფუროკუმარინები, ეთერზეთები, ფთალიდები, პოლისაქარიდები, ბენზოფურანის და პოლიაცეტილენის ნაწარმები და ა.შ. ანგელოზას სახეობებში, განსაკუთრებით კი ფესვებში, ეთერზეთების მრავალი კომპონენტი იქნა აღმოჩენილი:  $\alpha$ -პინენი, ლიმონენი,  $\alpha$ - და  $\beta$ -ფელანდრენი, p-ციმენი,  $\beta$ -ოციმენი და ტრანს-კარვეოლი, აღნიშნული ნივთიერებები განაპირობებს ანტიოქსიდანტურ და ანტიმიკრობულ აქტივობას. [1].

*A. archangelica*-ს ფესვების, ყვავილებისა და თესლების ეთერზეთის გაზური ქრომატოგრაფია-მასსპექტრომეტრული მეთოდით შესწავლის შედეგად გამოვლინდა 20 ძირითადი კომპონენტი:  $\alpha$ -პინენი,  $\beta$ -პინენი, კამფენი,  $\beta$ -მირცენი,  $\alpha$ -ფელანდრენი,  $\beta$ -ფელანდრენი,  $\Delta^3$ -კარენი,  $\beta$ -ცის-ოციმენი,  $\beta$ -ტრანს-ოციმენი,  $\beta$ -კოპაენი,  $\beta$ -ბურბონენი,  $\beta$ -ელემენი,  $\alpha$ -ცედრენი,  $\beta$ -ცედრენი,  $\alpha$ -ბერგამოტენი, ცის-ელემენი,  $\beta$ -(Z)-ფარნეზინი,  $\beta$ -ჰუმულენი, გერმაკრენ D, ბიციკლოგერმაკრენი, (E,E)- $\alpha$ -ფარნეზინი,  $\gamma$ -კადინენი,  $\delta$ -კადინენი,  $\alpha$ -კადინენი და  $\alpha$ -კადინოლი [28]. თესლები მდიდარია  $\beta$ -ფელანდრენითა (33–63%) და  $\alpha$ -პინენით (4–12%) [29], ხოლო ფესვები  $\alpha$ -პინენით (21%),  $\delta$ -3-კარენით (16%), ლიმონენით (16%) და  $\alpha$ -ფელანდრენით (8%) [30]. კიდევ ერთი კვლევის თანახმად, *A. dahurica* ეთერზეთებში ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება  $\alpha$ -პინენი (46%), საბინენი (9%), ხოლო მირცენი და 1-დოდეკანოლი წარმოდგენილია თანაბარი რაოდენობით (5%), ტერპინენოლი (4%). *A. pubescens* ფესვების ეთერზეთის შემადგენლობა განსხვავებულია, თუმცა წამყვანი შენაერთი აქაც  $\alpha$ -პინენია (37%), შემდეგ p-ციმენი (11%), ლიმონენი (8%) და კრიპტონი (6%) [22], [26]. *A. sinensis* ფესურის ეთერზეთში კი აღმოჩნდა n-ბუთილიდენფთალიდი, ლიგუსტილიდი, n-ბუთილფთალიდი, ფერულის, ნიკოტინის და სუქცინის მჟავა (0.4–0.7%) [31]. ჯამუსა და ქაშმირში (შტატი ინდოეთის ჩრდილოეთით) მოზარდი *A. glauca*-ს ეთერზეთების შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ მის შემადგენლობაში ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება  $\alpha$ -ფელანდრენი (18%), ტრანს-კარვეოლი (16%),  $\beta$ -პინენი (14%),  $\beta$ -კარიოფილენი (8%) და  $\beta$ -კარიოფილენის ოქსიდი (8%) [32]. ცხრილში №1 მოცემულია გვარი ანგელოზას ზოგიერთი სახეობიდან გამოყოფილი ეთერზეთების ქიმიური შემადგენლობა.

ცხრილი №1. გვარი ანგელოზას სხვადასხვა სახეობის ეთერზეთის ქიმიური შემადგენლობა

სახეობა	ნედლეული	ეთერზეთის კომპონენტები
<i>Angelica archangelica</i> L.	ფესვები, ყვევილები, თესლები	$\alpha$ -პინენი, $\beta$ -პინენი, კამფენი, $\beta$ -მირცენი, $\alpha$ -ფელანდრენი, $\beta$ -ფელანდრენი, $\Delta^3$ -კარენი, $\beta$ -ცის-ოციმენი, $\beta$ -ტრანს-ოციმენი, $\beta$ -კოპაენი, $\beta$ -ბურბონენი, $\beta$ -ელემენი, $\alpha$ -ცედრენი, $\beta$ -ცედრენი, $\alpha$ -ბერგამოტენი, ცის-ელემენი, $\beta$ -(Z)-ფარნეზინი, $\beta$ -ჰუმულენი, გერმაკრენ D, ბიციკლოგერმაკრენი, (E,E)- $\alpha$ -ფარნეზინი, $\gamma$ -კადინენი, $\delta$ -კადინენი, $\alpha$ -კადინენი და $\alpha$ -კადინოლი [28]–[30]
	ფესურა	დილაპიოლი და ნოთოაპიოლი [24]
<i>Angelica archangelica</i> subsp. <i>archangelica</i>	ფესვი	$\alpha$ - და $\beta$ -ფელანდრენი [33]
<i>Angelica dahurica</i> (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav.	ფესვი	$\alpha$ -პინენი, საბინენი, მირცენი, 1-დოდეკანოლი, ტერპინენ-4-ოლი, ცის-ანეთოლი, ანდეკანოლი, $\alpha$ -მუროლენი, (2E)-2-დეკანალი [22], [26], [34]
<i>Angelica pubescens</i> Maxim.	ფესვი	$\alpha$ -პინენი, <i>p</i> -ციმენი, ლიმონენი, კრიპტონი [22], [26] ოსთოლი, ობეპინი, ანდეკანოლი, $\alpha$ -მუროლენი, ცის-ანეთოლი, E-ლიგუსტილიდი, (-)-სპატულენოლი, (-)-ტერპინენ-4-ოლი, 2-ბუთილთიოლანი, $\alpha$ -ბისაბოლოლი [34]
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	ფესვი და ფესურა	3-N-ბუთილფთალიდი, ბუთილიდენ ფთალიდი, ლიგუსტილიდი, დი-იზო-ოქტილ ფთალატი, ფერულის მჟავა, ნიკოტინის მჟავა, სუქცინის მჟავა [31], [35], [36]
	ფესურა	ბუთილიდენ დიჰიდრო-ფთალიდი, ბუთილიდენ ფთალიდი, ფურფურალი, კამფენი [37]
	ფესვი	E-ლიგუსტილიდი, (-)-სპატულენოლი [34]
<i>Angelica glauca</i> Edgew.	მთლიანი მცენარე	$\alpha$ -ფელანდრენი, ტრანს-კარვეოლი, $\beta$ -პინენი, $\beta$ -კარიოფილენი, $\beta$ -კარიოფილენის ოქსიდი [32]
	მიწის ზედა ნაწილები	$\alpha$ -ფელანდრენი, ტრანს-კარვეოლი, $\beta$ -პინენი [25]
	ფესვი	(Z)-ლიგუსტილიდი, (Z)-ბუთილიდენფთალიდი [38]
<i>Angelica gigas</i> Nakai	ფესურა	დეკურზინოლ ანგელატი, დეკურზინი, ლომატინი მარმეზინი [37]

	ფესვი	$\alpha$ -პინენი, $\beta$ -ეუდესმოლი, ნონანი, $\gamma$ -ეუდესმოლი, დეკურზინი, დეკურზინოლ ანგელატი [14], [39]
<i>Angelica acutiloba</i> (Siebold & Zucc.) Kitag.	ფესურა	ბუთილიდენ ფთალიდი, ფურფურალი [37]
	ფესვი, ღეროები, ფოთლები	$n$ -ბუთილ ფთალიდი, $\gamma$ -ტერპინენი, $p$ -ციმენი, $cis$ - $\beta$ -ოციმენი, [40]
<i>Angelica major</i> Lag.	ფესვი	$\alpha$ -პინენი, $cis$ - $\beta$ -ოციმენი [41]
<i>Angelica urumiensis</i> Mozaff.	ფოთლები	$\alpha$ -კადინოლი, ჰექსაჰიდროფარნეზილ აცეტონი, 1-დოდეკანოლი [42]
	ღეროები	$\alpha$ -კადინოლი, $\delta$ -კადენინი [42]
<i>Angelica pancicii</i> Vandas ex Velen.	მიწის ზედა ნაწილები	$\beta$ -ფელანდრენი, $\alpha$ -პინენი, $\alpha$ -ფელანდრენი [43]
<i>Angelica viridiflora</i> (Turcz.) Benth. ex Maxim.	მიწის ზედა ნაწილები	კარიოფილენის ოქსიდი, $\alpha$ -პინენი [1]
<i>Angelica cincta</i> H.Boissieu		

*A. dahurica*-ს ნედლი ფესვებიდან გამოყოფილია კუმარინები და მათი გლიკოზიდები [44]. ერთ-ერთი ექსპერიმენტის შედეგად მცენარის ნედლი ნაწილებიდან გამოყვეს წყალში ხსნადი ნივთიერებები, მათ შორის კუმარინის გლიკოზიდი - დაჰურინ B, ოპტიკურად აქტიური, მოყვითალო ფერის ამორფული ფხვნილი ფორმულით  $C_{22}H_{26}O_{11}$ , მოლეკულური მასა (489 [M+Na]) [45]. კიდევ ერთი კვლევის შედეგად ამავე მცენარიდან გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია 13 კუმარინი: იზოიმპერატორინი, იმპერატორინი, ოქსიპეუცედანინი, ბერგაპტენი, ოქსიპეუცედანინის ჰიდრატი, ბიაკანგელიცინი, ფელოპტერინი, ბიაკანგელიკოლი, იზოპიმპინელინი, ქსანთოტოქსოლი, ქსანთოტოქსინი, პიმპინელინი, სკოპოლეტინი, ასევე  $\beta$ -სიტოსტეროლი და დაუკოსტეროლი [46], [47]. ცხრილში №2 მოცემულია ანგელოზას სახეობებიდან გამოყოფილი კუმარინები.

**ცხრილი №2.** გვარი ანგელოზას სხვადასხვა სახეობაში იდენტიფიცირებული კუმარინები

სახეობა	ნედლეული	კუმარინები
<i>Angelica archangelica</i> L.	მთლიანი მცენარე	უმბელიფერონი, ოსთოლი, ოსთენოლი, ფსორალენი, სკოპოლეტინი, ქსანტოტოქსინი, იმპერატორინი, იზოიმპერატორინი, ბერგაპტენი, ოქსიპეუცედანინი, ჰერაკლენოლი, ფელოპტერინი, ანგელიცინი, პიმპინელინი, არჩანგელიცინი, ბიაკანგელიცინი [49]

<i>Angelica glauca</i> Edgew.	ფესვები	6-მეთოქსი-7,8-მეთილენდიოქსი კუმარინი, 5,6,7-ტრიმეთოქსიკუმარინი, დეკურზინოლ ანგელატი დეკურზინოლი, ბერგაპტენი, [50]
<i>Angelica decursiva</i> (Miq.) Franch. & Sav.	მთლიანი მცენარე	ნოდეკანეტინი [50]
<i>Angelica gigas</i> Nakai	ფესვები	დეკურზინი, დეკურზინოლ ანგელატი [50]
<i>Angelica keiskei</i> (Miq.) Koidz.	ფესვები, მიწის ზედა ნაწილები, ნაყოფები	უმბელიფერონი, დიმეთილსუბეროზინი, 7-O-b-D-გლუკოპირანოზილოქსი - 8 - პრენილ კუმარინი, სკოპოლეტინი, ფსორალენი, იზოიმპერატორინი, იმპერატორინი, ქსანტოტოქსინი, ოსტენოლი, ბერგაპტენი,(-)-ოქსიპეუცედანინი, იზოგოსფეროლი, (+)-ოქსიპეუცედანინის ჰიდრატი, არხანგელიცინი, მარმეზინი, (-)-ოქსიპეუცედანინის ჰიდრატი, (-)-ტერტ-O-მეთოქსი პეუცედანინ ჰიდრატი, (-)-სექ-O-აცეტოქსი პეუცედანინ ჰიდრატი, ანგელიცინი, კოლუმბიანადინი, პტერიქსინი, სელინიდინი, სახალინი, ლომატინი [51]
<i>Angelica dahurica</i> (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav.	უცნობი	დაჰურინ B, იზოიმპერატორინი, იმპერატორინი, ბერგაპტენი, ოქსიპეუცედანინი, ოქსიპეუცედანინის ჰიდრატი, ბიაკანგელიცინი, ბიაკანგელიკოლი, პიმპინელინი, იზოპიმპინელინი, ქსანტოტოქსოლი, ფელოპტერინი, ქსანტოტოქსინი, სკოპოლეტინი, ოქსიპეუცედანინ ჰიდრატი - 3' - ბუთილეთერი, ქნიდილინი, აკანგელიცინი, ქსანტოტოქსოლ-3'-O-β-D-გლუკოპირანოზიდი, იზოფრაქსიდი ნ-7-O-β-D-გლუკოპირანოზიდი, ფრაქსიდინ-8-O-β-D-გლუკოპირანოზიდი, (-)-მარმეზინინი, (2',3',R)-3'-ჰიდროქსი მარმეზინინი,(+)-ავიპირინი, იზოპსორალენი, ფსორალენი, ანგედაჰურიკოზიდ A, ანგედაჰურიკოზიდ B, ფელოპტერინი[45], [46], [52]-[55]

### 3. გვარი ანგელოზას (*Angelica*) ზოგიერთი სახეობის ფარმაკოლოგიური აქტივობა

*A. dahurica*-დან გამოყოფილი ფუროკუმარინები - იზოიმპერატორინი, იმპერატორინი და ოქსიპეუცედანინი ამჟღავნებს აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბირების უნარს (IC<sub>50</sub> 63.7-დან 89.1-მდე მკმოლ, დოზაზე დამოკიდებულებით) [48]. ფუროკუმარინი ბიაკანგელიკოლი ამცირებს ინტერლეიკინ 1-ით გამოწვეულ ციკლოოქსიგენაზა 2-ის ექსპრესიას და პროსტაგლანდინ E2-ის გამოყოფას ადამიანის ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში 10-50 მოლ დოზის ფარგლებში. ბიაკანგელიცინით (50 მოლ) ფილტვის ეპითელური უჯრედების

მკურნალობის შედეგან ნაწილობრივ ინჰიბირდა ინტერლეიკინ 1-ით გამოწვეული ციტოზოლის დეგრადაცია [56].

*A. dahurica* - ს წყლიანი ექსტრაქტის ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა შეფასდა ვირთაგვებში, ძმარმჟავით გამოწვეულ მუცლის ტკივილზე, კარაგენანით გამოწვეულ შემუშებაზე და თერმულ ჰიპერალგეზიაზე. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ *A. dahurica*-ს წყლის ექსტრაქტი ავლენს ანთების საწინააღმდეგო და ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებას, თრგუნავს ძმარმჟავით გამოწვეულ მუცლის ტკივილს და ამცირებს კარაგენით გამოწვეულ შემუშებას ვირთაგვებში [57].

*A. sinensis* ეთერზეთების ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება შეისწავლეს ვირთაგვებში. გამოავლინდა პროსტაგლანდინ E2-ის, ჰისტამინის და 5-ჰიდროქსი ტრიფტამინის ინჰიბირების ძლიერი უნარი, ასევე შეამცირა სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი  $\alpha$ -ს წარმოქმნა [58], [59]. გარდა ამისა, *A. sinensis* ეთერზეთები მოქმედებს ლიპოპოლისაქარიდით გამოწვეულ ანთებით პროცესებზე ვირთაგვებში. ერთ-ერთი თეორიის თანახმად, ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება განპირობებულია კრებსის ციკლის რეგულირებით და გლუკოზის შემცველობის გაუმჯობესებით, რაც, თავის მხრივ, აღადგენს ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმს [60]. კიდევ ერთ მსგავს კვლევაში *A. sinensis* ეთერზეთებმა შეამცირა ანთების მარკერების - ციტოკინების (სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი  $\alpha$ , ინტერლეიკინ-1 $\beta$  და ინტერლეიკინ-6), ფერმენტების (აზოტის ოქსიდის სინთაზა და ციკლოოქსიგენაზა 2) დონე, შესაბამისად გამოავლინა ანთების საწინააღმდეგო და ჰეპატოპროტექტული აქტივობა [61].

გვარი ანგელოზასთვის დამახასიათებელი ბიოლოგიურად აქტიური შენაერთები, როგორცაა - კუმარინები, ფუროკუმარინები, ფთალიდები და პოლისაქარიდები, სხვადასხვა მექანიზმით განაპირობებს ამ გვარის წარმომადგენლების ანტისიმსივნურ აქტივობას. აღსანიშნავია რამდენიმე სახეობა: *A. archangelica*, *A. sinensis*, *A. gigas* და *A. keiskei*, რომლებსაც უჯრედულ დონეზე მიზანმიმართული მიწოდების, ჟანგბადის აქტიური მოლეკულების წარმოქმნის და უჯრედის აპოპტოზის გამოწვევის უნარის გამო, განსაკუთრებული პოტენციალი გააჩნია, ანტისიმსივნურ საშუალებებად გამოყენების თვალსაზრისით [62]. ერთ-ერთ ექსპერიმენტში *A. archangelica*-ს ფესვის ექსტრაქტმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი ციტოტოქსიკური აქტივობა მკერდის კიბოს 4T1 და MCF-7 სიმსივნური უჯრედების მიმართ. *A. archangelica* ფესვის ექსტრაქტით, 4T1 უჯრედების მკურნალობის შედეგად, გაიზარდა პროაპოპტოზური ცილის (Bax) კონცენტრაცია, რასაც თან ახლდა ანტი-აპოპტოზური ცილის (Bcl-2) ექსპრესიის დაქვეითება, კასპაზა-3-ის დაშლასა და ციტოზოლური კალციუმის მობილიზაცია. აქედან გამომდინარე, ავტორი გამოთქვამს ვარაუდს, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური უჯრედების სიკვდილში, მიტოქონდრიის მონაწილეობის შესახებ, რაც გამოწვეულია საკვლევი ექსტრაქტით უჯრედების დამუშავების შედეგად [63]. *A. dahurica* ფესვების ქლოროფორმიანი ფრაქციიდან იზოლირებულმა ფუროკუმარინებმა - ფსორალენმა, ქსანტოტოქსინმა, ბერგაპტენმა, გამოავლინა მწვავე ინჰიბიტორული აქტივობა ადამიანის სიმსივნური უჯრედების მიგრაციის და შესაბამისად, მეტასტაზების გავრცელების წინააღმდეგ [64]. გარდა ამისა, დადასტურებულია *A. dahurica*-ს ექსტრაქტის სიმსივნის საწინააღმდეგ აქტივობა სწორი ნაწლავის სიმსივნური უჯრედებზე (HT-29). აღნიშნული



აქტივობა განპირობებული იყო ექსტრაქტში იმპერატორინისა და იზოიმპერატორინის არსებობით [65].

*A. archangelica* ფესვის, ღეროს, ფოთლის, ნაყოფის და მთლიანი მცენარის მეთანოლიანი ექსტრაქტის შესწავლამ დაადასტურა მოცემული სახეობის ანქსიოლიზური აქტივობა. კვლევა განხორციელდა ვირთაგვებში ე.წ. პლუს ფორმის მაღალი ლაბორინტის ტესტის გამოყენებით. *A. archangelica*-ს ყველა ექსტრაქტმა 400 მგ/კგ დოზის ფარგლებში მნიშვნელოვნად გაზარდა ღია სივრცეში გატარებული დროისა და ამ სივრცის გადაკვეთის პროცენტული მაჩვენებელი, ამავე დროს შეამცირა დახურულ სივრცეში გატარებული დრო. მთლიანი მცენარისა და ფესვების გამონაწვლილმა გამოავლინა ყველაზე მაღალი, ნაყოფებმა და ფოთლებმა საშუალო, ხოლო ღეროებმა ყველაზე დაბალი აქტივობა. მაგალითად, დიაზეპამის გამოყენებისას ვირთაგვების მიერ ღია სივრცეში გატარებული დროის მაჩვენებელი დაახლოებით 60% იყო, ხოლო ფესვებისა და მთლიანი მცენარის მეთანოლიანი ექსტრაქტის შემთხვევაში იგივე მაჩვენებელი საშუალოდ 50%, ფოთლებისა და ნაყოფების ექსტრაქტების აქტივობა მცირედ აღემატებოდა 30%-ს, ხოლო ღეროების მეთანოლიანი ექსტრაქტის აქტივობა ნაკლები იყო 30%-ზე [66].

*Angelica purpurascens* (Ave-Lall.) Gilli ეთერზეთები ასევე ამჟღავნებს ანქსიოლიზურ აქტივობას. შფოთვა არის კომპლექსური ფსიქიკური აშლილობა, რომელსაც ახასიათებს გადაჭარბებული წუხილი, გაღიზიანება და ირაციონალური შიში [67]. შფოთვის არსი ემყარება ბუნებრივ კონფლიქტს, ახალი გარემოს გამოკვლევის სურვილსა და პოტენციურად საშიში ტერიტორიისთვის თავის არიდების ინსტინქტს შორის. ჩატარებული ექსპერიმენტით, ზოლიან თევზებში შფოთვა გამოიწვიეს სკოპოლამინით (100 მკმოლ), რამაც, თავისმხრივ, გამოიწვია სივრცითი მეხსიერების და სიახლეზე რეაგირების დისფუნქცია. ზებრა თევზებისთვის სკოპოლამინისა და *A. purpurascens* ეთერზეთის (25 და 150 მკლ/ლ, დღეში ერთხელ, 13 დღის განმავლობაში), ერთობლივმა მიწოდებამ განაპირობა ყურადღების დეფიციტის შემცირება, ტვინის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების მომატება, ლიპიდური პეროქსიდაციის დაქვეითება და ცილების ოქსიდაცია. *A. purpurascens* ეთერზეთებით დამუშავებულ თევზებში აცეტილქოლინესტერაზას აქტივობა მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული [68].

ნიკოტინის განმეორებითმა მიღებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს ქცევითი სენსიბილიზაცია, რაც ხელსაყრელი შემთხვევაა წამალ-დამოკიდებულების შესასწავლად. ერთ-ერთ ექსპერიმენტში *A. gigas* ეთერზეთმა მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ნიკოტინით გამოწვეული ქცევითი სენსიბილიზაცია. მაშასადამე, *A. gigas* ეთერზეთი თრგუნავს ნიკოტინით გამოწვეულ ქცევით და ნეიროქიმიურ სენსიბილიზაციას, რაც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ნიკოტინდამოკიდებულე ბის სამკურნალოდ [69]. *A. archangelica*-ს ფესვის ეთერზეთები კი ავლენს ელექტრულად და ქიმიურად გამოწვეული კრუნჩხვის საწინააღმდეგო აქტივობას თაგვებში [70]. *A. glauca*-ს ეთერზეთები ავლენს ბრონქორელაქსანტურ აქტივობას, ჰისტამინითა და ოვალბუმინით პროვოცირებული ბრონქოკონსტრიქციის დროს, გვინეის გოჭებში, სისხლში ეოზინოფილების რაოდენობის, შრატში იმუნოგლობულინ E-ს დონის, ბრონქოალვეოლურ სითხეში ეოზინოფილებისა და ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირებით [71].

*A. dahurica*-ს ფესვის წყლიანი და ეთანოლიანი გამონაწვლილების ანტიოქსიდანტური აქტივობა შეაფასეს DPPH, ABTS ანალიზების, ჰიდროქსიდის რადიკალის შეხვეჭის უნარის და ლიპიდების პეროქსიდაციის მიხედვით (0.12-2.0 მგ/მლ დოზებში). ორივე ექსტრაქტმა შეხვეჭა DPPH და ABTS რადიკალები. მოცემულ ექსპერიმენტში, წყლიანი ექსტრაქტის ანტიოქსიდანტური აქტივობა შეესაბამებოდა IC<sub>50</sub> 0.32 და 0.20 მგ/მლ, ხოლო ეთანოლიანი ექსტრაქტის IC<sub>50</sub> 0.24 და 0.13 მგ/მლ. ორივე ექსტრაქტმა გამოავლინა რადიკალების შემცირების უნარი და ხელი შეუშალა სუპეროქსიდ დისმუტაზას, კატალაზას და დნმ-ის დაზიანებას. ასევე, გარკვეულ დოზებში ინჰიბირება გაუწია NO-ს პროდუცირებას ლიპოპოლისაქარიდით დამუშავებულ RAW264.7 უჯრედებში (მაკროფაგული უჯრედები, მიღებული მამრი თაგვის სიმსივნეიდან) [72]. *A. glauca*-ს ეთერზეთმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი ანტიოქსიდანტური აქტივობა - DPPH რადიკალის შებოჭვისა და პეროქსიდაციის ინჰიბირების უნარი [32]. თესლის ეთერზეთებმა, კონცენტრაციით 200 მკგ/მლ, აჩვენა 39% აქტივობა DPPH რადიკალების შებოჭვით [73].

იანგის და მისი ჯგუფის მიერ (2020), შეფასდა *A. dahurica*-ს ანტიმიკრობული აქტივობა ალბინოსი ვირთაგვების (Sprague Dawley rats) გამოყენებით. ვირთაგვები დაყოფილი იყვნენ სამ ჯგუფად: ფიზიოლოგიური ხსნარით ნამკურნალები, ექსტრაქტით ნამკურნალები და ბიომიცინის მალამოთი ნამკურნალები. თითოეულ ვირთაგვაში ინფექცია გამოწვეული იყო *Staphylococcus aureus*-ის საშუალებით. 7 დღიანი მკურნალობის შემდეგ, ექსტრაქტით ნამკურნალები ვირთაგვების ჭრილობის დიამეტრი და ბაქტერიების საერთო რაოდენობა უფრო მცირე იყო დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით. გარდა ამისა, ექსტრაქტით დამუშავებული ჯგუფის ცხოველებს აღენიშნებოდათ სხეულის დაბალი ტემპერატურა და ანთების მარკერების - TNF- $\alpha$  და IL-6 შემცირებული რაოდენობა. ამავე ჯგუფის ვირთაგვების ჭრილობის ქსოვილს აღმოაჩნდა ნაწიბურის წარმოქმნის უფრო სწრაფი უნარი, შედარებით მკვრივი გრანულაციური ქსოვილი, უფრო სქელი ეპიდერმისი და ანგიოგენეზის მარკერების მეტი რაოდენობა [74], [75]. გარდა იმისა, რომ კორეული ანგელოზადან გამოყოფილ ეთერზეთებს, განსაკუთრებით საბინენსა და მ-კრეზოლს, გააჩნია ძლიერი ანტიფუნგალური აქტივობა, *Aspergillus* და *Trichophyton* (MIC125–1000მკგ/მლ), სხვადასხვა შტამების მიმართ, ამჟღავნებს სინერგიზმს იტრაკონაზოლთან კომბინირებისას [76]. *A. glauca*-ს ეთერზეთის ანტიმიკრობული მოქმედება შეამოწმეს ბაქტერიული (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*) და სოკოვანი (*Candida albicans*, *Microsporum canis*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium solani*) შტამების საშუალებით. ექსტრაქტი აქტიური იყო *E. coli* და *S. aureus* (MIC 141.3 და 159.3 მკგ/მლ), ასევე *M. canis* (MIC 178.1 მკგ/მლ) წინააღმდეგ [32].

2014 და 2016 წლებში მეცნიერთა ჯგუფმა დაამტკიცა, რომ *A. archangelica*-ს ფესვის ეთერზეთი ამჟღავნებს ანტიმიკრობულ მოქმედებას *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Eubacterium limosum*, *Peptostreptococcus anaerobius* და *Candida albicans* წინააღმდეგ. ასევე, გააჩნია სუსტი აქტივობა ბიფიდობაქტერიისა და ლაქტობაცილების წინააღმდეგ. კიდევ ერთი კვლევის თანახმად, ამავე სახეობის ეთერზეთი აქტიურია ფუზარიუმის გვარის ზოგიერთი სახეობის, *Botrytis cinerea* და *Alternaria solani* წინააღმდეგ [30], [77]. *A. archangelica*-ს ეთერზეთის, ფენილეთილის სპირტის და  $\alpha$ -

ტერპინეოლის თანაბარ პროპორციული კომბინაცია აინჰიბირებს *A. flavus* (აფლატოქსიგენური შტამი) და აფლატოქსინი B1-ის პროდუცირებას (2.25 და 2.0 მკლ/მლ) [78].

*A. dahurica*-ს ფესვების მეთანოლიანი ექსტრაქტიდან გამოყოფილი ფელოპტერინი შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც ძლიერი ანტიდიაბეტური საშუალება ტიპი II დიაბეტის დროს, რადგან გააჩნია ინსულინის სეკრეციის და გლუკოზოტოლერანტობის გაძლიერების უნარი *in vivo*, G პროტეინთან დაწყვილებული რეცეპტორების (GPR119) აქტივაციის გზით. შესაბამის ექსპერიმენტში, ყველა თაგვში, რომელიც იღებდა ანგელოზას ექსტრაქტს, შეინიშნებოდა გაუმჯობესებული გლუკოტოლერანტობა და ინსულინის აქტიური სეკრეცია. აღნიშნული ექსტრაქტის, ან n-ჰექსანიანი ფრაქციის განმეორებითი დოზებით მიღებამ განაპირობა, გლუკოტოლერანტობის გაუმჯობესება, დიაბეტით დაავადებულ თაგვებში. აღსანიშნავია, რომ აქტიური ფრაქციიდან გამოყოფილი სამი კუმარინიდან: იმპერატორინი, ფელოპტერინი და იზოიმპერატორინი, GPR119-ის და GLP-1-ის აქტივაცია განაპირობა ფელოპტერინმა [79]–[81].

ანგელოზას სახეობიდან გამოყოფილმა ეთერზეთმა გააუმჯობესა იბუპროფენის ტრანსდერმალური შეღწევადობა დისმენორეულ მდგომარეობაში მყოფ თაგვებში [82]. ეთერზეთებმა, მათი ცხიმში ხსნადი ბუნებიდან გამომდინარე, შესაძლებელია გააუმჯობესოს წამლების კანში შეღწევადობა ტრანსეპიდერმალური განვლადობის გაზრდით. კიდევ ერთ კვლევაში (2017), ანგელოზას ეთერზეთმა (კონცენტრაციით 3%) მნიშვნელოვნად გაზარდა იბუპროფენის ტრანსმემბრანული შეღწევადობა ვირთაგვებში, კანის შემცირებული ადგილობრივი გაღიზიანებით [83].

პიაომ და მისმა ჯგუფმა *A. dahurica*-დან გამოყო 11 ფურიკუმარინი, როგორც ახალი და ეფექტური ფიტოესტროგენები, რომლებიც ეფექტურად მკურნალობდნენ მენოპაუზურ სიმპტომებს და გააჩნდათ გამოხატული ესტროგენული აქტივობა იშკავას უჯრედებზე [84]. ცნობილია *A. sinensis* დადებითი გავლენა მრავალ გინეკოლოგიურ დაავადებაზე, თუმცა ეს ეფექტი გამოწვეულია მცენარის ჰორმონალური აქტივობით, ამიტომ მისი გამოყენება მკერდის კიბოს მქონე პაციენტებში ეჭვქვეშ დადგა, რადგან შესაძლებელია განაპირობოს სიმსივნის ზრდა [85].

მიუხედავად იმისა, რომ ქოლგოსანთა ოჯახის ბევრი წარმომადგენელი საკვებ-სანელებლად და არომატიზატორად გამოიყენება, ანგელოზას გვარის წარმომადგენლების ამავე დანიშნულებით მოხმარებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს გარკვეული გვერდითი მოვლენები. მაგალითად, *A. archangelica*-ს ფუროკუმარინებმა, განსაკუთრებით კი - 8-მეთოქსიფსორალენმა, მისი ფოტოტოქსიურობიდან გამომდინარე, შესაძლებელია გამოიწვიოს კანის სერიოზული დაზიანება, მით უმეტეს, მზის ულტრაიისფერი სხივების არსებობისას [86]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემთა ბაზაში იძებნება *A. sinensis* ფესვების მოხმარების შედეგად განვითარებული გვერდითი მოვლენების 35 შემთხვევა, მათ შორის მუცლის ტკივილი, კრუნჩხვა, ბილირუბინის დონის მომატება, დიარეა, დისტონია და გასტროინტესტინალური ტრაქტის ჰემორაგია [87].

გვარი ანგელოზას სახეობების მრავალფეროვანმა ქიმიურმა შემადგელობამ განაპირობა მათი განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა, როგორცაა: ანტიმიკრობული, ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიდიაბეტური, ანქსიოლიზური და სხვა.

საქართველოში გვარი ანგელოზას 4 სახეობაა გავრცელებული: *ტყის ანგელოზა*- *Angelica sylvestris* L. (სინონიმი - *Selinum sylvestre* (L.) Crantz.), *ძოწი ანგელოზა* - *Angelica purpurascens* Ave-Lall. (სინონიმი - *Xanthogalum purpurascens* Ave-Lall.), *აჭარული ანგელოზა* - *Angelica adzharica* M. Pimenov (საქართველოს ენდემი), *ტატიანას ანგელოზა* - *Angelica tatianae* Bordz. (კავკასიის ენდემი, სინონიმი - *Xanthogalum tatianae* Schischk) [10]. ლიტერატურის მონაცემები აღნიშნული სახეობების ქიმიური შემადგენლობისა და ბიოლოგიური აქტივობის შესახებ მწირია, ჩვენი შემდგომი კვლევისათვის შეირჩა საქართველოს ენდემური სახეობა *აჭარული ანგელოზა* - *A. adzharica*, რომელიც გავრცელებულია მხოლოდ აჭარაში მთის შუა, ზედა და სუბალპური სარტყლის ტყის ველობებზე, ბალახოვანი ფერდობებზე, ზღვის დონიდან 900-1900 მეტრის სიმაღლეზე. მცენარე 2007 წელს შეიტანეს წითელ წიგნში, როგორც გადაშენების პირას მყოფი სახეობა, ასევე მოხსენიებულია აჭარის იშვიათ და ქრობად სახეობებს შორის აჭარის ავტონომიური რესპუბლიკის რეგიონული განვითარების სტრატეგიაში 2010-2014 წწ. [88], [89].

#### 4. დასკვნა

ჩატარებული წინასწარი ფიტოქიმიური კვლევებით დადგინდა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების: ორგანული მჟავების, კუმარინების, ტერპენული ბუნების შენაერთების შემცველობა, [12],[90]. მნიშვნელოვანია გაგრძელდეს მისი შემდგომი კვლევა სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების მიზნით, კულტურაში ათვისების პერსპექტივის გათვალისწინებით, რაც ენდემური სახეობის გადარჩენის საფუძველი იქნება.

#### გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] G. E.-S. Batiha, H. M. Shaheen, E. A. Elhawary, N. M. Mostafa, O. A. Eldahshan, and J.-M. Sabatier, "Phytochemical Constituents, Folk Medicinal Uses, and Biological Activities of Genus *Angelica*: A Review," *Molecules*, vol. 28, no. 1, p. 267, Dec. 2022, doi: 10.3390/molecules28010267.
- [2] J.-P. Reduron, "Taxonomy, origin and importance of the Apiaceae family.," in *Carrots and related Apiaceae crops*, G. Emmanuel and W. S. Philipp, Eds., 2nd ed. Wallingford: CABI, 2020, pp. 1–8. doi: 10.1079/9781789240955.0001.
- [3] S. Menglan *et al.*, "Apiaceae (Umbelliferae)," *Flora China*, vol. 14, pp. 1–205, Jan. 2005.
- [4] საქართველოს ფლორა, 2nd ed., vol. IX. თბილისი: „მეცნიერება“, 1984.
- [5] მაყაშვილი ალექსანდრე, ბოტანიკური ლექსიკონი. მცენარეთა სახელწოდებანი, 3rd ed. თბილისი: „მეცნიერება“, 1991.
- [6] S. D. Sarker and L. Nahar, "Progress in the Chemistry of Naturally Occurring Coumarins," in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 106*, A. D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, and J. Kobayashi, Eds., in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 106. Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 241–304. doi: 10.1007/978-3-319-59542-9\_3.
- [7] T. Feng *et al.*, "Molecular systematics of *Angelica* and allied genera (Apiaceae) from the Hengduan Mountains of China based on nrDNA ITS sequences: phylogenetic affinities and biogeographic implications," *J. Plant Res.*, vol. 122, no. 4, pp. 403–414, Jul. 2009, doi: 10.1007/s10265-009-0238-4.



- [8] J. Ahn, M.-J. Ahn, Y.-W. Chin, and J. Kim, "Pharmaceutical Studies on 'Dang-Gui' in Korean Journals," *Nat. Prod. Sci.*, vol. 25, no. 4, p. 285, 2019, doi: 10.20307/nps.2019.25.4.285.
- [9] Zhonghua Renmin Gongheguo wei sheng bu yao dian wei yuan hui, *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, English ed. 2000. Beijing, China: Chemical Industry Press, 2000.
- [10] J. Chen, H. Li, D. Wang, C. Yang, and Y. Liu, "Determination of sucrose in radix Angelicae sinensis by HPLC-ELSD," *Mod. Chin. Med.*, no. 10, pp. 19–20, 2008.
- [11] I. L. I. Hook, "Danggui to Angelica sinensis root: Are potential benefits to European women lost in translation? A review," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 152, no. 1, pp. 1–13, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jep.2013.12.018.
- [12] Y.-K. Kim, Y. S. Kim, and S. Y. Ryu, "Antiproliferative Effect of Furanocoumarins from the Root of Angelica dahurica on Cultured Human Tumor Cell Lines," *Phytother. Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 288–290, Mar. 2007, doi: 10.1002/ptr.2043.
- [13] K. Sowndhararajan and S. Kim, "Neuroprotective and Cognitive Enhancement Potentials of Angelica gigas Nakai Root: A Review," *Sci. Pharm.*, vol. 85, no. 2, p. 21, Apr. 2017, doi: 10.3390/scipharm85020021.
- [14] K. Sowndhararajan, M. Seo, M. Kim, H. Kim, and S. Kim, "Effect of essential oil and supercritical carbon dioxide extract from the root of Angelica gigas on human EEG activity," *Complement. Ther. Clin. Pract.*, vol. 28, pp. 161–168, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ctcp.2017.05.010.
- [15] E. A. Abdelghffar, H. A. S. El-Nashar, A. G. A. AL-Mohammadi, and O. A. Eldahshan, "Orange fruit ( *Citrus sinensis* ) peel extract attenuates chemotherapy-induced toxicity in male rats," *Food Funct.*, vol. 12, no. 19, pp. 9443–9455, 2021, doi: 10.1039/D1FO01905H.
- [16] R. Hatano *et al.*, "Water-soluble extracts from Angelica acutiloba Kitagawa enhance hematopoiesis by activating immature erythroid cells in mice with 5-fluorouracil-induced anemia," *Exp. Hematol.*, vol. 32, no. 10, pp. 918–924, Oct. 2004, doi: 10.1016/j.exphem.2004.07.003.
- [17] O. V. Trineeva, "FEATURES QUALITY ASSESSMENT AND PROSPECTS STANDARTIZATION FATTY OILS AND OIL EXTRACTS FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES (REVIEW)," *Drug Dev. Regist.*, vol. 2, pp. 114–134, 2016.
- [18] I. Y. Younis, S. S. El-Hawary, O. A. Eldahshan, M. M. Abdel-Aziz, and Z. Y. Ali, "Green synthesis of magnesium nanoparticles mediated from Rosa floribunda charisma extract and its antioxidant, antiaging and antibiofilm activities," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 16868, Aug. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-96377-6.
- [19] K. Batsatsashvili, Z. Kikvidze, and R. W. Bussmann, Eds., *Ethnobotany of the Mountain Regions of Far Eastern Europe: Ural, Northern Caucasus, Turkey, and Iran*. in Ethnobotany of Mountain Regions. Cham: Springer International Publishing, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-28940-9.
- [20] K. Lee, M. S. Shin, I. Ham, and H.-Y. Choi, "Investigation of the mechanisms of Angelica dahurica root extract-induced vasorelaxation in isolated rat aortic rings," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 15, no. 1, p. 395, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12906-015-0889-8.
- [21] C. Liu, A. Tseng, and S. Yang, *Chinese herbal medicine: modern applications of traditional formulas*. Boca Raton: CRC Press, 2005.



- [22] N. M. Mostafa, M. P. Edmond, M. El-Shazly, H. A. Fahmy, N. H. Sherif, and A. N. B. Singab, "Phytoconstituents and renoprotective effect of *Polyalthia longifolia* leaves extract on radiation-induced nephritis in rats via TGF- $\beta$ /smad pathway," *Nat. Prod. Res.*, vol. 36, no. 16, pp. 4187–4192, Aug. 2022, doi: 10.1080/14786419.2021.1961252.
- [23] C. Wang, J. Sun, H. Li, X. Yang, H. Liu, and J. Chen, "In vivo anti-inflammatory activities of the essential oil from Radix Angelicae dahuricae," *J. Nat. Med.*, vol. 70, no. 3, pp. 563–570, Jul. 2016, doi: 10.1007/s11418-016-0978-0.
- [24] R. S. Chauhan, M. C. Nautiyal, R. Cecotti, M. Mella, and A. Tava, "Variation in the essential oil composition of Angelica archangelica from three different altitudes in Western Himalaya, India," *Ind. Crops Prod.*, vol. 94, pp. 401–404, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.indcrop.2016.08.044.
- [25] V. K. Agnihotri *et al.*, "Essential oil composition of aerial parts of Angelica glauca growing wild in North-West Himalaya (India)," *Phytochemistry*, vol. 65, no. 16, pp. 2411–2413, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.phytochem.2004.07.004.
- [26] N. Tabanca *et al.*, "Molecular and Phytochemical Investigation of *Angelica dahurica* and *Angelica pubescentis* Essential Oils and Their Biological Activity against *Aedes aegypti*, *Stephanitis pyrioides*, and *Colletotrichum* Species," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 62, no. 35, pp. 8848–8857, Sep. 2014, doi: 10.1021/jf5024752.
- [27] M. I. Gamal El-Din, F. S. Youssef, M. L. Ashour, O. A. Eldahshan, and A. N. B. Singab, "Comparative Analysis of Volatile Constituents of *Pachira aquatica* Aubl. and *Pachira glabra* Pasq., their Anti-Mycobacterial and Anti-*Helicobacter pylori* Activities and their Metabolic Discrimination using Chemometrics," *J. Essent. Oil Bear. Plants*, vol. 21, no. 6, pp. 1550–1567, Nov. 2018, doi: 10.1080/0972060X.2019.1571950.
- [28] O. S. Shchipitsyna and A. A. Efremov, "Composition of ethereal oil isolated from various vegetative parts of angelica from the Siberian region," *Russ. J. Bioorganic Chem.*, vol. 37, no. 7, pp. 888–892, Dec. 2011, doi: 10.1134/S1068162011070223.
- [29] R. Butkienė, "Chemical composition of seed (fruit) essential oils of Angelica archangelica L. growing wild in Lithuania," 2005.
- [30] D. Fraternali, G. Flamini, and D. Ricci, "Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of *Angelica archangelica* L. (Apiaceae) Roots," *J. Med. Food*, vol. 17, no. 9, pp. 1043–1047, Sep. 2014, doi: 10.1089/jmf.2013.0012.
- [31] H. Vibrans, "Principals and practice of phytotherapy. Modern herbal medicine," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 81, no. 1, pp. 140–141, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0378-8741(02)00032-6.
- [32] M. Irshad, Habib-Ur-Rehman, M. Shahid, S. Aziz, and T. Ghous, "Antioxidant, Antimicrobial and Phytotoxic Activities of Essential Oil of Angelica glauca," *Asian J. Chem.*, vol. 23, pp. 1947–1951, May 2011.
- [33] G. Pasqua, B. Monacelli, and A. Silvestrini, "Accumulation of essential oils in relation to root differentiation in Angelica archangelica L.," *Eur. J. Histochem.*, vol. 47, no. 1, p. 87, Jun. 2009, doi: 10.4081/811.
- [34] C. Li *et al.*, "Anti-inflammatory Study on the Constituents of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav., *Angelica pubescence* Maxim and

*Foeniculum vulgare* Mill. Essential Oils,” *J. Oleo Sci.*, vol. 71, no. 8, pp. 1207–1219, 2022, doi: 10.5650/jos.ess22031.

[35] D. Champakaew *et al.*, “Angelica sinensis (Umbelliferae) with proven repellent properties against *Aedes aegypti*, the primary dengue fever vector in Thailand,” *Parasitol. Res.*, vol. 114, no. 6, pp. 2187–2198, Jun. 2015, doi: 10.1007/s00436-015-4409-z.

[36] A. Ashmawy, N. Mostafa, and O. Eldahshan, “GC/MS Analysis and Molecular Profiling of Lemon Volatile Oil against Breast Cancer,” *J. Essent. Oil Bear. Plants*, vol. 22, no. 4, pp. 903–916, Jul. 2019, doi: 10.1080/0972060X.2019.1667877.

[37] M. R. Kim, A. M. A. El-Aty, I. S. Kim, and J. H. Shim, “Determination of volatile flavor components in danggui cultivars by solvent free injection and hydrodistillation followed by gas chromatographic–mass spectrometric analysis,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1116, no. 1–2, pp. 259–264, May 2006, doi: 10.1016/j.chroma.2006.03.060.

[38] V. K. Purohit *et al.*, “Essential Oil Constituents of *Angelica glauca* Edgew. Roots: An Endangered Species from Uttarakhand Himalaya (India),” *Natl. Acad. Sci. Lett.*, vol. 38, no. 5, pp. 445–447, Oct. 2015, doi: 10.1007/s40009-015-0395-z.

[39] H.-Y. Seo *et al.*, “Volatile organic compounds of *Angelica gigas* Nakai, Korean medicinal herb,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 265–273, Mar. 2007, doi: 10.1080/14786410601129598.

[40] H.-C. Chen *et al.*, “Volatile Compounds from Roots, Stems and Leaves of *Angelica acutiloba* growing in Taiwan,” *Nat. Prod. Commun.*, vol. 9, no. 4, p. 1934578X1400900, Apr. 2014, doi: 10.1177/1934578X1400900441.

[41] C. Cavaleiro, L. Salgueiro, M.-J. Gonçalves, K. Hrimpeng, J. Pinto, and E. Pinto, “Antifungal activity of the essential oil of *Angelica major* against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species,” *J. Nat. Med.*, vol. 69, no. 2, pp. 241–248, Apr. 2015, doi: 10.1007/s11418-014-0884-2.

[42] M. Mohammadi, M. Yousefi, and Z. Habibi, “Essential oils from stem and leaves of *Angelica urumiensis* (Mozaffarian) from Iran,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 24, no. 14, pp. 1347–1351, Sep. 2010, doi: 10.1080/14786410903421438.

[43] S. R. Simonović, V. P. Stankov-Jovanović, V. D. Mitić, M. D. Ilić, G. M. Petrović, and G. S. Stojanović, “Chemical Composition of *Angelica pancicii* Essential Oil Determined by Liquid and Headspace GC-MS Techniques,” *Nat. Prod. Commun.*, vol. 9, no. 2, p. 1934578X1400900, Feb. 2014, doi: 10.1177/1934578X1400900235.

[44] X. Z. Zhao, X. Feng, X. D. Jia, Y. F. Dong, and M. Wang, “Neolignan glycoside from *Angelica dahurica*,” *Chin. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 2, pp. 168–170, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.cclet.2006.12.011.

[45] X. Zhao, X. Feng, X. Jia, M. Wang, Y. Shan, and Y. Dong, “New coumarin glucoside from *Angelica dahurica*,” *Chem. Nat. Compd.*, vol. 43, no. 4, pp. 399–401, Jul. 2007, doi: 10.1007/s10600-007-0148-4.

[46] D. Li and L. Wu, “Coumarins from the roots of *Angelica dahurica* cause anti-allergic inflammation,” *Exp. Ther. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 874–880, Jul. 2017, doi: 10.3892/etm.2017.4569.

[47] M. P. Edmond, N. M. Mostafa, M. El-Shazly, and A. N. B. Singab, “Two clerodane diterpenes isolated from *Polyalthia longifolia* leaves: comparative structural features, anti-histaminic and anti-

*Helicobacter pylori* activities,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 35, no. 23, pp. 5282–5286, Dec. 2021, doi: 10.1080/14786419.2020.1753048.

[48] D. K. Kim, J. P. Lim, J. H. Yang, D. O. Eom, J. S. Eun, and K. H. Leem, “Acetylcholinesterase inhibitors from the roots of *angelica dahurica*,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 25, no. 6, pp. 856–859, Dec. 2002, doi: 10.1007/BF02977004.

[49] A. Kaur and R. Bhatti, “Understanding the phytochemistry and molecular insights to the pharmacology of *Angelica archangelica* L. (garden angelica) and its bioactive components,” *Phytother. Res.*, vol. 35, no. 11, pp. 5961–5979, Nov. 2021, doi: 10.1002/ptr.7206.

[50] P. Kumar, V. Rana, and A. N. Singh, “*Angelica glauca* Edgew. – A comprehensive review,” *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants*, vol. 31, p. 100397, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.jarmap.2022.100397.

[51] Y.-S. Kil, S. T. Pham, E. K. Seo, and M. Jafari, “*Angelica keiskei*, an emerging medicinal herb with various bioactive constituents and biological activities,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 40, no. 6, pp. 655–675, Jun. 2017, doi: 10.1007/s12272-017-0892-3.

[52] L. Yang, Q. Li, Y. Feng, and D. Qiu, “Simultaneous Determination of Three Coumarins in *Angelica dahurica* by <sup>1</sup>H-qNMR Method: A Fast and Validated Method for Crude Drug Quality Control,” *J. Anal. Methods Chem.*, vol. 2020, pp. 1–7, Mar. 2020, doi: 10.1155/2020/8987560.

[53] A. Zhao and X. Yang, “New coumarin glucopyranosides from roots of *Angelica dahurica*,” *Chin. Herb. Med.*, vol. 10, no. 1, pp. 103–106, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.chmed.2018.01.008.

[54] N. Y. Kim, Y. Y. Jung, M. H. Yang, J.-Y. Um, G. Sethi, and K. S. Ahn, “Isoimperatorin down-regulates epithelial mesenchymal transition through modulating NF-κB signaling and CXCR4 expression in colorectal and hepatocellular carcinoma cells,” *Cell. Signal.*, vol. 99, p. 110433, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110433.

[55] Y. Zhang *et al.*, “Simultaneous separation and determination of six furanocoumarins in *Radix Angelicae dahuricae* by CZE with dual CDs system,” *Anal. Biochem.*, vol. 655, p. 114869, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.ab.2022.114869.

[56] C. H. Lin, C. W. Chang, C. C. Wang, M. S. Chang, and L. L. Yang, “Byakangelicol, isolated from *Angelica dahurica*, inhibits both the activity and induction of cyclooxygenase-2 in human pulmonary epithelial cells,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 54, no. 9, pp. 1271–1278, Feb. 2010, doi: 10.1211/002235702320402125.

[57] I.-H. Choi *et al.*, “Analgesic and anti-inflammatory effect of the aqueous extract of root of *Angelica Dahurica*,” *Orient. Pharm. Exp. Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 527–533, Feb. 2008, doi: 10.3742/OPEM.2008.7.5.527.

[58] W. Zhang *et al.*, “Metabonomic analysis of the anti-inflammatory effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on rat model of acute inflammation: Metabonomics study on the anti-inflammatory of *Angelica sinensis*,” *Biomed. Chromatogr.*, vol. 29, no. 6, pp. 902–910, Jun. 2015, doi: 10.1002/bmc.3372.

[59] L.-J. Zhong *et al.*, “Evaluation of the anti-inflammatory effects of volatile oils from processed products of *Angelica sinensis* radix by GC–MS–based metabolomics,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 191, pp. 195–205, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.06.027.

- [60] Y. Hua, P. Ji, Z. Xue, and Y. Wei, "Construction and analysis of correlation networks based on gas chromatography-mass spectrometry metabonomics data for lipopolysaccharide-induced inflammation and intervention with volatile oil from *Angelica sinensis* in rats," *Mol. Biosyst.*, vol. 11, no. 11, pp. 3174–3187, 2015, doi: 10.1039/C5MB00405E.
- [61] J. Li *et al.*, "Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model," *Pharm. Biol.*, vol. 54, no. 9, pp. 1881–1890, Sep. 2016, doi: 10.3109/13880209.2015.1133660.
- [62] Z. Sabeel *et al.*, "A comprehensive review of antitumor properties of *Angelica* species and their antitumor-responsible constituents and the underlying molecular mechanisms involved in tumor inhibition," *Phytother. Res.*, vol. 37, no. 5, pp. 2187–2211, May 2023, doi: 10.1002/ptr.7841.
- [63] C. R. Oliveira *et al.*, "Medicinal properties of *Angelica archangelica* root extract: Cytotoxicity in breast cancer cells and its protective effects against in vivo tumor development," *J. Integr. Med.*, vol. 17, no. 2, pp. 132–140, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.joim.2019.02.001.
- [64] S. H. Lee, A.-R. Han, U. Kang, J.-B. Kim, E. K. Seo, and C.-H. Jung, "Inhibitory effects of furanocoumarins from the roots of *Angelica dahurica* on ionizing radiation-induced migration of A549 human non-small cell lung cancer cells," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 15, no. 4, p. 1934578X20915036, 2020.
- [65] Y. M. Zheng, J. Z. Shen, Y. Wang, A. X. Lu, and W. S. Ho, "Anti-oxidant and anti-cancer activities of *Angelica dahurica* extract via induction of apoptosis in colon cancer cells," *Phytomedicine*, vol. 23, no. 11, pp. 1267–1274, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.phymed.2015.11.008.
- [66] D. Kumar and Z. A. Bhat, "Anti-anxiety Activity of Methanolic Extracts of Different Parts of *Angelica archangelica* Linn.," *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 2, no. 3, pp. 235–241, Jul. 2012, doi: 10.1016/S2225-4110(16)30105-5.
- [67] M. Nersezashvili *et al.*, "STUDYING OF POTENTIAL ANXIOLYTIC ACTIVITY OF ANGELICA ADZHARICA M. PIMEN. METHANOLIC EXTRACT," *Exp. Clin. Med. Ga.*, Oct. 2022, doi: 10.52340/jecm.2022.07.47.
- [68] R. S. Boiangiu, E. Bagci, G. Dumitru, L. Hritcu, and E. Todirascu-Ciornea, "*Angelica purpurascens* (Ave-Lall.) Gilli. Essential Oil Improved Brain Function via Cholinergic Modulation and Antioxidant Effects in the Scopolamine-Induced Zebrafish (*Danio rerio*) Model," *Plants*, vol. 11, no. 8, p. 1096, Apr. 2022, doi: 10.3390/plants11081096.
- [69] R. J. Zhao *et al.*, "The Essential Oil from *Angelica gigas* NAKAI Suppresses Nicotine Sensitization," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 28, no. 12, pp. 2323–2326, 2005, doi: 10.1248/bpb.28.2323.
- [70] S. Jain, M. Tripathi, S. Pathak, and M. Wanjari, "Evaluation of antiseizure activity of essential oil from roots of *Angelica archangelica* Linn. in mice," *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 72, no. 3, p. 371, 2010, doi: 10.4103/0250-474X.70487.
- [71] S. Sharma, V. Rasal, P. Patil, and R. Joshi, "*Angelica glauca* essential oil on allergic airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals," *49*, vol. 1, pp. 55–59, 2017, doi: 10.4103/0253-7613.201019.
- [72] M. Pervin, M. A. Hasnat, T. Debnath, S. R. Park, D. H. Kim, and B. O. Lim, "Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antiproliferative Activity of *Angelica Dahurica* Root Extracts: Biological

Potentials of *Angelica Dahurica*,” *J. Food Biochem.*, vol. 38, no. 3, pp. 281–292, Jun. 2014, doi: 10.1111/jfbc.12046.

[73] A. Wei and T. Shibamoto, “Antioxidant Activities and Volatile Constituents of Various Essential Oils,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 55, no. 5, pp. 1737–1742, Mar. 2007, doi: 10.1021/jf062959x.

[74] W.-T. Yang, C.-Y. Ke, W.-T. Wu, Y.-H. Tseng, and R.-P. Lee, “Antimicrobial and anti-inflammatory potential of *Angelica dahurica* and *Rheum officinale* extract accelerates wound healing in *Staphylococcus aureus*-infected wounds,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 5596, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-62581-z.

[75] A. Akcin, F. Seyis, T. A. Akcin, Y. T. Cayci, and A. Y. Coban, “Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Endemic *Heracleum platytaenium* Boiss. from Turkey,” *J. Essent. Oil Bear. Plants*, vol. 16, no. 2, pp. 166–171, Apr. 2013, doi: 10.1080/0972060X.2013.793966.

[76] J. Roh and S. Shin, “Antifungal and Antioxidant Activities of the Essential Oil from *Angelica koreana* Nakai,” *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, vol. 2014, pp. 1–7, 2014, doi: 10.1155/2014/398503.

[77] D. Fraternali, G. Flamini, and D. Ricci, “Essential oil composition of *Angelica archangelica* L. (Apiaceae) roots and its antifungal activity against plant pathogenic fungi,” *Plant Biosyst. - Int. J. Deal. Asp. Plant Biol.*, vol. 150, no. 3, pp. 558–563, May 2016, doi: 10.1080/11263504.2014.988190.

[78] B. Prakash, P. Singh, R. Goni, A. K. P. Raina, and N. K. Dubey, “Efficacy of *Angelica archangelica* essential oil, phenyl ethyl alcohol and  $\alpha$ -terpineol against isolated molds from walnut and their antiaflatoxic and antioxidant activity,” *J. Food Sci. Technol.*, vol. 52, no. 4, pp. 2220–2228, Apr. 2015, doi: 10.1007/s13197-014-1278-x.

[79] E.-Y. Park *et al.*, “*Angelica dahurica* Extracts Improve Glucose Tolerance through the Activation of GPR119,” *PLOS ONE*, vol. 11, no. 7, p. e0158796, Jul. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158796.

[80] H. A. S. El-Nashar, N. M. Mostafa, O. A. Eldahshan, and A. N. B. Singab, “A new antidiabetic and anti-inflammatory biflavonoid from *Schinus polygama* (Cav.) Cabrera leaves,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 36, no. 5, pp. 1182–1190, Mar. 2022, doi: 10.1080/14786419.2020.1864365.

[81] H. A. S. El-Nashar, N. M. Mostafa, M. El-Shazly, and O. A. Eldahshan, “The Role of Plant-Derived Compounds in Managing Diabetes Mellitus: A Review of Literature from 2014 To 2019,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 28, no. 23, pp. 4694–4730, Aug. 2021, doi: 10.2174/0929867328999201123194510.

[82] J. Chen *et al.*, “Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea,” *Molecules*, vol. 20, no. 10, pp. 18219–18236, Oct. 2015, doi: 10.3390/molecules201018219.

[83] Q. Jiang *et al.*, “Development of essential oils as skin permeation enhancers: penetration enhancement effect and mechanism of action,” *Pharm. Biol.*, vol. 55, no. 1, pp. 1592–1600, Jan. 2017, doi: 10.1080/13880209.2017.1312464.



- [84] X. L. Piao, H. H. Yoo, H. Y. Kim, T. L. Kang, G. S. Hwang, and J. H. Park, “Estrogenic activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica*,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 29, no. 9, pp. 741–745, Sep. 2006, doi: 10.1007/BF02974073.
- [85] H. Zhu *et al.*, “Tumorigenic risk of *Angelica sinensis* on ER-positive breast cancer growth through ER-induced stemness in vitro and in vivo,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 280, p. 114415, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114415.
- [86] M. Schmidt, “Recent Developments in Risk Assessments of Herbal Medicinal Products: Unlimited limitation?,” *Planta Med.*, vol. 73, no. 09, p. s-2007-987370, 2007, doi: 10.1055/s-2007-987370.
- [87] W. Dymowski, “Assessment report on *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, radix, EMA/HMPC/614586/2012.” Committee on Herbal Medicinal Products, 2013.
- [88] M. Davlianidze, T. Gviniashvili, L. Jinjolia-Imnadze, and T. Jugheli, *NOMENCLATORIAL CHECKLIST OF FLORA OF GEORGIA*. Tbilisi: Ilia State University, 2018.
- [89] IUCN, “*Angelica adzharica*: Gagnidze, R. & Manvelidze, Z.: The IUCN Red List of Threatened Species 2014: e.T199897A2617957.” Jun. 10, 2007. doi: 10.2305/IUCN.UK.2014-1.RLTS.T199897A2617957.en.
- [90] მეგულაშვილი ნონა, “აჭარული ანგელოზას (*Angelica adzharica* M. Pimen) ფარმაკოგნოსტური შესწავლა,” თბილისი, 2019.

## Chemical Composition and Biological Activity of *Angelica* L. Species

Mariam Nersezashvili, Dali Berashvili, Mariam Metreveli, Ana Bozhadze

### Abstract

*Angelica* L. is one of the most well-known genera of the Apiaceae family. Genus *Angelica* has a wide range of distribution and comprises around 60 to 90 species. Traditional medicine employs *Angelica* sp. for various pharmacological activities, such as: anti-inflammatory, analgesic, treatment of dermatological and intestinal diseases. Different phytochemicals have been isolated and identified from *Angelica* species. The most frequent chemical constituents are coumarins, furanocoumarins, essential oils, phthalides, polysaccharides, benzofuran, and polyacetylene derivatives. Mentioned compounds cause diverse biological activity, such as: anti-inflammatory, antimicrobial, and cytotoxic. Some species exhibit anxiolytic activity too.

**Key words:** *Angelica*, Furanocoumarins, Essential oils, Anti-inflammatory, Cytotoxic, Anxiolytic, Antimicrobial.

## Bladder tumor and foreign body after osteosynthesis of the femoral neck using screws and rods - a clinical case report

Zaal kvirikashvili<sup>1</sup>, Petre gvanidze<sup>1</sup>, Akaki Nadareishvili<sup>2</sup>, Tamar letodiani<sup>2</sup>, Gigi gorgadze<sup>3</sup>, Marina kuparadze<sup>3</sup>, Giorgi Zhorzholiani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Todua clinic, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>Remedical clinic, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>Tbilisi state medical university, Tbilisi, Georgia

### Abstract

Femoral endoprosthesis surgery, sometimes referred to as hip replacement surgery, is a proven and effective method for treating a variety of hip joint problems. Despite being very uncommon, bladder issues after femoral endoprosthesis surgery might affect the patient's comfort and overall rehabilitation. Although Iatrogenic bladder injury in endoprosthesis surgery is very rare, there are several cases described.

Our report describes the case of a 65-year-old man who, due to long-term delay of removal of temporary femoral fixation devices, developed migration of the latter into the bladder cavity and rectal wall, with perforation of the bladder and the development of a malignant tumor of the bladder.

The patient underwent resection of the left wall of the urinary bladder and evacuation of the fixation sticks from the side of the hip joint, as well as from the side of the pelvic cavity. All fixation devices were evacuated, resection of the left wall of the bladder without violating the integrity of the rectum. Additionally, excision of the iliac lymph nodes was conducted in one block. The postoperative period went without complications. According to control examinations, the general condition and act of urination were satisfactory.

We believe that the case described above is interesting from both a theoretical and a practical point of view, as during an intervention such as femoral endoprosthesis, such iatrogenic complications as migration and perforation of a foreign body (in this case, operative material) in the surrounding anatomical structures are quite rare.

It is important that, despite the pathology and the abundance of the latter's complications, the correct diagnosis and intervention took place, on the basis of which remission and complete elimination of complaints were achieved.

**Key words:** femoral endoprosthesis, bladder tumor, foreign body, iatrogenic injury.

## Literature Review

### Femoral Endoprosthesis Surgery

Femoral endoprosthesis surgery, sometimes referred to as hip replacement surgery, is a proven and effective method for treating a variety of hip joint problems, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, avascular necrosis, and hip fractures. A femoral endoprosthesis, an artificial device created to replace the diseased or injured portion of the femur (thigh bone), is implanted during this surgical procedure.

Cemented and uncemented femoral endoprostheses are the two primary varieties of femoral endoprostheses utilised in hip replacement surgery.

### Complications

Other organs and systems may potentially be impacted in addition to the hip joint by possible problems.

Despite being very uncommon, bladder issues after femoral endoprosthesis surgery might affect the patient's comfort and overall rehabilitation. Urinary retention, urinary tract infections, and transient bladder impairment are the main risks. The inability to completely empty the bladder - a condition known as urinary retention - can be brought on by things like the side effects of anaesthesia, painkillers, or postoperative immobility.

Following femoral endoprosthesis surgery, healthcare practitioners take a number of precautions to prevent bladder problems. To avoid urine retention and preserve healthy bladder function, it is essential to promote early mobility and ambulation. Minimising the negative effects of painkillers on urine function can be achieved by monitoring and improving pain management.

Patients need to be aware of the symptoms of bladder issues and should notify their doctor right away if they encounter any of them, including urination discomfort, frequent urgency, or blood in the urine. Having open lines of communication with medical specialists guarantees that any new problems are dealt with as soon as they arise. [3]

Although Iatrogenic bladder injury in vascular surgery is very rare, there are several cases described. Augustine Pirvu and colleagues described a case of an intravesical graft detected by computed tomography 1 week after surgery. [5]

A. Häcker and colleagues have reported a case of femorofemoral crossover bypass graft inadvertently placed through the urinary bladder, diagnosed in 3 months after surgery by cystoscopy performed because of dysuria. [2]

Yih Chyn Phan and colleagues have described a case of a patient who underwent a right total hip replacement owing to osteoarthritis and later flexible cystoscopy revealed hip prosthesis in the bladder. [4]

This latter is especially similar with ours, since the prosthesis was also detected in case of our patient with the difference that our patient additionally developed bladder cancer.

## **Bladder cancer**

Bladder cancer is a significant health concern worldwide, ranking as the ninth most common cancer globally. It primarily affects the cells lining the bladder, the organ responsible for storing urine.

**Symptoms:** The primary symptom of bladder cancer is hematuria, which is blood in the urine. Hematuria may be visible (macroscopic) or detectable only under a microscope (microscopic). Other symptoms can include frequent urination, pain or a burning sensation during urination, and lower back pain. However, these symptoms can also be caused by non-cancerous conditions, making it essential for individuals experiencing such symptoms to seek medical evaluation promptly. [1]

**Diagnosis:** Diagnosing bladder cancer involves a combination of physical examination, medical history review, and various tests. Urinalysis can detect blood and other abnormalities in the urine. Imaging studies, such as ultrasound, computed tomography (CT) scan, or magnetic resonance imaging (MRI), provide detailed images of the bladder and surrounding structures. Cystoscopy is a crucial diagnostic procedure in which a thin, flexible tube with a camera is inserted into the bladder through the urethra, allowing the doctor to visually inspect the bladder's interior. [6]

**Advancements in treatment:** In recent years, significant advancements in immunotherapy and targeted therapy have revolutionized bladder cancer treatment. Immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab and atezolizumab, have shown promising results in advanced bladder cancer by helping the patient's immune system recognize and attack cancer cells. Targeted therapies, which specifically target molecules involved in cancer growth and progression, have also emerged as potential treatment options. [7]

## **Clinical case**

Our report describes the case of a 65-year-old man who, due to long-term delay of temporary femoral fixation devices, developed migration of the latter into the bladder cavity and rectal wall, with perforation of the bladder and the development of a malignant tumor of the bladder.

**Anamnesis:** as a result of a traffic accident in 2008, the patient underwent femoral endoprosthesis surgery with temporary (short-term use) fixation sticks (Kirschner stick). Subsequently, due to the satisfactory condition, he did not undergo the evacuation of the fixing sticks.

**Complaints:** in 2021, the patient had macrohematuria, pain in the lower back, dysuria (polakiuria), general weakness, feeling of discomfort in the left hip area.

**Objective examinations:** during the examination, deformation of the left hip joint was revealed, swelling, peripheral lymph nodes were not enlarged by palpation, nor painless.

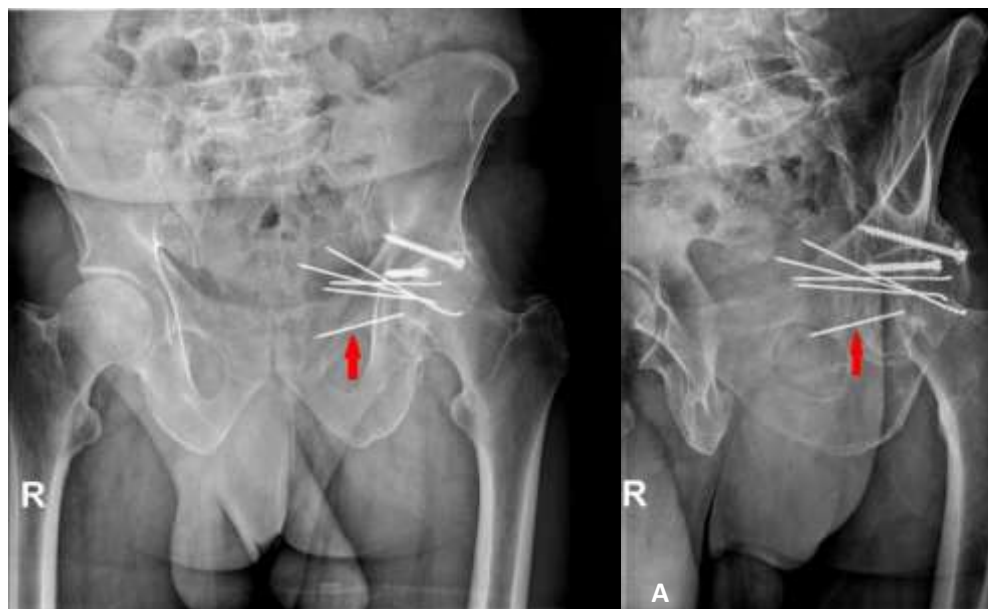
**CT-examination of the chest and abdomen** revealed no secondary foci of the disease.

**General blood analysis:** eosinophilia, ESR 52mm/h

**General analysis of urine** - hematuria, leukocyturia, bacteriuria. Specific weight - 1030.

As a result of instrumental-laboratory examinations, bladder cancer was suspected. In order to clarify the diagnosis, additional studies were appointed: MR tomographic study of the pelvic organs and the pelvic-femoral area, X-Ray, diagnostic urethrocytostocopy, morphological study of biopsy.

**MR tomography and X-Ray:** post-fracture deformation was noted in the area of the back wall of the acetabulum on the left. 5 hyperdense (metallic) rods and 2 bolts were visualized. A detailed evaluation of the pelvic cavity was complicated by rough metal inserts. Metal rods extended from the posterior wall of the pelvis towards the pelvic cavity and were attached to the left lateral wall of the bladder (Fig. 1).



**Fig. 1**

*X-Ray scan of the pelvis in anterior (A) and lateral (B) projections.*

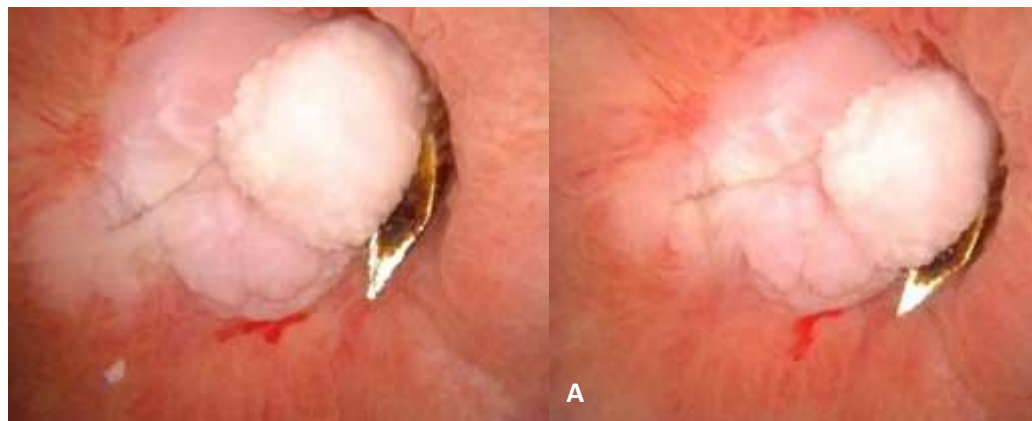
*The arrow indicates the metal rod penetrated into the bladder.*

**Urethrocytostocopy:** cystoscopic examination showed mucosal swelling and inflammatory hyperplasia on the left wall of the urinary bladder, perforation was also noted in this area - a foreign body with a metal spike penetrated bladder cavity about 1-2 cm deep (Fig. 2).



On the artefact-free incisions, the bladder was full, somewhat deformed, at the level of the right ureter's inclusion in the bladder, an irregular shape of 11 mm and 5 mm size, inhomogeneous, hypodense filling defect in the excretory phase was shown laterally.

The second fixation stick was penetrated into the wall of the rectum, up to the mucous layer. According to the colonoscopy report, the rectal mucosa was not damaged.



*fig. 2*  
**Urethrocystoscopy**

*The picture shows a cancerous growth of the bladder and a metal rod penetrating the cavity near it.*

**Duplex scan of blood vessels of the lower extremities:** unremarkable changes in the arterial system of both lower extremities. Deep vein dilatation. Varicose changes of the left great saphenous vein.

**Conducted consultations** - onco-urologist consultation. The presence of a bladder tumor was suspected, and a transurethral resection (TUR) of the bladder was performed at the clinic.

**Histopathological findings of TUR biopsy:** highly differentiated urothelial carcinoma of the urinary bladder. Morphological examination did not confirm tumor invasion in the wall of the urinary bladder.

**Treatment:** operative intervention was planned. The patient underwent resection of the left wall of the urinary bladder and evacuation of the fixation sticks from the side of the hip joint, as well as from the side of the pelvic cavity. All fixation devices were evacuated, resection of the left wall of the bladder without violating the integrity of the rectum, excision of the iliac lymph nodes in one block. The postoperative period went without complications. According to control examinations, the general condition and act of urination were satisfactory.

**Morphological research:** tissue samples from the urinary bladder showed marked fibrosis and infiltrative-inflammatory changes. No neoplastic lesions were detected. 12 femoral nodes with reactive changes.

The postoperative period went without complications. According to control examinations, the general condition and act of urination were satisfactory. The patient's mobility improved. Clinical data were regularly monitored, as a result of which it was determined that the disease is not progressing.

**(repeated) MR tomographic study of the pelvic organs:** fibrotic-inflammatory changes were observed in the structure of the present gland 2 years after the operation. The walls of the bladder were somewhat thickened, hardened, deformed, corresponded to postoperative changes. A region of different density was not revealed. There were no visible measurable lymph nodes and free fluid in the pelvic cavity.

**Repeated histopathological study** - 2 years after the operation, the tissue samples from the bladder showed pronounced fibrosis and infiltrative-inflammatory changes. No neoplastic lesions were detected. 12 femoral nodes with reactive changes.

**Prognosis:** it is difficult to talk about the long-term results, the disease progressed severely, remission has now been achieved. There are no additional complications.

### **Conclusion:**

We believe that the case described above is interesting from both a theoretical and a practical point of view, as during an intervention such as femoral endoprosthesis, such iatrogenic complications as migration and perforation of a foreign body (in this case, operative material) in the surrounding anatomical structures are quite rare.

In this case, it is particularly interesting that the sticks were not removed because of the patient's own decision, and thus it is difficult to conclude whether they were found immediately after the operation in the thickness of the walls of the bladder and rectum, or over time.

Also, it should be emphasized the development of a tumor adjacent to the damaged area of the urinary bladder, whose connection with the injury is unknown.

It is important that, despite the pathology and the abundance of the latter's complications, the correct diagnosis and intervention took place, on the basis of which remission and complete elimination of complaints were achieved.

### **References:**

1. Cumberbatch, M. G., et al. (2020). Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer.
2. Häcker A, Uysal Z, Badawi K, Langbein S, Kamp S, Hatzinger M, Alken P, Michel MS, Freudenberg S. Ein Corpus alienum in der Harnblase nach gefässchirurgischem Eingriff [Foreign body in the urinary bladder after vascular surgery]. Aktuelle Urol. 2005 Jun;36(3):249-51. German. doi: 10.1055/s-2004-830174. PMID: 16001342.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Published August 2020. Accessed July 12, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG109>
4. Phan YC, Eli N, Pillai P, O'Dair J. A rare presentation of haematuria: hip prosthesis in the bladder. BMJ Case Rep. 2018 Mar 22;2018:bcr2017222831. doi: 10.1136/bcr-2017-222831. PMID: 29572365; PMCID: PMC5878411.

5. Pirvu A, Ducos C, Sessa C, Magne JL. Unusual foreign body in urinary bladder due to vascular surgery intervention. *Urology*. 2013 Feb;81(2):e11-2. doi: 10.1016/j.urology.2012.11.004. PMID: 23374848.
6. Powles, T., et al. (2017). Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.
7. Rosenberg, J. E., et al. (2016). Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial.]

## **შარდის ბუშტის სიმსივნე და უცხო სხეული ჭანჭიკებისა და ჩხირების გამოყენებით ბარძაყის ყელის ოსტეოსინთეზის შემდეგ - კლინიკური შემთხვევის აღწერა**

**ზაალ კვირიკაშვილი<sup>1</sup>, პეტრე ღვანიძე<sup>1</sup>, აკაკი ნადარეიშვილი<sup>2</sup>, თამარ ლეთოდიანი<sup>2</sup>, გიგი გორგაძე<sup>3</sup>, მარინა ყუფარაძე<sup>3</sup>, გიორგი ჟორჯოლიანი<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>თოდუას კლინიკა, თბილისი, საქართველო

<sup>2</sup>კლინიკა რემედიქალი, თბილისი, საქართველო

<sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

### **აბსტრაქტი**

ბარძაყის ენდოპროთეზირების ოპერაცია მენჯ-ბარძაყის სახსრის მრავალი პრობლემის მკურნალობის აღიარებული და ეფექტური მეთოდია. მიუხედავად სიიშვიათისა, ბარძაყის ენდოპროთეზირების შარდის ბუშტისმხრივმა გართულებებმა შესაძლოა რიგი პრობლემები შეუქმნას როგორც პაციენტის პოსტოპერაციულ კომფორტსა და საერთო რეაბილიტაციას, ისე საკუთრივ საშარდე სისტემას. მიუხედავად იმისა, რომ ენდოპროთეზირების შემდეგ შარდის ბუშტის იატროგენული დაზიანებების ფაქტები საკმაოდ იშვიათია, ლიტერატურაში მოიძებნება რამდენიმე კლინიკური შემთხვევა.

ჩვენი სტატია აღწერს 65 წლის მამაკაცის კლინიკურ შემთხვევას, რომელსაც დროებითი საფიქსაციო მოწყობილობების ევაკუაციის ხანგრძლივი დაგვიანების გამო განუვითარდა ამ უკანასკნელთა მიგრაცია შარდის ბუშტის ღრუსა და სწორი ნაწლავის კედელში, შარდის ბუშტის პერფორაციითა და მოგვიანებით შარდის ბუშტის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებით.

პაციენტს ჩაუტარდა შარდის ბუშტის მარცხენა კედლის რეზექციისა და საფიქსაციო ჩხირების მოცილების ოპერაცია ბარძაყისა და მენჯისმხრივი მიდგომით. ყველა საფიქსაციო მოწყობილობის ევაკუაცია და შარდის ბუშტის რეზექცია განხორციელდა სწორი ნაწლავის

დაზიანების გარეშე. აგრეთვე, თემოს ლიმფური კვანძები ამოიკვეთა ერთ ბლოკად. პოსტოპერაციულმა პერიოდმა ჩაიარა გართულებების გარეშე. საკონტროლო გამოკვლევებისას პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა და მოშარდვის აქტი აღმოჩნდა დამაკმაყოფილებელი.

მიგვაჩნია, რომ ზემოთ აღწერილი შემთხვევა საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით, რამდენადაც ისეთი ჩარევის დროს, როგორცაა ბარძაყის ენდოპროთეზირება, საკმაოდ იშვიათია ისეთი იატროგენული გართულებები, როგორცაა უცხო სხეულის (ამ შემთხვევაში, ოპერაციული მასალის) მიგრაცია და პერფორაცია მიმდებარე ანატომიურ სტრუქტურებში.

მნიშვნელოვანია, რომ პათოლოგიათა და ამ უკანასკნელთა გართულებათა სიმრავლის მიუხედავად, მოხდა დიაგნოზის სწორად დასმა და ინტერვენცია, რომლის საფუძველზეც მიღწეულ-იქნა რემისია და ჩივილების სრულყოფილი აღმოფხვრა.

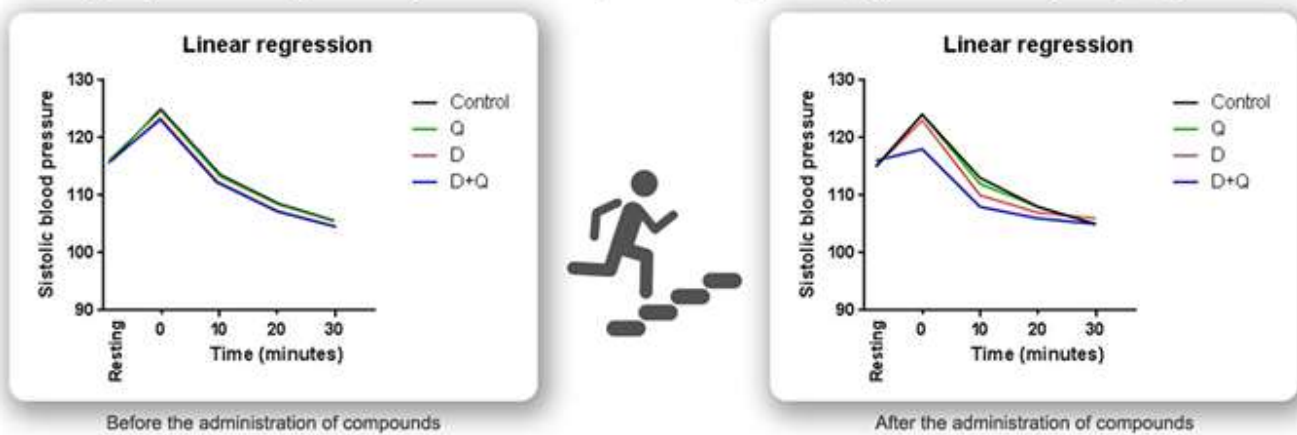
**საკვანძო სიტყვები:** ბარძაყის ენდოპროთეზირება, შარდის ბუმტის სიმსივნე, უცხო სხეული, იატროგენული დაზიანება.

## ადამიანებში დასატინიბის და კვერცეტინის ჯვარედინი სენოლიტიკური ეფექტი ჯაბა ტყემალაძე

დღეგრძელობის კლინიკა, ადამიანის გაახალგაზრდავების ტექნოლოგიის შექმნის  
განყოფილების ხელმძღვანელი

orcid: 0000-0001-8651-7243

Male participants over the age of 36 orally administered 50mg dasatinib along with 500 mg quercetin once a day during 5 days overall.



After the administration of compounds improved results of stair ascending test (SAT) and tranquilized state of systolic blood pressure proved the senolytic effect of two compounds. Simultaneous administration of 50mg dasatinib and 500 mg quercetin demonstrated outstanding improvement of physical endurance.

### აბსტრაქტი

**შესავალი:** სენესცენტური უჯრედები ტოქსიკური უჯრედებია. მათი რაოდენობა ყოველდღე იზრდება და გარკვეული დროის შემდეგ მათი კრიტიკული რაოდენობის დაგროვება იწვევს დაბერების ნიშნების გამოვლინებას. შეიძლება ითქვას, რომ სენესცენტური უჯრედები იწვევენ ასაკთან დაკავშირებულ პათოლოგიებს.

**მიზანი:** დასატინიბის და კვერცეტინის ერთდროულმა მიღებამ  $Ercc1^{-\Delta}$  თაგვებში გამოიწვია სენოლიტიკური უჯრედების ნაწილობრივი დახოცვა და მათი ჯანმრთელობის გაუმჯობესება და ასაკთან დაკავშირებული სიმპტომები და პათოლოგიების გადავადება. აქ კი აღწერილია კვლევა, რომელშიც შემოწმდა დასატინიბისა და კვერცეტინის კომბინაციის სენოლიზური ეფექტი ადამიანებზე.



**კვლევის დიზაინი:** ჩატარდა კლინიკური კვლევა 36 - 64 წლის მამრობითი სქესის მოხალისეებში. მოხალისეები დაიყვნენ 4 ჯგუფად, თითოეულში 16 ადამიანი. D+Q ჯგუფში ლებულობდნენ 50 მგ დასატინიბს და 500 მგ კვერცეტინს ერთადროულად ერთხელ დღეში 5 დღის განმავლობაში. დანარჩენი ჯგუფებში: D+P - დასატინიბი + პლაცებო ჯგუფი; Q+P - კვერცეტინი + პლაცებო ჯგუფი; P+P - პლაცებო(დასატინიბის) + პლაცებო(კვერცეტინის) ჯგუფი.

**მეთოდები:** ცვლილებების რეგისტრაციისა და შესაფასებლად კვლევა დაკომპლექტდა სისხლის საერთო ანალიზის სკრინინგით და კიბეზე ასვლის ტესტით.

**შედეგები:** 50 მგ დასატინიბის 500 მგ კვერცეტინის ერთდროულმა მიღებამ აჩვენა აშკარა სენოლიტიკური ეფექტი. ეს დადასტურდა კიბეზე ასვლის ტესტის გაუმჯობესებული შედეგებით. სისხლის საერთო ანალიზმა კი აჩვენა, რომ ამ ორი პრეპარატის ასეთი დოზირების კომბინაცია დიდი ალბათობით უვნებელია.

**დასკვნა:** ეს შედეგები აჩვენებენ სენესცენტური უჯრედების შერჩევითი ელიმინაციის შესაძლებლობას ადამიანებში და სენოლიტიკური საშუალებების ეფექტურობას ჯანმრთელობისა და ფიზიკური შესაძლებლობების გასაუმჯობესებლად.

**საკვანძო სიტყვები:** დასატინიბი, კვერცეტინი, რეპლიკაციური დაბერება, სენესცენცია, სენოლიტიკი

**აბრევიატურები:**

SAT – კიბეზე ასვლის ტესტი;

CBC - სისხლის საერთო ანალიზი

SBP - სისტოლური არტერიული წნევა

DBP - დიასტოლური არტერიული წნევა

IPF - იდიოპათიური ფილტვის ფიბროზი

NO - აზოტის ოქსიდი

D+Q - დასატინიბი + კვერცეტინი ჯგუფი

D+P - დასატინიბი + პლაცებო ჯგუფი

Q+P – კვერცეტინი + პლაცებო ჯგუფი

P+P – პლაცებო + პლაცებო ჯგუფი

## შესავალი

დადასტურებულია, რომ სენესცენტური უჯრედები მრავალუჯრედიანი ცხოველური/ადამიანის ორგანიზმებში ინტოქსიკაციის მთავარი წყაროა. მათი წარმოშობის მექანიზმი აქამდე გაურკვეველია. სენესცენტური უჯრედების ნაწილობრივი აღმოფხვრის ექსპერიმენტის შედეგები შესაძლოა აიხსნას რეპლიკატიური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული თეორიით (Tkemaladze and Chichinadze, 2005).

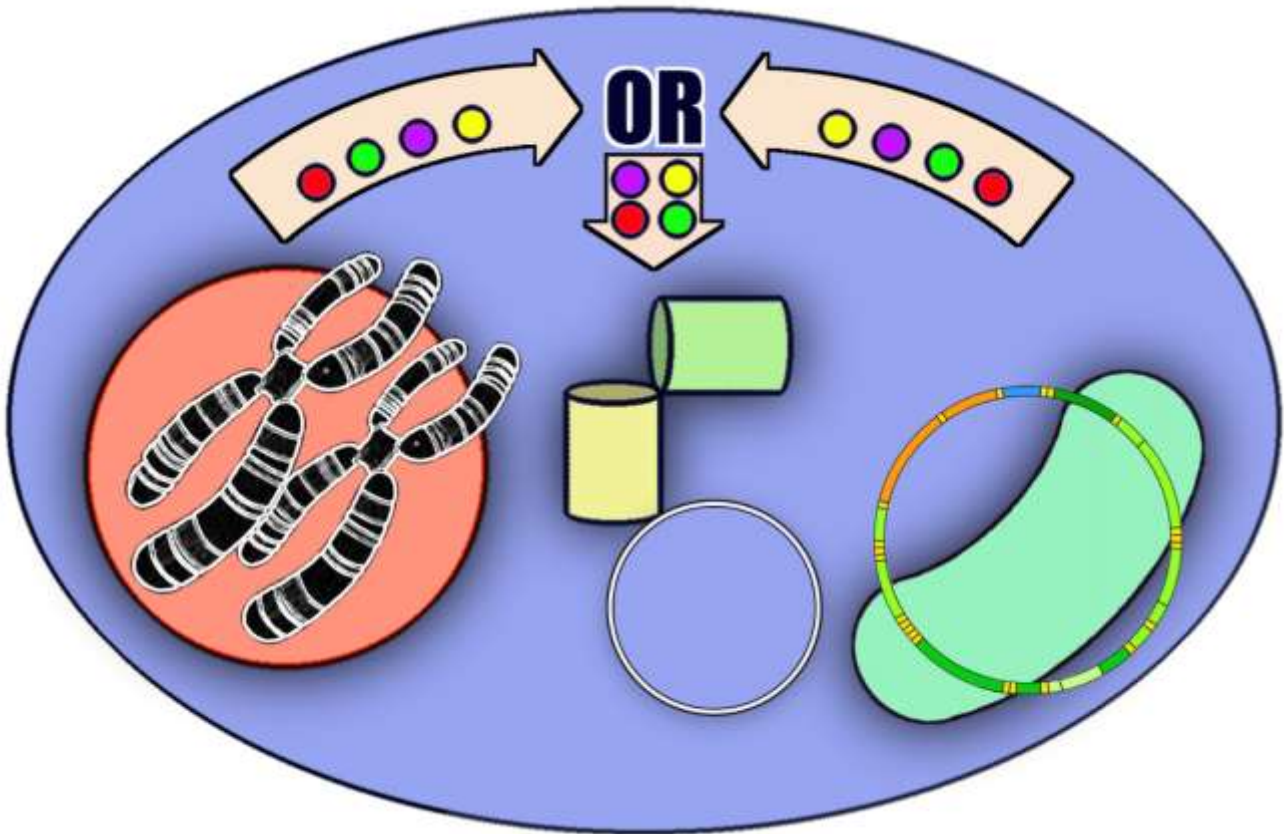
ცენტრიოლების დაშლა მეიოზური პიფველი გაყოფის პროფაზის დროს (Hartung and Stahl, 1977) შესაძლოა მოწმობს, რომ დიფერენცირებულ, მაღალი ციტოგენეტიური სტატუსის მქონე, პოტენციაში შეზღუდულ უჯრედში აღდგა ტოტიპოტენცია- „ნულოვანი“ ციტოგენეტიკური სტატუსი.

სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად მიღებული ტოტიპოტენტური ზიგოტა იყოფა და წარმოშობს პირველი თაობის 2 ტოტიპოტენტურ უჯრედს. ეს უჯრედები ასევე იყოფიან და წარმოქმნიან ტოტიპოტენტურ უჯრედების მომდევნო თაობას. თითოეული უცენტრიოლო უჯრედიდან შეიძლება განვითარდეს მონოზიგოტური (MZ) ტყუპები. და ასე გრძელდება სანამ გარკვეულ თაობაში არ წარმოიქმნება ცენტრიოლები de novo (Abumuslimov et al., 1994).

ცენტრიოლების წარმოქმნის თაობიდან უჯრედები კარგავენ ტოტიპოტენციას (Ishiuchi and Torres-Padilla, 2013) და გადადიან შეუქცევადი დიფერენციაციის გზაზე - ისინი იძენენ გარკვეულ ციტოგენეტიკურ სტატუსს, რომელიც იცვლება შემდეგი ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად მომდევნო თაობის უჯრედებში (Tkemaladze and Chichinadze, 2008). ციტოგენეტიკური სტატუსის შეცვლა ნიშნავს, რომ მანამდე აქტიური გენური ქსელი გამორთო, ხოლო მეორე გააქტიურდა და ჩაირთო (Roy and Kundu, 2014). უჯრედების თაობების რაოდენობა, ზიგოტიდან დაწყებული, შეზღუდულია ჰეიფლიკის ლიმიტით (Hayflick, 1997) - დაპროგრამებული აპოპტოზი აქტიურდება უჯრედების ბოლო თაობაში.

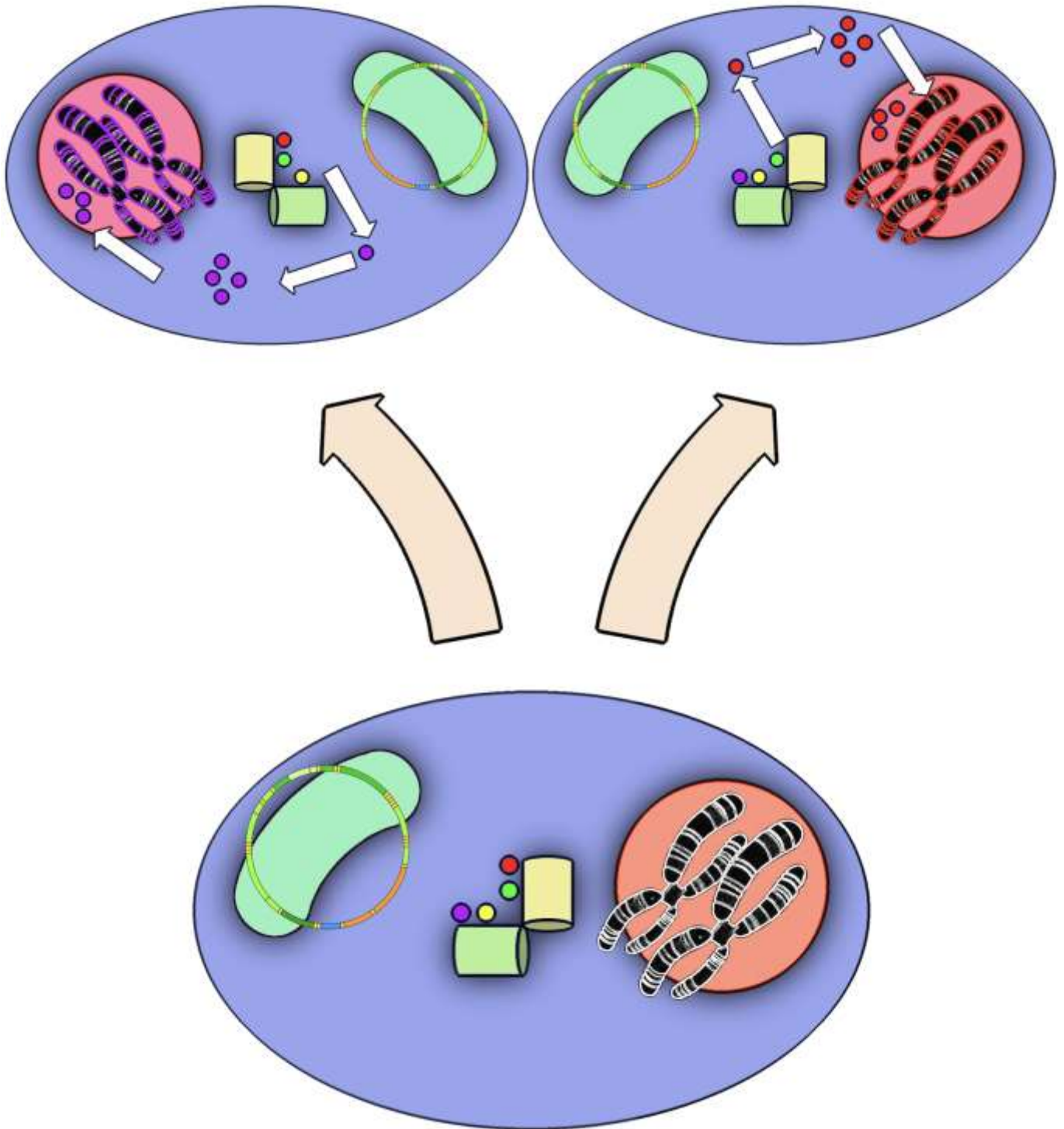
რეპლიკაციური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული თეორიის მიხედვით შესაძლებელია:

1. სომატური უჯრედების გაყოფის "მრიცხველის" სტრუქტურა ფიზიკურად დაკავშირებულია ცენტრიოლებთან. ეს სტრუქტურები შედგება რნმ/ცილების სხვადასხვა მცირე მოლეკულური რგოლებისგან. ერთი სტრუქტურა დაკავშირებულია ერთ ცენტრიოლთან, ხოლო მეორე დაკავშირებულია მეორე ცენტრიოლთან. თითოეული სტრუქტურა განსხვავდება მცირე მოლეკულების ნაკრებით.
2. ცენტრიოლების de novo ფორმირებამდე, ბირთვული/მიტოქონდრიული დნმ-ის საფუძველზე, წარმოიქმნება დიფერენციაციის, ერთმანეთისგან განსხვავებული, ინდუქტორებით დაკოპლექტებული სტრუქტურები - შესაბამის ცენტრიოლისათვის.



*ნახატი 1. თითოული ცენტრიოლი შეიცავს დიფერენციაციის ინდუქტორების განსხვავებულ კომპლექსს. ისინი ასოცირდებიან შესაბამის ცენტრიოლებთან.*

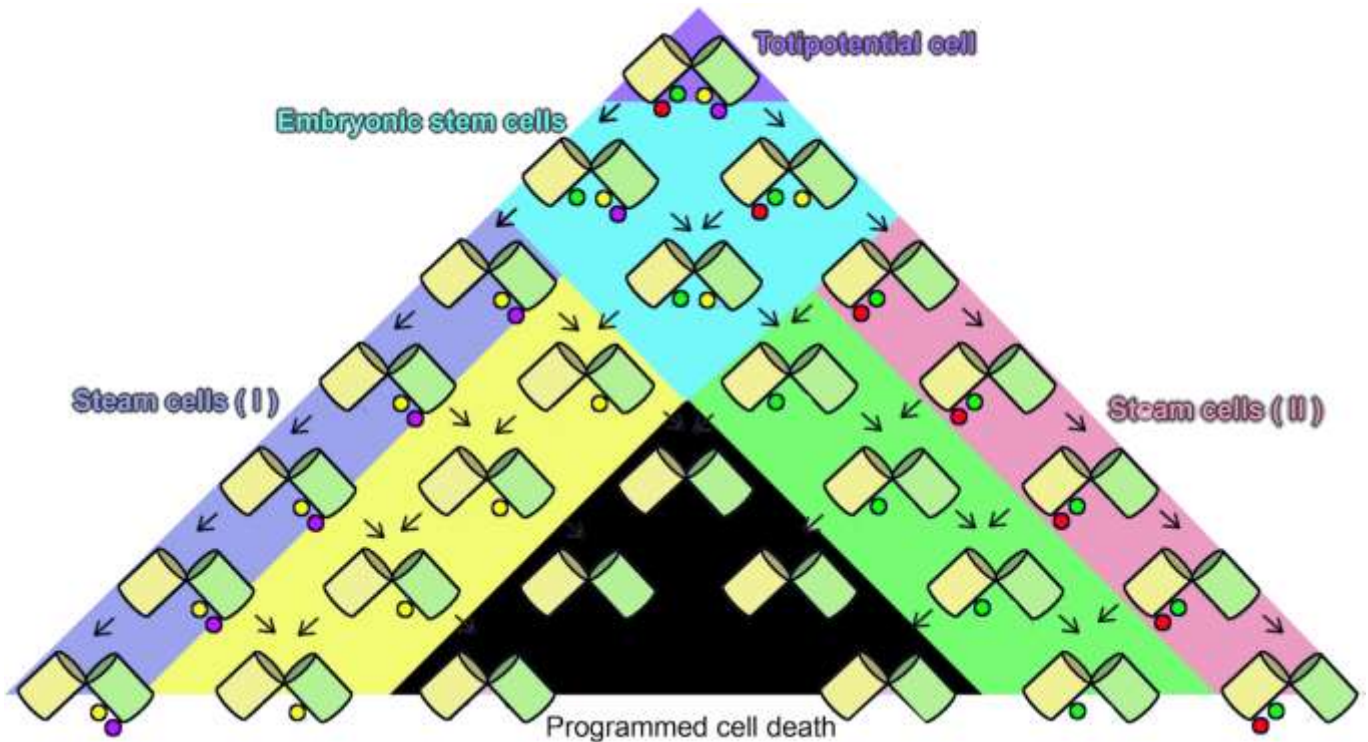
3. ცენტრიოლების რედუპლიკაციამდე ხდება დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურების რედუპლიკაცია ახალი ცენტრიოლებისათვის. ახლად სინთეზირებული დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურას აკლდება ერთი, პროქსიმალური ინდუქტორი.
4. ასიმეტრიული მიტოზი გულისხმობს, რომ ერთ უჯრედ-შთამომავალში გამონთავისუფლდება ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორი, ხოლო მეორე უჯრედ-შთამომავალში გამონთავისუფლდება მეორე(სხვა) დიფერენციაციის ინდუქტორი. ხდება ინდუქტორის ზეგავლენა ბირთვის დნმ-ზე - შეუქცევადი დიფერენციაცია.



**ნახატი 2.** ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად, ცენტრიოლების რედუპლიკაციის პროცესში ხდება შეუქცევადი დიფერენციაციის ინდუქტორების გამონთავისუფლება. ტოტიპოტენტური წინაპარი უჯრედი ბადებს ორ სხვა და სხვა შთამომავალ უჯრედს- ერთში ირთვება ერთი გენური ქსელები, ხოლო მეორეში მეორე, სულ სხვა გენური ქსელები.



5. სანამ ორივე ინდუქტორების სტრუქტურა ჯერ კიდევ შეიცავენ დიფერენციაციის ინდუქტორებს, შთამომავალი უჯრედები ფლობენ ემბრიონალური ღეროვანი უჯრედების პოტენციალს.
6. როცა ასიმეტრიული გაყოფების შედეგად ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა დაიცლება ინდუქტორებისაგან და მეორე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა ჯერ კიდევ შეიცავს ინდუქტორებს, შთამომავალი უჯრედი ფლობს ზრდასრული რეროვანი უჯრედის პოტენციალს.
7. როცა ასიმეტრიული გაყოფების შედეგად ორივე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა დაიცლება ინდუქტორებისაგან უჯრედი აღწევს ჰეიფლიკის ლიმიტს.



ნახატი 3. ტოტიპოტენტური უჯრედებში დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურები სრულად არის დაკოპლექტებული. ემბრიონალურ ღეროვან უჯრედებში ერთ ან ორივე დიფერენციაციის სტრუქტურას აკლია შეზღუდული პოტენციალის შესაბამისი ინდუქტორი. ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებში ერთ-ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა სრულიად ცარიელია ინდუქტორებისაგან. საინტერესოა, რომ არსებობს სულ ორი კლასი ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებისა, რაც ხსნის სომატური და გონადური ვექტორების არსებობას. ორივე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურისა დაცარიელება იწვევს დაპროგრამირებულ სიკვდილს. ასევე საინტერესოა, რომ ერთი ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად წარმოქმნილ სხვა და სხვა ციტოგენეტიკურ ვექტორს შეუძლია შემდეგ ასიმეტრიული გაყოფისას აწარმოონ ერთნაირი ციტოგენეტიური სტატუსის მქონე შთამომავალი უჯრედები, რაც ხსნის მეზოდერმის წარმოქმნას როგორც ენდოდერმიდან, ასევე ექტოდერმიდან და სხვა მსგავს ფაქტს.

8. სენესცენტური უჯრედების წარმოქმნა დიდი ალბათობით არის ფასი უჯრედების შეუქცევადი დიფერენციაციისათვის. ზრდის პროცესში წარმოქმნილი სენესცენტური



უჯრედების წარმოქმნა მცირეა და ფასიც მისაღებია- წარმოქმნება და იზრდება ქსოვილები და ორგანოები.

- როცა ორგანიზმი დაასრულებს ზრდას, რეგენერაციის პროცესები არ ქმნის ახალ სასარგებლო ქსოვილებს- მხოლოდ ხოცავს მოძველებულ(არასენესცენტურ) უჯრედებს და ანაცვლებს მათ ახალი უჯრედებით. სამაგიეროდ მუდმივად იზრდება დაპროგრამირებული სენესცენტური უჯრედების რაოდენობა როგორც რეგენერაციის თანმხლები მოვლენა.

სენესცენტური უჯრედებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის ზრდის გამო ორგანიზმის დაბერების თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია მაღალტოქსიკური სენესცენტური უჯრედების უსაფრთხო ელიმინაციის მეთოდების ძიება. თავიდანვე კვლევა დაიწყო სხვა და სხვა არსებული პრეპარატების ეფექტური კომბინაციის მოძიებაში. ერთ-ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ თავგებში სენესცენტური უჯრედების უსაფრთხო ელიმინაცია მოხდა დასატიინიბისა და კვერცეტინის კომბინაციით, ჯვარედინი ეფექტით (Roos et al., 2016). ექსპერიმენტის მიზანი იყო იგივე წყვილი პრეპარატის გამოცდა ადამიანზე.

## მასალა და მეთოდები

### მონაწილეები

ექსპერიმენტი მოიცავდა 36 - 60 წლის 64 მამაკაც მოხალისეზე. საშუალო ასაკი იყო 53,1 წელი. მათი უმრავლესობა ეწეოდა უმოძრაო ცხოვრების წესს, ზოგი მწვეელი იყო, ზოგი ზომიერად ღებულობდა ალკოჰოლს. მონაწილეებს არ ჰქონდათ რაიმე კონკრეტული დაავადება, რომელსაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა ექსპერიმენტზე. 64 მონაწილე თანაბრად დაიყო 4 განსხვავებულ ჯგუფად. როგორცაა D+Q, D+P, Q+P და P+P. D+Q ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ დასატიინიბს და 500 მგ კვერცეტინს. D+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ დასატიინიბს და 500 მგ პლაცებოს. Q+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ პლაცებოს და 500 მგ კვერცეტინს. P+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ პლაცებოს და 500 მგ ასევე პლაცებოს. ქვერცეტინის მიღება ხდებოდა საუზმემდე 30 წუთით ადრ, დასატიინიბის საუზმის შემდეგ- 5 დღის განმავლობაში. ყველა მონაწილემ უზრუნველყო ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის შესაბამისად.

### რეაგენტები

დასატიინიბი არის ტიროზინკინაზას ინჰიბიტორი, რომელიც გამოიყენება კიბოს სამკურნალოდ (Montero et al., 2011) და ცნობილია, რომ აფერხებს EFNB-დამოკიდებულ აპოპტოზის დათრგუნვას. დასატიინიბი (50 მგ) მიღებული იყო LC Laboratories- დან.

კვერცეტინი არის ბუნებრივი ფლავონოლი, PI3K-ს ინჰიბიტორი (Bruning, 2013; Olave et al., 2010). კვერცეტინი (500 მგ) იყო მიღებული Sigma-Aldrich Co.-სგან (St. Louis, MO, USA, Q4951).

### სტატისტიკური ანალიზი

ყველა მონაცემი წარმოდგენილი იყო საშუალოდ  $\pm$  სტანდარტული გადახრის სახით. მნიშვნელობები ჯგუფების შორის დამოკიდებული ცვლადებისთვის განალიზებული იყო იმის დასადგენად, იყო თუ არა განაწილებები ნორმალური- კოლმოგოროვ-სმირნოვის (K-S) ნორმალურობის ტესტის გამოყენებით.

შედარება ვარჯიშამდე და შემდგომ განხორციელდა Paired-Samples T ტესტის პროცედურის მეშვეობით ტესტებს შორის განსხვავებების შესამოწმებლად. იგი ასევე გამოიყენებოდა განსხვავებების შესადარებლად წინასატესტო ME და EE და პოსტ-ტესტებისთვის ME და EE. მნიშვნელობათა დონე დაყენდა  $\alpha = 0.05$  და  $0.01$ . კვლევის შედეგების შესაფასებლად გამოყენებული იქნა სტატისტიკური პროგრამა SAS.

### სამედიცინო სკრინინგი

სამედიცინო სკრინინგი შედგებოდა სისხლის სრული კლინიკური საერთო ანალიზისგან (CBC), C- რეაქტიული ცილის და კრეატინინის სისხლში შემცველობის ტესტისგან. ჩატარდა მონაწილეებზე დასატინიზის და ქვერცეტილის მიღებიდან ერთი დღით ადრე და მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ. CBC მოიცავდა ყველა ძირითად პარამეტრს. მონაწილეთა ვენური სისხლი შეგროვდა ანტიკოაგულანტ EDTA იან პრობირებში. დიფერენციალური სრული სისხლის ანალიზი განისაზღვრა Beckman Coulter-ზე. C- რეაქტიული ცილის კონცენტრაცია და კრეატინინის სისხლის ტესტი განისაზღვრა Beckman-ის ავუო-ანალიზატორზე.

### კიბეზე ასვლის ტესტი (SAT)

სენოლიტიკური ეფექტის გასაზომად გამოყენებულ იქნა კიბეზე ასვლის ტესტი (SAT) (Teh and Aziz, 2000). პირველი ტესტი ჩატარდა დასატინიზის და ქვერცეტილის მიღების დაწყებამდე ერთი დღით ადრე და მეორე ტესტი ამ წყბილი პრეპარატების მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ. SAT ჩატარდა შემთხვევით შერჩეულ კორპუსში. მონაწილეებს მოეთხოვათსწრაფი ტემპით 4 სართულის კიბეებით ასვლა.

მე 4- ე სართულზე ასვლისას მთლიანი ვერტიკალური მანძილი იყო 12,48 მეტრი. ეს ვერტიკალური მანძილი შედგებოდა საფეხურების რაოდენობას და შეჯამდა შემდეგნაირად:

საფეხურის სიმაღლე = 13 სმ

ნაბიჯების რაოდენობა კიბის მარშზე = 12 ნაბიჯი

კიბის მარშების რაოდენობა = 8.

მაშასადამე, 4 სართულის ვერტიკალური სიმაღლე = ((13 სმ x 12 საფეხური) x 8 მარში) = 1248 სმ = 12,48 მ.

მონაწილეები წინასწარ ნათლად გაეცნენ SAT-ის მოთხოვნებს. მათ სჭირდებოდათ სწრაფი, მაგრამ თანაბარი ტემპით ასვლა ტესტის განმავლობაში.

მათ გაიარეს გახურების სტანდარტიზებული პროტოკოლი, რომელიც შედგებოდა შესაბამისი კუნთების ხუთწუთიანი გაჭიმვისგან.

სავარჯიშო ჩაცმულობა სავალდებულო იყო: კერძოდ, შორტები, მაისურები და სპორტული ფეხსაცმელი. კიბეზე ასვლა იწყებოდა ხუთწუთიანი დასვენების ინტერვალით სტანდარტული შეხურებისა და SAT- ს შორის.

სისტოლური (SBP) და დიასტოლური არტერიული წნევა (DBP) იზომებოდა შეხურებამდე და როგორც კი მოხალისე გაივლიდა 4 სართულს და მე 5-ე სართულს მიღწევდა. შემდეგ იზომებოდა მათი SBP და DBP კიდევ 4 ჯერ 10 წუთიანი ინტერვალით.

მთლიანობაში მთელ პროცესს დაახლოებით 40-45 წუთი დასჭირდა.

### **კვლევა ცხოველებში**

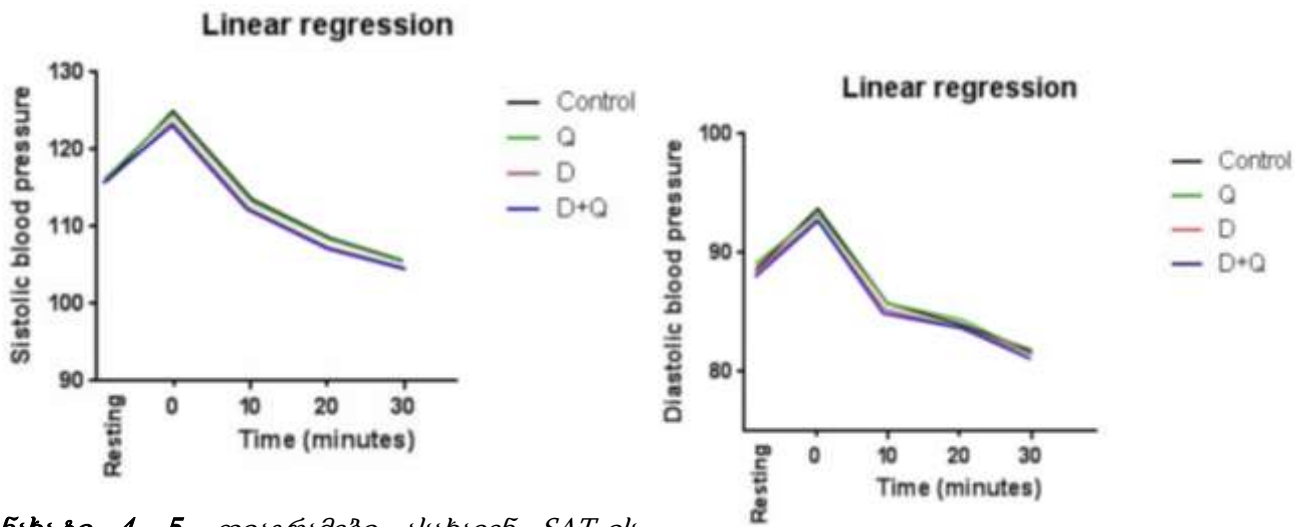
Mayo Clinic-ის მკვლევარებმა გამოსცადეს, გააუმჯობესებს თუ არა 24 თვის თაგვების ფიზიკურ კონდიციას, D+Q- თი მკურნალობა. ეფექტს ზომავდნენ გულის განდევნის ფრაქციით (გულის მოცულობის ფრაქცია, რომელიც ამოტუმბულია ყოველი გულის შეკუმშვის დროს) და სისხლძარღვთა პასუხებით აცეტილქოლინზე, ნიტროპრუსიდზე და U46619-ზე. D+Q- ს შესაბამისი დოზა ტაგვებს მიეცემოდათ 5 დღე. D+Q მიცემის ეფექტი იზომებოდა 48 საათის შემდეგ. იმისდა მიუხედავად, რომ თაგვები შედარებით მდგრადები არიან ასაკთან დაკავშირებული სისტოლური დისფუნქციის განვითარების მიმართ, 24 თვის თაგვების D+Q- თი მკურნალობამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და ფრაქციული დამოკლება.

ეს მონაცემები ვარაუდობს, რომ სენესცენტური უჯრედები, სავარაუდოდ, ახდენენ მავნე ზეგავლენას გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციონირებაზე ორგანიზმის დაბერებასთან ერთად და რომ სენესცენტური უჯრედების მწვავე კლირენსი შეიძლება იყოს ახალი თერაპიული მიდგომა გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციის გასაუმჯობესებლად და ხანდაზმულებში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისგან ავადობისა და სიკვდილიანობის შესამცირებლად (Zhu et al., 2015).

### **შედეგები**

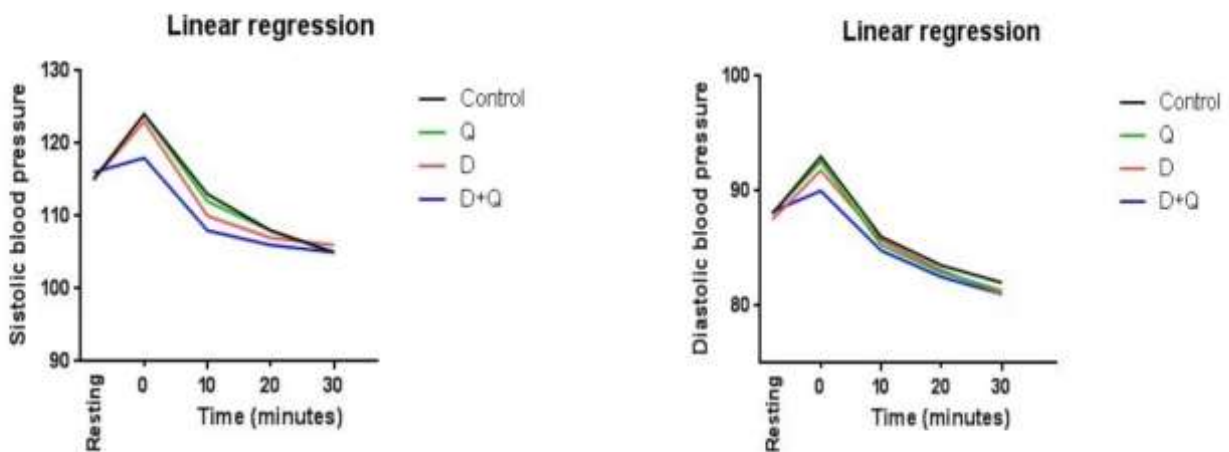
მოხალისე მამაკაცებზე ჩატარებულმა CBC, C-რეაქტიული ცილის და კრეატინინის სისხლის ტესტის შედეგებმა არ აჩვენა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილება 50 მგ დასატანიბის და 500 მგ ქვერცეტილის მკურნალობის შედეგად. პრეპარატების მიღებამდე ერთი დღით ადრე

ჩატარებულმა SAT-ის ტესტმა აჩვენა, რომ ყველა მონაწილის SBP და DBP შედეგები პრაქტიკულად ერთსა და იმავე დონეზე იყო.



**ნახატი 4, 5.** დიაგრამები ასახავენ SAT-ის ტესტის SBP-ს და DBP-ს შედეგებს სანამ მოხალისეები დაიწყებდნენ დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღებას.

მეორე SAT-ის ტესტმა, რომელიც ჩატარდა დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ, აჩვენა SBP-ს აშკარა ცვლილება D+Q ჯგუფში და უმნიშვნელო ცვლილება D+P-ის ჯგუფში. Q+P და P+P ჯგუფში ცვლილებები არ დაფიქსირდა. რაც შეეხება DBP-ს, ის პრაქტიკულად უცვლელი დარჩა.



**ნახატი 6, 7.** დიაგრამები ასახავენ SAT-ის ტესტის SBP-ს და DBP-ს შედეგებს დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ.

## დისკუსია

ორგანიზმში სენესცენტური უჯრედების ზომიერმა ელიმინაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილების, ორგანოების და მთლიანად ორგანიზმის ყოველდღიური ინტოქსიკაციის შემცირება. SAT-ის შედეგებმა აჩვენა, რომ ადამიანის სხეული ადვილად იტანს 50 მგ დასატანების და 500 მგ ქვერცეტილის ერთდროულ მიღებას 5 დღის განმავლობაში და შედეგად უმჯობესდება ფიზიკური კონდიცია, ასევე უმჯობესდება არტერიული წნევა და ტვირტვის შეწმდეგ. სამწუხაროდ ჯერ არ არის ჩატარებული საკმარისი კვლევა იმის შესახებ, თუ როგორ იცვლება სისტოლური წნევის დაბრუნება დასვენების მდგომარეობაში ვარჯიშის შემდეგ ასაკთან ერთად.

უნდა აღინიშნოს, რომ ატარებული კვლევა იძლევა პირველად მტკიცებულებას, რომ სენოლიტიკებმა შეიძლება შეამსუბუქონ ფიზიკური დისფუნქცია არა მარტო პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში, არამედ პაციენტებშიც. სასურველია D+Q-ის სენოლიტიკური ეფექტის შეფასება უფრო დიდ რანდომიზებულ კვლევებში, რომლებიც ორიენტირებული იქნებიან დაბერებასთან დაკავშირებული დაავადებების სენოლიტიკურ თერაპიაზე.

რაც შეეხება ჩატარებულ კვლევას, არ დაფიქსირებულა რაიმე გართულება D+Q თერაპიის გამო. ეს ალბათ იმის გამოა, რომ შეირჩა მინიმალური (მაგრამ საკმარისი) დოზები. თუმცა ის ფაქტი, რომ ექსპერიმენტში მოანაწილე მოხალისეები პრაქტიკულად ჯანმრთელები იყვნენ, უმდა იყო მიღებული მხედველობაში.

დამატებით უნდა იტყვას, რომ პრაქტიკულად ყველამ D+Q ჯგუფიდან აღნიშნა სახსრებში სიმსუბუქე D+Q-ის მიღებიდან მეორე დღესვე. ამ მხრივ საინტერესო იქნებოდა სახსრების შემოწმება შემდგომ კვლევებში.

კვლევა ორიენტირებული იყო არა იმ ეფექტებზე, რომლებიც გამოვლინდებოდა ორგანიზმში D+Q-ს არსებობის დროს, არამედ იმ ეფექტებზე, რომლებიც გამოვლინდებოდა მას შემდეგ, რაც D+Q სხეულს დატოვებდა. ამიტომაც მეორე SAT ტესტი ჩატარდა D+Q-ის ბოლო მიღებიდან 16 დღის შემდეგ.

ის ფაქტი, რომ სენოლიტიკური ეფექტი შენარჩუნებულია ამდენი ხნის განმავლობაში, აიხსნება დაბერების უჯრედების ნაწილობრივი ელიმინაციით და არა უშუალოდ პრეპარატების მიერ გააქტივირებულ უნარებზე.

D+P ჯგუფის უმნიშვნელო (D+Q კომბინაციასთან შედარებით) სენოლიტიკური გაუმჯობესება რთულად ასახსნელია. მეტად მოსალოდნელი იყო Q+P ჯგუფში, რაც არ მოხდა. შესაძლოა Q+P ჯგუფში მაინც იყო თუნდაც მცირე სენოლიტიკური ეფექტი, მაგრამ SAT ტესტმა ის ვერ გამოვლინა. კარგი იქნება, თუ შემდეგ კვლევებში გააკეთდება დამატებითი ტესტები, რომლებსაც შეუძლებათ Q+P ჯგუფებში სენოლიზური ეფექტის გამოვლენა.



## დასკვნა

D+Q ჯგუფის მონაწილეებმა, რომლებიც პერორალურად იღებდნენ დღეში ერთხელ საუზმემდე 30 წუთით ადრე 500 მგ კვერცეტინი და საუზმის შემდეგ 50 მგ დასატინიბს ხუთი დღის განმავლობაში, აჩვენეს ფიზიკური გამძლეობის გაუმჯობესება. ამ ორი პრეპარატის ერთობლივმა მიღებამ აჩვენა აშკარა სენოლიტიკური ეფექტი და მათი ამ დოზებით ერთდროული გამოყენება უვნებელია.

## წყაროები:

1. Abumuslimov et al., (1994). An electron microscopic study of centriole and centrosome morphogenesis in the early development of the mouse. *Tsitologiia*.
2. Bruning, (2013). Inhibition of mTOR signaling by quercetin in cancer treatment and prevention. *Anticancer Agents Med Chem*.
3. Campisi and d'Adda di Fagagna, (2007). Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*.
4. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 21(3), 367-371. PMID: 19432168
5. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012a). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 25(1), 23-28. PMID: 22708440
6. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012b). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 31(3), 172-183. doi: 10.1080/15257770.2011.648362. PMID: 22356233
7. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012c). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology*, 2(4), 287-291
8. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. *Protoplasma*, 250(1), 397-405. doi: 10.1007/s00709-012-0422-6. Epub 2012 Jun 10. PMID: 22684578
9. Coppé et al., 2008. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301
10. Coppé et al. 2010. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
11. Hartung and Stahl, 1977. Preleptotene chromosome condensation in mouse oogenesis. *Cytogenet Cell Genet*. DOI: 10.1159/000130777
12. Hayflick L, 1997. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc)*.
13. Ishiuchi and Torres-Padilla, 2013. Towards an understanding of the regulatory mechanisms of totipotency. *Curr Opin Genet Dev*. DOI: 10.1016/j.gde.2013.06.006.

14. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research* Vol. 2, 22-31. doi: <https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D>
15. Justice et al., 2019. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052.
16. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
17. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). To topology of anti-terrorist and anti-criminal technology for educational
18. Montero et al., 2011. Inhibition of SRC family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res*. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2616.
19. Olave et al., Upstream stimulatory factor-2 mediates quercetin-induced suppression of PAI-1 gene expression in human endothelial cells. *J Cell Biochem*. DOI: 10.1002/jcb.22760.
20. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., .. & Azmaiparashvili, Z. (2019). System components of health and innovation for the organization of nano-biomedic ecosystem technological platform. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.
21. Roos et al., 2016. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. DOI: 10.1111/accel.12458.
22. Roy and Kundu, 2014. Gene regulatory networks and epigenetic modifications in cell differentiation. *IUBMB Life*. doi: 10.1002/iub.1249
23. Teh and Aziz, 2000. A stair-climb test of cardiorespiratory fitness for Singapore. *Singapore Med J*. PMID: 11296784
24. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. *Cell biology international*, 29(5), 370-374. doi: 10.1016/j.cellbi.2005.03.003. PMID: 15886028.
25. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 1288-1303. doi: 10.1007/s10541-005-0261-6. PMID: 16336191
26. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 339-342. doi: 10.1089/rej.2009.0904. PMID: 20426623
27. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen. DOI: 10.5772/33420
28. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3.
29. Tkemaladze, J. (2022). Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in *Schmidtea mediterranea* Ciw4. Available at SSRN 4257823.

30. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761. doi: 10.1007/s11033-022-08203-5. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583780
31. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>
32. Tkemaladze, J. (2023). Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 156–170. <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17>
33. Zhu et al., 2015. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. DOI: 10.1111/accel.12344.
34. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017). К топологии антитеррористических и антикриминальных технологии для образовательных программ. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017* (pp. 284-287).
35. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., ... & Азмайпарашвили, З. А. (2017). Системные составляющие здравоохранения и инноваций для организации европейской нано-биомедицинской экосистемной технологической платформы. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017* (pp. 365-368).
36. Ткемаладзе Д., Цомаиа Г., Жоржолиани И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. *Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.* <https://www.ipai.net.ua/uk/arch-2001-3#>
37. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. *Биохимия*, 70(11), 1566-1584.
38. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). Новый класс рнк и центросомная гипотеза старения клеток. *Успехи геронтологии*, 25(1), 23-28.
39. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. *Успехи геронтологии*, 21(3), 367-371

# Cross-senolytic effects of dasatinib and quercetin in humans

Jaba Tkemaladze

Head of Human Rejuvenation Technology Development, Longevity Clinic Georgia Inc

orcid: 0000-0001-8651-7243

---

## Abstract

**Introduction:** Senescent cells are toxic cells. Their number increases every day and after some time it leads to the appearance of signs of aging. Senescent cells cause age-related pathologies.

**Objective:** Simultaneous administration of dasatinib and quercetin in *Ercc1- $\Delta$*  mice resulted in the partial killing of senolytic cells and improved and prolonged health, age-related symptoms and pathologies. We decided to test the senolytic effect of the combination of dasatinib and quercetin in humans.

**Study Design:** A clinical study was conducted on 64 male volunteers aged 36 years and older. Our volunteers were divided into 4 groups, each with 16 people. The D+Q group received 50 mg dasatinib and 500 mg quercetin together once daily for 5 days. Other groups: D+P - dasatinib + placebo group; Q+P – quercetin + placebo group; P+P – placebo (dasatinib) + placebo (quercetin) group.

**Methods:** The study was completed by screening a blood count and a stair ascending test to register and evaluate the changes.

**Results:** Co-administration of 50 mg dasatinib with 500 mg quercetin showed a clear senolytic effect. This was confirmed by the improved results of the stair ascending test. A general blood test showed that the combination of these two drugs in such a dosage is most likely to be harmless.

**Conclusion:** These results demonstrate the possibility of selective elimination of senescent cells in humans and the effectiveness of senolytic agents in improving health and physical performance.

**Keywords:** dasatinib, quercetin, replicative ageing, senescence, senolytic

## ალუბლის (*Prunus cerasus* L.) ინტროდუცირებული ჯიშების დახასიათება

ელენე მალაკელიძე<sup>1</sup>; ზვიად ბობოქაშვილი<sup>2</sup>; ვანო კაკაშვილი<sup>3</sup>; ლაშა ციგრაშვილი<sup>4</sup>; მარინა ვახტანგაშვილი<sup>5</sup>

<sup>1</sup>სოფლის მეურნეობის აკადემიური დოქტორი, სსიპ სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი. მეხილეობის კვლევის სამსახური. <sup>2</sup>ასოცირებული პროფესორი, სოფლის მეურნეობის აკადემიური დოქტორი, სსიპ სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი. მეხილეობის კვლევის სამსახური; <sup>3</sup>მაგისტრი; <sup>4</sup>ბაკალავრი; <sup>5</sup>მაგისტრი

### აბსტრაქტი

სტატიაში წარმოდგენილია საქართველოში უკანასკნელ ხანებში ინტროდუცირებული უცხოური სლექციის ალუბლის ჯიშების: კარნეოლი, მონტმორანსი, შატენმორელი აგრობიოლოგიური შესწავლისა და პომოლოგიური აღწერის შედეგები.

კვლევა განხორციელდა სსიპ სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის, მეხილეობის კვლევის სამსახურის მიერ, 2018-2022 წლებში, საკოლექციო ბაღში (სოფ. ჯილაურა, მცხეთის მუნიციპალიტეტი). კვლევა მოიცავდა შემდეგი სამეცნიერო სამუშაოების განხორციელებას: ჯიშების პომოლოგიური აღწერა, ფენოლოგიური ფაზების მიმდინარეობის კალენდარული ვადების განსაზღვრა, ბიოლოგიური-სამეურნეო მახასიათებლების (მოსავალი, მავნებელ-დაავადებების მიმართ გამძლეობა, ნაყოფის მექანიკური და ბიოქიმიური მაჩვენებლები) შესწავლა-შეფასება.

შესწავლის მონაცემების ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ჯიშები (შატენმორელი, მონტმორანსი და კორნეოლი) ხასიათდებიან მაღალი მოსავლიანობით, გამორჩეული სასაქონლო-საგემოვნო თვისებებით და შესაძლებელია მათი რეკომენდება საქართველოს მეხილეობის წამყვან რეგიონებში ალუბლის სორტიმენტის გაუმჯობესების მიზნით.

**საკვანძო სიტყვები:** ნაყოფი, ჯიში, ყვავილი, დამტვერვა, მოსავალი.

### შესავალი

ალუბალი სინათლის და სითბოს მოყვარული კულტურაა. ამავე დროს არის საკმაოდ ყინვაგამძლეც და გვალვაგამძლეც. ალუბლის ფართოდ გავრცელებას ხელს უწყობს გარემო პირობების მიმართ შეგუების დიდი დიაპაზონი, მსხმოიარობაში ადრე შესვლა, უხვი და



რეგულარული მოსავალი. ალუბალი, ბლის მსგავსად, სინათლის და სითბოს მოყვარული კულტურაა, თუმცა საკმაოდ ყინვაგამძლეც არის. ნაყოფი ფართოდ გამოიყენება ძირითადად გადასამუშავებლად და ასევე მოიხმარება ნედლად. მისგან ამზადებენ წვენებს, კომპოტებს, მურაბას, ჩირს, ხილის ღვინოს, ლიქიორს, საკონდიტრო ნაწარმს და სხვ. ნაყოფი შეიცავს ნახშირწყლებს 10-12,5% (ჭარბობს გლუკოზა); ორგანულ მჟავებს 1,06-1,84%; პექტინოვან ნივთიერებებს 0,1-0,9%. ვიტამინ C 1,9-19,5მგ%, A და B ჯგუფის ვიტამინებს. ალუბლის ნაყოფი ვაშლთან შედარებით ორჯერ მეტი რაოდენობით შეიცავს რკინას. ამიტომ მისი მოხმარება სასარგებლოა ანემიის დროს [9,12, 17].

ალუბლის სახეობის წარმოშობის ძირითადი ცენტრი, მდებარეობს აღმოსავლეთ აზიაში, სადაც თავმოყრილია *Prunus*-ის გვარში არსებული სახეობების დიდი უმეტესობა ჩვეულებრივი ალუბალი (*Prunus cerasus L.*, 2n = 32), მრავალი მკვლევარის აზრით, წარმოიშვა ბლის (*Prunus avium L*) და სტეპის ალუბლის (*Prunus fruticosa L.*) სპონტანური შეჯვარებით. ასეთ ადგილებად განიხილება სამხრეთ კავკასია, მცირე აზია და ხმელთაშუა ზღვის ქვეყნები. ალუბალს უწოდებენ აღმოსავლეთ ევროპის ხილს, რადგან მსოფლიოს ამ ნაწილშია თავმოყრილი ალუბლის ჯიშების ძირითადი მწარმოებელი ქვეყნები [4, 6, 21].

კულტურული ჯიშები წარმოშობილია ალუბლის შემდეგი სახეობებიდან: ჩვეულებრივი ალუბალი (*C. vulgaris*), მჟავე ალუბალი (*C. austera*), ბორცვნარი ალუბალი (*C. collina*), სტეპის ალუბალი (*C. fruticosa*), ბალლოჯი (*C. mahaleb*). მათგან ყველაზე დიდი მნიშვნელობა აქვს ჩვეულებრივ ალუბალს. ნაყოფის შეფერვის მიხედვით ჯიშები იყოფა სამ ჯგუფად: მორელეები ანუ გრიოტები, მუქი ნაყოფებით და შეფერილი წვენით; ამორელეები - ვარდისფერი ნაყოფებით და შეუფერავი წვენით; დიუკები - ბლისა და ალუბლის ჰიბრიდები, მუქი მსხვილი ნაყოფებით [3, 5,8].

ბლის და ალუბლის გლობალური წარმოება მსოფლიოში შეადგენს 5,2 მილიონ ტონას (FAOstat 2020). ალუბლის ყველაზე დიდი მწარმოებელი ქვეყანაა თურქეთი (180 ათასი ტონა), სადაც 90% უკავია საგვიანო სიმწიფის პერიოდის ჯიშებს. შემდეგ მოდის რუსეთი, პოლონეთი, უკრაინა, ირანი, აშშ, სერბეთი, უნგრეთი. ამ ქვეყნებში ალუბლის წარმოება შეადგენს 36-160 ათასი ტონას. ალუბლის სამრეწველო ქვეყნებში ნაყოფი იკრიფება მექანიზირებული წესით - შეიკვრებით და ძირითადად გადასამუშავებელი დანიშნულება აქვს. ასეთი წესით კრეფისთვის ბალები შენდება ძლიერ საძირეზე, 1 ჰა-ზე მცენარეთა მცირე რაოდენობით (210-280 მცენარის ოდენობით) [11,14,16].

საქართველოში ალუბალი თითქმის ყველა კუთხეში გვხვდება როგორც ცალკეული ხეების, ასევე მცირე კორომების სახით. სამრეწველო მნიშვნელობით კი ამენებენ აღმოსავლეთ საქართველოში, კერძოდ ქართლში და კახეთში. ბლის და ალუბლის წარმოება საქართველოში შეადგენს 5,4 ათას ტონას (საქსტატი 2020). აქედან შიდა ქართლში იწარმოება 3,1 ათასი ტონა, ხოლოკახეთში 700 ტონა. საადრეო პროდუქციის მომცემი რაიონებია ქუთაისი, სამტრედია, წყალტუბო. საქართველოს ალუბლის სორტიმენტი ძირითადად წარმოდგენილია ადგილობრივი და რუსული სელექციის ჯიშებით[1,2,7]

საქართველოში ალუბლის კულტურის სორტიმენტის განახლების და ადგილობრივი ფერმერებისთვის დივერსიფიკაციის შესაძლებლობების გაუმჯობესების მიზნით კომპლექსური, საველე და ლაბორატორიული კვლევა განხორციელდა სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის, მეხილეობის კვლევის სამსახურის, ჯილაურას ექსპერიმენტულ ბაზაზე, გაშენებული ალუბლის ინტროდუცირებული ჯიშების საკოლექციო ბაღში.

აღნიშნული ჯიშები ინტროდუცირებულია რამდენიმე წლის წინ, მაგრამ მათ შესახებ არ არის ჩატარებული კომპლექსური სამეცნიერო კვლევა საუკეთესოების გამორჩევის მიზნით. არ არსებობს სარწმუნო სამეცნიერო კვლევები მოცემული ჯიშების გაშენების მიზანშეწონილების შესახებ.

### **კვლევის ობიექტი და მეთოდიკა**

კვლევის ობიექტია ალუბლის 3 ინტროდუცირებული ჯიში: კარნეოლი, მონტმორანსი, შატენმორელი მონტმორანსი. საკონტროლოდ აღებულია ადგილობრივი ჯიში ქართული ალუბალი.

ალუბლის ჯიშების პირველადი შესწავლა ჩატარდა 2018-22 წ.წ, ს/მ სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის - საგურამოს სოფ. ჯილაურას (მცხეთის რ-ნი) - საკოლექციო ნაკვეთში. ბაღი გაშენებულია 2010 წელს. 5,0X2.5,0მ კვების არეზე. ჯიშები ინტროდუცირებულია იტალიიდან, თითოეული ჯიშიდან, სააღრიცხვოდ გამოყოფილია 15 მცენარე, საძირე - კოლტი. კვლევა მოიცავდა შემდეგ ასპექტებს: მცენარის ცალკეული ორგანოების (ხე, ყლორტი, ყვავილი, ნაყოფი) აღწერას, UPOV-ის დესკრიპტორის მიხედვით [19]. ფენოლოგიური ფაზების კალენდარული ვადების აღრიცხვას: BBCH სკალის მოდიფიცირებული ვარიანტის მიხედვით[10,13]. ჯიშების ბიომეტრული და ბიოლოგიურ-სამეურნეო მახასიათებლები-აღრიცხვა ხის სიმაღლე, სიგანე, შტამბის დიამეტრი, მოსავალი (ერთი ხის საშუალო მოსავლიანობა კგ-ში და ტ/ჰა), მავნებელ-დაავადებების დაზიანების ხარისხი (5 ბალიანი სისტემით) და საველე გამძლეობა დაავადებების მიმართ, ხეხილოვანი, კენკროვანი და კაკლოვანი კულტურების ჯიშთაშესწავლის მეთოდიკის მიხედვით [15]. ჩატარდა ნაყოფის მექანიკური და ბიოქიმიური ანალიზი შესაბამისი მეთოდიკის შესაბამისად [18,20].

### **კვლევის შედეგები:**

#### **ფენოლოგიური დაკვირვებები**

ფენოფაზების მსვლელობაზე ჩატარებული დაკვირვებების შედეგად დადგინდა, რომ ალუბლის ჯიშები საშუალოდ ვეგეტაციას იწყებს მარტის მეორე დეკადაში. სავეგეტაციო პერიოდის დაწყების მიხედვით ჯიშებს შორის სხვაობა 6-10 დღეს შეადგენს. ყვავილობა იწყება აპრილის პირველ და მეორე დეკადაში და გრძელდება 8-10 დღე. შესწავლილი ჯიშებიდან ყველაზე ადრე ყვავილობას იწყებს ჯიში შატენმორელი, ყველაზე გვიან მონტმორანსი. ყვავილობის საშუალო პერიოდია 04 – 17 აპრილი.

## ბიომეტრია და მოსავლიანობა

ჯიშებზე ბიომეტრული დაკვირვების ჩატარების შედეგად გაირკვა, რომ ყველაზე კომპაქტური ვარჯით (6,01მ<sup>3</sup>) ხასიათდება ჯიში კარნეოლი, ხოლო ყველაზე ფართე ვარჯით ჯიში მონტმორანსი (14,5 მ<sup>3</sup>) (ცხრილი 1).

ალუბლის ჯიშების ხის პარამეტრები და მოსავლიანობა (2018-2022 წწ)  
ცხრილი 1

ჯიში	ხის სიმაღლე (მ)	შტამბის დიამეტრი (სმ)	ვარჯის მოცულობა (მ <sup>3</sup> )	ვარჯის პროექცია (მ <sup>2</sup> )	მოსავალი (კგ/მ <sup>3</sup> )	მოსავალი (კგ/მ <sup>2</sup> )	მოსავალი (კგ/ხე)
ქართული ალუბალი (საკონტ)	3,04± 0,11 <sup>b</sup>	12,4±0.12 <sup>b</sup>	13,2± 1,76 <sup>c</sup>	8,0± 0,43 <sup>c</sup>	1,4±1.22 <sup>b</sup>	2,3±1.22 <sup>b</sup>	19,2± 0.32 <sup>a</sup>
მონტმორანსი	3,34± 0,18 <sup>b</sup>	12,3±0.04 <sup>b</sup>	14,5± 1,30 <sup>c</sup>	8,16± 0,28 <sup>c</sup>	1,3 ±1.26 <sup>b</sup>	2,3±1.42 <sup>b</sup>	19,5±1.21 <sup>a</sup>
კარნეოლი	2,19± 0,22 <sup>a</sup>	10,6±0.56 <sup>a</sup>	6.01± 2,00 <sup>a</sup>	5,7± 0,51 <sup>a</sup>	2,38± 1.52 <sup>a</sup>	2,5±0.58 <sup>a</sup>	14,3±0.26 <sup>c</sup>
შატენმორელი	2,45± 0,14 <sup>a</sup>	9,78± 0,11 <sup>a</sup>	9,17± 1,67 <sup>b</sup>	7,38± 0,39 <sup>b</sup>	1,9± 1.28 <sup>b</sup>	2,4± 1,67 <sup>a</sup>	17,9±0.21 <sup>b</sup>
უას (LSD) P =0,05	1.22		0.41	0.64	0,25		4,14

შენიშვნა. ერთიდაიგივე ალფაბეტური ასოებით აღნიშნული მაჩვენებლები ერთ სვეტში ერთმანეთისგან არსებითად არ განსხვავდება Tukey-ის უას (LSD) P = 0,05 ტესტის მიხედვით.

როგორც მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, 1 ხიდან ყველაზე მაღალი საშუალო მოსავლიანობით გამოირჩა ჯიში - მონტმორანსი (19,5კგ/ხე), თუმცა სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით აღნიშნული სხვაობა საკონტროლო ჯიშთან, ქართული ალუბალი არა არსებითი და ამიტომ მისი მოსავლიანობა განიხილება, როგორც საკონტროლო ჯიშის მსგავსი. ამ ნიშნით, ასევე გამოირჩევა ჯიში შატენმორელი - 17,9კგ/ხე. ყველაზე დაბალი მოსავალი აღინიშნა ჯიშზე კარნეოლი -14,3კგ/ხე.

თანამედროვე ინტენსიური ბაღების შესაქმნელად, მნიშვნელოვანია მოსავლიანობის მაჩვენებელი 1 მ<sup>3</sup> ვარჯის მოცულობაზე. ეს მაჩვენებელი წარმოადგენს, ჩახშირებული ნარგაობის შექმნის საფუძველზე, მაღალეფექტიანი ბაღების გაშენების წინაპირობას. ამ

ნიშნით ყველაზე უფრო პროდუქტიულია ჯიში კარნეოლი - 2,38 კგ/მ<sup>3</sup>. ამ მაჩვენებლით ასევე გამოირჩევა ჯიში შატენმორელი - 1.9 კგ/მ<sup>3</sup>.

ალუბლის ჯიშების მოსავლიანობაზე დაკვირვებამ (2018-22წ.წ.) გვიჩვენა, რომ ჯიშები გამოირჩევიან ყოველწლიური, სტაბილური და მაღალი მოსავლით. წლების მიხედვით, ყველაზე მაღალი საშუალო მოსავლიანობა ახასიათებს ჯიშებს მონტმორანსი - 18,7კგ/ხე და შატენმორელი - 17,2კგ/ხე, ხოლო მიუხედავად გამორჩეული საგემოვნო და ვიზუალური მაჩვენებლებისა, დაბალია ჯიშის კარნეოლის მოსავალი - 14,0კგ/ხე.

**ალუბლის ჯიშების საშუალო მოსავლიანობა წლების მიხედვით (2018-2021 წწ)**

**ცხრილი 2**

ჯიში	საშუალო მოსავლიანობა (კგ/ხე)				საშუალო (კგ/ხე) (2018-21წ.წ)
	2018	2019	2020	2021	
ქართული ალუბალი (საკონტ)	16,55	14,0	16,0	15,0	16,0
მონტმორანსი	22,0	13,74	21,0	17,24	18,74
კარნეოლი	12,78	12,12	15,38	14,76	14,0
შატენმორელი	18,26	15,14	19,48	16,0	17,2

**ნაყოფების სიდიდე და ბიოქიმიური ანალიზი**

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ შესწავლილი ჯიშებიდან ყველაზე მსხვილი ნაყოფები ახასიათებს ჯიშს კარნეოლი, რომლის ნაყოფის საშუალო მასა შესაბამისად შეადგენს 6,47 გ, შემდეგ მოდის ჯიში შატენორელი - 5,54გ, ხოლო ჯიშის მონტმორანსის ნაყოფები მასით დაახლოებით საკონტროლო ჯიშის მასის ტოლია 5,0გ (იხ. ცხრილი 3).

ნაყოფების ხსნადი მშრალი ნივთიერების შესწავლის მონაცემების მიხედვით, ყველაზე მეტ ნახშირწყლებს აგროვებენ ჯიშები მონტმორანსი და შატენმორელი – 14,3% და 12,2% (იხ. ცხრილი 3).

ალუბლის ჯიშების ნაყოფების სიდიდე და ბიოქიმიური ანალიზი (2018-2022 წწ)

ცხრილი 3

ჯიში	ნაყოფის დიამეტრი (მმ)	ნაყოფის სიმაღლე (მმ)	ნაყოფის მასა, (გ)	ხსნადი მშრალი ნივთიერება Brix (%)	წვენის pH
ქართული ალუბალი (საკონტროლო)	1,91±0.10 <sup>b</sup>	1,88±0.18 <sup>b</sup>	4,93 ± 1,34 <sup>b</sup>	11.8±0.10 <sup>b</sup>	1,24±0.02 <sup>b</sup> ,
მონტმორანსი	1,86±0.20 <sup>b</sup>	1,64±0.16 <sup>b</sup>	5,08 ± 1,09 <sup>b</sup>	14,3±0.12 <sup>a</sup>	1.18±0.01 <sup>a</sup>
კარნეოლი	2,24±0.14 <sup>a</sup>	2,06±1.18 <sup>a</sup>	6,47 ± 1,87 <sup>a</sup>	11,4±0.14 <sup>c</sup>	1.21±0.11 <sup>b</sup>
შატენმორელი	2,08±0.18 <sup>a</sup>	1,84±1.11 <sup>b</sup>	5,55 ± 1,26 <sup>b</sup>	12.2±0.11 <sup>b</sup>	1.11±0.21 <sup>a</sup>
უას (LSD) P = 0,05	1,72	1,42	5,37	0,84	1,0

შენიშვნა. ერთიდაიგივე ალფაბეტური ასოებით აღნიშნული მაჩვენებლები ერთ სვეტში ერთმანეთისგან არსებითად არ განსხვავდება Tukey-ის უას (LSD) P = 0,05 ტესტის მიხედვით.

**სიმწიფის პერიოდი.**

ჯილაურას კოლექციაში არსებული ალუბლის ჯიშების კრეფისა და სიმწიფის პერიოდის შესწავლამ აჩვენა, რომ ყველაზე საგვიანო სიმწიფის პერიოდის ჯიშია კარნეოლი, რომელიც იკრიფება ივლისის პირველ დეკადაში, ხოლო საადრეო პერიოდის სიმწიფის ჯიშია შატენმორელი, რომლებიც იკრიფება ივნისის მესამე დეკადაში.

**ნაყოფების სადეგუსტაციო შეფასების** შედეგად გაირკვა, რომ მოცემული ჯიშის ნაყოფის სასაქონლო სახე არის ძალიან კარგი, მაღალი საგემოვნო თვისებების, ბალანსირებული სიმჟავით, საკმაოდ არომატული. რბილობის ტექსტურა მკვრივი და წვნიანი. სასაქონლო სახე კარგი ან ძალიან კარგი. საერთო სადეგუსტაციო შეფასება-კარგია და შეადგინა - 8.2 ბალი (10 ბალიანი სისტემით).

ცხრილში 4 მოცემულია შესწავლილი ჯიშების ძირითადი პომოლოგიური მაჩვენებლები.



ალუბლის ჯიშების ზოგადი დახასიათება

ცხრილი 4

ჯიში	წარმოშობა	ხის ზრდის სიძლიერე	სიმწიფის პერიოდი	ნაყოფის ზომა	ნაყოფის ფორმა	რბილობის ფერი	კურკის სიდიდე	ყუნწის სიგრძე
ქართული ალუბალი (საკონტრ)	საქართველო	საშუალო	ივნისის II დეკადა	საშუალო	მრგვალი	მუქი წითელი	საშუალო	გრძელი
მონტმორანსი	საფრანგეთი	ძლიერი	ივნისის III - ივლისის I დეკადა	საშუალო	მრგვალი	ღია წითელი	საშუალო	მოკლე
კარნეოლი	გერმანია	სუსტი	ივლისის I დეკადა	დიდი	მრგვალი	მუქი წითელი	დიდი	საშუალო
შატენმორელი	ევროპა	საშუალო	ივნისის III დეკადა	საშუალო	მრგვალი	მუქი წითელი	საშუალო	საშუალო

ჯიშების პომოლოგიური დახასიათება

კვლევის შედეგად განხორციელდა ალუბლის ჯიშების მცენარეების და ნაყოფების სრული პომოლოგიური აღწერა. ქვემოთ მოცემულია შესწავლის საფუძველზე აღნიშნული ჯიშების პომოლოგიური და ბიოლოგიურ-საწარმოო დახასიათება.

**მონტმორენსი (Montmorency)** ძველი ფრანგული ჯიშია, ცნობილია მე-18 საუკუნიდან. ფართოდ არის გავრცელებული აშშ-სა და კანადაში. საქართველოში შემოტანილია 2010 წელს ვაზისა და ხეხილის სარგავი მასალის წარმოების ეროვნული ცენტრის (2014 წლიდან სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის ს. ჯილაურას ექსპერიმენტული ბაზა) მიერ.



ხე საშუალო ან საშუალოზე ძლიერი ზრდის. უხვად შეფოთილი. ივითარებს ჩახშირებულ, მომრგვალო ფორმის, გადაშლილ ვარჯს. ახასიათებს კარგი განტოტვა და ასევე ყლორტების განვითარების მაღალი უნარი. ძირითადად მსხმოიარობს ერთწლიან ტოტებზე და სანაყოფე თაიგულებზე. მსხმოიარობაში შედის დარგვიდან მე-4-5 წელს (საძირე - კოლტი). მოსავლიანობა რეგულარული, მაღალი. კვლევის მიხედვით დადგენილია, რომ საშუალო მოსავალი შეადგენს 19 კგ/ხე.

ჯიში თვითფერტილურია, საშუალო-საგვიანო პერიოდის მოყვავილე. ყვავილობს აპრილის მეორე დეკადაში (საკონტროლო ჯიშ ქართული ალუბალი შედარებით 6-8 დღით გვიან). ყვავილობის ხანგრძლივობა 9-12 დღეა. (ს. ჯიდაურას პირობებში).

ნაყოფი საშუალო ან საშუალოზე მსხვილი(5.0-5.2გ), მომრგვალო ფორმის (1.8X1.64 სმ). ყუნწი თხელი, მოკლე (სიგრძე 27- 28 მმ). კარგად ემაგრება ყლორტს. კანი ალისფერი წითელი, საშუალო სიმკვრივის, რბილობი მოყვითალო-მოწითალო ფერის, წვნიანი, უფერული წვენით. კურკა საშუალო სიდიდის (0.31 გ), მრგვალი. სანახევროდ შორდება რბილობს. საგემოვნო თვისებების მიხედვით ნაყოფი არის ძალიან მჟავე. სადეგუსტაციო შეფასება 4.4 ბალი (5-ბალიანი სისტემით).



მარტივი ბიოქიმიური შედგენილობა - ხსნადი მშრალი ნივთიერება - 11.4 -12.3% Brix. ტიტრული მჟავიანობა - 1.2-1.18 %.

ჯიშს ახასიათებს უხვი და რეგულარული მსხმოიარობა, არის საშუალო სიმწიფის პერიოდის. ნაყოფი მწიფდება ივნისის მესამე დეკადაში. ტრანსპორტაბელობის უნარი მაღალი. ძირითადად გამოიყენება გადამამუშავებელი სახით, სხვადასხვა სახის პროდუქციის წვენების, კომპოტების დასამზადებლად. ნაყოფები სრულ სიმწიფეშიც კი არის ალისფერი, არ გადადის ალუბლისფერში.

ჯიშს შეიძლება მიეცეს რეკომენდაცია სამრეწველო მიზნით გავრცელდეს აღმოსავლეთ საქართველოს ყველა რეგიონში უპირატესად გადამამუშავების მიზნით.

**კარნეოლი (Karneol)** - გერმანული ჯიშია ბრიგიტა ვოლფრამის (Brigitte Wofram) სასელექციო პროგრამიდან, მიღებულია 1980 -იან წლებში დრეზდენ პილნიცის მეხილეობის ინსტიტუტში ჯიშების კოროსერის (Koroser) და შატენმორელის (Schattenmorelle) შეჯვარებით. საქართველოში შემოტანილია 2010 წელს ვაზისა და ხეხილის სარგავი მასალის წარმოების ეროვნული ცენტრის (2014 წლიდან სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის ს. ჯიდაურას ექსპერიმენტული ბაზა) მიერ.



ხე სუსტი ან საშუალო ზრდის. მომრგვალო ფორმის, გადაშლილი საშუალოდ ჩახშირებული ვარჯით. ჯიშს ახასიათებს საშუალო განტოტვა და ასევე ყლორტების განვითარების კარგი უნარი. მსხმოიარობის ტიპი შერეული. მსხმოიარობს როგორც ერთწლიან ტოტებზე, ასევე სანაყოფე თაიგულებზე. მსხმოიარობაში შედის დარგვიდან მე-3-4 წელს (საძირე - კოლტი). მოსავლიანობა რეგულარული. კვლევის მიხედვით დადგენილია, რომ საშუალო მოსავალი შეადგენს 14 -15 კგ/ხე.

ჯიში საშუალო პერიოდის მოყვავილეა. ნაწილობრივ თვითფერტილი. ყვავილობს აპრილის შუა რიცხვებში. ყვავილობის ხანგრძლივობა 8-10 დღეა. (ს. ჯილაურას პირობებში). დამამტვერიანებელი - შატენმორელი.

ნაყოფი მსხვილი (5.8-6.5გ), მომრგვალო-ელიფსური ფორმის (2,06X2,24სმ). ყუნწი სუსტი, საშუალო (სიგრძე 42მმ). კარგად ემეგრება ყლორტს. კანი ძალიან მუქი წითელი, საშუალო სისქის, რბილობი ხორციანი, წითელი ფერის, წვნიანი, წვენი - მუქი წითელი. კურკის გამოსავლიანობა 7,2 %-ი, მოგრძო -მომრგვალო ფორმის. სანახევროდ შორდება რბილობს. გემო მჟავე მოტკბო გემოთი. სადეგუსტაციო შეფასება 4.6 ბალი (5-ბალიანი სისტემით).



მარტივი ბიოქიმიური შედგენილობა - ხსნადი მშრალი ნივთიერება - 11.4% (Brix), ტიტრული მჟავიანობა - 1.18 – 1.2 %.

საშუალო-საგვიანო სიმწიფის პერიოდის ჯიშია, სასიამოვნო საგემოვნო თვისებების. ნაყოფი მწიფდება ივლისის პირველ დეკადაში. ტრანსპორტაბელობის უნარი მაღალი. შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ნედლი სახით და ასევე წარმოადგენს კარგ ნედლეულს გადამამუშავებელი მრეწველობისთვის.

ჯიშს შეიძლება მიეცეს რეკომენდაცია სამრეწველო მიზნით გავრცელდეს აღმოსავლეთ საქართველოს ყველა რეგიონში.

**შატენმორელი (Schattenmorelle)** მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული ძველი ევროპული ჯიშია, რომელიც ლიტერატურული წყაროებით ჯერ კიდევ მე-17 საუკუნეში მოიხსენებოდა.

სინონიმები: მორელო (აშშ, დიდი ბრიტანეთი), ლუტოვკა (პოლონეთი), გრიოტ დე ნორდი (საფრანგეთი). საქართველოში შემოტანილია 2010 წელს ვაზისა და ხეხილის სარგავი მასალის წარმოების ეროვნული ცენტრის (2014 წლიდან სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრის ს. ჯილაურას ექსპერიმენტული ბაზა) მიერ.



ხე საშუალო ზრდის. ვარჯი სფერული ფორმის (ჩახშირებული), კარგად შეფოთილი. ჩონჩხის ტოტები ზემოთ მიმართული. ჯიში ხასიათდება კარგი განტოტვის უნარით და ყლორტების განვითარების კარგი უნარით. მსხმოიარობა ძირითადად არის სერეული

ტიპის.იგი მსხმოიარობს სანაყოფე თაიგულებზე და ერთწლიან ტოტებზე. მსხმოიარობაში შედის მე-3-4 წელს (საძირე - კოლტი). მოსავლიანობა რეგულარული, მაღალი. კვლევის მიხედვით დადგენილია, რომ საშუალო მოსავალი შეადგენს 17,2-19 კგ/ხე.

საგვიანო პერიოდის მოყვავილე. თვითფერტილი. ყვავილობს აპრილის პირველ- მეორე დეკადაში. (საკონტროლო ჯიშ ქართული ალუბალი შედარებით 5- 6 დღით გვიან). ყვავილობის ხანგრძლივობა 8-10 დღეა. (ს. ჯილაურას პირობებში).

ნაყოფი საშუალო, ან საშუალოზე მსხვილი მასის (4.8- 5.5გ), მომრგვალო ფორმის (1.84X2.08სმ). ერთგვაროვანი. ყუნწი სუსტი, საშუალო (სიგრძე- 36 - 38 მმ). კარგად ემეგრება ყლორტს. კანი მუქი წითელი ფერის, საშუალო სიმკვრივის, რბილობი მუქი წითელი.ძალიან წვნიანი. კურკა საშუალო სიდიდის (0.24- 0,27გ), კვერცხისებური ფორმის, ადვილად შორდება რბილობს. ნაყოფის გემო მჟავე ოდნავ ტკბილი. სადეგუსტაციო შეფასება 4.5 ბალი (5-ბალიანი სისტემით).



მარტივი ბიოქიმიური შედგენილობა - ხსნადი მშრალი ნივთიერება - 12.0 -12.5% (Brix), ტიტრული მჟავიანობა - 1.11-1.16 %.

კარგი საგემოვნო თვისებების მქონე ჯიშია. საშუალო სიმწიფის პერიოდის. ნაყოფი მწიფდება ივლისის პირველ დეკადაში. ძირითადად გამოიყენება ნედლი სახით ან გადასამუშავებლად.

ჯიშს შეიძლება მიეცეს რეკომენდაცია სამრეწველო მიზნით გავრცელდეს აღმოსავლეთ საქართველოს ყველა რეგიონში.

#### დასკვნები:

ალუბლის ინტროდუცირებული ჯიშების სამეურნეო და აგრობიოლოგიური თვისებების კვლევის შედეგები საშუალებას იძლევა აღნიშნულ ჯიშებს: კარნეოლი, შატენმორელი და მონტმორანსი, მიეცეს რეკომენდაცია გასაშენებლად საქართველოს იმ რეგიონებსა და ზონებში, სადაც ალუბლის წარმოება შესაძლებელია კომერციული დანიშნულებით, კერძოდ, შიდა ქართლში კახეთსა და ქვემო ქართლში.

#### ლიტერატურა:

1. ბობოქაშვილი ზ., ძერია ვ. მებაღეობა. თბ.,2010.
2. ბობოქაშვილი ზ., ბალი, მნიშვნელოვანი კურკოვანი კულტურა,"აგრობაზისი"თბ.(2018).
3. ბობოქაშვილი ზ., მაღლაკელიძე ე., (2020). საქართველოს ხეხილი: ახალი ჯიშები და მათი თავისებურებები. თბ.,(2020); გვ 142-152.
4. საქართველოს აგრობიომრავალფეროვნება (კატალოგი) თბ., 2015.
5. საქართველოს მეხილეობა, ნ. ხომიზურაშვილის რედაქციით, ტ. IV.თბ.,1977.



6. საქართველოს ხილი (კატალოგი), ვ. კვალიაშვილის რედაქციით, თბ.,(2001)
7. საქსტატი (2020). საქსტატის ეროვნული სტატისტიკური ოფისი საქართველოში 2021. [www.geostat.ge](http://www.geostat.ge)
8. Avanzato D. (2002). Cherry and Sweet cherry cultivars in Georgia. Actual Questions of fruit-growing Publishing by FAO project. Tbilisi-Gori-Akhaltshikhe. pp. 58-62. (In Georgian).
9. Baden M L, Byrne D H. (2012). Fruit breeding. Hand book of breeding. Springer Science pp.571-621.
10. Growth stages of vegetables, pome- stone- and berry fruits and grape and weed species (BBCH-Code). Ed. SPAAR,
11. FAOSTAT (2020): <http://faostat.fao.org/default.aspx>
12. Menzies R. (2004): Increasing cherry fruit size. Agfact H5.4.2. Available at [www.dpi.nsv.gov.au](http://www.dpi.nsv.gov.au) Milatović P.D., Đurović B.D., Đorđević
13. Meier U. (2001) Growth Stages of Mono and Dicotyledonous Plants. BBCH Monograph, Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Bonn.
14. Postweiler K, Stosser R, Anvari A. (1985) The effect of different temperatures on the viability of ovules in cherries. *Scientia Horticulturae* 25(3); pp.235-239
15. Sedov E and Ogoltsova T Program and methodology of variety researching of fruit, berry and nut crops (Publishing house of the all-Russian research Institute of fruit crop selection, Orel, 1999)
16. Schick J., Toivonen M. (2000). Optimizing cherry Stem quality. 16th Annual Postharvest Conference Yakima, WA, March. pp. 14-15.
17. Serrano M., Guillén F., Martínez-Romero D., Castillo S., Valero D. (2005): Chemical constituents and antioxidant activity of sweet cherry at different ripening stages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 2741–2745.
18. Shirokov, E., Polegaev V. (1988). Storage Technology and processing of fruits and vegetables horticulture and viticulture. Moscow. Publisher 'Agropromizdat' (in Russian).
19. UPOV descriptor (2006): Guidelines for the conduct of tests for distinctness, uniformity and stability Cherry (*Prunus cerasus* L.) – TG/230/1.
20. UŠenić V., Fabčić J., Stampar F.,(2008). Sugars, organic acids, phenolic composition and antioxidant activity of sweet cherry (*Prunus avium* L.). *Food Chem.* 107.pp.185-192.
21. Zhukovsky P. (1971). Cultivated plants and their relatives. Moscow. Kolos publishing house. pp. 481-565 (in Russian).



## Description of Introduced Cherry (*Prunus cerasus* L.) varieties

**E. Maghlakelidze** - PhD in Agricultural Science,

**Z. Bobokasvili** - Associate Professor, PhD in Agricultural Science,

**V. Kakashvili** - Master.

**L. Tsigriashvili** - Bachelor,

**M. Vakhtangashvili** – Master.

LEPL Scientific-Research Center of Agriculture, Division of Fruit-growing Research,

### **Abstract**

There are given the results of the assessments of prospective introduced cultivars of cherry In Georgia.

The research has been carried out in the collection orchard of the experimental station Jigaura of LEPL Scientific-Research Center of Agriculture (SRCA) in the 2018-2022. The following agronomic and biological characteristics were studied according to the cultivar: phenological phases of development, detailed pomological description of tree, susceptibility toward diseases, biochemical and mechanical analysis of fruits and other features.

According to the study data, cultivars: Schattenmorelle, Karneol, Montmorency are characterized by high productivity and good fruit characteristics and could be recommended for the improvement of assortments of cherry in East regions of Georgia.

**Key words:** fruit, variety, flower, pollination, harvest

## ენდომეტრიუმის ეპითელიური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლები

კრიტიკული მიმოხილვა

ალექსანდრე დიაკონიძე<sup>1</sup>; რიმა ბერიაშვილი<sup>2</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>3</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

### აბსტრაქტი

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს გავრცელებულ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც ინციდენტობაც მსოფლიოს მასშტაბით, ყოველწლიურად იზრდება და შეადგენს 65,620 ახალ შემთხვევას. საქართველოში საშვილონოს სიმსივნეები იკავებს გავრცელებით მე-3 ადგილს (13,3% ყოველ 100 000 ქალზე), ხოლო სიკვდილიანობით კი მე-4 ადგილს (4,8% ყოველ 100 000 ქალზე). ენდომეტრიულ კარცინომებში ყველაზე ხშირია ენდომეტროიდული ტიპის კარცინომები, რომელიც შეადგენს ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი დაზიანებების დაახლოებით 75-80%-ს. ბოლო წლებში არ მომხდარა ენდომეტრიული კარცინომის პროგნოზის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. ასევე ნაჩვენებია, რომ ჯერ კიდევ ხშირია სიმსივნეები, რომლებიც ვლინდება შორსწასულ სტადიაზე, ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხით და აგრესიული ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებით. ადიუვანტური თერაპიული მიდგომები დღეს-დღეობით ისევ რთული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია და არსებობს მხოლოდ მცირე არჩევანი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალო მიდგომებში. ჯერ-ჯერობით ისევ მნიშვნელოვან სირთულეს წარმოადგენს პაციენტთა იმ ქვეჯგუფის სარწმუნო იდენტიფიკაცია, რომლებიც იმყოფებიან რეციდივის და მეტასტაზების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. ენდომეტრიუმის ეპითელიური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლების ძიება აქტიურ ფაზაშია და ერთმნიშვნელოვანი მონაცემები მათ შესახებ არ არსებობს.

**საკვანძო სიტყვები:** ენდომეტრიუმის კარცინომა; პროგნოზული მარკერები; რეციდივი;

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს გავრცელებულ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც ინციდენტობაც მსოფლიოს მასშტაბით, ყოველწლიურად იზრდება და შეადგენს 65,620 ახალ შემთხვევას[1]. საქართველოში საშვილონოს სიმსივნეები იკავებს გავრცელებით მე-3 ადგილს (13,3% ყოველ 100 000 ქალზე), ხოლო სიკვდილიანობით კი მე-4 ადგილს (4,8% ყოველ 100 000 ქალზე) [2]. ენდომეტრიულ კარცინომებში ყველაზე ხშირია ენდომეტროიდული ტიპის კარცინომები, რომელიც შეადგენს ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი დაზიანებების დაახლოებით 75-80%-ს. სეროზული კარცინომები გვხვდება ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი სიმსივნეების დაახლოებით 10%-ში, ხოლო ნათელუჯრედოვანი სიმსივნეები საკმაოდ იშვიათია და მათი ინციდენტობა აღწევს ენდომეტრიული კარცინომების შემთხვევების დაახლოებით 4%-ს [3]. სეროზული კარცინომების დაახლოებით 70% ვლინდება უკვე შორსწასულ სტადიაზე, როდესაც სიმსივნე გავრცელებულია საშვილონოს გარეთ. ასევე, ხშირად ვლინდება ინტრაპერიტონეული დაზიანებების არსებობაც. ბოლო წლებში არ მომხდარა ენდომეტრიული კარცინომის პროგნოზის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. ასევე ნაჩვენებია, რომ ჯერ კიდევ ხშირია სიმსივნეები, რომლებიც ვლინდება შორსწასულ სტადიაზე, ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხით და აგრესიული ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებით. ადიუვანტური თერაპიული მიდგომები დღეს-დღეობით ისევ რთული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია და არსებობს მხოლოდ მცირე არჩევანი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალო მიდგომებში [4]. ჯერ-ჯერობით ისევ მნიშვნელოვან სირთულეს წარმოადგენს პაციენტთა იმ ქვეჯგუფის სარწმუნო იდენტიფიკაცია, რომლებიც იმყოფებიან რეციდივის და მეტასტაზების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ [5].

ენდომეტრიული კარცინომების მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიური შეფასება არ არის საკმარისად ზუსტი, რეციდივისა და მეტასტაზების განსაზღვრის მიზნით, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების შემთხვევაში. ასევე რთულია, მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით ენდომეტრიული კარცინომების პროგნოზის განსაზღვრა[6]. შესაბამისად, ენდომეტრიული კარცინომების დიაგნოსტიკაში აქტუალურია დამატებითი იმუნოჰისტოქიმიური ან/და მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდების გამოყენება, თუმცა მაღალი ხარისხის ენდომეტრიული კარცინომის ქცევის (რეციდივი, მეტასტაზირება) ზუსტი პროგნოზის განმსაზღვრელი მარკერი დღეს-დღეობით არ არსებობს და ისევ მიმდინარეობს კვლევები აღნიშნული მიმართულებით.

არსებული კლინიკური გაიდლაინების მიხედვით, ენდომეტრიული კარცინომების ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა ხდება გინეკოლოგია-მეანობის საერთაშორისო ფედერაციის (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics) მიერ მოწოდებული სისტემით, რომლის განსაზღვრაც ხდება ენდომეტრიული კარცინომების ჯირკვლოვანი დიფერენციაციის მიხედვით. G1 (Grade 1) სიმსივნეებში ვლინდება  $\leq 5$  სოლიდური არაჯირკვლოვანი, არაბრტყელუჯრედოვანი ზრდა. G2 (Grade 2) სიმსივნეებში ვლინდება 6-50%, ხოლო G3 (Grade 3) სიმსივნეებში  $>50\%$ -ზე. მკვეთრად გამოხატული ციტოლოგიური

ატიპიის არსებობა სცილდება G1 დონეს[3]. ხარისხის განსაზღვრის აღნიშნული სისტემა მოწოდებულია მუცინური და ენდომეტროიდული კარცინომებისთვის. რაც შეეხება ენდომეტრიუმის სეროზული კარცინომებს მათი ავთვისებიანობის ხარისხის ყოველთვის მაღალია (G3) [6]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ G1 სიმსივნეები ასოცირდება ლიმფურ კვანძში მეტასტაზირების მნიშვნელოვნად დაბალ სიხსირესთან, შედარებით G2 სიმსივნეებთან (6,6% და 11,6% შესაბამისად,  $p=0.003$ ), თუმცა აღნიშნული განსხვავება აღარ ვლინდება მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმის გათვალისწინების შემთხვევაში. გენეტიკურად, G1 და G2 სიმსივნეების უმეტესობა ხასიათდება მიკროსატელიტური არასტაბილურობით, ხოლო G3 სიმსივნეებისათვის კი დამახასიათებელია მაღალი ჰეტეროგენულობა. თუმცა, მათი უმეტესობისათვის ასევე დამახასიათებელია ენდომეტროიდული გენეტიკური პროფილი, p53 მუტაციებით ან მის გარეშე [7], ხოლო სეროზული კარცინომები კი ძირითადად ხასიათდება p53 მუტაციების არსებობით და ენდომეტროიდული გენეტიკური პროფილის არარსებობით [8].

ენდომეტრიული კარცინომის სტადიის განსაზღვრა ხდება მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ქირურგიული პროტოკოლების მიხედვით, რაც მნიშვნელოვანია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში პროგნოზული ინფორმაციის მოსაპოვებლად. კვლევებით ნაჩვენებია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში შრატის მარკერების, როგორცაა CA125, რაოდენობასა და პროგნოზულ მაჩვენებლებს შორის კავშირი. სავარაუდოა, რომ შრატში CA125-ის მომატებული დონე ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომის რეციდივისა და სიკვდილიანობის მომატებულ რისკთან. თუმცა, მისი დიაგნოსტიკური მგრძობელობა ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში არადამაკამყოფილებელია, განსაკუთრებით, სიმსივნის ადრეულ სტადიებზე. შრატში CA125-ის კონცენტრაცია მომატებულია ენდომეტრიული კიბოს ადრეული სტადიის მქონე პაციენტების 10-20%-ში, ხოლო რეციდივის მქონე უსიმპტომო პაციენტების 25%-ში [9]. ამ მარკერის განსაზღვრა ოპერაციამდე მნიშვნელოვანია პაციენტების სტრატეგიკაციისა და პოტენციური პოსტ-ოპერაციული რისკების შემცირებისთვის. თუმცა, CA125-ის მომატებული კონცენტრაციის კავშირი სხვა კლინიკურ მონაცემებთან შემდგომი შესწავლის საგანია.

ჰორმონ-დამოკიდებულების მიხედვით ენდომეტრიული კარცინომა ტრადიციულად იყოფა, როგორც ესტროგენ დამოკიდებული (ტიპი I - ენდომეტროიდული) და ესტროგენ დამოუკიდებელი (ტიპი II - სეროზული). შესაბამისად, არსებობს მოსაზრება, რომ I ტიპის სიმსივნეები ვითარდება ჭარბი ესტროგენული ზემოქმედების შედეგად. ისინი ხშირად ვლინდება პრე- ან პერიმენოპაუზურ ასაკში. II ტიპის სიმსივნეების ესტროგენ-დამოკიდებულება საეჭვოა, რადგან ისინი უფრო ხშირად ვლინდება მენოპაუზურ ასაკში და მოიცავს პაპილურ, სეროზულ და ნათელუჯრედოვან კარცინომებს [10]. ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებზე (ER და PR შესაბამისად) იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომების პროგნოზთან, კერძოდ, ზოგად გადარჩენადობასთან, თუმცა მათი ასოციაცია რეციდივებისა და მეტასტაზირების განვითარებასთან ჯერ კიდევ წარმოადგენს კვლევის საგანს [11].



ენდომეტრიოიდული კარცინომისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი გენეტიკური ცვლილებაა ფოსფატაზას და ტენზინის ჰომოლოგის ინაქტივაცია, რასაც მოყვება გენომის არასტაბილურობა და KRAS-ისა და B-კატენინის მუტაციები. სეროზული კარცინომების შემთხვევაში კი ყველაზე ხშირ გენეტიკურ ცვლილებებას წარმოადგენს P53 მუტაცია, რასაც მოჰყვება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2-ის (HER2) ექსპრესიის გაძლიერება. TP53 მუტაციები ორჯერ უფრო ხშირია სეროზულ კარცინომებში ენდომეტრიოიდულ ტიპთან შედარებით და ვლინდება დაავადების ადრეულ ეტაპზე [9]. მისი ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია დაავადების პროგრესულ სტადიასთან, დაბალ დიფერენციაციასთან, მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიასთან, ლიმფური კვანძებში მეტასტაზირებასა და გადარჩენის დაბალ მაჩვენებელთან. P53 ცილის გამაქტიურებელი ზოგიერთი სასიგნალო გზა წარმოადგენს ღეროვანი უჯრედების აქტივობის მნიშვნელოვან განმსაზღვრელს, რაც მიუთითებს მათ წვლილზე ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარებაში.

უკანასკნელი მტკიცებულებების მიხედვით სავარაუდოა, რომ CD133-ის ექსპრესია დაკავშირებულია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების აქტივობასთან. ავტორების მიერ აღმოჩენილია, რომ უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებენ CD133-ს ავლენენ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებს, მათ შორის, თვითგანახლებისა და დიფერენციაციის უნარს [12]. CD133-პოზიტიური უჯრედები რეზისტენტული აღმოჩნდნენ ცისპლატინისა და პაკლიტაქსელის მიმართ. მიუხედავად იმისა, რომ როგორც CD133-პოზიტიურ, ასევე ნეგატიურ უჯრედებს შეუძლიათ სიმსივნის ზრდის ინიცირება *in vivo*, CD133-პოზიტიური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი მეორეულ ტრანსპლანტანტებში უფრო მაღალი აღმოჩნდა. ავტორების მიერ გამოკვლეულ იქნა ALDH1-ის ექსპრესია ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედულ ხაზებში. ავტორებმა დაადგინეს, რომ უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებდნენ ALDH1-ს, იყვნენ უფრო ინვაზიური და რეზისტენტული სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტების მიმართ. შესაბამისად, ALDH1-ის მაღალი ექსპრესიის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ უფრო ცუდი პროგნოზი სხვა პაციენტებთან შედარებით.

ენდომეტრიუმი დინამიური ქსოვილია, რომელიც გაივლის ზრდის, დიფერენციაციის, ჩამოფეცვისა და რეგენერაციის ციკლებს. ეს ფაზები მიმდინარეობს ღეროვანი უჯრედების ხარჯზე [13]. ენდომეტრიუმი შეიცავს ეპითელიური და სტრომული კოლონიების წარმომქმნელი უჯრედების იშვიათ პოპულაციას. გამოყოფილ იქნა ე.წ მოსაზღვრე პოპულაციის უჯრედები (Side Population Cells - SP cells), რომლებიც ავლენენ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებს, გამოხატულ მიგრაციულ უნარს, მეზენქიმურ უჯრედებად დიფერენციაციის პოტენციალს. SP-უჯრედებისგან წარმოქმნილი სიმსივნეები შედგება სიმსივნური ქსოვილისგან და სტრომული კომპონენტებით გამდიდრებული უჯრედგარე მატრიქსისგან. არსებობს მოსაზრება, რომ სტრომული კომპონენტები, როგორცაა ანთებითი უჯრედები, ენდოთელიური უჯრედები, ფიბრობლასტები, წარმოიქმნებიან სიმსივნის მაქტიქსის ზრდის ფაქტორების, ან ციტოკინების საპასუხოდ, რომლებიც გამოიყოფა სიმსივნური უჯრედებისგან, ან გააქტიურებული ფიბრობლასტებისგან. ალტერნატიულად, სტრომული უჯრედები შეიძლება მიღებულ იქნას იმ სიმსივნური უჯრედებისგან, რომლებმაც განიცადეს ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია [14].



Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციულ მარკერს, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება ავთვისებიანი სიმსივნეების პროლიფერაციული პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით [15]. რაც შეეხება ენდომეტრიულ კარცინომებს, მიმდინარეობს კვლევები, Ki67-ის გამოყენებაზე, ქირურგიული ჩარევის არეალის განსაზღვრის მიზნით, პრეოპერაციულ მასალაში. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ Ki67-ის ექსპრესია სარწმუნოდ ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომების ავთვისებიანობის ხარისხთან, მისი გამოყენება პროგნოზულ მარკერად ბოლომდე დადასტურებული არაა [16].

ციკლინ A, უჯრედული ციკლის მარეგულირებელი ცილა, ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციას და შესაბამისად, სიმსივნის ზრდას. ჩატარებული კვლევების მიხედვით აღმოჩნდა, რომ ციკლინ A-ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება მაღალი პროლიფერაციული პოტენციალის მქონე უჯრედებში, კონკრეტულად იმათში, რომელთაც გაიარეს G1-S ფაზა. შესაბამისად, სავარაუდოა, რომ ის წარმოადგენდეს ენდომეტრიული კარცინომის პროლიფერაციის საიმედო ბიომარკერს [17].

HER2 მიეკუთვნება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების ოჯახს და მისი გააქტიურება იწვევს უჯრედების უკონტროლო დაყოფას. აღმოჩნდა, რომ HER2-ის გაზრდილი ექსპრესია გვხვდება ენდომეტრიოიდული კარცინომების 10-20%-ში, ხოლო სეროზული კარცინომების დაახლოებით 14-80%-ში და ასოცირდება დაავადების პროგრესიასთან, დიფერენციაციისა და ცუდ გადარჩენის მაჩვენებელთან. ზოგიერთმა მკვლევარმა აღმოაჩინა კორელაცია HER2-ის გადაჭარბებულ ექსპრესიასა და სიმსივნის ხარისხს შორის. ჭარბი ექსპრესია შეიძლება აიხსნას ინდივიდუალურ კვლევებში გამოყენებული ნიმუშების მცირე ზომით, კლინიკური და ჰისტოპათოლოგიური ფაქტორების და კვლევის მეთოდების განსხვავებულობით, თუმცა, რამდენიმე მკვლევარის აზრით, HER2 შეიძლება იყოს პერპექტიული თერაპიული სამიზნე ენდომეტრიული კარცინომებისთვის, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

სავარაუდოა, რომ PI3K-PTEN-AKT სასიგნალო გზა ყველაზე ხშირად იცვლება ენდომეტრიულ კარცინომაში. ის არეგულირებს მრავალ პროცესს, როგორცაა პროლიფერაცია, აპოპტოზი, უჯრედების ზრდა და ანგიოგენეზი. ნორმალურ უჯრედებში PTEN გენის პროდუქტი, ლიპიდური ფოსფატაზა, თრგუნავს PI3K-AKT-mTOR სასიგნალო გზის აქტივობას. PTEN ფუნქციის ნაკლებობა იწვევს ამ გზის გააქტიურებას და უჯრედების პროლიფერაციას. ამ სასიგნალო გზების ცვლილებები ვლინდება ენდომეტრიოიდული კარცინომის შემთხვევათა დაახლოებით 80%-ში, თუმცა, მისი კავშირი სიმსივნის სტადიასთან, ინვაზიის სიღრმესა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის წარმოქმნასთან, დადასტურებული არ არის. ასევე აღმოჩნდა, რომ ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების მუტაციები გვხვდება ენდომეტრიული კიბოს დაახლოებით 12%-ში და ისინი ძირითადად დაკავშირებულია PTEN გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებთან.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ სოლიდური სიმსივნეების პროგრესიაში და განსაკუთრებით მეტასტაზურ ზრდაში, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ეპითელური სიმსივნური უჯრედები იძენენ მეზენქიმურ მორფოლოგიას, რაც აადვილებს მათ შემდგომ ინვაზიას და მიგრაციას [18]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია სარწმუნოდ ასოცირდება ენდომეტრიულ კარცინომაში ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის არსებობასთან [19].

მოლეკულური და ბირთვული მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, კომპლექსურია და ინიცირდება მრავალი სასიგნალო გზითა და ტრანსკრიფციის ფაქტორით. სიმსივნის მიკროგარემოსა და სიმსივნურ უჯრედებს შორის დინამიური ურთიერთქმედება ასევე ხელს უწყობს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ინდუქციას და იწვევს მეტასტაზურ პროგრესირებას [20]. აღნიშნული პროცესის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მოლეკულური მახასიათებელია E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ან სრული დაკარგვა, რომლის გამოვლენაც შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. ავთვისებიან სიმსივნეებში ეპითელური უჯრედშორისი კავშირების დაკარგვა E-კადჰერინის ინჰიბირებით მნიშვნელოვანია ინვაზიისა და მეტასტაზების განვითარებისთვის. სავარაუდოა, რომ ენდომეტრიულ კარცინომებში E-კადჰერინის ექსპრესიის დაქვეითება დაკავშირებულია სიმსივნის ინვაზიასა და მეტასტაზების განვითარებასთან. ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევებით მაღალი ხარისხის ენდომეტრიული კარცინომების მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა ეპითელური მაკერების მნიშვნელოვანი დაქვეითება (E-კადჰერინი და A-კატენინი), ხოლო მეზენქიმური მარკერების ექსპრესიის მომატება (N-კადჰერინი, ვიმენტინი).

ავტორთა მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიულ კარცინომებში E-კადჰერინის დაკარგვა უარყოფითად ასოცირდება პაციენტთა გადარჩენადობასთან. შესწავლილია E-კადჰერინის ექსპრესია ენდომეტრიულ კარცინომაში. მათი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ E-კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური დაკარგვა ასოცირდებოდა ავთვისებიანობის მაღალ ხარისხთან გარდა E-კადჰერინისა ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში მნიშვნელობა ენიჭება  $\beta$ -კატენინის ექსპრესიას, რომელიც წარმოადგენს კადჰერინ-კატენინის კომპლექსის ნაწილს [21].

კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ტრანსკრიფციის ფაქტორის, SNAIL-ის, ექსპრესია გაზრდილია ენდომეტრიუმის როგორც პირველადი სიმსივნეების, ასევე მეტასტაზური დაზიანების დროს. ავტორების მიერ გამოკვლეულ იქნა ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის სტატუსი ენდომეტრიული სიმსივნეების ადრეულ ეტაპებზე და აღმოჩნდა, რომ SNAIL-ის გაზრდილი ექსპრესია დამახასიათებელია არაინვაზიური და მიოინვაზიური სტადიებისთვის. ასევე აღმოჩენილია E-კადჰერინის შემცირებული და SNAIL-ის ბირთვული ექსპრესიის კავშირი ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების წარმოქმნასთან [20]. გარდა ამისა, TWIST1 ხელს უწყობს ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას E-კადჰერინის პირდაპირი დათრგუნვით, ან BMI-1-

ის ექსპრესიის გაზრდით. ანტი-აპოპტოზური თვისებების გამო, TWIST განაპირობებს ენდომეტრიული კარცინომების მეტად ინფილტრაციული ფენოტიპის წარმოქმნას, რაც იწვევს მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიას და ასოცირდება გადარჩენის ცუდ პროგნოზთან. თუმცა, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი TWIST-სა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების წარმოქმნას შორის, არ გამოვლენილა.

E-კადჰერინის მსგავსად  $\beta$ -კატენინის ექსპრესიის შემცირებაც ასოცირდება დაბალ გადარჩენადობასთან ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში. ბირთვული  $\beta$ -კატენინის იმუნოჰოიტიურობა არის პირველი ტიპის ენდომეტრიული კარცინომის მოლეკულური მახასიათებელი. თუმცა ზუსტი კავშირი ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციასა და რეციდივის ან მეტასტაზების განვითარებას შორის, ჯერ ჯერობით კარგად შესწავლილი არაა [22].

ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა, სოლიდურ სიმსივნეებში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კვლევას [23]. ერთის მხრივ ეს გამოწვეულია თანამედროვე იმუნოთერაპიული მიდგომების განვითარებით, რომელიც მიზნად ისახავს მასპინძელი ორგანიზმის იმუნური სისტემის გააქტიურებას ავთვისებიანი სიმსივნის წინააღმდეგ [24]. მეორეს მხრივ კი ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების სხვადასხვა რაოდენობით არსებობა, განსხვავებულად ასოცირდება ავთვისებიანი სიმსივნეების პროგნოზთან. ავტორების მიხედვით ციტოტოქსიკური CD8+ T ლიმფოციტების არსებობა ნეგატიურ კორელაციაშია ჰისტოლოგიურ ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიულ ინვაზიასა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობასთან, ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში. ხოლო CD4+ T ლიმფოციტების არსებობა კი უარყოფით კორელაციაშია ჰისტოლოგიურ ავთვისებიანობის ხარისხთან და მიომეტრიუმში ინვაზიასთან. მსგავსი შედეგებია ნანახი, CD3+ T ლიმფოციტებთან მიმართებაშიც. ენდომეტრიული კარცინომების ლიმფურ კვანძში მეტასტაზების არსებობასთან სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კავშირი ასევე ნაჩვენებია სხვა ავტორების კვლევაშიც [26]. თუმცა, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებით შესწავლას. გარდა ამისა, სადღეისოდ არსებულ სამეცნიერო ლიტერატურაში არ იძებნება მონაცემები სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კავშირზე ენდომეტრიული კარცინომის რეციდივის განვითარების ალბათობასთან.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, ენდომეტრიულ კარცინომებში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობის ნეგატიური ასოციაცია ციკლოქსიგენაზა-2-ის (COX2) ექსპრესიასთან, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს ენდომეტრიული კარცინომების ერთ-ერთ კანდიდატ პროგნოზულ მარკერს [25]. COX2-ის ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია ნეოანგიოგენეზთან, მეტასტაზური ზრდის უნართან და ცუდ პროგნოზთან. ავტორების მიხედვით, ამ მარკერის ექსპრესია მაღალია ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში ნორმალური ენდომეტრიუმის ნიმუშებთან შედარებით. თუმცა, სადღეისოდ არსებული ლიტერატურული მონაცემები, COX2-ის პროგნოზული ღირებულების შესახებ

ენდომეტრიულ კარცინომებში ურთიერთწინააღმდეგობრივია და საჭიროებს დამატებით გამოკვლევას.

როგორც მიმოხილვიდან ჩანს, ენდომეტრიუმის ეპითელური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლების ძიება აქტიურ ფაზაშია და ერთმნიშვნელოვანი მონაცემები მათ შესახებ არ არსებობს.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] R. L. Siegel and K. D. Miller, “Cancer Statistics , 2020,” vol. 70, pp. 7–30, 2020.
- [2] “[www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr)”.
- [3] R. A. Soslow *et al.*, “Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists.,” *Int J Gynecol Pathol*, vol. 38 Suppl 1, no. Iss 1 Suppl 1, pp. S64–S74, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.
- [4] M. M. Braun, E. A. Overbeek-Wager, and R. J. Grumbo, “Diagnosis and Management of Endometrial Cancer.,” *Am Fam Physician*, vol. 93, no. 6, pp. 468–74, Mar. 2016.
- [5] R. A. Brooks *et al.*, “Current recommendations and recent progress in endometrial cancer.,” *CA Cancer J Clin*, vol. 69, no. 4, pp. 258–279, Jul. 2019, doi: 10.3322/caac.21561.
- [6] M. M. Żyła *et al.*, “The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer.,” *Prz Menopauzalny*, vol. 15, no. 3, pp. 176–185, Nov. 2016, doi: 10.5114/pm.2016.63500.
- [7] A. A. Hashmi *et al.*, “Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters.,” *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 20, no. 9, pp. 2601–2606, Sep. 2019, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.
- [8] M. Köbel, B. M. Ronnett, N. Singh, R. A. Soslow, C. B. Gilks, and W. G. McCluggage, “Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility.,” *Int J Gynecol Pathol*, vol. 38 Suppl 1, no. Iss 1 Suppl 1, pp. S123–S131, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000488.
- [9] M. M. Żyła *et al.*, “The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer,” *Przegląd Menopauzalny*, vol. 15, no. 3. Termedia Publishing House Ltd., pp. 176–185, 2016. doi: 10.5114/pm.2016.63500.
- [10] A. C. Rodriguez, Z. Blanchard, K. A. Maurer, and J. Gertz, “Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions.,” *Horm Cancer*, vol. 10, no. 2–3, pp. 51–63, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12672-019-0358-9.
- [11] M. Shah, S. R. Jain, G. Oprea, and S. Shafi, “Prognostic significance of hormone receptor (ER/PR) status in endometrial carcinoma in black women: Implications with lymph node metastasis,” *J. Clin. Oncol*, vol. 38, May 2020.

- [12] D.-C. Ding, H.-W. Liu, Y.-H. Chang, and T.-Y. Chu, "Expression of CD133 in endometrial cancer cells and its implications.," *J Cancer*, vol. 8, no. 11, pp. 2142–2153, 2017, doi: 10.7150/jca.18869.
- [13] Y. Xu, H. Zhu, D. Zhao, and J. Tan, "Endometrial stem cells: clinical application and pathological roles.," *Int J Clin Exp Med*, vol. 8, no. 12, pp. 22039–44, 2015.
- [14] H. Masuda *et al.*, "Endometrial side population cells: potential adult stem/progenitor cells in endometrium.," *Biol Reprod*, vol. 93, no. 4, p. 84, Oct. 2015, doi: 10.1095/biolreprod.115.131490.
- [15] L. T. Li, G. Jiang, Q. Chen, and J. N. Zheng, "Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review).," *Mol Med Rep*, vol. 11, no. 3, pp. 1566–72, Mar. 2015, doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
- [16] S. Kitson *et al.*, "Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies.," *Mod Pathol*, vol. 30, no. 3, pp. 459–468, Mar. 2017, doi: 10.1038/modpathol.2016.203.
- [17] K. Horie *et al.*, "Cyclin A is a reliable proliferation marker in endometrial cancer cell lines.," *Oncol Lett*, vol. 17, no. 5, pp. 4455–4462, May 2019, doi: 10.3892/ol.2019.10135.
- [18] F. S. Ramos, L. Wons, I. J. Cavalli, and E. M. S. F. Ribeiro, "Epithelial-mesenchymal transition in cancer : An overview," vol. 4, pp. 1–5, 2017.
- [19] O. Bilyk, M. Coatham, M. Jewer, and L.-M. Postovit, "Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Female Reproductive Tract: From Normal Functioning to Disease Pathology.," *Front Oncol*, vol. 7, p. 145, 2017, doi: 10.3389/fonc.2017.00145.
- [20] A. Makker and M. M. Goel, "Tumor progression, metastasis, and modulators of epithelial-mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: An update," *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, no. 2. BioScientifica Ltd., pp. R85–R111, Feb. 01, 2016. doi: 10.1530/ERC-15-0218.
- [21] Ł. Lewczuk, A. Pryczynicz, and K. Guzińska-Ustymowicz, "Cell adhesion molecules in endometrial cancer - A systematic review.," *Adv Med Sci*, vol. 64, no. 2, pp. 423–429, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.advms.2019.08.003.
- [22] A. Travaglino *et al.*, "Immunohistochemical Nuclear Expression of  $\beta$ -Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer.," *Am J Clin Pathol*, vol. 151, no. 5, pp. 529–538, Apr. 2019, doi: 10.1093/ajcp/aqy178.
- [23] H. Gonzalez, C. Hagerling, and Z. Werb, "Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression.," *Genes Dev*, vol. 32, no. 19–20, pp. 1267–1284, Oct. 2018, doi: 10.1101/gad.314617.118.
- [24] Y. Liu, "Immune response characterization of endometrial cancer.," *Oncotarget*, vol. 10, no. 9, pp. 982–992, Jan. 2019, doi: 10.18632/oncotarget.26630.
- [25] M. Li, M. Li, Y. Wei, and H. Xu, "Prognostic and Clinical Significance of Cyclooxygenase-2 Overexpression in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 1202, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01202.



# Phenotypic characteristics of recurrence and metastasis of endometrial epithelial tumors

## A critical review

Alexander Diakonidze<sup>1</sup>; Rima Beriashvili<sup>2</sup>; George Burkadze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Phd Student at Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Pathology; <sup>3</sup> Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

---

### Abstract

Endometrial carcinoma is a common gynecological malignancy, the incidence of which is increasing worldwide and accounts for 65,620 new cases annually. In Georgia, uterine tumors take the 3rd place in prevalence (13.3% per 100,000 women), and the 4th place in terms of mortality (4.8% per 100,000 women). Among endometrial carcinomas, endometrioid carcinomas are the most common, accounting for approximately 75-80% of endometrial malignant lesions. In recent years, there has been no significant improvement in the prognosis of endometrial carcinoma. It has also been shown that tumors that appear at an advanced stage with a high degree of malignancy and aggressive histopathological features are still common. Adjuvant therapeutic approaches today are still complex and contradictory, and there is only a small selection of treatment approaches for metastatic disease. Still, a significant difficulty is the reliable identification of the subgroup of patients who are at high risk of developing recurrence and metastases. The search for phenotypic characteristics of recurrence and metastasis of endometrial epithelial tumors is in an active phase, and there are no unambiguous data about them.

**Key words:** endometrial carcinoma; prognostic markers; relapse;

## ვულგარული პემფიგუსი: კლინიკური შემთხვევის აღწერა

რუსუდან ყულიაშვილი<sup>1</sup>, მარინა ყუფარაძე<sup>2</sup>, გიგი გორგაძე<sup>2</sup>,

ნატალია გარუჩავა<sup>2</sup>, გიორგი ჟორჟოლიანი<sup>2</sup>, მარიამ მორჩილაძე<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ბერძნული სამედიცინო ფონდი ჰიპოკრატე <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### აბსტრაქტი

ვულგარული პემფიგუსი იშვიათი მძიმე აუტოიმუნური ბულოზური დერმატოზების ჯგუფში შემავალი დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს კანის სხვადასხვა მტკივნეული მორფოლოგიური ელემენტების წარმოქმნა კანზე და ლორწოვან გარსზე.

მოცემულ სტატიაში განვიხილავთ 32 წლის ქალის შემთხვევას, რომელსაც მესამე მშობიარობის შემდეგ თვენახევარში გაუჩნდა გამონაყარი სხეულის სხვადასხვა უბანში, კერძოდ თავდაპირველად ზურგის არეში, საიდანაც გავრცელდა მთელ სხეულზე. შემთხვევა საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით. აღწერილი შემთხვევიდან ყურადსაღებია პაციენტის ანამნეზში მშობიარობიდან რამდენიმე დღეში კანზე და პირის ღრუში გამონაყარის განვითარება, ყლაპვის გაძნელება, დისკომფორტი ყლაპვისას. მკურნალობა ჩაიტარა რაიონის დერმატოლოგთან, პროცესი პროგრესირდა, მდგომარეობა გაუარესდა, გამონაყარის ინტენსიობამ და სიმძიმემ მოიმატა. გამონაყარი გამოვლინდა კანზე თავდაპირველად ზურგის არეში, საიდანაც გავრცელდა მთელ სხეულზე.

დიაგნოზის დასაზუსტებლად და მკურნალობის მიზნით მომართა ჩვენს კლინიკას. მთელ სხეულზე დიფუზურად შეუცვლელი კანის ფონზე და პირის ღრუს ლორწოვანზე გამოვლენილია მრავლობითი ბულები, ვეზიკულები, ეროზიები, წყლულები-ჰიპერემიული ქობის ფონზე ცენტრში სეროზულ ჰემორაგიული ქერქებით.

მუდმივად იმყოფება თერაპევტის, ენდოკრინოლოგისა და დერმატოლოგის მუდმივი მონიტორინგის ქვეშ. რამდენიმე თვის განმავლობაში რეციდივი არ დაფიქსირდა. პაციენტი იმყოფება მეტიპრედის 8მგ შემანარჩუნებელ დოზაზე.

შორეულ შედეგებზე საუბარი რთულია, დაავადება მიმდინარეობდა რთულად, ამჟამად მიღწეულია რემისია. დამატებითი გართულებებს ადგილი არ აქვს.

საკვანძო სიტყვები: ეროზია, წყლული, დისფაგია, ჰიპერემიული ქოზი, აკანტოლიზური უჯრედები.

### ლიტერატურის მიმოხილვა

ტერმინი პემფიგუსი ბერძნულიდან წარმოიშვა და ბუმტს ნიშნავს. ვულგარული პემფიგუსი იშვიათი მძიმე აუტოიმუნური ბულოზური დერმატოზების ჯგუფში შემაჯავალი დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს კანის სხვადასხვა მტკივნეული მორფოლოგიური ელემენტების წარმოქმნა კანზე და ლორწოვან გარსზე.[7]

განირჩევა ვულგარული (ანუ ჩვეულებრივი) პემფიგუსი (ICD L10), ვეგეტირებული პემფიგუსი (ICD L10.1), ფურცლოვანი პემფიგუსი ICD L10.2), ბრაზილიური პემფიგუსი (ICD L10.3) DA ერთემატოზულ - სეზორეული პემფიგუსი (ICD L10.4). მათ შორის ყველაზე ხშირ ფორმაა ვულგარული პემფიგუსი. [5]

### ეპიდემიოლოგია

სხვადასხვა ეთნიკურ და გეოგრაფიულ ჯგუფებში ვულგარული პემფიგუსის გავრცელება განსხვავებულია. ზოგადი მონაცემებით, წელიწადის განმავლობაში, მილიონ მოსახლეზე გვხვდება 0,7-დან 5-მდე შემთხვევა, თუმცა განსხვავება ქვეყნების მიხედვით თვალშისაცემია. მაგალითად:

- ფინეთი - 0,76 შემთხვევა მილიონ მოსახლეზე;
- იაპონია - 3,5 შემთხვევა მილიონ მოსახლეზე;
- ისრაელი - 16,1 შემთხვევა მილიონ მოსახლეზე. [3]

როგორც ავლნიშნეთ ვულგარული პემფიგუსი ყველაზე ხშირია პემფიგუსის ფორმებს შორის, თუმცა არის გამონაკლისი ქვეყნები ფინეთის, ბრაზილიის და ტუნისის სახით, სადაც ყველაზე ხშირი ფურცლოვანი პემფიგუსია [1,2,3]. იგი შედარებით ჭარბობს ქალებში:

- ისრაელი - მამაკაცი 1 < 1,5 ქალი;
- ტუნისი - მამაკაცი 1 < 4 ქალი.

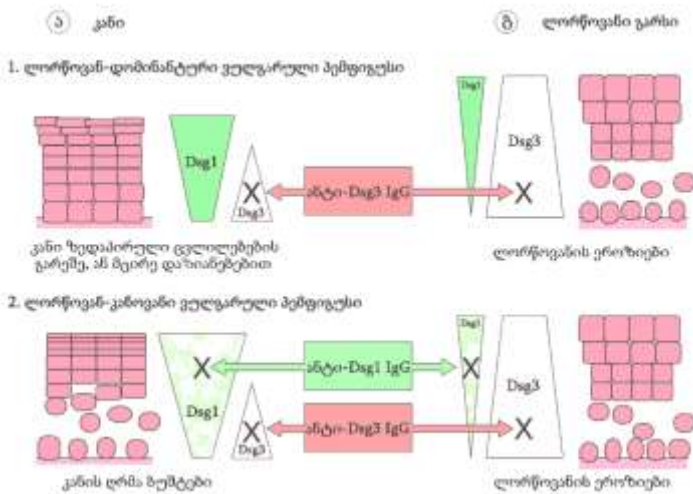
დაავადება უფრო ხშირია ებრაელებში და ინდოელებში. იგი ძირითადად იწყება 40 – 60 წლის ასაკში. საინტერესოა, რომ შუა აღმოსავლეთის ზოგიერთ ქვეყანასა და ბრაზილიაში დაავადება ბევრად ახალგაზრდა ასაკშიც ვითარდება. მაგალითად ბრაზილიურ კვლევაზე დაყრდნობით გამოვლინდა, რომ შემთხვევათა 17,7%-ში დაავადება განვითარდა 30 წლამდე ასაკში [1,2,3].

არსებობს მედიკამენტებით, მათ შორის პენიცილამინით, აგფ-ინჰიბიტორებით, ცეფალოსპორინებით გამოწვეული პემფიგუსიც. მეორადად შეიძლება განვითარდეს ლიმფომების, კასტელმანის(პარანეოპლასტიკური პემფიგუსი) დროს. [6]

პემფიგუსის ეტიოლოგია უცნობია. მისთვის დამახასიათებელია ბუშტების წარმოქმნა კანზე და ლორწოვან გარსზე, რაც აკანთოლიზის, ანუ კერატინოციტებს შორის უჯრედთაშორისი კავშირის გაწყვეტის შედეგია [7], ეს კი, თავის მხრივ, განპირობებულია დესმოგლეინების-1 და 3-ის მიმართ აუტოანტისხეულების IgG წარმოქმნით.

დესმოგლეინ-1 და დესმოგლეინ-3 არათანაბრად არის წარმოდგენილი კანსა და ლორწოვან გარსში. კანში, დსგ-1, ეპიდერმისის ყველა შრეშია წარმოდგენილი, განსაკუთრებული ინტენსივობით კი ზედა შრეებში, ხოლო დსგ-3 გვხვდება ეპიდერმისის მხოლოდ ქვედა შრეებში (ბაზალური და პარაბაზალური შრეები). ლორწოვან გარსში ძირითადად გვხვდება დსგ-3, ხოლო დსგ-1 ძალზე მცირე რაოდენობით. შესაბამისად ბუშტების წარმოქმნის ლოკალიზაცია დამოკიდებულია, თუ რომელ დესმოგლეინს აზიანებს ანტისხეული IgG. [4]

ამ პროცესს ლოგიკურად ხსნის „დესმოგლეინების კომპენსირების თეორია“, რომელიც აღწერილ იქნა 1999 წელს.



*ა1 - კანში, მხოლოდ DSG3-ის დისფუნქციის შემთხვევაში კანის ზედაპირი შეუცვლელი რჩება, ან ვითარდება მცირე დაზიანებები, რადგან DSG1 ახდენს DSG3-ის დეფიციტის კომპენსირებას. ბ1 - ლორწოვანი გარსის შემთხვევაში DSG1 ვეღარ უზრუნველყოფს DSG3-ის კომპენსირებას, ვინაიდან მცირე რაოდენობით არის წარმოდგენილი ლორწოვან გარსში.*

*ა2, ბ2 - ანტი*

**დესმოგლეინების კომპენსირების თეორიის სქემა**

Mahoney, M.G., Wang, Z., Rothenberger, K., Koch, P.J., Amagai, M. და Stanley, J.R.-ს -ს მიხედვით

**კლინიკური შემთხვევის აღწერა**

მოცემულ სტატიაში განვიხილავთ 32 წლის ქალის შემთხვევას, რომელსაც მესამე მშობიარობის შემდეგ თვენახევარში გაუჩნდა გამონაყარი სხეულის სხვადასხვა უბანში, კერძოდ თავდაპირველად ზურგის არეში, საიდანაც გავრცელდა მთელ სხეულზე.

**ანამნეზი:** ავადმყოფის გადმოცემით ჰქონდა 3 მშობიარობა. ორსულობა და 2 მშობიარობა მიმდინარეობდა ფიზიოლოგიურად. მე-3 მშობიარობიდან რამდენიმე დღეში დაეწყო ჩვილები: გამონაყარი კანსა და პირის ღრუში, დისფაგია (ყლაპვის გაძნელება, დისკომფორტი ყლაპვისას). პირველადად 3 დღიანი მკურნალობა ჩაიტარა რაიონის დერმატოლოგთან,

თუმცა პროცესი პროგრესირდა, მდგომარეობა გაუარესდა, გამონაყარის ინტენსივობამ მოიმატა. დიაგნოზის დასაზუსტებლად და მკურნალობის მიზნით მომართა ჩვენს კლინიკას.

**ჩივილები:** პაციენტი უჩიოდა გამონაყარს კანზე დიფუზურად სხვადასხვა უბანში და პირის ღრუში - ტუჩების გარშემო ლორწოვან გარსზე, ხახისა და სასის არეში, ლოყების შიგნითა ზედაპირზე, დისკომფორტის შეგრძნებას პირის ღრუში. წვისა და ტკივილის შეგრძნება ძლიერდებოდა საკვების მიღების დროს, რასაც თან დაერთო გემოს შეგრძნების დაქვეითება და დაკარგვა, ტკივილი გახდა მუდმივი, მდგომარეობა რამდენიმე დღეში უკიდურესად დამძიმდა, გამონაყარი თანდათანობით გავრცელდა მთელ სხეულზე.



**სურათი 1.** კლინიკური სურათი კლინიკაში შემოსვლისას

**a** - ზურგის მიდამოში მრავლობითი ბუშტუკები, ბუშტები შეუცვლელი კანის ფონზე. აგრეთვე, ჰიპერემიული ქობის მქონე ეროზიები, ცენტრში სეროზული ჰემორაგიული ქერქებით.

**b** - პირის ღრუს ლორწოვანზე, სასაზე, მარჯვენა ლოყის კუთხეში, ასევე სახეზე, მრავლობითი ეროზია. ტუჩების ორივე წითელ ქობაზე კანი ეროზირებული, სველი ზედაპირით, ზოგი დაფარული ჰემორაგიული ქერქით, ზოგი მოყვითალო გამონადენით.

**c** - ორივე თვალის სკლერა ჰიპერემიული.

**ობიექტური გამოკვლევები:** ინსპექციით პირის ღრუში, ლოყების, სასისა და ენის ლორწოვან გარსზე, მთელ სხეულზე, უპირატესად ზურგის არეში შეუცვლელი კანის ფონზე გამოვლინდა მრავლობითი ბულები, ვეზიკულები, ეროზიები, წყლულები-ჰიპერემიული ქობის ფონზე ცენტრში სეროზულ ჰემორაგიული ქერქებით.

ჩაუტარდა ლაბორატორიული კვლევები:

1. სისხლის საერთო ანალიზი;
2. ბუშტუკის გამოკვლევა (ზურგის არედან) ეოზინოფილების რაოდენობაზე - **შედეგი 7-8 მხედველობის არეში;**
3. აკანტოლიზური უჯრედების კვლევა ზურგის არეში არსებული ბუშტუკებიდან - **შედეგი დადებითი.**

კონსულტირებული იქნა ენდოკრინოლოგისა და თერაპევტის მიერ. დაენიშნა მკურნალობა:



1. ხოლისალი ტუჩებზე სამჯერ დღეში.
2. ქლორჰექსიდიდით დამუშავება 2-ჯერ დღეში გამონაყარ ელემენტებზე
3. ცელესტორდერმი გალამიცინით ( ბეტამეტაზონი + გენტამიცინი ) სადამოს
4. გადასხმა რინგერი - 500,0 ხსნარი + 4 ამპულა დექსამეტაზონი + 1 ამპულა სუპრასტინი N2 (გადასხმა)
5. ნორსულფაზოლიანი მისაფრქვევი დილით და შუადღეს
6. მეთიპრედი 4 მგ - 4 აბი 2-2 ჯერ



**სურათი 2.** კლინიკური სურათი კლინიკაში შემოსვლიდან 2 კვირის შემდეგ

მეორე ვიზიტისას დაფიქსირდა მდგომარეობის გაუმჯობესება. შეიცვალა მკურნალობის სქემა:

1. მეთიპრედი გაზრდილი დოზით - 48მგ (12 აბი დღეში);
2. ხოლისალი (ტუჩებზე) ჭამამდე 20 წუთით ადრე;
3. პირის წყლის სავლები ჭამის შემდეგ;
4. ლორობენის ხსნარის დაგუბება;
5. ალდოდერმის მალამო (ტრიამცინოლონი + ფრამიცეტინი) ტუჩებზე წასასმელად 3 ჯერ დღეში;
6. კანზე - ქლორჰექსიდი 3 ჯერ დღეში, ყველა ელემენტის გაწმენდა;
7. მისაფრქვევი ნორსულფაზოლიანი მისაფრქვევი დილით სველ ადგილებზე;
8. დერილაიფის მალამო (კლობეტაზოლი) სადამოს ყველა ელემენტზე;
9. მინი - კვამატელი დილით საუზმის წინ;
10. კალცი გლუკონატი 1 აბი 3-ჯერ დღეში ჭამის შემდეგ;
11. ვეროშპრონი 50 მგ. 2 ჯერ კვირაში უზმოზე.

მუდმივად იმყოფება თერაპევტის, ენდოკრინოლოგისა და დერმატოლოგის მუდმივი მონიტორინგის ქვეშ. რამდენიმე თვის განმავლობაში რეციდივი არ დაფიქსირდა. პაციენტი იმყოფება მეთიპრედის 8მგ შემანარჩუნებელ დოზაზე.

**პროგნოზი:** შორეულ შედეგებზე საუბარი რთულია, დაავადება მიმდინარეობდა რთულად, ამჟამად მიღწეულია რემისია. დამატებითი გართულებებს ადგილი არ აქვს.

**დასკვნა:** მიგვაჩნია, რომ ზემოაღწერილი შემთხვევა საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით. აღწერილი შემთხვევიდან ყურადსაღებია პაციენტის ანამნეზში მშობიარობიდან რამდენიმე დღეში კანზე და პირის ღრუში გამონაყარის განვითარება, ყლაპვის გაძნელება, დისკომფორტი ყლაპვისას.

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად დერმატოლოგის მიერ დანიშნული მკურნალობისა, პროცესი პროგრესირდა, მდგომარეობა გაუარესდა, ვგამონაყარის ინტესიობამ და სიმძიმემ მოიმატა.

რადგან პაციენტის მდგომარეობა იყო უკიდურესად მძიმე და პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო, საჭიროდ ჩავთვალეთ მკურნალობის შემდეგ მუდმივი მონიტორინგი და უწყვეტი მკურნალობა დოზების კორექციით საჭიროებიდან გამომდინარე, შესაძლო გართულების თავიდან აცილების მიზნით.

პროცესი გახდა მართვადი-მოხდა მწვავე ფაზის გადაყვანა ქრონიკულში, ხანგრძლივი რემისიით.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. New York: Elsevier; 2018. p. 494-509.
2. Celere BS, Vernal S, Brochado MJF, Segura-Muñoz SI, Roselino AM. Geographical foci and epidemiological changes of pemphigus vulgaris in four decades in Southeastern Brazil. *Int J Dermatol*. 2017;56:1494-6.
3. Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M, Cohen AD, Bergman R. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:925-30.
4. Mahoney, M.G., Wang, Z., Rothenberger, K., Koch, P.J., Amagai, M. and Stanley, J.R., 1999. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *The Journal of clinical investigation*, 103(4), pp.461-468.
5. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 9;57(10):1080. doi: 10.3390/medicina57101080. PMID: 34684117; PMCID: PMC8540565.
6. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):740-746. doi: 10.1111/ced.14041. Epub 2019 Aug 4. PMID: 31378971.
7. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 586-99.

# Pemphigus vulgaris: a clinical case Report

Rusudan Kuliashvili·Marina Kuparadze<sup>2</sup>, Gigi Gorgadze<sup>2</sup>, Natalia garuchava<sup>2</sup>, Giorgi Zhorzholiani<sup>2</sup>,  
Mariam Morchiladze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Greek medical foundation hippocrates

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University

## Abstract

Pemphigus vulgaris is a disease belonging to the group of rare severe autoimmune bullous dermatoses, characterized by the formation of various painful morphological skin elements on the skin and mucous membrane.

In this article, we discuss the case of a 32-year-old woman, who developed a rash in different parts of her body one and a half months after her third delivery, in particular in the back area, from where it spread to the whole body. The case is interesting both theoretically and practically. From the described case, it is worth noting that in the anamnesis of the patient, a few days after giving birth, the development of rashes on the skin and in the oral cavity, difficulty and discomfort while swallowing. Though treatment was carried out by the dermatologist, the process progressed, the condition worsened, the intensity and severity of the rash increased. The rash appeared on the skin first in the back area, from where it spread to the whole body.

Patient applied to our clinic for diagnosis and treatment. Multiple bullae, vesicles, erosions, ulcers-hyperemic head with serous hemorrhagic crusts in the center are detected on the background of diffusely unchanged skin on the whole body and on the mucous membrane of the oral cavity.

She is constantly under the constant monitoring of a therapist, endocrinologist and dermatologist. No recurrence was observed for several months. The patient is on a maintenance dose of Metipred 8 mg.

It is difficult to talk about long-term results, the disease progressed in a difficult way, currently remission has been achieved. There is no place for additional complications.

**Keywords:** Erosion, Ulcer, Dysphagia, Hyperemic head, Acantholytic cells.

## ადგილობრივი ნერვული მიკროგარემოს როლი საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიაში

### კრიტიკული მიმოხილვა

გიორგი გოგიტიძე<sup>1</sup>, შოთა კეპულაძე<sup>2</sup>, ნინო თევზაძე<sup>3</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>4</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

### აბსტრაქტი

პერიფერიული ნერვული სისტემა წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის მიკროგარემოს აუცილებელ კომპონენტს. ნერვები ახორციელებენ შინაგანი ორგანოების ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეგულირებას, ასევე მონაწილეობენ ტროფიკული ფუნქციის განხორციელებაში, ქსოვილის განვითარებაში, აღდგენასა და რეგენერაციაში. ასევე ცნობილია, რომ ნერვული დაბოლოებები ათავისუფლებენ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერებს. ქსოვილის განვითარებისა და რეგენერაციის დროს ნერვების ზრდის სტიმულირების მექანიზმები დღემდე გაურკვეველი რჩება. სიმსივნურ პროცესებში ნერვული მიკროგარემოს როლი ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, თუმცა მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევები ნერვული ქსოვილის ბიომარკერების გამოსავლენად ჯერჯერობით, მიღებული დასკვნები მიუთითებს ნერვული სისტემის პოტენციურად კრიტიკულ როლზე კანცეროგენეზში. საინტერესოა იმის შესწავლა, თუ რა როლს თამაშობენ სიმსივნის ნერვულ რეგულაციაში სხვა სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ტრადიციულად დაკავშირებულია ნერვული სისტემის სხვადასხვა ფუნქციებთან, მაგრამ ამავდროულად ჩართული არიან კანცეროგენეზში. ნერვებისა და ნერვული მედიატორების როლის დეტალური გაგება კანცეროგენეზში შეიძლება საფუძველი გახდეს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირებისა და ახალი პრევენციული, ადრეული გამოვლენის ან თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისა სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეების შემთხვევაში.

**საკვანძო სიტყვები:** საშვილოსნოს ყელის კიბო; ინტრაეპითელური ნეოპლაზია; მიკროგარემო; ნერვული სისტემა;

პერიფერიული ნერვები წარმოადგენენ საშვილოსნოს ყელის უჯრედული მიკროგარემოს აუცილებელ კომპონენტს. როგორც ყველა ქსოვილი, საშვილოსნოს ყელშიც აღინიშნება სენსორული, ავტონომიური (სიმპატიკური და პარასიმპატიკური) და/ან მოტორული ნერვები.[1] ნერვები ახორციელებენ შინაგანი ორგანოების ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეგულირებას, ასევე მონაწილეობენ ტროფიკული ფუნქციის განხორციელებაში, ქსოვილის განვითარებაში, აღდგენასა და რეგენერაციაში. ასევე ცნობილია, რომ ნერვული დაბოლოებები ათავისუფლებენ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერებს. ქსოვილის განვითარებისა და რეგენერაციის დროს ნერვების ზრდის სტიმულირების მექანიზმები დღემდე გაურკვეველი რჩება.[2]

სიმსივნური მიკროგარემო სასიცოცხლოდ მიშვნელოვანია სხვადასხვა სახის სოლიდური სიმსივნეების ინიციაციასა და პროგრესირებაში. დაგროვილი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ნერვული სისტემა მონაწილეობს სიმსივნის განვითარების ყველა სტადიაში და ასევე იმ პროცესებში, რომლებიც წინ უსწრებენ ახალწარმონაქმნის განვითარებას, მაგალითად როგორცაა პანკრეასის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PanIN) ან პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN), საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN) და ა.შ. [3]

სიმსივნურ პროცესებში ნერვული მიკროგარემოს როლი ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, თუმცა მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევები ნერვული ქსოვილის ბიომარკერების გამოსავლენად, როგორცაა პან-ნეირონული მარკერი PGP9.5 (პროტეინის გენის პროდუქტი 9.5/UCH-L1/PARK5), ასევე სხვა ნეირონული ბიომარკერები: პერიფერინი, III ტიპის შუალედური ფილამენტის ცილა, ტუბულინი  $\beta$ -3, თიროზინ ჰიდროქსილაზა და ვეზიკულური აცეტილქოლინის გადამტანი მოლეკულა (VACht). გარდა ამისა, პერიფერიული გლიური უჯრედების (შვანის უჯრედები), GFAP, S100-ის გამოვლენა იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით. ასევე შესაძლებელია ნერვების განაწილების სიმკვრივის განსაზღვრა ციფრული ანალიზის ტექნოლოგიის გამოყენებით [4].

სიმსივნის მიკროგარემო მოიცავს იმუნურ, სისხმილოვან და ნერვულ კომპონენტებს, რაც უზრუნველყოფს არა მხოლოდ დაავადების პროგრესირებას, არამედ გავლენას ახდენს თერაპიული ჩარევის შესაძლებლობებზეც [5]. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს თეორიული ცოდნა სიმსივნისა და სიმსივნისწინარე პროცესების შესაძლო ინერვაციის შესახებ, ჯერ-ჯერობით არ არის გარკვეული, როგორ მიმდინარეობს ნერვული გარემოს ცვლილებები და პერიფერიული ნეიროგენეზი. არსებობს მონაცემები, სიმსივნისგან გამოთავისუფლებული ეგზოსომების როლის შესახებ სიმსივნის მიმართ აქსონოგენეზის ინდუქციაში. ეგზოსომები, მემბრანასთან დაკავშირებული პატარა ვეზიკულებია, რომლებიც შეიცავენ სხვადასხვა შიგთავსს (დნმ, რნმ, მი-რნმ, ლიპიდები და ცილები) და იცავს მათ სიმსივნური მიკროგარემოს დაბალი pH-ისგან. ისინი ასევე წარმოადგენენ ლოკალური და დისტალური კომუნიკაციის ეფექტურ საშუალებას სიმსივნესა და პოტენციურად მაინერვირებელ ნერვებს შორის. სავარაუდოდ, ნეიროტროპინების, აქსონის ზრდის მარეგულირებელი მოლეკულების და ეგზოსომების კომბინაცია ერთობლივად მუშაობს სიმსივნის ინერვაციის გასაძლიერებლად.



გარკვეული კვლევის შედეგად საშვილოსნოს ყელის კიბოში ინერვაციის შესაფასებლად იმუნოჰისტოქიმიურად შეიღება საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის მქონე პაციენტების ნიმუშები  $\beta$ -III ტუბულინზე და TRPV1-ზე (სენსორული მარკერი) და შედარდა ნორმალურ საშვილოსნოს ყელს. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, HPV-დადებითი საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის უჯრედული ხაზებიდან მიღებული ეგზოსომები ეფექტურად ასტიმულირებენ ნეირონების ზრდას. ამ მონაცემებით სენსორული ნერვები მიიჩნევა, როგორც საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის მიკროგარემოს კომპონენტები და სავარაუდოა, რომ სიმსივნური წარმოშობის ეგზოსომები ხელს უწყობს მათი რაოდენობის გაზრდას [6].

არსებობს მონაცემები, რომ სიმსივნის მიკროგარემო იცვლება სიმსივნის განვითარებასთან ერთად და ეს პროცესი მრავალსაფეხურიანია და მოიცავს ექვს არსებით ცვლილებას: უწყვეტი პროლიფერაციული აქტივობა; აპოპტოზისგან გაქცევა; რეზისტენტობა ზრდის საწინააღმდეგო სიგნალების მიმართ; ანგიოგენეზი; უსასრულო რეპლიკაცია; ინვაზია და მეტასტაზირება. სამწუხაროდ ნერვული სისტემის როლი სიმსივნის ბიოლოგიაში ჯერ კიდევ სრულად არ არის შესწავლილი.

სიმსივნის დროს **ნერვული სიმკვრივე** განიხილება, როგორც მნიშვნელოვანი პარამეტრი, რომელსაც აქვს პაციენტის შედეგების პროგნოზირების პოტენციალი. არსებული მტკიცებულებები მიუთითებს კორელაციაზე ნერვული სიმკვრივესა და გადარჩენის დაბალ მაჩვენებელს, რეციდივსა და საბოლოო გამოსავალზე მოქმედ სხვა პარამეტრებს შორის.

ნერვული სიმკვრივის მრავალი განმარტება არსებობს. იგი ხშირად განისაზღვრება, როგორც ნერვული ელემენტების რაოდენობა ქსოვილის საკვლევ ფართობზე, იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით [7] ან ჰემატოქსილინ-ეოზინით (H&E) შეღებილ ქსოვილოვან ანათლებში [8]. ინერვაციასთან დაკავშირებული ყველა ფენომენი, მათ შორის აქსონოგენეზი, ნეიროგენეზი და ნეიროტროპიზმი, სავარაუდოდ მნიშვნელოვანია სიმსივნის ბიოლოგიისთვის, ნერვულ-სეკრეციული სხვადასხვა ფაქტორების გათვალისწინებით.

სხეულის თვითგანახლებადი უჯრედები ფიზიკურად შეზღუდულია ანატომიურ სივრცეებში და კონტროლდება მეზობელ უჯრედებთან ურთიერთობის გზით [9]. მიუხედავად იმისა, რომ ღეროვანი უჯრედის თითოეული ნიშა უნიკალურია ფორმისა და ფუნქციის თვალსაზრისით, ერთი საერთო მახასიათებელი არის ნერვული დაბოლოებების არსებობა. ნერვები აქტიურად მონაწილეობენ მთელ სხეულში ღეროვანი უჯრედების ნიშების ჩამოყალიბებაში, ჰომეოსტაზში, პლასტიკურობასა და რეგენერაციაში [10]. ამ ნიშებში ღეროვანი უჯრედების პოპულაციები განლაგებულია განსაკუთრებულ ორიენტაციით მეზობელ უჯრედებთან და ნერვებთან მიმართებით, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მათი ზრდის რეგულირებაზე. გარეგანი სიგნალების არსებობა უჯრედულ ციკლში შესასვლელად წარმოადგენს მნიშვნელოვან საკონტროლო წერტილს, რომელიც ხელს უწყობს უკონტროლო და ავთვისებიანი ზრდის თავიდან აცილებას. ღეროვანი უჯრედების მრავალი ტიპისთვის, ადგილობრივი ნერვული დაბოლოებებიდან მომდინარე ზრდის სიგნალები აუცილებელია ჰომეოსტატიკური ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის სიმჭიდროვის შესანარჩუნებლად.

ნერვული რეგულირების ეს სისტემა ერთ-ერთი პირველია, რომელსაც ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისკენ მიმავალ გზაზე სიმსივნური უჯრედები იყენებს.

ნაჩვენებია, რომ სიმპატიკური ნერვული სისტემის ადრენერგული ბოჭკოები ჩართულია სიმსივნის პროგრესირების საწყის ფაზებში, [11] ხოლო სიმსივნური მაინერვირებელი პარასიმპატიკური ნერვული სისტემის ქოლინერგული ბოჭკოები ფუნდამენტურია სიმსივნური უჯრედების ინვაზიასა და მიგრაციაში [12]. აღსანიშნავია, რომ კატექოლამინებისა და აცეტილქოლინის, რომლებიც ნერვული დაბოლოებებიდან გამოიყოფა, სამიზნეს წარმოადგენს სტრომული უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებენ  $\beta$ -AR და მუსკარინულ რეცეპტორებს. ეს დაკვირვება ადასტურებს მოსაზრებას, რომ მიკროგარემო გავლენას ახდენს სიმსივნის ბიოლოგიაზე [10].

პროსტატის სიმსივნის მოდელის გამოყენებით, ნაჩვენებია, რომ სიმპატიკური ნერვების აბლაციამ დაბლოკა სიმსივნის პირველადი ზრდა და დათრგუნა შორეული მეტასტაზების გავრცელება. პროსტატის სიმსივნის ადრეულ ეტაპზე ჩატარებული სიმპატიკტომია და ქიმიური დენერვაცია ანელებს დაავადების ინიცირებას. ეს კვლევები ავლენს ნერვული სისტემის ორმხრივ როლს პროსტატის სიმსივნის დროს; სიმპატიკური ნერვები, რომლებიც ხელს უწყობენ დაავადების ინიცირებას და პარასიმპატიკური ბოჭკოები, რომლებიც გავლენას ახდენენ დაავადების პროგრესირებაზე. ასევე ნაჩვენებია, რომ ნერვული მიკროგარემო ხელს უწყობს დაავადების პროგრესირებას კუჭის სიმსივნის დროსაც. ასევე აქტიურად განიხილება კორტიზოლი, სტრესის მთავარი ჰორმონი და როგორ შეიძლება ის პოტენციურად იყოს ჩართული ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარებაში. ხაზგასასმელია ნერვულ სისტემაში სხვა სასიგნალო მოლეკულების შესწავლის მნიშვნელობა, როგორცაა ოქსიტოცინი და მისი რეცეპტორი და როგორ შეიძლება ჩართული იყოს ისინი კანცეროგენეზში [13]. მექანიზმების დეტალურად გაგება იმის შესახებ, თუ როგორ არის ნერვული სისტემა ჩართული კარცინოგენეზში, პოტენციურად შეიძლება დაეხმაროს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიკაციას და ახალი პრევენციული და თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებას სხვადასხვა სიმსივნის დროს [14].

სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ მსგავსი მარეგულირებელი სისტემები და ემბრიონულ ნერვულ უჯრედებთან მსგავსი მახასიათებლები. მონაცემებით დასტურდება, რომ სიმსივნურ უჯრედებს გაცილებით მეტი მსგავსება აქვთ ნერვულ წინამორბედ/დეროვან უჯრედებთან, ვიდრე მეზენქიმული ტიპის უჯრედებთან და რომ სიმსივნის წარმოშობა წარმოადგენს უჯრედების ან უჯრედული ხაზების იდენტობის თანდათანობით დაკარგვისა და ნერვული უჯრედების მახასიათებლების შექმნის პროცესს. ასევე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის განხილვა, კონცეფციისა, რომელიც შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს სიმსივნის დაწყებასა და განვითარებაში. ეს სინთეზი იძლევა ახალ შეხედულებებს სიმსივნის წარმოშობის ახსნისა და მანამდე ამოუცნობი ბუნების შესახებ, რაც შეიძლება არ გამოვლინდეს ცალკეული მოლეკულური მოვლენების კვლევებით. [15]

ნეოპლაზიურ უჯრედებსა და ნეირონებს შორის ურთიერთქმედება ხდება არა მხოლოდ ნერვული დეროს შიგნით, როგორც ეს PNI-ის ნიმუშებში აღინიშნება, არამედ უშუალოდ

ნერვულ დაბოლოებებზე. შვანის უჯრედების არსებობა ცალკეული ნერვული ბოჭკოს დაბოლოებაში და პანკრეასის უჯრედებთან კონტაქტში დადასტურებულია როგორც ენდოკრინული, ისე ეგზოკრინული პანკრეასის ქსოვილში ელექტრონული მიკროსკოპით სკანირების დროს. ეს ურთიერთქმედება სავარაუდოდ ნარჩუნდება მაშინაც, როცა ეპითელური უჯრედები გარდაიქმნება სიმსივნურ უჯრედებად. შვანის იზოლირებული უჯრედები გამოვლინდა თავგებისა და ადამიანის პანკრეასის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (PanIN) დაზიანებების გარშემო, პანკრეასის ინვაზიური სადინროვანი ადენოკარცინომის წინამორბედი პათოლოგიის დროს, ასევე საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების დროსაც, რაც მიუთითებს შვანის უჯრედების როლზე სიმსივნის პროგრესირების ადრეულ სტადიებზე. შვანის უჯრედებს, რომლებიც მჭიდროდ უკავშირდებიან ნეირონებს, შეუძლიათ ურთიერთქმედება სიმსივნურ უჯრედებთან. [16]

მიუხედავად იმისა, რომ უფრო მეტია ცნობილი ნერვული სისტემის როლის შესახებ სიმსივნის პროგრესირებაში, ნაკლები კვლევაა ჩატარებული მისი როლის გასარკვევად სიმსივნის ინიცირებაში.

ჯერჯერობით, მიღებული დასკვნები მიუთითებს ნერვული სისტემის პოტენციურად კრიტიკულ როლზე კანცეროგენეზში. საინტერესო იქნებოდა იმის შესწავლა, თუ რა როლს თამაშობენ სიმსივნის ნერვულ რეგულაციაში სხვა სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ტრადიციულად დაკავშირებულია ნერვული სისტემის სხვადასხვა ფუნქციებთან, მაგრამ ამავდროულად ჩართული არიან კანცეროგენეზში.[17], [18] ნერვებისა და ნერვული მედიატორების როლის დეტალური გაგება კანცეროგენეზში შეიძლება საფუძველი გახდეს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირებისა და ახალი პრევენციული, ადრეული გამოვლენის ან თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისა სხვადასხვა ტიპის სიმსინეების შემთხვევაში.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] S. Faulkner, P. Jobling, B. March, C. C. Jiang, and H. Hondermarck, “Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer,” *Cancer Discov*, vol. 9, no. 6, pp. 702–710, Jun. 2019, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1398.
- [2] B. Boilly, S. Faulkner, P. Jobling, and H. Hondermarck, “Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer,” *Cancer Cell*, vol. 31, no. 3, pp. 342–354, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005.
- [3] W. Wang *et al.*, “Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects,” *Front Cell Dev Biol*, vol. 8, Dec. 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.601738.
- [4] J. Bründl, S. Schneider, F. Weber, F. Zeman, W. F. Wieland, and R. Ganzer, “Computerized Quantification and Planimetry of Prostatic Capsular Nerves in Relation to Adjacent Prostate Cancer Foci,” *Eur Urol*, vol. 65, no. 4, pp. 802–808, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.043.

- [5] P. D. Vermeer, “Exosomal Induction of Tumor Innervation,” *Cancer Res*, vol. 79, no. 14, pp. 3529–3535, Jul. 2019, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3995.
- [6] C. T. Lucido *et al.*, “Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes,” *Gynecol Oncol*, vol. 154, no. 1, pp. 228–235, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651.
- [7] L. Gao, H. Bo, Y. Wang, J. Zhang, and M. Zhu, “Neurotrophic Factor Artemin Promotes Invasiveness and Neurotrophic Function of Pancreatic Adenocarcinoma In Vivo and In Vitro,” *Pancreas*, vol. 44, no. 1, pp. 134–143, Jan. 2015, doi: 10.1097/MPA.0000000000000223.
- [8] M. Amit *et al.*, “Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer,” *Nature*, vol. 578, no. 7795, pp. 449–454, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-1996-3.
- [9] S. Gillespie and M. Monje, “The Neural Regulation of Cancer,” *Annu Rev Cancer Biol*, vol. 4, no. 1, pp. 371–390, Mar. 2020, doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030419-033349.
- [10] B. Boilly, S. Faulkner, P. Jobling, and H. Hondermarck, “Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer,” *Cancer Cell*, vol. 31, no. 3, pp. 342–354, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005.
- [11] M. Arese, F. Bussolino, M. Pergolizzi, L. Bizzozero, and D. Pascal, “Tumor progression: the neuronal input,” *Ann Transl Med*, vol. 6, no. 5, pp. 89–89, Mar. 2018, doi: 10.21037/atm.2018.01.01.
- [12] C. Magnon *et al.*, “Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression,” *Science (1979)*, vol. 341, no. 6142, Jul. 2013, doi: 10.1126/science.1236361.
- [13] T. Harricharran and O. O. Ogunwobi, “Emergence of neural regulatory mechanisms in carcinogenesis,” *World J Clin Oncol*, vol. 10, no. 8, pp. 279–282, Aug. 2019, doi: 10.5306/wjco.v10.i8.279.
- [14] A. A. Keskinov, V. Tapias, S. C. Watkins, Y. Ma, M. R. Shurin, and G. V Shurin, “Impact of the Sensory Neurons on Melanoma Growth In Vivo,” *PLoS One*, vol. 11, no. 5, p. e0156095, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156095.
- [15] Y. Cao, “Tumorigenesis as a process of gradual loss of original cell identity and gain of properties of neural precursor/progenitor cells,” *Cell Biosci*, vol. 7, no. 1, p. 61, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13578-017-0188-9.
- [16] S. Deborde and R. J. Wong, “How Schwann cells facilitate cancer progression in nerves,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 74, no. 24, pp. 4405–4420, Dec. 2017, doi: 10.1007/s00018-017-2578-x.
- [17] M. J. Scerbo and J. M. Gerdes, “Bonding With  $\beta$ -Cells-A Role for Oxytocin in Glucose Handling,” *Diabetes*, vol. 66, no. 2, pp. 256–257, Feb. 2017, doi: 10.2337/dbi16-0053.
- [18] B. Lerman, T. Harricharran, and O. O. Ogunwobi, “Oxytocin and cancer: An emerging link,” *World J Clin Oncol*, vol. 9, no. 5, pp. 74–82, Sep. 2018, doi: 10.5306/wjco.v9.i5.74.

## **The Role of the Local Neural microenvironment in the Progression of cervical intraepithelial Neoplasia**

**A critical review**

**Giorgi Gogitidze, Shota Kepuladze, Nino Tevzadze, Giorgi Burkadze**

Tbilisi State Medical University

### **Abstract**

The peripheral nervous system is an essential component of the microenvironment of the cervix. Nerves regulate the physiological functions of internal organs and participate in the trophic process, tissue development, recovery and regeneration. It is also known that nerve endings release various neurotransmitters. Mechanisms of stimulation of nerve growth during tissue development and regeneration remain unclear. The Role of the nervous microenvironment in tumour processes has not yet been studied, although intensive research is underway to identify biomarkers of nervous tissue; so far, the obtained findings indicate a potentially critical role of the nervous system in carcinogenesis. It is interesting to study what Role other signalling molecules play in the neural regulation of tumours, which are traditionally associated with various functions of the nervous system but at the same time are involved in carcinogenesis. A detailed understanding of the Role of nerves and neural mediators in carcinogenesis can serve as a basis for identifying new biomarkers and developing new preventive, early detection or therapeutic strategies for different types of cancers.

**Keywords:** cervical cancer; intraepithelial neoplasia; microenvironment; nervous system;



## Neutron Flux Measurement in TRIGA Reactor using Gold Foil Activation Method

Tornike Kimeridze<sup>1,2</sup>; Tran Canh Hai Nguyen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> LEPL - David Aghmashenebeli National Defence Academy of Georgia

<sup>2</sup> LEPL - Ilia Vekua Sukhumi Institute of Physics and Technology

<sup>3</sup> Dalat Nuclear Research Institute, Dalat, Vietnam

### Abstract

Neutron flux measurement is integral to nuclear physics, with implications across nuclear engineering, medical physics, and material science. This study details neutron flux mapping in the TRIGA reactor in Vienna using the gold foil activation method. Identical gold foils were prepared, subjected to 10-minute irradiation within the reactor core, and subsequently assessed using a  $4\pi\beta$  counter. The neutron flux distribution was theoretically modeled as a Bessel function and cross-referenced against measured activities to yield an experimental thermal neutron flux map. Findings reveal a close alignment between theoretical and experimental data, with a slight flux increase at the core's outermost periphery due to the graphite reflector. This work contributes valuable data on the TRIGA reactor's neutron flux distribution, with broader applicability in the field of reactor experiments and operation.

**Keywords:** Neutron flux; Activation analysis; Experimental nuclear physics, Reactor physics.

### 1. Introduction

Determining the neutron flux is essential for both ensuring the safety and efficiency of nuclear reactors and for designing new ones, as it impacts the rate of neutron-induced processes like fission and activation. To measure this, the gold foil activation method is often employed; it involves irradiating gold foils at different distances from the reactor core and then measuring the induced radioactivity to determine the flux. This technique is widely recognized, has had a long history, and is frequently used in dosimetry for reactors [1].

This paper presents a study that employed the gold foil activation method to quantify thermal neutron flux in Vienna's TRIGA reactor. The TRIGA reactor, designed for safety and operational ease, serves a diverse range of functions including educational training in reactor physics, R&D in areas like material

science and neutron imaging, isotope production for medical and industrial use, research in radiation therapy techniques, and testing of nuclear safeguards approach for international compliance [2, 3, 4]. Its versatility also extends to environmental studies, where it is used for neutron activation analysis to identify trace elements and determine the age of samples.

The primary objective is to offer a precise and detailed experimental protocol for measuring thermal neutron flux, designed to minimize errors while thoroughly elucidating the theoretical foundations and rationale for each step in the procedure.

## 2. Theoretical background

The study took place at Vienna's Atominstitut, which houses Austria's only reactor [3]. This TRIGA reactor is a multipurpose pool-type reactor. It utilizes UZrH fuel and is outfitted with graphite reflectors. Operating at a maximum thermal neutron flux density of  $1 \times 10^{13}$  n/cm<sup>2</sup> · s and a power output of 250 kW, the reactor features a built-in safety mechanism: its fuel material and structure exhibit a negative temperature coefficient, causing the reactor power to decrease automatically if the fuel temperature rises beyond a certain threshold. The core is comprised of 83 fuel rods and is encased in a graphite reflector.

Neutron flux can be categorized into three groups according to their energy spectrum [5]:

- Thermal neutrons: 0 – 0.1 eV, with Maxwell's equations.
- Epithermal neutrons: 0.1 eV – 1 MeV, with  $1/v$  ( $1/E$ ) distribution.
- Fast neutrons: 1 – 10 MeV, with Watts' distribution.

In nuclear reactors, thermal neutron flux is pivotal for multiple key aspects including power output, fuel burnup, and safety. It directly affects the rate of fission, the main process for energy generation. A stable thermal neutron flux is indispensable for operational safety and efficiency, influencing reactor control and diagnostics. It is also critical for material testing, isotope production, and research. Accurate measurement, such as through the gold foil activation technique, is essential for calibrating safety systems, optimizing fuel use, and developing new reactor designs.

To establish an accurate relationship between measured activity and actual neutron flux, it is necessary to account for various correction factors [13] such as the cadmium correction factor, neutron self-shielding factor,  $\beta$  self-shielding factor, Wescott factor, and detector efficiency. Additionally, parameters like the activation cross-section, irradiation time, and decay time are critical to the analysis. Each of these factors and factors is delineated in the subsequent subsections, beginning with an examination of the theoretical thermal flux shape.

### 2.1. Neutron flux distribution for pool-type reactor

One-group time-dependent neutron diffusion equation for a homogenous reactor, bare reactor is

$$D\nabla^2\Phi - \Sigma_a\Phi + s = -\frac{1}{v}\frac{\partial\Phi}{\partial t} \quad (1)$$

The balance between source, absorption and neutron leakage always exists (the right-hand side term of equation (1) is eliminated). To ensure this balance, we multiply the source term by a factor of  $1/k$ ,  $k$  being an unknown constant.

$$D\nabla^2\Phi - \Sigma_a\Phi + \frac{1}{k}v\Sigma_f\Phi = 0 \quad (2)$$

Given that  $B_g^2 = \frac{1}{D}\left(\frac{1}{k}\Sigma_f - \Sigma_a\right)$  is geometrical buckling, equation (2) becomes:

$$\nabla^2\Phi + B_g^2\Phi = 0 \quad (3)$$

The solution of equation (1) for a finite cylinder of height  $H$  and radius  $R$ , the flux depends on the distance  $r$  from the axis and the distance  $z$  from the midpoint of the cylinder is

$$\Phi(\vec{r}) = R(r)Z(z) \quad (4)$$

With

$$Z_m(z) = A_m \cos\left(\frac{m \cdot z \cdot \pi}{H}\right) \quad (5)$$

$$R_n(r) = A_n J_0\left(\frac{x_n r}{R}\right) \quad (6)$$

Therefore, the neutron flux density distribution is:

$$\Phi(\vec{r}) = \Phi_0 \cdot J_0\left(\frac{2.405r}{R}\right) \cos\left(\frac{\pi \cdot z}{H}\right) \quad (7)$$

where:

$H$  (cm) – extrapolated height of the active core.

$R$  (cm) – extrapolated radius of the active core.

$J_0$  – Bessel function of first kind of order zero.

$\Phi_0$  – first null solution of  $J_0$ .

$x_n$  –  $n^{\text{th}}$  null solution of  $J_0$ .

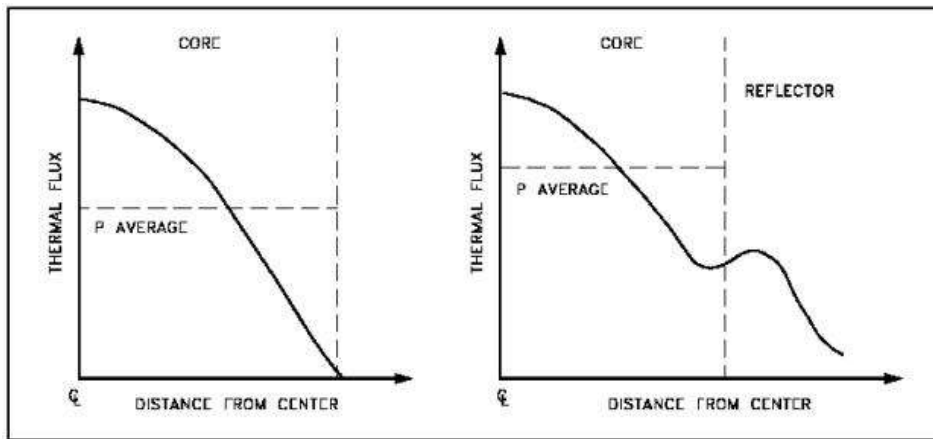


Figure 1. Radial shape of thermal neutron flux [6]

## 2.2. Neutron flux determination using the gold foil activation method

The gold foil activation technique is based on the concept that a neutron interacting with an  $^{197}\text{Au}$  nucleus may be absorbed, thereby creating an unstable  $^{198}\text{Au}$  isotope. This isotope subsequently decays into  $^{198}\text{Hg}$ , emitting  $\beta$  particles and  $\gamma$  rays in the process. By quantifying the activity of the resulting  $^{198}\text{Hg}$ , the neutron flux can be determined. This neutron activation and decay process is outlined as follows:

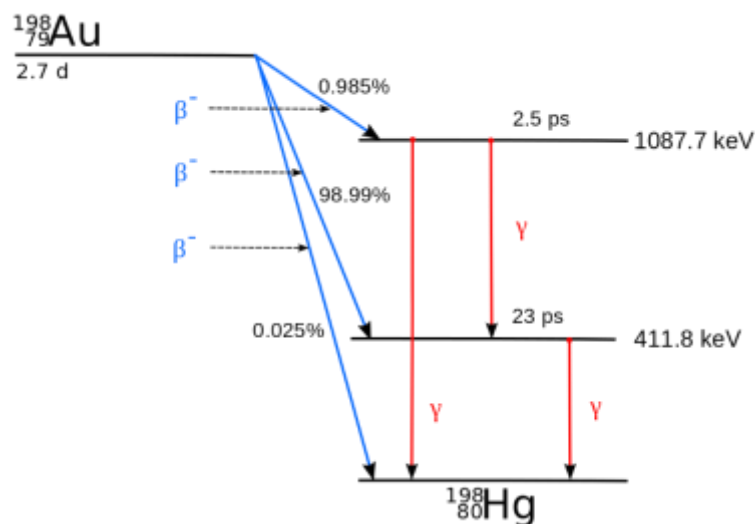
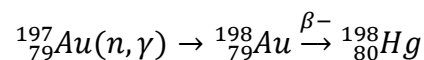


Figure 2. Decay scheme of  $^{198}\text{Au}$  [7].

The ideal foil for flux measurement should have a simple decay scheme for accurate absolute counting, a well-known activation cross-section that closely adheres to the  $1/v$  law, and a conveniently long half-life. Among available probe materials—such as  $^{47}\text{In}$ ,  $^{25}\text{Mn}$ -25,  $^{27}\text{Co}$ -27, and  $^{47}\text{Ag}$ -47—gold is the standard [4]. It has a well-characterized activation cross-section at a neutron speed of  $v_0 = 2200 \text{ m/sec}$  ( $\sigma_{act} = 98.5 \pm 0.4 \text{ barn}$ ), a g-factor (Westcott factor) consistently close to one, and a half-life that is

sufficiently long (2.7 days) for taking measurements. Its simple decay scheme, shown in Figure 2, also facilitates precise absolute counting. Other advantages of using gold include its mechanical flexibility, owing to the absence of a crystal structure, and its relatively low cost at high purity levels (approximately 100%).

Aluminum was used as the sample holder due to its short half-life (~7 min), small neutron absorption cross-section ( $\sigma_a = 0.231 \text{ barn}$ ), low density ( $\rho = 2.7 \text{ g/cm}^3$ ), and mechanical integrity in highly radioactive conditions [8].

Once the foils are irradiated and their activities determined, we need to correlate that activation of different foils to the neutron flux at that location. To accomplish this, we need to define some fundamental concepts.

### Activity

Activation rate  $C$  refers to the quantity of radioactive atoms generated per second per  $\text{cm}^2$  of foil surface due to neutron capture. In the context of thin foils, this activation rate is directly proportional to either the neutron flux or the density of the material. When focusing on thermal neutron flux, the activation cross-section adheres to the  $1/v$  law, as dictated by the Maxwell-Boltzmann distribution. Consequently, it is possible to determine the neutron flux based solely on the activation rate, without requiring knowledge of the neutron spectrum.  $C$  is described by

$$C = \Phi \bar{\Sigma}_{act} d \quad (8)$$

Where  $\Phi$  ( $\text{n/cm}^2 \cdot \text{s}$ ) is the thermal neutron flux,  $\bar{\Sigma}_{act}$  (barn) is the activation cross section and  $d$  (cm) is foil thickness.

The total activation represents the number of radioactive atoms per  $\text{cm}^{-1}$  of foil area at any given time. For a constant activation rate starting at  $t = 0$ ,  $B(t)$  is expressed by the equation:

$$B(t) = \frac{C}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (9)$$

Here,  $\lambda$  ( $\text{s}^{-1}$ ) is the decay constant at  $t = 0$ . Upon “infinitely long” irradiation,  $B(t)$  approaches the saturation value  $C/\lambda$ .

After irradiation ceases,  $B(t)$  falls off according to the law:

$$B(t_2) = \frac{C}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t_1}) e^{-\lambda t_2} \quad (10)$$

Where  $t_1$  is the duration of the irradiation period and  $t_2$  is the time elapse after the end of irradiation.

Activity  $A$  is the number of atoms decaying per sec and  $\text{cm}^2$  of the surface. Here we should distinguish between theoretical activity  $A_t$  and experimental activity  $A_e$ .  $A_t = \lambda B$  (11) and  $A_t(t_2) = C(1 - e^{-\lambda t_1}) e^{-\lambda t_2}$  (12) or



$$A_t T = C \quad (13)$$

With the time factor being

$$T = \frac{e^{\lambda t_2}}{1 - e^{-\lambda t_1}} \quad (14)$$

The activity experimentally measured by the gas flow counter is related to the theoretical activity first by

$$A_e = \varepsilon \cdot F \cdot A_t \quad (15)$$

Where F is foil area, and  $\varepsilon$  is counter efficiency.

### Self-shielding factor $G_{th}$

Due to the non-negligible thickness of the gold foil, some neutrons will be absorbed within the material. This lead to a lower average thermal neutron flux within the foil, denoted as  $\bar{\Phi}_{th,sample}$ , compared to the average thermal neutron flux at the foil's surface,  $\bar{\Phi}_{th}$ . The ratio between these two flux values is referred to as the self-shielding factor:

$$G_{th} = \frac{\bar{\Phi}_{th,sample}}{\bar{\Phi}_{th}} \quad (16)$$

### Activation cross section of thermal neutrons

At conditions of room temperature,  $T_0 = 293 \text{ K}$  ( $20^\circ \text{C}$ ) and  $E_0 = k \cdot T = 0.0025 \text{ eV}$ , the following relationship between neutron cross section at neutron temperature  $T_n$  and at  $T_0$  can be derived from Westcott formalism as follows:

$$\sigma_{\bar{v},act}(T_n) = \sigma_{0,act} \frac{\sqrt{\pi}}{2} \sqrt{\frac{T_0}{T_n}} \quad (17)$$

### $\beta$ self-absorption

It is not advisable to use foils thicker than those corresponding to maximum sensitivity for flux measurement. The sensitivity of the foil diminishes with increased thickness because, in beta-counting, only a thin surface layer effectively contributes to the measurement. As foil thickness increases, the likelihood of neutrons penetrating this effective region from deeper layers decreases, while the probability of backscatter processes increases. Therefore, it's crucial to use the thinnest foil material feasible for accurate measurements.

$\beta$  self-absorption can be approximated using an exponential law of attenuation: For a  $\beta$ -emitter with a negligibly small surface area covered by a layer of thickness  $x$ , the probability  $w(x)$  that a decay  $\beta$  particle penetrates the layer is given by

$$w(x) = e^{-\alpha x} \quad (18)$$

Therefore, the expression for  $\beta$  self-absorption can be written as follows [9]:

$$\varepsilon_{\beta} = \frac{\int_0^{\theta} e^{-dx} dx}{\theta} = \frac{1 - e^{-\mu\theta}}{\mu\theta} \quad (19)$$

where  $\mu$  ( $cm^2 \cdot g^{-1}$ ) is absorption coefficient of the foil for  $\beta$ ; and  $\theta$  ( $g \cdot cm^{-2}$ ) is foil thickness.

### Sensitivity of the counter

To ascertain the sensitivity  $\varepsilon$  of the counter, two measurements are conducted using the same foil and counter. The first measurement is taken with the foil deposited on the counter's sample holder, resulting in a sensitivity value of  $\varepsilon_1$ . For the second measurement, the foil is covered on top with an additional sample holder, producing a sensitivity value labeled  $\varepsilon_2$ .

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} \quad (20)$$

### Cd-cover method and Cd correction factor

The presence of epithermal neutron flux and the gold foil's notable activation cross-section for these neutrons result in significant epithermal activity. To isolate this from the total activity, cadmium (Cd) is employed. Cd's large absorption cross-section for thermal neutrons effectively screens them, while allowing epithermal neutrons with energies above 0.4 to 0.7 eV to interact with the gold, depending on the Cd layer thickness.

To quantify thermal neutron-induced activity, two identical foils—one bare and one Cd-covered—are irradiated simultaneously. By comparing their resulting activities, the thermal and epithermal contributions can be differentiated.

It's important to note that the Cd "cut-off" energy does not strictly match the upper energy limit of thermal neutrons but also includes some epithermal ones. Thus, a Cd-correction factor is introduced to ensure accurate representation of solely the thermal neutron flux in the activity difference between the two foils.

$$A_{th} = A_b - A_{Cd} \quad (21)$$

In which  $A_{th}$  is the activity from thermal neutrons;  $A_b$  is the activity from bare gold foil; and  $A_{Cd}$  is activity from Cd-covered gold foil.

Cd-correction factor is defined as

$$F_{Cd} = \frac{A_b}{A_{Cd}} = \frac{A_{th} - A_{epi}}{A_{epi}} = 1 + \frac{A_{th}}{A_{epi}} \quad (22)$$

Following the process outlined above, thermal activation as a function of foil thickness, neutron flux, activation coefficient and absorption coefficient is expressed as

$$C_{th} = \mu_{act} \delta \frac{\varphi_0(\mu_{act} \delta)}{2\mu_{act} \delta} \Phi_{th} \quad (23)$$

For thin foils  $\mu_{act} \delta \ll 1$  at pure 1/v absorber, Westcott coefficient  $g = 1$  and resonance integral  $s = 0$ , we have

$$\Phi_{th} = \frac{2A_{th}T}{\sqrt{\pi} \sqrt{\frac{T_0}{T_n}} (\mu_{act}(v_0)\delta)} \quad (24)$$

With activation and absorption coefficients ratio

$$\frac{\mu_{act}}{\mu_a} = S_\beta \cdot G \quad (25)$$

Where  $S_\beta$  is the  $\beta$  self-absorption coefficient; and  $G$  being the neutron self-shielding coefficient of gold.

Here we arrive at the complete equation to determine thermal neutron flux considering all attendant factors is:

$$\Phi_{th} = \frac{2(1 - e^{-\lambda t_1})}{\varepsilon \cdot F \cdot S_\beta \cdot \delta \cdot G \cdot \mu_a \cdot \sqrt{\pi} \sqrt{\frac{T_n}{T_0}}} [A_t e^{\lambda t_2} - F_{cd} \cdot A_{cd} e^{\lambda t_2'}] \quad (26)$$

Specifications of the gold foils and the values of relevant factors are:

$\alpha = 1$  (isotope enrichment)

$\delta = \frac{m_b}{F}$  (mass surface loading)

$m_b = 0.0079$  (g) (gold foil mass)

$F =$  diameter of gold foil

$R = 0.32$  (efficiency for  $2\pi$  – detector) [10]

$\frac{T_N}{T_0} = 1.07$  [4]

$t_1 = 10$  minutes (activation time)

$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 1.783 \times 10^{-4}$  min (decay constant)

$t_2 = 60$  hour (decay time for bare foil)

$t_2' = 65$  min (decay time for covered foil)

$F_{Cd} = 1.22$  (cadmium correction factor) [11]

$G_{th} = 0.9766$  (self – shielding factor) [4]

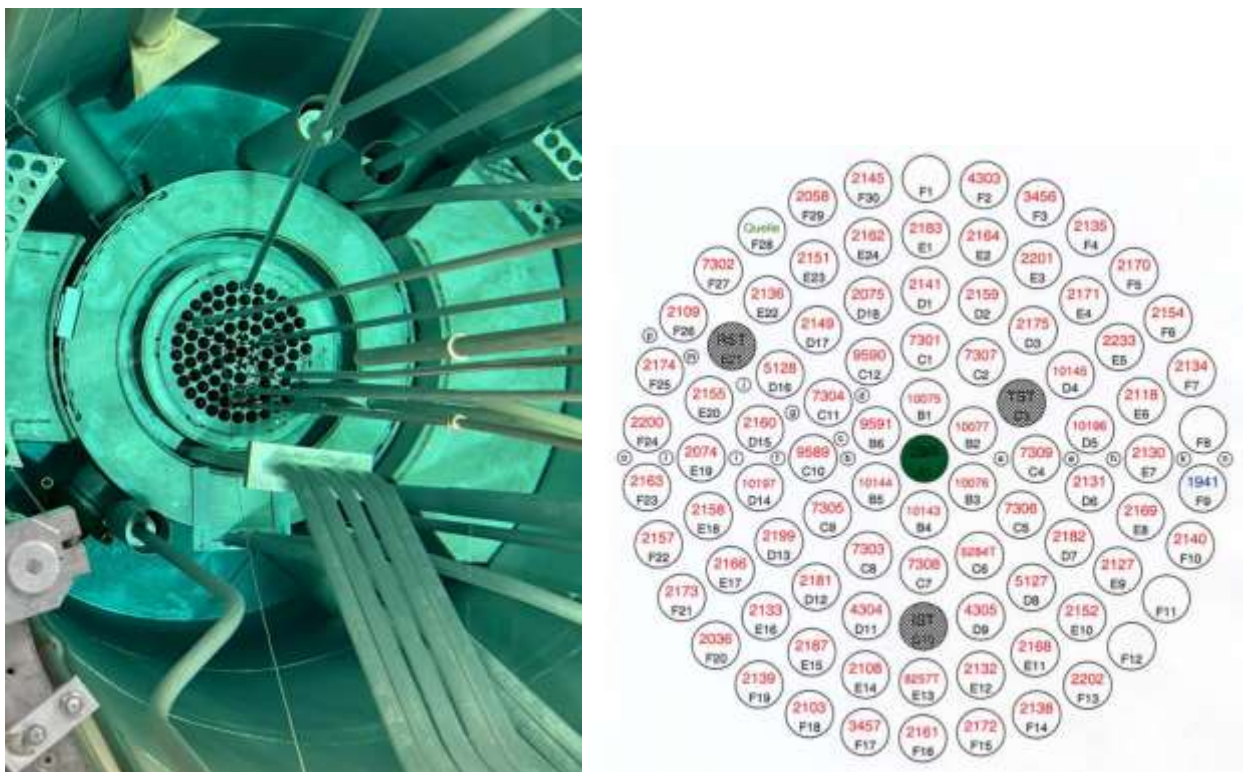
$S = 0.6968$  (beta self-absorption) [4]

### 3. Experiment setup

#### 3.1.Measurement locations

The neutron flux measurement using the gold foil activation method was conducted by irradiating gold foils at separate positions on the same axis on the azimuthal plane to cover radial neutron flux distribution of the reactor from the center of the core to the periphery.

A picture of core map is shown in Figure 2, left side view, while the corresponding positions of fuel rods and irradiation channels are illustrated by the schematic on the right. The exact distances between each irradiation channel can be found in Table 1, with the insertion of samples done at channels b, f, i, l, and o.



*Figure 3. TRIGA core (left) and core map (right)*

It should be noted that the locations of the foils were carefully selected to be away from any control rods, to avoid flux depression caused by neutron capture.

*Table 1. Positions of experimental holes in reactor core*

Position	Distance (cm)
a, b	5,3
d	6,0
c	6,2
g	9,7
e, f	10,6
h, i	13,5
j	13,8
m	17,6
k, l	18,5
n, p, o	21,3
Diameter of an irradiation hole	7,95 mm

### **3.2. Experiment procedure**

In nuclear physics experiments, careful preparation of samples and proper calibration of measuring instruments, including activity counters, scales and detectors, are essential for accurate and reliable measurements.

The samples used in the experiment involve Cd sheaths with a thickness of 0.5 mm, Au foils with a weight spread of 40 mg/cm<sup>2</sup> and a diameter of 5 mm. In terms of measuring device, an analytical scale with an accuracy of 0.0001 g and a  $4\pi\beta$  counter are used.

#### **3.2.1. Equipment for measurement**

For absolute activity measurement, the standard is the  $4\pi\beta$ - $\gamma$  coincidence counter. However, this approach has limitations such as difficulty in detecting low activities and stringent setup requirements. These include no electron conversion, positional-independence of sensitivity, and counter specificity to the radiation type being measured. Therefore, we opted for a  $4\pi\beta$  flow-type proportional counter, simplifying the apparatus while still accomplishing the objective [9].



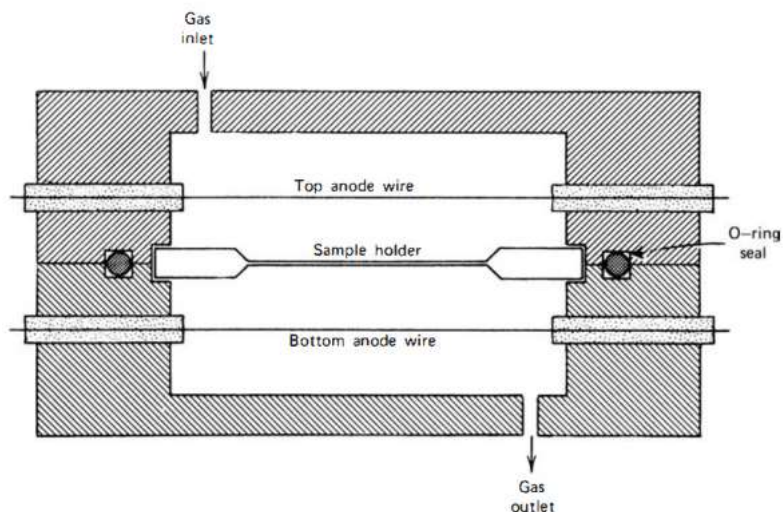


Figure 4. Schematic of a  $4\pi$  gas flow proportional counter [14]

### 3.2.2. Samples preparation

To standardize the samples, individual gold foils are cut to achieve uniform shape and size. These foils are weighed on a high-precision electronic scale and cleansed with alcohol to remove contaminants and any adhering organic substances. The foils are subsequently positioned in sample holders and secured with tape. One foil in each holder is shielded with Cd, while its counterpart remains unshielded. A total of five sample holders are utilized, each containing two gold foils.



Figure 5. Aluminum sample holder (bottom) and experimental equipment (top)



Figure 6. Gold foils (left) and cleaning alcohol (right)

### 3.2.3. Irradiation of samples

To initiate sample irradiation, the reactor is stabilized at 10 Watts for a 20-second period, accounting for foil activation during start-up. Samples are then accurately positioned in the core and irradiated for 10 minutes. Post-irradiation, the reactor is deactivated, and samples are removed and allowed to decay until their activity reaches background levels, ensuring that  $^{27}\text{Al}$  activity becomes negligible to minimize error.



Figure 7. Inserting sample holders into the reactor core

### 3.2.4. Activity measurement

Upon removal, foils are meticulously flattened to preserve their surface area for accurate activity counting. They are systematically grouped to enable precise radial distribution analysis, facilitating the assessment of neutron flux distribution.

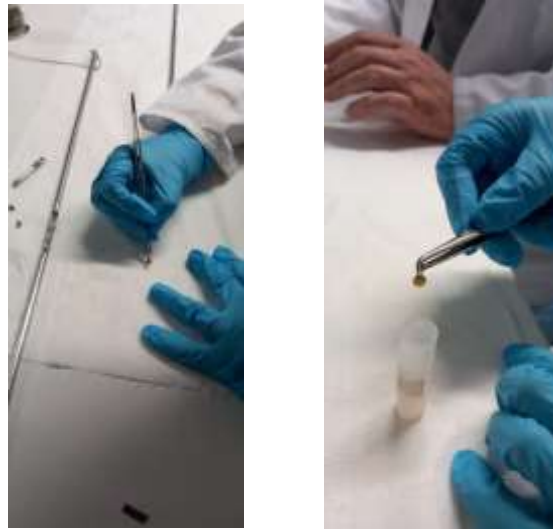


Figure 8. Flattening irradiated gold foils (left) and grouping them according to radial location (right)

To obtain accurate neutron flux measurements, the counter's plateau is first determined along with its background levels to ensure counts consistency. Activities are then measured via the counter and flux is calculated using the designated equation.

Internal air within the counter is vented to maintain methane gas purity. A stable voltage plateau is crucial for ionization. The detection setup includes a dual-counter system, preamplifier, interface, and computing hardware.



Figure 9. Measuring activity of irradiated foils using  $4\pi\beta$  counter

#### 4. Results and Discussion

Activity measurements, acquired as described earlier, are incorporated into the complete thermal flux equation (26). Table 2 presents the thermal neutron flux results for both covered and uncovered foils, with their distribution further visualized in Figure 8.

Table 2. Thermal neutron flux results

Distance from the core (cm)	T1 (min)	T2 (min)	Activity (Uncovered) (counts/sec)	Activity (Cd-covered) (counts/sec)	Neutron flux (neutron.cm <sup>-2</sup> .s <sup>-1</sup> )
5.3	10	82	181.4	64	133427566.7
10.6	10	89	179.1	55.53	125753219.3
13.5	10	95	126.7	49.34	93182802.83
18.5	10	102	85.34	34.61	55872014.13
21.3	10	107	72.15	23.65	56166272.53

The measured neutron flux distribution aligns well with the Bessel function, the theoretical model for a bare, homogeneous reactor. The slight flux increase at the reactor's periphery is due to the graphite reflector in the TRIGA reactor, which scatters and reflects escaping neutrons back into the core. This confirms both the TRIGA reactor's efficacy and the reliability of our measurement methodology. The flux shape, visible in Figure 10, closely resembles the theoretical curve shown in Figure 1.

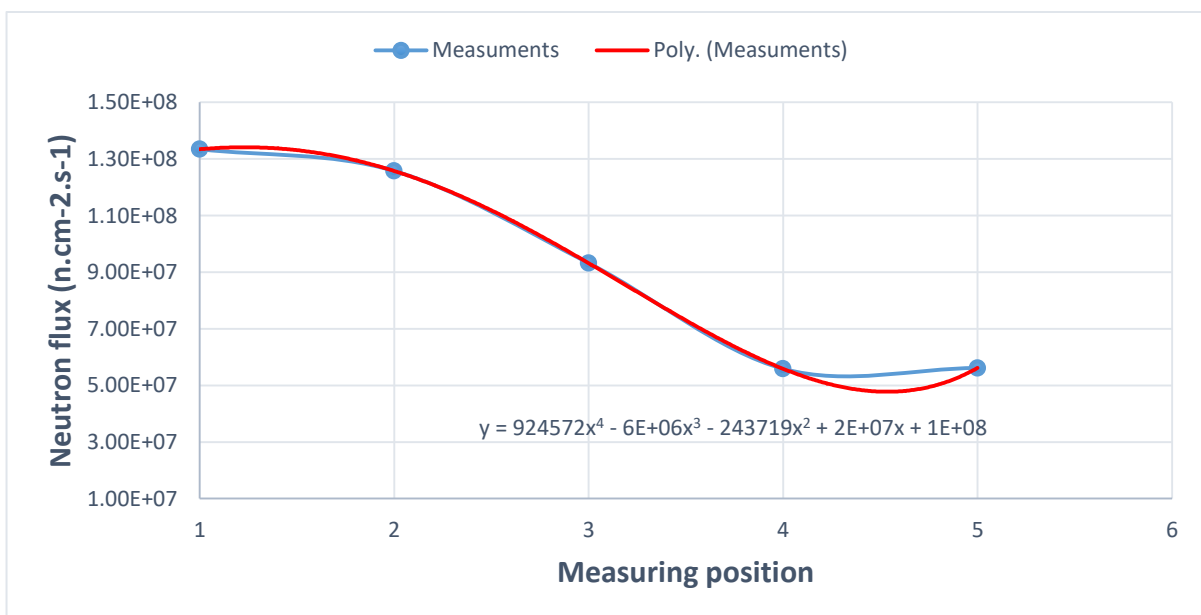


Figure 10. Radial distribution of neutron flux density in TRIGA reactor

## 5. Conclusion

Neutron flux measurement is an important parameter for nuclear research, and this study validates the utility of the gold foil activation method in performing such measurements. Experimental results were adjusted for Cd-correction, temperature dependency and self-shielding effects, offering a detailed thermal neutron flux profile at varying core distances. Comparison between theoretical and experimental flux shape showed good qualitative agreement. This work serves as both an educational resource and a template for experimental research, outlining each experimental step clearly as well as the reason behind it.

Future work may explore alternative materials for flux measurement and further optimize the gold foil activation method for specific reactor configurations, as was done here at the TRIGA reactor in Vienna.

- 6. ACKNOWLEDGMENT.** This work was done within the 2023 Safeguards Traineeship Programme organized by the International Atomic Energy Agency (IAEA) and at Atominstitut (TU Wien). Special thanks to Dr. Mario Villa, Dr. Andreas Musilek (TU Wien) and Dr. Susan E. Pickett, Dr. Haori Yang (IAEA) [Neutron Flux Measurement in the TRIGA Reactor using Gold Foil Activation Method].

## References

- [1] International Atomic Energy Agency (1982), *Dosimetry for criticality accidents: A Manual*.
- [2] Borio di Tigliole, A., Cammi, A., Chiesa, D., Clemenza, M., Manera, S., Nastasi, M., Pattavina, L., Ponciroli, R., Pozzi, S., Prata, M., Previtali, E., Salvini, A., & Sisti, M. (2014). Triga reactor absolute neutron flux measurement using activated isotopes. *Progress in Nuclear Energy*, 70, 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2013.10.001>
- [3] Safeguards Traineeship, Practical exercises in research reactors, March 1 – April 1, 2023, Vienna, Austria.
- [4] K. H. Beckurts and K. Wirt (1972), *Neutron physics*.
- [5] International Atomic Energy Agency (1987), *Handbook on Nuclear Activation Data, Technical reports series 273*, Vienna, 1987.
- [6] [Core \(tpub.com\)](https://tpub.com)
- [7] [File:Au-198-decay-scheme.svg - Wikimedia Commons](#)
- [8] Glasstone, S., & Edlund, M. C. (1957). *The elements of nuclear reactor theory*. Van Nostrand.



- [9] Sathian, D., Chougaoonkar, M. P., & Mayya, Y. S. (2010). A new technique for beta attenuation studies in neutron activation foils using  $4\pi$ - coincidence system. *Radiation Protection Dosimetry*, 142(2–4), 92–98. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq261>
- [10] Berthold Technologies Beta counter manual.
- [11] Mueck, K., & Bensch, F. (1973). Cadmium correction factors of several thermal neutron foil detectors. *Journal of Nuclear Energy*, 27(9), 677–688. [https://doi.org/10.1016/0022-3107\(73\)90025-7](https://doi.org/10.1016/0022-3107(73)90025-7)
- [12] Borio di Tigliole, A., Cammi, A., Chiesa, D., Clemenza, M., Manera, S., Nastasi, M., Pattavina, L., Ponciroli, R., Pozzi, S., Prata, M., Previtali, E., Salvini, A., & Sisti, M. (2014). Triga reactor absolute neutron flux measurement using activated isotopes. *Progress in Nuclear Energy*, 70, 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2013.10.001>
- [13] Als-Nielsen, J. (1967). Corrections in the gold foil activation method for determination of neutron beam density. *Nuclear Instruments and Methods*, 50(2), 191–196. [https://doi.org/10.1016/0029-554x\(67\)90040-7](https://doi.org/10.1016/0029-554x(67)90040-7)
- [14] Knoll, G. F. (2000). Radiation detection and measurement. John Wiley & Sons, Inc.

## ნეიტრონების ნაკადის გაზომვა ოქროს ფოლგის აქტივაციის მეთოდის გამოყენებით TRIGA-ს ტიპის ბირთვულ რეაქტორში

თორნიკე ქიმერიძე<sup>1,2</sup>; თრან ჩან ჰაი ნგუენ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>სსიპ - დავით აღმაშენებლის სახელობის საქართველოს ეროვნული თავდაცვის აკადემია

<sup>2</sup>სსიპ - სოხუმის ილია ვეკუას ფიზიკა-ტექნიკის ინსტიტუტი

<sup>3</sup>დალატის ბირთვული კვლევის ინსტიტუტი, დალატი, ვიეტნამი

### რეზიუმე

ნეიტრონები ნაკადის გაზომვა ბირთვული ფიზიკის განუყოფელი ნაწილია, რომელიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი პარამეტრია ბირთვული რეაქტორების უსაფრთხო მუშაობისათვის და ასევე, დიდ გავლენას ახდენს შემდეგ მიმართულებებზე: ბირთვული ინჟინერია, სამედიცინო ფიზიკა და მასალათმცოდნეობა. წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილი კვლევა დეტალურად აღწერს ნეიტრონების ნაკადის სქემას ვენის ატომური ინსტიტუტის TRIGA რეაქტორში, სადაც იყენებენ ოქროს ფოლგის ნიმუშებს ნეიტრონების ნაკადის განსაზღვრისათვის. აღნიშნული პროცესი დაფუძნებულია სამიზნე ნიმუშების აქტივაციის მეთოდზე და შემდგომ მათ გაზომვაზე. აქედან გამომდინარე, მომზადდა იდენტური ოქროს ფოლგის ნიმუშები, რომელიც 10 წუთის განმავლობაში სხივდებოდა რეაქტორის ბირთვში და შემდგომ შეფასდა  $4\pi$  დეტექტორის გამოყენებით.

ნეიტრონების ნაკადის განაწილება თეორიულად იყო მოდელირებული, როგორც ბესელის ფუნქცია და ჯვარედინი მიმართულების საწინააღმდეგოდ განხორციელდა სამიზნე ნიმუშების განლაგება და შემდგომ მათი აქტივაციის გაზომვა, რათა ექსპერიმენტულად მიგველო თერმული ნეიტრონების ნაკადის სქემა. დასკვნები ცხადყოფს თეორიულ და ექსპერიმენტულ მონაცემებს შორის ახლო კავშირს მიუხედავად იმისა, რომ ბირთვული რეაქტორის გარე პერიფერიებზე ნეიტრონების ნაკადი უმნიშვნელოდ იმატებს, რადგან მის ირგვლივ განლაგებულ გრაფიტის ბლოკებს აქვს თვისება თერმული ნეიტრონებს არეკვლის. ეს ნაშრომი შეიცავს ღირებულ მონაცემებს ნეიტრონების ნაკადის განაწილების შესახებ TRIGA-ს ტიპის რეაქტორებში, რომელიც ფართოდ გამოიყენება რეაქტორების ექსპერიმენტებსა და ბირთვული რეაქტორის უსაფრთხო ოპერირებისათვის.

**საკვანძო სიტყვები:** ნეიტრონების ნაკადი, აქტივაციის ანალიზი; ექსპერიმენტული ბირთვული ფიზიკა; რეაქტორების ფიზიკა.

## სიცოცხლე სიკვდილის შემდეგ ედგარ ალან პოს შემოქმედებაში ლელა ებრალიძე

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
ასისტენტ პროფესორი, ფილოლოგიის დოქტორი  
<https://orcid.org/0000-0003-0802-4085>

### აბსტრაქტი

წინამდებარე სტატია ეხება ცნობილი ამერიკელი მწერლისა და პოეტის, ედგარ პოს დამოკიდებულებას სიკვდილთან, საიქიოსთან – სამოთხისა და ჯოჯოხეთის თემატიკას მის შემოქმედებაში. წარმოჩენილია, თუ რა როლი ითამაშა პოს ცხოვრებისეულმა გამოცდილებამ, მისმა პირადმა ტრაგედიებმა აღნიშნული ცნებების მისეული აღქმის ჩამოყალიბებაში; ცალკე ყურადღება ეთმობა რომანტიზმისა და გოთური ჟანრის, მეტადრე ორივე მათგანის თვისებების მატარებელი ე.წ. „ბნელი რომანტიზმის“ თავისებურებებს, როგორცაა იდუმალი და შიშისმომგვრელი ატმოსფეროს შექმნა, სიკვდილისა და საიქიოს თემები, დაკარგულ სიყვარულზე გლოვა. სტატიაში წარმოდგენილია ედგარ პოს პიროვნება თავისი გენიალობითა და ტრაგიზმით, მოცემულია ბიოგრაფიული ცნობები, რაც მკითხველს წარმოდგენას უქმნის მის აღზრდასა და განათლებაზე, რელიგიასთან დამოკიდებულებასა და რწმენაზე. შესასწავლად არჩეული საკითხის განხილვა ხდება პოს შემოქმედებაზე დაყრდნობით – სტატიაში გამოთქმული აზრების საილუსტრაციოდ მოყვანილია მაგალითები მისი ნაწარმოებებიდან. უმთავრესად ამ მაგალითების საფუძველზე გაკეთებულია დასკვნა, კერძოდ, განსაზღვრულია მთელი რიგი ფაქტორები – პირადი ტკივილი, აღზრდა, ბუნება, რომანტიკული და გოთური ლიტერატურული ჟანრების თავისებურებები, რელიგიური რწმენა – რაც ხელს უწყობს ხელოვნის რეალური სახის წარმოჩენას.

**საკვანძო სიტყვები:** სამოთხე, ჯოჯოხეთი, რომანტიზმი, გოთური ჟანრი, რელიგია

### შესავალი

ხშირად ხელოვანი, მით უფრო გენიოსი, საზოგადოებისაგან გაუცხოებისა და მარტოსულობისათვის არის განწირული – მთელი სიცოცხლე თან სდევს ბრძოლა და მოშურნეთა მტრობით გამოწვეული ტკივილი და ბევრი სხვა განსაცდელი. თუმცა, თვით

ყველაზე ტრაგიკული ბედის მქონეთა შორისაც კი გამოირჩევა ედგარ ალან პო, ცნობილი ამერიკელი მწერალი, რომანტიკოსი პოეტი, კრიტიკოსი, არაერთი ლიტერატურული (დეტექტიური, სათავგადასავლო, საშინელებათა, სამეცნიერო ფანტასტიკური) ჟანრის ფუძელდებელი, ფრანგ სიმბოლისტთა მიერ მათ წინამორბედად და მასწავლებლად აღიარებული, რომლის ცხოვრებაც მის ნაწარმოებებზე არანაკლებ პირქუში და გაუხარელი გახლდათ.

მწერალი ადრეულ ასაკში დაობლდა და მამობილთანაც ვერასოდეს გამონახა საერთო ენა. ჭაბუკს ჭლექმა წაართვა საყვარელი დედობილი, ისევე როგორც მშობელი დედა, სამი წლისამ რომ დაკარგა. ამ დაავადებამ შეიწირა პოს ნორჩი ცოლი ვირჯინიაც, რომლის სიკვდილით გამოწვეული სევდა ასე ძალუმად იგრძნობა მის შემოქმედებაში. პოეტს ორი ქორწინება ჩაეშალა, მთელი სიცოცხლე მატერიალურ სიდუხჭირეში გაატარა და სასოწარკვეთილი, გენიალური ნაწარმოებების შექმნის პარალელურად, შვებასა და გამოსავალს ზოგჯერ ალკოჰოლსა და აზარტულ თამაშშიც კი ეძებდა, რასაც, რა თქმა უნდა, მისთვის მხოლოდ ზიანი მოჰქონდა.

ერთი მხრივ, განსაკუთრებულმა ხიბლმა და მშვენიერი სქესის წარმომადგენელთა შორის პოპულარობამ, მეორე მხრივ კი უკომპრომისო ბუნებამ და ლიტერატურულმა კრიტიკამ პოს ისეთი საშიში მტრები შესძინა, როგორც გახლდათ, მაგალითად, მისი ავადსახსენებელი ნეკროლოგის ავტორი, უნიჭო პოეტი, კრიტიკოსი და რედაქტორი რუფუს უილმოტ გრისვოლდი. სწორედ მან და მისთანებმა ძალისხმევა არ დაიშურეს პოს სახელისათვის ჩირქის მოსაცხებად და ექსცენტრიული პოეტი გიჟად, ლოთად და სკანდალისტად მონათლეს. ყოველივე ამის ფონზე, ედგარ პოს ბევრი ავტობიოგრაფიულად ათეისტად თვლიდა. სხვები ფიქრობდნენ, რომ ერთადერთი ღმერთი, რომელსაც იგი ეთაყვანებოდა, ხელოვნება იყო. არადა, მეცხრამეტე საუკუნეში, განსაკუთრებით, დარვინის თეორიის შემუშავებამდე და სამოქალაქო ომამდე, ქრისტიანული რელიგია იმდენად დიდი ავტორიტეტით სარგებლობდა ამერიკაში, რომ მისგან განზე გადგომა, ფაქტობრივად, გამორიცხული იყო. პომ იმხანად ტიპური რელიგიური აღზრდა და განათლება მიიღო: იგი 1812 წელს, სამი წლის ასაკში ეპისკოპალურ ეკლესიაში მოინათლა. მისი მამობილი, თამბაქოთი მოვაჭრე ჯონ ალანი პრესვიტარიანელი იყო, მისთვის ქრისტიანული ცხოვრება შრომას, პატიოსნებასა და ხელმომჭირნეობას ნიშნავდა. დედობილი ღვთისმოსაობით გამოირჩეოდა და მუდამ ესწრებოდა ეკლესიაში წირვა-ლოცვას, სადაც პატარა ედგარიც დაჰყავდა. 1836 წელს, ედგარს და ვირჯინიას ჯვარი პრესვიტარიანელმა მღვდელმა დასწერა. [<https://www.eapoe.org/geninfo/poerelig.htm>]

პოს კატეხიზმოს ჯერ კიდევ ლონდონის სასწავლებელში ასწავლიდნენ; ასევე რელიგიის გაკვეთილებს უტარებდნენ ღირსი ჯონ ბრენსბის სასწავლებელშიც.

მოზრდილ ასაკში პოეტს დიდი ღვთისმოსაობა არ გამოუვლენია და ხშირად გარშემომყოფთათვის შოკის მომგვრელი, მხოლოდ ეფექტის მოსახდენად გათვლილი გამონათქვამებითაც შეჰყავდა საზოგადოება შეცდომაში. ამიტომ, უმჯობესი იქნება, თუკი

მისი რწმენისა და ზოგადად, რელიგიასთან დამოკიდებულების ამსახველ მასალას მის შემოქმედებაში მოვიძიებთ. ამ მხრივ, ყველაზე მნიშვნელოვნად ლექსი “Hymn [to the Virgin Mary]” („საგალობელი“) მიგვაჩნია.

### პოს „საგალობელი“

ლექსი Hymn პირველად 1835 წელს გამოქვეყნდა, ოღონდ არა როგორც დამოუკიდებელი ნაწარმოები. იგი ავტორს შეტანილი ჰქონდა გოთურ მოთხრობაში Morella, სადაც საგალობელს მთავარი გმირი მღერის. 1845 წელს ლექსი Broadway Journal-მა დაბეჭდა სათაურით A Catholic Hymn და სწორედ ამ სათაურით შევიდა იგი კრებულში Raven and Other Poems.

აღნიშული ნაწარმოების კითხვისას შეუძლებელია არ იგრძნო ავტორის სიწრფელე და სასოება. ლექსის დასაწყისში პოეტი ამბობს, რომ მუდამ, ჭირშიც და ლხინშიც, ღვთისმშობელს შესთხოვდა თანადგომას:

At morn - at noon - at twilight dim -

Maria! thou hast heard my hymn!

In joy and woe - in good and ill -

Mother of God, be with me still!

[<https://www.eapoe.org/works/info/chlpoems.htm>]

ყოველ ცისმარე, დღისით თუ ღამით,

მე აღვავლენდი ლოცვას შენდამი!

ჭირშიც და ლხინშიც, მე გიგალობდი,

დედაო ღვთისავ, ო, ჩემთან მოდი! [ებრალიძე, 2023:23]

მეორე სტროფში პოეტი ღვთისმშობელს მადლიერებას უცხადებს მფარველობისა და მეგზურობისათვის წარსულში, როდესაც მას არაფერი უჭირდა; ლექსის ბოლოს კი, უკვე განსაცდელში ჩავარდნილი, უფლის დედას კვლავ შეწევნას ევედრება:

Now, when storms of Fate o'ercast

Darkly my Present and my Past,

Let my Future radiant shine

With sweet hopes of thee and thine! [ibid.]

ახლა, ღრუბლები მამცნობენ ავდარს,

და ლხენა ძველი ქცეულა დარდად,

გვედრებ, განათდეს ცა ჩემთვის ისევ,

კვლავ მექმენ შემწედ, დედაო ღვთისავ! [ებრალიძე, 2023:23. ე.]

ცნობილია, რომ პო კათოლიკე არ ყოფილა და არც ეკლესიურობით გამოირჩეოდა, ამიტომ, ცოტა არ იყოს, უცნაურად მოჩანს მის მიერ „კათოლიკური საგალობლის“ დაწერა. ამ ლექსის შექმნის ისტორია ასეთია: ერთხელ, შუადღისას, ედგარ პოს კათოლიკურ ეკლესიასთან ჩაუვლია და ზარების რეკვა რომ შემოესმა, ტაძარში შესულა, სადაც შეუტყვია, რომ ეკლესია



დილის ექვს, დღის თორმეტსა და საღამოს ექვს საათზე ზარების რეკვიტ მოუწოდებდა მორწმუნეებს აღევლინათ ლოცვა “Angelus” [<https://www.ncregister.com/blog/poe-hymn>]. ეს ლოცვა ეხება ღვთისმშობლისათვის მთავარანგელოზი გაბრიელის მიერ უწყებას იმისა, რომ იგი შობდა ღვთის ძეს, [იესო ქრისტეს](#). ბევრი კათოლიკური ლოცვის მსგავსად, მის სახელწოდებად ტექსტის პირველი სიტყვაა აღებული - “Angelus” (“Angelus Domini nuntiavit Mariæ” - ლათ., „უფლის ანგელოზმა მარიამს ახარა“, ლ.ე.). როგორც საგალობელს შეჰფერის, ლექსი ამალღებულად ჟღერს და დიდ ემოციურ-ესთეტიკურ ეფექტს ახდენს მკითხველზე, რასაც პო მისთვის დამახასიათებელი ხატოვანებით (“hours flew brightly by,” “not a cloud obscured the sky,” “storms of Fate o'ercast / Darkly my Present and my Past,” “Let my Future radiant shine”), არქაიზმების (“thou”, “thine,” “thee”), ანტითეზისის (“In joy and woe - in good and ill”) და სხვა მხატვულ ხერხთა გამოყენებით აღწევს.

### პოს დამოკიდებულება სიკვდილთან და მისი წარმოდგენა საიქიოზე

უჩვეულოდ მოჩანს ისიც, რომ პოს ლექსში Tamerlane, რომელშიც აშკარად იგრძნობა ბაირონის გავლენა [<https://yes-pdf.com/electronic-book/185>], მაჰმადიანი ტამერლანი (იგივე „თემურ-ლენგი“) აღსარებას კათოლიკე მღვდელს ახარებს. ხსენებული ლექსი წარმოადგენს ვრცელ დრამატულ მონოლოგს, რომლის დროსაც ლირიკული გმირი უსაზღვრო სინანულს გამოთქვამს იმის გამო, რომ სიჭაბუკეში სიყვარულზე მაღლა ძალაუფლება დააყენა [Wang, Chazelle, 2009]. მას ჯოჯოხეთის არ ეშინია, რადგან ვერ წარმოუდგენია იმ სინანულზე დიდი ტანჯვა, თავად რომ განიცდის. სიყვარული მისთვის დაკარგული სამოთხეა, სიცოცხლის ბოლოს ხვდება, რომ ერთადერთი ბედნიერება, რაც კი სიცოცხლეში განუცდია, სიყვარულში იყო, რომ სამოთხე და ნეტარება მხოლოდ სატრფოს თვალებში აღმოუჩენია (I saw no Heav'n, but in her eyes) [<https://www.eapoe.org/works/poems/tamerlana.htm>].

იმავე (1827) წელს დაწერილ ლექსში The Lake – To – პოს მარტოსულ ლირიკულ გმირს სიკვდილი შვებად ეჩვენება: მისთვის სიკვდილის მომტანი, საზარელი ტბა ედემის ბაღთან ასოცირდება. ზოგადად, სევდა, მარტოსულობა, ბუნების სურათები, რომლებიც მშვენიერების შეგრძნებასთან ერთად იდუმალებისა და შიშის განცდასაც იწვევს, დამახასიათებელია რომანტიკული, მეტადრე რომანტიკული და გოთური ელემენტების შერწყმის შედეგად წარმოშობილი ე. წ. „ბნელი რომანტიზმის“ ჟანრისათვის, რომელსაც პოს შემოქმედება უნდა მივაკუთვნოთ [<https://www.luceranglais.fr/edgar-allan-poe-dark-romanticism.html>]. თუმცა, ისიც უნდა ითქვას, რომ პოს ნაწარმოებები უმეტეს შემთხვევაში მის პირად ტრაგედიებს ასახავს.

სიკვდილზე უფრო ხშირად პოს შვებად სიყვარული მიაჩნდა. მართლაც, არაერთი ლექსიდან ჩანს, რომ ხელოვნების გარდა, რომელსაც გენიოსმა შემოქმედმა საკუთარი სიცოცხლე მიუძღვნა, სიყვარული იყო ერთადერთი ნუგეში მისი ცხოვრების „ბედით დაწყვილილ, უდაბურ გზაზე“... „სად ერთმა ვარდმაც ვერ გაიხარა“ [ებრალიძე, 2023:23] (“Beloved! amid the earnest woes / That crowd around my earthly path” ... “where grows / Not even one lonely rose”). ეს ფრაზები მოყვანილია პოს ლექსიდან To F— , რომელიც მე-19 საუკუნის პოპულარულ ამერიკელ მწერალ და პოეტ ქალს, ფრენსის სარგენტ ოსგუდს მიუძღვნა. ლექსში

ნათქვამია, რომ ქალზე ოცნება ბედის უკუღმართობით დატანჯულ პოეტს მიწიერ სამოთხედ (An Eden of bland repose), აზვირთებული ტალღებით გარემოცულ ნეტარ კუნძულად ესახება, სადაც იგი ქარიშხალში თავს აფარებს (Like some enchanted far-off isle / In some tumultuous sea ).

ედემის ბაღთან არის შედარებული აწ უკვე დაკარგული სიყვარული ლექსში To One in Paradise, სადაც პო ბიბლიურ ხატებს მოიხმობს, როგორცაა “A green isle in the sea” („მწვანე კუნძული ზღვაში“), რასაც აძლიერებს სიწმინდისა და მშვენიერების სიმბოლოები “A fountain and a shrine/All wreathed with fairy fruits and flowers” („წყარო და უცხო ხილითა და ყვავილწუნულებით მორთული სავანე“):

Thou wast that all to me, love,  
For which my soul did pine -  
A green isle in the sea, love, -  
A fountain and a shrine  
All wreathed with fairy fruits and flowers  
And all the flowers were mine.  
[<https://www.eapoe.org/works/info/chlpoems.htm>]

ამქვეყნად, კარგო, შენ მაზიარე,  
სიკეთეს ყველას, რაც მწადადა გულით:  
შენ იყავ ზღვაში კუნძული მწვანე,  
ანკარა წყარო და მისგან რწყული  
მომნიჭებელი შვების სავანე,  
ხილით, ყვავილით ჩემთვის მორთული. [ებრალიძე, 2023:23]

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ედგარ პოს სიკვდილმა ბევრი საყვარელი ადამიანი წაართვა, მათ შორის მეუღლე ვირჯინია, რომლის დაკარგვით გამოწვეული ტკივილი მთელი სიცოცხლის მანძილზე თან სდევდა და მის უამრავ ლექსშია ჩაქსოვილი. ნუგემის პოვნა ძნელი იყო, თუმცა პოეტს ალბათ ცოტათი მაინც ამხნევებდა საკუთარ ლექსებში იმის დაბეჯითებით გამეორება, რომ მისი დაკარგული სიყვარული ზეცაში ანგელოზებთან იმყოფებოდა და, შესაძლოა, სიკვდილის შემდეგ კვლავ შეხვედროდა მას.

ლექსში Lenore ლირიკული გმირი მიმართავს საკუთარ თავს და საზოგადოებას, რომელსაც კიცხავს და პასუხს სთხოვს საყვარელი ქალის სიკვდილის გამო. პოეტი საკუთარ თავს და სხვებსაც მოუწოდებს, რომ გარდაცვლილი არ იგლოვონ, რადგან მისმა უმანკო სულმა თავი დააღწია მტრულ სამყაროს, თავად პო ჯოჯოხეთად რომ მოიხსენიებს, და ზეცაში უფალს და ანგელოზებს მიაშურა, სადაც მას მხოლოდ ნეტარება ელის. აღსანიშნავია ლექსში გამოყენებული მითოლოგიური და ბიბლიური ალუზიები, მაგალითად, ნაწარმოების პირველივე წინადადება – broken is the golden bowl – „ეკლესიასტეს“ უკავშირდება („ვიდრე გაწყდებოდეს ვერცხლის საბელი და გატყდებოდეს ოქროს ჭურჭელი, დაიმსხვრეოდეს დოქი წყაროსთან, ჩაემვებოდეს ოწინარის ბორბალი ჭაში“ [ეკლ., 12:6]; აგრეთვე ნახსენებია: requiem

- მიცვალებულთა სულის მოსახსენებელი მესა (წირვა) კათოლიკურ რელიგიაში; Peccavimus – (ლათ) ნიშნავს „ჩვენ შევცოდეთ“; Sabbath song – ღვთისმსახურებისას შესასრულებელი საგალობელი.

საყვარელი ქალის სიკვდილით არის შთაგონებული ასევე ლექსი Annabel Lee. იგი ბოლო ლექსი გახლავთ, რომლის დასრულებაც პომ მოასწრო. ამ დროს ვირჯინია უკვე ცოცხალი ადარ იყო, თავად პოეტი კი მის გამოქვეყნებამდე (1849) ერთი თვით ადრე გარდაიცვალა. ლექსში აღწერილია, თუ როგორ უყვარდათ ერთმანეთი ლირიკულ გმირსა და მშვენიერ ანაბელ ლის და როგორ შურდათ მათი ბედნიერება ცაში ანგელოზებს, ციდან მონაბერმა სუსხიანმა ქარმა კი გოგონა გააცივა და სიცოცხლეს გამოასალმა.

The angels, not half so happy in Heaven,  
Went envying her and me—  
Yes!—that was the reason (as all men know,  
In this kingdom by the sea)  
That the wind came out of the cloud by night,  
Chilling and killing my Annabel Lee. [ibid.]  
ანგელოზთ შეშურდათ სიამე, ვტკბებოდით  
რომლითაც ჩვენ – მე და ის: –  
ეს იყო მიზეზი, ეს იცის ყოველმა,  
ვინც ცხოვრობს მახლობლად ზღვის,  
გათომეს ქარებმა ღრუბლიდან ნაბერმა,  
მომიკლეს ანაბელ ლი. [ებრალიძე, 2023:23]

პოს არაერთი ლექსის ლირიკულ გმირს სწამს სამოთხის არსებობა და სწორედ იქ ეგულება დაკარგული სატრფო, მაგრამ, მეორე მხრივ, სავარაუდოა, რომ ამგვარად ცდილობდა თავად პოეტი მწუხარებასთან გამკლავებას. იგი მუდამ ხაზს უსვამდა, რომ საყვარელი ქალის ფიზიკურად დაკარგვის მიუხედავად, მას ვერაფერი დაავიწყებდა და დააშორებდა. ლექსში „ანაბელ ლი“ ეს აზრი შთამბეჭდავად არის გამოხატული ოსტატურად მომარჯვებული ჰიპერბოლების მეშვეობით:

And neither the angels in Heaven above  
Nor the demons down under the sea  
Can ever dissever my soul from the soul  
Of the beautiful Annabel Lee; [ibid.]  
რაც უნდა ეცადონ, ზეცაში ანგელოზთ,  
დემონებს კი ფსკერზე ზღვის,  
არ შესწევთ უნარი ეს სული გაჰყარონ  
სულს ტურფა ანაბელ ლის: – [ებრალიძე, 2023:23]

პოს ერთ-ერთ ლექსში, რომელსაც Spirits of the Dead, ანუ „გარდაცვლილთა სულები“ ეწოდება და სიკვდილის იდუმალების თემას ეხება, ნათქვამია, რომ გარდაცვლილთა სულები

მარტონი არ არიან, რადგან საიქიოში ისინი ხვდებიან მათ, ვინც უფრო ადრე გარდაიცვალა. აქვე გვინდა გავიხსენოთ ლექსი For Annie. იგი ნენსი რიჩმონდს ეძღვნება, რომელთანაც პოს პლატონური სიყვარული აკავშირებდა. ეს ლექსი აღსანიშნავია იმით, რომ მასში სიკვდილი და სიცოცხლე გავრცელებული შეხედულების საპირისპიროდაა წარმოდგენილი, ანუ სიცოცხლე – როგორც ავადყოფობა, სიკვდილი კი – როგორც განკურნება. ნაწარმოებში ენი (ჩარლზ ბრედფორდ რიჩმონდის ქვრივი) გამოყვანილია როგორც საყვარელი ადამიანის დამკარგავი, მგლოვიარე ქალი, რომელსაც მეუღლე ანუგეშებს და არწმუნებს, რომ იგი უკეთეს ადგილას მიდის და გარდაცვალების შემდეგაც ენის სიყვარულში განაგრძობს არსებობას. აღნიშნული ლექსი არის ერთგვარი ნუგეში მათთვის, ვინც საყვარელი ადამიანი დაკარგა, თავად პოს ჩათვლით.

სიკვდილისა და საიქიოს თემას ეძღვნება მოთხრობები The Colloquy of Monos and Una („მონოსისა და უნას საუბარი“) და Mesmeric Revelation („მისტიკური გამოცხადება“). პირველ მათგანში მამაკაცი, მონოსი, გარდაიცვლება და სიკვდილის შემდეგ ბედნიერია, სულიერად იგი კვლავ თავის სატრფოსთან, უნასთან არის. როდესაც უნაც მას უერთდება იმ ადგილას, რომელიც განსაწმენდელის მსგავსია და კონკრეტულად არც სამოთხეა და არც ჯოჯოხეთი, შეყვარებულთა სულები ნეტარებენ და ტკბებიან, ვინაიდან სამუდამოდ ერთად იქნებიან. მოთხრობაში Mesmeric Revelation პო განიხილავს ღმერთს როგორც მუდმივ მატერიას, რომელსაც ყოველივე მოძრაობაში მოჰყავს, და ასევე როგორც ღვთაებრივ გონს, რომელიც მთელ კაცობრიობას მოიცავს. სიცოცხლე და სიკვდილი შედარებულია აზრეშუმის ჭიასა და პეპელასთან, ანუ გატარებულია აზრი, რომ სიკვდილი ჩანასახოვან, განუვითარებელ არსებას სრულყოფილად აქცევს [Sanchez, Richardson, 2012].

ზემოთ ხსენებულ სატატიოში, რომელსაც Edgar Allan Poe's Beliefs about the Afterlife („საიქიოს შესახებ ედგარ პოს შეხედულებანი“) ეწოდება, გამოთქმულია აზრი, რომ ედგარ პოს რწმენა სიკვდილის შემდგომი ცხოვრებისა ძირითადად თავის დამშვიდების მცდელობას წარმოადგენდა – მწერალს სურდა დაეჯერებინა, რომ გარდაცვლილთა სულები კვლავ აგრძელებდნენ არსებობას და იგი სიკვდილის შემდეგ საიქიოში შეხვდებოდა საყვარელ ადამიანებს; პო საიქიოს სამოთხედ და ჯოჯოხეთად არ ჰყოფდა, არამედ განიხილავდა როგორც განსაწმენდელის მსგავს ადგილს, სადაც სატრფოთა სულები მარად ერთად იქნებოდნენ. ეს უკანასკნელი აზრი პოს ბევრ ნაწარმოებშია გატარებული. პოეტის თავად ყველაზე პოპულარულ ლექსში The Raven („ყორანი“) სასოწარკვეთილი ლირიკული გმირი ყორანს ღმერთს აფიცებს და ეკითხება:

By that Heaven that bends above us – by that God we both adore –  
Tell this soul with sorrow laden if, within the distant Aidenn,  
It shall clasp a sainted maiden whom the angels name Lenore –  
Clasp a rare and radiant maiden whom the angels name Lenore.”

ცას გფიცებ და ღმერთ მაღალს, ორივენი რომ ვცემთ თაყვანს,  
უთხარ ჩემს სულს, სულ რომ ხვნეშის: იქ, შორეულ სამოთხეში,  
თუ შეხვდება ის ასული, ო, ეს სული ვისზეც გოდებს, -



წმინდას, სათნოს, თვით ანგელოსთ მას ლენორი რომ უწოდეს“. [ებრალიძე, 2006:58]

თუმცა, აღნიშნული შეხედულება, ცოტა არ იყოს, ზერელედ გვეჩვენება იმ ბიბლიური ალუზიების გათვალისწინებით, რომელთაც პოს არაერთ ნაწარმოებში ვხვდებით. ავიღოთ თუნდაც ლექსი *The City in the Sea* („ქალაქი ზღვაში“), ცოდვის, სიკვდილისა და დაღუპვის თემას რომ ეხება. მასში მოთხრობილია, თუ როგორ ინთქმება განწირული ქალაქი ზღვაში, რომლის ფსკერზეც მას ჯოჯოხეთი ელოდება. ჩვენი აზრით, ქალაქი სიმბოლურად ადამიანის სულს უნდა განასახიერებდეს, ზღვა კი – სასტიკ ბედისწერას. ლექსი შეიცავს არაერთ მინიშნებას იმაზე, რომ ქალაქის მკვიდრთ დიდძალი სიმდიდრე ჰქონიათ დაგროვილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, დაივიწყეს ჭეშმარიტი ფასეულობები, რის გამოც მათი ქალაქი ისევე დაისაჯა, როგორც ბიბლიური სოდომი და გომორა, რომლებიც ამ ნაწარმოების კითხვისას გვახსენდება.

აქვე დავასახელებთ პოს სიცოცხლის ბოლოს დაწერილ კიდევ ერთ ცნობილ ლექსს *Eldorado*, რომელიც, ლაკონიურობისა და სისადავის მიუხედავად, მეტად ღრმა აზრის მატარებელია. ლექსში მეტაფორად გამოყენებულია რაინდი, რომელიც ფუჭად ეძებს საოცნებო ოქროს ქალაქ „ელდორადოს“. მკვლევარები ხშირად ავლებენ პარალელს ლექსში აღწერილ რაინდას და თავად პოეტს შორის: პირველმა მათგანმა ელდორადოს პოვნა ვერ მოახერხა ამქვეყნად, მეორემ კი – ბედნიერებისა. ლექსის დასასრულს, ელდორადოს ძებნით დაღლილი და დაბერებული რაინდი ხვდება პილიგრიმის აჩრდილს (რომელიც მეტაფორულად სიკვდილს აღნიშნავს) და ელდორადოსკენ გზას ეკითხება, აჩრდილი კი მიუგებს, რომ ელდორადომდე მისაღწევად მან მთვარის მთები და „წყვილიადით მოცული ხევი“, იგივე „შავეთის ველი“ (“Valley of Shadow”) უნდა გაიაროს. ეს უკანასკნელი ბიბლიური ალუზიაა (ფსალმუნი 22:4). მოცემულ ფსალმუნში ნათქვამია: „ვიდოდი ღათუ შორის აჩრდილთა სიკუდილისათა, არა შემემინოს მე ბოროტისაგან, რამეთუ შენ ჩემ თანა ხარ; კუერთხმან შენმან და არგანმან შენმან – ამათ ნუგემინის-მცეს მე“ [ფსალმუნნი, ლოცვანი, 2005]. ძნელი დასაჯერებელია, რომ ამგვარი ალუზია პოს ერთ-ერთ ბოლო ნაწარმოებში შემთხვევითია. შესაბამისად, ჩვენ ვერ ვირწმუნებთ მწერლის ათეიზმს.

## დასკვნა

საბოლოოდ, თუ ზემოთ მოცემულ მსჯელობას შევაჯამებთ, ედგარ პოს დამოკიდებულება სიკვდილთან და საიქიო ცხოვრებასთან შემდეგნაირად უნდა დავახასიათოთ: იგი განპირობებულია ხელოვანის ცხოვრებისეული ტრაგედიებით, საყვარელი ადამიანების, განსაკუთრებით მეუღლის დაკარგვითა და მასთან კვლავ შეხვედრის სურვილით; სიკვდილი შვებად ესახება პოს როგორც მრავალტანჯვაგამოვლილ ადამიანს; სიკვდილის, საიქიოს, გლოვისა და მწუხარების თემები დამახასიათებელია რომანტიკული და მეტადრე გოთური ჟანრებისათვის, რომლებთანაც პოს შემოქმედება ასოცირდება; პოეტს გააჩნდა ქრისტიანული რწმენა, რისი დასტურიცაა მის ნაწარმოებებში მიმოხილული



ბიბლიური ალუზიები, უფლისადმი დამკიდებულების არაერთი გამოხატულება (თუნდაც “by that God we both adore”), ღვთისმშობლისადმი საგალობელი და ა.შ. ყოველივე ეს კი პოს პორტრეტს იმისაგან სრულიად განსხვავებულად გვიხატავს, ვიდრე იგი ზოგ არაკეთილმოსურნეს სურდა წარმოეჩინა.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- ბიბლია. საქართველოს საპატრიარქო. თბილისი, 1989
- ებრალიძე ლ., – ლირიკული მოზაიკა. ბრიტანელი და ამერიკელი პოეტები. თბილისი 2006
- ებრალიძე ლ., – რჩეული ლექსები. ედგარ ალან პო. გამომცემლობა „ტალანტარე“, თბილისი 2023
- იაშვილი პ., – ედგარ ალან პო, ლექსები. თბილისი 2002.
- ფსალმუნნი, ლოცვანი. გამომცემლობა „ნათლისმცემელი“, 2005.
- Poe E. A. Prose and Poetry. Избранное. Сборник. На англ. Яз. Сост. Е. К. Нестерова. М.: Радуга, 1983.
- [Heidy](#), The speakers' optimistic attitude towards death in Edgar Allan Poe's poems, "sonnet to my mother." "Annabel Lee," and "for Annie", January 2001  
<https://www.researchgate.net/publication/39737608> [The speakers' optimistic attitude towards death in Edgar Allan Poe's poems sonnet to my mother Annabel Lee and for Annie](#)
- Sanchez, Richardson. Edgar Allan Poe's Beliefs about the Afterlife, April 2012  
<https://www.studymode.com/essays/Edgar-Allan-Poe's-Beliefs-About-The-1174073.html>
- Wang, Bella. Chazelle, Damien ed. "Poe's Poetry “Tamerlane” Summary and Analysis". GradeSaver, 17 August 2009 Web. 14 March 2023.
- <https://www.ncregister.com/blog/poe-hymn>
- <https://www.eapoe.org/works/info/chlpoems.htm>
- <https://www.gradesaver.com/poes-poetry/study-guide/summary-tamerlane#>
- <https://yes-pdf.com/electronic-book/185>
- <https://www.eapoe.org/geninfo/poerelig.htm>
- <https://www.eapoe.org/works/poems/tamerlana.htm>
- <https://www.l1ceranglais.fr/edgar-allan-poe-dark-romanticism.html> <https://gradesfixer.com/free-essay-examples/literary-analysis-of-edgar-allan-poes-poem-to-anne/>
- <https://pressbooks.pub/poetrypoetics/chapter/spirits-of-the-dead-by-edgar-allen-poe/>
- <https://www.eapoe.org/works/mabbott/tom1p105.htm>
- <https://interestingliterature.com/2020/04/edgar-allan-poe-eldorado-analysis/>

# The Theme of Afterlife in Edgar Allan Poe's Works

Lela Ebralidze

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Assistant Professor, Doctor of Philology

<https://orcid.org/0000-0003-0802-4085>

---

## Abstract

The present paper deals with the attitude of Edgar Poe, a famous American writer and poet, to death and afterlife – the themes of heaven and hell in his works. It shows the role of Poe's life experience and his personal tragedies in the formation of his understanding of the mentioned concepts; special attention is dedicated to the peculiarities of romantic and gothic genres, especially the “dark romanticism,” combining the features of the both, e.g. creation of a mysterious atmosphere, themes of death and afterlife, mourning over the lost love. The paper presents Edgar Poe's personality, his genius and tragic fate, provides the biographical information, which gives the reader some idea about Poe's upbringing and education, his attitude to religion and his faith. While discussing its subject the paper relies on Poe's works – examples are brought from them in order to illustrate the viewpoints offered in the paper. Based on the examples, conclusions are made, i.e., a number of factors like personal suffering, upbringing, temper, peculiarities of the romantic and gothic literary genres, religious faith, are identified, which makes it possible to create a truthful portrait of the artists.

**Key words:** heaven, hell, romanticism, gothic genre, religion

## ღეროვან უჯრედებში ძველი ცენტრიოლების შერჩევითი დაგროვება - ორგანიზმის დაბერების მთავარი მიზეზია?

ჯაბა ტყემალაძე

დღეგრძელობის კლინიკა, ადამიანის გაახალგაზრდავების ტექნოლოგიის შექმნის  
განყოფილების ხელმძღვანელი

orcid: 0000-0001-8651-7243

### აბსტრაქტი

მრავალუჯრედიან ორგანიზმში ყველა ძველი მოლეკულა, სტრუქტურა (გარდა ცენტრიოლისა), უჯრედი ექვემდებარება განადგურებას და ახალი მოლეკულით, სტრუქტურით, უჯრედით ჩანაცვლებით. მოლეკულების და სტრუქტურების პერიოდულად ახალით ჩანაცვლების პროცესს რეპარაცია ჰქვია, ხოლო უჯრედების კი რეგენერაცია. რეპარაცია და რეგენერაცია ჩანაცვლება ხდება მაშინაც კი, თუ მოლეკულები, სტრუქტურები ან უჯრედები იდეალურ მდგომარეობაშია. რაც უფრო ადრე ანადგურებს ორგანიზმი გარკვეული დროის წინ წარმოქმნილ უჯრედებს და ჩანაცვლებს მათ ახალით მით უფრო მაღალია რეგენერაციის ტემპი და მით უფრო ახალგაზრდაა ორგანიზმი.

დედობრივი ღეროვანი უჯრედის ასიმეტრიული დაყოფისას წარმოქმნება ერთი დედობრივის მსგავსი შვილობილი უჯრედი და მეორე შვილობილი უჯრედი, რომელიც დიფერენცირების გზას ადგება. ასეთი ტიპის ასიმეტრიული დაყოფის და მიუხედავად, რომელიც იმდენივე ღეროვან უჯრედს აბრუნებს, რამდენსაც ხარჯავს, ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა დროთა განმავლობაში მცირდება. მეტიც, ღეროვანი უჯრედების დაყოფას შორის ინტერვალები იზრდება. ამ ორი პროცესის ერთობლიობა იწვევს რეგენერაციის ტემპის დაქვეითებას და ორგანიზმის დაბერებას.

ღეროვანი უჯრედების ასიმეტრიული დაყოფის დროს შვილობილი უჯრედები, რომლებსაც ერგებათ ღეროვანი უჯრედის პოტენციალის შენარჩუნება, ასევე ერგებათ დედა (უძველესი) ცენტრიოლებს. ბირთვული დნმ-ის მოლეკულებისგან განსხვავებით, რეპარაციები არ ხდება

ცენტრიოლებიც. რადგან ცენტრიოლი ერთადერთი სტრუქტურაა, რომელის რეპარაცია არ ხდება, უძველესი ცენტრიოლები მეტად უნდა ექვემდებარებოდნენ განადგურებას, ვიდრე უჯრედის სხვა (რეპარირებადი) სტრუქტურები. უჯრედი და ორგანიზმი ყველგან ახერხებს ჭეჭინააღმდეგოს ენტროპიას, გარდა ცენტრიოლებისა, რომელთა ფუნქცია ჯერ არაა ბოლომდე დადგენილი - რაც ცენტრიოლებს ორგანიზმის დაბერების მთავარ სტრუქტურად აქცევს.

**საკვანძო სიტყვები:** ცენტრიოლი, დიფერენციაცია, რეგენერაცია, ორგანიზმის დაბერება, ღეროვანი უჯრედები

## შესავალი

მრავალუჯრედიანი ცხოველური და ადამიანის ორგანიზმის განვითარება მოითხოვს უჯრედების ზრდის, გაყოფის, დიფერენციაციისა და დაპროგრამირებული სიკვდილის ზუსტ კოორდინაციას. ყველა ეს პროცესი უნდა იყოს დახვეწილი და კოორდინირებული კონტროლის ქვეშ, რადგან ისინი უნდა იყოს ინტეგრირებული ყველა უჯრედსა, ქსოვილსა თუ ორგანოში. ზრდასრული ადამიანის ყველა ( $>3,72 \times 10^{13}$  (Bianconi et al., 2013)) უჯრედი წარმოიქმნება ერთი უჯრედიდან - განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან (Vaillancourt, 2009). ათეულობით ტრილიონ უჯრედს შორის 200- სზე ნაკლები ტიპია (Khan et al., 2022). ეს გულისხმობს, რომ ორგანიზმის განვითარებას თან ახლავს სულ მცირე 2 პროცესი: პირველ რიგში, უჯრედების ინტენსიური პროლიფერაცია, რომელიც მოითხოვს ტრილიონობით მიტოზს; მეორეც, უჯრედების დიფერენციაციას (Boulan, 2021).

უმეტესობა მრავალუჯრედიანთა სახეობებში ამ პროცესების გარდა მიმდინარეობს მესამე პროცესიც - მუდმივად ხდება ქრონოლოგიურად ძველი უჯრედების დახოცვა და მათი ქრონოლოგიურად ახალი უჯრედებით ჩანაცვლება - რეგენერაცია. რეგენერაციის პროცესი მიმდინარეობს განუწყვეტლივ.. ყველა ტიპის უჯრედებს ჩანაცვლების საკუთარი პერიოდი გააჩნია. თეორიაში, თუ სრულიად მთელ უჯრედში ხდება ენტროპიისადმი წინააღმდეგობის გაწევა რეპარაციის პროცესებით, რეგენერაციის ტემპი უნდა დარჩეს სტაბილური დროთა განმავლობაში. ასევე არ უნდა იცვლებოდეს ღეროვანი უჯრედების რაოდენობას. ღეროვანი უჯრედი იყოფა ასიმეტრიულად: როდესაც დედა ღეროვანი უჯრედი იყოფა, მისი ერთ-ერთი შვილობილი უჯრედი დიფერენციაციის გზაზე დგება. მეორე შვილობილი უჯრედი კი ინარჩუნებს ღეროვანი უჯრედის პოტენციალს, რითაც რჩება დედობრივი ღეროვანი უჯრედის იდენტური. ამრიგად, ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა ხელუხლებელი უნდა რჩებოდეს. ამის ფაქტის საფუძველზე, ცხოველებისა და ადამიანების რეგენერაციის ტემპი არ უნდა მცირდებოდეს და არც უნდა იზრდებოდეს. რადგან რეგენერაციის ტემპი ტეორიაში არ უნდა მცირდებოდეს, მათი ორგანიზმების დაბერებას ადგილი არ უნდა ჰქონდეს. მაგრამ რელობა საპირისპიროა: ადამიანთა და ცხოველთა ერთი თაობა მეორის მიყოლებით ბერდება. ყველა მითი რამოელიმე გაახალგაზრდავებადი ან უბერებელი ცხოველური ორგანიზმისმისა

დიდი ხანია დაინგრა ზერელე შესწავლის ეტაპზე კი. ჯერჯერობით არც ერთი მუტაცია არ მომხდარა, რომელსაც შეუძლია შეცვალოს მოვლენები და შეაჩეროს ან რევერსია გაუკეთოს დაბერებას სქესობრივი მომწიფების შემდეგ. რადგან ასეთი მუტაცია არ გამოჩენილა მილიონობით სახეობის, ამ მილიონობით სახეობების მილიონობით თაობებში და დაუთვლელ ინდივიდებში, დაბერება როგორც მოვლენა დნმ-ზე არაა დამოკიდებული. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების დაბერების მიზეზები დნმ-ის მიღმა უნდა ვეძებოთ.

## პოტენციალი და დიფერენცია

სიტყვა "პოტენცია" ჩვეულებრივ განსაზღვრავს უნარს ან შესაძლებლობებს, რომელიც არ არის აუცილებლად რეალიზებული. უჯრედზე გადატანით, ტერმინი "უჯრედული პოტენცია" ჩვეულებრივ გამოიყენება იმის გამოსახატად, თუ რამდენად შეუძლია მოცემულ უჯრედს გახდეს პროგენიტორული (წინაპარი) უჯრედი სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისთვის (Binder et al., 2009). რადგან ზიგოტას (განაყოფიერებული კვერცხუჯრედს) შეუძლია ყველა ტიპის უჯრედისთვის იყოს წინაპარი, მას უწოდებენ ტოტიპოტენტურ უჯრედს (Hansis, 2006). მისგან დაწყებული რამდენ თაობას შეუძლია შეინარჩუნოს ტოტიპოტენცია? როგორც წესი, როდესაც განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი იყოფა პირველი მიტოზისას, ეს იწვევს ემბრიონის შვილობილი უჯრედების წარმოქმნას. მოგვიანებით შვილობრივი ორივე უჯრედი მონაწილეობენ ერთი ემბრიონის განვითარებაში. თუმცა ზოგჯერ 2-უჯრედიანი ემბრიონის ეს უჯრედები სათითაოდ ქმნის სრულ ორგანიზმს- მონოზიგოტურ ტყუპებს (MZ) (Silva et al., 2011). ამრიგად, ეს ამტკიცებს, რომ პირველი (და შესაძლოა მეორე და მესამეც) გაყოფის შემდეგ ორივე შვილობრივი უჯრედი ინარჩუნებს ტოტიპოტენციას (Galan et al., 2013). საინტერესოა, რომ MZ წარმოქმნა მჭიდრო კავშირშია დნმ-ის სტაბილური მეთილაციისთან მოზრდილ სომატურ ქსოვილებში. ეს მოიცავს ტელომერებთან და ცენტრომერებთან მახლობლად მდებარე რეგიონებს, პოლიკომბ-რეპრესირებულ რეგიონებს და ჰეტეროქრომატინს, უჯრედების ადჰეზიაში ჩართულ გენებს, WNT სიგნალიზაციას და ასევე უჯრედის ციტოგენეტიურ ბედს.

## დიფერენცია და მოდულაცია

არსებობს მრავალი სომატური უჯრედი, რომელიც მსგავსია სხვა ტიპის შემდგომ დიფერენცირებულ უჯრედებთან. როდესაც ეს უჯრედები აღმოჩნდებიან სხვადასხვა გარემოში, მათი გაყოფის გარეშე (დიფერენციაციის აუცილებელი პირობა), ისინი უბრუნდებიან დიფერენციაციის ადრეულ სტადიას. როდესაც ისინი იწყებენ გამრავლებას, მათ შეუძლიათ, მაგალითად, აღადგინონ დაკარგული კიდური ტარებადი ბიორეაქტორის დახმარებით (Murugan et al., 2022). მათი ყოფილი პოტენციალის მანიფესტაცია, სავარაუდოდ, მიუთითებს იმაზე, რომ მათ არ დაუკარგავთ მითითებული პოტენციალი, ციტოგენეტიკური სტატუსი. უბრალოდ, უჯრედებმა მიიღეს გარკვეული ფორმა, განსხვავებული იმ ფორმისგან, რაც ჰქონდათ ადრე, ერთი შეხედვით "დიფერენციაციამდე" (Driesen, 2014). იმ შემთხვევებში, როდესაც უჯრედი ხდება ვიზუალურად „დიფერენცირებული“ და არ იცვლის პოტენციალს,



მაშინ ამბობენ, რომ ასეთი უჯრედი მოდულირებულია და ექვემდებარება სხვა მოდულაციასაც (Ham, 1987).

**უჯრედების კლასიფიკაცია დიფერენციაციის დონის მიხედვით - ციტოგენეტიკური სტატუსი** განვითარებად ემბრიონში დიფერენციაცია ჩვეულებრივ ხდება თანდათანობით და დაკავშირებულია სხვადასხვა უჯრედული ხაზის ფორმირებასთან. (Shankar et al., 2021). უჯრედების თაობებში დიფერენციაციის ეტაპობრივობის გამო, ემბრიონის/ზრდასრული ორგანიზმების უჯრედები შეიძლება იყოს სხვადასხვა ხაზისა და სხვადასხვა თაობის - სხვადასხვა ციტოგენეტიკური სტატუსის (Tkemaladze, 2023). ამრიგად უჯრედებს აქვთ სხვადასხვა პოტენციალი (Han, 2020). ციტოგენეტიკური სტატუსის თვალსაზრისით, ისინი შეიძლება დაიყოს შემდეგ კატეგორიებად:

- ზიგოტის პირველი გაყოფების 2 (ადამიანის შემთხვევაში 8) ტოტიპოტენტური უჯრედი-ბლასტომერი.
- შუალედური თაობის უჯრედები, მორულას უჯრედების შთამომავლებს შორის ბოლო თაობამდე, არიან პლურიპოტენტური/მულტიპოტენტური/ბიპოტენტური. ამ უჯრედებს აქვთ ორი/ ორზე მეტი ტიპის(ციტოგენეტიკური სტატუსის) უჯრედების წარმოქმნის პოტენციალი (Sobhani et al., 2017). ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად ამ ტიპის უჯრედები წარმოქმნიან ორ შვილობრივ უჯრედს, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისგან და დედობრივი უჯრედისგან(Gönczy et al., 2005). ღეროვანი უჯრედების ნიშაში (Venkei et al., 2018) კი – შვილობრივი ერთ-ერთი უჯრედი არაფრით განსხვავდება დედა უჯრედისგან (Chen et al., 2016), მეორე კი დიფერენციაციის გზას ადგება.
- ბოლო თაობების უჯრედები დიფერენციაციის საბოლოო შედეგია, მათ არ გააჩნიათ პოტენციალი (Giehl, 2007).
- სასქესო უჯრედების სპეციფიკაცი, სომატური უჯრედებისგან რადიკალური განსხვავების მიუხედავად, კონცეპტუალურად იგივეა, რაც ნებისმიერი ტიპის სომატური უჯრედის: წინაპარმა უჯრედში უნდა გაითიშოს დედობრივი უჯრედში აქტიური გენური ქსელი და გაააქტიურდეს ახალი და ციტოგენეტიკური სტატუსისატვის შესაბამისი გენური ქსელი, რომ მოხდეს ჰამეტოგენეზი (Ewen-Campen, 2010).
- დიფერენციაციისა და პროლიფერაციის მაჩვენებელი მცირდება დაბერების ფონზე ღეროვანი უჯრედების შემცირებასთან ერთად მრავალუჯრედიანი ცხოველების სრულად განვითარებულ ორგანიზმში ხდება რეგენერაცია - ძველი სომატური უჯრედების შეცვლა ახალით. სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს აქვთ სხვადასხვა რეგენერაციის პერიოდი (Spalding et al., 2005). ისეთი უჯრედებიც კი, რომლებიც ადრე ითვლებოდა არაადგენით, ექვემდებარება ჩანაცვლებას (Boldrini et al., 2018). თუ რეგენერაციის პროცესი მუდმივად აქტიურია და არ მცირდება, თეორიაში ორგანიზმი არ უნდა დაბერდეს — დაჩაჩანაკებული/მუტანტური უჯრედები მუდმივად ჩანაცვლდება ჯანსაღი და ახალი უჯრედებით. მაგრამ რეგენერაციის ტემპი ასაკთან ერთად მცირდება (Pechersky et al., 2016). სავარაუდოდ, ეს გამოწვეულია იმით, რომ ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა მცირდება გეომეტრიული პროგრესიით, რაც აჩქარებს დაბერებას (Encinas et al., 2012). ღეროვანი უჯრედების შემცირების მიზეზის დადგენა, შესაძლოა, გაადვილდეს სომატური უჯრედების დიფერენცირების მოლეკულური

მექანიზმების სიღრმისეული შესწავლით და ღეროვან უჯრედებზე მათი ზემოქმედებით(Eckfeldt et al., 2005).

### **დიფერენციაციის მექანიზმების კონცეფციების შექმნა და გაუმჯობესება**

მას შემდეგ, რაც XIX საუკუნის ბოლოს გენის ცნება ჩამოყალიბდა, დიფერენციაციის მექანიზმად ივარაუდეს გენის დაკარგვა, რომლებიც ლეტალურ შედეგს არ იძლეოდა. ასეთ მუტანტ უჯრედს შეუძლია გააგრძელოს გაყოფა და გადასცეს დნმ-ის ცვლილებები თავის შთამომავლებს. ითვლებოდა, რომ სხვადასხვა უჯრედი კარგავს სხვადასხვა გენს და ამიტომ უჯრედებს, რომლებიც მიეკუთვნებიან სხვადასხვა ტიპებს, უნდა ჰქონოდათ სხვადასხვა ფიზიკური და ფუნქციური მახასიათებლები (Weismann, 1890). ქრომოსომული ანალიზის მეთოდების შემუშავების შემდეგ აღმოჩნდა, რომ ცხოველური უჯრედების ტიპების უმრავლესობას აქვს იგივე ქრომოსომული ნაკრები და დნმ-ის შემადგენლობა ყველა სომატურ უჯრედშიც იგივეა (Batty, 2019). ამ ფაქტმა წარმოაჩინა საჭიროება მოიძებნოს ინდუქტორები, რომლებიც ცვლიან დედობრივი უჯრედის ციტოგენეტიკურ სტატუსს შვილობრივ უჯრედებში- რაც იწვევს დიფერენციაციას.

სომატური უჯრედების ბირთვში დიფერენციაციის ინდუქტორები არ არსებობს სხვადასხვა ციტოგენეტიკური სტატუსის მქონე უჯრედების განსხვავებები გამოწვეულია იმით, რომ მათში გარკვეული გენები არის რეპრესირებული და ამავე დროს მათთვის დამახასიათებელი გენები არის აქტივირებული (Brown et al., 2003). საჭირო გახდა ინდუქტორის მოძებნა, რომელსაც შეუძლია შეუქცევადად გამორთოს ერთი გენური ქსელი და ჩართოს სხვა გენური ქსელი. კვერცხუჯრედიდან ბირთვის ამოღებამ და მისი ჩანაცვლება სომატური უჯრედის ბირთვით, რომელშიც დაფიქსირებულია გარკვეული, ნორმაში შეუქცევადი ციტოგენეტიკური სტატუსი (Campbell et al., 2001) კიდევ ერთხელ დაამტკიცა, რომ ბირთვში არ არსებობს დიფერენციაციის გამომწვევი ინდუქტორები. სრულად განვითარებული კლონები სხვა და სხვა სახეობებში ამის საუკეთესო დასტურია 1960 წლიდან (Briggs, 1960).

დიფერენციაციის ინდუქტორები სომატური უჯრედების ციტოპლაზმაშია თუ ბირთვის ტრანსპლანტაცია სომატური უჯრედიდან ენუკლეირებულ ზიგოტში ხდება იმავე სახეობაში, ანუ ბირთვის დონორი უჯრედი და კვერცხუჯრედი მიეკუთვნებიან ერთსა და იმავე სახეობას, ამას ეწოდება ინტერსახეობრივი ბირთვული ტრანსპლანტაცია (Gurdon et al., 2011). თუ კვერცხუჯრედი და ბირთვული დონორი უჯრედები სხვადასხვა სახეობისაა, ასეთი ბირთვული ტრანსპლანტაციას უწოდებენ ჯვარედინი სახეობების ბირთვულ ტრანსპლანტაციას (CSNT) (Moore, 1960). ვინაიდან სომატური უჯრედის CSNT-ის ეფექტურობა დაბალია, ეს კიდევ ერთი მიუთითებდა იმაზე, რომ კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმა გადამწყვეტ როლს თამაშობს გადანერგული ბირთვის პროგრამის შეცვლაში (Narbonne et al., 2012). კიდევ ერთი მიუთითებდა ციტოპლაზმის როლზე იმაშიცაა, რომ როდესაც საქმე ეხება ზოგიერთი გადაშენების პირას მყოფი ძუძუმწოვრების კლონირებას, როგორცაა გაური (Lanza et al., 2000), მუფლონი (Loi et al., 2001), აფრიკული გარეული კატა (Gómez et al., 2004), ქვიშის კატა (Gómez et al., 2008) და კოიოტი (Hwang, 2013), CSNT- მ დადასტურდა, რომ არსებითაა კვერცხუჯრედები მიღებულ იქნა მათი ახლო მონათესავე სახეობებიდან. CSNT- ის

წარმატების გაზრდილი ალბათობა მჭიდროდ დაკავშირებულია ახლო სახეობებთან და CSNT-ის პრაქტიკულად ნულოვანი ალბათობა კავშირშია შორეულ სახეობებს შორის კვერცხუჯრედის გამოყენებასთან. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ დიფერენციაციის რეგულირების სისტემა და თავად ინდუქტორები უნდა იყოს უაღრესად დაკავშირებული, თავსებადი, მონათესავე.

მიუხედავად იმისა, რომ კლონირების ექსპერიმენტებმა აღმოიფხვრა სომატური უჯრედების ბირთვებში დიფერენციაციის ინდუქტორების პოვნის ალბათობაც კი, არსებობს დიდი ალბათობა იმისა, რომ ინდუქტორები წარმოიქმნება ბირთვული დნმ-ით (რნმ/ცილა) და დიფერენციაციის დაწყებამდე ამ ინდუქტორების გატანა ხდება ბირთვული მემბრანის მიღმა. ქრომოსომებისგან განსხვავებით, რომლებიც თანაბრად ნაწილდება შვილობრივ უჯრედებს შორის მიტოზის დროს, ციტოპლაზმა თანაბრად არ ნაწილდება შვილობრივ უჯრედებში არც რაოდენობით და არც ხარისხით (Wen, 2020). მამასადამე, სავარაუდოა დიფერენციაციის ინდუქტორები მოიძებნოს ციტოპლაზმის სტაბილურ და თვითგანმეორებად სტრუქტურებში - მიტოქონდრიებსა ან ცენტრიოლებში (Chichinadze et al., 2008).

### **ასოცირდება თუ არა დიფერენციაციის ინდუქტორები ცენტრიოლებთან?**

ადრეული უჯრედის ბიოლოგები უჯრედის გამრავლებისთვის აუცილებელად მიიჩნევდნენ ცენტროსომებს და მათში ჩაძირულ წყვილ ცენტროლოებს (Schwarz et al., 2018). ახლა ცნობილია, რომ არც ცენტრიოლები და არც ცენტროსომები არ არის აუცილებელი უჯრედების გამრავლებისთვის (Gadde et al., 2004). მაგრამ დღემდე გაურკვეველია არის თუ არა ცენტრიოლები დიფერენციაციისათვის აუცილებელი.

### **ცენტრიოლები სომატურ უჯრედებში**

კანონიკური ცენტრიოლისთვის დამახასიათებელია მიკროტუბულური ტრიპლეტების ცხრამაგი სიმეტრიული განლაგება.

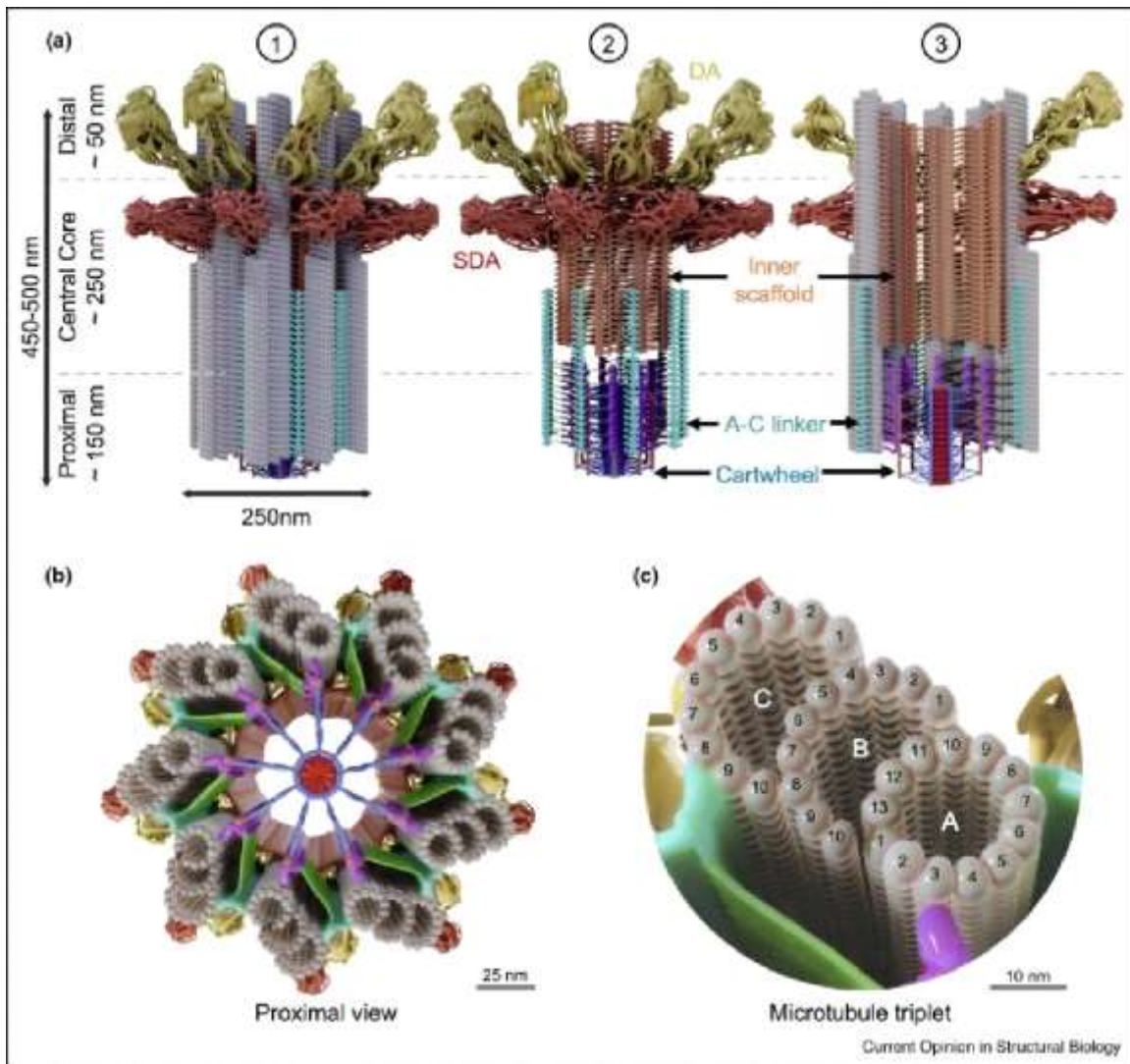
ცენტრიოლის პროქსიმალური რეგიონი შედგება რამდენიმე ქვესტრუქტურისგან. ერთ-ერთი პირველი იდენტიფიცირებული, ალბათ, ეტლი იყო. ქინძისთავები ეშვება მიკროტუბულის კედლის პროქსიმალური ბოლოდან და მთავრდება ბორბლის ბოლოდან რამდენიმე ნანომეტრში ან იკავებს რეგიონს უშუალოდ პროქსიმალური რეგიონის დისტალურად და ვრცელდება მიკროტუბულური ტრიპლეტის დისტალურ ბოლოსკენ, სადაც მდებარეობს შიდა ხარაჩო.

ცენტრიოლის სტრუქტურის კვლევაში მიღწეული გარღვევის მიუხედავად, მისი როლი უჯრედში ჯერ კიდევ საიდუმლოებით არის მოცული. ცენტრიოლებს მიეწერებოდა ქრომოსომების განაწილება შვილობრივ უჯრედებს შორის და მსგავსი ფუნქციები მიტოზის დროს. ყველა ეს ვარაუდი მცდარი აღმოჩნდა. ამავე დროს ტრანსფორმირებულ და სიმსივნურ

უჯრედებში ცენტრიოლების რიცხვისა და ქრომოსომის რაოდენობის თანაფარდობის დარღვევა, სავარაუდოდ, მიუთითებს ცენტრიოლზე, როგორც დიფერენციაციაში ჩართულ სტრუქტურაზე, მაგრამ არა როგორც მიტოზის რეგულატორზე (აცენტრიოლარული სომატური უჯრედები სრულყოფილად იყოფიან და სრულყოფილად ანაწილებენ გენეტიკურ მასალას შვილობრივ უჯრედებს შორის). ამჟამად ცნობილია, რომ ცენტრიოლები აწყობენ პერიცენტრიოლურ კომპონენტებს დისკრეტულ ფოკუსში, ფუნქციონირებენ რა როგორც ბიოქიმიური ცენტრი (Woodruff et al., 2014). მექანიზმი საიდუმლოდ რჩება, მაგრამ ეფექტი აშკარაა თავის ბლასტოცისტზე, სადაც ცენტრიოლები არ ჩნდება დტოტიპონტურობის დაკარგვამდე, დიფერენციაციის დაწყებამდე- მეორე ან მესამე მიტოზამდე (Calarco-Gillam, 1983). ცენტრიოლები მემკვიდრეობით მიიღება უჯრედულ ციკლებში, როგორც წინასწარ ჩამოყალიბებული ცილოვანი სტრუქტურები, რომლებიც ძალიან მდგრადია პირობების გარე მიმართ, რომლებიც ანადგურებენ სხვა მიკროტუბულებს (Bobinnec, 1998).

ცენტრიოლები ეწყობა უკვე არსებული ცენტრიოლის პროქსიმალურ ბოლოში, რომელიც წარმოიქმნა ადრეულ უჯრედულ ციკლში და გადადიოდა მიტოზისა და უჯრედების გაყოფის გზით. (Gönczy et al., 2019). მიკროტუბულების ან გენომის წინასწარ ჩამოყალიბებული მატრიცის კონცეფცია, რომელიც ლოკალიზებულია ცენტრიოლებში, რომლებიც მართავენ ცენტრიოლების შეკრებას, გაუქმდა ექსპერიმენტული მხარდაჭერის არარსებობის გამო (Marshall et al., 2000). მიუხედავად ამისა, მიჩნეულია, რომ დედებრივი ცენტრიოლი გარკვეულწილად ხელს უწყობს ახალი ცენტრიოლების წარმოქმნას. ერთ-ერთ პირველ კვლევაში, რომელიც ეხებოდა ამ საკითხის, მიკროქირურგიული მეთოდებით შექმნეს ციტოპლასტი (ენუკლეირებული უჯრედი), რომელიც შეიცავდა ცენტრიოლებს. ასევე ბირთვის შემცველი კარიოპლასტები ცენტრიოლების გარეშე. კარიოპლასტმა შეინარჩუნა სიცოცხლისუნარიანობა, მაგრამ ახალი ცენტრიოლები არ წარმოიქმნა (Maniotis et al., 1991). ეს მიგვითითებს იმაზე, რომ თუ ცენტრიოლები არ წარმოიქმნება de novo (Nabais, 2021), წინად არსებული ცენტრიოლები შესაძლოა საჭირო იყოს ახალი ცენტრიოლების სრული შეკრებისთვის და მათ გააჩნიათ რაღაც, რაც სასურველია შვილობრივ ცენტრიოლს გა.





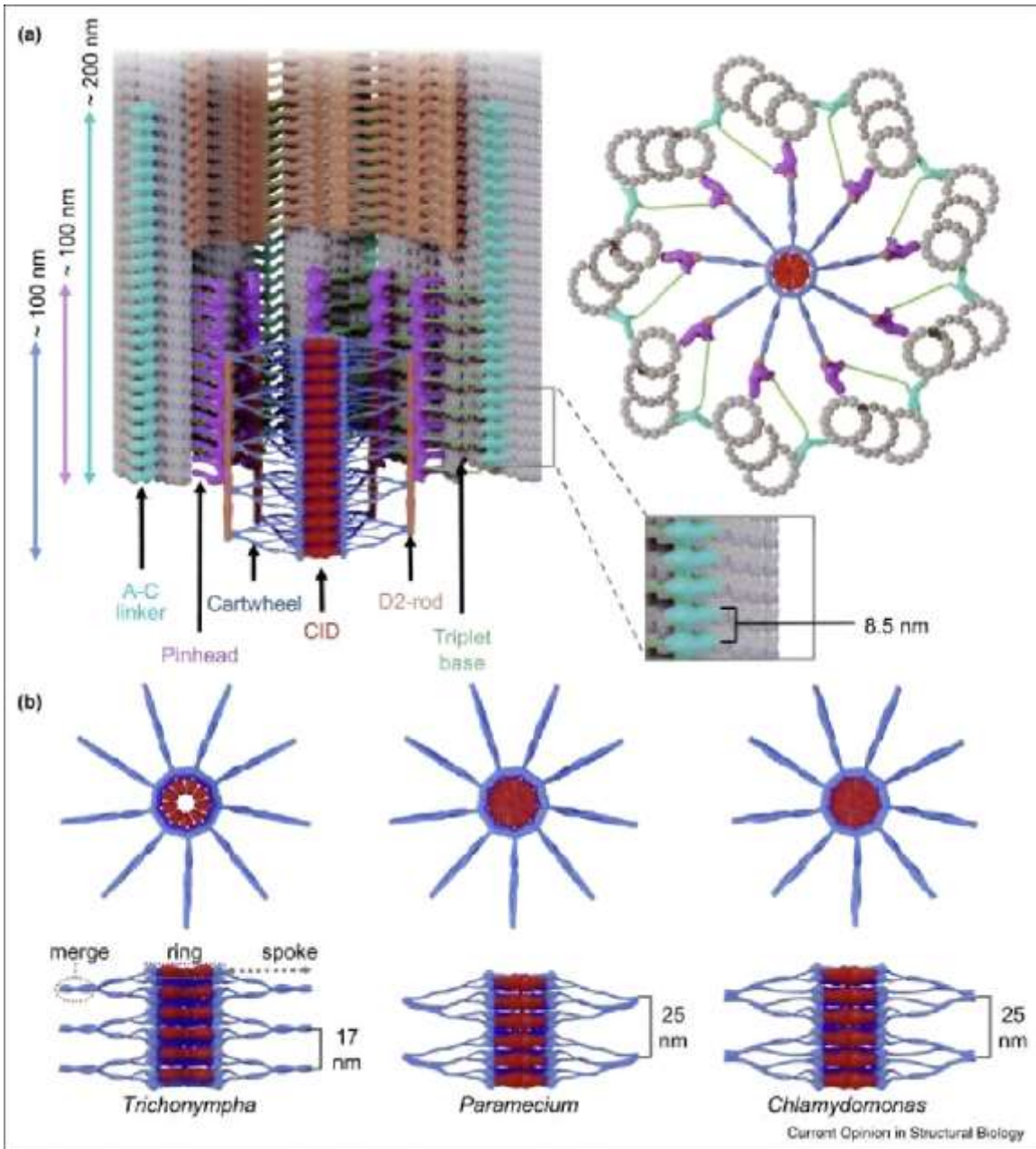
სურათი 1. ცენტრიოლარული არქიტექტურის მოდელი.

(ა) ცენტრიოლის განსხვავებული სტრუქტურული უბნების მოდელი. (1) ცენტრიოლის სრული ხედი, (2) ცენტრიოლის ხედი მიკროტუბულური პირების გარეშე, რომელიც ხაზს უსვამს არამიკროსტუბულურ სტრუქტურულ მახასიათებლებს, (3) გრძივი განივი კვეთა, რომელიც ხაზს უსვამს სანათურის სტრუქტურულ ელემენტებს.

(ბ) ცენტრიოლი, რომელიც ჩანს პროქსიმალური მხრიდან.

(გ) მიკროტუბულური სამეულის გადიდებული ხედი ეტიკეტირებული პროტოფილამენტებით (Le Guennec et al., 2021).

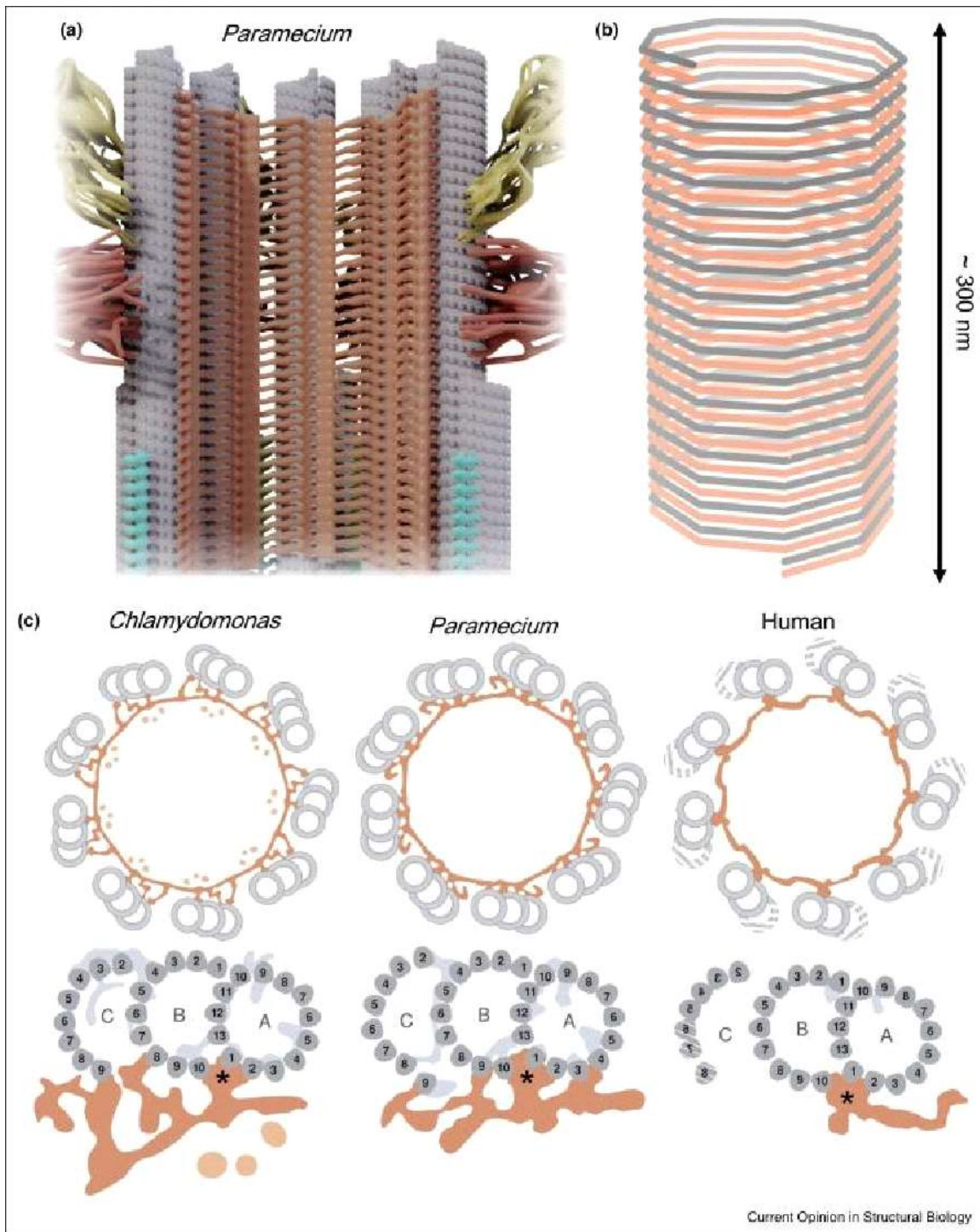




სურათი 2. ცენტრიოლის პროქსიმალური ორგანიზაცია.

(ა) ცენტრიოლის პროქსიმალური ნაწილის გრძივი განივი კვეთა (მარცხნივ) და ზედა (მარჯვნივ) ხედები. ჩანართი (ქვედა მარჯვნივ) ხაზს უსვამს A-C დამაკავშირებელი სტრუქტურისთვის დაფიქსირებულ პერიოდულობას.

(ბ) ტრიქონიმა (მარცხნივ), პარამეციუმი (შუა) და ქლამიდომონასი (მარჯვნივ) ბორბლების განივი (ზედა) და გვერდითი (ქვედა) განივი კვეთები (Le Guennec et al., 2021).



სურათი 3. ცენტრალური ბირთვი და შიდა ხარაჩო.

(ა) ცენტრალური ნაწილის გრძივი კვეთა.

(ბ) პარამეციუმის შიდა ხარაჩოს ხვეული ნიმუშის გრაფიკული გამოსახულება.

(გ) ქლამიდომონასის, პარამეციუმის და ადამიანის ცენტრიოლის ცენტრალური ბირთვის განივი განივი კვეთების გრაფიკული გამოსახულება, შიდა ხარაჩოების შეერთებით მიკროტუბულების ტრიპლეტებთან/ორტოტებთან. (Le Guennec et al., 2021)

თანმიმდევრული კვლევებით შეისწავლილ იქნა უჯრედის ფრაგმენტები უწყვეტი მიკროსკოპული მონიტორინგის ქვეშ. ამ კვლევებმა გამოავლინა სამი მნიშვნელოვან შედეგი (Hinchcliffe et al., 2001). პირველი- რადგან აცენტოლარული კარიოპლასტები შევიდნენ მიტოზში და დაასრულეს იგი, ამან დაამტკიცა ის, რომ ცენტროსომები და ცენტრიოლები არ არის აუცილებელი ბიპოლარული ღეროების ფორმირებისთვის (Wadsworth, 2004 წ). მეორე- ციტოკინეზის აღსრულება შედარებით ნაკლებად წარმატებული იყო, რაც მიუთითებს ცენტრიოლების როლზე ციტოკინეზის სიზუსტეში. მესამე- ციტოკინეზით წარმოქმნილი აცენტოლარული უჯრედები ჩერდებიან S-ფაზაში შესვლამდე, თითქოს უჯრედები ვერ ტოვებენ G1 ფაზას ცენტრიოლების გარეშე.

### **ცენტრიოლები მხოლოდ სომატურ დიფერენცირებულ უჯრედებშია**

თუ ცენტროსომები/ცენტრიოლები არ არის მნიშვნელოვანი მიკროტუბულების წარმოქმნისთვის, ქრომოსომების გადანაწილებაში, მაშინ რატომ არის ცენტროსომები და ცენტრიოლები ცხოველთა ყველა დიფერენცირებულ სომატურ უჯრედში? სავარაუდოდ, ცხოველებისა და ადამიანების სომატური უჯრედების ამ ორგანოიდის ძირითადი ფუნქცია კავშირშია დიფერენციაციის ინდუქტორებთან (Tkemaladze et al., 2005). ნაჩვენებია, რომ სომატური უჯრედების უმეტესობა ავლენს დეეობრივ და შვილობრივ ცენტროსომების/ცენტრიოლების სტერეოტიპულ მემკვიდრეობას, რითაც ხდება შვილობრივი უჯრედების ბედს განსაზღვრა ასიმეტრიული გაყოფის შემდეგ (Chen et al., 2021). კვერცხუჯრედებში ცენტროსომის არ არსებობა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პარტენოგენეტიკური ემბრიოგენეზის პრევენციასა და ემბრიონის უჯრედებში ცენტროსომების რაოდენობის დაბალანსებაში (Manandhar, 2005). ცენტრიოლების აელიმინაცია ჰაპლოიდური კვერცხუჯრედების წარმოქმნის პროცესში დიპლოიდური სომატური უჯრედებიდან (Hartung, 1977) სავარაუდოდ არის შემომწვების წერტილი ტოტიპოტენციის აღდგენისთვის - "ნულოვანი" ციტოგენეტიკური სტატუსის მიღება. როდესაც ხდება სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის შერწყმა, შედეგად მიღებული ტოტიპოტენტური ზიგოტა იყოფა და წარმოშობს შვილობრივი უჯრედების პირველ თაობას - 2 ტოტიპოტენტურ უჯრედს. ეს უჯრედები ასევე იყოფიან და წარმოქმნიან შემდეგი თაობის ტოტიპოტენტურ უჯრედებს (Maemura et al., 2021) და, ამრიგად, ეს გრძელდება გარკვეულ თაობებში, სანამ რომელიმე თაობის შვილობრივ უჯრედში არ წარმოიქმნება ცენტრიოლები de novo (Abumuslimov et al., Maro B et al., 1991). ამ თაობის უჯრედები კარგავენ ტოტიპოტენციას ცენტრიოლების წარმოქმნის მომენტიდან (Ishiuchi et al., 2013) და დგებიან შეუქცევადი დიფერენციაციის გზაზე - იძენენ გარკვეულ ციტოგენეტიკურ სტატუსს. ციტოგენეტიკური სტატუსის შეცვლა ნიშნავს, რომ დედობრივი გენური ქსელი გამოირთო, ხოლო საკუტარი და ციტოგენეტიკური სტატუსის შესაბამისი გენური ქსელი ჩაირთო (Roy et al., 2014). სომატური უჯრედების თაობების რაოდენობა, დაწყებული ზიგოტიდან, შეზღუდულია ჰეიფლიკის ლიმიტით (Hayflick L (1997). ბოლო თაობის უჯრედი ან დაპორგრამირებული აპოპტოზით კვდება, ან შედის მეიოზის 2 გაყოფაში და წარმოქმნება ჰაპლოიდური ჰამეტა. აი ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს კი გაყოფის ლიმიტი არ გააჩნიათ. სავარაუდოდ ამის მიზეზი მათში ასიმეტრიული გაყოფებისას უძველესი ცენტრიოლების დაგროვებაა (Tkemaladze, 2023).



რაში შეიძლება მდგომარეობდეს დესტრუქცია დაგროვილი ცენტრიოლების ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებში შერჩევითი დაგროვების ბიოლოგიური აზრი?

აშკარაა, რომ ცოცხალ ორგანიზმში ყოველთვის და ყველგან ხდება ენტროპიის საწინააღმდეგო პროცესები: ახალი (დაბალი ენტროპიის მქონე) სტრუქტურებით ძველის (მაღალი ენტროპიის მქონე) ჩანაცვლება. სადაც და როდესაც ახალით ჩანაცვლება არაა მომგებიანი, ხდება სტრუქტურების რეპარაცია და ამით მათი ენტროპიის შემცირება. ეს ხდება ყველგან და ყოველთვის გარდა ცენტრიოლებისა. დედობრივი ცენტრიოლი (მაღალი ენტროპიით) წარმოქმნის შვილობრივ ცენტრიოლს (დაბალი ენტროპიით), მაგრამ დედობრივი ცენტრიოლების რეპარაცია ან ელიმინაცია სომატურ უჯრედებში არ ხდება. მეტიც, ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების ასიმეტრიული გაყოფებისას ზუსტადაც რომ ასეთი უძველესი (მაღალი ენტროპიის მატარებელი) ცენტრიოლები ერგებათ იმ შვილობრივ უჯრედებს, რომლებიც ინარჩუნებენ დედობრივი უჯრედის პოტენციალს (ციტოგენეტიკურ სტატუსს). ეს პარადოქსალური მოვლენა, რომელიც თვალსაჩინო ლაქაა ცოცხალი ორგანიზმის ენტროპიის წინააღმდეგ ბრძოლაში, დღემდე მხოლოდ ერთი, და ისიც მხოლოდ ვარაუდითაა ახსნილი: ბიოლოგიური არსი ამ მოვლენის მდგომარეობს იმაში, რომ ცენტრიოლები ატარებენ და ანაწილებენ შვილობრივ უჯრედებსა შორის დიფერენციაციის ინდუქტორებს.

### სავარაუდოდ:

1. სპერმატოგენეზისას (Simerly et al., 2016)/ოოგენეზისას (Simerly et al., 2018) ცენტრიოლების ელიმინაციის და მათი de novo (Zhou et al., 2015) წარმოქმნის პერიოდში ყალიბდება ორი განსხვავებული, შესაბამის ცენტრიოლებში/ცენტრიოლებზე მიმაგრებული დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა (დის).
2. დის შედგება ცილოვან/რნმ დიფერენციაციის იდნუქტორული მოლეკულებისაგან (დიმ), რომლებზეც ინფორმაცია ბირთვის/მიტოქონდრიის დნმ-შია.
3. ცენტრიოლების დუპლიკაციისას შვილობრივ ცენტრიოლზე მაგრდება დედობრივი ცენტრიოლის წყვილის დის-ის ზუსტი ასლი.
4. ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად შვილობრივ უჯრედებში დედობრივ ცენტრიოლზე მიმაგრებულ დის-იდან ხდება ერთი (შესაბამისი) დიმ-ის გამონთავისუფლება და ეს ცვლის უჯრედში ციტოგენეტიკურ სტატუსს. ახალგაზრდა შვილობრივი ცენტრიოლზე მიმაგრებულ დის-იდან არ ხდება დიმ-ის გამონთავისუფლება. ამრიგად დიმ-ებისაგან დის-ების დაცლა ხდება არაპროპორციულად.
5. ერთი დის-ი განაპირობებს ასიმეტრიული გაყოფების “დათვლას” შვილობრივ უჯრედში დიმ-ების გამოყოფის მეშვეობით და მისი დიმ-ებისაგან დაცლა განაპირობებს ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნას. მისი ერთი შვილობრივი უჯრედი ყოველთვის შეინარჩუნებს ზრდასრული ღეროვანი უჯრედის თვისებებს, რადგან ერთი ცენტრიოლის დის-ი ცარიელი იყო დედობრივ უჯრედში და შესაბამისად დის-ი მისგან ვერ გამოიყოფა - ანუ ვერ მოხდება ციტოგენეტიკური სტატუსის შეცვლა. ამავე დროს მეორე ცენტრიოლის დის-ი ჯერ კიდევ შეიცავს დის-ებს და ამიტომ მეორე შვილობრივ უჯრედში

მოხდება დის-ის გამონთავისუფლება- ის დაადგება დიფერენციაციის გზას, შეიცვლის ციტოგენეტიკურ სტატუსს. (დავარქვით ამ სტრუქტურას S-დის)

6. მეორე, პირველისაგან განსხვავებული დის-ი, ასევე “ითვლის” ასიმეტრიულ გაყოფებს პირველისგან განსხვავებული დიმ- ების გამოყოფით, მაგრამ პირველისაგან გვირგვინდება მეიოზით და ჰამეტების წარმოქმნით (დავარქვით ამ სტრუქტურას H-დის).

7. სანამ S-დის და H-დის -ებში არის ერთი მაინც დიმ- ი, უჯრედი ითვლება ემბრიონალურ ღეროვან უჯრედად.

8. თუ S-დის და H-დის -ები სრულიად დაიცლება დიმ -ებისაგან, უჯრედში ჩაირთვება დაპროგრამირებული აპოპტოზის მექანიზმი.

9. სიმსივნურ და ტრანსფორმირებულ უჯრედებში დარღვეულია დიმ- ების გამოყოფის მექანიზმი.

ამრიგად შეიძლება აიხსნას უძველესი ცენტრიოლების შერჩევითი დატოვება ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებში- ამით ნარჩუნდება S-დის- ი ხელუხლებლად შვილობრივ უჯრედში, რომელიც ინარჩუნებს დედობრივ ღეროვან ცვლილებებს უცვლელად. დროთა განმავლობაში ღეროვანი უჯრედების რაოდენობის შემცირება ხდება ღეროვანი უჯრედების უფრო იშვიათი დაყოფის მიზეზი. ასევე ხდება ღეროვანი უჯრედების გაყოფის ტემპის შემცირება, რაც უფრო მეტად აქვეითებს რეგენერაციის ტემპს და, შესაბამისად, დაბერების პროცესებს უწყობს ხელს. უჯრედების რაოდენობა, რომლებიც შემდგომი დიფერენციაციის გზაზე დგანან, მაღალი დიფერენციაციის, ვიწროდ სპეციალიზირებული უჯრედების წინამორბედები, დთლითი დღე მხირდებიან. ამიტომ ქსოვილებში უჯრედების განახლების სიხშირეს უფრო დიდი დრო სჭირდება, რეგენერაციის ტემპი იკლებს, ორგანიზმი ბერდება.

## დისკუსია

ქსოვილების რეგენერაციის პოტენციალის შემცირება დაბერების ერთ-ერთი ყველაზე აშკარა მახასიათებელია (López-Otín, 2013). მაგალითად, ჰემატოპოეზი მცირდება ასაკთან ერთად, ეს კი იწვევს ადაპტური იმუნური უჯრედების წარმოების შემცირებას (Shaw et al., 2010). ღეროვანი უჯრედების ფუნქციური და რაოდენობრივი შემცირება გამოვლინდა ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პრაქტიკულად ყველა ტიპში, მათ შორის თავის წინა ტვინი (Molofsky, 2006), ძვლებში და კუნთებში (Conboy, 2012). ასაკთან ერთად რეგენერაციული პოტენციალის დაქვეითება დიდი ხნის წინ იყო ნაწინასწარმეტყველები. ექსპერიმენტმაც აჩვენა რეგენერაციის ტემპის წამყვანი როლი დაბერების პროცესში: (1) რომ მხოლოდ ქრონოლოგიური ასაკი არ არის ფაქტორი, რომელიც ზღუდავს რეგენერაციის შინაგან უნარს და (2) რომ დაბალი რეგენერაციის ტემპი მოხუც ცხოველებში არის გარემოს მიერ გამოწვეული, რადგან გადანერგილი ქსოვილები და ორგანოები (ტრანსპლანტი) ძალიან მალე ემორჩილება ორგანიზმს (ნიშას) და ნიშის ასაკის ხდება (Carlson et al., 1989).

რა მოხდება, თუ მთლიანი ქსოვილის ან ორგანოს გადანერგვის ნაცვლად მხოლოდ ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა მოხდება? ასეთი ექსპერიმენტი ლავასანიმ ჩაატარა (Lavasani, 2012) და შედეგი პარადოქსული იყო- ტრანსპლანტმა დაიმორჩილა ნიშა.



ახალგაზრდა ორგანიზმიდან ამოღებულმა ზრდასრულმა ღეროვანმა უჯრედებმა გაახალგაზრდავა ხანდაზმული ორგანიზმი და გაუხანგრძლივა მას სიცოცხლე თითქმის 30%-ით. ასეთი ეფექტი თეორიულად ნაწინასწარმეტყველები იყო, რადგან ახალგაზრდა ორგანიზმის ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები თითქმის 2 ჯერ სწრაფად იყოფიან ხანდაზმული ორგანიზმის ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებთან შედარებით.

სამწუხაროდ, გადანერგილი ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები ორგანიზმის იმუნურმა სისტემამ მალევე გაანადგურა.

## დასკვნა

დადგა დრო შესრულდეს ექსპერიმენტები, რომლებშიც მოხდება საკუთარი ნაივური ან საკუთარი ინდუცირებული საშიში ემბრიონალური ღეროვანი უჯრედების გამოყენება უსაფრთხო ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების მისაღებად შვილობრივ უჯრედების თაობებში. მათ ენქებათ ახალად სინთეზირებული (დაბლი ენტროპიის მატარებელი) ცენტრიოლები, რაც წინაპირობაა ამ უჯრედების ფუნქციური და რაოდენობრივი სისრულის. საკუთარი უჯრედებიდან ნაწარმოები ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები იმუნურმა სისტემამ არ უნდა გაანადგუროს და სავარაუდოდ უნდა მოხდეს ორგანიზმის რევერსული გაახალგაზრდავა - სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებასთან ერთად, ახალი 60-90 წლის მიცემა ადამიანის ორგანიზმისათვის. ნიშანდობლივია, რომ ამ პროცედურის გამეორება შესაძლებელია ისევ და ისევ უსასრულოდ.

## წყაროები

1. Abumuslimov, SS., Nadezhdina, ES., Chentsov, IuS. 1994. [An electron microscopic study of centriole and centrosome morphogenesis in the early development of the mouse]. *Tsitologia*.;36(11):1054-61. Russian.
2. Batty, P., Gerlich, DW. 2019. Mitotic Chromosome Mechanics: How Cells Segregate Their Genome. *Trends Cell Biol.* [doi.org/10.1016/j.tcb.2019.05.007](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.05.007)
3. Bianconi et al. 2013. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* [doi.org/10.3109/03014460.2013.807878](https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878)
4. Binder, MD., Hirokawa, N., Windhorst U. 2009. Cellular potency. (eds) *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer, Berlin, Heidelberg. [doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2\\_875](https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_875)
5. Bobinnec et al. 1998. Centriole disassembly in vivo and its effect on centrosome structure and function in vertebrate cells. *J Cell Biol.* [doi.org/10.1083/jcb.143.6.1575](https://doi.org/10.1083/jcb.143.6.1575)
6. Boldrini et al. 2018. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout aging. *Cell Stem Cell*. Doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015
7. Boulan, L., Léopold, P. 2021. What determines organ size during development and regeneration? *Development*. [doi.org/10.1242/dev.196063](https://doi.org/10.1242/dev.196063)

8. Briggs, R., King, T.J. 1952. Transplantation of Living Nuclei From Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs. Proc Natl Acad Sci U S A. [doi.org/10.1073/pnas.38.5.455](https://doi.org/10.1073/pnas.38.5.455)
9. Brown, G., Hughes, P.J., Michell, R.H. 2003. Cell differentiation and proliferation--simultaneous but independent? Exp Cell Res. [doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00393-8](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00393-8)
10. Calarco-Gillam et al. 1983. Centrosome development in early mouse embryos as defined by an autoantibody against pericentriolar material. Cell. [doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90094-6)
11. Campbel et al. Nuclear transfer in practice. 2001. Cloning Stem Cells. [doi.org/10.1089/15362300152725927](https://doi.org/10.1089/15362300152725927)
12. Carlson BM, Faulkner JA. 1989. Muscle transplantation between young and old rats: age of host determines recovery. Am J Physiol. doi: 10.1152/ajpcell.1989.256.6. C1262.
13. Chang, J.T., Reiner, S.L. 2008. Asymmetric division and stem cell renewal without a permanent niche: lessons from lymphocytes. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. [doi.org/10.1101/sqb.2008.73.008](https://doi.org/10.1101/sqb.2008.73.008)
14. Chen, C., Fingerhut, J.M., Yamashita, Y.M. 2016. The ins (ide) and outs (ide) of asymmetric stem cell division. Curr Opin Cell Biol. Doi: 10.1016/j.ceb.2016.06.001
15. Chen, C., Yamashita, Y.M. 2021. Centrosome-centric view of asymmetric stem cell division. Open Biol. [doi.org/10.1098/rsob.200314](https://doi.org/10.1098/rsob.200314)
16. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii, 21(3), 367-371. PMID: 19432168
17. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012a). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii, 25(1), 23-28. PMID: 22708440
18. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012b). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 31(3), 172-183. doi: 10.1080/15257770.2011.648362. PMID: 22356233
19. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012c). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. Advances in Gerontology, 2(4), 287-291
20. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. Protoplasma, 250(1), 397-405. doi: 10.1007/s00709-012-0422-6. Epub 2012 Jun 10. PMID: 22684578
21. Conboy, I.M., Rando, T.A. 2012. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches. Cell Cycle. Doi: 10.4161/cc.20437
22. Driesen et al. 2014. Reversible and irreversible differentiation of cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res. [doi.org/10.1093/cvr/cvt338](https://doi.org/10.1093/cvr/cvt338)
23. Eckfeldt, C.E., Mendenhall, E.M., Verfaillie, C.M. 2005. The molecular repertoire of the 'almighty' stem cell. Nat Rev Mol Cell Biol. Doi: 10.1038/nrm1713
24. Encinas, J.M., Sierra, A. 2012. Neural stem cell deforestation as the main force driving the age-related decline in adult hippocampal neurogenesis. Behav Brain Res. Doi:10.1016/j.bbr.2011.10.010
25. Ewen-Campen, B., Schwager, E.E., Extavour, C.G. 2010. The molecular machinery of germ line specification. Mol Reprod Dev. [doi.org/10.1002/mrd.21091](https://doi.org/10.1002/mrd.21091)

26. Gadde, S., Heald, R. (2004). Mechanisms and molecules of the mitotic spindle. *Curr Biol.* [doi.org/10.1016/j.cub.2004.09.021](https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.09.021)
27. Galan et al. 2013. Defining the genomic signature of totipotency and pluripotency during early human development. *PLoS One.* [doi.org/10.1371/journal.pone.0062135](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062135)
28. Giehl, KM. 2007. Neuronal development. *Prog Exp Tumor Res.* [doi.org/10.1159/000100041](https://doi.org/10.1159/000100041)
29. Gómez et al. 2004. Birth of African Wildcat cloned kittens born from domestic cats. *Cloning Stem Cells.* [doi.org/10.1089/clo.2004.6.247](https://doi.org/10.1089/clo.2004.6.247)
30. Gómez et al. 2008. Nuclear transfer of sand cat cells into enucleated domestic cat oocytes is affected by cryopreservation of donor cells. *Cloning Stem Cells.* [doi.org/10.1089/clo.2008.0021](https://doi.org/10.1089/clo.2008.0021)
31. Gönczy, P., Hatzopoulos, GN. 2019. Centriole assembly at a glance. *J Cell Sci.* [doi.org/10.1242/jcs.228833](https://doi.org/10.1242/jcs.228833)
32. Gönczy, P., Rose, LS. 2005. Asymmetric cell division and axis formation in the embryo. *WormBook.* [doi.org/10.1895/wormbook.1.30.1](https://doi.org/10.1895/wormbook.1.30.1)
33. Gurdon, J.B. 1960. The developmental capacity of nuclei taken from differentiating endoderm cells of *Xenopus laevis*. *J Embryol Exp Morphol.* Dec;8:505-26.
34. Gurdon, JB., Wilmut, I. 2011. Nuclear transfer to eggs and oocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* [doi.org/10.1101/cshperspect.a002659](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a002659)
35. Ham, Arthur W. (Arthur Worth), David H. Cormack. 1987. *Ham's Histology.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott. Print.
36. Han et al. 2020. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* [doi.org/10.1038/s41586-020-2157-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2157-4)
37. Hansis, C. 2006. Totipotency, cell differentiation and reprogramming in humans. *Reprod Biomed Online.* [doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60644-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60644-x)
38. Hartung, M., Stahl, A. 1977. Preleptotene chromosome condensation in mouse oogenesis. *Cytogenet Cell Genet.* [doi.org/10.1159/000130777](https://doi.org/10.1159/000130777)
39. Hayflick, L. 1997. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc).* Nov;62(11):1180-90.
40. Hayflick L. The greatest risk factor for the leading cause of death is ignored. *Biogerontology.* 2021. doi: 10.1007/s10522-020-09901-y
41. Hinchcliffe et al. 2001. Requirement of a centrosomal activity for cell cycle progression through G1 into S phase. *Science.* [doi.org/10.1126/science.1056866](https://doi.org/10.1126/science.1056866)
42. Hwang et al. 2013. Successful cloning of coyotes through interspecies somatic cell nuclear transfer using domestic dog oocytes. *Reprod Fertil Dev.* [doi.org/10.1071/rd12256](https://doi.org/10.1071/rd12256)
43. Ishiuchi, T., Torres-Padilla, ME. 2013. Towards an understanding of the regulatory mechanisms of totipotency. *Curr Opin Genet Dev.* [doi.org/10.1016/j.gde.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.06.006)
44. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research* Vol. 2, 22-31. doi: <https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D>
45. Khan, YS., Farhana, A. *Histology, Cell.* 2022. May 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119269.

46. Lanza et al. 2000. Cloning of an endangered species (*Bos gaurus*) using interspecies nuclear transfer. *Cloning*. [doi.org/10.1089/152045500436104](https://doi.org/10.1089/152045500436104)
47. Lavasani et al. 2012. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. *Nat Commun*. doi: 10.1038/ncomms1611
48. Le Guennec et al. 2021. Overview of the centriole architecture. *Curr Opin Struct Biol*. 2021 Feb;66:58-65. doi: 10.1016/j.sbi.2020.09.015
49. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
50. Loi et al. 2001. Genetic rescue of an endangered mammal by cross-species nuclear transfer using post-mortem somatic cells. *Nat Biotechnol*. [doi.org/10.1038/nbt1001-962](https://doi.org/10.1038/nbt1001-962)
51. López-Otín et al. 2013. The Hallmarks of Aging. [doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039](https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039)
52. Maemura et al. 2021. Totipotency of mouse zygotes extends to single blastomeres of embryos at the four-cell stage. *Sci Rep*. [dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-021-90653-1](https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-021-90653-1)
53. Manandhar, G., Schatten, H., Sutovsky, P. 2005. Centrosome reduction during gametogenesis and its significance. *Biol Reprod*. [doi.org/10.1095/biolreprod.104.031245](https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.031245)
54. Maniotis, A., Schliwa, M. 1991. Microsurgical removal of centrosomes blocks cell reproduction and centriole generation in BSC-1 cells. *Cell*. doi: 10.1016/0092-8674(91)90524-3
55. Maro et al. 1991. Cell polarity and microtubule organisation during mouse early embryogenesis. *Dev Suppl.*;1:17-25.
56. Marshall, WF., Rosenbaum, JL. 2000. Are there nucleic acids in the centrosome? *Curr Top Dev Biol*. [doi.org/10.1016/s0070-2153\(99\)49009-x](https://doi.org/10.1016/s0070-2153(99)49009-x)
57. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). To topology of anti-terrorist and anti-criminal technology for educational programs. *International Journal of Terrorism & Political Hot Spots*, 12.
58. Molofsky et al. 2006. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. *Nature*. doi: 10.1038/nature05091
59. Moore, JA. 1960. Serial back-transfers of nuclei in experiments involving two species of frogs. *Dev Biol*. [doi.org/10.1016/0012-1606\(60\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0012-1606(60)90053-1)
60. Murugan et al. 2022. Acute multidrug delivery via a wearable bioreactor facilitates long-term limb regeneration and functional recovery in adult *Xenopus laevis*. *Sci Adv*. [doi.org/10.1126/sciadv.abj2164](https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2164)
61. Nabais et al. 2021. Plk4 triggers autonomous de novo centriole biogenesis and maturation. *J Cell Biol*. doi: 10.1083/jcb.202008090
62. Narbonne, P., Miyamoto, K., Gurdon, JB. 2012. Reprogramming and development in nuclear transfer embryos and in interspecific systems. *Curr Opin Genet Dev*. [doi.org/10.1016/j.gde.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.09.002)
63. Nigg, EA., Holland, AJ. 2018. Once and only once: mechanisms of centriole duplication and their deregulation in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. [doi.org/10.1038/nrm.2017.127](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.127)
64. Pechersky et al. 2016. Immune System and Regeneration. *J Stem Cells*. 2016;11(2):69-87. PMID: 28296866.

65. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., . & Azmaiparashvili, Z. (2019). System components of health and innovation for the organization of nano-biomedic ecosystem technological platform. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.
66. Roy, S., Kundu, TK. 2014. Gene regulatory networks and epigenetic modifications in cell differentiation. *IUBMB Life*. doi: 10.1002/iub.1249
67. Schwarz et al. 2018. Revisiting Centrioles in Nematodes-Historic Findings and Current Topics. *Cells*.[doi.org/10.3390/cells7080101](https://doi.org/10.3390/cells7080101)
68. Seirin-Lee, S. 2020. Asymmetric cell division from a cell to cells: Shape, length, and location of polarity domain. *Dev Growth Differ*. [dx.doi.org/10.1111%2Fdgd.12652](https://dx.doi.org/10.1111%2Fdgd.12652)
69. Shankar et al. 2021. From Snapshots to Development: Identifying the Gaps in the Development of Stem Cell-based Embryo Models along the Embryonic Timeline. *Adv Sci (Weinh)*. [doi.org/10.1002/advs.202004250](https://doi.org/10.1002/advs.202004250)
70. Shaw et al. 2010. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. doi:10.1016/j.coi.2010.05.003
71. Silva et al. 2011. Why are monozygotic twins different? *J Perinat Med*. [doi.org/10.1515/jpm.2010.140](https://doi.org/10.1515/jpm.2010.140)
72. Simerly et al. 2016. Post-Testicular Sperm Maturation: Centriole Pairs, Found in Upper Epididymis, are Destroyed Prior to Sperm's Release at Ejaculation. *Sci Rep*. [doi.org/10.1038/srep31816](https://doi.org/10.1038/srep31816)
73. Simerly et al. 2018. Separation and Loss of Centrioles From Primordial Germ Cells To Mature Oocytes In The Mouse. *Sci Rep*. [doi.org/10.1038/s41598-018-31222-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31222-x)
74. Sobhani et al. 2017. Multipotent Stem Cell and Current Application. *Acta Med Iran*. Jan;55(1):6-23.
75. Spalding et al. 2005. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2005.04.028
76. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. *Cell biology international*, 29(5), 370-374. doi: 10.1016/j.cellbi.2005.03.003. PMID: 15886028.
77. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 1288-1303. doi: 10.1007/s10541-005-0261-6. PMID: 16336191
78. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 339-342. doi: 10.1089/rej.2009.0904. PMID: 20426623
79. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen. DOI: 10.5772/33420
80. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3.
81. Tkemaladze, J. (2022). Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in *Schmidtea mediterranea* C1w4. Available at SSRN 4257823.



82. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761. doi: 10.1007/s11033-022-08203-5. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583780
83. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>
84. Tkemaladze, J. (2023). Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 156–170. <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17>
85. Tkemaladze, J. (2023). Cross-Senolytic Effects of Dasatinib and Quercetin in Humans. *Georgian Scientists*. 5 (3):138-52. <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.15>
86. Venkei, ZG., Yamashita, YM. 2018. Emerging mechanisms of asymmetric stem cell division. *J Cell Biol.* <doi.org/10.1083/jcb.201807037>
87. Wadsworth, P., Khodjakov, A. 2004. E pluribus unum: towards a universal mechanism for spindle assembly. *Trends Cell Biol.* <doi.org/10.1016/j.tcb.2004.07.004>
88. Weismann, A. 1890. Prof. Weismann's Theory of Heredity. *Nature* 41,317–323. doi:10.1038/041317g0
89. Wen, W. Phase Separation in Asymmetric Cell Division. 2020. *Biochemistry.* <doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00813>
90. Woodruff, JB., Wueseke, O., Hyman, AA. 2014. Pericentriolar material structure and dynamics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* <doi.org/10.1098/rstb.2013.0459>
91. Zhou, LQ., Dean J. 2015. Reprogramming the genome to totipotency in mouse embryos. *Trends Cell Biol.* <doi.org/10.1016/j.tcb.2014.09.006>
92. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017). К топологии антитеррористических и антикриминальных технологии для образовательных программ. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017* (pp. 284-287).
93. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., ... & Азмайпарашвили, З. А. (2017). Системные составляющие здравоохранения и инноваций для организации европейской нано-биомедицинской экосистемной технологической платформы. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017* (pp. 365-368).
94. Ткемаладзе Д. , Цомаиа Г ., Жоржوليани И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. *Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.* <https://www.ipai.net.ua/uk/arch-2001-3#>
95. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. *Биохимия*, 70(11), 1566-1584.
96. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). Новый класс рнк и центросомная гипотеза старения клеток. *Успехи геронтологии*, 25(1), 23-28.

97. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. Успехи геронтологии, 21(3), 367-371

## Is the selective accumulation of oldest centrioles in stem cells the main cause of organism ageing?

Jaba Tkemaladze

Longevity Clinic, Head of Human Rejuvenation Technology Creation Department

orchid: 0000-0001-8651-7243

Email: jtkemaladze@longevity.ge

---

### Abstract

All molecules, structures, cells of organisms are subject to destruction in the process of vital activity. In the organisms of multicellular animals and humans, the process of regeneration is always taking place: the destruction of old cells and their replacement with new ones. Cells are replaced even if the cells are in perfect condition. The earlier the body destroys the matured cells and replaces them with new ones, the younger the body is (the higher the rate of regeneration).

Stem cells are the precursor cells of all differentiated cells. Asymmetric division of the mother stem cell gives rise to one, analogue of the mother, daughter cell and another daughter cell that follows a further differentiation pathway. Despite such asymmetric division, the pool of stem cells decreases over time. Moreover, the intervals between stem cell divisions are increasing. The combination of these two processes leads to a decrease in the rate of regeneration and ageing of the organism.

During asymmetric division of stem cells, daughter cells, with preserved stem cell potency, selectively retain mother (old) centrioles. Unlike nuclear DNA molecules, repairs do not occur in centrioles. Hypothetically, old centrioles are more susceptible to destruction than other cell structures—making centrioles a potentially structure of the ageing of organisms.

**Key words:** centriole, differentiation, regeneration, organism aging, stem cells