



**К юбилейной дате рождения выдающегося аудиолога, доктора медицинских наук, профессора, академика Национальной академии наук Грузии Зураба Шамшеевича Кеванишвили**

Слух - это отражение реальности в форме звуковых явлений. Звуковая информация незаменима там, где зрение бессильно, что дает возможность заблаговременно получать достоверные сведения обо всем пока живой организм не встретится с ними. С помощью слуха восприятие мира становится более ярким и богатым, поэтому нарушение слуха в раннем возрастном периоде детства особенно влияет на формирование познавательной и мыслительной способности человека.

С развитием медицины все большее количество ученых и клиницистов привлекало изучение анатомических и физиологических вопросов связанных с этими двумя весьма сложными, хрупкими и невидимыми сенсорными системами.

К их числу принадлежит выдающийся ученый – врач, один из основоположников аудиологии в Грузии доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Грузии Зураб Шамшеевич Кеванишвили, родившийся 15 марта 1941 года. После успешного завершения учебы в школе и в последующем Тбилисского государственного медицинского института, он поступил в аспирантуру Института физиологии им. И. С. Бериташвили, где исследовал физиологию органа слуха. В последующем докт. мед. наук., профессор, академик Национальной академии наук Грузии и академии наук России, С.Н.Хечинашвили предложил ему начать работу на базе 9-ой клинической больницы тогдашнего Тбилисского государственного института усовершенствования врачей, где совместно они в первые создали, тогда в союзе проблемную аудиологическую лабораторию и внедрили метод объективной аудиометрии, позволявшего определить ответные реакции на звуковые сигналы и провести топическую диагностику в случаях дисфункции слуха как у взрослых, так и детей. У последних из них свою очередь это дало возможность провести коррекцию слуха и устранить у них интеллектуальные и мыслительные дефекты. С 1979 года З. Ш. Кеванишвили работал старшим научным сотрудником

в вышеупомянутом учреждении, после переименования которого в Национальный центр аудиологии Грузии в 1982 году, он становится его руководителем.

В 1969 году З. Ш. Кеванишвили защитил кандидатскую и в 1982 году докторскую диссертацию. Он является автором 408 научных работ, из них 3 монографии, в которых является соавтором. Все работы напечатаны на различных языках и отражают глубокое знание вопросов автора и отличаются научной новизной, где видна также его большая эрудиция. За изданные монографии Зураб Шамшеевич награжден премиями Национальной академии наук Грузии имени И. С. Бериташвили и имени И. Р. Тархнишвили, а также удостоен Государственной Национальной премии Грузии.

Все научные открытия Зураба Шамшеевича имеют неопределимое значение и опубликованы в передовых международных научных журналах, из которых 191 статей имеется на английском языке в авторстве его самого, или в соавторстве с другими учеными, причем большая часть из них выполнена и представлена в международных издательствах с высоким импакт-фактором. В связи с тем, что у него имеются работы, напечатанные в международных научных издательствах, в 1993 году он был удостоен премии «International Science Foundation» фонда им. Джорджа Сороса. За научный вклад в медицину, в частности аудиологию, он удостоен премии международного характера «Гордость медицины» и награжден медалью «Hippokratris Reliquiae Magna», кроме этого, награжден и другими наградами и сертификатами. В 2009 году он стал членом – корреспондентом Национальной академии наук Грузии, а в 2018 году - избран ее действительным членом, академиком.

Необходимо отметить, что З. Кеванишвили успешно в прошлом и сегодня совмещает с наукой педагогическую работу, проводимую как со студентами, так и врачами. С 1983 года он начал работать педагогом в должностях доцента и потом с 1985 года в статусе профессора на кафедрах оториноларингологии Тбилисского государственного института усовершенствования врачей в последующем известного под названием Тбилисской государственной академии последипломного обучения врачей. Помимо этого, он был подключен к педагогической работе Тбилисского государственного медицинского университета и Тбилисского государственного университета имени И. Джавахишвили.

Его лекции и доклады всегда отличаются своей яркостью, обоснованностью и слаженностью всех приводимых в соответствии времени и периода актуальности вопросов имеющие значение или интерес для многих ученых и клиницистов. З. Ш. Кеванишвили за его плодотворную и наивысочайшего уровня педагогическую, научную и врачебную деятельность был удостоен орденами соответственно в 1986 году «Знака Почета» и в 2001 году - «Достоинства», а в 2017 году был награжден медалью «Звезда Века».

Для повышения квалификации по вопросам аудиологии и вестибулологии Зураб Шамшеевич как самостоятельно, так и со своими сотрудниками выезжал на короткие или долгосрочные командировки в ведущие научные центры разных стран мира. Наиболее часто длительное время он пребывал в Дрездене, Магдебурге и Мюнхене, где не только обменивался собственным опытом работы, но и проводил работу над интересными и актуальными научными вопросами. Следует также отметить, что он издавал буклеты и очень часто участвовал в работе многих международных научных форумов, где в нескольких из них сам был их организатором или координатором.

Под его руководством или консультанством как раньше, так и сейчас представлено к защите большое количество кандидатских и в том числе и несколько докторских диссертаций. Среди них 4 диссертации были выполнены немцами. Он также регулярно участвует в работе диссертационных советов.

З. Ш. Кеванишвили являлся одним из основоположников и бывшим главным редактором журнала «Georgian Journal of Medicine», а ныне - членом редакционных коллегий в журналах: «Georgian Medical News» и «Вестник Национальной академии наук Грузии», серия биомедицина. Одновременно он является членом редакционного совета международного журнала «The Open Otorhinolaryngology Journal» выходящего в Соединенных Штатах Америки (США).

З. Ш. Кеванишвили является: президентом ассоциации оториноларингологов Грузии им. академика С. Н. Хечинашвили, главным экспертом по отологии при министерстве труда, здоровья и социальной охраны Грузии и в городе Тбилиси главным советником по медицине при посольстве США. Помимо этого также является: членом управляющих советов ассоциации общества физиологов Грузии им. И. Бериташвили и филиала Грузии Международной организации изучения головного мозга (IBRO); членом - корреспондентом медико - физического общества Эрлангена (Германия); членом коллегии оториноларингологов мира; ассоциированный член акустического общества США; членом-корреспондентом общества оториноларингологов и хирургов головы и шеи Германии; почетный академический член общества оториноларингологов Халберштадта (Германии) и др.

Вследствие целенаправленного труда Зураб Шамшеевич сделал множественные открытия, которые сделали значительный переворот в мировоззрении многих ученых и клиницистов ведущих стран, работающих не только в оториноларингологии, в частности аудиологии, но и других областях медицины. Изучая характер разного типа слуховых вызванных потенциалов, он впервые предложил их электрофизиологическую классификацию, которая была всемирно признана аудиологами. Была облегчена топическая диагностика нарушений в слуховом нервном пути и последующего выбора метода реабилитации больных. При моноауральной стимуляции слуховых путей была дана возможность диагностики невриномы слухового нерва в отиатрической стадии ее развития. Немаловажное значение имеют также полученные им данные при изучении изменения слуховых показателей в возрастном и гендерном аспектах. Он уточнил, что наблюдаемые явления физиологические и тесно связаны с другими функциональными системами организма. Знание имеющихся закономерностей дает возможность провести детальную диагностику и эффективное слухопротезирование в каждом конкретном случае.

З. Ш. Кеванишвили также в следствие проведенного своего исследования в отношении грузинского, английского, русского и других языков уточнил, что по данным аудиограмм, при определении степени нарушения слуха настройка или регулирование слуховых аппаратов следует учитывать количество согласных букв и их взаимоотношение в словах как между собой, так и с гласными буквами. В грузинском языке следует настраивать аппараты на более высоких частотах, а в других языках - на средних и низких частотах.

Благодаря его блистательному знанию и постоянному интересу к мировым новшествам в информационной сфере по оториноларингологии и в частности аудиологии, он всегда постоянно как раньше, так и сегодня старается улучшить оснащенность своего учреждения наисовременнейшими различными аппаратами привезенных из Европы позволяющие за короткие сроки поставить точный диагноз больных с дисфункцией внутреннего уха. Благодаря его личным контактам на базе центра открыт филиал Международной немецкой компании слуховых аппаратов «Kind-Hörgeräten», по средством которой систематически безвозмездно в Грузию поставляются высококачественные слуховые аппараты для лиц с дисфункцией слуха как для взрослых, так и детей.

З. Ш. Кеванишвили это личность с весьма тонким и чувствительным характером, невероятно умный, способный и одновременно обладающий колоссальной силой воли. Эти качества позволяют ему равномерно, но добиться перед собой поставленных целей в личной жизни и работе. Всегда выбранная им работа и поставленные вокруг вопросы весьма интересные не только в начале, но в процессе раскрытия и нахождения ответов на них. Результаты работы в большинстве случаев положительные и в последующем они оказываются востребованы в клинической работе медиков. Вместе с этим, он весьма интеллигентный, непосредственный, дружелюбный и простой человек с большим юмором, способный со всеми свободно и невзирая на возраст человека контактировать. Этому помогает еще его врожденная дипломатичность и высочайший профессионализм. Все это в свою очередь способствует развитию к нему как большой симпатии, так и повышению интереса не только со стороны отдельных лиц, но и общества в целом, что позволяет ему всегда находится в центре внимания и быть любимым человеком, как среди друзей, знакомых так и своих коллег. При своей дружелюбности и

честности по натуре, он очень объективный человек, способный не только сглаживать резкие ситуации возникающие между людьми, но он никогда не дает повода для их возникновения. Безвозмездно и без всякой для себя выгоды постоянно старается всегда помочь всем, в том числе и сотрудникам. В связи с этим он пользуется любовью и большим уважением со стороны всех знающих его людей и коллег. Со стороны Зураба Шамшеевича заслужить уважение и одобрение крайне трудно, но если человек получает его доверие, то он становится его верным другом и готов всегда пожертвовать всем ради его блага, за что он и пользуется особым теплым чувством и наличием обоюдного преданного отношения со стороны своих друзей и всех коллег. Все лица, которые имели или имеют контакт с З. Ш. Кеванишвили считают, что это особенная и счастливая участь в их жизни, которой надо гордиться и дорожить. Все эти мысли подтверждается словами известного врача, ученого и писателя докт. мед. наук, профессора С. В. Рязанцева:

«А другого - и не будет,  
Или тоже не заметим,  
Или будем ждать чего-то,  
Что бывает раз в столетье. ».....

Глубокоуважаемого Зураба Шамшеевича поздравляем с юбилейной датой и искренно желаем долголетия, здоровья, счастья и дальнейших творческих и профессиональных успехов.

Джапаридзе Ш.В. - д.м.н., профессор, академик Национальной академии наук Грузии,  
директор Национального центра оториноларингологии Грузии.

Хечинашвили Т.Р. - д.м.н., оториноларинголог Национального центра оториноларингологии  
Грузии.

Кеванишвили И.З. - Ак.д.м., оториноларинголог, руководитель Тбилисского филиала  
международной компании слуховых аппаратов «Kind –H”orgeraten».

Гегенава Х.А. - Ак.д.м., аудиолог Национального центра аудиологии Грузии

Хархели Е.Ш. - Ак.д.м., оториноларинголог и клинический нейроотолог Национального центра  
аудиологии Грузии

Шекиладзе В.Ш. - оториноларинголог Национального центра оториноларингологии Грузии.

Хуцишвили З.В. - оториноларинголог Национального центра оториноларингологии Грузии.

Топурия Г.Д. - оториноларинголог Национального центра оториноларингологии Грузии.

Джимшиташвили Л. Г. - педиатр-кардиоревматолог Национального центра  
оториноларингологии Грузии.

Сванидзе Н.Д. – оториноларинголог Национального центра аудиологии Грузии.





აკადემიკოს ნინო ჯავახიშვილის სახელობის  
სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ექსპერიმენტული და კლინიკური

# მედიცინა

## №2

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მედიცინის, სტომატოლოგიის,  
სახოგალურებრივი ჯანდაცვისა და ფარმაციის ფაკულტეტების სადისერტაციო საბჭოების მიერ  
ჟურნალი ჩართულია სამეცნიერო გამოცემების ნუსხაში, სადაც რეკომენდებულია სადისერტაციო  
ნაშრომის ფრაგმენტების გამოქვეყნება

გამოქვეყნებული სტატიების რეფერატები იბეჭდება საქართველოს ტექნიკური  
„ქართულ რეფერატულ ჟურნალში“

თბილისი 2021

მთავარი რედაქტორი: ასოც. პროფესორი ნატო კორსანტია

გამომცემელი: პროფესორი ჯ.სილაბაძე

სარედაქციო კოლეგია: ნინო კორსანტია, ნატო კორსანტია, ზ.კადაჭკორია, ჯ.სილაბაძე, რ.შაქარაშვილი, მ.ხუბუთია (მოსპოვი)

სარედაქციო საბჭო:

ო.აბრამოვიჩი (უკრაინა)	ა.ლ.თელია	დ.მიქელაძე
ა.აზნაურიანი (სომხეთი)	ი.იორდანიანი (ბულგარეთი)	ბ.მოსიძე
ა.ბაკურიძე	ზ.კაციტაძე	ვ.საპინი (რუსეთი)
ი.ბელეცკაია (რუსეთი)	ი.კვაჭაძე	ო.სლეზაკი (სლოვაკეთი)
ბ.ბეჭია	დ.კორძია	ნ.ჟიფშიძე (აშშ)
ც.ბაბნიძე	ა.ლარიანი (უკრაინა)	ი.ვანცულაია
ლ.გობიაშვილი	ნ.ლომიძე	ვ.შაღლინსკი (აზერბაიჯანი)
ი.ბოდოშვილი (უკრაინა)	პ.ლუკინიანი (გერმანია)	ზ.ცაგარელი
ს.დალაძეშვილი	თ.მაჭავარიანი	ნ.ჭიჭინაძე
დ.დელისტრადი (აშშ)	ნ.მთაბვარია	

**დამფუძნებელი - შპს “ინტერფარმი”**

სამეცნიერო-სარედაქციო მხარდაჭერა:

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ივ.ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მთავარი რედაქტორი: [nkorsantia@yahoo.com](mailto:nkorsantia@yahoo.com) (995 599) 53 03 76

რედაქცია: 0161, თბილისი, კოსტავას ქ. №67  
შპს “ინტერფარმი<sup>+</sup>” (995 597) 92 71 71

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЖУРНАЛ ИМ. НИНО ДЖАВАХИШВИЛИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
МЕДИЦИНА

№2

ДИССЕРТАЦИОННЫМИ СОВЕТАМИ ФАКУЛЬТЕТОВ МЕДИЦИНЫ, СТОМАТОЛОГИИ,  
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ФАРМАЦИИ ТБИЛИССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В СПИСОК НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ,  
РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ФРАГМЕНТОВ ДИССЕРТАЦИОННЫХ ТРУДОВ

РЕЗЮМЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПЕЧАТАЮТСЯ В  
“ГРУЗИНСКОМ РЕФЕРАТИВНОМ ЖУРНАЛЕ” ТЕХИНФОРМА

ТБИЛИСИ 2021

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:** АССОЦ. ПРОФЕССОР НАТО КОРСАНТИЯ

**ИЗДАТЕЛЬ:** ПРОФЕССОР ДЖ.СИЛАГАДЗЕ

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:** НИНО КОРСАНТИЯ, НАТО КОРСАНТИЯ, З.ВАДАЧКОРИЯ,  
ДЖ.СИЛАГАДЗЕ, Р.ШАКАРИШВИЛИ, М.ХУБУТИЯ (Москва)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

О.АБРАГАМОВИЧ (Украина)	А.Л.ТЕЛИЯ	Д.МИКЕЛАДЗЕ
А.АЗНАУРЯН (Армения)	И.ИОРДАНОВ (Болгария)	Б.МОСИДЗЕ
А.БАКУРИДЗЕ	З.КАЦИТАДЗЕ	М.САПИН (Россия)
Л.БЕЛЕЦКАЯ (Россия)	И.КВАЧАДЗЕ	И.СЛЕЗАК (Словакия)
Г.БЕКАЯ	Д.КОРДЗАЯ	И.ПАНЦУЛАЯ
Ц.ГАГНИДЗЕ	А.ЛАРИН (Украина)	Н.КИПШИДЗЕ (США)
Л.ГОГИАШВИЛИ	Н.ЛОМИДЗЕ	З.ЦАГАРЕЛИ
Ю.ГОДОВАНЕЦ (Украина)	Р.ЛУНКЕНХЕЙМЕР (Германия)	Н.ЧИЧИНАДЗЕ
С.ДАЛАКИШВИЛИ	Т.МАЧАВАРИАНИ	В.ШАДЛИНСКИЙ (Азербайджан)
Д.ДЕЛИСТРАТИ (США)	Н.МИТАГВАРИЯ	

**УЧРЕДИТЕЛЬ – ООО “ИНТЕРФАРМ”**

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ИВ.ДЖАВАХИШВИЛИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: [nkorsantia@yahoo.com](mailto:nkorsantia@yahoo.com) (995 599) 53 03 76

РЕДАКЦИЯ: 0171, ТБИЛИСИ, УЛ.КОСТАВА №67  
ООО “ИНТЕРФАРМ” (995 597) 92 71 71

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

NINO JAVAKHISHVILI  
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

**EXPERIMENTAL & CLINICAL  
MEDICINE**

**№2**

BY THE DISSERTATION COUNCILS OF THE MEDICINE, STOMATOLOGY, PUBLIC HEALTH AND PHARMACY FACULTIES AT TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY, JOURNAL IS INCLUDED IN A LIST OF SCIENTIFIC EDITIONS RECOMMENDED FOR PUBLISHING OF THE DISSERTATION FRAGMENTS

Abstracts of articles are published in “Georgian Ref. Journal” ([www.tech.caucasus.net](http://www.tech.caucasus.net))

**TBILISI 2021**

**EDITOR- IN- CHIEF:** ASSOCIATE PROFESSOR NATO KORSANTIA

**PUBLISHER:** PROFESSOR J.SILAGADZE

**EDITORIAL BOARD:** NINO KORSANTIA, NATO KORSANTIA, Z.VADACHKORIA,  
J.SILAGADZE, R.SHAKARISHVILI, M.KHUBUTIA (Moscow)

**EDITORIAL COUNCIL:**

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

**THE FOUNDER OF THE JOURNAL LTD “INTERPHARM”**

SCIENTIFIC SUPPORT: TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY  
TBILISI Iv.JAVAKHISHVILI STATE UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF: [nkorsantia@yahoo.com](mailto:nkorsantia@yahoo.com) (995 599) 53 03 76

EDITORIAL OFFICE: 67, KOSTAVA St., TBILISI, GEORGIA, 0171

UNIVERSITY “INTERPHARM”, (995 597) 92 71 71

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



<i>კ. ხარაბაძე; დ. კობეშავიძე</i> .....	13
<b>ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის ოპტიმიზაციის შესახებ</b>	
<i>შ. კეპულაძე; ი. კობრიძე; გ. ბურკაძე</i> .....	17
<b>ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა)</b>	
<i>რ. თაბუკაშვილი, ვ. კაპეტივაძე, მ. ყუფარაძე, თ. ლაზაშვილი, ზ. მაღლაფერიძე, ი. ავალიანი</i> .....	25
<b>ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული უსიმპტომო იშემიის ზოგიერთი კლინიკური თავისებურება</b>	
<i>ნატო კორსანტია, ა.კაციტაძე, ნ.კილაძე, ნ.ცისკარიშვილი, მ.თევზაძე, ნ.ადამაშვილი, ნინო კორსანტია</i> .....	31
<b>ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზი მარტივი ჰერპესის ფონზე (კლინიკური შემთხვევა)</b>	
<i>თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე</i> .....	36
<b>პლაზმური მემბრანების პერფორაციები, როგორც სიმსივნური ტრანსფორმაციის საწყისი ეტაპი</b>	
<i>ნ. თევზაძე, ს. გიორგაძე, ნ. გუჯაბიძე, რ. რუხაძე</i> .....	40
<b>აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის მოლეკულები მწიფე ერითროციტებში (მოკლე მიმოხილვა)</b>	
<i>თ.მუზაშვილი, მ.გაჩეჩილაძე, გ.ბურკაძე</i> .....	47
<b>BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით</b>	
<i>დ. კობეშავიძე; კ. ხარაბაძე</i> .....	56
<b>საკვერცხეების ფუნქციონალური კისტების მართვის ასპექტები</b>	
<i>თ. ზარქუა, ი.კეკელიძე, ვ. თედიაშვილი, ი. წურწუმია, ლ.ლომიძე</i> .....	61
<b>ნექსიუმის მარკეტინგული კვლევა</b>	

<i>ი.გ. წურწუშია., თ.პ.მაქაცარია., ა.ჯ.ბაკურიძე</i> .....	65
ჰიგიენური კოსმეტიკური კრემის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება	
<i>თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე</i> .....	70
კიბოს ინდუქციის შესაძლებლობა ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში	
<i>G.JACCARD, D.TAFIN DJOKO, O.MOENNIKES, C.JEANNET, A.KONDYLIS, M.BELUSHKIN</i> .....	74
<b>Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes</b>	
<i>თ.ზარქუა, გ.ქურციკიძე, ი.კეკელიძე, ი.წურწუშია, ლ.ლომიძე</i> .....	84
პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების მარკეტინგული ანალიზი	
<i>ნ.ცაგარეიშვილი, ა.ბაკურიძე, ნ.ქურდიანი, ნ.ქურდიანი, ნ.ახალაძე, გ.მიქაია</i> .....	88
ტუჩის ბალზამის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება	
<i>რ. ბოლქვაძე, ვ. ქაშიბაძე, ა. ცალუღელაშვილი, ზ. ჩომახაშვილი, თ. ცეცხლაძე, გ. ჟღენტი, ნ. ზოსიძე, დ. ჯინჭარაძე</i> .....	93
ნაღვლის გამომყოფი სისტემის ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიური თავისებურებები (ლიტერატურის მიმოხილვა)	
<i>N.TSAGAREISHVILIT, N.KURDIANI, G.MIKAIA, A.MAISURADZE, N.IMNADZE</i> .....	99
<b>DEVELOPMENT OF COSMETIC LIPOSOMAL GEL</b>	



*კ. ხარაბაძე; დ. კობეშავიძე*  
**ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის ოპტიმიზაციის შესახებ**  
*თსუ მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი,*  
*შ.პ.ს. “იმედის კლინიკა”, თბილისი, საქართველო*

*K. KHARABADZE; D. KOBESHAVIDZE*  
**OPTIMIZATION OF TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS**

Department of Obstetrics and Gynecology TSMU,  
Ltd „Imedi Clinic”, Tbilisi, Georgia

#### SUMMARY

Comparative analysis of 3 therapeutical schemes was made. 44 patients of the I group received simultaneously antibiotic and probiotic during 7 days, 42 patients of II group 7 days received antibiotic and next 1 week-probiotic. 40 patients of III group were using only antibiotic, during 7 days.

Both combinative schemes were characterized by the identical results. Monotherapy by antibiotic showed the less effectiveness and predisposition for recidives.

ბაქტერიული ვაგინოზი (ბვ) წარმოადგენს ქალის სასქესო ტრაქტის ფართოდ გავრცელებულ პათოლოგიას. მას განსაზღვრავენ, როგორც ინფექციურ არაანთებით სინდრომს, რომელსაც თან ახლავს ფაკულტატურ-ანაერობული, პირობით-პათოგენური მიკროორგანიზმების ძალზედ მაღალი კონცენტრაცია საშოში, რძემჟავა ბაქტერიების (ლაქტობაქტერიების) რაოდენობის მკვეთრი შემცირების, თუ სრული გაქრობის ფონზე [7]. მისი სიხშირე დიდწილად დამოკიდებულია გამოკვლეული ქალების კონტინგენტზე, კერძოდ იგი გვხვება 24-37%-ში, ვენერიული დაავადებების მქონე ქალებში; 61-87%-ში პათოლოგიური გამონადენის მქონე პაციენტებში. ითვლება, რომ თითქმის ყველა ქალს ერთხელ მაინც ცხოვრებაში აღენიშნებოდა ბვ [4].

ბვ ასოცირებულია მრავალ სამეანო-გინეკოლოგიურ გართულებასთან. კერძოდ მას უკავშირდება ინფექციური გართულებები ჰისტერექტომიის და აბორტის შემდგომ [5], სასქესო ორგანოების ანთებითი პროცესები, ნაადრევი მშობიარობა, ლოგინობის ხანის ტოქსიკურ-სეპტიური პროცესები, სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციების მანიფესტაცია, პაპილომა ვირუსით ინდუცირებული საშვილოსნოს ყელის ნეოპლასტიური პროცესები [1,2,8]. ბვ-ს რეციდივები იწვევს ქალის ცხოვრების ხარისხის მკვეთრ დაქვეითებას და სპეციფიური ფსიქოსომატური გართულებების ჩამოყალიბებას.

ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე, განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ბვ-ს მკურნალობის საკითხებს. დღესდღეობით მიღებულია ბვ-ს თერაპიის ორ ეტაპიანი სქემა: I ეტაპი გულისხმობს ანტიბიოტიკის გამოყენებას პირობით-პათოგენური მიკროფლორის ჭარბი კოლონიზაციის დათრგუნვის მიზნით; II ეტაპზე კი ინიშნება პრობიოტიკები, საშოს ნორმობიოცენოზის აღდგენის მიზნით [4].

უკანასკნელ პერიოდში აღინიშნება პირობით-პათოგენური მიკროფლორის ანტიბაქტერიული რეზისტენტობის მომატების ტენდენცია. დადგენილ იქნა ხსენებული ბაქტერიების (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*) რეზისტენტობის ფორმირება ბვ-ის სამკურნალო I რიგის ანტიბიოტიკების მიმართ (მეტრონიდაზოლი, კლინდამიცინი) დაახლოებით 80% შემთხვევებში [3]. ამას გარდა, ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ნორმალური მიკროფლორის დეფიციტი იწვევს ანტიმიკრობული თერაპიის დაბალ ეფექტურობას [6]. ყოველივე ზემოთქმულმა დღის

წესრიგში დააყენა ლაქტობაცილების (როგორც საშოს ნორმალური მიკროფლორის წარმომადგენლების) ზეგავლენის შესწავლა ანტიბიოტიკორეზისტენტობაზე. ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა ანტიბიოტიკოთერაპიის პოტენციურების ფენომენი, გამოწვეული ლაქტობაცილების შემცველი პრობიოტიკული შტამის მიერ.

ყოველივე ეს ქმნის ბგ-ის თერაპიის ეფექტურობის ზრდის პერსპექტივას ანტიბიოტიკისა და პრობიოტიკის ერთდროული გამოყენების გზით. უნდა გადაიხედოს ბგ-ს მკურნალობის თანამედროვე, 2 ეტაპიანი სქემა (ჯერ ანტიბიოტიკი, შემდეგ პრობიოტიკი).

ამგვარად, ბგ-ს მკურნალობისას ანტიბიოტიკის და პრობიოტიკის ერთდროული დანიშვნით მიღწეულ იქნება: პრობიოტიკული შტამის მეშვეობით ანტიბიოტიკის მოქმედების პოტენცირება; მკურნალობის კურსის ხანგრძლივობის შემცირება; პაციენტების უფრო მეტი ინიციატივა და ჩართულობა მკურნალობის პროცესში.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბგ-ის მკურნალობის მოდიფიცირებული სქემის (ანტიბიოტიკის და პრობიოტიკის ერთდროული დანიშვნა) ეფექტურობის შედარება არსებულ ორეტაპიან წესთან და მხოლოდ ანტიბიოტიკით მონოთერაპიასთან.

პაციენტების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს მიეკუთვნებოდა: ასაკი 18-დან 45 წლამდე; ბგ-ის ლაბორატორიულად და კლინიკურად დადგენილი დიაგნოზი; Amsel-ის კრიტერიუმით 4 ნიშნიდან როგორც მინიმუმ 3-ის არსებობა; რაიმე ვულვო-ვაგინალური ინფექციის (ბაქტერიული, სოკოვანი, ვირუსული) არარსებობა და შესაბამისი ანტიფუნგალური, ანტიტრიქომონადული პრეპარატების და ანტიბიოტიკების არმიღება უკანასკნელი 1 თვის განმავლობაში; ინფორმირებული თანხმობა.

დაკომპლექტდა 3 ჯგუფი: I ჯგუფი (n=44) იღებდა კლინდამიცინს (1 საშოს სანთელი ძილის წინ, 7 დღის განმავლობაში) და იმავდროულად ფლორაჯინს (1 საშოს სანთელი დილა-სადამოს, 7 დღის განმავლობაში). II ჯგუფის პაციენტები (n=42) I ეტაპზე იღებდნენ კლინდამიცინს (1 საშოს სანთელი ძილის წინ, 7 დღის განმავლობაში), ხოლო შემდგომ, II ეტაპზე ფლორაჯინს (1 საშოს სანთელი დილა-სადამოს, 7 დღის განმავლობაში). III ჯგუფის პაციენტები (n=40) იტარებდნენ მკურნალობას მხოლოდ კლინდამიცინით (1 საშოს სანთელი ძილის წინ, 7 დღის განმავლობაში).

სხვადასხვა ჯგუფში ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი გულისხმობს შემდეგი კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების დინამიკის შესწავლას: ა) წვა და ქავილი ვულვის არეში; ჭარბი, მონაცრისფრო ფერის გამონადენი საშოდან; ბ) საშოს ექსუდატის pH-მეტრი; გ) ამინოტესტი, 10% KOH-ის დამატებით; დ) U, V, C ნაცხის მიკროსკოპიული გამოკვლევა (მათ შორის “საკვანძო უჯრედები”); ე) ბაქტერიოლოგიური კვლევა პრიორიტეტულად პირობით-პათოგენური მიკროფლორისა და ლაქტობაქტერიების კონცენტრაციის გამოსავლენად. შედარებითი ანალიზი მოიცავს აგრეთვე რეციდივებისადმი მიდრეკილების დადგენას.

აღნიშნული კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების დინამიკა ფასდებოდა მკურნალობის დამწყებიდან 2 კვირის შუალედში. ამასთან ერთად ხდებოდა სამივე ჯგუფში „ეფექტურად ნამკურნალევი“ პაციენტების განმეორებითი ტესტირება 3 თვის შემდგომ, შესაძლო რეციდივების გამოვლენის მიზნით.

ჯგუფებს შორის სხვადასხვა პარამეტრის მიხედვით სხვაობის სტატისტიკური დამაჯერებლობა ფასდებოდა სტიუდენტის კრიტერიუმის მიხედვით.

ჩატარებული მკურნალობის ფონზე კლინიკური ჩივილების (წვა და ქავილი ვულვის არემი) კუპირება მოხერხდა I ჯგუფში - 32 (72,7%) შემთხვევაში, II ჯგუფში – 30 (71,4%) შემთხვევაში, III ჯგუფში – 20 (50,0%) შემთხვევაში. (I-II ჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

ჭარბი, მონაცრისფრო ფერის გამონადენი საშოდან შეუწყდა I ჯგუფის 29 (65,9%) პაციენტს, II ჯგუფის 28 (66,7%) ქალს და III ჯგუფის 18 (45,0%) ქალს. (I-II ჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p=0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

საშოს შიგთავსის  $pH<4,5$  მიღწეულ იქნა I ჯგუფის 37 (84,1%) შემთხვევაში, II ჯგუფის 37 (88,1%) პაციენტში და III ჯგუფის 30 (75,0%) შემთხვევაში (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

ამინოტესტი გახდა უარყოფითი I ჯგუფის 38 (86,4%) ქალში, II ჯგუფის 39 (92,9%) პაციენტში და III ჯგუფის 32 (80,0%) პაციენტში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

საშოს ნაცხის მიკროსკოპული კვლევით “საკვანძო უჯრედების” გაქრობა I ჯგუფში დაფიქსირდა 40 (90,9%) შემთხვევაში, II ჯგუფში – 38 (90,5%) შემთხვევაში და III ჯგუფში – 21 (52,5%) პაციენტში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

ბაქტერიოლოგიური კვლევით ლაქტობაქტერიების უპირობო დომინირება (*Lactobacillus spp.* შეადგენს საერთო ბაქტერიული მასის  $\geq 80\%$ ) გამოვლინდა I ჯგუფის 41 (93,2%) პაციენტში, II ჯგუფის 39 (92,9%) პაციენტში და III ჯგუფის 31 (77,5%) შემთხვევაში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

“ეფექტურად ნამკურნალევი” პაციენტების 3 თვის შემდგომ ჩატარებული განმეორებითი ტესტირებით აღმოჩნდა, რომ კლინიკური ნიშნების მიხედვით რეციდივი აღინიშნა I ჯგუფის 1 (3,3%) შემთხვევაში 30 განკურნებულიდან, II ჯგუფის 2 (6,9%) შემთხვევაში 29 განკურნებულიდან და III ჯგუფის 7 (36,8%) შემთხვევაში 19 განკურნებულიდან. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

სხვადასხვა ლაბორატორიული მონაცემის მიხედვით რეციდივი აღინიშნა I ჯგუფის 2 (5,1%) შემთხვევაში 39 განკურნებულიდან, II ჯგუფის 2 (5,3%) შემთხვევაში 38 განკურნებულიდან და III ჯგუფის 10 (34,5%) შემთხვევაში 29 განკურნებულიდან. (I-II ჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

კვლევის პროცესში ჩატარებულმა შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა I და II ჯგუფებს შორის სრული თავსებადობა ყველა შესწავლილი კომპონენტების მიხედვით (კლინიკური ნიშნები; ლაბორატორიული მონაცემები; რეციდივების სიხშირე). ეს კიდევ ერთხელ მეტყველებს ბგ-ის არსებული სქემის, ახლად მოწოდებული სქემით ჩანაცვლების რაციონალურობის სასარგებლოდ, უკანასკნელისთვის დამახასიათებელი რიგი უპირატესობების გამო.

მხოლოდ კლინდამიცინით ჩატარებულმა მონოთერაპიამ აჩვენა მისი ნაკლები ეფექტურობა კომპლექსური მკურნალობის სქემებთან შედარებით და რეციდივებისადმი მეტი მიდრეკილება. სახელდობრ, სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა პოლითერაპიულ სისტემებთან შედარებით გამოვლინდა კლინიკური ნიშნების კუპირების, “საკვანძო უჯრედების” ალაგების, ლაქტობაქტერიების ზრდის და რეციდივების სიხშირის კუთხით.

ამრიგად, კვლევის შედეგად მიღებულ იქნა შემდეგი დასკვნები:

1. ბაქტერიული ვაგინოზის კომბინირებული მკურნალობის შედეგების შედარებამ ტრადიციულ, ორეტაპიან თერაპიასთან აჩვენა სრული იდენტურობა ყველა შესწავლილი

კომპონენტის მხრივ (კლინიკური ნიშნები; ლაბორატორიული მონაცემები; რეციდივებისადმი მიდრეკილება).

2. ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის პროცესში ანტიბიოტიკისა და პრობიოტიკის ერთდროულად დანიშვნის უპირატესობებს მიეკუთვნება: თერაპიის კურსის ხანგრძლივობის 2-ჯერ შემცირება და შესაბამისად პაციენტების უფრო აქტიური ჩართულობა მკურნალობის პროცესში.
3. ბაქტერიული ვაგინოზის მხოლოდ ანტიბიოტიკით ჩატარებული მონოთერაპია ხასიათდება საგრძნობლად დაბალი ეფექტურობით მკურნალობის კომბინირებულ სქემებთან შედარებით და რეციდივებისადმი მიდრეკილებით.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Atashili J., Poole C. et all. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies. AIDS. 2008; 22: 1493-1501.
2. Chohan V.H., Baeten J. et all. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus type 2 Acquisition among highrisk HIVI Zero negative Kenyan Women. Sex. Transm. Infect. 2009; 85: 489-492.
3. David A. Eschenbach. Bacterial Vaginosis: Resistance, Recurrence, and/or Reinfection? Clinical Infectious Diseases. 2007; 44(2): 220-221.
4. Federal Clinical recommendations of the ROAG, Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women”, 2019.
5. Larsson P.G., Platz Cristensen J.J. et all. Incidence of pelvic inflammatory disease after first trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. „Am. J. Obstet. Gynecol.” 1992; 166(1 Pt. 1): 100-103.
6. Macklaim J.M., Clemente J.C. et all. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. „Microb. Ecol. Health Dis.” 2015; 26: 277-99.
7. The cervix, vagina, vulva, physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practitioners; Edited by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: publishing house of the journal Status Praesens; 2014, 250p.
8. Van de Wijgert J.H., Morrison C.S. et all. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing; increase HIVI acquisition in African women. „J Acquir. Immune. Defc. Syndr.” 2008; 48: 203-209.

*კ. ხარაბაძე; დ. კობეშავიძე*

### ОБ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Департамент акушерства и гинекологии ТГМУ; О.О.О. «Клиника Имеди»; Тбилиси, Грузия

#### Резюме

Проведён сравнительный анализ 3-х схем лечения в случаях БВ. I группа пациентов (44) применяла одновременно антибиотик и пробиотик в течении 7 дней. II группа 7 дней лечилась антибиотиком, а следующие 7 дней – пробиотиком. Женщины III-й группы принимали только антибиотик - 7дней. Было показано полная идентичность обеих схем комбинированного лечения. Монотерапия с антибиотиком характеризуется меньшей эффективностью и более частым рецидивированием.



*კ. ხარაბაძე; დ. კობეშავიძე*  
**ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის ოპტიმიზაციის შესახებ.**  
თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი,  
შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

გაკეთდა ბაქტერიული ვაგინოზის 3 თერაპიული სქემის შედარებითი ანალიზი. I ჯგუფის 44 პაციენტმა 7 დღის განმავლობაში მიიღო ერთდროულად ანტიბიოტიკი და პრობიოტიკი, II ჯგუფი (42 პაციენტი) 7 დღის განმავლობაში იღებდა ანტიბიოტიკს და შემდეგი 7 დღე პრობიოტიკს. III ჯგუფის 40 პაციენტი 7 დღის განმავლობაში იყენებდა მხოლოდ ანტიბიოტიკს. ორივე კომბინაციური სქემა ხასიათდებოდა იდენტური შედეგებით. ანტიბიოტიკით მონოთერაპიამ აჩვენა ნაკლები ეფექტურობა და უფრო ხშირი რეციდივები.



*შ. კეპულაძე; ი. კოხრეიძე; გ. ბურკაძე*  
ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა)  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველო

*SH.KEPULADZE; I. KOKHREIDZE; G.BURKADZE*

## **THE CHARACTERISTICS OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF PRIMARY AND METASTATIC INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST (CRITICAL REVIEW)**

Tbilisi State Medical University, Georgia

### SUMMARY

Breast cancer represents the most frequently registered cancer type in females in Georgia. The mortality from breast cancer (90%) is frequently caused by invasion and the development of distant metastasis. It is suggested that, both processes are caused by epithelial mesenchymal transition (EMT), which represents the complex process of result of the loss of cell polarity, loss of cell-cell adhesion, invasion and metastasis. In addition, it is suggested that tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) play an important role in the progression of breast cancer. In presented critical review, we discuss the characteristics of epithelial-mesenchymal transition in different molecular subtypes of primary and metastatic invasive ductal carcinoma.

ბუბუს კიბო წარმოადგენს, ქალთა პოპულაციაში, ყველაზე მეტად გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს და ამავდროულად სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილიანობის რიგით მეხუთე მიზეზს, მსოფლიოს მასშტაბით. საქართველოში, NCDC-ის მონაცემების

მიხედვით, ძუძუს კიბო ქალებში რეგისტრირებული კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა (29.3% - 1603 შემთხვევა/2018 წელი) [1].

ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომების მოლეკულური კლასიფიკაციის თანახმად, ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნე იყოფა ოთხ ძირითად ქვეტიპად [2]. ეს ქვეტიპები მოიცავს: **ლუმინალურ A** ქვეტიპის ძუძუს კიბოს, რომელიც არის ჰორმონულ - რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის-რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ - რეცეპტორი), HER2 ნეგატიური და ხასიათდება პროლიფერაციული მარკერის Ki-67-ის დაბალი ექსპრესიით; **ლუმინალურ B** ქვეტიპს, რომელიც არის ჰორმონულ - რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის-რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ - რეცეპტორი), HER2 პოზიტიური ან ნეგატიური, Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესიით. ხასიათდება **ლუმინალურ A** ქვეტიპთან შედარებით უფრო ცუდი პროგნოზით; **HER2 პოზიტიური** (ErbB2-ის ამფლიფიკაცია) ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია არ ვლინდება. ამ ჯგუფის სიმსივნეები, ლუმინალური ტიპის სიმსივნეებთან შედარებით ხასიათდებიან მეტად სწრაფი ზრდითა და დამიზნებითი (თარგეტული) თერაპიისადმი მაღალი მგრძობელობით [3]; **ტრიპლ-ნეგატიური** ძუძუს კიბო (Triple Negative Breast Cancer) ხასიათდება პროგესტერონის, ესტროგენის რეცეპტორისა და HER2-ის ექსპრესიის დაკარგვით და გამოირჩევა შორეული, ვისცერული მეტასტაზირების მაღალი უნარით [4].

ტრიპლ-ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა ჯგუფების მეტა ანალიზის შედეგად შესაძლებელი გახდა ძუძუს კიბოს ამ ქვეტიპის ქვეკლასიფიცირება სულ მცირე ოთხ ქვეჯგუფად: ლუმინალური ანდროგენ რეცეპტორული (**Luminal Androgen Receptor**), მეზენქიმური (**Mesenchymal**), ბაზალურის-მსგავსი იმუნო-სუპრესირებული (**Basal-Like Imuno Suppressed**) და ბაზალურის-მსგავსი იმუნოაქტივირებული (**Basal-Like Imuno Activated**) [5]. აღნიშნული კლასიფიკაცია ასევე დასტურდება სიმსივნის გენომის ატლასის (TCGA) მიერ დამატებითი mRNA, miRNA, DNA და ეპიგენეტიკური ანალიზის შედეგების მიხედვით [6].

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინვაზიისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედულ-უჯრედული ადჰეზიურობის დაკარგვისა და ამავდროულად მიგრაციის, ინვაზიურობისა და მეზენქიმური მახასიათებლების შეძენის კომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს [6]. თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არაა და საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას.

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის საშუალებით ეპითელური უჯრედები, იძენენ როგორც მეზენქიმურ ფენოტიპურ მახასიათებლებს, ასევე გარკვეულწილად მოძრაობის უნარს. განარჩევენ სამი სახის EMT პროცესს: ტიპი 1 დაკავშირებულია ემბრიოგენეზის, გასტრულაციისა და ნერვული ღეროს ფორმირების პროცესებთან; ტიპი 2 აღნიშნება ქსოვილთა რეგენერაციისა და ჭრილობის შეხორცების პროცესში; ხოლო ტიპი 3 ასოცირებულია ავთვისებიან პროცესებთან, მათ ინვაზირებასთან და მეტასტაზირებასთან [7].

კანცეროგენეზის პროცესში EMT-ის მარეგულირებელ გზებში მომხდარი ცვლილებები განაპირობებს უჯრედული ადჰეზიის უნარის დაკარგვას, ცვლილებებს უჯრედის ციტოჩონჩხის არქიტექტურაში, უჯრედების ერთმანეთისაგან დაშორებას,

მიგრაციას, სისხლმილთა სანათურში მოხვედრისა და სისხლმილთა სანათურში მათ შემდგომ გადარჩენადობას; ექსტრავეზაციას და საბოლოოდ მეტასტაზირებას [8]. კლასიკური EMT ხასიათდება ეპითელიური ქსოვილის დედიფერენცირებით, რაც გამოიხატება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებითა და N-კადჰერინის ექსპრესიის გაზრდით, ისევე როგორც ვიმენტინისა და სხვადასხვა უჯრედული პროტეაზების ექსპრესიით. EMT წარმოადგენს გარდამავალ მდგომარეობას, რასაც მოსდევს შექცევადი პროცესი, კერძოდ მეზენქიმურიდან კვლავ ეპითელიური ტრანსფორმაცია (MET). EMT მოიცავს ბევრ სასიგნალო გზას, თუმცა უმნიშვნელოვანესს წარმოადგენს TGF- $\beta$ , Notch და Wnt სასიგნალო გზები, რომელზედაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს სიმსივნის მიკროგარემოს თავისებურებები, ჰიპოქსია და ასევე სხვადასხვა მიკრო-რნმ-ების (miRNAs) ექსპრესია [6,7].

სამმაგად ნეტატიური, ბაზალურის-მსგავსი, ძუძუს კიბოს კლინიკურ-ჰისტოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს არის ყველაზე აგრესიული და ლეტალური ძუძუს კიბოს ქვეტიპი. იგი ხასიათდება მაღალი მეტასტაზური უნარით. რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ძუძუს კიბოს აღნიშნულ ქვეტიპში აღინიშნება ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მაჩვენებლები [5,6,7]. მოლეკულური მექანიზმები, თუ რა უდევს საფუძვლად მეზენქიმური მახასიათებლების გამოვლენას ბაზალურის მსგავს ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება.

ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება ჰიპოთეზა ესტოგენის რეცეპტორის ფუნქციის დაკარგვის შესახებ, რომელიც განაპირობებს ეპითელიური უჯრედების მეზენქიმურ ფენოტიპად ტრანს-დიფერენციაციას და ამგვარად აგრესიულობისა და მეტასტაზირების პოტენციალის გაზრდას [9]. მაგალითად, ER $\alpha$  knockdown model of MCF-7, რომელიც მოწოდებული იყო Bouris et al-ის მიერ, გამოავლინა, რომ ესტოგენის ექსპრესიის დაკარგვა ასოცირებული იყო EMT ფენოტიპთან მათ შორის გაზრდილ პროლიფერაციულ აქტივობასა და მიგრაციასთან და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებისა და მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების ცვლილებებთან [10].

არსებობს კვლევები, რომლებიც ეწინააღმდეგება EMT-ის როლს ძუძუს კიბოს ინვაზიისა და მეტასტაზირების პროცესში. მაგალითად Fischer et al. თავიანთ კვლევაში აჩვენა, რომ ძუძუს კიბოს პროგრესია საკვლევ თავებში განხორციელდა EMT-ის არარსებობის პირობებში [11].

**E-კადჰერინი** წარმოადგენს უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულას, რომელიც **CDH1 გენიდან** სინთეზირდება. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ EMT-ის დროს აღინიშნება CDH1 გენის ექსპრესიის და შესაბამისად აღნიშნული გენის პროდუქტის, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება. CDH1-ის ექსპრესიის დათრგუნვა შესაძლოა მოხდეს სხვადასხვა სომატური მუტაციით, ქრომოსომული დელეციითა და CDH1-ის პრომოტორის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციით, რაც განაპირობებს დესმოსომებში არსებული მყარი კავშირების დარღვევას [12]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ გაზრდილი მიგრაციული პოტენციალის გარდა, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ასევე ზრდის აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობას [12], თუმცა ეს საკითხი საჭიროებს დამატებით შესწავლას. E-კადჰერინის ინაქტივაციის ძირითადი მექანიზმია, CDH1 გენის მუტაცია ან მისი პრომოტორის ჰიპერმეთილაცია. Lombartaes et al. კვლევის თანახმად, CDH1 პრომოტორის ჰიპერმეთილაცია და არა CDH1 მუტაციური ინაქტივაცია EMT-კონტექსტში ასოცირებული იყო სიმსივნური უჯრედების უფრო მეტ აგრესიულ ფენოტიპთან და გაზრდილ ინვაზიურობასთან [12]. თუმცა, კვლევის შეზღუდულობა იმაში მდგომარეობდა,

რომ გამოსაკვლევად გამოყენებული იყო უჯრედული ხაზები და არა ქსოვილოვანი ნიმუშები. საკამათოა ის საკითხი, თუ რამდენად ყველაზე ხშირი მექანიზმია ჰიპერმეთილაცია და რამდენად განაპირობებს ის აგრესიულ ქცევას.

N-კადჰერინის ექსპრესიის მომატება, თანმდევია E-კადჰერინის სინთეზის შემცირებისა, რაც საბოლოოდ გამოვლინდება სიმსივნურ უჯრედებს შორის ადჰეზიური კავშირების დაკარგვით; აღნიშნული კარგად ჩანს ბაზალურის-მსგავსი ძუძუს კიბოსა და ასევე HER2+ პოზიტიურ კიბოებში. კლინიკურად აგრესიული ბაზალურის-მსგავსი ძუძუს კიბო ავლენს ყველაზე მაღალი ინტენსივობით N-კადჰერინის ექსპრესიას, განსაკუთრებით კი სისხლმილებით მდიდარ არეებში. E-კადჰერინის ნაცვლად N-კადჰერინის ექსპრესია ასოცირებულია გაზრდილ სიკვდილობასა და ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან [13,14].

EMT-ის სხვადასხვა ეტაპზე, ეპითელიუმის პლასტიურობის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს WNT/ $\beta$ -კატენინის სასიგნალო გზის აქტივაცია. WNT/ $\beta$ -კატენინის აქტივაცია იწვევს E-კადჰერინის სინთეზის შემცირებასა და ვიმენტინის სინთეზის გაძლიერებას [15].  $\beta$ -კატენინის ექსპრესიის შეცვლა, წარმოადგენს WNT სასიგნალო გზის აქტივაციის მანიშნებელს და იგი გამოვლენილია ძუძუს სიმსივნეების სხვადასხვა ტიპებში. თუმცა,  $\beta$ -კატენინი/WNT სასიგნალო გზის აქტივაცია და მისი კავშირი კლინიკურ გამოსავალთან, ასევე ის მექანიზმები, თუ რა განაპირობებს მის აქტივაციას ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, კვლავ რჩება განხილვის საგანი.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების როლი ძუძუს კიბოს ინვაზიის, მიგრაციის და მეტასტაზირების პროცესში. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედებად განიხილება სიმსივნის შემადგენლობაში მყოფი უჯრედები, რომელთაც აქვთ თვითგანახლებისა და კანცეროგენეზის წარმართვის უნარი. ისინი ძირითადად წარმოადგენენ CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> უჯრედებს. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების კონცეფცია ძალზე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ახალი თერაპიული საშუალებების შექმნისათვის.

ძუძუს სიმსივნეებში განიხილება „სიმსივნის ღეროვანობის“ რაოდენობრივი ცნება, რომელიც იზომება საკვლევ თაგვებში სიმსივნური უჯრედების შეყვანის შემდგომ, მათ მიერ მამოსფეროების ფორმირებისა და მეტასტაზირების უნარების გამოვლენით [16]. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების შესაძლებლობები ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევებში ავლენს განსაკუთრებულ ფენოტიპურ პლასტიურობას EMT ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ხარჯზე [17].

CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> უჯრედულ ხაზებში EMT-ასოცირებული გენების ექსპრესიამ აჩვენა, რომ EMT ტრანსფორმაციასთან ასოცირებული ფაქტორები უფრო მეტად ექსპრესირებულია მაშინ, როცა სიმსივნეს აქვს ღეროვანი-უჯრედული მახასიათებლები [17].

სიმსივნის პროგრესიისა და მეტასტაზირების გარდა EMT ასევე ასოცირებულია სიმსივნის თერაპიულ რეზისტენტობის ჩამოყალიბებასთან, თუმცა ეს პროცესები კარგად ცნობილი არ არის. სიმსივნის უფრო მეტი ღეროვანი უჯრედულობა ხასიათდება აპოპტოზის მიმართ მათი მეტი რეზისტენტულობით [16].

ძუძუს კიბოს მეტასტაზირების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის გავრცელების „ბადინგის - დაკვირტვის“ (Tumor Budding) სისტემა, რომელიც წარმოადგენს სიმსივნის მთავარი კერიდან განცალკევებით არსებული მცირე რაოდენობის სიმსივნური უჯრედების ჯგუფს. სიმსივნის ბადინგის არსებობა მიუთითებს დისტანციური მეტასტაზირების გაზრდილ რისკზე [18]. მოლეკულურმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ სიმსივნის ბადინგის „შვილური“ უჯრედები სწორედ ეპითელიურ-მეზენქიმური პროცესის ნაწილობრივი გამოვლინებაა, რადგან მათ ვიმენტინის ექსპრესიის უნარის მიუხედავად,

შესაძლოა ჯერ კიდევ ჰქონდეთ შენარჩუნებული ეპითელური მახასიათებლები და კვლავ აექსპრესირებდნენ ეპითელურ მარკერებს [18,19].

კვლევების სიმწირის გამო, დღესდღეობით არ არსებობს შეთანხმებული რეკომენდაცია ბადინგის როლისა და მნიშვნელობის შესახებ ძუძუს ინვაზიურ კარცინომებში, რაც საჭიროებს ამ კუთხით დამატებით კვლევებს. რასაც ვერ ვიტყვით კოლორექტული კარცინომების შესახებ. ამ უკანასკნელში კვლევათა სიუხვემ გამოავლინა, მეტად დახვეწილი და სტანდარტიზირებული გახადა რუტინული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისას, როგორც მისი შეფასების კრიტერიუმები, ასევე შედეგების მიხედვით მოსალოდნელი პრედიქტული ფაქტორები.

სიმსივნის ბადინგის სისტემის დახვეწა და სტანდარტიზება უმნიშვნელოვანესია ასევე მისი, როგორც ციფრული პათოლოგიის ნაწილად ქცევისათვის. ამ მიმართულებით კვლევები ძალიან მწირია. საჭიროა კლინიკური პათოლოგიებისა და ბიოინფორმატიკოსების კოლაბორაცია, რაც ციფრულად მათი აღმოჩენისა და შეფასების ავტომატიზების საშუალებას მოგვცემს და ეს თავის მხრივ სამომავლოდ დაზოგავს დიდი რაოდენით დროს. თავიდან ავირიდებთ ასევე დიაგნოსტიკის დროს არსებულ სუბიექტურობას და მეტად ზუსტს გავხდით დიაგნოსტიკას.

**სიმსივნის-მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები (TILs)** წარმოადგენს სიმსივნესა და მის მიმდებარე სტრომაში არსებულ მონონუკლეურ იმუნურ უჯრედებს სიმსივნის იმუნოგენურობის განსაზღვრისათვის (Tumour immunogenicity).

TILs შესაძლოა კლასიფიცირდეს, მისი ლოკაციიდან გამომდინარე, როგორც ინტრა-ეპითელური და სტრომული. ინტრა-ეპითელური (iTILs) ლიმფოციტები, მათი სიმსივნურ უჯრედებთან პირდაპირი კავშირის გამო, იქცევენ მეტ ყურადღებას, თუმცა, როგორც კვლევების უმრავლესობამ აჩვენა ჰემატოქსილინითა და ეოზინით შეღებილ ანათლებზე (H&E) სტრომული sTIL-ის ხარისხობრივი ანალიზი ასევე ინფორმატიულია [20].

ზოგიერთი კვლევის თანახმად, sTIL-ის კონცენტრაცია პოზიტიური პროგნოზური მარკერია თერაპიაზე სრული პასუხისა, სამმაგად-ნეგატიური ძუძუს სიმსივნეების (TNBC) შემთხვევაში და ასევე HER2-პოზიტიური (ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2) ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

ინტრასიმსივნური (iTILs) ჩვეულებრივ რაოდენობრივად დაბალია და მეტად ჰეტეროგენური სხვადასხვა ნიმუშებში და ასევე ნაკლებად ხილული H&E ტექნოლოგიით შეღებილ ანათლებში. აქედან გამომდინარე, საერთაშორისო იმუნო-ონკოლოგიური მიომარკერების სამუშაო ჯგუფის რეკომენდაციის მიხედვით, sTIL კონცენტრაცია (სტრომული ლიმფოციტები) წარმოადგენს რეკომენდებულ პარამეტრს მასპინძლის ორგანიზმის იმუნური პასუხის შეფასებისათვის [21].

მასპინძლის იმუნური, ანტი-სიმსივნური, პასუხის დომინანტ მექანიზმად განისაზღვრება ადაპტაციული ციტოტოქსიური T-უჯრედებით გაშუალებული პასუხი.

T უჯრედული პასუხი ეფექტორულ უჯრედებზე მთავარ ჰისტოშეთავსების ცილების კომპლექსთან (MHC) ასოციაციაში არსებული სიმსივნის-სპეციფიური ანტიგენების ამოცნობის შედეგია.

CD103 (aEh7 ინტეგრინი) ექსპრესირებულია CD8+ T უჯრედების ქვეტიპზე, და მისი ექსპრესია იმატებს უჯრედულ მიკროგარემოში ანტიგენის ამოცნობისას ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი B (TGF-B) სიჭარბის შემთხვევაში.

CD103 უკავშირდება მის ლიგანდს, E-კადჰერინს, ეპითელურ სიმსივნურ უჯრედებზე, რაც ხელს უწყობს ანტიგენ-სპეციფიური ლიმფოციტების მიმაგრებას

ეპითელურ სიმსივნეებში. CD103 უმნიშვნელოვანესია ანტიციტოტოქსიური T უჯრედულ აქტივობაში, რადგან ის საკონტაქო არეებში ლიტოკური გრანულების პოლარიზაციის (Lytic granule polarisation) ინიციაციას ახდენს. აქედან გამომდინარე, CD103 განისაზღვრება, როგორც მარკერი ანტიგენ-გააქტიურებული ეფექტორული T უჯრედებისა, რომლებიც შემდგომ ყალიბდებიან ქსოვილის-რეზიდენტი მეხსიერების T უჯრედებად (T<sub>rm</sub>). ამის გათვალისწინებით, CD103 არის უფრო ხშირად ექსპრესირებული ინტრასიმსივნურ iTILs-ში, სტრომულ sTIL-თან შედარებით [21].

აღსანიშნავია ის, რომ CD103+ iTILs რაოდენობა ასოცირებულია უკეთეს გადარჩენადობასთან სხვადასხვა სოლიდური სიმსივნეების მქონე პაციენტების შემთხვევაში და ასევე მას უფრო მაღალი პროგნოზული ღირებულება აქვს საერთო CD8+ TILs-ის მაჩვენებელთან შედარებით [21]. თუმცა, კვლევები ძალიან მწირია და მეტ დაზუსტებას საჭიროებს, თუ რა პროგნოზული ღირებულების შესაძლოა იყოს CD103+ TILs ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

საჭიროა განისაზღვროს CD103+ T ლიმფოციტების პროგნოზული ღირებულება სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს სიმსივნეებში და შედარდეს მისი მაჩვენებელი CD8+ ინტრასიმსივნური iTILs-ის მაჩვენებელთან, ასევე საჭიროა შესწავლილ იქნას TGF- $\beta$  იზოფორმების ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებზე, რათა განისაზღვროს CD103+ ინტრასიმსივნური ლიმფოციტების ჯგუფებზე მისი ეფექტი.

ბოლო რამდენიმე წლის მანძილზე EMT-ის როლი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში უფრო და უფრო მეტ ინტერესს იწვევს. ჯერ კიდევ ბევრი დეტალი რჩება გაურკვეველი, არა მარტო E-კადჰერინის როლის შესახებ, არამედ საკუთრივ EMT-ის კომპლექსური მრავალსაფეხუროვანი პროცესების დეტალების და ამ პროცესში მიკროგარემოში არსებული სხვადასხვა ელემენტების გავლენის, თუ მათი პროგნოზული ღირებულების შესახებ. EMT-გენური მახასიათებლები და ბიომარკერები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც პროგნოზული (რეზიდუული რისკი) და ასევე პრედიქტული საშუალებები. ძუძუს ინვაზიური კარცინომიდან მეტასტაზირებულ სიმსივნემდე პროგრესიის პოტენციალი შესაძლოა უკეთ იქნას გაგებული EMT ტრანსფორმაციის მექანიზმების უფრო დეტალური შესწავლით, რაც ასევე საშუალებას მოგვცემს ახალი თერაპიული გადაწყვეტილებების მიღებაში. დღესდღეობით არის სხვადასხვა სამკურნალო საშუალება, რომელიც ტესტირებას გადის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში და მოიხსენიება როგორც ანტი-EMT საშუალებები.

ამგვარად იმის შესწავლა, თუ რა მექანიზმით მიმდინარეობს ეპითელური უჯრედების ფენოტიპური და ქცევითი მახასიათებლების ცვლილებები და რა როლი აქვს ამ პროცესში სიმსივნის Tumor budding-ის სისტემას და ადგილობრივ მიკროგარემოს, კრიტიკულია ძუძუს კიბოს პათოგენეზის სიღრმისეულად შესასწავლად, რაც თავის მხრივ იძლევა იმედს უფრო ზუსტი პროგნოზული ბიომარკერების შექმნისა, ახალი თერაპიული ინტერვენციების კუთხით.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი - ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი 2018; ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო 2018 წელი; გვერდი 72;
2. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. Eur J Breast Health. 2019 Nov 20;16(1):39-43. doi: 10.5152/ejbh.2019.4997. PMID: 31912012; PMCID: PMC6939714.



3. Elena López-Miranda, José Manuel Pérez-García, Serena Di Cosimo, Etienne Brain, Maja Ravnik, Santiago Escrivá-de-Romaní, Maria Vidal, Joseph Gligorov, Simona Borštnar, Laura Calabuig, Miguel Sampayo-Cordero, Andrea Malfettone, Antonio Llombart-Cussac, Thomas M. Suter, Javier Cortés, Trastuzumab Emtansine Plus Non-Pegylated Liposomal Doxorubicin in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (Thelma): A Single-Arm, Multicenter, Phase Ib Trial, *Cancers*, 10.3390/cancers12123509,12,12,3509, 2020.
4. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Investig.* 2011;121:2750–2767. doi: 10.1172/JCI45014.
5. Jézéquel, P., Kerdraon, O., Hondermarck, H. *et al.* Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications. *Breast Cancer Res*21, 65 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1148-6>
6. Cancer Genome Atlas Network Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2016;490:61–70. doi: 10.1038/nature11412.
7. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview Domenico Ribatti \*, Roberto Tamma, Tiziana Annese; Department of Basic Medical Sciences, Neurosciences and Sensory Organs, University of Bari Medical School, Bari, Italy April 1 20202;
8. Micalizzi D., Ford H. Epithelial to mesenchymal transition in development of cancer. *Future Oncol.* 2009;8:1129–1143. doi: 10.2217/fon.09.94.
9. Al Saleh S., Al Mulla F., Luqmani Y.A. Estrogen receptor silencing induces epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer cells. *PLoS ONE*. 2011;6:65. doi: 10.1371/journal.pone.0020610.
10. Bouris P., Skandalis S.S., Piperigkou Z., Afratis N., Karamanou K., Aletras A.J., Moustakas A., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol.* 2015;43:42–60. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.008.
11. Fischer K., Durrans A., Lee S., Sheng J., Li F., Wong S.T., Choi H., El Rayes T., Ryu S., Troeger J., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature*. 2015;527:472–476. doi: 10.1038/nature15748.
12. Lombaerts M., van Wezel T., Philippo K., Dierssen J.W., Zimmerman R.M., Oosting J., van Eijk R., Eilers P.H., van de Water B., Cornelisse C.J., et al. E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *Br. J. Cancer*. 2016;94:661–671. doi: 10.1038/sj.bjc.6602996.
13. Onder T.T., Gupta P.B., Mani S.A., Yang J., Lander E.S., Weinberg R.A. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res.* 2008;68:3645–3654. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2938.
14. Abdulla T., Luna-Zurita L., de la Pompa J.L., Schleich J.M., Summers R. Epithelial to mesenchymal transition—The roles of cell morphology, labile adhesion and junctional coupling. *Comput Methods Progr. Biomed.* 2015 doi: 10.1016/j.cmpb.2013.05.018.
15. Srishti K., Susinjam B. Breast cancer stem cells, EMT and therapeutic targets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;453:112–116.
16. Sigurdsson V., Gudjonsson T. Endothelial induced EMT in breast epithelial cells with stem cells properties. *PLoS ONE*. 2011;6:65. doi: 10.1371/journal.pone.0023833.
17. Wang C, Mu Z, Chervoneva I, Austin L, Ye Z, Rossi G, Palazzo JP, Sun C, Abu-Khalaf M, Myers RE, et al. Longitudinally collected CTCs and CTC-clusters and clinical outcomes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161:83–94.
18. Voutsadakis IA. Prognostic role of tumor budding in breast cancer. *World J Exp Med.* 2018;8(2):12-17. Published 2018 Sep 7. doi:10.5493/wjem.v8.i2.12
19. Bostwick DG, de la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate.* 2013 May 15;55(3):187-93. doi: 10.1002/pros.10224.

20. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):179. Published 2020 Mar 4. doi:10.1186/s12885-020-6668-z
21. Park MH, Kwon SY, Choi JE, Gong G, Bae YK. Intratumoral CD103-positive tumour-infiltrating lymphocytes are associated with favourable prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Histopathology*. 2020 Oct;77(4):560-569. doi: 10.1111/his.14126. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32333690.

*შ. კეპულაძე, ი. კოხრეიძე, გ. ბურკაძე*

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ ПРОТОКОВОЙ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ И В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Грузия

**Резюме**

Опухоль молочной железы самая часто регистрируемая опухоль среди женщин в Грузии. Смертность среди пациентов с опухолью молочной железы часто (90%) вызвана способностью данной опухоли к инвазивному росту и дальнейшему метастазированию. Бытует мнение, что в основе обоих процессов лежит процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT), который представляет комплексный многоступенчатый процесс потери эпителиальными клетками полярности и клеточной адгезии с одновременным приобретением ими способностей к миграции, инвазивности и мезенхимальных характеристик. Кроме этого, предполагают, что в патогенезе карциномы молочной железы большое значение имеет "степень почкования опухоли" (Tumor Budding) и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. В данном критическом обзоре рассмотрены особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации протоковой инвазивной карциномы разных молекулярных подтипов в первичном очаге и в метастатических лимфатических узлах.

*შ. კეპულაძე; ი. კოხრეიძე; გ. ბურკაძე*

**ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა)**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველო

**რეზიუმე**

საქართველოში, ძუძუს კიბო ქალებში რეგისტრირებული კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა. ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინვაზიისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძვლად უდევს ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელიური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედული კავშირების დაკარგვისა და ამავდროულად მიგრაციის, ინვაზიურობისა და მეზენქიმური მახასიათებლების შექმნის კომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ ძუძუს კიბოს პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის "ბადინგს"- დაკვირტვისა (Tumor Budding) და სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას. წინამდებარე კრიტიკულ მიმოხილვაში, განხილულია ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში.

რ. თაბუკაშვილი, ვ. კაპეტივაძე, მ. ყუფარაძე, თ. ლაზაშვილი,  
ზ. მაღლაფერიძე, ი. ავალიანი

ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული უსიმპტომო იშემიის ზოგიერთი კლინიკური  
თავისებურება

შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, თსსუ

*R. TABUKASHVILI, V. KAPETIVADZE, M. KUPARADZE, T. LAZASHVILI,  
Z. MAGLAPHERIDZE, I. AVALLIANI*

**SOME CLINICAL FEATUIRES OF PHYSICAL STRESS INDUCED  
SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA**

Tbilisi State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

**SUMMARY**

**The aim** of the present study was to determine the pain perception threshold in silent myocardial ischemia induced by physical load, and evaluate izosorbid dinitrat and dilthiazem effect on the pain perception. In total, 58 male non-diabetic subjects were enrolled in the study. Based on the results of stress tests patent were divided into 3 groups:

**Methods:** Gr 1. – 14 patients (31,3%), mean age  $56 \pm 4,6$  (30 pts > 50 yrs, 15 pts < 50 yrs) – with ischemic depression of ST segment on the stress of ECG, no pain sensation. Gr 2. - 28 patients (41,37%), mean age  $42 \pm 5$  (33 pts > 50 yrs, 27 pts < 50 yrs) – in whom together with ischemia criteria angina developments was registered. Gr 3. - 16 patients (27,58%), mean age  $45 \pm 6,7$  (36 pts > 50yrs, 4 pts < 50 yrs) – with negative stress-test results. Perception threshold according to groups was as follows: Gr 1. –  $14,5 \pm 2,2$  sec; Gr 2. –  $7,1 \pm 3,2$  sec; Gr 3. –  $5,1 \pm 4$  sec. According to the age of patients we observed that in <50 yrs age group perception threshold was  $6,6 \pm 2,0$  sec. while in >50 yrs age group it was  $12,8 \pm 4,5$  sec. Arterial hypertension was observed in 6 Gr. 1, and 28 Gr. 2 patients. We registered that in the presence of arterial hypertension pain perception index was  $12,8 \pm 3,2$  sec, while in its absence – only  $5,4 \pm 2,1$  sec. ( $P < 0,05$ ).

The results obtained indicate that in patients with silent ischemia on stress ECG the pain perception threshold increased (from  $6,7 \pm 1,67$  to  $15,1 \pm 1,9$ ); in patients with symptomatic myocardial ischemia on stress ECG the pain perception threshold decreased (from  $25,3 \pm 1$  to  $11,7 \pm 2,7$ ). Treatment with anaprilin and izosorbid dinitrate caused the increase in the pain perception threshold, while diltiazem therapy had no effect on pain perception.

უსიმპტომო იშემიის ქვეშ იგულისხმება მიოკარდიუმის პერფუზიის, ფუნქციის ან ელექტრული აქტივობის გარდამავალი დარღვევა, რომელსაც თან არ ახლავს სტენოკარდიული შეტევა ან მისი ექვივალენტი. მიოკარდიუმის უსიმპტომო იშემიას გააჩნია არასასურველი პროგნოზული მნიშვნელობა და ის საჭიროებს ისეთივე აქტიურ მკურნალობას, როგორსაც არასტაბილური სტენოკარდია.

კლინიკური თავისებურებების გამო უსიმპტომო იშემიის გამოვლენა გარკვეულ სიმნელებთან არის დაკავშირებული. თუ არასტაბილური სტენოკარდიის შემთხვევაში ავადმყოფები აქტიურად მიმართავენ ექიმს, უსიმპტომო იშემიის აღმოჩენა უფრო ხშირად ხდება შემთხვევით [7]. მისი გამოვლენა ხდება ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევების დროს სპეციალური კითხვარების მეშვეობით.

იშემიის ამ ფორმის გამოვლენის შემთხვევაშიც კი მას არც თუ იშვიათად არ ექცევა ჯეროვანი ყურადღება.

აქედან გამომდინარე - ეს საკითხი თანამედროვე მედიცინის გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს. ამავე დროს უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ჯერ კიდევ საბოლოოდ არაა დადგენილი უსიმპტომო იშემიის წარმოშობის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები [8].

უკანასკნელ წლებში უსიმპტომო იშემიის პრობლემა განსაკუთრებით აქტიურად შეისწავლება, რადგანაც დადგენილია მისი ფართო გავრცელება და მძიმე პროგნოზული მნიშვნელობა. უსიმპტომო იშემიის მძიმე შედეგებიდან გამომდინარე, მწვავედ დგას საკითხი მისი მკურნალობისა და პროფილაქტიკის შესახებ. კლინიკური დაკვირვებებიდან ჩანს, რომ არასტაბილური სტენოკარდიის სინდრომის მკურნალობის შემდეგაც, ხშირად, რჩება უსიმპტომო იშემიის ეპიზოდები [1]. ამიტომ მკურნალობა ყოველთვის არ აუმჯობესებს გულის იშემიური დაავადების პროგნოზს. არ არის საბოლოოდ დადგენილი, თუ როგორი უნდა იყოს უსიმპტომო იშემიის მედიკამენტოზური მკურნალობა. ლიტერატურაში მონაცემები, სხვადასხვა პრეპარატის გამოყენების თაობაზე, ხშირად ერთმანეთის საწინააღმდეგოა [2]. იშემიის ამ ფორმის გამოვლენის შემთხვევაში კი მას, არც თუ იშვიათად, არ ექცევა ჯეროვანი ყურადღება.

**კვლევის მიზანს** შეადგენდა ფიზიკური დატვირთვით ინდუცირებული უსიმპტომო იშემიის შემთხვევაში ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის ზოგიერთი კლინიკური თავისებურებების დადგენა სითბური მეთოდით - სიცივის სინჯის გამოყენებით, კერძოდ ჰემოდინამიკის რეაქციის შესწავლა, ასევე ანაპრილინით, დილთიაზემით, იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის გავლენის შესწავლა ტკივილის აქტივაციის ზღურბლზე. გამოკვლევისთვის პაციენტებს შორის გამოიყო სამი ჯგუფი.

**კვლევის მასალები:** გამოვიკვლიეთ 58 პაციენტი საქართველის საპატრიარქოს თერაპიული კლინიკის ბაზაზე. ავადმყოფები გაყოფილი იყო სამ ჯგუფად: I-ჯგუფი (14 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი -  $56 \pm 4.6$  წელი) სხვადასხვა სომატიური პათოლოგიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით გამოუვლინდათ ეკგ-ზე ST-სეგმენტის დეპრესია. II-ჯგუფი (28 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი  $42 \pm 5$  წელი) არასტაბილური სტენოკარდიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით დაუდგინდა ST-სეგმენტის იშემიური დეპრესია. III-ჯგუფი: ფიზიკური დატვირთვის ტესტით არ იყო გამოვლენილი ST-სეგმენტის დეპრესია, ამ ჯგუფში შევიდა ნეიროცირკულატორიული დისტონიით შეპყრობილი 16 პირი (საშუალო ასაკი  $45 \pm 6,7$  წელი).

**კვლევის მეთოდები:** ავადმყოფებს უტარდებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის დადგენა სითბური მეთოდით, სიცივის სტანდარტული სინჯით. ჩვილების გამოკითხვა წარმოებდა კითხვარით, ზოგიერთი მედიკამენტით პროვოცირებისას ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის დადგენა.

არტერიული ჰიპერტენზია აღენიშნებოდა I ჯგუფის 6 და II ჯგუფის 13 ავადმყოფს. ტკივილის პერცეფციის მაჩვენებლები არტერიული ჰიპერტონიის შემთხვევაში და მის გარეშე შემდეგია:  $12,8 \pm 3,2$  და  $5,4 \pm 2,1$  წმ. შესაბამისად ( $p < 0,05$ ) ტკივილის პერცეფცია I ჯგუფში შეადგენდა  $14,4 \pm 2$  წმ. II ჯგუფში  $7,5 \pm 3,2$  წმ., მე- III  $5,1 \pm 4,1$  წმ. I ჯგუფში ტკივილის შგრძნების ზღურბლი სარწმუნოდ უფრო მეტია, ვიდრე ორ დანარჩენში ( $p < 0,05$ ).

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფებს ყოველდღიურ ცხოვრებაში აღნიშნებოდათ გარკვეული ჩვილები, რომლებსაც ისინი პრაქტიკულად არ აქცევდნენ ყურადღებას და რომელთა გამოვლენა საჭიროებდა სპეციალურ, მიზანდასახულ გამოკითხვას. ამ ჩვილების ჩამონათვალი და სიხშირე მოყვანილია სურათი 1-ზე.

**სურათი 1. ჩივილები და სიხშირე**

	ჩივილები	I ჯგუფი (14 ავადმყოფი)	II ჯგუფი (28 ავადმყოფი)	III ჯგუფი (16 ავადმყოფი)
1	ზეწოლის შეგრძნება გულმკერდში - პაციენტი ვერაფერს ვერ უკავშირებს	4 (28,57%)	10 (35,71%)	6 (37,5%)
2	ყრუ, არაშემაწუხებელი ტკივილი გულმკერდში, რომელიც თანდათან იწყება და უეცრად ქრება	6 (42,85%)	12 (42,65%)	2 (9,87%)
3	ყრუ, არაშემაწუხებელი ტკივილი გულმკერდში, რომელიც თანდათან იწყება და თანდათან ქრება	4 (28,57%)	5 (17,85%)	9 (56,25%)
4	შებოჭილობა, რომელიც იცვლება სიმსუბუქის შეგრძნებით	4 (28,57%)	11(39,28%)	4 (25,0%)
5	გულისცემის აჩქარების ეპიზოდები დღის განმავლობაში	3 (21,42%)	9 (32,14%)	6 (37,5%)
6	გულისცემის აჩქარება დილაობით სიცივეში გასვლისას	4 (28,57%)	7 (25,0%)	3 (18,75%)
7	ხანმოკლე, არაშემაწუხებელი ჩხვლეტის შეგრძნების ეპიზოდები გულმკერდში დღის განმავლობაში	5 (35,71%)	9 (32,14%)	5 (31,25%)
8	შებოჭილობა მკლავებში და ბეჭებში, რასაც პაციენტი ვერაფერს ვერ უკავშირებს	3 (21,42%)	6 (21,42%)	7 (43,75%)
9	ზოგადი სისუსტის ხანმოკლე ეპიზოდები	5 (35,71%)	14 (50,0%)	2 (12,5%)
10	პერიოდულად უსიამოვნო შეგრძნება გულმკერდში დატვირთვაზე ან ემოციაზე	5 (35,71%)	13 (46,42%)	2 (12,5%)
11	დისკომფორტის შეგრძნება ეპიგასტრიუმში	5 (35,71%)	14 (50,0%)	1 (6,65%)
12	ჰაერის უკმარისობის ეპიზოდები დატვირთვაზე ან ემოციებზე	4 (28,57%)	12 (42,85%)	3 (18,75%)
13	გარდამავალი დაბუყების შეგრძნება კიდურებში	6 (42,85%)	13 (46,42%)	2 (12,5%)
14	სუსტი ტკივილი ან უსიამოვნო შეგრძნება გულმკერდში, რომელიც ქრება დატვირთვაზე	8 (57,14%)	8 (28,57%)	2 (12,5%)
15	შებოჭილობა იცვლება სიმსუბუქის შეგრძნებით	6 (42,85%)	12 (42,85%)	2 (12,5%)
16	გულისცემის გამოვარდნის შეგრძნება დილაობით	6 (42,85%)	9 (32,14%)	3 (18,75%)
17	გულისცემის გამოვარდნის შეგრძნება დღის განმავლობაში	2 (14,28%)	13 (46,42%)	6 (37,5%)
18	შრომისუნარის დაქვეითება	6 (42,85%)	5 (17,85%)	5 (31,25%)
19	შინაგანი დაძაბულობა	3 (21,42%)	9 (32,14%)	7 (43,75%)
20	სუსტი ტკივილი ან უსიამოვნო შეგრძნება დილაობით	6 (42,85%)	13 (46,42%)	2 (12,5%)
21	სტენოკარდია სიცივეზე	4 (28,57%)	20 (71,42%)	

**შედეგები:** სურათიდან ჩანს, რომ მე-II ჯგუფში ნაკლები სიხშირით გვხვდებოდა სიმპტომები №1,3,4,5,6,8,12,17,19,21 და უფრო მაღალი სიხშირით სიმპტომები №2,7,9,10,11,13,14,15,16,18,20. ეს სიმპტომები გაცილებით უფრო იშვიათად გვხვდებოდა მე-III საკონტროლო ჯგუფში. ამიტომ ჩატარებული იქნა აღნიშნული ჩივილების ანალიზი მათი სენსიტიურობის და სპეციფიურობის დასადგენად.

I ჯგუფში მაღალი სპეციფიურობით ხასიათდება სიმპტომები 2,13,14,15,16,18,20, მე-II ჯგუფში - 9,10,11,13,17,20,21 შესაბამისად. ამ ნიშნებს III ჯგუფის ავადმყოფებში გააჩნია მეტად დაბალი სენსიტიურობა და სპეციფიურობა.

ამგვარად, მიუხედავად იმისა, რომ I ჯგუფის ავადმყოფებს სტრეს-ტესტით დაუდგინდათ მხოლოდ ST - სეგმენტის დეპრესია, ამ პირებს მაინც აქვთ ჩივილები ყოველდღიურ ცხოვრებაში, რომლებიც მე - II ჯგუფთან შედარებით ხასიათდებიან დაბალი სენსიტიურობით და სპეციფიურობით. ამიტომ მნიშვნელოვანია მათი იდენტიფიკაცია, ვისაც აქვს უსიმპტომო იშემიის ეპიზოდები.

სიცვიის სინჯი ჩაუტარდა I ჯგუფის 8, II ჯგუფის 10 და მე-III ჯგუფის 7 ავადმყოფს. I ჯგუფში სინჯი დადებითი აღმოჩნდა 5, II ჯგუფში 2, მე-III ჯგუფში-0 ავადმყოფს. როგორც ჩანს, სიცვიის სინჯი უფრო დადებითია I ჯგუფში. თუ მხედველობაში მივიღებთ ამ სინჯის მაღალ სპეციფიურობას ანგიოსპაზმის პროვოცირების მხრივ (88%), შეიძლება ვიფიქროთ, რომ I ჯგუფის პაციენტები უფრო მიდრეკილნი არიან კორონაროსპაზმისადმი.

ავადმყოფებს, ფიზიკური სტრეს-ტესტით გამოვლენილი უსიმპტომო იშემიით (I ჯგუფი), აღენიშნებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის მომატება ანაპრილინით და იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის შემდეგ. მკურნალობა დილთიაზემით მოქმედებდა ტკივილის აღქმის ზღურბლზე.

მე-II ჯგუფის ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის დაქვეითება (მკურნალობამდე  $8,3 \pm 3,1$ ; მკურნალობის შემდეგ- $15,7 \pm 2,7$ ).

ტკივილის პერცეფციის ზღურბლი წამებში	პრეპარატი	P
მკურნალობამდე - $6,7 \pm 1,67$ მკურნალობის შემდეგ - $15,1 \pm 1,9$	ანაპრილინი	<0,05
მკურნალობამდე - $8,8 \pm 2,0$ მკურნალობის შემდეგ - $10,2 \pm 1,8$	დილთიაზემი	>0,05
მკურნალობამდე - $7,7 \pm 1,55$ მკურნალობის შემდეგ - $12,8 \pm 1,7$	იზოსორბიდ დინიტრატი	<0,05

**განხილვა:** დადგენილია, რომ ზოგიერთ ავადმყოფში იშემია გამოიხატება კლასიკური სტენოკარდიით, სხვებში სტენოკარდიის ექვივალენტით. მაგრამ ზოგიერთ ავადმყოფში მიოკარდიუმის იშემიის ეპიზოდები სავსებით უსიმპტომოდ მიმდინარეობს [3]. ასეთ ავადმყოფებს აღენიშნებათ ტკივილის შეგრძნების მაღალი ზღურბლი, კანის ელექტრული გაღიზიანების და წინამხრის იშემიის საპასუხოდ, განსხვავებით იმ ავადმყოფებისაგან, რომლებსაც მიოკარდიუმის იშემია უმჟღავნდებათ ტკივილის სინდრომით. აქედან მოყოლებული, უსიმპტომო იშემიის მთავარ მიზეზად ითვლება ტკივილის პერცეფციის ინდივიდუალური თავისებურება [10].

ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემების მიხედვით ტკივილის აღქმა დამოკიდებულია იმპულსაციის ორ მახასიათებელზე: ინტენსივობასა და სპეციფიურობაზე [4]. ტკივილის შეგრძნება ჩნდება მაშინ, როდესაც პათოლოგიური იმპულსები იმდენად ინტენსიურია, რომ



აჭარბებენ შემაკავებელ ზღურბლს, სპეციფიკურ ნოციცეპტიური რეცეპტორების დაბოლოებებში [9].

რიგი კვლევების მონაცემებით ტკივილის სინდრომის არარსებობა იშემიის ეპიზოდის შემთხვევაში აიხსნება იშემიის არასაკმარისი ინტენსივობით. ცნობილია, რომ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის ჩატარებისას სტენოკარდიის აღმოცენებას რამდენიმე წამით ან წუთითაც კი წინ უსწრებს ST-სეგმენტის უტკივილო დეპრესია. ამ დროის ST-ინტერვალი იშემიის გაჩენიდან ტკივილის დაწყებამდე ასახავს უსიმპტომო იშემიის პერიოდს [5].

საბოლოოდ დადგენილ იქნა, რომ კორონარული არტერიების ოკლუზიის ერთნაირი ხარისხის პირობებში, შესაძლებელია წარმოიშვას იშემიის როგორც მტკივნეული, ისე უტკივილო ეპიზოდები [6].

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ავადმყოფებს ფიზიკური სტრეს-ტესტით გამოვლენილი უსიმპტომო იშემიით (I ჯგუფი) აღენიშნებოდათ ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის მომატება ანაპრილინით და იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის შემდეგ. მკურნალობა დილთიაზემით არ მოქმედებს ტკივილის აღქმის ზღურბლზე.

**დასკვნა:** ავადმყოფები, რომლებსაც აღენიშნებათ უსიმპტომო იშემიის ეპიზოდები და ტკივილის პერცეფციის მაღალი ზღურბლი, სიცივით ინდუცირებულ სიმპატიკურ სტიმულაციაზე პასუხობენ შესუსტებული ჰემოდინამიკური რეაქციით, განსხვავებით ჯანმრთელებისგან და არასტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულებისგან.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Anderson KL, Shah NA, Gallegos M, Chiang IH. Asymptomatic ST elevation. *Heart Lung*. 2018 Jul - Aug; 47(4):363-365.
2. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020 Sep 6;9(9):2880.
3. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019 Feb;51(2):142-147.
4. Zhdan VM, Holovanova IA, Filatova VL, Khorosh MV. Medical evaluation of efficiency of optimized models for early detection and primary prevention of cardiovascular diseases. *Wiad Lek*. 2017;70(3 pt 1):433-438.
5. Murphy BM, Worcester MU, Goble AJ, Mitchell F, Navaratnam H, Higgins RO, Elliott PC, Le Grande MR. Lifestyle and physiological risk factor profiles six weeks after an acute cardiac event: are patients achieving recommended targets for secondary prevention? *Heart Lung Circ*. 2011 Jul;20(7):446-51.
6. Kanorskii SG, Smolenskaya NV. [Triple antianginal combinations in the treatment of elderly and senile patients with stable angina]. *Ter Arkh*. 2016;88(12):33-40.
7. Choi KH, Lee JM, Park I, Kim J, Rhee TM, Hwang D, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Jeong DS, Cho YH, Kim WS, Sung K, Jang MJ, Sung JD, Choi JH, Choi SH, Koo BK, Lee YT, Kim EK, Chang SA, Park SJ, Choi JO, Lee SC, Park SW, Cho YS, Choi JY, Gwon HC, Oh JK. Comparison of long-term clinical outcomes between revascularization versus medical treatment in patients with silent myocardial ischemia. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 15; 277:47-53.
8. Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The clinical significance of continuous ECG (ambulatory ECG or Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Sep-Oct;56(2):195-202.
9. Petretta, M., Fiumara, G., Petretta, M.P. *et al*. Detection of silent myocardial ischemia: Is it clinically relevant?
10. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WP, Soman P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2013.

*Р. ТАБУКАШВИЛИ, В. КАПЕТИВАДЗЕ, М. КУПАРАДЗЕ, Т. ЛАЗАШВИЛИ,  
З. МАГЛАПЕРИДЗЕ, И. АВАЛИАНИ*

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕССИМПТОМНОЙ ИШЕМИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКИМИ СТРЕСС-СИМПТОМАМИ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Департамент Пропедевтики  
Внутренних Болезней.

### **Резюме**

Цель исследования: Определение некоторых клинических особенностей индуцированной бессимптомной ишемии под влиянием физических напряжений, тепловыми методами – холодной пробой. Определяли, в частности, гемодинамику, а также влияние анаприлина, Дилтиазема, изосорбида динитрата на активацию порога боли.

Материал и методы: I группа (14 больных, средний возраст -  $56 \pm 4,6$  лет) с различными соматическими заболеваниями, у которых при физической нагрузке обнаружилось на ЭКГ – депрессия ST-сегмента. II группа (28 больных, средний возраст -  $42 \pm 5$  лет) нестабильной стенокардией, при физической нагрузке обнаружилось на ЭКГ – депрессия ST-сегмента. III группа (16 больных, средний возраст -  $45 \pm 6,7$  лет) нейроциркулярной дистонией у которых при физической нагрузке не обнаружилось на ЭКГ - депрессия ST-сегмента.

Результаты: Артериальная гипертензия наблюдалась у 6 больных I группы и у 13 больных II группы. Порог болевой чувствительности отмечался при артериальной гипертензии и без наличия нее:  $12,8 \pm 3,2$  и  $5,4 \pm 2,1$  сек. Соответственно ( $p < 0,05$ ). порог боли в I группе был  $14,4 \pm 2$  сек., во II группе -  $7,5 \pm 3,2$  сек. в III группе -  $5,1 \pm 4,1$  сек. В I группе порог болевой чувствительности достоверно был больше, чем в двух остальных ( $p < 0,05$ ).

Выводы: у больных с бессимптомной ишемией и высоким порогом болевой чувствительности отмечается пониженная гемодинамическая реакция на симпатическую стимуляцию холодом по сравнению с группами больных нейроциркулярной дистонией и нестабильной стенокардией.

*რ. თაბუკაშვილი, ვ. კაპეტივაძე, მ. კუპარაძე, თ. ლაზაშვილი,*

*ზ. მაგლაპერიძე, ი. ავალიანი*

**ფიზიკური სტრეს-ტესტით ინდუცირებული უსიმპტომო იშემიის ზოგიერთი კლინიკური თავისებურება**

შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, თსსუ

### **რეზიუმე**

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიზიკური დატვირთვით ინდუცირებული უსიმპტომო იშემიის შემთხვევაში ტკივილის პერცეფციის ზღურბლის ზოგიერთი კლინიკური თავისებურებების დადგენა სითბური მეთოდით - სიცივის სინჯის გამოყენებით - კერძოდ ჰემოდინამიკის რეაქციის შესწავლა სიცივის სინჯით, ასევე ანაპრილინით, დილთიაზემით, იზოსორბიდ დინიტრატით მკურნალობის გავლენის შესწავლა ტკივილის აქტივაციის ზღურბლზე. დაკვირვება წარმოებდა სამი ჯგუფზე: I-ჯგუფი (14 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი -  $56 \pm 4.6$  წელი) სხვადასხვა სომატიური

პათოლოგიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით გამოუვლინდათ ეკგ-ზე ST-სეგმენტის დეპრესია. II-ჯგუფი (28 ავადმყოფი, საშუალო ასაკი  $42 \pm 5$  წელი) არასტაბილური სტენოკარდიით, რომლებსაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტით დაუდგინდა ST-სეგმენტის იშემიური დეპრესია. III- ჯგუფი: ფიზიკური დატვირთვის ტესტით არ იყო გამოვლენილი ST-სეგმენტის დეპრესია, ამ ჯგუფს შეადგენდა 16 პირი, ნეიროციკულატორიული დისტონიით (საშუალო ასაკი  $45 \pm 6,7$  წელი).

შედეგები: არტერიული ჰიპერტენზია აღენიშნებოდა I ჯგუფის 6 და II ჯგუფის 13 ავადმყოფს. ტკივილის პერცეფციის მაჩვენებლები არტერიული ჰიპერტონიის შემთხვევაში და მის გარეშე:  $12,8 \pm 3,2$  და  $5,4 \pm 2,1$ წმ. შესაბამისად ( $p < 0,05$ ). ტკივილის პერცეპცია პირველ ჯგუფში შეადგენდა  $14,4 \pm 2$ წმ. II ჯგუფში  $7,5 \pm 3,2$  წმ. III  $5,1 \pm 4,1$  წმ. I ჯგუფში ტკივილის შგრძნების ზღურბლი სარწმუნოდ უფრო მეტია, ვიდრე ორ დანარჩენში ( $p < 0,05$ ).

ამგვარად, ავადმყოფები, რომლებსაც აღენიშნებათ უსიმპტომო იშემიის ეპიზოდები და ტკივილის პერცეფციის მაღალი ზღურბლი, სიცივით ინდუცირებულ სიმპატიკურ სტიმულაციაზე პასუხობენ შესუსტებული ჰემოდინამიკური რეაქციით, განსხვავებით ნეიროციკულარული დისტონიით და არასტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულებისგან.



*ნატო კორსანტია, ა.კაციტაძე, ნ.კილაძე, ნ.ცისკარიშვილი, მ.თევზაძე,  
ნ.ადამაშვილი, ნინო კორსანტია*

**ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზი მარტივი ჰერპესის ფონზე - კლინიკური შემთხვევა  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი**

*NATO KORSANTIA, AL. KATSITADZE, N.KILADZE, N.TSISKARISHVILI, M.TEVZADZE,  
N.ADAMASHVILI, NINO KORSANTIA*

**PITYRIASIS ROSEA GIBERT AND HERPES SIMPLEX – CLINICAL CASE**

Tbilisi State Medical Centre

#### SUMMARY

Pityriasis rosea (PR) is a dermatological disorder seen commonly in clinical practice. Despite its prevalence and benign nature, there are still times when this common disorder presents in an uncommon way or course posing diagnostic or management problems for the physician. The etiopathogenesis of PR has always been a dilemma, and extensive research is going on to elicit the exact cause. This review and case report focus mainly on the difficult aspects of this benign common disorder such as etiopathogenesis, atypical manifestations, recurrent cases, differential diagnosis and treatment.

ვარდისფერი პიტირიაზი (PR) პაპულო-სქვამოზური დაავადებაა, რომელიც პირველად 1798 წელს რობერტ ვილანმა აღწერა, თუმცა სხვა ტერმინოლოგიით [1]. 1860

წელს კი ჟიბერმა დაახასიათა მისი კონკრეტული, ლაქოვანი ფორმა (Gibert CM. *Traité Pratique Des Maladies de La Peau et de La Syphilis, Volume 2.* H. Plon, Paris, France; 1860).

დაავადება ჩვეულებრივ იწყება დიდი ზომის ერთემატოზული, ქერცლით დაფარული ლაქით, რომელსაც ეწოდება ჰერალდის ბალთა ან დედისეული ლაქა, რასაც მოსდევს მრავალი, მეორადი, მცირე ზომის ერთემატოზული აქერცლილი ლაქები, რომლებიც განლაგებულია ძირითადად გულმკერდსა და ზურგზე. ჩვეულებრივ, გამონაყარს წინ უძღვის ყელის ტკივილი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები, ცხელება და ართრალგია. ამასთან, ვინაიდან პროდრომი შეიძლება იყოს მსუბუქი და გამონაყარი მოგვიანებით განვითარდეს, პაციენტმა შეიძლება არც კი მიაქციოს სათანადო ყურადღება ანამნეზს. PR-ის სავარაუდო სიხშირე 0,5-2%-ს შეადგენს და გვხვდება ორივე სქესში, 15-30 წლის ასაკში, თუმცა ასევე ხშირად გვხვდება ხანდაზმულებში და ბავშვებში. [3] დაავადება უმეტეს შემთხვევაში, 2-8 კვირაში გადის. დაფიქსირებულია ოჯახური კლასტერები, აღსანიშნავია რომ დაავადება უფრო ხშირია ზამთარში.

PR დიაგნოზი და მართვა ჩვეულებრივ ადვილია, თუმცა არსებობს გარკვეული ასპექტები, რომელთა წინაშეც დგება დერმატოლოგი ყოველდღიურ პრაქტიკაში. ამიტომ წარმოდგენილი მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევის აღწერა მოწოდებულია ვარდისფერი პიტირიაზის ზოგიერთი ასპექტის უფრო ძირფესვიანი შეფასებისთვის.

ბოლო წლების განმავლობაში უამრავი ჰიპოთეზა იქნა გამოთქმული PR-ის ზუსტი მიზეზის შესახებ, რაც მოიცავს როგორც ინფექციურ აგენტებს, როგორცაა ვირუსები, ბაქტერიები, სპიროქეტები და არაინფექციურ მდგომარეობებს, როგორცაა ატოპია და აუტოიმუნიტეტი.

არსებობს მრავალი ფაქტორი, რომლებიც მიუთითებენ ინფექციური ეტიოლოგიის შესაძლებლობაზე, როგორცაა სეზონური ვარიაციები, პროდრომის არსებობა, ზოგიერთ შემთხვევაში ოჯახური კლასტერები და ჰერალდის ბალთა (რაც შეიძლება კორელაციაში იყოს ორგანიზმის ინოკულაციასთან), რომელსაც მოყვება მეორადი გამონაყარი და იშვიათი რეციდივები. ამასთან, მიუხედავად მრავალი მცდელობისა, მაინც არ არსებობს სარწმუნო მტკიცებულება ამ ინფექციის რომელიმე კონკრეტული ერთი ინფექციური აგენტის შესახებ. ამ მიზეზამ გამოიწვია რიგი ორგანიზმების შეფასება, როგორცაა ციტომეგალოვირუსი (CMV), ებშტეინ – ბარის ვირუსი, პარვოვირუსი B19, პიკორნავირუსი, გრიპის და პარაგრძის ვირუსები, Legionella spp., Mycoplasma spp. და Chlamydia spp. ინფექციები; ამასთან, არსებობს მტკიცებულებები, რომ PR არ არის დაკავშირებული მათთან [4, 8]

ბოლო პერიოდში სულ უფრო იზრდება მტკიცებულებები, რომლებიც მიანიშნებს ადამიანის ჰერპესის ვირუსის (HHV) როლზე PR პათოგენეზში. 1997 წელს Drago et al. პირველად გამოთქვა აზრი HHV 7-ის როლზე PR ეტიოლოგიაში, PR პაციენტების (და არა კონტროლის) შრატსა და პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში HHV 7-ის აღმოჩენით, რაც მიუთითებს სავარაუდო მიზეზობრივ კავშირზე. [5]

Watanabe et al. ჩაატარა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR) HHV 6, HHV 7 და CMV დნმ-ის დასადგენად 14 PR პაციენტში, სადაც HHV 7 დნმ აღმოჩნდა დაზიანებულ კანში (93%), არადაზიანებულ კანში (86%), ნერწყვში (100%), პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების (83%) და შრატის (100%) ნიმუშებში, ხოლო HHV 6 დნმ დაფიქსირდა დაზიანებულ კანში (86%), არადაზიანებულ კანში (79%), ნერწყვში (80%), პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების (83%) და შრატის (88%) ნიმუშებში. CMV არ დაფიქსირდა არცერთ ჩამოთვლილ ნიმუშში [6].

ავტორებმა ასევე განაცხადეს, რომ ვინაიდან ვირუსი ნერწყვში იქნა აღმოჩენილი, პაციენტებს ჰქონდათ უფრო მეტად რეაქტივაცია, ვიდრე პირველადი ინფექცია, რადგან სანერწყვე ჯირკვლები რეზერვუარად მოქმედებს მხოლოდ ადრე ინფიცირებულ პირებში. გარდა ამისა, დაზიანებულ კანში ამ ვირუსების მცირე დონემ გამოიწვია ჰიპოთეზა, რომ ეს ვირუსები არ აზიანებენ უშუალოდ კანის უჯრედებს და PR რეალურად რეაქტიული რეაქციის შედეგია სისტემური ვირუსული რეპლიკაციისთვის. მიჩნეულია, რომ ვირუსული ინფექციების აქტივაცია ხდება იმუნური სისტემის დათრგუნვის ფონზე. ამიტომაც ჰიპოთეზის სახით შესაძლებელია ვარაუდი, რომ ვარდისფერი პიტირიაზის დასაწყისი შეიძლება კავშირში იყოს იმუნური სისტემის დათრგუნვასთან, გამოწვეული სხვადასხვა მიზეზის გამო [12,13].

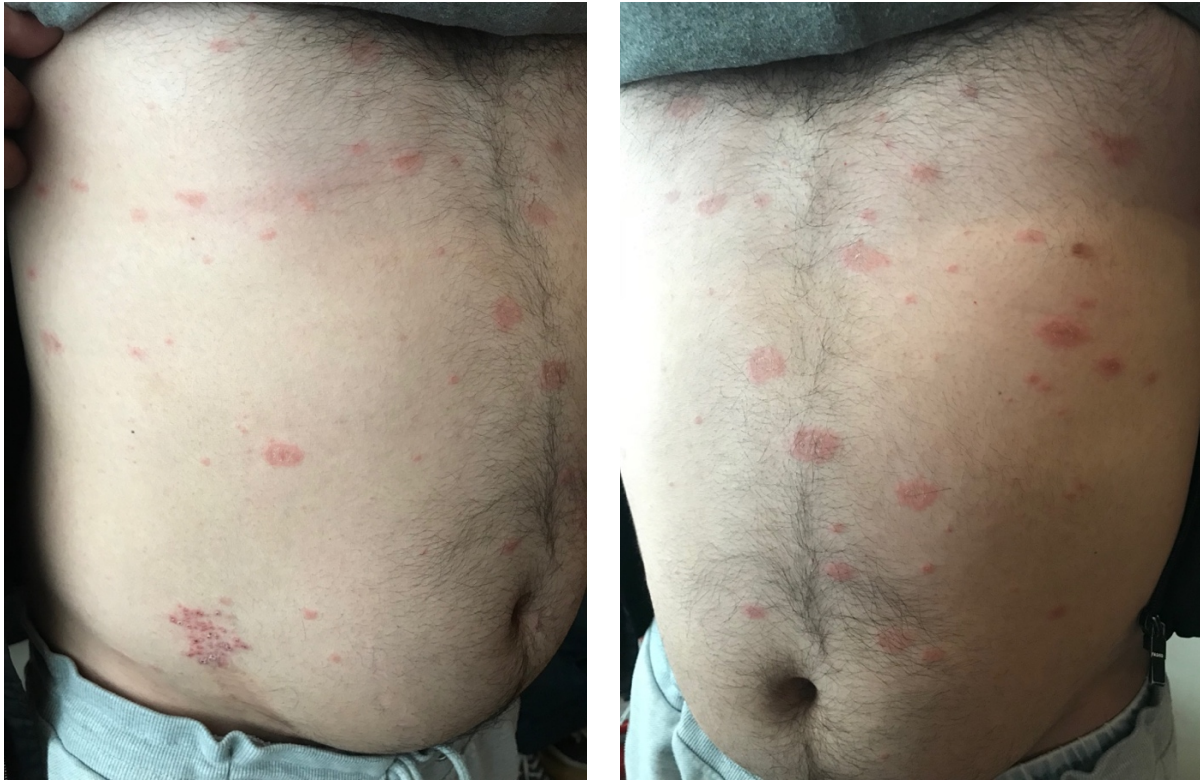
PR-ის ატიპიური გამოვლინებები ჩვეულებრივ გვხვდება დერმატოლოგიურ პრაქტიკაში და უნდა გვახსოვდეს, რომ ამ ვარიანტების უმეტესობა ატიპიურია მორფოლოგიაში და არა პროგნოზში. ატიპიური ფორმების სიხშირე 20% -ს შეადგენს [15]. ატიპიურობა შეიძლება გამოიხატებოდეს მორფოლოგიაში, ზომაში, განაწილებაში, მიმდინარეობაში ან სიმპტომებში. ზოგი ავტორი მიიჩნევს, რომ ბავშვები უფრო მეტად არიან განწყობილნი ატიპიური ვარიანტების მიმართ, ვიდრე მოზრდილები [7]. ატიპიურ ვარიანტებს მიეკუთვნება ვეზიკულური, პურპურული, ურტიკარიული, ლიქენოიდური, გენერალიზებული, მრავალფორმიანი ექსუდაციური ერითემის მსგავსი, ფოლიკულური, გიგანტური, ექსფოლიაციური ფორმები [9].

ითვლება, რომ PR-ის განმეორება იშვიათია და მეორე ეპიზოდი კვლევებით დაფიქსირებულია პაციენტთა 1-3% -ში. მრავალჯერადი განმეორება (>2) ითვლება ძალიან იშვიათად. რეციდივის ზუსტი ეტიოლოგია არ არის ცნობილი, მაგრამ თვლიან, რომ სხვა HHV ვირუსების მსგავსად (varicella zoster virus და Epstein-Barr virus), რომლებიც დაკავშირებულია რეაქტივაციასთან; HHV6 და HHV7 - ის რეაქტივაცია შეიძლება იყოს პასუხისმგებელი განმეორებით ეპიზოდებზე [10]

ვარდისფერი პიტირიაზის დიაგნოზის დროს უნდა გამოირიცხოს ისეთი დაავადებები, როგორცაა: მეორადი სიფილისი, დერმატოფიტია, წვეთოვანი ფსორიაზი, ნუმულარული ეგზემა, ქვემწვავე მგლურა, კანის T-უჯრედოვანი ლიმფომა. იშვიათი მდგომარეობები: წითელი ბრტყელი ლიქენი, ცენტრიდანული ერითემა, ნაირფეროვანი პიტირიაზი, ტოქსიდერმია, ვასკულიტი [11].

ვარდისფერი პიტირიაზის მკურნალობა სიმპტომურია. იმის გათვალისწინებით, რომ დაავადება უმეტესად გართულებების გარეშე თავისით გადის, სისტემური მკურნალობის სქემები არ გამოიყენება. მაგრამ გავრცელებული, გამოხატული სიმპტომების დროს დამატებით ინიშნება ანტიჰისტამინები. ანტიბიოტიკების და ანტივირუსული პრეპარატების გამოყენება დაფიქსირდა მხოლოდ იმ კვლევებში, რომლებიც მიმართული იყო ეტიოლოგიური ფაქტორის აღმოჩენისკენ. განსაკუთრებით ხშირია ამ მხრივ აციკლოვირის ჩართვა. კვლევებმა აჩვენა აციკლოვირის ჯგუფში უფრო სწრაფი გამოჯანმრთელება, სიმპტომების (ქავილი) გაქრობა [11].

წარმოგიდგენთ ჩვენს კლინიკურ შემთხვევას. მოგვმართა 33 წლის მამაკაცი, ჩივილებით ლაქოვან გამონაყარზე გულმკერდსა და ზურგზე, ასევე მარჯვენა თეძოს არეში შეჯგუფებულ წვრილ ბუშტუკებზე. აღნიშნავდა ქავილს, განსაკუთრებით ოფლიანობის და აბაზანიდან გამოსვლის შემდეგ. თავდაპირველად შენიშნა წვრილბუშტუკოვანი ელემენტების ჯგუფი, რამდენიმე დღეში დააფიქსირა ვარდისფერი ლაქების გაჩენა, თანდათანობით გავრცელებით გულმკერდზე და შემდეგ ზურგზე. ავადაა ჯამში 2 კვირა.



ობიექტურად, პაციენტს გულმკერდსა და ზურგზე აღენიშნება სხვადასხვა ზომის, უპირატესად 1 სანტიმეტრის ლაქოვანი გამონაყარი, აგრეთვე მარჯვენა თეძოს უბანში - წვრილ ბუმბუტოვანი გამონაყარი, რეგრესიის სტადიაში.

დიაგნოზი: მარტივი ჰერპესი, ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზი - დაისვა კლინიკური გამოვლინებების საფუძველზე. მეორადი სიფილისის გამორიცხვის გამო ჩატარდა VDRL კვლევა, რომელმაც მოგვცა უარყოფითი პასუხი.

მკურნალობის სქემა: მარტივი ჰერპესის გამო - აციკლოვირი 200, თითო აბი 5 ჯერ დღეში 7 დღის განმავლობაში, ადგილობრივად აციკლოვირის კრემი. ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზის გამო - ერითუსი 5მგ, თითო აბი, 10 დღის განმავლობაში, ლოკალურად უპირატესად საბავშვო პუდრა დღეში 3-4 ჯერ, წყლის პროცედურების შეზღუდვით.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Weiss L. Pityriasis rosea – An erythematous eruption of internal origin. JAMA. 1903;41:20–8.
2. Schwartz R, Janniger C.– Pityriasis Rosea – [emedicine.medscape.com/article/1107532](http://emedicine.medscape.com/article/1107532) – 2021.
3. Khushbu Mahajan et al. - Pityriasis Rosea: An Update on Etiopathogenesis and Management of Difficult Aspects - Indian J Dermatol. 2016 Jul-Aug; 61(4): 375–384
4. Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea – Evidence for and against an infectious aetiology. Epidemiol Infect. 2004;132:381–90.
5. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. Dermatology. 1997;195:374–8.
6. Watanabe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human herpesvirus 7 and pityriasis rosea. J Invest Dermatol. 1999;113:288–9.
7. Zawar V, Jerajani H, Pol R. Current trends in pityriasis rosea. Expert Rev Dermatol. 2010;5:325–33
8. Rebora A, Drago F, Broccolo F. Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28(5):497-501.

9. Harvell JD, Selig DJ. Seasonal variations in dermatologic and dermatopathologic diagnoses: a retrospective 15-year analysis of dermatopathologic data. *Int J Dermatol.* 2016;55(10):1115-1118.
10. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, et al. Relapsing pityriasis rosea. *Dermatology.* 2014;229(4):316-318.
11. Clark M., Gudjonsson J. – Pityriasis Rosea – *Fitzpatrick’s Dermatology*, 2019; 9, 2, 31: 518-526.
12. Хачапуридзе Д.Р., Корсантия Н.Б., Патарая М.Р., Корсантия Б.М. - Изменения окислительного метаболизма у больных рецидивирующим герпесом - *Аллергология и иммунология*, М., 2008, том 9, №5, 554-556.
13. Nato Korsantia, A. Katsitadze, V. Bakhutashvili, Nino Korsantia - Clinical and Immunological Aspects of Treatment of Acute Herpetic Stomatitis with Plaferon-containing Adhesive Films. *Annals of Biomedical Research and Education*, 2003, Vol 3, Iss 2, 117-120

*НАТО КОРСАНТИЯ, А. КАЦИТАДЗЕ, Н. КИЛАДЗЕ, Н. ЦИСКАРИШВИЛИ,  
М. ТЕВЗАДЗЕ, Н. АДАМАШВИЛИ, НИНО КОРСАНТИЯ*  
**РОЗОВЫЙ ЛИШАЙ НА ФОНЕ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**  
Тбилисский Государственный Медицинский Университет

**Резюме**

Розовый лишай (PR) — это дерматологическое заболевание, часто встречающееся в клинической практике. Несмотря на свою распространенность и доброкачественный характер, все же бывают случаи, когда проявляется необычным образом или, создает диагностические или лечебные проблемы для врача. Этиопатогенез PR всегда был дилеммой, и продолжают обширные исследования, чтобы выявить точную причину. В этом обзоре и описании случая основное внимание уделяется сложным аспектам этого распространенного доброкачественного заболевания, таким как этиопатогенез, атипичные проявления, рецидивирующие случаи, дифференциальная диагностика и лечение.

*ნატო კორსანტია, ა.კაციტაძე, ნ.კილაძე, ნ.ცისკარიშვილი, მ.თევზაძე,  
ნ.ადამაშვილი, ნინო კორსანტია*

**ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზი მარტივი ჰერპესის ფონზე - კლინიკური შემთხვევა**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

ჟიბერის ვარდისფერი პიტირიაზი (PR) ხშირად გვხვდება დერმატოლოგის კლინიკურ პრაქტიკაში. მისი გავრცელებისა და კეთილთვისებიანი ხასიათის მიუხედავად, ჯერ კიდევ ხშირია ისეთი შემთხვევები, როდესაც ეს, ერთი შეხედვით, ჩვეულებრივი დაავადება პრობლემებს ქმნის ექიმისთვის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თვალსაზრისით. PR- ის ეტიოპათოგენეზი ყოველთვის იყო დილემა და მიმდინარეობს ფართო კვლევები ზუსტი მიზეზის დასადგენად. ეს მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევის აღწერა ძირითადად ფოკუსირდება დაავადების იმ რთულ ასპექტებზე, როგორცაა ეტიოპათოგენეზი, ატიპიური გამოვლინებები, განმეორებითი შემთხვევები, დიფერენციალური დიაგნოზი და მკურნალობა.





*თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე*  
პლაზმური მემბრანების პერფორაციები, როგორც სიმსივნური ტრანსფორმაციის  
საწყისი ეტაპი  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

*T.GOGICHADZE, E.MISABISHVILI, G.GOGICHADZE*  
**PERFORATIONS OF PLASMA MEMBRANES, AS INITIAL STAGE OF TUMOR  
TRANSFORMATION**

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Numerous carcinogenic substances and factors of different natures probably can signify that these carcinogens must start up some common mechanism of normal cells transition into transformed states. Influence of physical, chemical and biological carcinogenic agents on cells probably are adequate. By our opinion the common mechanism of action of diametrically different carcinogens on target-cells is the destruction of the plasmatic membrane. After influence of different carcinogens, cells' fusion originates as a result of cytoplasmic membranes perforations, i.e. formation in plasma membranes pores, what induces alteration of summary superficial charge of cells' surface. Because of this, cells acquire ability to approach each other, what in many cases may be a premise for fusion process.

როგორც ცნობილია, ნორმალური უჯრედების კიბოს უჯრედებად კონვერსიას იწვევს უამრავი, თავისი ბუნებით ერთმანეთისაგან სრულიად განსხვავებული აგენტები და ფაქტორები. მათ შორის უნდა აღინიშნოს ფიზიკური (სხვადასხვა ბუნების რადიაცია) ფაქტორები, ქიმიური (ამჟამად ცნობილია 1500-ზე მეტი კანცეროგენური ქიმიური ნივთიერება და კომბინაცია) ნივთიერებები და ბიოლოგიური აგენტები - ტოქსინები, ინფექციური და ონკოგენური ვირუსები და სხვა [1]. ასეთივე მოქმედებით ხასიათდებიან სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური აგენტები, ორალური კონტრაცეპტივები, დამწვრობები, ტრავმები, ქრონიკული ანთებითი პროცესები და ა.შ. კანცეროგენური აგენტების და ფაქტორების საოცარი სიმრავლე და მათი მოქმედების ფართო სპექტრი, თითქოსდა მიუთითებს მათ უნარზე, აამუშავოს ყველა სომატურ უჯრედში არსებული ნორმალური ბიოლოგიური პროგრამა, ე.ი. რომელიღაც ერთიანი მექანიზმი, რასაც შეუძლია გამოიწვიოს ნორმალური უჯრედების სიმსივნური ტრანსფორმაცია.

როგორ შეიძლება, რომ დიამეტრალურად ისეთმა განსხვავებულმა აგენტებმა და ფაქტორებმა, როგორებიცაა რენტგენის გამოსხივება, პლასტმასის იმპლანტაცია, ვირუსი და უამრავი სხვა, გამოიწვიოს ერთი და იგივე შედეგი – ნორმალური უჯრედის კონვერსია კიბოს უჯრედად? ადეკვატურია თუ არა უჯრედების სიმსივნური ტრანსფორმაციის მექანიზმი ამ უამრავი კანცეროგენური აგენტების და ფაქტორების შენთხვევაში? საკითხი დადებითად შეიძლება გადაწყდეს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუკი დავუშვებთ, რომ ყველა ზემოქანმოთვლილი სტიმული ხელს უწყობს იმ პროცესის (პროცესების) აქტივაციას, რომელსაც უჯრედი მათ გარეშეც ახორციელებს, ასე ვთქვათ, სპონტანურად, ყოველდღიურად. კანცეროგენები იძლევიან მხოლოდ ბიძგს, შემდეგ კი უჯრედი მოქმედებს დამოუკიდებლად.



ჩვენი შეხედულებით, ეს კონკრეტული პროცესი, ანუ დიმეტრალურად განსხვავებული ბუნების კანცეროგენების ზემოქმედება სამიზნე უჯრედებზე, მდგომარეობს სომატური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში სხვადასხვა ზომის (მოცულობის) პერფორაციების ფორმირებაში და შემდგომ ამისა, სომატური უჯრედების შერწყმაში ანუ ფუზოგენიაში. პერფორაციის პროცესი ასუსტებს უჯრედებში არსებულ ელექტროსტატიკურ განზიდვის ძალებს და აძლიერებს ვან დერ ვაალსის მიზიდულობის ძალებს [2,3]. ეს კი ხელს უწყობს სომატური უჯრედების მიახლოებას და კონტაქტს ერთმანეთთან. გამოირკვა, რომ ფუზოგენიის წინაპირობის – სომატური უჯრედების პლაზმური მემბრანების პერფორაციების ინდუქცია შეუძლიათ როგორც ვირუსებს, ასევე ყველა სხვა კანცეროგენურ და ერთი შეხედვით, არა კანცეროგენურ აგენტს (ქიმიურ კანცეროგენებს, დასხივებებს, ზოგიერთ ტოქსინს, ვირუსს, ცხიმოვან მჟავას, ნახშირწყალს და უამრავ სხვას). ეს საბოლოო ჯამში ცვლის ამ პლაზმური მემბრანების ელექტრულ მახასიათებლებს: მათი საკმაოდ მაღალი სუმარული უარყოფითი მუხტი ქვეითდება და უჯრედები იძენენ ერთმანეთთან მიახლოების და შემდგომი კონტაქტის შესაძლებლობას (ადჰეზია). თუ პლაზმალემების პერფორირებული უბნები ერთმანეთს დაემთხვა, შესაძლებელია ადგილი ექნეს უჯრედების გაერთიანებას (ფუზოგენიას) და დიკარიონების ან პოლიკარიოციტების ფორმირებას [4,5]. ამრიგად, სხვადასხვა ბუნების კანცეროგენების (და არაკანცეროგენების) ზემოქმედებას სამიზნე-უჯრედებზე გააჩნია ადეკვატური ხასიათი.

რაში მდგომარეობს სომატური უჯრედების შერწყმის პროცესის ბიოლოგიური არსი ანუ რისთვისაა იგი აუცილებელი ნორმალური სომატური უჯრედისათვის, და მთლიანად, ორგანიზმისათვის? როგორც ეტყობა, ფუზოგენია, ისევე როგორც სხვა პროცესები (მიტოზი, დიფერენციაცია, ფაგოციტოზი, ნეკრობიოზი, პინოციტოზი, როფეოციტოზი და სხვა), შეადგენს სომატური უჯრედის ნორმალური პროგრამის შემადგენელ ნაწილს. ყველა ამ პროცესს გააჩნია თავისი ბიოლოგიური ფუნქცია, მნიშვნელობა, მათ შორის ფუზოგენიის პროცესსაც. კერძოდ, იგი მოწოდებულია გაზარდოს შესაბამისი ორგანოს (ქსოვილის) უჯრედების რეზისტენტობა სხვადასხვა მავნე ზემოქმედებების მიმართ პოლიპლოიდიზაციის გზით. სამწუხაროდ, უჯრედისათვის და ზოგადად ორგანიზმისათვის უთუოდ სასარგებლო და საჭირო, მრავალსაუკუნოვანი ევოლუციით შექმნილი პროცესი (ფუზოგენია), ზოგ (საბედნიეროდ, ძალზე იშვიათ!) შემთხვევაში, მაღალი ონკოგენური პოტენციის მქონე დიკარიონების (ორბირთვიანი უჯრედების) ფორმირების გამო, შეიძლება გადაიზარდოს ჯერ პრეკანცეროზულ, შემდეგ კი ჭეშმარიტ კიბოს უჯრედად.

ინიციაციის სტადიაზე დიკარიონის ინტერფაზური ბირთვებიდან კარიოგამიის მეშვეობით შესაძლებელია წარმოიქმნეს ჰიბრიდული უჯრედი – ე.წ. პრეკანცეროზული (ინიცირებული, იმორტალიზებული) უჯრედი. უმრავლეს შემთხვევაში პრეკანცეროზული უჯრედები მორფოლოგიურად ემსგავსებიან ან ერთ ან მეორე წინამორბედ ანუ ერთ-ერთ საწყის პარტნიორ უჯრედს. გენეტიკური კანონების თანახმად, შესაძლებელია ადგილი ექნეს ნიშანთვისებათა შუალედურ დამემკვიდრებასაც. ასეთ შემთხვევაში პრეკანცეროზულ სინკარიონებს ექნებათ ე.წ. მოზაიკური მორფოლოგია ანუ ისინი ერთდროულად იქნებიან ორივე პარტნიორ-უჯრედის მორფოლოგიური თავისებურებების მტარებლები.

პრეკანცეროზული ანუ ინიციირებული უჯრედები მაკროორგანიზმში შესაძლებელია გა ნუსაზღვრელად დიდხანს, ათწლეულობითაც კი არსებობდნენ ლატენტურ, მთვლემარე მდ გო მარეობაში, ე.ი. მიტოზური ციკლის გარეშე.

თავდაპირველად, პრეკანცეროზულ უჯრედში ქრომოსომების კომპლექტი როგორც ეტყობა, მცირე ხნით მაინც ინარჩუნებს ტეტრაპლოიდიის მდგომარეობას. წარმოქმნილ პრეკანცეროზულ და შემდეგ, სიმსივნურ სინკარიონში ქრომოსომების სტრუქტურული აბერაციების პარალელურად მიმდინარეობს აგრეთვე მათი სეგრეგაცია, რაც ამ უჯრედში ქრომოსომათა რაოდენობრივ ცვლილებებს იწვევს. – ტეტრაპლოიდიის ნაცვლად ხშირად ადგილი შეიძლება ჰქონდეს ჰიპოტეტრაპლოიდიას, ჰიპერდიპლოიდიას და ა.შ.

იმ მრავალრიცხოვანი დიკარიონებისა და პრეკანცეროზული უჯრედებისაგან, რომლებიც სხვადასხვა ბუნების კანცროგენების ზემოქმედების შედეგად წარმოიქმნენ ინიციაციის სტადიაზე, მხოლოდ ზოგიერთებს და ისიც ძალზე იშვიათად თუ ძალუმთ შეიძინონ ანომალური და შეუზღუდავი პროლიფერაციის პოტენცია ანუ კიბოს უჯრედად ტრანსფორმირების უნარი. გაცილებით უფრო ხშირად წარმოიქმნებიან გიგანტური მრავალუჯრედიანი უჯრედები (პოლიკარიოციტები), რომლებიც ენდომიტოზის შედეგად წარმოქმნილი პოლიკარიოციტებისაგან განსხვავებით, უმეტეს შემთხვევაში არასიცოცხლისუნარიანნი არიან და მალე იღუპებიან.

პრეკანცეროზული უჯრედის კიბოს უჯრედად ტრანსფორმაციას სავარაუდოა, რომ გააჩნდეს მოლეკულური და სუბუჯრედული საფუძველი, რაც გამოიხატება გენების ამპლიფიკაციაში და ქრომოსომების სტრუქტურულ აბერაციებში. ამ დონეებზე მიმდინარე პროცესების თანხვედნისას, მილიონი პრეკანცეროზული უჯრედიდან მხოლოდ ერთ შემთხვევაში შეიძლება ჰქონდეს ადგილი ჭეშმარიტი კიბოს უჯრედის ფორმირებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cohen S.M., Arnold L.L. - Chemical carcinogenesis.// Toxicological Sciences, 2011,120 (supp. 1), p. 576-592
2. Gogichadze G.K., Gogichadze T.G., Kamkamidze G.K.- Presumably Common Trigger Mechanism of Action of Diametrically Different Carcinogens on Target Cells. // Cancer and Oncol. Res., 2013, 1 (2), p. 65-68.
3. Minuk G.Y., Zhang M., Gong Y. et al. - Decreased Hepatocyte Membranes Potential Differences and BABAa-B3 Expression in Human Hepatocellular Carcinoma. //Hepatology, 2007, 45, 3, p.735-745.
4. Gogichadze G. - Views and Suppositions about the pathogenesis of Cancer./Disserta Verlag, Hamburg, 2016.
5. Gogichadze George D.K.- The Paradoxical Situation in Carcinogenesis. Optimistic mistake or pessimistic truth. /Cambridge Scholars Publishing. 2020.

*Т. ГОГИЧАДЗЕ, Е. МИСАБИШВИЛИ, Г. ГОГИЧАДЗЕ*

### ПЕРФОРАЦИИ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН, КАК НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия

### Резюме

Существование множества канцерогенных веществ и факторов различной природы, несомненно является показателем того, что данные канцерогены могут дать начало какому-то

общему механизму превращения нормальной клетки в трансформированное состояние. Воздействие различных физических, химических и биологических канцерогенных агентов и факторов на клетки может носить адекватный характер. На наш взгляд, общий механизм воздействия диаметрально противоположных по своей природе канцерогенов на клетки-мишени, состоит в деструкции плазматической мембраны. После воздействия различных канцерогенов, слияния соматических клеток обуславливают перфорации цитоплазматических мембран, т.е. формирование пор в плазматических мембранах, что индуцирует изменение суммарного заряда клеточной поверхности. Исходя из этого, клетки приобретают способность контактирования друг с другом, что в некоторых случаях может стать предпосылкой процесса фузогении и формирования опухолевого синкариона.

*თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე*

**პლაზმური მემბრანების პერფორაციები, როგორც სიმსივნური ტრანსფორმაციის  
საწყისი ეტაპი**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

სხვადასხვა ბუნების უამრავი კანცეროგენური ნივთიერებების და ფაქტორების არსებობა უთუოდ მაჩვენებელი უნდა იყოს იმისა, რომ ყველა მათგანმა შეიძლება საწყისი მისცეს ნორმალური სომატური უჯრედის სიმსივნურად ტრანსფორმაციის ერთ, საერთო მექანიზმს. სხვადასხვა ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური კანცეროგენური აგენტების ზემოქმედება უჯრედებზე შესაძლებელია ადეკვატური იყოს. ჩვენი აზრით, თავისი ბუნებით დიამეტრალურად განსხვავებული კანცეროგენების სამიზნე-უჯრედებზე ზემოქმედების ერთიანი, საერთო მექანიზმი მდგომარეობს პლაზმური მემბრანების დესტრუქციაში. კანცეროგენების ზემოქმედების შემდგომ, უჯრედების ფუზოგენიას განაპირობებს ციტოპლაზმური მემბრანების პერფორაციები, ანუ მათში ფორების განვითარება, რაც იწვევს უჯრედების ზედაპირის ჯამური მუხტის ცვლილებას. აქედან გამომდინარე, უჯრედები იძენენ ერთმანეთთან მიახლოების და კონტაქტირების უნარს, რაც არც თუ იშვიათად შესაძლებელია გახდეს ფუზოგენიის და შემდგომი სიმსივნური ტრანსფორმაციის წინამორბედი.



*ნ. თევზაძე, ს. გიორგაძე, ნ. გუჯაბიძე, რ. რუხაძე*  
აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის მოლეკულები მწიფე ერითროციტებში  
(მოკლე მიმოხილვა)

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
ჰისტოლოგიის, ციტოლოგიის და ემბრიოლოგიის დეპარტამენტი

*N. TEVZADZE, S. GIORGADZE, N. GUJABIDZE, R. RUKHADZE*  
**THE COMPONENTS OF THE EXTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY  
IN MATURE ERYTHROCYTES  
(BRIEF REVIEW)**

Tbilisi State Medical University  
The Department of Histology, Cytology and Embryology

Summary

The programmed cell death – apoptosis plays an important role in the life of the nucleated cells. It is a vital component of different processes, like normal cell cycle, embryonic development, development and functioning of the immune system, etc. There are at least two signalling pathways that lead to apoptosis of the nucleated cells – the extrinsic pathway of the apoptosis and the intrinsic pathway of the apoptosis. The extrinsic pathway of apoptosis begins outside a cell, when conditions in the extracellular environment determine that a cell must die. The intrinsic pathway of apoptosis begins when an injury occurs within the cell and the resulting stress activates the apoptotic pathway. Erythrocytes, like nucleated cells, may undergo a form of suicidal cell death called eryptosis. The fact is that erythrocytes, which are devoid of nuclei, contain most components of the receptor-dependent apoptotic pathway. The components of the extrinsic and intrinsic apoptotic pathways play a significant role at the different stages of erythropoiesis and even in mature erythrocytes. Mature erythrocytes contain most components of the receptor-dependent apoptotic pathway, however, common inducers of apoptosis do not activate this pathway. Studies based on an animal model suggested that other stimuli, such as ROS or cholesterol accumulation, could activate the extrinsic apoptotic pathway. The data also demonstrate important effects of caspases-8 and caspase-3 on red cell membrane and membrane skeleton proteins, which are crucial in determining cell shape and erythrocyte deformability and therefore erythrocyte survival in the circulation. Understanding all of these processes may help to explain the pathophysiology of anemia. Despite extensive research, it is still unclear what the direct mechanism of apoptosis of erythroid cells is.

**შესავალი.** ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 120 დღეა. მწიფე ერითროციტი არ შეიცავს ბირთვის და ორგანელებს, შესაბამისად, ბირთვიანი უჯრედებისაგან განსხვავებით აპოპტოზს არ განიცდის. დაბერებული ერითროციტების ცირკულაციიდან გამოყვანის პროცესში წამყვან როლს მემბრანაში განვითარებული ცვლილებები ასრულებს. დაბერებული ერითროციტების მემბრანაში ზოლი 3 ცილას უკავშირდება ჰემიქრომები და ამ უკანასკნელს კომპლემენტის C3 ფრაგმენტისა და შესაბამისი ანტისხეულების სამიზნედ აქცევს. ოფსონიზაციის შემდგომ დაბერებულ ერითროციტებს მაკროფაგი შთანთქამს [1-3]. სიბერის დადგომამდე, ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების კვდომა ერითროციტის გზით ხორციელდება, რომელიც ჰემოლიზის გარეშე აცილებს ორგანიზმს დაზიანებულ ერითროციტებს [4].

ბირთვიანი უჯრედების მსგავსად, რომლებიც აპოპტოზს განიცდიან, ერთროციტმა შესაძლოა განახორციელოს „თვითმკვლელობა“, ე.წ. ერიპტოზი, რომელიც გარეგნულად საკმაოდ ჰგავს აპოპტოზის პროცესს [5]. კერძოდ, ვითარდება უჯრედის შეჭმუხვნა, მემბრანული ბუშტუკების წარმოქმნა და ფოსფატიდილსერინის გადანაცვლება უჯრედის გარსის შიგნითა ნახევრიდან გარეთა ნახევარში [6]. ერიპტოზი მკაცრად მართული პროცესია, რომელიც მრავალი რეცეპტორის, იონური არხის, ფერმენტის (ძირითადად კინაზების) და სასიგნალო მოლეკულის მონაწილეობით მიმდინარეობს [7]. ერიპტოზის დასაწყისი ყოველთვის უკავშირდება ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატებას, რასაც თან ახლავს  $Ca^{2+}$  დამოკიდებული კალიუმის არხების გახსნა, კალიუმის კონცენტრაციის მატება, სითხის დაკარგვა და უჯრედის შეჭმუხვნა. შემდგომი ცვლილებები მოიცავს ფოსფატიდილსერინის ადგილ-მონაცვლეობას, კალპეინის გააქტივებას, რაც ციტოჩონჩხის ცილების დაზიანებას და მემბრანული ბუშტუკების წარმოქმნას იწვევს [6, 7].  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატებით განპირობებულ ცვლილებებს აძლიერებს ცერამიდი, რომელიც მემბრანის სფინგომიელინების ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება და ერიპტოზის მძლავრ სტიმულატორს წარმოადგენს [8]. ერიპტოზის გამომწვევი მიზეზები საკმაოდ მრავალფეროვანია, მათ შორის არის ოსმოსური შოკი [9], ოქსიდაციური სტრესი [10], ენერჯის დეფიციტი [11], ტემპერატურის მატება [12] და სხვ. თავის მხრივ ერიპტოზის ინჰიბირება შეუძლია აზოტის ოქსიდს [13], ერთროპოეტინს [14], ანტიოქსიდანტებს [7]. ერიპტოზსა და აპოპტოზს შორის გარეგნული მსგავსების მიუხედავად, უნდა აღინიშნოს, რომ მათი გამომწვევი მიზეზები და განვითარების მექანიზმი საკმაოდ განსხვავებულია. აღსანიშნავია, რომ მემბრანაში განვითარებული ცვლილებები ნაკლები სიმძიმით გამოირჩევა, რაც სავარაუდოდ, ერთროციტში, ბირთვიანი უჯრედებისაგან განსხვავებით, მემბრანების მნიშვნელოვნად ნაკლები შემცველობით უნდა აიხსნას. წინამდებარე მიმოხილვაში ჩვენ შევეცდებით ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე განვსაზღვროთ აპოპტოზის როლი როგორც ერთროციტის წარმოქმნის პროცესში, ისე ცირკულაციაში მყოფი მწიფე ერთროციტის სიცოცხლისუნარიანობის თვალსაზრისით.

**აპოპტოზის როლი ერთროციტოპოეზის რეგულაციაში.** ძვლის წითელ ტვინში მუდმივად მიმდინარეობს ერთროციტების წარმოქმნა. მოზრდილი ჯანმრთელი ადამიანის ორგანიზმში დღეში დაახლოებით 200 მილიარდი ერთროციტი წარმოიქმნება. ძვლის წითელი ტვინიდან სისხლში გადადის რეტიკულოციტები, რომლებიც რამდენიმე დღეში, დამახასიათებელი ფორმის ჩამოყალიბებისა და ორგანელების ნარჩენებისაგან განთავისუფლების შემდეგ, მწიფე ერთროციტებად ყალიბდებიან. ერთი მხრივ, რეტიკულოციტების რაოდენობის მუდმივი შევსება და, მეორე მხრივ, ერთროციტების კვდომა, ცირკულაციაში მყოფი ერთროციტების რაოდენობრივ მუდმივობას უზრუნველყოფს. ამრიგად, ერთროციტოპოეზი ერთროციტების წარმოქმნისა და კვდომის ინტენსივობას შორის არსებული წონასწორობით რეგულირდება [15].

ერთროციტოპოეზის მართვა ხორციელდება მრავალი ფაქტორით, როგორც არის ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები (ერთროპოეტინი, SCF, G-SCF, IL-3), ვიტამინები (ფოლიუმის მჟავა, B12 და სხვ.), ჰორმონები (კორტიკოსტეროიდები, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, ანდროგენები), რკინის შემცველობა და მისი მარეგულირებელი ფაქტორები (ფერიტინი, ტრანსფერინი, ფეროპროტეინი და სხვ.), ტრანსკრიპციული ფაქტორები (GATA-1, STAT5A, STAT5B) და სხვ. [16]. აღსანიშნავია, რომ ერთროპოეზის რეგულაციაში აპოპტოზის გამომწვევი ორი სასიგნალო გზა მონაწილეობს: მიტოქონდრიაზე

დამოკიდებული უჯრედშიდა გზა და კვდომის რეცეპტორთან დაკავშირებული უჯრედგარე გზა [17, 18].

უკანასკნელი ორი ათეული წლის მანძილზე მნიშვნელოვნად გაიზარდა მკვლევარების ყურადღება ერთროპოეზისა და მისი მარეგულირებელი მექანიზმების მიმართ. აღმოჩნდა, რომ ერთროციტების წარმოქმნის რეგულაციის ერთერთი წამყვანი გზა, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერთროპოეზის ყველა სტადიაზე, არის აპოპტოზის უჯრედგარე სარეგულაციო მექანიზმი. მრავალრიცხოვანი კვლევები ადასტურებს სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (TNF- $\alpha$ ) მაინჰიბირებელ გავლენას ერთროციტების მომწიფების პროცესზე. არაპირდაპირ TNF- $\alpha$  გავლენას ახდენს ერთროციტული კოლონიის წარმოქმნაზე  $\beta$  ინტერფერონის მეშვეობით, რომელსაც ძვლის წითელი ტვინის უჯრედები გამოიმუშავებენ. მეორე მხრივ, TNF- $\alpha$ -ს აქვს უნარი პირდაპირ იმოქმედოს ერთროციტის წინამორბედ უჯრედებზე. საერთო ჯამში, TNF- $\alpha$  განიხილება როგორც უარყოფითი რეგულაციური ფაქტორი, რომელიც, როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი გზით თრგუნავს უმწიფარი ერთრობლასტების მომწიფებას და/ან შეუძლია არეგულიროს მათი რაოდენობა აპოპტოზის ინიცირების გზით [19, 20]. ექსპერიმენტული შრომები ასევე ადასტურებს, რომ ერთროპოეზის რეგულაციაში გარკვეულ როლს ასრულებს აპოპტოზის გამოწვევის FAS/FASL გზა. შესაბამისი სიკვდილის ლიგანდის (FASL) და რეცეპტორის (FAS) არსებობა შეინიშნება ბაზოფილური ერთრობლასტის სტადიამდე. ორივე ახორციელებს ერთროპოეზის ინიცირებას უმწიფარი ერთრობლასტების სტადიაზე [21-23]. რიგი კასპაზების გააქტივება ასევე მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ერთრობლასტების დიფერენციაციის ადრეულ სტადიებზე. კასპაზა 1-3 და კასპაზა 5-9-ს პროფერმენტების შემცველობა უმაღლესია უმწიფარ ერთრობლასტებში. კასპაზა 3-ის მაღალი დონე დამახასიათებელია ბაზოფილური ერთრობლასტისათვის და იგი ძალიან მნიშვნელოვანია პოერიტრობლასტის ბაზოფილურ ერთრობლასტად დიფერენციაციისათვის. კასპაზა-3-ის ინიცირება თრგუნავს ერთროციტების დიფერენციაციას, თუმცა გავლენას არ ახდენს უჯრედის საბოლოო დიფერენციაციაზე, კერძოდ ბირთვის კონდენსაციასა და გამოძევებაზე [24, 25].

**აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზა და მწიფე ერთროციტი.** მწიფე ერთროციტში ბირთვისა და ორგანელების არარსებობა გამორიცხავს უჯრედშიგა აპოპტოზური გზის არსებობას. ერთროციტებში აპოპტოზის მექანიზმის შემსწავლელი შრომები ცალსახად ადასტურებს, რომ უჯრედში კასპაზა-9, აპოპტოზური პროტეაზების გააქტივებელი ფაქტორი 1 (APAF 1) და ციტოქრომ C არ არსებობს. მაგრამ იგივე შრომებით დასტურდება კასპაზა-3-ის და კასპაზა-8-ის მნიშვნელოვანი შემცველობა [26]. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ აპოპტოზის კარგად ცნობილი გამომწვევები - CD95-მასტიმულირებელი ანტიხეულები და მიტომიცინ- $c$  - უძლურია გააქტივოს ერთროციტის კასპაზა-3 და კასპაზა-8, მაშინ როდესაც იგივე სტიმულატორები იწვევენ აღნიშნული ფერმენტების გააქტივებას ბირთვიან უჯრედებში [27]. გააქტივებული კასპაზები შესაძლოა მონაწილეობდნენ ერთროციტის მემბრანული ცილების დეგრადაციაში, რაც თავის მხრივ ერთროციტის მემბრანის ფორმისა და მექანიკური თვისებების ცვლილებებს განაპირობებს. კასპაზა-8 მონაწილეობს  $\beta$ -სპექტრინის დეგრადაციაში. ექსპერიმენტულად გამოვლინდა, რომ ამ დროს იშლება სპექტრინის აქტინთან დამაკავშირებელი უბანი. ამ პროცესში 4.1 ზოლის ცილა მონაწილეობს [28]. მეორე მხრივ, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში გააქტივებულ კასპაზა-3-ს აქვს უნარი დააზიანოს 3 ზოლის ცილის ციტოპლაზმური ნაწილი დაბერებულ ერთროციტებში. ამის შედეგად სუსტდება კავშირი 3 ზოლის ცილასა

და 4.2 ზოლის ცილას შორის, რასაც საბოლოო ჯამში სპექტრინთან კავშირის შესუსტება ახლავს თან [29, 30]. ასევე არსებობს მონაცემები, რომ კასპაზა-3 იწვევს 3 ზოლის ცილის გროვების წარმოქმნას და ხელს უწყობს მაკროფაგების მიერ ერითროციტის ფაგოციტოზს [31]. დამატებით, არსებობს მონაცემები, რომ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ერითროციტების მემბრანაში ფოსფატიდილსერინის გადანაცვლება მემბრანის გარეთა ნახევარში კასპაზა-3-თან არის დაკავშირებული [32].

ერითროციტის მემბრანაში ასევე გამოვლენილია FAS, FAS-ლიგანდი და FADD, რომლებსაც აპოპტოზის გამომწვევი უჯრედგარე სასიგნალო გზის განვითარებაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს. ყველა ეს კომპონენტი დაბერებული ან ოქსიდაციური სტრესის ქვეშ მყოფი ერითროციტების მემბრანაში მდებარეობს [32]. არსებობს მონაცემები, რომ დარიშხანით მოწამვლის პირობებში ერითროციტების FAS-ით განპირობებული კვდომა შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ოქსიდაციურ სტრესთან და ერითროციტის ციტოპლაზმში ქოლესტეროლის დაგროვებასთან [33]. ტყვიით ქრონიკული მოწამვლის შემთხვევაში, OH<sup>-</sup> რადიკალის წარმოქმნისა და K<sup>+</sup>-ის დიდი რაოდენობით დაკარგვის ფონზე ადგილი აქვს FAS-ის გადანაცვლებას ერითროციტის მემბრანაში და, შესაბამისად, აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის ჩართვას [34].

**დასკვნები.** მონაცემები მწიფე ერითროციტებში აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის ყველა კომპონენტის შენარჩუნების შესახებ მრავალ კითხვას ბადებს. ფაქტია, რომ აპოპტოზის ჩვეული გამომწვევები ამ გზის გააქტივებას ვერ ახერხებს. ამ მიმართულებით ჩატარებული მრავალი კვლევა საფუძველს გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ სხვა სტიმული, როგორც არის თავისუფალი რადიკალების ან ქოლესტეროლის დაგროვება შესაძლოა გახდეს აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის გააქტივების მიზეზი. იგივე შრომები ადასტურებს, რომ მწიფე ერითროციტში არსებული კასპაზა-3 და კასპაზა-8 გავლენას ახდენს მემბრანასა და ციტოქოქსიზმში განვითარებულ ცვლილებებზე, რაც მნიშვნელოვანია ერითროციტის დეფორმაბელობის შენარჩუნების, და, შესაბამისად, ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობის თვალსაზრისით. მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა ამ მიმართულებით, ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველია აპოპტოზის მიმდინარეობის მექანიზმი ერითროციტული რიგის უჯრედებში. ამ მექანიზმების დაზუსტება ანემიების პათოფიზიოლოგიის უკეთ გარკვევის საწინდარი იქნება.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. P. Arese, F. Turrini, and E. Schwarzer, "Band 3/complement mediated recognition and removal of normally senescent and pathological human erythrocytes," *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2005, vol. 16, no. 4–6, pp. 133–146.
2. G. J. C. G. M. Bosman, F. L. A. Willekens, and J. M. Werre, "Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis?" *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2005 vol. 16, no. 1–3, pp. 1–8.
3. H. U. Lutz, "Innate immune and non-immune mediators of erythrocyte clearance," *Cellular and Molecular Biology*, vol. 50, no. 2, pp. 107–116, 2004
4. Föllner, M., Huber, S. M., and Lang, F. (2008b). Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB Life* 2008, vol. 60, 661–668.
5. K.A.Pyrshv, A.S.Klymchenko, G. Csucs, A.P Demchenko `Apoptosis and eryptosis; Striking differences on biomembrane level`, *BBA Biomembranes*, 2018, vol. 1860, pp. 1362-1372.

6. Repsold, L., and Joubert, A. M. Eryptosis: an erythrocyte's suicidal type of cell death. *Biomed. Res. Intern.* 2018;9405617.
7. Lang, E., and Lang, F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *Biomed. Res. Intern.* 2015:513-518.
8. PA Lang, DS Kempe, V.Tanneur, BA Klark, S. Missina, G. Hesler, SM Huber, F.Lang, T.Wieder Stimulation of erythrocyte ceramide formation by platelet-activating factor *J.Cell Sci.*, 2005, v. 118, pp1233-1243.
9. K. S. Lang, C. Duranton, H. Poehlmann et al., "Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes," *Cell Death and Differentiation*, 2003, vol. 10, no. 2, pp. 249–256.
- 10.F. Lang, M. Abed, E. Lang, and M. Foller, "Oxidative stress and suicidal erythrocyte death," *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, vol. 21, no. 1, pp. 138–153.
- 11.B. A. Klarl, P. A. Lang, D. S. Kempe et al., "Protein kinase C mediates erythrocyte "programmed cell death" following glucose depletion," *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2006, vol. 290, no. 1, pp. C244–C253.
- 12.M. Foller, H. Mahmud, S. Gu et al., "Participation of leukotriene C4 in the regulation of suicidal erythrocyte death," *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2009, vol. 60, no. 3, pp. 135–143.
- 13.J. P. Nicolay, G. Liebig, O. M. Niemoeller et al., "Inhibition of suicidal erythrocyte death by nitric oxide," *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 2008, vol. 456, no. 2, pp. 293–305.
- 14.D. M. Vota, R. L. Crisp, A. B. Nesse, and D. C. Vittori, "Oxidative stress due to aluminum exposure induces eryptosis which is prevented by erythropoietin," 2012, *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 113, no. 5, pp. 1581–1589.
- 15.Senthil Velan Bhoopalan, Lily Jun-shen Huang, Mitchell J. Weiss, Erythropoietin regulation of Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Research* 2020, 9; 1-17.
- 16.Listowski, M.A.; Heger, E.; Bogusławska, D.M.; Machnicka, B.; Kuliczkowski, K.; Leluk, J.; Sikorski, A.F. MicroRNAs: Fine tuning of erythropoiesis. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2012, 18, 34–46.
- 17.Testa, U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. *Leukemia* 2004, 18, 1176–1199.
- 18.Dzierzak, E.; Philipsen, S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013, 3, a011601.
- 19.Dicato, M.; Morceau, F.; Diederich, M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: Regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm.* 2009, 2009, 405016.
20. Li, J.; Yin, Q.; Wu, H. Structural Basis of Signal Transduction in the TNF Receptor Superfamily. *Adv. Immunol.* 2013, 119, 135–153.
- 21.Jacobs-Helber, S.M.; Roh, K.; Bailey, D.; Dessypris, E.N.; Ryan, J.J.; Chen, J.; Wickrema, A.; Barber, D.L.; Dent, P.; Sawyer, S.T. Tumor necrosis factor-alpha expressed constitutively in erythroid cells or induced by erythropoietin has negative and stimulatory roles in normal erythropoiesis and erythroleukemia. *Blood* 2003, 101, 524–531.
- 22.Grigorakaki, C.; Morceau, F.; Chateauvieux, S.; Dicato, M.; Diederich, M. Tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition of erythropoiesis involves GATA-1/GATA-2 balance impairment and PU.1 over-expression. *Biochem. Pharmacol.* 2011, 82, 156–166.
- 23.Gibellini, D.; Bassini, A.; Re, M.C.; Ponti, C.; Miscia, S.; Gonelli, A.; La Placa, M.; Zauli, G. Stroma-derived factor 1alpha induces a selective inhibition of human erythroid development via the functional upregulation of Fas/CD95 ligand. *Br. J. Haematol.* 2000, 111, 432–440.
- 24.Boehm, D.; Mazurier, C.; Giarratana, M.C.; Darghouth, D.; Faussat, A.M.; Harmand, L.; Douay, L. Caspase-3 Is Involved in the Signalling in Erythroid Differentiation by Targeting Late Progenitors. *PLoS ONE* 2013, 8, e62303.
- 25.Carlile, G.W.; Smith, D.H.; Wiedmann, M. Caspase-3 has a nonapoptotic function in erythroid maturation. *Blood* 2004, 103, 4310–4316



26. Berg, C.P.; Engels, I.H.; Rothbart, A.; Lauber, K.; Renz, A.; Schlosser, S.F.; Schulze-Osthoff, K.; Wesselborg, S. Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. *Cell Death Differ.* 2001, 8, 1197–1206.
27. Sagan, D.; Jermnim, N.; Tangvarasittichai, O. CD95 is not functional in human erythrocytes. *Int. J. Lab. Hematol.* 2010, 32, 244–247.
28. Toporkiewicz, M.; Grzybek, M.; Meissner, J.; Michalczyk, I.; Dubielecka, P.M.; Korycka, J.; Seweryn, E.; Sikorski, A.F. Release of an ~55kDa fragment containing the actin-binding domain of  $\beta$ -spectrin by caspase-8 during FND-induced apoptosis depends on the presence of protein 4.1. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013, 535, 205–213.
29. Mandal, D.; Baudin-Creuz, V.; Bhattacharyya, A.; Pathak, S.; Delaunay, J.; Kundu, M.; Basu, J. Caspase 3-mediated Proteolysis of the N-terminal Cytoplasmic Domain of the Human Erythroid Anion Exchanger 1 (Band 3). *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 52551–52558.
30. Machnicka, B.; Grochowalska, R.; Bogusławska, D.M.; Sikorski, A.F. The role of spectrin in cell adhesion and cell–cell contact. *Exp. Biol. Med.* 2019, 1303–1312.
31. Miki, Y.; Tazawa, T.; Hirano, K.; Matsushima, H.; Kumamoto, S.; Hamasaki, N.; Yamaguchi, T.; Beppu, M. Clearance of oxidized erythrocytes by macrophages: Involvement of caspases in the generation of clearance signal at band 3 glycoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 363, 57–62.
32. Mandal, D.; Mazumder, A.; Das, P.; Kundu, M.; Basu, J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 39460–39467.
33. Mandal, S.; Mukherjee, S.; Chowdhury, K.D.; Sarkar, A.; Basu, K.; Paul, S.; Karmakar, D.; Chatterjee, M.; Biswas, T.; Sadhukhan, G.C.; et al. S-allyl cysteine in combination with clotrimazole downregulates Fas induced apoptotic events in erythrocytes of mice exposed to lead. *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.* 2012, 1820, 9–23.
34. Biswas, D.; Banerjee, M.; Sen, G.; Das, J.K.; Banerjee, A.; Sau, T.J.; Pandit, S.; Giri, A.K.; Biswas, T. Mechanism of erythrocyte death in human population exposed to arsenic through drinking water. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, 230, 57–66.

*Н. ТЕВЗАДЗЕ, С. ГИОРГАДЗЕ, Н. ГУДЖАБИДЗЕ, Р. РУХАДЗЕ*  
**ФАКТОРЫ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ПУТИ АПОПТОЗА  
 В ЗРЕЛЫХ ЭРИТРОЦИТАХ  
 (КРАТКИЙ ОБЗОР)**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет  
 Департамент Гистологии, Цитологии и Эмбриологии

**Резюме**

Апоптоз играет значительную роль в жизнедеятельности ядродержащих клеток, являясь жизненно важным регулирующим фактором различных процессов, в том числе нормального клеточного цикла, эмбрионального развития, функционирования иммунной системы и т.д. Эритроциты, наподобие ядродержащих клеток, подвергаются апоптозоподобной программированной гибели, известной как эриптоз. Одновременно, многие исследования подтверждают наличие в эритроидных клетках, в том числе и в зрелых эритроцитах, наличие почти всех факторов внеклеточной сигнальной пути апоптоза. Однако, обычные индукторы апоптоза не способны активировать внеклеточный сигнальный путь апоптоза, поскольку эритроциты лишены ядра и митохондрий. Эксперименты подтверждают, что активирование соответствующих факторов (TNF- $\alpha$ , FAS/FASL и др.) может быть вызвано

накоплением свободных радикалов или холестерина. Активирование каспазы-3 и каспазы-8 влияет на мембрану и белки цитоскелета, что определяет состояние клеточной формы и деформабельности эритроцита и, соответственно, влияет на жизнеспособность циркулирующих эритроцитов. Несмотря на наличие множественных исследований, механизм апоптоза эритроидных клеток остается до конца неясным. Выяснение данных механизмов будет иметь большое значение для уточнения патофизиологии различных видов анемий.

*ბ. თევზაძე, ს. გიორგაძე, ნ. გუჯაბიძე, რ. რუხაძე*

**აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის მოლეკულები მწიფე ერითროციტებში  
(მოკლე მიმოხილვა)**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
ჰისტოლოგიის, ციტოლოგიის და ემბრიოლოგიის დეპარტამენტი

**რეზიუმე**

აპოპტოზი, უჯრედის პროგრამული კვდომა, ბირთვიანი უჯრედების ცხოველმყოფელობის პროცესში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. აპოპტოზი მონაწილეობს მრავალ სასიცოცხლო მნიშვნელობის პროცესში, როგორცაა უჯრედის ციკლის რეგულაცია, ემბრიონული განვითარება, იმუნური სისტემის განვითარება და ფუნქციონირება და ა.შ. აპოპტოზის სარეგულაციო ორი ძირითადი - უჯრედგარე და უჯრედშიგა - გზა არის ცნობილი. ერითროციტები, რომლებიც უბირთვო უჯრედებია, ასევე განიცდის პროგრამულ კვდომას, რომელიც ერითროციტის სახელით არის ცნობილი. ამასთან ერთად, მრავალრიცხოვანი კვლევები ადასტურებს, რომ ერითროციტული რიგის უჯრედებში, და მათ შორის მწიფე ერითროციტებშიც, გამოვლენილია აპოპტოზის სარეგულაციო გზის ფაქტორების დიდი უმეტესობა. ბუნებრივია, აღნიშნული ფაქტი განსაკუთრებულ ყურადღებას აღძრავს ერითროციტში აპოპტოზის მიმდინარეობის შესაძლებლობისა და თავისებურებების შესახებ. მწიფე ერითროციტში აპოპტოზის უჯრედგარე სარეგულაციო გზის ფაქტორების არსებობის მიუხედავად, აპოპტოზის გამომწვევები, როგორც წესი, ჩვეულ ეფექტს ვერ იწვევს. მეორე მხრივ, ამ ფაქტორების გააქტივება შესაძლოა გამოწვეული იყოს დამატებითი სტიმულატორებით, როგორც არის ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების სიჭარბე, ქოლესტეროლის დაგროვება, მძიმე მეტალებით მოწამვლა და ა.შ. ერითროციტებში გამოვლენილი კასპაზა-3 და კასპაზა-8 გავლენას ახდენს ერითროციტის ფორმისა და დეფორმაბელობის ცვლილებაზე, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს მოცირკულირე ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობაზე. ფაქტია, რომ მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა ამ მიმართულებით, ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველია აპოპტოზის მიმდინარეობის მექანიზმი ერითროციტული რიგის უჯრედებში. ამ მექანიზმების დაზუსტება ანემიების პათოფიზიოლოგიის უკეთ გარკვევის საწინდარი იქნება.



*თ.მუზაშვილი, მ.გაჩეჩილაძე, გ.ბურკაძე*

**BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი**

*T. MUZASHVILI, M. GACHECHILADZE, G. BURKADZE*

**BRAF/600E MUTATION STATUS AND INTRATUMORAL IMMUNE MICROENVIRONMENT IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS**  
Tbilisi State Medical University

#### SUMMARY

BRAF/V600E is the most frequently detected mutation in thyroid papillary carcinomas, with the incidence of 45-80%. The aim of our study was to detect the peculiarities of BRAF/V600E mutation and intratumoral immune microenvironment in thyroid papillary carcinomas in cases with or without Hashimoto's thyroiditis. Standard immunohistochemistry was used to detect BRAF/V600E mutation status, and the infiltration with CD3, CD8 T cells and CD68 macrophages. In addition, we have investigated the histopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma. The results of our study indicated that thyroid papillary carcinomas with Hashimoto's thyroiditis is characterised with lower malignancy grade. The presence of Hashimoto's thyroiditis does not influence the lymphocytic infiltration. There is the trend of higher frequency of BRAF/V600E mutation in higher grade tumors. The lymphocyte and macrophage infiltration is more frequently seen in cases with BRAF/V600E mutation.

#### შესავალი

BRAF ცილა მიეკუთვნება RAS/MAPK სასიგნალო გზას [1]. BRAF აქტივაცია ხდება RAS-თან დაკავშირების გზით უჯრედის მემბრანაზე [2], რის შემდგომაც აქტივირდება MAPK სასიგნალო კასკადი, რომელიც არეგულირებს უჯრედის პროლიფერაციაზე, დიფერენციაციაზე და აპოპტოზზე პასუხისმგებელი გენების ექსპრესიას [3]. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებში ქრომოსომული რეარანჟირებები, წერტილოვანი მუტაციები და დელეციები განაპირობებენ BRAF გენის აქტივაციას [4]. BRAF/V600E არის ყველაზე ხშირად გამოვლენილი მუტაცია და გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის მქონე პაციენტების 45%-80%-ში [5].

BRAF/V600E მუტაციის გამოვლენა შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით [6]. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლენილი BRAF/V600E მუტაციის ინციდენტობა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომებში, სხვადასხვა კვლევების მიხედვით განსხვავებულია. კერძოდ, ერთ-ერთი მეტა ანალიზის მიხედვით პაპილური კარცინომების 1168 შემთხვევიდან BRAF/V600E მუტაცია გამოვლენილი იქნა პაპილური კარცინომის დიდ უჯრედული ვარიანტის 79%-ში, მაშინ როდესაც ეს მაჩვენებელი ფოლიკულური ვარიანტის დროს შეადგენდა 17%-ს [7]. BRAF/V600E მუტაცია ნაჩვენებია პაპილური კარცინომის პროგრესიის ყველა ეტაპზე, დაწყებული მიკროკარცინომიდან, დამთავრებული დაბალდიფერენცირებული კარცინომით [7]. BRAF/V600E მუტაცია შესაძლებელია განხილული იქნას, როგორც პროგნოზული მარკერი, რადგან ასოცირებულია არაკეთილსაიმედო პროგნოზულ პარამეტრებთან, როგორებიცაა

მულტიცენტრულობა, ექსტრატირეოიდული გავრცელება და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება [8]. გარდა მუტაციური პროფილისა, სიმსივნეების და მათ შორის ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების პროგრესიაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიმსივნის იმუნური მიკროგარემო, რომელიც ძირითადად წარმოდგენილია T ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით [9]. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებების შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის გარეშე.

### **მასალა და მეთოდები**

კვლევა მოიცავდა 71 ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ პოსტოპერაციულ მასალას, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო, სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიიდან. საკვლევი მასალა გაყოფილი იქნა შემდეგ ჰისტოპათოლოგიურ ქვეჯგუფებად: კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე (42 შემთხვევა), კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით (29 შემთხვევა).

ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილის 4 $\mu$  ზომის ანათლები შეღებილი იქნა სტანდარტული ჰემატოქსილინის და ეოზინის მეთოდით და შეფასებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (თ.მ. და გ.ბ.). შეფასდა შემდეგი ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმები: ბირთვული ატიპიის არსებობა, სიმსივნის ნეკროზის არსებობა, მიტოზების სიხშირე 10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, ლიმფოვასკულური ინვაზიის არსებობა, კაპსულაში ინვაზიის არსებობა, ექსტრატირეოიდული გავრცელების არსებობა. სიმსივნეები, რომელშიც დადებითად შეფასდა ორი ან მეტი ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმი, ჩაითვალა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებად. ხოლო სიმსივნეები, რომელშიც დადებითად ფასდებოდა მხოლოდ ერთი კრიტერიუმი, ჩაითვალა როგორც დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის გამოყენებული იქნა მზა ანტისხეულები შემდეგი ანტიგენების წინააღმდეგ: BRAF V600E მუტაციური ფორმის წინააღმდეგ (RM8, BioSB), CD3 (LN10, Leica) T ლიმფოციტების წინააღმდეგ, CD8 (4B11, Leica) ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტების წინააღმდეგ, CD68 (514H12, Leica) მაკროფაგების წინააღმდეგ. ვიზუალიზაცია ჩატარდა ბონდ პოლიმერის სისტემის გამოყენებით (Leica).

იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების შედეგები შეფასდა 20 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, მხოლოდ სიმსივნის უბანში. სიმსივნურ ქსოვილში ლიმფოციტების არარსებობა შეფასდა როგორც ნეგატიური. ლიმფოციტური ინფილტრაცია რომელიც მოიცავდა სიმსივნის  $\leq 10\%$ -ს შეფასდა როგორც დაბალი ლიმფოციტური ინფილტრაცია, ხოლო რომელიც მოიცავდა  $>10\%$ -ს, შეფასდა როგორც ჭარბი ლიმფოციტური ინფილტრაცია.

ჯგუფებს შორის შედარება განხორციელდა მან-ვიტნის ტესტის გამოყენებით. არაპარამეტრული კორელაციები შეფასებული იქნა სპერმანის რანკული ტესტის გამოყენებით. P რიცხვი  $<0.05$ -ზე ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური ტესტი ჩატარდა SPSS V19.00 პროგრამის გამოყენებით.

**შედეგები.** ჰისტოპათოლოგიური პარამეტრების შეფასების შედეგად გამოვლენილია შემდეგი შედეგები: კლასიკურ პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, ბირთვული ატიპია აღინიშნებოდა 15/42 (35,7%) შემთხვევაში; ნეკროზები აღინიშნებოდა

10/42 (23,8%); მიტოზები  $\leq 2$ -ზე იყო 29/42 (69%) და  $> 2$ -ზე 13/42 (31%) შემთხვევაში; ვასკულური ინვაზია აღინიშნებოდა 12/42 (28,6%); კაფსულური ინვაზია აღინიშნებოდა 14/42 (33,3%) შემთხვევაში; ექსტრატირეოიდული გავრცელება აღინიშნებოდა 9/42 (21,4%); საერთო ჯამში მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღინიშნებოდა 15/42 (64,2%) და დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღინიშნებოდა 27/42 (35,8%) შემთხვევაში.

რაც შეეხება პაპილურ კარცინომას, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, მასში აღინიშნებოდა ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების შემდეგი განაწილება: ბირთვული ატიპია აღინიშნებოდა 13/29 (44,8%) შემთხვევაში; ნეკროზები აღინიშნებოდა 7/29 (24,2%); მიტოზები  $\leq 2$ -ზე იყო 20/29 (69%) და  $> 2$ -ზე 9/29 (31%) შემთხვევაში; ვასკულური ინვაზია აღინიშნებოდა 12/29 (41.4%) შემთხვევაში; კაფსულური ინვაზია აღინიშნებოდა 13/29 (44.8%) შემთხვევაში; ექსტრატირეოიდული გავრცელება აღინიშნებოდა 10/29 (34.5%) შემთხვევაში; საერთო ჯამში მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღინიშნებოდა 21/29 (72.4%) და დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღინიშნებოდა 8/29 (27.6%) შემთხვევაში. ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების განაწილება მოცემულია 1-ელ ცხრილში.

**ცხრილი 1.** ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების განაწილება ჯგუფებში

ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები		კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტის თირეოიდიტის გარეშე	კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტით
ბირთვული ატიპია	არის	15 / 35.7%	13 / 44.8%
	არ არის	27 / 64.3%	16 / 55.2%
ნეკროზები	არის	10 / 23.8%	7 / 24.2%
	არ არის	32 / 76.2%	22 / 75.8%
მიტოზები	$> 2$	13 / 31%	9 / 31%
	$\leq 2$	29 / 69%	20 / 69%
ვასკულური ინვაზია	არის	12 / 28.6%	12 / 41.4%
	არ არის	30 / 71.4%	17 / 58.6%
კაფსულური ინვაზია	არის	14 / 33.3%	13 / 44.8%
	არ არის	28 / 66.7%	16 / 55.2%
ექსტრატირეოიდული გავრცელება	არის	9 / 21.4%	10 / 34.5%
	არ არის	33 / 78.6%	19 / 65.5%
ავთვისებიანობის ხარისხი	დაბალი	27 / 64.2%	21 / 72.4%
	მაღალი	15 / 35.8%	8 / 27.6%
<b>შემთხვევათა საერთო რაოდენობა</b>		<b>42</b>	<b>29</b>

BRAF/V600E მუტაციის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, BRAF/V600E მუტაცია გამოვლინდა 9/27 (33,3%) შემთხვევაში. ფარისებრი ჯირკვლის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ





ინფილტრაცია - 4/7 (57,1%) შემთხვევაში. CD68 პოზიტიური მაკროფაგებით მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 3/7 (42,9%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 4/7 (57,1%) შემთხვევაში.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაციის არმქონე ჯგუფში CD3 პოზიტიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 9/14 (64,3%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 5/14 (35,7%) შემთხვევაში. CD8 პოზიტიური ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 7/14 (50%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 7/14 (50%) შემთხვევაში. CD68 პოზიტიური მაკროფაგებით მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 8/14 (57,1%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 6/14 (42,9%) შემთხვევაში.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაციის მქონე ჯგუფში CD3 პოზიტიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 1/5 (20%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 4/5 (80%) შემთხვევაში. CD8 პოზიტიური ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 2/5 (40%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია - 3/5 (60%) შემთხვევაში. CD68 პოზიტიური მაკროფაგებით მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 2/5 (40%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 3/5 (60%) შემთხვევაში.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაციის არმქონე ჯგუფში CD3 პოზიტიური T ლიმფოციტების, CD8 პოზიტიური ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების, CD68 პოზიტიური მაკროფაგების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა ყველა 3/3 (100%) შემთხვევაში, ხოლო ქარბი ინფილტრაცია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევაში.

**ცხრილი 2.** BRAF/V600E მუტაციის და ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ჯგუფებში

		42 / 59.2%		71 / 100%		29 / 40.8%											
		ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე		ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა		ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით											
		27 / 64.2%		15 / 35.8%		21 / 72.4%		8 / 27.6%									
		დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის		მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის		დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის		მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის									
		9 (33.3%) BRAF/V600		18 (66.7%) BRAF/WT		9 (60%) BRAF/V600		6 (40%) BRAF/WT		7 (33.3%) BRAF/V600		14 (66.7%) BRAF/WT		5 (62.5%) BRAF/V600		3 (37.5%) BRAF/WT	
	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	
CD3	2 (22.2%)	7 (77.8%)	12 (66.7%)	6 (33.3%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	1 (20%)	4 (80%)	3 (100%)	0	
CD8	3 (33.3%)	6 (66.7%)	10 (55.6%)	8 (44.4%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50%)	7 (50%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (100%)	0	
CD68	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (50%)	9 (50%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (100%)	0	

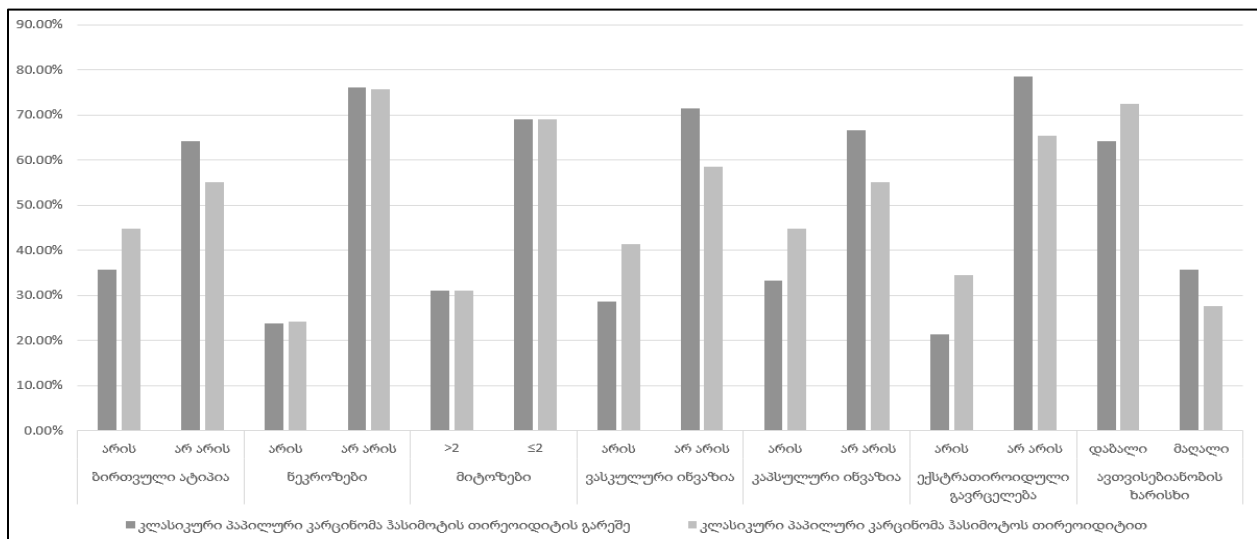
**განსჯა.** ჩვენ შევისწავლეთ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების, BRAF/V600E მუტაციის და ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილების თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის გარეშე. ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების შედარებითი ანალიზის

შედეგად, ჯგუფებში გამოვლინდა, რომ ბირთვული ატიპია დაახლოებით 10%-ით უფრო ხშირად ვლინდება პაპილურ კარცინომებში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ვიდრე ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე. ავთვისებიანობის სხვა მახასიათებლებში, როგორებიცაა ნეკროზებისა და მიტოზების არსებობა, ვასკულური ინვაზია, კაპსულური ინვაზია და ექსტრათირეოიდული გავრცელება პაპილურ კარცინომებში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები ნანახი არ იქნა. რაც შეეხება ზოგადად ავთვისებიანობის ხარისხს, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები შედარებით უფრო ხშირად ვლინდება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში, ვიდრე მის გარეშე.

BRAF/V600E მუტაციის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, BRAF/V600E მუტაცია ვლინდება იგივე სიხშირით, რაც დაბალი ხარისხის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტით. რაც შეეხება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომას, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და მის გარეშე, აქაც არ იქნა ნანახი სარწმუნო განსხვავება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირეში. თუმცა, ორივე ჯგუფში, როგორც ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ისე მის გარეშე, BRAF/V600E მუტაციის სიხშირე 20%-ით უფრო მაღალი იყო მაღალი ავთვისებიანობის მქონე შემთხვევებში, დაბალი ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომებთან შედარებით.

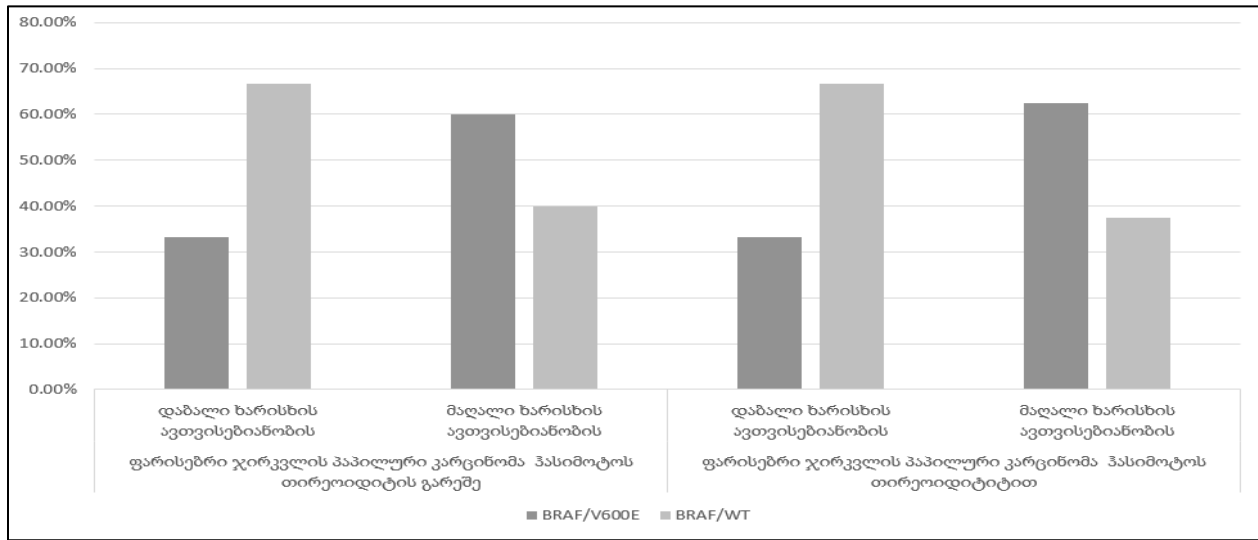
შედარებით განსხვავებული მონაცემები იქნა ნანახი BRAF/V600E მუტაციის გენეტიკური ანალიზის შედეგად სიმსივნის გენომის ატლასიდან მიღებული მონაცემების მიხედვით. კერძოდ, პაპილური კარცინომების იმ შემთხვევებში, რომლებიც ასოცირდებოდნენ ჰასიმოტოს თირეოიდიტთან, BRAF/V600E მუტაციის სიხშირე დაახლოებით 5-ჯერ მეტი იყო ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევებში, განსხვავებით ჰასიმოტოს თირეოიდიტის არარსებობისგან. იმუნოჰისტოქიმიურ და გენეტიკურ ანალიზს შორის ეს განსხვავება შესაძლებელია განპირობებული იყოს იმ ფაქტით, რომ იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ყველა შემთხვევაში არ ხდება სარწმუნოდ BRAF/V600E მუტაციის გამოვლენა და შესაძლებელია საჭირო იყოს დამატებითი გენეტიკური ანალიზის ჩატარება.

**გრაფიკი 1.** ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების განაწილების თავისებურებები ჯგუფებში

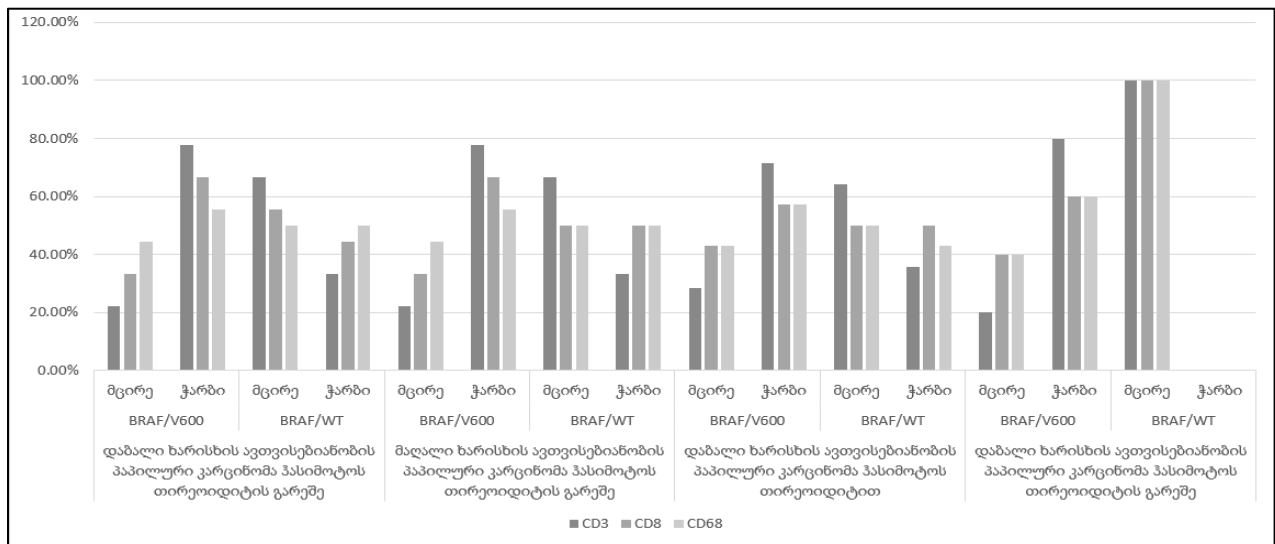




**გრაფიკი 2.** BRAF/V600E მუტაციის განაწილების თავისებურებები ჯგუფებში. WT, მუტაციის არარსებობა



**გრაფიკი 3.** ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ჯგუფებში



ჯგუფებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ CD3 T ლიმფოციტებით ინფილტრაცია BRAF/V600E მუტაციის არსებობის შემთხვევებში, ყველა ჯგუფში უფრო ჭარბად იყო გამოხატული, ვიდრე BRAF/V600E მუტაციის არარსებობის შემთხვევებში. რაც შეეხება CD8 ციტოტოქსიური T ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით ინფილტრაციას, ისიც ასევე უფრო ხშირად იქნა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის არსებობის შემთხვევაში ყველა ჯგუფში.

მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის დაყოფა დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ტიპებად არ მოიაზრება მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებულ სტანდარტულ ჰისტოპათოლოგიურ კლასიფიკაციაში, გარდა ჩვენი კვლევისა, ლიტერატურაში არსებობს ასევე მონაცემები, სადაც ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების დეტალური ჰისტო-პათოლოგიური ანალიზის შედეგად ასევე ნანახი იქნა ორი შედარებით განსხვავებული ჯგუფის არსებობა. კერძოდ, Calangiu და კოლეგების მიერ შესწავლილი იქნა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ისეთი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, როგორებიცაა: ბირთვული

ატიპიის არსებობა/არარსებობა, სიმსივნის ნეკროზის არსებობა/არარსებობა, მიტოზების სიხშირე 10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, ლიმფოვასკულური ინვაზიის არსებობა/არარსებობა, კაფსულაში ინვაზიის არსებობა/არარსებობა, ექსტრათირეოიდული გავრცელების არსებობა/არარსებობა. აღნიშნული ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმების შეფასების შედეგად ასევე გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების ორი, კერძოდ დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ქვეტიპის არსებობა, ჩვენი კვლევის შედეგების მსგავსად [10]. თუმცა, განსხვავებით ჩვენი კვლევისგან, აღნიშნულ კვლევაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობა შეფასებული არ იყო. ჩვენი კვლევის შედეგებს, კერძოდ დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილური კარცინომების უფრო მაღალი სიხშირის არსებობას, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში, ეთანხმება Marotta და კოლეგების მონაცემები. მათი კვლევის შედეგების მიხედვით ნაჩვენებია, რომ BRAF/V600E მუტაციასთან ასოცირებულ პაპილურ კარცინომებში, რომლებშიც აღინიშნება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის არსებობა, ავთვისებიანობის ნიშნები შედარებით უფრო ნაკლებადაა გამოხატული, ვიდრე იმ შემთხვევებში, რომლებშიც არ აღინიშნება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობა [11].

ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემების მიხედვით, ჩვენ პირველებმა შევისწავლეთ ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ისეთ ჯგუფებში, როგორებიცაა დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და მის გარეშე და ასევე BRAF/V600E მუტაციის სტატუსის მიხედვით. ჩვენი კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაცია არ განსხვავდება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში. საბოლოო ჯამში უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევა პირველია, რომელშიც დეტალურად არის შესწავლილი ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, BRAF/V600E მუტაციის სტატუსთან და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტთან ერთად, სადაც გარდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდისა, ასევე გამოყენებულია გენეტიკური ანალიზის მეთოდებიც.

### დასკვნები

ჩვენი კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით ხასიათდებიან დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხით. ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტის არსებობა გავლენას არ ახდენს სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხზე. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, აღინიშნება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირის მატების ტენდენცია. ლიმფოციტური ინფილტრაცია ჭარბადაა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის მქონე შემთხვევებში.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. M. A. Zaballos and P. Santisteban, “Key signaling pathways in thyroid cancer,” 2017.
2. R. Ren *et al.*, “Activation of the RAS pathway through uncommon BRAF mutations in mucinous pancreatic cysts without KRAS mutation,” *Mod. Pathol.*, vol. 34, no. 2, pp. 438–444, 2021.
3. M. Drosten and M. Barbacid, “Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors.,” *Cancer Cell*, vol. 37, no. 4, pp. 543–550, Apr. 2020.
4. R. D. Hall and R. R. Kudchadkar, “BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies.,” *Cancer Control*, vol. 21, no. 3, pp. 221–230, Jul. 2014.

5. J. Ge *et al.*, “The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer.,” *J. Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 932–939, 2020.
6. M. Paja Fano, A. Ugalde Olano, E. Fuertes Thomas, and A. Oleaga Alday, “Immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. Evaluation against real-time polymerase chain reaction.,” *Endocrinol. diabetes y Nutr.*, vol. 64, no. 2, pp. 75–81, Feb. 2017.
7. N. Mitsutake *et al.*, “BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl.,” *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 16976, Nov. 2015.
8. X. Gan *et al.*, “Prognostic implications of the BRAF - V600 E mutation in papillary thyroid carcinoma based on a new cut - off age stratification,” pp. 631–640, 2020.
9. L. Wang, W. Li, H. Ye, and L. Niu, “Impact of Hashimotoas thyroiditis on clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma associated with infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes.,” *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 11, no. 5, pp. 2768–2775, 2018.
10. C. Calangiu, C. Simionescu, A. Stepan, M. Parnov, and L. Cercelaru, “The assessment of prognostic histopathological parameters depending on histological patterns of papillary thyroid carcinoma.,” *Curr. Heal. Sci. J.*, vol. 40, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2014.
11. V. Marotta *et al.*, “BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto’s thyroiditis lymphocytic infiltration is present.,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 79, no. 5, pp. 733–738, Nov. 2013.

*Т. МУЗАШВИЛИ, М. ГАЧЧИЛАДЗЕ, Г. БУРКАДЗЕ*

## ОСОБЕННОСТИ BRAF/V600E МУТАЦИИ И ИНТРАОПУХОЛЕВОЙ ИММУННОЙ МИКРОСРЕДЫ В ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С СОЧЕТАНИЕМ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

### Резюме

BRAF/V600E мутация самая часто выявляемая мутация в карциномах щитовидной железы, которая встречается в 45%-80%-ах пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы. Целью нашего исследования было изучение особенностей BRAF/V600E мутаций и интраопухолевого иммунной микросреды в папиллярной карциноме щитовидной железы в сочетании и без сочетания тиреоидита Хашимото. Стандартным иммуногистохимическим методом был изучен статус BRAF/V600E мутаций, инфильтрация CD3, CD8 лимфоцитами и CD68 макрофагами. Также были изучены гистопатологические характеристики папиллярной карциномы щитовидной железы. Результаты исследования показали, что папиллярные карциномы щитовидной железы с сочетанием тиреоидита Хашимото характеризуются низкой степенью злокачественности. Наличие компонента тиреоидита Хашимото не воздействует на степень интраопухолевого лимфоцитарной инфильтрации. В опухолях с высокой степенью злокачественности отмечается тенденция возрастания частоты BRAF/V600E мутаций. Лимфоцитарная инфильтрация резко выражена в случаях BRAF/V600E мутаций.

*თ.მუზაშვილი, მ.გაჩეჩილაძე, გ.ბურკაძე*

**BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი**

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომებში BRAF/V600E არის ყველაზე ხშირად გამოვლენილი მუტაცია, რომელიც გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის მქონე პაციენტების 45%-80%-ში. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებების შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და თანაარსებობის გარეშე. BRAF/V600E მუტაციის სტატუსი, CD3, CD8 ლიმფოციტებით და CD68 მაკროფაგებით ინფილტრაცია შესწავლილი იქნა სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით. გარდა ამისა, შესწავლილ იქნა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები. ჩვენი კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ხასიათდებიან დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხით. ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტის არსებობა გავლენას არ ახდენს სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხზე. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, აღინიშნება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირის მატების ტენდენცია. ლიმფოციტური ინფილტრაცია ჭარბადაა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის მქონე შემთხვევებში.



*დ. კობეშავიძე; კ. ხარაბაძე*

**საკვერცხეების ფუნქციონალური კისტების მართვის ასპექტები**  
ოსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი; შ.პ.ს „იმედის კლინიკა“  
თბილისი, საქართველო

*D. KOBESHVIDZE; K. KHARABADZE*

**MANAGEMENT OF FUNCTIONAL OVARIAN CYSTS**

Department of obstetrics and gynecology of TSMU; Ltd „Imedi Clinic”  
Tbilisi, Georgia.

#### SUMMARY

The review article introduces the prevalence of functional ovarian cysts, pathogenetical aspects of their formation, furthermore regression and management tactics. Special attention is paid to confirm ineffectiveness of hormonal therapy for functional cysts. It was determined the advantages of waiting tactics under the US control. Follicular cyst formation is discussed during application of dydrogesterone.

საკვერცხის ფუნქციონალური კისტები (ფოლიკულური და ყვითელი სხეულის) წარმოადგენს მნიშვნელოვან გინეკოლოგიურ პრობლემას რეპროდუქციული ასაკის მქონე ქალებში მთელი მსოფლიოს მასშტაბით [8]. განსაკუთრებით ყურადსაღებია ამ სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნების არამარტო მზარდი სიხშირე, არამედ არაიშვიათად განხორციელებული, დაუსაბუთებელი ქირურგიული აგრესია, რომელსაც მივყავართ ოვარიალური რეზერვის შემცირებასთან და ფერტილობის დაქვეითებასთან [13].

როგორც წესი, საკვერცხის ფუნქციონალური კისტები გვხვდება საკმაოდ ხშირად და მჟღავნდება შემთხვევით. თვლიან, რომ ფუნქციონალური, ან ფიზიოლოგიური კისტები წარმოადგენს ოვულატორული პროცესის ვარიაციებს [16]. ფოლიკულური კისტა წარმოადგენს მარტივ, ერთკამერიან ცისტურ წარმონაქმნს, თხელი კედლებით, მკვეთრი საზღვრებით და თხიერი შიგთავსით [11]. ფუნქციონალური კისტები, როგორც წესი მიმდინარეობს უსიმპტომოდ და ჩვეულებრივ გაიწოვებიან 8-12 კვირის შემდეგ [10]. კისტის ზომების მომატებას შეიძლება თან ახლდეს ტკივილის სინდრომი, რომელიც გამოწვეულია კისტის გახეთქვით, ან ფეხზე შემოგრებით [1].

ცნობილია, რომ ბიმანუალური გამოკვლევა არასაკმარისია საკვერცხისმიერი წარმონაქმნების როგორც გამოსავლენად, ასევე დასახასიათებლად. Pასქუალ-ის აზრით, ფუნქციონალური კისტის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია 97,8%-ში ოპერაციულ ჩარევამდე, უბგ მონაცემებზე დაყრდნობით [15]. 2019 წელს გამოქვეყნდა მულტიცენტრული გამოკვლევების შედეგები, რომლებიც ჩატარდა 14 ქვეყანაში და მოიცავდა 8519 ქალს. ავტორთა აზრით, შესაძლებელია საკვერცხეების ფუნქციონალური კისტის მქონე პაციენტებზე დინამიური დაკვირვება, უბგ მონაცემებზე დაყრდნობით, რადგანაც საკმაოდ დაბალია მალიგნიზაციის და მწვავე გართულებების რისკი. მიღებული დასკვნები ადასტურებს კონსერვატიული მართვის ტაქტიკის მართებულობას, შესაბამისი უბგ მონაცემების არსებობის ფონზე, რაც ამცირებს საკვერცხეების ფუნქციონალური კისტების დაუსაბუთებელი ქირურგიული მკურნალობის სიხშირეს [7]. CA-125-ის შემცველობა შეიძლება დაგვეხმაროს დანამატების მდგომარეობის შეფასებაში, თუმცა CA-125-ზე ტესტირება არ ღირს გამოვიყენოთ სკრინინგის უნივერსალურ ინსტრუმენტად. სისხლში CA-125-ის მომატების მიზეზს შეიძლება წარმოადგენდეს არამარტო კეთილთვისებიანი გინეკოლოგიური დაავადებები (ენდომეტრიოზი, საშვილოსნოს დიდი ზომის მიომა, საკვერცხის ფიბრომა, მცირე მენჯის ორგანოების ანთებები), არამედ მენსტრუაცია და აგრეთვე წინამორბედი ჰისტერექტომია [4, 18]. CA-ს მომატებასთან ასოცირებულ ავთვისებიან დაავადებებს მიეკუთვნება სარძევე ჯირკვლის კიბო, ენდომეტრიუმის კიბო, ფილტვის კიბო, პანკრეასის კიბო, ამას გარდა CA-ის ზრდა შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის ციროზმა, გაცხიმოვნებამ და ტუბერკულოზმა [4]. ამრიგად, CA-125-ის ტესტირება არ უნდა განვიხილოთ, როგორც საკვერცხეების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი წარმონაქმნების დიფერენციაციის ერთადერთი ფაქტორი [9].

2010 წელს გამოქვეყნდა რადიოლოგების კონსენსუსის გზით მიღებული გადაწყვეტილება საკვერცხეების ფუნქციონალური კისტების მონიტორინგთან დაკავშირებით, უბგ-ს გამოყენებით [12]. სახელდობრ, პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში რეკომენდირებულია შემდეგი ტაქტიკა: 5სმ-ზე ნაკლები დიამეტრის მქონე კისტებზე შემდგომი დაკვირვება არ არის საჭირო; ნაჩვენებია დინამიური მეთვალყურეობა 5-7სმ დიამეტრის მქონე კისტებზე; აგრეთვე მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია და ქირურგიული მკურნალობის ჩატარება 7სმ-ზე მეტი ზომის კისტების შემთხვევაში.

იმავე რეკომენდაციების მიხედვით, თუ პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალს აღენიშნება 1სმ, ან ნაკლები ზომის საკვერცხის კისტა, შემდგომი გამოკვლევები არ არის საჭირო. პარალელურად რადიოლოგთა ამერიკული კოლეჯი იმავე ასაკობრივ ჯგუფში 3სმ, ან მეტი ზომის კისტის შემთხვევაში მოუწოდებს განმეორებითი უბგ-ს და CA-125 ტესტირების ჩატარებას, თუმცა არ აზუსტებს გამოკვლევებს შორის ინტერვალს [3].

აღიარებულია, რომ კისტა, რომელიც შეიცავს ერთ, თხელ ხარიხას (<3მმ), ან კედელში მცირე ზომის ჩანართებს, თითქმის ყოველთვის კეთილთვისებიანია. მასზე დაკვირვება მიმდინარეობს მარტივ კისტაზე დაკვირვების მსგავსად. არ არსებობს რაიმე ოფიციალური რეკომენდაციები უბგ კვლევის შეწყვეტის თაობაზე [2,3]. თუმცა ერთ-ერთ ნაშრომში კისტის ზომის და მორფოლოგიური სტაბილურობის დადასტურების მიზნით მოწოდებულია 1 ან 2 უბგ კვლევის ჩატარება [14]. კისტის რეზორბციის შემდგომ პერიოდში უბგ კვლევა არ არის აუცილებელი [16].

70-იანი წლების ბოლოდან გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენებოდა საკვერცხის კისტების ასპირაციული დრენირება უბგ-კონტროლის ქვეშ. ამჟამად საგრძნობლად შემცირებულია ხსენებული ჩარევის სიხშირე და ჩვენებები [16]. ასპირაცია, როგორც წესი, არ არის რეკომენდებული არც დიაგნოსტიკის და არც მკურნალობის მიზნით. მისი განხილვა შესაძლებელია პაციენტებში, ქირურგიული მკურნალობის მაღალი ალბათობით.

ადრე კისტებზე დაკვირვების პერიოდი, მათი პერსისტენციის შემთხვევაში, მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავებამდე (ქირურგიული ჩარევის წარმოება, ან ასპირაციული დრენირება) უფრო ხანმოკლე იყო. დღესდღეობით მონიტორინგის ხანგრძლივობა გაიზარდა, რაც განპირობებულია მკაცრი უბგ-დაკვირვების ფონზე დადგენილი კისტის ზომების და მორფოლოგიის სტაბილურობის შემთხვევაში მალიგნიზაციის არარსებობის მაღალი ალბათობით [16]. Zanetta და თანაავტორების კვლევით დადგინდა, რომ ერთკამერიანი ანექოგენული კისტების სპონტანური რეგრესიის სიხშირე (44,6%) ერთის მხრივ და მსგავსი კისტების ასპირაციის შემდგომ 6 თვის განმავლობაში გაწოვის სიხშირე (46%) მეორეს მხრივ, იყო თანაბარი [20]. სხვა გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ასპირაციის შემდგომ 1 წლის განმავლობაში რეციდივების სიხშირე საკმაოდ მაღალია და შეადგენს 25%-ს [5].

ფუნქციონალური კისტების შემთხვევებში რაიმე მკურნალობის დანიშვნა არ არის ნაჩვენები. დიდი ხნის წინ დადგენილია, რომ წარმატების მაჩვენებელი მოცდითი ტაქტიკის და ჰორმონალური თერაპიის დროს ერთიდაიგივეა [6]. 2011 წლის კოხრენის მიმოხილვის მიხედვით კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები არ აჩქარებენ საკვერცხის კისტის გაწოვას. ეს თანაბრად ვრცელდება როგორც ოვულაციის ინდუქციის დროს აღმოჩენილ კისტებზე, ასევე იმ კისტებზეც, რომლებიც არ უკავშირდება უნაყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებულ პრეპარატებს. კისტოზური წარმონაქმნი, რომელიც არ შეიწოვება რამდენიმე თვის განმავლობაში, სავარაუდოდ არ მიეკუთვნება ფუნქციონალურ კისტას [8].

ამგვარად, ორალური კონტრაცეპტივები იწვევს ახალი ფუნქციონალური კისტების ფორმირების პრევენციას, მაგრამ ისინი არ ახდენენ ზეგავლენას უკვე არსებულ კისტაზე [16,17].

ენდომეტრიოზის ფართოდ გავრცელებამ და მინიმალური გვერდითი მოვლენების მქონე პრეპარატების მოძიების აუცილებლობამ ბოლო ხანს ხელი შეუწყო კონკრეტული მედიკამენტის - დიდროგესტერონის პოპულარიზაციას და მის ფართოდ გამოყენებას გარეგანი გენიტალური ენდომეტრიოზის და მასთან ასოცირებული ტკივილის და

უნაყოფობის სამკურნალოდ. ამ პრეპარატის უპირატესობას წარმოადგენს ის, რომ მისი გამოყენებისას არ ხდება ოვულაციის დათრგუნვა. P. Vercellini- ს აზრით, პრიორიტეტულია მკურნალობის ის მეთოდები, რომელთაც შეუძლიათ ენდომეტრიოზის ეფექტური მკურნალობა ოვულაციის ინჰიბიციის გარეშე [19]. ამ მოთხოვნებს – ოვულაციის დათრგუნვის ეფექტის არარსებობა და ამასთან ერთად ტკივილის სინდრომის კუპირება – პასუხობს დიდროგესტერონი.

კლინიკურ პრაქტიკაში დიდროგესტერონის გამოყენებისას (20-30მგ დღეში, მენსტრუალური ციკლის მე-5 დღიდან 25-ე დღემდე) რიგ შემთხვევებში ფიქსირდება ფუნქციონალური (ფოლიკულური) კისტები.

კლინიკური მონაცემების მიხედვით კისტის სპონტანური რეგრესია დინამიური უბე კვლევით აღინიშნება შემდგომი მენსტრუალური ციკლის მე-5 დღეს.

არ არის გამორიცხული, რომ ხსენებული კისტების უბე გამოვლინების სიხშირე პირდაპირ კავშირშია ამ პაციენტებზე დინამიურ მეთვალყურეობასთან და თანაზომადია ფოლიკულური კისტების წარმოშობის საერთოპოპულაციური სიხშირის იმ ქალებში, რომლებიც არ იყენებენ ჰორმონალურ თერაპიას და მათი მონიტორინგი ხდება არაუმეტეს ერთისა 6 თვის განმავლობაში.

აღნიშნული კისტების გამოვლინება არ ქმნის მღელვარების საფუძველს, რადგანაც ისინი ექვემდებარებიან სპონტანურ რეგრესიას, როგორც წესი ერთი-ორი თვის განმავლობაში, არ ითხოვს არავითარ მკურნალობას და რაც მთავარია არ არის საჭირო დიდროგესტერონის მიღების შეწყვეტა, ან დოზის კორექტირება.

ამრიგად, ფუნქციონალური კისტების ფორმირების თავისებურებების და მათი რეგრესიის დინამიკის გაგება უდაოდ ემსახურება პუბლიკაციის ძირითადი იდეის მართებულობის დადასტურებას, რაც გულისხმობს საკვერცხის ფუნქციონალური კისტების დაუსაბუთებელი ჰორმონალური და ოპერაციული მკურნალობის სიხშირის მაქსიმალურ შემცირებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ackerman S., Irshad A., et all. Ovarian cystic lesions: a current approach to diagnosis and management. „Radiol. Clin. North. Am.” 2013; 51(6): 1067-85.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. „Obstet. Gynecol.” 2007; 110(1): 201-14.
3. Atri M., Alabousi A., et all. Expert panel of women’s imaging. ACR Appropriateness Criteria Clinically suspected adnexal mass. no acute symptoms. „J. Am. Coll. Radiol.”; 2019; 16(5. Suppl.): S77-93.
4. Biggs W.S., Marks S.T. Diagnosis and management of adnexal masses. „Am. Fam. Ph.”; 2016; 93(8): 676-81.
5. Bonilla-Musoles F., Ballester M. J., et all. Is avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? „J. Ultrasound Med.”; 1993; 12(1): 33-9.
6. Doret M., Raudrant D. Functional ovarian cysts and the need to remove them. „Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.”. 2001; 100(1): 1-4.
7. Froyman N., Landolfo C., et all. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumors; a 2-year interim analysis of a multicenter, prospective, cohort study. „Lancet Oncol.”. 2019; 20(3): 448-58.
8. Grimes D.A., Jones I.B. et all. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; (9): CD006134.
9. Kainjser J., Sayasnch A., et all. Presurgical diagnosis of adnexal tumors using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. „Hum. Reprod. Update” , 2014; 20(3): 449-62.
10. Laing F.C., Allison S. US of the ovary and adnexa; to worry or not? „Radiographics” ; 2012; 32(6): 1621-39.
11. Langer J.E., Oliver E.R. et all. Imaging of the female pelvis through the live cycle. „Radiographics.”, 2012; 32(6): 1575-97.

12. Levine D., Brown D.L. et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. „Radiology”, 2010; 256(3): 943-54.
13. Li C.Z., Wei D.Y. et al. Impact on ovarian reserve function by different homeostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma. Zhonghua Fu Chan Ke Za Chi. 2013;48:11-5.
14. Liu J.H., Zanatti K.M., Management of the adnexal mass. „Obstet. Gynecol.” 2011; 117(6): 1413-28.
15. Pascual A., Hereter L. et al. Transvaginal sonographic appearance of functional ovarian cysts. „Hum. Reprod.” 1997; 12(6): 1246-9.
16. Ross E.K., Kebria M. Incidental ovarian cysts: When to reassure, when to reassess, when to refer. Cleve Clin. J. Med. 2013; 80(8): 503-14.
17. Seehusen D.A., Earwood J.S. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts. „Am. Fam. Physician.”; 2014; 90(9): 623.
18. Van Calster B., Valentin L. et al. A novel approach to predict the likelihood of specific ovarian tumor pathology based on serum CA-125: a multicenter observational stud. „Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.” 2011; 20(11): 2420-8.
19. Vercellini P., Buggio L. et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. „Fertil. Steril.”. 2016; 106(7): 1552-71.
20. Zanetta G., Lissoni A. et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomized study. BMJ. 1996; 313(7065): 1110-3.

*დ. კობეშავიძე; კ. ხარაბაძე*

## ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Департамент акушерства и гинекологии ТГМУ; О.О.О. «Клиника Имеди»;  
Тбилиси, Грузия

### Резюме

В обзорной статье представлены данные о распространённости, формирования, регрессии и тактики ведения функциональных кист яичников. Подчёркивается неэффективность гормональной терапии функциональных кист. Рассмотрены преимущества выжидательной тактики под контролем УЗИ. Определены преимущества выжидательной тактики под контролем США. Обсуждается образование фолликулярной кисты во время применения дидрогестерона.

*დ. კობეშავიძე; კ. ხარაბაძე*

**საკვერცხების ფუნქციონალური კისტების მართვის ასპექტები**  
თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი; შ.პ.ს „იმედის კლინიკა“  
თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

მიმოხილვით სტატიაში მოცემულია საკვერცხის ფუნქციური კისტების ფორმირების, გავრცელების, რეგრესიის და მართვის ტაქტიკის ასპექტები. განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ფუნქციური კისტების ჰორმონალური თერაპიის არაეფექტურობას. განისაზღვრა ლოდინის ტაქტიკის უპირატესობები აშშ-ს კონტროლის ქვეშ. განიხილება ფოლიკულური კისტის ფორმირება დიდროგესტერონის გამოყენების დროს.



თ. ზარქუა, ი. კეკელიძე, ვ. თედიაშვილი, ი. წურჭუმია, ლ. ლომიძე  
ნექსიუმის მარკეტინგული კვლევა  
ოსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

*T. ZARKUA, I. KEKELIDZE, V. TEDIASHVILI, I. TSURTSUMIA, L. LOMIDZE*

### MARKETING RESEARCH OF NEXIUM

TSMU, Department of Social and Clinical Pharmacy

#### SUMMARY

**Actuality of topic:** The best treatment for GERD are proton pump inhibitors, especially Nexium. Problem with GERD has mostly any age human, considering that, marketing research of Nexium, pharmaceutical and social factors of it, is very urgent topic for modern pharmacy and medicine.

**Research goal:** Market research of Nexium.

**Research methods:** Special online questionnaires which were made in "Google Drive", for patients and for pharmacists.

**Research results:** GERD is very common disease, and there is a lot of treatment for it. The most effective is Proton Pump Inhibitor, especially Nexium. The results of polls showed that, 88.1% of patients take Proton Pump Inhibitor with doctor prescription, 4.5% with advice of pharmacist, 2.9% prefers self-treatment, 4.5% with other people advice. Poll also showed up that, for 12.5% of patients is important safety, for 25% quality, for 43.7% price and for 18.8% efficiency. 82.5% of patients are satisfied with efficiency of Nexium. The most common cases of using Nexium is hyper acidity, then peptic diseases and disorders, and finally as gastroprotective drug. 95.8% of patients didn't have any side effect while taking Nexium.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადება (გერდი) აღენიშნება მსოფლიოს ზრდასრული მოსახლეობის 20%-ს. მთელს მსოფლიოში, მოსახლეობის უდიდესი ნაწილი, მიუხედავად სოციალური მდგომარეობისა და საქმიანობის სპეციფიკისა, არ მისდევს ცხოვრების ჯანსაღ წესს, იკვებება სწრაფი საკვებით, იღებს ალკოჰოლს და მოიხმარს თამბაქოს, რაც უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის ჯანმრთელობაზე და ვითარდება სხვადასხვა სახის დაავადება [3].

რეფლუქსის გამომწვევ მიზეზებს მიეკუთვნება დიაფრაგმის საყლაპავი მილის ხვრელის თიაქრები, ანატომიური დეფექტები, საყლაპავის თანდაყოლილი ან შექმნილი დესტრუქციული პათოლოგიები, სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივაცია, მუცლის ღრუში წნევის მატება, ასევე ზედმეტად ცხიმოვანი საკვები, გაზიანი სასმელები, ალკოჰოლი, კოფეინი (ყავა), თამბაქო, მედიკამენტები, რომლებიც აქვეითებენ სპინქტერის ტონუსს, ანტიქოლინერგიული პრეპარატები, ანტიჰისტამინები, კალციუმის იონების არხების ბლოკატორები, პროგესტერონი. რეფლუქს-ეზოფაგიტის არადროულმა ან არასრულმა თერაპიამ შესაძლოა გამოიწვიოს მძიმე გართულებები, როგორცაა საყლაპავის პეპტიდური წყლული, ბარეტის დაავადება, ადენოკარცინომა [1,4].

გასტროეზოფაგური რეფლუქსი იწვევს კუჭის შიგთავსის საყლაპავში გადმოსვლას, რაც აზიანებს საყლაპავს რიგი გართულებებით. გერდ-ის სამკურნალოდ ყველაზე კარგ

შედეგს იძლევა პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, კერძოდ კი პრეპარატი ნექსიუმი (ეზომეპრაზოლი) [2].

აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ეს პრობლემა აღენიშნება თითქმის ყველა ასაკის ადამიანს. გამომდინარე აღნიშნულიდან, გასტროენტეროლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენებული სამკურნალო საშუალების, ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) მარკეტინგული გამოკვლევა, მასზე მოქმედი ფარმაცევტული და სოციალური ფაქტორების შესწავლა წარმოადგენს თანამედროვე ფარმაციისა და მედიცინის აქტუალურ საკითხს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს პრეპარატ ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) მარკეტინგული კვლევა. მიზნიდან გამომდინარე, საჭიროა შემდეგი ამოცანების გადაჭრა:

ა) მსოფლიოში არსებული მწვავე ეპიდემიოლოგიური ვითარების გამო, სპეციალური ელექტრონული კითხვარების შექმნა, ("GOOGLE DRIVE"-ის მეშვეობით), როგორც პაციენტებისთვის, აგრეთვე ფარმაცევტებისთვის. (პაციენტებისთვის სპეციალურად გამოყენებული იქნა მარტივი და გასაგები ტერმინოლოგია, რადგანაც არ წარმოქმნოდათ სირთულეები კვლევაში მონაწილეობის დროს. გასტროენტეროლოგიური რეფლუქსური დაავადება შეიცვალა: "გულძმარვით", "მომატებული მჟავიანობით" და "წვის შეგრძნებით").

ბ) მომხმარებლების მოთხოვნების განსაზღვრა გერდ-ის სამკურნალო პრეპარატების შერჩევისას;

გ) ფარმაცევტის როლი გერდ-ის სამკურნალო პრეპარატების შერჩევისას.

**კვლევის საგანს წარმოადგენდა ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) კვლევა, კერძოდ:**

- რამდენად დიდ გავლენას ახდენს ცხოვრების წესი;
- რამდენად ხშირია პაციენტებში გერდ-ის სინპტომები;
- პაციენტების ასაკობრივი ჯგუფი;
- ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) დანიშნუიანობა;
- ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) ეფექტურობა სხვა პრეპარატებთან შედარებით;
- ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) უსაფრთხოება;

**კვლევის მეთოდები:**

- "Google Drive"-ში შემუშავებული სპეციალური ელექტრონული კითხვარები, როგორც პაციენტებისთვის, აგრეთვე ფარმაცევტებისთვის.

შერჩეულ იქნა ანკეტური გამოკითხვის მეთოდი. შევარჩიეთ ორი ტიპის ანკეტა-კითხვარი, ერთი - ფარმაცევტებისთვის, რომ გაგვეგო :

- რამდენად ხშირად მიმართავენ პაციენტები ფარმაცევტს გერდის სამკურნალო პრეპარატების არჩევისას;
- რა სახის ჩივილების დროს ხდება პრეპარატი ნექსიუმის რეალიზაცია;
- რომელ ფაქტორებს ენიჭება უპირატესობა პრეპარატის არჩევის დროს.

მეორე ანკეტა-კითხვარი პაციენტებისათვის, რათა გაგვეგო:

- რამდენად ხშირად მიმართავენ პაციენტები თვითმკურნალობას;
- კმაყოფილია თუ არა პაციენტი ფარმაცევტის კომპეტენციით;
- იცნობენ თუ არა პრეპარატ ნექსიუმს;
- რა შედეგი აღენიშნებოდათ ნექსიუმის გამოყენებისას.

### კვლევის შედეგები:

- ფარმაცევტული ბაზარი გაჯერებულია გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების სამკურნალო პრეპარატებით, როგორც პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებით, აგრეთვე სხვა ჯგუფის პრეპარატებით: ანტაციდებით და H2 რეცეპტორების ანტაგონისტებით.
- გამოკითხვამ აჩვენა, რომ პაციენტები პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებს ღებულობენ ექიმის დანიშნულებით, ფარმაცევტის რჩევით, მიმართავენ თვითმკურნალობას და აღმოჩნდა, რომ ექიმის დანიშნულებას მათი დიდი ნაწილი ანიჭებს უპირატესობას.
- გამოკითხული პაციენტები ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) მიღებისას უპირატესობას ანიჭებენ მის ფასს, შემდეგ ხარისხს, ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას. პაციენტების 82.5% კმაყოფილია ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) შედეგით.
- ყველაზე ხშირად ნექსიუმი (ეზომეპრაზოლი) გამოიყენება მომატებული მჟავიანობის დროს, ხოლო შემდეგ პეპტიდური დაავადებების დროს და ბოლოს, როგორც გასტროპროტექტორი.
- პაციენტების 95.8%-ს არ დაუფიქსირდა გვერდითი მოვლენები ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) მიღებისას.
- როგორც პაციენტების, ასევე ფარმაცევტების გამოკითხვამ აჩვენა ნექსიუმის (ეზომეპრაზოლი) უპირატესობები, როგორც სხვა პროტონულ ტუმბოს ინჰიბიტორებთან, აგრეთვე სხვა ჯგუფის მედიკამენტებთან (H2 რეცეპტორების ანტაგონისტები, ანტაციდები). გამოკითხული პაციენტები აღნიშნავენ გაცილებით უკეთეს შედეგს და ყველაზე ნაკლებად უჩივიან გვერდითი ეფექტების გამოვლენას სხვა პრეპარატებთან შედარებით.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. დ.ა. ხარკვეიჩი "ფარმაცოლოგია" 2008წ. გვ. 389-394
2. მათა ოკუჯავა, კონსტანტინე ლილუაშვილი "ფარმაცოთერაპია" 2016წ. გვ 246-255
3. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology. 2015
4. Discovery and development of proton pump inhibitors, data provided by Wikipedia 2019.

*Т. ЗАРКУА, И. КЕКЕЛИДЗЕ, В. ТЕДИАШВИЛИ, И. ЦУРЦУМИЯ, Л. ЛОМИДЗЕ*

### МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕХИУМ

Кафедра социальной и клинической фармации ТГМУ

### Резюме

Наилучшие результаты при лечении ГЭРБ дают ингибиторы протонной помпы, в частности препарат Нексиум. Примечательно, что эта проблема затрагивает людей практически любого возраста. Поэтому маркетинговое исследование применяемого в гастроэнтерологической практике препарата Нексиум, изучение влияющих на него фармацевтических и социальных факторов является актуальной проблемой современной фармации и медицины.

Целью исследования является маркетинговое исследование препарата Нексиум. Методы исследования: специальные электронные анкеты, разработанные для „Google Drive“ как для пациентов, так и для фармацевтов.

Результаты опроса: опрос показал, что 88,1% пациентов принимают ингибитор протонной помпы по рецепту врача, 4,5% - по совету фармацевта, 2,9% обращаются к самолечению, а 4,5% принимают эту группу препаратов по совету других.

12,5% опрошенных пациентов отдают предпочтение безопасности, 25% - качеству, 43,7% - цене и 18,8% - эффективности при выборе препарата. 82,5% пациентов довольны результатом Нексиума. Нексиум чаще всего применяется при повышенной кислотности, затем при пептидных заболеваниях и, наконец, как гастропротектор.

*თ. ზარქუა, ი. კეკელიძე, ვ. თედიაშვილი, ი. წურწუმია, ლ. ლომიძე*  
**ნექსიუმის მარკეტინგული კვლევა**  
თსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

### **რეზიუმე**

გერდ-ის სამკურნალოდ ყველაზე კარგ შედეგს იძლევა პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, კერძოდ კი პრეპარატი ნექსიუმი. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ეს პრობლემა აღნიშნება თითქმის ყველა ასაკის ადამიანს. გამომდინარე აღნიშნულიდან, გასტროენტეროლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენებული სამკურნალო საშუალების, ნექსიუმის მარკეტინგული გამოკვლევა, მასზე მოქმედი ფარმაცევტული და სოციალური ფაქტორების შესწავლა წარმოადგენს თანამედროვე ფარმაციისა და მედიცინის აქტუალურ საკითხს.

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენს პრეპარატ ნექსიუმის მარკეტინგული კვლევა.

**კვლევის მეთოდები:** „Google Drive“-ში შემუშავებული სპეციალური ელექტრონული კითხვარები, როგორც პაციენტებისთვის, აგრეთვე ფარმაცევტებისთვის.

**კვლევის შედეგები:** გამოკითხვამ აჩვენა, რომ პაციენტების 88.1% ღებულობს პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორს ექიმის დანიშნულებით, 4.5% - ფარმაცევტის რჩევით, 2.9% მიმართავს თვითმკურნალობას, 4.5 კი ღებულობს ამ ჯგუფის პრეპარატებს სხვა ადამიანების რჩევით.

გამოკითხული პაციენტების 12.5% პრეპარატის არჩევისას უპირატესობას ანიჭებს უსაფრთხოებას, 25% - ხარისხს, 43.7% - ფასსა და 18.8% - ეფექტურობას. პაციენტების 82.5% კმაყოფილია ნექსიუმის შედეგით. ყველაზე ხშირად ნექსიუმი გამოიყენება მომატებული მჟავიანობის დროს, ხოლო შემდეგ პეპტიდური დაავადებების დროს და ბოლოს, როგორც გასტროპროტექტორი.



ი.გ. წურწუმია., თ.პ.მაქაცარია., ა.ჯ.ბაკურიძე  
ჰიგიენური კოსმეტიკური კრემის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი

*I.G. TSURTSUMIA, T.P. MAKATSARIA, A.J. BAKURIDZE*  
**DEVELOPMENT OF FORMULATIONS AND TECHNOLOGIES  
FOR HYGIENIC COSMETIC CREAM**

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical Technology

Summary

The Optimal composition of oily skin hygienic cosmetic care cream has been determined based on biopharmaceutical studies (Zinc oxide 2,0g; white clay 2,0g; talc 1,0g; clay from Askana 1,0g; Chirukhi clay 1,0g; glycerin 5,0g; white wax 2,0g; spermaceti 6,0g; Olive oil 40,0g; lanolin 10,0g; distilled water 55,0g; vitamin A (oil solution) 2,0g; vitamin E (oil solution) 2,0g; Eucalyptus essential oil 0,2g); The technological scheme is available and the preparation technology has been developed. The quality characteristics of the cream have been studied.

**კვლევის აქტუალობა:** ახალგაზრდების (12-21 წელი) დიდი ნაწილის პრობლემას წარმოადგენს ცხიმიანი კანი და მისი მოვლა [5,10]. მიუხედავად იმისა, რომ აფთიაქები მდიდარია ცხიმიანი კანის ჰიგიენური მოვლის და სამკურნალო კოსმეტიკური პრეპარატებით, აღნიშნული საკითხი რჩება დერმატოკოსმეტოლოგიის აქტუალურ პრობლემად. ამასთან, კოსმეტიკური საშუალებების უმეტესობა შეიცავს სინთეზური წარმოშობის პროდუქტებს, მკურნალობა ხშირად მიმდინარეობს ანტიბიოტიკებისა და კორტიკოსტეროიდების საშუალებით, რასაც თან ახლავს კანის გაღიზიანება (ალერგიული რეაქციები) და ორგანიზმის იმუნური სისტემის დაქვეითება, რაც თავის მხრივ იწვევს დაავადების გახანგრძლივებას და გართულებას [6,11].

ბუნებრივი რესურსებიდან ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და მრავალმხრივი მოქმედება აქვს თიხებს. თიხები უძველესი დროიდან გამოიყენებოდა კანის სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ, გარდა ამისა მნიშვნელოვანია თიხების გამოყენება დამხმარე კომპონენტის სახით სხვადასხვა წამალთფორმებში და კოსმეტიკურ პრეპარატებში. თიხების მაღალი დისპერსიულობა, ჰიდროფილურობა, მკვეთრად გამოხატული კოლოიდური, მემულაგირებელი და სხვა ღირებული ტექნოლოგიური თვისებები განაპირობებს მათ აქტიურ გამოყენებას ფარმაცევტული და კოსმეტიკური პროდუქტების შემადგენლობაში [2]. აღნიშნულიდან გამომდინარე, თანამედროვე ფარმაციის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს ბუნებრივ რესურსებზე (თიხები, ექსტრაქტები, ნაყენები, ეთერზეთები და სხვა) შემუშავებული კოსმეტიკური პროდუქტის წარმოება.

**კვლევის მიზანი:** კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ცხიმიანი კანის ჰიგიენური კოსმეტიკური მოვლის, ბუნებრივი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველი, კრემის რეცეპტურის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

**კვლევის ობიექტები:** ცხიმიანის კანის ჰიგიენური კოსმეტიკური მოვლის კრემის 4 საკვლევი კომპოზიცია.

**კვლევის მეთოდები:** 1. ორგანოლეპტიკური (გარეგნული სახე, ფერი, სუნი, კანზე გადანაწილება); 2. ერთგვაროვნება - სასაგნე მინაზე (ს/ფ); 3. დისპერსიულობის ხარისხი -

მიკროსკოპული კვლევა - ელექტრო-მიკროსკოპით (ს/ფ); 4.სტაბილურობა: თერმოსტაბილურობა (მაშრობში) და კოლოიდური სტაბილურობა-ცენტრიფუგირებით; 5. წყალბადური მაჩვენებელი - pH- პოტენციომეტრულად; 6. რეოლოგიური მაჩვენებლები-ვისკოზომეტრით LVDV-1T (შპინდელი№4) [3,4].

ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შედგენილია ჰიგიენური კოსმეტიკური კრემის 4 საკვლევი კომპოზიცია. კომპოზიციები წარმოდგენილია №1 ცხრილში [2, 5, 7,9].

**ცხრილი №1 კრემის საკვლევი კომპოზიციები**

№	კომპონენტების დასახელება, (გ)	კომპონენტების მოქმედება	კომპოზიციების N			
			1	2	3	4
1	თუთიის ოქსიდი	ანტისეპტიკური, მათეთრებელი, დამცავი, ფილტრი, მღებავი	2,0	2,0	2,0	2,0
2	თეთრი თიხა (კაოლინი)	გამწმენდი, ანტისეპტიკური, რეგენერაციის, ანტიმიკრობული, დამცველობითი, ნივთიერებათა ცვლის მარეგულირებელი	2,0	2,0	2,0	2,0
3	ტალკი	მომაშრობელი, ცხიმგამცლელი	1,0	1,0	1,0	1,0
4	ასკანას თიხა	გამწმენდი, მათეთრებელი, ჟანგბადის მიმწოდებელი	1,0	1,0	1,0	1,0
5	ჩირუხის თიხა	ანტიმიკრობული/ანტიბაქტერიული			1,0	
6	ქედას თიხა	ანტიმიკრობული/ანტიბაქტერიული				1,0
7	ბეშუმის თიხა	ანტიმიკრობული/ანტიბაქტერიული		1,0		
8	გლიცერინი	დამარბილებელი	5,0	5,0	5,0	5,0
9	ზეითუნის ზეთი	დამარბილებელი, მკვებავი, მონაწილეობს უჯრედების რეგენერაციაში, ჰიპოალერგიულია	40	40	40	40
10	თეთრი ცვილი	სტრუქტურის შემქმნელი	2,0	2,0	2,0	2,0
11	სპერმაცეტი	დამარბილებელი, ემულგატორი	6,0	6,0	6,0	6,0
12	გამოხდილი წყალი	დამატენიანებელი	55	55	55	55
13	ლანოლინი	ემულგატორი	10	10	10	10
14	რეტინოლ აცეტატი (ვიტამინი-A ზეთიანი ხსნარი)	მკვებავი, დამცავი, ანტიკომედონი, იმუნომარეგულირებელი, ანტიასაკობრივი	2,0	2,0	2,0	2,0
15	ტოკოფეროლი (ვიტამინი- E ზეთიანი ხსნარი)	მკვებავი, დამცავი, იმუნომარეგულირებელი, ანტიასაკობრივი	2,0	2,0	2,0	2,0
16	ევკალიპტის ეთერზეთი	ანტისეპტიკური, ანთების საწინააღმდეგო	0,2	0,2	0,2	0,2

საკვლევი კრემები (ცხრილი N1) სუსპენზიურ-ემულსიური - კომბინირებული სისტემაა. კომბინირებული სისტემის შემთხვევაში ცალ-ცალკე მზადდება სუსპენზია და ემულსია (ფაზათა ინვერსიით) და შემდეგ ხდება შერევა ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე [1, 8].

მომზადებული კრემები შეფასდა შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით: გარეგნული სახე, pH, ერთგვაროვნება, მდგრადობა ცენტრიფუგირებისას, თერმოსტაბილურობა [3,4]. კრემების კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები მოცემულია N2 ცხრილში.

**ცხრილი N2. საკვლევი კრემების კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები**

კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლები	მოთხოვნები	საკვლევი კომპოზიციების N			
		1	2	3	4
აღწერილობა	ერთგვაროვანი მასა	1	2	3	4
ერთგვაროვნება	სასაგნემინაზებილული ჩანართებისარარსებობა	შეესა-ბამება	შეესა-ბამება	შეესა-ბამება	შეესა-ბამება
pH	5,5 – 6,5	6,8	6,6	6,4	6,2
თერმოსტაბილურობა (ვიზუალურად)	განშრევების არარსებობა	არ შეესა-ბამება	არ შეესა-ბამება	შეესა-ბამება	არ შეესა-ბამება
კოლოიდური სტაბილურობა (ვიზუალურად)	განშრევების არარსებობა	-	არ შეესა-ბამება	შეესა-ბამება	-

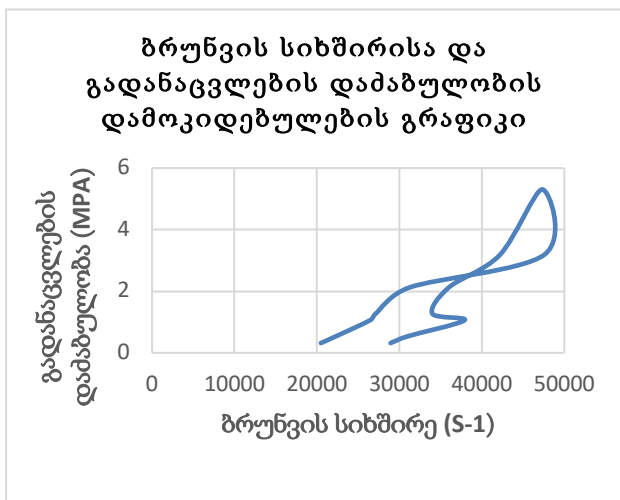
მოყვანილი მონაცემებიდან (ცხრილი N2) ჩანს, რომ მხოლოდ N3 კომპოზიციიდან მომზადებული კრემი აკმაყოფილებს მოთხოვნებს.

კრემების ტექნოლოგიური და სამომხმარებლო თვისებების პროგნოზირებისათვის (კანზე განაწილების უნარი, შეფუთვიდან გამოდევნის შესაძლებლობა და ა.შ.), ასევე ოპტიმალური ფორმულაციის მქონე კრემის შერჩევის მიზნით შესწავლილია მოწოდებული კომპოზიციებიდან მომზადებული კრემების რეოლოგიური მაჩვენებლები. კვლევა ჩატარდა ვისკოზიმეტრით - LVDV-1T, ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებული შედეგები ასახულია გრაფიკულად რეოგრამებზე (იხ. სურათი №1,2,3,4). რეოგრამები აგებულია ბრუნვის სიხშირისა და გადანაცვლების დამაბულობის ურთიერთდამოკიდებულებით. სიბლანტე დამოკიდებულია ბრუნვის სიხშირეზე, სიხშირის ზრდასთან ერთად სიბლანტე მკვეთრად მცირდება, რაც ნიშნავს, რომ საკვლევი კრემს, სტრუქტურა გააჩნია. სიბლანტე მცირდება იმ მნიშვნელობამდე, რომელიც შეესაბამება სისტემის სტრუქტურის მთლიან დარღვევას. ბრუნვის სიხშირის კლებასთან ერთად კრემის სიბლანტე თანდათანობით იზრდება, რაც ნიშნავს, რომ სისტემის სტრუქტურა დაგვიანებით, მაგრამ მაინც აღდგება. ეს პროცესი აისახა ჰისტერეზისის მარყუჟის სახით (სურათი №3). ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგენილია, რომ №3 ფორმულაციიდან მომზადებული კრემის რეოლოგიური მაჩვენებლები დამაკმაყოფილებელია, ხოლო №1,2 და 4 კომპოზიციებისგან მომზადებული კრემების სამომხმარებლო თვისებები არადამაკმაყოფილებელია.

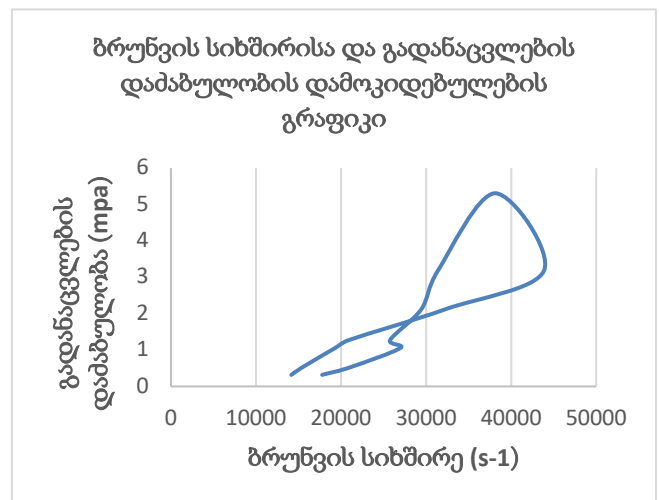
ჩატარებული ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე შერჩეულია ცხიმის კანის ჰიგიენური კოსმეტიკური მოვლის კომბინირებული ტიპის (სუსპენზიურ-ემულსიური) კრემის ოპტიმალური შემადგენლობა: თუთიის ოქსიდი 2,0გ, თეთრი თიხა (კაოლინი) 2,0გ, ტალკი 1,0გ, ასკანას თიხა 1,0გ, ჩირუხის თიხა 1,0გ, გლიცერინი 5,0გ, თეთრი ცვილი 2,0გ, სპერმაცეტი 6,0გ, ზეთუნის ზეთი 40,0გ, ლანოლინი 10,0გ, გამოხდილი წყალი 55მლ, ვიტამინი A-ზეთიანი ხსნარი (რეტინოლ აცეტატი) 2,0გ, ვიტამინი E-ზეთიანი ხსნარი (ტოკოფეროლი) 2,0გ, ევკალიპტის ეთერზეთი 0,2გ) და მოწოდებულია ტექნოლოგიური პროცესის სქემა:

- 1.საწყისი მასალების მომზადება (კრემის ფუძის კომპონენტების დაწვრილმანება; გაწონვა, ფხვნილების გაწონვა, წყლიანი ნაწილის მომზადება);
2. კრემის ფუძის მომზადება: (ლღობის ტემპერატურის გათვალისწინებით კომპონენტების გაღლობა);
3. წყლიანი ნაწილის შერევა ფუძესთან და ემულგირება;
4. სუსპენზიის მომზადება, შეტანა ემულსიაში და ჰომოგენიზაცია;
5. კრემის კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრა;
6. კრემის დაფასოება, შეფუთვა, მარკირება.

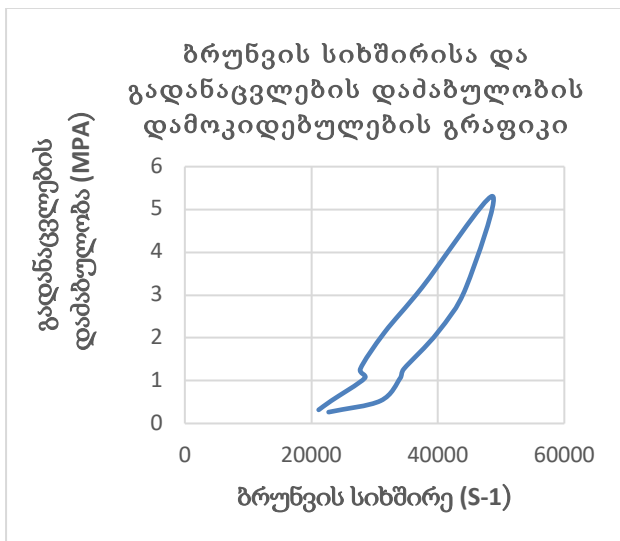
**ტექნოლოგია:** ელექტრო სასწორზე წონიან ფუმის კომპონენტებს (გ): 2,0 თეთრი ცვილი, 6,0 სპერმაცეტი, 10,0 ლანოლინი, 40,0 ზეთუნის ზეთი და თანმიმდევრულად გადააქვთ ფაიფურის ფიალაში ლღობის კლებადი ტემპერატურის გათვალისწინებით და ალღობენ წყლის აბაზანაზე გაცხელებით. მიღებულ გამლღვალ მასას ულუფობით ამატებენ იგივე ტემპერატურის მქონე გამოხდილი წყლის 20მლ-ს და ურევენ გაგრილებამდე. პარალელურად ამზადებენ სუსპენზიას, რისთვისაც იღებენ თეთრ 2,0გ, ასკანეს 1,0გ და ჩირუხის 1,0გ თიხებს, გასრესენ 5,0გ გლიცერინში, გადაიტანენ 50მლ ჩამტეობის ქიმიურ ჭიქაში, ამატებენ 35მლ გამოხდილ წყალს და აყოვნებენ გაჯირჯვებამდე. მიღებული მასა შეაქვთ ემულსიაში მუდმივი მორევის და შერევის აგრძელებენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე; ბოლოს ამატებენ ვიტამინ A-ს ზეთიან ხსნარს (რეტინოლ აცეტატი) 2,0გ, ვიტამინი E-ს ზეთიან ხსნარს (ტოკოფეროლი) 2,0გ, ევკალიპტის ეთერზეთს 0,2გ, კარგად შეურევენ მიღებულ კრემს ამოწმებენ კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლებზე და აფასობენ ფართოყელიან შუმის ფლაკონებში.



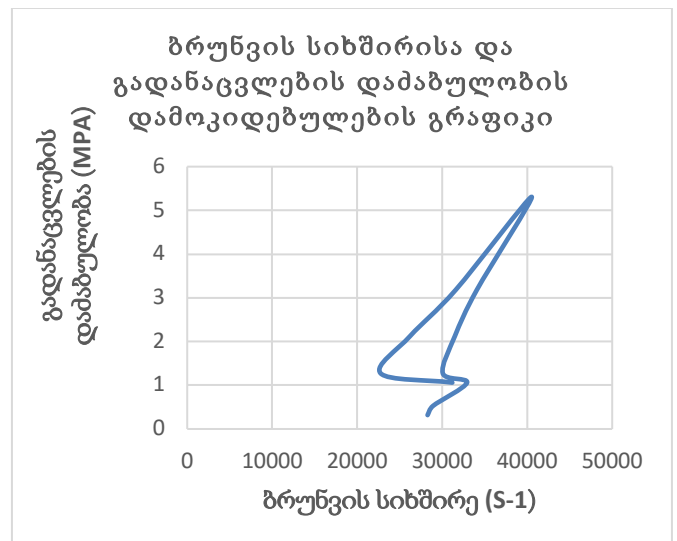
სურათი №1. N1 საკვლევი კრემის რეოგრამა



სურათი №2. N2 საკვლევი კრემის რეოგრამა



სურათი №3. N3 საკვლევი კრემის რეოგრამა



სურათი №4. N4 საკვლევი კრემის რეოგრამა



**დასკვნები.** ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე დადგენილია ცხიმინის კანის ჰიგიენური კოსმეტიკური მოვლის კრემის ოპტიმალური შემადგენლობა, მოწოდებულია ტექნოლოგიური სქემა და დამუშავებულია მომზადების ტექნოლოგიური პროცესი. შესწავლილია კრემის კეთილზარისხოვნების მახასიათებლები.

#### **გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. ბაკურიძე ა., მიქაია გ., ქურდიანი ნ., ცაგარეიშვილი ნ., წურწუმია ი., ბაკურიძე ლ. „მზა წამალთფორმების ტექნოლოგია“ (პრაქტიკული კურსი).თბილისი. 2020;
2. გაფრინდაშვილი ა. „აჭარაში გავრცელებული თიხების კვლევა სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების მიზნით“. დისერტაცია. თბილისი.2019.
3. ГОСТ 31460-2012. Кремы косметические. Общие технические условия;
4. ГОСТ-32048 2013.“ПРОДУКЦИЯ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКАЯ“2016;
5. Дрибноход Ю.Ю. Косметология. Ростов-на-Дону Феникс.2019;
6. ЕвсееваС.Б. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне./Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований/ №10, 2015;
7. Марголина А. Эрнандес Е. Зайкина О. Новая косметология. Косметические средства. Москва. 2017;
8. Технология косметических средств: учебник для вузов / А.Г. Башура, А.И. Тихонов, В.В. Россихин, И.И. Баранова, Л.С. Петровская, Т.В. Мартынюк, В.С. Казакова, О.С. Шпичак [и др.]; под ред. А.Г.Башуры.–Х.:НФаУ: Оригинал, 2016.–575с. (*російською мовою*). Рекомендовано МОН України (лист № 1/11-7496 від 08.06.2016 р.);
9. Чекман И.С. Сыровая А.О. Макаров Б.А. и др. Глина- экологический медико-биологический и культурный аспекты. Киев.Харьков.2017;
- 10.GABRIELLA BAKI, PH.D. AND KENNETH S. ALEXANDER, PH.D. The University of Toledo, College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;
- 11.Tsurtsumia I., Makatsaria T., Datuashvili R. /Development ofprophylactic and treatment cosmetics for acne blackheads/ International Scientific Conference - GREEN MEDICATIONS - BY GREEN TECHNOLOGIES - FOR HEALTHY LIFE(27-28 September, 2019-Tbilisi,Georgia)

*И. Г. ЦУРЦУМИЯ, Т. П. МАКАЦАРИЯ, А. Ю. БАКУРИДЗЕ*

#### **РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУР И ТЕХНОЛОГИЙ ГИГИЕНИЧЕСКОГО КОСМЕТИЧЕСКОГО КРЕМА**

Тбилисский государственный медицинский университет,  
факультет фармацевтических технологий

#### **Резюме**

Оптимальный состав крема для гигиенической косметики для жирной кожи был определен на основании биофармацевтических исследований (оксид цинка 2,0 г; белая глина 2,0 г; тальк 1,0 г; глина из Асканы 1,0 г; глина Чирухи 1,0 г; глицерин 5,0 г; белый воск 2,0 г; спермацет 6,0 г; оливковое масло 40,0 г; ланолин 10,0 г; дистиллированная вода 55,0 г; витамин А (масляный раствор) 2,0 г; витамин Е (масляный раствор) 2,0 г ; Эфирное масло эвкалипта 0,2 г); Имеется технологическая схема и разработана технология приготовления. Качественные характеристики крема изучены.

*ი.გ. წურწუშია., თ.პ.მაქაცარია., ა.ჯ.ბაკურიძე*  
**ჰიგიენური კოსმეტიკური კრემის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის  
ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

ბიოფარმაცევტული კვლევების შედეგად განისაზღვრა ცხიმიანი კანის ჰიგიენური კოსმეტიკური მოვლის კომბინირებული ტიპის (სუსპენზიურ-ემულსიური) კრემის ოპტიმალური შემადგენლობა: თუთიის ოქსიდი 2,0გ, თეთრი თიხა (კაოლინი) 2,0გ, ტალკი 1,0გ, ასკანას თიხა 1,0გ, ჩირუხის თიხა 1,0გ, გლიცერინი 5,0გ, თეთრი ცვილი 2,0გ, სპერმაცეტი 6,0გ, ზეთუნის ზეთი 40,0გ, ლანოლინი 10,0გ, გამოხდილი წყალი 55მლ, ვიტამინი A-ზეთიანი ხსნარი (რეტინოლ აცეტატი) 2,0გ, ვიტამინი E-ზეთიანი ხსნარი (ტოკოფეროლი) 2,0გ, ევკალიპტის ეთერზეთი 0,2გ) ტექნოლოგიური სქემა ხელმისაწვდომია და შემუშავებულია მომზადების ტექნოლოგია. შესწავლილია კრემის ხარისხის მახასიათებლები.



*თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე*  
**კიბოს ინდუქციის შესაძლებლობა ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

*T.GOGICHADZE, E.MISABISHVILI, G.GOGICHADZE*  
**POSSIBILITY OF CANCER INDUCTION IN CASE OF ALLOTRANSPLANTATIONS**  
Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

In some cases of allotransplantation, simultaneous development of malignant tumors of different histogenesis and localization may be observed. We propose to consider malignant tumor formation during allotransplantations in terms of karyogamic theory of carcinogenesis. Experience in transplantology tentatively testify than even in causes of maximal antigen compatibility of donors and recipients, immune conflict between them is unavoidable. As we believe, in immunological conflict between recipient and donor cells, the process of cells' destruction in some cases may be accompanied by damages (perforations) of plasma membranes and somatic hybridization between immunocompetent cells of the recipient and any cell of transplanted donor's tissue, which may lead to the emergence of a cancer cell. Antibodies and lymphocytes can induce damages (perforations) of different degree on somatic cells plasma membranes.

ალოტრანსპლანტაციის პრობლემებზე მომუშავე კლინიცისტების აზრით, შინაგანი ორგანოების (თირკმლების, ღვიძლის, ძვლის ტვინის და ა.შ.), აგრეთვე კანის გადანერგვების შემთხვევაში, შეინიშნება სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და ჰისტოგენეზის

ავთვისებიანი სიმსივნეების (განსაკუთრებით, არაჰოჯკინური ლიმფომების, მონობლასტური სარკომების, კაპოშის სარკომის) სიხშირის მნიშვნელოვანი ზრდა [1, 2].

ძვლის ტვინის გადანერგვა, ალოტრანსპლანტაციების ყველაზე რთული პროცედურაა, რადგანაც იმუნური კონფლიქტი ვითარდება ორი მიმართულებით: მასპინძლიდან ტრანსპლანტირებული ძვლის ტვინისაკენ და მეორე მხრივ, ტრანსპლანტატიდან მასპინძლისაკენ. ამავე დროს, გამოირკვა, რომ მთლიანი სისხლის და ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციები აგრეთვე ასოცირებულია სიმსივნური პროცესის ინიციაციასთან და რელაფსთან.

კიბო ალოტრანსპლანტაციების შემდგომი სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია. ტრანსპლანტირებული ავადმყოფების (რეციპიენტების) კარდიოვასკულური და ინფექციური დაავადებების მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობა საგრძნობლადაა შემცირებული სხვადასხვა ეფექტური ღონისძიებების შედეგად.

ადრე ფიქრობდნენ, რომ სიმსივნეების განვითარება ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში თითქოსდა დაკავშირებული უნდა იყოს მაკროორგანიზმის იმუნური სტატუსის და სათრგუნავად მოწოდებული იმუნოდეპრესანტების გამოყენებასთან. ამჟამად დადგენილია, რომ იმუნური დეფიციტი სიმსივნეების განვითარებისათვის არ წარმოადგენს აუცილებელ პირობას და რომ ეს მდგომარეობა სიმსივნეების განვითარების უფრო შედეგია, ვიდრე მიზეზი.

ზოგიერთი ტრანსპლანტოლოგი იმდენადაა დარწმუნებული იმუნოსუპრესიის ონკოგენურ პოტენციაში, რომ სიმსივნეების განვითარების თავიდან აცილების მიზნით, მინიმალურ ღონემდე დაყავთ იმუნოსუპრესიული თერაპია. გამომდინარე იქიდან, რომ სიმსივნურ უჯრედებს არ გააჩნიათ მაკროორგანიზმისათვის უცხო ანტიგენები და რომ სხვადასხვა იმუნოდეპრესანტების (აზატიოპრინი, პრედნიზოლონი, მაიონიზებული გამოსხივება, ციკლოსპორინი, სიროლიმუსი, ანტილიმფოციტური მედიკამენტები) გამოყენებისას, სიმსივნეების განვითარების სიხშირე დიდად არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან, ვაკეთებთ დასკვნას, რომ იმუნოსუპრესია არ უნდა წარმოადგენდეს კიბოს უჯრედის ფორმირების უშუალო მიზეზს!

კონკრეტულად რაში უნდა მდგომარეობდეს სიმსივნური ტრანსფორმაციის მიზეზი ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში? კანცეროგენუზის კარიოგამული და ორი სინკარიონის თეორიებიდან გამომდინარე [3], კიბოს უჯრედი წარმოადგენს ჰიბრიდს, ე.წ. სიმსივნურ სინკარიონს, რომელიც წარმოქმნილია 2 ნორმალური სომატური უჯრედის შერწყმის (ფუზოგენის) შედეგად. რაც არ უნდა დეტალურად იქნეს ჩატარებული ქსოვილების ტიპირება, რეციპიენტის ორგანიზმი ტრანსპლანტატის საწინააღმდეგოდ რეაგირებს როგორც ჰუმორული, ასევე უჯრედული იმუნური პასუხის განვითარებით. ე.ი. ტრანსპლანტაციური იმუნიტეტის განვითარებაში ყველაზე უფრო მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ რეციპიენტის სპეციფიკური ანტისხეულები და იმუნური ეფექტორები – T-კილერები.

განვიხილოთ პრეკანცეროზული და შემდეგ, ჭეშმარიტი კიბოს უჯრედის ფორმირების შესაძლებლობა როგორც ანტისხეულების, ასევე T-კილერების ზემოქმედების შემთხვევაში:

1. ანტისხეულები უერთდებიან იმუნოგენურ ანტიგენებს (ასეთ შემთხვევაში ეს უკანასკნელი წარმოადგენილი არიან ალოტრანსპლანტირებული უჯრედების

ზედაპირული ანტიგენების სახით) და ანტიგენებთან კონტაქტის შემდეგ იწყებენ პლაზმური მემბრანების შესაბამისი უბნების დაზიანებას (პერფორაციების ფორმირებას).

2. T-ციტოტოქსიკური უჯრედები მიგრირებენ ტრანსპლანტატში და ავლენენ ციტოტოქსიკურ ეფექტს. კილერები თავის ფუნქციას ასრულებენ ან დისტანციურად ან სამიზნე უჯრედებთან უშუალო კონტაქტის საშუალებით. სამიზნე უჯრედებში ციტოტოქსიკური ეფექტის რეალიზაციას კილერები ასრულებენ სპეციალური ცილების – პერფორინების, გრანზიმების და სხვათა საშუალებით, რომლებიც პლაზმურ მემბრანებში იწვევენ ფორების წარმოქმნას. პერფორინები ლოკალიზებულნი არიან კილერების გრანულებში. კალციუმის არსებობის შემთხვევაში, პერფორინები ზემოქმედებენ სამიზნე უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე და პოლიმერიზაციის შემდეგ ამ ორგანოში წარმოქმნიან ტრანსმემბრანულ ფორებს.

ამრიგად, როგორც ანტისხეულები, ასევე ციტოტოქსიკური უჯრედები სომატური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში იწვევენ სხვადასხვა რაოდენობის და ზომების (მოცულობის) პერფორაციების განვითარებას, კანცეროგენეზის კარიოგამული თეორიის პოზიციებიდან, პლაზმურ მემბრანებში წარმოქმნილი პერფორაციები ჯერ პრეკანცეროზული, და შემდეგ ჭეშმარიტი კიბოს უჯრედის ფორმირების საწყისი საფეხური შეიძლება გახდეს.

ამრიგად, ანტისხეულების, ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების, აგრეთვე ზოგიერთი კანცეროგენური და არაკანცეროგენური ნივთიერებების და ზემოქმედებების მიერ ინდუცირებული პლაზმური მემბრანების მასიური პერფორაციების შედეგად, ამ ორგანოიდების ზედაპირის ჯამური უარყოფითი მუხტი იცვლება (ქვეითდება), და უჯრედები იძენენ ერთმანეთთან მიახლოების, კონტაქტირების უნარს, რასაც შემდეგში მოყვება ადჰეზია. ადჰეზიის შემდეგ, პლაზმური მემბრანების პერფორირებული უბნების თანხვდენის შემთხვევაში, შეიძლება ადგილი ექნეს ფუზოგენიის პროცესს [4]. ამის შემდეგად შეიძლება წარმოიქმნეს დიკარიონები. ამ უჯრედების ბირთვების სინქრონული მიტოზის ან მათი მექანიკური შეერთების (კარიოგამია) შემდგომ, ფორმირდებიან სინკარიონები (მონონუკლეური ჰიბრიდული, იგივე პრეკანცეროზული უჯრედები), რომელთაც სომატური ჰიბრიდიზაციის საწყის სტადიაზე გააჩნიათ ქრომოსომების ტეტრაპლოიდური ან ჰიპოტეტრაპლოიდური კომპლექტი. ამრიგად, ამ ტიპის სინკარიონი წარმოადგენს პრეკანცეროზულ (ინიცირებულ, იმორტალიზებულ) უჯრედს. იგი ასეთ მდგომარეობაში შეიძლება არსებობდეს დიდი ხნის განმავლობაში.

პრომოციის სტადიაზე, სრული კანცეროგენების ან პრომოტორების ზემოქმედების შემდეგ იმ ქსოვილზე, სადაც უკვე არსებობენ პრეკანცეროზული სინკარიონები, ამ უკანასკნელებში შეიძლება ადგილი ჰქონდეს სხვადასხვა სახის ქრომოსომულ აბერაციებს და გენურ ამპლიფიკაციას. შედეგად შეიძლება წარმოიქმნეს უკონტროლო პროლიფერაციის მქონე სიმსივნური სინკარიონი.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. et al. – Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. //JAMA, 2011, 306, p.1891-1901.
2. Kwak H.Y., Chae B.J., Bae J.S. et al. – Breast cancer after kidney transplantation: a single institution review. //World j. Surg. Oncol., 2013, 11, p.77.
3. Gogichadze G.K. – Views and suppositions about the pathogenesis of cancer. /Hamburg, disserta Verlag, 2016.
4. Gogichadze George D.K. – The paradoxical situation in carcinogenesis. Optimistic mistake or pessimistic truth? /Cambridge Scholars Publishing, 2020.

*Т. ГОГИЧАДЗЕ, Е. МИСАБИШВИЛИ, Г. ГОГИЧАДЗЕ*  
**ВОЗМОЖНОСТЬ ИНДУКЦИИ РАКА В СЛУЧАЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ**  
Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия

**Резюме**

При аллотрансплантациях, в некоторых случаях имеет место формирование злокачественных опухолей различного гистогенеза и локализации. Мы попытались объяснить формирование злокачественных новообразований при аллотрансплантациях с позиции кариогамной теории канцерогенеза. Исходя из практики трансплантологии, даже в случае максимальной антигенной совместимости донора и реципиента, иммунный конфликт между ними неизбежен. Антитела и Т-лимфоциты способны индуцировать в плазматических мембранах соматических клеток перфорации различного размера (объема). В случае иммунного конфликта между клетками реципиента и донора, вместе с деструкцией клеток, может иметь место перфорации плазматических мембран, затем соматическая гибридизация между иммунокомпетентными клетками реципиента и любой клеткой трансплантата, после чего становится возможным формирование преканцерозной, а затем и опухолевой клетки.

*თ.გოგიჩაძე, ე.მისაბიშვილი, გ.გოგიჩაძე*

**კიბოს ინდუქციის შესაძლებლობა ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში, არც თუ იშვიათად ადგილი აქვს სხვადასხვა ჰისტოგენეზის და ლოკალიზაციის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას. ჩვენ შევეცადეთ ავთვისებიანი სიმსივნეების ფორმირება ალოტრანსპლანტაციების შემთხვევაში აგვეხსნა კანცეროგენეზის კარიოგამული თეორიის პოზიციებიდან. ტრანსპლანტოლოგიის პრაქტიკა ცხადყოფს, რომ დონორისა და რეციპიენტის მაქსიმალური ანტიგენური შეთავსებადობისასაც კი, მათ შორის იმუნურ კონფლიქტს აუცილებლად ექნება ადგილი. ანტისხეულებს და T-ლიმფოციტებს სომატური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში შეუძლიათ სხვადასხვა ზომის (მოცულობის) პერფორაციების ინდუცირება. როგორც ეტყობა, რეციპიენტის და დონორის უჯრედებს შორის იმუნური კონფლიქტისას, უჯრედების დესტრუქციასთან ერთად ადგილი შეიძლება ჰქონდეს პლაზმური მემბრანების პერფორაციებს, სომატურ ჰიბრიდიზაციას რეციპიენტის იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებსა და ტრანსპლანტატის ნებისმიერ უჯრედს შორის, რასაც შესაძლებელია შედეგად მოყვეს ჯერ პრეკანცეროზული, და შემდეგ ჭეშმარიტი კიბოს უჯრედის ფორმირება.



## Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes

G.JACCARD, D.TAFIN DJOKO, O.MOENNIKES, C.JEANNET, A.KONDYLIS, M.BELUSHKIN

Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA,

Rue des Usines 56, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230017302489>

*Content provided by Philip Morris Georgia*

### Abstract

There has been a sustained effort in recent years to develop products with the potential to present less risk compared with continued smoking as an alternative for adult smokers who would otherwise continue to smoke cigarettes. During the non-clinical assessment phase of such products, the chemical composition and toxicity of their aerosols are frequently compared to the chemical composition and toxicity of the smoke from a standard research cigarette – the 3R4F reference cigarette. In the present study, it is demonstrated that results of these analytical comparisons are similar when considering commercially available cigarette products worldwide. A market mean reduction of about 90% is observed on average across a broad range of harmful and potentially harmful constituents (HPHC) measured in the aerosol of a candidate modified risk tobacco product, the Tobacco Heating System 2.2 (THS2.2), compared against the levels of HPHC of cigarettes representative of selected markets; this mean reduction is well in line with the reduction observed against 3R4F smoke constituents in previous studies.

### 1. Introduction

In recent years, much research and development has focused on products that provide an acceptable alternative to continued smoking of cigarettes while having the potential to present a reduced risk compared with continued cigarette smoking. Examples of such products are electronic cigarettes and a novel class of heated tobacco products – products which heat tobacco to temperatures well below that required for combustion, thereby substantially reducing the formation of harmful and potentially harmful constituents (HPHC) compared to the mainstream smoke of cigarettes.

One such product – the Tobacco Heating System 2.2 (THS2.2) was described recently (Smith et al., 2016). It has been extensively characterized in non-clinical and clinical studies, and has been demonstrated to provide lower HPHC yields and a lower *in vitro* toxicity of the aerosol in comparison to the smoke of a 3R4F reference cigarette (Schaller et al., 2016). In addition a substantial reduction in exposure to HPHC excluding nicotine for adult smokers switching to THS2.2 as compared to continued smoking of commercially available cigarettes was reported recently (Haziza et al., 2016a, Ludicke et al., 2017a).

It is important to consider that such products offer an alternative to continued cigarette smoking, and as such they should be evaluated in a comparative manner against cigarettes, i.e. there must be a starting level against which a reduction is to be achieved. For most assays in the non-clinical assessment steps, there is a need to select one specific cigarette comparator and we selected the 3R4F reference cigarette (Smith et al., 2016).

This cigarette is frequently used in non-clinical studies as a comparator, it is a standard cigarette designed and manufactured for research purposes. It is distributed by the Center for Tobacco Reference Products of the University of Kentucky (Anonymous, 2013). Due to the single point in time manufacturing of the 3R4F cigarettes from a single set of tobacco lots, as well as controlled storage conditions, it has been shown to elicit long-term variations in HPHC yields significantly lower than those observed in commercial cigarette products (Eldridge et al., 2015, Belushkin et al., 2015). Due to the standardized design and consistency of mainstream smoke deliveries, the choice of the 3R4F reference cigarette as a ubiquitous comparator is reasonable.

A range of different HPHC yields is typically observed in commercial products (Bodnar et al., 2012, Piadé et al., 2013; Eldridge et al., 2017). It is due to differences in terms of cigarette designs, which can impact the mainstream smoke yields (Siu et al., 2013, Piadé et al., 2013, Hearn et al., 2010).

This is also reported to be the case in biological assays, although the discriminatory power of chemical analysis of HPHC in cigarette smoke is higher (Oldham et al., 2012), it has been shown that the *in vitro* toxicological activity of cigarette smoke is also influenced by cigarette design parameters. The impact of the tobacco type and blend is well established (Bombick et al., 1998, Roemer et al., 2012, Schramke et al., 2006, Yauk et al., 2012) and for example cigarette diameter, filter ventilation or presence of activated charcoal in the filter have been shown to also have an impact (McAdam et al., 2016, Rickert et al., 2007).

This raises the question, however, of how representative the results of aerosol composition and toxicity comparisons against the 3R4F reference cigarette are when considering commercially available cigarette products.

To address the question above, we assessed the aerosol composition of THS2.2 compared against the mainstream smoke composition of 3R4F and commercial cigarettes from selected countries, on the basis of common lists of HPHC, using the Health Canada intense smoking regime ([Health Canada, 1999](#)) to generate the aerosol/smoke. The comparative assessment of composition that was performed is based on the Health Canada list of HPHC ([Health Canada, 2000](#)) and subsets of this list: The WHO Study Group on Tobacco Product Regulation list (TobReg) ([World Health Organization, 2015](#)), the U.S. Food and Drug Administration abbreviated list ([FDA, 2012](#)), the Health Canada list of HPHC, HPHC which are classified as International Agency for Research on Cancer (IARC) group 1 carcinogenic compounds and the list of first priority toxicants proposed by TobReg ([Burns et al., 2008](#)). Those lists include 44, 39, 19, 12 and 9 HPHC respectively. The Health Canada intense machine smoking regime ([Health Canada, 2000](#)) was selected based on the recommendation of TobReg to assess cigarette smoke yields under such conditions ([Burns et al., 2008](#)), and because it provides a more meaningful basis for the comparison of emissions between the two different product categories. Countries were selected to be representative of major tobacco blends and cigarette designs, with Australia (an essentially Virginia/flue-cured blended products market), Germany, selected European Union countries grouped together (essentially American blended products, containing a mix of flue-cured and air-cured tobaccos markets), South Korea (a market with a high proportion of low ‘tar’ cigarettes), Japan, and Russia (two diversified markets in terms of cigarette designs, ie use of filters containing activated charcoal, reduced diameter cigarettes). Although the comparative assessment was calculated on a per article basis and on nicotine-adjusted basis to cope with the different reporting requirements (e.g. Canada, USA, Brazil versus TobReg), it is more appropriate to use the data on a per article basis for the comparison of THS2.2 and commercial cigarettes smoke constituents’ reduction: According to the results obtained in a 3-month switching clinical study ([Ludicke et al., 2017b](#)), the subjects switching to THS2.2 arm and in the continued smoking of commercial cigarettes arm had no significant difference in their mean consumption of articles (of THS2.2 and commercial cigarettes respectively).

## 2. Methods

### 2.1. Commercial cigarettes samples

Samples of commercial cigarette products were purchased between 2008 and 2016 in so-called Market Map studies at the point of sale. Products were selected to be representative of the market in terms of different manufacturers, blend types, ISO ‘tar’ level and cigarette designs (cigarette diameter, filter type). The number of samples is provided in [Table 1](#).

**Table 1**  
Sampling information.

Sampling year	Market	Number of products
2008	South Korea	13
2010	South Korea	23
2012	South Korea	17
2015	South Korea	35
2008–2016	Germany	59
2008–2015	Russia	204
2008–2016	Japan	169
2010–2016	Australia	44
2015–2016	EU	111

Note: EU (European Union) in the table is limited to the following EU countries: Germany, Denmark, France, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovenia and Sweden.

### 2.2. HPHC analysis

The analyses of the constituents of mainstream smoke in commercial cigarettes, 3R4F reference cigarettes and in the aerosol of THS2.2 were conducted by Labstat International (Kitchener, Ont., Canada), an independent ISO 17025 accredited tobacco testing laboratory, under contract to Philip Morris International. For commercial cigarettes, the list of constituents mandated for regulatory reporting by Health Canada (“Health Canada list”) was assessed. For THS2.2, the PMI-58 list of HPHC and analytes ([Schaller et al., 2016](#)) was assessed; this list includes the Health Canada list of constituents. The comparison of emissions of THS2.2 and commercial cigarettes is

therefore based on the Health Canada list ([Health Canada, 2000](#)) – currently the most extensive active regulatory reporting list for cigarette smoke constituents worldwide.

The generation and collection of THS2.2 aerosol necessitates adequate adaptations to smoking machines: For aerosol collection, only linear smoking machines could be used in order to accommodate the THS2.2 stick holders. The puff number on smoking machines was set to 12 puffs which corresponds to the 6 min duration of the heat stick holder battery while applying a Health Canada Intense smoking regime, instead of using butt length detection. The linear smoking machine was equipped with an activation bar which activated the heat sticks holder by pressing all activation buttons simultaneously at the start of the process. An interval of 30 s was taken between the device activation and the first puff.

The quantification of constituents in the aerosol also requires specific considerations, since the composition of the THS2.2 aerosol is distinctly different to the composition of cigarette smoke. With respect to ISO parameters, due to the high water content of the THS2.2 aerosol, accurate water measurements cannot be obtained with the ISO standard methods due to its evaporation and condensation ([Ghosh and Jeannet, 2014](#)). As such, water is not considered further. Nicotine-free dry particulate matter (NFDPM), is not considered in the comparisons, because this quantity ([International Organization for Standardization, 2000](#)), was developed specifically in the context of cigarette smoke analyses and is not meaningful for product categories that do not involve combustion of tobacco and smoke generation. Indeed, the THS2.2 aerosol has a very high water content which requires special methodologies deviating from the ISO standard methods for its quantification, and the overall composition of the aerosol is distinctively different from cigarette smoke ([Schaller et al., 2016](#)). It is mainly composed of water and glycerin, the latter acting as an aerosol former. Thus even if the appropriate analytical methodology for the quantification of water in the THS2.2 aerosol were applied, the resulting value would largely reflect the glycerin content of the aerosol, and could not be interpreted in the same manner as NFDPM for cigarettes. Therefore, NFDPM is not considered further.

For commercial cigarettes, all analyses were performed according to the official Health Canada methods ([Health Canada, 2000](#)), with the exception of the analysis of tobacco-specific nitrosamines, which was performed as of 2010 by a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method, according to the Labstat International internal method TMS-135. Analyses were performed in triplicate, except for mainstream cigarette smoke yields of ‘tar’, nicotine and carbon monoxide (CO) for which 8 replicates were performed.

For THS2.2 and 3R4F cigarettes, all analyses performed were based on official Health Canada methods ([Health Canada, 2000](#)), with the exception of two methods: analysis of tobacco-specific nitrosamines, which was performed by a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method according to the Labstat International internal method TMS-135, and the analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (e.g. benzo[a]pyrene), which was performed by a gas chromatography-mass spectrometry method according to the Labstat International internal method TMS-120. The official Health Canada methods were slightly modified to either enhance detection limits or extend the number of compounds determined by the method. For THS2.2, analyses were performed in triplicate, on each of three samples, and the aggregated results are reported. For 3R4F, average results across more than a year of analysis are reported. All modified methods have been validated and are part of Labstat ISO 17025 scope of accreditation.

### **2.3. Data treatment**

The comparison of chemical composition focuses on the HPHC which are part of the Health Canada list mandated for regulatory reporting in Canada or subsets of this list. Aerosol constituents of THS2.2 have been assessed against the yield of each smoke constituent of commercial cigarette products sampled in each specific market for a given year. Within each market, the first step consisted of calculating an average yield reduction between THS2.2 and each cigarette product, as the average in the reductions among the individual HPHC levels in the aerosol of THS2.2 compared to their levels in cigarette smoke. In a second step, we calculated the aggregate mean, median value, and selected additional percentiles (2.5th, 25th, 75th, and 97.5th) of the distribution of the products’ average yield reduction values. The summary statistics of average yield reduction of THS2.2 aerosol constituents are reported for completeness on a per article and on a nicotine-adjusted basis, however as previously stated the most relevant comparison is the one on per article basis.

Additionally, the assessment of the average yield percentage difference among the Health Canada list of HPHC in THS2.2 was calculated against the weighted (according to the number of products) yearly median yields of smoke constituents in commercial cigarettes by country, using all data obtained from 2008 to 2016.

#### **2.3.1. Treatment of limit of detection/quantification values**

For several HPHC, the reported yields for some or all replicates were below the limit of detection (<LOD) or limit of quantification (<LOQ) of the laboratory analytical methods. Some HPHC are below LOQ only for THS2.2,



such as cadmium, lead, hydrogen cyanide, resorcinol (see also Table 2 for a complete list), some HPHC are below LOQ for both commercial cigarettes and THS2.2, such as nickel, chromium, selenium, while some HPHC are very close to LOQ for THS2.2 only (for example the aromatic amines) or in both commercial cigarettes and THS2.2 and may be quantifiable or not (for example mercury). This may be due to the analytical variability, which is higher when the levels are close to LOQ, or to tobacco lot variability, and may result in large differences in terms of percentage reduction for such constituents. In addition, especially considering the large time period from 2008 to 2016 throughout which data were obtained, the LOD and LOQ values differ between different years for some constituents, both for commercial cigarettes as well as for the 3R4F reference cigarette. In all cases in which a given HPHC yield was reported <LOD or <LOQ for either or both cigarette product, reference cigarette, or THS2.2, an estimate of the median value across the replicates is reported for the individual HPHC, however the HPHC was omitted from percentage difference or further quantitative computations. This approach results in a conservative estimation of the average percentage reduction of HPHC in THS2.2 towards commercial cigarettes.

**Table 2**  
HPHC yields of THS2.2 expressed as a percentage of the HPHC yields of the 3R4F. Comparison of percentage reduction per article according to the Health Canada list, under HCl smoking regime.

HPHC <sup>a</sup>	3R4F Reference Cigarette Mean	3R4F Reference Cigarette SD <sup>b</sup>	THS2.2 Mean	THS2.2 SD	THS2.2% Reduction vs. 3R4F, Stick Basis
Nicotine (mg/article)	1.86	0.175	1.14	0.0332	- <sup>c</sup>
Mercury (ng/article)	4.77	0.669	2.04	0.104	57.1%
Ammonia (µg/article)	29.3	2.88	10.5	1.63	64.3%
Butyraldehyde (µg/article)	83.5	5.55	20.3	0.586	75.6%
Pyridine (µg/article)	29.7	6.01	6.14	0.423	79.3%
Catechol (µg/article)	89.8	7.14	14.4	0.68	84.0%
Acetaldehyde (µg/article)	1641	258	217	7.85	86.8%
Propionaldehyde (µg/article)	123	7.75	13.6	0.662	89.0%
Formaldehyde (µg/article)	85.2	16.7	7.98	0.504	90.6%
Hydroquinone (µg/article)	89.1	6.65	7.2	0.391	91.9%
Phenol (µg/article)	14	1.86	1.12	0.0849	92.0%
Styrene (µg/article)	15.4	3.23	1.05	0.145	93.1%
N-nitrosoanabasine (NAB) (ng/article)	30.2	2.61	1.92	0.182	93.6%
Benzo[a]pyrene (ng/article)	15	1.3	0.939	0.0796	93.7%
Acrolein (µg/article)	156	25.4	9.63	0.703	93.8%
N-nitrosoanatabine (NAT) (ng/article)	270	22.9	14	1.13	94.8%
Acetone (µg/article)	690	37.5	35.5	1.84	94.9%
Methyl-ethyl-ketone (MEK) (µg/article)	185	12.3	7.59	0.456	95.9%
N-Nitrosornicotine (NNN) (ng/article)	283	27.8	10.2	0.486	96.4%
Nitric oxide (NO) (µg/article)	504	29	13.8	0.967	97.3%
4-(Methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) (ng/article)	264	26.4	6.75	0.493	97.4%
Nitrogen oxides (NOx) (µg/article)	560	30.6	14.1	0.943	97.5%
Carbon monoxide (CO) (mg/article)	30.2	2.76	0.436	0.0811	98.6%
Toluene (µg/article)	137	16.9	1.82	0.163	98.7%
o-Cresol (µg/article)	4.15	0.494	0.0393	0.00649	99.1%
Benzene (µg/article)	81.1	8.78	0.544	0.0312	99.3%
Acrylonitrile (µg/article)	24.5	3.52	0.158	0.0122	99.4%
1,3-Butadiene (µg/article)	98.5	9.8	0.342	0.0347	99.7%
4-Aminobiphenyl (ng/article)	2.83	0.434	0.00958	0.0014	99.7%
3-Aminobiphenyl (ng/article)	4.18	0.773	0.0112	0.0031	99.7%
Isoprene (µg/article)	894	76.7	2.15	0.202	99.8%
1-Aminonaphthalene (ng/article)	21.6	2.28	0.0407	0.0103	99.8%
2-Aminonaphthalene (ng/article)	16.2	2.54	0.0277	0.00909	99.8%
Crotonaldehyde (µg/article)	50.5	9.42	<3.29	* <sup>d</sup>	> 93.5
Lead (ng/article)	32.1	4	<1.62	*	> 95
Quinoline (µg/article)	0.431	0.0416	<0.011	*	> 97.4
Hydrogen cyanide (µg/article)	365	31.2	<4.37	*	> 98.8
m+p-Cresol (µg/article)	12.1	0.897	<0.0646	*	> 99.5
Cadmium (ng/article)	92.9	10.4	<0.28	*	> 99.7
Arsenic (ng/article)	7.9 <sup>e</sup>	*	<1.2	*	NA <sup>f</sup>
Resorcinol (µg/article)	1.79 <sup>e</sup>	*	<0.055	*	NA
Chromium (ng/article)	<LOQ <sup>h</sup>	*	ND <sup>j</sup>	*	NA
Nickel (ng/article)	<LOQ <sup>i</sup>	*	ND	*	NA
Selenium (ng/article)	1.95 <sup>k</sup>	*	1.57	0.123	NA
<b>Average reduction /Health Canada List</b>					<b>92.27%</b>

Notes: LOQ – Limit of Quantification. The calculations can be reported on yields per unit mass nicotine, by dividing each HPHC yield by the average nicotine concentration. The data show that THS2.2 reduced HPHC levels on average, by more than 90% considering their concentrations on a per article basis, and by about 87% considering their concentrations on nicotine basis relative to the reference cigarette.

LOQ – Limit of Quantification.

<sup>a</sup> The reported Health Canada list of constituents does not include pH, tar, and Total Particulate Matter (TPM).

<sup>b</sup> Standard deviation.

<sup>c</sup> THS2.2 is designed to deliver similar levels of nicotine as cigarettes.

<sup>d</sup> A "\*" in place of the standard deviation indicates that constituent levels for some or all replicates were below the limit of quantification of the analytical method. In these cases, the median is shown instead of the mean.

<sup>e</sup> 10% of values below the limit of quantification. Median value reported in place of the mean.

<sup>f</sup> Not applicable – could not be quantified in this study.

<sup>g</sup> Few values below the limit of quantification. Median value reported in place of the mean.

<sup>h</sup> 80% values below the limit of quantification.

<sup>i</sup> Not detected (below the limit of detection of the method).

<sup>j</sup> 90% values below the limit of quantification.

<sup>k</sup> 20% of values below the limit of quantification. Median value reported in place of the mean.

### 3. Results

#### 3.1. Comparisons to the 3R4F reference cigarette

The results for the Kentucky reference cigarette 3R4F and THS2.2 for the individual HPHC are provided in [Table 2](#). Except for nicotine, there is a reduction of more than 90% for most HPHC of the Health Canada list, covering a broad range of chemical classes, with an average reduction of about 92% on a per article basis.

#### 3.2. Comparisons to commercial products

The comparison of HPHC in the THS2.2 aerosol and the mainstream smoke of commercial cigarettes was performed on one hand for South Korea with datasets obtained for cigarettes bought in 2008 and in 2015 to assess the potential stability of average reduction results over time, and on the other hand for a number of countries (list of countries and number of products provided in [Table 1](#)) for cigarettes bought from 2008 to 2016.

##### 3.2.1. Korean market analysis

The comparison of the THS2.2 aerosol HPHC content with commercial Korean cigarette products sampled and analyzed in 2008 and 2015 is summarized and reported in [Table 3](#). HPHC are grouped in five major HPHC lists, and the resulting reductions are calculated and reported for each HPHC list in a separate column in [Table 3](#). HPHC reductions are based either on per article basis comparisons or on nicotine-adjusted yield comparisons. The estimated reductions are statistically analyzed using the average as well as five percentile values covering the whole range of the observed reductions.

**Table 3**  
Observed percentage reduction of HPHC in THS2.2 compared with commercial cigarettes in South Korean market sampled and analyzed in 2008 and in 2015. Reported percentage reductions are based on aerosol/smoke yields measured on both per article (top) and a nicotine-adjusted (bottom) basis.

	2008					2015				
	Per Article basis					Per Article basis				
	Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC	Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC
97.5th Percentile	92%	92%	94%	94%	97%	92%	92%	94%	95%	97%
75th Percentile	91%	91%	93%	94%	96%	91%	90%	93%	94%	95%
Median	89%	89%	93%	93%	96%	90%	90%	92%	93%	95%
Mean	90%	89%	92%	93%	96%	90%	89%	92%	93%	95%
25th Percentile	89%	88%	92%	92%	95%	88%	88%	91%	92%	94%
2.5th Percentile	88%	87%	90%	91%	94%	88%	87%	90%	91%	93%
	Nicotine basis					Nicotine basis				
	Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC	Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC
	97.5th Percentile	92%	92%	95%	95%	97%	89%	89%	93%	93%
75th Percentile	91%	91%	93%	93%	96%	87%	86%	90%	91%	93%
Median	88%	88%	92%	92%	95%	86%	85%	89%	90%	93%
Mean	88%	88%	91%	92%	95%	86%	85%	89%	90%	93%
25th Percentile	88%	87%	90%	92%	95%	85%	84%	88%	90%	92%
2.5th Percentile	83%	82%	86%	88%	92%	81%	80%	85%	87%	88%

Lists of HPHC according to Health Canada ([Health Canada, 2000](#)), WHO TobReg nine first priority toxicants ([Burns et al., 2008](#)), WHO TobReg non-exhaustive priority list ([World Health Organization, 2015](#)), FDA abbreviated list ([FDA, 2012](#)) and IARC group 1 carcinogens.

The reductions observed in the levels of THS2.2 aerosol HPHC compared with the HPHC in the mainstream smoke of commercial cigarettes bought in 2008 and 2015 are very similar, considering both results obtained on a per article basis or with nicotine-adjusted results, whatever list of HPHC is taken into account. Using the Health Canada list of HPHC as an example, the mean reduction observed in Korea, on per article basis is 90 and 89% against the cigarettes bought in 2015 and in 2008, while the mean reduction observed, on nicotine-adjusted yields is 88% and 86% for the cigarettes bought in 2008 and 2015, respectively. Those results are well in line with the average percentage reductions calculated against the weighted median yields obtained by combining the results for commercial cigarettes in South Korea and bought in 2008, 2010, 2012 and 2014 (average reduction of 90 and 86% on a per article basis or on nicotine-adjusted basis respectively, using the Health Canada list, see [Table 4](#)).

**Table 4**

Observed percentage reduction of HPHC in THS2.2 compared with commercial cigarettes sampled and analyzed between 2008 and 2015, using Health Canada list of HPHC. Reported percentage reductions are based on aerosol/smoke yields measured on both per article (left) and a nicotine-adjusted (right) basis and on weighted median smoke constituents' yields in commercial cigarettes.

Country	Average % reduction on per article basis	Average % reduction on nicotine basis
South Korea	90	86
Japan	91	87
Russia	91	88
Germany	92	86
Australia	90	83

The range of reduction expressed by the 2.5th and 97.5th percentiles is between 88% and 92% for the per article basis results and between 81% and 92% for the nicotine-adjusted results (using the Health Canada list). The range of reduction between the HPHC in the THS2.2 aerosol and the HPHC in the mainstream smoke of cigarettes is also illustrated in [Fig. 1](#), [Fig. 2](#).

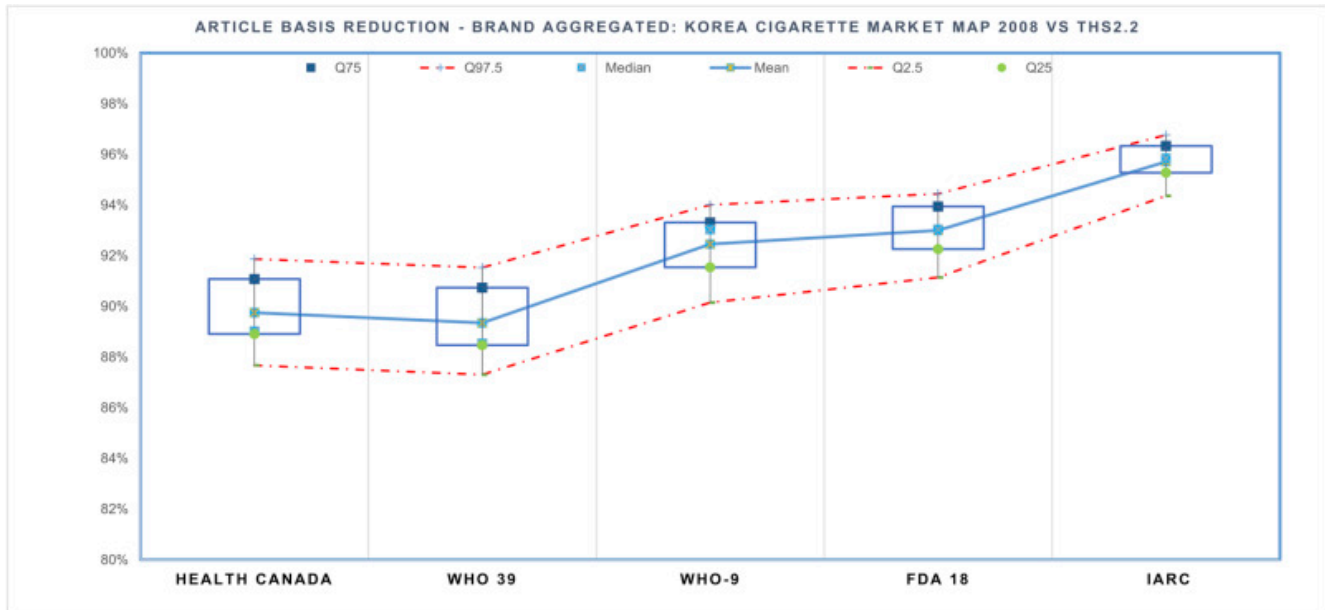


Fig. 1. Box plots summarizing the distribution property of THS2.2 average HPHC yield reductions on a per article basis, against the average yields of individual commercial cigarette products sampled in 2008 from South Korean Market.

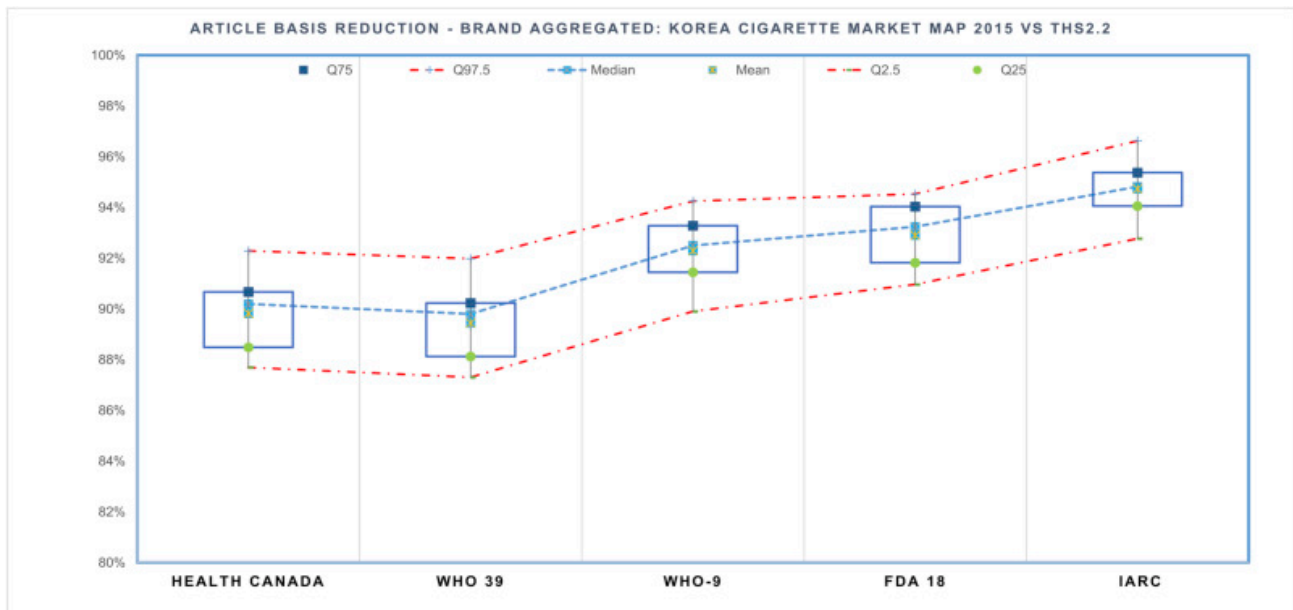


Fig. 2. Box plots summarizing the distribution property of THS2.2 average HPHC yield reductions on a per article basis, against the average yields of individual commercial cigarette products sampled in 2015 from South Korean Market.

### 3.2.2. Worldwide markets analysis

The results on the reduction of the levels of THS2.2 aerosol HPHC as compared to HPHC in the mainstream smoke of commercial cigarettes worldwide are reported in [Table 5](#). Results are based on both aerosol/smoke yields measured on a per article basis, as well as yields based on nicotine-adjusted yields. The results provided in [Table 4](#) are calculated from the weighted median yields obtained per country using all data from 2008 to 2016.

**Table 5**

Observed percentage reduction of HPHC in THS2.2 compared with commercial cigarettes in major markets worldwide in 2015–2016. Reported percentage distribution reduction statistics are based on aerosol/smoke yields measured on a per article basis (left) and on nicotine-adjusted smoke yields (right).

		Per article basis					Nicotine basis				
		Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC	Health Canada	WHO 39	WHO-9	FDA 18	IARC
Australia	97.5th Percentile	93%	93%	94%	95%	96%	86%	86%	90%	91%	94%
	75th Percentile	91%	91%	93%	93%	95%	85%	84%	88%	88%	92%
	Median	91%	90%	92%	93%	94%	82%	81%	84%	86%	87%
	Mean	91%	90%	92%	93%	93%	82%	81%	84%	86%	87%
	25th Percentile	90%	89%	90%	91%	92%	80%	79%	81%	83%	84%
Japan	2.5th Percentile	89%	88%	89%	91%	90%	78%	76%	78%	81%	80%
	97.5th Percentile	93%	93%	95%	95%	97%	89%	89%	93%	93%	96%
	75th Percentile	92%	91%	94%	95%	96%	87%	86%	91%	91%	94%
	Median	91%	91%	93%	93%	95%	85%	85%	90%	90%	93%
	Mean	90%	90%	93%	93%	95%	85%	84%	88%	89%	91%
Russia	25th Percentile	89%	89%	92%	92%	94%	84%	83%	88%	89%	91%
	2.5th Percentile	86%	86%	89%	90%	90%	76%	75%	74%	80%	78%
	97.5th Percentile	92%	91%	94%	95%	97%	91%	91%	95%	94%	97%
	75th Percentile	91%	91%	94%	94%	96%	87%	87%	91%	92%	94%
	Median	91%	90%	94%	94%	96%	87%	86%	90%	91%	94%
EU	Mean	91%	90%	93%	94%	96%	87%	87%	91%	91%	94%
	25th Percentile	91%	90%	93%	93%	95%	86%	86%	90%	91%	94%
	2.5th Percentile	90%	90%	92%	93%	95%	85%	85%	89%	90%	93%
	97.5th Percentile	93%	93%	95%	96%	97%	90%	90%	93%	93%	95%
	75th Percentile	92%	92%	94%	95%	96%	87%	87%	91%	91%	94%
	Median	92%	91%	94%	94%	96%	86%	85%	90%	91%	93%
	Mean	92%	91%	94%	94%	96%	86%	86%	89%	90%	93%
	25th Percentile	91%	90%	93%	94%	95%	85%	84%	88%	90%	92%
	2.5th Percentile	89%	89%	91%	92%	94%	82%	82%	85%	88%	89%

Table 5. Observed percentage reduction of HPHC in THS2.2 compared with commercial cigarettes in major markets worldwide in 2015–2016. Reported percentage distribution reduction statistics are based on aerosol/smoke yields measured on a per article basis (left) and on nicotine-adjusted smoke yields (right).

The results provided in [Table 5](#) are statistically assessed using the average yield reduction of THS2.2 aerosol HPHC across all cigarette products. Five critical percentiles covering the whole range of the observed reductions are also provided.

The mean reduction observed for the THS2.2 aerosol HPHC towards commercial cigarettes bought in 2015 and 2016, using the Health Canada list is very similar in all countries with values between 90% and 92% on a per article basis or between 82% and 87% with nicotine adjusted values.

#### 4. Discussion

The assessment program for THS2.2 was recently described ([Smith et al., 2016](#)) and followed by a series of publications providing the results of the non-clinical and parts of the clinical assessment of THS2.2. Investigations on differences in aerosol composition compared to the smoke composition of cigarettes, and differences in biological effects in *in vitro* assays conducted in the non-clinical part of the THS2.2 assessment used the University of Kentucky 3R4F cigarette as a reference cigarette ([Schaller et al., 2016](#)). There are several arguments in favor for that selection: The availability of the reference cigarette from an independent source; its widespread use for tobacco research purposes, internally and externally, which provides a solid data base of results for HPHC analysis and effects in biological assays supported by a homogeneity of the reference cigarettes usually exceeding that of commercial products. There are however also limitations, inter alia the fact that the 3R4F has been designed as reference for an American blend type cigarette. Consequently, it remained to be demonstrated that the commercially available THS2.2 achieves a comparable overall reduction in yields of selected HPHC whether compared with the 3R4F or commercial cigarettes from various markets.

In this work, in comparison with 3R4F cigarettes mainstream smoke HPHC, the average reduction over all analyzed HPHC in THS2.2 covering a wide range of chemical classes is found to be 92% on a per article basis and 87% on a nicotine-adjusted basis. The results are consistent with what was reported previously for THS2.2 and 3R4F ([Schaller et al., 2016](#)) and with recently published data related to 3R4F mainstream smoke yields ([Margham et al., 2016](#), [Pazo et al., 2016](#), [Eldridge et al., 2015](#), [Roemer et al., 2012](#)).

In comparison with the HPHC in the mainstream smoke of commercial cigarettes in specific markets, the mean reduction observed for the THS2.2 aerosol HPHC is very similar in all markets and very close to the reduction for

3R4F (e.g., 90%–92% reduction for the per article basis results using the Health Canada list in individual markets and 83% and 88% reduction for the nicotine-adjusted results, using the weighted median values for commercial cigarettes as a comparison). These results confirm that the use of 3R4F reference cigarette as a comparator provides a value for the average reduction in aerosol/smoke yields which is representative of commercial cigarettes available in various markets in studies with potentially modified risk tobacco products, such as THS2.2.

The generally lower reduction observed for the nicotine-adjusted results against the results obtained on a per article basis is mainly due to the average higher machine smoking yields of nicotine from cigarettes. The range of reduction observed varies between around 75% and 97% for individual products for nicotine-adjusted results and between 86% and 97% on a per article basis. The observed range among different commercial cigarettes in a given country is due to differences in terms of cigarette designs, which can impact the mainstream smoke yields of commercial cigarettes. Typically, the influence of the cigarette diameter (Siu et al., 2013, McAdam et al., 2016), the blend types (Piadé et al., 2013) or the filter types (Hearn et al., 2010, Piadé et al., 2015, Shin et al., 2009) have been pointed out.

If we take the same comparative approach for the HPHC yields between different commercial cigarette products, we obtain for example a mean decrease in terms of HPHC of 12% on a per article basis (or 10% on nicotine-adjusted results) between the cigarettes from Australia (a typical Virginia blended market) and the cigarettes from selected EU countries (American blended cigarette markets) in this study, using the 2015-2016 median values of each HPHC in both markets. This difference is driven mainly by the TSNA, ammonia and aromatic amines levels which are lower in Virginia blends than in American blends (Piadé et al., 2013). Considering further differences in biological activity of smoke from cigarettes with different tobacco blends (Belushkin et al., 2014), it is well known, for example, that Total Particulate Matter (TPM) from Virginia tobacco is consistently less mutagenic than Burley tobacco in the Ames bacterial mutagenicity assay (Roemer et al., 2004). On the contrary, in the mammalian cell based Mouse Lymphoma genotoxicity assay, TPM from Virginia tobacco cigarettes is more mutagenic than that from experimental all Burley tobacco cigarettes (Schramke et al., 2006). Those differences do not, however, appear to reflect any difference in terms of cancer and COPD occurrence in markets consisting essentially of Virginia blended cigarettes (such as Australia or UK) or essentially American blended cigarettes (such as Germany) as shown in a review of epidemiological data (Lee et al., 2009). This is also true for the charcoal containing filter cigarettes which have lower amounts of mostly volatile and semi-volatile compounds but not particulate phase compounds in cigarette mainstream smoke, when compared with cellulose acetate containing filter cigarettes (Shin et al., 2009, Hearn et al., 2010). In a clinical study with carbon-filtered cigarettes with a high loading of charcoal and test cigarettes with regular acetate tow filters, there were no significant difference in the measures of biological effect which were performed (Sarkar et al., 2008), even though there was a significant decrease of the HPHC present in the gas phase. A review of published data, including non-clinical, clinical and epidemiological studies, concluded that current charcoal filter techniques alone may not be sufficient to reduce smoking-related disease (Coggins and Gaworski, 2008).

In addition, it was recently reported that there was no consistent change of biomarkers of effect in smokers of cigarettes which were specifically designed for reduced toxicant emissions and delivered around 50% less on average for a wide range of HPHC than reference cigarettes (Dittrich et al., 2014, Proctor et al., 2014).

In the case of THS2.2, due to absence of combustion, a significant decrease in formation of about 90% is observed on average across a broad range of chemical compounds when compared against 3R4F reference cigarettes and commercial cigarettes available in a number of countries. The reduced formation for this technology is also consistent with results on toxicity reductions. In comparison with 3R4F a significant reduction of the cytotoxicity determined by the neutral red uptake assay and the mutagenic potency in the mouse lymphoma assay has been observed, while THS2.2 aerosol was not mutagenic in the Ames assay (Schaller et al., 2016). Furthermore, a significant reduced exposure to HPHC (close to the levels observed for smoking abstinent subjects) has been observed for subjects switching to this product in comparison with continuing to smoke commercially available cigarettes in clinical trials (Haziza et al., 2016a, Haziza et al., 2016b, Ludicke et al., 2017a).

In summary, our results confirm that the average reduction in aerosol yields shown for the THS2.2 in comparison to the 3R4F reference cigarette are equally valid when considering commercially available cigarette products from diverse markets worldwide. This leads to the twofold conclusion, firstly that about 90% average HPHC emission reductions of the THS2.2 in comparison to the 3R4F are sufficiently representative of commercial market means and secondly, that the 3R4F is a reasonable comparator for the assessment of aerosols of potentially modified risk tobacco products such as the THS2.2 in the non-clinical phase of evaluation.

## References

1. Anonymous, 2013. Reference products used in tobacco and smoke analyses. *Tob. J. Int.* 2/2013, 150e154.
2. Belushkin, M., Jaccard, G., Kondylis, A., 2015. Considerations for comparative tobacco product assessments based on smoke constituent yields. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 73 (1), 105e113.
3. Belushkin, M., Piade, J.-J., Chapman, S., Fazekas, G., 2014. Investigating predictability of toxicological assessments of cigarettes: Analysis of 7 years of regulatory submissions to Canadian regulatory authorities. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* ISSN: 0273-2300 68 (2), 222e230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.12.009>.
4. Bodnar, J.A., Morgan, W.T., Murphy, P.A., Ogden, M.W., 2012. Mainstream smoke chemistry analyses of samples from the 2009 US cigarette market. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 64, 35e42.
5. Bombick, D.W., Putnam, K., Doolittle, D.J., 1998. Comparative cytotoxicity studies of smoke condensates from different types of cigarettes and tobaccos. *Toxicol. Vitro* 12 (3), 241e249.
6. Burns, D.M., Dybing, E., Gray, N., Hecht, S., Anderson, C., Sanner, T., O'Connor, R., Djordjevic, M., Dresler, C., Hainaut, P., Jarvis, M., Opperhuizen, A., Straif, K., 2008. Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal. *Tob. Control* 17 (2), 132e141.
7. Coggins, C.R.E., Gaworski, C.L., 2008. Could charcoal filtration of cigarette smoke reduce smoking-induced disease? A review of the literature. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50 (3), 359e365.
8. Dittrich, D.J., Fieblekorn, R.T., Bevan, M.J., Rushforth, D., Murphy, J.J., Ashley, M., McAdam, K.G., Liu, C., Proctor, C.J., 2014. Approaches for the design of reduced toxicant emission cigarettes. *SpringerPlus* 3 (1), 1e23.
9. Eldridge, A., Betson, T.R., Gama, M.V., McAdam, K., 2015. Variation in tobacco and mainstream smoke toxicant yields from selected commercial cigarette products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 71 (3), 409e427.
10. Eldridge, A.C., McAdam, K.G., Betson, T.R., Gama, M.V., Proctor, C.J., 2017. Impact assessment of WHO TobReg proposals for mandated lowering of selected mainstream cigarette smoke toxicants. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 86, 332e348.
11. FDA, 2012. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm297786.htm>.
12. Ghosh, D., Jeannet, C., 2014. An improved cambridge filter pad extraction methodology to obtain more accurate water and "tar" values: in situ Cambridge filter pad extraction methodology. *Beitrag zur Tabakforschung International/Contributions Tob. Res.* 26 (2), 38e49.
13. Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Merlet, S., Benzimra, M., Ancerewicz, J., Donelli, A., Baker, G., Picavet, P., Ludicke, F., 2016a. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel Tobacco Heating System compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: a randomized controlled study in confinement. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 81, 489e499.
14. Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Skiada, D., Ancerewicz, J., Baker, G., Picavet, P., Ludicke, F., 2016b. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 81 (Suppl. 2), s139es150.
15. Health Canada, 1999. In: Health Canada (Ed.), Official Method-T115. Determination of Tar, Nicotine and Carbon Monoxide in Mainstream tobacco Smoke. Tobacco Control Programme, Modified: 2007-11-28. Ottawa, Canada.
16. Health Canada 2000. Canadian Ministry of Justice: Tobacco Reporting Regulations. SOR/200e273. Registration 2000-06-26. Part 3: Emissions from designated tobacco products.
17. Hearn, B.A., Ding, Y.S., Vaughan, C., Zhang, L., Polzin, G., Caudill, S.P., Watson, C.H., Ashley, D.L., 2010. Semi-volatiles in mainstream smoke delivery from select charcoal-filtered cigarette brand variants. *Tob. Control* 19 (3), 223e230.

18. International Organization for Standardization, 2000. Cigarettes e Determination of Total and Nicotine-free Dry Particulate Matter Using a Routine Analytical Smoking Machine. ISO 4387, Geneva, Switzerland.
19. Ludicke, F., Picavet, P., Baker, B., Haziza, C., Poux, V., Lama, N., Weitkunat, R., 2017b. Effects of switching to the Tobacco Heating System 2.2 menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 1). *Nicotine Tob. Res.* <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntw287>.
20. Margham, J., McAdam, K., Forster, M., Liu, C., Wright, C., Mariner, D., Proctor, C., 2016. Chemical composition of aerosol from an e-cigarette: a quantitative comparison with cigarette smoke. *Chem. Res. Toxicol.* 29:1662e1678.
21. McAdam, K., Eldridge, K.A., Fearon, I.M., Liu, C., Manson, A., Murphy, J., Porter, A., 2016. Influence of cigarette circumference on smoke chemistry, biological activity, and smoking behaviour. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 82, 111e126.
22. Oldham, M.J., Haussmann, H.J., Gomm, W., Rimmer, L.T., Morton, M.J., McKinney, W.J., 2012. Discriminatory power of standard toxicity assays used to evaluate ingredients added to cigarettes. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 62 (1), 49e61.
23. Pazo, D.Y., Moliere, F., Sampson, M.M., Reese, C.M., Agnew-Heard, K.A., Walters, M.J., Holman, M.R., Blount, B.C., Watson, C.H., Chambers, D.M., 2016. Mainstream smoke levels of volatile organic compounds in 50 U.S. Domestic cigarette brands smoked with the ISO and canadian intense protocols. *Nicotine Tob. Res.* 18, 1886e1894.
24. Piade, J.J., Jaccard, G., Dolka, C., Belushkin, M., Wajrock, S., 2015. Differences in cadmium transfer from tobacco to cigarette smoke, compared to arsenic or lead. *Toxicol. Rep.* 2, 12e26.
25. Piade, J.J., Wajrock, S., Jaccard, G., Janeke, G., 2013. Formation of mainstream cigarette smoke constituents prioritized by the World Health Organization - yield patterns observed in market surveys, clustering and inverse correlations. *Food Chem. Toxicol.* 55, 329e347.
26. Proctor, C., Shepperd, C., McAdam, K., Elridge, A., Meredith, C., 2014. Integrating chemical, toxicological and clinical research to assess the potential of reducing health risks associated with cigarette smoking through toxicant regulation. In: *Tobacco Science Research Conference*, vol. 2014.
27. Rickert, W.S., Trivedi, A.H., Momin, R.A., Wright, W.G., Lauterbach, J.H., 2007. Effect of smoking conditions and methods of collection on the mutagenicity and cytotoxicity of cigarette mainstream smoke. *Toxicol. Sci.* 96 (2), 285e293.
28. Roemer, E., Schramke, H., Weiler, H., Buettner, A., Kausche, S., Weber, S., Berges, A., Stueber, M., Muench, M., Trelles-Sticken, E., Pype, J., Kohlgrueber, K., Voelkel, H., Wittke, S., 2012. Mainstream smoke chemistry and in vitro and in vivo toxicity of the reference cigarettes 3R4F and 2R4F. *Beitrage zur Tabakforschung International/Contributions Tob. Res.* 25 (1), 316e335.
29. Roemer, E., Stabbert, R., Rustemeier, K., Veltel, D.J., Meisgen, T.J., Reininghaus, W., Carchman, R.A., Gaworski, C.L., Podraza, K.F., 2004. Chemical composition, cytotoxicity and mutagenicity of smoke from US commercial and reference cigarettes smoked under two sets of machine smoking conditions. *Toxicology* 195 (1), 31e52.
30. Sarkar, M., Kapur, S., Frost-Pineda, K., Feng, S., Wang, J., Liang, Q., Roethig, H., 2008. Evaluation of biomarkers of exposure to selected cigarette smoke constituents in adult smokers switched to carbon-filtered cigarettes in short-term and long-term clinical studies. *Nicotine Tob. Res.* 10 (12), 1761e1772.
31. Schaller, J.P., Keller, D., Poget, L., Pratte, P., Kaelin, E., McHugh, D., Cudazzo, G., Smart, D., Tricker, A.R., Gautier, L., Yerly, M., Reis Pires, R., Le Bouhellec, S., Ghosh, D., Hofer, I., Garcia, E., Vanscheeuwijck, P., Maeder, S., 2016. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 81 (Suppl. 2), s27es47.



- 32.Schramke, H., Meisgen, T.J., Tewes, F.J., Gomm, W., Roemer, E., 2006. The mouse lymphoma thymidine kinase assay for the assessment and comparison of the mutagenic activity of cigarette mainstream smoke particulate phase. *Toxicology* 227 (3), 193e210.
- 33.Shin, H.J., Sohn, H.O., Han, J.H., Park, C.H., Lee, H.S., Lee, D.W., Hwang, K.J., Hyun, H.C., 2009. Effect of cigarette filters on the chemical composition and in vitro biological activity of cigarette mainstream smoke. *Food Chem. Toxicol.* 47 (1), 192e197.
- 34.Siu, M., Mladjenovic, N., Soo, E., 2013. The analysis of mainstream smoke emissions of Canadian 'super slim' cigarettes. *Tob. control* 22: e10.
- 35.Smith, M.R., Clark, B., Luedicke, F., Schaller, J.P., Vanscheeuwijck, P., Hoeng, J., Peitsch, M.C., 2016. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: description of the system and the scientific assessment program. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 81 (Suppl. 2), s17es26.
- 36.World Health Organization, 2015. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation: Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation. WHO Technical Report Series, n. 989.
- 37.Yauk, C.L., Williams, A., Buick, J.K., Chen, G., Maertens, R.M., Halappanavar, S., White, P.A., 2012. Genetic toxicology and toxicogenomic analysis of three cigarette smoke condensates in vitro reveals few differences among full-flavor, blonde, and light products. *Environ. Mol. Mutagen.* 53 (4), 281e296.
- 38.Lee, P.N., Forey, B.A., Fry, J.S., Hamling, J.S., Hamling, J.F., Sanders, E.B., Carchman, R.A., 2009. Does use of fluecured rather than blended cigarettes affect international variation in mortality from lung cancer and COPD? *Inhal. Toxicol.* 21 (5), 404e430.
- 39.Ludicke, F., Baker, G., Magnette, J., Picavet, P., Weitkunat, R., 2017a. Reduced exposure to harmful and potentially harmful smoke constituents with the Tobacco Heating System 2.1. *Nicotine Tob. Res.* 19 (2), 168e175.



*თ. ზარკუა, გ.კურციკიძე, ი.კეკელიძე, ი.წურჭუმია, ლ.ლომიძე*  
**პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების მარკეტინგული ანალიზი**  
 თსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

*T. ZARKUA, G. KURTSIKIDZE, I. KEKELIDZE, I. TSURTSUMIA, L. LOMIDZE*  
**MARKETING ANALYSIS OF PARKINSON'S MEDICAL TREATMENTS**  
 TSMU, Department of Social and Clinical Pharmacy

#### SUMMARY

As of today more than 10 million people in the world suffer from Parkinson's disease. There is still no specific treatment for this condition and various medications can only stop the symptoms caused by the illness. People affected by Parkinson's have to spend lots of money annually to purchase the necessary medications. It is to be mentioned, that after adding Parkinson's disease management medications to the list of the state chronic illness treatment programme, the medicine got more available in Georgia.



Considering the above mentioned, the marketing analysis of the medications used for managing Parkinson's disease and the comparative analysis of medications allowed in the Georgian pharmaceutical market, as well as the availability evaluation, are utterly relevant.

The purpose of this research is a marketing analysis of Parkinson's disease treatment medications. Levomed, Levocom and Antiparkin are known to be the most effective and affordable treatments of Parkinson's disease. This Research revealed that sales and import of drug Nacom has decreased.

პარკინსონიზმი - პროგრესირებადი დაავადებაა, რაც გულისხმობს დაავადების სიმპტომების დროთა განმავლობაში გამწვავებას და დამძიმებას. პარკინსონის დაავადებას საბოლოოდ მივყავართ უნარშეზღუდულობისა და ქმედითუნარიანობის დაკარგვამდე. დაავადება პროგრესირებს ნელა, დიაგნოზის დასმის შემდეგ პაციენტების უმრავლესობა მრავალი წლის განმავლობაში აგრძელებს სრულფასოვან ცხოვრებას [2].

ქრონიკული დაავადებების ეფექტური და მიზანმიმართული მართვა მთელი მსოფლიოს ჯანდაცვის სისტემის ერთ-ერთი მთავარი გამოწვევაა. პარკინსონის დაავადების განვითარების სტატისტიკური მონაცემების ანალიზიდან და შეფასებიდან გამომდინარე, დღევანდელი მდგომარეობით, მსოფლიოში 10 მილიონზე მეტი ადამიანი არის დაავადებული პარკინსონით. ამასთან, იმის გათვალისწინებით, რომ მომდევნო წლებში, ადამიანის სიცოცხლის ხანგრძლივობის მოსალოდნელ მატებასთან ერთად, პარკინსონის დაავადების მქონე ადამიანების რაოდენობა სავარაუდოდ კვლავ გაორმაგდება. გლობალურად მნიშვნელოვანია საჭირო პრევენციული ზომების მიღება და უკვე დაავადებულთა მდგომარეობის გაუმჯობესების გზების ძიება.

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო სპეციფიკური საშუალება დღემდე არ არსებობს, შესაძლებელია მხოლოდ სხვადასხვა მედიკამენტით დაავადების მიერ გამოწვეული სიმპტომების შეჩერება. თანამედროვე მედიცინაში გამოიყენება გარკვეული პრეპარატები დაავადების სიმპტომების შესამსუბუქებლად [3, 4].

პარკინსონით დაავადებულ ადამიანებს ყოველწლიურად უწევთ დიდი რაოდენობით თანხის დახარჯვა ამ დაავადების მართვის პროცესში საჭირო მედიკამენტების შესაძენად. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ ქრონიკული დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტებით უზრუნველყოფის სახელმწიფო პროგრამაში, პარკინსონიზმის მართვისათვის საჭირო მედიკამენტების დამატების შემდეგ, საქართველოში ისინი უფრო მეტად ხელმისაწვდომი გახდა.

ყოველივე ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე, საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე დაშვებული პარკინსონის დაავადების მართვის პროცესში გამოყენებული სამკურნალო საშუალებების მარკეტინგული ანალიზი და მათი შედარებითი ანალიზი მეტად აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებების მარკეტინგული ანალიზი.

მიზნის მისაღწევად საჭირო გახდა ისეთი ამოცანების განხორციელება, როგორცაა საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე დაშვებული პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებების იმპორტის მოცულობების შედარებითი ანალიზი, ამ მედიკამენტების ერთი თვის მკურნალობის ხარჯის ფარმაცოეკონომიკური შეფასება და შედარებითი ანალიზი.

კვლევის საგანს წარმოადგენდა საქართველოს ფარმაცევტული ბაზარზე დაშვებული პარკინსონის სამკურნალო მედიკამენტები (იხ. ცხრილი 1):

**ცხრილი 1: პარკინსონის სამკურნალო მედიკამენტები**

N	მედიკამენტის საერთაშორისო არაპატენტირებული დასახელება	სავაჭრო დასახელება	ქვეყანა	მწარმოებელი
1	ლევოდოპა, კარბიდოპა 250მგ/25მგ	ნაკომი	სლოვენია	ლეკი
2	ლევოდოპა+ბენსერაზიდის ჰიდროქლორიდი 100მგ/25 მგ	მადოპარი	იტალია	როშე სპა
3	ლევოდოპა, კარბიდოპა 250მგ/25მგ	ლევომედი	საბერძნეთი	მედოქემი
4	ლევოდოპა, კარბიდოპა 250მგ/25მგ	ლევოკომი	უკრაინა	ფარმასტარტი (ასინო)
5	ლევოდოპა, კარბიდოპა 250მგ/25მგ	ანტიპარკინი	საქართველო	გამა

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების იმპორტის მოცულობების შესახებ მონაცემები მივიღეთ შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს ოფიციალური მონაცემთა ბაზიდან, გაყიდვების რაოდენობების შესახებ მონაცემები კი 3 ქსელური აფთიაქის რეალიზაციების მონაცემთა ბაზიდან. გამოვიყენეთ ელექტრონული გამოკითხვის მეთოდი. შევარჩიეთ ორი ტიპის ელექტრონული კითხვარი. გამოკითხვის დროს დაცული იყო ანონიმურობა, მხოლოდ ვალდებულება იყო ექიმების შემთხვევაში, მათი პროფილის მითითება.

ფარმაცევტული ბაზრის კვლევის ფარგლებში საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე დაშვებული პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებების იმპორტის მოცულობის შედარებითი ანალიზის შედეგები მოცემულია ცხრილში. (იხ. ცხრილი N.2)

**ცხრილი 2.**

**პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების იმპორტის მაჩვენებლები (2018-2020 წლები)**

მედიკამენტის სავაჭრო დასახელება	იმპორტის მოცულობები კოლოფზე გადაანგარიშებით		
	2018წ	2019წ	2020წ
ნაკომი(ბრენდი)	18643	10962	3452
მადოპარი (ბრენდი გენერიკი)	7072	10710	11890
ლევომედი (ბრენდი გენერიკი)			5900
ლევოკომი (ბრენდი გენერიკი)		1558	3998

როგორც ცხრილის მონაცემებიდან ჩანს, პარკინსონის სამკურნალო საშუალებების იმპორტის მოცულობის შემცირების გამოხატული ტენდენცია დაფიქსირდა ნაკომის შემთხვევაში, რაც განპირობებულია მისი მაღალი ფასით [1].

კვლევის შემდეგ ეტაპზე მოვახდინეთ პარკინსონის სამკურნალო მედიკამენტების ხარჯების შედარებითი ანალიზი: თვითური დანახარჯი - ოპტიმალური დოზით მიღების შემთხვევაში (ლარებში) და თვითური დანახარჯი - მაღალი დოზით მიღების შემთხვევაში (ლარებში) (იხ. ცხრილი N3).

როგორც ცხრილიდან N3 ჩანს, ყველაზე ხარჯ-ეფექტური პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებებია: ლევომედი, ანტიპარკინი და ლევოკომი.

**ცხრილი 3. პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების მკურნალობის თვითური ხარჯის მონაცემები**

<b>N</b>	<b>თვითური ხარჯი ოპტიმალური დოზით მიღების დროს (ლარებში)</b>	<b>თვითური ხარჯი მაღალი დოზით მიღების დროს (ლარებში)</b>
ნაკომი 250მგ/250მგ N100	50ლ-90ლ	90ლ-150ლ
მადოპარი 125მგ N100	78ლ-120ლ	120ლ-180ლ
ლევომედი 25მგ/250მგ N100	40ლ-55ლ	55ლ-100ლ
ლევოკომი 25მგ/250მგ N100	55ლ-65ლ	65ლ-110ლ
ანტიპარკინი 25მგ/250მგ N50	40ლ-55ლ	55ლ-100ლ

**დასკვნები:** ჩვენს მიერ გაკეთებული კვლევის საფუძველზე შეიძლება გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნები:

- პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებებიდან ყველაზე ხარჯეფექტური მედიკამენტებია: ლევომედი, ლევოკომი და ანტიპარკინი, ამასთან, ლევომედის და ლევოკომის რეალიზაციის და შესაბამისად, იმპორტის მოცულობებს ახასიათებთ მზარდი ტენდენცია, რის განმსაზღვრელ ძირითად ფაქტორებს წარმოადგენს მათი ეკონომიკური ხელმისაწვდომობა.
- გამოიკვეთა მედიკამენტ ნაკომის რეალიზაციების და იმპორტის მოცულობების შემცირების ტენდენცია, რაც გამოწვეულია მისი მაღალი ფასით.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. ქრონიკული დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტებით უზრუნველყოფის პროგრამა - [http://ssa.gov.ge/files/01\\_GEO/JAN\\_PROG/SXVA-JAN-PROG/693\\_pdf.pdf](http://ssa.gov.ge/files/01_GEO/JAN_PROG/SXVA-JAN-PROG/693_pdf.pdf).
2. <https://www.parkinson.org/Understanding>.
3. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. E. R. Dorsey, R. Constantinescu, J. P. Thompson, K. M. Biglan, R. G. Holloway, K. Kieburtz, F. J. Marshall, B. M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, C. M. Tanner. 2007; 68 (5) The most widely read and highly cited peer-reviewed neurology journal. <https://parkinsonsnewstoday.com/parkinsons-disease-statistics/>
4. Mayo Clinic about Parkinson Disease - <https://www.mayoclinic.org/about-mayo-clinic/quality/rankings>.

*Т. ЗАРКУА, Г. КУРЦИКИДЗЕ, И. КЕКЕЛИДЗЕ, И. ЦУРЦУМИЯ, Л. ЛОМИДЗЕ*

**МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВ ОТ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Кафедра социальной и клинической фармации ТГМУ

**Резюме**

В настоящее время более 10 миллионов человек в мире страдают болезнью Паркинсона, для лечения которой используется маркетинговый анализ лекарств, сравнительный анализ лекарств, допущенных на фармацевтический рынок Грузии, и оценка их доступности.

Цель исследования - маркетинговый анализ методов лечения болезни Паркинсона. Наиболее экономичными препаратами от болезни Паркинсона являются: Левомед, Легоком и Антипаркин.

Наблюдается тенденция к снижению объемов продаж и импорта лекарственных средств.

*თ. ზარქუა, გ. ქურციკიძე, ი. კეკელიძე, ი. წურწუშია, ლ. ლომიძე*  
**პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მედიკამენტების მარკეტინგული ანალიზი**  
ოსსუ სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი

რეზიუმე

დღევანდელი მდგომარეობით, მსოფლიოში 10 მილიონზე მეტი ადამიანი არის დაავადებული პარკინსონით, რომლის მართვის პროცესში გამოყენებული სამკურნალო საშუალებების მარკეტინგული ანალიზი, საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე დაშვებული მედიკამენტების შედარებითი ანალიზი და შეფასება მათი ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებების მარკეტინგული ანალიზი. პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებებიდან ყველაზე ხარჯეფექტური მედიკამენტებია: ლევომედი, ლევოკომი და ანტიპარკინი.

გამოიკვეთა მედიკამენტ ნაკომის რეალიზაციის და იმპორტის მოცულობების შემცირების ტენდენცია.



*ნ. ცაგარეიშვილი, ა. ბაკურიძე, ნ. ქურდიანი, ნ. ახალაძე, გ. მიქაია*  
**ტუჩის ბალზამის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება**  
ოსსუ, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

*N.TSAGAREISHVILI, A.BAKURIDZE, N.KURDIANI, N.AKHALADZE, G.MIKAIA*

**LIP BALM RECEPTORS AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT**

TSMU, Department of Pharmaceutical Technology, Georgia

**Summary**

Lips are constantly experiencing adverse environmental factors such as: bacteria, viruses, infectious diseases, hygienic disorders, vitamins imbalance, toothpastes in high content of fluorine, etc. All this is clearly reflected on the visual side of the lip, and the naked eye easily seems defects. Despite the diversity of lip care products on the pharmaceutical and cosmetic market, this problem can not be radically solved and is a topical problem. Therefore, attention and scientific interest in practical cosmetology is aimed at creating new lip cosmetics that provides lip treatment, prevention and protection. Taking into consideration all of the above factors, our goal was to receive a lip balm that would help us to fight and prevent the environmental harm. Finally composed composition of lip balm and has been developed the technological scheme. was studied organoleptic, reological and physico-chemical properties of the prepared product: spread ability, homogeneous, hydrogen indicator -6, acid number -7,1, carbonyl number- 6,7, drops dropping  $t_c$  ° -71,1 ° C, total number of dye substances and fillers -14,6%.

ტუჩები მუდმივად განიცდიან გარემოს ნეგატიური ფაქტორების ზემოქმედებას: ყინვა, მტვერი, ქარი, ტემპერატურის მკვეთრი ცვალებადობა, UV-სხივები, ბაქტერიები, ვირუსები, ინფექციური დაავადებები, დაბინძურებული გარემო, ჰიგიენური ნორმის დარღვევები, ორგანიზმში ვიტამინების დისბალანსი, კბილის პასტები ფტორის მაღალი შემცველობით და ა.შ. ყოველივე ეს ნათლად აისახება ტუჩის ვიზუალურ მხარეზე და

შეუიარაღებელი თვალითაც ადვილად შესამჩნევი ხდება დეფექტები [4]. ფარმაცევტულ და კოსმეტიკურ ბაზარზე არსებულ ტუჩის მოვლის საშუალებების მრავალფეროვნების, კოსმეტიკური და მედიკამენტოზური საშუალებებით მკურნალობის და პრევენციის მრავალრიცხოვანი მეთოდების გამოყენების მიუხედავად მოცემული პრობლემის რადიკალურ გადაჭრა ვერ ხერხდება და წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას. ამიტომ პრაქტიკული კოსმეტოლოგიის ყურადღება და სამეცნიერო ინტერესი მიმართულია ტუჩის ახალი კოსმეტიკური საშუალებების შექმნის აუცილებლობისკენ, რომელიც უზრუნველყოფს ტუჩის მკურნალობას, პროფილაქტიკისა და დაცვას [1,2].

**მიზანი და ამოცანები.** ყოველივე ზემოთხსენებული ფაქტორების გათვალისწინებით კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტუჩის მოვლის ისეთი საშუალების მიღება, რომელიც ხასიათდებოდა ანტიოქსიდანტური, დამცავი და რეგენერაციული მოქმედებით და დაეხმარება ორგანიზმს გარემოს მავნე ფაქტორებთან ბრძოლასა და პრევენციაში [3]. სწორედ ამ მიზნით შეირჩა ტუჩის ბალზამი, რომელიც ტუჩის მოვლის საშუალებების კლასიფიკაციით ტუჩის სამკურნალო და პროფილაქტიკურ საშუალებებს მიეკუთვნება.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად გადასაწყვეტი იყო შემდეგი **ამოცანები**:

- ტუჩის ბალზამის რეცეპტურისთვის, ოპტიმალური კონცენტრაციის სტრუქტურის წარმომქმნელი კომპონენტების შერჩევა;
- ტუჩის ბალზამის შემადგენლობის დადგენა;
- ტუჩის ბალზამის წარმოების ტექნოლოგიური სქემის შემუშავება;
- მომზადებული პროდუქტის ორგანოლეპტიკური, რეოლოგიური და ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლა.

**კვლევის ობიექტი და მეთოდები.** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ანტიოქსიდანტების შემცველი კოსმეტიკური საშუალება - ტუჩის ბალზამი, რომელიც დაიცავს ტუჩებს ოქსიდაციური სტრესისგან და სხვა მავნე ზემოქმედებებისგან.

**კვლევის მეთოდებად** გამოყენებულ იქნა ანალიზის ქიმიური, ფიზიკური და ფიზიკო-ქიმიური მეთოდები.

ლიტერატურულ წყაროებზე დაყრდნობით კვლევის პირველ ეტაპზე შეირჩა ქაცვის ზეთის შემცველი ტუჩის ბალზამის 9 კომპოზიცია (ცხრილი1). ტუჩის ბალზამებს ვამზადებდით საერთო წესის მიხედვით, ლღობის ტემპერატურის გათვალისწინებით და კომპონენტების ფუძეში თანმიმდევრული შეტანით.

**ცხრილი 1. ტუჩის ბალზამის კომპოზიციები**

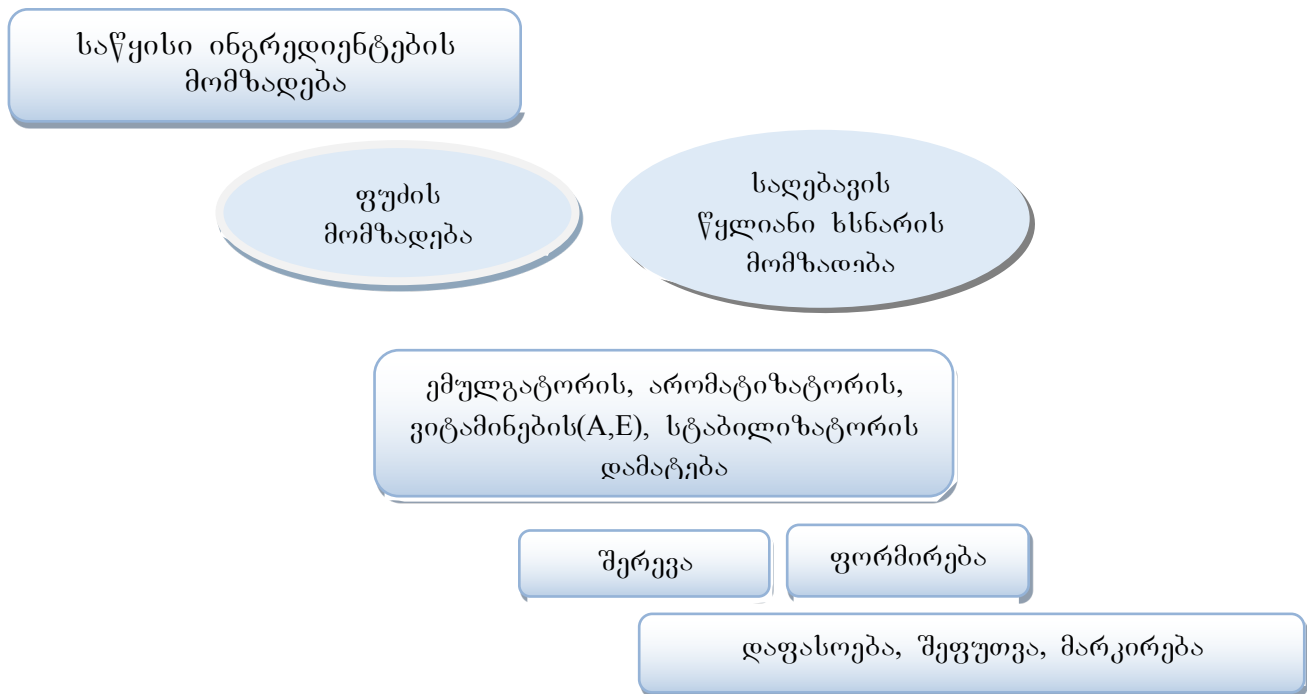
კომპონენტის დასახელება (გ)	კომპოზიციების N								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
თაფლის სანთელი	4	9	6	9	6	2	4	4	4
ქაცვის ზეთი	1	1	1	1	1	1	1	1	1
გლიცერინი	3						3	3	3
კაკაოს ცხიმი	8		4		4	6			
აბუსალათინის ზეთი	12					10			
ქოქოსის ცხიმი		1	7		7	8			
ნუშის ზეთი		18	10	18	10		20	10	10
ლანოლინი								8	10
ჭარხლის წვენი		1,8			1,8				
ტვინ 80	0,6	0,5	2						
აკაციის გომიზი				0,5	1				
საღებავი E-122 carmasine	0,0001		0,0001	0,0001					
წყალი				10	10				
არომატიზატორი	0,02		0,02		0,02			0,02	0,02

შესწავლილ იქნა ნიმუშების გარეგნული იერსახე, რეოლოგიური მახასიათებლები, ასევე მათი კონსისტენცია და ერთგვაროვნება. ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად შეირჩა პირველი ნიმუში, რომლის შემადგენლობა მოცემულია მე-2 ცხრილში.

ცხრილი 2. საკვლევი კომპოზიციის შემადგენლობა

ნივთიერების დასახელება	რაოდენობა (გ)
თაფლის სანთელი	4
კაკაოს ცხიმი	8
აბუსალათინის ზეთი	12
გლიცერინი	3
ქაჯვის ზეთი	1
ემულგატორი ტვინ 80	0,6
წითელი საღებავი E-122 (carmasine)	0,0001
დამატკობელი სვიტლი	0,001
მარწყვის არომატიზატორი	0,02
კალიუმის სორბატი (სტაბილიზატორი)	0,003
ვიტამინი A	1
ვიტამინი E	1

შემუშავდა ტურის ბალზამის მომზადების ტექნოლოგია, რომელიც შედგება შემდეგი სტადიებისგან: (სქემა 1)



სქემა 1. ტურის ბალზამის მომზადების ტექნოლოგიური სქემა

ტურის ბალზამის სტანდარტიზაციის მიზნით შესწავლილია კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლები: ორგანოლექტიკური - ფერი, გარეგნული სახე, სუნი, წაცხებადობა, აგრეთვე ზოგიერთი ფიზიკო-ქიმიური მახასიათებელი. შედეგები მოცემულია მე-3 ცხრილში.

### ცხრილი 3. ტუჩის ბალზამის ხარისხის მაჩვენებლები

მაჩვენებელი	ნორმა	შედეგი
გარეგნული იერსახე	ზედაპირი გლუვი, ერთგვაროვანი, თანაბრად შეფერილი	ზედაპირი გლუვი, ერთგვაროვანი, თანაბრად შეფერილი
ფერი	დამახასიათებელი ფერი ან ტონი	დამახასიათებელი მოწითალო ფერი
სუნი	კონკრეტული პროდუქტის დამახასიათებელი სუნი	მარწყვის დამახასიათებელი სუნი
წაცხებადობა	წაცხება თანაბარი, ერთგვაროვანი	მსუბუქი, თანაბარი, ერთგვაროვანი
მჟავური რიცხვი (მგ KAOH/გ)	არაუმეტეს 15	7,1
კარბონილის რიცხვი (მგ KAOH/გ)	არაუმეტეს 8	6,7
წვეთის ვარდნის t°	55–80° C	71,1° C
წყალბადური მაჩვენებელი (pH)	6,0-8,0	6
მღებავი ნივთის და შემავსებლების საერთო რაოდენობის (%)	არაუმეტეს 20	14,6

როგორც ცხრილის მონაცემებიდან ჩანს საკვლევი ნიმუში სრულიად აკმაყოფილებს მასზე წაყენებულ მოთხოვნებს.

**დასკვნა.** ამრიგად, შეირჩა ტუჩის ბალზამის რეცეპტურისთვის, ოპტიმალური კონცენტრაციის სტრუქტურის წარმომქმნელი კომპონენტები, რის საფუძველზეც დადგინდა ტუჩის ბალზამის შემადგენლობა; შემუშავდა ტუჩის ბალზამის წარმოებისთვის ტექნოლოგიური სქემა. განისაზღვრა მომზადებული პროდუქტის კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლები: გარეგნული იერსახე, ფერი, სუნი, წაცხებადობა, წყალბადური მაჩვენებელი pH, მჟავური რიცხვი, კარბონილის რიცხვი, წვეთის ვარდნის t°, მღებავი ნივთიერებების და შემავსებლების საერთო რაოდენობა. მიღებული შედეგები შესაბამისობაშია ტუჩის სამკურნალო-პროფილაქტიკური საშუალებების ხარისხობრივ მაჩვენებლებთან.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- 1.Бондакова, М.В. Разработка рецептуры и технологии производства косметических изделий с использованием экстракта винограда: дис. канд. технич. наук: 05.18.06 / М. В. Бондакова. - М., 2014. - 155 с.
- 2.Разработка и тенхнопогические испедевания лекарственных карандашей и бальзама впя губ с экстрактом солодкового корня и производными глицирризиновой кислоты. Крюкова, Наталия Владимировна. 2017, Волгоград (Дисертация)
- 3.Эрнандес, Е.И. Как выбирать антиоксидантную косметику / Е.И. Эрнандес // Косметика и медицина. - 2010. - № 1. - С. 60-67.
- 4.Protection against indirect photodamage in human skin and living skin equivalents / P.U. Giacomoni [et al.] // SOFW-Journal. - 2000. - № 126 (7). - P. 25.

*Н. ЦАГАРЕИШВИЛИ, А. БАКУРИДЗЕ, Н. КУРДИАНИ, Н. АХАЛАДЗЕ, Г. МИКАЯ*  
**РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА БАЛЬЗАМА ДЛЯ ГУБ**

Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент фармацевтической технологии

**Резюме**

Губы постоянно испытывают неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как: бактерии, вирусы, инфекционные заболевания, гигиенические нарушения, дисбаланс витаминов, зубные пасты с высоким содержанием фтора и т.д. Несмотря на разнообразие средств по уходу за губами на фармацевтическом и косметическом рынке, эта проблема остаётся актуальной. Принимая во внимание все вышеперечисленные факторы, наша цель состояла в том, чтобы получить бальзам для губ, который предотвратит вред окружающей среды. Выбран состав губного бальзама. Разработана технологическая схема производства бальзама для губ. Были также проведены органолептические, реологические и физико-химические исследования готового продукта: смазывание легкое, ровное, однородное, pH - 6, кислотное число -7,1, карбонильное число-6,7, температура каплепадения  $t_c$  ° -71,1 ° C, общее количество красящих веществ и наполнителей -14,6%.

*ნ.ცაგარეიშვილი, ა.ბაკურიძე, ნ.ქურდიანი, ნ.ახალაძე, გ.მიქაია*  
**ტუჩის ბალზამის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

**რეზიუმე**

ტუჩები მუდმივად განიცდიან არასასურველ გარემო ფაქტორებს, როგორცაა: ბაქტერიები, ვირუსები, ინფექციური დაავადებები, ჰიგიენის დარღვევები, ვიტამინების დისბალანსი, კბილის პასტები ფტორის მაღალი შემცველობით და ა.შ. ფარმაცევტულ და კოსმეტიკურ ბაზარზე ტუჩების მოვლის მრავალფეროვნების მიუხედავად, ეს პრობლემა აქტუალური რჩება. ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორის გათვალისწინებით, ჩვენი მიზანი იყო ტუჩის ბალზამის მიღება, რომელიც თავიდან აცილებს გარემოს ზიანს. შეირჩა ტუჩის ბალზამის შემადგენლობა. შემუშავებულია ტუჩსაცხის წარმოების ტექნოლოგიური სქემა. ასევე ჩატარდა მზა პროდუქტის ორგანოლეპტიკური, რეოლოგიური და ფიზიკურ-ქიმიური კვლევები: წაცხებადობა არის მსუბუქი, თანაბარი, ერთგვაროვანი, pH - 6, მჟავური რიცხვი -7,1, კარბონილის რიცხვი -6,7, წვეთის ვარდნა -71,1C, მღებავი ნივთიერებისა და შემავსებლების საერთო რაოდენობა -14,6%.





*რ. ბოლქვაძე, კ. ქაშიბაძე, ა. ცალუღელაშვილი, ზ. ჩომახაშვილი, ო. ცეცხლაძე,  
გ. ჟღენტი, ნ. ზოსიძე, დ. ჯინჯარაძე*

**ნაღვლის გამომყოფი სისტემის ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიური თავისებურებები  
(ლიტერატურის მიმოხილვა)  
ბათუმის შოთა რუსთაველის უნივერსიტეტი**

*R. BOLKVADZE, K. KASHIBADZE, A. TSALUGHELASHVILI, Z. CHOMAKHASHVILI,  
O. TSETSKHLADZE, G. ZHGENTI, N. ZOSIDZE, D. JINCHARADZE*  
**ANATOMICAL FEATURES OF THE EXTRAHEPATIC PART OF THE BILIARY TRACT  
(LITERATURE REVIEW)  
Batumi State University**

### **SUMMARY**

The article discusses the anatomy and topographic anatomy of the extrahepatic part of the hepatic bile ducts. Successful performance of liver transplantation is possible only with the knowledge of the topographic-anatomical features of the structure of the organ, its arterial, venous and biliary excretory systems. Also, the correct treatment of postoperative complications depends a lot on the deep and thorough knowledge of the named issue therefore, in the essence of the issue we will review only the anatomical features of the extrahepatic part of the biliary excretory system. Which will probably help us to plan the work properly and perform at a high level.

ღვიძლის ტრანსპლანტაციის წარმატებით შესრულებაზე საუბარი შესაძლებელია, მხოლოდ ორგანოს აგებულების, ანუ მისი არტერიული, ვენური და ნაღვლის გამომყოფი სისტემების ტოპოგრაფო-ანატომიური თავისებურებების შესაბამისი ცოდნის პირობებში. საკითხის არსიდან გამომდინარე, ჩვენ მიმოვიხილავთ მხოლოდ ნაღვლის გამომყოფი სისტემის ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიურ თავისებურებებს.

დასაწყისშივე გვინდა ყურადღება მიაქციოთ იმ ფაქტს, რომ ღვიძლი შედგება დიდი მარჯვენა და შედარებით მცირე, მარცხენა წილებისაგან, რომლებიც კლასიკური ანატომიის მიხედვით ერთმანეთისგან განცალკევებულია ნამგლისებრი იოგით, მაგრამ თანამედროვე მონაცემებზე დაყრდნობით წილთაშორის საზღვარი გაივლის ხაზზე, რომლის მიმართულებაც ნამგლისებრი იოგის მიმართულებას არ ემთხვევა, რისი მიზეზიცაა სისხლძარღვებისა და ნაღვლის გზების ორგანოს შიდა დაყოფა. აღნიშნულ ფაქტზე დაყრდნობით, 1884 წელს ვან ჰალემ მოაწოდა ღვიძლის 4 წილად დაყოფა გარეგანი ორიენტირების მიხედვით, რომელიც შეესაბამება საერთაშორისო ანატომიურ ნომენკლატურას, მაგრამ ოპერაციებისას (მაგალითად ანატომიური რეზექციები) ღვიძლზე ანატომიური საზღვრების გათვალისწინებით არღვევს მეზობელ უბნებში ნაღვლის გამოყოფასა და სისხლის მიმოქცევას. დასახელებული ფაქტის გათვალისწინებით რექსმა 1888 წელს, შემდგომში კი კანტილემ (1898) მოაწოდეს ღვიძლის დაყოფა წილებად ნაღვლის სადინრებისა და სისხლძარღვების მდებარეობის გათვალისწინებით. გამომდინარე ზემოთ აღნიშნულიდან, ხაზი (რექსის, კანტილეს ხაზი), რომელიც ღვიძლს ორ წილად ჰყოფს, ღვიძლის დიაფრაგმულ ზედაპირზე ნამგლისებრი იოგის მდებარეობას კი არ ემთხვევა, არამედ გაივლის ამ უკანასკნელის ოდნავ მარჯვნივ და ვრცელდება ნაღვლის ბუშტის ფოსოს წინა კიდიდან ღვიძლის შუა ვენის ფუძემდე და უკან პროეცირდება ქვედა ღრუ ვენაზე. აღნიშნულ წილთა შუა ხაზზე გატარებული სიბრტყე ღვიძლის ვისცერული ზედაპირის

მიმართ 55-90<sup>0</sup>-ითაა დახრილი, მათ შორის შექმნილი მახვილი კუთხე ღიაა ღვიძლის მარცხენა წილისაკენ. აღნიშნული პირობითი არავასკულარული სიბრტყის გათვალისწინებით ხდება ღვიძლის ნახევრის ამოკვეთა (ჰემიჰეპატექტომია). ღვიძლის ქვემო-ვისცერულ ზედაპირზე აღნიშნული ხაზი მარცხენა საგიტალურ ღარს შეესაბამება.

უსისხლძარღვო ზონის არსებობა 1922 წელს დაადასტურა A. B. Мельников-მა, ხოლო 1921 წელს Martens-მა. კუინოს კლასიფიკაციის მიხედვით, ღვიძლი იყოფა ორ, მარჯვენა და მარცხენა წილად, 5 სექტორად და 8 სეგმენტად. ღვიძლის მარჯვენა ნახევარში გამოიყოფა პარამედიანური და ლატერალური სექტორები, მარცხენაში კი პარამედიანური, ლატერალური და დორსალური სექტორები. მარჯვენა ლატერალურ სექტორში შედის VI და VII სეგმენტები პარამედიანურში V და VIII, რაც შეეხება მარცხენა ლატერალურ სექტორს, იგი შეიცავს II და III სეგმენტებს, ხოლო კუდიანი და კვადრატული წილები შესაბამისად დორსალურ (I სეგმენტი) და IV სეგმენტებს წარმოადგენენ. ღვიძლის ასეთი დაყოფა ითვლება ძირითადად ამერიკის შეერთებული შტატების ქირურგიაში [2].

ღვიძლის უზანს, რომელსაც შედარებით დამოუკიდებელი სისხლმომარაგება, ნაღვლის გამოყოფა, ლიმფის გამოყოფითა და ინერვაციით ხასიათდება სექტორი ან სეგმენტი ეწოდება. აღნიშნულ წარმონაქმნთა შორის ე.წ. უსისხლძარღვო ზონები პირობითია, ხოლო ანასტომოზები წილების, სექტორებისა და სეგმენტების ნაღვლის სადინრებს შორის არსებულ ღარებში არ აღინიშნება. ქირურგიული პრაქტიკის ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ამოცანას ყოველი ცალკეული სეგმენტის, სექტორისა თუ წილის პორტული ტრაქტის ფიბროზული „ფხის“ აღმოჩენა წარმოადგენს. ამ უზნებში ნათლად ეხება ერთმანეთს კარის ვენის, ღვიძლის არტერიისა და სანაღვლე გზების ტოტები, რომლებსაც მკაცრად განსაზღვრულ სეგმენტთან აქვს კავშირი და გარშემორტყმულია შემაერთებელი ქსოვილით. ოპერაციისას აღნიშნული „ფხის“ დახშობა იწვევს ღვიძლის შესაბამისი უზნის ფერის შეცვლას და ამგვარად „აზუსტებს“ რეზექციის საზღვრებს. პორტული ტრაქტის „ფხითან“ მიდგომა ხორციელდება ღვიძლის კარიდან „უსისხლძარღვო“ ზონიდან - პორტული ნაპრალებიდან, რომლებიც სექტორებისა და სეგმენტები საზღვრებს წარმოადგენენ [2].

იმასთან დაკავშირებით, რომ არსებობს ღვიძლშიგნითა სისხლძარღვების, ნაღვლის გზების დაყოფის თავისებურებანი, სიდიდე, ურთიერთგანლაგება, სეგმენტების რაოდენობა და მათი პროექცია ღვიძლის ზედაპირზე ასევე არაერთგვაროვანია. დღეისათვის ყველაზე უფრო გამოყენებადი პრაქტიკული თვალსაზრისით C. Couinand-ის სქემა (1953-1954) აღმოჩნდა.

ღვიძლის ქვედა ზედაპირზე აღინიშნება რიგი ღარები და ჩანაჭდევები მეზობელი ორგანოებისა და სისხლძარღვების ზეწოლის გამო. ცენტრალური ადგილი უკავია ღვიძლის კარს, სადაც ღარების განლაგება ლათინური ასო H-ის სახეს იღებს. მასში მდებარეობს კარის ვენის, ღვიძლის არტერიისა და ნაღვლის სადინრების ტოტები, რომლებსაც აქ განივი მიმართულება აქვთ, აქვეა მცირე ბადექონის მიმაგრების ადგილიც. აღნიშნულ ზონაში სისხლძარღვები და ნაღვლის სადინრები ჩვეულებრივ თავსდებიან ღვიძლის პარენქიმის გარეთ (B. B. Свeрдлова-ს 1966 წლის მონაცემებით, შემთხვევათა დაახლოებით 61,4%-ში), რის გამოც შედარებით ხელმისაწვდომნი არიან ქირურგიული დამუშავებისთვის. იმ ფაქტთან დაკავშირებით, რომ სისხლძარღვები და ნაღვლის სადინრები ღვიძლიდან ვრცელდებიან მარცხენა საგიტალური ღარის მეშვეობით, ამიტომ ღვიძლის არს მიაკუთვნებენ ამ უკანასკნელს [3, 4, 5].

კარის ვენის, ღვიძლის არტერიისა და სანაღვლე გზების ერთდროული კონტრასტირების პირობებში წარმოებულმა კვლევებმა ნათლად გვიჩვენეს, რომ

აღნიშნული მილოვანი სტრუქტურების ფორმირების ვარიანტები გვხვდება მხოლოდ ღვიძლის კარის მიდამოში, ხოლო პარენქიმაში მათი დაყოფა შედარებით უფრო მუდმივია [6] (Г. Е. Цаң, 1982). ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა წილებს შორის უსისხლმარღვო ზონის არსებობას განსაზღვრავენ მხოლოდ კარის ვენის ტოტები მაშინ, როცა ღვიძლის არტერიისა და ნაღვლის სადინრის ტოტები თავსდებათ ამ ზონის გარეთ ზოგიერთ შემთხვევაში ანასტომოზირებენ კიდევაც.

ნაღვლის სადინრების შერწყმა ღვიძლის კარში ბიფურკაციული ტიპით ხდება შემთხვევათა 56%-ში, ტრიფურკაციის სხვადასხვა ვარიანტებს ადგილი აქვს — 39%-ში, ხოლო კვადრიფურკაციას — 3%-ში.

ღვიძლის საერთო სადინარსა და ნაღვლის საერთო სადინარს შორის საზღვარი განისაზღვრება ერთმანეთისაგან ნაღვლის ბუშტის სადინრის ჩართვის ადგილით [7]. სანაღვლე გზების ამ ორ ნაწილს შორის არ არსებობს მნიშვნელოვანი ანატომიური და სტრუქტურული განსხვავება, რის გამოც ხშირად განიხილება როგორც ერთიანი სტრუქტურა. ნაღვლის საერთო სადინრის სიგრძე მერყეობს 5-15 სმ-ს ფარგლებში, მისი სვლა მცირედ დაკლავნილია და მას აქვს გამოდრეკილობა მარცხენა მხარეს. საერთო სანაღვლე სადინრის ნორმალური დიამეტრი მერყეობს 3-10 სმ-ს ფარგლებში, მაგრამ 8 სმ დიამეტრი, კლინიკური სიმპტომების არსებობისას, შესაძლებელია განვიხილოთ როგორც გაფართოება [8].

MP-ქოლანგიოგრაფიით შესაძლებელია ნორმალური ზომების საერთო სანაღვლე, მაგრამ რაც უფრო გაფართოებულია, მით უფრო ძლიერია მიღებული სიგნალი და კარგი და ძლიერია მიღებული გამოსახულება [9]. საერთო სანაღვლე სადინრის სუპრადუოდენალური ნაწილი კონტაქტშია კარის ვენასთან და თირკმლის არტერიასთან და ქვევით მდებარეობს პანკრეასის თავის არეში [10, 11].

საერთო სანაღვლე დისტალურად წარმოდგენილია თავისი ინტრადუოდენალური ნაწილით. ამ ადგილას ხდება პანკრეასის სადინართან შერწყმა და შემდგომი ორი სადინრის ფატერის დვრილის ამპულაში შესვლა [12]. ქოლანგიოგრაფიული სურათები არ იძლევიან ხშირად საერთო სანაღვლე სადინრის დისტალური ნაწილის, პანკრეასის სადინართან და 12-გოჯა ნაწლავთან ურთიერთობების ანატომია [8, 10].

მ.შ. იზრაელაშვილისა დ.ვ. კომოვის მონაცემებით (1990) ღვიძლის საერთო სანაღვლე სადინარი ღვიძლის კარში მოთავსებულია მარჯვნივ (79%), წინ (15%) ან კარის ვენის მარცხნივ (6%). 100-დან 70 პრეპარატზე ღვიძლის საერთო სანაღვლე სადინარი ფორმირება ხდება ღვიძლის წილოვანი (მარჯვენა და მარცხენა) სადინრებით. დანარჩენ 30 პრეპარატზე ვლინდება ესა თუ ის გადახრები ღვიძლის საერთო სადინრის ტიპიური ფორმირებიდან. ამასთან 8 შემთხვევაში საერთო სადინრის ღერო იქმნება ნაღვლის სამი ღეროს: ღვიძლის მარცხენა და მარჯვენა სექტორალური სადინრების შერწყმით (5 პრეპარატი), ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა სექტორალური სადინრების დაკავშირებით (1 შემთხვევა), ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა სადინრებისა და V სეგმენტის სადინრის შეერთებით (1 შემთხვევა), ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა სადინრებისა და IV სეგმენტის სადინრის დაკავშირებით.

11 შემთხვევაში ავტორებმა აღმოაჩინეს მარჯვენა პარამედიალური სადინრის (1 შემთხვევა) და მარჯვენა ლატერალური სადინრის (10 შემთხვევა) ტრანსსპოზიცია. ნაღვლის საერთო სადინრის ფორმირება კი ამ შემთხვევაში ხდება ღვიძლის მარცხენა სადინრისა და ერთ-ერთი მარჯვენა სექტორალური სადინრით.

8 შემთხვევაში ღვიძლის საერთო სადინარი ფორმირდებოდა ღვიძლის მარცხენა სადინრისა და ერთ-ერთი მარჯვენა სექტორალური სადინრის შერწყმით. ამასთან მეორე

სექტორალური სადინარი (ლატერალური 3 შემთხვევა, პარამედიანური 5 შემთხვევა) ჩაედინება ღვიძლის საერთო სადინარში. ამას გარდა, ღვიძლის საერთო სადინარში ორ შემთხვევაში IV სეგმენტისა და ერთ შემთხვევაში V სეგმენტის სადინრები ჩაედინებოდა.

მ.შ. იზრაელაშვილისა და დ.ვ. კომოვის მონაცემებით (1990) 100-დან 64 შემთხვევაში მარჯვენა ლატერალური სადინარი ჩაედინებოდა ღვიძლის მარჯვენა წილოვან სადინარში, 3 შემთხვევაში მარცხენა წილოვან სადინარში და ბოლოს 7 შემთხვევაში ნაღვლის საერთო სადინარში. 26 შემთხვევაში მარცხენა ლატერალური სადინარი არ აღინიშნებოდა და VI და VII სეგმენტთა სადინრები თავისთავად ჩაედინებიან სხვადასხვა სექტორალურ და სეგმენტარულ სადინრებში. ასე მაგალითად VI სეგმენტის სადინარი 15 შემთხვევაში ჩაედინებოდა მარჯვენა პარამედიანურ სადინარში, ხოლო 11 შემთხვევაში V სეგმენტის სადინარში, რაც შეეხება VII სეგმენტის სადინარს, იგი 22 შემთხვევაში ჩაედინებოდა მარჯვენა პარამედიანურ სადინარში, ხოლო 4 შემთხვევაში კი - მარცხენა ლატერალურ სადინარში.

ღვიძლის მარცხენა სადინრის დატოტიანების ჩვეულებრივ ფორმას ადგილი ჰქონდა 7 შემთხვევაში, 3 შემთხვევაში IV სეგმენტის სადინარი ერთოდა ღვიძლის საერთო სადინარს, ხოლო 2 შემთხვევაში - მარჯვენა პარამედიანურ სადინარში, და ასევე 2 შემთხვევაში ღვიძლის მარცხენა სადინარი არ აღინიშნებოდა და შესაბამისად სექტორალური სადინრები მონაწილეობას ღებულობდნენ ღვიძლის საერთო სადინრის ფორმებში.

განსაკუთრებულ დამოკიდებულებას იმსახურებს ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების ე.წ. „ატიპიური ვარიანტების“ ერთდროული წარმოქმნა. მკვლევართა მასალაზე კარის ვენისა და ღვიძლის არტერიის „ატიპიური ვარიანტების“ ერთდროული არსებობა გამოვლინდა შემთხვევათა 3%-ში, კარის ვენისა და ღვიძლის საერთო სადინრის - 5%-ში, ღვიძლის საერთო არტერიისა და ნაღვლის საერთო ზონრის ერთდროული ატიპიური ვარიანტები გამოვლინდა შემთხვევათა 9%-ში და ბოლოს შემთხვევათა 1%-ში ადგილი ჰქონდა ღვიძლის სამივე მილოვანი წარმონაქმნის (კარის ვენის, ღვიძლის არტერიის, ღვიძლის საერთო სადინრის) ერთდროულ ატიპიურ დაყოფას.

ნაღვლის ბუშტი, მსხლის ფორმის ღრუ ორგანოა აქვს ძირი, სხეული და ყელი. მისი სიგრძე დაახლოებით 7-8 სმ-ია, დიამეტრი ძირის არეში 2-3 სმ-ია, ტევადობა კი 20 მლ-ს უდრის [13, 14, 15, 16, 17].

ნაღვლის ბუშტის სადინარი შემთხვევათა დიდ ნაწილში მახვილი კუთხით ერთვის ღვიძლის საერთო სადინარს, მაგრამ არსებობს სხვა ვარიანტებიც, რომლებსაც დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს, კერძოდ: ნაღვლის ბუშტის ყელსა და ღვიძლის საერთო სადინარს შორის არსებობს რამდენიმე წვრილი სადინარი, რომლებიც კავშირს ამყარებენ ამ ორ ანატომიურ წარმონაქმნს შორის, ნაღვლის ბუშტის სადინარი წინიდან გადაუვლის ღვიძლის საერთო სადინარს და მარცხნიდან მახვილი კუთხით ერთვის ამ უკანასკნელს, ნაღვლის ბუშტის სადინარი უკნიდან გაუვლის ღვიძლის საერთო სადინარს და მარცხნიდან მახვილი კუთხით ერთვის ამ უკანასკნელს და ა.შ. [13, 17].

დიდ წილად სხეულის სხვა ნაწილებთან შედარებით, წარმოდგენილია სხვადასხვა შესაძლო მორფოლოგიური კონფიგურაციების ფართე სერიის სახით და მათი აღწერა წარმოადგენს მხოლოდ ინდიკატორს [18]. ჩვეულებრივ მას 7-8 სმ-ს სიგრძე და 4-5 სმ-ს სიგანე აქვს. ნაღვლის ბუშტი ჩვეულებრივ მდებარეობს ირიბი ღერძის გასწვრივ კრანო-კაუდალურად მარცხნიდან მარჯვნივ. პოზიცია და infundibulus და ბუშტის სადინარი ვარიანტებს ნაღვლის ბუშტის მდებარეობის მიხედვით [13].

ნაღვლის გამომყოფი სისტემა ჩვეულებრივ იწყება ნაღვლის არხებში, რომლებიც თავის მხრივ წარმოადგენენ ჰეპატოციტების საკონტაქტო ზედაპირზე არსებულ მცირე ჩაღრმავებებს, რომლებიც დაფარულია მაკრობუსუსებით და რომლებიც წილაკიდან გამოსვლის შემდეგ ქმნიან ნაღვლის სავალეებს (გერინგის არხები), რომლებიც დაფარულია კუბური ეპითელით. გერინგის არხები უერთდებიან რა ერთმანეთს ქმნიან წილაკთაშორის სადინრებს, რომელთაგანაც იქმნება, შედარებით დიდი ზომის ღვიძლშიგნითა, ხოლო შემდგომში წილოვან სადინრებს. ჩვეულებრივ არსებობს ორი წილოვანი სადინარი - მარჯვენა და მარცხენა, მაგრამ ნაღვლის გზების გაფანტული შენებისას გვაქვს სამი ან მეტი სადინრის არსებობა[13].

ღვიძლის წილოვანი სადინრების შეერთების შედეგად იქმნება ღვიძლის საერთო სადინარი, ხოლო მასში ბუშტის სადინრის ჩართვის შედეგად ყალიბდება ნაღვლის საერთო სადინარი - ქოლედოქი [13, 15, 19, 20]. ეს უკანასკნელი მდებარეობს მცირე ბადექონის ფურცლებს შორის ლატერალურად კარის ვენის წინ და ღვიძლის არტერიის მარჯვნივ (შ. თოიძე, ლ. კიკალიშვილი, ე. ყიფიანი, დ. კორძაია 2004., ზ. ჩომახაშვილი 2014). ნორმაში ექსტრაჰეპატური ნაღვლის სადინრების სიგანე მერყეობს 2-დან 10 მმ-მდე. ნაღვლის საერთო სადინარში გამოყოფენ მის ოთხ ნაწილს - სუპრადუოდენურს. რეტროდუოდენურს, პანკრეატულს და ინტრამურალურს. ნაღვლის საერთო სადინრის ტერმინალური ნაწილი მთავრდება ამპულით - ფატერის ამპულა, რომელშიც 80% შემთხვევებში იხსნება პანკრეასის მთავარი გამომტანი სადინარი - ვირსუნგის, ხოლო 20%-ში კი ვირსუნგის სადინარი დამოუკიდებლად იხსნება თორმეტგოჯა ნაწლავში. ქოლედოქის ტერმინალური ნაწილის საბოლოო მონაკვეთი გარშემორტყმულია სიგრძივი და ირგვლივი კუნთოვანი ბოჭკოებით, რომლებიც ოდის სფინქტერს ქმნიან, ეს უკანასკნელი დიდ როს თამაშობს ნაღვლის გამოყოფაში და სანაღვლე სისტემას გამოყოფს თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსისაგან [13, 14, 19, 20].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- 1 В. С. Шапкин, Тоидзе Ш.С., Израелашвили М.Ш. – Операции на печени временно выключенной из кровоснабжения и в условиях искусственного кровообращения Тбилиси- Сабчота Сакартвело 1963;
2. Г.Е. Островерхов, В. Ф. Забродская,- Хирургия анатомия печени и желчных путей –Ленинград 1972;
- 3 შ.ს. თოიძე, მ.შ.იზრაელაშვილი, ზ.დ.ჩომახაშვილი - წილოვანი პორტული ტრაქტების დროებითი გადაჭერის მეთოდი ღვიძლიდან სისხლდენასთა ბრძოლის მიზნით. - მეთოდ. რეკომენდაცია თბილისი 1989;
4. Г. Е. Цай, О сегментарном строении печени – Вестник хирургии1982;
5. Bartozzi C., Lencioni R.,Donati F., Cioni D. 1999;
6. Koslin DB. 2002., Little A.F., Smith P.J., Lee W.K. et al. 1999;
7. Helmberger H., Huppertz A., Rull T. Et al. 1998., Giams A.R., Lees W.R. 1996);
8. (Chang Y.C.,Huang K.M., Chen J.H., Su C.T. 1999;
9. Hagmuller E., Shurm J., Gaa J., Georgi M. 1997);
10. Козыреав М.А. Заболевания печени и желчных путей – Москвап 2002;
11. შ. თოიძე, ლ.კიკალიშვილი, ე. ყიფიანი, დ.კორძაია - ტოპოგრაფიული ანატომია და ოპერაციული ქირურგია - თბილისი 2004;
12. Ю.Ф.Паутин., А.Е. Климов 2007;
13. Р.Д.Синелников., Я.Р. Синелников., А.Я. Синелников – Атлас анатомии человека том 1,2. Мос. 2009.
14. Gore R.,M., Yaghmai V., Newmark G., et al. 2002;
- 15.И. Фэгэрэшану Хирургия печени и внутри-печеночных желчных протоков. издательство академии Румынии-1976.,

16. А.А. Шалимов., С.А. Шалимов., М.Е.Ничитайло., Б.В.Доманский - Хирургия печени и желчевыводящих путей - Киев 1993;
17. ზ. ჩონახაშვილი გ. ცეცხლაძე, ნ. ზოსიძე -კლინიკური ანატომია - ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი. ბათუმი 2014.
18. Израелашвили М.Ш., Комов Д.В. – Опухоли печени – Тбилиси 1990.

*Р. БОЛКВАДЗЕ, К. КАШИБАДЗЕ, А. ЦАЛУГЕЛАШВИЛИ, З. ЧОМАХАШВИЛИ,  
О. ЦЕЦХЛАДЗЕ, Г. ЖГЕНТИ, Н. ЗОСИДЗЕ, Д. ДЖИНЧАРАДЗЕ*  
**АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ОТДЕЛА  
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Батумский Государственный Университет

**РЕЗЮМЕ**

В статье рассматривается анатомия и топографическая анатомия внепеченочной части печеночных желчных протоков. Успешное выполнение трансплантации печени возможно только при знании топографо-анатомических особенностей строения органа, его артериальной, венозной и желчевыводящей систем. Также правильное лечение послеоперационных осложнений во многом зависит от глубокого и досконального знания названной проблемы, поэтому по существу мы рассмотрим только анатомические особенности внепеченочной части желчевыводящей системы. Что, вероятно, поможет нам правильно спланировать работу и выполнить ее на высоком уровне.

*რ. ბოლქვაძე, კ. ქაშიბაძე, ა. ცალუღელაშვილი, ზ. ჩონახაშვილი, ო. ცეცხლაძე,  
გ. ჟღენტი, ნ. ზოსიძე, დ. ჯინჭარაძე*

**ნაღვლის გამომყოფი სისტემის ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიური თავისებურებები  
(ლიტერატურული მიმოხილვა)**  
ბათუმის შოთა რუსთაველის უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

სტატიაში განხილულია საკითხი ღვიძლის სანაღვლე გზების ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიისა და ტოპოგრაფიული ანატომიის შესახებ. ღვიძლის ტრანსპლანტაციის წარმატებით შესრულებაზე საუბარი შესაძლებელია მხოლოდ ორგანოს აგებულების, მისი არტერიული, ვენური და ნაღვლის გამომყოფი სისტემების ტოპოგრაფო-ანატომიური თავისებურებების შესაბამისი ცოდნის პირობებში. ასევე ოპერაციის შემდგომი გართულებების სწორი მკურნალობაც ბევრად დამოკიდებულია დასახელებული საკითხის ღრმა და სრულყოფილ ცოდნაზე ამიტომ, ჩვენ საკითხის არსიდან გამომდინარე მიმოვიხილავთ მხოლოდ ნაღვლის გამომყოფი სისტემის ექსტრაჰეპატური ნაწილის ანატომიური თავისებურებები. რაც ალბათ ხელს შეგვიწყობს სამუშაოს სწორ დაგეგმვასა და მაღალ დონეზე შესრულებაში.



DEVELOPMENT OF COSMETIC LIPOSOMAL GEL

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

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

ნ.თ. ცაგარეიშვილი<sup>1</sup>, ნ.გ. ქურდიანი<sup>1</sup>, გ.ა. მიქაია<sup>1</sup>, ა.ა. მაისურაძე<sup>1</sup>, ნ.ბ. იმნაძე<sup>2</sup>

კოსმეტიკური ლიპოსომალური გელის შემუშავება

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი

რეზიუმე

კოსმეტოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს კოსმეტიკური საშუალებების მიზანმიმართული მიწოდების საკითხი, კერძოდ დერმალური ბარიერის გავლა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიწოდება ღრმა ქსოვილებში. ეს პრობლემა გადაიჭრა კოსმეტოლოგიაში ნანოტექნოლოგიების გამოყენებით. სწორედ ამ ტექნოლოგიებმა ჩაუყარა საფუძველი პროფესიული უჯრედული კოსმეტიკის განვითარებას.

მცენარეული მაღალმოლეკულური ნივთიერებების გამოყენებით მოწოდებულია ქვერცეტილის შემცველი ლიპოსომების რეცეპტურა; დამუშავებულია ქვერცეტილის ლიპოსომების მომზადების ტექნოლოგია და განსაზღვრულია მათი ზომები ელექტრონულიმიკროსკოპის გამოყენებით – 90-150ნმ. დადგენილია ქვერცეტილის ლიპოსომების შემცველი გელისშემადგენლობა და მოწოდებულია მისი მომზადების ტექნოლოგია; განსაზღვრულია ქვერცეტილის რაოდენობრივი შემცველობა და შესწავლილია გელის ძირითადი ტექნოლოგიური მახასიათებლები. დადგენილია, რომ მას გააჩნია დამაკმაყოფილებელი სტრუქტურულ-მექანიკური თვისებები, ამასთან მაღალია მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლების ხარისხი.

**Introduction:** The main task of cosmetology is to develop the cosmetics with target delivery, namely to penetrate the dermal barriers and supply the biologically active compounds deeply in tissues [1]. The solution of the problem became possible after introduction of the nanotechnologies in cosmetology; and based on this new technology the development of professional cellular cosmetics is now available [2,3].

**The aim of the work:** The aim of the submitted work was to develop the antiaging liposomal gel, with target distribution ability.

To reach the envisaged aim was needed to solve the following tasks: reception of the basics from natural gel producer compounds (for example seeds of linen); the inclusion of the quercetin, as an antioxidant agent, in liposomal mixture; and development of the liposomal gel technology.

During the experiment was used the following methods: the microscopic analysis of developed liposomal gel; the quantitative determination of quercetin by UV-spectrometry; the liberation level detection of quercetin from the gel with diffusion method; rheological characteristics analysis of the product with viscosimeter.

To develop the natural gel, we used the water extract of Flax (*Linum usitatissimum*) seeds in following ratio 1:5 (v/v).

In experiment were used the classic method of liposomal systems reception, the main meaning of which is following: should be prepared the phospholipidic solution of some concertation with use of

organic solvent with simultaneous addition of active substance. After evaporation of organic phase, the introduction dry residue into gel composition is followed.

At the first stage were selected the organic phase to prepare the phospholipidic solution. For that purpose, were used Ethyl alcohol of 70%, Ethyl alcohol of 95% and Chloroform. The study results are given in Table 1.

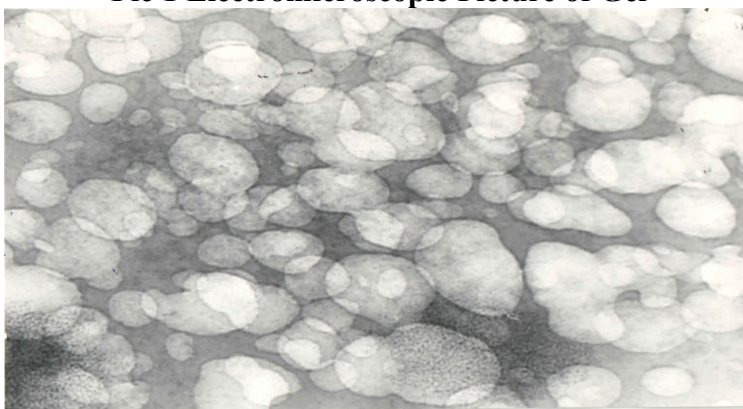
**Table 1 Solubility of Lecithin in Organic Phase**

Lecithin (g)	Solvent (10 mL)		
	Ethyl Alcohol 70%	Ethyl Alcohol 95%	Chloroform
0.2	Practically insoluble		
		Hardly soluble	
			Well soluble

In combination with lecithin were added quercetin, as an active substance. After evaporation of organic phase, the dry residue was introduced in already prepared by us Flax gel. This method gives us opportunity to receive multilayer liposomes, where the hydrophobic compounds do the mixture at the initial stage, and inclusion of hydrophilic agents are done from water layer.

The next stage was disintegration of multilayer liposomes by ultrasonic mixer (Ultra Turax T – 25 digital, 2000 rpm) and receive the liposomal mixture (Pic. 1)

**Pic 1 Electromicroscopic Picture of Gel**



**Table 2. Liposomal Gel Content (g)**

Flax seed gel	Lecithin	Chloroform	Quercetin	Vitamin		Sodium Benzoate
				A	E	
75	1.5	17,5	0.1	2.45	2.45	1

As a result of conducted study was selected the optimal composition and technology; was developed the method of quantitative analysis of quercetin in gel; and microscopic picture of the gel shown the homological liposomal structure of the product. Developed manufacturing process of liposomal gel: Reception of flax seed gel; Reception of lipid suspension; Introduction of lipid suspension in gel; Addition of vitamins and preservatives; Emulsifying the gel; Standardization.

The quality control of the developed gel was done by some tests: were determined the pH of developed liposomal gel by pH-meter and it was 5.6.

Also, was tested the quercetin release rate by disk-diffusion agar method. The dimeters of coloured zones of released active ingredient is given in Table 3.



**Table 3. The dimeters of released active ingredient's coloured zones tested by disk-diffusion agar method**

Product	Dimeter of coloured zones (mm)		
	1 hrs	2 hrs	3 hrs
Flax seed's liposomal gel	10	10	11

The mean error was calculated by following formula:

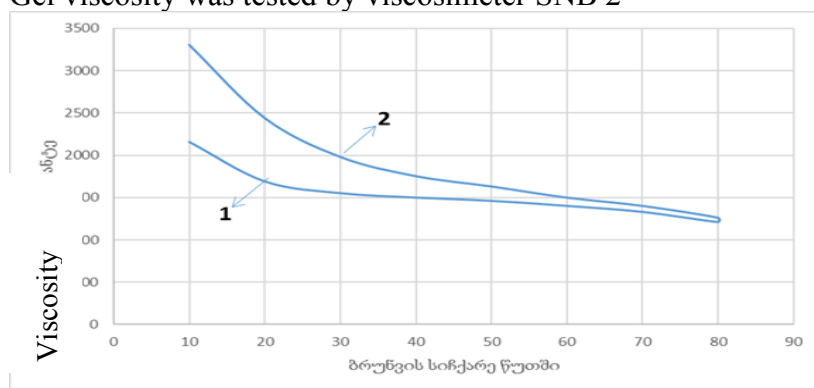
$$m = \pm \varepsilon ak$$

where: m – mean error; ε - sum; a - deviation dimeter; k – index (the value depends on number of done analysis- n =3 k=0.29004) The data can be found in Table 4.

**Table 4. Determination of active ingredient release rate by disk-diffusion agar method**

Product	Dimeter deviation index (a)	d <sub>mean</sub> (mm)	Mean error(m)
Flax seed's liposomal gel	1.3	10.3±0.38	0.38

Gel viscosity was tested by viscosimeter SNB 2



Rotation speed

Final test was quantitative determination of quercetin in gel by UV spectrometry on 415 nm of wavelength.

The determination of sum of flavonoid aglycones in % calculated by quercetin amount by following formula:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50 \times 25 \times 100}{M \times 20 \times 10 \times 485 \times 100}$$

Where:

- D - optical density of sample solution and is mean value 0.9862
- 485 - specific absorption rate at 415 nm.
- M - sample weight

Based on calculations done by above mentioned formula the sum of flavonoid aglycones calculated on quercetin is 0.152%.

### Conclusion

Were developed the composition of liposomal gel, its technology and studied the quality control indexes such as: pH =5.6 (N 5.2-5.7), active ingredient release rate by disk-diffusion agar method, rheological characteristics – viscosity and in the product was determined the flavonoid sum, which is 0.152%. By help of electronic microscope was taken the picture to study the developed liposomal gel structure.

### References:

1. Bettina E.B.Jensen, Leticia Hosta-Rigau, Phillipp R.Spycher, Erik Reimhult, Brigitte Stadler, Alexander N.Zelini. // Lipogels: surface-adherent composite hydrogels assembled from poly(vinyl alcohol) and liposomes. 2013.
2. David Kiefer, MD. // Skin Care Vitamins and Antioxidants. 2012.
3. Food and Drug Administration. // Liposome Drug Products-Guidance for Industry. Pharm. Qual. 2015.

*Н. Т. ЦАГАРЕИШВИЛИ<sup>1</sup>, Н. Г. КУРДИАНИ<sup>1</sup>, Г. А. МИКАЯ<sup>1</sup>,  
А. А. МАЙСУРАДЗЕ<sup>1</sup>, Н. Б. ИМНАДЗЕ<sup>2</sup>*

## **РАЗРАБОТКА КОСМЕТИЧЕСКОГО ЛИПОСОМАЛЬНОГО ГЕЛЯ**

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии

<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии

### **Резюме**

Одной из актуальных проблем косметологии является преодоление кожного барьера и доставка биологически активных веществ в глубокие слои ткани. Эта проблема была решена после того, как стало возможным использование нанотехнологии в косметологии. Именно использование этих новых технологий заложила основу для развития профессиональной клеточной косметики.

Предложена рецептура косметического геля, на основе высокомолекулярных веществ семени льня содержащих липосомы лецитина с кверцетином. Размеры липосом кверцетина определили с помощью электронной микроскопии. По оценкам, их размеры составляют от 90 до 150 нм. Определен состав геля, содержащего липосомы кверцетина и предложена технология его приготовления; Определено количественное содержание кверцетина и изучены основные технологические характеристики геля. Установлено, что он имеет удовлетворительные структурно-механические свойства, с высокой степенью высвобождения действующего вещества.

*N.TSAGAREISHVILI<sup>1</sup>, N.KURDIANI<sup>1</sup>, G.MIKAIA<sup>1</sup>, A.MAISURADZE<sup>1</sup>, N.IMNADZE<sup>2</sup>*

## **DEVELOPMENT OF COSMETIC LIPOSOMAL GEL**

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

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

### **SUMMARY**

One of the urgent problems of cosmetology is overcoming the skin barrier and the delivery of biologically active substances into the deep layers of the tissue. This problem was solved after the use of nanotechnology in cosmetology became possible. It was the use of these new technologies that laid the foundation for the development of professional cellular cosmetics.

A formulation of a cosmetic gel based on high molecular weight substances of flax seed containing liposomes of lecithin with quercetin has been proposed. The sizes of quercetin liposomes were determined using electron microscopy. Their sizes are estimated to range from 90 to 150 nm. The composition of the gel containing quercetin liposomes has been determined and the technology for its preparation has been proposed; The quantitative content of quercetin was determined and the main technological characteristics of the gel were studied. It was found that it has satisfactory structural and mechanical properties, with a high release of the active substance.



## ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ორიგინალური სტატია უნდა წარმოადგინოთ ერთ ეგზემპლარად, დაბეჭდილი 1,5 ინტერვალით, შრიფტის ზომა - 12 პუნქტი; ქართული, რუსული და ინგლისური ტექსტი აკრეფილი უნდა იყოს შრიფტით Sylfaen, ფორმატში Microsoft Word.
2. სტატიის მოცულობა არ უნდა იყოს 4 გვერდზე ნაკლები და უნდა შეიცავდეს ციტირებული ლიტერატურის სიას, რეზიუმეს ინგლისურ ენაზე, ცხრილებს და გრაფიკებს. მიმოხილვითი და ზოგადთეორიული სტატიების მოცულობა უნდა შეთანხმდეს ჟურნალის რედაქციასთან.
3. პირველ გვერდზე მიუთითეთ: 1) ავტორის (ავტორების) გვარი და ინიციალები; 2) სტატიის სათაური; 3) კათედრა, ლაბორატორია ან ორგანიზაცია, სადაც შესრულდა სამუშაო, ქალაქი, ქვეყანა.
4. სტატიას უნდა დაერთოს რეზიუმე ინგლისურ, ქართულ და რუსულ ენებზე ერთ ეგზემპლარად, თითოეული მოცულობით არა უმეტეს 0,5 გვერდისა.
5. ტექსტში ბიბლიოგრაფიული მითითებები აღნიშნეთ ნომრით კვადრატულ ფრჩხილებში ლიტერატურის ნუსხის შესაბამისად. ლიტერატურის სამიუბელში ავტორები დაასახელებთ ანბანის მიხედვით. მიუთითეთ ნაშრომის სახელწოდება, გამომცემლობა, წელი, ტომი, ნომერი და გამოშვება, გვერდების აღნიშვნით.
6. სტატიას ბოლოში ერთვის პირველი ავტორის ხელმოწერა, სამეცნიერო ხარისხი და წოდება, მისამართი და ტელეფონის ნომერი.
7. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია იტოვებს უფლებას შეასწოროს და შეამოკლოს ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი სტატია რეცენზენტის შენიშვნების გათვალისწინებით.
8. ხელნაწერები, რომლებიც არ შეესაბამება აღნიშნულ წესებს, უბრუნდება ავტორს განხილვის გარეშე. ამონაბეჭდი ავტორებს არ ეგზავნებათ.

## INFORMATION FOR AUTHORS

1. A single copy of an original article should be typed 1.5-spaced, font size 12, on sheets of paper with standard margins. It's desirable to submit an article typed in Microsoft Word.
2. The articles submitted should not be less than 4 typed pages, including the abstract and list of references, tables and figures. The size of theoretical articles must be submitted to the approval of the editorial board.
3. Page 1 should include: 1) the authors' names and initials; 2) the title of the article; 3) the department, laboratory and institution where the work has been carried out, city, country.
4. Abstract in English (0.5 typed page in size) should be sent with the article.
5. References cited in the article text should be numbered in square brackets and according to the list of references where the authors are enumerated in alphabetical order. The author, title of the article, place of publication, publishing house, publication year, volume, number, edition number, pages (from-to) should be indicated.
6. At the end of the article, signatures of first author must be affixed along with academic degree, address, and phone number.
7. The editorial board retains the right to shorten and edit the articles sent, taking into consideration the reviewer's remarks.
8. Manuscripts not prepared according to the instructions will be returned to the authors without consideration. The reprints will not be sent to the authors.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

1. Оригинальную статью, набранную шрифтом Sylfaen, 12 пунктов, через 1,5 интервала со стандартными полями в формате Microsoft Word.
2. Объем статей - не менее 4 страниц, включая резюме на английском языке и библиографию, таблицы и графики.  
Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редколлегией.
3. На первой странице указываются: 1) инициалы и фамилия автора (авторов); 2) название статьи; 3) наименование кафедры, лаборатории или учреждения, где выполнялась работа, город, страна.
4. К статье должно быть приложено резюме объемом не более 0,5 страницы на английском, грузинском и русском языках.
5. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться под номерами в квадратных скобках в соответствии со списком использованной литературы, в котором авторы перечислены в алфавитном порядке. Указывается автор, название работы, место издания, издательство, год издания, том, номер выпуска, страницы (от - до).
6. В конце статьи указывается ученая степень и звание первого автора, его адрес и номер телефона.
7. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять присланные статьи с учетом замечаний рецензента.
8. Рукописи, оформленные не по указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски авторам не высылаются.

