

თეკლა რთველაძე

აზოტის ოქსიდის სისტემის და ჰორმეზისის  
ფენომენის როლი ოქსიდაციური სტრესის  
ჩამოყალიბებაში მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის  
პირობებში

ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტი  
თბილისი  
2022

თეკლა რთველაძე  
აზოტის ოქსიდის სისტემის და ჰორმეზის ფენომენის როლი  
ოქსიდაციური სტრესის ჩამოყალიბებაში მთელი სხეულის  
ჰიპერთერმიის პირობებში

ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის გამომცემლობა  
მედიცინის სადოქტორო პროგრამა  
ხელმძღვანელები: პროფესორი ხათუნა საგანელიძე, აკადემიკოსი  
ნოდარ მითაგვარია

## აბსტრაქტი

დღეს უკვე დადგენილია, რომ ჰორმონების ფენომენი არის ცოცხალი ორგანიზმების ბიოლოგიური ფუნქციების შენარჩუნებისათვის აუცილებელი ფაქტორი. მაგრამ რა არის ჰორმონისი და რა შეიძლება გახდეს ჰორმონისის მაინდუცირებელი სტიმული? ჰორმონისი არის დოზა ეფექტის მოვლენა, რომელშიც ნებისმიერი სახის სტრესმა (ფიზიკური, ქიმიური, ფსიქოლოგიური და სხვა), შეიძლება გამოიწვიოს მაღალი დოზით მავნე ზეგავლენა ბიოლოგიურ სისტემებზე, და ამავე დროს კი, დაბალი დოზით იწვევს ორგანიზმისთვის მომგებიან სტრესის ეფექტს. ორივე შემთხვევაში ორგანიზმში განვითარებულ პროცესებში წამყვანი როლი ეკისრება თავისუფალ რადიკალებს. ოქსიდაციური სტრესი და, შესაბამისად, თავისუფალი რადიკალები ცოცხალ სისტემებზე სხვადასხვა ექსტრემალური ფაქტორების მოქმედების უნივერსალური შედეგი და ამავე დროს ის გამწვები მექანიზმია, რომელიც იწვევს უჯრედის და მთლიანად ორგანიზმის საპასუხო რეაქციას. თავისუფალი რადიკალების ჭარბი დაგროვების დამანგრეველი ეფექტი ვლინდება ორგანიზმის დაბერების პროცესის დაჩქარებაში, ანთებითი პროცესების პროვოცირებაში, სისხლის მიმოქცევის სისტემის ფუნქციონირების დარღვევაში, ნერვული და იმუნური სისტემების აშლილობაში, სიმსივნური დაავადების განვითარებაში და ა.შ.

ჰიპერთერმია დღეისათვის წარმოადგენს ონკოლოგიური მკურნალობის პრაქტიკულად მეოთხე მოდალობას, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ევროპის და ამერიკის განვითარებული ქვეყნების კლინიკებში. ამავე დროს, ნაკლები ყურადღება ექცევა მის მიერ გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის გვერდით მოვლენებს. სწორედ ეს არის ჩვენს მიერ დაგეგმილი კვლევის პრაქტიკული ასპექტები, რომლის შედეგებმა შეიძლება დაუყოვნებელი გამოყენება ჰპოვოს ონკოლოგიურ კლინიკებში. პირველ რიგში ეს

ეხება მეტასტაზირებულ შემთხვევებს, როდესაც საჭიროა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის გამოყენება.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს თეთრ ვირთაგვებზე მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის პირობებში წარმოქმნილი სხვადასხვა სიმპიერის ოქსიდაციური სტრესის პირობებში რაოდენობრივად შევისწავლოთ ორგანიზმში განვითარებული, როგორც ოქსიდაციური, ისე ანტიოქსიდაციური სტატუსები და მათი გავლენა ცხოველთა, როგორც ქცევით, ისე თავის ტვინის მორფო-ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებზე.

## მადლობა

დიდი მადლობა მინდა გადავუხადო სადოქტორო ნაშრომის სამეცნიერო ხელმძღვანელებს - ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის პროფესორებს ხათუნა საგანელიძესა და ნოდარ მითაგვარიას კვლევის პროცესში აქტიური მხარდაჭერისთვის, ღირებული რჩევებისა და რეკომენდაციებისთვის.

ასევე მადლობა მინდა გადავუხადო ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის თანამშრომლებს.

მადლობას ვუხდით ოჯახის წევრებს, მეგობრებსა და თანამშრომლებს პანდემიის პერიოდში განსაკუთრებული ხელშეწყობისთვის.

## შინაარსი

|   |      |
|---|------|
| აბრევიატურები და შემოკლებები.....   | VIII |
| შესავალი.....   | 1    |
| თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.....   | 18   |
| 1.1. აზოტის ოქსიდი და მისი როლი ოქსიდაციური სტრესის.....  | 29   |
| ჩამოყალიბებაში .....  | 29   |
| 1.2. ოქსიდაციური სტრესი .....   | 33   |
| 1.3. თავისუფალი რადიკალები .....  | 38   |
| 1.4. „ჰორმეზის“ ფენომენი. ....  | 44   |
| თავი II. კვლევის მეთოდოლოგია, მასალა და გამოყენებული<br>მეთოდები.....   | 47   |
| 2.1. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით ინდუცირებული ოქსიდაციური<br>სტრესით გამოწვეული ქცევითი ცლილებების კვლევა .....                              | 48   |
| 2.2. ცხოველთა დასწავლისა და მეხსიერების პროცესის.....   | 48   |
| შესწავლა მრავალსვლიანი, ამღლებული ლაბორინთის.....   | 48   |
| მეშვეობით .....   | 48   |
| თავი III. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული ოქსიდაციური<br>სტრესის ეფექტი ცხოველთა მეხსიერებაზე და სისხლის რეოლოგიურ<br>თვისებებზე..... | 50   |
| 3.1. სისხლის სინჯების აღება მისი.....   | 51   |
| რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი .....   | 51   |
| რადიკალების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის .....   | 51   |
| 3.2. სისხლის რეოლოგიური თვისებების განსაზღვრა .....   | 54   |
| თავი IV. წყალბადის პეროქსიდით ინდუცირებული.....   | 55   |
| ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი.....   | 55   |
| ცლილებების კვლევა.....  | 55   |
| 4.1. წყალბადის პეროქსიდით ინდუცირებული.....   | 61   |
| ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი .....  | 61   |
| ცლილებების კვლევის შედეგები .....   | 61   |
| 4.2. ცხოველთა მეხსიერებისა და რეოლოგიური თვისებების კვლევა ...  | 66   |
| 4.3. აზოტის ოქსიდის კვლევის შედეგები.....   | 71   |

|   |    |
|---|----|
| მიღებული შედეგების განხილვა.....            | 76 |
| დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები..... | 80 |
| გამოქვეყნებული პუბლიკაციები.....            | 83 |
| გამოყენებული ლიტერატურა.....                | 84 |

## აბრევიატურები და შემოკლებები

**T3/4** - კიბოს კლასიფიკაცია TNM სისტემით, სიმსივნე, რომელიც 5სმ ზე მეტია ან  $\leq 7$ .

**N1/2** - კიბოს კლასიფიკაცია TNM სისტემით, კიბო მოიცავს 1-2 ან 4-9 ლიმფურ კვანძს.

**PTSD** - პოსტტრავმული სტრესული დარღვევა

**ROS** - რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები

**CT** - კომპიუტერული ტომოგრაფია

**RBC** - ერითროციტები

**NOS** - აზოტის ოქსიდის სისტემები

**NO** - აზოტის ოქსიდი

**OS** - ოქსიდაციური სტრესი

**AOPP** advanced oxidation protein products - ცილის დაჟანგვის თანამედროვე პროდუქტები

**ROM** - რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები

**WBH** - მთელი სხეულის ჰიპერტენზია

**PAT** - პლაზმის ანტიოქსიდანტები

**L-NAME** - ნიტრო- L- არგინინ მეთილესტერი

**NPBI** - არა-ცილებით შეკრული რკინა

**AOPP** - მოწინავე დაჟანგვის ცილის პროდუქტები

**L-ARGININE** - L-არგინინი

**LPO** - ლიპიდური პეროქსიდაცია

**ME/CFS** - ქრონიკული დაღლილობის სინდრომში

**CSF** - ცერებროსპინალური სითხის

**CRS** - ციტორედუქციური ქირურგია

**HIPEC** - ჰიპერტერმული ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპიით

**HT** - ჰიპერტენზია

**FRO** - თავისუფალი რადიკალების დაჟანგვის პროცესები





## შესავალი

ჰიპერთერმიის სამკურნალო ძალისადმი რწმენა ჯერ კიდევ ანტიკური ხანიდან მოდის. მისი ეფექტი აღინიშნა ძველი ეგვიპტის მოწინავე კულტურებში (ძვ. წ.ა. 2400 წ.), მაგრამ თერაპიული მიზნით, მხოლოდ ბერძნული ანტიკური მედიცინის სპეციალისტებმა გამოიყენეს იგი და აღიარეს, როგორც „მაღალი დათბობის" ("Hyperthermia" - თარგმანი ბერძნულიდან) მეთოდი.

XXI საუკუნე ასოცირდება მეცნიერულ-ტექნოლოგიურ ეპოქასთან. მიუხედავად იმისა, რომ მედიცინა დღითიდღე ახალ ნაბიჯებს დგამს, სიმსივნური დაავადებები კვლავ პროგრესირებადია. მათ სამკურნალოდ, როგორც ცნობილია, გამოიყენება სხვადასხვა მეთოდი ან კომბინაცია. ქირურგიული მკურნალობის გარდა, აქტუალურია - რადიო, ქიმიოთერაპია (სარალიძე მ., 2006). სხივური თერაპია - არის მაიონიზებული გამოსხივების მიზანმიმართული გამოყენება სიმსივნური და არასიმსივნური (ოპერაციის შემდგომი ინფილტრაციული პროცესები, კიდურების ამპუტაციის შემდგომი გართულება, სახსრების ანთებითი და დეგენერაციული ცვლილებები და სხვა) დაავადებების სამკურნალოდ. როგორც ცნობილია, რადიო და ქიმიოთერაპიის შესაძლებლობები შეზღუდულია იმ მძიმე გართულებებით, რომლებიც დაკავშირებულია რადიომგრძობიარე ქსოვილების დაზიანებასთან. ექსპერიმენტული მონაცემების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ  $\gamma$ -დასხივების დროს რადიომგრძობიარე ორგანოების უჯრედების სწრაფი სიკვდილის მიზეზს წარმოადგენს ცილა p-53-ზე დამოკიდებული აპოპტოზის განვითარება [Assaad W, 2003].

როგორც სარალიძე ნ. თავის სადისერტაციო ნაშრომში აღნიშნავს, რადიაციული დაზიანების მექანიზმების შესასწავლად მრავალი კვლევაა ჩატარებული ცოცხალი ორგანიზმის ორგანიზაციის ფიზიკო-ქიმიურ, ბიოქიმიურ და მოლეკულურ

დონეზე. ცნობილია, რომ რადიაციული დაზიანების ეს ეტაპები მჭიდროდაა დაკავშირებული თავისუფალი რადიკალების რეაქციების მიმდინარეობასთან.

უკანასკნელ ათწლეულებში სიმსივნეების სამკურნალოდ ჰიპერთერმიის კლინიკური გამოყენება მნიშვნელოვნად გაიზარდა. ცნობილია, რომ რადიო ან ქიმიოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი იზრდება, თუ მას წინ უძღვის ჰიპერთერმული მკურნალობა 40-44°C-ის ფარგლებში [Van Der Zee, 2002]. ნორმალურ და სიმსივნურ ქსოვილებს შორის თვისობრივი განსხვავების გამო, ამ ტემპერატურულ ზღვარში, მიღწეულ იქნა სიმსივნური უჯრედების სიკვდილი.

ცნობილია, რომ თერმული ფაქტორის სამედიცინო შესაძლებლობები უძველესი დროიდან გამოიყენება. თუმცა, მხოლოდ მეოცე საუკუნეში სცადეს მეცნიერებმა და სამედიცინო პრაქტიკოსებმა ჰიპერთერმიის გამოყენება კიბოს, იმუნოგენური, ვირუსული და სხვა დაავადებების სამკურნალოდ და მნიშვნელოვან შედეგებს მიაღწიეს. დღესდღეობით კლინიკებში გამოიყენება ჰიპერთერმული ზემოქმედების სამი ტიპი:

**ლოკალური (ზედაპირული) ჰიპერთერმია** – ჰიპერთერმული ექსპოზიციის ვარიაცია, რომელიც გამოიყენება ლოკალურად შეზღუდული და მოწინავე სიმსივნეებისთვის (მაგალითად, კანის კიბო, მკერდის მორეციდივე კიბო ან თავისა და კისრის არაოპერაციული სიმსივნეები). გამოკვლეულია, რომ ლოკალური ჰიპერთერმიის ტექნიკა მიზნად ისახავს გამოყენებული თერმული დოზების მეტი კონტროლის მიღწევას და მთელი სხეულის გათბობასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების შეზღუდვას [Z. Behrouzki, Z. Joveini, B. Keshavarzi, N. et al. 2016]. აქამდე, რადიოსიხშირული ტალღები, ულტრაბგერითი და მიკროტალღები იყო პირველი ლოკალიზებული თერმული პროცედურები, რომლებიც გამოიკვლიეს პრეკლინიკურ და კლინიკურ სცენარებში. რეაქტიული ნანომასალები, რომლებიც წარმოქმნიან სითბოს

გარედან გამოყენებული მაგნიტური ველების ან სინათლის საპასუხოდ [S. K. Sharma, N. Shrivastava, F. et al. 2019].

**რეგიონალური ღრმა ჰიპერთერმია**-რომელიც განკუთვნილია ღრმად განლაგებული სიმსივნეებისთვის ან დიდი სიმსივნური უბნებისთვის (სწორი ნაწლავის კიბო, შარდის ბუშტის კიბო, რბილი ქსოვილების მაღალი რისკის სარკომები, საშვილოსნოს ყელის კიბო ან პანკრეასის კიბო და ა. შ. სწორედ, ჩრდილოეთ კაროლინაში, დურჰემში, დიუკის სამედიცინო ცენტრმა შეისწავლა პრეოპერაციული რადიოთერაპიის გამოყენება რეგიონულ HT-სთან ერთად [Prosnitz LR, et al. 1999].

**მთლიანი სხეულის ჰიპერთერმიის** კლინიკური გამოყენება იწვევს ავთვისებიანი უჯრედების აპოპტოზს, აივ და HCV ინფიცირებულ პაციენტებში ვირუსული დატვირთვის შემცირებას. მთლიანი სხეულის ჰიპერთერმიის ტექნოლოგიის გამოყენება იწვევს ხელოვნური ვენტილაციის დროს შესამჩნევ შემცირებას და გართულებების პრაქტიკულ გამორიცხვას [Suvernev Alexey V., et al. 2013].

მარტივი სითბოს თერაპია არის ტკივილის, დაძაბულობისა და დაზიანებების მკურნალობა 41 °C-ზე ნაკლები ტემპერატურის განხორციელების გზით. დაახლოებით, ერთი საათია საჭირო, ფიზიოლოგიური პროცესების გამოყენებით მეტაბოლური სიჩქარისა და სისხლის ნაკადის ამალღებისთვის [Roemer RB., et al. 1999].

სიმსივნური უჯრედების თვისებები - ჰიპოქსია, დაბალი pH, შეიძლება სასარგებლო იყოს სითბურ თერაპიაში. სიმსივნის მჟავე გარემო მდგრადობას სძენს რადიაციას, მაგრამ ხელს უწყობს უჯრედების სიკვდილს სითბოს გამო. HT-ის ეფექტი დამოკიდებულია ექსპოზიციის დროსა და ტემპერატურაზე. ითვლება, რომ HT გავლენას ახდენს სიმსივნის მგრძობელობაზე სხვა სამკურნალო საშუალებების მიმართ, ძირითადად მიკროგარემოს ფაქტორებით, როგორცაა pH. ერთ-ერთი ჰიპოთეზა HT-ის მექანიზმის შესახებ არის ის, რომ სიმსივნური

რეზისტენტული უბნები აღმოფხვრება ჰიპერთერმიულ სიტუაციებში დაკავშირებული ჰიპერვასკულარიზაციის გამო, რომელიც წარმოიქმნება მაღალ ტემპერატურაზე და მაღალ მგრძობელობაზე ჰიპოქსიის გამო [Valdagni R, et al. 1994].

მთელი სხეულის ჰიპერთერმია უზრუნველყოფს სითბოს განაწილებას მთელ სხეულზე და ამიტომ ძირითადად გამოიყენება მძიმე შემთხვევებში, როდესაც არსებობს მეტასტაზები და სისტემური ავთვისებიანი სიმსივნეები. მთელი სხეულის ჰიპერთერმია ხორციელდება ყველა ორგანოსა და სისტემის ფუნქციონირების მუდმივი მეთვალყურეობის ქვეშ. დღესდღეობით აქტუალური პრობლემაა ადგილობრივი და ზოგადი ჰიპერთერმიის პრაქტიკული გამოყენება [Жарвид Э.А., Фрадкин С.З., Безручко В.Н., 1986]. ჰიპერთერმიამ შესაძლოა ფართო გავრცელება ჰპოვოს ონკოლოგიაში იმ შემთხვევაში, თუ კარგად იქნება შესწავლილი მაღალი გარე ტემპერატურის ზემოქმედების ზოგადი კანონზომიერება და ასევე, შესწავლილ იქნება ადაპტოგენები [Васильченко А.Н., 1988]. ეს მეთოდი ძალზე ეფექტურია სიმსივნური უჯრედების განადგურებისას და კიბოს მკურნალობისას არ იწვევს გვერდით ეფექტებს. მეორეს მხრივ, ჰიპერთერმიის მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ჩვეულებრივ მკურნალობასთან ერთად. ნანოტექნოლოგიამ შექმნა უზარმაზარი შესაძლებლობები კვლევის თითქმის ყველა სფეროში და მათ შორის, ჰიპერთერმიული მკურნალობაშიც. მაგნიტური ნანონაწილაკების (MNPs) გამოყენება გვთავაზობს ისეთ ფუნქციებს, რომლებიც შეუძლებელია ჩვეულებრივი მაგნიტური მასალების გამოყენებით [Jobin Jose et al., 2020].

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ტიპის მიხედვით, პაციენტებმა შეიძლება მკურნალობის დროს მოითხოვონ ზოგადი ანესთეზია ან ღრმა სედაცია. სხეულის გაცხელება 42,0 °C-მდე 60 წუთის განმავლობაში („საშიში“ WBH) ან 39,5–41,0 °C-მდე სამი-ოთხი საათის განმავლობაში („მოკრძალებული“ WBH) სხვაგვარად

შეიძლება გაძნელდეს [Wust P, et al. , 2002; Prosnitz LR, et al. 1999; Song CW et al. , 1987; Cavaliere R, 1967].

WBH მკურნალობის სესია ჩვეულებრივ გრძელდება ოთხი საათი. სამიზნე ტემპერატურის მიღწევას ორი საათი სჭირდება, რომელიც შენარჩუნებულია კიდევ ერთი საათის განმავლობაში და მოჰყვება ერთი საათის გაგრილების პერიოდი. პაციენტის სისტოლური არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად 100 მმ Hg-ზე ზემოთ, ხდება ნორმალური ფიზიოლოგიური ხსნარის ინიექცია [Wiedemann GJ, et al. 1994; Kerner T, et al. 2002].

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიას შეუძლია წარმოადგინოს ყველაზე ერთგვაროვანი თერმული მიწოდება, ეს კი დაკავშირებულია ბევრ სირთულესთან (მაგ., თერმული წნევა გულში, ფილტვებში, ღვიძლში ან ტვინში). დიარეა, გულისრევა და ლებინება ხშირად გვხვდება, მაგრამ ისინი დროებითი გვერდითი მოვლენებია [van der Zee J., 2002].

შორეული მეტასტაზების მქონე კარცინომებში ფიქსირებული მაქსიმალური ტემპერატურა 42°C მცირე არასასურველი შედეგებით შეიძლება შენარჩუნდეს ერთი საათის განმავლობაში. ასეთი პროცედურის მიღწევა შესაძლებელია მხოლოდ ღრმა დაბუყებისა და სიმშვიდის, ან ზოგადი ანესთეზიის დროს. ინტუბაციის საჭიროება უსაფრთხოებისთვის, ჯერ კიდევ განხილვის პროცესშია.

ექსტრემალური ტემპერატურული ფაქტორით ზემოქმედების პერიოდში, რასაც თან ახლავს ჰიპერთერმია, აუცილებელია ორგანიზმის მდგრადობა [Medvedev O., Amannepesov K., Sultanov G, 1991]. იმ შემთხვევაში, თუ ადაპტაციის არასპეციფიკური მექანიზმები ვერ ჩამოყალიბდება ან აღმოჩნდება არასაკმარისი, დგება დეკომპენსაცია და რეგულაციის დარღვევა ორგანიზმის მდგომარეობის გაუარესების თვალსაზრისით. ასევე ხდება პათოლოგიური ცვლილებების ჯაჭვის განვითარება, რამაც ჰიპერთერმიის გაგრძელების შემთხვევაში შესაძლოა ორგანიზმის

სიკვდილი გაოიწვიოს. [Хомутов А.Е., Гинойн Р.В., Лушникова О.В., 2009].

დღეისათვის დასრულებული კლინიკური პროტოკოლი ჰიპერთერმიისა და ქიმიოთერაპიის კომბინაციაზე არ არის ფართოდ გავრცელებული, მაგრამ ამ მიდგომამ ახლა გაცილებით მეტი ინტერესი გააჩინა სამედიცინო ონკოლოგიის სფეროში. ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი არის ადგილობრივი (ლოკალური) ან რეგიონალური ჰიპერთერმიისთვის არსებული ადჰუვილოზის ტექნიკური უზრუნველყოფის გაუმჯობესება, განსაკუთრებით ღრმა დაზიანებისა და სისტემური ჰიპერთერმიისთვის. კიდევ ერთი მიზეზი უკავშირდება უფრო ზოგად, მულტიმოდალური სტრატეგიების გამოყენებას, რაც ხელს უშლის შორეული მეტასტაზების გავრცელებას. მაგალითად, T3/4 N1/2 ან სიმსივნეები, რომლებიც არასახარბიელო ანატომიურ ადგილებზეა განლაგებული, სადაც ქირურგიული მიდგომა ხშირად ფერხდება, ხოლო რადიოთერაპიის ტოქსიკურობა ზღუდავს პოტენციურად თერაპიული საშუალებების გამოყენებას. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ქიმიოთერაპია ჰიპერთერმიასთან ერთად, რადგან დადგენილია, რომ ჰიპერთერმია ზრდის სისტემური ქიმიოთერაპიის ეფექტურობას.

მიუხედავად იმისა, რომ ჯერჯერობით არ არსებობს კლინიკურ მტკიცებულებათა და ექსპერიმენტთა სიმრავლე ჰიპერთერმიის და რადიაციის ერთად გამოყენებისა, მაინც შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სითბო ხელს უწყობს ქიმიოთერაპიას ამ შემთავაზებულ მექანიზმებზე დაყრდნობით [A. L. Oei, H. P. Kok, 2020 , Chang D., Lim M., 2018].

XX საუკუნის მეორე ნახევარში მანფრედ ფონ არდენმა და ნიკოლაი ალექსანდროვმა აღმოაჩინეს, რომ ავთვისებიანი უჯრედების პოპულაციების გადახურება, მკვეთრად ზრდის მათი სიკვდილის ალბათობას რადიაციის და ქიმიოთერაპიის ზემოქმედებასთან ერთად [Девятков Н. Д., 1993]. ამერიკის შეერთებულ შტატებში, ქვეყნის წამყვან სამედიცინო

დაწესებულებებში ჩატარებულმა კვლევებმა, მათ შორის დიუკის უნივერსიტეტში [U R, Noell KT, Woodward KF, et al., 1980] და ანდერსენის კიბოს ცენტრში [Corry PM, Spanos WJ, Tilchen E], et al., 1982] აჩვენა, რომ სიმსივნეების მკურნალობამ მხოლოდ რადიაციული თერაპიით დადებითი შედეგი გამოიღო, საშუალოდ, 30 პროცენტში, ხოლო რადიაციული თერაპიით მკურნალობის შესაბამისი მაჩვენებლები ჰიპერთერმიასთან ერთად იყო 70 პროცენტი [C.A. Perez, B.N. Emami, G. Nussbaum and S. Sapareto., 1989].

მე-20 საუკუნეში მაღალი სიხშირის დენის გამოყენება პოპულარული გახდა სიმსივნეების სიცხით სამკურნალოდ, რაც იწვევს სითბოს წარმოქმნას ხახუნის გზით [B. Prasad, J. K. Kim, 2019; G. S. Gazelle, S. N. Goldberg, L. 2000]. მიკროტალღები ასევე მოიხმარენ რადიოსიხშირულ ენერგიას, მაგრამ იყენებენ ბევრად მაღალ სიხშირეებს (915–2450 MHz). მკურნალობის ამ მეთოდმა კლინიკური ტესტირება დაიწყო 1970-იან წლებში და გამოავლინა თავისი ეფექტი სიმსივნეში განლაგებული ანტენების საშუალებით, რომლებიც იწვევენ ქსოვილებში წყლის მოლეკულების რხევას გამოყენებული სიხშირით. ეს ვიბრაციები ასევე შემდგომში გარდაიქმნება სიცხეში ხახუნის გზით [T. P. Ryan, C. L. Brace, 2017; N. Siauve, C. Lormel, J. 2012]. ულტრაბგერა პირველად შეფასდა კლინიკაში თერმული გამოყენებისთვის ჯერ კიდევ 1940-იან წლებში, საკმაოდ დიდი დრო დაჭირდა მაღალი ინტენსივობის ფოკუსირებულ ულტრაბგერაზე (HIFU) გადასვლას, რაც 1990-იან წლებში განხორციელდა. ეს პროცედურა იყენებს აკუსტიკურ ტალღებს (0,5–3,5 MHz) წარმოქმნილი გადამცემის მიერ, რომელიც იწვევს შეკუმშვისა და ზეწოლას სამიზნე ქსოვილის გარემოზე, ეს კი მიზეზი ხდება ადგილობრივი ტემპერატურის ამაღლებისა. [Z. Wei, X. Yang, 2020; J. Yang, J. Wang, 2018].

მიუხედავად იმისა, რომ თითოეულმა მეთოდმა გარკვეული შესაძლებლობებით მიაღწია კლინიკურ აღიარებას, დღემდე ყველაზე მისაღებად მიჩნეულია მაინც რადიოსიხშირული



ჰიპერთერმია, რომელიც ამჟამად გამოიყენება მრავალი კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობისას. [K. Yamakado, H. Takaki, 2014; M. Regier, F. Chun, 2015; N. J. Shaheen, G. W. Falk, 2016; M. De Filippo, U. Russo, 2018; I. A. S. Elhelf, H. Albahar, 2018].

ბოლო ათწლეულში, ჰიპერთერმიით მკურნალობა რადიაციასთან ერთად გამოიყენება იმ მიზნით, რომ მოხდეს პაციენტების სრული განკურნება გულმკერდის, თავის, კისრისა და პროსტატის ონკოლოგიური დაავადებების ადრეულ სტადიაზე. საკუთარ კვლევებში ამერიკელმა ექიმმა ჯეიმს ბიჩერმა დააფიქსირა კეთილსაიმედო შედეგი რადიაციული თერაპიასთან კომბინაციაში ჰიპერთერმიით მკურნალობაზე, რომლის სურათი ასე გამოიყურება: მკერდის ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევების 82 პროცენტში, თავისა და კისრის სიმსივნეებისთვის 88 პროცენტში და პროსტატის სიმსივნეების 93 პროცენტში. ხუთწლიანი დაკვირვებისას პაციენტის გადარჩენის სავარაუდო მაჩვენებელი მკერდის სიმსივნეებისთვის იყო 80 პროცენტი, 88 პროცენტი თავისა და კისრის კიბოსთვის, 87 პროცენტი პროსტატის სიმსივნეებისთვის [Haim I. Bicher, Nazar Al-Bussam, 2006].

ჰიპერთერმიისა და რადიაციის მსგავსად, სითბოს ქიმიოსენსიბილიზაციის ეფექტი მნიშვნელოვნად განსხვავდება თერმული დოზის, მკურნალობას შორის დროის ინტერვალისა და თავად კიბოს მიხედვით, ქიმიოთერაპიის განსხვავებული მექანიზმით მოქმედება [R. D. Issels, *Eur. J. Cancer* 2008]. მსგავსმა კვლევამ გაზომა ფიბროსარკომის თავის მოდელების ქიმიოსენსიბილიზაციის ეფექტები, რომლებიც გაცხელებულია 41.5 °C-მდე 30 წუთის განმავლობაში გემციტაბინის (60 ან 120 მგ/კანოტე) ინტრაპერიტონეალური ინექციების შემდეგ. (20 ან 40 მგ კგ<sup>-1</sup>), დოცეტაქსელი (175 ან 350 მგ მ<sup>-2</sup>), პაკლიტაქსელი (75 ან 150 მგ მ<sup>-2</sup>), ან ოქსალიპლატინი (8,5 ან 17 მგ კგ<sup>-1</sup>). გემციტაბინი, დოცეტაქსელი და ირინოტეკანი განიცდიდნენ სიმსივნის ზრდის მნიშვნელოვან შეფერხებას წამლების როგორც დაბალი, ასევე მაღალი დოზების

მიღებისას სითბოსთან ერთად. ოქსალიპლატინი სენსიბილიზებული იყო მხოლოდ უფრო მაღალი დოზით, მაშინ როდესაც პაკლიტაქსელს არ აჩვენა რაიმე სარგებელი. 2016 წელს გამოქვეყნებული მიმოხილვით შეფასდა ჰიპერთერმიისა და ქიმიოთერაპიის კომბინაცია, როგორც პოტენციური მკურნალობა არა კუნთოვანი ინვაზიური ბუშტის კიბოსთვის. სელექციურ პირობებში, ცისპლატინმა, მიტომიცინი C-მ, გემციტაბინმა, ეპირუბიცინმა და დოქსორუბიცინმა შეიძლება აჩვენონ თავიანთი ეფექტურობის მნიშვნელოვანი სარგებელი სითბოსთან შერწყმისას ( $\approx 40-43^{\circ}\text{C}$  ერთი საათის განმავლობაში) [M. Urano, 1999].

ჰიპერთერმიამ შეიძლება სიმსივნის შიგნით წარმოქმნილი ტემპერატურის მეშვეობით გავლენა მოახდინოს კიბოს ყველა მახასიათებელზე. იმისათვის, რომ ქიმიოთერაპიის, რადიაციული და იმუნოთერაპიის ეფექტურობა მაქსიმალურად გაზრდილი იქნას, საჭიროა, თერმული მკურნალობის ჩართვაც. გარდა ამისა, ტემპერატურული პარამეტრების და თერმული ენერჯის მიწოდების მონიტორინგში მიღწევები მომავალში დოზიმეტრიის გაუმჯობესებულ კონტროლს უზრუნველყოფს. მიუხედავად იმისა, რომ გაცილებით მეტი სამუშაოა ჩასატარებელი, ვიმედოვნებთ, რომ ლოკალიზებული ჰიპერთერმია ბევრ დადებით შედეგს მოიტანს კიბოს მკურნალობისას.

ამრიგად, ჰიპერთერმია ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, როგორც დამატებითი მოდალობა, გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში [M. H. Falk and R. D. Issels, 2001].

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ერთ-ერთი მეთოდის თანახმად, გასათბობად პაციენტს ათავსებდნენ სპეციალურ აბაზანაში და ასხამდნენ გახურებულ წყალს რეაქტიული მოწყობილობების დახმარებით, რის შედეგადაც მისი სხეულის ტემპერატურა  $42-43^{\circ}\text{C}$ -მდე მატულობდა. პაციენტის თავს სპეციალური ჩაფხუტით აცივებდნენ. პროცედურის ხანგრძლივობა დაახლოებით 6 საათია.

თერმული თერაპიისთვის თერმული დოზის კონტროლი და მონიტორინგი აუცილებელია, რათა სიმსივნეში უზრუნველყოფილ იქნას თერაპიული ტემპერატურის მიღწევა და ასევე დაიზოგოს ჯანსაღი ქსოვილი სითბოს მიერ გამოწვეული დაზიანებისგან [M. Kroesen, H. T. Mulder, J., 2019; A. Bakker, J. Van Der Zee, 2019]. კლინიკაში ტემპერატურის მონიტორინგი ხდება ტემპერატურის სენსორების გამოყენებით, რომლებიც სტრატეგიულად არის განთავსებული სამიზნე ადგილის, ტემპერატურის წყაროს, მიმდებარე ჯანსაღი ქსოვილისა და დამატებითი მაღალი რისკის უბნების არეალის დასაფარავად. სიმსივნეებისთვის, რომლებიც საჭიროებენ ინვაზიურ მონიტორინგს (1 სმ-ზე უფრო ღრმა, ევროპული ჰიპერთერმული ონკოლოგიის საზოგადოების მიერ გამოქვეყნებული გაიდლაინების თანახმად, ESHO), გამოსახულების მართვადი კატეტერები გამოიყენება სენსორების შიდა განლაგების გასააქტიურებლად [H. D. Trefná, H. Crezee, 2017]. სენსორები ასევე შეიძლება გაერთიანდეს თერმული გამოსახულების ტექნიკასთან, როგორცაა მაგნიტური რეზონანსი და ინფრაწითელი გამოსახულება, რათა მოხდეს მათი ვიზუალიზაცია არაინვაზიური გზით [G. Bruggmoser, S. Bauchowitz, R., 2011]. კლინიკაში ღრმად მდებარე სიმსივნეებისთვის, რომლებიც მიჩნეულია შეუფერებლად ინვაზიური ტემპერატურის მონიტორინგისთვის, ან ტემპერატურის განაწილების უფრო დიდი ხედვის უზრუნველსაყოფად, ვიდრე მხოლოდ სენსორებს შეუძლიათ, მკურნალობის დასაგეგმად უფრო მეტად გამოიყენება სამიზნის სიმულირებული თერმული რუკა [H. D. Trefná, H. Crezee, 2017; H. P. Kok, J. Crezee, 2020; S. Gavazzi, 2020].

თერმული მგრძობელობის გამო, სიმსივნეებში სისხლძარღვთა სტაზის გამოსაწვევად, უფრო დაბალი ტემპერატურაა საჭირო, ვიდრე ჯანსაღი ქსოვილისათვის. მაგალითად, 41-42 °C ტემპერატურა მიდრეკილია კურდღლის სიმსივნეებში სისხლძარღვთა სტაზის გამოწვევისკენ, მაშინ როცა ეს ეფექტი ვლინდება 47 °C-მდე ჯანმრთელ ქსოვილში (მკურნალობის ერთი საათის შემდეგ). ამ კვლევაში, სისხლძარღვთა სტაზის

გაზომვა მოხდა კურდღლის ყურის სამაგრებში ჯანსაღი და კიბოს ქსოვილებისგან მიღებული მიკროსისხლძარღვების მიკროსკოპული გაზომვებით [T. E. Dudar, R. K. Jain, *Cancer Res.* 1984]. გარდა ამისა, 42 °C ან მეტი ტემპერატურა 30–60 წუთის განმავლობაში ეფექტური იყო კიბოს მოდელებში სტაზის გამოსაწვევად, ხოლო 45°C ან მეტი ტემპერატურა აუცილებელი იყო იგივე ეფექტისთვის ჯანმრთელ ქსოვილებში. სიმსივნეებში ამ თერმულად გამოწვეული სტაზის მიღმა არსებული მექანიზმები იწვევს ენდოთელური უჯრედების დაზიანებას, თრომბოციტების და ლეიკოციტების ადჰეზიას, ერითროციტების აგრეგაციას და კაპილარების თრომბოზს, რამაც თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს აციდოზი [P. Vaupel, et al. 1988].

სამეცნიერო კვლევებში აღწერილია, რომ ჰიპერთერმია (ჩვეულებრივ 42-43°C 60 წუთის განმავლობაში ან მეტი), რომელიც არღვევს უჯრედულ ფუნქციებს სამიზნე უჯრედებში, აზიანებს უჯრედულ არქიტექტურას ცილების დენატურაციის გზით, რაც იწვევს უჯრედის მემბრანის და მიტოქონდრიის დაზიანებას, ასევე მრავალი ბიოქიმიური გზის დარღვევას, მათ შორის ტრანსკრიფციას, რეპლიკაციას და დნმ-ის შეკეთებას.

მიუხედავად იმისა, რომ სისხლძარღვთა სტაზის ინდუქციას აქვს თანდაყოლილი სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი, მას ასევე შეუძლია ზიანი მიაყენოს კომბინირებულ თერაპიას და მკურნალობის გეგმების შემუშავებისას ეს უნდა იყოს გათვალისწინებული. ჰიპოქსიური სიმსივნეები აშკარად რადიორეზისტენტულია რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) შემცირებული დონის გამო, რომელიც საჭიროა დნმ-ის დაზიანების ინდუქციისთვის და გადარჩენის პროპაგანდის შემდგომი აქტივაციის გამო (ჰიპოქსიის ინდუქციური ფაქტორი 1-HIF-1-სიგნალიზაცია) [M. R. Horsman, J. Overgaard, *J. Radiat. Res.* 2016]. უფრო მეტიც, სისხლის ნაკადის ანტაგონიზაცია ხელს უშლის სიმსივნეში წამლების დაგროვებას; აქედან გამომდინარე, სისხლძარღვთა სტაზის გამოწვევას სიცხეში შეიძლება ჰქონდეს

მავნე ზეგავლენა ქიმიოთერაპიისა და რადიაციის ეფექტურობაზე და უნდა იქნას გათვალისწინებული კომბინირებული თერაპიის მკურნალობის გეგმების შემუშავებისას.

ცენტრალური ნერვული ქსოვილის გარდა ბიოლოგიური ქსოვილების უმრავლესობა ტოლერანტულია ჰიპერთერმიული ზეგავლენისადმი და შეიძლება გაუძლოს 44°C-ზე მაღალ ტემპერატურასაც. რაც შეეხება ცენტრალური ნერვული სისტემის ქსოვილებს, ამ საკითხის შესახებ გამოქვეყნებულ მონაცემებში არსებობს გარკვეული შეუსაბამობა, რომელიც ეხება სხვადასხვა ტემპერატურული რეჟიმით ჩატარებული მკურნალობის შედეგად თავის ტვინში განვითარებულ შეუქცევად ცვლილებებს [Fike et al., 1991; Sminia et al., 1994; Matsumi et al., 1994; Mitagvaria et al., 2016].

სისხლის მიწოდების ხელმისაწვდომობა სიმსივნეების მდგრადი პროგრესირებისთვის აუცილებელია. სისხლი სიმსივნესთვის საკვები ნივთიერებებისა და ჟანგბადის წყაროს უზრუნველყოფს, ასევე მოქმედებს როგორც ნარჩენების მოცილების საშუალება. გარდა ამისა, ის წარმოადგენს მეტასტაზების გავრცელების წყაროს. აქედან გამომდინარე, სისხლძარღვების ფორმირება - ანუ ანგიოგენეზი - არის საკვანძო ნაბიჯი კიბოს ზრდასა და გავრცელებაში [R. Lugano, M. Ramachandran, A. Dimberg, 2020.] ჩვეულებრივ, ემბრიონში გააქტიურებული ორგანოგენეზის დროს კიბო აღდგენით პროცესებს საკუთარი სარგებლისთვის იყენებს [Gary Hannon, Felista L. Tansi, Gary Hannon, Felista L. Tansi, Ingrid Hilger 2021] ანგიოგენეზის გატაცება ცნობილია როგორც „ანგიოგენური გადამრთველი“ და გულისხმობს პრო-ანგიოგენური და ანტიანგიოგენური ფაქტორების ბალანსის დარღვევას სისხლძარღვების სწრაფი წარმოქმნის სასარგებლოდ.

სხვადასხვა გარეგან, ბუნებებრივ ფაქტორს, ნივთიერებების თუ მოვლენების გამომწვევ მიზეზებს შეუძლია ცოცხალ ორგანიზმზე უარყოფითი და დამღუპველი მოქმედებაც კი გამოიწვიოს. იგივე ფაქტორების მცირე დოზების საპასუხოდ ორგანიზმში ამოქმედდება შინაგანი თავდაცვითი, დამცავ-

კომპენსატორული, მათ შორის იმუნური მექანიზმები, რომლებიც არა მარტო თავიდან იცილებენ მავნე გავლენას, არამედ გამოიმუშავებენ და აძლიერებენ ბრძოლისუნარიანობას იგივე მავნე ფაქტორების მზარდი დოზით მოქმედებისას. ანუ ხდება ე.წ. პრეკონდიციონება, რომელიც წარმოადგენს ჰორმონის მოვლენის ერთ-ერთ ყველაზე ნათელ მაგალითს. გარდა ამ მაგალითისა, ჰორმონის ფენომენის ამოქმედების შედეგად, ორგანიზმში ვითარდება სხვა მრავალი დაცვითი მოვლენა, რომელთა მოქმედების მექანიზმების შესახებ არსებობს მეცნიერთა მხოლოდ ცალკეული მოსაზრებები.

ჯერ კიდევ 1888 წელს გერმანელმა ჰუგო შულცმა საფუარზე, ექსპერიმენტულად აჩვენა რომ ტოქსინის შეყვანამ გამოიწვია დოზადამოკიდებული ბიფაზური რეაქცია. 1943 წელს ისევ გერმანელმა მეცნიერებმა (C.M. Southam და J. Ehrlich, 1943) ჟურნალ „ფიტოპათოლოგია“-ში ტერმინი – ჰორმონისი (hórmēsis), რაც სტიმულირებას, გამოფხიზლებას ნიშნავს ძველ ბერძნულში „hormáein“ (მოძრაობაში მოყვანა, ბიძგის მიცემა), პირველად გამოიყენეს, ხოლო შემდგომ, სამწუხაროდ, ორგანიზმის ეს თვისება და ტერმინიც კი მივიწყებულ იქნა. ჰორმონის ფენომენის აღმოცენება უშუალო კავშირშია ოქსიდაციურ სტრესთან. ალბათ, რთულია მოინახოს რომელიმე პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელსაც თან არ სდევს, ან რომლის განვითარებაშიც ეს მოვლენა არ იყოს ჩართული - ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, სიმსივნური დაავადებები, იშემიური კასკადის განვითარება, პარკინსონის და ალცჰაიმერის დაავადებები და სხვა. [Ramalingam, Kim, 2012; Nunomura et al., 2005; Halliwell, Barry, 2007; Valko et al., 2007; Mitagvaria et al., 2015].

თავისი არსით ოქსიდაციური სტრესი უკავშირდება თავისუფალი რადიკალების მასიურ წარმოქმნას. ამ პროცესის ყველა შესაძლო გამშვები მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა ზოგიერთი მათგანი ცნობილია, მაგალითად, იმუნური სისტემის აქტივაცია ინფექციების წინააღმდეგ, როდესაც

მიკროორგანიზმების მოსასპობად საქმეში ერთვება ფაგოციტებიდან „გამოსროლილი“ წყალბადის ზეჟანგი - ძლიერი ოქსიდანტი. ცნობილია, რომ ოქსიდაციური სტრესისადმი რეზისტენტობის მატება ასოცირდება სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან [Larsen, 1993].

თავისუფალრადიკალური ჟანგვა – უჯრედის ნორმალური ცხოველქმედების აუცილებელ სტადიას და ამავე დროს, მისი დაზიანების უნივერსალურ მექანიზმს წარმოადგენს. ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედში მიმდინარე დაშლისა და სინთეზის ბიოქიმიურ პროცესებს შორის განუწყვეტლივ ხორციელდება ამა თუ იმ ქიმიური ჯგუფის ჟანგვის ან/და აღდგენის რეაქციები, რომელთა განმავლობაში ზოგიერთი ნაერთი ბოლომდე ვერ იჟანგება, ან აღდგება. სწორედ, მათ გააჩნიათ ყველაზე მძლავრი რეაქტიული თვისებები, რადგან ატომის მოლეკულის გარე ორბიტაზე რჩებათ გაუწყვილებელი ელექტრონი და ინერტულ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებისას ართმევენ რა გარე ორბიტის ელექტრონს, ამ ნეიტრალურ ნაერთებს გარდაქმნიან რადიკალური ბუნების წარმონაქმნებად. ორგანიზმის დახურულ სისტემაში, თუ არ იქნება ჩართული ანტირადიკალური მექანიზმები, პროცესი მიიღებს ზვავისებურ ხასიათს და დამთავრდება უჯრედული შენების სრული განადგურებით.

წლების განმავლობაში თავისუფალ რადიკალებს განიხილავდნენ, როგორც ზიანის აუცილებლად მომტან ფაქტორს, რომელიც აღმოცენდა და ჩამოყალიბდა მაშინ, როდესაც ორგანიზმების უმეტესობა სიცოცხლის აერობულ ფორმაზე გადავიდა. ამასთან ერთად, უკვე დაგროვდა გარკვეული ინფორმაცია თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის სხვაგვარ ეფექტებზეც. მაგალითად, ორგანიზმში შეჭრილი ინფექციის საპასუხოდ იმუნური სისტემის გააქტიურება, მიკროორგანიზმების მოსპობის მიზნით ფაგოციტებიდან იწვევს ძლიერი ოქსიდანტის - წყალბადის ზეჟანგის „გამოსროლას“. ასევე დადგენილია, რომ ოქსიდაციური

სტრესისადმი რეზისტენტობაზე დამოკიდებულია სიცოცხლის ხანგრძლივობა და ისიც, რომ ტოქსინების ან სხვა ნებისმიერი სტრესოგენური ფაქტორის დაბალი დოზა არამარტო არ აზიანებს ორგანიზმს, არამედ, როგორც უკვე ითქვა, ააქტიურებს ჰორმონის მექანიზმს, რაც თავის მხრივ, ადაპტაციური სტრეს-რეაქციის მეშვეობით აყალიბებს ორგანიზმის მდგრადობას მასზე მოქმედი სტრესული აგენტის მაღალი დოზებისადმი.

ნაჩვენებია, რომ ოქსიდაციური სტრესის და შესაბამისად, თავისუფალი რადიკალების ცოცხალ სისტემებზე სხვადასხვა ექსტრემალური ფაქტორების მოქმედების უნივერსალური შედეგი და ამავე დროს ის გამშვები მექანიზმია, რომელიც იწვევს უჯრედის და მთლიანად ორგანიზმის საპასუხო რეაქციას. თავისუფალი რადიკალების ჭარბი დაგროვების დამანგრეველი ეფექტი ვლინდება ორგანიზმის დაბერების პროცესის დაჩქარებაში, ანთებითი პროცესების პროვოცირებაში, სისხლის მიმოქცევის სისტემის ფუნქციონირების დარღვევაში, ნერვული და იმუნური სისტემების აშლილობაში, სიმსივნური დაავადების განვითარებაში და ა.შ.

**კვლევის მიზანი და ამოცანები:** ჩვენი კვლევის მიზანი იყო თეთრ ვირთაგვებზე ორი განსხვავებული ზემოქმედების (მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით და წყალბადის ზეჟანგის ხსნარების) გამოყენებით შეგვესწავლა გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის გავლენა ცხოველთა ქცევაზე, ამ დროს ჰორმონის ფენომენის აღმოცენების შესაძლებლობა და მისი როლი ცხოველთა ქცევის ცვლილებებში.

ამ ორი მეთოდის შერჩევა ეფუძნება იმ მოსაზრებას, რომ, როგორც ჰიპერთერმიას, ისე წყალბადის ზეჟანგს ორგანიზმი მრავალი პათოლოგიური პროცესის დროს იყენებს დაცვითი რეაქციების განვითარებისას. ამასთან ერთად, ჰიპერთერმული ზემოქმედება ფართოდ გამოიყენება ონკოლოგიურ კლინიკაში,



როგორც დამოუკიდებლად, ისე (უმეტესწილად) სხივურ და ქიმიოთერაპიასთან ერთად კომბინაციაში.

**ყოველივე აღნიშნულის მისაღწევად მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შემდეგი ამოცანების ექსპერიმენტული გადაწყვეტა:**

1. თეთრი ვირთაგვების ცალკეულ ჯგუფებზე შესწავლილ იქნა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის (6 კვირის განმავლობაში) 5 საათიანი დღეგამოშვებითი ექსპოზიციით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესის დოზა-ეფექტზე დამოკიდებული ცხოველთა ჰორმონული ქცევა და მისი დარღვევის შესწავლა.

2. თეთრი ვირთაგვების ცალკეულ ჯგუფებზე შესწავლილ იქნა 6 კვირის განმავლობაში 0.05%, 0.1% წყალბადის ზეჟანგის ხსნარის (სასმელი წყლის მაგივრად) ორგანიზმში შეყვანით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესის დოზა-ეფექტზე დამოკიდებული ცხოველთა ჰორმონული ქცევა და მისი დარღვევა ხსნარის კონცენტრაციის ცვლილებებისას.

პირველ პუნქტში მითითებული ცდები ჩატარდა არა ინტაქტურ ცხოველთა ჯგუფებზე, არამედ:

1. აზოტის ოქსიდის სინთაზას წინასწარი, ნიტრო-L-არგინინ-მეთილის ეთერით არასელექციური ინჰიბირების ფონზე;

2. აზოტის ოქსიდის ინდუციბელური სინთაზას წინასწარი, ამინოგუანიდინით სელექციური ინჰიბირების ფონზე;

3. აზოტის ოქსიდის სინთაზას წინასწარი, ნიტრო-L-არგინინ-მეთილის ეთერით არასელექციური ინჰიბირების და აზოტის ოქსიდის დონორის L-არგინინის შეყვანის კომბინირებული მოქმედების ფონზე;

ცდების ყველა აღნიშნულ სერიაში ჩატარდა სისხლში თავისუფალი რადიკალების რაოდენობრივი ანალიზი და დადგინდა ორგანიზმში არსებული ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სტატუსები.

ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ სხვადასხვა ჯგუფებში მიღებული შედეგების მიხედვით ჩატარდა სისხლის რეოლოგიური თვისებების ანალიზიც.

### **მეცნიერული კვლევის სიახლე:**

ჩვენმა მიდგომამ (ჰორმონების ფენომენის გამოყენებით) მოგვცა საშუალება დაგვედგინა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის გამოყენების ოპტიმალური ტემპერატურული და დროითი რეჟიმები. ამასთან ერთად ჩვენ ჰორმონების ფენომენის, როგორც აღმოცენების, ისე მისი დათრგუნვის ფონზე, შევისწავლეთ ცვლილებები სისხლის რეოლოგიურ თვისებებში, რომლებიც განაპირობებენ მის დენადობას. ამას პრინციპული მნიშვნელობა აქვს, რადგან ჰიპერთერმიის პირობებში ტემპერატურაზე და მისი მოქმედების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით შეიძლება ქსოვილში განვითარდეს როგორც ჰიპერემია, ისე იშემია, აქედან გამომდინარე ყველა შესაბამისი შედეგებით.

### **ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება**

ჰიპერთერმია დღეისათვის წარმოადგენს ონკოლოგიური მკურნალობის პრაქტიკულად მეოთხე მოდალობას, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ევროპის და ამერიკის განვითარებული ქვეყნების კლინიკებში. ამავე დროს ნაკლები ყურადღება ექცევა მის მიერ გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის გვერდით მოვლენებს. სწორედ ეს არის ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის პრაქტიკული ასპექტები, რომელთა შედეგებმა შეიძლება დაუყოვნებელი გამოყენება ჰქონდეს ონკოლოგიურ კლინიკებში. პირველ რიგში ეს ეხება მეტასტაზირებულ შემთხვევებს, როდესაც საჭიროა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის გამოყენება.

### **ნაშრომის სტრუქტურა:**

ნაშრომი წარმოდგენილია 102 გვერდზე და მოიცავს შესავალს, ლიტერატურულ მიმოხილვას, კვლევის მეთოდებს, მიღებულ მონაცემებს, მათ განხილვას და ასევე გამოყენებული ლიტერატურის ჩამონათვალს. ნაშრომი ილუსტრირებულია ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების დიაგრამებით (სურათებით).

## თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

არსებობს ცნობები აიურვედულ წყაროებში (ძვ. წ. X-VIII სს.), რომლებიც გვიჩვენებს ცხელი ქვების გამოყენებას მტკივნეულ ადგილზე გამათბობლების სახით. ჰიპოკრატეს წინამორბედი ძველი ბერძენი ექიმი და ფილოსოფოსი პარმენიდისი (ძვ. წ. 540-480) აცხადებდა: „მომეცი საშუალება ორგანიზმის ტემპერატურის ხელოვნური აწევისა და ყველა დაავადებას განვკურნავ“.

თერმული ფაქტორის სამედიცინო შესაძლებლობები გამოიყენება უძველესი დროიდან. ჰიპერთერმიის სიძველის დადასტურებას, როგორც წესი, იძლევა ჰიპოკრატეს ცნობილი მაქსიმა (460–356 წწ. ძვ. წ.) „რასაც მედიკამენტები არ კურნავენ, კურნავს რკინა, თუ რკინა არ კურნავს, კურნავს ცეცხლი და თუკი ცეცხლი ვერ კურნავს. ესე იგი განუკურნებლად უნდა ჩაითვალოს“.

ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმების ინტენსიური შესწავლა 60-იანი წლების შუა პერიოდიდან დაიწყო და, ჩვენს დროში, ამ პრობლემის აქტუალობა და სიმძიმე არა მხოლოდ არ შემცირებულა, არამედ გაიზარდა. ამ დროისთვის არსებობს რამდენიმე პათოლოგიური მდგომარეობა, სადაც არ არის ნაჩვენები ჟანგვითი სტრესის მათთან ერთდროული განვითარება. ჟანგვითი სტრესის მრავალმხრივი პრობლემის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ასპექტად თვლიან ქსოვილის სპეციფიკური მექანიზმების შესწავლას [Fridovich, I., 1995].

ცნობილია, რომ სხვადასხვა ორგანოები და ქსოვილები აგენტთა მოქმედებაზე სხვადასხვა ხარისხითაა მგრძობიარე, რომლებიც იწვევენ ჟანგვით სტრესს და აჩვენებენ განსხვავებულ სტაბილურობას ამ პათოლოგიური მდგომარეობის პროცესში [A. A. Вулганов, 1988; Y. Okatani, A. Wakatsuki, C. Kaneda, 2000]. რიგი მკვლევარების აზრით, ეს განპირობებულია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების გამოხატვის სხვადასხვა დონით და სხვადასხვა ქსოვილების მეტაბოლიზმის მახასიათებლებით [C. J. Parsa, A.

Matsumoto, J. Kim et al., 2003, G. Minotti, P. Menna, E. SalvatoreUi et al., 2004].

სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მეტაბოლური მახასიათებლები უკავშირდება ჟანგვითი სტრესის წინააღმდეგობას უჯრედში დაჟანგვის შემცირების პოტენციალით (რედოქს პოტენციალი), რომელიც წარმოადგენს უჯრედის ყველა ბიოქიმიური რეაქციის წარმოებულს და გამოითვლება შემცირებული გლუტათიონის კონცენტრაციის თანაფარდობით.

ისეთი პროცესები, როგორცაა პროლიფერაცია, დაყოფა და უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილი, ასევე დამოკიდებულია უჯრედშიდა რედოქსის პოტენციალის მნიშვნელობაზე და განსაკუთრებით, შემცირებული გლუტათიონის კონცენტრაციაზე [Sommerburg, T. Grune, H. Hampl et al., 1998]. თუ ჟანგვითი სტრესის ინტენსიური განვითარება იწვევს ნეკროზს, მაშინ მისი ნელი განვითარება იწვევს აპოპტოზის მექანიზმების ჩართვას. ლიტერატურა შეიცავს უამრავ ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემს სხვადასხვა ქსოვილებსა და უჯრედთა ტიპებში ანტიდოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის შემცირების პოტენციალის და ლიპიდური პეროქსიდაციის მაჩვენებლებს შორის [Вулганов, А. А., 1988, Sugden D., 1994].

მეცხრამეტე საუკუნეში ჰიპერთერმია გამოიყენებოდა, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს მკურნალობის მეთოდი, რაც ფაქტობრივად, მხოლოდ ექსპერიმენტებით შემოიფარგლებოდა [Westermarck F. 1898, Gottschalk S. 1898, Doyen E. 1910]. 1905 წლის შემდეგ ჰიპერთერმიამ ჰპოვა განვითარება ფონ ზეინეკის დიათერმიის გამოგონებით [von Zeynek RR. 1908], თერმოთერაპიის პირველი მასობრივი ელექტრომაგნიტური ტექნოლოგია [Nagelschmidt F. 1911], რომლის კლინიკური გამოყენებაც მთლიანად შემუშავდა 1920-იანი წლების დასაწყისში [Cumberbatch EP. 1921, Westermarck F. 1898, Gottschalk S. 1898, Doyen E. 1910].

1917 წელს ავსტრიელმა ფსიქიატრმა ჯულიუს ვაგნერ ფონ ჟაურგმა აღმოაჩინა მალარიის ცხელებით თერაპიის მეთოდი,

რომელიც პარალიტიკური დემენციის სამკურნალო საშუალებაა (GPI) [Whitrow M. 1990].

"ფებრილური თერაპია", ანუ სხეულის ბუნებრივი პიროგენული რეაქციის სტიმულირება ("პიროთერაპია"), ფართოდ გავრცელდა 1930-იან წლებამდე. ცხელება, როგორც სხეულის ხანგრძლივი (დღე-კვირა) და რთული რეაქცია, იმუნური სისტემის სპეციფიკური და არასპეციფიკური სტიმულაციის ჩათვლით, როგორც წამყვანი მექანიზმი, არ არის საკმარისი ჰიპერთერმიისთვის.

1935 წლისთვის გამოქვეყნდა 100-ზე მეტი სტატია სხვადასხვა დაავადებებში ჰიპერთერმიის გამოყენების შესახებ *FEVER EXPERTS GATHER*, მათ შორის კიბოს მკურნალობაზეც [Warren S.L. 1935, Doub H.P. 1935]. 1937 წელს ნიუ იორკში ჩატარდა ჰიპერთერმიის პირველი საერთაშორისო კონფერენცია "თერაპია ცხელებით".

1943 წლიდან პენიცილინის სამრეწველო წარმოების შედეგად, ქრონიკული ინფექციური დაავადებების მკურნალობაში ჰიპერთერმიის პოტენციური ღირებულების ძირითადი არეალი შემცირდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ონკოლოგია ჰიპერთერმიის გამოყენების მნიშვნელოვან სფეროდ რჩებოდა, ონკოლოგიური საზოგადოების დამოკიდებულება მეთოდის მიმართ ძირითადად სკეპტიკური იყო.

1949 წელს ცნობილმა გერმანელმა ქირურგმა ბაუერმა თავის წიგნში "კიბოს პრობლემა" აღნიშნა, რომ **"არსებული მეთოდები ძლიერ მოქმედებს პაციენტებზე, მაგრამ არა მათ სიმსივნეებზე"**. 1960-იან წლებამდე კლინიკურ ონკოლოგიაში ჰიპერთერმიის გამოყენების შემთხვევები ერთჯერადი იყო. [Delario A.J. 1935, Shoulders HS, Turner EL, Scott L.D., Quinn W.P., 1941, Shoulders H.S., 1942, Korb H. 1948]. ასევე ერთეული კვლევები იქნა ჩატარებული [Crile G. Jr., 1963], რომელთაც კლინიკური გამოყენება ვერ ჰპოვეს.

ონკოლოგიური ჰიპერთერმიის განვითარების ამჟამინდელი ეტაპი სათავეს იღებს მანფრედ ფონ არდენის ნაშრომიდან მეოცე საუკუნის 60-იან წლებში. ეს იყო განცხადება იმის შესახებ, რომ აღმოაჩინეს „პრაქტიკულად უსასრულო შერჩევითი უბანი ავთვისებიან და ჯანმრთელ უჯრედებს შორის კიბოს მკურნალობის დროს უკიდურესი ჰიპერთერმიით“ [von Ardenne M, Krüger W. 1986]. დადგენილია, რომ ჰიპერთერმული ზემოქმედება ასოცირდება უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებასთან [Finkel, Holbrook, 2000].

ჰიპერთერმიის მეთოდის გამოყენებისას მნიშვნელოვანია დავაკვირდეთ, თუ როგორ რეაგირებს სხეული მკურნალობაზე. ამ დროს გაუმჯობესებულია იმუნური პასუხი, სხეული კი ააქტიურებს უჯრედებს, რომლებიც აძლიერებენ იმუნოთერაპიას. არსებობს კლინიკური კვლევები, რომლებიც ავლენენ ჰიპერთერმიის და იმუნოთერაპიის ეფექტებს [Dan Brennan, 2021].

ჰიპერთერმიის მკურნალობის ეფექტურობა უკავშირდება მკურნალობის დროს მიღწეულ ტემპერატურას, ასევე მკურნალობის ხანგრძლივობას და უჯრედისა და ქსოვილის მახასიათებლებს. [van der Zee J. 2002; Hildebrandt B. 2002]. სასურველი ტემპერატურის მისაღწევად და მისი სტაბილიზაციისთვის მიმდინარეობს მისი მონიტორინგი, რათა გაკონტროლდეს ჰიპერთერმიისას მიღებული ტემპერატურა სიმსივნესა და მიმდებარე ქსოვილზე მთელი მკურნალობის განმავლობაში [Wust P., 2002; Falk M.H., 2001, Kapp D.S., 2000]. ადგილობრივი ანესთეზიის გამოყენებით, ექიმი ჩადის სამკურნალო ზონაში მცირე ზომის ნემსებით ან პატარა თერმომეტრებით, რათა დააკვირდეს ტემპერატურის ვიზუალიზაციის ტექნიკას, როგორცაა CT (კომპიუტერული ტომოგრაფია), რომელიც შეიძლება აგრეთვე იქნას გამოყენებული [Falk MH. 2001].

ჰიპერთერმიის კლინიკური გამოყენება, როგორც მრავალმოდალური მკურნალობის ნაწილი, პოპულარობას იძენს

ბოლო წლებში. რადიოთერაპიის, ისევე როგორც ქიმიოთერაპიის ეფექტურობა შეიძლება არსებითად გაიზარდოს ჰიპერთერმიით, რის შედეგადაც მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდება სიმსივნის კონტროლი და გახანგრძლივდება დაავადებისგან თავისუფალი მდგომარეობა [Datta N.R., Ordonez S.G., et al. 2015]. უფრო მეტიც, ჰიპერთერმია ამას აკეთებს რადიაციის გაზრდის ან ქიმიასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების გარეშე. კლინიკურ ჰიპერთერმიაში მნიშვნელოვანი საკითხია მისი დოზა-ეფექტის კავშირის დადგენა. Unsoeld-ის და სხვ. კვლევებმა აჩვენა, რომ არაინვაზიური MR-თერმომეტრიით გაზომილი სიმსივნის ტემპერატურა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო მაღალი რისკის რბილი ქსოვილების სარკომებისთვის, რომლებიც აჩვენებდნენ პათოლოგიურ პასუხს რეზექციის ნიმუშში პრეოპერაციული რადიო(ქიმიო)თერაპიისა და ლოკორეგიონალური ჰიპერთერმიის მკურნალობის შემდეგ, ვიდრე სიმსივნეებში პათოლოგიური პასუხის გარეშე [Unsoeld M., Lamprecht U., et al. 2020].

ჰიპერთერმია გავლენას ახდენს უჯრედებსა და ქსოვილებზე სხვადასხვა გზით [Oei A.L., Kok H.P., Oei S.B. et al. 2020]. მას შეუძლია პირდაპირ შეცვალოს კომპონენტების ფიზიკური თვისებები და ასევე შეუძლია გავლენა მოახდინოს უჯრედულ პასუხებზე [Crezee Johannes, Franken Nicolaas A. P., and Oei Arlene L. 2021]. ჰიპერთერმია გავლენას ახდენს მრავალ უჯრედშიდა პროცესებზე, მაგალითად, დნმ-ის აღდგენის გზებზე, ასევე სისტემურ იმუნურ პასუხებზე. გარდა ამისა, ჰიპერთერმიას შეუძლია კიბოს უჯრედების დამიზნება ჰიპოქსიურ და საკვებ ნივთიერებებს მოკლებული სიმსივნურ ადგილებში, სადაც მაიონებელი გამოსხივება და ქიმიოთერაპია ყველაზე ნაკლებად ეფექტურია. ჰიპერთერმიას ასევე შეუძლია შეცვალოს ისეთი ფაქტორები, რომლებიც აუცილებელია სიმსივნის გადარჩენისა და ზრდისთვის, როგორცაა მიკროგარემო, იმუნური რეაქციები, სისხლძარღვთა ფორმირება და ქანგბადის მიწოდება [Elming P.B., Soerensen B.S., et al 2019].

მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერთერმია ამჟამად აქტიუტად გამოიყენება კიბოს სამკურნალოდ ევროპის BioMed საავადმყოფოში (გერმანიაში ჰიპერთერმიის წამყვანი ცენტრი), შეერთებულ შტატებში (სინას მთა), რუსეთის ფედერაციაში, ნაკლები ყურადღება ექცევა მის მიერ გამოწვეული ჟანგვითი სტრესის გვერდით მოვლენებს. სწორედ ეს წარმოადგენს ჩვენი კვლევის პრაქტიკული ასპექტებს, რაც პირველ რიგში, ეხება მეტასტაზურ შემთხვევებს, როცა საჭიროა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის გამოყენება.

ამჟამად, კომერციულად ხელმისაწვდომია ჰიპერთერმიის მოწყობილობები, რომლებსაც შეუძლიათ უზრუნველყონ სითბოს ეფექტური მიწოდება სიმსივნურ ადგილებზე [Kok H.P., Cressman E.N.K., Ceelen W., et al 2020]. მნიშვნელოვანია ასევე კონკრეტული ადგილებისთვის გამოყოფილი აღჭურვილობის შემუშავება სიმსივნის კონტროლის გასაუმჯობესებლად ან მკურნალობის დროს უფრო ეფექტური სამუშაო ნაკადის ხელშეწყობა. ლოკალური ჰიპერთერმიისას აპლიკატორის ფორმისა და პოზიციის განმეორებადობა საჭიროა ზედაპირული ჰიპერთერმიის მკურნალობის ზუსტი დაგეგმვისთვის, მეცნიერთა ჯგუფმა წარმოადგინა სწრაფი რეკონსტრუქციის მეთოდი ზედაპირული ჰიპერთერმიის აპლიკატორებისთვის, რომელიც შესაფერისია პაციენტისთვის სპეციფიკური მკურნალობის რუტინული კლინიკური დაგეგმვისთვის [Kok H.P., Groen J., Bakker A., et al 2020]. შუნველდტმა და სხვ. შეიმუშავეს და შეაფასეს ბავშვთა ასაკში ცერებროსპინალური სითხის (CSF) მოწინავე პროგნოზირებისთვის თავის ტვინის სიმსივნეების სამკურნალოდ შექმნილი სპეციალური ჰიპერთერმიის მოწყობილობის გამოყენებისას [Schooneveldt G., Dobšiček Trefná H., et al. 2019]. კურტომ და სხვა მეცნიერებმა აღმოაჩინეს MRT სიზუსტე MR-ჰიპერთერმიის ჰიბრიდული სისტემებისთვის ხუთ ევროპულ ინსტიტუტში ცენტრალური ან ექსცენტრული სამიზნის გაცხელებისას [Curto S., Aklan B., Mulder T., et al 2019].



ბესემ და მისმა თანამოაზრებმა გამოიკვლიეს ადამიანის ფიბროსარკომის მქონე თავებში სიმსივნური პრეპარატის განაწილება და ეფექტურობა ლიპოსომური დოქსორუბიცინის სხვადასხვა დოზებით მკურნალობის შემდეგ. მისმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ სიმსივნური წამლების განაწილება მნიშვნელოვანია ეფექტური მკურნალობისთვის და რომ თერმოდოქსი ჰიპერთერმიასთან ერთად იწვევდა ქსოვილებში წამლის ყველაზე მაღალ დონეს [Besse H.C., Barten-van Rijbroek A.D., 2019]. სიმსივნის ფოტოთერმული აბლაცია შეიძლება იყოს კლასიკური ქირურგიის ალტერნატივა სიმსივნის მკურნალობაში. კიმმა და სხვ. რიცხოვრივად გაანალიზეს ოპტიმალური პირობები ოქროს ნანონაწილაკებით (GNP) გაძლიერებული ლაზერული ქსოვილის ურთიერთქმედებისთვის ფოტოთერმულ თერაპიაში, რაც იწვევს სიმსივნის კარგ კონტროლს და ხელს უშლის გადახურებას და მიმდებარე ნორმალური ქსოვილების დაზიანებას [Kim M., Kim G., Kim D., et al 2019]. იუმ და სხვ. შეიმუშავეს ახალი ჰიდროქსიეთილის სახამებელი, რომელიც ეფუძნება ნანონაწილაკებს, რომლებიც დატვირთული იყო დოქსორუბიცინითა და ინდოციანინ მწვანით. ამ კომბინაციამ აჩვენა მაღალი ფოტოთერმული ეფექტურობა და სიმსივნების შიგნით დაგროვების ტენდენცია, სხვა ძირითად ორგანოებთან შედარებით H22-სიმსივნური თავის მოდელში [Yu C., Liu C., Wang S., Li Z., et al. 2019].

უნდა აღინიშნოს, რომ არარეჟექტირებადი სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობისას სიმსივნის ზომა განიხილება ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორად, მაგრამ ჯერჯერობით მოხსენებულია ძალიან ჰეტეროგენულად. ნოტერმა და სხვ. შემოგვთავაზეს ახალი და მარტივი კლასიფიკაციის გამოყენება განსხვავებულ პროგნოზულ ჯგუფებად (რკლასები 0–IV), რომლითაც შეაფასეს 201 პაციენტის მდგომარეობა ლოკალურად დასხივებული მორეციდივე სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს.[Notter M., Thomsen A.R., Nitsche M., Hermann R.M., et

al., 2020]. ოლდენბორგმა და სხვ. რეტროსპექტულად გააანალიზეს რადიოთერაპიის ტექნიკის გავლენა და პოსტოპერაციული ხელახალი დასხივების ფრაქციული განრიგი, ჰიპერთერმიასთან ერთად მკურნალობის შედეგზე და გვიან ტოქსიკურობაზე ძუძუს მორეციდივე კიბოს მქონე პაციენტებისთვის, რადიაციული ფრაქციის ქვედა დოზა ნაკლებად ტოქსიკურია [Oldenberg S., van Os R., Oei B., et al., 2019]. ციტორედუქციური ქირურგია (CRS) ჰიპერთერმიული ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპიით (HIPEC) არის ეფექტური საშუალება და სულ უფრო პოპულარული ხდება სამკურნალო მიზნით. ჰელდერმანმა და სხვ. დაასკვნეს, რომ მკურნალობის ეფექტურობისათვის მთავარ ფაქტორებს წარმოადგენს: წამლის ტიპი, წამლის კონცენტრაცია, გადამზიდავი ხსნარი, პერფუზატის მოცულობა, პერფუზატის ტემპერატურა, მკურნალობის ხანგრძლივობა, მიწოდების ტექნიკა და პაციენტის შერჩევა HIPEC-ის ეფექტურობისთვის [Helderman F.C.P.A., Löke D.R., Kok H.P., et al., 2019].

ამრიგად, თანამედროვე კვლევების საფუძველზე, რაც უკანასკნელ წლებში იქნა ჩატარებული, ნათლად ჩანს, კლინიკური ჰიპერთერმიის წარმატებული აწმყო და მომავალი. ამ ტიპის მკურნალობისადმი ინტერესი კვლავ იზრდება.

ყველა ცოცხალი ორგანიზმი ბუნებრივ პირობებში ექვემდებარება არასასურველი გარემო ფაქტორების მოქმედების მთელ სპექტრს. ადაპტაციის დამცავი ეფექტების ფორმირება უზრუნველყოფილია გენეტიკური აპარატის გააქტიურებით, უჯრედების მეტაბოლიზმით, აგრეთვე სხეულის თითქმის ყველა ძირითადი სისტემის ფუნქციონირების ცვლილებით. ამჟამად, არ არსებობს ეჭვი მცენარეთა არასპეციფიკური რეაქციების არსებობაზე სხვადასხვა, რაც გამოწვეულია სხვადასხვა ზემოქმედებით [Пахомова B.M., 1995].

ოქსიდაციური სტრესი შეიძლება ჩაითვალოს სტრესის რეაქციის ერთ-ერთ უნივერსალურ რგოლად, რომლის განვითარება დღემდე დადასტურებულია მცენარის გვალვის, მარილიანობის,

ჰიპო- და ჰიპერთერმიის, ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების ზემოქმედებით [Веселов, А.П., 2001].

**ვოლოდიმირ ლუშჩაკი** თავის სტატიაში **2015** წელს აცხადებს, რომ თავისუფალი რადიკალების, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების, ჟანგვითი სტრესების და მათი კლასიფიკაციის შესახებ ფრაზები: "თავისუფალი რადიკალები" და "რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები" (ROS) ხშირად გამოიყენება ურთიერთჩანაცვლებით, თუმცა ეს ყოველთვის არ არის სწორი. 1950-1970 წლებში, ბიო სისტემებში ROS-ის აღმოჩენის შემდეგ, პირველი ორი-სამი ათწლეულის განმავლობაში, ისინი განიხილებოდნენ როგორც მხოლოდ მავნე აგენტები, მაგრამ მოგვიანებით აღმოაჩინეს მათი მონაწილეობა ორგანიზმის დაცვაში და გარკვეული გენების ექსპრესიის რეგულირებაში. სტაბილური მდგომარეობის ROS დონის გაზრდის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას და გარკვეულ ფიზიოლოგიურ ეფექტებს ოქსიდაციური სტრესი ეწოდება [Lushchak 2015].

Allen R.G აღნიშნავს, წლების განმავლობაში რეაქტიული ჟანგბადი განიხლებოდა არასასურველ ტოქსიკურ გვერდით პროდუქტად. მათი მოქმედების თავიდან ასაცილებლად უჯრედებს გამომუშავებული აქვთ დაცვითი სისტემების მთელი რიგი მექანიზმები, მხოლოდ ბოლო წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (სუპეროქსიდანიონრადიკალების (O<sub>2</sub>-), წყალბადის ზეჟანგების (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ჰიდროქსილრადიკალების (O·H)) წარმოქმნის პროცესი იმყოფება მკაცრი რეგულაციის ქვეშ და მას დიდი ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა გააჩნია (Allen R.G., 1998)

შიდა ბირთვული რეგენერაციის ავტოკრინული რეგულირების როლისადმი მიდრეკილება შეიძლება განისაზღვროს აზოტის ოქსიდში შემავალი აზოტით [Брюне Б. et al., 1998; Premaratne S. et al., 2001].

აზოტის ოქსიდი (NO) არის შუამავალი, რომელიც არეგულირებს სისხლძარღვის კედლის ტონუსს და ჰემოსტატიკურ-

თრომბოზულ ბალანსს. თრომბოციტების ფუნქცია რეგულირდება თრომბოციტების, ენდოთელური უჯრედების და ლეიკოციტებისგან წარმოქმნილი NO-ს მეშვეობით. ნაჩვენებია, რომ აზოტის ოქსიდი თრგუნავს თრომბოციტების ადჰეზიას, აგრეგაციას და ასტიმულირებს პრეფორმირებული თრომბოციტების აგრეგატების დანაწევრებას [Po-Yin Cheung 1997]. NO-ს ფარმაკოლოგიური მოდულაცია და NOS იზოფორმების ექსპრესია/აქტივობა შესაძლოა წარმოადგენს თერაპიულ ალტერნატივას გულსისხლძარღვთა დაავადებების პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად. [Stefany B. A. Cau 2012]. NO-ს წარმოქმნის დისბალანსი (დეფიციტი ან ჭარბი წარმოება) გულისხმობს სისხლძარღვთა სხვადასხვა დარღვევების პათოგენეზს, მათ შორის თრომბოზს, ათეროსკლეროზს, სეპტიცემიას და იშემია-რეპერფუზიის დაზიანებას. სავარაუდოდ, NO-ს ზოგიერთ მავნე ზემოქმედებას ახდენს მისი ურთიერთობა სუპეროქსიდ ანიონთან და ქმნის ძლიერ ჟანგბადს, პეროქსინიტრიტს [Po-Yin Cheung 1997].

დღემდე არსებული მონაცემებით მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ აზოტის ოქსიდი NO მონაწილეობს როგორც ჟანგვითი სტრესის რეაქციებში, ასევე ანტიოქსიდანტური თავდაცვის მექანიზმებში [Klebanoff S.J., 1992; Маеда Х., Акаике Т., 1998; Ulker S. et al., 2003]. ROS-სა და NO-ს შორის ურთიერთქმედების ფიზიოლოგიური ეფექტი აქტიური დებატების საგნად რჩება. რამოდენიმე ინ ვიტრო კვლევამ აჩვენა, რომ NO-ს შეუძლია რეალურად შეანელოს ლიპიდების პეროქსიდაცია ჟანგბადის რადიკალების გამწმენდის ფუნქციით [Weinberger Barry et al., 2001; Серая И.П., Нарциссов Я.Р., 2002].

NO-ს ამ თავისებურმა „ანტიოქსიდანტურმა“ ეფექტმა განაპირობა ზოგიერთი მკვლევარის ვარაუდი, რომ სუპეროქსიდანტ ანიონსა და NO-ს შორის ურთიერთქმედება შეიძლება იყოს ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი გზა პოტენციურად საშიში რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების დეტოქსიკაციისათვის [Huie R.E., Padmaja S., 1993; Зенков Н.К. с соавт., 2000]. ამავე დროს,

არსებობს საპირისპირო მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს იმაზე, რომ აზოტის ოქსიდს შეუძლია გააძლიეროს სუპროქსიდის რადიკალური და სხვა რეაქტიული ჟანგბადის ნეგატიური ეფექტები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ცხოველთა დაავადებების პათოგენეზში [Epe C. G.. et al., 1996; Greenacre S.A., Ischiropoulos H., 2001].

ჟანგბადზე დამოკიდებული პროცესების დარღვევის მდგომარეობისა და მექანიზმების შესწავლა შესაძლებელს ხდის ზოგადი ნიმუშების იდენტიფიცირებას და სხვადასხვა დაავადებების პათოგენეზის გარკვევას. ამ საკითხების გადაწყვეტა მჭიდრო კავშირშია ფუნდამენტურ ზოგად ბიოლოგიურ პრობლემებთან, როგორცაა ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალური ფორმების წარმოქმნა, ლიპიდების და ცილების პეროქსიდის მოდიფიკაცია, ბიომემბრანების ფუნქციონირება, ბიოქიმიური რეაქციების დანაწევრება და შეიძლება ძალიან სასარგებლო იყოს პათოლოგიური მდგომარეობების განვითარების დროს სხვადასხვა მეტაბოლური კავშირების რთული მრავალმხრივი ურთიერთობების გარკვევა [Близначева Г.Н. 2010].

NO არის სასიგნალო მოლეკულა. იგი ხერხემლიანთა მთავარი ბიოლოგიური მესენჯერია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვადასხვა ბიოლოგიურ პროცესში [Richard B. Weller et al. 2012].

აზოტის ოქსიდი არის ცნობილი ბიოპროდუქტი თითქმის ყველა ტიპის ორგანიზმში, დაწყებული ბაქტერიიდან და დამთავრებული მცენარეებით, სოკოებით და ცხოველური უჯრედებით [Roszer, T 2012].

სისხლის წითელი უჯრედების (RBC) აგრეგაცია არის მნიშვნელოვანი ჰემორეოლოგიური პარამეტრი, რომელიც გამოხატავს უნიკალურ ტემპერატურულ დამოკიდებულებას [Hyun-Jung Lim, 2010]. წითელი უჯრედების აგრეგატის წარმოქმნა მცირდება ტემპერატურის კლებით, რაც პირველ რიგში

განპირობებულია პლაზმური სიბლანტის ზრდით [F. J. Neumann, 1987].

ოქსიდაციური სტრესი წარმოიქმნება მაშინ, როდესაც რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების წარმოება აჭარბებს შინაგან ანტიოქსიდანტურ დაცვას. რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, როგორც მეორადი მესენჯერები უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადებში, რომლებიც მიზნად ისახავს ჰომეოსტაზს, როგორც უჯრედშიდა, ისე უჯრედგარე გარემოში უჯრედის შენარჩუნებას ჰომეოსტაზში მისი უშუალო გარემოთი. უფრო მაღალ დონეზე, მათ შეიძლება გამოიწვიონ ბიოლოგიური მოლეკულების განურჩეველი დაზიანება, რაც იწვევს ფუნქციის დაკარგვას და უჯრედების სიკვდილსაც კი.

კიბოს მკურნალობაში, ჰიპერთერმიის გამოყენების შესახებ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, ჩვენ გადაწყვიტეთ შევისწავლოთ და შევაფასოთ ორგანიზმში განვითარებული ოქსიდაციური და ანტიოქსიდანტური სტატუსები სხვადასხვა სიძლიერის ოქსიდაციური სტრესის პირობებში, რომელიც გამოწვეულია მთლიანი სხეულის ჰიპერთერმიით თეთრ ვირთაგვებზე და მათი გავლენა ცხოველების ქცევაზე და ტვინის მორფო-ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებზე.

### **1.1. აზოტის ოქსიდი და მისი როლი ოქსიდაციური სტრესის ჩამოყალიბებაში**

აზოტის ჟანგი – უმნიშვნელოვანესი ბიოლოგიური მოლეკულაა, რომელიც მონაწილეობს მრავალი ბიოლოგიური პროცესების რეგულაციაში, იმუნური პასუხის, ციტოტოქსიურობის, ნეიროტრანსმისიის და ვაზოდილატაციის ჩათვლით [Aloni Grinstein R. et al., 1995]. პირველი ცნობები NO-ს ბიოლოგიური მნიშვნელობის შესახებ თარიღდება მე-19 საუკუნის შუა ხანებით, როდესაც პირველად იქნა სინთეზირებული ნიტროგლიცერინი, რომელსაც, როგორც შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, გააჩნდა ვაზოდილაციური თვისებები [Marsh, 2000]. ცხოველებში NO-ს

რეგულარული კვლევები 1970-იანი წლების შუა ხანებში დაიწყო. ნაჩვენებია, რომ ნიტროგლიცერინს და აირისებრ NO-ს შეუძლია გაააქტიუროს გუანილატციკლაზა cGMP-ის წარმოქმნით [Arnold et al., 1977]. მოგვიანებით გაირკვა, რომ აცეტილქოლინით მკურნალობის საპასუხოდ, ენდოთელური უჯრედები გამოყოფენ ეგრეთ წოდებულ „ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორს“. რამდენიმე წლის შემდეგ, მკვლევართა ორმა ჯგუფმა დამოუკიდებლად გაარკვია, რომ ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი არის NO, რომელიც სინთეზირებულია L-Arg-დან [Gryglewski et al., 1986]. მას შემდეგ მრავალი დაავადების გაჩენა, მათ შორის ადამიანებში, ასოცირდება NO-სთან, თუმცა, ახლაც ძნელია ისეთი დაავადების პოვნა, რომელიც არ იქნება დაკავშირებული NO-ს ჰომეოსტაზის დარღვევასთან. ალბათ ამის გამო, 1992 წელს მეცნიერებამ NO დაასახელა წლის მოლეკულად, ხოლო 1998 წელს R. Furchgott-მა, L. Ignarro-მ და F. Murad-მა მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში NO-ს, როგორც სასიგნალო მოლეკულის როლის აღმოჩენისთვის [Ignarro et al., 1987].

აზოტის ოქსიდი სინთეზირდება ფერმენტულად სხვადასხვა უჯრედებისა და ქსოვილების მიერ. პირველადი სიგნალის გატარების შედეგად კლასიკურთან ერთად მეორადი შუამავლები (კალციუმის კათიონები, ინოზიტოლის წარმოებულები) წარმოიქმნება NO რომელსაც შეუძლია დონის ცვლილებების შესახებ ინფორმაციის გადაცემა.

NO უჯრედული ციკლის რეგულირება ზოგადი ბიოლოგიური პრობლემაა. კავშირი მორფოგენეზთან და ადაპტაცია სხვადასხვა ხასიათის სტრესორების მოქმედებასთან. ცხოველთა უჯრედებში, საკმარისად დეტალურად არის შესწავლილი NO-ის ფუნქციები, როგორც უჯრედული ციკლის მარეგულირებლის. დადგენილია, რომ ცხოველთა უჯრედებში NO „სამიზნეებს“ არ შეუძლიათ იყოს G1 / S და / ან G2 / M გადასვლები (Kumar et al., 2010; Napoli et al., 2013).

NO-ს მონაწილეობით მიმდინარე ბიოლოგიურ რეაქციებს შორის აღსანიშნავია დნმ-ის დაზიანება (Christersson L.A., et al., 1987, Comayras C.C., et al., 1997, Cortes Bratti X., et al., 2001). NO-ს მაღალი კონცენტრაციები იწვევენ დეზოქსინუკლეოტიდების დეამინირებას (Christersson L.A., et al., 1987) და მუტაციების განვითარებას (Dulie V., et al., 1994). NO-ინდუცირებული დნმ-ის დაზიანება მიმდინარეობს სხვადასხვა მექანიზმების მეშვეობით ნიტროზილური დეამინირების (Wink D.A., et al., 1991), დნმ-ის ძაფის გაწყვეტის (Gorsdorf S., Appel K.E., Engholm C., Obe G. Carcinogenesis., 1990) და პეროქსინიტრიტით ინდუცირებული ჟანგვითი დაზიანების ჩათვლით (Beckman J.S., et al., 1994). NO აგრეთვე მონაწილეობს სიმსივნურ უჯრედებში ციტოკინ- და აქტივირებული მაკროფაგების მიერ ინდუცირებული აპოპტოზის განვითარებაში (Dyson N.P., et al., 1989).

უამრავი ნივთიერება მუდმივად ცირკულირებს ადამიანის ორგანიზმში. ზოგიერთი მათგანი ნეიროტრანსმიტერია, მათგან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანია აზოტის ოქსიდი - ნეიროტრანსმიტერი, რომელიც, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მოქმედებს სისხლის მიმოქცევის დონეზე, ეხმარება მეხსიერებას, განაპირობებს ძილის ხარისხს და სხვა. Mark F. Bear, Barry W Connors და Michael A. 2011 Paradiso მათ წიგნში „ნეირომეცნიერება: ტვინის შესწავლა“, განმარტავენ, რომ აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოიქმნება ამინომჟავა არგინინისგან. აზოტის ოქსიდი ადამიანის ნერვულ სისტემაში არის ნივთიერება, რომელიც უფრო თავისუფლად დიფუზირდება, ვიდრე სხვა გადამცემის მოლეკულები [Bear, Connors & Paradiso, 2016]. ზოგადად, აზოტის ოქსიდი აუმჯობესებს იმუნური სისტემის მოქმედებას, ხელს უწყობს მეხსიერების პროცესების დინამიკას, გვხმარება ისეთი გრძნობის გამოყენებაში, როგორცაა სუნი, ხელს უწყობს ანთების და სისხლის შედედების შემცირებას, ის აძლევს ჩვენს კუნთებს მეტ გამძლეობას და ხელს უწყობს მათ განვითარებას, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუჭის ფუნქციებში, ხელს უწყობს შფოთვისა და



დეპრესიის ნაწილობრივ შემცირებას, ასევე წნევის დარეგულირებას, რომელიც ხშირად მატულობს სტრესის ქვეშ მყოფ ადამიანებში. აზოტის ოქსიდის ფუნქცია ასაკთან ერთად მცირდება და იწვევს ფუნქციურ დაბერებას.

ზოგიერთი ავტორი ფიქრობს, რომ აზოტის ოქსიდი არ აკმაყოფილებს ყველა საჭირო კრიტერიუმს, რომ ჩვენ შეგვეძლოს მას ნეიროგადამცემი ვუწოდოთ, ხოლო სხვები ამტკიცებენ, რომ ეს მოლეკულა ასრულებს ნეირომოდულატორის ფუნქციებს. აზოტის ოქსიდი ისეთივე არსებითია, როგორც სხვა ნეიროგადამცემები.

ცნობილია, რომ ნებისმიერი სტრესის შედეგად ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედში იწყება საპასუხო რეაქციები, კერძოდ თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვა, უჯრედშიდა კალციუმის რაოდენობრივი ცვლილებები, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითება, და სხვა, რაც საბოლოოდ მთავრდება მთელი რიგი პათოლოგიების ჩამოყალიბებით [Witko-Sarsat V. Friedlander M., 2000].

აზოტის ოქსიდს, ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სისტემიდან გამომდინარე, შეუძლია დაჟანგვის სტიმულირება [Ванин А.Ф., 2000]. NO- ს აქვს მნიშვნელოვანი როლი მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესში [Соловьева А.Г., 2016].

აზოტის ოქსიდი იწარმოება ფერმენტების ჯგუფის მიერ, რომელსაც აზოტის ოქსიდის სინთაზას უწოდებენ. აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოებული გულში აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) მიერ არის უაღრესად რეაქტიული სასიგნალო მოლეკულა და მიოკარდიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვანი მოდულატორი. NOS კატალიზებს L- არგინინის L-ად გარდაქმნას: -ციტრულინი და NO, მაგრამ კონკრეტულ პირობებში NO-ის ნაცვლად შეიძლება წარმოიქმნას რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები (ROS) (გაწყვეტა). გულში არის სამი NOS იზოფორმა: ნეირონული NOS (nNOS, NOS1) და ენდოთელური NOS (eNOS, NOS3) კონსტიტუციურად წარმოდგენილი ფერმენტებია განსხვავებულ უჯრედულ

ადგილებში კარდიომიოციტებში, ხოლო ინდუქციური NOS (iNOS, NOS2) არ არის ჯანმრთელ გულში.

მისი გამოხატულება გამოწვეულია პრო-ანთებითი შუამავლებით. ქსოვილში NO-ს აქვს ორი ძირითადი ეფექტი: (i) NO ასტიმულირებს გუანილატციკლაზას აქტივობას, რაც იწვევს cGMP წარმოქმნას და პროტეინ კინაზა G-ს გააქტიურებას, და (ii) NO ნიტროზილაცებს თიროზინს და ცისტეინის სულფჰიდრილის ჯგუფებში. ნიტროზილაციის დროს ცილებს შეუძლიათ შეცვალონ თავიანთი თვისებები. ცვლილებები (i) NOS-ის ექსპრესიასა და აქტივობაში, (ii) NOS-ის აქტივობის სუბუჯრედულ განყოფილებაში და (iii) დაწყვილების გამოვლენამ შეიძლება გამოიწვიოს NO-ით გამოწვეული მრავალჯერადი ეფექტები, რომელთაგან ზოგიერთი განსაკუთრებით გამოხატულია მიოკარდიუმის გადატვირთვისას, როგორც ხდება აორტის შეკუმშვის დროს. NO-ით გამოწვეული ეფექტებიდან ბევრი ითვლება კარდიოპროტექტორად, მაგრამ განსაკუთრებით თუ NOS წყდება, ROS-ის ფორმირება დაბალ NO ბიოშელწევადობასთან ერთად მიდრეკილია გულის დაზიანებისთვის [Soban Umar, Arnoud van der Laarse., 2010]. მიუხედავად ამ ფერმენტების დასახელებისა, სამივე იზოფორმა გვხვდება სხვადასხვა ქსოვილებში და უჯრედების ტიპებში [Ignarro L, Murad F. 1995]. NO შეიძლება იმოქმედოს ადგილობრივად, როგორც აუტაკოიდი, პარაკრინული ნივთიერება ან ნეიროტრანსმიტერი, და შორეულ სამიზნეზე, თუ ის გადატანილია და მიეწოდება როგორც დაცულ კომპლექსს, ან პრონარკოტიკს. აქედან გამომდინარე, ეს არის ძალიან უნიკალური სასიგნალო მოლეკულა. იგი წარმოიქმნება L- არგინინისაგან აზოტის ოქსიდის სინთაზის იზოფორმების ოჯახის მიერ [Förstermann U, Li H. 2011].

## 1.2. ოქსიდაციური სტრესი

უჯრედში ჟანგვითი პოტენციალის მატებასა და მისი ჰომეოსტაზის გადანაცვლებას ჟანგვითი პროცესებისკენ, **ოქსიდაციური სტრესი ეწოდება**. დამჟანგავ და აღმდგენელ სისტემებში ბალანსის

დარღვევა შეიძლება განპირობებული იქნას ჟანგბადის აქტიური ფორმების (ROS) ინტენსიური წარმოქმნით, ან ანტიოქსიდანტური სისტემების დეფიციტით. სხვადასხვა ტიპის ეგზოგენურმა სტრესმა შესაძლებელია უჯრედში ოქსიდაციური სტრესი გამოიწვიოს. ჟანგბადის მოხმარების მატება ასევე იწვევს დიდი რაოდენობით ზეჟანგური პროდუქტების წარმოქმნას. სხვადასხვა ქსენობიოტიკებმაც, განსაკუთრებით ანტიბიოტიკებმა, ციტოქრომ P450-ის გააქტივების შედეგად შეიძლება შეუწყოს ხელი ოქსიდაციური სტრესის წარმოქმნას [Lewis D. F., 2002].

დადასტურებულია, რომ სწორედ ოქსიდაციური სტრესი და თავისუფალი რადიკალების დიდი რაოდენობა წარმოადგენს მრავალი დაავადების საწყის ეტაპს. კერძოდ, მას შეუძლია გამოიწვიოს: პარკინსონის დაავადება, ალცჰეიმერის დაავადება, გენური მუტაციები, კიბო, ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი, გულის და სისხლძარღვების დარღვევები, ათეროსკლეროზი, ობსტრუქციული ბრონქიტი, ცისტური ფიბროზი, რევმატოიდული ართრიტი. ამასთანავე, ოქსიდაციური სტრესი იწვევს კანის სტრუქტურის დარღვევას და ნაადრევ დაბერებას.

ოქსიდაციური სტრესის პრობლემა ინტენსიურად შეისწავლება დაწყებული გასული საუკუნის სამოციანი წლებიდან და მისმა აქტუალობამ, შეიძლება ითქვას, რომ დღეისთვის პიკს მიაღწია. ალბათ რთულია მოინახოს რომელიმე პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელსაც თან არ სდევდეს, ან რომლის განვითარებაში არ იყოს ჩართული ეს მოვლენა - ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, სიმსივნური დაავადებები, იშემიური კასკადის განვითარება, პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადებები და სხვ. [Ramalingam, Kim, 2012; Nunomura et al., 2005; Halliwell, Barry, 2007; Valko et al., 2007; Singh et al., 1995].

ქიმიურად, ოქსიდაციური სტრესი, ასოცირდება ჟანგვის სახეობების გაზრდილ წარმოებასთან ან ანტიოქსიდანტური თავდაცვის ეფექტურობის მნიშვნელოვან შემცირებასთან, როგორცაა გლუტათიონი [Schafer FQ, Buettner GR., 2001].

ოქსიდაციური სტრესის ზემოქმედება დამოკიდებულია ამ ცვლილებების ზომაზე, უჯრედს შეუძლია გადალახოს მცირე დარღვევები და დაიბრუნოს მისი საწყისი მდგომარეობა. თუმცა, უფრო მძიმე ოქსიდაციურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების სიკვდილი, ზომიერ დაჟანგვას შეიძლება მოყვეს აპოპტოზი, ხოლო უფრო ინტენსიურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს ნეკროზი [Lennon SV, Martin SJ, Cotter TG., 1991].

რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების წარმოება ოქსიდაციური სტრესის განსაკუთრებით დესტრუქციული ასპექტია. ასეთ სახეობებს მიეკუთვნება თავისუფალი რადიკალები და პეროქსიდები. ზოგიერთი ნაკლებად რეაქტიული სახეობა (როგორცაა სუპეროქსიდი) შეიძლება გარდაიქმნას ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციებით, გარდამავალი ლითონებით ან სხვა რედოქს ციკლური ნაერთებით (კინონების ჩათვლით) უფრო აგრესიულ რადიკალებად, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების ფართო დაზიანება [Valko M, Morris H, Cronin MT., 2007]. გრძელვადიანი ეფექტების უმეტესობა გამოწვეულია დნმ-ის დაზიანებით [Evans MD, Cooke MS., 2004]. მაიონიზებული გამოსხივებით გამოწვეული დნმ-ის დაზიანება ოქსიდაციური სტრესის მსგავსია და ეს დაზიანებები დაკავშირებულია დაბერებასა და კიბოსთან. რადიაციით ან დაჟანგვითი დაზიანების ბიოლოგიური ეფექტები, როგორცაა 8-ოქსოგუანინი და თიმიზინიკოლი, ფართოდ არის შესწავლილი. ბოლო დროს აქცენტი გადავიდა ზოგიერთ უფრო რთულ დაზიანებაზე. ტანდემური დნმ დაზიანებები წარმოიქმნება მნიშვნელოვანი სიხშირით მაიონიზებული გამოსხივების და ლითონის კატალიზებული H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> რეაქციების შედეგად. ანოქსიურ პირობებში, უპირატესად აღინიშნება ორმაგი ფუძის დაზიანება, ასეთ ნიმუშებში გუანინის C8 დაკავშირებულია მიმდებარე 3'-თიმილის 5-მეთილის ჯგუფთან (G[8,5-Me]T) [Colis LC; Raychaudhury P; Basu AK., 2008]. ამ ჟანგბადისგან მიღებული სახეობების უმეტესობა წარმოიქმნება ნორმალური აერობული მეტაბოლიზმის შედეგად.

ნორმალური უჯრედული თავდაცვის მექანიზმები ანადგურებს მათ უმეტესობას. დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანების პირობებში შეკეთება ხშირი და მუდმივია. ვირთაგვების შარდში დღეში დაახლოებით 74000 ჟანგვითი დნმ-ის დანამატი გამოიყოფა თითო უჯრედზე. თუმცა, არსებობს ჟანგვითი დაზიანების სტაბილური დონე, ასევე, უჯრედის დნმ-ში. არსებობს დაახლოებით 24,000 ჟანგვითი დნმ-ის დანამატი თითო უჯრედზე ახალგაზრდა ვირთაგვებში და 66,000 დანამატი თითო უჯრედზე მოზრდილ ვირთაგვებში [Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, Ames BN., 1998]. ანალოგიურად, უჯრედების ნებისმიერი დაზიანება მუდმივად აღდგება. თუმცა, ოქსიდაციური სტრესის მძიმე დონის პირობებში, რომელიც იწვევს ნეკროზს, ატფ-ის დაქვეითებას, რაც ხელს უშლის კონტროლირებად აპოპტოზურ სიკვდილს და იწვევს უჯრედის უბრალოდ დაშლას [Lelli JL, Becks LL, Dabrowska MI, Hinshaw DB., 1998; Lee YJ, Shacter E., 1999].

არაპირდაპირი მტკიცებულება ბიომარკერების მონიტორინგის საშუალებით, როგორცაა რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები და რეაქტიული აზოტის სახეობების წარმოება, მიუთითებს, რომ ჟანგვითი დაზიანება შეიძლება იყოს ჩართული ამ დაავადებების პათოგენეზში, [Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA., 2006; Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I., 2011) ხოლო კუმულაციური ოქსიდაციური სტრესი მიტოქონდრიული სუნთქვისა და მიტოქონდრიული დაზიანებით დაკავშირებულია ალცჰეიმერთან, ასევე პარკინსონის და სხვა ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებთან [Ramalingam M, Kim SJ., 2012].

ითვლება, რომ ოქსიდაციური სტრესი დაკავშირებულია გულ-სისხლძარღვთა გარკვეულ დაავადებებთან, ვინაიდან სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში LDL-ის დაჟანგვა არის ნადების წარმოქმნის წინამორბედი. იშემიურ კასკადში ჰიპოქსიის შემდეგ ჟანგბადის რეპერფუზიის დაზიანების გამო ოქსიდაციური სტრესს დიდი როლი აქვს. ეს კასკადი მოიცავს როგორც ინსულტს, ასევე

გულის შეტევებს. ოქსიდაციური სტრესი ასევე აღინიშნება ქრონიკული დაღლილობის სინდრომში (ME/CFS) [Nijs J, Meeus M, De Meirleir K., 2006] ოქსიდაციური სტრესი ასევე ხელს უწყობს ქსოვილის დაზიანებას დასხივების და ჰიპეროქსიის შემდეგ, ასევე დიაბეტის დროს. ჰემატოლოგიური კიბოს დროს, როგორცაა ლეიკემია, ოქსიდაციური სტრესის გავლენა შეიძლება იყოს ორმხრივი. ჟანგბადის რეაქტიულ სახეობებს შეუძლიათ დაარღვიონ იმუნური უჯრედების ფუნქცია, რაც ხელს უწყობს ლეიკემიური უჯრედების იმუნურ თავის არიდებას. მეორე მხრივ, ოქსიდაციური სტრესის მაღალი დონე ასევე შეიძლება იყოს შერჩევით ტოქსიკური კიბოს უჯრედებისთვის [Krzysztof D, Agnieszka G, Malgorzata F., 2020; Udensi UK, Tchounwou PB., 2014].

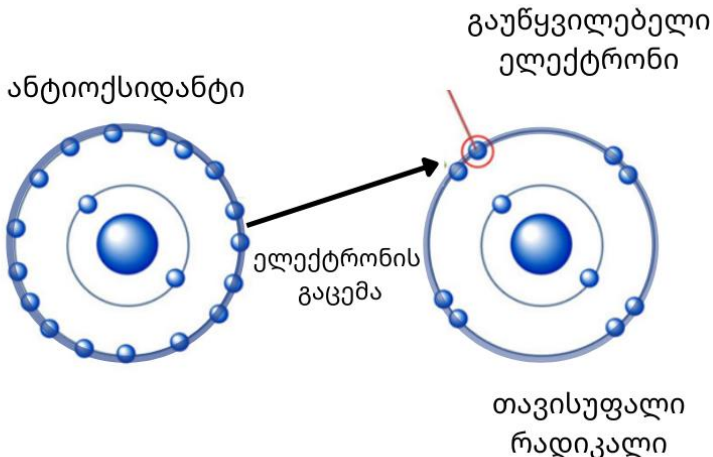
ოქსიდაციური სტრესი სავარაუდოდ ჩართულია კიბოს ასაკთან დაკავშირებულ განვითარებაში. ოქსიდაციურ სტრესში წარმოქმნილ რეაქტიულ სახეობებს შეუძლიათ გამოიწვიონ დნმ-ის პირდაპირი დაზიანება და, შესაბამისად, მუტაგენურები არიან, ასევე შეიძლება დათრგუნონ აპოპტოზი და ხელი შეუწყონ პროლიფერაციას, ინვაზიურობას და მეტასტაზებს [Halliwell, Barry., 2007] ინფექცია *Helicobacter pylori*-ით, რომელიც ზრდის ადამიანის კუჭში რეაქტიული ჟანგბადის და აზოტის სახეობების გამომუშავებას, ასევე მიიჩნევა, რომ მნიშვნელოვანია კუჭის კიბოს განვითარებაში [Handa O, Naito Y, Yoshikawa T., 2011].

ვინაიდან ოქსიდაციური სტრესი შეიძლება იყოს გამოწვეული როგორც ფიზიკური, ისე ქიმიური და ფსიქოლოგიური ფაქტორებით, უკანასკნელი წლების განმავლობაში ინტერესი ჰორმონის მოვლენისადმი უაღრესად გაიზარდა [Calabrese et al., 2006; Bruchey, Gonzales-Lima, 2008]. დღეისთვის უკვე შეისწავლიან რადიაციულ ჰორმონისაგან, ანუ დაბალი დოზებით დასხივების დამცველ ეფექტებს [Giuliano, 2012]. ნებისმიერი სტრესული სიტუაცია შესაძლოა გახდეს ორგანიზმში მნიშვნელოვანი ფუნქციური დარღვევების საფუძველი: ადრენალინისა და კორტიზოლის დიდძალი დაგროვების შედეგად

ირღვევა ნივთიერებათა ცვლა, ხდება აქტიური დამაზიანებელი აგენტების ე.წ. თავისუფალი რადიკალების ინტენსიური წარმოქმნა, რაც მრავალი სახის პათოლოგიური პროცესის განვითარებას იწვევს.

### 1.3. თავისუფალი რადიკალები

თავისუფალი რადიკალი ჟანგბადშემცველი არასრულყოფილი ნაწილაკია, რომელსაც ერთი ან მეტი დაუწყვილებელი ელექტრონი აქვს. სრულყოფილი რომ გახდეს, ის შესაბამის ელექტრონს ეძებს, ძიებისას კი სწრაფად მოქმედებს. (სქემა 1). დაახლოებით 0,0000000001 წაშში ესხმის თავს უჯრედის მემბრანის მოლეკულებს და აგრესიულად ართმევს ელექტრონს. ამ პროცესს ოქსიდაციას ანუ ჟანგვას უწოდებენ. ოქსიდაციური სტრესი (OS) განისაზღვრება, როგორც "მდგომარეობა, როდესაც ჟანგვითი ძალები აღემატება ანტიოქსიდანტურ სისტემებს ურთიერთბალანსის დაკარგვის გამო" [Yoshikawa T., Naito Y., 2002].



სქემა1. ანტიოქსიდანტისა და თავისუფალი რადიკალის მოქმედება

OS ასახავს ქსოვილის დაზიანებას, რომელიც გამოწვეულია დისბალანსით ჟანგვითი ნაერთების გადაჭარბებულ წარმოებასა და არასაკმარისი ანტიოქსიდანტური თავდაცვის მექანიზმებს შორის [Sies H.,1997]. ორგანიზმში თავისუფალი რადიკალები წარმოშობის მიხედვით შეიძლება დავყოთ: ბუნებრივი მეტაბოლური პროცესებით წარმოქმნილი და გარეშე ფაქტორებით ინიცირებული. ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს ფიზიკური ან ქიმიური ფაქტორებით გამოწვეული. დღევანდელმა ეკოლოგიურმა პირობებმა განაპირობა თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ხელშემწყობი ფაქტორების გაზრდა. ხოლო საკვები კი უფრო და უფრო ნაკლებ ანტიოქსიდანტს შეიცავს, მაგალითად: დაბინძურებული ჰაერი, მაიონიზირებელი გამოსხივება, რენტგენის სხივები, ულტრაიისფერი რადიაცია, ასევე ორგანიზმზე ქიმიური ნაერთების ზემოქმედება: გამხსნელები; მავნე საკვები, სასუქები, ჰერბიციდები, ფუნგიციდები, პესტიციდები, ასევე სიგარეტის მოწევა, ალკოჰოლი; სინთეტიკურ ნედლეულზე დამზადებული სხეულის მოვლის საშუალებები, ასევე ხანგრძლივი სპორტული დატვირთვა და სხვა. რადგან ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს ქიმიური რეაქციები, ბუნებრივია მას თან ახლავს თავისუფალი რადიკალების განუწყვეტლივ წარმოქმნა.

როდესაც თავისუფალი რადიკალი ელექტრონს მოიტაცებს და დაწყვილდება, ელექტრონწართმეული მოლეკულა თვითონვე იქცევა თავისუფალ რადიკალად და მსხვერპლის ძიებას იწყებს, შედეგად კი ვითარდება საშიში ჯაჭვური რეაქცია. თავისუფალი რადიკალების მაღალ კონცენტრაციას კი მრავალი ასეთი რეაქციის გამოწვევა შეუძლია, რასაც საბოლოოდ ჟანგვით ანუ ოქსიდაციურ სტრესამდე მივყავართ.

ოქსიდაციური სტრესის OS რაოდენობრივი შეფასება ეფუძვნება ბიოლოგიური სითხეებისა და ქსოვილების სპეციფიკური ბიომარკერების გაზომვას, რაც ასახავს ცილების, ლიპიდების და დნმ-ის გამოწვეულ ჟანგვით დაზიანებას ან მაკრომოლეკულების დაზიანების გაზრდის რისკს. ბიომარკერების



გარკვეული რაოდენობა არსებობს OS-ის გამოვლენის მიზნით, მაგრამ მხოლოდ მათი მცირე რაოდენობა შეიძლება ჩაითვალოს მართლაც სპეციფიკურ და საიმედოდ OS დაზიანებისათვის; ესენია პროსტანოიდები, არა-ცილებით შეკრული რკინა (NPBI) მოწინავე დაჟანგვის ცილის პროდუქტები (AOPP) [Perrone S, Paffetti P., Buonocore G., 2012]. პროსტანოიდები, არა-ცილებით შეკრული რკინა (NPBI) და მოწინავე დაჟანგვის ცილის პროდუქტები (AOPP) რეალურად განიხილება ჭეშმარიტად სპეციფიკური და საიმედო ახალშობილთა დაზიანებისთვის [Longini Mariangela., 2017].

ფიზიოლოგიურ პირობებში რკინა უსაფრთხოდ იჭრება სატრანსპორტო ცილებით, როგორცაა ტრანსფერინი და ლაქტოფერინი, ხოლო ცილებში ინახება ფერიტინი და ჰემოსიდერინი [Basu S., 2008]. იმის გამო, რომ რკინის იონები არ შეიძლება იყოს თავისუფალი პლაზმაში, ტერმინი NPBI შემოდებულ იქნა დაბალი მოლეკულური მასის რკინის სახით, პლაზმის ცილებთან შეკავშირების გარეშე. NPBI დონის გაზომვა შესაძლებელია მაღალი ხარისხის თხევადი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით [Papanikolaou G., 2004]. არა ცილებთან შეკავშირებული რკინა არის პოტენციური ოპერაციული სისტემის მარკერი, რადგან ის მიუთითებს ჟანგვითი დაზიანებისადმი მგრძობელობის გაზრდაზე, განსაკუთრებით in vivo კვლევებში [Paffetti P., 2006].

AOPP არის OS-ის ძალიან მნიშვნელოვანი ბიომარკერი, რადგან ცილები არის FR- ის ძირითადი სამიზნე, რომლებიც იმყოფებიან და უხვად არიან უჯრედებში, პლაზმაში და ქსოვილების უმეტესობაში [Perrone S., 2012]. ტვინის სისხლში არსებული OS ბიომარკერების RI მნიშვნელოვანია პერინატალური დაავადებების სკრინინგის, დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგისათვის. ამ ბიომარკერების საცნობარო მნიშვნელობები ამჟამად არ არსებობს. რამდენჯერმე იყო მოხსენებული, რომ AOPP დონე იზრდება ჰიპოქსიურ

ახალშობილებში, განსაკუთრებით ნაადრევ ჩვილებში [Buonocore G., Perrone S., 2000.].

ოქსიდაციური სტრესი აზიანებს უჯრედის გარსს, მის ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს, არღვევს უჯრედებს შორის კავშირს, იწვევს უჯრედის ფუნქციების, ადამიანის გენეტიკური კოდის მოშლას, ამცირებს ცილების სინთეზს, მეტაბოლურ პროცესებს, ასევე იწვევს ღეროვანი უჯრედების სიმცირეს, აქვეითებს იმუნურ სისტემას და სხვა, რის შედეგადაც უჯრედი იღუპება.

გარდა ზემოაღნიშნულისა, თავისუფალ რადიკალებს დადებითი მხარეც გააჩნიათ, იმუნური სისტემის პასუხი - ბრძოლა უცხო სხეულებთან - ბაქტერიებსა და ვირუსებთან. ესე იგი ჰომეოსტაზისთვის აუცილებელია ორგანიზმში ანტიოქსიდანტების ბალანსის შენარჩუნება მისი დარღვევა კი, როგორც მეოცე საუკუნის 30-იან წლებში მეცნიერთა მიერ გამოითქვა ვარაუდი გარკვეული დაავადებები სწორედ დამცავი უნარის მქონე ნივთიერებების - ე.წ. ანტიოქსიდანტების სიმცირით არის გამოწვეული.

ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნივთიერებებს - ანტიოქსიდანტები ეწოდებათ. მათი გარკვეული ნაწილი ბიოქიმიური პროცესების შედეგად წარმოიქმნება. ორგანიზმში ისინი ორი სახითაა: ენდოგენური და ეგზოგენური. ენდოგენურია: ზოგიერთი ფერმენტი - კოენზიმ Q, გლუტათიონპეროქსიდაზა, კატალაზა, სასქესო ჰორმონი და სხვა. ეგზოგენური ანტიოქსიდანტები ყველაზე დიდი ჯგუფია და მათი მნიშვნელოვანი ნაწილი ორგანიზმში საკვებიდან მიიღება.

დღესდღეობით ადამიანები უმთავრესად სწრაფი კვებას ანიჭებენ უპირატესობას, ცილოვანი, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ნივთიერებების შემცველი პროდუქტებით იკვებებიან, რაშიც ანტიოქსიდანტების რაოდენობა მინიმალურია. ანტიოქსიდანტების წყარო, როგორც ცნობილია, არის მცენარეული საკვები. მათ ოპტიმალურ რაოდენობას ორგანიზმი თერმულად დაუმუშავებელი საკვებიდან იღებს. სწორედ ამიტომ,

ყოველდღიურ რაციონში სასურველია იქნას შეტანილი მეტი ხილი და ბოსტნეული.

ანტიოქსიდანტების შემცველია: რკინა, თუთია, სელენი, ვიტამინები: E და C, ოლიგომერული პროანტოციანიდინები, კაროტინოიდები, ფლავანოიდები და სხვა. ანტიოქსიდანტები უზრუნველყოფენ: სისხლძარღვის კედლის ელასტიურობას, ხელს უშლიან ინსულტის და დემენციის განვითარებას, კიბოს უჯრედების გამრავლებას, აცხრობენ ანთებით პროცესებს, იცავენ კანს ნაადრევი დაბერებისგან და სხვა.

რადგან თავისუფალი რადიკალები წარმოიქმებიან ორგანიზმის მიერ ენერჯის წარმოქმნის პროცესში, მათი ერთი წილი იხარჯება თვითონ რეაქციის წარმართვისათვის, ხოლო მეორე რჩება ხელუხლებელი და გარდაიქმნება თანამდეგ პროდუქტში. ეს ატომები (ან მოლეკულები) კარგავენ თავისი ორბიტალიდან ელექტრონს და ხდებიან არასტაბილური, მაღალაქტიური. შემდეგ მათ შეუძლიათ მოხლიჩონ ელექტრონი გვერდზე არსებული ნაწილაკიდან, რომელიც მაგალითად შედის მემბრანის, ბირთვის ან უჯრედის რომელიმე სხვა ელემენტის შემადგენლობაში. შედეგად წარმოიქმნება ჯაჭვური რეაქცია, რომელიც ანადგურებს უჯრედს. ამას „ჟანგვითი სტრესი“ ეწოდება (ს. გოგიჩაიშვილი, 2019). ისინი ხვდებიან რა ორგანიზმში აქტიურდებიან მზის ულტრაიისფერი გამოსხივებით, მანქანების გაზების ამონაბოლქვით, მოწვეით, სტრესით და არასწორი კვებით - წარმოადგენენ ძალიან აქტიურ მოლეკულებს. მათ აქვთ ელექტრონებისთვის თავისუფალი ადგილი და ცდილობენ ამ ადგილის შევსებას, სხვა მოლეკულებისგან ელექტრონების წართმევით. მოლეკულა, წართმევის შემდეგ გარდაიქმნება თავისუფალ რადიკალად და იწყებს, ისევე როგორც წინა მოკლებული, ელექტრონის საჭიროების შევსებას.

ორგანიზმში თავისუფალი რადიკალები წარმოშობის მიხედვით შეიძლება დავყოთ: ბუნებრივი მეტაბოლური პროცესებით წარმოქმნილ და გარეშე ფაქტორებით ინიცირებულ

რადიკალებად. ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს ფიზიკური ან ქიმიური ფაქტორების მოქმედება. მაგალითად: მაიონიზირებელი გამოსხივება, რენტგენის სხივები, ულტრაიისფერი რადიაცია, ასევე ორგანიზმზე ქიმიური ნაერთების ზემოქმედება და სხვა.

თავისუფალი რადიკალების დაჟანგვის პროცესები (FRO), რომელიც ემყარება ყველა უჯრედის მეტაბოლიზმს და განსაზღვრავს ორგანიზმის ადაპტაციურ შესაძლებლობებს მავნე ფაქტორების მოქმედებაზე, არა მხოლოდ აუცილებელი კავშირია უჯრედის ცხოვრებაში, არამედ მოქმედებს როგორც უნივერსალური არასპეციფიკური ბმული მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის განვითარებაში [ვლადიმროვი იუ. 1987; ზენკოვი ნ. კ., 2001].

დადგენილია, რომ ჰიპერთერმული ზემოქმედებაც აგრეთვე დაკავშირებულია უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებასთან [Finkel, Holbrook, 2000]. თავისი არსით ოქსიდაციური სტრესი არის თავისუფალი რადიკალების მასიური წარმოქმნა [Yoshikawa, Naito. 2002]. ამ პროცესის ყველა შესაძლო გამწვები მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა ზოგიერთი მათგანი, შეიძლება ითქვას, რომ ცნობილია. წლების განმავლობაში თავისუფალ რადიკალებს განიხილავდნენ, როგორც უცილობელი ზიანის მომტან ფაქტორს, რომელიც აღმოცენდა და ჩამოყალიბდა მაშინ, როდესაც ორგანიზმების უმეტესობა სიცოცხლის აერობულ ფორმაზე გადავიდა. მაგრამ, ამასთან ერთად, უკვე დაგროვილია გარკვეული ინფორმაცია თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის სხვაგვარ ეფექტებზეც. მაგალითად, ორგანიზმის ინფიცირების პირობებში მიკროორგანიზმების მოსასპობად განვითარებული იმუნური პასუხი წარმოადგენს ფაგოციტებიდან უძლიერესი ოქსიდანტის - **წყალბადის ზეჟანგის „გამოტყორცნას“**. ცნობილია აგრეთვე, რომ ოქსიდაციური სტრესისადმი რეზისტენტობის მატება ასოცირდება სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან [Larsen, 1993]. კერძოდ, დადგენილია, რომ დაბალი დოზების ინდუცირებული

ოქსიდაციური სტრესი, მაგალითად, სითბური შოკით, ანელებს დაბერების პროცესს [Kurapti et al., 2000, Ristow, Schmeisser, 2011]. ფაქტიურად აქ ადგილი აქვს ისეთ მოვლენას, როგორცაა „ჰორმეზისის“ ფენომენი.

#### 1.4. „ჰორმეზისის“ ფენომენი.

Hormesis (ზოგჯერ hermesis) (ბერძნ. Hórmēsis, სწრაფი მოძრაობა, სწრაფვა) - სტრესის ზომიერი დოზების მასტიმულირებელი მოქმედება; სხეულის ნებისმიერი სისტემის სტიმულირება გარე გავლენით, რომელიც არასაკმარისია მავნე ფაქტორების გამოვლენისთვის. ეს ტერმინი შემოვიდა ძველი ბერძნულიდან და ნიშნავს „მოდრაობაში მოყვანას, წაქეზებას, დაჩქარებას“. ბიომედიცინის თვალსაზრისით ჰორმეზისით აღწერენ ისეთ მოვლენას, როდესაც დაბალი დოზის ტოქსინების ან სხვა სტრესოგენური ფაქტორების საპასუხოდ ორგანიზმში ვითარდება ბიოლოგიურად დადებითი რეაქცია. იგულისხმება ადაპტური სტრეს-რეაქცია, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედების მდგრადობას ამ რეაქციის მასტიმულირებელი აგენტის უფრო ძლიერი (დამლუპველი) დოზებისადმი.

როგორც კვლევებიდან ჩანს ჰორმეზისის ეფექტის შესწავლას დიდი ხნის ისტორია აქვს [Calabrese E.J., Baldwin L.A., 2000].

ერთმა ლეგენდარულმა გერმანელმა ალქიმიკოსმა და ექიმმა პარაცელსუსმა დაადგინა წამლების ეფექტურობის დამოკიდებულება დოზაზე. ცნობილია, რომ ზოგიერთ ნივთიერებას (კერძოდ, ალკოჰოლს, კოფეინს) აქვს დაბალი კონცენტრაციით გარკვეული მასტიმულირებელი ეფექტი, ხოლო მაღალი დოზებით ისინი საზიანო ან ლეტალური ეფექტით ხასიათდება. 1940-იანი წლების დასაწყისში C. Southam და J. Ehrlich აღმოაჩინეს, რომ მუხის ქერქი მაღალი კონცენტრაცია აფერხებს პათოგენური სოკოების ზრდას, ხოლო დაბალი დოზებით ეს პრეპარატი ასტიმულირებს მათ ზრდას. სწორედ ამ მკვლევარებმა თავიანთ პუბლიკაციაში 1943 წელს შემოგვთავაზეს ტერმინი

„ჰორმეზისი“ და სტიმულაცია გამოწვეულია ფაქტორების დაბალი დოზებით, მავენ ან ლეტალური მაღალი დოზებით [Southam C.M. and Ehrlich J., 1943].

ზოგადად, ჰორმეზისი გაგებულია, როგორც ნებისმიერი ბიოსისტემის სტიმულირება პარამეტრებით სასიცოცხლო აქტივობა სხვადასხვა ფაქტორების დაბალი დოზებით.

რადიაციული ჰორმეზისის ერთ-ერთი პირველი მკვლევარი იყო T.D. Luckey, რომელმაც ჩაატარა ამ ფენომენის ექსპერიმენტული კვლევები და გამოქვეყნდა რადიაციის პირველი მიმოხილვა ჰორმეზისი [Luckey T.D., 1996].

როგორც Гродзинский Д. М. აღნიშნავენ თავის შრომაში რადიოსტიმულაცია უნდა ჩათვალოს ჰორმეზისის ფენომენად, რომლის მექანიზმები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გამოვლენილი, ასევე არ არსებობს რადიოსტიმულაციის ზოგადად მიღებული თეორია. თუმცა არაერთი ჰიპოთეზა იქნა შემოთავაზებული მის ასახსნელად [Д. М. Гродзинский., 1989].

მაიონებელი გამოსხივების მასტიმულირებელი ეფექტის თეორია, რომელიც შეიმუშავა ა. მ. კუზინმა, ეფუძნებოდა მისი სტრუქტურულ-მეტაბოლური თეორიის ზოგად დებულებებს რომლის თანახმად, რადიაციის შედეგად გამოწვეული თესლის გაღივების დაჩქარების ეფექტში დიდი წვლილი შეაქვს უჯრედული მემბრანების გამტარიანობას, თუმცა, ემბრიონის გააქტიურებაში წამყვანი როლი გენებს ეკუთვნის [Кузин А.М., 1995].

ტერმინი რადიაციული ჰორმეზისი შემოგვთავაზა 1980 წელს Luckey T.D. -მ და ნიშნავს რადიაციის დაბალი დოზების სასარგებლო ეფექტებს [Luckey T.D., 1980].

თბილისისხლიანი ცხოველების უჯრედულ დონეზე რადიაციული ჰორმეზისის მექანიზმი მოიცავს ცილის სინთეზის დაწყებას, გენის აქტივაციას და დნმ-ის შეკეთებას სტრესის საპასუხოდ - რადიაციის მცირე დოზის ზემოქმედება (ბუნებრივი რადიოაქტიური ფონის მნიშვნელობასთან ახლოს). ეს პასუხი

საბოლოოდ იწვევს მემბრანული რეცეპტორების გააქტიურებას, სპლენოციტების პროლიფერაციას და იმუნური სისტემის სტიმულირებას (1994 - გაეროს საერთაშორისო კომიტეტის მოხსენება ატომური რადიაციის ეფექტების შესახებ).

ამ დროისთვის, ადამიანებში რადიაციული ჰორმეზისის თეორიას არ გააჩნია საკმარისად მნიშვნელოვანი ემპირიული მტკიცებულება. პრაქტიკაში ჩვეულებრივ გამოიყენება ხაზოვანი-კვადრატული მოდელი, რომელიც ეფუძნება ვარაუდს, რომ ნებისმიერი, თუნდაც ყველაზე მცირე, რადიაციის დოზა საზიანოა.

დღეს უკვე დადგენილია, რომ ჰორმეზისის ფენომენი არის აუცილებელი ფაქტორი ცოცხალი ორგანიზმების ბიოლოგიური ფუნქციების შენარჩუნებისათვის. უკანასკნელი წლების განმავლობაში ინტერესი ჰორმეზისის მოვლენისადმი უაღრესად გაიზარდა [Calabrese et al., 2010; Bruchey, Gonzales-Lima, 2008]. ჰორმეზისი არის დოზა ეფექტის მოვლენა, რომელშიც ნებისმიერი სახის სტრესმა (ფიზიკური, ქიმიური, ფსიქოლოგიური და სხვა), შეიძლება გამოიწვიოს მავნე ზეგავლენა ბიოლოგიურ სისტემებზე მაღალი დოზით, და ამავე დროს, დაბალი დოზებით გამოიწვიოს ორგანიზმისთვის მომგებიანი სტრესის ეფექტი. ორივე შემთხვევაში ორგანიზმში განვითარებულ პროცესებში წამყვანი როლი ეკისრება თავისუფალ რადიკალებს.

## თავი II. კვლევის მეთოდოლოგია, მასალა და გამოყენებული მეთოდები

ცდები ჩატარდა ივ. ბერიტაშვილის ბიომედიცინის ცენტრის სისხლის მიმოქცევისა და მეტაბოლიზმის განყოფილებაში თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვების ჯგუფებზე (მათი რაოდენობა, წონა და სქესი მითითებულია ცალკეული ცდების აღწერისას).

თეთრი ვირთაგვები გამოიყვანეს ველური წინაპრებისგან და ძირითადად გამოიყენებიან სამეცნიერო ექსპერიმენტებისათვის კვლევით ლაბორატორიებში. არა იმიტომ, რომ ისინი რატომღაც დამნაშავეები არიან კაცობრიობის წინაშე, არამედ მომგებიანია ეკონომიკური და მოსახერხებელია მეცნიერული თვალსაზრისით. ასევე ვირთაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირეა და მასთან დაკავშირებული ზოგიერთი საკითხის შეფასება, ასევე მოსახერხებელია. აღსანიშნავია, რომ თეთრი ვირთაგვები ცოცხლობენ დაახლოებით ორნახევარი წლის განმავლობაში, ხოლო იშვიათ შემთხვევებში შესაძლებელია სიცოცხლის გახანგრძლივება სამ წლამდე [Kotenkova E., 2004]. თეთრი ვირთაგვები არიან მღრღნელები თაგვების ოჯახიდან. მათი სხეულის სიგრძე 10-დან 35 სანტიმეტრამდეა. კუდის სიგრძე შეიძლება იყოს ტოლი ან თუნდაც უფრო დიდი ვიდრე ცხოველის სხეულის სიგრძე. წონა 600 გრამამდეა. საშუალოდ ზრდასრული იწონის 300 -დან 500 გრამამდე [Suckow Mark A., Weisbroth Steven H., Franklin Craig L. 2005]. მამრობითი სქესი ყოველთვის უფრო დიდია მდედრობითზე.

თეთრი ვირთაგვები მრავლდებიან საკმაოდ მარტივად. სქესობრივი მომწიფება ხდება ექვსიდან შვიდი კვირის ასაკში, მაგრამ ადრეული შეჯვარება მაინც არ არის რეკომენდებული. მდედრების შეჯვარების საუკეთესო ასაკია 12-16 კვირა. მაკეობა გრძელდება სამიდან ოთხ კვირამდე.

თეთრი ვირთაგვები ფიზიოლოგიურად და ინტელექტუალურად ახლოს არიან ადამიანებთან. ისინი მშვიდობიანი, მეგობრული ცხოველები არიან. საყვარელი და



კომუნიკაბელური. ისინი გამოირჩევიან გონიერებითა და გამჭირახობით, ემორჩილებიან ვარჯიშს: მათ შეუძლიათ უპასუხონ მეტსახელს და შეასრულონ რამდენიმე ხრიკი [Erika Weiss-Geissler, 2004; Barnett S. A. 2002].

## **2.1. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით ინდუცირებული**

**ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი ცლილებების კვლევა** კვლევაში გამოყენებული იქნა, როგორც ქცევითი მაჩვენებლების აღრიცხვა, ისე თავისუფალი რადიკალების რაოდენობრივი (იტალიური ხელსაწყო „FRAS-5“) და აგრეთვე სხვა ფიზიოლოგიური და მორფოლოგიური მაჩვენებლების გაზომვა.

საცდელი ცხოველები (არაუმეტეს 10-სა) მოვათავსეთ სპეციალურ ჰიპერთერმულ კაბინაში, სადაც მათ არ ეზღუდებოდათ მოძრაობა. ტემპერატურა კაბინაში აყვანილი იქნა ექსპერიმენტისთვის დაგეგმილ რომელიმე სასურველ დონეზე და ცხოველები საჭირო დროის განმავლობაში იმყოფებოდნენ მის ზემოქმედების ქვეშ. მათი სხეულის ტემპერატურა რექტალურად პერიოდულად იზომებოდა თერმოწყვილებით.

განვიხილოთ ცდის ჩატარების პარადიგმა, როდესაც ჰიპერთერმულ კაბინაში ფიქსირებულია რომელიმე სასურველი დონის ტემპერატურა და რომელზე დამოკიდებულებითაც ცდის პარადიგმა არ შეიცვლება.

## **2.2. ცხოველთა დასწავლისა და მეხსიერების პროცესის შესწავლა მრავალსვლიანი, ამალღებული ლაბირინთის მეშვეობით**

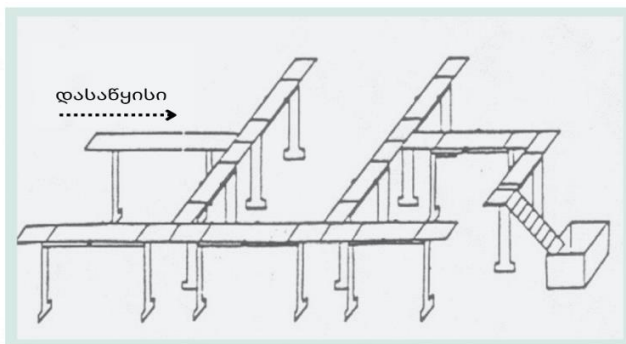
ლაბირინთი - ძველი ბერძნული სიტყვა იგივე ფუძიდან მოდის, რაც λαύρα - "ქუჩა, ზოლი, ხეობა". ამ სიტყვის ფართო გაგებით, ლაბირინთი შეიძლება წარმოადგენდეს ჩიხს ან საქმეს, საიდანაც გამოსვლის პოვნა ძალიან რთულია.

ლაბირინთის სხვადასხვა კონსტრუქციის გამოყენება ცხოველებში მეოცე საუკუნის დასაწყისში დაიწყო და დღემდე

გამოიყენება მათი ქცევითი რეაქციების, სწავლისა და მეხსიერების პროცესების კვლევაში.

ის, რაც ყველაზე მოსახერხებელი და მარტივია ვირთაგვებზე ექსპერიმენტებში გამოსაყენებლად, აღმოჩნდა ლაბირინთი, რომელიც შედგება პლატფორმებისგან (მრავალსვლიანი ლაბირინთი) დაფიქსირებული 30 სმ სიმაღლის საყრდენებზე ლაბირინთის ეს ტიპი იოლად და მარტივად იცვლება - ქმნის უფრო რთულ ან მარტივ ამოცანებს და დაკვირვებების საშუალებას იძლევა ცხოველის ქცევაზე სხვადასხვა ექსპერიმენტულ პირობებში. მისი კონსტრუქცია წარმოდგენილია სურათზე 1.

ცდისა და შეცდომის მეთოდით ვირთაგვა სწავლობს გადაადგილებას ოპტიმალური ტრაექტორიით, რაც დამოკიდებულია ექსპერიმენტულ პირობებზე და დასწავლის შედეგად ლაბირინთის სრულ გავლას ცხოველი აღწევს რამდენიმე წუთიდან რამდენიმე წამის განმავლობაში. დასწავლის ასეთი მეთოდი აღმოჩნდა ყველაზე მისაღები და შესაფერისი იმ ექსპერიმენტული ამოცანების შესრულებისთვის რაც დაგეგმილი იყო ჩვენს ცდებში. ანუ ცხოველის დასწავლის დონის და მეხსიერების შენარჩუნების შესაფასებლად.



სურათი 1. მრავალსვლიანი ამაღლებული ლაბირინთის კონსტრუქცია

ამისთვის ჩვეულებრივ გამოიყენება შემდეგი პარამეტრები: დაშვებული შეცდომების რაოდენობა (ანუ ოპტიმალური

მარშრუტიდან გადახრის რაოდენობა) და დრო, რაც საჭიროა  
ლაბირინთში გასასვლელად. ჩვენ მიგვაჩნია, რომ ეს მიდგომა არის  
ყველაზე ადეკვატური ჩვენს კვლევაში დასახული  
ამოცანებისათვის.

**თავი III. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული  
ოქსიდაციური სტრესის ეფექტი ცხოველთა  
მეხსიერებაზე და სისხლის რეოლოგიურ თვისებებზე**

სხვადასხვა ტემპერატურის და ხანგრძლივობის ჰიპერთერმული ექსპოზიციის ჩატარებამდე ვირთაგვების ჯგუფი სწავლობდა მრავალსვლიან ლაბირინთში ოპტიმალური ტრაექტორიით უშეცდომოდ გავლას. დასწავლის პროცესი გრძელდებოდა ქცევის ავტომატიზირებულ განხორციელებამდე (მანამ, სანამ ცხოველი სასტარტო პლატფორმიდან ბუდე-ყუთამდე არ აითვისებდა უშეცდომო (შეცდომაში იგულისხმება გადახრა ოპტიმალური ტრაექტორიიდან) გავლას. ლაბირინთი შედგებოდა 30 სანტიმეტრამდე ამალელებული ორგანული მინისგან დამზადებული პლატფორმებისგან. (სურათი 1). მისი კონსტრუქცია (მოძრაობის განსხვავებული ტრაექტორიის შესაქმნელად და, შესაბამისად, საჭიროების შემთხვევაში, გადასწავლის ტესტის ჩატარებისთვის) იოლად ხდებოდა პლატფორმების გადაადგილებით. ქცევითი ცდების ჩატარებამდე ცხოველების შერჩეული ჯგუფი რამდენიმე დღის განმავლობაში იმყოფებოდა ბუდე-ყუთში. ლაბირინთში მოძრაობის დაწყება და ბუდე-ყუთში გზის გაკვლევა არ იყო მოტივირებული საკვების ან სასმელი წყლის მიღებით, არამედ განპირობებული იყო მხოლოდ არაეთიოლოგიური პირობებიდან თავის დაღწევის მიზნით.

### **3.1. სისხლის სინჯების აღება მისი რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი რადიკალების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის**

სისხლის ფარდობითი სიბლანტის და ერითროციტების აგრეგაციის განსაზღვრის მიზნით ცდების ამ სერიის ჯგუფების რამოდენიმე ვირთაგვიდან ავიღეთ სისხლის სინჯები. სინჯები საჭირო იყო აგრეთვე თავისუფალი რადიკალების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, რისთვისაც გამოყენებულ იქნა იტალიური ხელსაწყო „FRAS-5“ (ფირმა H&D).

ლაბირინთში დასწავლის პროცესის და ავტომატიზირებული ქცევის გამომუშავების დასრულების შემდეგ თითოეული ცხოველი

იღებდა მთელი სხეულის ჰიპერთერმულ ექსპოზიციას (მაგალითად 39°C ან სხვ.).

ცხოველთა მეხსიერებაზე მოცემული ტემპერატურით მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის შესაძლო მოქმედების განსაზღვრის მიზნით, ჰიპერთერმული ექსპოზიციის მიღებიდან ერთი საათის შემდეგ ცხოველს ჩაუტარდა რეტესტირება მრავალსვლიან ლაბირინთში, რომელსაც იგი ჰიპერთერმულ ექსპოზიციამდე გადიოდა უშეცდომოთ და ავტომატიზირებულად რამოდენიმე წამის განმავლობაში. რეტესტირებისას მოხდა დაშვებული შეცდომების რაოდენობის და მთელი ლაბირინთის გავლის დროის აღრიცხვა.

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ჩატარებიდან მეორე დღეს, ლაბირინთული ტესტების დასრულების შემდეგ რამდენიმე ცხოველიდან კვლავ ავიღეთ სისხლის სინჯი (სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლების და თავისუფალი რადიკალების განსაზღვრის მიზნით). ამით დავადგენეთ მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესაძლო ცვლილებების არსებობა და ოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური სტატუსი.

ჩამოთვლილი პროცედურების ციკლი განმეორდა ჰიპერთერმული ზემოქმედების ყოველი ტემპერატურული ზემოქმედების რეჟიმის პირობებში.

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ეფექტი ცხოველთა დასწავლის პროცესზე (ცდების ამ სერიაში სისხლის რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი რადიკალების ანალიზი არ ჩატარდა, რადგან ცდების წინა სერიაში იგივე ტემპერატურულ რეჟიმებში ეს მონაცემები უკვე დადგენილ იქნა).

განსხვავებით პირველი სერიის ცდებიდან ცხოველებმა ამ სერიაში ჯერ მიიღეს ჰიპერთერმული ზემოქმედება და მეორე დღიდან დაწყებული, გაიარეს ლაბირინთული ტესტები მისი ოპტიმალური ტრაექტორიით გავლის დასწავლაზე. ამ სერიაშიც

გამოყენებულ იქნა მთელი სხეული ჰიპერთერმიის ყველა ტემპერატურული რეჟიმი, როგორც ექსპოზიციის ხანგრძლივობით, ისე ტემპერატურის დონეებით.

პირველი და მეორე სერიის ცდებში მიღებული შედეგების შედარებითა ანალიზმა საშუალება მოგვცა დაგვედგინა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ეფექტი ცხოველებში **დასწავლის** პროცესის მიმდინარეობაზე.

კვლევის შემდგომი სტრატეგია იყო აზოტის ოქსიდის და სისხლის რეოლოგიური თვისებების როლის გარკვევა ცხოველთა ქცევაში მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეულ ცვლილებებში. ამ მიზნით ყველა ზემოთ აღწერილ ექსპერიმენტულ პირობებში (იგივე ტემპერატურული რეჟიმებით) ცდები ჩატარდა შემდეგი ნაწილობრივი ცვლილებების ფონზე (ანუ ცდების დაწყებამდე 15-20 წუთით ადრე ცხოველებზე მოხდა შემდეგი ზემოქმედებები:

1. აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არასელექციური ინჰიბირება, გამოწვეული ნიტრო-L-არგინინ მეთილის ეთერით (L-NAME).
2. ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) სელექციური ინჰიბირება ამინოგუანიდინით.
3. აზოტის ოქსიდის სინთაზას წინასწარი, ნიტრო-L-არგინინ-მეთილის ეთერით არასელექციური ინჰიბირების და აზოტის ოქსიდის დონორის L-არგინინის კომბინირებული მოქმედებას.
4. წყალბადის პეროქსიდით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი ცვლილებების კვლევა.

**ცდები ამ სერიაშიც ჩატარდა** თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვების საკონტოლო (16 ცხოველი) და 2 ექსპერიმენტულ ჯგუფზე: შესაბამისად (16 და 16).

წყალბადის ზეჟანგით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ექსპერიმენტული მოდელის სახით ჩვენ გამოვიყენეთ მისი 0.05 % და 0.1% წყალხსნარის მიცემას ცხოველებისადმი სასმელი წყლის მაგივრად. ამ ხსნარებს ცხოველების ორი ჯგუფი (პირველი - 0.05%, ხოლო მეორე - 0.1% ხსნარი) იღებდა 30 დღის განმავლობაში

ქცევითი ცდების დაწყებამდე და განაგრძობდა მიღებას ცდების დასრულებამდე.

ამ შემთხვევაშიც ქცევითი ცდები ჩატარდა მრავალსულიანი ლაბირინთის გამოყენებით. აქაც აგრეთვე აღირიცხა სისხლის რეოლოგიური თვისებები და თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა - გამოიწვია თუ არა წყალბადის ზეჟანგის მიღებამ ამ მაჩვენებლების რაიმე სახის ცვლილება.

### **3.2. სისხლის რეოლოგიური თვისებების განსაზღვრა**

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ოქსიდაციური სტრესის ეფექტის განსაზღვრისთვის აუცილებელია სისხლის რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი რადიკალების ანალიზის ჩატარება, რაშიც მნიშვნელოვანია ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი. ეს ინდექსი წარმოადგენს აგრეგირებული ერთროციტების მიერ დაკავებული ფართის (სისხლის სინჯის მიკროსკოპის მხედველობის არეში) შეფარდებას ერთროციტებით დაკავებულ მთელ არესთან. სისხლის სინჯი საჭიროებს ცენტრიფუგირებას და დაახლოებით მისი 0.1 მლ თომას პიპეტში (წინასწარ გამოვლებული 5%-იანი ნატრიუმის ციტრატის ხსნარით) უნდა გაიხსნას საკუთარ პლაზმაში შეფარდებით 1:200. გახსნილი სისხლი თავსდება მინის კამერაში, რომელსაც თან ახლავს ანალიზატორი Texture Analysis System (TAS-plus, "Leitz, Germany), რომელიც აღჭურვილია კომპიუტერული სისტემით და სპეციალური პროგრამით ახდენს აგრეგირებული და არააგრეგირებული ერთროციტების შეფარდების ინდექსის გათვლას.

**სისხლის პლაზმის სიბლანტე** იზომება კაპილარული ვისკოზიმეტრით. კაპილარის დაიმეტრი არის 1.8მმ. პლაზმის გადაადგილება განპირობებულია გრავიტაციის ძალით (დამატებითი ძალის გამოყენების გარეშე). სიბლანტის გაზომვისათვის ცენტრიფუგირებაში ჩვენ განვსაზღვრეთ კალიბრაციის ფაქტორი. სიბლანტის გათვლა ხდება პლაზმის კაპილარში გადაადგილების დროის ნამრავლით კალიბრაციის ფაქტორზე.

**სისტემური ჰემატოკრიტის განსაზღვრა** ხდება სისხლის სინჯის ცენტრიფუგირებით სტანდარტული ჰემატოკრიტის ცენტრიფუგის საშუალებით (8000ბრ. 10 წუთი).

**თავისუფალი რადიკალების** რაოდენობის და ორგანიზმის ოქსიდანტურ-ანტიოქსიდანტური სტატუსების განსაზღვრა ხდება, როგორც უკვე აღინიშნა, ხელსაწყო FRAS-5-ის მეშვეობით (იტალია, ფირმა H&D).

### **სტატისტიკური ანალიზი**

ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშუალოს  $\pm$  სტანდარტული ცდომილება. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა one-way ANOVA ტესტის მიხედვით. სარწმუნოების ინდექსი  $p < 0.05$ -ზე მიჩნეულია, როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემი.

**თავი IV. წყალბადის პეროქსიდით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი ცლილებების კვლევა**



სხვადასხვა ტემპერატურის და ხანგრძლივობის ჰიპერთერმული ექსპოზიციის ჩატარებამდე ვირთაგვების ჯგუფი სწავლობდა მრავალსვლიან ლაბირინთში ოპტიმალური ტრაექტორიით უშეცდომოდ გავლას. დასწავლის პროცესი გრძელდებოდა ქცევის ავტომატიზირებულ განხორციელებამდე (მანამ, სანამ ცხოველი სასტარტო პლატფორმიდან ბუდე-ყუთამდე არ აითვისებდა უშეცდომო (შეცდომაში იგულისხმება გადახრა ოპტიმალური ტრაექტორიიდან) გავლას. ლაბირინთი, როგორც უკვე აღინიშნა, შედგებოდა 30 სანტიმეტრამდე ამალღებული ორგანული მინისგან დამზადებული პლატფორმებისგან. მისი კონსტრუქცია (მოძრაობის განსხვავებული ტრაექტორიის შესაქმნელად და, შესაბამისად, საჭიროების შემთხვევაში, გადასწავლის ტესტის ჩატარებისთვის) იოლად ხდება პლატფორმების გადაადგილებით. ქცევითი ცდების ჩატარებამდე ცხოველების შერჩეული ჯგუფი რამდენიმე დღის განმავლობაში იმყოფებოდა ბუდე-ყუთში. ლაბირინთში მოძრაობის დაწყება და ბუდე-ყუთში გზის გაკვლევა არ იყო მოტივირებული საკვების ან სასმელი წყლის მიღებით, არამედ განპირობებული იყო მხოლოდ არაეთიოლოგიური პირობებიდან თავის დაღწევის მიზნით.

სისხლის რეოლოგიური თვისებების (სისხლის შეფარდებითი სიბლანტე და ერითროციტების აგრეგაცია) განსაზღვრის მიზნით ცდების ამ სერიის ცხოველთა ჯგუფებიდან, რამოდენიმე ვირთაგვადან ავიღეთ სისხლის სინჯები. სინჯები საჭირო იყო აგრეთვე თავისუფალი რადიკალების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, რისთვისაც ამ შემთხვევაშიც გამოყენებული იქნა იტალიური ხელსაწყო „FRAS-5“ (ფირმა H&D).

ლაბირინთში დასწავლის პროცესის და ავტომატიზირებული ქცევის გამომუშავების დასრულების შემდეგ ყოველმა ცხოველმა მიიღო მთელი სხეულის ჰიპერთერმული ექსპოზიცია (მაგალითად 38°C, ან 39°C ან სხვ.).

ცხოველთა მეხსიერებაზე მოცემული ტემპერატურით მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის შესაძლო მოქმედების

განსაზღვრის მიზნით, ჰიპერთერმული ექსპოზიციის მიღებიდან ერთი საათის შემდეგ ცხოველს ჩაუტარდა რეტესტირება მრავალსვლიან ლაბირინთში, რომელსაც იგი ჰიპერთერმულ ექსპოზიციამდე გადიოდა უშეცდომოდ და ავტომატიზირებულად რამოდენიმე წამის განმავლობაში. რეტესტირებისას ხდება დაშვებული შეცდომების რაოდენობის და მთელი ლაბირინთის გავლის დროის აღრიცხვა.

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ჩატარებიდან მეორე დღეს, ლაბირინთული ტესტების დასრულების შემდეგ რამდენიმე ცხოველიდან კვლავ ავიღეთ სისხლის სინჯები (სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლების და თავისუფალი რადიკალების განსაზღვრის მიზნით). ამით დავადგინეთ მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესაძლო ცვლილებების არსებობა და ოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციურ სტატუსი.

ჩამოთვლილი პროცედურების ციკლი გამეორდა ჰიპერთერმული ზემოქმედების ყოველი ტემპერატურული ზემოქმედების რეჟიმის პირობებში (რა თქმა უნდა ცხოველთა სხვა ექსპერიმენტულ ჯგუფებზე).

თეთრი ვირთაგვების ჯგუფებზე ჩავატარეთ მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ეფექტით გამოწვეული ცვლილებების კვლევა, მეხსიერებაზე და ცხოველების დასწავლის უნარებზე, რომლებიც მოთავსებულები იყვნენ სპეციალურ ჰიპერთერმულ კამერაში, ორი საათის განმავლობაში, მოძრაობის შეზღუდვის გარეშე. გამოყენებულ იქნა ტემპერატურის სამი პარამეტრი (38, 39 და 40°C) და ექსპერიმენტების ჩატარების სტრატეგია არ იყო დამოკიდებული ტემპერატურაზე.

ცდების ჩატარების თანმიმდევრობა:

1. ვირთაგვების პირველი ჯგუფი სწავლობდა ოპტიმალური გზის განსაზღვრას მრავალგანშტოებიან ლაბირინთში. ჰიპერთერმული

ზემოქმედება და სწავლის პროცესი გაგრძელდა მათ ქცევაში ავტომატიზმის განვითარებამდე;

2. სისხლის სიბლანტე განისაზღვრა, ერთროციტების აგრეგაციისა და სხვა რეოლოგიური თვისებების დადგენის მიზნით, ამ სერიების ცხოველების 10% –ს ავუღეთ სისხლის ნიმუშები;

3. თითოეულ ცხოველს ჩაუტარდა ორსაათიანი ჰიპერთერმია;

4. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ეფექტის დასადგენად, ცხოველებში ხელახლა ვიკვლიეთ ლაბირინთში ჰიპერთერმული ზემოქმედებიდან ორი საათის შემდეგ, ერთი დღის შემდეგ და ბოლოს, ჰიპერთერმიიდან ერთი კვირის შემდეგ (ფიქსირდება სრული გავლის დრო და ლაბირინთის გავლის დროს დაშვებული შეცდომების რაოდენობა).

5. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ზემოქმედების შემდეგ მეორე დღეს ცხოველებიდან კიდევ ერთხელ იქნა აღებული სისხლის ნიმუშები (ლაბირინთში ტესტირების დასრულების შემდეგ) სისხლის ფარდობითი სიბლანტის, ერთროციტების აგრეგატობისა და სხვა რეოლოგიური პარამეტრების დასადგენად.

6. სისხლის პლაზმის სიბლანტე შევისწავლეთ კაპილარულ ვისკოზიმეტრის მეშვეობით. კაპილარის დიამეტრი დაახლოებით 1,8 მმ. პლაზმის ნიმუშების გადაადგილებას იწვევს მხოლოდ სიმძიმის ძალა, რომელიც დაკავშირებულია შესასწავლი პლაზმის დონეების სხვაობასთან (დამატებითი წნევის გამოყენების გარეშე).

7. მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ეფექტი ცხოველთა დასწავლის პროცესზე (ცდების ამ სერიაში სისხლის რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი რადიკალების ანალიზი არ ჩატარებულა, რადგან ცდების წინა სერიაში იგივე ტემპერატურულ რეჟიმებში ეს მონაცემები უკვე დადგენილი იყო).

განსხვავებით პირველი სერიის ცდებიდან ცხოველებმა ამ სერიაში ჯერ მიიღეს ჰიპერთერმული ზემოქმედება და მეორე დღიდან დაწყებული, გაიარეს ლაბირინთული ტესტები მისი ოპტიმალური ტრაექტორიით გავლის დასწავლაზე. ამ სერიაშიც გამოყენებული

იყო მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ყველა ტემპერატურული რეჟიმი, როგორც ექსპოზიციის ხანგრძლივობით, ისე ტემპერატურის დონეებით.

პირველი და მეორე სერიის ცდებში მიღებული შედეგების შედარებითა ანალიზმა საშუალება მოგვცა დაგვედინა მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის ეფექტი ცხოველებში დასწავლის და მეხსიერების პროცესების მიმდინარეობაზე.

კვლევის შემდგომი სტრატეგია იყო აზოტის ოქსიდის და სისხლის რეოლოგიური თვისებების როლის გარკვევა ცხოველთა ქცევაში მთელი სხეულის ჰიპერთერმიით გამოწვეული ცვლილებებში. ამ მიზნით ყველა ზემოთ აღწერილ ექსპერიმენტულ პირობებში (იგივე ტემპერატურული რეჟიმებით) ცდები ჩატარდა შემდეგი ნაწილობრივი ცვლილებების ფონზე (ანუ ცდების დაწყებამდე 15-20 წუთით ადრე ცხოველებზე მოვახდინეთ შემდეგი ზემოქმედებები:

1. აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არასელექციური ინჰიბირება, გამოწვეული ნიტრო-L-არგინინ მეთილის ეთერით (L-NAME).
2. ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) სელექციური ინჰიბირება ამინოგუანიდინით.
3. აზოტის ოქსიდის სინთაზას წინასწარი, ნიტრო-L-არგინინ-მეთილის ეთერით არასელექციური ინჰიბირების და აზოტის ოქსიდის დონორის L-არგინინის კომბინირებული მოქმედება.

### **ცდების ჩატარების თანმიმდევრობა**

ჰიპერთერმიული ზემოქმედებისათვის ცხოველები 2 საათის განმავლობაში თავსდებოდა სპეციალურ ჰიპერთერმიულ კაბინაში (მასში გადაადგილების თავისუფლების შეზღუდვის გარეშე).

ექსპერიმენტები ჩატარდა თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვების ჯგუფებზე (წონა 200-250 გრ.): პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო (ხელუხლებელი ცხოველები), მეორე ჯგუფმა 2 საათის განმავლობაში მიიღო ჰიპერთერმიული ზემოქმედება (WBH) 40°C ტემპერატურაზე. ცხოველთა მესამე ჯგუფმა მიიღო L/NAME-ს

ინტრაპეროტონული ინექცია (30 მგ/კგ) ჰიპერტენზიული ზემოქმედების დაწყებამდე 15-20 წუთით ადრე, ხოლო მეოთხე ჯგუფს გაუკეთდა L-არგინინის ინექცია (300 მგ/კგ) ასევე 15-20 წუთით ადრე ჰიპერტენზიამდე. ყველა ექსპერიმენტში, საჭირო პროცედურების დასრულებიდან ერთი საათის შემდეგ, თითოეული ცხოველისგან აღებული იქნა სისხლის ნიმუშები და ჩატარდა ანალიზი ოქსიდანტების და ანტიოქსიდანტების მოქმედების აქტივობაზე.

ეს გაზომვები ჩატარდა FRAS5 ანალიზატორის (H&D, პარმა, იტალია) გამოყენებით, რამაც თავისუფალი რადიკალების კონცენტრაციის რაოდენობრივი გაზომვის საშუალება მოგვცა.

როგორც მიღებულმა შედეგმა გვიჩვენა, ზომიერი ჰიპერტენზია (40°C) იწვევს თავისუფალი რადიკალების (dROM) კონცენტრაციის მნიშვნელოვან ზრდას, მაგრამ ეს ხდება ნორმის ფარგლებში, ამასთან ერთად, საიმედოდ იკლებს, (მაგრამ ასევე ნორმის ფარგლებშია), ანტიოქსიდანტური მოქმედების (PAT) საზღვრები. ეს საკმაოდ ლოგიკურია, ვინაიდან თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ზრდამ, რაც ჰიპერტენზიის დროს ხდება, ბუნებრივად უნდა გამოიწვიოს ანტიოქსიდანტური აქტივობის დონის შემცირება. მაგრამ ამ კვლევის მთავარი საკითხია აზოტის ოქსიდის როლის გარკვევა dROM და PAT- ის ამ ცვლილებებში.

როგორც ზემოთ მოცემული მონაცემებიდან ჩანს, როდესაც ჩვენ ვზომავდით dROM-ს WBH პირობებში, როგორც L-NAME-თან, ასევე L-Arginine-თან ერთად (ეს არის არსებითად ორი აგენტი, რომელთა გავლენა NO-ს შემცველობაზე უნდა იყოს ურთიერთსაწინააღმდეგო) dROM-ის დონე პრაქტიკულად დარჩა WBH- ის მოქმედებებში მიღწეულ ფარგლებში. რაც შეეხება PAT-ს, მისი დონე საიმედოდ გაიზარდა სუფთა ჰიპერტენზიის პირობებში მიღებულ დონემდე, მაგრამ იგივე იყო, როდესაც ვიყენებდით კომბინაციას L-NAME ან L-Arginine-თან ერთად.

ამრიგად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მთელი სხეულის ზომიერი ჰიპერთერმიის დროს აზოტის ოქსიდი არ მოქმედებს როგორც თავისუფალი რადიკალების კონცენტრაციის, ასევე ანტიოქსიდანტების აქტივობის (PAT). დონეებზე, მაგრამ ვიმეორებთ, რომ ეს ყველაფერი ხდება 40 გრადუსიანი ჰიპერთერმიის დროს.

#### **4.1. წყალბადის პეროქსიდით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ქცევითი ცვლილებების კვლევის შედეგები**

ცდები ამ სერიაშიც ჩატარდა თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვების საკონტოლო (10 ცხოველი) და 2 ექსპერიმენტულ ჯგუფზე: შესაბამისად (10 და 10).

წყალბადის ზეჟანგით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ექსპერიმენტული მოდელის სახით ჩვენ გამოვიყენეთ მისი 0.05% და 0.1% წყალხსნარის მიცემა ცხოველებისადმი სასმელი წყლის მაგივრად. ეს ხსნარები ცხოველების ორმა ჯგუფმა (პირველი - 0.05% ხსნარს, ხოლო მეორე - 0.1%) მიიღო 30 დღის განმავლობაში ქცევითი ცდების დაწყებამდე და განაგრძო მიღება ცდების დასრულებამდე.

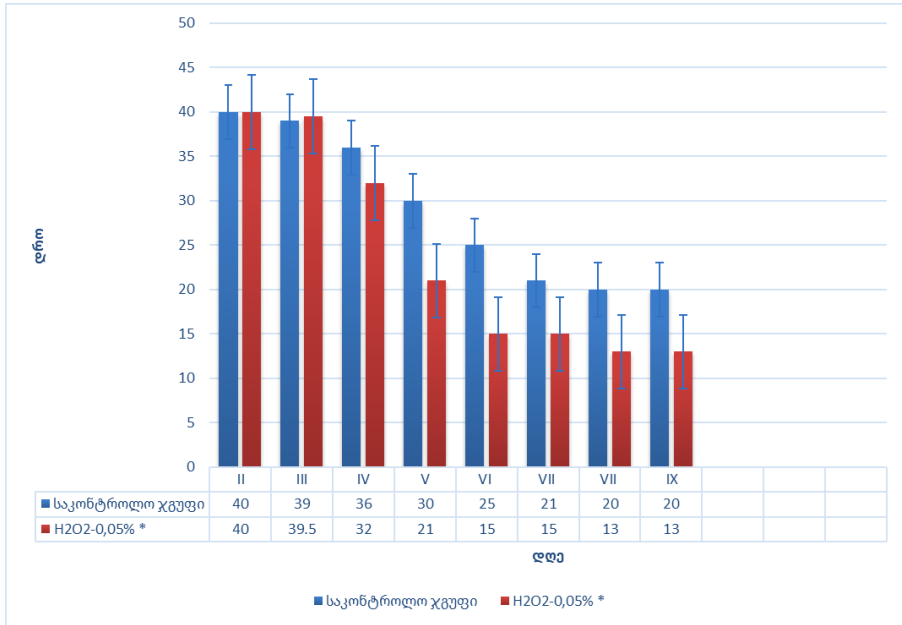
ამ შემთხვევაშიც ქცევითი ცდები ჩატარდა მრავალსვლიანი ლაბირინთის გამოყენებით. აქაც აღვრიცხეთ **სისხლის რეოლოგიური თვისებების და თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა** - რათა გაგვეჩვენა გამოიწვევდა თუ არა წყალბადის ზეჟანგის მიღება ამ მაჩვენებლების რაიმე სახის ცვლილებას.

სქემა 1-ში წარმოდგენილია ძირითადი შედეგები, მიღებული საკონტოლო და ექსპერიმენტული (0.05% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ჯგუფების ცხოველების ქცევის დაკვირვებისას მრავალსვლიან ლაბირინთში. წარმოდგენილ სქემაზე ნათლად არის დემონსტრირებული წყალბადის ზეჟანგით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესის ჰორმეზული ეფექტის ქცევითი გამოვლენა (რაც, როგორც უკავე აღინიშნა, ადრე იყო ნანახი მხოლოდ

დროზოფილებზე). როგორც ამ სქემაზე ვხედავთ, წყალბადის ზეჟანგით გამოწვეულმა ოქსიდაციურმა სტრესმა პრაქტიკულად ორჯერ (კონტროლთან შედარებით) დააჩქარა ცხოველების მიერ ლაბირინთის სრული გავლა. ამასთან ერთად საჭიროა ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ დაშვებული შეცდომების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფისგან და ამიტომ არ ჩავთვალეთ საჭიროდ შესაბამისი გრაფიკის წარმოდგენა. ანუ, წყალბადის ზეჟანგით ინდუცირებულმა ოქსიდაციურმა სტრესმა გამოიწვია ცხოველთა ლოკომოტორული აქტივობის თითქმის ორჯერადი აჩქარება (საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რაც გარანტირებულად შეიძლება ჩავთვალოთ ჰორმეზული მექანიზმის ჩართვის ნათელ გამოვლენად. ასეთივე შედეგი ნანახი იქნა ადრე. როგორც უკვე აღინიშნა, დროზოფილების ქცევაში, როდესაც მათი ფრენის სიჩქარე დრამატულად აჩქარდა წყალბადის ზეჟანგით მოქმედების შედეგად.

ექსპერიმენტულ ცხოველთა მეორე ჯგუფში (16 ცხოველი), როგორც უკვე იყო ნახსენები, ჩვენ გამოვიყენეთ  $H_2O_2$  0.1% ხსნარი. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია სქემა 2-ზე. როგორც ვხედავთ, ცხოველთა ამ ჯგუფში ცდების მეშვიდე დღიდან მოხდა ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ჰორმეტული ეფექტის მკვეთრი დარღვევა და ასევე მკვეთრად შემცირდა მოტორული აქტივობა - განსხვავებით პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებისაგან ტესტირების მე-9 დღეს ლაბირინთის სრული გავლის საშუალო დრო ამ ჯგუფში თითქმის რვაჯერ გაიზარდა.

## ლაბირინთში გავლის დრო

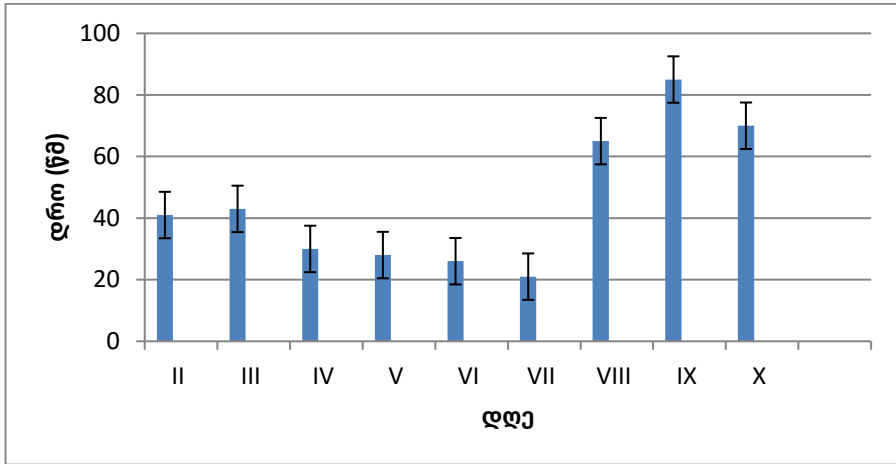


სქემა 1. ლაბორინტის გავლის საშუალო დრო (წუთებში) საკონტროლო და 0.05% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ცხოველთა ჯგუფების მიერ. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \*P<0.05, საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

მეთოდურ ნაწილში აღნიშნული იყო, რომ აგრეთვე ჩავატარეთ სისხლის ანალიზი ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის განსაზღვრის მიზნით (სქემა 3), ვინაიდან ამ ინდექსის ზრდამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გააუარესოს თავის ტვინის (და სხვა ორგანოების) სისხლით მომარაგება.

### ლაბორინტში გავლა H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,1%)

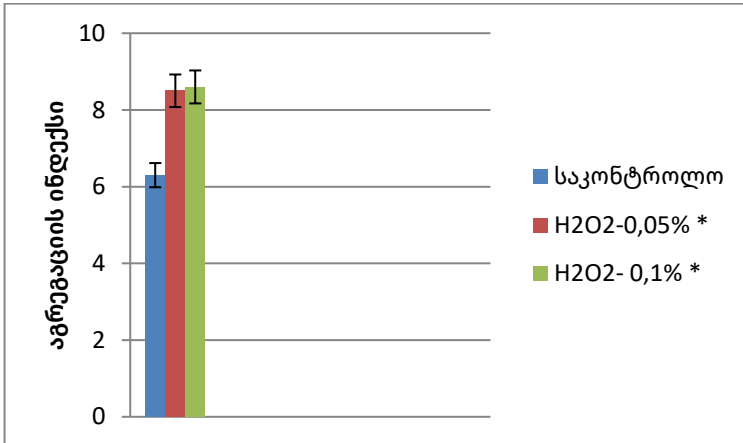




სქემა 2. ლაბირინთის გავლის სრული დროის ცვლილება ცხოველთა მეორე ექსპერიმენტულ ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ წყალბადის ზეჟანგის 0.1%-იან წყალხსნარს. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

როგორც სქემა 3-ზე მოტანილი მონაცემები მოწმობს (წარმოდგენილია აღნიშნული ინდექსის საშუალო მნიშვნელობები საკონტროლო და ორივე ექსპერიმენტულ ჯგუფში), წყალბადის ზეჟანგის ორივე გამოყენებული კონცენტრაციის წყალხსნარის მიღებამ უმნიშვნელოდ გაზარდა აგრეგაციის ინდექსის მნიშვნელობა: თუ საკონტროლო ჯგუფში ის შეადგენდა  $6.3 \pm 1.2$ , ექსპერიმენტულ ჯგუფში, რომელშიც ცხოველები სასმელი წყლის ნაცვლად 30 დღის განმავლობაში ქცევითი ცდების დაწყებამდე და ცდების განმავლობაში მომდევნო 10 დღის განმავლობაში იღებდნენ წყალბადის ზეჟანგის 0.05% ან 0.1% წყალხსნარს, ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი უმნიშვნელოდ გაიზარდა საკონტროლო მნიშვნელობასთან შედარებით და გახდა  $8.5 \pm 1.4$ , რამაც არ მოგვცა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საკონტროლო მნიშვნელობასთან შედარებით. ასევე არ იქნა მიღებული სარწმუნო სხვაობა არც მეორე ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სადაც ინდექსის მნიშვნელობა იყო  $8.6 \pm 2.1$ . თავისთავად ცხადია, რომ არც თვით

ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის ამ პარამეტრის მიხედვით ასევე არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა.



სქემა 3. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი აღრიცხული საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებში. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

საჭიროდ მიგვაჩნია კიდევ ერთხელ ხაზგასმით აღვნიშნოთ, რომ არცერთ ექსპერიმენტულ პარადიგმაში არ იქნა გამოვლენილი რაიმე სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ცხოველების მიერ ლაბირინთული ტესტის პირობებში დასწავლის პროცესში დაშვებული შეცდომების თვალთახედვით. მაგრამ პრინციპული სხვაობა, როგორც მოტანილი მონაცემები მოწმობს აღინიშნა მხოლოდ ცხოველების ლოკომოტორულ აქტივობაში, ანუ ლაბირინთის სრული გავლისთვის დახარჯული დროის მხრივ.

როგორც მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების ანალიზი გვიჩვენებს:

1. წყალბადის ზეჟანგით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ჰორმონის ფენომენის აღმოცენებას და ცხოველების ლოკომოტორული აქტივობის სტიმულირებას, როდესაც მისი კონცენტრაცია სასმელ წყალში არ აღემატება 0.05%-ს და მიღების ხანგრძლივობა კი - 1 თვეს. არ არის გამორიცხული, რომ თუ ცდები გაგრძელდებოდა მომდევნო დღეების

განმავლობაშიც ეს ეფექტი დაირღვეოდა, ვინაიდან წყალბადის ზეჟანგს ახასიათებს ორგანიზმში აკუმულაციის თვისება.

2. როგორც მოსალოდნელი იყო, წყალბადის ზეჟანგის კონცენტრაციის გაორმაგებამ სასმელ წყალში გამოიწვია ჰორმეზის ფენომენის ქცევითი გამოვლენის დარღვევა, რასაც ადგილი ჰქონდა მისი შეყვანიდან მხოლოდ ცდების მე-9 დღეს, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ მართლაც ჰორმეზის ფენომენის გამოვლენა იყო ცხოველთა ლოკომოტორული აქტივობის გაძლიერება და იმასაც, რომ წყალბადის ზეჟანგს ახასიათებს ორგანიზმში აკუმულაციის თვისება.

#### **4.2. ცხოველთა მეხსიერებისა და რეოლოგიური თვისებების კვლევა**

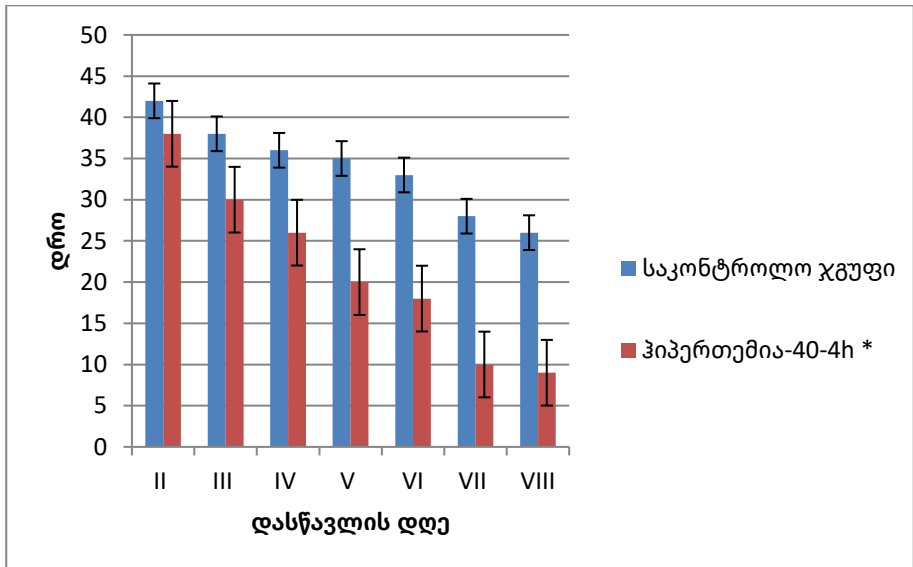
ამ კვლევის პირველი ეტაპის დასრულებამ საშუალება მოგვცა მიგველო სანდო ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ რა გავლენას ახდენს WBH დასწავლის პროცესზე მრავალსვლიან ლაბირინთში, სპეციალური ჰიპერთერმიის კაბინაში სამი განსხვავებული ტემპერატურის ზემოქმედების შემდეგ.

შემდგომი ექსპერიმენტის შედეგების ანალიზამდე მიზანშეწონილად მიგვაჩნია აღვნიშნოთ თავის ტვინის ტემპერატურის ცვლილებების რამდენიმე მნიშვნელოვანი ფაქტი ჰიპერთერმიული კაბინის (HC) შიგნით ტემპერატურის ცვლილებებთან დაკავშირებით.

კერძოდ, თავის ტვინის ტემპერატურის შესახებ - საქმე ისაა, რომ თუ ტემპერატურას ჰიპერთერმულ კაბინაში (HC) 44-45°C-მდე გავზრდით, ტვინის ქსოვილში ტემპერატურა არ იცვლება და შენარჩუნებულია დაახლოებით 36-36.5°C ინტერვალში, თუმცა HC-ში ტემპერატურის შემდგომი ზრდა იწვევს ტვინის ტემპერატურის ზრდას და როდესაც იგი მიაღწევს დაახლოებით 41°C დონეს - ცხოველი, როგორც წესი, იღუპება. ამრიგად, HC-ში 38, 39 და 40°C ზემოქმედების შემთხვევაში, ცხოველების ტვინის ტემპერატურა მკვეთრად არ იცვლება მაშინაც კი, თუ WBH ზემოქმედება რამდენიმე საათს გაგრძელდება.

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში ჩვენ შევისწავლეთ ცხოველების დასწავლის უნარი ლაბირინთში 2 და 4 საათის განმავლობაში ჰიპერთერმული ზემოქმედების შემდეგ 38, 39 და 40°C ტემპერატურაზე. ყველაზე გამოხატული შედეგები მივიღეთ 40°C-ით 4 საათის ზემოქმედების შემთხვევაში: ლაბირინთის გავლის საერთო დრო (საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით (სქემა 4) და 38 და 39°C ტემპერატურაზე გამოვლენილი) მნიშვნელოვნად შემცირდა.

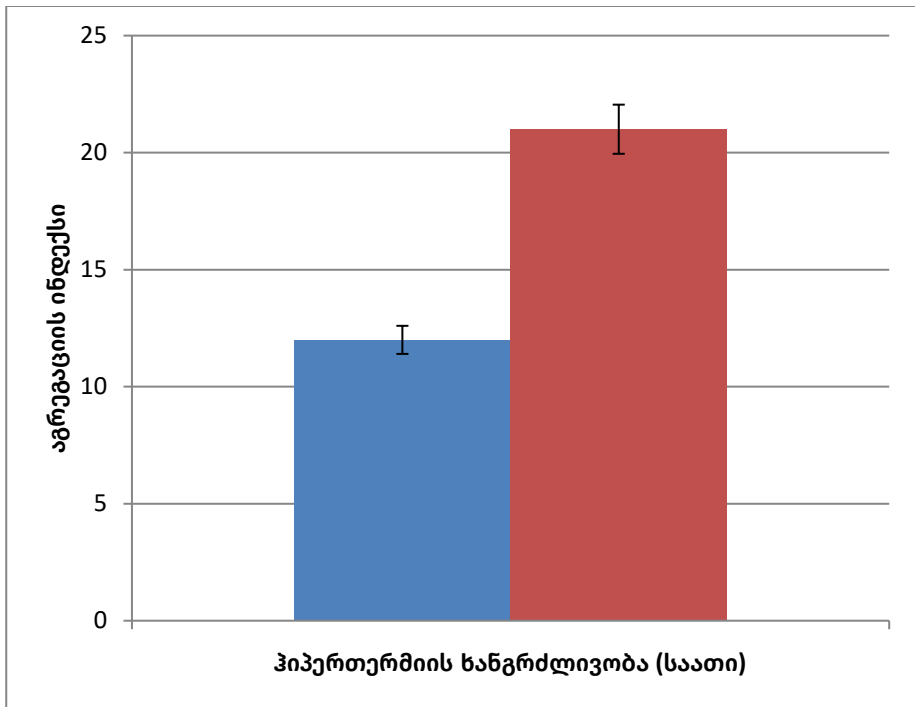
საინტერესო შედეგები მიღებულია ზემოხსენებულ ექსპერიმენტულ პირობებში სისხლის რეოლოგიური თვისებების დადგენის შემდეგ. ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი ტემპერატურაზე მნიშვნელოვნად დამოკიდებული პარამეტრია. მისი ცვლილებები ხდება 4 საათის განმავლობაში WBH ზემოქმედების დროს სხვადასხვა ტემპერატურაზე (მაგალითად, 38°C მოცემულია სქემა 5).



სქემა 4. ლაბირინთის გავლის დრო საკონტროლო და WBH ექსპერიმენტული (4 საათი, 40°C) ჯგუფის ტესტი ცხოველებისთვის.

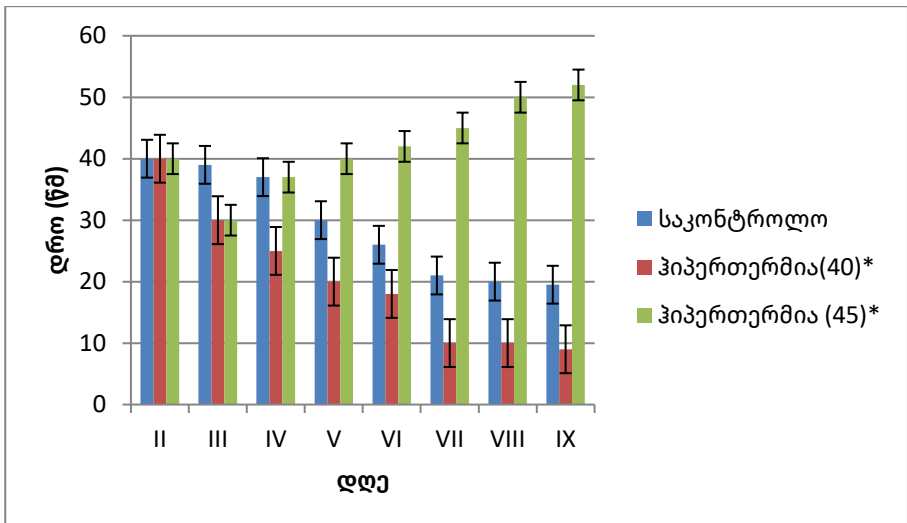
მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

ხაზგასმით უნდა აღვნიშნოთ, რომ ექსპოზიციის ხანგრძლივობის მიუხედავად, ჩვენ არ დაგვიფიქსირებია რაიმე მნიშვნელოვანი სტატისტიკური ცვლილება ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის დონეზე, გამოწვეული WBH ზემოქმედებით (38, 39 და 40°C). იგივე უნდა ითქვას WBH-ის მეხსიერების პროცესების ცვლილებებთან დაკავშირებით. ცხოველებს, რომლებმაც ლაბორინტში მიაღწიეს "ავტომატური" ქცევის დონეს, არ შეუცვლიათ ამგვარი ქცევა WBH (38, 39 ან 40°C) ზემოქმედების შემდეგ. როგორც ზემოთ მოვიხსენიეთ, ყველაზე მკაფიო შედეგები მივიღეთ 40°C-ზე 4 საათის ზემოქმედების შემდეგ.



სქემა 5. დროითი დამოკიდებულების ცვლილებები ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსში. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

ლაბირინთის გავლის დრო (საკონტროლო ცხოველებთან და 38 და 39°C ტემპერატურაზე მყოფ ცხოველებთან შედარებით) მნიშვნელოვნად შემცირდა და ამ ფაქტს ვთვლით, როგორც WBH ჰორმონის ეფექტის კარგად გამოხატულ ქცევით გამოვლინებას. ქცევითი აქტივობის ძალზე მნიშვნელოვანი ზრდა, რომელიც მიზნად ისახავს არაეთიოლოგიური პირობებისგან თავის დაღწევას ჟანგვითი სტრესის საპასუხოდ (ჰიპერთერმული ზემოქმედებით გამოწვეული), ჩვენი აზრით, მიუთითებს იმაზე, რომ ამ შემთხვევაში გამოწვეული სტრესის დოზა იყო ჰორმონის მექანიზმების სტიმულირებისთვის. საჭირო ფარგლებში, იმის გათვალისწინებით, რომ ცხოველის ქცევაში ყველაზე შესამჩნევი ცვლილებები შეინიშნებოდა 40°C ტემპერატურაზე ზემოქმედების შემდეგ, ჩვენ ყურადღებას ვაქცევთ ამ ტემპერატურას, მაგრამ მიღებული შედეგების თანახმად, 45°C ტემპერატურის გამოყენება სქემა 6 გვიჩვენებს ჰიპერთერმიის კამერაში მომატებული ტემპერატურის (45°C-მდე) გავლენას ცხოველების ტესტირებული ჯგუფების ქცევაზე.



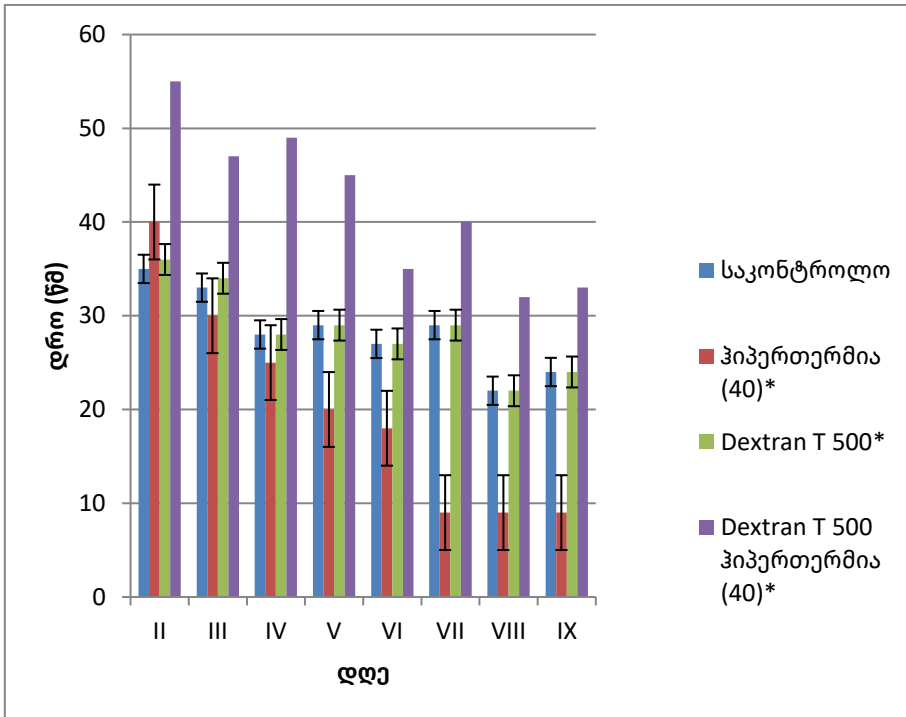
სქემა 6. ლაბირინთის გავლის დრო კონტროლისა და ტესტირებული ცხოველების WBH-ზე (40 და 45°C)

ჯგუფებისათვის. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

როგორც ვხედავთ, ტესტირების მესამე დღიდან ცხოველთა ამ ჯგუფის ქცევა მკვეთრად განსხვავდებოდა და  $45^{\circ}\text{C}$  ჰიპერთერმიის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ცხოველებს 50 წამზე მეტი დასჭირდათ (5-ჯერ მეტი ვიდრე  $40^{\circ}\text{C}$ -ს შემთხვევაში, და 2,6 – ჯერ მეტი ვიდრე საკონტროლო ჯგუფი) ლაბირინთის გავლისთვის. ყველა განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო ( $p < 0.01$ ). ამრიგად, ტესტირების მესამე დღიდან ჩაიშალა ჰიპერთერმიის ზემოქმედება  $45^{\circ}\text{-ზე}$ . ჩვენ ვხედავთ, რომ ჰორმეზის მთავარი იდეა (გამოწვეული სტრესის დოზაზე დამოკიდებული ეფექტი) ძალიან მკაფიოდ გამოიკვეთა.

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში ჩვენ შევეცადეთ გამოგვევლინა ხელოვნურად შეცვლილი (გამწვავებული) სისხლის რეოლოგიური თვისებები, რომლებიც გამოწვეულია მაღალი მოლეკულური დექსტრან T-500-ის 10%-იანი ხსნარის ინიექციით, ლაბირინთური ექსპერიმენტებით კომბინირებულ და WBH ზემოქმედების გარეშე ( $40^{\circ}\text{C}$ ) ცხოველების ქცევა ტესტირებულ ოთხ ჯგუფში ( $4 \times 16$  ცხოველი). როგორც ნაჩვენებია სქემა 7-ზე, საკონტროლო და დექსტრანული ინიექციური ჯგუფების ქცევა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება. ცხოველების ჯგუფმა, რომლებსაც ჰიპერთერმია ( $40^{\circ}\text{C}$ ) დაექვემდებარა, მკვეთრად გამოხატა ჰორმეზული მოქმედება, ხოლო დექსტრან T-500-ის ინიექციით გამოწვეული გამწვავებული სისხლის სიბლანტის მქონე ცხოველების იგივე ტემპერატურის ზემოქმედებამ მნიშვნელოვნად შეცვალა (და სტატისტიკურად დაადასტურა) რომ ჰორმეზის ლიკვიდაცია მოხდა. ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა ასევე აჩვენა, რომ ყველა გამოკვლეულ ეფექტს აქვს საკმაოდ ძლიერი ერთფეროვანი დამოკიდებულება სითხის ზემოქმედების დოზაზე გაზომილი პარამეტრების ფართო სპექტრში და მათი განზომილებიანი კომბინაციები საკმარისად დაბალი ექსპოზიციის დოზებშიც კი ლეტალური და ქველეტალური დონისგან არიან

ძალიან შორს. ამიტომ მათ შეუძლიათ მოგვევლინონ არა მხოლოდ როგორც ჰორმეზისის და იმუნური დამცავი მექანიზმების სტიმულირების ეფექტური საშუალება, არამედ ტოქსიკურობის შესამოწმებლად პრაქტიკულად უვნებელი მეთოდი ექსპერიმენტული ცხოველების გამოყენებით.



სქემა 7. საკონტროლო, WHB (40°C), დექსტრან T500 მიღებულ და დექსტრან T500 + WHB (40°C) ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ცხოველების ლაბირინთში გავლის დრო. მონაცემები მიღებულია საშუალო ± SD. \*P<0.05, საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

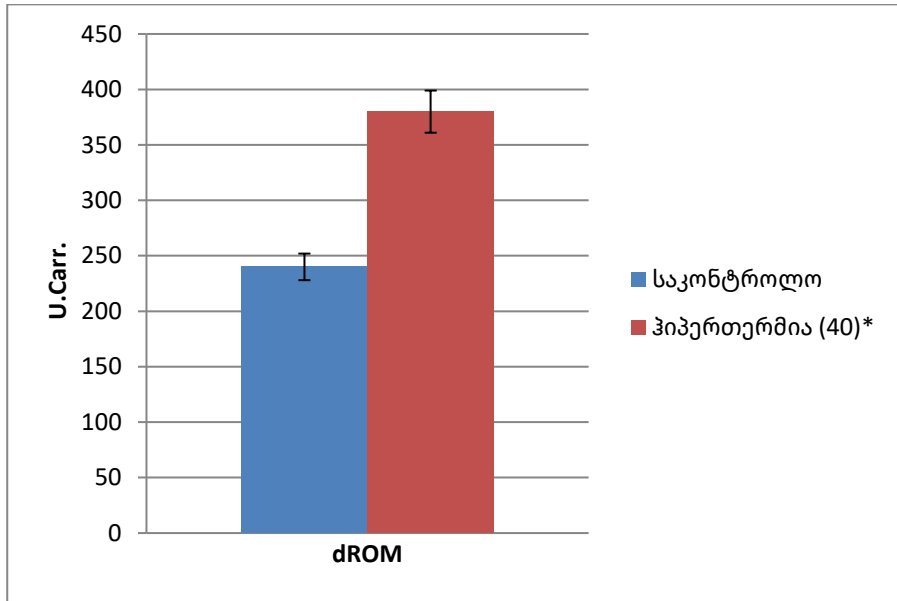
#### 4.3. აზოტის ოქსიდის კვლევის შედეგები

დადგენილი სტანდარტების თანახმად, 250-300 U.Carr (dROM) ითვლება ნორმად, 301-320 დიაპაზონი არის საზღვარი ნორმალურ



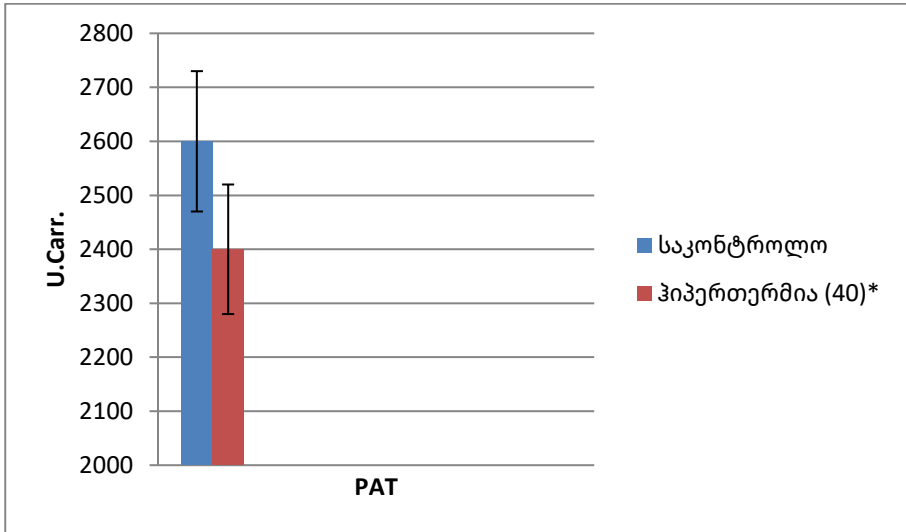
და მომატებულ დონეებს შორის, 321-340 - დაბალი ჟანგვითი სტრესი, 341-400 - საშუალო დონე, 401-500 - მაღალი დონე და 500-ზე მეტი - ძალიან მაღალი ჟანგვითი სტრესი.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ WBH-ის 2 - საათიან 40-გრადუსიანმა დოზამ გაზარდა dROM, მაგრამ ნორმალური დონის ფარგლებში (სქემა 8).



სქემა 8. თავისუფალი რადიკალების (რეაქტიული ჟანგბადის მეტაბოლიტები - dROM) კონცენტრაციის გაზომვის შედეგად მიღებული მონაცემები ინტაქტურ ცხოველებში და ცხოველებში, რომლებიც ექვემდებარებოდნენ WBH-ს ორი საათის განმავლობაში 40C° ტემპერატურაზე. მონაცემები მიღებულია საშუალო ± SD. \*P<0.05, საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

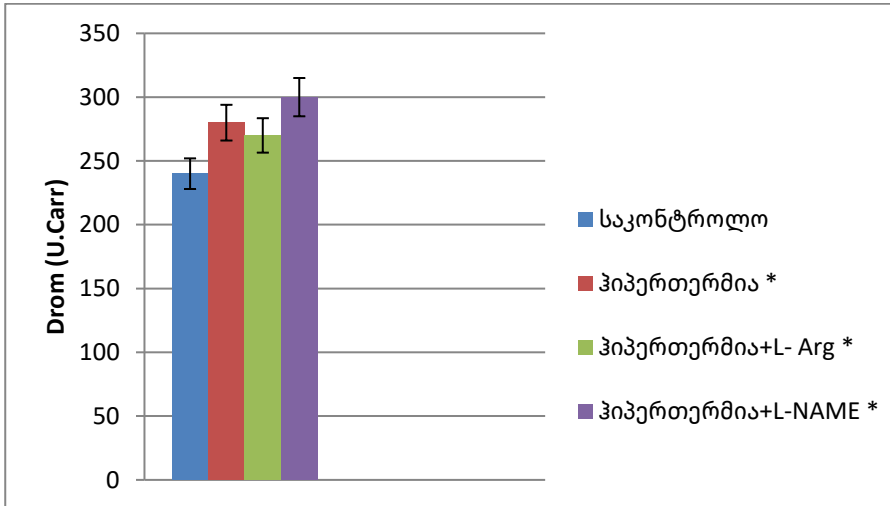
რა მოხდა ზემოთ აღწერილ პირობებში ანტიოქსიდანტების (პლაზმის ანტიოქსიდანტები - PAT) აქტივობასთან დაკავშირებით? როგორც ჩანს, უცვლელია ვირთაგვების (სქემა 9) წარმოდგენილი მონაცემებიდან, PAT- ის საშუალო დონე იყო 2593 +/- 260 და 40 - გრადუსიან WBH- 2285 +/- 250 - ზე - PAT- ის დონე შემცირდა.



სქემა 9. პლაზმის ანტიოქსიდანტების რაოდენობის განსაზღვრა ინტაქტურ და 40°C ჰიპერთერმია მიღებულ ცხოველებში. მონაცემები მიღებულია საშუალო ± SD. \*P<0.05, საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

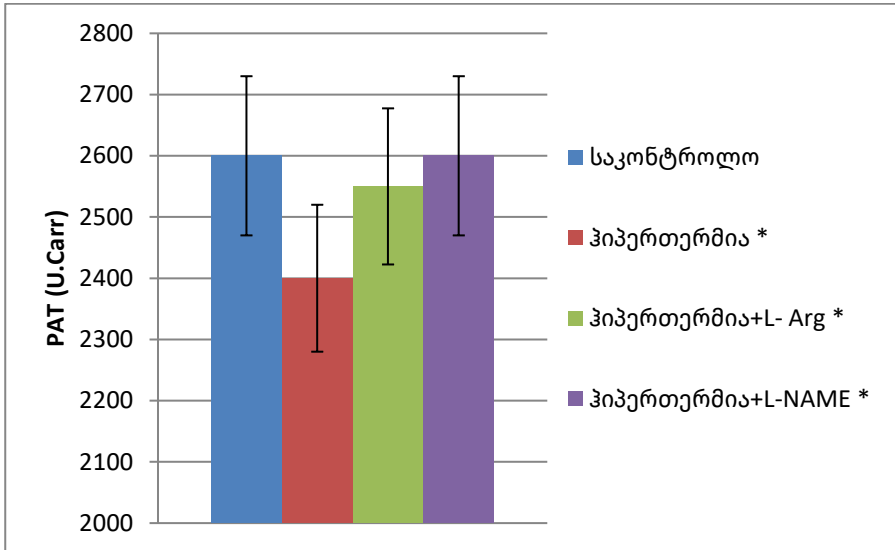
რა სტანდარტები აქვს ამ ინდიკატორს? თუ PAT- ის დონე 2800 U.Carr- ზე მეტია - ეს ითვლება ძალიან მაღალ დონედ; 2200-2800 - განიხილება, როგორც ნორმალური დონე; 2000-2200 არის სასაზღვრო ხაზის დიაპაზონი, 1800-დან 2000-მდე ოდნავ დეფიციტური მდგომარეობაა, ხოლო 1800-ზე ნაკლებად გამოხატული დეფიციტის სტატუსია. ამ მონაცემების საფუძველზე, ჩვენს შემთხვევაში ინტაქტურ ცხოველებში PAT- ის დონე ნორმალურ დიაპაზონში იყო, WBH-ის ზემოქმედების შემდეგ იგი შემცირდა, მაგრამ მაინც ნორმალურ დიაპაზონში იყო.

რა მოხდა გაზომილ ინდექსებთან დაკავშირებით, როდესაც აზოტის ოქსიდის არა-სელექციური ინჰიბიტორი L-NAME და NO დონორი (L-Arginine) შეიტანება ცხოველებზე ჰიპერთერმისთან ერთად? სქემა 10-ზე ნაჩვენებია მონაცემები მიღებული dROM დონის ცვლილებებთან დაკავშირებით.



სქემა 10. სქემაზე წარმოდგენილია რეაქტიული აზოტის მეტაბოლიტების დონის განსაზღვრა ინტაქტურ, ჰიპერტენზია მიღებულ, ჰიპერტენზია + L-NAME და ჰიპერტენზია მიღებულ+L-Arginine ინექცია ჩატარებულ ცხოველებში. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

როგორც ვხედავთ (სქემა 10) პრაქტიკულად, არ შეიმჩნევა მნიშვნელოვანი ცვლილებები dROM-ის დონეზე, როდესაც ჰიპერტენზიული გამოვლენის დროს ჩვენ მივიღეთ L-NAME ან L-arginine. გვიჩვენებს მონაცემებს PAT ცვლილებების შესახებ, რომლებიც მივიღეთ იმავე ექსპერიმენტულ პირობებში. ორივე შემთხვევაში (WBH + L-NAME და WBH + L-Arginine) PAT-ის დონე გაიზარდა, მაგრამ მაინც ნორმალურ დიაპაზონში იყო (სქემა 11).



სქემა 11. პლაზმის ანტიოქსიდანტების რაოდენობის განსაზღვრა ინტაქტურ, ჰიპერტენზია მიღებულ, ჰიპერტენზია მიღებულ + L-NAME და ჰიპერტენზია მიღებულ + L-Arginine ინექცია ჩატარებულ ცხოველებში. მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

ერიტროციტების აგრეგაციის ინდექსის მნიშვნელობების სტატისტიკური მონაცემები მოტანილია ცხრილში 1, სადაც წარმოდგენილია ამ მაჩვენებლის მნიშვნელობები ნორმალურ (ოთახის ტემპერატურის პირობებში - 25-27°C) და აგრეთვე 40°C პირობებში.

| Te ტემპერატურა C° | საკონტროლო     | L-NAME *        |
|-------------------|----------------|-----------------|
| 25-27             | 1,4 $\pm$ 0,2  | 1,82 $\pm$ 0,13 |
| 40                | 29,2 $\pm$ 1,9 | 9,38 $\pm$ 0,1  |

ცხრილი 1. ერიტროციტების აგრეგაციის ინდექსის საშუალო სტატისტიკური მნიშვნელობები და სტანდარტული შეცდომა ნორმისა და მთელი სხეულის ჰიპერტენზიის პირობებში.

მონაცემები მიღებულია საშუალო  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$ , საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში.

ცნობილია, რომ L-NAME-ს ინტრაპერიტონულმა შეყვანამ აზოტის ოქსიდის პროდუცირების მნიშვნელოვანი შემცირების (ან ბლოკადის) გარდა შესაძლოა გამოიწვიოს სისხლის ნაკადის ინტენსივობის მკვეთრი დაცემა და სისტემური არტერიული წნევის მკვეთრი მატება. (~60%-ით) [Bor-Kucukatay et al., 2000].

უნდა აღინიშნოს, რომ e-NOS ნორმის პირობებში არეგულირებს სისხლძარღვთა ბაზალურ ტონუსს (Moncada et al., 1991). სხეულის ტემპერატურის მატების საპასუხოდ NO ასევე ჩართულია ნეიროგენული თერმორეგულატორული ვაზოდილატაციის განხორციელებაში (Taylor, Bishop, 1993).

ამრიგად, შეიძლება ითქვას, რომ აზოტის ოქსიდი არის თერმორეგულაციის მექანიზმის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი, როგორც თავის ტვინში თერმორეგულაციის თვალსაზრისით, არამედ მთელი ორგანიზმისთვის. ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი კი არის ერთ-ერთი საკმაოდ მნიშვნელოვანი მაჩვენებელი, რადგან, როგორც უკვე აღინიშნა, სისხლის რეოლოგიურ თვისებებს დიდი როლი აქვთ სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობასა და, შესაბამისად ტემპერატურული ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. აგრეგაციის მაჩვენებელი კი დიდად არის დამოკიდებული ტემპერატურაზე (Lim et al., 2009), ამ უკანასკნელის გავლენა კი შესამჩვევია სისხლის პლაზმის სიბლანტეზე და ერთროციტების ურთიერთქმედებაზე, რაც ხელს უწყობს მათ აგრეგაციას (Neumann et al., 1987).

### **მიღებული შედეგების განხილვა**

ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ შესწავლილ პირობებში მთელი სხეულის ჰიპერთერმია ხელს უწყობს ტემპერატურაზე დამოკიდებული დასწავლის პროცესებს და არ ცვლის მეხსიერების პროცესებს. გამოვლენილია ტვინის ტემპერატურის აუტორეგულაციის ფუნქციონი და მთლიანი სხეულის ჰიპერთერმიის გამოყენებულმა

ზემოქმედებამ 45°C-მდე არ გამოიწვია ცხოველის ტვინის ტემპერატურის შეცვლა. ერთროციტების აგრეგაციულობის ანალიზმა გამოავლინა მისი ზემოქმედება ტემპერატურაზე დამოკიდებულ ზრდაზე, ხოლო ერთროციტების დეფორმაცია პრაქტიკულად ნორმალურ დონეზე რჩება. ბიოსამედიცინო თვალსაზრისით, ტერმინი "ჰორმეზისი" აღწერს ფენომენებს, როდესაც ტოქსინების ან ნებისმიერი სხვა სტრესორების დაბალი დოზების საპასუხოდ, სხეულში ვითარდება პოზიტიური რეაქცია (ბიოლოგიური თვალსაზრისით), როგორც ადაპტაციური სტრესი. ბოლო წლებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ინტერესი ჰორმეზისის ფენომენისადმი და გაკეთდა უამრავი მცდელობა ფიზიკური, ქიმიური და ფსიქოლოგიური მექანიზმების გამოსაძიებლად (მაგ. რადიაციული ჰორმეზისის - დაბალი დოზების რადიოაქტიური ზემოქმედების დამცავი ეფექტი). ცოცხალი ორგანიზმების მდგრადობა სტრესებისადმი მისი სიცოცხლისუნარიანობის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია და აშკარაა, რომ ამ წინააღმდეგობის ფორმირების მექანიზმების შესწავლას პრინციპულად მნიშვნელოვანი ხასიათი აქვს [Michalski A.I., Novoseltsev V.N., 2005].

ასე რომ, უანგვითი სტრესი არის "მდგომარეობა, როდესაც დაუანგვა აჭარბებს ანტიოქსიდანტურ სისტემებს სხეულში, მათ შორის წონასწორობის დაკარგვით"[Yoshikawa T., Naito Y., 2002]. ოქსიდაციური სტრესი მონაწილეობს მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში, მაგრამ მას ასევე შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს უჯრედშიდა სიგნალის ტრანსდუქციის, ფიზიოლოგიური ადაპტაციისა და რეგულირების პროცესებში. დ. ჰარმანის თეორიის მიხედვით [Harman, D. Hildebrandt B., 2002], ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დაბერების პროცესებში. მრავალ ნაშრომში მოცემულია ამ თეორიის შემდგომი განვითარება, რომლებიც ამტკიცებენ, რომ თავისუფალმა რადიკალებმა შეიძლება მნიშვნელოვნად შეუწყოს

ხელი მეტაბოლურ ჯანმრთელობას და სიცოცხლის ხანგრძლივობას [Ristow M, Schmeisser S., 2011].

ეს ეფექტი ცნობილია როგორც მიტოქონდრიული ჰორმეზისი (მიტოჰორმეზისი). ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მიღებული შედეგების ანალიზი საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში დავინახეთ ჰორმეზისის ფენომენის ქცევითი გამოვლინებები. ქცევითი აქტივობის ძალზე მნიშვნელოვანი ზრდა, რომელიც მიზნად ისახავს არაეთიოლოგიური პირობებისგან თავის დაღწევას ოქსიდაციური სტრესის საპასუხოდ გამოწვეული ჰიპერთერმული ზემოქმედებით.

ჩვენი აზრით, ამ შემთხვევებში გამოწვეული სტრესის დოზა იყო ჰორმეზული მექანიზმების სტიმულირებისთვის საჭირო დიაპაზონში. იმისათვის, რომ დავრწმუნდეთ, რომ ჰორმეზისის ფენომენთან გვაქვს საქმე, ჩვენ გამოვიყენეთ ჰიპერთერმიის ზემოქმედების უფრო მაღალი დოზა (45°C).

და ბოლოს, ჩვენ დავაკვირდით ამ ფენომენის მოშლას და ქცევის დაჩქარება ჩაანაცვლა ცხოველის მოძრაობის კარგად გამოხატულმა შენელებამ, რაც დამახასიათებელია ჰორმეზისის ფენომენისთვის, რომელიც აჩვენებს დადებით ეფექტს დაბალ დოზებზე და უარყოფით ეფექტს სტრესორის მაღალ დოზებზე.

ჰიპერთერმული ზემოქმედება შეიძლება იყოს სიმსივნის ქსოვილის ადგილობრივი ჰიპერთერმიის დროს ძალიან ეფექტური სიმსივნის საწინააღმდეგო მეთოდი, რადგან პირველ ეტაპზე ეს იწვევს ქსოვილებში ჟანგბადის ზრდას (რაც ვარზურგის და პასტერის ეფექტების ერთობლივი მოქმედების თანახმად, არ არის ხელსაყრელი პირობა სიმსივნური უჯრედებისთვის) და შემდეგ ეტაპებზე ხდება ერიტროციტების აგრეგაციის მომატება და სისხლის სიბლანტის გაუარესება, რაც იწვევს სიმსივნის ქსოვილში სისხლის ნაკადის სწრაფ შენელებას და შეჩერებას (როგორც ეს დაფიქსირდა 45°C შემთხვევაში), გლუკოზის მომარაგების დარღვევას და უჯრედების სიკვდილს.

მთელი სხეულის ჰიპერთერმიის დროს, ჩვენი შედეგების მიხედვით, ტემპერატურა არ უნდა აღემატებოდეს 40°C-ს, როდესაც RBC-ის გაზრდილი აგრეგაციის დონე კვლავ საშუალებას იძლევა სისხლის მიმოქცევა შენარჩუნდეს მთელ ორგანიზმში ნორმალურ დონეზე (მუშაობს ჰორმეზული ეფექტი) და ჰიპერთერმული ყველა სხვა სარგებელი, ექსპოზიცია კვლავ მოქმედებს.



## დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები

ჰორმეზული მექანიზმების სტიმულირება შეიძლება გამოყენებულ იქნას არა მხოლოდ სხვადასხვა სახის სტრესორებთან ადაპტაციისთვის, არამედ მრავალი პათოლოგიური პროცესის (მათ შორის კიბოს) წარმატებული მკურნალობისთვის;

WHB 40°C – ზე შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ერთ – ერთი ყველაზე ეფექტური ფაქტორი ჰორმეზული მექანიზმის ამოქმედებისათვის, განსაკუთრებით კიბოს კლინიკებში, მაგრამ ის არ უნდა იქნას გამოყენებული მაღალ და დაბალ ტემპერატურაზე; სიმსივნის ქსოვილების ლოკალიზებული ჰიპერთერმია 41-45°C ტემპერატურაზე არის კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობის უფრო ეფექტური მეთოდი, ვიდრე WBH;

ყველა შემთხვევაში, როდესაც ჩვენ ვიყენებთ ჰორმეზულ მექანიზმს, როგორც ადაპტაციისთვის, ასევე სამედიცინო დახმარების მიზნით, აუცილებელია დავრწმუნდეთ, რომ გამოყენებული დოზები არ აღემატება ჰორმეზურ დიაპაზონს.

ქცევითი და სისხლის რეოლოგიის ეფექტის ფიქსაცია და ინტერპრეტაცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა სინთეზური და ბუნებრივი ნივთიერებების ტოქსიკურობის შესამოწმებლად (მათ შორის ფარმაცევტული საშუალებები, ანტივირუსული და ანტიმიკრობული საშუალებები, ინსექტიციდები / აკარიციდები / ფუნგიციდები / ჰერბიციდები და ა.შ.), როგორც ყველაზე თანამედროვე ტესტირების მეთოდოლოგია. როგორც შედეგებიდან ჩანს, ზომიერი ჰიპერთერმია (40°C) კი იწვევს თავისუფალი რადიკალების (dROM) კონცენტრაციის მნიშვნელოვან ზრდას (მაგრამ ნორმის ფარგლებში), ამასთან, საიმედოდ იკლებს, მაგრამ ასევე ნორმის ფარგლებშია, ანტიოქსიდანტური მოქმედების (PAT). ეს საკმაოდ ლოგიკურია, ვინაიდან თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ზრდამ, რაც ჰიპერთერმიის დროს ხდება, ბუნებრივად უნდა გამოიწვიოს ანტიოქსიდანტური აქტივობის დონის შემცირება. მაგრამ ამ

კვლევის ერთ-ერთი ამოცანაა აზოტის ოქსიდის როლის გარკვევა dROM და PAT- ის ამ ცვლილებებში.

როგორც ზემოთ მოცემული მონაცემებიდან ჩანს, როდესაც ჩვენ ვზომავდით DROM-ს WBH პირობებში, როგორც L-NAME-თან, ასევე L-Arginine-თან ერთად (ეს არის არსებითად ორი აგენტი, რომელთა გავლენა NO-ს შემცველობაზე უნდა იყოს ურთიერთსაწინააღმდეგო) dROM-ის დონე პრაქტიკულად დარჩა WBH-ის მოქმედებებში მიღწეულ ფარგლებში.

რაც შეეხება PAT-ს, მისი დონე საიმედოდ გაიზარდა სუფთა ჰიპერტენზიის პირობებში მიღებულ დონეზე, მაგრამ ეს იგივე იყო, როდესაც ვიყენებთ კომბინაციას L-NAME ან L-Arginine- თან.

### **ამრიგად, მოკლედ შეიძლება დავასკვნათ შემდეგი:**

1. ჰიპერტენზია თითქმის ყოველთვის გამოიყენება კიბოს თერაპიის სხვა ფორმებთან ერთად, როგორცაა ქირურგია, სხივური თერაპია და ქიმიოთერაპია.
2. ჰიპერტენზიამ შეიძლება ზოგიერთი კიბოს უჯრედი უფრო მგრძობიარე გახადოს დასხივების მიმართ, ან ზიანი მიაყენოს სხვა კიბოს უჯრედებს, რომლებზეც არ მოქმედებს რადიაცია.
3. ნაკლებად ცნობილია მთელი სხეულის ჰიპერტენზიის (WBH) დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებსა და სისხლის რეოლოგიურ თვისებებზე შესაძლო ზეგავლენის შესახებ. სწორედ ამ საკითხების კვლევა წარმოადგენდა მოცემული ნაშრომის მიზანი, ხოლო კვლევის პროცესში წარმოიშვა ახალი სამიზნეები, რომელთა შესწავლამ გამოავლინა მთელი სხეულის ჰიპერტენზიის ახალი, მანამდე უცნობი სამკურნალო პოტენციალი. ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე ჰიპერტენზიულ კამერაში ექსპოზირების პირობებში მრავალსულიან ლაბირინთში ქცევით მაჩვენებლებზე დაკვირვების და სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლების გაზომვის გამოყენებით ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა ცხადყო, რომ:

WBH შეიძლება გამოყენებულ იქნეს, როგორც ჰორმეზული ფენომენის წარმოქმნის და განვითარების ერთ-ერთი ეფექტური ფაქტორი.

4. ყველა შემთხვევაში, როდესაც ჩვენ ვიყენებთ WBH-ს, როგორც ჰორმეზული ფენომენის „გამშვებ ტრიგერს“, ონკოლოგიურ ან სხვა სახის კვლევებში პრინციპულად მნიშვნელოვანია, რომ ჰიპერთერმის ტემპერატურული ინტერვალი იყოს „ჰორმეზული დიაპაზონის“ ფარგლებში. ეს უაღრესად მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ჰორმეზული მექანიზმის ეფექტურობისათვის, არამედ სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლების შესაბამისი ნორმის ფარგლებში შესანარჩუნებლად.

## გამოქვეყნებული პუბლიკაციები

1. „Study of behavioral changes induced by oxidative stress“, International Journal of Progressive Sciences and Technologies Vol 30, No 1, 2021
2. „Oxidative stress effect on memory and learning processes and blood rheological properties caused by hyperthermia of the whole body in white rats“, Вестник науки и образования, No 15 (118), 2021
3. „Hormesis effect of radon nanoparticle in Tskaltubo water on audiogenic seizures in rats of the Krushinsky-Molodkina line" კატეგორია: სამეცნიერო - მეთოდური ნაშრომი, დეპონირების დამადასტურებელი მოწმობა 25.10.2021
4. „Whole Body Hyperthermia Induced Phenomenon of Hormesis“ (Experimental Study) Bulletin of the GEORGIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 14, no. 4, 2020
5. „The role of the Nitric Oxide System in the development of Oxydative Stress in conditions of Whole Body Hyperthermia“, IV International Congress of Georgian Ivane Beritashvili Society of Physiologists, September 23-25, 2019 Tbilisi, Georgia

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Assaad W, Kozhaya L, Araysi S, Panjarian S, Bitar FF, Baz E, El-Sabban ME, Dbaibo GS. Ceramide and glutathione define two independently regulated pathways of cell death initiated by p53 in Molt-4 leukaemia cells. *Biochem J.* Dec 15;376(Pt 3):725-32; 2003
2. Allen R.G., Oxidative stress and superoxide dismutase in development, aging and gene regulation. *Age.*, 21, 47-76, 1998
3. Aloni-Grinstein R, Schwartz D., Rotter V. Accumulation of wild-type p53 protein upon irradiation induces a G2 arrest-dependent immunoglobulin light chain gene expression. *EMBO J.*, 14, 1392-1401, 1995
4. Arnold W. P., Mittal C. K., Katsuki S., Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 74, p.3203-3207., 1997
5. Bakker A., J. Van Der Zee, G. Van Tienhoven, H. P. Kok, C. R. N. Rasch, H. Crezee, *Int. J. Hyperthermia* **36**, 1023, 2019
6. Barnett S. A. Naming and Taming // *The Story of Rats: Their Impact on Us, and Our Impact on Them.* — Allen & Unwin,— P. 21–23, 2002
7. Barry Halliwell, Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *National Library of Medicine*, p. 1-7, January, 2007
8. Basu S. F2-isoprostanes in human health and diseases: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2008;**10**(8):1405–1434. doi: 10.1089/ars; 2008
9. Bear Mark F., Connors Barry W., Paradiso Michael A. - *Neuroscience exploring the brain*, pp. 162, 2011
10. Beckman J.S., Chen J., Crow J.P., Ye Y.Z. in *Progress in Brain Research.*, ed. Seil, F.J. (Elsevier, Amsterdam). v. 103, -. 371-380, 1994
11. Behrouzkhia, Z. Joveini, B. Keshavarzi, N. Eyvazzadeh, R. Z. Aghdam, *Oman Med. J.* **31**, 89., 2016

12. Besse H.C., Barten-van Rijbroek A.D., van der Wurff-Jacobs K.M.G., Bos C., Moonen C.T.W., Deckers R. Tumor Drug Distribution after Local Drug Delivery by Hyperthermia, In Vivo. *Cancers*. doi: 10.3390/cancers11101512 ., 11:1512., 2019
13. Bishop F. W., Lehman E., and Warren S. L., “A comparison of three electrical methods of producing artificial hyperthermia,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 104, no. 11, p. 910–915, 1935
14. Bor-Kucukatay M., Ö. Yalcin, O. Gökalp, D. Kipmen-Korgun, A. Yesilkaya, A. Baykal, Bourdon E., Blache D. The importance of proteins in defense against oxidation. *Antioxid Redox Signal*, 3: p. 293-311, 2001
15. Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I , "Oxidative stress in schizophrenia". *Curr Neuropharmacol*. 9 (2): p. 301–12. doi:10.2174/157015911795596595., 2011
16. Brennan Dan, What Is Hyperthermia for Cancer Treatment? Cancer Center, Web Med, June 02, 2021
17. G. Bruggmoser, S. Bauchowitz, R. Canters, H. Crezee, M. Ehmann, J. Gellermann, U. Lamprecht, N. Lomax, M. B. Messmer, O. Ott, S. Abdel-Rahman, R. Sauer, M. Schmidt, A. Thomsen, R. Wessalowski, G. Van Rhooon, *Strahlenther. Onkol.* **187**, 605., 2011
18. Bruchey Aleksandra K. and. Gonzalez-Lima F. Behavioral, Physiological and Biochemical Hormetic Responses to the Autoxidizable Dye Methylene Blue, pp. 72-79, 2008
19. Bruchey A., Gonzales-Lima, Neurometabolic mechanisms for memory enhancement and neuroprotection of methylene blue, US National Library of Medicine, National Institute of Health, 2008
20. Buonocore G., Perrone S., Longini M., et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatric Research*. **52**(1):46–49. doi: 10.1203/00006450-200207000-00010., 2002
21. Buonocore G., Perrone S., Longini M., Terzuoli L., Bracci R. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm

- hypoxic babies. *Pediatric Research*. **47(2):221–224.**, 2000  
doi: 10.1203/00006450-200002000-00012.
22. Calabrese E.J., Baldwin L.A. History of chemical hormesis // Human Experiment. Toxicol. Vol. 19. – P. 2 - 31., 2000
23. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis // Hum. Exp. Toxicol. Vol. 19, No 1. – P. 41 - 75., 2000
24. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer Sep*;20(9):p. 1351-1381.,1967
25. Chang D., Lim M., J. Goos, R. Qiao, Y. Y. Ng, F. M. Mansfeld, M. Jackson, T. P. Davis, M. Kavallaris, *Front. Pharmacol.* **9**, 831., 2018
26. Christersson L.A., Wikesjo U.M., Albin B., Zambon J.J., Genco R.J., 1987. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. II Correlation between immunofluorescence and culture techniques. *J. Periodontol.*, **58**, 540-545, 1987
27. Colis LC; Raychaudhury P; Basu AK ., "Mutational specificity of gamma-radiation-induced guanine-thymine and thymine-guanine intrastrand cross-links in mammalian cells and translesion synthesis past the guanine-thymine lesion by human DNA polymerase eta". *Biochemistry*. **47** (6): 8070–9. doi:10.1021/bi800529f. PMC 2646719. PMID 18616294., 2008
28. Cornelius C., Perrota R., Graziano A., Calabrese EJ., Calabrese V. Stress responses, vitagenes and hormesis as critical determinants in aging and longevity: Mitochondria as a “chi”. *Immunity and Aging*, 2013
29. Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ, et al: Low ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumors. *Radiology* 145:165, 1982
30. Coyle CH. Mechanisms of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in endothelial cells. Theses and Dissertation. 2004, <http://ir.uiowa.edu/etd/117>

31. Crezee Johannes, Franken Nicolaas A. P., and Oei Arlene L. Hyperthermia-Based Anti-Cancer Treatments, Mar; 13(6): 1240,2021
32. Cumberbatch E. P., *Diathermy—Its Production and Use in Medicine and Surgery*, London, UK, 1921.
33. Curto S., Aklan B., Mulder T., Mils O., Schmidt M., Lamprecht U., Peller M., Wessalowski R., Lindner L.H., Fietkau R., et al. Quantitative, Multi-institutional Evaluation of MR Thermometry Accuracy for Deep-Pelvic MR-Hyperthermia Systems Operating in Multi-vendor MR-systems Using a New Anthropomorphic Phantom. *Cancers*. 11:1709, 2019 doi: 10.3390/cancers11111709.
34. Datta N.R., Ordonez S.G., Gaip U.S., Paulides M.M., Crezee H., Gellermann J., Marder D., Puric E., Bodis S. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treat. Rev.* 41., p. 742–753., 2015 doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009
35. Delario A. J., “Methods of enhancing Roentgen-ray activity,” *Radiology*, vol. 25, p. 617–627, 1935
36. Doub H. P., “Osteogenic sarcoma of the clavicle treated with radiation and fever therapy,” *Radiology*, vol. 25, pp. 355–356, 1935
37. Dudits D., Ábrahám E., Miskolczi P., Ayaydin F, Bilgin M., Horváth V. G. Author Notes, Cell-cycle control as a target for calcium, hormonal and developmental signals: the role of phosphorylation in the retinoblastoma-centred pathway *Annals of Botany*, Volume 107, Issue 7, p.1193–1202, 2011
38. Dulie V., Kaufmann W.K., Wilson S.J., Tisty T.D., Lees E., Harper J.W., Elledge S.J., Reed S.I. p53-dependent inhibition of cyclin-dependent kinase activities in human fibroblast during radiation-induced G1 arrest. *Cell*, 76, 1013-1023, 1994
39. Dyson N.P., Howley P.M., Munger K., Hariow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*, 243, 934-937, 1989



40. Elming P.B., Soerensen B.S., Oei A.L., Franken N.A., Crezee J., Overgaard J., Horsman M.R. Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. *Cancers*; 11:60., 2019 doi: 10.3390/cancers11010060.
41. I. A. S. Elhelf, H. Albahar, U. Shah, A. Oto, E. Cressman, M. Almekkawy, *Diagn. Interv. Imaging* **99**, 349., 2018
42. El-Sabban F, Fahim MA, Al Homsy MF, Singh S. Dehydration and food deprivation exacerbate mouse cerebral responses to local hyperthermia. *Journal of Thermal Biology*. 20: 469-476. doi: 10.1016/0306-4565(95)00007-J, 1995
43. Epe, C., G. von Samson Himmelstjerna, M. Stoye, and T. Schnieder. Comparative molecular characterization of *Dictyocaulus viviparus* and *Dictyocaulus eckerti*. *Berliner und Mfinchener Tierarztliche Wochenschrift* 109:227-231., 1996.
44. Erika Weiss-Geissler. *Das andere Rattenbuch*. P. 147. — p. 459. 2004
45. Evans MD, Cooke ., "Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids". *BioEssays*. **26** (5):p.533 42. doi:10.1002/bies.20027. PMID 15112233., 2004
46. Falk M. H., Issels R. D. Hyperthermia in oncology *International Journal of Hyperthermia* 17:1, 2-6, 2001.
47. Ferreira Ana M., Minarrieta Lucía, Bervejillo MaríaLamas, Rubbo Homero, Nitro-fatty acids as novel electrophilic ligands for peroxisome proliferator-activated receptors, *Free Radical Biology and Medicine*, pp. 1654-1663, November 2012
48. *FEVER EXPERTS GATHER; Medical Conference on New Field of Therapy Opens Today*, p. 21, March 29, 1937
49. Flanagan et al., 1998 S.W. Flanagan, P.L. Moseley, G.R. Buettner Increased flux of free radicals in cells subjected to hyperthermia: Detection by electron paramagnetic resonance spin trapping *FEBS Lett.*, 431, p. 285-286, 1998

50. Fike et al., 1991; Sminia et al., 1994; Matsumi et al., 1994; Mitagvaria et al., 2016
51. M. De Filippo, U. Russo, V. R. Papapietro, F. Ceccarelli, F. Pogliacomì, E. Vaienti, C. Piccolo, R. Capasso, A. Sica, F. Cioce, M. Carbone, F. Bruno, C. Masciocchi, V. Miele, *Acta Biomed.* **89**, 175., 2018
52. Finkel T., Holbrook N.J, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, John Hopkins University, p.239-247, 2000
53. Förstermann U, Li H, Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. 164(2): p. 213-223, 2011
54. Fridovich, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. / I. Fridovich // *Annu. Rev. Biochem.* Vol. 64. - p. 97-112., 1995
55. Gavazzi S., H. M. W. Van Lier, C. Zachiu, E. Jansen, J. J. W. Lagendijk, L. J. A. Stalpers, H. Crezee, H. P. Kok, *Int. J. Hyperthermia* **37**, 992., 2020
56. Gazelle G. S. , Goldberg S. N., Solbiati L., Livraghi T., *Radiology* 2000, **217**, 633.
57. Giuliano Vince, Radiation hormesis, Anti-agingfirewalls, 7. September, 2012
58. Gorsdorf, S., Appel, K. E.,-Engeholm, C. & Obe, G. Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured chinese hamster cells *Carcinogenesis* **11**, 37-41, 1990
59. Greenacre S.A., Ischiropoulos H. Tyrosine nitration: localisation, quantification, consequences for protein function and signal transduction. *Free Radic. Res.* **34**:541-581., 2001
60. Crile G Jr., "The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice", *Mar*;23:372-80.,1963
61. Gryglewski R. J., Palmer R. M., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 320, 454-456. 1986

62. Groteau, D., Bohr V. / / J. Biol. Chem.— Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. / 1997.— Vol. 272.—Pp. 25409-25412.i154].
63. Grover D, Ford D, Brown C, Hoe N, Erdem A, et al. Hydrogen Peroxide Stimulates Activity and Alters Behavior in *Drosophila melanogaster*. PLOS ONE 4 (10): e7580. 2009 doi:10.1371/journal.pone.0007580.
64. Haim I. Bicher, Nazar Al-Bussam: Thermoradiotherapy with curative intent — Breast, head, neck and prostate tumors Архивная копия от 14 октября 2013 на Wayback Machine German Journal of Oncology, (Deutsche Zeitschrift für Onkologie) 38: 116—122, 2006
65. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T, "Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*". Redox Rep. 16 (1): p.17. doi:10.1179/174329211X12968219310756., 2011
66. Halliwell, Barry "Oxidative stress and cancer: have we moved forward?". Biochem. J. 401 (1): p.1–11., 2007
67. Hannon G, Hilger I. The Effects of Localized Heat on the Hallmarks of Cancer, Volume 4, Issue 7, 2021
68. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, Ames BN "DNA oxidation matters: the HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **95** (1): 288–293. Bibcode:1998PNAS...95..288H. doi:10.1073/pnas.95.1.288. PMC 1820 4. PMID 9419368, 1998
69. Helderman F.C.P.A., Löke D.R., Kok H.P., Oei A.L., Tanis P.J., Franken N.A., Crezee J. Variation in clinical application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A review. *Cancers*. doi: 10.3390/cancers11010078., 11:78., 2019
70. Hildebrandt Bert, et al., The cellular and molecular basis of hyperthermia, *J Biol Chem*;43(1):33-56, 2002
71. Hoidal J.R. Reactive oxygen species and cell signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 25: p.661-663, 2001

72. Huie RE, Padmaja S. *The reaction of NO with superoxide. Free Radic Res Commun* 18: 195–198. February 1993
73. Hyun-Jung Lim, Yong-Jin Lee, Jeong-Hun Nam, Seok Chung, Sehyun Shin, Temperature-dependent threshold shear stress of red blood cell aggregation, National Library of Medicine, pp.546-550, Oct 29. 2010
74. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S., Byrns R. E., Chaudhuri G. (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 84, p. 9265-9269., 1987
75. Ignarro L, Murad F. Nitric Oxide: Biochemistry, Molecular Biology, and Therapeutic Implications., *Advances in Pharmacology*. [Internet]. *Advances in Pharmacology*, Volume34, p. 1-516, 1995
76. J van der Zee Heating the patient: a promising approach? *Aug*;13(8):1173-84, 2002
77. Jobin Jose, Rajesh Kumar, Seetha Harilal, Githa Elizabeth Mathew, Della Grace Thomas Parambi, Ankitha Prabhu, Md. Sahab Uddin, Lotfi Aleya, Hoon Kim, Bijo Mathew, Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool., *Environmental Science and Pollution Research* volume 27, p. 19214–19225., 2020
78. Kerner T, Deja M, Ahlers O, Hildebrandt B, Dieing A, Riess H, et al. Monitoring arterial blood pressure during whole body hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand.*, May;46(5):p. 561-566., 2002
79. Khorobrykh, S.A. Photoproduction of Catalase-Insensitive Peroxides on the Donor Side of Manganese-Depleted Photosystem II: Evidence with a Specific Fluorescent Probe / S.A. Khorobrykh, A.A. Khorobrykh, D.V. Yanykin, B.N. Ivanov, V.V. Klimov and J. Mano // *Biochemistry*. –Vol. 50. – P. 10658–10665., 2011
80. Kim M., Kim G., Kim D., Yoo J., Kim D.K., Kim H. Numerical Study on Effective Conditions for the Induction of Apoptotic Temperatures for Various Tumor Aspect Ratios Using a Single

Continuous-Wave Laser in Photothermal Therapy Using Gold Nanorods. *Cancers*. doi: 10.3390/cancers11060764., 11:764. 2019

81. Klebanoff S J, Coombs R W, Viricidal effect of polymorphonuclear leukocytes on human immunodeficiency virus-1. Role of the myeloperoxidase system, 89(6):2014-7, 1992

82. Kok H.P., Cressman E.N.K., Ceelen W., Brace C.L., Ivkov R., Grüll H., ter Haar G., Wust P., Crezee J. Heating technology for malignant tumors: A review. *Int. J. Hyperth.* 37:p. 711–741, 2020 doi: 10.1080/02656736.2020.1779357.

83. Kok H.P., Groen J., Bakker A., Crezee J. Modelling Curved Contact Flexible Microstrip Applicators for Patient-Specific Superficial Hyperthermia Treatment Planning. *Cancers*. ;12:656., 2020 doi: 10.3390/cancers12030656.

84. Kroesen M., H. T. Mulder, J. M. L. Van Holthe, A. A. Aangeenbrug, J. W. M. Mens, H. C. Van Doorn, M. M. Paulides, E. Oomen-De Hoop, R. M. Vernhout, L. C. Lutgens, G. C. Van Rhoon, M. Franckena, *Radiother. Oncol.* 140, 2019

85. Kumar, A.; Lingadurai, S.; Jain, A.; Barman, N. R., *Erythrina variegata* Linn: A review on morphology, phytochemistry, and pharmacological aspects. *Pharmacognosy Review*, 4 (8): 147-152, 2010

86. Kurapati, R., Passananti, H.B., Rose, M.R., Tower, J. Increased hsp22 RNA levels in Drosophila lines genetically selected for increased longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55(11)pp 552-559., 2000

87. Lelli JL, Becks LL, Dabrowska MI, Hinshaw DB "ATP converts necrosis to apoptosis in oxidant-injured endothelial cells". *Free Radic. Biol. Med.* 25 (6): 694–702. doi:10.1016/S0891-5849(98)00107-5. PMID 9801070., 1998

88. Lee YJ, Shacter E "Oxidative stress inhibits apoptosis in human lymphoma cells". *J. Biol. Chem.* 274 (28): 19792–8. doi:10.1074/jbc.274.28.19792. PMID 10391922., 1999

89. Lennon SV, Martin SJ, Cotter TG ("Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli". *Cell*

- Prolif. **24** (2): 203–14. doi:10.1111/j.1365-2184.1991.tb01150.x. PMID 2009322. S2CID 37720004., 1991
90. Lewis DF. Oxidative stress: the role of cytochromes P450 in oxygen activation. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. Oct 1;77(10):1095-100, 2002
91. Lie X. Kim G. N., Yang J. et al. // Cell. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: Requirement for datp and cytochrome c /- Vol. 86. p. 147-157, 1996
92. Lim HJ, Lee YJ, Nam JH, Chung S., Shin S. J. *Biomech.*, 43, 3, p. 546-550, 2010
93. Longini Mariangela, Belvisi Elisa , Proietti Fabrizio , Bazzini Francesco, Buonocore Giuseppe, and Perrone Serafina., *Oxidative Stress Biomarkers: Establishment of Reference Values for Isoprostanes, AOPP, and NPBI in Cord Blood., Mediators Inflamm.* 1758432. Published online 2017 doi: 10.1155/2017/1758432
94. Luckey T.D. *Hormesis with ionizing radiation.* – Florida: Boca Raton,– p. 222., 1980
95. Luckey T.D. *Hormesis with Ionizing Radiation* // Tokyo: Boca Raton Publisher, CRC Press. — 1980.
96. Luckey T.D. *The evidence for radiation hormesis* // 21st Century Sci. Tech.. T. 9. — p. 12-20, 1996
97. Ludwig R., Teran F. J. , Teichgräber U. , Hilger I., *Int. J. Nanomed.* **12**, 1009., 2017
98. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. *Cell. Mol. Life Sci.* **77**, 2020
99. Lushchak V. I., *Contaminant-induced oxidative stress in fish: a mechanistic approach, Fish Physiology and Biochemistry* volume 42, 711-747, 2016
100. Marsh N., Marsh A. *A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology.* *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 27, 313-319., 2000

101. Mattson MP Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. BELLE Newsletter, 13, 2, 6-14, 2005
102. Mchedlishvili. G. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 30, 179-180, 2004
103. Medvedev O., Amanepesov K., Sultanov G. Comparative analysis systemic and regional hemodynamics changes under heat stress // Constituent Congr. Int. Soc. for Pathophysiol. Kupio, p. 260-261, 1991
104. Michalski A.I., Novoseltsev V.N. . Quantitative analysis and modeling of aging, morbidity and mortality. Gerontol. Success, 17, 117-12, 2005
105. Minotti G., Menna P., SalvatoreUi E. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. // Pharmacol. Rev.. — Vol. 56. —p. 185-229., 235, 2004
106. Mitagvaria N. et al., Possible mechanism of hyperemia in the skin caused by non-painful mechanical pressure, Georgian medical news, p. 83-88, 2015
107. Mitagvaria, Bicher, Cerebral Blood flow regulation, Nova Science, New York, NY, USA, 2009; Bruchey, Gonzales-Lima Mitagvaria et al., 2018
108. Mitagvaria N, Lazrishvili I., Devdariani M, Davlianidze L., Nebieridze M., Saginadze N., et al., Hormesis - a basis for homeostasis in the presence of stressors. An example of hyperthermic stress. Journal of Biological Physics and Chemistry, pp.187-193, 2015
109. Mitagvaria N., Bicher H., Lazrishvili I., Devdariani M., Nebieridze M. The role of Nitric Oxide in development of local Hyperthermia-induced morphological changes in cerebral tissue – an experimental study on rats. Proceedings of XXIX Meeting of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS), Cologne, Germany, September, 2010
- Moncada S., Palmer M., Higgs EA. Pharmacol. Rev., 43, p. 109-142, 1991
110. M. von Ardenne and W. Krüger, “Combined whole-body and local hyperthermia for cancer treatment: CMT selectotherm

- technique,” *Progress in Clinical and Biological Research*, vol. 107, pp. 705–713, 1982. Finkel, Holbrook, 2000
111. Nagelschmidt F., “The thermal effects produced by high-frequency currents, and the therapeutical uses of diathermic treatment,” *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 4, pp. 1–12, 1911
112. Napoli C., Paolisso G., Casamassimi A., Al-Omran M., Barbieri M., Sommesse L., Infante T., and Ignarro L. *J Am Coll Cardiol*. Jul, 62 (2) 89–9, 2013
113. Neumann F J, Schmid-Schönbein H, Ohlenbusch H, Temperature-dependence of red cell aggregation, pp.524-526, 1987
114. Nijs J, Meeus M, De Meirleir K., "Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: recent developments and therapeutic implications". *Man Ther*. 11 (3): 187–91. doi:10.1016/j.math.2006.03.008. PMID 16781183., 2006
115. Noctor G., Foyer C.H. Ascorbate and glutathione: Keeping Active Oxygen Under Control. // *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* V. 49. –P. 249-279., 1998
116. Noell KT, Woodward KF, et al: microwave induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumors. *Cancer* 45:638, 1980
117. Notter M., Thomsen A.R., Nitsche M., Hermann R.M., Wolff H.A., Habl G., Münch K., Grosu A.L., Vaupel P. Combined wIRA-Hyperthermia and Hypofractionated Re-Irradiation in the Treatment of Locally Recurrent Breast Cancer: Evaluation of Therapeutic Outcome Based on a Novel Size Classification. *Cancers* ; doi: 10.3390/cancers12030606., 12:606., 2020
118. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA, "Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease". *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65 (7): p.631–641. doi:10.1097/01.jnen.0000228136.58062.bf. PMID 16825950., 2006



119. Nunomura et al., Oxidative Stress and Neurodegeneration, New York Academy of Sciences., pp.585-587, 2005
120. Oei A.L., Kok H.P., Oei S.B., Horsman M.R., Stalpers L.J.A., Franken N.A.P., Crezee J. Molecular and Biological Rationale of Hyperthermia as Radio- and Chemosensitizer. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 163–164:84–97., 2020 doi: 10.1016/j.addr.2020.01.003
121. Ohnishi T., *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside* (Eds.: S. Kokura, T. Yoshikawa, T. Ohnishi), Springer, Singapore , p. 109– 114., 2016
122. Okatani Y., Wakatsuki A., Kaneda C // J. Pineal Res. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain - - Vol. 28. - pp. 89-96, 2000
123. Oldenburg S., van Os R., Oei B., Poortmans P. Impact of Technique and Schedule of Reirradiation Plus Hyperthermia on Outcome after Surgery for Patients with Recurrent Breast Cancer. *Cancers.* doi: 10.3390/cancers11060782., 11:782., 2019
124. Paffetti P., Perrone S., Longini M., et al. Non-protein-bound iron detection in small samples of biological fluids and tissues. *Biological Trace Element Research.* doi: 10.1385/BTER:112:3:221 112(3):221–232., 2006,
125. Palmer R. M., Ashton D. S., Moncada S. (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333, p. 664-666., 1988
126. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005;202(2):199–211. 2004; doi: 10.1016/j.taap. 06.021
127. Parsa C. J., Matsumoto A., Kim J. et al. // J. Clin. Invest. —A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. / — Vol. 112. — P. 999-1007., 2003
128. Perez C.A., Emami B.N., Nussbaum G. and Sapareto S., Hyperthermia. In: C.A. Perez and L.W. Brady, Editors, Principles and practice of radiation oncology 15:342, 1989

129. Perrone S., Tataranno M. L., Stazzoni G., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. **25**(12):2575–2578., 2012, doi: 10.3109/14767058.2012.718004.
130. Prasad B., Kim J. K. , Kim S., *J. Oncol.* 2019.
131. Premaratne S. et al., Neuronal nitric oxide synthase: expression in rat parietal cells, *American Journal of Physiology*, Published Online:01 FEB 2001
132. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM, Scully SP, Harrelson JM, Jones EL, et al. The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 45(4): p.941-949., 1999
133. Po-Yin Cheung, et al., Glutathione Protects Against Myocardial Ischemia-reperfusion Injury by Detoxifying peroxynitrite, *ISSUE 9*, p.1669-1678, September 01, 2000
134. Ramalingam Mahesh, Kim Sung- Jim, Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases, *National Library of Medicine*, pp. 891-910, August, 2012
135. Reiter R.J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol Sci*; 15: 246-250, 2000
136. Richard B. Weller, Yuedong Wang, Jingyi He, Franklin W. Maddux, Len Usvyat, Hanjie Zhang, Martin Feelisch, Peter Kotanko, *Biological Effects of Inhaled <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> in Beagles*, 178 (5): 447–467., 2012
137. Regier M., Chun F., *Deutsches Arzteblatt Int.* **112**, 412., 2015
138. Ristow Michael, Schmeisser Sebastian, Extending lifespan by increasing oxidative stress. *Free Radical Biol Med*, p.327-336, July 2011
139. Roemer RB. Engineering aspects of hyperthermia therapy. *Annu Rev Biomed Eng*;1(1):p.347-376., 1999
140. R. R. von Zeynek, E. von Bemd, and W. von Preysz, *Ueber Thermopenetration, klinische Wochenschrift*, Wien, Austria, 1908
141. Ryan T. P., Brace C. L., *Int. J. Hyperthermia* **33**, 3., 2017

142. Sakai A., Larcher W. Frost Survival of Plants. Responses and Adaptation to Freezing Stress. p.321, 1987
143. Schafer FQ, Buettner GR "Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple". *Free Radic. Biol. Med.* **30** (11): p.1191–1212. doi:10.1016/S0891-5849(01)00480-4. PMID 11368918., 2001
144. Schooneveldt G., Dobšiček Trefná H., Persson M., De Reijke T.M., Blomgren K., Kok H.P., Crezee H. Hyperthermia treatment planning including convective flow in cerebrospinal fluid for brain tumour hyperthermia treatment using a novel dedicated paediatric brain applicator. *Cancers.* 11:1183, 2019 doi: 10.3390/cancers11081183
145. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G., Gerson L. B., *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 30., 2016
146. Sharma S. K., Shrivastava N., Rossi F., Tung L. D., N. Thanh T. K., *Nano Today* **29**, 100795., 2019
147. Shoulders H. S., "Observations of the results of combined fever and X-ray therapy in the treatment of malignancy," *Southern Medical Association*, vol. 35, pp. 966–970, 1942
148. Shoulders H. S., E. L. Turner, L. D. Scott, and W. P. Quinn, "Preliminary report on the effect of combined fever and deep X-ray therapy in the treatment of far-advanced malignant cases," *The Journal of the Tennessee State Medical Association*, vol. 34, p. 9–15, 1941
149. Siauve N., Lormel C., *J. Phys.: Conf. Ser.* **395**, 012001., 2012
150. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*; **82**(2):291–295. 1997 doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004024.
151. K. S. Siveen, K. Prabhu, R. Krishnankutty, S. Kuttikrishnan, M. Tsakou, F. Q. Alali, S. Dermime, R. M. Mohammad, S. Uddin, *Curr. Vasc. Pharmacol.* **15**, 339., 2017
152. Soban Umar, Arnoud van der Laarse., Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart., 333(1-2), p.191-201., 2010

153. Sommerburg, T. Grune, H. Hampl et al. // *Nephrol. Dial. Transplant* Does long-term treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients?. — Vol. 13. — p. 2583 - 2587., 199, 1998.
154. Song CW, Patten MS, Chelstrom LM, Rhee JG, Levitt SH. Effect of multiple heatings on the blood flow in RIF-1 tumours, skin and muscle of C3H mice. *Int J Hyperthermia* Nov-Dec;3(6):p. 535-545., 1987
155. Southam C.M., Ehrlich J., Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology*, volume 33, pp. 517–541, 1943
156. Spirou S., Basini M., Lascialfari A., Sangregorio C., C. Innocenti, *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 8, 401., 2018
157. Suckow Mark A., Weisbroth Steven H., Franklin Craig L. *The Laboratory Rat* /. — Academic Press, p.928. 2005.
158. Sugden, D. Melatonin: binding site characteristics and biochemical and cellular responses. / D. Sugden // *Neurochem. Int.*— Vol. 24. —p. 147-157, 1994
159. Suvernev Alexey V., Ivanov Georgy V., Efremov Anatoly V., Tchervov R. Whole Body Hyperthermia at 43.5-44°C: Dreams or Reality? In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience 2013
160. Stefany B. A. Cau, et al., Differential modulation of nitric oxide synthases in aging: therapeutic opportunities, *National Library of Medicine* 25;3:218, Jan 30, 2012
161. Taylor WF, Bishop VS. *Am. J. Physiol.*, 264 (Heart Circ. Physiol.33), p.1355-1359. 1993
162. Udensi UK, Tchounwou PB., "Dual effect of oxidative stress on leukemia cancer induction and treatment". *J Exp Clin Cancer Res.* 33: 106. doi:10.1186/s13046-014-0106-5. PMC 4320640. PMID 25519934., 2014
163. Trefná H. D., H. D., Crezee H., Schmidt M. , D. Marder, U. Lamprecht, M. Ehmman, J. Hartmann, J. Nadobny, J. Gellermann, N. Van

- Holthe, P. Ghadjar, N. Lomax, S. Abdel-Rahman, C. Bert, A. Bakker, M. D. Hurwitz, C. J. Diederich, P. R. Stauffer, G. C. Van Rhoon, *Int. J. Hyperthermia* **33**, 471., 2017
164. Ülker Sibel, McMaster Dorothy, McKeown Pascal P., Bayraktutan Ulvi, Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation, *Cardiovascular Research*, Volume 59, Issue 2, p.488–500, 2003
165. Unsoeld M., Lamprecht U., Traub F., Hermes B., Scharpf M., Potkrajcic V., Zips D., Paulsen F., Eckert F. MR Thermometry Data Correlate with Pathological Response for Soft Tissue Sarcoma of the Lower Extremity in a Single Center Analysis of Prospectively Registered Patients. *Cancers*. ;12:959., 2020 doi: 10.3390/cancers12040959
166. Urano M., *Int. J. Hyperthermia* 15, 79., 1999
167. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage iv head and neck patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*; 28(1):p.163-169., 1994
168. Valko M, Morris H, Cronin MT "Metals, toxicity and oxidative stress". *Curr. Med. Chem.* 12 (10), 1161-2208 doi:10.2174/0929867053764635. PMID 15892631., 2005
169. Valko Marian, et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, p. 44-52, 2007
170. Vanden Hoek T.L., Becker L.B., Shao Z et al. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998; 272: 18092-18098.
171. Von Ardenne M, Krüger W. A possible way for general cancer and metastasis prevention? *J Cancer Res Clin Oncol* 111, S44 1986 <https://doi.org/10.1007/BF025799441986>

172. Vaupel P. et al., Microcirculatory and pH Alterations in Isotransplanted Rat and Xenotransplanted Human Tumors Associated with Hyperthermia, *Springer, Berlin, Heidelberg 1988*.
173. Warren S. L., “Preliminary study of effect of artificial fever upon hopeless tumor cases,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 33, p. 75, 1935. Westermarck F 1898, Gottschalk S 1898, Doyen E. 1910
174. Wei Z., Yang X., X. Ye, Q. et al., *Eur. Radiol.* 30, 2692., 2020
175. Weinberger Barry, Laskin Debra L., Heck Diane E., Laskin Jeffrey D The Toxicology of Inhaled Nitric Oxide *Toxicological Sciences*, Volume 59, Issue 1, p.5–16, 2001
176. Whitrow M., “Wagner-Jauregg and fever therapy,” *Medical History*, vol. 34, no. 3, p. 294–310, 1990.
177. Wiedemann GJ, d’Oleire F, Knop E, Eleftheriadis S, Bucsky P, Feddersen S, et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res* Oct;54(20):p. 5346-5350., 1994
178. Wink D.A., Kasparzak K.S., Maragos C.M., Eleapuri R.K., Misra M., Dunams T.M., Cebula T.A., Koch W.H., Andrews A.W., Allen J.S., Keefer L.K. *Science*, 254, 1001-1003, 1991
179. Witko-Sarsat V. Friedlander M, Advanced oxidation protein products as novel markers of oxidative stress in ischemia. *J. Neurochem*; 22: p.342-350, 2000
180. Wolin M.S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20: p.1430-1442, 2000
181. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* Aug;3(8):p.487-497., 2002
182. Yamakado K., Takaki H., Nakatsuka A., Yamaknaka T., Fujimori M., Hasegawa T., Uraki J., *Gastrointest. Intervention* 3, 35., 2014
183. Yang J., Wang J., Zhou H., Zhou Y., et al., *Endoscopy* 50, 751., 2018
184. Yoshikawa Toshikazu, Naito Yuji What Is Oxidative Stress? *JMAJ*, 45 p. 271–276, 2002

185. Yu C., Liu C., Wang S., Li Z., Hu H., Wan Y., Yang X. Hydroxyethyl Starch-Based Nanoparticles Featured with Redox-Sensitivity and Chemo-Photothermal Therapy for Synergized Tumor Eradication. *Cancers*. doi: 10.3390/cancers11020207., 11:207., 2019
186. Барабой, В.А. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин, Ю.Б. Кудряшов. – СПб.: Наука, 148с., 1992
187. Близначова Г. Н. докторская диссертация- «Окислительный стресс и система оксида азота у ферментативных животных при послеродовой адаптации и развитии болезней», с. 3-4; 284, 2010
188. Брюне Б., Сандау К., А. фон Кветен Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. Т. 63. - № 7. - С. 966-975. 1998
189. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / Вестн. Росс. АМН., № 4. – С. 3–5, 2000
190. Васильченко А.Н. Злокачественная гипертермия и время наркоза и операции // Клин. хирургия. № 12. С. 47–48, 1988
191. Веселов, А.П. Гормональная и антиоксидантная системы при ответе растений на тепловой шок: автореф. дис. доктора биол. наук. – М.: ИФР им. К.А. Тимирязева РАН, с. 39, 2001
192. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. – М.: ВИНТИ, Т. 29. – с. 249., 1999
193. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран //Биофизика. Т. 32, Вып. 5. - с. 830-844., 1987
194. Вулганов, А. А., Метаболизм железа и металлопротеиды, Вопросы медицинской химии.—Л<sup>1</sup> 3. — с. 2-6., 1988
195. Гродзинський Д. М., Шиліна Ю. В., Міхеев О. М., М. І. Гуца РАДІАЦІЙНИЙ ГОРМЕЗИС – РЕТРОСПЕКТИВА І СУЧАСНІСТЬ (Проблеми Безпеки Атомних Електростанцій І Чорнобиля Вип. 3 Ч. 2 2005

196. Гродзинский Д.М. Радиобиология растений. – Киев: Наук. думка, с. 384., 1989
197. Девятков Н. Д. Применение электроники в медицине и биологии. Электронная техника. Сер. СВЧ-техника. № 1 (455). С. 67-76, 1993.
198. Жарвид Э.А., Фрадкин С.З., Безручко В.Н. Комбинированное и комплексное лечение больных злокачественной меланомой (стадии с применением гипертермии) // Вопросы онкологии. № 3. с. 52–57, 1986.
199. Жак Жуана. Гиппократ Ростов-на-Дону: Феникс с. 35-42., 1997
200. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Оксидативный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК "Наука/Интерпериодика", 343 с., 2001
201. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза. //Вестник Российской Академии Медицинских Наук. - № 4. - с. 30-34., 2000
202. Капылова Л.В., Абрамчик Л.М., Кабашникова Л.Ф. Окислительный стресс в растительных клетках ячменя при совместном действии гипертермии и фитопатогенной инфекции, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, с. 47, 2012
203. Котенкова Е. Грызуны и кролики. Наши давние соседи. Мыши и крысы // Энциклопедия для детей. Домашние питомцы / Глав. ред. Е. Анасьева; вед. ред. Д. Володихин; отв. ред. раздела тома М. Широкова. — 1-е изд. — М.: Аванта+, . — Т. 24. — С. 252—261. — 448 с., 2004
204. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. – М.: Наука, с. 158., 1995
205. Курганова, И.В. Балалаева, А.П. Веселов, Ю.В. Синицына, Е.А. Васильева, М.И. Цыганова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. № 2(2) – С. 544–549, 2010



206. Левыкина И.П. Индукционные изменения флуоресценции листьев бобов после кратковременного прогрева / И.П. Левыкина, В.А. Караваев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования – № 11. – С. 234-337, 2015
207. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. Т. 63, № 7. - С. 1007-1019, 1998
208. Пахомова В.М. Основные положения современной теории стресса и неспецифический адаптационный синдром у растений. Цитология, – Т. 37. – № 1/2. – С. 66-91., 1995
209. Семенова, Е.А. Антиоксидантная система сои при тепловом шоке /Е.А.Семенова, Т.П. Хайрулина // Вестник российской сельскохозяйственной науки. № 3. – С. 47-49., 2012
210. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота. Успехи совр. биол. 122 (3): 249–58., 2002
211. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И., Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления, Вестник российской военно – медицинской академии с.228-233, 2016
212. Тищенко О. В. автореферат диссертации: “Образование оксида азота в гипертрофированном сердце”, Владивостокский государственный медицинский университет 2002
213. გოგიჩაიშვილი სალომე., სამაგისტრო ნაშრომი თემაზე: „TiO<sub>2</sub>- ის ფხვნილების Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Ag + ნანონაწილაკებით დაფარვა და ეპრ მეთოდით მიღებული ნიბუმების მწვანე ენერგეტიკასა და ეკოლოგიაში პრაქტიკული გამოყენების განსაზღვრა“ თსუ, თბილისი 2019
214. სარალიძე მაია, სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: „პლაფერონი ლბ, როგორც ოქსიდაციური სტრესის რეგულატორი რადიაციული დასხივების დროს“ 2006

თეკლა რთველაძე, აზოტის ოქსიდის სისტემის და ჰორმეზის ფენომენის როლი ოქსიდაციური სტრესის ჩამოყალიბებაში მთელი სხეულის ჰიპერთერმის პირობებში, 2022

215. საღინაძე ნინო, სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: „ოქსიდაციური სტრესის გავლენა ცხოველთა ქცევაზე“, 2017