

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ქეთევან რუბანოვი

გენომის არასტაბილურობის შესწავლა ტუბერკოლოზით
დაავადებულებში

სამაგისტრო პროგრამა - ბიოლოგია

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები:

თეიმურაზ ლეჟავა - ბიოლოგ.მეცნ. დოქტ., პროფესორი

თინათინ ჯოხაძე - ბიოლოგ. მეცნ. დოქტ., ასოცირ. პროფესორი

თბილისი
2013

შინაარსი:

I. ანოტაცია-----	3
II. შესავალი-----	4
III. ლიტერატურის მიმოხილვა-----	7
1. ტუბერკულოზის ზოგადი ეპიდემიოლოგია და ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია საქართველოში-----	7
2. ტუბერკულოზის გენეტიკური ასპექტები-----	11
3. გენომის ფუნქციური პარამეტრების დახასიათება და მათი კავშირი პათოლოგიებთან-----	15
3.1. ქრომოსომათა ფრაგილური საიტები -----	15
3.2. შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლები-----	18
4. სინთეზური ოლიგოპეპტიდების ბიოლოგიური როლი-----	20
IV. კვლევის მასალა და მეთოდები-----	23
V. კვლევის შედეგები და განსჯა-----	25
1. ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევები ტუბერკულოზით დაავადებულებში-----	25
2. ქრომოსომათა ფრაგილურობა ტუბერკულოზისას-----	27
3. შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლები ტუბერკულოზით დაავადებულებში- -----	29
VI. დასკვნა-----	46
VII. გამოყენებული ლიტერატურის სია -----	47

I. სანოტაცია

ფილტვის ტუბერკულოზი (ფტ) ერთ-ერთი ძალიან გავრცელებული დაავადებაა. იგი კლასიფიცირდება როგორც მემკვიდრული წინასწარგანწყობის პათოლოგია, და ამდენად განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ისეთი მარკერების ძიებას, რომლებიც ამ დაავადების მიხედვით რისკ-ჯგუფების ნაადრევი გამოვლენის შესაძლებლობას იძლევა. ერთ-ერთ ასეთ მარკერს გენომის სტაბილურობის დონე წარმოადგენს. პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე მოცემული ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა გენომის ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობის შედარებითი შეფასება ფტ-თი დაავადებულ ინდივიდებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. კერძოდ, შესწავლილ იქნა ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი აბერაციების სიხშირე, ფრაგილური საიტებისა (გეპების) და შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლების (შქგ) სიხშირეები და მიღებული მაჩვენებლების კორექციის შესაძლებლობა პეპტიდური ბიორეგულატორით - ეპიტალონით. კვლევები ტარდებოდა ლიმფოციტარულ კულტურათა უჯრედების გამოყენებით. (კონტროლი-კლინიკურად ჯანმრთელ ინდივიდთა უჯრედული კულტურები).

შრომაში პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ ფტ-თი დაავადებული ინდივიდებისათვის მკურნალობამდე დამახასიათებელია ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევებისა და გეპების სარწმუნოდ მაღალი დონე კონტროლთან შედარებით, რაც უფრო ნაკლები ხარისხით, მაგრამ სარწმუნოების ფარგლებში, შენარჩუნებულია მკურნალობის შემდეგაც. ეპიტალონის ზეგავლენით დაავადებულთა ინტაქტური კულტურებისათვის დაფიქსირებული მაჩვენებლები რამდენადმე მცირდებოდა. რაც შეეხება შქგ-ს, ადგილი ჰქონდა მისი მაჩვენებლის ზოგად ზრდას და ამასთან, მკვეთრად იცვლებოდა მათი რეგისტრაციის უბნები, რაც, როგორც ჩანს ფტ-თი დაავადებულთა უჯრედებისათვის დამახასიათებელ თავისებურებას წარმოადგენს.

Abstract

Studying the genome instability in patient with tuberculosis

Qetevan Rubanov

Tuberculosis is classified as hereditary predisposition disease. In modern medicine the search for markers that are residents of one or another hereditary predisposition disease has a special meaning in early detection to risk - allows groups. One of them (marker) is the level of genome stability, which is subject of variation to a number to certain hereditary and hereditary predisposition diseases. At first this touch of the genome features, such as chromosome structural and quantitative violations. The interest is to identify drugs that have the ability to normalize the chromosomal parameters, i e, may represent the supposed protectors.

Comparative studies on chromosome instability and possibility its correction by bioregulator-peptides epitalon have been conducted in cultures lymphocytes derived from patients with tuberculosis before and after medical treatment. In intact cells from patients with tuberculosis before medical treatment as well as after treatment higher levels of chromosome structural disorders and chromosomal gaps were found in comparison with the control group (comprising healthy individuals). It was demonstrated that genomic instability in patients with tuberculosis before and after medical treatment was increased. It was studied the level of sister chromatid exchanges (SCE). The results showed, that this indicator was elevated and was changed its localization sites in chromosomes.

II. შესავალი

ტუბერკულოზი ქრონიკული ინფექციური დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია ტუბერკულოზის მიკობაქტერიით ანუ კოხის ჩხირით - *Mycobacterium tuberculosis*, და რომელიც უძველესი დროიდან მოყოლებული დღემდე საზოგადოების ჯანმრთელობის სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს.

ტუბერკულოზით მსოფლიოში:

— ყოველწლიურად 8-9 მილიონი ადამიანი ავადდება.

— ყოველ 10 წამში 1 ადამიანი კვდება.

— წლის განმავლობაში 2-3 მილიონი კვდება, მათ შორის 100000 ბავშვი.

ტუბერკულოზი განსაკუთრებით მწვავე პრობლემას წარმოადგენს განვითარებად ქვეყნებში. დაავადების შემთხვევების 95% აღმოსავლეთ აზიის, აფრიკის, ლათინური ამერიკის და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებზე მოდის, მათ შორის საკმაოდ მნიშვნელოვანი სიხშირით- პოსტსაბჭოთა სივრცეზე, სადაც მოსახლეობის 55% ინფექციური აგენტის მატარებელია.

ტუბსაწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობამ მკვეთრად შეამცირა ტუბერკულოზით ავადობა და სიკვდილი, თუმცა XX საუკუნის 80-იანი წლებიდან მთელ მსოფლიოში კვლავ აღინიშნა ტუბერკულოზის შემთხვევათა მატება.

ტუბერკულოზთან ბრძოლის მრავალწლიანი სახელმწიფო პროგრამის ამოქმედების შემდეგ (1995 წლიდან) მდგომარეობა გარკვეულწილად გაუმჯობესდა, მაგრამ სიტუაცია ჯერ კიდევ სერიოზულია (Daniel, 2006).

ადამიანი ტუბერკულოზით მხოლოდ იმ შემთხვევაში ავადდება, თუ ტუბერკულოზის მიკობაქტერია მის ორგანიზმში მოხვდა. თუმცა დაავადების გამომწვევის ორგანიზმში შეჭრა აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობაა დაავადების განვითარებისათვის. ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევებით დადასტურებულია, რომ ადამიანთა უმრავლესობა ინფიცირებულია ტუბერკულოზის მიკობაქტერიით, მაგრამ ტუბერკულოზით ავადდება მათი მცირე ნაწილი, 5-15%. დანარჩენი მოსახლეობა, მიუხედავად ინფიცირებისა, რეზისტენტულია ტუბერკულოზის ბაქტერიის მიმართ. გარდა ამისა, ტუბერკულოზი გამოირჩევა კლინიკური პოლიმორფიზმით, რაც დაავადების სხვადასხვა ფორმით გამოვლინებაში აისახება: ის შეიძლება მიმდინარეობდეს როგორც უსიმპტომოდ, ასევე ფილტვის ფართო დესტრუქციული პროცესებით, სწრაფად ან ქრონიკულად, იყოს როგორც კეროვანი, ასევე ინფილტრაციული (Behera, 2010). ყოველივე ზემოთქმული იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ტუბერკულოზის განვითარება მხოლოდ ტუბერკულოზის

მიკობაქტერიასა და გარემო ფაქტორების გავლენაზე არ არის დამოკიდებული. ბოლო პერიოდის მეცნიერულ კვლევებში (Remus et al., 2004; Takahashia et al., 2008; Thamaria et al., 2010; Tyagi et al., 2010) მკაფიოდ გამოიკვეთა გენეტიკური ფაქტორების როლი ტუბერკულოზის ეტიოპათოგენეზში. აღინიშნება, რომ ტუბერკულოზის კლინიკურ განვითარებაში გარემო ფაქტორებთან ერთად არსებით როლს ასრულებს ინდივიდის გენოტიპი, რომელიც განსაზღვრავს დაავადებისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობას ან მისდამი მდგრადობას. აღწერილია ის გენები, რომლებიც ტუბერკულოზთან არის ასოცირებული, და რომელთა დიდი ნაწილი ორგანიზმული იმუნიტეტის კონტროლში მონაწილეობს (Van Crevel, Ottenhoff, Van Der Meer, 2002; Zhang, Shao et al., 2005).

როგორც აღინიშნება, გენოტიპის როლი ტუბერკულოზის განვითარებაში საკმაოდ მაღალია და განსაკუთრებით თვალსაჩინოა ტუბერკულოზის სხვადასხვა ფორმების ჩამოყალიბებისას. გენოტიპსა და გარემოსთან მიმართებაში კლასიფიცირებისას ტუბერკულოზი მოიაზრება, როგორც მემკვიდრული წინასწარგანწყობის დაავადება. ამის სასარგებლოდ მეტყველებს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც ტუბერკულოზით დაავადების სიხშირე პრობანდთა ნათესავებში, რომლებიც მათთან კონტაქტში არ ყოფილან და შესაბამისად, ინფიცირება გამორიცხულია, დაახლოებით 2-2,5-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში. ტუბერკულოზთან მიმართებაში ინტერესს იწვევს ის გარემოებაც, რომ საკმაოდ მაღალია განკურნების შემდეგ განმეორებით დაავადების სიხშირე.

თანამედროვე მედიცინაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ისეთი მარკერების ძიებას, რომლებიც მოსახლეობაში ამა თუ იმ მემკვიდრული წინასწარგანწყობის დაავადებების მიხედვით რისკ-ჯგუფების ნაადრევი გამოვლენის შესაძლებლობას იძლევიან. ერთ-ერთ ასეთ მარკერს გენომის სტაბილურობის დონე წარმოადგენს, რომელიც რიგი მემკვიდრული და მემკვიდრული წინასწარგანწყობის დაავადებებისას გარკვეულ ვარირებას ექვემდებარება (Двалишвили, Сигуа, Лежава, 1999; Стобеецкий, Чеботарев и др. 2002; Кахидзе, Джохадзе и др., 2006). მონაცემები ტუბერკულოზის შემთხვევაში გენომის ფუნქციური პარამეტრების (ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევების დონე, დინამიური მუტაციების სიხშირე ქრომოსომათა ფრაგილური საიტების მიხედვით, შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლების ინტენსიობა) შესაძლო ცვალებადობაზე, რომლებიც ქრომატინის მოდიფიკაციაზე მიუთითებენ და ეპიგენეზურ პროცესებთან არიან ასოცირებული, ლიტერატურაში, პრაქტიკულად, არ გვხვდება. უნდა აღინიშნოს, რომ ასეთი ცვალებადობის შესწავლა შესაძლებლობას იძლევა, ერთი მხრივ, უკეთ გავერკვეთ დაავადების სხვადასხვა ფორმების ბუნებაში, მეორე მხრივ კი სახავს გარკვეულ

პერსპექტივებს პრევენციისათვის, რაც პირველ რიგში, რისკ-ჯგუფების შესაძლო გამოვლენასთან არის დაკავშირებული. ამასთან დაკავშირებით ინტერესს იწვევს ისეთი პრეპარატების ტესტირება, რომლებსაც ქრომოსომული პარამეტრების ნორმალიზაციის უნარი გააჩნიათ, ანუ სავარაუდოდ პროტექტორებს შეიძლება წარმოადგენდნენ.

სამუშაოს მიზანი:

ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებში გენომის სტაბილურობის დონის შეფასება მისი ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობის განსაზღვრის გზით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ და მისი კორექციის შესაძლებლობის შესწავლა პეპტიდური ანტისტრესული ბიორეგულატორის - ეპიტალონის ზემოქმედებით.

ამ მიზნის განსახორციელებლად დასახული იყო შემდეგი ამოცანები:

1. ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირის განსაზღვრა პაციენტების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტარულ კულტურათა როგორც ინტაქტურ უჯრედებში, ისე კულტურებზე ეპიტალონით ზემოქმედებისას მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ;
2. ქრომოსომათა წინამუტაციური ცვალებადობის (დინამიური მუტაციების) დონის ცვალებადობის შესწავლა დაავადებულებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ლიმფოციტარულ კულტურათა ინტაქტურ უჯრედებში და ეპიტალონით ზემოქმედებისას;
3. სომატური რეკომბინაციის სიხშირის ცვალებადობის დონის დადგენა ტუბერკულოზით დაავადებულთა ინტაქტურ კულტურებში და მათზე ეპიტალონით ზემოქმედებისას.

ნაშრომი შესრულებულია ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გენეტიკის კათედრაზე, კათედრის კულტურალური ბოქსების, შესაბამისი საკულტივაციო აღჭურვილობის, რეაქტივებისა და მიკროტექნიკის გამოყენებით.

III. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. ტუბერკულოზის გლობალური ეპიდემიოლოგია და ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია

საქართველოში

დაავადება ტუბერკულოზი უძველესი დროიდან არის ცნობილი, ტუბერკულოზის გამომწვევის *Micobacterium tuberculosis*-ის გვარი 150 000 წლის წინ წარმოიშვა (Daniel., 2006).

სადღეისოდ ტუბერკულოზის პრობლემა არა მარტო სამედიცინო, არამედ სხვა დარგების (გენეტიკური, იმუნოგენეტიკური, იმუნოლოგიური) მეცნიერული კვლევების ფოკუსში მოექცა. დაავადების დეტალური გამოკვლევა წარმოებს არა მარტო კონკრეტულად ინფექციური აგენტის შესწავლის მიზნით, არამედ ორგანიზმის გენეტიკური ფაქტორების გათვალისწინებითაც. თანამედროვე კვლევებით ხდება დაავადების წინასწარგანპირობებულობის შესწავლა მოლეკულური დონიდან ეთნიკურ-პოპულაციურ დონემდე. მეცნიერები ცდილობენ, მიაგნონ დაავადების პრევენციის და კონტროლის უკეთეს მექანიზმებს, ახალი ქიმიოთერაპიული მედიკამენტებისა და სრულყოფილი ვაქცინის შექმნის გზებს (Casanova & Abel, 2002). აღნიშნული ძალზე მნიშვნელოვანია ჯანმრთელობის უსაფრთხოების ორგანიზმებისათვის, პრეფილაქტიკის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და დაავადებასთან ბრძოლის პროგრამების შესამუშავებლად.

ტუბერკულოზის მართვის საქმეში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დიაგნოსტიკის მეთოდების შერჩევა. განვითარებულ ქვეყნებში ამ მიზნით ბაქტერიული კულტურის მეთოდი (ოქროს სტანდარტი) და ეფექტური სადიაგნოსტიკო მოლეკულური ტესტები გამოიყენება. არასწორი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამების გავრცელების ერთ-ერთ მიზეზად ითვლება.

WHO-ის მიერ ხორციელდება ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიის შესწავლის, მისი მიმდინარეობის შეფასების, პრევენციული ღონისძიებების დაგეგმვისა და განხორციელების გლობალური კონტროლი.

2006 წლიდან ტუბერკულოზის შეფასების სამი მთავარი მაჩვენებელი გამოიყენება: ახალი შემთხვევა (მიკობაქტერიით ინფიცირების ახალი შემთხვევები), პრევალენტობა (ტუბერკულოზით დაავადებულთა რიცხოვნობის მაჩვენებელი კონკრეტული პერიოდისათვის) და ლეტალობა (ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილიანობა დროის განსაზღვრულ პერიოდში, ძირითადად, ერთი წლის ფარგლებში). აღნიშნულ მაჩვენებლებზე დაყრდნობით, ახალი “ეპიდემიის” წარმოშობის საშიშროების გამო ტუბერკულოზი გამოცხადდა “გლობალურ საფრთხედ” რის გამოც WHO ახორციელებს მიზანმიმართულ პროგრამებს “Stop TB Partnership – Who Global task Force on TB Impact Measurement”-ის ფარგლებში, რათა

შემცირებული იქნეს ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებლები 2015 წლისთვის. პროგრამაში ჩართულნი არიან წამყვანი ტექნიკური და ფინანსური პარტნიორები და ტუბერკულოზის მაღალი მაჩვენებლების მქონე ქვეყნები (Palomino et. al., 2007). ტუბერკულოზის რეგიონულ დონეზე მართვის საქმეში აქტიურად გამოიყენება 1994 წლიდან WHO-ს მიერ რეკომენდებული პირდაპირი მეთვალყურეობით მკურნალობის - DOTS სტრატეგია.

ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა, პრევალენტობის და ლეტალობის მაჩვენებლებზე განსაკუთრებულ გავლენას ახდენს: სიღარიბის ზრდა, დემოგრაფიული ძვრები, პარალელური ინფექციები (პანდემური აივ) (Chintu et. al, 2005) და ა.შ. საგანგებო მდგომარეობას ქმნის ასევე მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამები (Fatkenheuer et al., 1999).

ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებში ტუბერკულოზით დაავადების რისკი საკმაოდ მაღალია პოზიტიური აივ სტატუსის მქონე პირებში. აღმოსავლეთ ევროპაში სახეზეა ტუბერკულოზის და აივ ინფექცია/შიდსის დამოუკიდებელი ეპიდემიები და ადამიანთა უმეტესობა ტუბერკულოზით ავადდება აივ ინფექციასთან დაკავშირებული იმუნოსუპრესიის გარეშე, ამის მიუხედავად, აივ ინფიცირებულ პირებს შორის ტუბერკულოზით დაავადების რისკი საკმაოდ მაღალია. 2004 წლის დასავლეთ და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნების შეტყობინებათა მიხედვით, ტუბერკულოზი შიდსის ინდიკატორულ დაავადებათა შორის ყველაზე ხშირია და მასზე მოდის შიდსის ახალი შემთხვევების 24%-დან 56%-მდე, არასაკმარისი ეპიდკვლევების გამო ტუბერკულოზი/აივ კოინფექციის შესახებ ცოდნა მწირია. აღმოსავლეთ ევროპაში აივ ინფექცია/შიდსის პრევალენტობის დრამატული მატება, ასევე ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობა მოსალოდნელს ხდის ტუბერკულოზი/აივ კოინფიცირებული პაციენტების რიცხვის დრამატულ ზრდას მომავალ 5 წელიწადში.

დაავადების კონტროლის ორგანიზაციების ძალისხმევით, ანტიტუბერკულოზური პროგრამების განხორციელების, მკურნალობის კომბინირებული მეთოდების გამოყენების და მაღალეფექტური მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, ტუბერკულოზი ჯერ ისევ რჩება გლობალურ საფრთხედ. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიურ მდგომარეობას განსაკუთრებით ამწვავებს უკანასკნელ ათწლეულში გაზრდილი მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (MDR-TB) შემთხვევები. 1994 წლიდან რიგ ქვეყნებში ტუბერკულოზური პაციენტების 5%-დან 19%-მდე ავადდება ახლადშემენილი მულტირეზისტენტული მიკობაქტერიით. პრევალენტობა ყოველწლიურად 1.5 მლნ-ს (60%) აღწევს (Dye, Watt et al., 2005; Zignol, 2011).

როცა რეზისტენტობა მეორე რიგის ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართაც ვითარდება, ტუბერკულოზის განსაკუთრებით რეზისტენტულ (XDR-TB) ფორმასთან გვაქვს საქმე.

XDR-TB მსოფლიოს 58 ქვეყანაში აღირიცხა.

ტუბერკულოზი საქართველოში, ისევე როგორც მთელ მსოფლიოში, საზოგადოების ჯანმრთელობის საკმაოდ სერიოზული და საყურადღებო პრობლემაა. სხვა პოსტსაბჭოური ქვეყნების მსგავსდ, საქართველო ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაღალი მაჩვენებლით გამოირჩევა.

ტუბერკულოზთან ბრძოლის პირველი მცდელობა ქვეყანაში 1918-1921 წწ-ში დაიწყო. 1921 წლიდან დაიწყო ორგანიზებული ბრძოლა დაავადებასთან – შეიქმნა სამედიცინო სამეცნიერო და კვლევითი ცენტრები. 1970-1990წწ. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ღონისძიებების გატარების შედეგად, საქართველოს რესპუბლიკაში ტუბერკულოზით ავადობა 56%-დან 28,3%-მდე შემცირდა, ხოლო ლეტალობა - 10,9% დან 4,91%-მდე.

1991-1994წწ-ში საქართველოში მიმდინარე სოციალურ-პოლიტიკურმა მოვლენებმა, ჯანდაცვის სისტემის მოშლა, სამოქალაქო ომმა, აფხაზეთისა და სამხრეთ ოსეთის კონფლიქტებმა, მოსახლეობის მძიმე სოციალურმა და ეკონომიკურმა პირობებმა, ასევე, მსოფლიო მასშტაბით ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის დამძიმებამ გამოიწვია ავადობის ზრდა და ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის გაუარესება. ამ პერიოდში ტუბერკულოზთან ბრძოლის ღონისძიებები პრაქტიკულად არ ხორციელდებოდა. ინერციით გრძელდებოდა დაავადებულთა უსისტემო დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. ყოველივე ამის შედეგად გაიზარდა დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის და ახალ შემთხვევათა სიხშირე.

USAID-ის მონაცემებით, ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა და პრევალენტობის მაჩვენებლის საგრძნობი მატება საქართველოში 2001-2005 წლებში დაფიქსირდა. განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით გამოირჩეოდა შიდა ქართლის, ქვემო ქართლის, კახეთის, აჭარის, იმერეთის და სამეგრელოს რეგიონები. მაგალითად, 2001 წელს სამეგრელოში რეგისტრირებული იყო 670 პაციენტი, ხოლო 2005 წელს მათი რიცხვი 865-მდე გაიზარდა. იმერეთში 2001 წელს დაფიქსირდა 630, ხოლო 2005 წელს – 876 შემთხვევა. აჭარის რეგიონში ხუთი წლის განმავლობაში დაავადებული პაციენტების რაოდენობამ 496-დან 897-მდე მოიმატა. აღნიშნულ პერიოდში გაიზარდა ახალი შემთხვევების მაჩვენებელიც. მაგალითად, აჭარაში 2001 წელს ტუბერკულოზის 364 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, 2005 წელს კი - 614,

2005 წელს საქართველოს ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობა თითქმის უტოლდებოდა მაღალი მაჩვენებლების მქონე ცენტრალური აზიის რეგიონს.

2005 წლიდან საქართველოში ტუბერკულოზი შედარებით უფრო კონტროლირებადი გახდა, რასაც ხელი შეიწყო USAID-ის და WHO-ის მიერ განხორციელებმა პროგრამებმა (მაგ., DOTS), რომელთა სტრატეგიულმა მუშაობამ მეტ-ნაკლებად გააუმჯობესა ტუბერკულოზთან ბრძოლის ღონისძიებები (Gegia M. et al. 2011). სადღეისოდ დაავადება მეტ-ნაკლებად ექვემდებარება კონტროლს და ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაჩვენებელიც შედარებით დასტაბილურებულია. აღნიშნული მდგომარეობა არ ვრცელდება საპყრობილეებზე, სადაც შეინიშნება დაავადების საგანგაშო ზრდა (Gegia M. et al. 2011).

მოცემულ სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, შეიძლება ითქვას, რომ ტუბერკულოზის პრევალენტობა მაქსიმალური სიხშირით 2002-2005წწ. დაფიქსირდა, ხოლო ახალ შემთხვევათა მატება აღინიშნა 2009-2010 წლებში.

ჯანმრთელობის გლობალური მართვის ორგანიზაციის (Global Health Policy, 2011) მონაცემებით, საქართველოში 2011 წლისათვის დაფიქსირდა ტუბერკულოზის 5400 ახალი შემთხვევა, ხოლო დაავადების პრევალენტობა 6900-ს შეადგენს, რაც ყოველ 100 000 მოსახლეზე, შესაბამისად, 159-ის ტოლია. ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ყოველ 100 000 მოსახლეზე 160-ს შეადგენს.

ევროპული რეგიონის მასშტაბით, საქართველო მეხუთე ქვეყანაა ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაღალი მაჩვენებლით და 27-ზე მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებს შორის (Gegia, 2011).

ტუბერკულოზის კონტროლის გაძლიერების მიზნით, 2012 წლის სახელმწიფო პროგრამაში, დავადებულთა მკურნალობის გარდა, გათვალისწინებულია ლატენტური ტუბერკულოზის მქონე მაღალი რისკის ჯგუფების ეპიდემიოლოგიური კვლევა და მკურნალობა. საქართველოში ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დღეისათვის უფასო და ხელმისაწვდომია.

2012 წელს დაიგეგმა ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური კვლევების გაფართოვება, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ხარისხის გაუმჯობესება და დაავადების დროულ გამოვლენასა და მკურნალობის ეფექტურობაზე მიმართული სხვა ღონისძიებები, რომელშიც ჩართულია ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი და რეგიონული მართვის დაწესებულებები. გარდა ამისა, WHO რეკომენდაციით, საქართველოში 1995 წლიდან მოქმედებს ტუბერკულოზთან ბრძოლის ეროვნული პროგრამა,

რომელიც ეფუძნება DOTS სტრატეგიებს. ამ პროგრამის ამოქმედების შემდეგ მდგომარეობა გარკვეულწილად გაუმჯობესდა, მაგრამ სიტუაცია ჯერ კიდევ სერიოზულია.

განხორციელებული ღონისძიებების მიუხედავად, დაავადების რისკით საქართველო კვლავ მოიაზრება სერიოზული საფრთხის წინაშე მდგომ განვითარებად ქვეყნებს შორის. ამის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი რეზისტენტული ფორმის ტუბერკულოზის საგრძნობლად გაზრდილი მაჩვენებელია, რომელსაც სხვადასხვა ტიპის მედიკამენტისადმი გამძლე მიკობაქტერიები იწვევს. მაგალითად, 2005 წელს 94 ახალი შემთხვევიდან (100 000 მოსახლეზე) მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის 6,8% პირველადი რეზისტენტობის, ხოლო 27,4% წარსულში ნამკურნალევი შემთხვევები შეადგენდა (Mdivani et al, 2009; Gegia et al., 2011).

განსაკუთრებულ საფრთხეს საზოგადოებაში მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამების გავრცელება ქმნის. ასეთი შტამით ინფიცირების შემთხვევაში პაციენტი პირდაპირ რეზისტენტული ტუბერკულოზით ხდება ავად. როგორც მე-3 დიაგრამიდან ჩანს, საქართველოს ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, 2009-2010წწ-ში მკვეთრად მოიმატა პირველადი რეზისტენტობის ახალ შემთხვევათა რაოდენობამ.

მდგომარეობას ამძიმებს ის ფაქტი, რომ პირველად რეზისტენტობის დროს მიკობაქტერიების შტამები განსხვავებულ მდგომარეობას ავლენენ სხვადასხვა ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტის მიმართ, რაც კიდევ უფრო ართულებს სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობას რეზისტენტული ტუბერკულოზის სრულყოფილი მკურნალობისთვის.

2. ტუბერკულოზის გენეტიკური ასპექტები

ტუბერკულოზის გამომწვევი ბაქტერიით ინფიცირებისას დაავადების კლინიკურ განვითარებაზე ორგანიზმის გენოტიპის მნიშვნელობა სადღეისოდ ეჭვს აღარ იწვევს (Remus, 2003; Hill 2006; Van der Ejik et al., 2007; Behera, 2010; Taype et al., 2010;). უკანასკნელი ორი ათწლეულის მანძილზე განხორციელებული კვლევებით დადასტურებულია, რომ ტუბერკულოზის მიმართ არსებობს ორგანიზმის გენეტიკური წინასწარგანპირობებულობა. ჩატარებული კვლევები ძირითადად ტუბერკულოზის ფილტვის ფორმას ეხება, რადგან ტუბერკულოზური დაავადებების 95% მასზე მოდის და ფილტვგარე ფორმებთან შედარებით სრულყოფილადაა შესწავლილი.

ტუბერკულოზთან ასოცირებული გენების თითქმის 90% ორგანიზმის იმუნური სისტემის მაკონტროლებელი გენებია, რომლებიც ინფექციური აგენტების მიმართ დამცველობით იმუნურ პასუხს ატარებენ. მეცნიერული კვლევების მთავარი ფოკუსიც, სწორედ მათი გენეტიკური ლოკუსების შესწავლისა და დაავადებასთან ასოციაციის გამოვლენის მიმართულებით წარიმართა. აღნიშნული გენების გამოვლენა ინფიცირებამდე ან ინფიცირების შემდეგ დაავადების მიმართ პროგნოზირების და პრევენციის საკმაოდ დიდ პერსპექტივას წარმოადგენს.

ცნობილია, რომ ანტინტუბერკულოზურ იმუნურ პასუხში მთავარი ალვეოლებში განვითარებული ფაგოციტური პასუხია, სადაც არსებით როლს ალვეოლური მაკროფაგები ასრულებენ (Zhang et al., 2005; Kaufmann, 2001; Akahoshi, NakaShima, Miyake, 2003; Hawn, Dunstan et al., 2006). ამ პროცესებში ჩართულია, ასევე TLR, რომელიც განაპირობებს ორგანიზმის იმუნური პასუხის სტიმულირებას და მიკრობაქტერიის განადგურებას (Kaufmann, 2001). შესაბამისად, გასულ ათწლეულში კვლევების ძირითადი ნაწილი ამ პროცესებში ჩართული მაკროფაგური ცილების და TLR მაკოდირებელი გენების კვლევებს მოიცავს.

TLR (TLR1, 2, 4 და 6) შეიცნობს სხვადასხვა პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულებს (ადაპტური MyD88 ცილა) და ასტიმულირებს თანდაყოლილი იმუნიტეტის განვითარებას, ციტოკინების პროდუცირებას და ადაპტური იმუნიტეტის პროცესს. მათ აქვთ უნარი, იმოქმედონ ტოლინტერლეიკინ-1-ის რეცეპტორის ადაპტურ ცილასთან (TIRAP ლოკალიზებულია ციტოპლაზმაში TLR2 და TLR4 ცილების სახით) და მოახდინონ მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების აქტივაცია (Tyagi, Prasad et al., 2010). აღნიშნული ადაპტური ცილის მაკოდირებელი გენის პოლიმორფული ვარიაციები განსაზღვრავენ ორგანიზმის განსხვავებულ მიდრეკილებას ინფექციური დაავადებების მიმართ. მაგალითად, ვიეტნამის პოპულაციაში ამ გენის TIRAPC558T*T პოლიმორფული ვარიაცია ასოცირდება ტუბერკულოზურ მენინგიტთან (Hawn et.al., 2006), ხოლო კოლუმბიის პოპულაციაში იგივე პოლიმორფული ვარიაცია (TIRAPC558T*T) ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მდგრადობასთან ასოცირდება.

ინფექციური დაავადების მიმართ მგრძნობელობის განმსაზღვრელი გენების დიდი ნაწილი მოთავსებულია ადამიანის ჰისტოშეთავსებადობის მთავარ კომპლექსში (MHC). პაციენტები, რომლებიც ატარებენ განსაზღვრული ტიპის ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენების (HLA) II კლასის ალელებს, ავითარებენ განსხვავებულ იმუნურ პასუხს ტუბერკულოზის მიმართ და განსხვავებულად არიან მიდრეკილნი დაავადების

განვითარებისკენ. HLA-ს და ტუბერკულოზს შორის ასოციაციური კავშირის შესასწავლად სხვადასხვა პოპულაციაში ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლენილია გენის ტუბერკულოზისადმი მგრძნობელობის 10 პოლიმორფული ვარიაცია (Palorhino et.al. 2007; Taype et.al. 2010;.).

TNF-ის მაკოდირებელი გენების, რომელიც მთავარ როლს თამაშობს ტუბერკულოზის დროს გრანულომის წარმოქმნაში და მაკროფაგების აქტივაციაში, ლოკუსი ანთავსებულია MHC კლასის III რეგიონში. ბეკერის მონაცემებით, TNFa ასოცირდება ექსტენსიურ ტუბერკულოზთან (Hong-min FAN et. Al., 2010). თუ გენომში HLA-A1, -B17, -B21 და -DR7 TNF-308*A ერთად იქნება, კომპლექსი განაპირობებს ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მდგრადობას და მიკობაქტერიის ინჰიბირებას.

რიგი მეცნიერების აზრით, ტუბერკულოზის წინასწარგანპირობებულობას განსაზღვრავს გამა-ინტერფერონის (IFN- γ) მაკოდირებელი ლოკუსები, რომელთა პროდუქტები ჩართულია მიკობაქტერიის მიმართ განვითარებულ უჯრედულ იმუნურ პასუხში (Hill 2006; Taype et. al., 2006).

მეცნიერთა ყურადღება მიიპყრო ინტერლეიკინების მაკოდირებელი გენების პოლიმორფიზმსა და ტუბერკულოზს შორის ასოციაციურმა კავშირმა. აღნიშნული ლოკუსები მაღალი ვარიანტობით ხასიათდება და, ხშირად, სპეციფიკურია სხვადასხვა ეთნიკური პოპულაციისთვის. ცნობილია, რომ IL-12BR1 გენი აკოდირებს IL-12 რეცეპტორს. იგი მაროკოს (Remus, 2004) და იაპონიის (Akahoshi, 2003) პოპულაციაში ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზთან და აღნიშნული ლოკუსის მატარებელ პირებში დაავადებისადმი მგრძნობელობა გაზრდილია, მაგრამ გენის IL-12BR1 ვარიაცია, რომელიც გამოწვეულია ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილებით, იაპონურ პოპულაციაში არ ასოცირდება დაავადებასთან.

გარკვეულ როლს ინფექციური აგენტების მიმართ ანტიტუბერკულოზური იმუნური პასუხის აქტივაციაში ვიტამინ D-ს რეცეპტორის გენს (VDR) ანიჭებენ (Prithvi R. et. al. 2011). ანტიტუბერკულოზურ მკურნალობაში ქიმიური პრეპარატების ჩართვამდე სანატორიული მკურნალობის განუყოფელი ნაწილი D ვიტამინით მდიდარი რაციონი და მზის სხივების აბაზანები იყო. ვიტამინ D₃ -ის სინთეზი დამოკიდებულია კანზე ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებაზე, რომელშიც მთავარ როლს პიგმენტი მელანინი ასრულებს. მეცნიერთა ვარაუდით, იგი რაღაც როლს ასრულებს ტუბერკულოზისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობაში, რადგან პიგმენტირებულ რასებში, სადაც დაავადება განსაკუთრებით მაღალი პრევალენტობით ხასიათდება, შეინიშნება D ვიტამინის უკმარისობა, განსაკუთრებით

კი – ნაკლებადშინი კლიმატის პირობებში. რადგანაც, მიკროფაგები ტუბერკულოზური პათოლოგიისას ყველაზე მეტად ჩართული უჯრედებია დაცვის პირველი ხაზის შექმნაში, მეცნიერთა განსაკუთრებული ყურადღება SLC11A1 გენმა მიიქცია.

ბუნებრივ რეზისტენტობასთან ასოცირებული მაკროფაგური ცილის მავადი რეგულირება SLC11A1 გენის როლი ტუბერკულოზური, ინფექციის დროს .

გენი SLC11A1 თავდაპირველად bcg გენად იწოდებოდა . იგი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიით ინფიცირებული მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკურ სტრუქტურაში, დაავადების მიმართ მგრძნობელობის შესწავლის მიზნით აპრობირებული პირველი გენი იყო. იგი ნაპოვნი იქნა ანომალურად სენსიბილური ხაზის BCG Salmonella და Leishmania ინფექციის მქონე თაგვებში, სადაც ბაქტერიული ინფექციებისადმი მდგრადობას განაპირობებდა.

SLC11A1 გენი აკოდირებს მაკროფაგების მემბრანაში განვლად ტრანსმემბრანულ ცილას, რომლის ფუნქციას ორვალენტური კათიონების (Fe(2+) და Mn(2+)) როგორც პრო- და ეუკარიოტული კატალაზებისა და ზეჟანგების კოფაქტორები) მემბრანული ტრანსპორტი და ფაგოლიზოსომებში იონური სტატუსის შენარჩუნება წარმოადგენს, რაც თავის მხრივ, იწვევს მაკროფაგების აქტივაციას. მასპინძლის ანტიმიკრობული რადიკალების გენერალიზებას და მიკობაქტერიის წინააღმდეგ დამცავი ფერმენტების გამომუშავებას (Remus, Bghdadi et al., 2004).

გამოვლენილი იქნა ასოციაციური კაშირი ტუბერკულოზის მოსალოდნელობასა და SLC11A1 გენეტიკურ ვარიაციებს შორისაც ადამიანთა პოპულაციებში (Takahashi et.al., 2008). ამჟამად ცნობილია SLC11A1 გენის ოთხი ვარიაცია (Bellamy, 1998), რომლებიც ყველაზე ხშირად გვხვდება ტუბერკულოზური ინფექციებისადმი წინასწარგანპირობებულობის თუ მდგრადობის შესწავლის მიზნით განხორციელებულ კვლევებში. SLC11A1 გენი და მისი პოლიმორფული ვარიაციები ყველაზე მეტად შესწავლილი გენეტიკური ფაქტორია ტუბერკულოზის შემთხვევაში მსოფლიოს სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციებში (2003; Zhang et.al., 2005; Casanova 2010; Natta et.al., 2010).

მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაჩვენებლის ზრდასთან ერთად MDR-TB-ის განვითარებაზე მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკური ფაქტორების ზეგავლენის შესახებ, ძალზე მწირია, თუმცა, მსგავსი ზეგავლენის არსებობა სრულიად შესაძლებელია. 2005 წელს ზანგისა და მისი თანამშრომლების მიერ დაფიქსირდა, რომ SLC11A1 გენის პოლიმორფიზმი ასოცირდება ტუბერკულოზის მძიმე ფორმასთან (Zhang et.al., 2005), ხოლო იაპონიაში ჩატარებული კვლევებით ამ გენის D543N და 30UTR

ლოკუსებში მომხდარი ცვლილებები ასოციაციურ კავშირშია MDR-TB-თან იაპონურ პოპულაციაში (Takahashi et.al., 2008). აღნიშნულიდან გამომდინარე, შესაძლოა, SLC11A1-ს პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენდეს მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევებზე.

დღეს მეცნიერთა ინტერესი ფოკუსირებულია იმ გენეტიკური ფაქტორების და მისი მოქმედების მექანიზმების გამოვლენისკენ, რომლებიც განაპირობებენ ტუბერკულოზისადმი ორგანიზმის მდგრადობას. გენეტიკური მდგრადობის ფაქტორების გარკვევამ, შესაძლოა, ახლო მომავალში უზრუნველყოს პოპულაციის დონეზე ტუბერკულოზის პრევენცია ბუნებრივ მდგრადობაზე პასუხისმგებელი მექანიზმების სტიმულირებით.

3. გენომის ფუნქციური პარამეტრების დახასიათება და მათი კავშირი პათოლოგიებთან

3.1. ქრომოსომათა ფრაგილური საიტები

რიგი პათოლოგიების შემთხვევაში და გენეტიკურ აპარატზე მიზანმიმართული დამაზიანებელი ზემოქმედებისას გენომის არასტაბილურობის მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს ქრომოსომათა ე.წ. „ფრაგილური“, მსხვრევადი უბნები. ეს ქრომოსომების ის უბნებია, რომლებიც ხასიათდება მაღალი მიდრეკილებით გაწყვეტებისადმი, გვიან რეპლიცირებს, და რომლებშიც ლოკალიზებულია მიკროსატელიტური გამეორებადობები (Kadotani, Watanabe, 1999).

როგორც ცნობილია, უკარიოტების და მათ შორის, ადამიანის გენომშიც ნუკლეოტიდთა გარკვეული თანამიმდევრობი რამდენიმე ასლის - განმეორადობების - სახით შეიძლება არსებობდეს. განასხვავებენ ტანდემურ (ერთმანეთის მიყოლებით განლაგებულ) და მთელ გენომში დისპერგირებულ განმეორადობებს. ტანდემურად გამეორებად თანამიმდევრობებში ზომების მიხედვით გამოყოფენ მიკრო- (8-10-მდე ნუკლეოტიდური წყვილი) და მინისატელიტურ (10-100 ნ.წყვ) გამეორებადობებს.

ტანდემური ტრინუკლეოდიტური გამეორადობების საფუძველზე ხდება ე.წ. „დინამიური მუტაციების,, წარმოქმნა, რომლებისთვისაც ნიშანდობლივია ამ გამეორებადობათა ასლების რაოდენობის ზრდა როგორც გენის რეგულატორულ, ისე ტრანსლირებად ნაწილებში.

ფრაგილური საიტები ქრომოსომებზე ვლინდება: ცვალებადი სიგრძის მქონე შეუღლებავი უბნის – გეპის სახით, რომელიც ჩვეულებრივ, ორივე ქრომატიდას მოიცავს; მეორადი ჭიმის სახით; დაუსრულებელი ქრომატიდული ან იზოქრომატიდული წყვეტების სახით. ფრაგილური საიტების საფუძველზე შემდგომში ხდება ქრომოსომული მუტაციების ფორმირება, ისინი ჩაართულია რეკომბინაციის მოვლენაშიც. რიგი ფრაგილური

საიტებისათვის დადგენილია მემკვიდრეობით გადაცემის უნარი და დამემკვიდრების დომინანტური ხასიათი, ცალკეულ ინდივიდთა და მათი სისხლით ნათესავების უჯრედების ქრომოსომებზე ფრაგილურ საიტებს ერთი და იგივე ლოკალიზაცია აქვთ (Egeli, Karadag, et al., 1998).

ფრაგილური საიტები იყოფა ორ ჯგუფად: იშვიათი (~2%) და ზოგადი, რომლებიც ნანახია ყველა ადამიანში. ყველაზე კარგად შესწავლილი “იშვიათი” ფრაგილური საიტია F FRAX, რომელიც გვხვდება ფრაგილურ X სინდრომიან ინდივიდებში, იგი გამოვლენილ იქნა მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდით. სინდრომის 95% გამოწვეულია FMR-1 გენში მუტაციით, რომლის მიზეზს წარმოადგენს ექსპანსია არასტაბილური 3 ნუკლეოტიდის განმეორებადობისა CGG არატრანსკრიბირებად FMR-1 გენის უბანში. (Coffee B, Zhaug F, Ceman S, Warren ST, Beiuș D., 2002).

ზოგადი ფრაგილური საიტების მდებარეობა ქრომოსომებში, მათ შორის გეპების და ბზარების, ხილული რომ გახდეს უჯრედმა უნდა გაიაროს რეპლიკაციური სტრესი (Au8stin, Collins et al., 1992; Helmrich A. Stout-Weider k. Hermann K. Scherock E. Heiden T. 2006)

ფრაგილური საიტები წარმოადგენენ რიგ პათოლოგიათა ფორმირების მოლეკულურ საფუძველს, რომლებსაც ტრინუკლეოტიდურ გამეორებადობათა ექსპანსიის დაავადებებს უწოდებენ. კლინიკური ნიშნების გამოვლენა ამ დაავადებების დროს ხდება მაშინ, როდესაც გამეორებათა რიცხვი მოცემული გენისათვის კრიტიკულ ზღვარს აღწევს. პირველ ეტაპზე წარმოიქმნება გენის ალელი, რომელიც ტრინუკლეოტიდური განმეორებადობების ნორმასთან შედარებით უფრო მეტ რაოდენობას შეიცავს, მაგრამ ეს ჯერ კიდევ არ არის საკმარისი დაავადების განვითარებისათვის. ასეთ მდგომარეობას წინამუტაციურს უწოდებენ. მისი შემცველი ალელი არასტაბილური ხდება, რაც რიგ შემთხვევაში იწვევს სრული მუტაციის ჩამოყალიბებას – განმეორებადობათა გაზრდას დაავადების განვითარებისათვის აუცილებელ კრიტიკულ დონემდე. ასეთი ტიპის მუტაციათა მექანიზმები ბოლომდე ნათელი არ არის. ვარაუდობენ, რომ ისინი შეიძლება წარმოადგენდნენ დნმ-პოლიმერაზას ფუნქციის დარღვევის შედეგს. ფრაგილური საიტების ექსპანსიით არის განპირობებული მთელი რიგი ნეიროდეგენერაციული და ნეიროკუნთოვანი მემკვიდრული დაავადებები.

მეორე მხრივ, აღმოჩნდა, რომ ის უჯრედული და ორგანიზმული ჰომეოსტატიკური ძვრები, რომლებიც ასოცირებულია მთელ რიგ პათოლოგიებთან, ასახვას პოვენს ქრომოსომათა ფრაგილური უბნების გამოვლენის სიხშირის ცვალებადობაშიც (Dadunashvili, Jokhadze, 2003; Бакрадзе, Погава и др., 2004; Джохадзе, Лежава и др., 2006)).

ფრაგილური საიტების მიმართ ინტერესი მნიშვნელოვნად გაიზარდა მას შემდეგ, რაც გამოვლინდა მათი კავშირი ზოგიერთი ლოკალიზაციის ავთვისებიან სიმსივნესთან (Egeli, Martin, et al., 1998; Arlit et al., 2004; Smith, Mc Avoy et al., 2007) .

არსებობს ფრაგილური საიტების ექსპრესიის მექანიზმების რამდენიმე სავარაუდო ახსნა. მიიჩნევენ, რომ ფრაგილური საიტების ერთ-ერთი ფორმის - გეპების გამოვლენა განპირობებულია დნმ-ის დესპირალიზაციით. პროცესში ჩართულია თავად დნმ, ჰისტონები, არაჰისტონური ცილები და ორვალენტური იონები. აღინიშნება აგრეთვე, რომ გეპები დასაშვებია მოიცავდეს დნმ-ში კოდირებულ ინფორმაციას. შემთხვევითი (სპორადული) ქრომატიდული გეპები შესაძლოა გამოიწვიოს G2 ფაზაში მიმდინარე პროცესებმა.

ხაზგასმულია მეთილირების და აცეტილირების როლი გენის ტრანსკრიპციის პროცესში, რაც, თავის მხრივ, ჩართულია ფრაგილური საიტების ექსპრესიაში. დნმ-ის ინჰიბიტორის დეზოქსიცითიდინის მოქმედების შედეგად FMR1 გენში დნმ-ის მეთილირება აღარ ხდება და აქტივირდება გენის ტრანსკრიპცია. დნმ-ის მეთილირება უკვე დიდიხანია ასოცირდება გენის ტრანსკრიპციის რეპრესიასთან. დნმ-ის მეთილირება შეიძლება პირდაპირ იყოს დაკავშირებული გენის გაჩუმებასთან, რომელშიც მონაწილეობენ ტრანსკრიპციის ინჰიბიტორები (Coffee B, Zhaug F, Ceman S, Warren ST, Beiues D., 2002)

ფრაგილური საიტების (როგორცაა პრაქტიკულად ყველა იზოქრომატიდული გეპი) ექსპრესიის სიხშირე შესაძლოა შეიცვალოს კულტურის არის შემადგენლობის ცვლილებით, მაშინაც კი თუ დამატებული აქვს კოლხიციანი. ამ საიტების ექსპრესიაზე შეიძლება პირდაპირ გავლენას ახდენდეს გვიანდელ G2 ან ადრეულ პროფაზაში ქრომატიდების სპირალიზაცია.

- ფრაგილურ საიტებს ეძახიან აგრეთვე ცხელ ადგილებს (hot spots), შვილეულ ქრომატიდებში გაცვლილების, ტრანსლოკაციების და დელეციების გამო, აგრეთვე უჯრედულ კულტურაში პლაზმიდის ინტეგრაციისას მიმდინარე რეპლიკაციური სტრესის გამო.

ზოგადი ფრაგილური საიტების რეპლიკაციის შესწავლით აღმოჩნდა რომ მათი რეპლიკაცია ხდება გვიან. გვიანი ან შენელებული რეპლიკაცია ხელს უწყობს ფრაგილური საიტების არასტაბილურობას და არარეპლიცირებული დნმ-ის ჩართვას G2 ფაზაში.

არის მოსაზრება, რომ ფრაგილური საიტები შეიძლება იყოს ერთმანეთთან, რომლის მიზეზია მეტაფაზური ქრომოსომების არარეპლიცირებული რეგიონების არსებობა და რეპლიკაციური ჩანგლის შესუსტება, მათ შესაძლოა საწყისი მისცენ წყვილ ძაფთან წყვეტებს(DSB3) ზოგიერთ ქრომოსომაში. აღნიშნული მიზეზების გამო ითვლება, რომ ქრომოსომათა

ფრაგილური საიტები თამხვდება შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლების წერტილებს (Smith, Mc Avoy et al., 2007).

3.2. შვილეულ ქრომატიდთა შორისი გაცვლები

შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლები (შქგ) წარმოადგენენ ერთი ქრომოსომის ორ ქრომატიდას შორის გენეტიკური მასალის იზოლოგუზურ გაცვლებს, რაც ქრომოსომის სტრუქტურის ცვლილებას არ იწვევს და რაც, შესაბამისად, ქრომოსომული ანალიზის ჩვეულებრივი მეთოდით არ ვლინდება. ლიტერატურული მონაცემებით შქგ სპონტანურად მიმდინარეობს, მაგრამ გარეგანი ზემოქმედება მნიშვნელოვნად ცვლის ამ პროცესს. მაგალითად 5-ბრომდეზოქსიურიდინის კონცენტრაციის (5-ბდუ) ზრდასთან ერთად (ეს ნაერთი გამოიყენება შვილეული ქრომატიდების მოსანიშნად) შქგ-ს სიხშირე პროგრესულად იზრდება, როგორც *in vitro* ისე *in vivo* (Лазутка 1990) თუმცა ანალოგის გამოყენება 3-10 მკგ/მლ კონცენტრაციით ნაკლებად ცვლის შქგ-ს სპონტანურ დონეს. გამოვლენილია სახეობათშორისი სხვაობები შქგ-ს სიხშირეებს შორის (Македонов, Евграфов, 1983) რაც როგორც ჩანს დნმ-ს რეპარაციის მექანიზმების სახეობათშორისი სხვაობებს ან 5-ბდუ-სადმი ქრომოსომული მასალის განსხვავებულ მგრძნობელობას უნდა ასახავდეს. გარდა ამისა, შქგ-ს სიხშირე ადამიანის უჯრედებში საგრძნობლად ვარირებს ცალკეულ ინდივიდებს შორის, სქესობრივი სხვაობა კი გავლენას არ ახდენს მის დონეზე (Лазутка, 1990). ლიტერატურული მონაცემებით შქგ-ს სიხშირე პირდაპირ კორელაციაშია ქრომოსომის სიგრძესთან (Latt, 1981). ითვლება რომ შქგ-ს დაქვეითება ჰეტეროქრომატინულ უბნებში განპირობებულია ამ უბნების კონდენსირებული მდგომარეობით, რაც დნმ-ს მონაკვეთების გაცვლას ხელს უშლის (Hsu, 1976; Ebert, Day, Hilliker, 1993).

შქგ-ს ფენომენი დღეისათვის მრავალი მიმართულებით შეისწავლება. მათ შორის დიდ ინტერესს წარმოადგენს ინდუცირებული შქგ-სა და ქიმიურ ნაერთთა მუტაგენურ და კანცეროგენურ აქტივობას შორის ურთიერთკავშირის გამოკვლევა. მთელ რიგ შრომებში ნაჩვენებია რომ შქგ-ს სიხშირე იზრდება მუტაგენტთა უკვე ისეთი კონცენტრაციების დროს, რომლებიც პრაქტიკულად ქრომოსომათა სტრუქტურული მუტაციების ინდუცირებას არ ახდენს (Latt, 1981; Македонов, Евграфов, 1983 Лазутка, 1990). ამ მონაცემების საფუძველზე ავტორები მიიჩნევენ, რომ შქგ-ს ინდუქცია დნმ-ს მოლეკულის დაზიანების უფრო მგრძნობიარე ინდიკატორს წარმოადგენს, ვიდრე ქრომოსომათა აბერაციები. ამდენად შქგ-ს ციტოგენეტიკური ანალიზი წარმატებით შეიძლება იქნას გამოყენებული პოტენციური მუტაგენებისა და კანცეროგენების სკრინინგისათვის. გარდა აღნიშნულისა, შქგ ფართოდ

გამოიყენება გენომის ფუნქციური დახასიათებისას პათოლოგიების შემთხვევაში როგორც მგრძნობიარე ტესტი დაავადებულთა უჯრედებში ჰომეოსტატიკური ძვრების გამოსავლენად (Lezhava, 1987; Rogava et al., 2005).

შვილეულ ქრომატიდთა გამოვლენის ყველა მეთოდი აუცილებლად მოიცავს უჯრედების დამუშავებას ისეთი ნივთიერებებით, რომელთაც თავად გააჩნიათ გაცვლების ინდუქციის უნარი. ამასთან დაკავშირებით თვითდავე წამოიჭრა პრინციპული საკითხი: არსებობს თუ არა სპონტანური, არაინდუცირებული გაცვლები, რომლებიც უჯრედებში მიმდინარე ნორმალური რეაქციების შედეგია? შვილეულ ქრომატიდებს შორის სპონტანური გაცვლების სასარგებლოდ მეტყველებს დიცენტრული ქრომოსომული რგოლების წარმოქმნა, რომელიც დაბალი სიხშირით, მაგრამ მაინც მიმდინარეობს სპონტანურად, და რომლების შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლების შედეგია. მნიშვნელოვან არგუმენტს იმ მოსაზრების სასარგებლოდ, რომ შქგ მიმდინარეობს დნმ-ში პირველადი დაზიანებების ინდუქციისა და ბდუ-ს ზემოქმედების გარეშე, წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ბლუმის სინდრომით დაავადებულთა უჯრედებს, რომლებიც ბდუ-ს მიმართ მაღალ მგრძნობელობას არ ავლენენ, გააჩნიათ შქგ-ს მაღალი სპონტანური დონე. დღეისათვის მიღებულია, რომ შქგ წარმოიქმნებიან სპონტანურად, თუმცა გარეგანი ფაქტორები გავლენას ახდენენ ამ პროცესზე (Kato, 1977; Latt S.A. 1981).

დადგენილია, რომ შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლები (შქგ) უჯრედებში მიმდინარე სომატური რეკომბინაციის გამოვლენაა. თუმცა არსებობს, აგრეთვე, თვალსაზრისი, რომ შქგ წარმოადგენენ ქრომოსომათა სტრუქტურული ცვლილებების ერთ-ერთ ტიპს. ქრომოსომათა სტრუქტურული ცვლილებების ყველა სხვა ტიპი გაერთიანებულია ქრომოსომული აბერაციების სახელწოდების ქვეშ და მიეკუთვნება ქრომოსომულ მუტაციებს. შქგ-სა და ქრომოსომული აბერაციების მექანიზმების შედარება, მკაცრი გაგებით, სავსებით გამართლებული არ არის, იმდენად, რამდენადაც აბერაციები თვის მხრივ, იყოფა რამდენიმე ტიპად, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან წარმოშობის მექანიზმებით და სხვადასხვა მუტაგენებით ინდუცირებლობით. შქგ-ს ფორმირება გაცილებით უფრო მეტად განსხვავდება სხვადასხვა ტიპის აბერაციებისაგან, ვიდრე ამ აბერაციებისა – ერთმანეთისაგან.

სხვაობა შქგ-სა და ქრომოსომული აბერაციების მექანიზმებს Soris ვლინდება იმაშიც, რომ გაცვლების ინდუქციისათვის კრიტიკულ ფაზად ითვლება S -ფაზის დასაწყისი, მაშინ, როდესაც აბერაციების მაქსიმალური რაოდენობა მიიღება უჯრედების დასხივებისას უჯრედული ციკლის უფრო გვიანდელ სტადიებზე - S -ფაზის ბოლოს და G2 ფაზაში. ამაზევე მიუთითებს მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტები მოდიფიკატორების გამოყენებით,

მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ მონაცემები შქგ-ს დონის მოდიფიკაციასთან დაკავშირებით წინააღმდეგობრივია ერთი და იგივე მოდიფიკატორის გამოყენების შემთხვევაშიც (მაგ. კოფეინისთვის) და მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული როგორც შქგ-ს ინდუქტორზე, ისე მოდიფიკატორით ზემოქმედების ფაზაზე (Andriadze, Pleskach, 1989; Shafer, 1982).

არსებობს შქგ-ს ფორმირების, სულ ცოტა – ორი მექანიზმი. ერთ-ერთი მათგანი მუშაობს იმ შემთხვევაში, როდესაც ხდება დნმ-ში ერთმანეთთან წყვეტების ინდუქცია. ეს პროცესი მიმდინარეობს უშუალოდ დნმ-ს სინთეზის დროს. მეტაგენით ერთმანეთთან წყვეტის ინდუქციისას და ქრომოსომის რეპლიკაციის ჩანგალში ნაპრალის (სიცარიელის) წარმოქმნის შედეგად იქმნება პირობები ჰეტეროდუპლექსური მოლეკულების წარმოქმნისა და შემდგომი რეკომბინაციისათვის. პირიმიდინის დიმერების შემთხვევაში შეიძლება მუშაობდეს შქგ-ს ფორმირების სხვა მექანიზმი. ქრომოსომების დნმ-ში რეპლიკაციის ციკლის გავლის შემდეგ ახლადსინთეზირებული დნმ თავის სტრუქტურაში შეიცავს ნაპრალებს, რომლებიც წარმოადგენენ სუბსტრატს პოსტრეპლიკაციური რეპარაციისათვის (Lambert, Hansson et al., 1976; Wolff, 1982).

ქრომატიდთაშორისი გაცვლების ტესტი მგრძნობიარე ინდიკატორია იმ უჯრედებში ჰომეოსტაზური ცვლილებებისა, რომლებიც სხვადასხვა პათოლოგიების დროს შეინიშნება (Andriadze, Pleskach, 1989; Двалишвили, Сигуа, Лежава, 1999; Rogava et al., 2005)

4. სინთეზური პეპტიდების ბიოლოგიური როლი

რეგულატორული პეპტიდები ახალი თაობის, მაღალთერაპიული აქტივობის მქონე სამკურნალო პრეპარატებია. თანამედროვე მედიცინაში ბიომარეგულირებელი თერაპია ინტენსიურად განვითარებადი ახალი მიმართულებაა. იგი ითვალისწინებს ჰომეოსტაზის მამოძრავებელი მოლეკულური და უჯრედული მექანიზმების კვლევას. პეპტიდური ბიორეგულატორული თერაპია განიხილება როგორც ჰომეოსტატიური მიმართულება მედიცინაში.

პეპტიდთა კომპლექსები გამოყოფილია პრაქტიკულად ყველა უჯრედიდან, ქსოვილიდან და ორგანიზმის ბიოლოგიური სითხეებიდან. უკანასკნელ ხანებში შემუშავებულია პეპტიდური ბიორეგულატორების ქიმიური სინთეზის ტექნოლოგია, რაც გულისხმობს მაღალმოლეკულური ცილების და სხვა მოლეკულების სრულ დეგრადაციას, რის შედეგად შენარჩუნებულია მხოლოდ დაბალმოლეკულური პეპტიდები, რომელთა მასა არ აღემატება 10კდ-ს. მრავალიერარქიული პრინციპის მიუხედავად ჰომეოსტაზის რეგულაციის ყველა მექანიზმი პრინციპულად ერთიდაიგივე მიზანს ემსახურება – კოორდინირებას უწევს

უჯრედში ცილის ბიოსინთეზს გენთა ექსპრესიაზე ზემოქმედების გზით. ჰომეოსტაზის პეპტიდური რეგულაციის უნიკალური თავისებურებაა პოლიპეპტიდების პროცესინგი – პეპტიდაზების აქტივაციის გზით, საჭირო დროსა და ადგილას საჭირო რაოდენობით პეპტიდური მოკლე ფრაგმენტების წარმოქმნა, რომელთაც გაცილებით მაღალი აქტივობა გააჩნიათ, ვიდრე საწყის ნაერთს.

ცნობილია, რომ ორგანიზმის სხვადასხვა უჯრედისა და ქსოვილის შემადგენელი პეპტიდური ბიორეგულატორები წარმოიქმნებიან ცილათა ორგანული პროტეოლიზის გზით და გააჩნიათ ბიოლოგიური ზემოქმედების ფართო სპექტრი. ისინი კოორდინირებას უწევენ ორგანიზმის განვითარების პროცესს და მრავალუჯრედიანი სისტემების ფუნქციონირებას. პეპტიდური ბიორეგულატორები ორგანიზმში ზრდიან რეგულატორული მესენჯერების სეკრეციას და არეგულირებენ ცილის სინთეზის პროცესს (Хавинсон, Морозов. 2001, 2002., Хавинсон и др., 2003).

სინთეზური ბიორეგულატორული პეპტიდები ეფექტური გეროპროტექტორებია. ისინი ამცირებენ დაბერების პროცესის ტემპს და ასაკთან დაკავშირებული პათოლოგიების განვითარების რისკს. გერიატრიაში პეპტიდური რეგულატორების წარმატებული გამოყენება განპირობებულია იმით, რომ დაბერებას თან ახლავს ორგანიზმის მარეგულირებელი პეპტიდების სინთეზის და სეკრეციის და მათი სამიზნე-უჯრედების მგრძნობელობის დაქვეითება, რის საფუძველია პეპტიდებთან დაკავშირებული ენდოკრინული, პარაკრინული და აუტოკრინული მექანიზმების დარღვევა (Хавинсон, Морозов. 2001, 2002).

უჯრედების მიერ ენდოგენური პეპტიდების გამოყენება შეიძლება განხილულ იქნეს უჯრედული პოპულაციების თვითრეგულაციის, უჯრედული ჰომეოსტაზის ერთ-ერთ საშუალებად.

ცნობილია, რომ პეპტიდური რეგულატორები უშუალოდ მონაწილეობენ გენთა ექსპრესიის და ცილათა ბიოსინთეზის ქსოვილსპეციფიურ რეგულაციაში. პეპტიდური რეგულაციის შედეგად უჯრედებში იკლებს ისეთი პათოლოგიური ცვლილებების დონე, როგორებიცაა დნმ-ის დაზიანება, მუტაცია, ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია და სხვ. იზრდება რეპარაციული პროცესების აქტივობა, რაც მიმართულია უჯრედული ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისაკენ (Хавинсон, Морозов. 2001).

ბიორეგულატორული პეპტიდების მოქმედების შესწავლამ დაადგინა, რომ ისინი ახორციელებენ გენთა ექსპრესიის და ცილის ბიოსინთეზის შიდაუჯრედულ რეგულაციას, ჰომეოსტაზის დარღვევის შემთხვევაში კი ააქტიურებენ უჯრედის ანტიოქსიდანტურ სისტემებს და მაკრომოლეკულების რეპარაციას (Морозов, Хавинсон. 1985, 1996).

ზოგიერთი ბიორეგულატორული პეპტიდი (ეპიტალამინი, ეპიტალონი) ხასიათდება გამოხატული ანტიოქსიდანტური აქტივობით. აღნიშნული ეფექტი შესწავლილია დროზოფილაზე და სხვა ექსპერიმენტულ ცხოველებზე. პეპტიდური ბიორეგულატორებს უნარი აქვთ შეცვალონ გენომის ფუნქციონალური აქტივობა უჯრედული ციკლის სხვადასხვა სტადიაზე და გავლენა იქონიონ გენთა ექსპრესიაზე, მ-რნმ-ის ტრანსკრიფციულ პროცესზე და ამდენად ცილების ბიოსინთეზზე, უჯრედთა პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის პროცესებზე (Морозов и др., 2002; Хавинсон, Морозов., 2001).

შესწავლილ იქნა სინთეზური პეპტიდების ლივაგენისა და ეპიტალონის ზემოქმედება რიბოსომული გენების აქტივობაზე, ჰეტეროქრომატინის დენატურაციის პარამეტრებზე, სტრუქტურული C – ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმზე და ფაკულტატური ჰეტეროქრომატინის ვარიაბელობაზე ხანდაზმული ინდივიდების ლიმფოციტებში. საკვლევი ბიორეგულატორული პეპტიდები იწვევდნენ გენების აქტივაციას, პერიცენტრული სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის დეკონდენსაციას, რეპრესირებულ გენთა გამოთავისუფლებას ქრომოსომათა ეუქრომატული უბნების ასაკთან დაკავშირებული კონდენსაციისაგან. გამოკვლევათა შედეგები მიუთითებს, რომ ლივაგენი განაპირობებს ქრომატინის აქტივაციას ჰეტეროქრომატინისა და ქრომოსომათა ჰეტეროქრომატინიზებული რაიონების მოდიფიკაციის გზით (Khavinson et al., 2002, 2003).E

ეპიტალონი ხანდაზმული ადამიანებისაგან მიღებულ PHA-სტიმულირებულ ეჯრედებში იწვევს ქრომატინის ორგანიზაციის უმაღლესი დონის და აგრეთვე 105მ-იანი ფილამენტის დეკონდენსაციას (Khavinson V., Lezhava T., et. al. 2003).

ვარაუდობენ, რომ უჯრედის გენეტიკური აქტივობის მოდულაცია ოლიგოპეპტიდებით განპირობებულია მათი საიტ-სპეციფიური დაკავშირებით დნმ-ის პრომოტორთან. გარდა ამისა პეპტიდები რეგულირებას უწევენ პოსტტრანსკრიფციულ პროცესებს.

IV. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის მასალად გამოყენებული იყო ტუბერკულოზით პირველად დაავადებულთა (10 ინდივიდი) პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტარული კულტურების უჯრედები, და აგრეთვე პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტურები ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა მკურნალობის შემდეგ, რომლებიც პრაქტიკულად გამოჯანმრთელებულად ითვლებოდნენ (5 ინდივიდი); საკონტროლოდ გამოიყენებოდა კლინიკურად ჯანმრთელი საშუალო ასაკის 10 ინდივიდის ლიმფოციტარული კულტურები. კულტივირება მიმდინარეობდა სტანდარტული მცირედმოდულიფიცირებული მეთოდით, ანტიბიოტიკების დამატების გარეშე (Lezhava, 2001). საკვებ არედ გამოყენებული იყო RPMI 1640, მიტოგენად Welcom-ის ფირმის ფიტოჰემაგლუტინინი-P. შესწავლილ იქნა ორივე ჯგუფის საკვლევ ინდივიდთა როგორც ინტაქტური, ისე ეპიტალონით დამუშავებული მიტოგენსტიმულირებული კულტურების უჯრედები. კულტივირების ხანგრძლივობა ყველა შემთხვევაში 72 საათს შეადგენდა. ეპიტალონი ერთჯერადი სამკურნალო დოზის შესაბამისი კონცენტრაციით კულტურებს ემატებოდა ინკუბაციის 24-ე საათზე. კულტურების კოლხიციინზაცია, ჰიპოტონური დამუშავება და ფიქსაცია სხდებოდა სტანდარტული მეთოდით. შეღებილ ქრომოსომულ სლაიდებზე ხდებოდა ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების ანალიზი, მიღებული შედეგები ექვემდებარებოდა სტატისტიკურ დამუშავებას.

გამოყენებული პეპტიდური ბიორეგულატორი ეპიტალონი

ჩვენს ცდებში გამოყენებული პეპტიდური ბიორეგულატორი-ეპიტალონი -ტეტრაპეპტიდია (Ala-Glu-Asp-Glu). იგი ეპიფიზის კომპლექსური პრეპარატის ამინომჟავური ანალიზის საფუძველზე შექმნილია სანკტ-პეტერბურგის ბიორეგულაციისა და გერონტოლოგიის ინსტიტუტში, აძლიერებს ორგანიზმის მდგრადობას სტრესული ზემოქმედებისადმი და ახელს უწყობს სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის ზრდას. ნაჩვენებია, რომ მის პროტექტორულ მოქმედებას საფუძვლად უდევს ქრომატინზე მისი მამოდიფიცირებელი მოქმედება (Khavinson V., Lezhava T., et. al. 2003).

შვილეულ ქრომატიდთა დიფერენციული შეღების მეთოდი

შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლების აღრიცხვა ხდება იმ უჯრედებში, რომლებმაც რეპლიკაციის ორი ციკლი გაიარეს კულტურაში თიმიდინის ანალოგის – 5 ბრომდეოქსიურიდინის (5-ბდუ) თანაობისას. შვილეულ ქრომატიდთა დიფერენციალური შეღებისთვის ვსარგებლობდით Антошина, Порядкова (1978) მცირედ მოდიფიცირებული

მეთოდით. K_{კულტურებს} დადგმისას ემატებოდა (5-ბდუ) საბოლოო კონცენტრაციით 7.7 მკგ/მლ. ლიმფოციტების კულტივირება ხდებოდა სტანდარტული მეთოდით. მიღებული ქრომოსომული სლაიდები სხივდებოდა 2 X SSC ხსნარში QDPT-375 Nნათურით 25-27 წუთის განმავლობაში, შემდეგ ირეცხებოდა და იღებებოდა აზურ-ეოზინის 5%-იანი საღებავით 3 წუთის განმავლობაში.

გენომის ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობა ფასდებოდა:

ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების შემცველ უჯრედთა სიხშირის მაჩვენებლის (% გაანალიზებულ უჯრედთა საერთო რაოდენობიდან); ქრომატიდთა ნადრევი დაცილების შემცველ უჯრედთა სიხშირის (% უჯრედთა საერთო რაოდენობიდან); გეპების (ფრაგილური საიტების) შემცველ უჯრედთა სიხშირის მიხედვით. ყველა აღნიშნული შემთხვევისათვის მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოიყენებოდა ალტერნატიული განაწილების ფორმულა:

$$m = \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}, \text{ სადაც } n \text{ დარღვევების შემცველ უჯრედთა პროცენტია, } N -$$

გაანალიზებული უჯრედების რაოდენობა.

შქგ-ს სიხშირის შეფასების მიზნით აღრიცხებოდა ცალკეულ ქრომოსომულ ჯგუფებში ტერმინალური და ინტერკალარული გაცვლები, ეს უკანასკნელი აღირიცხებოდა როგორც ორი გაცვლა. შედეგების ურთიერთ შედარება ვახდენდით ერთ მეტაფაზაზე შქგ-ს საშუალო მაჩვენებლის (M) მიხედვით.

$$M = \frac{n}{N}$$

სადაც n - აღრიცხული შქგს რაოდენობაა;

N N გაანალიზებული მეტაპაზათა საერთო რაოდენობა

სტანდარტული ცდომილება გამოითვლებოდა ფორმულით :

$$m = \frac{\sqrt{n}}{N}$$

ორ სიმრავლეს ნებისმიერი პარამეტრის მაჩვენებლისათვის ვადარებდით სტიუდენტის (t) კრიტერიუმით

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

V. მიღებული შედეგები და განსჯა

როგორც ცნობილია პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტები ორგანიზმული იმუნიტეტის მნიშვნელოვან რგოლს წარმოადგენენ. მათთვის დამახასიათებელი განსაკუთრებული რეცეფციისა და მაღალი მგრძნობელობის გამო ეს უჯრედები სწრაფად რეაგირებენ როგორც ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებაზე, ისე ორგანიზმში მიმდინარე ნებისმიერ ძვრებზე, რაც თავის ასახვას მათი გენეტიკური აპარატის ფუნქციონირებაშიც ჰპოვებს. ცნობილია, რომ ქრომატინის სტრუქტურა ცვლილებებს განიცდის რიგ ფაქტორთა, მათ შორის პათოლოგიური მდგომარეობით განპირობებული სტრესის ზეგავლენითაც, რაც შეიძლება ქრომოსომული დარღვევების მიზეზი გახდეს, ეს კი, თავის მხრივ, უჯრედული ჰომეოსტაზის დარღვევაზე მიუთითებს. ასეთი ლიმფოციტები მნიშვნელოვანწილად კარგავენ ნორმალური ფუნქციონირების უნარს, რაც იმუნური სტატუსის დარღვევის წინაპირობაა

1. ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევები ტუბერკულოზით დაავადებულებში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ გენომის სტაბილურობის დონის ერთ-ერთ ინდიკატორად ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების მაჩვენებელი და მისი ცვალებადობა ტუბერკულოზით პირველად დაავადებულთა ლიმფოციტური კულტურების უჯრედებში მკურნალობამდე და მედიკამენტოზური მკურნალობის შემდეგ. როგორც შედეგების ანალიზით გაირკვა, ტუბერკულოზით პირველად დაავადებულ ყველა ინდივიდში გამოვლინდა ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების მაღალი დონე - აბერაციების შემცველ უჯრედთა ინდივიდუალური მაჩვენებელი დაავადებულ პაციენტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატებოდა ანალოგიურ მაჩვენებელს ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფისათვის (ცხრ. 1). აბერანტულ უჯრედთა საშუალო ჯამური მაჩვენებელი, შესაბამისად, უტოლდებოდა $6.6 \pm 1.1\%$ -ს პაციენტებისათვის, და $1.7 \pm 0.5\%$ - საკონტროლო ჯგუფისათვის. მართალია, უშუალოდ ტუბერკულოზთან დაკავშირებით ქრომოსომული არასტაბილურობის შესახებ ცნობებს ლიტერატურაში ვერ შევხვდით, მაგრამ ზოგადად ისეთ დაავადებებთან დაკავშირებით, რომლებიც მემკვიდრული ან მემკვიდრული წინასწარგანწყობის დაავადებებს მიეკუთვნებიან, არსებული ლიტერატურული მონაცემები ასევე მიუთითებენ ქრომოსომული აბერაციების მკვეთრ ზრდაზე (Стобеецкий, Чеботарев и др., 2002; Dadunashvili., Jokhadze, 2003; Bakradze, Rogava et al., 2005; Jokhadze T. et al., 2005).

რაც შეეხება ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების სპექტრს, უნდა აღინიშნოს, რომ იგი ძირითადად წარმოდგენილი იყო ერთეული ან წყვილი ფრაგმენტების, ან მიკროფრაგმენტების სახით. რთული, გაცვლითი ტიპის აბერაციები არ შეინიშნებოდა.

ქრომოსომათა აბერაციების ანალიზის პარალელურად ხდებოდა იმ უჯრედთა აღრიცხვა, რომლებიც შეიცავდნენ ქრომოსომებს ქრომატიდთა ნაადრევი დაცილებით (ქნდ). ქრომატიდთა ნაადრევი დაცილების ფენომენმა, რომელიც მეტაფაზის სტადიაზე ვლინდება, შეიძლება განაპირობოს მიტოზში ქრომატიდთა არათანაბარი სეგრეგაცია და ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების - ანეუპლოიდიის მიზეზად იქცეს (Johnson, 2000). ჩვენს მიერ გაანალიზებულ ტუბერკულოზით პირველად დაავადებული ყველა პაციენტის (რომლებსაც მკურნალობის კურსი ჯერ არ გაეცლოთ) ინტაქტური კულტურებისათვის დაფიქსირდა ქნდ-ს შემცველ უჯრედთა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე (საშუალო ჯამური მაჩვენებელი დაავადებულებისათვის შეადგენდა $4.6 \pm 0.9\%$ -ს; კონტროლში - $0.3 \pm 0.2\%$). ამ ფონზე, მოულოდნელი აღმოჩნდა ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების - ანეუპლოიდიის ანალიზის შედეგები. დაავადებულთა ინტაქტურ კულტურებში მკურნალობამდე ქრომოსომათა ანეუპლოიდური რაოდენობის შემცველ უჯრედთა პროცენტულმა შემცველობამ საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, კლების ტენდენცია გამოავლინა (ჯამური საშუალო მაჩვენებელი დაავადებულებისათვის - 4.0 ± 1.9 ; საკონტროლო ჯგუფში - 6.0 ± 0.9). გამოვლენილ ფაქტს ლიტერატურის მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლოა ორგვარი ახსნა მიეცეს. კერძოდ, არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ ზოგიერთი დაავადების დროს ადგილი აქვს ქრომატინის მოდიფიკაციას, რაც, შესაძლებელია, ორგანიზმში მიმდინარე ჰომეოსტატიკური ძვრების მიმართ გენომის ცალკეული ელემენტების - ქრომოსომების მგრძნობელობის ცვალებადობის მიზეზი გახდეს და აისახოს მათ სტრუქტურული და რაოდენობრივი მახასიათებლის ცვალებადობაზე. სპეციფიკური მოდიფიკაციის შედეგად შეიძლება უპირატესად დაზიანდნენ და დაიკარგონ ის ქრომოსომები, რომლებსაც უჯრედებისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვთ, რის შედეგადაც ასეთი უჯრედები ელიმინირდება და შემდგომ მიტოზებში გადადიან უფრო რეზისტენტული უჯრედები, რაც, შესაბამისად აქვეითებს ანეუპლოიდიის მაჩვენებელს (Johnson, 2000). დაახლოებით მსგავსი მექანიზმი აქვს ლიტერატურაში მითითებულ აბერანტული უჯრედების იმუნოლოგიური ელიმინაციის სხვა მოდელსაც (Ильинских, 1988), რომლის მიხედვითაც, ის ანეუპლოიდური უჯრედები, რომლებსაც დაკარგული აქვთ დიდი ან საშუალო ზომის ქრომოსომები, ელიმინირდება აუტოლიზური T-ლიმფოციტების მიერ. ავტორის აზრით, ამ ქრომოსომების დაკარგვა ხდება გენომში ისეთი ტიპის ცვლილებების

მიზეზი, რომლებიც ცვლიან უჯრედულ მემბრანას ისე, რომ T-ლიმფოციტები მათ აღიქვამენ როგორც უცხო უჯრედებს და იწყებენ მათ ციტოლიზს.

ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევების დონის ცვალებადობა ტუბერკულოზით დაავადებულთა ინტექტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობის შემდეგ წარმოდგენილია მესამე ცხრილში (ცხრ. 3; სურ.2). როგორც ცხრილის მონაცემებიდან ჩანს, ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების შემცველი უჯრედების მაჩვენებელმა როგორც ცალკეული ინდივიდების, ისე ჯამური საშუალოს შემთხვევაში, არანამკურნალებ პაციენტთა ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით დაიკლო, თუმცა კონტოლთან შედარებით მაინც მომატებული დარჩა. ამასთან, ცალკეული ინდივიდებისათვის კონტროლთან მიმართებაში ადგილი აქვს მხოლოდ მატების ტენდენციას, მაგრამ ჯამური საშუალო მაჩვენებლის მიხედვით ($3.8 \pm 0.8\%$) კონტროლთან შედარებით ($1.7 \pm 0.5\%$) სტატისტიკურად სარწმუნოა. რაც შეეხება უჯრედებს ქრომატიდთა ნაადრევი დაცილებით, მათი სიხშირეც, ერთი ინდივიდის გამოკვლით, ასევე მაღალი რჩება, მაგრამ რამდენადმე უფრო დაბალია ვიდრე ეს აღინიშნებოდა პაციენტებში მკურნალობამდე (საშუალო ჯამური მაჩვენებელი მკურნალობის შემდეგ - $2.6 \pm 0.7\%$; კონტროლში - $0.3 \pm 2\%$). ანეუპლოიდიის მაჩვენებელი მკურნალობის შემდეგ კონტროლთან შედარებით ისევე დაბალი რჩებოდა, როგორც მკურნალობამდე (ცხრ. 3, სურ. 2).

შრომის იმ განაკვეთში, რომელიც შეეხებოდა ეპიტალონის მამოდიფიცირებელი გავლენის შესწავლას, აღმოჩნდა, რომ გამოკვლეულ პაციენტთა პირველ ჯგუფში (პაციენტებში მკურნალობამდე) ცალკეულ ინდივიდებთან მიმართებაში ეპიტალონმა აბერაციათა სიხშირის ერთგვარი კლება განაპირობა, საშუალო ჯამური მაჩვენებელი კი, მაინც სარწმუნოდ აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს (ცხრ.2). უნდა აღინიშნოს, რომ ეპიტალონი ჩვენს ცდებში შერჩეულია იმ ნიშნით, რომ ლიტერატურაში დაფიქსირებულია (Khavinson V., Lezhava T., monaselidze J., et al. 2003) მისი პროტექტორული ეფექტი ქრომოსომული დარღვევებთან მიმართებაში, რაც ქრომატინზე მისი მამოდიფიცირებელი მოქმედებით აიხსნება. რაც შეეხება ეპიტალონის გავლენას ლიმფოციტარულ კულტურათა უჯრედებზე მკურნალობის შემდეგ, ამ შემთხვევაში, მისი დამცველობითი ეფექტი აშკარად გამოკვეთილი იყო ქრომოსომულ აბერაციებთან მიმართებაში (ცხრ. 4).

2. ქრომოსომათა ფრაგილურობა ტუბერკულოზისას

როგორც უკვე აღვნიშნეთ გენომის სტაბილურობის დონის ინდიკატორად ტუბერკულოზით პირველად დაავადებულთა ლიმფოციტური კულტურების უჯრედებში

მკურნალობამდე და მედიკამენტოზური მკურნალობის შემდეგ ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების მაჩვენებლის გარდა ქრომოსომათა ფრაგილური საიტების აღრიცხვის ტესტი. ციტოგენეტიკურ კვლევებში გამოყენებული ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციების ცნობილი ტიპების გარდა პათოლოგიების შემთხვევაში და გენეტიკურ აპარატზე მიზანმიმართული დამაზიანებელი ზემოქმედებისას გენომის არასტაბილურობის მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს ქრომოსომათა ე.წ. „ფრაგილური“, მსხვრევადი უბნები. ეს ქრომოსომების ის უბნებია, რომლებშიც ლოკალიზებულია მიკროსატელიტური გამეორებადობები. სატელიტური გამეორებადობების სხვა კლასებისაგან განსხვავებით მიკროსატელიტური გამეორებადობები ეუკარიოტების მთელ გენომშია განაწილებული და რიგ შემთხვევებში ექვემდებარება ექსპანსიას - ანუ ადგილი აქვს მათი გამეორებადობების სიხშირის ზრდას, რასაც დინამიურ მუტაციას უწოდებენ, და რაც, ქრომოსომის გაზრდილი მსხვრევადობის - ფრაგილურობის მიზეზი ხდება. მიკროსკოპული ანალიზისას ეს საიტები ქრომოსომებზე ვლინდება შეუღებავი ზოლების (გეპების) ან წყვეტების სახით, და ამდენად, აღრიცხვას ექვემდებარება.

მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ ქრომოსომათა ფრაგილური საიტების ერთ-ერთი ფორმის - გეპების შემცველი უჯრედების სიხშირის ცვალებადობაზე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტური ლიმფოციტური კულტურების უჯრედებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ, შესაბამისად, წარმოდგენილია მეოთხე და მეხუთე ცხრილებში (ცხრ.: 4-5). პირველ შემთხვევაში, ანუ მკურნალობამდე, ეს მაჩვენებელი საკონტროლოსთან შედარებით გაზრდილი იყო როგორც ცალკეული ინდივიდების მიხედვით, ისე ჯამური საშუალოს სახითაც ($6.0 \pm 0.06\%$ პაციენტებში; $0.6 \pm 0.3\%$ - კონტროლში). ჯამური საშუალო მაჩვენებლის ზრდა (5.4 ± 1.0) დაფიქსირდა მკურნალობის შემდეგაც, თუმცა ერთი ინდივიდისათვის, ამ შემთხვევაშიც, შეინიშნებოდა მხოლოდ ზრდის ტენდენცია.

შრომის ამ განაკვეთში მიღებული შედეგებიც, ზოგადად, ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გენომის არასტაბილურობაზე მიუთითებენ. მსგავსი მონაცემები მემკვიდრული წინასწარგანწყობის პათოლოგიებისათვის მიღებულია სხვა ავტორთა შრომებშიც (Kadotani, Watanabe, 1999; Двалишвили, Гургенидзе, и др., 1999, Сигуа, Двалишвили, и др. 1999; Dadunashvili, Jokhadze, 2003; Бакрадзе, Погава и др., 2004; Джохадзе, Лежава и др., 2006).

ეპიტალონის მამოდიფიცირებელი მოქმედება ქრომოსომათა ფრაგილურობაზე ტუბერკულოზით დაავადებულთა კულტურალურ უჯრედებში შესწავლილ იქნა აგრეთვე მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. ამ ტესტის მიხედვით ინტაქტურ კულტურებში

მიუხედავად დაფიქსირებული ჯამური მაღალი მაჩვენებლისა, გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ინდივიდუალური ვარიაციები როგორც მკურნალობამდე, ისე მკურნალობის შემდეგაც. ეპიტალონის მამოდიფიცირებელი - დამცველობითი მოქმედება ორივე შემთხვევაში მცირე ხარისხით იყო გამოხატული, ამასთან გამოხატული ინდივიდუალური ვარიაციები ეპიტალონით ზემოქმედების დროსაც ძალაში რჩებოდა (ცხრ. 7-8).

3. შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლები ტუბერკულოზით დაავადებულებში

გენომის მდგომარეობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს, აგრეთვე, შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლების ტესტი, რომელიც დღეისათვის მრავალი მიმართულებით შეისწავლება და ფართო გამოყენებას პოვნებს გენომის ფუნქციური დახასიათებისას პათოლოგიების შემთხვევაში როგორც მგრძნობიარე ტესტი დაავადებულთა უჯრედებში ჰომეოსტატიკური ძვრების გამოსავლენად. შესაბამისად, ჩვენი შრომის შემდეგ განაკვეთში კვლევას დაექვემდებარა შვილეულ ქრომატიდთაშორისი სიხშირის ვარიაციები ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტურ და ეპიტალონით დამუშავებულ კულტურათა უჯრედებში). აღირიცხებოდა შქგ-ს საშუალო მაჩვენებელი ერთ უჯრედზე, შქგ-ს ვარიაციის საზღვრები უჯრედებს შორის, მათი განაწილება ქრომოსომათა ჯგუფებში და მათი ლოკალიზაციის უბნები ქრომოსომებზე - მედიალური, ცენტრომეროსთან მიმდებარე და ტერმინალური. ამ უკანასკნელ შემთხვევაში გაცვლილი მონაკვეთის სიგრძე ქრომატიდის სიგანის, ან მასზე ნაკლები უნდა ყოფილიყო.

როგორც ანალიზმა გამოავლინა, შქგ-ს მაჩვენებელი ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთა ინტაქტურ ლიმფოციტურ კულტურებში სარწმუნოდ იყო გაზრდილი ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით (ცხრ. 9). შქგ-ს შემცველ უჯრედთა სიხშირემ პაციენტთა შემთხვევაში შეადგინა 9.23 ± 0.51 გაცვლა/უჯრ., საკონტროლო ჯგუფში - 6.42 ± 0.5 გაცვ./უჯრ. ცნობები შქგ-ს სიხშირის მაჩვენებლის ცვალებადობის შესახებ მემკვიდრული და მემკვიდრული წინასწარგანწყობის დაავადებებისას გვხვდება ლიტერატურაშიც (Andriadze, Pleskach 1987; Двалишвили, Сигуа, Лежава, 1999; Зосидзе, Двалишвили, Тугуши, 2004; Rogava, Kakhidze et al., 2005). ეპიტალონის ზემოქმედებით ქრომატიდთაშორისი გაცვლების სიხშირის მაჩვენებელი ქვეითდებოდა იმდენად, რომ საკონტროლო მაჩვენებლისაგან, არსებითად არ განსხვავდებოდა 7.6 ± 0.5 გაცვ./უჯრ.). რაც შეეხება შქგ-ს განაწილებას ქრომოსომათა ჯგუფების მიხედვით, ამ შემთხვევაშიც, ისევე როგორც კონტროლში, გაცვლები, ძირითადად, აღირიცხებოდა დიდი ზომის ქრომოსომებზე (სურ. 5), რაც სავსებით შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს ჯანმრთელი ინდივიდებისათვის (Македонов, Евграфов, 1989; Лазутка, 1990; Kadotani, Watanabe, 1999). კულტურებზე

ეპიტალონით ზემოქმედებას გაცვლების განაწილების სურათი მნიშვნელოვნად არ შეუცვლია (სურ. 5)..

საინტერესო აღმოჩნდა ქრომოსომებში გაცვლების ლოკალიზაციის შესწავლისას მიღებული მონაცემები.. როგორც ლიტერატურული წყაროები მიუთითებენ, გაცვლები, ძირითადად (დაახლოებით, 90% შემთხვევაში), აღირიცხება ქრომოსომათა მედიალურ უბნებში (Македонов, Евграфов, 1989; Лазутка, 1990; Kadotani, Watanabe, 1999; ეზავა ეტ ალ., 2005)). ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებში ყურადღება მიიპყრო იმ გარემოებამ, რომ მედიალური გაცვლების სიხშირის მკვეთრი შემცირების პარალელურად, ასევე მკვეთრად გაიზარდა ცენტრომერული და ტერმინალური გაცვლების სიხშირეები (ცხრ. 9, სურ.4).

არსებობს ლიტერატურაში გამოთქმული თვალსაზრისი, რომელიც შქგ-ს მოიაზრებს როგორც ქრომოსომათა სტრუქტურული ცვლილებების ერთერთ ტიპს, თუმცა, ისიც აღინიშნება, რომ ქრომოსომული აბერაციებისა და შქგ-ს მექანიზმების შედარება მკაცრი გაგებით, გამართლებული არ არის, რადგან აბერაციები რამდენიმე, მექანიზმებით განსხვავებულ ტიპად იყოფა, და შქგ-ს ფორმირება გაცილებით უფრო მეტად განსხვავდება სხვადასხვა ტიპის აბერაციებისაგან, ვიდრე ამ აბერაციებისა – ერთმანეთისაგან. გარდა ამისა, სხვაობა შქგ-სა და ქრომოსომული აბერაციების მექანიზმებს Soris ვლინდება იმაშიც, რომ გაცვლების ფორმირებისათვის კრიტიკულია S-ფაზის დასაწყისი, მნიშვნელობა აქვს დნმ-ს რეპლიკაციის შეყოვნებას, მაშინ, როდესაც აბერაციების ფორმირება ხდება უჯრედულ ციკლის ნებისმიერ ფაზაზე ზემოქმედებისას (Shafer, 1982).

კარგად არის დადასტურებული ის ფაქტი, რომ შქგ-ს წარმოქმნა დაკავშირებულია ისეთ ფუნდამენტურ გენეტიკურ პროცესებთან, როგორიცაა რეპლიკაცია, რეპარაცია, რეკომბინაცია. დადგენილია, რომ შვილულ ქრომატიდთა შორის გაცვლები უჯრედებში მიმდინარე სომატური რეკომბინაციის გამოვლენაა. უჯრედებში მიმდინარე ყველა ეს პროცესი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული გენომის - ქრომატინის მდგომარეობაზე (Lezhava, 2005). აქედან გამომდინარე, შქგ-ს მაჩვენებლის ცვალებადობა ნებისმიერი პათოლოგიის, და მათ შორის ტუბერკულოზის შემთხვევაშიც, მაღალი ხარისხით უნდა მიუთითებდეს ქრომატინის მოდიფიკაციაზე, ერთი მხრივ, და სომატური რეკომბინაციის სიხშირის ცვალებადობაზეც. ამდენად, გამართლებული იქნება ვივარაუდოთ, რომ ტუბერკულოზით დაავადებულებში ქრომატინის მოდიფიკაციის ფონზე ადგილი აქვს სომატური რეკომბინაციის დონის მატებას. ამის დადასტურებაა ჩვენს კვლევებში გამოვლენილი ცვლილებები გაცვლების ლოკალიზაციაში ტუბერკულოზის დროს.

ლიტერატურული მონაცემებით გაცვლები უპირატესად აღირიცხება ეუქრომატულ უბნებში (Ebert, Day, Hilliker, 1993; Lezhava, Monaselidze et al., 2006). შესაბამისად, ჩვენი მონაცემები გაცვლების ლოკალიზაციასთან დაკავშირებით უნდა მიუთითებდეს იმაზე, რომ ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებისთვის დამახასიათებელია ქრომატინის სპეციფიკური მოდიფიკაცია, რასაც მდგრადი ხასიათი აქვს.

ცხრილი 1.

ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე
ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტურ ლიმფოციტურ კულტურათა
უჯრედებში მკურნალობამდე

№№	განალიზებ. უჯრედთა რიცხვი	უჯრედები ქრომოსომათა აბერაციებით (%±m)	უჯრედები ანეუპლოიდიით (%±m)	უჯრედები ქრომატიდთა დაცილებით (%±m)
1	100	*8.0 ± 2,7	5.0 ± 2.1	*4.0 ± 1.9
2	100	*7.0 ± 2.5	3.0 ± 1.7	*4.0 ± 1.9
3	100	*6.0 ± 2.3	4.0 ± 1.9	*6.0 ± 2.3
4	100	*6.0 ± 2.3	2.0 ± 1.4	*6.0 ± 2.3
5	100	*6.0 ± 2.3	6.0 ± 2.3	*3.0 ± 1.7
სულ	500	**6.6 ± 1.1	4.0 ± 1.9	**4.6 ± 0.9
კონტ როლი	640	1.7 ± 0.5	6.0 ± 0.9	0.3 ± 0.2

* მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო
მაჩვენებლისაგან: *p<0.01; ** p<0.001

ცხრილი 2.

ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე
ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ლიმფოციტურ კულტურებზე
ეპიტალონით ზემოქმედებისას მკურნალობამდე

№№	გაანალიზებ. უჯრედთა რიცხვი	უჯრედები ქრომოსომათა აბერაციებით (%±m)	უჯრედები ანეუპლოიდიით (%±m)	უჯრედები ქრომატიდთა დაცილებით (%±m)
1	100	5.0 ± 2.1	4.0 ± 1.9	2.0 ±1.4
2	100	5.0 ± 2.1	2.0 ± 1.4	1.0 ±0.9
3	100	4.0 ± 1.9	2.0 ± 1.4	1.0 ±0.9
4	100	3.0 ± 1.7	1.0 ±0.9	2.0 ±1.4
5	100	3.0 ± 1.7	11.0 ±3.1	-
სულ	500	*4.0 ± 0.8	4.0 ±0.8	*1.2 ±0.4
კონტ როლი	640	1.7 ± 0.5	6.0 ±0.9	0.3 ±0.2

* მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო
მაჩვენებლისაგან: $p < 0.01$

ცხრილი 3.

ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე
ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტურ ლიმფოციტურ კულტურათა
უჯრედებში მკურნალობის შემდეგ

№№	განალიზებ. უჯრედთა რიცხვი	უჯრედები ქრომოსომათა აბერაციებით (%±m)	უჯრედები ანეუპლოიდიით (%±m)	უჯრედები ქრომატიდთა დაცილებით (%±m)
1	100	5.2 ± 2.1	2.0 ±1.4	4.0 ±1.9
2	100	4.0 ±1.9	2.0 ±1.4	5.0 ±2.1
3	100	4.0 ±1.9	4.0 ±1.9	1.0 ±0.9
4	100	3.0 ±1.7	2.0 ±1.4	5.0 ±2.1
5	100	3.0 ±1.7	4.0 ±1.9	2.0 ±1.4
სულ	500	*3.8 ±0,8	2.9 ±0.7	*2.6 ±0.7
კონტ როლი	640	1.7 ±0.5	6.0 ±0.9	0.3 ±0.2

* მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო
მაჩვენებლისაგან: $p < 0.01$

ცხრილი 4.

ეპიტალონის გავლენა ქრომოსომათა სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობის შემდეგ

№№	განალიზებ. უჯრედთა რიცხვი	უჯრედები ქრომოსომათა აბერაციებით (%±m)	უჯრედები ანეუპლოიდიით (%±m)	უჯრედები ქრომატიდთა დაცილებით (%±m)
1	100	1.0 ±0.9	6.0 ±2.3	3.0 ±1.7
2	100	2.0 ±1.4	1.0 ±0.9	5.0 ±2.1
3	100	2.0 ±1.4	2.0 ±1.4	1.0 ±0.9
4	100	4.0 ±1.9	3.0 ±1.7	2.0 ±1.4
5	100	4.0 ±1.9	3.0 ±1.7	3.0 ±1.7
სულ	500	2.6 ±0.7	3.0 ±0.7	*2.8 ±0.7
კონტროლი	640	1.7 ±0.5	6.0 ±0.9	0.3 ±0.2

* მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლისაგან: $p < 0.01$

ცხრილი 5.

ქრომატიდული გეპების სიხშირე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა
ინტექტურ ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობამდე

№№ (ინდივიდები)	უჯრედები ქრომატიდული გეპებით	t	p
	ინტექტური კულტურები მკურნალობამდე		
1	3.0 ± 1.7	1.4	<0.05
2	3.0 ± 1.7	1.4	<0.05
3	6.0 ± 2.3	2.3	<0.01
4	3.0 ± 1.7	1.4	<0.05
5	15.0 ± 3.5	4.1	<0.01
სულ	6.0 ± 0.06	2.3	<0.01
კონტროლი	0.6 ± 0.3		

ცხრილი 6.

ქრომატიდული გეპების სიხშირე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტურ ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობის შემდეგ

№№ (ინდივიდები)	უჯრედები ქრომატიდული გეპებით	t	p
	ინტაქტური კულტურები მკურნალობის შემდეგ		
1	6.0 ± 2.3	2.3	<0.01
2	2.0 ± 1.4	0	>0.5
3	6.0 ± 2.3	2.3	<0.01
4	9.0 ± 2.8	4.2	<0.01
5	4.0 ± 1.9	1.7	<0.05
სულ	5.4 ± 1.0	4.8	<0.001
კონტროლი	0.6 ± 0.3		

ცხრილი 7.

ეპიტალონის გავლენა ქრომატიდული გეპების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტაქტურ ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობამდე

№№ (ინდივიდები)	უჯრედები ქრომატიდული გეპებით	t	p
	კულტურები მკურნა- ლობამდე +ეპიტალონი		
1	9.0 ± 2,8	4.2	<0.01
2	3.0 ± 1.7	1,4	<0.05
3	2.0 ± 1.4	0	
4	3.0 ± 1,7	1.4	<0.05
5	3.0 ± 1.7	1.4	<0.05
სულ	4.0 ± 0.8	4.2	<0.01
კონტროლი	0.6 ± 0.3		

ცხრილი 8.

ეპიტალონის გავლენა ქრომატიდული გეპების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა ინტექტურ ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში მკურნალობის შემდეგ

№№ (ინდივიდები)	უჯრედები ქრომატიდული გეპებით	t	p
	კულტურები მკურნალობის შემდეგ + ეპიტალონი		
1	5.0 ± 2.1	2.1	<0.05
2	5.0 ± 2.1	2.1	<0.05
3	3.0 ± 1.7	1.4	<0.05
4	1.0 ± 0.9	0.3	>0.5
5	3.0 ± 1.7	4.1	<0.01
სულ	3.4 ± 0.8	3.2	<0.01
კონტროლი	0.6 ± 0.3		

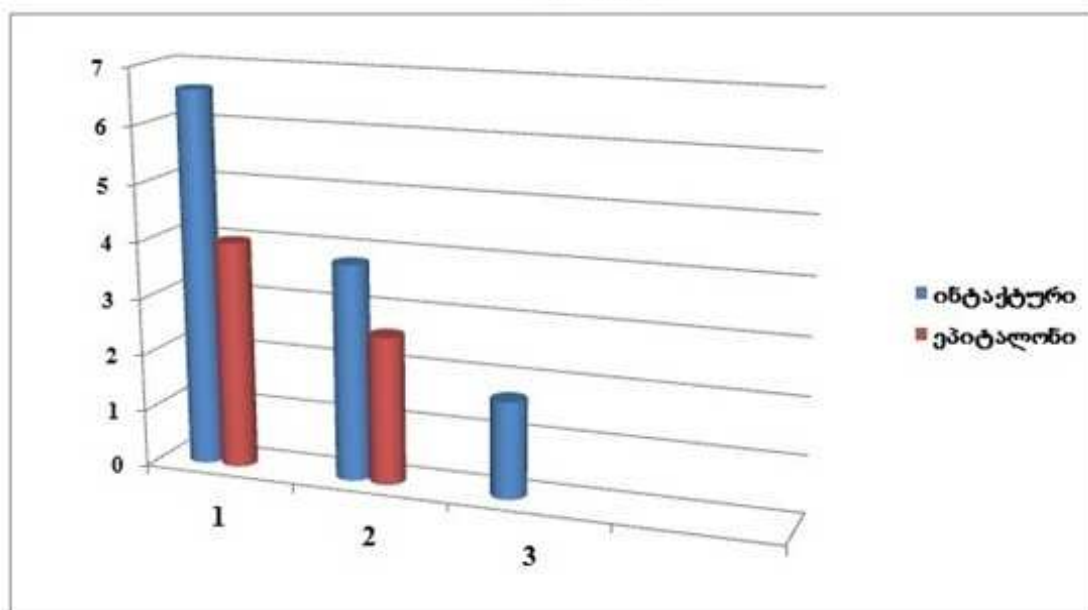
ცხრილი 9.

ეპიტალონის გავლენა შვილელ ქრომატიდთაშორისი გაცვლების სიხშირეზე
ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებში

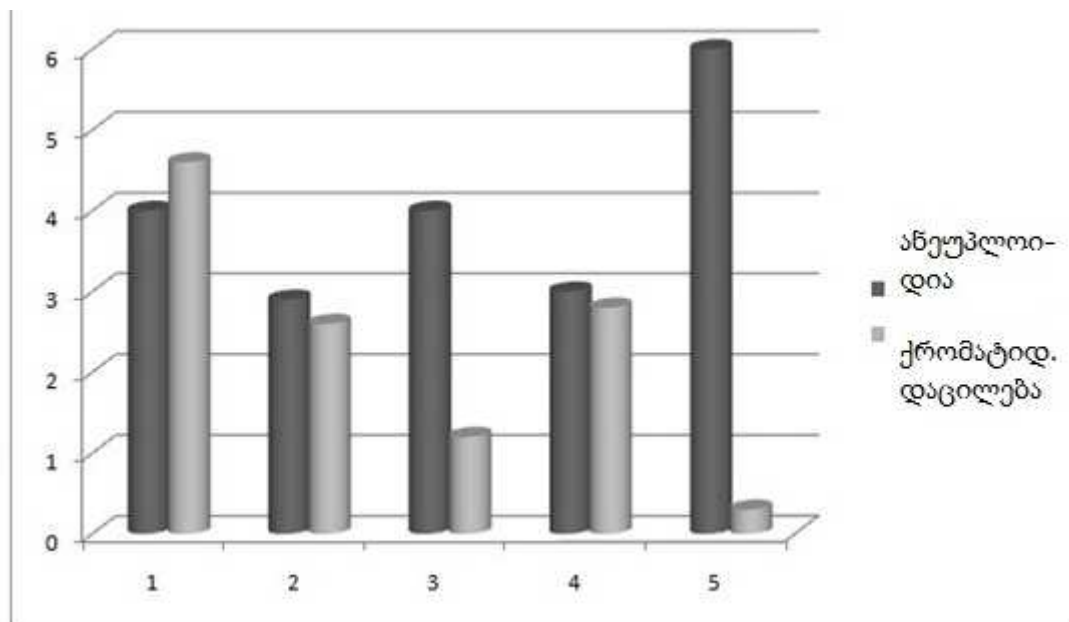
ცდის პირობები	შქგ ერთ უჯრედზე $\pm m$	შქგ-ს ვარიერების ზღვრები უჯრედებს შორის	შქგ-ს ტიპები (% გაცვლების საერთო რაოდენობიდან)		
			მედია- ლური	ცენტრო მერული	ტრემი- ნალური
კონტროლი ინტაქტური	6.42$\pm$0.5	2-14	92.7	5.1	3.2
პაციენტი ინტაქტური	9.23$\pm$0.51	6-16	31.1	35.0	33.9
პაციენტი ეპიტალონით	7.60 $\pm$0.5	2-15	48.9	28.9	22.1

სურათი 1.

ეპიტალონისგავლენა აბერანტული უჯრედების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



1. უჯრედები ქრომოსომათა აბერაციებით (%) დაავადებულეებში მკურნალობამდე
2. უჯრედები აბერაციებით (%) მკურნალობის შემდეგ
3. უჯრედები აბერაციებით (%) ჯანმრთელ ინდივიდთა ინტაქტურ კულტურებში

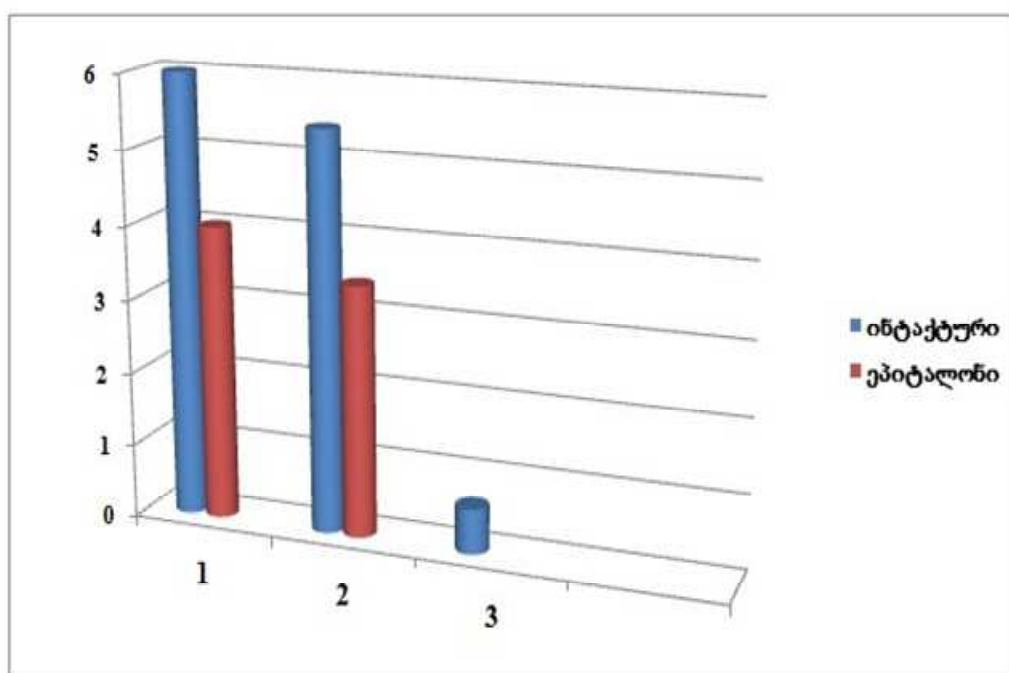


სურ. 2. უჯრედები (%) ქრომოსომათა ანეუპლოიდური ნაკრებით და ქრომატიდთა ნაადრევი დაცილებით.

1.დაავადებულთა ინტაქტური კულტურები მკურნალობამდე; 2.-მკურნალობის შემდეგ;
 3.დაავადებულთა კულტურებზე ეპიტალონით ზემოქმედებისას მკურნალობამდე;
 4.ეპიტალონით ზემოქმედებისას მკურნალობის შემდეგ; 5.საკონტროლო ჯგუფის
 ჯანმრთელ ინდივიდთა ინტაქტურ კულტურებში

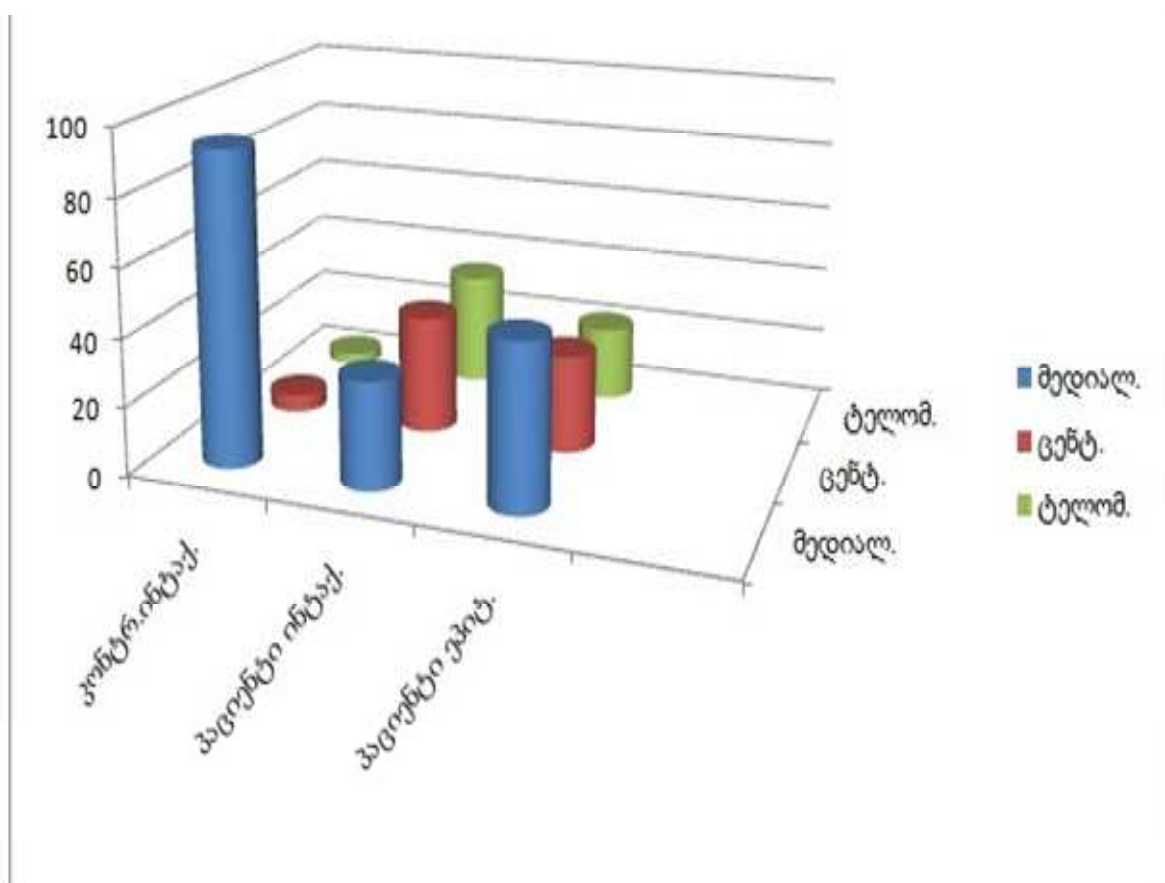
სურათი 3.

ეპიტალონის გავლენა გეპების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



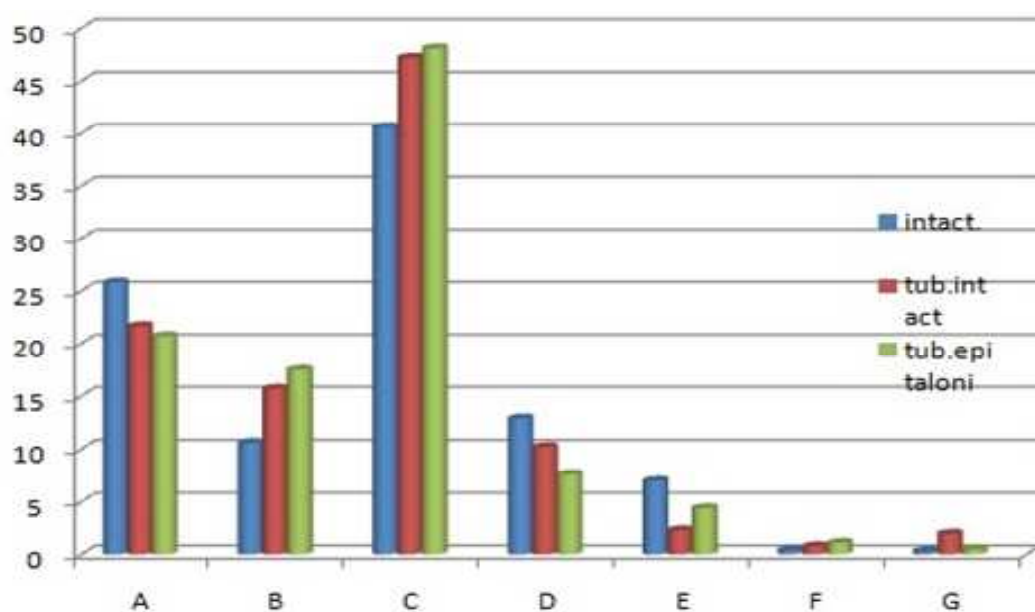
1. უჯრედები გეპებით (%) დაავადებულებში მკურნალობამდე
2. უჯრედები გეპებით (%) მკურნალობის შემდეგ
3. უჯრედები გეპებით (%) კლინიკურად განმრთულ ინდივიდთა ინტაქტურ კულტურებში

სურათი 4.



ეპიტელის გავლენა შუკ-ს ტიპების სიხშირეზე ტუბერკულოზით დაავადებულთა უჯრედებში

სურათი 5.



ეპიტალონის გავლენა შქგ-ს განაწილებაზე ქრომოსომული ჯგუფების მიხედვით ტუბერკულოზით დაავადებულებში

VI. დასკვნა

ტუბერკულოზით დაავადებული ინდივიდების გენომის ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობის ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევების შედეგები მოწმობენ, რომ:

1. ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდივიდთა უჯრედები ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევებისა და სომატური რეკომბინაციის მაღალი დონით ხასიათდებიან, რაც გენომის მოდიფიკაციური ცვალებადობით არის განპირობებული;

2. გენომის არასტაბილურობა უფრო ნაკლები ხარისხით შენარჩუნებულია დაავადებულთა ნაწილში მკურნალობის შემდეგაც;

3. ეპიტალონი პროტექტორულ მოქმედებას ავლენს მხოლოდ ქრომოსომული აბერაციების ტესტის მიხედვით და მხოლოდ მკურნალობის შემდეგ, მაგრამ არაეფექტურია დინამიურ მუტაციებთან მიმართებაში, რასაც ქრომოსომათა ფრაგილურობის ანალიზი ადასტურებს.

მკურნალობის დასრულების მიუხედავად თითქმის ყველა პაციენტის ლიმფოციტებში ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით შენარჩუნებული გენომის მეტასტაბილური მდგომარეობა, ერთი მხრივ, ამ პაციენტებში განმეორებითი დაავადების მაღალი ალბათობაზე უნდა მიუთითებდეს, მეორე მხრივ, კი იმ შემთხვევაში, თუ დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავებში გენომის ცვალებადობის მსგავსი სურათი გამოვლინდა, ამან შესაძლოა საფუძველი შექმნას ტუბერკულოზით დაავადების მაღალი რისკ-ჯგუფის გამოვლენისათვის.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები დასაშვებია გათვალისწინებული იქნას დიაგნოზის ვერიფიკაციისას და პრევენციის მიზნით - ტუბერკულოზით დაავადებულთა ნათესავების მონიტორინგის დროს.

VII. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Akahoshi M, nakashima H, Miyake K, et al. Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis. *Hum Genet*; 2003 112: 237-43.
2. Albanesi T., Polani S., Cozzi R., Porticone P. DNA strands methylation and sister chromatid exchanges in mammalian cell. *Mut. Res.* 1999; 429: 239-248.
3. Andriadze M.I., Pleskach N.M., Mikhelson V.M., Zhestyanikov V.D. Sister-chromatid exchanges in a special form of a xeroderma pigmentosum (form II). 1987, *Mutat Res.*, 180, 89-92.
4. Ates, O., Musellim, B., Ongrn, G., Topal-Sarikaya, A. Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-alpha Gene Polymorphisms in Tuberculosis. *J. Clin. Immunol.* 2007.
5. Austin M., Collins J., Corey L., Nance W., Neale M., Schieken R. and Brown J. Aphidicolin-inducible Common Fragile-Site Expression: Results from a Population survey of Twins. *Am. J. Hum. Genet.* (1992), 50: 76-83
6. Behera D. Textbook of Pulmonary medicine. 2010. Vol. I.II ed. P.445.
7. Bakradze N., Rogava M, Gelashvili M., Jokhadze T. A Cytogenetic Study of Lymphocyte in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy (Issues of Genetic Conditioning Factors of the Disease) *Cardiology and internal medicine*, 2005, №1 43-45.
8. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20: 581-620.
9. Cecener G, Egeli U, Tasdelen I, Tuca B, Duman H, Kizil A, Common fragile site expression and genetic predisposition to breast cancer, *inter science* (1998) ,18 (6) :279-91
10. Chintu C, Mwaba P: Tuberculosis in children with human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:477-484.
11. Coffee B, Zhaug F, Ceman S, Warren ST, Beiuș D. Histone modifications depict an aberrantly heterochromatinized FMR1 gene in fragile x syndrome, *Pum Med.* (2002), 71(4);923-32
12. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med*; 2006. 100:1862-70.
13. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Mehran Hosseini S, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and death globally. *JAMA*; 2005. 293:2767-75.
14. Dadunashvili E., Jokhadze T, A. Cytogenetic study of mentally retarded children, *Proc. Georg Acad. Sci.*, 2003, vol. N1-2, 16-19
15. Ebert D.F., Dayf B.J., Hilliker A.J. 1993. The role of heterochromatin in the expression of a heterochromatic gene, the rolled locus of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 134 (1): 277-292
16. Egeli U, Cecener G, tunka B et al. Common fragile site expression and genetic predisposition to breast cancer. *Teratog. carcinog. Mutagen.* 1998;18(6):279-91
17. Egeli U, Karadag M, Cecener G, et al. Chromosomal fragile sites and relationship between genetic predisposition to small cell lung cancer. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 2002;22(1);31-40
18. Hsu T.S., Pathak S. Differential rates of sister chromatid exchanges between euchromatin and heterochromatin. *Chromosoma*, 1976, 58, 5, 269-273

19. Hong-min FAN *, #, Zhuo w ang#, Fu-Min Feng et.al. (2010) Association of TNF-a-238G/A and 308 G/A Gene Polymorphisms with Pulmonary Tuberculosis among Patients with Coal Worker s Pneumoconiosis. Biomed and Environm. Scien. 23, 137-145.
20. Fantkeneuer G, Taelman H, lepage P, schwenk A, Wenzel R. the return of tuberculosis. Diagn microbial infect Dis.1999. 34, 139-46.
21. Gegia M., kalandadze I., Madzgharashvili M., Furin J. Developing a human rights-based program for tuberculosis control in Georgia prisons. HHR. (2011). Vol 13, No 2.
22. Hawn, T.R., Dunstan, S.J., Thwaites, G.E, Simmons, C.P., Thuong, N.T., Lan, , N.T., QUY, H.T., Chau, T.T., Rodrigues, S., Janer, M., Zhao, L.P., Hien, T.T., Farrar, J.J., Aderem, A., (2006) A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. J. Infect. Dis. 194, 1127-1134.
23. Hill, A.V., Aspects of genetic susceptibility tu human infectious diseases. Annu. Rev. Genet. (2006) 40, 469-486.
24. Johnson C.A. Chromatin modifikation and disease. J. Med.Genet., 2000, 37:905-915
25. Jokhadze T. et al. Chromosome instability in patients with different forms of cardiomyopathy and their relatives. (in russ.). Gerg. Med. News, 2005, 12 (129) 134-138)
26. Kadotani T. and Watanabe Y, Chromosomal fragile sites in the parents and their babies, *Chromosome Science* (1999) ,2:151-153
27. Kato H. Spontaneous and induced chromatid exchanges as revealed by the BrdU-labelling method. Intern.Rev. of Cytol. 1977, 49, 55-62
28. Kaufmann HH. How Can Immunology contribute to the Control of Tuberculosis. Nat Rev Immunol (2001) 1, 20-30.
29. Khavinson V., Lezhava T., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Bablishvili N., Trofimova S. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. Neuroendocrinology Lett. Nos. 3-4, Jun-Aug, Vol. 34, 2003
30. Khavinson V., Lezhava T., monaselidze J., et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. Neuroendocrinology letters 2003; 24(5):329-333.
31. Kosuke Takahashia, Yoshinori Hasegawaa, Tomoji Abeb, Tomoko Yam. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis (2008) 88, 52-57
32. Lambert B., Hansson K., Lindsten J. et al., Bromdeoxiuridine-induced sister chromnatid exchanges in human Lymphocytes. Hereditas, 1876, 83, 163-175
33. Latt S.A. Sister chromatid exchange formation. Annu. Rev.Genet. 1981, 15, 11-55.
34. Shafer D.A. Alternate replikation bypass mechanizms for sister chromatid exchange formatiom. ...In sister chromatid exchange. N.Y.; Alan R. Liss Inc., 1982- 67-98
35. Lezhava T., Monaselidze J., Kadotani T., Dvalishvili N., Buadze T. Anti-aging peptide bioregulators induce reactivation of chromatin Georg.Med.News No 4(133), 2006. 111-115
36. Montanes C, Gicquel B.New tuberculosis vaccines. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Mar;29 Suppl 1:57-62. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70019-2
37. Palomino – Leao – Ritacco. Tuberculosis From basic science to patient care. (2007).
38. Prithvi R. Sharma a, b,1, Shweta Singh a,b,1, Mamta Jena b,P.K. Tiwari a *. (2011) Coding and non-coding polymorphisms in VDR gene and susceptibility to pulmonary tuberculosis in tribes, castes and Muslims of Central India. Infection, Genetics and Evolution 11 1456-1461.

39. Remus N, El Bghdadi L, Fieschi C, et al. Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco. *J. Infect Dis*; (2004) 190:580-7.
40. Rogava M. et al., Intensity of sister chromatid exchanges in lymphocytes derived from patients with two different forms of cardiomyopathy and their relatives. *Cardiol. And interne medicin*, 2005, 3, (XI) 52-55 (in georg.)
41. Smith DI, Mcavoy S, Zhu Y, Perez DS. Large common fragile site genes and cancer, *semin cancer boil.* (2007), 17(1):31-41
42. Smith DI, McAvoy S, Zhu Y, Perez DS. Large common fragile site genes and cancer, *Semin Cancer Biol.* 2007; 17(1):31-41
43. Taype CA, Shamsuzzaman S, Accineli RA, Espinoza JR, Shaw MA. (2010) Genetic susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. *Infect Genet Evol.* (4): 495-504.
44. Thamaria J.P., Marthur K.C. and Husain S.A.. Frequency Distribution of ABO Blood Groups Among General Population of Northern Rajasthan and Among Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Cases with Particular Reference to Rate of in-activation of Isoniazid 2010. *Ind. J. Tub.*, Vol. XIX, No, 1
45. TYAGI S.P., PRASAD M., KHARE K.B., BAHADUR P. AND HAMEED S. BLOOD GENETICS IN PULMONARY TUBERCULOSIS. *Ind. J. Tub.*, Vol. XX, (2010) No.1
46. Van Der Eijk, E.A., Van De Vosse, E., Vandenbroucke, J.P., Van Dissel, J.T., Heredity versus environment in tuberculosis in twins: the 1950s United Kingdom Prophit Survey Simonds and Comstock revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2007) 176, 1281-1288.
47. Van Crevel R, Ottenhoff TH, Van Der Meer JW. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev* (2002) 15, 294-309.
48. Wolff S. (ed.) "Sister chromatid Exchange". 1982, New-York: John Wiley
49. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. (2000) Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*; 355: 618-21.
50. Zhang W, Shao L, Weng X, Hu Z, Jin A, Chen S, et al. (2005) Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*; 40: 1232-6.
51. Zignol M, van Germet W, Falzon D, Jaramillo E, Blanc L, Raviglion M. Modernizing surveillance of antituberculosis drug resistance: from special surveys to routine testing. *Clin Infect Dis.* 2011 Apr 1;52(7):901-6.
52. Антошина М.М., Порядкова Н.А. Методика дифференциальной окраски сестринских Хроматид без применения флюорохромов. *Цитология и генетика.* 1978, 12, 4, 349-352
53. Бакрадзе Н., Рогавა М., Гелашвили М., Джохадзе Т. Изучение цитогенетических параметров в лимфоцитах больных ГКМП \ Кардиология и внутренняя медицина – Тб.: 2004, №1(5)- 43-45
54. Двалишвили Н.А., Сигуа Н.Н., Лежава Т.А. Сестринские хроматидные обмены при заболеваниях соединительной ткани – при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Georg.Med.News* No 4(133), 1999.10 (55) 13-15.

55. Двалишвили Н.А., Гургенидзе М.Э., Шакулашвили Н.А., Чихладзе Х.Э., Лежава Т.А. Хромосомная нестабильность при синдроме гипермобильности суставов Geor.Med.News 1999, №12 (57), 4-5.
56. Джохадзе Т.А. Лежава Т.А., Кахидзе Х.Р., Рогава М.А., Табатадзе Н.М. Хромосомная нестабильность у лиц с различными формами кардиомиопатии и их родственников. Geor.Med.News No 12(129), 2006. 134-137.
57. Зосидзе Н.Р., Двалишвили Н.А., Тугуши М.И. Уровень хромосомных нарушений при различных формах заболевания щитовидной железы. // Geor.Med.News №4 (109), 2004б. 111-115
58. Ильинских Н.Н., Иммунологическая элиминация цитогенетически aberrантных клеток, индуцированных инфекционными факторами. Генетика, 1988, **24** (1): 156-162
59. Лазутка Ю.С. Сестринские роматидные обмены в клетках высших зукариот. Цитология, 1990, 32, 10, 977-984
60. Лазутка Ю.С. Сестринские хроматидные обмены в клетках высших зукариот. Цитология, 1990, 32, 10, 977-84
61. Македонов Г.П., Евграфов О.В. Молекулярные механизмы образования сестринских хромосомных обменов и структурных муаций хромосом. В кн.: Мутагенез и репарация в системе вирус-клетка, 1983, «Наука», 33-72
62. Сигуа Н.Н., Двалишвили Н.А. и др. Спонтанные и индуцированные хромосомные нарушения при некоторых заболеваниях соединительной ткани. Geor.Med.News, 1999, № 6 (51), 49-51.
63. Стобецкий В.И., Чеботарев А.И. и др., Хромосомные аномалии у больного синдромом Вернера в интактной культуре лимфоцитов и после воздействия галогеновых аналогов тимидинау 2002, Цитология, 44(1): 84-88
64. Хавинсон В. Морозов В. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб, Наука, 2001, 3, 133-142 с
65. Хавинсон В. Морозов В. Геропротекторная эффективность тимамина и эпитамина. Успехи геронтологии, 2002, 10, 10, 74-84