

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
გამოყენებითი ბიომეცნიერებები და ბიოტექნოლოგია

მაღალცხიმოვანი დიეტითა და სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული ღვიძლის
პათოლოგიის დროს ბუნებრივი ბიოაქტიური პოლიფენოლური ნაერთების
ზეგავლენის შესწავლა ვირთაგვებში

ავტორები: მარიამ გოგიბერიძე, ეკატერინა ფიფია, შალვა დოროყაშვილი, გურამ
მანჯავიძე, მერაბ სეფაშვილი, ზურაბ ქუჩუკაშვილი

ხელმძღვანელი: ზურაბ ქუჩუკაშვილი,
ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორი,
ასოცირებული პროფესორი

2024 წელი

თბილისი

ანოტაცია

მეტაბოლურ სინდრომთან ასოცირებული ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადება წარმოადგენს გლობალური ჯანმრთელობის პრობლემას, რომლის მაჩვენებლებიც ყოველწლიურად იზრდება. სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, 90-იან წლებში დაავადების მაჩვენებელი შეადგენდა მსოფლიოს მოსახლეობის 18.2%-ს, ხოლო 2020-2024 წლისათვის შეადგენს 40%-ს, დაახლოებით 10 წელიწადში კი მისმა მაჩვენებელმა შესაძლოა გადააჭარბოს მსოფლიოს მოსახლეობის 50%-ს.

დღესდღეობით, არ არსებობს ზუსტი ცნობები მეტაბოლური დარღვევების სრული სპექტრისა, რომელიც მონაწილეობს დაავადების პათოგენეზში. ამასთანავე, არ არსებობს დაავადების პირდაპირი სამკურნალო ფარმაცოლოგიური საშუალება

ვინაიდან, აღნიშნული პათოლოგია მჭიდროდაა დაკავშირებულია ზეჟანგურ ჟანგვასთან, მისი სამკურნალო-პროფილაქტიკური საშუალებების ძიება მიმართულია ანტიოქსიდანტური ნაერთების შესწავლისკენ, მათ შორის პოლიფენოლებისა, ზემოთ ხსენებულ პათოლოგიასთან მიმართებაში.

მამასადამე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაღალცხიმოვანი დიეტით და სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული ღვიძლის პათოლოგიისას ორგანოსპეციფიკურ ფუნქციურ მარკერებზე პოლიფენოლური ნაერთების ზეგავლენის შესწავლა მოდელურ ცხოველურ ორგანიზმებში.

ცხოველებზე კვლევა ხორციელდებოდა ეთიკური ნორმების დაცვით, იგი შედგებოდა რამდენიმე ეტაპისგან:

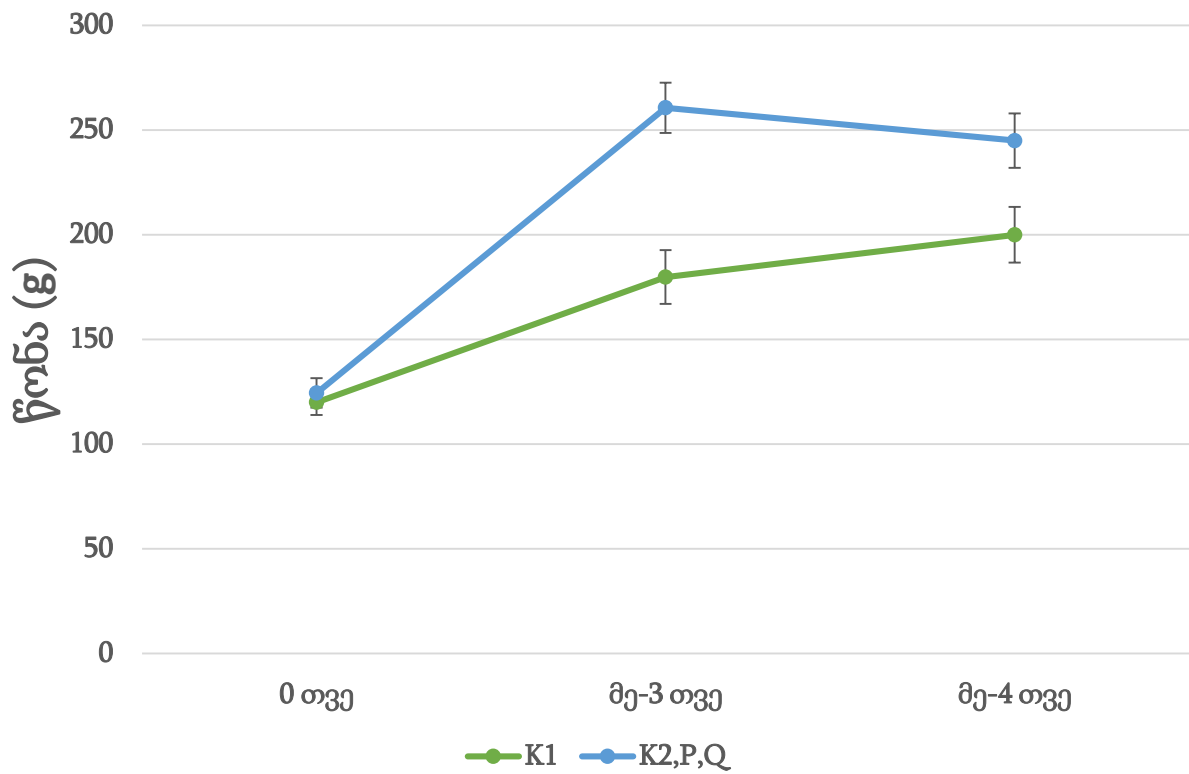
საწყის ეტაპზე სტრუქტოზოტოცინით და მაღალცხიმოვანი დიეტით მივიღეთ პათოლოგიის მოდელი ლაბორატორიულ ვირთაგვებში, დავადასტურეთ შესაბამისი მარკერების გამოყენებით პათოლოგიის ჩამოყალიბება. შემდეგ მოვახდინეთ პოლიფენოლური ნაერთების ინიექცია აღნიშნულ ექსპერიმენტულ მოდელებში. კერძოდ, მათში შეყვანილი იქნა ღვინის და წიპწის ზეთის წარმოების შედეგად მიღებული ნარჩენებიდან - „წიპწის შროტიდან“ ჩვენს მიერ ექსტრაგირებული პოლიფენოლური ფრაქცია და ქიმიურად სუფთა კვერცეტინი. საბოლოო ეტაპზე კი შევისწავლეთ პოლიფენოლური ნაერთებისა და კვერცეტინის ანტიოქსიდანტური თვისებები პლაზმაში შესაბამისი ბიოქიმიური მარკერების (ალტ, ასტ, ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდების) განსაზღვრით.

მიღებულმა შედეგებმა დაადასტურა, ვირთაგვებში მაღალცხიმოვანი დიეტითა და სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული ღვიძლის პათოლოგიის დროს კვერცეტინისა და პოლიფენოლური ფრაქციის ზემოქმედების შედეგად პლაზმაში ღვიძლის ფერმენტების კონცენტრაცია უზრუნდება საწყისს ფიზიოლოგიურ დონეს, განსხვავებით ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების ცვლისა.

შედეგების გათვალისწინებით, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ვირთაგვებში მაღალცხიმოვანი დიეტისა და სტრუქტოზოტოცინით მიღებული ღვიძლის პათოლოგიის დროს პოლიფენოლური ნაერთები დადებით ეფექტს ავლენენ ღვიძლის ალტ/ასტ

ფარდობის ფუნქციურ მაჩვენებელზე, ხოლო ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების შემთხვევაში, პოლიფენოლების 10 დღიანი ექსპოზიცია ვერ ავლენს ეფექტს მათ ცვლაზე.

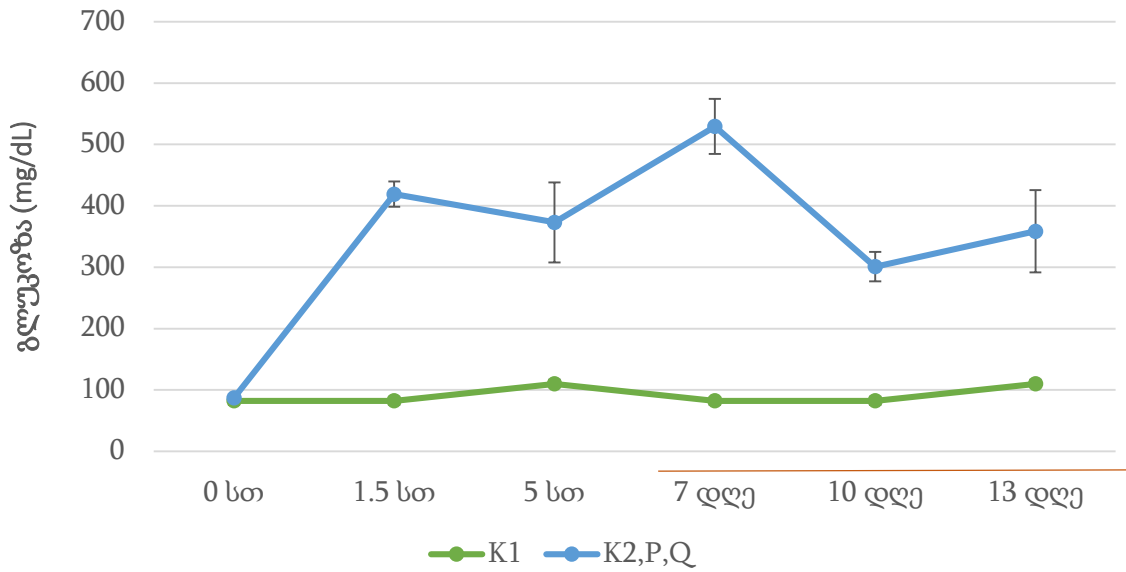
კვლევის შედეგები და მათი განხილვა



სურათი 1 საკვლევ ჯგუფებში წონის ცვლილება

K1 - სტანდარტული კვების რაციონი,

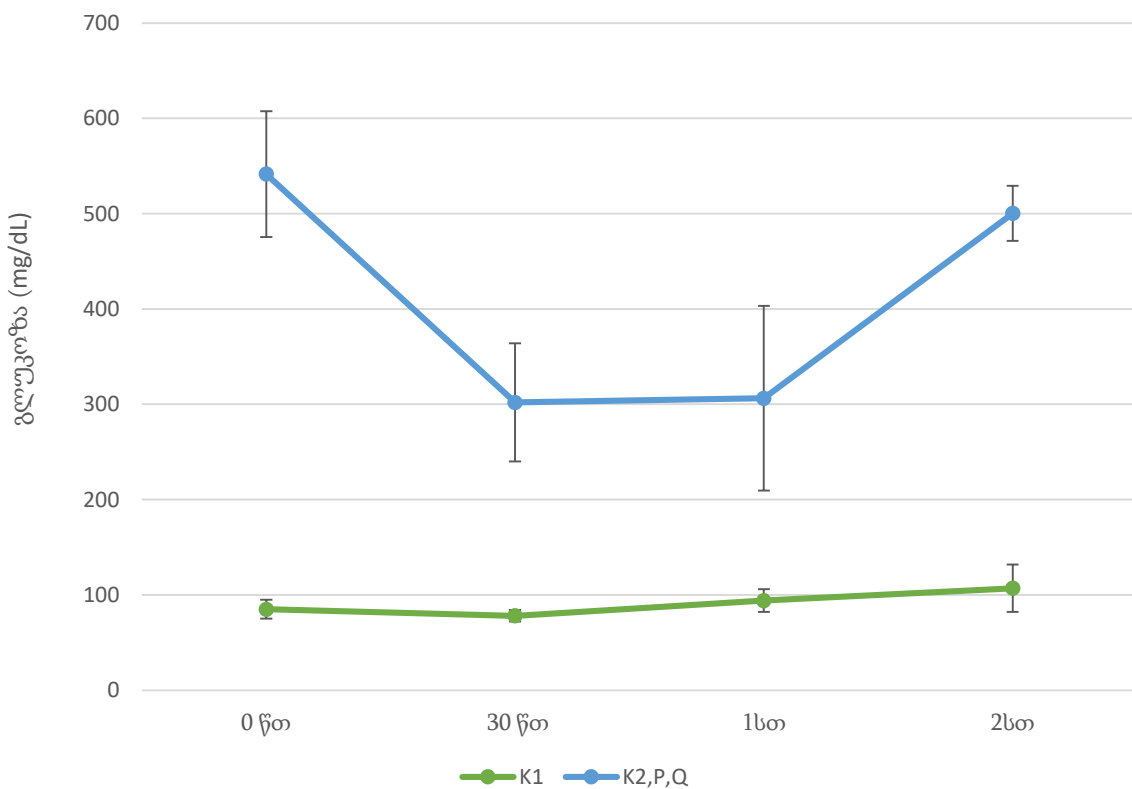
K2 - მაღალცხიმოვანი დიეტა



სურათი 2 ცხოველების სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილება სტრუპტოზოტოცინის ინიექციის შემდეგ

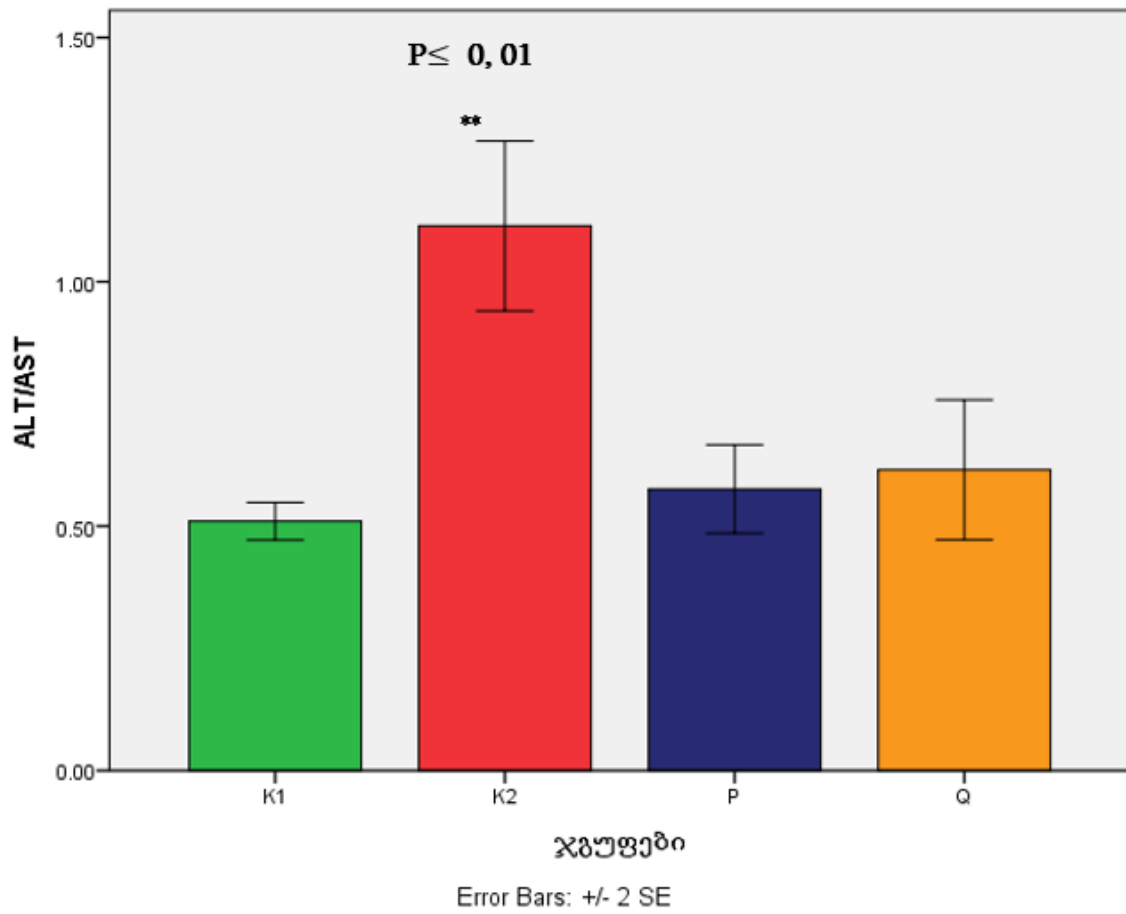
K1 - კონტროლი,

K2, P, Q - ექსპერიმენტული ჯგუფები

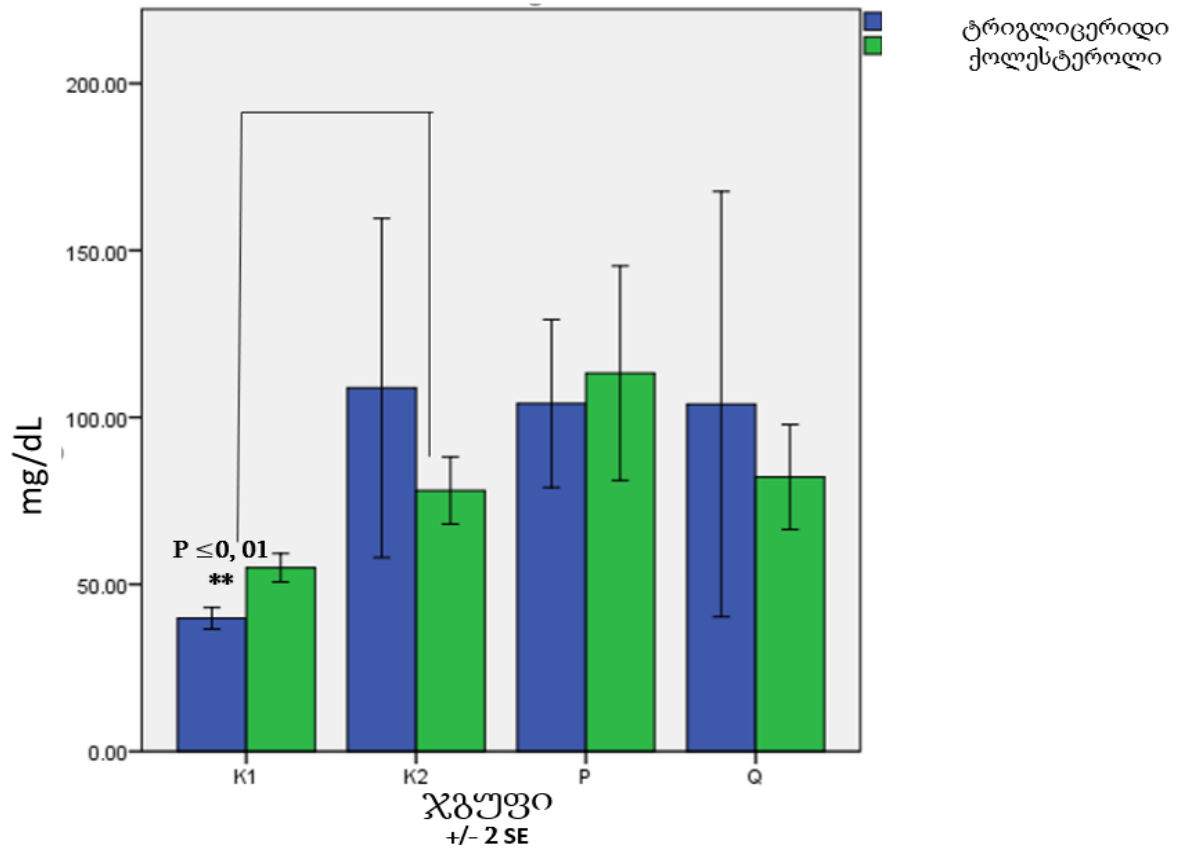


სურათი 3 ცხოველების სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილება ინსულინის ინიექციის შემდეგ

K1 - კონტროლი, K2, P, Q - ექსპერიმენტული ჯგუფები



სურათი 4 ალტ/ასტ ფარდობის ცვლილება ჯანმრთელ და პათოლოგიურ ჯგუფებს შორის
 K1 - კონტროლი,
 K2 - პათოლოგიური ჯგუფი,
 P - პოლიფენოლური ჯგუფი,
 Q - კვერცეტინის ჯგუფი



სურათი 5 ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობრივი მაჩვენებლები

K1 - კონტროლი,

K2 - პათოლოგიური ჯგუფი,

P - პოლიფენოლური ჯგუფი,

Q - კვერცეტინის ჯგუფი

ცხრილი 1 ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი

ANOVA

Ratio

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.892	3	.631	27.543	.000
Within Groups	.847	37	.023		
Total	2.739	40			

ცხრილი 2 მრავლობითი შედარებები ჯგუფებს შორის

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Ratio

	(I) Groups	(J) Groups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	K1	K2	-.60434*	.06857	.000	-.7888	-.4199
		P	-.06579	.05927	.686	-.2252	.0936
		Q	-.10519	.06857	.428	-.2896	.0792
	K2	K1	.60434*	.06857	.000	.4199	.7888
		P	.53856*	.07316	.000	.3418	.7353
		Q	.49915*	.08088	.000	.2816	.7167
	P	K1	.06579	.05927	.686	-.0936	.2252
		K2	-.53856*	.07316	.000	-.7353	-.3418
		Q	-.03940	.07316	.949	-.2362	.1574
	Q	K1	.10519	.06857	.428	-.0792	.2896
		K2	-.49915*	.08088	.000	-.7167	-.2816
		P	.03940	.07316	.949	-.1574	.2362
Bonferroni	K1	K2	-.60434*	.06857	.000	-.7955	-.4132
		P	-.06579	.05927	1.000	-.2310	.0994
		Q	-.10519	.06857	.801	-.2963	.0860
	K2	K1	.60434*	.06857	.000	.4132	.7955
		P	.53856*	.07316	.000	.3346	.7425
		Q	.49915*	.08088	.000	.2737	.7246
	P	K1	.06579	.05927	1.000	-.0994	.2310
		K2	-.53856*	.07316	.000	-.7425	-.3346
		Q	-.03940	.07316	1.000	-.2433	.1645
	Q	K1	.10519	.06857	.801	-.0860	.2963
		K2	-.49915*	.08088	.000	-.7246	-.2737
		P	.03940	.07316	1.000	-.1645	.2433

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

მიღებული შედეგები შეგვიძლია შევაჯამოთ შემდეგნაირად:

ჯგუფებს შორის სამი თვის განმავლობაში განსხვავებულმა კვების რაციონმა მნიშველოვანი შედეგები გამოავლინა. ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში, რომლებიც მაღალციმომივანი დიეტით იკვებებოდნენ, ბევრად მეტად გაიზარდა მათი წონა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რომლებიც სტანდარტულ საკვებ რაციონს იღებდა (სურ. 1). მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ მაღალციმომივანმა დიეტამ მნიშვნელოვანი როლი ითამაშა ექსპერიმენტული ცხოველების სხეულის მასის ზრდაში.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ჭარბი წონა განიხილება ერთ-ერთ მთავარ რისკ-ფაქტორად ღვიძლის არაკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების განვითარებისათვის. შესაბამისად, ჩვენს მიერ მიღებული ექსპერიმენტული მოდელი, რომელმაც გამოიწვია მაღალციმომივანი კვების საპასუხოდ ცხოველებში წონის მატება, შესაძლოა გამოყენებული იქნას აღნიშნული დაავადების შესწავლისა და პოტენციური მკურნალობის გზების ძიებისათვის. ხოლო სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეული ჰიპერგლიკემიის ხარისხის შესაფასებლად თითოეული ცხოველის სისხლში განისაზღვრა გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილება (ერთეული მგ/დლ) დინამიკაში. ამ მიზნით სტრეპტოზოტოცინის ორივე დოზის ინიექციიდან სხვადასხვა ვადებზე გლუკომეტრის გამოყენებით როგორც საკონტროლო, ასევე საცდელი ჯგუფის თითოეული ცხოველის სისხლში განისაზღვრა გლუკოზის შემცველობა.

სურათზე 2 წარმოადგენილია ზრდასრული ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილება სტრეპტოზოტოცინის ინიექციიდან პირველი 48 საათის განმავლობაში. სურათიდან ჩანს, რომ სტრეპტოზოტოცინის ინიექციიდან 1.5 საათში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, საცდელი ჯგუფების ვირთაგვების სისხლში დაახლოებით, 5-ჯერ გაიზარდა გლუკოზის რაოდენობა.

შემდეგი 3,5 საათის განმავლობაში (1,5-5 სთ) საცდელი ცხოველების 95%-ს აღნიშნებოდა სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის კლების ტენდენცია. ინიექციიდან 24 სთ-ის შემდეგ სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია კვლავ იზრდება. გლუკოზის გაზრდილი მაჩვენებლები შენარჩუნებული იყო ექსპერიმენტის ბოლომდე, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ სტრეპტოზოტოცინის მეორე დოზის ინიექციის შემდეგ მიღწეული იქნა სტაბილური ჰიპერგლიკემია.

მსგავსი ტენდენცია დაფიქსირდა ინსულინის ინიექციის შედეგად (სურათი 3): ინიექციიდან 30 წუთის შემდეგ აღნიშნებოდა სისხლში გლუკოზის დონის შემცირება, თუმცა ეს ეფექტი არ იყო ხანგრძლივი, ინიექციიდან ერთი საათის შემდეგ დაიწყო მატება, ორი საათის შემდეგ კი ჰიპერგლიკემია შენარჩუნდა. აღნიშნული მიუთითებს, რომ β უჯრედებს შენარჩუნებული აქვთ ინსულინის სინთეზისა და სეკრეციის უნარი, რაც თანხვედრაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან, რომლის მიხედვითაც, სტრეპტოზოტოცინის დაბალი დოზის ინიექცია არ ანადგურებს პანკრეასის β უჯრედების მთლიან პოპულაციას. შესაბამისად, აღნიშნულ კონცენტრაციაზე გლუკოზა არ კარგავს მგრძობელობას ეგზოგენური ინსულინის მიმართ, თუმცა სისხლში ნარჩუნდება ჰიპერგლიკემია.

რაც შეეხება ღვიძლის ორგანოსპეციფიკურ მახასიათებლებს, ალტ/ასტ ფარდობის ზრდა K2 ჯგუფში მიუთითებს ღვიძლის ფუნქციური მახასიათებლების რღვევაზე, რომელიც გამოწვეულია ცხიმოვანი დიეტით და სტრეპტოზოტოცინის ინიექციებით,

ხოლო მესამე (P) და მეოთხე (Q) ჯგუფები შემთხვევაში, სურათზე 4 ჩანს, რომ პოლიფენოლით დამუშავებულ ჯუფში (P), K2 ჯგუფთან შედარებით, მცირდება ალტ/ასტ ფარდობა, რაც მიუთითებს პათოლოგიური მდგომარეობის გაუმჯობესებაზე. მსგავსი ტენდენცია ფიქსირდება კვერცეტინით დამუშავებულ ჯგუფში (Q). ამგვარად შეგვიძლია ვთქვათ, რომ პოლიფენოლებისა და კვერცეტინის 10 დღიანი ინიექციათა სერიისას ავლენენ ჰეპატოპროტექტორულ ეფექტს პლაზმაში ალტ/ასტ ფარდობის შემცირების გზით, თუმცა ისინი არ იძლევიან ეფექტს ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების ცვლაზე (სურათი 5).