

სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ISSN 1512-1291  
EISSN1512-1968

კარდიოლოგია  
და  
შინაგანი მედიცინა  
XXI

დიაგნოსტიკის, პრევენციის, მედიკამენტური და  
ქირურგიული მკურნალობის, ინტერვენციული თერაპიის,  
მოდულირებისა და ახალი ტექნოლოგიების

მიღწევები და პრობლემები

№1-4  
(LXXXV- LXXXVIII)

თბილისი  
2024

## სარედაქციო კოლეგია

|                               |                         |
|-------------------------------|-------------------------|
| ე. ამოსოვა (უკრაინა)          | ჟ. დე პოუპი (შვეიცარია) |
| ნ. ანგომაჩაღელის (საბერძნეთი) | ა. სეკიგუჩი (იაპონია)   |
| პ. ბლუმი (გერმანია)           | ბ. ქობულა               |
| ლ. ბოკერია (რუსეთი)           | რ. შაქარიშვილი          |
| ი. ბორისოვი (რუსეთი)          | ი. შევჩენკო (რუსეთი)    |
| დ. გიბსონი (ინგლისი)          |                         |

## სარედაქციო საბჭო

|                              |                            |
|------------------------------|----------------------------|
| ა. აღადაშვილი                | ა. რევიშვილი (რუსეთი)      |
| ზ. ბახუტაშვილი               | თ. სანიკიძე                |
| თ. ბოჭორიშვილი               | ც. სენ (თურქეთი)           |
| გ. დიდავა                    | გ. სუკოიანი                |
| ი. დინდარი (თურქეთი)         | გ. ტაბიძე                  |
| ნ. ემუხვარი                  | ზ. ფაღავა                  |
| მ. ვიიგამა (ესტონეთი)        | ი. უიარი (თურქეთი)         |
| ა. თავართქილაძე              | მ. ფირცხალავა              |
| ილ. თავხელიძე                | ა. ქისტაური                |
| თ. თავხელიძე                 | ზ. ღურწყაია                |
| ა. კალოფოუსტისი (საბერძნეთი) | რ. შენგელია                |
| ზ. კაკაბაძე                  | კ. ყიფიანი                 |
| ქ. კაპანაძე                  | გ. ჩახუნაშვილი             |
| დ. კორძაია                   | ა. ჩუხრუკიძე               |
| ზ. კლიმიაშვილი               | მ. წვერავა                 |
| თ. ლობჯანიძე                 | ბ. წინამძღვრიშვილი         |
| დ. მეტრეველი                 | ვ. ჭუმბურიძე               |
| ჯ. მოხესი (აშშ)              | ი. ჯაში                    |
| ს. ორჯონიკიძე                | იოპ. ილისი (ბელგია)        |
| ა. პაპიტაშვილი               | ნ. ჰუსეინოვი (აზერბაიჯანი) |

|                              |                                               |
|------------------------------|-----------------------------------------------|
| მთავარი რედაქტორი:           | მ. როგავა                                     |
| მთავარი რედაქტორის მოადგილე: | მ. ღუდუშაური                                  |
| რედაქციის სამდივნო:          | თ. ბოჭორიშვილი, ქ. კაპანაძე                   |
| მისამართი:                   | ქ. თბილისი ყაზბეგის 14ა "ჯანმრთელობის ცენტრი" |
| ტელეფონი:                    | (99532) 516498, (99577) 478707, 469650        |
| ელ-ფოსტა:                    | mamantirogava@mail.ru , tamrikob@yahoo.com,   |
| <i>gisc@posta.ge</i>         |                                               |
| ვებ-გვერდი:                  | <a href="http://www.gisc.ge">www.gisc.ge</a>  |

ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება "ქართულ რეფერატულ ჟურნალსა" და რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის (ВИНИТИ)-ს რეფერატულ ჟურნალში, მასში გამოქვეყნებული სტატიები შედის მედიცინის მონაცემთა ბაზაში და განთავსებულია ინტერნეტში საქართველოს საერთაშორისო კარდიოლოგიის საზოგადოების ვებ-გვერდზე [www.gisc.ge](http://www.gisc.ge), აგრეთვე იგი შეტანილია ქართულ საძიებო საიტებში: [www.internet.ge](http://www.internet.ge); [www.qartuli.com](http://www.qartuli.com) და [www.geres.ge](http://www.geres.ge).

ჟურნალის ელექტრონული ვერსია eISSN1512-1968 იგზავნება პარიზის საერთაშორისო ISSN-ის ცენტრში. ჟურნალის ტიპოგრაფიული ბეჭდვითი ვერსია ISSN1512-1291 იგზავნება მსოფლიოს 22 ქვეყნის სამედიცინო და ეროვნულ ბიბლიოთეკებში.

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

ISSN 1512-1291  
EISSN1512-1968

**CARDIOLOGY  
AND  
INTERNAL MEDICINE  
XXI**

DIAGNOSTIC, PREVENTION, DRUG AND SURGICAL TREATMENT, INTERVENTIAL THERAPY,  
MODELLING AND MODERN TECHNOLOGIES

***ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS***

**№1-4  
(LXXXV- LXXXVIII)**

TBILISI  
2024

#### EDITORIAL BOARD:

E. Amosova (Ukraine)  
N. Angomachalelis (Greece)  
H. Blum (Germany)  
L. Bokeria (Russia)  
I. Borisov (Russia)

J. De Paepe (Switzerland)  
D. Gibson (UK)  
B. Kobulia  
A. Sekiguchi (Japan)  
R. Shakarishvili  
Ju. Shevchenko (Russia)

#### EDITORIAL COUNCIL:

A. Aladashvili  
A. Chukhrukidze  
Z. Bakhutashvili  
T. Bochorishvili  
G. Chakhunashvili  
V. Chumburidze  
G. Didava  
I. Dindar (Turkey)  
I. Iyay (Turkey)  
N. Emukhvari  
N. Huseinov (Azerbaijan)  
IL. Tavkhelidze  
I. Jashi  
Iol. Ilisi (Belgium)  
A. Kalofoustis (Greece)  
Z. Kakabadze  
K. Kapanadze  
Z. Klimiashvili  
A. Kistauri  
K. Kipiani

D. Kordzaia  
T. Lobzhanidze  
D. Metreveli  
V. Meunargia  
J. Moses (USA)  
S. Orjonikidze  
Z. Paghava  
A. Papitashvili  
M. Pirtskalava  
A. Revishvili (Russia)  
T. SanikiZe  
C. Sen (Turkey)  
R. Shengelia  
G. Sukoiani  
G. Tabidze  
A. Tavartkiladze  
T. Tavkhelidze  
B. Tsinamdzghvishvili  
M. Tsverava  
M. Viigama (Estonia)

#### EDITOR-IN-CHIEF:

#### EDITOR:

M. Rogava  
M. Gudushauri  
T. Bochorishvili, K. Kapanadze

#### ADDRESS:

Kazbegi St 14a., Tbilisi, Georgia,

#### PHONE:

(9995 32) 516498, (995 77) 478707, 469650

#### E-mail:

[mamantirogava@mail.ru](mailto:mamantirogava@mail.ru), [tamrikob@yahoo.com](mailto:tamrikob@yahoo.com), [gisc@posta.ge](mailto:gisc@posta.ge)

#### HOME PAGE:

[www.gisc.ge](http://www.gisc.ge)

The Abstracts of the articles included in "Cardiology and Internal Medicine-XXI" will be published in the Georgian Abstract Journal and in the Journal of the Institute of the Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Science (VINITI). Be-si-des, the Abstracts are entered into the Medical Information Database, and could be found in the internet on the web-site of the Georgian International Society of Cardiomyopathy [www.gisc.ge](http://www.gisc.ge).

The information about it is also available on the Georgian search sites: [www.internet.ge](http://www.internet.ge), [www.qartuli.com](http://www.qartuli.com) and [www.geres.ge](http://www.geres.ge). The electronic version of the journal eISSN1512-1968 is sent to the International ISSM Centre in Paris and the published version of it ISSN1512-1291 is delivered to 22 countries around the world.

## კლინიკური მედიცინა

### 1. ა. გოციელი; ა. ჯაბაური

იზოლირებული სისტოლურიჰიპერტენზიით დაავადებულ  
ხანდაზმულ და მოხუცებულ პირთა სისტოლური წნევის  
ვარიანტულობის მატების შესწავლა .....9-11

### 2.. ნ. თავბერიძე, ნ.შარაშიძე, თ. ბოჭორიშვილი

რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში  
ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა და  
კარდიო-ვასკულური ცვლილებები ქართულ  
პოპულაციაში.....12-19

## პრაქტიკული მედიცინა

### 1. მ. როგავა

ახალი ერა გულის არაინვაზიური ელექტროფიზიოლოგიური  
კვლევის ისტორიაში.....20-32

### 2.ს. შალამბერიძე, ნ.ჩიხლაძე, თ. ბოჭორიშვილი

საქართველოში ბიოლოგიური პრეპარატებით  
რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის  
ხარჯთ-ეფექტურობა .....33-43

### 3. მ. როგავა

ღვინ დო ქობალ= პურ-ღვინო - ქართული სუფრა  
ჩვენი კულტურის ფენომენი და ეროვნული  
სიამაყე.....44-60

### მიმოხილვა

#### 1. გ.სუკოიანი, ნ. ხვიტია, მ. როგავა

ინჰიბიციის სტრატეგიისა და ნაწილობრივი ერა, უძველესი  
კორონა-ვირუსის ახალი პანდემია. ფუნდამენტური საფუძველი,  
პრევენციისა და მკურნალობის მომავალი .....61-89

#### 2. თ. ანანიაშვილი, თ. ბოჭორიშვილი

ჯანდაცვის მენეჯმენტის სტრატეგიული როლი  
შაქრიანი დიაბეტის მართვაში.....90-93

### მოდელირება

#### 1. მ. როგავა, ილ. თავხელიძე

გულის რაობის ისტორია, ფიზიოლოგიისა და ტოპოლოგიური ანატომიის  
გათვალისწინებით მისი რეალური მოძრაობის - სისტოლურ/დიასტოლური  
ფუნქციის შეფასება სამგანზომილებიანი მათემატიკური მოდელის  
საშუალებით.....94-104

### ხსოვნა

1. გულნარა (გულიკო) ჩაფიძე.....105-106

2. პროფესორი ალექსანდრე (დავით) თელია .....106-107

3. პროფესორი თენგიზ ცერცვაძე.....108-110

4. პროფესორი ნიკა ყიფშიძე.....110-112

განცხადება.....113

## Clinical Medicine

*1.A. Gokieli, A.Jabauri*

**Study of Systolic Blood Pressure Variability in Elderly and Old  
People with Isolated Systolic Hypertension.....11**

*2. N. Tavberidze, N.Sharashidze, T. Bochorishvili*

**Biological Treatments and Cardiovascular Changes in Georgian Patient  
with Rheumatoid Arthritis.....18**

## Practical Medicine

*1.M. Rogava*

**New Era in the History of Non-Invasive Cardiac  
Electrophysiological Research.....31**

*2.S. Shelmerdine, N. Chixladze, T. Bochorishvili*

**Cost-Effectiveness of Treatment of Rheumatoid Arthritis  
with Biological Drugs in Georgia.....43**

*3.M. Rogava*

**Gvin do Qobal = Pur-Gvino – Georgian Supra  
The Phenomenon of Our Culture and National Pride.....57**

## Review

1. *G. Sukoyan, N. Khvitia, M. Rigava*

**Era of Inhibition Strategy and Nanomedicine, New Pandemic  
of Oldest Coronavirus. Fundamental Basis,  
Future of Prevention and Treatment .....77-78**

2. *T. Ananiashvili, T. Bochorishvili*

**The Strategic Role of Healthcare Management  
in Diabetes Management.....90-93**

## Modeling

1. *M. Rogava , Il. Tavkhelidze*

**History of the Heart, Physiology and Topological Anatomy: Estimating Its Real  
Movement — Systolic-Diastolic Function Using a Three-Dimensional  
Mathematical Model.....94-104**

## Memory

1. **Gulnara (Guliko) Chapidze .....106**
2. **Professor Alexander (Davit) Telia.....107**
3. **Professor Tengiz Tsertsvadze.....109-110**
4. **Professor Nikoloz Kipshidze.....112**

**Statemen .....113**

## იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიით დაავადებულ ხანდაზმულ და მოხუცებულ პირთა სისტოლური წნევის ვარიაბელობის მატების შესწავლა

ა. გოკიელი, ა. ჯაბაური  
კლინიკა „ენმედიცინა“

ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა დაამტკიცეს, რომ სწორედ სისტოლური წნევა არის რისკ-ფაქტორი, რომელიც ძლიერდება ასაკთან ერთად [5]. იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზია, ხანდაზმულ პაციენტებში ჰიპერტენზიის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ფორმაა.

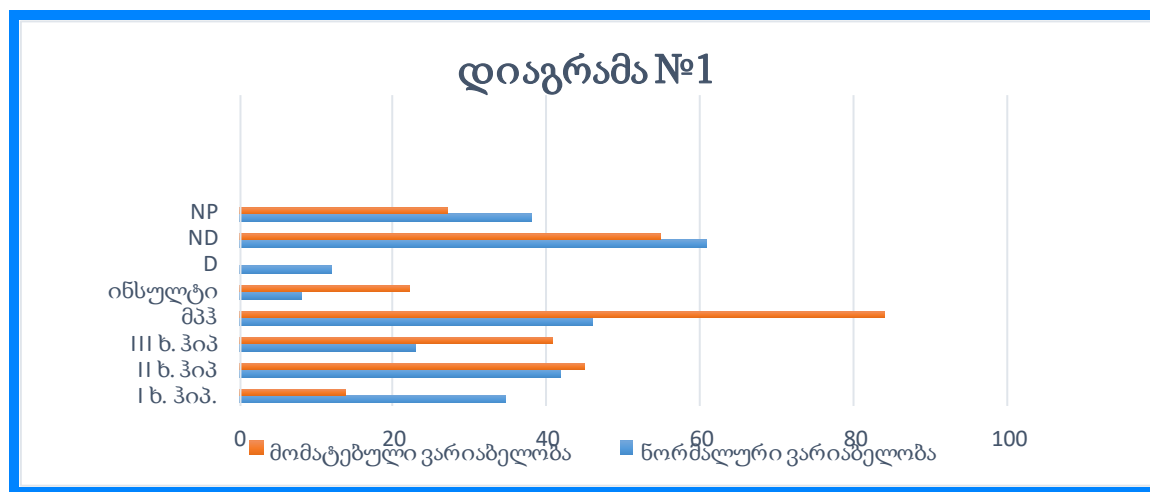
ცნობილია, რომ არტერიული წნევის დონე დღე-ღამის განმავლობაში სხვადასხვა ფაქტორების ზეგავლენით შესაძლოა 50 მმ.ვწყ.სვ-ით და მეტადაც შეიცვალოს. არტერიული წნევის ვარიაბელობა ეს არის დღე-ღამის, დღის და ღამის საშუალო მნიშვნელობიდან სტანდარტული გადახრა. არტერიული წნევის ვარიაბელობა მომატებულად ითვლება, როდესაც ის აღემატება ნორმალურ მაჩვენებლებს თუნდაც დღე-ღამის ერთ დროის მონაკვეთში [1]. ჯანმრთელ პირთა არტერიული წნევის სადღეღამისო ვარიაბელობა შეადგენს სისტოლური წნევის და დიასტოლური წნევის საშუალო დონის არანაკლებ 10%-ს. მასთან ასოცირდება სამიზნე ორგანოების (გული, თირკმელები, თავის ტვინი) ადრეული დაზიანება, ინსულტის, მიოკარდიუმის ინფარქტის და თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის განვითარების სიხშირის მომატება [7]. უკანასკნელი წლების კვლევებში დადგინდა მაღალი ვარიაბელობის კავშირი მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასა და მის ანომალურ გეომეტრიას შორის, ასევე, რეტინოპათიის სიმძიმეს და სისხლის შრატში კრეატინინის დონესთან [1]. ამგვარად, სამიზნე ორგანოებზე გავლენას ახდენს არამარტო მომატებული არტერიული წნევა, არამედ არტერიული წნევა, რომელიც ხასიათდება მაღალი ვარიაბელობით.

**კვლევის მიზანი და ამოცანები:** ჩვენი კვლევის მიზანი იყო 60-დან 89-წლამდე არტერიული წნევის 24-საათიანი ამბულატორული მონიტორირების საშუალებით იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიით დაავადებულ პირთა გამოვლენა და მათი სადღეღამისო პროფილის და წნევის ვარიაბელობის შესწავლა. დაავადებულ პირთა გულის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა, აორტის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის კომპლექსური შესწავლა და მათი შესაძლო ურთიერთკავშირის დადგენა.

კვლევაში ჩართული იყო 77 იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიით დაავადებული პაციენტი. სისტოლური წნევის ვარიაბელობის მიხედვით პაციენტები დაყავით 2 ჯგუფად: I ჯგუფი სისტოლური წნევის ნორმალური ვარიაბელობის მქონე პაციენტები და II ჯგუფი მომატებული სისტოლური წნევის ვარიაბელობის მქონე პაციენტები.

I ხარისხის ჰიპერტენზია 2-ჯერ მეტი სიხშირით გვხვდებოდა I ჯგუფში II ჯგუფთან შეარებით (I ჯგუფში -34,6% (9 ავადმყოფი); II ჯგუფში -13,7% (7 ავადმყოფი)). II ხარისხის ჰიპერტენზია თითქმის თანაბარი სიხშირით გვხვდებოდა ორივე ჯგუფში (I ჯგუფში - 42,3% (11 ავადმყოფი); II ჯგუფში - 45% - (23 ავადმყოფი)), ხოლო III ხარისხის ჰიპერტენზია 2-ჯერ მეტი სიხშირით (I ჯგუფში - 23% (6 ავადმყოფი); II ჯგუფში -41,1% (21 ავადმყოფი)) გვხვდებოდა II ჯგუფში, I ჯგუფთან შეარებით. Night-peaker (პაციენტები ღამის ჰიპერტენზიით) 1,4-ჯერ მეტი სიხშირით (I ჯგუფი -38,5% (10 ავადმყოფი); II ჯგუფი - 27,5% (14 ავადმყოფი)), ხოლო Non-Dipper (პაციენტები ღამით არტერიული წნევის არასაკმარისი დაქვეითებით) 1,1-ჯერ მეტი სიხშირით (I ჯგუფი - 61,5% (16 ავადმყოფი); II ჯგუფი-54,9% (28 ავადმყოფი)) გვხვდებოდა I ჯგუფში II ჯგუფთან შედარებით. Dipper (პაციენტები ღამით არტერიული წნევის ნორმალური დაქვეითებით) I ჯგუფი -11,8% (6 ავადმყოფი), მხოლოდ I ჯგუფში აღინიშნა. მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია (I-46,1% (12 ავადმყოფი); II-84,3% (43 ავადმყოფი)) და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქცია (I-88,5% (23 ავადმყოფი); II -45,1% (23 ავადმყოფი)) 2-ჯერ მეტი სიხშირით გვხვდებოდა II ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით. NG 1,6-ჯერ მეტი სიხშირით (I-19,2% (5 ავადმყოფი); II-11,8% (6 ავადმყოფი)), ხოლო CR 1,4 -ჯერ მეტი სიხშირით (I-11,5% (3 ავადმყოფი); II-7,8% (4 ავადმყოფი)) გვხვდებოდა I ჯგუფში II ჯგუფთან შედარებით. CH 1,2-ჯერ მეტი სიხშირით გვხვდებოდა II ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით (I-38,5% (10 ავადმყოფი); II-49% (25 ავადმყოფი)), ხოლო EH თანაბარი სიხშირით აღინიშნებოდა ორივე ჯგუფში (I-30,8% (8 ავადმყოფი); II-31,4% (16 ავადმყოფი)). პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია (I-57,7% (15 ავადმყოფი); II-68,6% (35 ავადმყოფი)),

წინაგილოვანი ექსტრასისტოლია (I-38,6% (10 ავადმყოფი); II-45,1% (23 ავადმყოფი)) და ST სეგმენტის დეპრესია (I-19,2% (5 ავადმყოფი); II-31,4% (16 ავადმყოფი)) შედარებით მაღალი სიხშირით გამოვლინდა II ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით. გადატანილი ინსულტი 3-ჯერ მეტი სიხშირით გვხვდებოდა (I-7,6% (5 ავადმყოფი); II-21,6% (8 ავადმყოფი)) მომატებული ვარიაბელობის ჯგუფში.



ცხრილი №1 არტერიული წნევის, ეკგ მონიტორინგის და ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევების შედეგები ხანდაზმულ და მოხუცებულ ავადმყოფებში იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიის დროს სისტოლური წნევის ვარიაბელობის მიხედვით.

ცხრილი №1

|                                    |                       | I ჯგუფი<br>(n-54) | II ჯგუფი<br>(n-54) | p<    |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------|
| მაქსიმალური<br>სადღელამისო         | სისტ.წნევა მმ ვწყ.სვ  | 172,8 ± 3,1       | 189,8 ± 3,3        | 0,002 |
|                                    | დიასტ.წნევა მმ ვწყ.სვ | 86,4 ± 0,8        | 84 ± 1,9           |       |
| საშუალო<br>სადღელამისო             | სისტ.წნევა მმ ვწყ.სვ  | 132,6 ± 2         | 141,8 ± 2,8        | 0,01  |
|                                    | დიასტ.წნევა მმ ვწყ.სვ | 71,7 ± 1          | 62,8 ± 1,2         | 0,002 |
| მინიმალური<br>სადღელამისო          | სისტ.წნევა მმ ვწყ.სვ  | 107,5 ± 2,1       | 111,7 ± 2,1        | 0,05  |
|                                    | დიასტ.წნევა მმ ვწყ.სვ | 54,9 ± 1          | 46,9 ± 0,9         | 0,002 |
| მკ მოკარდიუმის მასა, გრ.           |                       | 208,1 ± 8,3       | 251,7 ± 7,4        | 0,002 |
| მკ მოკარდიუმის მასის ინდექსი, გრ/მ |                       | 128,9 ± 4,1       | 147,8 ± 4          |       |
| აორტის ჰიმეადობა                   |                       | 3,4 ± 0,1         | 3,0 ± 0,3          | 0,01  |
| აორტის სიხისტე                     |                       | 4 ± 0,3           | 5,3 ± 0,2          | 0,01  |

როგორც ცხრილი №15-დან ჩანს, საშუალო სადღელამისო - სისტოლური წნევა ( $p<0,01$ ), მაქსიმალური სადღელამისო - სისტოლური წნევა ( $p<0,02$ ); მინიმალური სადღელამისო - სისტოლური წნევა ( $p<0,05$ ), პულსური წნევის ( $p<0,02$ ); სისტოლური წნევის ( $p<0,02$ ), დიასტოლური წნევის ( $p<0,02$ ), პულსური წნევის ( $p<0,02$ ), საშუალო არტერიული წნევის ( $p<0,002$ ), სადღელამისო ვარიაბელობა, მარჯვენა წინაგული ( $p<0,01$ ), პარკუჭშუათა ძგიდე ( $p<0,002$ ), განდევნის ფრაქცია ( $p<0,002$ ), მარცხენა პარკუჭის მოკარდიუმის მასა ( $p<0,002$ ) და მარცხენა პარკუჭის მოკარდიუმის მასის ინდექსი ( $p<0,02$ ) სარწმუნოდ განსხვავდებოდა I და II ჯგუფებში.

კორელაციური ანალიზის თანახმად: ვარიაბელობა კორელირებდა ასაკთან ( $rI = 0,61$   $p<0,01$ ;  $rII = 0,50$   $p<0,01$ ), პარკუჭშუათა ძგიდესთან ( $rII = 0,62$   $p<0,01$ ), მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელთან ( $rII = 0,50$   $p<0,01$ ), აორტის ჰიმეადობასთან ( $rII = 0,50$   $p<0,01$ ), აორტის სიხისტესთან ( $rII = 0,95$   $p<0,01$ ), სადღელამისო მაქსიმალურ სისტოლური წნევასთან ( $rI = 0,70$   $p<0,01$ ;  $rII = 0,68$   $p<0,01$ ), სადღელამისო მინიმალურ პულსური წნევასთან ( $rII = 0,77$   $p<0,01$ ), სადღელამისო საშუალო პულსური წნევასთან ( $rII = 0,52$   $p<0,01$ ) და უარყოფით კორელაციურ კავშირში იყო სადღელამისო მინიმალურ დიასტოლური წნევასთან ( $rI = -0,66$   $p<0,05$ ;  $rII = -0,49$   $p<0,01$ ).

მომატებული სისტოლური წნევის ვარიაბელობასთან ერთად აღინიშნა ექსტრასისტოლური არითმიის სიხშირის გაზრდა, რემოდელირების არაკეთილსაიმედო ფორმის (CH) გახშირება, მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასის და მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასის ინდექსის მატება, ინსულტების მაღალი სიხშირე, რაც თანხვედბა A.B Барсуков [7] და თანავტ. მონაცემებს, რომელთა მიხედვით, არტერიული წნევის მაღალი ვარიაბელობის ფონზე მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასა არის სარწმუნოდ მაღალი და ინსულტი გვხვდება მაღალი სიხშირით ნორმალურ ვარიაბელობასთან შედარებით. მომატებული ვარიაბელობის ფონზე აღინიშნა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის გამოვლენის სიხშირის მატება (მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია 2-ჯერ მაღალი სიხშირით გვხვდება მომატებული ვარიაბელობის ჯგუფში), რაც თანხვედრამია, A.Fratolla და თანავტ. [2], G.Thompson და თანავტ. [6], P.Meredith და თანავტ. [4], მონაცემებს, სადაც აღნიშნულია, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პირთა უმრავლესობისთვის დამახასიათებელია მაღალი ვარიაბელობა, რომლის ფონზეც უფრო ხშირად ვითარდება მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია. მომატებული სისტოლური წნევის ვარიაბელობის კორელაცია პარკუჭშუთა ძგიდესთან და მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელთან თანხვედბა B.П. Носов და თანავტ. კვლევის შედეგს იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიით დაავადებულ პირებში, სადაც სისტოლური წნევის მომატებული ვარიაბელობა კორელირებდა პარკუჭთაშუა ძგიდესთან ( $r=0,31$   $p<0,01$ ) და მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელთან ( $r=0,31$   $p<0,01$ ). შეგვიძლია აღვნიშნოთ იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიის დროს სისტოლური წნევის მომატებული ვარიაბელობის როლი მკ-ის რემოდელირების ფორმირებაში.

ამგვარად, ჩვენ შეგვიძლია მივიჩნიოთ, რომ ორგანული დაზიანებები იზოლირებული სისტოლური ჰიპერტენზიის დროს დამოკიდებულია არა მარტო არტერიული წნევის დონეზე, ასევე განისაზღვრება სისტოლური წნევის ვარიაბელობით და მას შეიძლება მივანიჭოთ გარკვეული მნიშვნელობა ჰიპერტენზიის ამ ფორმის კლინიკურ პროგნოზირებაში და მის ფორმირებაში.

## Study of Systolic Blood Pressure Variability in Elderly and Old People with Isolated Systolic Hypertension

Gokieli A., Jabauri A.

“Enmedic” Clinic

**Key words:** isolated systolic hypertension, blood pressure monitoring, systolic blood pressure variability

**Aim:** identify individuals with isolated systolic hypertension from 60 to 89 years old by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and study their 24 hour profile and pressure variability

**Results:** Along with an increase in systolic pressure variability, there was also an observed increase in the frequency of: extrasystolic arrhythmia, an unfavorable form of remodeling (CH), LV myocardial mass and LV myocardial mass index, additionally, a high frequency of strokes was noted

**Conclusions:** Our results have shown the organic damage in cases of isolated systolic hypertension is influenced not only by the level of arterial pressure but also by the variability of systolic pressure

### ლიტერატურა:

1. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 113-37. (30წწ)
2. Kannel W. B., Sorlie P., Gordon T. // Circulation. – 1980. – Vol. 61. P. 1183- 1187. (45.წწ)
3. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives of systolic hypertension. the Framingham study. Circulation 1986; 61:1179-82. (50 წწწ)
4. Meredith P.A., Perloff D., Manccia G., Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. Blood Press 1995;4:5-11. (63.წწ)
5. Mulrow C.D., Cornell J.A.,Herrera C.L. et al. Hypertension in the elderly: implications and generalizability of randomized trials. J.A.M.A. generalizability 1994; 272: 1932–1938. (72)
6. Thompson GR., Wilson P.W. In: Coronary factors and their assessment metaanalysis of 37000 patients data obtained in US HDFP and UK MRC Trials. Science Press 1992. (112. წწ)
7. Барасуков А.В., Горячев А.А. – Клинико-патогенетические аспекты вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии // Кардиолгия – 2003 – №2 – ст. 82-86 (137.წწ)

## რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა და კარდიო-ვასკულური ცვლილებები ქართულ პოპულაციაში

ნ. თავბერიძე\*, ნ. შარაშიძე\*, თ. ბოჭორიშვილი\*\*

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი\*  
სსიპ გ. აბრამიშვილის სახ. თავდაცვის სამინისტროს გორის სამხედრო ჰოსპიტალი\*\*

**საკვანძო სიტყვები:** რევმატოიდული ართრიტი, გულ-სისხლძარღვთა სისტემა, ბიოლოგიური პრეპარატები, ათეროსკლეროზი.

რევმატოიდული ართრიტი არის მულტიფაქტორული, აუტოიმუნური, ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რაც ზრდის გულის დაავადების რისკს. ანთება აზიანებს სისხლძარღვებს, იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას და სისხლის ნაკადის ბლოკირებას, შესაბამისად იზრდება გულის პრობლემების განვითარების რისკი [7]. რევმატოიდული ართრიტის ძირითად სამიზნე ჯგუფს მდებარეობითი სქესი წარმოადგენს და უპირატესად 35-65 წლის ასაკის ქალებია. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში გულის იმემიური დაავადება და გულის უკმარისობა გვხვდება 1,5-2 ჯერ მეტ შემთხვევაში, ვიდრე ზოგადად მოსახლეობაში. მიოკარდიუმის ინფარქტი (მი) და ინსულტი არის ათეროსკლეროზის ორი ყველაზე მნიშვნელოვანი გართულება და სიკვდილიანობის ხელშემწყობი, ორივე მათგანს საფუძველს სისხლძარღვთა სისტემის გენერალიზებული ათეროსკლეროზული პროცესი წარმოადგენს [12]. გარდა ამისა, ჩატარებული მრავალი კვლევითა და სამეცნიერო შრომით დადგენილია, ტრადიციული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორები: მოწევა, უმოდრაო ცხოვრება, ჭარბ წონა, სიმსუქნე, მაღალი არტერიული წნევა (აპ), გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევა, დიაბეტი და დისლიპიდემია [3,5]. ამ რისკის ფაქტორების მიღმა, არსებობს და მეცნიერების მიერ აღწერილია ის დაავადებები, რომლების გავლენას ახდენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მიმდინარეობაზე და ზრდიან დაავადებების განვითარებისა და გართულებების რისკებს. ეს დაავადებებია: კიბო, თირკმელების ქრონიკული დაავადება, ვირუსული ინფექციები, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, ქრონიკული ანთებითი რევმატოლოგიური დაავადებები და ჰიპერჰომოციტემია [10,14].

რევმატოიდული ართრიტი შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც „ბუნებრივი ექსპერიმენტი“, ანთებასა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის, სადაც ისახება ფუნდამენტალური მსგავსება: სადაც ათეროსკლეროზსა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების ანთებითი მექანიზმები და დაავადებების იმუნური გენეზი არის მსგავსია. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული დაავადებების განვითარების საერთო მექანიზმების გათვალისწინება რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში, ხელს შეუწყობს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების შემცირებასა და პროფილაქტიკას [4].

რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობისათვის გამოყენებული მედიკამენტების ძირითადი ჯგუფებია: არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აასს-ები), იმუნომოდულატორები (დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატული საშუალებები), კორტიკოსტეროიდები და იმუნოსუპრესიული საშუალებები. ახალი სამკურნალო პრეპარატებია ბიოლოგიური აგენტები: ლეფლუნომიდი, ანაკინრა (ინტერლეიკინ-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტი), სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორის (TNF) ინჰიბიტორები და სხვა საშუალებები, რომლებიც ახდენენ იმუნური პასუხის მოდიფიცირებას (იმუნოსუპრესიული პრეპარატები). ზოგადად, რაც უფრო ძლიერია სამკურნალო საშუალება, პოტენციურად სერიოზული გვერდითი ეფექტები გააჩნია, რომელთა გამოვლენა მკურნალობის პროცესში აუცილებელია, ამ მედიკამენტების დანიშვნა და მათი

კომბინაციები სხვა მედიკამენტებთან დამოკიდებულია დაავადების მიმდინარეობას, ფორმასა და აქტივობაზე [9].

ბიოლოგიური თერაპიის დანერგვამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა რევმატოიდული ართრიტიანი პაციენტების პროგნოზი [1,2]. ბიოლოგიურმა პრეპარატებმა აჩვენეს თავიანთი სასარგებლო ეფექტი თერაპიული მიზნების მიღწევით (მაგ., დაავადების რემისიის გამოწვევა, დაავადების პროგრესირების შენელება), ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება და დაავადების ნიშნები და სიმპტომების შემცირებით [8]. პრევენციული და თერაპიული ღონისძიებების გაუმჯობესებით, ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებებით დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა, მაგრამ ასევე გაიზარდა სიკვდილიანობისა და ინვალიდობის მაჩვენებლები სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანებების გამო. ბიოლოგიური თერაპიის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესახებ ცოდნის გააზრებამ და განახლებამ გამოიწვია ჰიპოთეზა, რომ მას შეუძლია შეამციროს გულ-სისხლძარღვთა რისკი ანთების გაუმჯობესებით და, ამრიგად, ათეროსკლეროზის პროგრესირების შენელებით [6,11].

აქედან გამომდინარე, დაავადების კონტროლის გარდა, რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტების ოპტიმალური მართვა ასევე მოითხოვს ანთების და გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორების კონტროლს. ვინაიდან რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში მოკარდიუმის ინფარქტის რისკი 70%-ით მაღალია და უეცარი სიკვდილი უფრო ხშირია მათ შორის, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში, ათეროსკლეროზი უნდა იყოს თერაპიის სამიზნე, რომელიც მიმართულია არა მხოლოდ რემისიის მიღწევაზე, არამედ გულ-სისხლძარღვთა რისკის შემცირებაზე. გულ-სისხლძარღვთა რისკის შემცირება პაციენტთა ამ ჯგუფში ჯერ კიდევ დაუკმაყოფილებელი მოთხოვნილებაა, თუმცა ცნობილია ფართოდ გამოყენებული თერაპიის როგორც ხელსაყრელი, ასევე არასასურველი ეფექტები. ნაჩვენებია, რომ ბიოლოგიური თერაპიის ადრეული დაწყება, ხანგრძლივი და უწყვეტი გამოყენებით, ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა ავადობას და სიკვდილიანობას რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში. თუმცა, აქვს თუ არა ბიოლოგიური თერაპია კარდიოპროტექტორული და ანტი-ათეროსკლეროზული ეფექტები ანთების შემცირების მიღმა, ჯერ კიდევ დასადგენია. სხვადასხვა ბიოლოგიური პრეპარატების გავლენა არტერიული წნევის კონტროლზე, მეტაბოლურ სინდრომზე ან BMI-ზე, ენდოთელიუმის ფუნქციაზე და არტერიების სიმტკიცეზე ან ათეროსკლეროზულ ფოლაქებზე გაურკვეველია და ხსნის ახალ კვლევის პერსპექტივებს [11,13].

ამდენად, რევმატოიდული ართრიტიანი პაციენტები არიან კომპლექსური პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ მულტიდისციპლინურ მიდგომას, განსაკუთრებით იმიტომ, რომ ტრადიციული გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორებისა და დაავადების სპეციფიკურ ანთებას შორის ურთიერთქმედება ზრდის გულ-სისხლძარღვთა რისკს. სიფრთხილე უნდა გამოვიჩინოთ, ისეთი მედიკამენტების დანიშვნისას, რომლებიც ხელს უწყობენ გულ-სისხლძარღვთა რისკს (მაგ., COX-2 ინჰიბიტორები, გლუკოკორტიკოიდები, ლეფლუნომიდი); აუცილებელია გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორების მართვა (ანუ ანტიჰიპერტენზიული და ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობა უნდა ჩატარდეს მიმდინარე გაიდლაინების მიხედვით), დაავადების რემისიის ინდუქცია და სისტემური ანთების ოპტიმალური კონტროლი, გულ-სისხლძარღვთა რისკის რაოდენობრივი შეფასება და ათეროსკლეროზის ადრეული გამოვლენა, მიზნობრივი ბიოლოგიური პრეპარატების ადრეული დანიშვნა შერჩეულ პაციენტებში [14].

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენს დადგინდეს ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების (ადალიმუმაბის, ინფლიქსიმაბის და რითუქსიმაბის) ეფექტი გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული ავადმყოფების მკურნალობის დროს.

**კვლევაში ჩაერთო** სულ 70 ქალი 18 წელიდან 60 წლამდე ასაკის, რომლებსაც დადასტურებული ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზით (დიაგნოზი დადასტურებულია ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010 (ACR) და ევროპის რევმატოლოგიური ლიგის (EULAR) კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით). პაციენტი, განაწილებული იქნა 3 ჯგუფში:

**I ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა ( $n=10$ ), ასაკი მერყეობდა 19 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $45,2 \pm 9,3$ წ), რომლებიც იყვნენ სტანდარტულ რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო თერაპიაზე (პაციენტები მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ტკივილის შესამცირებლად იღებდნენ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები).

**II ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა ( $n=20$ ), ასაკი მერყეობდა 25 წ-დან 57 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $48,4 \pm 6,3$ წ), პაციენტები, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ სამედიცინო

იმუნო-ბიოლოგიური პრეპარატს - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაბს. რიტუქსიმაბით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ.

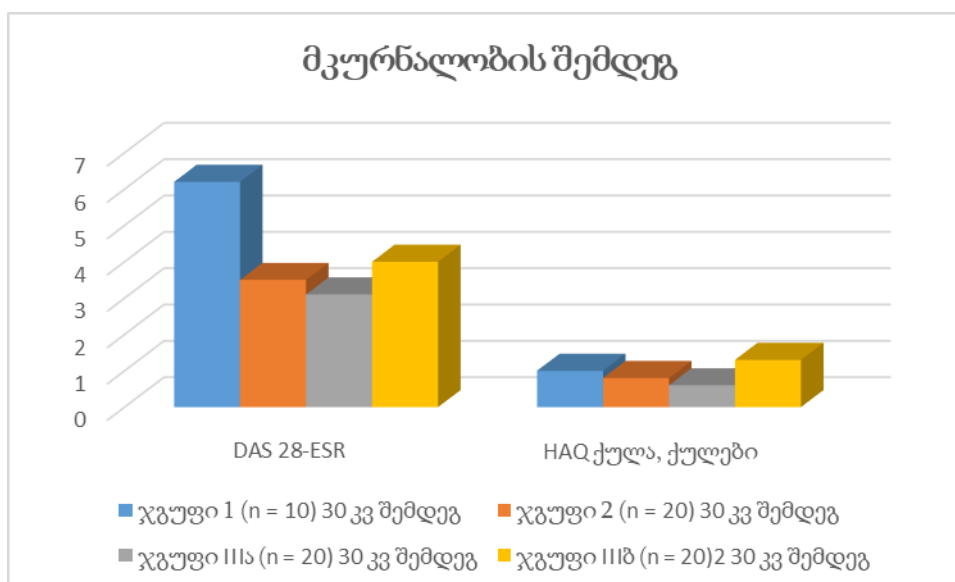
**III ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ TNF- $\alpha$ -ს ინჰიბიტორებს, აღნიშნული ჯგუფი დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

**IIIა ქვეჯგუფი** - (n=20), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $50,1 \pm 2.1$ წ), რომლებიც სტანდარტულ მკურნალობას ემატებოდა ინფლიქსიმაბი შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, მე-14, მე-22, მე-30 კვირაში.

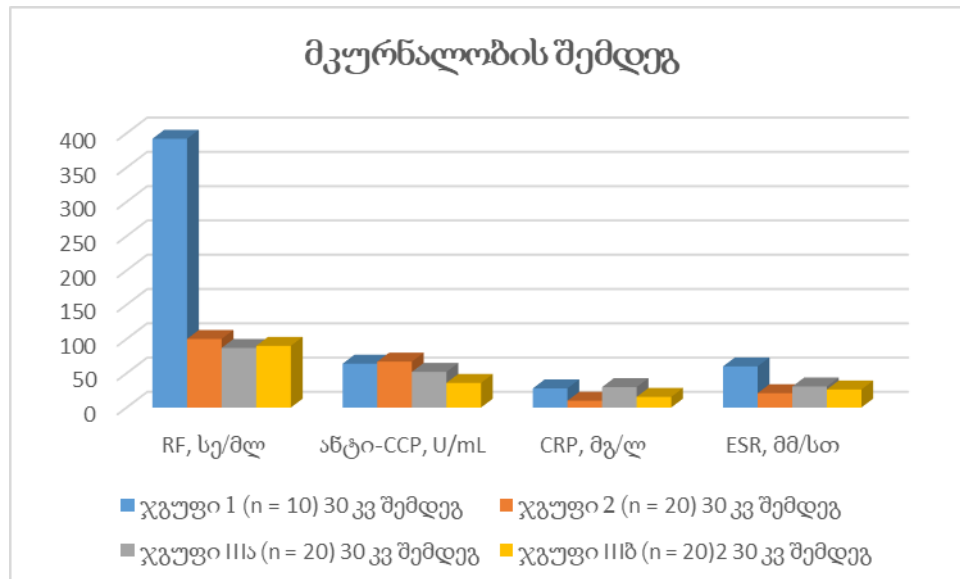
**IIIბ ქვეჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა (n=20), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $44,3 \pm 5.4$ წ), რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ ინფლიქსიმაბის მიმართ და იღებდნენ დამატებით ადალიმუმაბს. პაციენტებს ვაძლევდით ადალიმუმაბს 40 მგ ყოველ მეორე კვირას კანქვეშა ინექციით.

**კვლევა მიმდინარეობდა** 30 კვირის განმავლობაში. პაციენტებს გარდა რეგმატოიდული ართრიტის საბაზისო კვლევებისა უტარდებოდათ შემდეგი კლინიკო ლაბორატორიული გამოკვლევები: ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა, არტერიული წნევის გაზომვა, საძილე არტერიების დუპლექს-სკანირება, სისხლძარღვთა კედლის ანატომიურ-მორფოლოგიური და მექანიკური მახასიათებლების გაზომვა (ინტიმა-მედიის სისქე, დამყოლობა, ჭიმვადობა, რემოდელირების ინდექსი), დოპლერ-ექოკარდიოსკოპია, სისხლში ლიპიდური პროფილის (საერთო ქოლესტერინის, HDL- Cholesterol, LDL- Cholesterol, TG, ათეროგენობის ინდექსის), არტერიული კედლის ელასტიური თვისებების CRP, RF, D ვიტამინი, Ca სისხლში და სისხლის კლინიკური ანალიზი. აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა კვლევის დაწყებამდე და 30 კვირის შემდეგ.

**კვლევის შედეგები:** II ჯგუფში სადაც პაციენტები სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდა რიტუქსიმაბს, მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ჩატარებული კვლევებითა და კითხვარების შეფასებების დროს გამოიკვეთა შემდეგი ცვლილებები: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად დაბალი იყო II ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით. ასევე III ა და III ბ ქვეჯგუფებში, სადაც პაციენტები სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ TNF- $\alpha$ -ს ინჰიბიტორებს (ინფლიქსიმაბს და ადალიმუმაბს) მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ჩატარებული კვლევებითა და კითხვარების შეფასებებით დაფიქსირდა DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობების, RF, CRP და ESR კონცენტრაციების მნიშვნელოვანი შემცირება, I ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (დიაგრამა #1, 2).



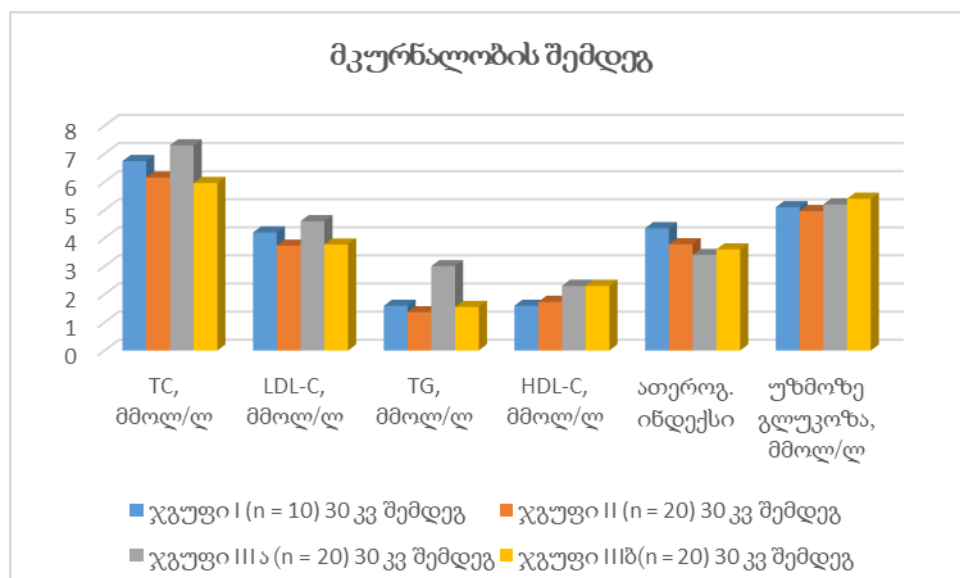
დიაგრამა #1



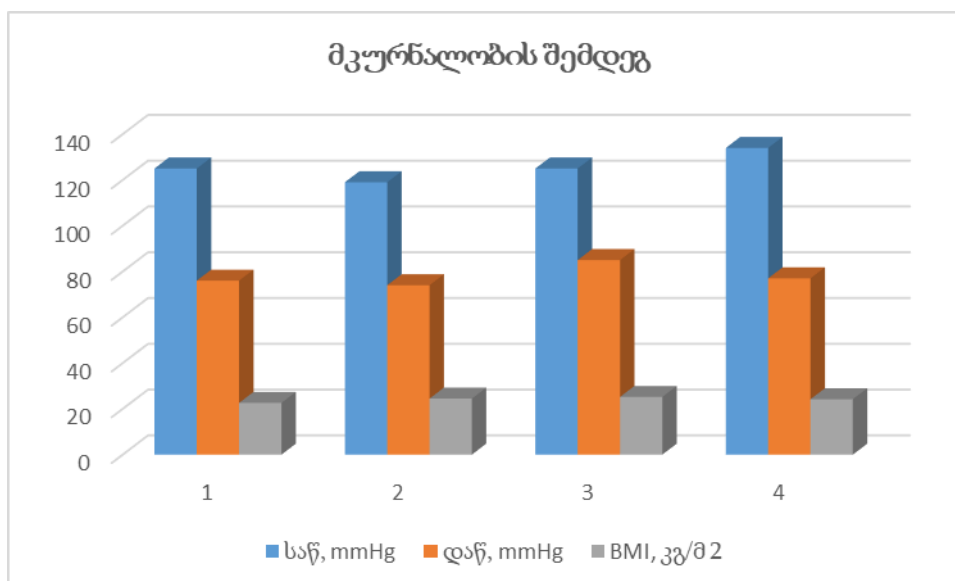
დიაგრამა #2

II ჯგუფმა აჩვენა TC (9%) და HDL-C (23%) მნიშვნელოვანი ზრდა LDL-C და TG-ში მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, რის შედეგადაც შემცირდა ათეროგენულობის ინდექსი 14%-ით. II ჯგუფში არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები სისხლში უზმოზე გლუკოზაში, საწ, დაწ და BMI მონაცემების I ჯგუფთან შედარებით.

III ა ქვეჯგუფში ინფლიქსიმაზით თერაპიის 30 კვირის შემდეგ მთლიანი ქოლესტერინის საშუალო კონცენტრაცია გაიზარდა 25%-ით ( $p < 0.001$ ), LDL-ქოლესტერინი 24%-ით ( $p < 0.001$ ) და HDL-ქოლესტერინი 30%-ით ( $p < 0.001$ ). CRP დონის შემცირება 30 კვირაზე საპირისპირო კორელაციაში იყო HDL-ქოლესტერინის მატებასთან ( $r = -0.47$ ,  $p = 0.005$ ). III ა ჯგუფში უმნიშვნელოდ მოიმატა სისხლში უზმოზე გლუკოზაში, საწ, დაწ და BMI მონაცემების I ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა #3,4).



დიაგრამა #3



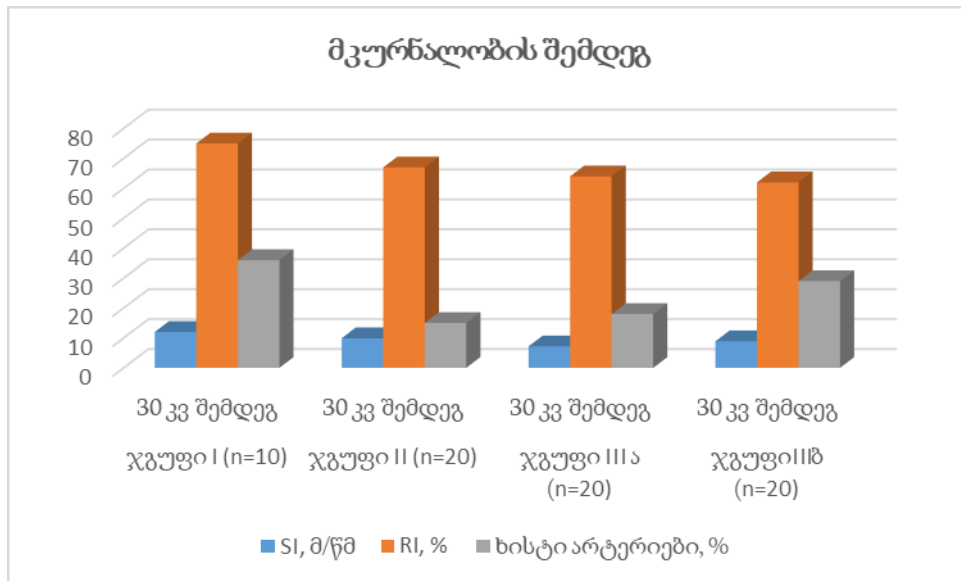
**დიაგრამა #4**

III ბ ქვეჯგუფში ადალიმუმაბით თერაპიის 30 კვირის შემდეგ: მთლიანი ქოლესტერინი, LDL ქოლესტერინი, HDL ქოლესტერინი ყველა გაიზარდა, მაგრამ არ ყოფილა მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL-ის და HDL-ს მონაცემებში. არ იყო ცვლილება ტრიგლიცერიდების დონეზე ( $P=0.55$ ). დაავადების აქტიუობა მნიშვნელოვნად შემცირდა საწყისიდან 30 კვირის შემდეგ. არ იყო მნიშვნელოვანი ცვლილება სისხლში უზმოზე გლუკოზაში, საწ, დაწ და BMI მონაცემების I ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი#3,4).

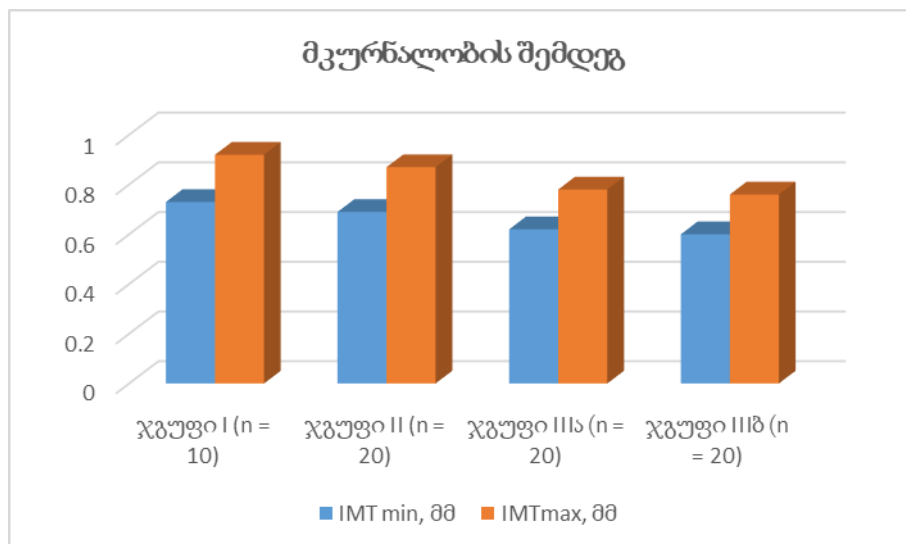
რიტუქსიმაბის თერაპიამ გამოიწვია არტერიული კედლების ელასტიური თვისებების გაუმჯობესება II ჯგუფში: ძირითადი არტერიების სიხისტის ინდექსი (SI) - შემცირდა 57%-ით და არტერიოლების ასახვის ინდექსი (RI) - შემცირდა 24%-ით, ხოლო "ძალიან ხისტი" არტერიების სიხშირე შემცირდა 3.5-ჯერ, I ჯგუფში კი - არტერიული სიხისტის პარამეტრებში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ დაფიქსირებულა. საბოლოოდ, ინტიმა-მედიის სისქის (IMT) მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნა II ჯგუფში 30 კვირის განმავლობაში: საშუალო IMT შემცირდა 11%-ით და მაქსიმალური IMT - 9%-ით. იყო კორელაცია IMT-სა და RF-ის შემცირებას შორის ( $r=0.49, P<0.001$ ). IMT-ის მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ დაფიქსირებულა I ჯგუფში.

30 კვირის შემდეგ პულსური ტალღის სიჩქარე და არტერიული სიხისტე მნიშვნელოვნად შემცირდა სტანდარტულ თერაპიას პლიუს ინფლიქსიმაბით თერაპიის ჯგუფში (III ა ქვეჯგუფი), ვირდე სტანდარტული თერაპიით მკურნალობის ფონზე (I ჯგუფი), რასაც თან ახლავს პაციენტის, როგორც სუბიექტური ჩივილების შემცირება, ასევე CRP, DAS28-ისა და სახსრების შეშუპების მნიშვნელოვანი შემცირება III ა ქვეჯგუფში. პაციენტებმა, რომლებიც მკურნალობდნენ ინფლიქსიმაბით 30 კვირის შემდეგ, აჩვენეს ათეროსკლეროზის მნიშვნელოვანი გაუარესება ინტიმა-მედიის სისქის ზრდით და შემდგომი ათეროსკლეროზული ფოლაქების არსებობით იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც მკურნალობდნენ სტანდარტული თერაპიით, ამ I ჯგუფში დაფიქსირდა იგივე პარამეტრების უმნიშვნელო მატება. კვლევის განმავლობაში არტერიული წნევის ციფრების სტატისტიკურად სარწმუნო გადახრა არ დაფიქსირებულა, რაც მნიშვნელოვანია, რადგან ის გავლენას ახდენს პულსის ტალღის სიჩქარეზე.

სამილე არტერიები ინტიმა-მედიის კვლევის დროს არ იქნა ნაპოვნი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები, საწყის შედეგებსა და სტანდარტულ თერაპიასთან პლიუს ადალი-მუმაბით მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ. ამიტომ, სუბკლინიკური ათეროსკლეროზის მნიშვნელოვანი მორფოლოგიური პროგრესირება არ დაფიქსირებულა ადალიმუმაბით ნამკურნალებ რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში.



დიაგრამა #5



დიაგრამა #6

II ჯგუფის, III ჯგუფის ა და ბ ქვეჯგუფის პაციენტებში მცირედ დაქვეითდა განდევნის ფრაქცია და გაიზარდა მარცხენა პარკუჭის ზომა საწყის მონაცემებთან შედარებით, რაც არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემები, არ შეცვლილა გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასი I ჯგუფთან შედარებით. ეს ყველაფერი შესაძლოა აიხსნას იმით, რომ კვლევაში არ ყოფილა ჩართული გულის მძიმე უკმარისობით დაავადებული პაციენტები (დიაგრამა #5,6).

**შედეგების განხილვა:** ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ყველა ჯგუფში გამოიკვეთა შემდეგი ცვლილებები: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის ფონზე ყველა ჯგუფში აღინიშნა TC და HDL-C მნიშვნელოვანი ზრდა, LDL-C და TG-ში მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, რის შედეგადაც შემცირდა ათეროგენულობის ინდექსი. CRP დონის შემცირება 30 კვირაზე საპირისპირო კორელაციაში იყო HDL-ქოლესტერინის მატებასთან. უმნიშვნელო ცვლილებები დაფიქსირდა სისხლში უზმოზე გლუკოზაში, საწ, დაწ და BMI მონაცემების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბიოლოგიური პრეპარატებით კომბინირებულმა თერაპიამ გამოიწვია არტერიული კედლების ელასტიური თვისებების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება.

ყველა პაციენტს მნიშვნელოვნად ჰქოდა დაქვეითებული სისხლში კალციუმისა და დ ვიტამინის დონე, რომელთა მონაცემები პირდაპირ კავშირში იყო დაავადების სიმძიმესთან. ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევით მხოლოდ 3 პაციენტთან III ჯგუფში და 2 პაციენტთან II ჯგუფში დაფიქსირდა ექსტრასისტოლური არითმია, რის გამოც დაგეგმილ კარდიოლოგის კონსულტაცია და ანტიარითმული მედიკამენტის დამატება, მაგრამ არცერთ პაციენტთან ეს არ ყოფილა კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმი.

**დასკვნა:** რევმატიდული ართროზით დაავადებულ პაციენტებში ბიოლოგიური მედიკამენტების მკურნალობის დაწყებამდე სრულყოფილად უნდა იქნას შეფასებული კარდიო-ვასკულური გართულებების რისკები და იმის მიხედვით უნდა იქნას შერჩეული ბიოლოგიური პრეპარატი, რითაც შევამცირებთ აღნიშნული მედიკამენტების გვერდით ეფექტებს და გავაუმჯობესებთ დაავადების პროგნოზს.

### Biological Treatments and Cardiovascular Changes in Georgian Patient with Rheumatoid Arthritis

*N. Tavberidze\*, N.Sharashidze\*, T. Bochorishvili\*\**

*Ivane Javakhishvili Tbilisi State University\**

*G. Abramishvili Military Hospital of the Ministry of Defence of Georgia\*\**

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular system, biological drugs, atherosclerosis.

**The aim of the study** is to determine the effect of anti-inflammatory biological drugs (adalimumab, infliximab and rituximab) on the cardiovascular system during the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**Involved** in research 70 women aged 18 to 60 years with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis (diagnosis confirmed by the American College of Rheumatology 2010 (ACR) and European League of Rheumatology (EULAR) classification criteria). Patients on standard treatment and biological drugs were divided into 3 groups, and the third group was divided into two subgroups. The study lasted for 30 weeks. Studies were conducted before and after treatment.

**Results:** After 30 weeks of treatment with biological drugs, the following changes were observed in all groups: DAS28-ESR and HAQ score values, RF, CRP, and ESR concentrations were significantly lower compared to the control group. A significant increase in TC and HDL-C, without significant changes in LDL-C and TG, was observed in all groups against the background of treatment with biological drugs, as a result of which the atherogenicity index decreased. Decreases in CRP levels at 30 weeks were inversely correlated with increases in HDL-cholesterol. Insignificant changes were observed in fasting blood glucose SBP, DBP and BMI data compared to the control group. Combined therapy with biological drugs led to a significant improvement in the elastic properties of arterial walls.

**Conclusion:** Before starting the treatment of biological drugs in patients with rheumatoid arthritis, the risk of cardiovascular evaluation is full and according to this we need to choose biological drugs and this way we can increase the side effects of drugs.

#### ლიტერატურა:

1. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. American journal of hypertension. 2012 Jun 1;25(6):644-50.
2. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Biologics: Targets and Therapy. 2013 Mar 15:69-75.

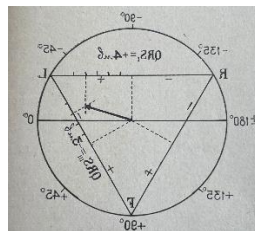
3. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, Taylor M, McMahon M, Paulus HE, Reddy ST. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jul 1;71(7):1157-62.
4. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, Taylor M, McMahon M, Paulus HE, Reddy ST. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jul 1;71(7):1157-62.
5. Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients—A systematic review. *Autoimmunity reviews*. 2021 Apr 1;20(4):102786.
6. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current TNF- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*. 2021 Mar 8;22(5):2719.
7. Kerola AM, Rollefstad S, Semb AG. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: impact of inflammation and antirheumatic treatment. *European Cardiology Review*. 2021 Feb;16.
8. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016 Dec 1;75(12):2087-94.
9. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Mar 1;74(3):480-9.
10. Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, Van Vollenhoven RF, De Wit M, Aletaha D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020 Jun 1;79(6):685-99.
11. Spinelli FR, Metere A, Barbati C, Pierdominici M, Iannuccelli C, Lucchino B, Ciciarello F, Agati L, Valesini G, Di Franco M. Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013(1):537539.
12. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015 Feb;35(2):296-302.
13. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, Tyson N, Collinson N, Lehane PB. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Sep 1;72(9):1496-502.
14. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021 Sep 7;42(34):3227-337.

## ახალი ერა გულის არაინვაზიური ელექტროფიზიოლოგიური კვლევის ისტორიაში

მ. როგავა

ჯანმრთელობის ცენტრი, უნივერსიტეტი “გეომედი”

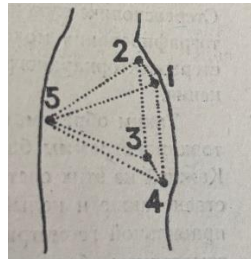
მეცნიერული კარდიოლოგია, როგორც განსაკუთრებული დარგი სწავლობს გულს: როგორც მოძრავ ორგანოს, მის ანატომიურ-არქიტექტონურ სტრუქტურას, მის ფიზიოლოგიურ-ენდოკრინულ და ელექტროფიზიოლოგიურ თვისებებს: მას როგორც უმთავრეს სისხლის მომოქცევის ცენტრალურ ორგანოს, გააჩნია საკუთარი სისხლის მიმოქცევის, ნერვული და გამტარი სისტემა, რითაც ის გამორჩეული ორგანოა ადამიანის ორგანიზმში. მისი ელექტროფიზიოლოგიის შესწავლა დაიწყო ელექტრომამოძრავებელი ძალის შესაფასებით. საწყის ეტაპზე Einthoven W., Fahr G., and Dewaart A. 1913 წელს ტოლფერდი სამკუთხედის მეთოდი (სურ.№1) გამოიყენეს ელექტრომამოძრავებელი ძალის შეფასებისათვის. ამის საფუძველზე Fahr G. და განსაკუთრებით Mann H. A. 1920 წელს შესძლეს აღწერათ და დაეფიქსირებინათ ერთიანი – მონოკარდიოგრამა. თუმცა მანის მეთოდმა მაშინ ვერ ჰპოვა ფართე გავრცელება, რადგან მისი გრაფიკული სტანდარტიზაცია ძნელი მისაღწევი იყო. თავად Mann H. A. 1938 წელს მოაწოდა სპეციალური სამპოლუსიანი აპარატი, რომელიც იძლეოდა საშუალებას ფირზე დაფიქსირებულიყო ვექტოროგრაფიული მრუდი.



(სურ. 1 გულის ელექტრული ღერძის განსაზღვრა ეინთოვენის ტოლფერდა სამკუთხედით).

ვექტოროკარდიოგრაფიის ფართე გავრცელება დაიწყო 1936-38 წლებში, როცა Schellong F. (1936) და Schellong F. and Schwingel E. 1937 წლებში, Hollmann W. and Hollmann H. E. 1937, Hollmann H. E. and Hollmann W. 1938; Wilson E. and Jonson 1938; დამოუკიდებლად ცალ ცალკე მოაწოდეს ვექტოროკარდიოგრამის ჩაწერა ელექტრონულსხივური მილის საშუალებით. შემდგომ ვექტოროკარდიოგრაფიის განვითარებაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანეს (Duchossal et Sulze, 1949; Burch, Abildskov and Cronvich, 1953; Grish-man and Scherluis, 1952;). Dick W., Mandelbaum H. and Mandelbaum R.A., 1953 წელს აჩვენეს, რომ გული და მაგისტრალური სისხლძარღვები ჩამოკიდებულია შემაერთებელქსოვილოვანი ბაგირებით, რომლებსაც გააჩნიათ ზამბარისებრი დრეკადობა და ისინი მყარად დამაგრებულია ჩონჩხთან; რის მიხედვითაც დააფუძნდა ბალისოკარდიოგრაფია. ყოფილ სსრკ-ში И.Т. Акулиневичев-მა 1950 წლიდან მოსკოვში დაიწყო ვექტოროკარდიოგრაფიის ორიგინალური მეთოდის გამოყენება (სურ.№2) და 1960 წელს გამოსცა Практические вопросы Вектор-Кардоскопии; З. Д. Долабчийн-მა 1963 წელს სომხეთში, ქ. ერევანში გამოსცა СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ;). პარალელურად გულის აქტივობის კლინიკური შესწავლა ხდებოდა გულის შეკუმშვით გამოწვეული მოძრაობის – ბალისტოგრაფიით ე.წ. მექანოკარდიოგრამით – (სურ №3), რამაც ფართე გავრცელება ვერ მოიპოვა. საქართველოში თავისი აპარატი მოაწოდა ე.ვ.ცინცაძემ 70-ანი წლებიდან ვექტოროკარდიოგრაფიული მეთოდი დანერგული იყო ექსპერიმენტული და კლინიკური თერაპიის ს/კ ინსტიტუტში (ზ. ღუმბაძე) 90-იანი წლებში თერაპიის ს/კ ინსტიტუტში დაინერგა რეოპლეთიზმოგრაფიული მეთოდი (გ. გედევანიშვილი და სხვ.) მეთოდი, რომლის ჩაწერა მიმდინარეობდა, როგორც მწოლიარე ისე ფეხზე დგომით და მიღებული მონაცემები დაფუძნებული იყო გულის კონფიგურაციის და მოცულობის ორთოსტატიკურ ცვლილებათან, რაც 80-ან წლებში ექოკარდი-

ოგრაფიული კვლევის დროს მიოკარდიუმის დაზიანებისას, გულის ფუნქციის რეალური და სრულფასოვანი შეფასების მიზნით მოწოდებული იყო (მ. როგაგა 1981-85წწ).

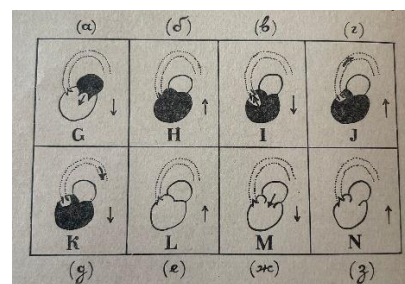


(სურ. 2 ი.ტ. აკულინიჩევის მეთოდი პრეკარდიული სისტემის განსაზღვრის მეთოდით, რომელიც წარმოდგენილია ოთხკუთხა გეომეტრიული პირამიდის სახით. რომლის ფუძე მდებარეობს გულმკერდზე.)

განსაკუთრებით საყურადღებოა სივრცითი ვექტოროკარდიოგრაფიული მეთოდი, რომელიც მოწოდებულ იქნა Grant R. P. and Estes E. H.-ის მიერ 1951 და Hurst J.W. and Woodson G. C. 1952, მოაწოდეს სივრცითი ვექტოროკარდიოგრაფია. ამ მეთოდის შინაარსი შემდეგში მდგომარეობს: გულის პარკუჭების საშუალო ელექტრომგნიტური ვექტორის საშუალო სიდიდე დეპოლარიზაციისა და რეპოლარიზაციის შედეგია, რომელსაც გააჩნია თავისი სივრცითი ადგილმდებარეობა. ნებისმიერი ელექტოკარდიოგრამის მრუდი წარმოადგენს სივრცით ვექტორს, რომელსაც გააჩნია რხევის დადებითი და უარყოფითი მიმართულება, რომელიც დამოკიდებულია ეკგ განხრის ღერძსა და ამ ვექტორის განლაგებათა ურთიერთ მიმართებაზე; ნებისმიერი რხევის ამოლიტუდა და მოცემული ეკგ განხრა დამოკიდებულია ვექტორის პროექციაზე ამ მოცემული განხრის ღერძის მიმართულებასთან; და თუ ვექტორი განლაგებულია პერპენდიკულარულად ამ განხრის ღერძთან, მაშინ საერთოდ არ იქმნება რხევა, და თუ ისინი მიმართულია პარალელურად, მაშინ გვაქვს მაქსიმალური სახის ამპლიტუდა. და საერთოდ შეიძლება ითქვას, რომ ეკგ რხევის ამპლიტუდა დამოკიდებულია ვექტორის პროექტირებაზე განხრის ღერძთან მიმართებაში. ხოლო ნებისმიერი სხვა მეთოდი ელექტოკარდიოგრაფიული განხრის დამოკიდებულია იმაზე, თუ მიღებული ვექტორი როგორ პროექტირდება განხრის ღერძთან მიმართებაში. როცა ვექტოროგრამაზე გვაქვს დადებითი რხევის სეგმენტი და თუ ის უარყოფითია, მაშინ გვაქვს ეკგ-ს უარყოფითი პოტენციალი, რის შედეგადაც შეიძლება შედგეს ეკგ განხრის შემდეგი ფორმულა. ეკგ-ს II განხრა უდრის I – III განხრას! და  $aVR + aVF = 0$ ; ამის გარდა ექვს ღერძთან სისტემაში  $aVF$  განხრის ღერძი არ არის პერპენდიკულარულად I განხრასთან, ხოლო  $aV L$  განხრა პერპენდიკულარულია II განხრასთან,  $aVR$  კი – III განხრასთან.



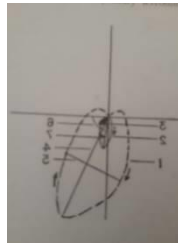
(სურ N3)



(სურ N4)

(სურ. 3 -ნორმალური ბალისტოკარდიოგრამა. ზედა კანალზე მოცემულის ელექტოკარდიოგრამა მეორე სტანდარტულ განხრაში, ქვედა კანალზე - ბალისტოკარდიოგრამა მოცემულია: ტალღის ამპლიტუდა (a) HI, (-) II, (-) JK, (-)KL; ინტერვალის ხანგრძლივობა(1) H-I,(2)I-J,(3)J-K და (4)K-L.). (სურ. 4 - სქემაში მოცემულია ბალისტოკარდიოგრაფიული ტალღების მექანიკური წარმოშობა, გულის შიგნით ან სისხლძარღვში (აორტა) ისარი აჩვენებს სისხლის მიმართულების მოძრაობას, გვერდითა ისრები აჩვენებენ ბალისტოკარდიოგრაფიული ძალის მიმართულებას. სქემაში ნაჩვენებებია მარცხენა წინაგული და მარცხენა პარკუჭი; შავი არით ნაჩვენებია სისტოლის ფაზა.

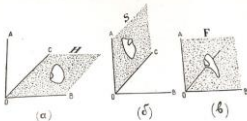
აქვე მოგვყავს ვექტოროკარდიოგრაფიული მონაცემები გულსისხლძარღვთა სხვადასხვა დაავადებების დროს:



(ს. ურ. N5 ს. ქ. ე. მ. ა. ტურა დ. მ. ოცე მ. ული ა. მ. ორმა ლური ვ. ქ. ტოროკ ა. რდი ოგრა ფი ული მ. რუდი, 1 - QRS მარყუჟი T მარყუჟი P მარყუჟი QRS -ის მაქსიმალური მარყუჟის ვექტორი QRS - მარყუჟის მაქსიმალური სიგანე QRS კუთხის გარკვეული მდებარეობა მართკუთხა კოორდინატურ სისტემაში ეს არის კუთხე, რომელიც QRS და T მარყუჟს შორისაა., ისრები აჩვენებენ ტრექტორიის მიმართულებას საათის ისრის საწინააღმდეგოდ, ხოლო დროის აღმნიშვნელები კი აჩვენებენ, რომ მარყუჟის ბოლოები შედარებით უფრო სქელია ბოლოში, და ახლოსაა ერთმანეთთან).

კარდიოლოგიურმა სამეცნიერო კარდიოგრაფიულმა მეთოდიკებმა, როგორც არაინვაზიური ისე ინვაზიური კარდიოლოგიის განვითარებისა და უახლესი მიღწევების, საყოველთაო, პრაქტიკულ საქმიანობაში დანერგვის თვალთახედვით, როგორც კლინიკურ ისე ამბულატორიულ დაწესებულებებში ძალზე საჭირო, უაღრესად მნიშვნელოვანი და სერიოზული ნაბიჯები გადაიდგა გასული საუკუნის 70-80-იანი წლებიდან დღემდე.

სურათი № 6



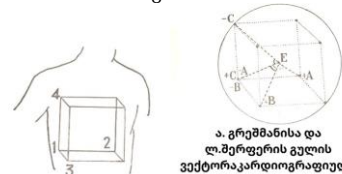
ჰორიზონტალური საგიტალური ფონტალური ვექტოროკარდიოგრამა

სურათი № 7



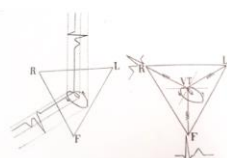
ნორმალური ვექტოროკარდიოგრამა ი.ტ. აკულინევიჩის მეთოდით 1950

სურათი № 8



ა. გრემზანისა და ლ. შერფერის გულის ვექტოროკარდიოგრაფიული E ცენტრის მდებარეობა 1952

სურათი № 9



50-60 იან წლებში შემოთავაზებული ვექტოროგრაფიული მეთოდები განსხვავდება ერთმანეთისგან დაპირებითად შეიძლება დაიყოს სამ ძირითად ჯგუფად

I. ჯგუფი აერთიანებს მეთოდს, რომლებიც იყენებენ ეინთხოვენის ტოლფერდა სამკუთხედის პრინციპს.

II. ჯგუფს განეკუთვნებიან სისტემები, რომლებსაც გამოყენებული აქვთ ორთოგონალური განხრები, რომელთა ღერძი პერპენდიკულარულია ერთმანეთის მიმართ.

III. ჯგუფს მიეკუთვნებიან პრეკარდინალური სისტემები, რომლებიც მონოდეტულია ი.ტ. აკულინევიჩის მიერ.

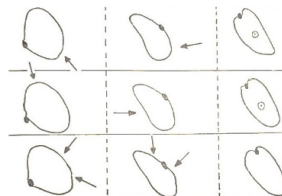
სურათი № 12



ჰორიზონტალური საგიტალური ფონტალური ნორმალური ვექტოროკარდიოგრამა ა. გრემზანის და ლ. შერფერის მიხედვით . 1952

სურათი № 14

სურათი № 10

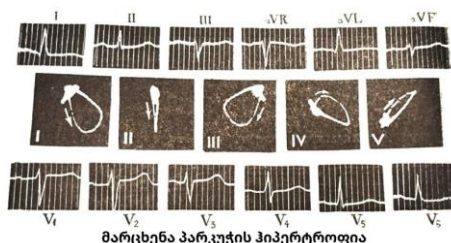


ჰორიზონტალური საგიტალური ფონტალური ა. გრემზანისა და ლ. შერფერის მეთოდიკით ვექტოროგრაფიული მრუდები.

სურათი № 11

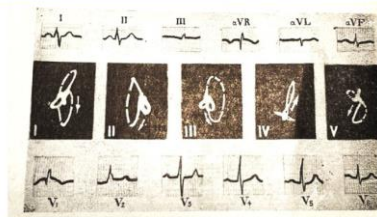
1. პირველ ჰორიზონტალურ სიბრტყეში ნაჩვენებია მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის ინფარქტი.
2. მეორეში მარცხენა პარკუჭის უკანა კედლის.
3. მესამეში მარცხენა პარკუჭის წინა უკანა კედლის ინფარქტი.

სურათი № 13

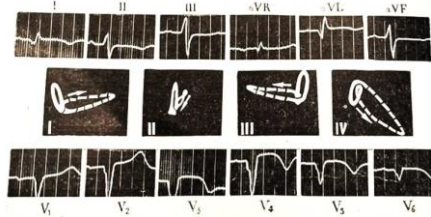


მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია

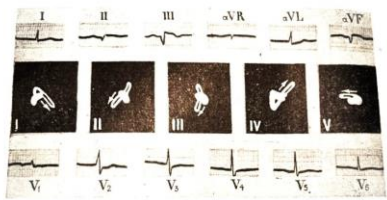
სურათი № 15



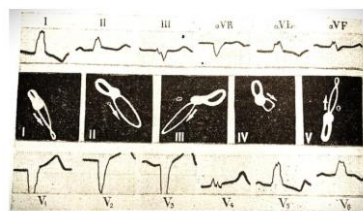
მარჯვენა პარკუჭის ჰიპერტროფია  
სურათი № 16



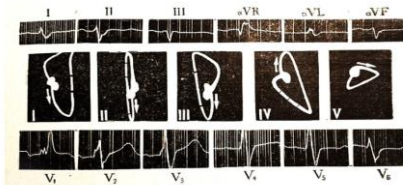
მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის ინფარქტი.  
სურათი № 17



მარცხენა პარკუჭის უკანა კედლის ინფარქტი



პისის კონის მარცხენა ფეხის ბლოკადა



პისის კონის მარჯვენა ფეხის ბლოკადა  
სურათი № 18 ;

ი. ტ. აკულენევიჩის ვექტოროკარდიოგრაფიის პრეკარდიალური განხრები შეესაბამებოდა მარ-  
თეუთხა პირამიდას, რომლის ფუძე პროექტირდებოდა გულმკერდის (გულის) წინა კედელზე, ხო-  
ლო მწვერვალი გულმკერდის უკანა კედელზე. გულმკერდის ელექტროდებმა, რომლებიც ახლოსაა  
გულთან შეიძლება არ მოგვცეს ჰარმონიული შეთავსება ელექტრონულ ველთან, რასაც აღნიშნა-  
დნენ Jouve A. Senez J. et Pierron J. (1954). თუმცა, მიუხედავად ამისა პრეკარდიულ განხრებს  
აქვთ ის თვისება, რომ ისინი იძლევიან უფრო კონკრეტულ მონაცემებს სხვა სისტემებთან შედარე-  
ბით – აღნიშნავდა ერევნის მოლეკულარული კარდიოლოგიის ინსტიტუტის დირექტორი, პროფე-  
სორი ზ. ლ. დოლაპჩიანი (1963); ვექტოროკარდიოგრაფიულ ექვს ღერძიანი სისტემაში, უპირატე-  
სად მიღებული იყო რხევის არა მაქსიმალური სიდიდის, არამედ მისი ფართობის გაზომვა. რო-  
გორც ეს მოცემულია ნახატ. №2. როგორც ნახატიდან ჩანს საშუალო ვექტორი III განხრაში  
უდრის ნულის, რადგან QRS-ის კომპლექსი შედგება R და S კბილებისაგან და აქვთ თანაბარი  
ფართობი. აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ საშუალო ვექტორს აქვს იძულებითი  
მიმართულება III განხრის ღერძთან, I და II განხრის და QRS-ის რხევა დადებითია და აქვს თანა-  
ბარი ფართობი. ე.ი. ექვს ღერძიან სისტემაში საშუალო ვექტორი მიმართულია ქვევით. ნათელია,  
რომ aVR და aVF განხრებში იქნება პატარა და თითქმის ერთნაირი დადებითი რხევა. აქვე  
მოგვყავს ვექტოროკარდიოგრაფიული სურათები №3,4,5,6, გულის სხვადასხვა დაავადებების დროს  
(3. И. Долапчиан 1963);

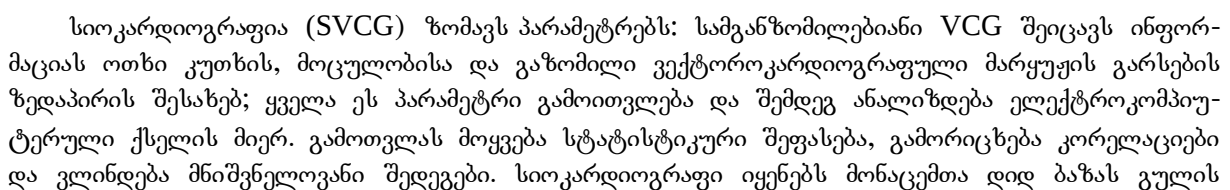
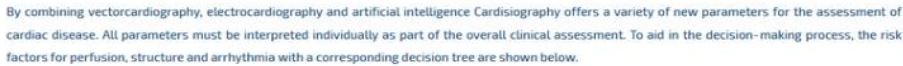
60-იან წლებში შემოთავაზებული ვექტოროგრაფიული მეთოდები განსხვავდება ერთმანეთისა-  
გან და პირობითად შეიძლება დაიყოს სამ ძირითად ჯგუფად: I ჯგუფი აერთიანებს მეთოდს, რო-  
მელებიც იყენებენ ეინთოვენის ტოლფერდა სამკუთხედის პრინციპს – ნახ. № 66; II ჯგუფს  
განეკუთვნებიან სისტემები, რომლებსაც გამოყენებული აქვთ ორთოგონალური განხრები, რომელთა  
ღერძი პერპენდიკულარულია ერთმანეთის მიმართ. ხოლო III ჯგუფს მიეკუთვნებიან პრეკარდიალუ-  
რი სისტემები, რომლებიც მოწოდებულია ი. ტ. აკულენევიჩის მიერ. მოცემულ ნახატზე ნაჩვენებია  
ვექტოროკარდიოგრამის მარყუქების ასახვა გულის სამგანზომილებიან სივრცეში. ნახ №1 AO  
ვერტიკალურ. OB წინა უკანა, და საგიტალურ OC სიბრტყეში. ნახ №2 პრეკარდიალური გან-  
ხრების პროექცია ი.ტ. აკულინოვიჩის მეთოდით. მარყუქის ნახ. №3 ნორმალური ვექტორიკარ-  
დიოგრამა QRS მარყუქის (1), T მარყუქის (2), P მარყუქის, (4) – QRS მარყუქის მაქსიმალური  
ვექტორი, (5) – QRS მარყუქის მაქსიმალური სიგანე, (6) – ეს არის კუთხე, რომელსაც იძლევა

QRS მარყუჟის ორიენტაცია მართჯუთხა კოორდინაციულ სისტემაში; (7 - არის კუთხე, რომელიც QRS და T მარყუჟებს შორისაა. ნახატზე მოცემული ისრები კი აჩვენებს მარყუჟთა ტრასის მიმართულებას საათის ისრის საწინააღმდეგოდ. დროს აღმნიშვნელები კი უჩვენებენ იმას, რომ მერყუჟების ბოლოები შედარებით უფრო სქელია მატყუჟის ბოლოში და ახლოსაა ერთმანეთთან. ნახ. №4. ნაჩვენებია ნორმალური ვექტოროკარდიოგრამა ექვს პროექციაში И.Т. Акулиничев-ის მეთოდით. ნახ. №5 ნორმალური ვექტოროკარდიოგრამა გულის სამ სიბრტყეში. Gresham A. and Scherfer L.-ის მიხედვით. ნახ. № 6 მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, პაც. 64 წლის, დიაგნოზით ჰიპერტონიული დაავადება. ნახ. № 7. ნაჩვენებია მარჯვენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, პაც. 23 წლის, დიაგნოზით მიტრალური მანკი, სტენოზის სიჭარბით. ნახ. №8 ინფარქტის ვექტორის მიმართულება (Г) ჰორიზონტალურ, (С) საგიტალურ და ფრონტალურ (Ф) სიბრტყეში. გრიშმანისა და შერლისეს მიხედვით (ნახ. № უნდა იყოს ინგლისურად). პაციენტი დიაგნოზით: მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის ინფარქტი (პირველი რიგი,) უკანა კედლის ინფარქტი (მეორე რიგი) და ვექტორის პერპენდიკულარული მიმართულება ნაჩვენებია მცირე წრით და შიგ წრეში წერტილი. ნახ. №9. მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის ინფარქტით, პაც. 52 წლის, დიაგნოზით: მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის ინფარქტი, ჰიპერტონიული დაავადება. ნახ. №10. მარცხენა პარკუჭის უკანა კედლის ინფარქტი, პაც. 64 წლის, დიაგნოზით მარცხენა პარკუჭის უკანა კედლის ინფარქტი, ათეროსკლეროზული კარდიოსკლეროზი. ნახ. №11 ჰისის კონის მარცხენა ფეხის ბლოკადა, პაც. 36 წლის, დიაგნოზით: ჰიპერტონიული დაავადება. ნახ. №12 ჰისის კონის მარჯვენა ფეხის ბლოკადა, პაც. 58წ. დიაგნოზით: ჰიპერტონიული დაავადება, ათეროსკლეროზული კარდიოსკლეროზი. №13 სურათზე მოცემულია ურთიერთკავშირი ვექტოროკარდიოგრამისა და ელექტროკარდიოგრაფია ორბოლუსიან განხრების დროს (ა) და (ბ) ერთბოლუსიანი ეკგ განხრების დროს. პროფ. З. И. Долапчиан (1963) წერდა, რომ სივრცითი ვექტოროკარდიოგრაფია არის კარგი მეთოდი კარდიოლოგთა ვარჯიშისათვის, რათა მათ მიიღონ დამატებითი ინფორმაცია, გულის კუმშვადი ფუნქციის უკეთესი გაგებისა და მასში მიმდინარე სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების ძირეული აღქმისათვის

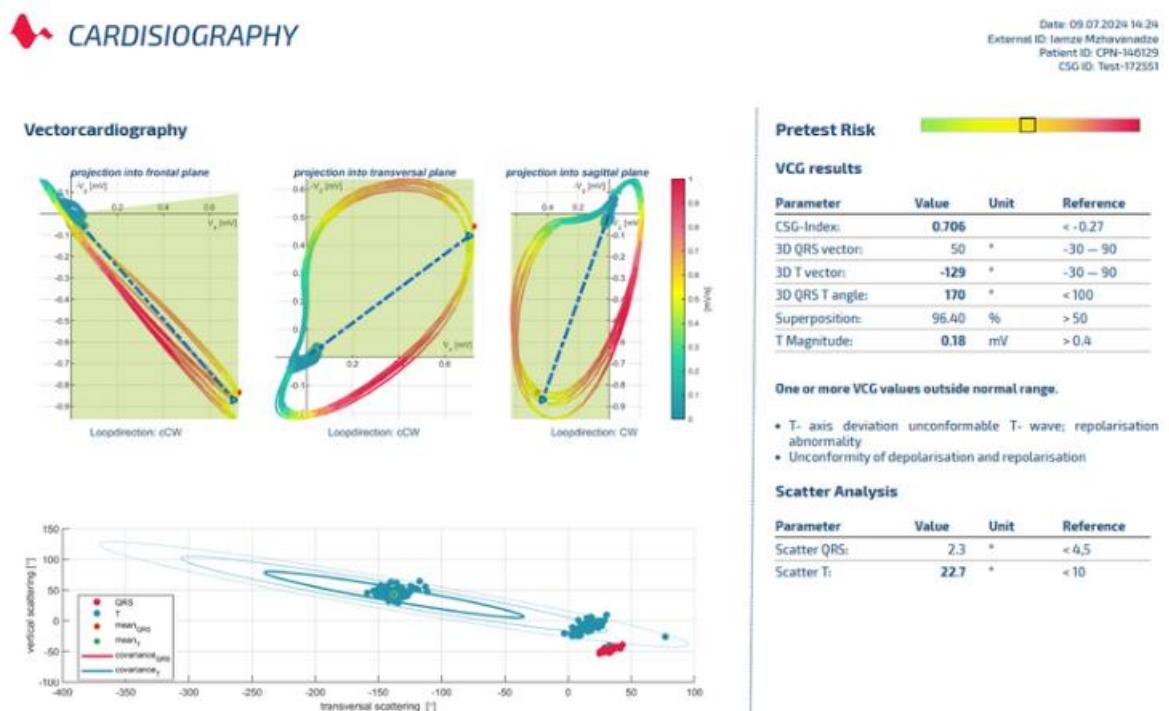
მიუხედავად ამისა, როგორც სტატისტიკური მონაცემები აფიქსირებენ გულის იშემიური დაავადების შემთხვევები ახალგაზრდა ასაკში საკმაოდ გახშირდა. სამწუხაროდ ეს სტატისტიკური შემთხვევები, უკვე მომხდარ ფაქტზეა დაფიქსირებული. მისი ადრეული შეფასება და მისი სკრინინგი დღემდე არსებული მეთოდებით მხოლოდ ინვაზიური ჩარევებით იყო შესაძლებელი, რადგან როგორც ფიზიკური ისე ფსიქოლოგიური დატვირთვის ტესტები, თავად ელექტროკარდიოგრაფიული, რეოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდები არ იძლევა მყარ მონაცემებს გულის ადრეული პათოლოგიების გამოსავლინებად და გამოკვლევის დროც საკმაოდ იხარჯება, როგორც პაციენტების ისე ექიმების მხრიდან, რაც არ იძლევა ზუსტი სტატისტიკური მონაცემების დამუშავების საშუალებას დაზუსტებული და უტყუარი დიაგნოსტიკისათვის.

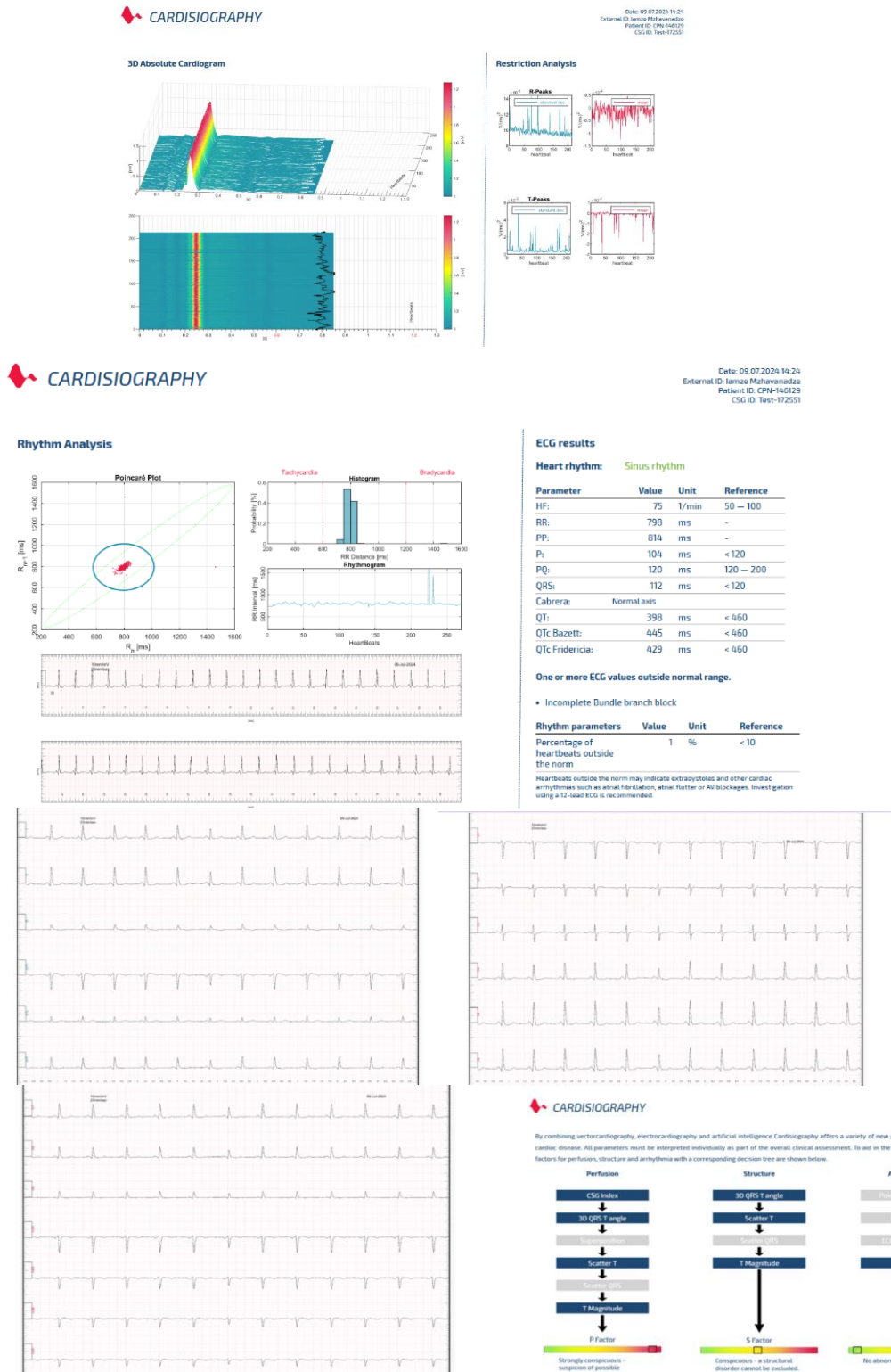
კარდიოსიოგრაფია არის თანამედროვე მოთხოვნილების შესაბამისი სკრინინგ მეთოდი გულისისხლძარღვოვან დაავადებათა გამოსავლენად. იგი გულის ნეიროქსელური სისტემიდან იღებს და აანალიზებს ვექტოროკარდიოგრაფიის მონაცემებს და მკვლევარ ექიმს ეძლევა საშუალება ზუსტად შეაფასოს პაციენტის ინდივიდუალური რისკი. იგი არის მკვლევარი ექიმის უერეთესი მხარდამჭერი ინსტრუმენტი, რომლითაც მას შეუძლია იხელმძღვანელოს ნებისმიერი სიმძიმის პაციენტის კვლევისას. იგი ეხმარება ექიმს სრულყოფილი დიაგნოზის დასადგენად, მიზანმიმართული კვლევების ჩატარების, მკურნალობის და შემდგომ მიღებული შედეგების შეფასებისას.

უნდა ითქვას ისიც, რომ ზოგადად ვექტოროკარდიოგრაფიას და ელექტროკარდიოგრაფიას შორის პრინციპული განსხვავება არ არის; ორივე ეს მეთოდი სწავლობს გულის მექანიზმის ელექტრომაგნიტურ ძალას. ვექტოროკარდიოგრაფიის ყველა სიბრტყე და ელექტროკარდიოგრაფია იკვლევს ერთი და იგივე მოვლენას – გულის ელექტრული ველს სხვადასხვა პოზიციიდან, რომელსაც სათანადო მომზადებისა და დონის სპეციალისტი ექიმი კარდიოლოგი სჭირდება. ახლა გთავაზობთ სხვადასხვა დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სიოკარდიოგრაფიის მონაცემებს. სიოკარდიოგრაფი უმრტივესი აპარატია: სამი ელექტრონული გადამწოდი თავსდება პაციენტი მკერდის წინა მხარეს სპეციალური (სამაგრით) მისაკრობით და პაციენტის უკანა მხარეს, (ემატება) მაგრდება კიდევ ერთი ელექტროგადამწოდი. მკერდის წინა მხარე „გულის სამკუთხედ“-ს ადგენს და აღრიცხავს მესამე განზომილებას უკანა ელექტროდის მეშვეობით.



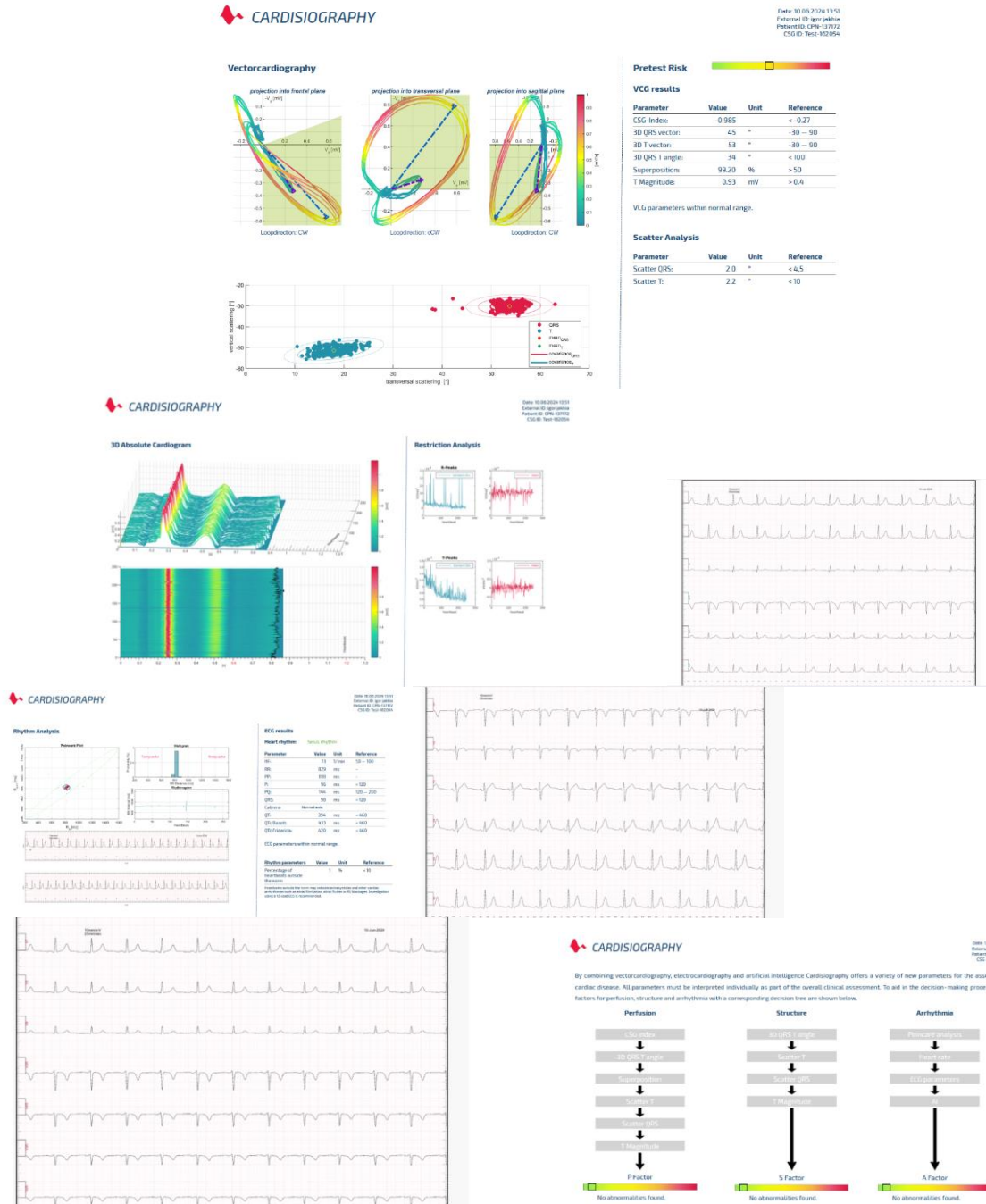
ნერვიული ქსელის სწავლებისთვის ზედამხედველობითი სწავლის მიდგომით, თითოეულ პაციენტს ენიჭება პარამეტრების საკუთარი ნაკრები, რომლებიც შედარებულია ჯანსაღი ან ავადმყოფი პაციენტისათვის მომზადებული შედეგების შესატყვისად. ამ გზით, ჩვენ ყოველთვის შეგვიძლია აღვადგინოთ, თუ რატომ გადაწყვიტა ალგორითმმა ამ დასკვნის გამოტანა. ზემოთ მოყვანილ სიოკარდიოგრაფის პაციენტს აწუხებდა უსიამოვნო შეგრძნება გულის არეში, მოუსვენრობა და არასრულფასოვანი ძილი. დილით იღვიძებდა დაღლილი და დამტვრეული სხეულით. არ შეეძლო ფიზიკური დატვირთვა და თავს შეუძლოთ გრძნობდა. მკურნალობდა ნევროპათოლოგთან შფოთვის სინდრომით თვეების განმავლობაში უშედეგოდ და პაციენტის აქცენტი მიმართული იყო გულის დაავადებათა გამოსარიცხავად. დატვირთვის ტესტი ყოველთვის არასრულფასოვნად ჩატარდა, რაც სრულყოფილი დასკვნის გამოსატანად არ იყო საკმარისი. 24 საათიანმა ზოლტერ მონიტორინგმა ვერ დააფიქსირა სათანადო მონაცემები დიაგნოზის დაზუსტების თვალთახედვით. ლიბიდური სპექტრის მონაცემებიც არ იძლეოდა გულის იშემიური დაავადების გამორიცხვის ან დასტურის საშუალებას. პაციენტი თავს უბედურად მიიჩნევდა და გამოთქვამდა საყვედურს თავისი მდგომარეობისა და დიაგნოზის არასაიმედოების გამო. ერთი სიტყვით პაციენტი დაიღალა ექიმებთან სიარულით, თუმცა დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით შემოთავაზებულ კორონაროგრაფიის გაკეთების ძალზე ეშინოდა და არ თანხმდებოდა. ჩვენთან ვიზიტის დროს მას ავუხსენით ის მდგომარეობა, რასაც სიოკარდიოგრაფი იძლეოდა და პაციენტი დათანხმდა გამოკვლევის ჩატარებაზე. მიღებულმა შედეგმა დააყმაფოდა პაციენტი და შესაბამისმა მკურნალობამ ერთ თვეში შედეგი გამოიღო: პაციენტი გახალისდა და არც შფოთვა და არც გულის მხრივ ჩივილები არ აღინიშნებოდა. სიოკარდიოგრაფიის მონაცემებით არსებით დარღვევები გულის მიკროცირკულაციისა და ორგანული დაზიანების მხრივ არ დაუფიქსირებია და პაციენტი აგრძელებს ჯანსაღი ცხოვრების წესით ცხოვრებას. ახლა გთავაზობთ სხვა შემთხვევას:





სიოკარდიოგრაფიით მიღებულ მონაცემებში აშკარად ჩანს მიოკარდიუმში მიკროცირკულაციის მკვეთრი დარღვევები გულის სხვადასხვა უბნებში და აქ მიოკარდიუმში მიმდინარე ქრონიკული იშემიური უბნების არსებობა. პაციენტი აუცილებლად საჭიროებს კორონაროგრაფიის ჩატარებას და სათანადო ინტრაკარდიოლოგიურ ჩარევებს, მედიკამენტოზურ მკურნალობასა და ჯანსაღი ცხოვრების წესის დაცვას. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრი კოლეგა ამტკიცებს, რომ ეს მხოლოდ პროექციაა უკანა ელექტროდის გამოყენებით. ჩვენ ვიღებთ ბუნებრივ ვექტორს, რომელიც იზომება და არაა გამოთვლილი. გერმანული ფირმის მიერ მოწოდებული კარდისიოგრაფიის ჩასაწერად გამოყენებული აპარატურა და შესაბამისი ხელოვნური ინტელექტის პროგრამა ადეკვატურია ყველა გაზომილი პარამეტრის გამოსათ-

ვლელად, რაც ექიმის უშუალო ჩარევით შეუძლებელია განხორციელდეს დროის რაციონალურ და ადეკვატურ პერიოდში. ჩაწერის მანიპულაცია თავისთავად მარტივია და მხოლოდ ოთხი წუთი სჭირდება. დამატებით ოთხი წუთის შემდეგ, მოდის ჩაწერის შედეგი. სიოკარდიოგრაფიული ჩაწერა ექიმის მიერ ცალკე გამოყოფილ რაიმე აპარატზე არ არის საჭირო; სიოკარდიოგრაფიის ჩასაწერად ექთნებს ან სამედიცინო ასისტენტებს შეუძლიათ ამის გაკეთება მარტივი ტრენინგის შემდეგ!



ზემოთ მოყვანილი პაციენტის სიოკარდიოგრაფიული მონაცემი მიუთითებს გულის კუნთში მიმდინარე პათოლოგიურ ცვლილებებს მიუხედავად ეკგ-ზე უმნიშვნელო ცვლილებებისა. პაციენტს გამოხატული კლინიკური ჩივილები არ გამოუთქვამს, მას სჭირდება კორონაროგრაფია და შესაბამისი ინტრაკარდიალური ჩარევები, კერძოდ პაციენტი საჭიროებს ორი სტენტის ჩაყენებას სათანადო მედიკამენტოზური მკურნალობის ფონზე. აჟამად პაციენტი კარგად გრძნობს თავს და აგრძელებს სათანადო მკურნალობას გართულების თავიდან აცილების მიზნით.

სიოკარდიოგრაფია მიზნად ისახავს გულში ელექტრული აგზნების გავრცელების მრავალმრიანი რუკის გამოსახვას და მისი ინტერპრეტაცია არ არის ძალზე მარტივი ამოცანა მათემატიკუ-

რი ანალიზით. თუმცა ამაში დახმარებას გვიწევს ჩვენს ეპოქაში სუპერ კომპიუტერი და ხელოვნური ინტელექტი (AI). ამის გამოყენებით კარდიოსიოგრაფია აერთიანებს გულის ნეირონულ ქსელებს ვექტორულ კარდოგრაფიასთან. ანალიზს ექვემდებარება გულის სამი სფერო: გულის პერფუზია, მისი სტრუქტურული მთლიანობა და რიტმოლოგია ე. წ. სამი ზოლი (წითლიდან მწვანემდე); თითოეული ამ ზონიდან წარმოადგენს პაციენტის რისკს, რომელსაც უფრო დეტალური ინფორმაცია შეიძლება დაემატოს ექსპერტს, რათა გახდეს ინფორმირებული ამ ზონების განსჯის საფუძველი. დამატებითი მონაცემები ხელს უწყობს სიოგრაფიით მიღებული შედეგის – პათოლოგიის იდენტიფიცირებას, ფიზიოლოგიურად უჩვეულო გულის პოზიციების გამორიცხვის, როგორც ამ შედეგის მიზეზს. თუ ალგორითმი პოულობს შაბლონს, ჩვეულებრივ ეს არის მხოლოდ ერთი პარამეტრი, რომელიც მიუთითებს „არაჯანსაღი“ დაბალი პერფუზიის მქონე (პირს) პაციენტს უვითარდება გულის სხვა პრობლემები. ამ ცვლადი ნიმუშის გამო, მნიშვნელოვანია, რომ მათი ფესვები იყოს მიკვლევადი. ამისთვის სიოკარდიოგრაფი იყენებს სამ ძირითად ზონას, რათა მიეუთითოდ სად იპოვა ალგორითმმა ნიმუში. სფეროები კვლავ მოიცავს სხვადასხვა დაავადებებს, მაგრამ ეს კარდიოლოგს აძლევს მიმართულებას შეხედოს და შეაფასოს ეს რისკები გულში მიმდინარე წამყვანი პათოლოგიის დასადგენად.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები ჩვენთან კვლავ სიკვდილის მთავარი მიზეზია 50 წლისა და მეტი ხნის პაციენტებისათვის, ხოლო 65 წელზე მეტი ხნისათვის ეს რისკი ორმაგდება და პრევალენტობა 40% შეადგენს, რაც ასაკთან ერთად მკვეთრად იზრდება. როცა პაციენტს ესმება გულის იშემიური დაავადება 50-60 წლების ფარგლებში ეს იმას ნიშნავს, რომ ამ დაავადებას დიდი ხნის წინ ჩაეყარა საფუძველი. როგორც კარდიოსიოს თანადამფუძნებელი და მისი აღმასრულებელი დირექტორი ბატონი **მეიკ ბაუმისტერი** აღნიშნავს თუ ამ კვლევას ჩაეყრება საფუძველი 30 წლის ასაკიდან ყველა გაივლის სკრინინგს, მაშინ ეს მეთოდი გახდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ადრეული გამოვლენის უმთავრესი შედეგის მომცემი. ამას ჩვენ შეიძლება დავამატოთ ისიც, რომ **კარდიოსიო** თავისი შესაძლებლობებით გახდება როგორც არაინვაზიური და უმარტივესი მეთოდი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა სკრინინგისა და მისი ადრეული გამოვლენების მეთოდი, სანამ პაციენტს თავად დაეწყება ჩივილები და გადაწყვეტს მიმართოს ექიმს და მითუმეტეს კარდიოლოგს როგორც ამ დარგის სპეციალისტს.

როგორც ზემოთ ავლინშნეთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები სიკვდილიანობის გლობალურ მიზეზს წარმოადგენს მსოფლიო მასშტაბით, რაც გადამწყვეტს ხდის მისი ადრეული გამოვლენების ზუსტი და კომფორტული მეთოდების ანუ არაინვაზიური მეთოდების ფართე დანერგვას ამბულატორიულ დაწესებულებებში. Cardisio-მ, როგორც პიონერულმა კომპანიამ გულის დაავადებათა დიაგნოსტიკის სფეროში დანერგა კარდიოსიოგრაფიის აპარატურა როგორც უახლესი ტექნოლოგია, რომელიც შექმნილია გულში სისხლის ნაკადისა და რითმის დარღვევების სწრაფად, ზუსტად და არაინვაზიურად იდენტიფიცირებისათვის. ეს ინოვაციური მეთოდი ხელს უწყობს თავიდან ავიცილოთ ისეთი მძიმე შედეგები: როგორიცაა სტენოკარდიული შეტევა, უეცარი სიკვდილი და გულის პარკუჭის ფიბრილაცია. ინოვაციური მეთოდი აყმაყოფილებს უმაღლეს თანამედროვე სტანდარტებს და გვთავაზობს მნიშვნელოვნად უფრო დიდი მგრძნობელობის (>90%) სტრესს ეკგ-სთან შედარებით (45-50%) მეტ მგრძნობელობას მისი ნაკლოვანების გარეშე (მხედველობაშია როგორც ფიზიკური ისე ემოციური დატვირთვა). ყოველივე ეს საშუალებას იძლევა დროულად და უფრო ეფექტურად დავიწყოთ შესაბამისი ღონისძიებებისა და ადექვატური მკურნალობის გზების ძიება, მოსალოდნელ გართულებათა შემცირებისა და თავიდან აცილების მიზნით. კარდიოსიოგრაფია როგორც არაინვაზიური კვლევის მეთოდი შეუდარებელია გაურკვეველი სიმპტომების შემთხვევაში, როგორიცაა ქოშინი, დაღლილობა, საეთო სისუსტე ან ზურგის ტკივილი, ასევე ანესთეზიამდე. პროფილაქტიკური კვლევებისათვის: რეგულარული სამედიცინო შემოწმება და სკრინინგები; მაგალითად სპორტული ღონისძიებების, ხანგრძლივი მოგზაურობის, COVID-19 ინფექციის წინ და შემდგომ გულის ფუნქციური ხარისხის დაქვეითების გარკვევისა და შესაბამისი ღონისძიებათა ჩატარების მიზნით, რაც ჩვენი აზრით აუცილებელი პირობაა მისი მიზანდასახული კვლევის ჩატარების მიზნით პროფილაქტიკურ და სამკურნალო ღონისძიებათა ჩატარების მიზნით. ამის თქმის მიზეზს წარმოადგენს ჩვენი 24 წლიანი გამოცდილება ვირუსული მიოკარდიტებისა და მათი დილატაციური კარდიომიოპათიაში გადაზრდის უამრავი შემთხვევები, რაც მანკიერი წრის ჩამოყალიბების შემთხვევებითა და გულის შეგუებითი უკმარისობით გამოწვეული ლეტალობით მთავრდება; აქვე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტით, რომ ამ დაავადებათა დიაგნოსტიკა საშუალოდ 2-3 წელიწადს მოიცავს და

უმეტეს შემთხვევებში მიუხედავად მკურნალობისა ლეტალობით მთავრდება, როგორც ახალგაზრდებში ისე საშუალო და ხანშესულ პაციენტებში. პაციენტს კვლევა უტარდება სრულიად მოსვენებულ მდგომარეობაში ოთხი წუთის განმავლობაში, მომდევნო ოთხ წუთში კი ჩნდება ჩანაწერი. სულ სჭირდება 10 წუთი. იწერება გულის ელექტრული ველის სიბრტყე სამ განზომილებაში: ვექტოროკარდიოგრაფია, სადაც ნაჩვენებია რითმის დღრვევები და მიოკარდიუმი სხვადასხვა სიბრტყეში მიკროცირკულაციის დარღვევათა ხარისხი. იგი სავალდებულო კვლევის მეთოდია გულის საეჭვო სტრუქტურული ცვლილებების, არითმიების ან კორონარული დაავადებისას. სიოკარდიოგრაფი შემუშავებულია შინაგანი და კარდიოლოგი ექიმებისთვის, მოკლე დროში ინვაზიური ჩარევების გარეშე, მიუხედავად ავადმყოფთა სხვადასხვა ზოგადი კლინიკური მდგომარეობისა და სიმძიმისა, მოძრაობის შეზღუდვებისა მიიღონ ხარისხიანი და ზუსტი ინფორმაცია პაციენტის გულის ფუნქციონირების, მისი სტრუქტურული დაზიანების, მიკროცირკულაციური მომარაგებისა და რითმის დარღვევების შესახებ...

კარდიოსიო ეხმარება ექიმს გულის ფუნქციის შეფასებაში გაურკვეველი სიმპტომატიკის შემთხვევაში, როგორცაა ქოშინი, დაღლილობა ან ზურგის ტკივილი, ანესთეზიამდე, სანამ საჭირო პროცედურა ჩატარდება პაციენტს, რომ დადგინდეს გამოწვევი მიზეზი, დაზუსტდეს დიაგნოზი. სტატიის შესავალში გავაკეთეთ მცირე მიმოხილვა თუ რა უძღოდა კარდიოსიოს შექმნას. ახლა მოვიყვანთ მოკლე ისტორიას თუ როგორ ახასიათებდნენ ვექტოროკარდიოგრაფიის მონაცემებს და როგორი იყო ეს აღწერა; მათი მჭიდრო კავშირი და ურთიერთ დამოკიდებულება ელექტოკარდიოგრამასთან და სხვა პრობლემებს რომელიც იდგა მაშინ ელექტროფიზიოლოგიის განვითარების საწყის ეტაპზე. ზ.ზ. დოროფევა და ი. ფ. იგნატევა (1958) აღნიშნავენ, რომ ვექტოროკარდიოგრაფიის QRS მარყუჟს აქვს ფურცლისებრი, ოვალური, ელიფსური, ოვალური და მარაოსებრი ფორმა ყველა სიბრტყეში; ხოლო მწვერვალი წამახვილებულია, იშვიათად მომრგვალებული ან გადაჯვარდინებული. Александров O.B (1960) მონაცემებით 50% შემთხვევაში QRS მარყუჟს აქვს ელიფსური ფორმა, 40% შემთხვევებში ფურცლისმაგვარი, ხოლო 10% შემთხვევებში რვიანის ფორმა. QRS მარყუჟის ძირი რამდენადმე ასიმეტრიულია მცირედი გამოზრცულობების გამო, რაც ქვედა კიდურების დამატებითი პოლუსის გამო არ შეიძლება აიხსნას. QRS მარყუჟის აქვს ერთი მაქსიმალური ვექტორი, რომლის სიდიდე ძირითადად მერყეობს 1,0 მგ-დან 3,0-მგ ვოლტმდე. მრუდის სიფართოე უტოლდება 0,3-1,2 მგ-ს, ხოლო მისი ფართობი 0,3-1,2 სმ<sup>2</sup> მარყუჟის კონტურები თანაბარია. T ჩვეულებრივად აქვს დავიწროვებული ელიფსური ფორმა, ხოლო მისი ფართობი რადენჯერმე მცირეა, ვიდრე QRS-ის; მას აქვს სწორი კონტურები და მისი მაქსიმალური ვექტორი რამდენადმე გადახრილია QRS მარყუჟის მაქსიმალური ვექტორის მიმართულებისა. აქ მოყვანილი ძველი ვექტოროკარდიალური კონცეპცია ეყრდნობოდა დიპოლის თეორიას. თითოეული მომენტის დიპოლი წარმოდგენილია, როგორც გულის საშუალო (AQRS) ვექტორი, რასაც აღნიშნავს Jouve A. et al თანავტორებთან ერთად (1950, 1954). მათ მიერ წარმოდგენილ იქნა სქემა (ნახ.№1 . როგორც სქემიდან ჩანს, აქ წარმოდგენილ ვექტორებს არ გააჩნიათ ერთი საერთო გამოსავლის წერტილი, მაგრამ გულის ანატომიური განლაგება გულმკერდის ღრუში თავისი კომფიგურაციიდან გამომდინარე, ამ წერტილებს აქვთ ძალზე მჭიდრო ანატომიური ურთიერთ კავშირში ერთმანეთთან და ძალზე ახლოს არიან განლაგებულებში, რომელსაც შეიძლება ვუწოდოთ „გულის ელექტრული ცენტრი“. ეს წერტილები პრაქტიკულად მდებარეობს V<sub>2</sub> განხრის მიდამოში, 2–3 სანტიმეტრის არეში და ის არის „ნულოვანი პოტენციალის წერტილი“, რომელიც იმყოფება გულმკერდის ცენტრში. ამ წერტილზე გადის გულის საგიტალური კვეთის სიბრტყე, რომელიც პრაქტიკულად უცვლელი რჩება გულის ფუნქციონირების ნებისმიერ ფაზაში. ამრიგად თუ ჩვენ დავადებთ V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> და ა.შ. შეიძლება მივიღოთ მათი საშუალო ვექტორული სიდიდე. თუმცა თუ მათ ბოლოებს შევაერთებთ მივიღებთ ვექტორიალურ მარყუჟს, რომელიც მოძრაობს საათის ისრის საწინააღმდეგო მიმართულებით, და თუ ჩვენ ამას განვითავსებთ სამგანზომილებიან ღერძზე, მივიღებთ ღებოლარიზაციის (QRS) მარყუჟს და პარკუჭების რეპოლარიზაციის (T) მარყუჟს; ასევე წინაგულების აგზნების (P)-ს. (მათემატიკურად ეს მარყუჟები წარმოადგენენ ლისაჟუს\* ფიგურებს, რომლებიც დამოკიდებულია რხევის სიხშირესა და პროექციის კუთხეზე).

ვიძეორებთ, რომ სიოკარდიოგრაფია მიზნად ისახავს გულში ელექტრული აგზნების გავრცელების მრავალშრიანი რუკის გამოსახვას და მისი ინტერპრეტაციას მიოკარდიუმში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების დროულ დიაგნოსტიკას და მოსალოდნელ გართულებათა თავიდან აცილებას.

## New Era in the History of Non-Invasive Cardiac Electrophysiological Research

**M. Rogava**

**Health Center, University Geomed**

Cardiovascular diseases are a global cause of mortality worldwide, which necessitates a wide introduction of accurate and convenient non-invasive methods for their early detection at outpatient institutions. There is no fundamental difference between the two well-known old methods of vectorcardiography and electrocardiography. Both these methods study the electromagnetic force of the heart mechanism. All planes of vectorcardiography and electrocardiography study the same phenomenon - the electrical field of the heart from different positions, which requires specialist cardiologists with appropriate training and knowledge. The "electric center of the heart" is practically located within the area of 2–3 centimeters in the V2 segment. It represents the "zero point of potential", located in the center of the chest. This point is crossed by the plane of the sagittal section of the heart, which, practically, remains unchanged in any phase of the functioning of the heart. Thus, if we add ECG V1... V6, etc., we may obtain their average vector magnitude. If we connect their ends, we get a vector loop that moves counterclockwise, but if we place it (the loop) on a three-dimensional axis, we receive a depolarization (QRS) loop and a ventricular repolarization (T) loop as well as an atrial excitation (P) loop. The modern non-invasive method of siucardiography (SVCG) measures the following vector parameters: a three-dimensional VCG contains the information about the four angles, volume, and surface area of the measured loop. All these parameters are calculated by a supercomputer and analyzed by an intelligent neural network software. The calculation is followed by a statistical evaluation; correlations are excluded and significant results are revealed, including hints at what could be the probable cause of structural damage and microcirculatory disruption. It is especially important when patients cannot describe their feelings, what bothers them or are unable to perceive the main syndrome of the risks of the complications of the disease. In this respect, the study of two patients was especially convincing, since their scanty anamnesis and the patients' descriptions of the symptoms differed significantly from the data of coronary angiography. They needed emergency aorto-coronary bypass. The operations went without any complications and before the development of myocardial infarction.

In general, siucardiography (SVCG) allows us to instantly conduct targeted studies for diagnosing the cardiac function and assessing accurately the outcome of the treatment, intended for therapists and cardiologists. Compared to the standard exercise method, this method gives a more accurate answer within 50% range. In addition, it is easily used in the assessment of subclinical manifestations of ischemic heart disease in patients, including those with limited mobility. Therefore, this method can be considered as the best screening method for coronary heart diseases and deserves a highly positive assessment for its use.

### ლიტერატურა:

1. Einthoven W., Fahr G., and Dewaart A. Ueber die Richtung and die Manifeste grusse der Potentialschwankungen im mesnhlichen Herzen and uber den Enflusse der Herziage and die Form des Elekokardiogramms. Arch . F. ges. Physiol. 150:275, 1913.
2. Fahr G. On simultaneous Record of the Hert Sounds and the Electrocardiogram. Herts 4: 147, 1013. 1920
3. Mann H. A. Method of Analyzing the electrocardiogram. Arch. Int. Med. 25:283, 1920
4. Hollmann W. and Hollmann H. E. Neue elektrokardiographische Untersuchungs-metoden. Zischr. f. Kreislafforsch.29:546, 1937,
5. Schellong F. Elektrokardiographische Diagnostik der Herzmuskellerkrankungen. Verhandl. Deutsh. Gesellsch. f. Inn. Med. 48:288, 1936.
6. Schellong F., end Schwingel E. Das Vektordiagramm; eine Untersuchungsmethode desHerzens. II Mitteilng. Ztschr, f. Kreislafforsch. 29:596, 1937
7. Hollmann H. E and Hollmann W. Das EinThovensche Dreiecksschema als Grandlage neuer elektrokardiographischer Registriermethoden. Zischr. f. Klin. Med. 134:732, 1938;
8. Wilson E. and Jonson F.D. The Vectorocardiogram. Am.Heart J. 16: 14, 1938.
9. Duchosal P. W. et Sulzer R. Lavectocardiographie S. Karger. Basle, 1949;
10. Grishman A. andScherlis L. Specia. Vectorocardiography, W. B. SandersCo.,Piladelphia 1952

11. Burch G.E., Abildskov J. A. and Cronvich J. A. Vektorocardiography . W. B. Circulation 8:605, 1953;
12. Акулиничев И. Т. Краткое ознакомление с пространственной векторо-кардиографией и принципом действия аппарата Вектор-электрокардиоскоп. Труды 1950.
13. Grant R.P. and Estes E.H. Spetial Vector Electrocardiography. The Blakiston Division 1951.
14. Hurst J.W. and Woodson G.C. Atlas of Special Vector Electricardiography. The Blakiston: Compaaani Inc., 1952.
15. AGresham A. and Scherfer L. Special Vektorocardiography W. B. Saunders Co., Piladelfia 1952
16. Акулиничев И. Т. Практические вопросы векторокардиоскопии. М., 1960.
17. Jouve A. Senez J. et Pierron J. Diagnostic Electrocardiographie, 2-eme ed., Masson et Cie.Paris,1954.
18. З.З. Дорофеева, И. Ф. Игнатьева Диагностиче значение векторокардио-графии при ревмокардите. Тер. арх., 1958.116.
19. Jouve A., Buisson P., Albouy A., Vejasque P., et Bergier G, La vectorocardiographie et en Clinique. Masson et Cie, Paris,1950.
20. Dick W,,Mandelbaum H. and Mandelbaum R.A. Ballistocardiography. Henry Kimpton, London 1953
21. Александров О.В. Нормальная векторокардиограмма и ее варианты у людей разного возраста. Тер. арх. 1960, 7. 40.
22. З. И. Долапчиан СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ 1963, ЕРЕВАН.
23. Interview: Sara Hoffstedde HiE: What is the idea behind Cardisigraphy? *Meik Baumeister Image source: Cardisio.*

## საქართველოში ბიოლოგიური პრეპარატებით რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის ხარჯთ-ეფექტურობა

*ს. შალამბერიძე, ნ. ჩიხლაძე, თ. ბოჭორიშვილი  
ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი*

**საკვანძო სიტყვები:** რევმატოიდული ართრიტი, ბიოლოგიური პრეპარატები, ხარჯთ-სარგებლიანობა, ხარჯთ-ეფექტიანობა.

რევმატოიდული ართრიტი აუტოიმუნური დაავადებაა და მისი ბუნებრივი მიმდინარეობა ხასიათდება პოლიარტიკულური ანთებით და სახსრების პროგრესული დაზიანებით. რევმატოიდული ართრიტის დროს უპირატესად სახსრები ზიანდება, თუმცა ანთდება შესაძლოა გავრცელდეს სხვა ორგანოებშიც. რევმატოიდული ართრიტის დროს დროთა განმავლობაში ვითარდება სახსრების დეფორმაცია და ფუნქციის შეზღუდვა ან დაკარგვა. რევმატოიდული ართრიტი სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემისთვის. რევმატოიდული ართრიტი თავისი მიმდინარეობით, გართულებებითა და გამოსავლით ასოცირდება მძიმე ეკონომიურ და სოციალურ ტვირთთან.

ფარმაკოლოგიური მკურნალობა წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის ერთ-ერთ ქვაკუთხედს. რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის მიზანია რემისია ან დაავადების დაბალი აქტივობა [5,6]. მედიკამენტური თერაპია თავდაპირველად მოიცავს დაავადების მოდიფიკაციას ჩვეულებრივ ანტირევმატულ საშუალებებს (cDMARDs), როგორიცაა მეტოტრექსატი (MTX), სულფასალაზინი (SSZ), ჰიდროქსიკლოროქინი (HCQ), ლეფლუნომიდი (LEF), პრედნიზოლონი და მათი კომბინაციები. თუმცა, ყველა პაციენტი არ აღწევს რემისიას ან დაავადების დაბალ აქტივობას cDMARD-ებით მკურნალობის ნაკლებ ეფექტურობის გამო [8]. დაავადების სამკურნალოდ უკვე რამდენიმე ათეული წელია გამოიყენება ბიოლოგიური ანტირევმატული საშუალებები (bDMARDs), რომლებიც ცნობილია, როგორც ბიოლოგიური საშუალებები და მათ მიეკუთვნება TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორები: ადალიმუმაბი (ADA), ეტანერცეპტი (ETN), გოლიმუმაბი (GOL), ინფლიქსიმაბი (IFX) [7] და მოქმედების სხვა მექანიზმებზე დაფუძნებული აგენტები: აბატაცეპტი (ABT), ანაკინრა (ANA), რიტუქსიმაბი (RTX) და ტოცილიზუმაბი (TOC) [1,2].

ბიოლოგიური ანტირევმატული მედიკამენტების გამოყენების დანერგვამ რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ამ დაავადების პროგნოზი და გამოსავალი ტრადიციული თერაპიისადმი მდგრადი ფორმების მკურნალობის თვალსაზრისით. მაგრამ აღსანიშნავია ამ ჯგუფის მედიკამენტების მაღალი ფასები, რაც სრულიად მართებულად განაპირობებს ბიოლოგიური აგენტების ხარჯთ-ეფექტურობის ანალიზის აუცილებლობას [3,4]. არ არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა ეფექტურობით ხასიათდება ბიოლოგიური თერაპია ხანგრძლივი გამოყენების დროს. ამ პრეპარატების ხარჯთ-ეფექტურობის ნაწილში გამოქვეყნებულია მოკლევადიანი რანდომიზებული კვლევები, რაც მოიცავს კომბინირებულ მონაცემებს ექსტრაპოლირებითა და მოდელირებით. მოკლევადიან რანდომიზებულ კვლევებსა და რეალურ კლინიკურ გარემოს შორის არსებული განსხვავებების გამო წამოიჭრა კითხვები და დისკუსიები ისეთ საკითხებთან დაკავშირებით, როგორიცაა კვლევებისათვის შეჩეული პაციენტების წარმომადგენლობითობა და შეუსაბამობა ეფექტიანობასა და ეფექტურობას შორის. ანუ საჭიროა იმ ფაქტორების გათვალისწინება, რომლებმაც შეიძლება მნიშვნელოვანი ზეგავლენა მოახდინოს მოკლევადიანი რანდომიზებული კვლევის შედეგებზე. პაციენტების ჩართვის კრიტერიუმებმა და კვლევის მკაფიო დიზაინმა შეიძლება გაზარდოს წარმომადგენლობითობა, რამაც თავის მხრივ შეიძლება მიგვიყვანოს ხარჯთ-ეფექტურობის გადაფასებამდე. ზოგადად მიღებულია, რომ

მედიკამენტების ეფექტურობა კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში უფრო მაღალია, ვიდრე კლინიკებში.

TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორების სამედიცინო ბაზარზე გამოჩენის შემდეგ, რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების დაავადებების პროგნოზი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორები წარმოადგენენ დიდ ეფექტურობას დაავადების პროგრესირების კონტროლში, ანთების და დაავადების აქტივობის დათრგუნვით, რენტგენოლოგიური პროგრესირების გარკვეულწილად შემცირებით, ასევე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებით. თუმცა, TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორები საკმაოდ ძვირია. ამიტომ, TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორების ხარჯ-ეფექტურობა გულდასმით უნდა შეფასდეს, რათა მხარი დაუჭიროს რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში TNF- $\alpha$  ინჰიბიტორების ფართოდ გამოყენების მითითებებს.

**აღნიშნული კვლევის მიზანს** წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში ბიოლოგიური პრეპარატებით (ინფლიქსიმაბი, ადალიმუმაბი, რიტუქსიმაბი) ჩატარებული მკურნალობის, როგორც მონოთერაპიის, ასევე კომბინირებული სამკურნალო სქემების, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის დადგენა ქართულ პოპულაციაში, მიუხედავად აღნიშნული პრეპარატების სიმძვირისა. ამით ხელს შეუწყობთ ბიოლოგიური პრეპარატების უფრო ფართო დანერგვას ქართულ პოპულაციაში, რითაც შევამცირებთ რევმატოიდული ართრიტის მძიმედ მიმდინარე ფორმებს, მათ გართულებებსა და ინვალიდობის ხარისხის შემცირებას.

**მასალა და მეთოდები:** კვლევისთვის შეირჩა 60 პაციენტი (ყველა ქალი), რომელთაც ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის საშუალო და მძიმე ფორმა ( $\text{DAS28} > 3.2$ ), დაავადების ხანდაზმულობა მეტი იყო 5 წელზე და მეტოტრექსატზე მკურნალობის დროს პასუხი იყო არადამკმაყოფილებელი. პაციენტები განაწილებული იქნა 3 ჯგუფში:

**I ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა ( $n=30$ ), ასაკი მერყეობდა 19 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $45,2 \pm 9,3$ წ), რომლებიც იყვნენ სტანდარტულ რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო თერაპიაზე (პაციენტები მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ტკივილის შესამცირებლად იღებდნენ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები) და განხილული იყვნენ, როგორც საკონტროლო ჯგუფი.

**II ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიაზე არ ჰქონდათ ადეკვატური პასუხი და მკურნალობას დაემატა TNF- $\alpha$ -ს ინჰიბიტორები, აღნიშნული ჯგუფი დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

**IIa ქვეჯგუფი** - ( $n=10$ ), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $50,1 \pm 2,1$ წ), რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმაბი პლიუს მეტოტრექსატი. მკურნალობა დატარდებოდა შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, და შემდეგ ყოველ 8 კვირაში.

**IIb ქვეჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა ( $n=10$ ), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $44,3 \pm 5,4$ წ), რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ ინფლიქსიმაბის მიმართ, იღებდნენ სტანდარტულ მკურნალობას პლიუს ადალიმუმაბს. პაციენტებს ვაძლევდით ადალიმუმაბს 40 მგ ყოველ მეორე კვირას კანქვეშა ინექციით.

**III ჯგუფი** - შეადგინა პაციენტებმა ( $n=10$ ), ასაკი მერყეობდა 25 წ-დან 57 წ-მდე (საშუალო ასაკი  $48,4 \pm 6,3$ წ), პაციენტები, რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ TNF- $\alpha$ -ს ინჰიბიტორების მიმართ და სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ სამედიცინო იმუნო-ბიოლოგიური პრეპარატს - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაბს. რიტუქსიმაბით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ განიხილებოდა მეორე კურსის ჩატარება. განმეორებითი მკურნალობის კურსის დრო დამოკიდებული იყო

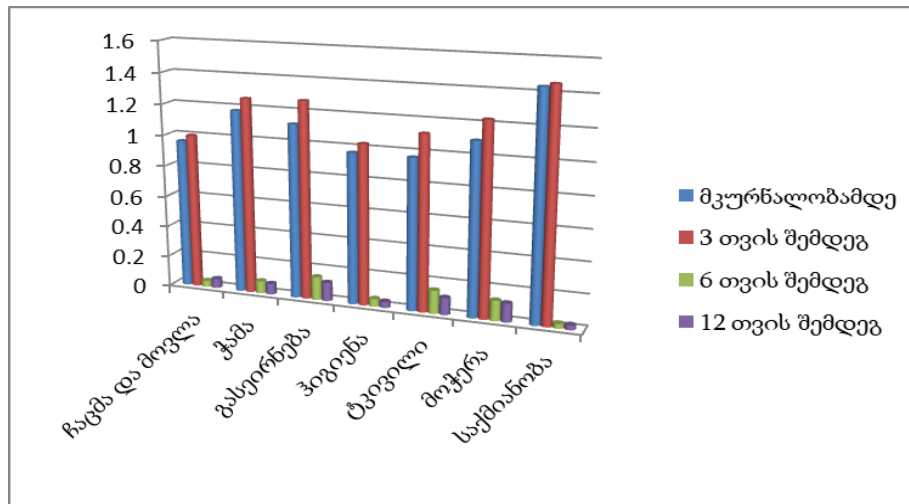
დაავადების სიმპტომებისა და აქტივობის ზრდაზე და იყო ექიმისა და პაციენტის შეხედულებისამებრ.

კვლევა მიმდინარეობდა 12 თვის განმავლობაში. პაციენტებს, რომელთაც უკვე დასმული ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზი (დიაგნოზი დადასტურებულია ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010 (ACR) და ევროპის რევმატოლოგიური ლიგის (EULAR) კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით) კვლევის პერიოდში უტარდებოდათ შემდეგი კლინიკო ლაბორატორიული გამოკვლევები: სახსრების რენტგენოლოგიური კვლევა, სისხლის საერთო ანალიზი, CRP, RF სისხლში. აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა კვლევის დაწყებამდე 3, 6 და 12 თვის შემდეგ. მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა საბაზისო კითხვარებით (HAQ). ხარჯ-სარგებლიანობის განსაზღვრა ჯანმრთელობის მდგომარეობის ხუთგანხომილებიანი კლასიფიკაციის მედთოდოლოგიიდან EQ-5D-ს და მრავალჯერადი რეგრესიით დაკავშირებული HAQ-ს მაჩვენებლების სისტემის და დაავადების აქტივობის გამოყენებით. პაციენტების შეფასება ხდებოდა ასევე ზოგადი SF-36 ჯანმრთელობის მდგომარეობის კითხვარით. ხარჯთ-ეფექტურობის განსაზღვრა ACR (ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეჯის სტანდარტით განსაზღვრული პასიხი მკურნალობაზე) და DAS28 (რევმატოიდული ართრიტის აქტივობის მაჩვენებელი)-ს გათვალისწინებით.

**კლინიკური კვლევის შედეგები:** პაციენტთა მონაცემები მკურნალობის დაწყებამდე და მათი დახასიათება ჯგუფების მიხედვით მოცემულია ცხრილი #1.

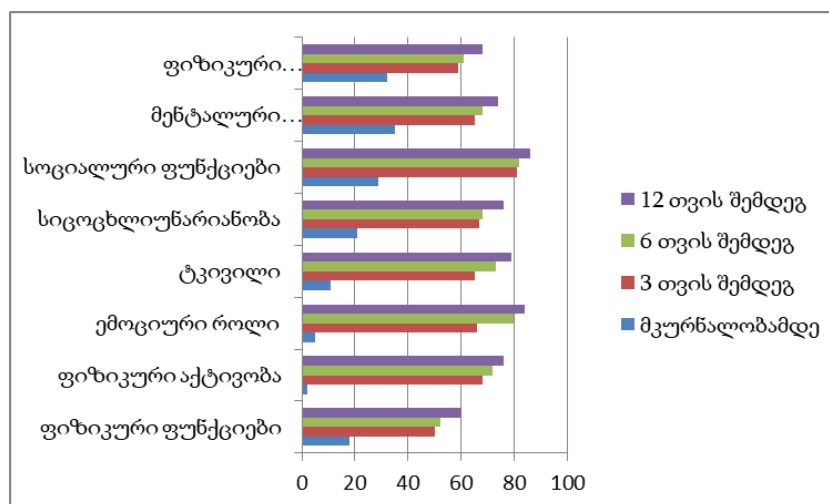
| მაჩვენებლები                      | საკონ. ჯგუფი | ინფლექსიმაზის<br>ჯგუფი | ადალიმუმაზის<br>ჯგუფი | რიტუქსიმაზის<br>ჯგუფი |
|-----------------------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| რაოდენობა                         | 30           | 10                     | 10                    | 10                    |
| საშ. ასაკი                        | 45.2         | 50.1                   | 44.3                  | 48.4                  |
| სქესი                             | მდედ.        | მდედ.                  | მდედ.                 | მდედ.                 |
| დაავადების<br>ხანრძლივობა         | > 6.2წ       | > 5.8წ                 | > 7.3წ                | > 6.7წ                |
| შეშუპებული სახსრების<br>რაო.      | 13           | 7-დან 18-მდე           | 7-დან 18-მდე          | 7-დან 24-მდე          |
| მტკივნეული სახსრების<br>რაო.      | 13           | 12                     | 10                    | 15                    |
| პაციენტის საერთო VAS              | 61           | 65                     | 68                    | 70                    |
| ტკივილის VAS                      | 61           | 65                     | 68                    | 70                    |
| ედს                               | 41           | 45                     | 48                    | 55                    |
| CRP                               | 43           | 90                     | 86                    | 96                    |
| HAQ                               | 1.8-2.5      | 1,6-2,7                | 1.8-2.5               | 1.6-2.1               |
| EQ-5D                             | 1.41         | 1.42                   | 1.44                  | 1.52                  |
| DAS -28                           | > 6.2        | > 5.3                  | > 7.3                 | > 6.7                 |
| ექიმის საერთო შეფასება<br>(მშVAS) | 66           | 75                     | 70                    | 79                    |

II ჯგუფის ორივე ქვეჯგუფში მკურნალობის დაწყებიდან სამი თვის შემდეგ მიღწეული საშუალო HAQ ქულები იყო ყველაზე მაღალი, რაც მიუთითებს ფუნქციურ ინვალიდობაზე, მიუხედავად ჩვეულებრივი DMARD თერაპიისა. პაციენტებში არსებითი გაუმჯობესება აღინიშნა ბიოლოგიური თერაპიის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ. მიღწეული პროგრესი შენარჩუნებული იყო და აგრძელებდა გაუმჯობესებას კვლევის დაწყებიდან 6 თვის განმავლობაში, თუმცა პირველ 3 თვესთან შედარებით ნაკლებად (დიაგრამა #1).

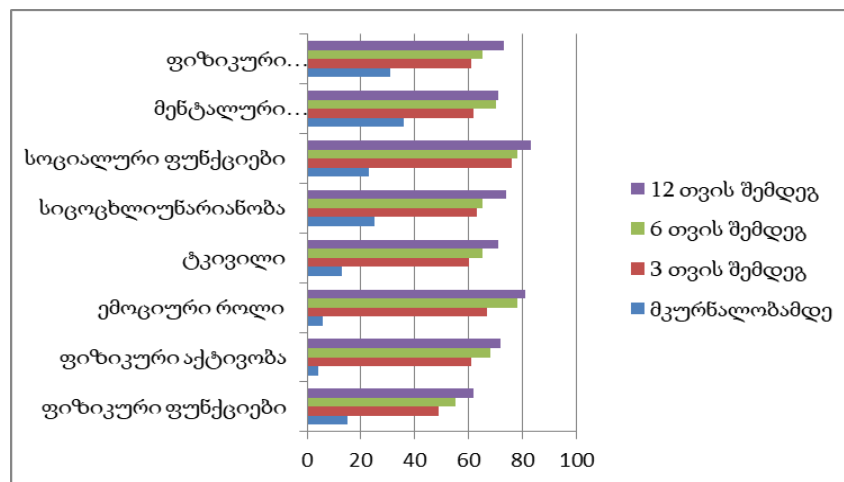


დიაგრამა #1

II ჯგუფის ორივე ქვეჯგუფში პირველი 6 თვის შემდგომი დაკვირვებისას, პაციენტების 81% რჩებოდა ანტი-TNF- $\alpha$  თერაპიაზე. პაციენტთა დაახლოებით 8%-მა შეწყვიტა მკურნალობა ექიმის მიერ მოხსენებული არაეფექტურობის გამო, 9% გვერდითი მოვლენის და 2% თერაპიასთან დაკავშირებული მიზეზის გამო. II ჯგუფის ა და ბ ქვეჯგუფის პაციენტებმა აღნიშნეს დაბალი ფუნქციური სტატუსი SF-36-ში მკურნალობის მე-3 და მე-6 თვის დროს, ყველა პაციენტმა აღნიშნა ფუნქციონირების გაუმჯობესება SF-36-ის ყველა დომენისთვის. ყველაზე დიდი გაუმჯობესება ფიზიკურ და ემოციურ როლში დაფიქსირდა მკურნალობის მე-3 და მე-6 თვის დროს. ყველაზე ნაკლები გაუმჯობესება დაფიქსირდა ზოგად ჯანმრთელობაზე (დიაგრამა #2,3).



დიაგრამა #2. IIa ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36

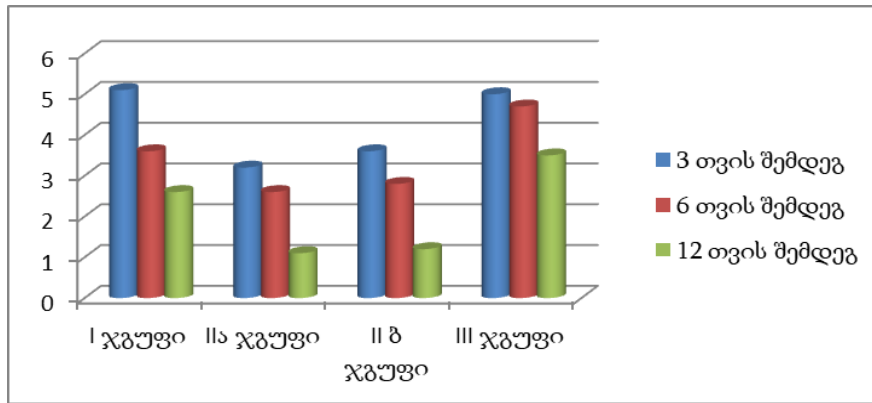


დიაგრამა#3. II ბ ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36

მკურნალობის დაწყებიდან სამი თვის შემდეგ, II ა ქვეჯგუფში პაციენტთა 85%-მა და II ბ ქვეჯგუფში 81% მიიღო DAS-28-ის 5.1-ზე მაღალი ქულა, რაც მიუთითებს EULAR კრიტერიუმების მიხედვით დაავადების მაღალ აქტივობაზე. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ, DAS-28 მნიშვნელოვნად შემცირდა ( $>1.2$ ) ორივე ქვეჯგუფის პაციენტებში. პაციენტთა 31%-მა მიიღო  $<3.2$  ქულა DAS-28-ში, რაც შეესაბამება დაავადების დაბალ აქტივობას, ხოლო 15.4%-ს ქულა  $<2.6$ , რაც თავსებადია დაავადების რემისიასთან. პაციენტების 54%-მა დააგროვა მნიშვნელოვანი, რომლებიც თავსებადია დაავადების ზომიერ აქტივობასთან ( $>3.2$ -დან  $\leq 5.1$ -მდე). საშუალო DAS28 ქულები 12 თვეში იყო საკონტროლო ჯგუფში - 2,6, ინფლიქსიმებისთვის - 1,1; ადალიმუმებისთვის - 1,2, რიტუქსიმებისთვის - 3.5 (ცხრილი # 2, დიაგრამა #4).

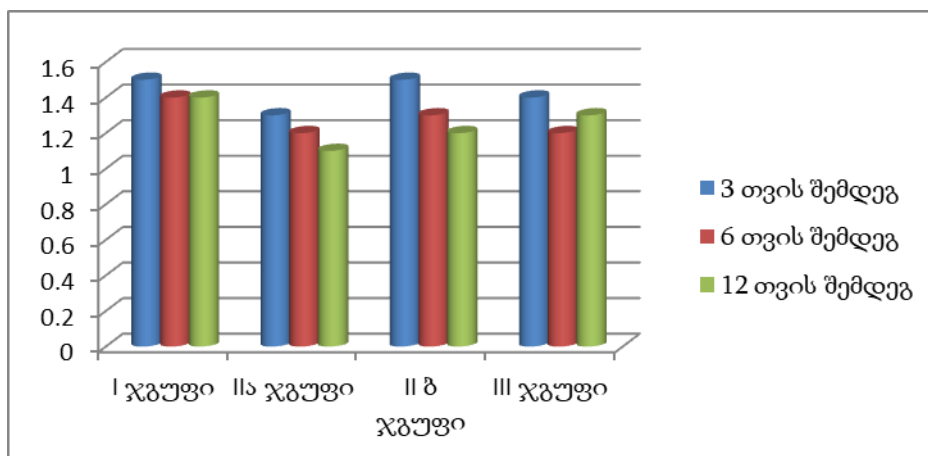
| ჯგუფი      | 3 თვის შემდეგ | 6 თვის შემდეგ | 12 თვის შემდეგ |
|------------|---------------|---------------|----------------|
| I ჯგუფი    | 5.1           | 3.6           | 2.6            |
| II ა ჯგუფი | 3.2           | 2.6           | 1.1            |
| II ბ ჯგუფი | 3.6           | 2.8           | 1.2            |
| III ჯგუფი  | 5             | 4.7           | 3.5            |

ცხრილი #2. საშუალო DAS28 ქულების მონაცემები ოთხივე ჯგუფის

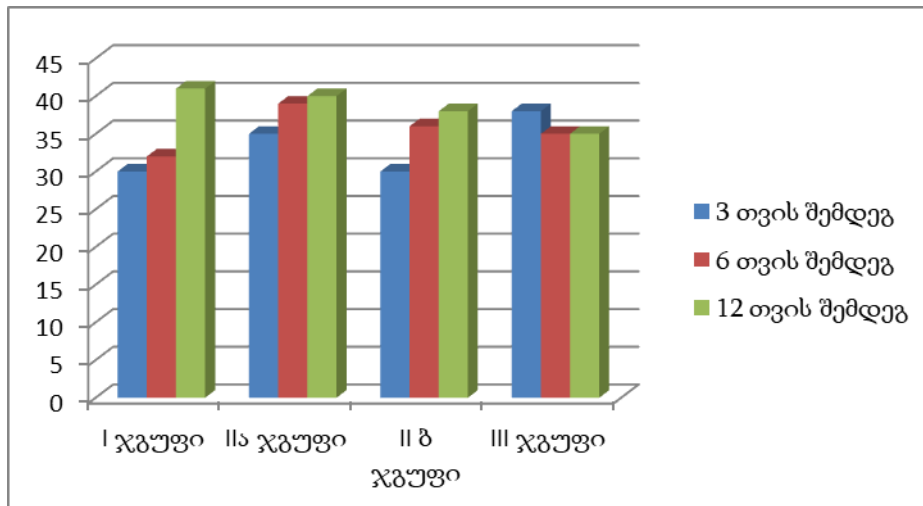


დიაგრამა #4.

პაციენტებისთვის არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავებები ბიოლოგიური პრეპარატებით სამკურნალო სამივე ჯგუფის: DAS28 (დაავადების აქტივობის ქულა 28 სახსარში), HAQ-DI (ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის ინვალიდობის ინდექსი), EQ-5D ან SF-36-თან (36-პუნქტიანი მოკლე ფორმის ჯანმრთელობის კვლევა) მონაცემებთან მიმართებაში მკურნალობიდან 3, 6 და 12 თვის შემდეგ, მაგრამ აღნიშნული მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდნენ საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან (დიაგრამა #5,6).



დიაგრამა #5. EQ-5D მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

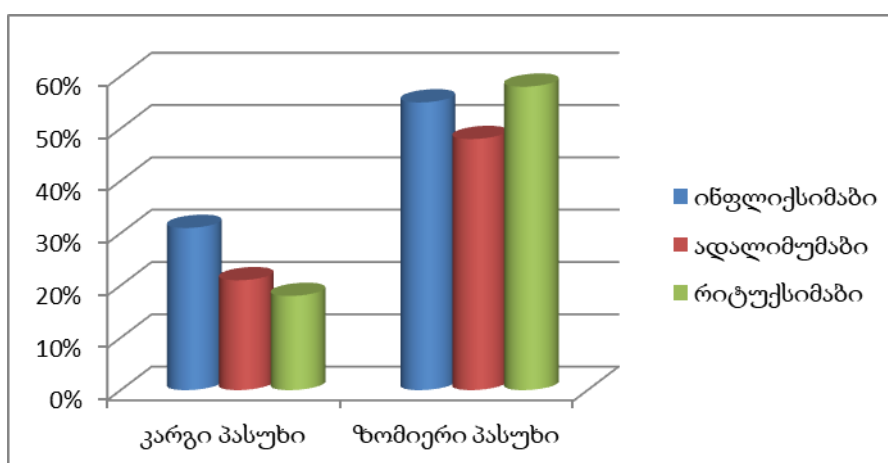


დიაგრამა #6. SF-36-ის მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

ცხრილებისა და დიაგრამების სახით მოცემულია პაციენტების პროცენტული განაწილება რემისიის ფაზასა და დაავადების დაბალი აქტივობით, ასევე რევმატიზმის წინააღმდეგ ევროპული ლიგის კარგი ან ზომიერი პასუხის კრიტერიუმებით (ცხრილი # 3-4 და დიაგრამა #7-8).

| პასუხი მკურნ.  | ინფლიქსიმაზი | ადალიმუმაზი | რიტუქსიმაზი |
|----------------|--------------|-------------|-------------|
| კარგი პასუხი   | 31%          | 21%         | 18%         |
| ზომიერი პასუხი | 55%          | 48%         | 58%         |

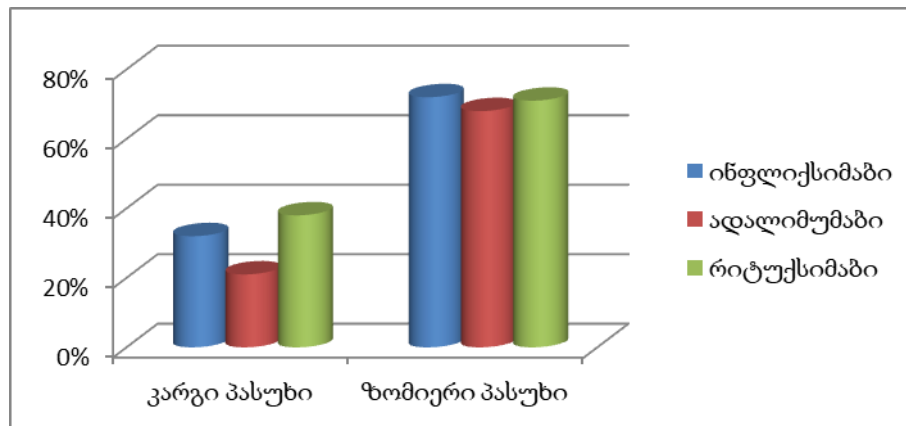
ცხრილი #3. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 6 თვის შემდეგ



დიაგრამა #7. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 6 თვის შემდეგ

| პასუხი მკურნ.  | ინფლიქსიმაზი | ადალიმუმაზი | რიტუქსიმაზი |
|----------------|--------------|-------------|-------------|
| კარგი პასუხი   | 32%          | 21%         | 38%         |
| ზომიერი პასუხი | 72%          | 68%         | 71%         |

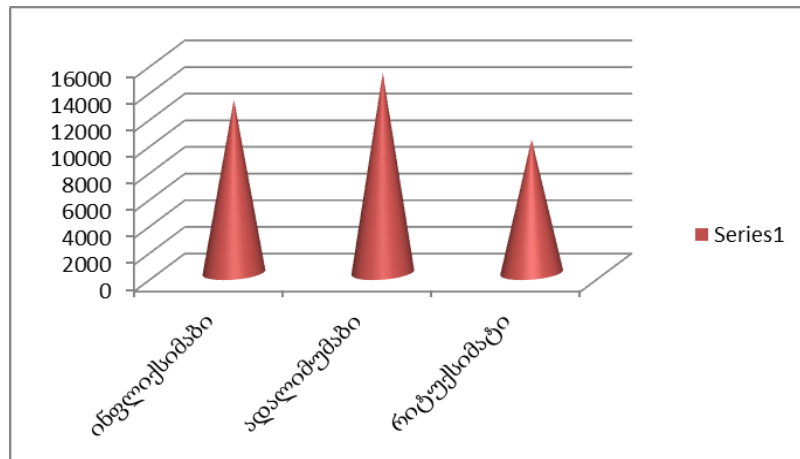
**ცხრილი #4.** ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 12 თვის შემდეგ



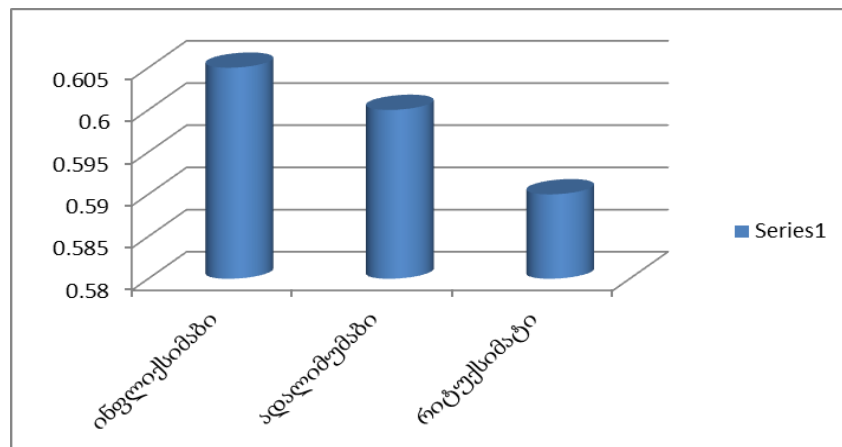
**დიაგრამა #8.** ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 12 თვის შემდეგ

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან 40%-ს (28) დაუფიქსირდა მინიმუმ ერთი გვერდითი მოვლენა 1 წლის განმავლობაში (9 საკონტროლო ჯგუფში, 6 რიტუქსიმაზის ჯგუფში და 7 ინფლიქსიმაზისა და 6 ადალიმუმაზის). კვლევის ერთი საექმო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია (SUSAR) მოხდა 1 წლის განმავლობაში. ეს პაციენტი, რომელიც იყო ადალიმუმაზის ჯგუფში, ფსიქოზური გახდა კვლევის დაწყებიდან 4 თვის შემდეგ. თუმცა, რეტროსპექტივაში, ეს ჩივილები არ იყო დაკავშირებული მედიკამენტთან.

ხარჯების ეფექტურობის ჩვენს ანალიზში, ხარჯები დამოკიდებული იყო გამოყენებულ მედიკამენტზე, მიწოდებულ დოზაზე, მიწოდების მეთოდსა და შეყვანის სიხშირეზე. 1-წლიანი საშუალო QALY-ები და მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები (ევროში) წარმოდგენილია დიაგრამა #9-ში. ღირებულების სხვაობა მნიშვნელოვანი იყო ადალიმუმაზსა და რიტუქსიმაზის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €5,586, 95% CI = €3,681-დან €7,491,  $P < 0,001$ ) და ინფლიქსიმაზისა და რიტუქსიმაზის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €3,758, 95% CI = €1,661-დან €5,856-მდე,  $P = 0,001$ ), მაგრამ არა იყო მნიშვნელოვანი სხვაობა ინფლიქსიმაზისა და ადალიმუმაზის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €1,828, 95% CI = -€294-დან €3,950-მდე,  $P = 0,090$ ). დიაგრამა #9-10-ზე მოცემულია საშუალო ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები და მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები 1 წლის განმავლობაში.



დიაგრამა #9. ერთი წლის საშუალო ხარჯები



დიაგრამა #10. ხარისხობრივად მორგებული ცხოვრების წელი

პაციენტების საშუალო პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები, რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმაზს, ადალიმუმაზს და რიტუქსიმაზს იყონ 13000ევრ, 15000 და 10000 ევრ, ხოლო პირდაპირი არასამედიცინო ხარჯები იყო 2484.67 ევრო, 2099.47 ევრო და 556 ევრო. გარდა ამისა, პირველადი მედიკამენტის შეძენის ხარჯები იყო ყველაზე მაღალი პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები პაციენტებისთვის, რომლებიც იყენებდნენ სამივე მედიკამენტს (ინფლიქსიმაზი: 7110,39 ევრო, ადალიმუმაზი: 8582,42 ევრო და რიტუქსიმაზი: 9171,32 ევრო). არაპირდაპირი ხარჯები ასევე იყო 186,53 ევრო, 192,62 ევრო და 172,82 ევრო. ამრიგად, რიტუქსიმაზით მკურნალობის ღირებულება ყველაზე დაბალი იყო.

QALY-ის მიხედვით, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების ყველაზე მაღალი სარგებლიანობის ქულები, რომლებიც მიღებულია EQ-5D კითხვარიდან, იყო პაციენტები, რომლებიც იყენებდნენ ინფლიქსიმაზს, რომლებსაც ჰქონდათ DAS-(0.891). მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ინფლიქსიმაზით ან ადალიმუმაზით მკურნალობა დომინანტური იყო რიტუქსიმაზით მკურნალობაზე და იყო უფრო ეკონომიური.

**კვლევის შედეგების განხილვა:** აღნიშნული კვლევა იძლევა მნიშვნელოვან კლინიკურ შეხედულებებს, რადგან ეს არის კვლევა, რომელიც პირდაპირ ადარებს სამი განსხვავებულ ბიოლოგიურ პრეპარატებით მკურნალობის ვარიანტს რევმატოიდული ართრიტის მქონე

პაციენტებისთვის, რომელთათვისაც სტანდარტული თერაპია წარუმატებელი აღმოჩნდა. მკურნალობის ყველა ვარიანტს ჰქონდა უსაფრთხოების კარგი პროფილი და გვერდითი მოვლენების მოკლევადიანი (1 წელი) შემთხვევა, რაც მსგავსია ადალიმუმაბის, რიტუქსი-მაბის და ინფლიქსიმაბის მკურნალობის ჯგუფებისთვის, მაგრამ რიცხვები ძალიან მცირე იყო ვალიდური სტატისტიკური ანალიზის ჩასატარებლად. არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება TNF- $\alpha$ -სა და რიტუქსიმაბით მკურნალობის დროს პაციენტებში თანმხლები მძიმე ინფექციების და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების.

QALY-ები ხარჯების ეფექტურობის გაანალიზებით დადგინდა, რომ რიტუქსიმაბი იყო ყველაზე ეფექტური მკურნალობის სახე რევმატოიდული ართრიტის მძიმე ფორმით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებზეც TNF- $\alpha$ -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ჩვენს ანალიზში, მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები დამოკიდებული იყო მედიკამენტის ფასზე, დოზაზე, მიწოდების გზასა და დოზირების სიხშირეზე. ეს ფაქტორები მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, როდესაც ვცდილობთ შევადაროთ ჩვენი ხარჯების ეფექტურობის მონაცემები სხვა ქვეყნების მონაცემებთან. ხარჯ-ეფექტურობის განზოგადება უფრო რთულია, თუმცა, ხარჯების მთავარი მამოძრავებელია (ბიოლოგიური) მკურნალობის ღირებულება მილიგრამზე.

ამ კვლევის შედეგების მიხედვით, ინფლიქსიმაბი უფრო ეკონომიური იყო, ვიდრე ადალიმუმაბი. ამიტომ, სენსიტიურობის ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით, სანამ საკვლევი პარამეტრები მნიშვნელოვნად არ შეიცვლება, ვარაუდობენ, რომ ინფლიქსიმაბი პრიორიტეტული უნდა იყოს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ.

TNF- $\alpha$ -ის სხვადასხვა ინჰიბიტორებთან შედარებით (ინფლიქსიმაბი და ადალი-მუმაბი), რომლებიც გამოყენებული იყო ჩვენს კვლევაში, რიტუქსიმაბი არის ყველაზე ეფექტური მკურნალობის ვარიანტი პაციენტებისთვის, რომელთა შემთხვევაში, პირველი TNF- $\alpha$  მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ეს უპირატესობა პირველ რიგში განპი-რობებულია მედიკამენტების ხარჯების განსხვავებებით; იმის გამო, რომ ეფექტურობა და უსაფრთხოება ერთნაირია, მედიკამენტების ხარჯებმა შეიძლება გამოიწვიოს გადაწყვეტილების მიღება ბიოლოგიური მკურნალობის შესახებ.

**დასკვნები:** ამ კვლევის შედეგების მიხედვით, ინფლიქსიმაბი უფრო ეკონომიური იყო, ვიდრე ადალიმუმაბი. ამიტომ, სენსიტიურობის ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით, სანამ საკვლევი პარამეტრები მნიშვნელოვნად არ შეიცვლება, ვარაუდობენ, რომ ინფლიქსიმაბი პრიორიტეტული უნდა იყოს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ. ხოლო რიტუქსიმაბი არის ყველაზე ეფექტური მკურნალობის ვარიანტი პაციენტებისთვის, რომელთა შემთხვევაში, TNF- $\alpha$  მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ეს უპირატესობა პირველ რიგში განპირობებულია მედიკამენტების ხარჯების განსხვავებებით; იმის გამო, რომ ეფექტურობა და უსაფრთხოება ერთნაირია, მედიკამენტების ხარჯებმა შეიძლება გამოიწვიოს გადაწყვეტილების მიღება ბიოლოგიური მკურნალობის შესახებ.

## Cost-Effectiveness of Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biological Drugs in Georgia

*S. Shelmerdine, N. Chixladze, T. Bochorishvili  
Ivane Javakhishvili Tbilisi State University*

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular system, biological drugs, cost-benefits, cost-effectiveness.

**This study aims** to assess the cost-effectiveness of treatment with biological drugs—specifically infliximab, adalimumab, and rituximab—both as monotherapy and in combination therapy for patients with rheumatoid arthritis. Additionally, we will identify the factors that influence this process.

**Materials and Methods:** A total of 60 patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (DAS28 > 3.2) were selected for the study. The participants were divided into three groups and two subgroups based on the specific group of drugs they received.

The study was conducted for 12 months. Before and after treatment, health status was assessed with baseline questionnaires (HAQ). Cost-effectiveness assessment of the five-dimensional health status classification methodology using EQ-5D and multiple regression related HAQ score system and disease activity. Patients were also assessed with the general SF-36 health status questionnaire.

**Discussion of Study Results:** This study provides important clinical insights as it is a study that directly compares three different biological treatment options for patients with rheumatoid arthritis who have failed standard therapy. All treatment options had a good safety profile. A cost-effectiveness analysis of QALYs found that rituximab was the most effective treatment in patients with severe rheumatoid arthritis who had failed TNF- $\alpha$  inhibitor treatment. In our analysis, drug-related costs depended on drug price, dose, route of administration, and dosing frequency.

**Conclusions:** According to the results of this study, infliximab was more cost-effective than adalimumab. Therefore, based on the results of the sensitivity analysis, as long as the study parameters do not change significantly, it is suggested that infliximab should be the priority for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. And rituximab is the most effective treatment option for patients who have failed TNF- $\alpha$  treatment. This advantage is primarily due to differences in drug costs; because efficacy and safety are the same, drug costs may drive decisions about biological treatment.

### ლიტერატურა:

1. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PloS one*. 2012 Jan 17;7(1):e30275.
2. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *International journal of molecular sciences*. 2018 Jul 31;19(8):2244.
3. Andrew Davies, Mary A. Cifildi, Oscar G. Segurado and Michael H. Weisman. Cost-Effectiveness of Sequential Therapy with Tumor Necrosis Factor Antagonists in Early Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2009;36:16-26.
4. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64:995-1002.
5. Boyadzieva VV, Stoilov N, Stoilov RM, Tachkov K, Kamusheva M, Mitov K, Petrova GI. Quality of life and cost study of rheumatoid arthritis therapy with biological medicines. *Frontiers in pharmacology*. 2018 Jul 18;9:794.
6. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
7. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharmacy* 2006;12:555-69.
8. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJ. Biological therapies for rheumatoid arthritis: an overview for the clinician. *Biologics: Targets and Therapy*. 2021 Aug 12:343-52.

*ღვინ ღო ქობალ = პურ-ღვინო – ქართული სუფრა  
ჩვენი კულტურის ფენომენი და ეროვნული სიამაყე*

*ნაშრომი ეძღვნება ჩემი მეგობრის, დიდი ინტერნისტი ექიმის,  
ფაზისის აკადემიის წევრის, ხუტა პაჭკორიას ნათელ ხსოვნას  
მაღლობა უმწიკვლო მეგობრობისთვის*

**მ. როგავა**  
(ჯანმრთელობის ცენტრი)

საქართველო ცნობილია მარცვლოვანი კულტურებისა და ღვინის სამშობლოდ. სხვა ქვეყნებთან შედარებით ჩვენი სამშობლო სასოფლო-სამეურნეო კულტურების დიდი სახეობრივი, ჯიშობრივი და სახესხვაობრივი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა და ქვეყნის განსხვავებულ ლანდშაფტურ გარემოს – ზღვის დონიდან მაღალმთიან რეგიონების ჩათვლით, მათში არსებულ მრავალ კლიმატურ პირობებს სრულყოფილად ესაბემა. უძველესი დროიდან ჩვენმა წინაპრებმა კაცობრიობას დღემდე დიდი სულიერი და მატერიალური კულტურის ძეგლები შესძინეს. ჩვენს სამშობლოში ყურადღებას იპყრობს სამიწათმოქმედო იარაღების სიმრავლე და მათი ჩასახვა-განვითარება, რის გამოც საქართველო მიწათმოქმედების ცოცხალ მუზეუმად იქნა აღიარებული. უძველესი დროიდან დღემდე, ქართველი ერის მთავარი და გამორჩეული ღირსება, სტუმარ-მასპინძლობა და მისგან განუყოფელი სუფრის ეტიკეტი გახლავთ. უფრო მეტიც, ქართულ სუფრაზე კერძების შემოტანის რიგითობა კვების ისტორიულად ჩამოყალიბებული ლამაზი ტრადიციის გამოხატულება იყო და არის კიდევც.

ნეოლითისა და ენეოლითის პერიოდში საქართველოში უკვე ითესებოდა ხორბალი, ქერი, ფეტვანაირები, ზეთ-ბოჭკოვანი კულტურები. გაშენებული იყო ვაზი და ხეხილი, რაც ხაზს უსვამს ჩვენი ქვეყნის პრეისტორიული ყოფისა და კულტურის განსაკუთრებულობასა და მის უნიკალურობას. საქართველო მსოფლიოში უმდიდრესი ქვეყანაა ბუნებრივი მაღალ-, საშუალო- და დაბალ-მინერალიზებული სამკურნალო და მტკნარი სასმელები წყლების მარაგით. „საკვებწარმოება მეურნეობრივი ყოფის ის სფეროა, სადაც იკვეთება ეროვნული კულტურის განვითარების დონე და ბუნებრივი გამოყენების ხალხური უნარი“ – წერდა ივანე ჯავახიშვილი 1930 წელს (ჯავახიშვილი 1930: 418-419). მსოფლიოში ცნობილი ხორბლის გვარის სახეობათა შორის 14 (70%) ქართულია, მათ შორისაა დიკა რამდენიმე სახესხვაობით, მახა, ზანდური, ჩელტა ზანდური, კოლხური ასლი. ამჟამად საქართველოში აღრიცხული და რეგისტრირებულია 150 სახესხვაობა, რაც, დაახლოებით, საერთო სიის 57%-ია. აღსანიშნავია, რომ მსოფლიოში აღნუსხული რბილი ხორბლის (*Triticum aestivum*) 204 სახეობიდან 45 (22%) ქართულია. მნიშვნელოვანია რბილი ხორბლის ჯიში, რომელიც საუკუნეების მანძილზე შეუქმნიათ ჩვენს წინაპრებს. საქართველო გამოირჩევა ხორბლის ჯიშებისა და მისი სახესხვაობების ყველაზე დიდი სიმრავლით (ნასყიდაშვილი და სხვ. 2012).

საყურადღებოა ხორბალთან დაკავშირებული უძველესი რელიგიური კულტი. ხორბლის ფქვილისგან აცხობდნენ ჯვრის გამოსახულებიან „ტაბლას“ სხვადასხვა საეკლესიო რიტუალის ჩასატარებლად. ხორბლისგან განსხვავებული ფაფეულობა მზადდებოდა, რომლის ერთ-ერთ ფორმასაც, *კორკოტს*, მარხვის პერიოდში მიირთმევდნენ. ხორბლის საკვები ფაფიდან გამომცხვარ პურ-პროდუქტამდე დიდი დრო გავიდა.

ქართული სუფრა – ღვინ ღო ქობალ=პურ-ღვინოს არამატერიალური კულტურული ფენომენი, ქართველური ტომების – გეორგიკების – ცხოვრებისა და საქმიანობის, მათი ზნე-ჩვეულებებისა და ტრადიციების კულტურულ თავისებურებებს უკავშირდება და დღეს-დღეობით ქართველი ერის ისტორიის განუყოფელ ნაწილს შეადგენს.

ადამიანის ორგანიზმის სრულყოფილი ცხოველქმედებისთვის აუცილებელია შესაბამისი რაოდენობის წყლის, გარკვეული მოცულობის რაციონალური კალორიულობის შემცველი ორგანული (და არაორგანული დანამატი) საკვები პროდუქტების მიღება, რომელთა ნაკლებობის შემთხვევაში წყურვილისა და შიმშილის შეგრძნება ვითარდება. საკვების არასრულფასოვნების, სიჭარბისა და ჰიპოდინამიის ფონზე ვითარდება ორგა-

ნიზმისათვის მეტად საშიში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები. დვთისგან ბოძებულ წუთისოფელში ყოველივე ეს პიროვნებას ცხოვრების ხარისხს უქვეითებს: მცირდება ორგანიზმის ქმედითუნარიანობა, მეკეთრად იკლებს სიცოცხლის ხანგრძლივობა და მისგან მიღებული ბედნიერება. ცალკეულ ქვეყნებში მაღალი ყოფითი ხარისხით გამორჩეულ დღეგრძელ ადამიანთა სიმრავლეს ბიოგეოგარემოსა და კლიმატური თვისებების ფონზე, უმთავრესად გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პროფილაქტიკა, მკურნალობა, ჯანმრთელი ცხოვრების წესი და მათ გარემოცვაში მყოფი ადამიანების კეთილგანწყობა განაპირობებს (მ. როგავა და სხვ. 2015).

ბევრ ქვეყანაში მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე ზრუნვა სახელმწიფო პოლიტიკის ძირითად საკითხს შეადგენს. მარტო ეკოლოგიურად სუფთა პროდუქტების მოხმარება სასურველ შედეგს ვერ გამოიღებს. **სოფლის მეურნეობაში აგროსამედიცინო ბიოტექნოლოგიების ფართოდ დანერგვა პროფილაქტიკური მედიცინის უპირველესი და უმთავრესი ამოცანა უნდა იყოს.** ჩვენი აზრით, კვების მრეწველობაში ყველა დარგი ეკოლოგიურად სუფთა და სრულფასოვანი საკვები პროდუქტებით უნდა მარაგდებოდეს (მ. როგავა 2006; 2012).

ვთვლით, რომ ჩვენს ისტორიულად მაღალი კულტურის ქვეყანაში დღეს არსებული მზარდი სოციალურ-ეკონომიური აღმავლობის პირობებში, ეკოლოგიურად სუფთა და სრულფასოვანი საკვები პროდუქტები ჩვენს ქვეყანაში **პრევენციული მედიცინის ერთ-ერთი მთავარი (საფუძველი) მიმართულების ნაწილი უნდა გახდეს<sup>1</sup>.** მთელ რიგ ქვეყნებსა თუ პოსტსაბჭოთა სივრცეში ჩვენი ქვეყნის ჩათვლით, 90-იანი წლებიდან მიწათმოქმედების არასწორმა დაგეგმარებამ, გადაჭარბებულმა ქიმიზაციამ და შესამქიმიკატების არარაციონალურმა გამოყენებამ მიწის ნაყოფიერება შესამჩნევად შეამცირა; გაუარესდა მოწეული სასოფლო-სამეურნეო პროდუქტების თვისებებიც, მათი ხარისხი და კვებითი ღირებულებები. სამედიცინო პრაქტიკაში აუცილებელი გახდა საკვები დანამატების (სხვა-დასხვა მიკროელემენტთა და ვიტამინების) მიღება, რაც კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს მასიური მოხმარების კვებითი პროდუქტების არასრულფასოვნებას.

ამასთან დაკავშირებით, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ქართული ჯიშის ხორბლეული და ფეტვნიარები სრულფასოვან საკვებ პროდუქტებს იძლევა. მიწის თითოეულ პექტარზე მოსავლის პარამეტრების გარკვეულ დონეზე შენარჩუნების მიზნით ნიადაგი „ქიმიისგან“ სულ უფრო მზარდ „დოზებ“-ს ითხოვს, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ მიწა „ნარკომანად“ ვაქციეთ (მ. როგავა 2006; 2012).

ჩვენი ტრადიციული ქართული სუფრა – პურ-ღვინო საუკუნეების მანძილზე სრულფასოვანი საკვები პროდუქტებით იწყობოდა, რის გამოც ჩვენი წინაპრები ძალ-ღონით, გონებითა და დღეგრძელობით გამოირჩეოდნენ. ამან ასახვა მეგრულ ენაში შვიდ თაობაში პპოვა: სქუა, მუმა, ბაბუ, პაპუ, ჯამა, შამა და იმპუ. ქართულად: შვილი, მამა, ბაბუა, პაპა ანუ ბაბუას მამა, პაპის ბაბუა და მისი მამა. სამწუხაროდ, იმპუს მეწყვილე ქალის სახელი ჯერ-ჯერობით უცნობია. ამგვარად ჩვენი კოლხეთი, აიეცისა და მედეას სამშობლო, არა მარტო ვაზისა და პურეულის – „ღვინ დო ქობალ“ = პურ-ღვინოს“, არამედ ადამიანზე ცხოვრებისეული სიყვარულით ზრუნვისა და მედიცინის აკვანიც არის – მისი ჯანმრთელი, ამქვეყნიური ბედნიერი და დღეგრძელი ცხოვრებისათვის.

მთელი ჩვენი ისტორიის მანძილზე ქართული სუფრა ერის ყოფა-ცხოვრებისა და ყოველდღიურობის თანამგზავრი იყო, როგორც ქვეყნის აღმავლობის, ისე მისი შეჭირვების ჟამს. პურ-ღვინო ჩვენი ზნეობის, წეს-ჩვეულებათა მუდმივი და ძირითადი შემადგენელი ნაწილია და ჩვენს ეროვნულ-გენეტიკურ კოდშია ჩაკირული. უძველეს ხანაში ყველა ქართველი ტომისათვის ხორბლეულისა და საჭმელი პურის სახელი უნდა ყოფილიყო სიტყვა *ღიარა* (ჯავახიშვილი 1930: 418-419). მეგრულად *ღიარა* პურობას, არასაჭირისუფლო სუფრასთან მსხდომ ადამიანთა კვებისა და მოლხენის რიტუალს ნიშნავს. ქართული სუფრა – პურ-ღვინო თავისი არსით, როგორც ავადმყოფობის, შეჭირვებისა და მოლხენის, ისე ყოველდღიური ტრაპეზის დროსაც გამორჩეული და ფენომენალური მოვლენაა კაცობრიობის ისტორიაში.

ქართული სუფრა განკუთვნილია არა მხოლოდ ადამიანების კვებით მოთხოვნილებათა დაკმაყოფილებისთვის, არამედ ტრადიციულად მიღებული ეტიკეტის (თანასწორუფლებიანობის, კეთილგანწყობის, უმცროს-უფროსობის) განმტკიცებისთვის. ამავე დროს, ქართული სუფრა კეთილზნეობრივი გავლენის, აღმზრდელობითი ფუნქციის, გულგახ-

სნილობისა და უშუალობის წარმომხენი მაგალითია. იგი ბრძნული მჭერმეტყველების, გაჭირვების ჟამს გვერდში დგომის, ნუგეშის, ჭირისუფალთა გამხსნელების, მიცვალებულთა ხსოვნისა და დაფასების ფუნქციის მატარებელია. იგი შთამომავალთა ცხოვრების გაგრძელების და ადამიანური თანადგომის საძირკველია არა მარტო ჭირისუფალთათვის, არამედ მომავალ თაობათა აღზრდისა და ოჯახური ზნეობის განმტკიცებისთვისაც.

საჭირისუფლო სუფრაზე პურის გატეხვის რიტუალის დროს ორი თითის სისქის მრგვალ პურს – ლავაშს – მიცვალებულს გულმკერდზე ადებდნენ, პატარა ნაჭერს მოატეხდნენ და ღვინიან ფიალაში ჩააწობდნენ. ეს ქრისტიანულ ყოფაში მკვდრის არა სიკვდილს, არამედ მისი სულის იმქვეყნიურ ცხოვრებას მოასწავებდა, რის შემდგომაც ჭირისუფლები და ახლობლები სუფრას შემოუსხდებოდნენ და ტრადიციულად შვიდი ან ცხრა სადღეგრძელო-შესანდობარი შეისმებოდა. აქვე მსურს მოვიყვანო ერთი ნაწევრი პოეტ რაულ ჩილაჩავას მიერ დაწერილი ლექსიდან *ღვინო*:

დრო მოვა და მიმოგვფანტავს ქარი ძვლებად,

არ იკითხავს გავასვენე ვინო.

ჩვენ ვიცვლებით, რიტუალი არ იცვლება

და ჩვენს ხსოვნას ზედ ეღვრება ღვინო.

(რ. ჩილაჩავა, ქ. კიევი 15.01.2021).

სუფრის გამძღოლს – *ღუდმახვენჯს* (მეგრ.), დღევანდელი გაგებით *თამადას*, ენიჭება სუფრის ტრადიციული წინამძღოლობა, გარდაცვლილთა ხსოვნის, მისი ოჯახისა და მოყვარე წევრთა სადღეგრძელოს წარმოთქმის პირველობა; მოლხენის დროჟამს კი სიმღერა-გალობის, ცეკვა-თამაშის, მონადიმეებში მეგობრობისა და სიყვარულის, ადამიანური ზნეობის განმტკიცების, მშვიდობის, სტუმარ-მასპინძელთა დღეგრძელობისა და ჯანმრთელობის დალოცვის აუცილებელი ტრადიციული სადღეგრძელო. ისტორიულად საქართველოში სადღეგრძელო მხოლოდ ღვინით შეისმის. თავისი არსით სადღეგრძელო მისტიკური ფენომენია. ქართველ კაცში ქვეცნობიერად არსებობს რწმენა მასში ღვთიური ძალის არსებობის შესახებ. ამიტომაც, სადღეგრძელოს ღოცვისა და დალოცვის ფუნქცია აკისრია. „ღვინო ახარებს გულსა კაცისასა საცხებელითა მხიარულყოფად პირი და პური კაცისასა განამტკიცებს“ (ფსალმუნი 103, 15).

ჩვენი სამშობლოს სხვადასხვა მხარეში კალანდას ანუ საახალწლო სუფრას თავისი პეწი ჰქონდა. ხორცეულ კერძებს, რომლებიც, ძირითადად, საქონლის, ცხვრის, თხის, ქათმის, თევზის, გოჭის, ღორის, გარეული ტახის, ჯიხვისა თუ ხოხბისგან მზადდებოდა, გვერდს უმშვენებდა ჩახოხბილი, ჩაქაფული, მწვადი და ხინკალი; იქვე იყო ბოსტნეულისგან სხვადასხვა წესით დამზადებული ფხაღეული, ყველის სახეობები, გებჟალია, ხაჭაპური, ჭვინტარი, ხავიწი და მადის მომგვრელი ტკბილეული: ნამცხვრები, თაფლაკერები, ფელამუში, ხილის, ნიგეზისა და თხილის ჩურჩხელები. ასე გაწყობილ სუფრას ადგილობრივი ჯიშის საუკეთესო ყურძნისაგან დაწურული ღვინო ამშვენებდა (მ. როგავა და სხვ. 2018).

საქორწილო სუფრა დიდი ზეიმი გახლდათ. იგი საუკუნეებით განმტკიცებული წესითა და ლაზათით იწყებოდა, რაც საქართველოში უხსოვარი დროიდან არ შეცვლილა. ქართველთათვის ქვეყნისა და ოჯახის სტუმარი ღვთისაა და მასპინძელი მთელი თავისი შესაძლებლობისა და ზნეობის ფარგლებში თავდაუზოგავად ცდილობს მის პატივისცემას, რასაც, როგორც პირად, ისე ქვეყნის ღირსებად თვლის.

საქართველოში კვების დღიური განაწესი დამოკიდებული იყო წელიწადის დროზე, დასაქმებაზე და შრომის ხასიათზე. ქვეყნის ყველა კუთხეში ყოველდღიურ ოჯახურ ტრაპეზს (საშუალოდ სამჯერადი კვება დღეში) თავისი რიტუალი ჰქონდა. სუფრას ჯერ ოჯახის უფროსი, შემდეგ კი ოჯახის სხვა წევრები შემოუსხდებოდნენ ხოლმე. უფროსი პურეულს გატეხდა და დაილოცებოდა. დილით საუზმეზე მიირთმევდნენ პურს, მჭადს, ღომს, ყველს, მწვანილებს, სასმელად კი პატარა ჭიქით ჭაჭის არაყს ან ღვინოს აყოლებდნენ. შუადღის სადილი უფრო მრავალფეროვანი იყო და აუცილებლად შედგებოდა წვნიანი კერძისა (ხორცის, ოსპის, ღობიოს) და პურის სხვადასხვა სახეობისგან. საუზმესთან შედარებით სადილი და სამხარი უფრო ყუათიანი იყო; სასმელადაც შესაფერისი წარმომავლობის, ჯიშისა და ფერის ღვინო იყო შერჩეული, რასაც გარკვეული ეტიკეტი და ზომიერება ახლდა.

ქვეყნის სხვადასხვა კუთხეში ყანასა თუ მინდვრის სამუშაოებზე, სიცხისა თუ სიცივის პირობებში, გაოფლიანების, დაკარგული ენერგიის აღდგენისა და სითხის შევსების მიზნით ხმარობდნენ დაბალი ალკოჰოლური შემცველობის წყლით განზავებულ ღვინოს, რომლებსაც თავთავისი სახელები ერქვა (დას. საქ.: საყდიერი, სახარჯო, წყალკვინტელა, (აღმ. საქ.): ღვეფი, შალამაყრა, შუა წელის (სულხან-საბა ორბელიანი, II ტომი, 1993 წ. გვ. 260).

„ქართლში გავრცელებული იყო ‘თხლის’, ანუ ღვინის ჭაჭიანი ნალექის შეჭამანდი. დაწურულ ნალექს წყალში გახსნიდნენ, წამოადუღებდნენ, შეურევდნენ ხორბლის ფქვილს, ნიორს, წიწაკას, მარილს და 5-10 წუთის განმავლობაში ადუღებდნენ. ასევე მზადდებოდა ხილის შეჭამანდი ზამთარში გამხმარი შინდისაგან. მიღებული იყო აგრეთვე პურის ხარჩო, რომელიც ხმელი თონის პურისგან მზადდებოდა, ერბოში მოშუშული ხახვის, კვერცხისა და მწვანილის დამატებით (ადეიშვილი 2018). დიკას ფქვილისგან აკეთებდნენ *ატრიახ*: მაკარონის ზომაზე დაჭრიდნენ ცომს, მოხარშავდნენ მარილიან წყალში და ერბოთი მიირთმევდნენ. სამეგრელოში *ზანდურის* (პიტა ქობალი) მოხალული მარცვლის ფქვილისგან ამზადებდნენ *ქუმუს* (ქუმილი), რაც ნელ-თბილ თავლიან წყალში ახელილ ფქვილს წარმოადგენდა. მას გამოცხობა არ სჭირდებოდა. *ქუმუს* წყემსები საკვებად იყენებდნენ.

აღმოსავლეთ საქართველოში, განსაკუთრებით კახეთსა და ქართლში პურისა და ხორბლის გარდა, იყენებდნენ *თხლის შეჭამანდს* (იგივე *ბოღლიწო* ან *აბრამიანი*). მზადდებოდა როგორც თეთრი, ისე წითელი ღვინისგან (საფერავი, თავკვერი). ღვინის გადაღების შემდეგ, ძირზე დანალექ თხლეს აიღებდნენ და პატარა ბოცაში ინახავდნენ, რომელსაც *თხლის ჭურჭელი* ეწოდებოდა. მოხარშვის შემდეგ თხლის შეჭამანდი სქელდებოდა. იყენებდნენ ძირითადად მარხვაში. ბოღლიწოთი გამასპინძლებისას სტუმარს ჯერ ხელს აბანინებდნენ და ამის შემდეგ წითელი ღვინის ბოღლიწოს ახვედრებდნენ დიდი ლანგრით, საიდანაც ცხელი პურის თითო ნაჭერს იღებდნენ და მიირთმევდნენ. ამ საკვებს ზოგიერთ სოფელში *ჭაჭის შეჭამანდსაც* უწოდებდნენ და როგორც აღინიშნა, თითქმის მთელ საქართველოში იყო გავრცელებული.

ბოღლიწოს ხალხი უფრო გაზაფხულზე, მინდვრის სამუშაოების დროს იყენებდა საკვებად, ან ზაფხულში, როცა ნაადრევი ხვნა იწყებოდა და ვიტამინების ნაკლებობა იყო (სონდულაშვილი 1974, გოცირიძე 2007, ქორქაშვილი 2008). რაჭაში ბავშვების გამოსაკვებად მასიურად იყენებდნენ შავ, გემოტკბილ, ძველ ღვინოში დამბალ პურს, რომელიც აღმოსავლეთ საქართველოში ბოღლიწოს სახელწოდებით არის ცნობილი. აკეთებდნენ აგრეთვე თხლის შეჭამანდს ან *მაჭიგაროს*. ეს კერძი სქესობრივი სისუსტის სამკურნალოდაც გამოიყენებოდა (ფრუიძე 1974).

ზოგჯერ იყენებდნენ ისრამის მოუმწიფებელ ყურძენს და აკეთებდნენ მომჟავო გემოს ბოღლიწოს, რითიც იგი ტყემლის ბაქმას წააგავდა. ფშავში მარხვის დროს აკეთებდნენ შინდის, ჟოლოს და ფქვილ-წყლის შეჭამანდს და ჭამდნენ დანაყილ ნიორ-ნიგოზთან ერთად (ბრეგაძე 2004).

ოჯახური პურობისა და ყოფითი კულტურის ძალზე მაღალმა დონემ, ისევე როგორც ვახისა და ხორბლის, ქერის, ფეტვნიარ კულტურათა და მათი პროდუქტების ყოველდღიურმა მოხმარებამ ქართული სუფრის მნიშვნელოვან ფენომენად – ეროვნულ ტრადიციად ჩამოყალიბება გამოიწვია.

ქართული ხორბლის ეთნობოტანიკურმა და მეღვინეობის კვლევამ, რაც აღნიშნულ კულტურათა ყოველდღიურ ყოფასა და ხალხურ მედიცინაში გამოყენებას გულისხმობს, ქართველი ერის მატერიალური კულტურის საგანძურში ბრწყინვალე ფურცელი ჩაწერა – ქართველი ტომები დამსახურებულად წარმოაჩინა კაცობრიობის ცივილიზაციის სათავეებთან.

ჩვენს წინაპრებს იმდენად ჰქონდათ სულსა და სისხლ-ხორცში გენეტიკურად გამჯდარი ადამიანის რაობის საერთო და ფსიქიკური თავისებურებების წარმომჩენი ქართული სიტყვა *გურ* (*გული*)-ი ანუ *გულიანი*, რომ საკვებად გამომცხვარ მრგვალ პურს *გურ(რ)გვალი* შეარქვა (მ. როგავა 2012 წ.). სახელდების ამ პრინციპში თავისთავად მოიაზრება ცივილიზაციური სამყაროს ერთიანი ფილოსოფიურ-ცხოვრებისეული აღქმა, ჰომო საპიენსური და არა ლიქვიენსური ტიპის ადამიანის შეფასება, რაც მან ერთ ფრაზაში გამოხატა: „პური ჩვენი არსობისა“.

სამეგრელოში არის მცირე რაოდენობით შემორჩენილი ვაზის ჯიში *ჩხ-უ-მი*, რომელსაც გააჩნია ფუნქციონალურად მდებარეობითი ყვავილები (ბარისაშვილი 2016: 54). ვფიქრობთ, რომ ამ ვაზის და *ჩხ-ა-ვერ-ის* ჯიშს თავისი სახელი მზის თაყვანისცემის პერიოდში დაერქვა: *ჩხ-ა-ნა* (მეგრ.), ქართულად *მზე*, *ჩხ-ე* (მეგრ.) – ქართულად *ცხელი*.

საქართველოში ოდითგანვე განსაკუთრებული ყურადღება ექცეოდა ფენმძიმე და მეძუძური ქალის კვებას, რომ შთამომავლობა, როგორც ფიზიკურად ისე გონებრივად სრულფასოვნად განვითარებულიყო. ძველ კოლხეთში მზეს ორი სახელი *ბუა* და *ჩხანა* ერქვა, რაც მეგრულად ნიშნავს ‘რძეს’, ‘მზეს’, ‘ცხელ’-ს. სხვაგვარად, დედის რძე და მზე, დედის სითბო აუცილებელია სიცოცხლისათვის, ხოლო მრავალფეროვან სიცოცხლის მომცემ ჩვენს პლანეტას ჩვენმა ერმა სამართლიანად დედამიწა უწოდა (მ. როგავა, 2007). ძველი ქართველებისთვის – კოლხებისთვის – „მზე დედაა ჩემი, მთვარე მამა ჩემი, ეს ბრძღვიალა ვარსკლავები და და ძმაა ჩემი“, ჰომოსაპიენსთა მოდგმის უმაღლესი ტოლერანტობის გამოხატულებაა მთელ მსოფლიოში მცხოვრები ერებისა თუ ცალკეული ინდივიდებისადმი; მიუხედავად უთვალავი ცხოვრებისეული კატაკლიზმებისა, ქართველ ერს ღვთისგან ბოძებული თავისი ჰომოსაპიენსური ბუნება არ შეუცვლია და ასე იქნება უკუნისი უკუნისამდე! (მ. როგავა 2012).

საქართველო უძველესი დროიდან გამოირჩეოდა ტრადიციული სარიტუალო კერძებითაც, რომლებიც ჩვენი არამატერიალური მემკვიდრეობის მნიშვნელოვანი ნაწილია. 1992 წელს, საქართველოში სტუმრად მყოფმა ამერიკელებმა ჟურნალ National Geographic-ში დააფიქსირეს მასპინძლის, კონსტანტინე ჩოლოყაშვილის სიტყვები: „ღვინო არის საქართველოს სისხლი, რადგან ის შექმნილია ჩვენი მიწისა და მზისგან“. როგორც ამბობენ, კომენტარი ზედმეტია!

2015წ. ცნობილმა საერთაშორისო ექსპერტმა, საფრანგეთის გრანკრუს ასოციაციის პრეზიდენტმა ოლივიე ჰუმბრესტმა ალავერდის მონასტრის მარანში ქვევრის კახური ღვინოების გასინჯვის შემდეგ ასეთი სიტყვები წარმოთქვა: „ისეთი შეგრძნება მაქვს, თითქოს წარსულში ვმოგზაურობ, თითქოს ძაღმძის ერთ ჭიქაში მოვაქციო მზე და დედამიწა. ეს არაჩვეულებრივი ღვინოა, რომელიც ენერგიით გავსებს. მოგიწოდებთ, რომ არ შეწყვიტოთ თქვენი ტრადიციით ღვინის დაყენება. წლებმა დაამტკიცა, რომ ამ მეთოდით ფანტასტიკური ღვინო მზადდება. გულწრფელად ვამბობ, რომ თქვენი ღვინოები მსოფლიოს აუცილებლად უნდა გააცნოთ“ (დლონტი 2021: 53). ციტირებულ თ. დლონტის ნაშრომში (დლონტი 2021) სათაურით *ქართული ტრადიციული სუფრის ფერმენი* ღვინის წარმოშობასთან დაკავშირებული მრავალი საკითხია განხილული, რომელთა გაცნობა, ვფიქრობ, საინტერესო უნდა იყოს მკითხველისთვის.

თვით სიტყვის *ღვინო* წარმოშობის შესახებ ბატონ თ. დლონტს გიორგი წერეთლის შეხედულება მოჰყავს: „ღვინო სემიტური ენიდან არ არის ნასესხები“ (იქვე, გვ. 67)... ავტორს მოჰყავს *ღვინო*-ს შესატყვისი სიტყვები სხვა ენებში: გერმანულად – *wein*, ინგლისურად – *wine*, ფრანგულში – *win*, ლათინურში – *winum*, ბერძნულში – *Oivos* და სხვა. გვხვდება იგი სემიტურშიც: არაბულად – *wayn*, ებრაულად – *vayin*, ასურულ-ბაბილონურში – *Inu* და სხვა. თავისთავად იბადება ეჭვი მისი ქართული წარმოშობის შესახებ, წერს ავტორი და იქვე დასძენს, რომ საყურადღებოა სიტყვის სომხური ფორმა. იმავე ავტორის მიხედვით, როგორც ცნობილია, ქართულ *გო*-ს მეგრულში ზოგჯერ *გი* შეესატყვისება; მაგ.: *ვირი* – *ვირი(ნი)*. ამიტომ ქართული *ღვინო*-ს შესატყვისად მეგრულში *გინო* იყო მოსალოდნელი. ქართულიდან ნასესხები ფორმა *ღვინო* მოწმობს, რომ ეს *ო* მეორეულია.

„ინდო-ევროპული ენებიდან სომხურს არ შეეძლო ეს სიტყვა შეეთვისებინა, რადგან იგი აღმოსავლურ ენებში არ არსებობს. გამორიცხულია აგრეთვე სემიტურიდან სესხებაც. როგორც ინდოევროპულ ისე სემიტურ ენებში ღვინის სახელის საწყისი ფორმაა – ‘ვინ’. მაგრამ ერთობ საინტერესო ფორმით იწერება და გამოითქმის ღვინის სახელი უელსურად *Gvin*, როგორ უნდა ავსხნათ ეს?“ (იქვე, გვ. 69). როგორც ავტორი წერს, მეგრულად „ნე“ პირველად გამოსულ ტბილ ღვინოს, ანუ ახალ ღვინოს ეწოდება. ქართული მოდგმის ტომებში ღვინო, მაგალითად სვანურში, *ღვინელ*, მეგრულში *ღვინ*, ჭანურში *ღინ* ფორმების სახით გვხვდება“ (იქვე, გვ. 72).

„აღმოსავლეთ საქართველოში, კერძოდ, კახურ დიალექტში, არის ღვინის აღმნიშვნე-

ლი სინონიმი *ნუნუა*, პირველია *ნუ*, ხოლო მეორე *ნუა*. ქართველურ ენებში *ნუ* ანუ *ნე* სხვადასხვა მნიშვნელობით იხმარება. ერთი მხრივ, ის აღნიშნავს 'ახალს', მეორე მხრივ კი მდედრის შინაარსს შეიცავს. გურიაში, აჭარასა და ლაზეთში 'ნენე' – დედის აღმნიშვნელია. მეგრულში 'ნე' გამოხატავს ყურძნისაგან გამოყოფილ წვეწვს, როგორც ახალი ღვინო“ (დლონტი 2021: 78).

ბატონი თეიმურაზი კვლავ სვამს კითხვას: „არამეულად ღვინოს *ხამ არ* ჰქვია და რატომ არ უშვებთ, რომ ეს სიტყვა ქართულ წიაღშია წარმოშობილი?“ (იქვე, გვ.71). ავტორი კვლავ აგრძელებს: „ქართულ ენაში არაერთი სიტყვა მოგვეპოვება, სადაც *ღვ*-ს გაღვივების, მაცოცხლებლის, მოძრაობის მანიშნებელი დატვირთვა ენიჭება... სვანურში *ღვინელ*, მეგრულში *ღვინ*, ჭანურში *ღინ* ფორმების სახით. ამ ვარაუდს კიდევ უფრო მეტად აძლიერებს უელსურ ენაში შემონახული ღვინის აღმნიშვნელი სიტყვა *გვინ* (იქვე, გვ. 72). სხვა მეცნიერთა ვერსიებსა და მოსაზრებებს სიტყვა *ღვინ*-ის არაქართული წარმოშობის შესახებ არ ვეთანხმებით.

სალაპარაკო მეგრულში *ნუ*-ს სხვა მნიშვნელობაც აქვს, რომელსაც კონკრეტული მაგალითით უკეთესად გამოვხატავთ: *ნუ-შე ვეგნომკუნა* = *ისე ნუ გამაბრაზებ, რომ მდგომარეობიდან გამოვიდე*. *ნე* დედის სიტყბოსაც გამოხატავს. მისით თრობა თითქმის შეუძლებელია, რადგან დიდი რაოდენობით მიღებისას მუცლის ძლიერ ბერვას იწვევს.

სიტყვა ღვინო-ს წარმოშობისა და ეტიმოლოგიის შესახებ თ. დლონტს თავის წიგნში ქართველ მეცნიერთა ნაშრომებიდან მოყვანილი ამონარიდები მოაქვს: „ნინო ხახიაშვილის ვარაუდით ღვინო ძველ ქართულში ღვინ-ი//ღუნ-ი ფორმით უნდა ყოფილიყო, ჯერ „ვაზის“ შემდგომ კი – თვით „ღვინის“ მნიშვნელობით. ეტიმოლოგიურად ღვინო უნდა უკავშირდებოდეს ფუძეს *ღუნ* – 'ღუნვა, გრეხა', 'მრუდი'“ (დლონტი 2021: 72).

აკადემიკოსი ქეთევან ლომთათიძე სიტყვა ღვინის ეტიმოლოგიას უკავშირებს *ღუნ* – ფუძისაგან ნაწარმოებ სიტყვებს *ღუნ* – (მო-ღუნ-ულ-ი)//მ-რუდ-ი, ძვ. ქართ. და-ღონ-ებ-ულ-ი 'მოხრ-ილი', *ღურალჭრილ-ი* 'მიგრეხილ-მოგრეხილი', *ღელერჭ-ი*, 'წნელი'. ნინო ხახიაშვილი აღნიშნავს, რომ მევენახეობა-მეღვინეობა საქართველოში ათასწლეულებს ითვლის, რასაც არქეოლოგიური და სხვა კულტუროლოგიური მონაცემებიც მოწმობს. ქართულში სიტყვა *ღვინო* დასტურდება ჩვენამდე მოღწეულ V-VI საუკუნეების ტექსტებში. ჩვენი ვარაუდით, ზემოაღნიშნული არ უნდა ნიშნავდეს იმას, რომ სიტყვა ღვინო არ იყო გავრცელებული ქართველური მოდგმის ტომებში ახალ წელთაღრიცხვამდე. ამას გვაფიქრებინებს ერთი მეტად საყურადღებო მნიშვნელობის ფაქტი. სიტყვა ღვინო, რომ ქართველური მოდგმის ტომებში მოქმედი სიტყვა იყო, მეტყველებს სვანურში *ღვინილ*, მეგრულში *ღვინ*, ჭანურში *ღინ* ფორმები. ამ ვარაუდს კიდევ უფრო მეტად აძლიერებს უელსურ ენაში შემონახული ღვინის აღმნიშვნელი სიტყვა *გვინ*.

„ივ. ჯავახიშვილს მიაჩნია“, წერს ბატონი ვ. დლონტი, რომ „ვინაიდან ვაზი მხვიარა მცენარეა, სიტყვა ვაზი შესაძლოა სწორედ მხვიარაობის ცნობის გამომხატველი იყოს“ (დლონტი 2021: 75). აქვე მოგვყავს დიდი მეცნიერის ივ. ჯავახიშვილის სხვა აზრიც: „მეგრული *შხურიხი*... თავდაპირველად გარეული ყურძნის სახელი... *შხურის ბინეხი* = ცხვრის ვენახი ანუ ვაზი... ამნაირად, გარეული ყურძენი ცხვრის ყურძენად ყოფილა სახელდებული“ (ჯავახიშვილი, V, 1986: 310-311).

აქვე გვსურს აღვნიშნოთ და გავხაზოთ, რომ გარეული ყურძნის – კრიკინას (უსურვაზი) წარმართული სახელწოდება *შხურიში* იყო და არა თხის, ძროხის ან სხვა შინაურ ცხოველთა სახელები, რადგან, ჩვენი აზრით, ცხვრის სამოსიც ხვეული (მხვიარა) ბეწვითაა დაფარული.

„ექვს არ უნდა იწვევდეს ის მოსაზრება, რომ *ღვინო* არის ძირსახელი, პირველ - სიტყვა, უძველესი სახელდება ამ ღვთიური სასმელისა. სიტყვა *ღვინო* უნდა წარმოშობილიყო ღვინის, როგორც წარმოებითი პროდუქტის, წარმოშობის ადგილის იმ ადამიანების წიაღში, ვინც პირველად მიიღო და უმთავრეს სარიტუალო-საყოფაცხოვრებო პროდუქტად აქცია ეს სასმელი“ (დლონტი 2021: 75).

თ. დლონტი განაგრძობს: „გია კვაშილაძემ მათემატიკურ-ლინგვისტური ანალიზის საფუძველზე გაშიფრა კუნძულ კრეტაზე, მინოსური ხანის ზაგროსის ველის არქეოლოგიური გათხრების შედეგად აღმოჩენილი ძვ. წ. 1500-1450 წლებით დათარიღებული 996 ლ. მოცულობის პითოსის A კლასის საზოვანი წარწერა, სადაც აღნიშნულია, რომ ვინმე ტიტუკო შეპირდა ღვთაებას ამ ქვევრში მოთავსებულ სასმელს, ანუ A წარწერის

მიხედვით – *ახუამუნეს*. ამ სიტყვის ფუძე მკვლევარმა გაშიფრა როგორც ქართული *ხუ-აბ*, რაც დაუკავშირა მეგრულში არსებულ სიტყვას – *შუმა-ს*, რაც სმას, ანუ ღვინის სმას ნიშნავს. ამ შემთხვევაში *სმა* რომ ღვინის მიღებასთანაა დაკავშირებული, მეტყველებს მეგრულშივე არსებული სიტყვა *შუმილი*, რაც ღვინო ნასვამ ადამიანს, მთვრალს გამოხატავს. კრეტაზე აღმოჩენილი ქვევრის წარწერაში სიტყვა *ახუამუნე* ქვევრში მოთავსებულ სასმელს, ანუ ღვინოს აღნიშნავს, კრეტული *ხუმა* და მეგრული *შუმა* შინაარსობრივად იდენტური ცნებებია“ (დლონტი 2021: 77-78).

„კახურ დიალექტში მოგვეპოვება ღვინის აღმნიშვნელი სინონიმი – *ნუნუა*...სიტყვა ორი ნაწილისგან უნდა შედგებოდეს. პირველია *ნუ*, ხოლო მეორე *ნუა*. ქართველურ ენებში *ნუ* ან *ნე* სხვადასხვა მნიშვნელობით იხმარება. ის აღნიშნავს, ერთი მხრივ, ‘ახალს’, ხოლო მეორე მხრივ კი *მდებრის* შინაარსის მომცველია. მეგრულში *ნე* გამოხატავს ყურძნიდან ახალ გამოწურულ ტკბილს, გურულში, აჭარულსა და ლაზურში *ნენე-ს* ანუ *დედა-ს*. რაც შეეხება სიტყვის მეორე ნაწილს *ნუა*, ის შეიძლება გამოხატავდეს პირველი მევენახე-მეღვინის – ნოეს მიერ ყურძნიდან დაყენებულ სასმელს – ღვინოს. მთლიანობაში „*ნუნუა*“ შეიძლება წავიკითხოთ როგორც ახალი ღვინო, ანუ ალკოჰოლური დუღილის დასრულების შემდეგ ჭაჭიდან მოხსნილი ღვინო, ახალგაზრდა ღვინო. თუ *ნუ-ს* წავიკითხავთ როგორც მდებრობითი შინაარსის სიტყვას, მაშინ *ნინუა* უნდა გავიაზროთ, როგორც *დედა-ღვინო* (იქვე).

„ქართული ტრადიციის სახელს – *პურ-ღვინო-ს* – საგანგებო საღვთისმეტყველო დატვირთვა აქვს და ქრისტეს ხორცისა და სისხლისა, ანუ ეკლესიის შვიდ საიდუმლოთაგან უმნიშვნელოვანესისა – ზიარების წმინდა საიდუმლოსი. თავად უფალი ბრძანებს: „რომელი ჭამდეს ხორცსა ჩემსა და სუმიდეს სისხლსა ჩემსა, ...იგი ჩემ თანა დადგრომილ არს... აქუნდეს ცხოვრებაი საუკუნოი“ (იოანე 6, 54, 56) [იქვე, გვ. 87].

„კვიპროსში, დღესაც ძველი ტრადიული წესით მავრისა და კრინისტის ჯიშის წითელი ყურძნიდან კეთდება ტკბილი სასმელი, რომელსაც ჩვენს წელთაღრიცხვამდე 800 წელს პოეტი ჰექსოიდი „კვიპროსოიდულ ლამად“ მოიხსენიებდა. ძველ ბერძნებს აღნიშნული სასმელი სუფრაზე შემოჰქონდათ გრიფონისთავიანი საღვინე დოქით. წიგნში აღნიშნულია, რომ ამ ღვინოს XIII საუკუნეში საფრანგეთის მეფემ *ღვინის აპოსტოლის* ტიტული უბოძა“ (ЧЕЛОВЕК 2005: 394). დღეს, ყველა თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით დამტკიცებულია, რომ ღვინის პირველი მწარმოებელი ქვეყანა ჩვენი სამშობლოა – საქართველო.

„შუმი – წმინდა, ხალასი, ნამდვილი; თავანკარი. შუმი ღვინო...“ (ქეგლ VII, 1962: 1462), ხოლო მეგრულად, როგორც აღვნიშნეთ, *შუმა* ‘ღვინის სმას’, *შუმაფა* – ‘თრობას’ და *შუმილი* – ‘მთვრალს’ ნიშნავს; როგორც ვხედავთ, მეგრულში გამოიყოფა ფუძე *შუმ* ა, რომელიც ზოგადად ‘სმას’ აღნიშნავს, ხოლო *შუნს* კი ნიშნავს ‘სვამს’. მასში (*შუნს*) გამოიყოფა ორი კომპონენტი – *შუნს*. პირველი სიტყვის ძირს უნდა წარმოადგენდეს, მეორე კი (*-უნს*) მოქმედების მაწარმოებელ სუფიქსს. გამოყოფილ ძირს (*შ*) განსხვავებული მნიშვნელობები აქვს: ‘სველი’, ‘ახსოვს’ და ‘ქსოვს’.

საინტერესოა, რომ შუმი ღვინო შუმ-ერი-ს სახელწოდებასთანაც ასოცირდება და, ჩვენი აზრით, ნიშნავს *ნადდ*, *სადმრთო ღვინის მკეთებელს*. ამას თავად ჩვენი მრავალათასიანი ისტორიული და ცხოვრებისეული ფაქტებიც ადასტურებს, რასაც შესანიშნავად მოუყრია თავი დემეტრე პირველის სიტყვებში:

“შენ ხარ ვენახი, ახლად აყვავებული,  
დმერთმა შეგამკო, ვერვინ გჯობს ქებული  
და თვით თავისით მზე ხარ გაბრწყინებული”.

აქვე მსურს შემოგთავაზოთ მხატვარ ღ. დუმბაძის ილუსტრაცია (ილ. 1):



„დიდ კოლხეთში წარმართული დროიდან ჩვენში მზის სწორფერი ვაზია, და ის არის „სიცოცხლის ხე“, ნაყოფიერებისა და ქართული ჩუქურთმის სიმბოლო; ყურძნის მტევანში მზე იხედებაო, რასაც შემდგომში ცვლის ქრისტიანული სიმბოლიკა: „მე ვარ ვენახი და მამაი ჩემი მოქმედ არს“ და ის ქართული ეკლესიის რელიეფის განუყოფელი ნაწილი გახდა“ (გ. თორაძე, ნ. თორაძე 2006).

სიტყვა *ღვინო*-ს წარმოშობისა და ადამიანის ორგანიზმზე მისი ზემოქმედება და ამ ზემოქმედების შედეგის გამოვლინაზე მრავალ ზემოთ ჩამოთვლილ ენაში სიმთვრალის აღმნიშვნელ სიტყვებს პირდაპირი კავშირი ღვინოსთან არ გააჩნია და ამის შესახებ თითქმის არაფერია გარკვეული. ყველა ენაში ეს შედეგი თავისებურად არის გამოხატული და თავად ღვინის აღმნიშვნელ სიტყვასთან არავითარი ფონეტიკური თუ სხვა შეხების წერტილი არ გააჩნია. ლექსემა *სმა* ქართულ და სხვა ენებშიც შესაბამისი სიტყვით გამოხატავს ქმედებას, კერძოდ, რაიმე სითხის – წყლის, წველის, ღვინის, არყის, ღუდის, სხვადასხვა სახის ღიმონათის, კონიაკის, ვისკის, მინერალური, მტკნარი წყლის მიღებას და არა მისგან მიღებულ შედეგს.

სამეგრელოში სარიტუალო სიტყვა – *შუმბა*, გამოხატავს ღვინისა და ალკოჰოლური სასმელების მიღებას, ხოლო ადამიანის ორგანიზმზე მის ზემოქმედებას და მოსალოდნელ შედეგებს მეგრული სიტყვა – *ნაშუმბა*. ქართულად სიტყვა *ნახვამი* გამოხატავს პიროვნებას, რომელსაც მიღებული აქვს ალკოჰოლური სასმელი, ხოლო სიტყვა *შუმილი* მეგრულად ნიშნავს ‘მთვრალს’, ანუ ალკოჰოლური ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ადამიანს, რომელსაც სათანადო მოპყრობა და პატრონობა ესაჭიროება. ამ სიტყვების ძალზე მჭიდრო ურთი-ერთკავშირი და შინაარსი გამორიცხავს სიტყვა *ღვინო*-ს არაქართულ წარმოშობას.

ღვინის ქართველურ წარმომავლობას ადასტურებს ქართველურ ენებში მასთან დაკავშირებული მთელი რიგი ტერმინოლოგიური ერთეულები. ღვინის ქვევრიდან ამოსადებ ჭურჭელს ჰქვია *ოშმე* (ბარისაშვილი 2016: 38), სალოცავ ქვევრს – *ოხვამერ ლაგვანი* (მეგრ., იქვე), *ოლაგვანეს* უწოდებენ ღია ცისქვეშ ხეებით ან ღობით შემოფარგლული ქვევრებისგან შემდგარ ‘მარანს’ (იმერ., რაჭ., ლეჩხ., იქვე, გვ.36). ანალოგიურ შემთხვევასთან გვაქვს საქმე დასავლეთ საქართველოში. ლექსემა *ოლაგვე* ნიშნავს ‘ჭურისთავს’ (იქვე); *ჯურეკი* ან *ჯირაქა* – მეგრული ‘საწნახელია’; იმერული *ჯულაბი* ისეთი ღვინოა, რომელიც საწამლაგის მსგავსადაც მოქმედებს (იქვე, გვ. 62), ხოლო *მარანი* ის წმინდა ადგილია, სადაც საწნახელია განთავსებული; აქ იწურება ყურძენი, ყენდება და ინახება ღვინო (იქვე, გვ. 30). აგრეთვე ‘ოჭნახე’ (მეგ.) – ხის საწნახელია.

ჩვენს გალაქტიკაში მისი უზენაესობის უმთავრესი შემოქმედება მრავალფეროვანი სიცოცხლის წარმოშობ მზით განათებულ და გამთბარ დედამიწაზე ჰომო საპიენსის – ღვთის სწორფერი ადამიანის გაჩენაა. ძველი კოლხი (ქართველები) ღვთის მიბაძვით, ადამიანის მიერ დიდი რუდუნებით და დაუზოგავი, გულმოდგინე ჯაფით, შესაფერის ადგილზე, მიწის გარკვეულ სიღრმეში გულმოდგინედ ჩაფლული თიხისგან შექმნილ და გამომწვარ ლაგვანში(ქვევრში), ანუ ე.წ. „*ჩხანაშ სასკუალო*“-ში“ = „*მზის საშვილოსნო*“-ში“, იგი გარეგანი ზემოქმედებისაგან დაცული იყო, სადაც ცოცხალ და „*ღვ*-თაებრივ *ღვ*-ინოს“, *ღვ*-თისთვის შესაწირ *ზედაშეს*, თავისი ოჯახისა და სტუმრებისთვის ქმნიდა.

ქართველები საწნახელში თავისივე გამოყვანილ და დაკრეფილ ქართული ვაზის სხვადასხვა ჯიშის ერთნაირი ფერის მტევნებს ყრიან და ხელ-ფეხით დაჭყლეტილი ყურძნის კაკლები ჭაჭიანად, ქვევრში (ლაგვანი – *ჩხანაშ სასკუალო*-ში) იყრება. კაკლებში ჩაბუდებული და გამონთავისუფლებული მზის სხივები ქვევრის წიაღში იღვრება, სიყვარულის ძალით ერთმანეთს ერთვის და ამ ახლად შექმნილ სხეულში ჩნდება მიმზიდველი, სიცოცხლის სურნელებით გაჯერებული თაიგული; იწყება საოცარი მოძრაობა, მზისა და მიწის სიყვარულის დუდილი, რაც გარკვეული დროის შემდეგ, შესაბამისად ცქრილა ოქროსფერ, წითელ, მუქ წითელ, ვარდისფერ, მომწვანი და თეთრი ფერის გამორჩეულ სხვა-დასხვა სურნელებისა და თავისებური, შეუდარებელი გემოს მქონე ნაყოფს ქმნის და ჩვენს სამხეოში – „*მზის საშვილოსნო*“-ში(„*ჩხანაშ სასკუალო*“-ში) – ქართულ ქვევრში – „*ქვევრის მზედ*“ (ლაგვანში *ჩხანა*-დ) წოდებულ სიყვარულის ნაყოფს – ღვთაებრივ და უკეთილშობილეს, ცოცხალ ქართულ ღვინოს ბადებს!

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მხოლოდ მეგრულში შემორჩა ღვინის (და ალკოჰოლური სასმელების მიმართ) შესაბამისი მნიშვნელობის გამომხატველი სიტყვა **შუმა**. მაგალითად, „ბოშეფ *ოშუმშა* მეულა“ = „ბიჭები *სასმელად* მიდიან“, ანუ *საქეფოდ, მოსალხენად, ლხინის სუფრაზე* მიდიან, რასაც თავისი ეტიკეტი ჰქონდა. თრობა, სიმთვრალის კონდიციამდე, ანუ დათრობამდე (მეგრ. *შუმაფა, შუმილი* = *ღვინის სმა*) სირცხვილად ითვლებოდა. სარიტუალო სიტყვა **შუმა** გამოხატავს ღვინისა და ალკოჰოლური სასმელების ზემოქმედების შედეგს ადამიანებზე, რაც სიხარულისა და ბედნიერების მომტანია და ეს ასეც უნდა იყოს. ნათქვამის დასტურად მსურს შეგთავაზოთ ღია ღუმბადის შესანიშნავი ნახატი „ქართველი“ (ილ. 2).

ადამიანის ამ სასიხარულო შრომის შედეგს – რთველს, – რაც განსაკუთრებით ვაზის მოვლა-მზრუნველობაში გამოიხატება (ერთ ვაზთან გლეხი საშუალოდ 2000 ჯერ მაინც მიდის) მთელი ქვეყანა ელოდება. ეს ჩვენი **მამულის**, ვაზის სამშობლოს **დღესასწაულია**, სრულიად **ქა-რთველ-თა** ქვეყანაა – **სა-ქა-რთველ(ი)-თა**<sup>4</sup>! ამიტომაც, რომ ჩვენმა მეზობელმა ერებმა ჩვენს ქვეყანას სამართლიანად **გეორგიკა** უწოდეს, ხალხს კი – **გეორგიკები**.



ილუსტრაცია № 2

მხატვრისვე არქივიდან მოგვყავს ჩემს მეხსიერებაში შემორჩენილი დედა-ენაზე სიყვარულით გაჯერებული მისი აზრები: „ღრმა, უნაპირო, ბრძენი, თავმდაბალი და მიუწვდომელია ენა ქართული, ვითარცა გონება და სიყვარული. მისი სათავე ისევე უცნობია, როგორც მელქისედეკ მამამთავრისა. მასშია მთელი საქართველო... გაზაფხულზე გაშლილი პირველი ვარდივით მშვენიერია იგი და ახლად ამოსული მზის ცხოველმყოფელი სხივივით საამო, ცისფერია მისი სამოსი საწყისი, უფალია მისი მშობელი და მფარველი. სიტყვა მისი მჭრელია, ვით დავით აღმაშენებლის ხმალი, ძლიერია, როგორც სვეტიცხოველი და ნაზი, ვით ყვავილზე მარგალიტად დაკიდული დილის ნამი“.

გვსურს ოროდე სიტყვით შევეხოთ ღვინის, როგორც ყურძნის მტევნებიდან მოხმარების პროდუქტად ქცევის ტექნოლოგიას – როგორ და სად მიმდინარეობს ეს პროცესი. მსოფლიოში არსებული ოთხი ტექნოლოგიიდან, ერთ-ერთი და გამორჩეული ქართული წარმოშობისაა. ქვევრში მიღებული ღვინო თავისი შემადგენლობითა და ხარისხით, მასში არსებული ანტიოქსიდანტური ნივთიერებით თითქმის ხუთჯერ აღემატება ე.წ. ევროპული წესით დამზადებულ ღვინის შემადგენლობას. კახური ტიპის თეთრი ღვინის ერთი ლიტრი შეიცავს 6 გრამზე მეტ ფრენოლურ ნაერთს, მაშინ, როცა ევროპული ტიპის თეთრი ღვინოში მისი რაოდენობა არ აღემატება 0,4 გრამს. კახური ტიპის წითელი ღვინო შეიცავს 6 გრამზე მეტ ფენოლურ ნაერთს, ხოლო ევროპულ წითელ ღვინოში თითქმის 2-ჯერ ნაკლებია. ყურძნის წიპწის სამკურნალო თვისებები ძირითადად განპირობებულია მასში შემავალი ფლავინოიდური ნაერთებით, რომლებიც ამცირებენ ანთებით პროცესებს, აუმჯობესებენ სისხლის მიმოქცევას; ეს კი იწვევს ართრიტით, დიაბეტით და დამბლით გამოწვეული მდგომარეობის შემსუბუქებას.

გარდა ამისა, ფლავინოიდები უკავშირდებიან კოლაგენს, რაც ხელს უწყობს ორგანიზმში უჯრედების განახლებას, გაახალგაზრდავებას, მოქნილობასა და სხეულის სრულყოფას. ყურძნის წიპწა გადამწვევტ როლს ასრულებს კახური ტიპის ღვინის ჩამოყალიბებაში, რაც გაცილებით უფრო მეტად იცავს ადამიანს გულისსისხლძარღვთა დაავადებებისგან. როგორც ითქვა, დატყეპილი ყურძნის მასა (ჭაჭიანად) **ღვინდება**,

მასში ჩაბუდებული მზის სხივები იღვრება თიხის ჭურჭელში – „ლაგვანში“ (ქვევრში/ჭურში) – და იწყება სიყვარულის დუდილი და ღვინოდ ქცევა.

სიტყვაში *ლა-გვ-ანი* ფუძედ *გვ* გვევლინება. ეს სიტყვა ჭეშმარიტად ქართული წარმოშობისაა. თიხისგან გაკეთებულ (უძირო) ცილინდრის ფორმის გამომწვარ ჭის თავზე დასადგამსაც მეგრულად *გვ-ი-მი* ჰქვია. სიტყვის ფუძედ აქაც იგივე *გვ* გვევლინება.

პურ-ღვინოზე ანუ ქართულ სუფრაზე, მის საწყისებზე (ხორბალზე და ვაზზე) ბევრი მასალა მოიპოვება. პროკოფი კესარიელი (VI ს.) გვიამბობს: „მესხები შრომის მოყვარულნი არიან, მათ ბევრი ვენახი აქვთ და თავიანთი ღვინო მიაქვთ სხვა ქვეყნებში“ (27). იმ დროში ეს არც თუ ისე ადვილი იქნებოდა, რადგან ყველაზე მეტად მის გადაადგილება/შენჯღრევას გარკვეული დროის მანძილზე ღვინის მთავარი თვისების – გემოს – დაკარგვა მოსდევს. ამის დასაძლევად მოწოდებულ იქნა სპეციალურად დამზადებული ქვევრები. მცხეთაში იქნა აღმოჩენილი თერმოსის ტიპის ორკედლიანი ქვევრები (!), რაც დღეს ჩვენს აღტაცებას და აღფრთოვანებას იწვევს. ამიტომ, 2013 წელს ქვევრის ღვინის დაყენების ქართული ტრადიციული მეთოდი იუნესკოს არამატერიალური კულტურული ძეგლების ნუსხაში იქნა შეტანილი.

ახლა გვსურს ძალზე მოკლედ შევეხოთ და აქცენტი გავაკეთოთ ვაზზე; ვაკეზე თუ ფერდობზე გაშენებულ ვაზიან მიწის ნაკვეთს *ვენახი* ეწოდება, ხოლო მისთვის მომზადებულ ნაკვეთს *სავენახე*, ვაზს მეგრულად *ბი-ნე-ხი* ქვია და მისით გაშენებულ ადგილს *ო-ბი-ნე-ხე*, ვაზის – *ბი-ნე-ხის* ყურძნის მტევნებიდან მიღებული პირველი პროდუქტი *ტკბილი* ღვინოა, ანუ როგორც ადრე აღვნიშნეთ, მეგრულად *ნე* ეწოდება. სხვაგვარად, ვაზის ჩაყრა/მოშენებიდან მისი პირველი და საბოლოო პროდუქტის *ღვინო*-ის აღმნიშვნელი სიტყვები, როგორც ქართული ვაზის ჯიშთა სახელები ჭეშმარიტად ზოგად ქართულია. ჩვენი ერის ყოფიერებაში ვაზი (ბინეხი) იმდენად იყო ჩვენს *მე*-ში ჩაქსოვილი, რომ, როცა თავისუფლების დასაცავად ქართველი მეომრები სამკვდრო-სასიცოცხლო ომში მიდიოდნენ, უბეები ვაზის კალმებით ჰქონდათ ამოვსებული, რათა დაღუპვის შემთხვევაში მიწას მიბარებულები სამშობლოში ვაზად დაბრუნებულიყვნენ. ვაზი – მეგრულად *ბი-ნე-ხი*, ნიშნავს მიწაზე დარგულ *ნე*-ს, ანუ სიტკბოს მომცემ ყურძნის მსხმოიარე მცენარეს. მსხლის ხის, მეგრულად *სხულიშ* ჯა-ს ერთი ჯიში სიმწიფის პერიოდში, ყურძნის მსგავსად, იცვლის თავის შიდა ფერს, რასაც მეგრულად *ღვინ-ჯა*-ს უწოდებენ. მწიფობისას როგორც ოჯალეშის, ისე სხულის (მსხლის) თეთრი ფერის შიგთავსი წითელი ფერის ღვინოსავით მუქდება და ტკბება. ჩამოვარდნილ ნაყოფში იწყება სპირტის დუდილი, რასაც ღორები ისე ძალუმად ეტანებიან, რომ ძღობას ვერ გრძნობენ. აქედან მომდინაეობს გამოთქმა „ხეჯიცალო უგონოთ შუმილი = ღორივით უგონოდ მთვრალი“. სამწუხაროდ, ეს ზოგჯერ ადამიანებსაც ეხება. სიტყვა *ღვინჯა*-ს სხვა მნიშვნელობებიც აქვს: ყურძნის მსგავსი *ღვინჯა ღვინჯა* - ძაღლყურძენას (მეგ. ჯოღორში ყურძენის) სახელწოდებაა. იგი ძალზე მწარე გემოთი გამოირჩევა, როგორც სიმწვანის, ისე სიმწიფის პერიოდში. მისი ჩაკებისას მიღებულ არასასიამოვნო ეფექტს მეგრელები შემდეგნაირად გადმოსცემენ: „თე ჯოღორი ვა-გარ-ღვინ-ჯა, ქუ-გარ-ღვინჯ-უ-და მან-გარ ჩამ-ინ უჩქუ = ამ ძაღლყურძენას ნუ გააბრაზე, თუ ჩაკებიან ძლიერ მტკივნეული კბენა იცის“.

„სოფელ ჯიხაშკარს სამეგრელოს „კახეთს“ ეძახდნენ, სადაც გაშენებული იყო ცოლიკაური; „სამეგრელოში ვენახი მაღლარნი, ღვინო მსუბუქი და კარგი, აქ არის ღვინო ზარდაგი“ ფერისათვის ფრიად კეთილი, ძალიანი და ქებული ყოველთა შინა“ (ვახუშტი ბატონიშვილი), ხოლო ჭკადუაშის, ყულიშკარსა და ახალსოფლის მიდამოებში უძველესი ჯიში „ოჯალეში“. სამწუხაროდ ეს ჯიში აღნიშნულ სოფლებში მხოლოდ საკარმიდამო ნაკვეთებში გვხვდება. (წიგნი “ზუგდიდი – წარსული და თანამედროვეობა“, გამ. „ივერიონი“, თბ.2015).

„ქართული ავტოქტონური ღვინის ფენოლური მჟავების დახასიათებისას გაირკვა, რომ სხვადასხვა ჯიშის ყურძენში ფენოლურ მჟავათა რაოდენობა განსხვავებულია. ყველაზე მაღალი ოჯალეშის ყურძენშია: 1,1 მგ-ს ერთ კგ-ზე, ხოლო ყველაზე დაბალი კი ცოლიკაურში – 0,09 მგ-ია. ყურძნის წვენი გადადის ფენოლური მჟავების 10%-მდე, სპირტული დუდილის შემდგომ მათი რაოდენობა ღვინოში თითქმის ორმაგდება“ (ხარაძე და სხვ. 2020).

სამეგრელოსა და გურიაში ოჯალეშისგან დღესაც დიდებული ღვინო მზადდება. ოჯალეშის ყურძენი უმთავრესად სამეგრელოს გარკვეულ ადგილებშია გაშენებული. როგორც წესი, ოჯალეშის ვენახები დასავლეთ საქართველოს მთისწინეთისა და კოლხეთის მთიური დაბლობის საზღვარზე მდებარეობს. სამხრეთით მას შავი ზღვის ლურჯი ზოლი ეკვრის, ჩრდილოეთით კი კავკასიონის თოვლიანი მთები. უძველესი ენდემური ოჯალეშის ყურძენი და ლაგვანიდან (ქვევრიდან) შობილი მისი ცოცხალი ღვინო – დღევანდელი სამეგრელოს ოქროს საწმისია და სრულიად საქართველოს სიამაყე.

„სამეგრელოში ოჯალეშის ყურძენს ძალიან გვიან, დეკემბრის დასაწყისში კრეფენ, მის ღვინოს კი ჭაჭაზე ადუღებენ. ღვინის დამზადების ამავე ტექნოლოგიას იყენებდა ნაპოლეონ ბონაპარტეს სახელგანთქმული გენერლის შვილიშვილი აშილ მიურატიც, რომელიც სალომე დადიანის მეუღლე გახლდათ. ღვინოში ალკოჰოლის შემცველობა – 14–14,5 გრადუსს არ აღემატება. 1912 წელს პარიზის სასოფლო-სამეურნეო გამოფენაზე ბოთლებში ჩამოსხმულმა საღვინოს ოჯალეშმა დიდი ოქროს მედლი დაიმსახურა.

ღვინის შეფასება, უპირველეს ყოვლისა, მისი სურნელის, გემოსა და შემადგენელი კომპონენტების სარგებლიანობის მიხედვით ხდება. მას მუქი ბროწეულის ფერი, ღრმა სურნელი, სანელბელების, მწიფე ალუბლისა და მარწყვის გემო აქვს. მას სიცხიან ბავშვებს ჩაის კოვზით ასმევდნენ“ (კეკუტია 2020).

ქსენოფონტე (ძვ.წ. VI ს.) წერს: „კოლხების ღვინო სასიამოვნო და საამო“ იყო (28). ზემოთ როგორც აღვნიშნეთ, მეგრულად სიტყვა **ღვინ**-ჯა ნიშნავს ‘მაგარ სიმწიფეში შეყვანილი ნაყოფის ფერშეცვლილ შიგთავსს’. **ბი-ნე-ხი-დან** (ვენახიდან) – ყურძნიდან პირველად მიღებულ ტკბილ სითხეს კი **ნე**-ს, ხოლო დუღილის შედეგ მიღებულ პროდუქტს **ღვინ**-ოს უწოდებენ. ვფიქრობთ, რომ ღვინის ჩვენეული ეტიმოლოგიურ ვერსიას თავისი რეალური საფუძველი გააჩნია. აქვე მოგვყავს ტერენტი გრანელის გამოუქვეყნებელი ლექსი **ღვინო-ზე**:

#### ჩემი კახეთი

შემოდგომაზე წავალ კახეთში  
ჩაყვრი გოდორში ვარსკლავებს ზეცის.  
მე მზის ჩეროში დავდგამ საწნახელს,  
თან ჩაუშმატებ ნატეხებს მოვარის!

ღვინოს ჩავასხამ ნისლის ქვევრებში,  
თავს დავუბეჭდავ ლაჟვარდის ფისით.  
თან ოლიმპოდან მოვიწვევ ღმერთებს,  
რომ შეიგნონ – უკვდავების ფასი.

„კოლხეთში რგული ვაზი და იქიდან მომდინარე ოთხი წყარო, რომელიც ოთხი კარდინალური მიმდინარეობის შემკვრელია, რაც ნებაუნებურად ჯვარსაც ქმნის. პური რომ განუყოფელია ჯვრისა და სიცოცხლის ხისგან, ამის დასტურია საახალწლო ჩიჩილაკი, რომლის კენწეროსაც ჯვარზე დამაგრებული წრიული კალპი და სანებო პური – ბოკელი – ერთად ამშვენებდა... საწესო **ქარ-ბელელა**, ერთდროულად ვაზისა და პურის სადიდებელი ჰიმნია. ღვთაებრივი ბუნებიდან გამომდინარე, ზედაშედ მოიაზრება არა მხოლოდ ღვინო, არამედ პურეულიც. ამიტომ გააერთიანა ქართულმა ენამ ისინი ერთ კომპოზიტიში – **პურ-ღვინო**“ (მიქელაძე 2021:106). აქვე გვინდა ავღნიშნოთ, რომ **პურ-ღვინო**-ს, როგორც კომპოზიტის მნიშვნელობა მეგრულში სხვა დატვირთვას იღებს – **ღვინ დო ქობალი** ანუ ‘ღვინო და პური’ – **ღიარა**, როგორც ადრე ავღნიშნეთ, არის არა საჭირი-სუფლო სუფრა, რაც იმის მანიშნებელია, რომ სუფრასთან მოსული ხალხი უპირველეს ყოვლისა მოდის საბაასოდ, გულის გადასაშლელად, სასიმღეროდ, საცეკვაოდ – საქეიფოდ მეგობრებთან, ახლობლებთან, დროის გასატარებლად და არა შიმშილის დასაცხრობად. „პური და ღვინო განსაკუთრებული საზრდოა ადამიანისათვის. შწორედ ამ ორს ერგო პატივად გამხდარიყო ქრისტეს ხორცისა და სისხლის წინასახე. სწორედ პური და ღვინო მიაქვს ძღვნად მოწინავე კაცობრიობას ტაძრის სამსხვერპლოზე, სადაც საღვთო მადლის გარდმოსვლით თვით უფალი იესოს მაცხოვრისეულ სისხლად და ხორცად გადაიქცევა. ამიტომაც ამ ორ მცენარეს კაცისათვის გამორჩეული მნიშვნელობა აქვს“ (ამონ. წიგ. „ვაზი სიცოცხლის ხე“, წიგნის იდეის ავტ. თ. ანდელაკი, გამ. „ქართული ღვინის ასოციაცია“, თბ. 2014:10).

კოლხი (თანამედროვე ქართველი) კაცისათვის მარანი მისი ოჯახის **ფუძის** წმინდა სალოცავი იყო. მეგრულად **ნე-რჩი-ც** წმინდა სალოცავს წარმოადგენს. ზემოთ ითქვა, რომ **ნე** დედის სიტყბის მქონე ყურძნის წვეს – პირველ ღვინოს ნიშნავს. „რჩი“ (მღრ.:

ქართ. „რჩენა“) კი – გაჭაბუხ, რაც ოჯახის დაფუძნებისა და მისი გამოკვების ყოველდღიურ კვებაზე იყო დამოკიდებული. ყოველივე ამას ქართული სუფრა უზრუნველყოფდა, რაც ქართველი კაცის ნიჭსა და უნარზე იყო დამოკიდებული: როგორ დაამუშავებდა მიწას, როგორ მოუვლიდა ყანას, ვენახს, ბოსტანს, ბაღს და როგორ დააბინავებდა მიღებულ მოსავალს. ამ მიწას მეგრელი კაცი *ოდაბადეს* ანუ დაბადების ადგილს ეძახდა. სიტყვა *ოდა* მეგრულად ‘სახლს’ ნიშნავს, ხოლო სიტყვა *ბადე* კი ‘შობას’. თავად სიტყვა *მა-რგ-აღ-ი* ‘მრგველს’ აღნიშნავს (< *რგ-უ* = ‘და-რგ-ულია’, *რგ-უნს* = ‘რგ-ავს’).

ოჯახური ტრადიციები, ანუ სუფრა სასიცოცხლო ნერჩის (კერიის), ოჯახის სიყვარულისა და ურთიერთდაფასების, დაფუძნების, მომავალ, ახალ თაობათა გაზრდის და დაფრთხილების უტკბესი საფუძველია. საახლობლო სუფრა არ წარმოადგენს პურობის, ღვინისა და სხვადასხვა სასმელის მიღების საშუალებას. პირიქით, ეს არის სუფრასთან ერთად მსხდომ ადამიანთა აზრების ურთიერთგაცვლისა და გაზიარების საშუალება, მომავალი ურთიერთობების დაფუძნების, განმტკიცების, სიყვარულის გაზიარებისა და უერთიერთპატივისცემის ტრადიციული საფუძველი.

„თანამედროვე მეგრულში, რომლის ლექსიკაც მილიონახევარ სიტყვაზე მეტს შეიცავს... უმთავრესი დედოსიტყვის – „სამშობლოს“ შესატყვისი ტერმინი... მეგრულ ენაში უნდა ყოფილიყო სიტყვა – „დაბადონა“, თუმცა შეგვიძლია მივმართოთ ლაზური ენის ლექსიკას, რომელიც წარმოადგენს იმავე ისტორიულ მეგრულს, მის მასაზრდოებელსა და შემნახველს, სადაც სიტყვა „სამშობლოს“ შესატყვისი თანამედროვე ლაზურ ენაში არის სიტყვა „დობადანა“... სამაგალითოდ მოვიყვანოთ ორი ლაზური ანდაზა: „დაბადონა გონდინინა, თითი გონდინერი გიღუნ“ (სამშობლო თუ დაკარგე, თავიც დაკარგული გაქვს). „გოლა მაღალი რენ, თუთათი მაღალი რენ, ღორმოთითი მაღალი რენ, დობადონა ირო ხოლო რე“<sup>7</sup> – მთა მაღალია, ღმერთიც მაღალია, მაგრამ **სამშობლო ყველაფერია**). სიტყვა „დობადონა“-ს კვალი თანამედროვე მეგრულში აშკარად ჩანს სიტყვებში *ქუდობადებე* – დაბადებულა, *ქუდობადებუ* – დაუბადია, *კადობადებე* – არ დაბადებულა და სხვა. მთელი ჩვენი მცდელობა თუნდაც ამ ორი უდიდებულესი ანდაზის შესაცნობად ღირდა. ამ ანდაზებში ყველაფერი ლაკონურად არის ნათქვამი, **სამშობლოს** სიყვარული აყვანილია უმაღლეს ხარისხში. ის წინაპართა ანდერძია თანამედროვე ქართველთათვის (მაქაცარია 2018: 82, ხაზგასმა ჩვენი), როგორც მარადიულად სათაყვანებელი მამული-შვილის **ვაჟა-ფშაველას** სიტყვები: „სამშობლოს არვის წავერთმევთ, ჩვენც ნურვინ შეგვეცილება...“. ჭეშმარიტად, ეს ჩვენს გენშია ჩაკირული როგორც „პურ-ღვინო = ღვინო ღოქობად“ და ვერასდროს ვერ ამოიშლება, სანამ დედამიწა, მზე, მთვარე და ვარსკვლავები არსებობენ. ყველანი დედა-სამშობლოს – დიდი კოლხეთის – სრულიად საქართველოს შვილები ვართ. მშვიდობის ეგიდით, ჩვენი დედა-ენის, სამშობლოსა და თავისუფლების სიყვარულმა უნდა გაგვაერთიანოს, გაგვაძლიეროს. ეს დროც დადგება, სიყვარულით გაჯერდება ჩვენი გული – გაბრწყინდება ჩვენთვის ერთიანი დედა-სამშობლო – ჩვენი საქართველო!

სამეგრელოში ცნობილია ვაზი (ხემსუ) და მისი საგალობელი „ხემსვაიე“ ანუ „ხემსვაი“ – კალისტრატე სამუშია (2001). იგი გამოთქვამდა ვარაუდს, რომ ხემსუ იყო ის ვენახი, რომელიც (გადმოცემით) ტყეში მწყემსებმა იპოვეს და რომლის ნაყოფის სიტკბო პირველად იგემეს. შემდგომ კი მისი თაყვანისცემისათვის საგალობელიც „ხემსვაიე ხვარიელი“ შექმნეს (ე.ი. ხემსუს ანუ ვაზის სიხვარიელე გვქონებოდესო); მკვლევარს მიაჩნდა, რომ „ხელხვაი“-ს პირვანდელი ფორმა „ხემსუს“ სახელთან იყო დაკავშირებული და (თავის დროზე საგალობელი ღრმა შინაარსის შემცველი ლოცვა იქნებოდა. მისამღერი მარტივად ჟღერს: ‘ხემსუიე ხვარიელი, ჩქინი მარანი ეფშა ოდა’, რაც ნიშნავს ჩვენი მარანი იყოს სავსე, სახლს კი ბარაქა ჰქონდეს). ამას თვით სამეგრელოსა და გურიის ვაზი „ხემსუს“ არსებობა ადასტურებს, ხოლო სამეგრელოში „ხემსვაიე“ – ხვარიელის საგალობელი. ვაზი „ხემსუსადმი“ თაყვანისცემამ და მისადმი მიძღვნილმა საგალობელმა ის სწორედ გაზღვთაებად აქცია“. „ხემსვაიე“ და „ხემსვაი“ (სამუშია, სტატია „კოლხთა ნაფუძვარზე“, 2001, 36:38).

„პურ“ ფუძის სიტყვების სემანტიკა ინდოევროპულში ავლენს მსგავსებას – იდენტობას ხორბლის სახელწოდებასთან. ინდოევროპული „პურ“ ფუძიანი სიტყვები ნიშნავს სუფთას, განწმენდილს, შეურყვნელს, დაუსვრელს, ნათელს, შეურეველს, წაუბილწავს, უმწიკვლოს, გამჭვირვალეს; ძველბერძნულში – ცეცხლს, ციურ ცეცხლს, ალს,

სამგლოვიარო ცეცხლს და ასევე ხორბალს, ხორბლის მსგავსს“ (კოლუაშვილი და სხვ. 2024). „კა უკვდავი სულია, ბა - კი სულია ხორციელში“ (ცინცაძე „ქართული კაბალა“ 2018.); „მას ტანსა კა-ბა ემოსა“. (შოთა). დღეს კა-ბა ქართველი ქალის ტანისამოსია; დედა-მიწაზე კი ქალი ზოგადად მუდმივი სიცოცხლის მშობელია. პური = ქო-ბა-ლი (მეგ.); ხორ-ბა-ლი, ქო-ბა-ლი არის ხორციელი სულის მქონეთა საკვები, „შუმი“ კი ღმერთების წმინდა სასმელი ღვინო – რამაც შემდგომ უფრო სრულყოფილი სახე – „პური ჩვენი არსობისა“ მიიღო; ეს კი ხაზს უსვამს ადამიანის სულიერებას, რომ მას მხოლოდ პური და სასმელი ანუ საკვები ფართო მნიშვნელობით არ აკმაყოფილებს და მის პიროვნების არსს სრულად გადმოგვცემს. სამშობლოსა და თავის ბედზე დაღონებული ტერენტი გრანელი წერდა: – „არ ვესალმები ამგვარ დროებას, გრივალნი არხვეს სულის მიმოზებს, ახლა ვგრძნობ ცისფერ უსაზღვროებას და თანაც ვფიქრობ წითელ ღვინოზე. ეს ხმა, ეს ბედი ისევ ჩემია. სადღაც შორს ღმერთის აჩრდილი ცხოვრობს. და მხოლოდ ერთი გზა დამრჩენია დავდექე ქუჩაში და ვიმთხვოვრო... სწორედ დღეს არის საჭირო, რომ ხელოვნების ცხოველმა შუქმა გაანათოს ჩვენი ცხოვრების ბნელი კუნჭულები, ამოძრავოს ადამიანის შემოქმედება და თვალწინ გადაუშალოს საუცხოო სურათები სილამაზისა, სიმშვენიერისა და ჭეშმარიტებისა. უნდა მძლავრად ამატყველდეს ჭეშმარიტი ხელოვნება, თორემ ლამის ადამიანი მხეცად იქცეს უმაღლეს განცდათა მოკლებული და ბოროტების მორევში სავსებით გადავარდნილი... ვგრძნობ მსოფლიოს და უსაზღვროს ვეტრფი შენ გაიგებ ჩემს ამნაირ ტირილს, მე მაფიქრებს საქართველოს ბედი, მე განვიცდი ჩემს სამშობლოს ტკივილს... მე დამაქვს სევდა ჩვენი პლანეტის... მე მინდა ყველგან ვიყო როგორც ღმერთი“. „ღვინო, ძველი დაწმენდილი ღვინო უფლის სახელია წმინდა წერილში: „გაუმართავს ცაბაო უფალი ყველა ხალხს ამ მთაზე ნადიმს მსუყე კერძებით, ნადიმს ძველი ღვინით, ძვლის ტვინიანი მსუყე კერძებით, ძველი, დაწმენდილი ღვინით (ესაია წინასწარმეტყველი, (ბიბლია, 25,6.)(8,9),

ტრადიციულად ჩვენი ერის კვება გათვლილი იყო და არის არა მარტო შიმშილის დასაცხრომად, არამედ ორგანიზმის სრულყოფილი ფუნქციონირების უზრუნველსაყოფად. ყოველივე ამას, XX საუკუნის 70-ან წლებში ხაზგასმით აფიქსირებს ჩვენი სასიქადულო მამულიშვილი, პროფესორი გურამ ჩიტაია: „ამა თუ იმ ერისა თუ ეთნოსის ცხოვრებაში ტრადიციული კვება, მისი ეროვნული კულტურული ფასეულობების ერთ-ერთი მაჩვენებელია, მისი ხასიათისა და მენტალობის განმსაზღვრელია: გააზრებული რაციონალური კვება კი არა მხოლოდ ყოველდღიური მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად, არამედ ცნობიერებისა და აზროვნების უპირველესი პრობლემაა, რომელიც უძველესი დროიდან ადამიანთა საყრდენს წარმოადგენს“ (ჩიტაია 1971).

პურ-ღვინო = ღვინ დო ქობალ-ი ქართული სუფრის ლაზათი, სასურველი გარემო, სხვადასხვა კერძების სუფრაზე მიტანის ტრადიციული თანმიმდევრობა, სუფრაზე მოწოდებული სრულფასოვანი საკვები პროდუქტების გემო, გარეგანი ფორმა და ფერი, თავად სუფრის დიზაინთან, მრავალი სახეობის კერძისა და სათანადო (თეთრი, ცქრილა, ოქროსფერი, მომწვანო, წითელი, მუქი წითელი და ვარდისფერი) ღვინისა და ჭაჭის არაყის, ასევე სხვადასხვა ხილისა და თაფლის არაყის დაღვევის რიტუალთან, მაღალმთიან რეგიონებში კი სათანადო კერძისა და ღვინის მიღებასთან ერთად, ქმნის სასურველ განწყობას საკვების სრულფასოვანი ათვისებისათვის, სხეულის გარეგანი ფორმისა და განწყობის შენარჩუნების, ხალისიანი, სრულყოფილი სიცოცხლის, ბედნიერი თანაცხოვრების სიტკბოებისა და დღეგრძელობისათვის – „ჩვენ ვსაჭიროებთ ღვინოს! – ის იძლევა მხოლოდ უეცარ გამოჯანსაღებას, მოულოდნელ ჯანმრთელობას (ბიბლია, 35, 211)“. დასაბამიდან ერთიანი გულითა და აზრით სათაყვანებელი ჩვენი სამშობლო, დიდი კოლხეთი – ჩვენი ქვეყანა, სრულიად საქართველო – ქართველი ხალხის გულის სითბოთი მოყვანილი, მზეგამჯდარი ყურძნის მტკვნებიდან წმინდად ნაჟური ღვინისა და პურეულის (ღვინ დო ქობალ = პურ-ღვინოსი) – ქართული სუფრის, მეგობრობისა და მედიცინის ქვეყანა იყო, არის და დარჩება მრავალჟამიერ აწ და მარადის უკუნისი უკუნისამდე!

პურ-ღვინო = ღვინ დო ქობალ – ქართული სუფრა – სრულფასოვანი საკვებ-სასმელით, თავისი სულითა და გულით (ოჯახური ტრაპეზითა და სტუმარ-მასპინძლობით), მისი ძირითადი არსით, ყოველდღიური სიტკბოების, მარადიული სიცოცხლის ზეობის შეგრძნებაა და მასში ბედნიერი ცხოვრების დავანების მძაფრი სურვილია ჩაქსოვილი;

ქართული სუფრა ჩვენი ერის იდენტობისა და მისი ერთიანობის სიმბოლო – მისი სავიზიტო ბარათია!

გთავაზობ ქართული ტრადიციული სადღეგრძელოების რამდენიმე ნიმუშს: – დიდება და მარადიული ხსოვნა ქართველი ერისა და ჩვენი ოჯახების წინაპრებს, დიდება ღმერთს და მშვიდობა ჩვენ! დიდება და არ დავიწყებ ჩვენს გმირებს! ჩვენი გულწრფელი სიყვარული და პატივისცემა ქვეყნის დასაბამიდან თავისუფლებისა და სამშობლოს დაცვისათვის თავგანწირულ მამულიშვილებს!

მარადიული ხსოვნა თქვენი დიდებული გვარის ძირძველ დამფუძნებლებს და მათ ღირსეულ მატარებლებს, რომელთა სიცოცხლის გენი ჩვენში ბუდობს და სიყვარულით, სილაღითა და სიამაყით გააგრძელებს უსასრულო ცხოვრებას ჩვენს შთამომავლებში.

გთავაზობთ დედის – ჩვენი სიცოცხლისა და სიყვარულის მომნიჭებელი დიადი მზის სადღეგრძელოს. მინდა თქვენს ლამაზ დედებს ვუსურვო ბედნიერი და ხანგრძლივი სიცოცხლე მეუღლის, შვილების, შთამომავალთა და მეგობართა გარემოცვაში!

მშვიდობა და ერთიანობა მინდა ვუსურვო სრულიად საქართველოს, გამრავლება მის დალოცვილ და მადლიან ყველა კუთხეს, ქვეყნის სიყვარულით, სილაღით, მეგობრობითა და სტუმარ-მასპინძლობით მცხოვრებ ულამაზეს ხალხს.

ჩვენს წუთისოფელში, თქვენი სახით მინდა დავლოცო ქვეყნის თითოეული გვარის წარმომადგენელი, დაუღალავი სიყვარული ყოფილიყოს თქვენი და ვინც სუფრას არ ესწრება, მათი ოჯახების ცხოვრების მუდმივი თანამგზავრი. მშვიდობა მინდა ვუსურვო ჩვენს სამშობლოს, ლაღ შთამომავალთა მოდგმას და მათ მეგობრებს.

გაუმარჯოს გონიერი წარმომავლობის ძირძველ ადამიანთა მოდგმას მთელს მსოფლიოში; კაცთოყვარე ჩვენს ქართველ ერს, რომლის გენში დასაბამიდან ბუდობს ტოლერანტობის უმაღლესი გვირგვინი: „მზე დედაა ჩემი, მთვარე მამაჩემი, ეს ბრდღვიალა ვარსკვლავები და და ძმია ჩემი“! გაუმარჯოს ჩვენი ერის ნათელ მომავალს, ღვთისმშობლის წილხვედრ ქვეყანას, სრულიად საქართველოს და მასში მცხოვრებ ყველა ეროვნების ადამიანს!

დღეგრძელობა და ბედნიერება მინდა ვუსურვო ჩვენი სუფრის თითოეულ წევრს. გაუმარჯოს ჩვენს დღევანდელ შეყრასა და არმოშლას. საკუთარი თავის რწმენის, სილაღის, მეგობრობის, მათი გვერდით დგომისა და ბედნიერების განცდა, ქართული სიმღერისა და ცეკვის ემხი არ მოგაკლოთ ღმერთმა აწ და მარადის თქვენს ცხოვრებისეულ მარათონში!

მშვიდობიანი ზეცა, სიყვარული და სიხარულის განცდა არ მოაკლოს გამჩენმა ჩვენს პლანეტას! მშვიდობა და ურთიერთპატივისცემა სუფევდეს სახელმწიფოებსა და ერებს შორის! მშვიდობა აწ და მარადის დედამიწაზე!

ღმერთმა ნუ მოუშალოს სტუმრიანობა და პურ-ღვინო ჩვენს სათაყვანებელ ერს და ჩვენს ოჯახებს! მრავალჟამიერ, მრავალჟამიერ – თქვენი სიცოცხლე და სიყვარული უკუნისი უკუნისამდე – ამინ!

## ***Gvin do Qobal = Pur-Gvino – Georgian Supra*** **The Phenomenon of Our Culture and National Pride**

**M. Rogava**

**Health Center, University Geomed**

*Dedicated to the bright memory of my friend, a great internist doctor,  
Member of the Phasis Academy, **Khuta Pachkoria**  
Thank you for immaculate friendship!*

A long time passed before different bread products were made from wheat porridge. *Khor-ba-li, qo-ba-li* – (Megr.) *puri* ‘bread’ in Georgian, is the food for carnal beings with spiritual ‘ba’, i.e., people. The soul and blood-flesh of our ancestors were so much genetically saturated by the word *guri*, representing physical and psychological characteristics of human nature that baked round bread was called *gur(r)gvali* (Megr. ‘round heart’).

In Colchis, the word *diara* was the name of wheat and bread for all Georgian tribes. In modern Megrelian, whose vocabulary contains more than a million and a half words (Sh. Makatsaria, 2018), the word *diara* designates a get-together meal, a festivity ritual of people sitting at table. "Traditional nutrition in the life of a nation or ethnic group represents a hallmark of its national cultural values and determines its character and mentality: thoughtful rational nutrition is *not* only a means of satisfying everyday needs, but also the support of consciousness and thinking since ancient times."

The Georgian table is rich in ritual dishes. Throughout the country's history, the Georgian table has been a companion of the nation's life, both in times of prosperity and during hardships. The Georgian table is intended not only to satisfy people's nutritional needs, but also to strengthen the traditionally accepted etiquette (equality, kindness, junior-senior generation relations). At the same time, the Georgian table is an example of benevolent educational influence, openness, and directness. Furthermore, it serves and promotes wise eloquence, support in times of need, consolation, encouragement of those in distress, remembrance, and appreciation of the dead. It is the foundation for ensuring the lives of descendants and human solidarity, not only for those in need, but also for raising future generations and strengthening family morality.

The Georgian language transformed the phrase of *bread and wine* into one composite word – *bread-wine*, elevating it to the status of divinity. Historically, Great Colchis or all of Georgia is the country of pure wine, produced from sun-drenched grape clusters cultivated with the warmth of the people's hearts; also, it is the country of bread, and Medea – the cradle of medicine, which is, was, and will remain such for ever.

In Samegrelo, the ritual word *shuma*, expresses the consumption of wine, alcoholic beverages and their effects on the body, including the expected results. The Megrelian word *nashuma* designates 'intoxicated', and *shumili* – 'drunk', i.e., 'a person under alcoholic influence'. *Oshm-e* is the vessel used to take out wine from the *qvevri* or large clay pot; the ritual word *oshumsha meula* (Megr.) means 'going for a drink'. In Megrelian, *bi-ne-khi* is a *vine* – 'a sweet grape-bearing plant whose fruit produces *ghvino* (wine) after its alcoholic fermentation'. *Ojaleshi* is a vine that grows on trees. Like grapes, one variety of pear trees changes the internal color of its fruit in the process of ripening, called *Ghvin-ja* in Megrelian. During ripening, the white pulp of both *Ojaleshi* (vine) and *skhuli* (pear) becomes sweeter and darker like red wine. Furthermore, it turned out that the amount of phenolic acids in different species of grapes is also different. The highest amount is in *Ojaleshi* grapes: 1.1 mg per kg, while the lowest amount (0.09 mg) is in *Tsoli-Kauri*. Grape juice retains up to 10% of phenolic acids, but after alcoholic fermentation their amount in wine is almost doubled. Similarly, the fallen pear fruit begins to ferment into alcohol, which pigs eat in huge quantities as they cannot feel satiety.

For a Georgian man, a cellar or *nerchi* (Megr.) is a shrine of the family. Here he keeps the provisions for the entire year, which the word *nerchi* conveys perfectly. *Ne*, as said above, is the sweet juice of the first pressing. *Rchi* means 'to eat'. The land where the Colchian man grew his family provisions was called *Odabade* (Megr.), while the country was named *Dobadona*, or *homeland*.

Having grown and picked their own grapes, Georgians crush them (by hand and foot) in the wine cellar and pour this mess into large clay pots or "sun-pits" made and baked with great and diligent effort. The sun's rays, trapped and released in the grapes, are poured into the pot where they join and intermix with the power of love, starting an amazing movement of fermenting love between the sun and the earth. An attractive bouquet appears in this newly created body, saturated with the scents of life, which, after a certain period of time, changes into the divine and noblest living Georgian wine with its sparkling golden, red, dark red, pink, crimson, and white colors as well as with its distinctive aromas and a unique, incomparable taste. This unparalleled product created in the "Womb of the Sun" or the Georgian *qvevri* is rightly called "the sun of the Qvevri".

In its essence, a toast pronounced at table is a mystical phenomenon. Subconsciously, every Georgian believes in the presence of the divine power in him/her. Therefore, a toast has the function of prayer and blessing. Here are some examples of traditional Georgian toasts: Glory to God and peace to us! Glory and eternal memory to the ancestors of the Georgian nation and our families, glory and eternal memory to our heroes! Our sincere love and respect to all those who, from the very beginnings, did not hesitate to sacrifice their lives in defence of our freedom, the happiness of future generations, and our homeland!

I propose a toast to the great sun, the giver of our lives and love – to our mothers! I would like to wish your beautiful mothers a happy and long life surrounded by their spouses, children, descendants, and friends.

Long live the world's indigenous people of intelligent origin; long live our philanthropic Georgian nation, whose genes keep the highest crown of tolerance since the beginnings: "The sun is my mother, the moon is my father, these bright stars are my sisters and brothers!" Long live the bright future of our nation, the land of the Mother of God, the whole of Georgia, and the people of all nationalities living there!

I would like to wish longevity and happiness to each member of our table. To the representatives of each family of the country and their founders. Glory to our present gathering and many gatherings to come. May God not deprive you of the feeling of self-belief, freedom, courage, friendship, and the feeling of happiness and devotion to your friends! May God *not* deprive you of the spirit of the Georgian song and dance, now and forever in your life marathon!

With its full-fledged food and drink, its soul and heart, and its basic essence, the Georgian table – *bread-and-wine = ghvin do qobal* (Megr.) embodies the feelings of daily sweetness, supremacy of eternal life, with a strong desire of a happy life woven into it! *The Georgian table is the symbol of identity and unity of our nation - its identity card!*

<sup>1</sup> საკვები უნდა იყოს თქვენი წამალი და წამალი – თქვენი საკვები (ჰიპოკრატე).

<sup>2</sup> აღნიშნულთან დაკავშირებით უნდა ითქვას, რომ მეგრულში იდენტურ სიტყვას *გინი* 'ზბოს' მნიშვნელობა აქვს.

<sup>3</sup> სვანურში იგივე ფუძე *შუმ*, განსხვავებული სემანტიკით გვაქვს. იგი 'შეუღარებელს' ნიშნავს, მაგ.: *შუმ ამ ხარ* = შეუღარებელი რამ არის.

<sup>4</sup> ამის შესახებ სხვა მოსაზრებებია ცნობილია.

<sup>5</sup> ზარდაგი – მოყვითალო, ოქროსფერი.

<sup>6</sup> მარგალის ეტიმოლოგიასთან გამოთქმული ახალი შესხედულება იხ. ა. მესხი, „მიჯაჭვული ამირანის ლინგვო-კულტუროლოგიური ქსელი, თბილისი, 2024, გვ 182-186,312,316;.

<sup>7</sup> აღნიშნული სიტყვები დღევანდელი მეგრული მნიშვნელობით შეიძლება ასე გავიგოთ: მთა მაღალია, ღმერთი მაღალია, მაგრამ სამშობლო ყოველთვის ახლოსაა.

## ლიტერატურა:

1. ბარისაშვილი გ. - მევენახეობა-მეღვინეობის ლექსიკონი, მეორე დამუშავებული გამოცემა, თბილისი, 2016.
2. ბრეგაძე ნ. -საქართველო მიწათმოქმედების დამოუკიდებელი კერა. „სამშობლო“, თბილისი, 2004, გვ. 198-206.
3. გოცირიძე გ. -კვების ხალხური კულტურა და სუფრის ტრადიციები საქართველოში“. თბილისი, 2007.
4. თორაძე ვ., თორაძე ნ. „საქართველოს მართლმადიდებელი ეკლესიის ისტორია“. თბილისი, 2006.
5. კეკუტია კლ. [www.odjaleche.ge](http://www.odjaleche.ge) Village Salxino Martvili, 3100 Georgie.
6. მაქაცარია შ. - თანამედროვე მეგრულში სიტყვა „სამშობლოს“ შესატყვისი ტერმინის დადგენისათვის, ჟურნალი „მიჯნა“, №3 (11) 2018 წ.
7. მიქელაძე მ. - ვახისა და ღვინის ღვთაებრივი არსი, თბილისი, საქართველოს ეროვნული მუზეუმი, 2021.
8. მესხი ა. - მიჯაჭვული ამირანის ლინგვოკულტუროლოგიური ქსელი, „მწიგნობარი“, თბილისი, 2024. გვ 182-186;312;316.
9. როგავა მ. - აგროსამედიცინო ბიოტექნოლოგიები პრევენციულ მედიცინაში. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXF“, 2006, №3, გვ. 121-126.
10. როგავა მ. - გულის ორიგინალური ანატომიური და ჰემოდინამიური მოდელირება. *მზის ღმერთის გული – მითოლოგიურ-ისტორიული ესსე*. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2007, № 1-2, გვ. 88-92.

11. როგავა მ. - პრევენციული მედიცინა აგროსამედიცინო ბიოტექნოლოგიურ ჭრილში და საქართველოს აბორიგენულ კულტურათა მიმოხილვა. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2012, №1-4, გვ. 81-95.
12. როგავა მ. - Homo sapiens-ის გონი – გულისა და თავის ტვინის ერთობლიობა, „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2012, №1-4, გვ. 109-134.
13. როგავა მ. - გულის არსისა და ფუნქციის ზოგიერთი საკითხი მათემატიკურ-ჰემოდი-ნამიური მოდელირების ფონზე, „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2013, №1-4, გვ. 70-88.
14. როგავა მ. მაისაია ი., ბოჭორიშვილი თ. - ძირითადი საკვები კულტურები და ტრადიციული კვების კავშირი მოსახლეობის ჯანმრთელობასთან, „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2015, №1-4, გვ. 42-60.
15. როგავა მ., მაისაია ი., ბოჭორიშვილი თ., კაპანაძე ქ. - დასავლეთ საქართველოს – სამეგრელოს რეგიონის ძირითადი სასოფლო-სამეურნეო კულტურები XVII საუკუნიდან XX საუკუნის ჩათვლით, სამთო-კლიმატური მახასიათებლები, ფლორა და ფაუნა, მოსახლეობის ცხოვრება-საქმიანობა და კვების თავისებურებები. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2018, №1-4, გვ. 29-77.
16. როგავა მ., მაისაია ი., სადუნიშვილი თ., ტოგონიძე მ. - ჯანსაღი კვება ჯანმრთელობის საწინდარია – პური ჩვენი არსობისა. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2022, №1-4, გვ. 22-47.
17. სონღულაშვილი ჯ. - საქართველოს მევენახეობა-მეღვინეობის ისტორიისათვის. წიგნი II, *მეცნიერება*, თბილისი, 1974, გვ. 127-131.
18. სულხან-საბა ორბელიანი. ქართული ლექსიკონი. II ტომი, 1993 წ. გვ. 260.
19. ფრუიძე ლ. - მევენახეობა და მეღვინეობა საქართველოში (ეთნოგრაფიული მასალების მიხედვით). რაჭა, წიგნი II, თბილისი, გვ. 246-250.
20. ქართული ენის განმარტებითი ლექსიკონი. აკად. ა. ჩიქობავას რედაქციით, თბილისი, 1986.
21. ქოქრაშვილი ზ. - ქართული ფენომენი – ღვინო და ღვინის ღვთაება ბადაგონი, ლექსიკონი. მეორე გამოცემა, თბილისი, 2008.
22. ღლონტი თ. - ქართული ტრადიციული სუფრის ფენომენი, „ავტოგრაფი“, თბილისი, 2021.
23. ხარაძე მ., ვანიძე მ., ჯაფარიძე ი., კალანდია, გ. არძენაძე მ. - ზოგიერთი ქართული ავტოქტონური ღვინის ფენოლოგიური მუხებების დახასიათება, *მოამბე*, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია, ტომი 14, № 4, თბილისი, 2020, გვ. 80-88
24. ჯავახიშვილი ივ. - საქართველოს ეკონომიური ისტორია, წიგნი I, ტფილისი, 1930.
25. „ველური, ანუ გარეული ვაზი და მისი ქართული სახელები“. თხზულებანი თორმეტ ტომად, ტომი V, საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემია, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, 1986. გვ. 310-311.
26. “Human” 2004 \_ “Человек, полный иллюстрированный путеводитель под редакции Роберта Уистона, Ч-39, М.: АСТ: Астрель, 2005. (издержки, стр. -394)\_ 512 с: ил.
27. <https://github.com/cdli-ghipproto-coneiform-sifnis/biob/main/arcsgns/NUN-b.jpg> (wvdoma4. 12. 2013)
28. პ. კოლუაშვილი, ი. არჩვაძე, გ. თალაკვაძე - მარადიული ქართული სოფელი, გამომც. „მერიდიანი“, თბილისი 2024 წ. გვ. 100-101..
29. ა. ცინცაძე - ქართული კაბალა. 2019; „საუბრები ჰემარტრიაზე“ 2023.
30. კლ. სამუშია - „ხემხვაიე“ და „ხემხვაი“, წიგ, „კოლხთა ნაფუძვარზე“, თბ. 2001, 36-38.
31. თ. კანდელაკი - ვაზი სიცოცხლის ხე, გამ. „ქართული ღვინის ასოციაცია“, თბ. 2014; 10.
32. ფრიდრის ნიცშე, - ესე იტყოდა ზარატუსტრა, თარგმანი ერეკლე ტატიშვილის, თბ. 1993 წ.
33. „ზუგდიდი – წარსული და თანამედროვეობა“, გამ., ივერიონი“ თბ. 2015. გვ. 303-309, იდეის ავტორი ვ. კვარაცხელია, რედაქტორთა საბჭოს თავჯდომარე – ნ. ჭითანავა).
34. „ბიბლია“ ორ წიგნად 1990 წ.

## Era of Inhibition Strategy and Nanomedicine, New Pandemic of Oldest Coronavirus. Fundamental Basis, Future of Prevention and Treatment

G. Sukoyan<sup>1</sup>, N. Khvitia<sup>2</sup>, M. Rigava<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*International Center of Introduction of New Biomedical Technology (Assigned of NV Karsanov Scientific Centre of Introduction of New Biomedical Technology), Tbilisi, Georgia;*

<sup>2</sup>*Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

<sup>3</sup>*Clinic Helth Center, Geomed University*

**Key words:** nanoparticles, air pollutants, SARS-CoV-2, Covid 19, immune response pathological mechanism

Globally, it is estimated that 3.17 million deaths due to lower respiratory infections in 2017 (that is, 5% of all deaths globally in that year) the number that could increase to 4.4. Million per year by 2040 [1-2] and 1.4 million from tuberculosis alone worldwide. More than 90% of COPD deaths occur in low and middle-income countries [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report]. Asthma is a chronic inflammatory airway disease of increasing prevalence, which affects roughly 26 million people in the U.S. and 300 million worldwide [3]. The COPD prevalence in Georgia was about 365 in 100000 vs 85 in official statistics [4], and its prevalence in Telavi (Khakheti region of Georgia) appeared to be 1.9 times higher than the countries official data [4]. The severe acute respiratory infection (SARI) causes substantial mortality and morbidity in Georgia, nonetheless of multi-pathogen infectious etiology, and riches of about 1% of SARI cases during 2015-2017 years [8]. The Global Burden of Disease (GBD) 2015 study also estimated that, in 2015, 1.2 million people died from kidney failure, an increase of 32% since 2005 [8]. Prevalence of chronic disease, such as diabetes mellitus, hypertension, congestive heart failure, COPD, GBD and older age, as a result, became the high risk factors of negative prognosis of COVID<sup>1</sup>-19 complications. To say nothing about non-displaceable problem of antimicrobial resistance (AMR) and antiviral drug resistance (resistance has developed to most antivirals including antiretroviral drugs), besides a lot of many for WHO plans, reports and initiatives (Global Action Plan<sup>1</sup> 2015 on AMR during the 2015 World Health Assembly and committed to the development and implementation of multisectoral national action plan). The Interagency Coordination Group on AMR submitted its report “No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections” to the UN Secretary-General in April 2019; and from 2020, called the World Antimicrobial Awareness Week. Lack of progress in of overcoming of antimicrobial and antiviral resistance Big Biopharma from the 2010 years appeared to replace by creating vaccines using recombinant proteins, or DNA/mRNAs nanoparticles (NP).

The routine monitoring of infections etiologies associated with SARI showed that the proportions of cases positive for influenza varied widely between country and season, from 2.1% in Armenia in 2011-2012 to 100% in Albania in 2009-2010 [5-6]. The 2017-2018 flu season public health officials estimate that 900,000 Americans hospitalized and 80,000 died from the flu and its complications. For comparison, the previous worst season from the past decade, 2010-2011, saw 56,000 deaths from, 30,000 Americans die in typical season. Along with the pneumonia it spawns, this year’s epidemic may be killing 4,000 people every week or at the peak of the swine flu of the circulating particularly virulent strains of the influenza virus, A(H3N2), in 2009, which swept the globe in 2009-2010, sickened 60.8 million Americans, hospitalized 274,304 and killed 12,469 [7]. In addition, most of the vaccine produced was mismatched to the circulating A(H3N2) subtype which reflect the problems in special biology of the influenza virus and the methods by which vaccines are produced.

Above mentioned problems despite all efforts closely correlated with extremely high in many parts of the world, and air pollution-associated premature deaths for urbanized areas, particularly linked to the presence of airborne nano-sized and ultrafine particles and killing close to 5 million people a year, and harming billions more [Health Effects Institute. State of Global Air 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 31]. <https://www.stateofglobalair.org/report>]. For example, using 2008 UK mortality data, human-made particular matter (PM) less than 2.5  $\mu\text{m}$  (PM<sub>2.5</sub>) exposures of the UK population was cautiously estimated

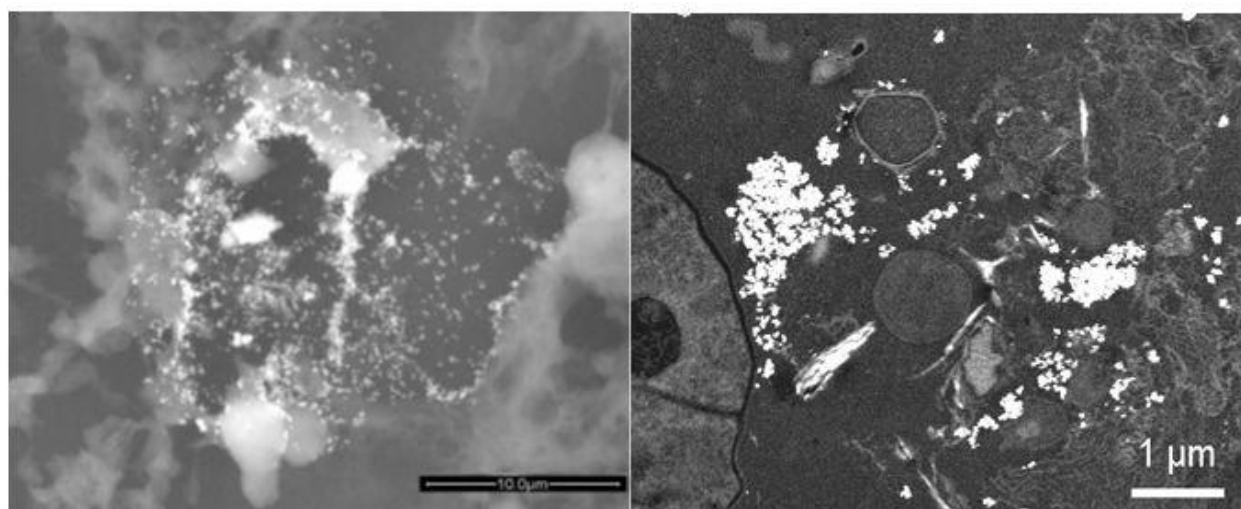
to cause the loss of 340000 years of life in 2008, equivalent to 29000 deaths [8-10] and is a very big problem for the human health in the world [11-15]. Ambient (outdoor air pollution) in both cities and rural areas estimated to cause 4.2 million premature deaths worldwide in 2016. Some 91% of those premature deaths occurred in low- and middle-income countries, and the greatest number in the WHO South-East Asia and Western Pacific regions (WHO report May 2018). According to information of WHO May 2016, Georgia defined as a number one in the world, due to mortality rate attributed to the air pollution (indoor and outdoor) and it is 292 person per 100 000 [WHO 2016b) and often exceeds the norms for 2-3 times (the Georgia uses norm that is higher than the recommendations by WHO standards). Ambient air quality in many Georgian cities has deteriorated, and people in Tbilisi, Kutaisi, and Batumi are exposed to dust, carbon monoxide, nitrogen, sulfur dioxides that exceeds the maximum allowable concentrations and WHO standard (data of WHO, 2016). Numerous epidemiological evidence suggests that both fine and ultrafine PM are associated with allergy and asthma, indicating that small particle size ( $\leq 2.5 \mu\text{m}$  and  $\leq 0.1 \mu\text{m}$ , respectively) is an important factor when considering toxicology of PM [17]. The relationship between air fine pollution exposure is closely correlated with population mortality [11-16] and COVID-19 mortality [17] and COVID-19 mortality and infectivity in England [11], Italy [18], France [19], Taiwan [20]. In according with Cambridge University, individual-level models further indicate that an increase of  $1 \text{ m}^3$  the long-term average of  $\text{PM}_{2.5}$  was associated with an increase of 12% in COVID-19 cases in England. A comparable effect was observed for  $\text{PM}_{10}$ , whereby a one-unit increase was associated with an approximately 8% increase in COVID-19 cases [UK Government, 2019; 7-8]. Some 73% of the population is estimated to be exposed to high levels of particulate matter ( $\text{PM}_{2.5}$ ), another 27% are also exposed to air pollution, but at low level [11-13]. The larger particles ( $1\text{-}10 \mu\text{m}$ ) remain trapped in the upper airways (trachea and bronchi), where the epithelial lining is thicker and cells are blanketed by protective mucus [fig. 1, 14-16]. Epidemiological Human studies show that exposure to ultrafine particles ( $< 2.5 \mu\text{m}$ ) in the air increases pulmonary morbidity and mortality [11] and suggesting direct microbial pathogenic transmission through the air and increased opportunity for infection in highly polluted areas (fig 1A). Inhaled NPs (PM before  $1 \mu\text{m}$ ) directly induce airway inflammation by promoting release of pro-inflammatory cytokines and chemokines from the lung epithelial cells or had further translocated to the interstitium, and accompanying immune cells including those recruited systemically [17-18]. Approximately 80% of 0.5-, 3-, and  $10\text{-}\mu\text{m}$  particles could be retrieved with the macrophages, whereas only approximately 20% of nanosized 15–20-nm and 80-nm particles could be lavages with the macrophages. Particles  $< 500 \text{ nm}$  have greater overall lung deposition, while PM  $< 1 \mu\text{m}$  grain size coarse particles are deposited in the nose and the throat, where gas exchange takes place with the blood circulation and its fractional deposition in the alveolar region  $\sim 50\%$  of its range in the airway [19-21]. The efficacy of this clearance mechanism depends highly on the efficiency of alveolar macrophages to “sense” deposited particles, move to the site of their deposition, and then phagocytize them. This process of phagocytosis of deposited particles takes place within a few hours, so by 6–12 hr after deposition essentially all of the particles phagocytized by alveolar macrophages. Because interstitial translocation of fine particles across the alveolar epithelium is more prominent in larger species (dogs, nonhuman primates) than in rodents [22], it is reasonable to assume that the high translocation of NPs observed in rats occurs in humans as well. In particular, 50–100 nm vesicles demonstrated receptor-mediated transcytosis (albumin-binding proteins) via caveolae [epithelial cells contain a 10000-30000 caveolae/cell and diameter range from 50 nm to 10 nm) indentations of the plasmalemma and are coated with the caveolin-1 protein [23]. Those larger than 300 nm were absent from blood and no detected in heart and lung tissue. Normally, for coarser dusts encountered in work environments, the proportion of dusts deposited in the alveolar region increases as particular diameter decreases, reached a maximum value of about 20% for 3-micrometere particles. The retention half-time of solid particles in the alveolar region based on this clearance mechanism is about 70 days in rats and up to 700 days in humans, and that [24]. It has been reported that human alveolar macrophages treated with  $\text{PM}_{2.5}$  express high levels of M1-associated cytokines (IL-12, IFN- $\gamma$ ) and low levels of M2-associated cytokines (IL-4, IL-10 and IL-13) [25-31]. Cytokines, like diesel exhaust particles, one of component of urban ambient  $\text{PM}_{2.5}$  [28-30], can both induce neutrophil, T cell and eosinophil migration to the lungs and other tissues, and on their own, migrate to the lung, exhibiting higher cell activities, releasing more inflammatory cytokines and chemokines *via* the TLR/COX-2/NF- $\kappa\text{B}$  pathway [30]. Moreover, it was demonstrated that  $\text{PM}_{2.5}$  exposure dampens pneumococcus-induced chemokine and C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10, also known as Interferon gamma-induced protein 10), by inhibiting the activity PIK3/Akt and MAPK pathways [31-35]. Unlike larger particles, NPs

can reach the cell mitochondria and cell nuclei of these organs, which in turn cause DNA mutation and induce major structural damage and cell death [36]. The interactions between inflammatory cells and cytokines can damage lung cells synergistically. The acute (within 24 h) single-dose (15-30  $\mu\text{g}$ ) intratracheal instillation of diesel exhaust (a relevant type P2.5) in mouse, causes lung inflammation. These inflammation characterized and coupled with the increases total proteins (a marker of epithelial permeability), and oxidative stress, increases of level of IL 6 in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid at 18 h (not at 4 or 24 h), reduces clotting times, and increases intravascular thrombin formation, and accelerated carotid artery thrombosis [37-38]. The residual oil ash and urban air particles from Buenos Aires produced acute pulmonary injury in mice, and accompanied with neutrophilic inflammation, a rise of superoxide ions generation and production of TNF  $\alpha$  [39]. In another study was shown that harvested by instilling PM<sub>2.5</sub> suspension into the trachea of Wistar rats leads to remarkably lower phagocytize rate and phagocytic index [25], increases the number of neutrophils, eosinophils [26], T cells and mastocytes in bronchoalveolar lavage fluid, occurs deterioration to promote inflammation M1 polarized alveolar macrophage in comparison to primary inhibit inflammation M2 polarized alveolar macrophage [27-28]. The significant strong correlation between the spread of SARS-CoV-2 and COVID-related mortality were observed in northern Italian regions (Lombardia, Veneto and Emilia Romagna) with high levels of air contagiousness of small PM number, and with the historical averages (last 30 years) of their minimum temperatures [40]. No significant correlation with PM<sub>10</sub> found in the same long periods [41]. However, 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for PM<sub>2.5</sub> and 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for PM<sub>10</sub> are plausible thresholds beyond which particulate pollution clearly favors the spread of SARS-CoV-2 [9, 41-42]. Since SARS-CoV-2 is correlated with historical minimum temperatures and high level of PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub>, health authorities are urged to monitor pollution levels and to invest in precautions for the arrival of autumn, and creating awareness campaigns for the recirculation of air in enclosed places and to avoid exposure to the cold.

The most questionable and speculative scientific research in the last period is development of first of action of nanoformulation's, nanomaterial's, nanoparticle (NP)s and introduction nanomedicine and nanotechnology in our life in XXI-st century. We live surrounded by NPs, for example, a normal room can contain 10,000 to 20,000 NPs per  $\text{cm}^3$ , whilst these figure can reach 50,000 NPs per  $\text{cm}^3$  in a forest and 100,000 NPs per  $\text{cm}^3$  in urban streets [Institute of Occupational Medicine. Nanoparticles: An occupational hygiene review Research report 274. Edinburgh. 2004]. The primary, normal production of NPs, are a hundred to ten thousand times smaller than human cells and are similar in size to large biological molecules ("biomolecules") such as enzymes and receptors. For example, hemoglobin, the molecule that carries oxygen in red blood cells, is approximately 5 nm in diameter, DNA - 2.5 nm, while a quantum dot is about the same size as a small protein (<10 nm) and some viruses measure less than 100 nm. "Devices" smaller than 50 nm can easily enter most cells, while those smaller than 20 nm can move out of blood vessels as they circulate through the body. As many proteins are smaller than NPs, major a bulk of proteins or other biomolecules, such as organic compounds, carbohydrates, and lipids could be nonspecifically adsorbed on the surface of NPs immediately after their *in vivo* administration, and could accumulate on the surface of NPs, which are dynamically formed *in vivo* and undergo changes in composition over time. Time-dependent corona formation defined by the Vroman effect [43-44], which explains how fibrinogen at the surface of materials may be replaced by other high-affinity proteins. This weakly bound layer is called a "soft" corona, while the strongly bound layer is called a "hard" corona [24-26]. The composition of soft and hard corona is affected by many factors, such as the surface characteristics, biological environment around NPs, times of exposure, and physiochemical properties of NPs. Protein corona formation is highly related to the functionality and activity of NPs in either a positive or negative manner [27]. Which of the strongly or weakly bound proteins influences the biological functions of NPs is still unclear. Weber et al have suggested the role of hard corona proteins, such as immunoglobulin G and clusterin, in the internalization of NPs into cells [28]. Because of their small size, nanoscale such "devices", "nanochip" and viruses in nanoscale range can readily interact with biomolecules on both the surface of cells and inside of cells, gaining access to so many areas of the body, control our place, temperature etc., they have the potential to detect disease and deliver treatment in new ways.

Although the mechanism of nanomaterial penetration is not fully understood, it is believed that NPs can be absorbed by lung cells and induce local effects, leading to long-term consequences of airway inflammation, bronchitis, asthma, emphysema, lung cancer, neurodegenerative diseases, and cardiovascular effects [29]. The air-blood barrier at the alveolus consists of type 1 epithelium and

surfactant-producing type II cells, which secrete lung surfactant to prevent alveolar collapse [30]. This barrier, measuring 0,1-0,2  $\mu\text{m}$ , is the most permeable barrier in human body, and  $\text{PM}_{0.1}$  (100 nm in diameter) partially penetrate the body through the alveolar-capillary membrane, which separates air from the blood stream, can reach the lower airways and gain access enter deep into the bronchial and even alveolar regions. Thus, widely accepted, that NPs in range 100 nm induce systemic effects over the its ability to cross alveolar air-blood barrier and contact with the epithelial fluid lining (ELF) come into close proximity of host defense mechanisms and immune cells, that can be cause of cardiorespiratory morbidity and mortality [29, 35-43], while mechanism driving this effects remain unclear. Innate immune mechanisms such as the mucociliary escalator is the first line of defense removing deposited NPs to maintain relative lung mucosal “sterility” [43-44]. The clearance of insoluble NPs < 260 nm from alveoli is mediated by macrophage phagocytosis and endocytosis, that follow are regulated by clathrin-coated pits, caveolae and scavenger receptors (SR) including SR-A, a process under routine surveillance by 12–14 alveolar macrophages in each of the 500 million alveoli [32, 41, 43-45]. The inspiratory expansion and expiratory contraction of lung alveoli leads to the opening and closing of the caveolae. These openings measure between 40 and 100 nm and can transport macromolecules including NPs across the alveolar-capillary barrier [45-46]. A reactive NP surface can further propagate chemical interactions between NPs and cellular plasma membranes by inducing lipid peroxidation at its interface leading to membrane permeability change and further compromising the host immune response [39]. Internalization of NPs in the membrane bound vesicles was an energy-dependent process. This pathway leads to particle trafficking via non-degradative/non-acidic vesicles, and in rapid localization of NPs on the periphery of the nucleus [44]. Further, particle tracking suggested that non-acidic vesicles undergo long-range displacements along microtubules at a much lower frequency compared to that of endo/lysosomal vesicles originating by clathrin-mediated endocytosis [44-45]. A distinct fusion and budding pattern also observed with non-acidic vesicles. A prolonged retention time near the nucleus that was due to the slower transport and non-acidic nature of non-acidic vesicles following non-clathrin- and non-caveolae-mediated endocytosis, may further enhance delivery to the nucleus [45]. Clearly, the real scenario is more complex, often involving several pathways, some of which are independent of size (e.g., macropinocytosis). It is worth pointing out that the most effective nanoscopic vector to exploit endocytosis (the virus) does not come in one size.



*Figure 1A. Nanoparticles of lead compound located in lung where patient was affected by multiorgan granulomatosis (left), and scanning transmission electron micrograph of ceria nanoparticles exposed to clearing sludge (high-density cerium oxide nanoparticles are bright) (right) [23].*

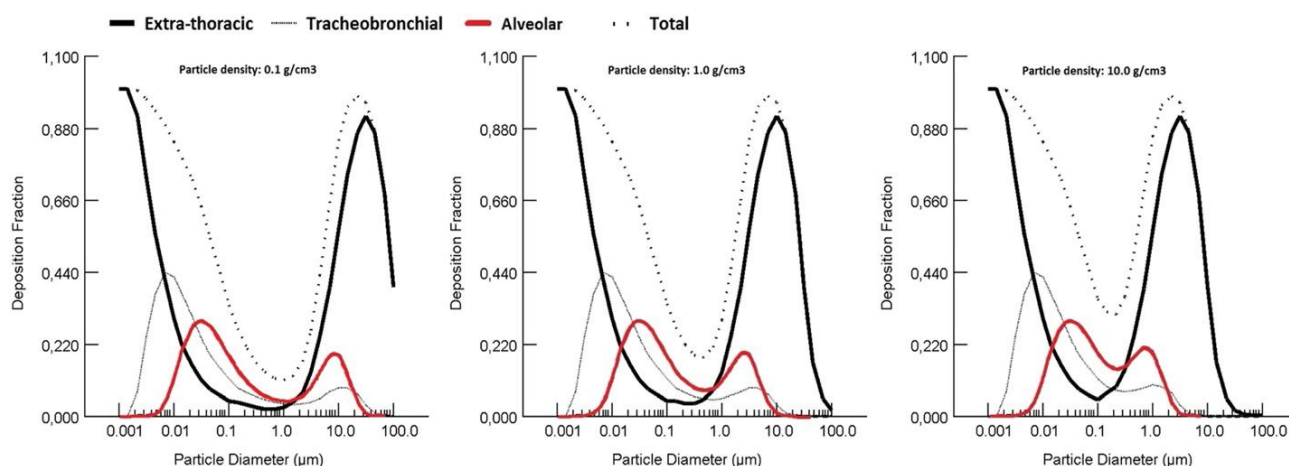


Figure 1B. Deposition of particles in different regions of the lung depends on particle size and density. Particle size ranges from 1 nm - 100  $\mu\text{m}$ , particle density tested: 0.1  $\text{g}/\text{cm}^3$  (a), 1.0  $\text{g}/\text{cm}^3$  (b) and 10.0  $\text{g}/\text{cm}^3$  (c) (Simulation made in Multiple Pathway Particle Dosimetry Model V2.1 Copyright ARA 2009, based on human oronasal-normal augmenting breathing). In the alveolar region, the deposition is the highest for NPs with a primary or agglomerate particle size between 10 nm and 100 nm, regardless of the density. For particles with a primary or agglomerate size between 100 nm and 1  $\mu\text{m}$ , the (agglomerate) density influences the deposition in the lungs: in this size range particles/agglomerates with a higher density will deposit more efficiently in the alveolar region compared to particles/agglomerates with a lower density [24-26].

It will be taken into account that susceptibility to NPs between humans and rodents is very difference and such differences is very important the results of preclinical models to human disease, which included that the olfactory mucosa represents 5% of the total nasal mucosa in humans as opposed to 50% in rats [25, 46-48]. While in human blood mechanisms of immune resistance are highly prevailed, tolerance mechanisms dominate for the defense against pathogenic microorganisms in mouse blood. Discrepancies in both innate and adaptive immunity, included balance of leukocyte subsets, defensins, Toll receptors, inducible NO synthase, the NK inhibitory receptor families subsets, the B cell and T cell signaling pathway components, Thy-1, gammadelta T cells, cytokines and cytokine receptors, Th1/Th2 differentiation, co-stimulatory molecule expression and function, Ag-presenting function of endothelial cells, chemokine and chemokine receptor expression and differences to maintain oxidative homeostasis considered.

There is no concrete evidence to support this scenario for NPs penetrate the upper healthy skin layers and enter underlying tissue, however there are indications that such particles can accumulate around the hair roots, in the so-called hair follicles and sebaceous glands and exploited for the development of NP-based cosmeceuticals, transdermal drug delivery and vaccination systems [49]. During hair growth, these follicles are open: this would provide a route for NPs to reach deeper layers, and for example, the components of particle-free lotions that have been rubbed in are completely absent in the hair follicles after 7 days, but that the number of particles in the nanoparticle-containing lotion only dropped by half. The polystyrene NPs of 20 nm diameter presented much higher follicular deposition than particles of 200 nm diameter, minoxidil-encapsulated NPs of 40 nm diameter found to be superior to particles of 130 nm diameter in the context of facilitating transdermal drug penetration through the skin of hairy guinea pig. No uptake into the blood (translocation) through healthy skin has demonstrated. Neuronal transport of NSPs along sensory skin nerves established for herpes virus. After passing through the skin - especially broken skin—the viruses transported retrogradely along dendrites of sensory neurons to the dorsal root ganglion, where they remain dormant until a stress situation triggers antero-grade translocation along the dendrites back to the skin [50]. Future studies need to determine whether and to what degree such translocation along sensory skin neurons also occurs with NPs penetrating the epidermis. For effective pilosebaceous drug delivery, one of the suggested strategies is that a volatile organic solvent like ethanol used to dissolve and remove sebum from the follicular duct. The percutaneous absorption of pyridostigmine bromide with excised rat skin found to be maximum with the application of ether, ethanol, dimethyl sulfoxide, or propylene glycol, and in contrast. The question arises of copying recommendations for the breakdown of protein compounds and the use of 70% ethanol in all disinfectants and sanitizers will accelerate or slow down the penetration of SARS-Cov-2 and others viruses?

NPs must be larger than 10 nm to avoid the renal filtration barrier and in diameter greater than 200 nm will activate the complement system and quickly removed from the blood stream, accumulating in the

liver and spleen, but did not rich bone marrow [47-52]. In a study with both gold and titanium dioxide NPs, passive transport into RBCs was only possible at sizes less than 200 nm, though less than one particle per cell observed [53]. The smaller particles (60 and 100 nm) at concentration of 10 to 100 mg/ml, triggered more release of cytokine TNF- $\alpha$  in RAW264.7 cells when compared with control. However, the 200 nm-sized NPs did not trigger significant release of TNF- $\alpha$  up to concentration of 300 mg/ml [54-58]; thus, smaller NPs have larger surface area and higher percentage of molecules exposed on particle surface to interact with surrounding biomolecules. When NPs adhere to the cell membrane of endothelial cells, they induce the expression and release of inflammatory factors (such as IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ ) [58-60], promote adhesion of monocytes to endothelial cells, further differentiation into macrophages, impair lysosomal function, and penetration of the blood vessel walls. One way of targeting NPs to macrophages is to endow the NPs with a ligand that binds to specific receptors on the macrophage surface. An appealing candidate in this regard is the scavenger receptor, the principal receptor responsible for endocytosis of foreign objects and for mediating the influx of modified lipids into macrophages, promote abnormal hydrolysis of triglycerides, coagulation functions and brinolysis, which aggravates the formation and instability of arterial plaque, leading to atherosclerosis [60-62]. In the inflammatory state, vascular smooth muscle cells, dendritic cells, and mast cells also may produce foam cells. NPs activate neutrophil elastase, which degrades elastin and various collagens, damaging vascular endothelial cells (VECs) and basement membranes [61-63].

The about 100 nm-sized nanoparticles (including SARS-CoV-2, Astra Zeneca, Pffaiser BioNTech, Moderna vaccines and etc) even in registries for human poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) in about 2.5-fold higher uptake in comparison to 1mm-sized and 6-fold more uptake if compared to the large-sized microparticles 10 mm microparticles [64]. Cell type also decides the maximum size for NPs that can be taken in. For example, hepatic cell lines, namely, Hep G2 and Hepa 1–6 can internalized NPs of sizes 93 and 220 nm whereas other cell lines such as HUVEC, HNX 14C, and ECV 30 efficiently internalize particles much larger in size, up to 1mm, even though grown to full confluence. Further, the internalization of NPs of diameter 100 nm, an aspect ratio of 3, was significantly lower than the larger NPs of a diameter of 150 nm with the same aspect ratio. This high uptake attributed to multivalent cationic interactions with cells due to the higher-aspect-ratio particles as they contribute larger surface areas for contact with the cell membrane. Size of the particles is one of the most significant factors in the process of uptake of NPs by mucosal and epithelial tissue, followed by intracellular trafficking [55]. Small-size NPs (~100 nm) have been observed to have more than 3-fold greater arterial uptake compared to large NPs (~275 nm) in an *ex vivo* canine carotid artery model [32]. Even small size differences may be of influence for the actual distribution and thus bioavailability, and below 100 nm charge and composition were more important.

Exposure to high aspect ratio particles (e.g. carbon nanotubes, titanium nanobelts, cellulose nanofibers), as well as certain metallic particles (e.g. Si), results in inflammasome activation and the induction of proinflammatory cytokine interleukin (IL)-1 $\beta$ . These particles, as well as certain cationic and carbon-based particles, can exaggerate endotoxin-mediated inflammation [65]. Depending on their size, internalized by APCs via different pathways, including both pino- and phagocytosis, and even utilized multiple routes to take up the same types of NPs [66-67]. Several studies reported that smaller particles (20–200 nm) elicit stronger immune responses than their larger counterparts [66-67, 68-71]. For example, Plebanski and her group [72] conducted a series of studies to demonstrate that 40–50 nm polystyrene particles induce potent CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell responses and do so more efficiently than their larger (> 500 nm) counterparts. In contrast, particles > 500 nm in size were more active in inducing interferon (IFN)- $\gamma$  and antibody responses [67, 68-70]. Several studies demonstrated that small (< 100 nm) nanoparticles quickly travel to the draining lymph nodes (LNs) after intradermal injection and effectively target LN-resident dendritic cells (DCs), B-cells, and macrophages [69, 73]. These data suggested that large particles depend on interaction with and uptake by tissue-resident APCs, while smaller particles utilize both cell-associated migration and lymphatic drainage, thus providing better antigen presentation [71-74]. “Nanoparticles were observed to lodge in the cytoplasm and caryoplasm of pulmonary epithelial and mesothelial cells” [46]. In order to question whether the lethal events resulted from the synergy of NPs with other toxic substances, or to what extent the illnesses were due to particles and other toxic substances, further animal experiments need to be performed to draw a conclusion.

NPs have more serious biological toxicity and more complex toxicological mechanisms than common chemicals [75]. The number of effects, including oxidative stress and inflammatory and fibrotic

reactions, of ultrafine, nanoscale, particulate material, particles, including their effects on human health, especially on respiratory systems [74-77].

Precise mechanisms for this NP-induced pro-inflammatory airway response remains unclear but a proposed suggestion is an immunogenic surface NP antigen with similarity to endogenous biomolecules [78]. Inhaled NPs interact with the respiratory microbiome further inducing a damaging immune response, and shown correlation between the amounts of bound NPs to bacteria and the observed bactericidal activity [35]. Bound NPs can rupture bacterial cells, lead to alteration in membrane potential, release ions at the bacterial surface and potentially generate cellular membrane ROS. One of the biggest challenges in the delivery of genes is that less than 2% of the NPs reach the cytosol [79-80], and dose increasing unfortunately leads to the problems with toxicity, plus the cost goes higher. Moreover, it was shown that lethal events in patients with NPs about 100 nm in diameters in workplace could have resulted from synergistic effects of NPs with other toxic substances, rather than effect of NPs alone, and such toxic substances may be any bacterial (such as staphylococcus infection) or any substances of endogen intoxications [77]. Interesting, that allergen-specific immunoglobulin E (IgE) titers ratio to total IgE (measured in radioimmunosorbent test) does not always cover allergic conditions. The detail study of the causes of sometimes leading to a fatal outcome NPs exposure in atopic or pre-existing illness patients, characterized prone to particular matter, could helped in resolving the pathogenesis of the lung damage seen in the patients [46]. A careful search for pre-existing illness (in particular, atopy) may have helped in resolving the pathogenesis of the lung damage seen in the patients. Meta-analysis of growing clinical studies shown that more than one-fourth of COVID-19 hospitalized patients had a co-infection (bacterial, fungal or viral), and, in about one-fourth of recorded co-infections, *S. aureus* was the prevalent co-pathogen [81-84]. The finding that Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA) was associated with over half of patients hospitalized with COVID-19/*S. aureus* co-infection is consistent with the prevalence rate of 50% in the 2009 influenza pandemic [34]. In addition, in experimental study of air particles from 6 cities in Europe was shown, that the viability of alveolar macrophages decreased significantly from 300 pg/mL to 150 g/mL and TNF- $\alpha$  expression increased after cultured with a PM 0.2-2.5 $\mu$ m *in vitro* for 24 hours [35], where LDH cytotoxicity of alveolar macrophages was severely damaged when the fine particle concentration reached 500  $\mu$ g per *in vivo* in rat [33].

Manipulation of NPs size, shape, surface chemistry, and charge is generally employed to maximize antigen delivery to DCs. Particle size was also reported as a primary factor in determining the immunostimulatory profiles of vaccine formulations in that smaller particles (~220nm) were more potent in inducing IFN- $\alpha$  responses, while their larger counterparts (~1200 nm) induced TNF- $\alpha$  [73]. For example, 40-nm nanoparticles promoted Th1 and CD8+ T-cell responses, while 100-nm particles induced Th2 responses [67-68, 70]. NP's with cationic surfaces, such as all recommended WHO vaccines, or those that carry cationic ligands, interact with biological membranes electrostatically and leads cellular damage $\Rightarrow$ via triggers hemolysis $\Rightarrow$ platelet activation and aggregation $\Rightarrow$ induction of leukocyte procoagulant activity (PCA) and disseminated intravascular coagulation (DIC) (all clinical biochemical parameters of side effects of long Covid-19 [83-84]. The mechanism underlying the pulmonary and cardiovascular effects, worsening of diabetic mellitus symptoms and aging deterioration caused by ultrafine particles are also relevant to COVID 19 [84].

Unfortunately, the virus Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a stable membrane spherical CoV virions, a positive-sense single-stranded ribonucleic acid ((+)ssRNA) virus [85-88] from the Nidovirales order, Coronaviridae family, and Coronavirinae subfamily [87], is covered by an envelope with protein spike. SARS-CoV-2 is a novel coronavirus of the  $\beta$  genus [Coronariridae Group of the International Commttee on Taxonomy of Viruses, 2020]; it is round or oval, with a diameter of approximately 80–160 nm and a crown-shaped appearance under an electron microscopy [88-90] or in a post-mortem kidney allograft of autopsy or virus-like particles in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection were 70–110 nm in diameter [87-91]. Nevertheless, SARS-CoV-2 is a particles within the range of diameter of about 60-140 nm, strong capsulated virus-nanoparticles (non-soluble NPs) belong to existing family of nature-inspired live-NPs with fully nanotoxicity properties and damage to different organs or is a nature surprised unique drug delivery systems, absorbed through the lung epithelium by passive diffusion, avoid filtration in the spleen [93-94]. The non “live”-NPs in the same diameters also accumulated in all renal corpuscle cells, and are mainly internalized by DCs, via induced Th2 responses. NP >100 nm show a higher proliferation of CD4<sup>+</sup> T cells – which confirmed for SARS-CoV-2 [93]. While NPs greater or about 500 nm (Mimivirus, viruses Poxviridae families, 250 to

400 nm for example), were preferentially internalized by macrophages [95] and are more active in inducing INF- $\gamma$  and antibody responses [95-97]. In contrast to simple heteromultivalently binding NPs, viral cell attachment and entry is a complex sequential process of two or more stages. Adenovirus (Ad), for example, reveal their ligand for integrin binding that triggers cell uptake only after first binding to the coxsackie adenovirus receptor [97]. Viruses not only heteromultivalently bind distinct membrane receptors, for examples the HIV type 1 binding consecutively to the CD4 and the chemokine receptor [98] or adenoviruses attaching to the coxsackie and adenovirus receptor (CAR) and integrins [99-100].

The maximum distinguished characteristic features of CoVs are the club-shaped spike projections emanating from the surface of the virion. Those spikes are a defining characteristic of the virion and deliver them the appearance of a solar corona, via decoration of S glycoproteins assembled in homotrimers [101] and give crown-like shape (corona), prompting the name coronaviruses [102]. During SARS-CoV-2 infected the cells through membrane fusion there formed in the peri-nuclear region from a budding of the endoplasmic reticulum-Golgi apparatus complex into morphogenesis matrix vesicae and were expelled from the cells, through cell lysis or by fusion of virus containing vacuoles with the cell plasma membrane and found that its verions were located at the cell surface early post-infection ad that the virus corona spikes [103] and that the virus corona spikes were sandwiched between the particles and the cellular membrane. As most spherical NPs that are taken up inside the cell via endocytosis, the virus then escapes the endosome and the single-stranded RNA is released within the cytoplasm where replication and transcription take place through the replication/transcription complex [104].

SARS-CoV-2 have helically symmetrical nucleocapsids, which are unusual among positive-sense RNA viruses belonging to the Orthocoronavirinae (coronavirus, CoV) family and, in particular, to the genus beta (group 2) together with the other two new human coronaviruses SARS-CoV and MERS-CoV [105], such as HCoV-NL63 ([102-104], a genus that includes many viruses that infect humans, bats, and other wild animals (ICTV, 2018). The enveloped RNA genomes of CoVs encode three membrane proteins and nucleocapsid (N) protein associated with the RNA genome [106]. The membrane proteins consist of the large spike (S) glycoprotein, which contains the receptor-binding domain (RBD) that has a significant role in receptor binding and virus entrance to cells. Since the M protein of SARS-CoV can induce neutralizing antibodies and N protein has T cell epitopes, they have attracted significant attention for vaccine developments [100-101, 106-107]. SARS-CoV antibodies first detected in palm civets and the animal handlers in wet markets [108-112]. MERS-CoV is thought to have been circulating for at least 30 years within the dromedary camel population based on retrospective antibody testing of serum from 1983 [105]. The SARS-COV-2 sequence shown to share 79.6% identity with the previously described SARS-CoV-1 sequence and 96% identity with RATG13, a bat coronavirus [112-114].

The source of the 2019-nCoV outbreak has been reported to be linked to the Huanan seafood wholesale market in Wuhan, where the CDC confirmed that 43 (22%) of the 198 cases had visited the market [115]. The rapid dissemination and sharing of information during the 2019-nCoV outbreak has surpassed that of both MERS-CoV or SARS-CoV, where the latter virus was only identified after several months and a genome of 2019-nCoV was identified and a genome sequence was available within a month from the initial surfacing of the agent in patients [116]. Initial reports identified that 2019-nCoV contains 6 major open reading frames in the viral genome and various accessory proteins [117-118]. The SARS-like virus Bat-CoV RaTG13 was observed to have highly homologous conservation of the genome, with two other bat SARS-like viruses (Bat-SL-CoVZC45 and Bat-SL-CoVZXC21) having 89-97% sequence identity [116]. The S-protein of 2019-nCoV was found to be approximately 75% homologous to the SARS-CoV spike [116-117] and the presence of a distinct insert in the S1/S2 priming loop of 2019-nCoV S, which is not shared with SARS-CoV or any SARS-related viruses. The presence of the extended S1/S2 priming loop containing paired basic residues predicts that 2019-nCoV S most likely be cleaved during virus assembly and delivery to the cell surface by Golgi-resident proprotein convertases, such as furin. Indeed, analysis of Western blots of VSV-pseudoparticles containing 2019-nCoV S have shown the presence of cleaved S, in contrast to pseudoparticles containing SARS-CoV S [118-119]. In the case of MERS-CoV, but not SARS-CoV, it known that priming of S by “pre-cleavage” occurs at the S1/S2 site, giving 2019-nCoV cleavage activation properties more in line with MERS-CoV than SARS-CoV [119-124]. 2019-nCoV is currently believed to be highly SARS-CoV like with respect to its receptor binding, and the modeling studies reported here are broadly in line with this finding, despite the relatively low amino acid identity in the receptor binding motive (RBM). However, changes in protease usage may allow coronaviruses to undergo receptor-independent entry (virus-cell fusion) as well as affect syncytia

formation (cell-cell fusion) and tissue pathology [125-127]. An equivalent loop is present in influenza HA (in this case adjacent to the fusion peptide), and insertions of basic residues into the loop are a primary marker of conversion from low pathogenicity to highly pathogenic avian influenza virus (*e.g.* H5N1) [128]. In coronaviruses, such loop modifications known to affect MHV pathogenesis, and modulate neurovirulence and neuroinvasiveness of HCoV-OC43 [129-130]. The FCoV is another example where S1/S2 loop modifications appear to lead directly to changes in viral pathogenesis [124, 130-132]. This suggests that instead of receptor binding, the S1/S2 loop is a distinctive feature relevant to 2019-nCoV pathogenesis and marks a unique similarity to MERS-CoV.

In according with one of the popular hypothesis under classic receptor-ligand theory concluded in vascular organoids SARS-CoV-2 ( $\beta$ -coronavirus whose genome is  $\sim 30$  kb) infected human blood vessels via the angiotensin converting enzyme II (ACE2) pathways, renal tropism, with detection of SARS-CoV-2 protein in human glomerular endothelial and epithelial cells [133-136]. The similar exhibit symptoms suggested for avian influenza A (RNA virus whose genome is  $\sim 14$ kb) (H5N1), H7N9 and SARS-CoV infections in 2013 [93, 133]. In all cases, viruses induced surface proteins to infect host cells, and mechanism directed to downregulation of ACE2 expression in lung and increased serum angiotensin II levels. However, these not accompanied with significantly changes in ACE2 mRNA or protein expression following overexpression of the H5N1 proteins [128, 133]. While regarding influenza, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) are essential for infection, conversely, SARS-CoV-2 uses protein S. Two inhibitors, like oseltamivir – inhibitors of activity of NA, directed against S-protein were developed: E1KC4 –inhibitors of fusion of the virus with target cell, carmostat mesylate –blockers of the activity of transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), but both result in the lower infectivity of the virus in animal models and human cells *in vitro* [135]. Another class of antiviral pharmacological agents, nucleoside analogs directed to viruses RNA polymerase activity, showed efficacy against SARS-CoV-2 in human cells *in vitro*, but is the question about its affectivity due to the virus tolerance to mutations. SARS-CoV-2 encodes an exonuclease (ExoN) that participates in the genome error correction mechanism, resulting in a reduction in the mutation rate ( $\sim 10^{-6}$  per site per cycle) compared to influenza ( $\sim 3 \cdot 10^{-5}$  per site per cycle), and thus, vaccines developed against SARS-CoV-2 and immunity generated in recovered proteins, can be long-lasting comparing. Interestingly, that not only “live” NPs but other NPs could interact simultaneously with several cell membrane-bound ACE molecules [93, 136]. The kinetics of these parallel interactions significantly hinder the dissociation of NPs from the cell surface while continuously increasing the number of Ang-II molecules in the particle corona. This increases the density of Ang-II in the cleft between particle and cell surface rapidly enough to bind neighboring AT1Rs. Alternatively, the particles, since they are completely substrate covered, could undergo a rotation on the cell surface until AT1R binding. In both cases, the continuous creation of secondary ligand increasing the avidity for the secondary receptor to  $EC_{50}$  values in the 30–50 pM range (for purely Ang-II covered NPs) could explain why particles cannot move freely and bind to neighboring off-target cells. Overall, for translating the natural mechanism of SARS-CoV-2, influenza A virus–cell interaction to synthetic, therapeutic NPs, the detailed mechanism of NP–cell interaction will need to be further elucidated in future studies [93]. A virus mimetic NPs trigger selective cell uptake. However, SARS-CoV-2 initially enters and replicates in epithelial cells of the upper respiratory tract, and that tropism for ACE2 receptors for SARS-CoV-2 appears to be 10-12 times higher than for SARS-CoV. The Spike (S) protein on the SARS-CoV-2 virus, in particular, derives the entry of the virus into cells with the S1 surface unit targeting ACE2 receptors. Moreover, it suggested that the cellular entry of SARS-CoV-2 is primed by transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) which leads to the S protein cleavage and fusion of viral and cellular membranes [119, 124, 127]. This allows SARS-CoV-2 to readily replicate in the upper respiratory tract despite a relative paucity of ACE2 bearing cells in that region [see review 137].

Endothelial cell dysfunction, which might subsequently induce a prothrombotic state, suggested that the vascular microcirculatory complications seen in different organs in patients with COVID-19, is a result of endothelial cell infection with SARS-CoV-2 [94, 137]. However, on the three carefully selected primary endothelial cells lines from three separate donors for each line receive evidence that endothelial cells are not susceptible to infection with SARS-CoV-2 [136]. Early, the presence of phenotypic differences in the endothelia lining different organs were explained the effect of endothelial cell heterogeneity on NPs uptake [138]. Several studies shown that the SARS-CoV-2 was able to infect cells that genetically modified to express solely the ACE2 receptor, predominantly found in human epithelia of lung and small intestine [140-142], and could be in grandular cells of seminal vesicle, renal proximal

tubules, cardiomyocytes, testicular Sertoli cells, Leydig cells and gallbladder epithelium [143]. SARS-CoV-2 was indeed found in the brain of animals and human, and glial cells and neurons, as ACE2 express cells [144], being potential targets for SARS-CoV-2 virus particles and leads in the basis of neurological signs in patients with COVID-19 [145]. These results indicated that endothelial cells are not susceptible to the SARS-CoV-2 virus complications, such as vascular dysfunction and thrombosis and triggered by factors released by adjacent infected cells (epithelial cells, etc.) and/or circulating, systemic inflammatory mediators. Possible, that SARS-CoV-2 virus could act as inflammatory stimulus either via the spike protein or other structural components without requirement for conventional binding, cell entry or virus replication [146]. The strictly receptor-induced changes and action of drug, leading in this hypothesis has long required revision in connection with open and proven signal mechanisms, the existence of signalosomes [147] and mechanisms of action of NPs place. For examples, biodistributions of NPs in the same size, as for SARS-CoV-2, 60-140 nm (less than 200 nm) were internalized through clathrin-dependent endocytosis and cellular uptake via clathrin-mediated endocytosis also found for SARS-CoV-2 virus-particle [104]. However, when the size of NPs was increased above 200 nm, caveolae-mediated internalization mechanism became evident, and remained the predominant entry pathway for NPs of size 500 nm, while localize in organelles, such as mitochondria, leading to disruption of mitochondrial architecture [148].

The reproductive number ( $R_0$ ) of 2019-nCoV (median 2.79), is higher than SARSCoV (approx. 1.7-1.9) and while MERS-CoV has a low  $R_0$  in humans ( $<1$ ), it is high in camels and in outbreak situations ( $>3$ ) [149-150], fatality rate of 2.3% lower than that for SARS (9.5%) and much lower than that for MERS (34.4%) [151]. The primary determinant of viral tropism and its responsible for receptor binding and membrane fusion response spike glycoprotein (S, approx.. 180 kDa) which is present on the viral surface and composed of two domains, S1 and S2 [86-89, 151]. One notable feature of the S protein S1/S2 cleavage site and S1/S2 loop, which controls virus stability, likely via access to the down-stream S2' site that regulates fusion peptide exposure and activity [124, 136]. Early was shown, that Avian influenza A H5N1-infected patients exhibit markedly increased serum levels of angiotensin II and degree of elevation coupled with the severity and lethality of infections [94, 128, 133]. The S1 domain mediates receptor binding and is divided into two sub-domains, with the N-terminal subdomain (NTD) often binding sialic acid and the C-terminal subdomain (also known as C-domain) binding a specific proteinaceous receptor [145]. The receptor for SARS-CoV has been identified as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), similar to what has been recently identified with SARS-CoV-2, and did not used dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), the receptor for MERS-CoV [102, 109, 1162]. Following receptor binding, the S2 domain mediates viral-membrane fusion through the exposure of a highly conserved fusion peptide [145-146]. Specifically, SARS-CoV and MERS-CoV both infect type II pneumocystis *in vivo*; however, they individually infect ciliated bronchial epithelial cells and non-ciliated bronchial epithelial cells, respectively [102]. SARS-CoV-2 can infect *ex vivo* with the same range of cell culture lines as SARS-CoV and MERS-CoV, e.g. Vero E6, Huh-7 cells, though primary human airway epithelial cells as preferential cell type [111-112]. However, the S1/S2 loop in SARS-CoV-2 S more exposed for proteolytic processing by host cell proteases, containing paired basic residues in S1/S2 priming loop predicts that SARS-CoV-2 S would most likely be cleaved by Golgi-resident proprotein convertases, such as furin, that does not exist in SARS-CoV, and together with cathepsin, potentially enhancing the efficiency of entry by endocytosis. An equivalent loop is present in influenza HA (in this case adjacent to the fusion peptide), and insertions of basic residues into the loop are a primary marker of conversion from low pathogenicity to highly pathogenic avian influenza virus (e.g. H5N1) [129,134]. In coronaviruses, such loop modifications known to affect murine hepatitis virus (MHV) pathogenesis and to modulate neurovirulence and neuroinvasiveness of HCoV-OC43 [122-123]. In a more recent report, it has been shown that ACE2-binding mode of both SARS-CoV and SARS-CoV-2 RBDs is nearly identical, which supports the claim that the flexibility in the RBM is key to compensate the amino acid differences between the two CoVs proteins [148]. In experimental studies was shown that in infected-H5N1 mouse occurs downregulation of ACE2 expression in the lung and increased serum level of ATII which gave ground to concluded that link H5N1 virus-induced acute lung failure to ACE2 and provide potential strategy to address future flu pandemics even in 2013 [133]. Moreover in 2005, also the Chine scientific has identified that ACE2 is essential *in vivo* receptor for the SARS-Corona virus. SARS-CoV infections and the *in vivo* administration of the SARS-CoV spike protein reduced ACE2 expression [155-160], suggested that local renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the pathogenesis of acute lung injury and SARS-

CoV infections. However, the included of ACE2 receptors in virus-induced changes in the cells is not selectively or discovery of 2019 years. Moreover, elevation of serum ACE2 observed in H7N9-infected patients, and also linked with disease severity and outcome [156]. For example, Wu et al. [157] found hypertension to have a hazard ratio of 1.70 for death and 1.82 for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 201 patients with COVID-19. Zhou et al. [158] also found hypertension to have a hazard ratio of 3.05 for in-hospital mortality in 191 patients with COVID-19. In these aspects, therapeutic strategies that block RAAS activation with ACE inhibitors or angiotensin II receptors blockers, first-line therapies in hypertension, which prevalence is increasing quickly and it is estimated will reach 29% of the world population by 2025. However, the response of patients to ACE inhibitors is variable, and that genetic variations could influence the clinical response to antihypertensive agents. It is interesting that, association between rs2106809 polymorphism in ACE2 gene and the blood pressure response to ACE inhibitors shown in untreated Chinese female hypertensive patients, but absence correlation of the highly reported variants rs879922 (TT genotype and with C allele) and blood pressure in the European population [159-162]. In contrast, AA genotype, as opposed to AG+GG at the same single-nucleotide polymorphism (SNP) rs2285666, associated with a higher risk of hypertension in different ethnic populations. Al Mulla et al. [167] suggested that the ACE2 receptor N720D variant enhance TMPRSS2 activation and subsequent viral entry. In agreement with their analysis, structural predictions by Stawiski et al. [164] revealed that the K26R missense variant enhanced the affinity of ACE2 for SARS-CoV-2, whereas N720D had little involvement in the SARS-CoV-2 S-protein interaction. Interestingly, the prevalence of the most ACE2 activating variant N720D was much higher among Europeans (2.5%) and Iranians (0.6%) when compared with Kuwaitis (0.3%), Qataris (0.2%), and other global populations (0.4%), and minor allele frequency (MAF) of these variants significantly correlated with mortality rates in the corresponding countries. Furthermore, two important missense variants have been identified in the Irani population, rs769062069 (R708Q, p.Arg708Gln), and in Kuwaiti and Irani populations, rs776995986 (R708W, p.Arg708Trp), with positive functional risk prediction scores. However, these two variants not detected in Europe or Qatar populations. While the Caucasus populations can be seen to display a very high genetic heterogeneity despite their limited geographical distribution, it was suggested that Georgians (GEOR) grouped closer to the European cluster [165]. While rs2097723 found at a minor allele frequency of 30% in the HapMap Caucasian population, all other single nucleotides polymorphisms (SNP) of ACE2 gene are monomorphic in Caucasian populations and polymorphic only in African populations according to dbSNP [166].

Given these ethnic-group differences, it is likely that there is differing linkage disequilibrium between Europeans and Asians in the ACE2 gene. Interestingly, A is the minor allele of this SNP in our study (frequency=19%) and in the study of German subjects (frequency=23%) [167], whereas the frequency of both alleles is around 50% in the Chinese populations [168]. Specifically, mutating variants of arginine and lysine residues in the amino acid sequences that correspond to R697-R716 in the TMPRSS2-cleavage region in the ACE2 would inhibit processing of ACE2 by TMPRSS2 enzyme [169]. Both variants lie in ACE2's TMPRSS2-cleavage site and the cleavage of ACE2 by TMPRSS2 can enhance SARS-CoV-2 viral entry into the cell by two separate mechanisms: ACE2 cleavage, which might promote viral uptake, and SARS-S cleavage, which activates the S protein for membrane fusion, which is important for the development of novel therapeutics. In addition, they should spur efforts to determine whether receptor cleavage promotes entry of other coronaviruses, which use peptidases as entry receptors. An Arab population had a very low frequency of upregulating variants of ACE2 genes and higher downregulating variants compared with Europeans. The resultant lower levels of ACE2 in this population, although leading to a high prevalence of hypertension, can possibly lead to lower availability of receptor for the entry of SARS-COV-2 in this population and lower infectivity/mortality [174]. However, according to WHO data on 25 October the situation with COVID-19 in Caucasus, in Georgia accumulated confirmed cases of COVID-19 are 711265 and about 4000 new cases and in Armenia – 304546 and about 2000 new cases. Moreover, cationic nanoparticles (such as, for example, Pfiser/BionTech and Moderna vaccines) bind to ACE2 and downregulate its function and expression in lung tissue, resulting in deregulation of the RAAS, and administration of losartan ameliorated the nanoparticle-induce lung-injury [164, 171]. Given the common use of ACEIs and ARBs worldwide, guidance based on experimental evidence on the use of these drugs in patients with COVID-19 is immensely needed to study with great care, including at the international level in Research laboratories and Institutes independent of BigPharma interests.

As respiratory epithelial cells are the primary target for SARS-CoV-2, like SAES-CoV and MERS-CoV, due to the RBD in S1 loop genomic (RBD394 glutamine residue by the lysine 31 residue of human ACE2) similarity, while affinity for binding to host receptor is much stronger [108, 151]. SARS-CoV-2 S2 subunit is involved in the virus fusion with the host-cell membrane [108]. Activation of the macrophages and DCs phagocytose and degrade the virus so that viral antigen expressed along with major histocompatibility complex class I (MHCI) or MHCII. Viral antigen presentation in the context of MHC, along with recognition of costimulatory cues, causes virus-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells clonally expand in the lymph nodes. These antigen-specific T cells then can quickly enter nonlymphoid tissue and begin responding to the viral infection, and SARS-CoV-2 virus specific T-cell numbers associated with the production of IgG that targets the receptor-binding domain (RBD) [182]. Although most of these effector T cells will undergo apoptosis when the virus is eradicated, a fraction of these cells become long-lived memory cells. On reinfection, the virus-specific memory T cells that generated from the primary infection will begin to reactivate and accompanied dates that SARS-CoV-2 infection inhibits the function of T cell of the host, and according to epidemiological analysis between 18 up to 62% of SARS-CoV-2 infections are asymptomatic [173]. Today, known that immunity responses differences in symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients included only significantly lower *in vitro* expansion capacity of memory CD4<sup>+</sup> from asymptomatic COVID-19 patients and these correlated to the IgG titres of anti-RBD and anti-N [174]. A robust memory B-cell and plasmablast expansion is detected early from the onset of symptoms in infection with secretion of serum IgM and IgA antibodies by day 5 to 7 and its decline after ~ 28 days and IgG titers peak at approximately 49 days. In general, serum IgM and IgA titers decline after approximately 28 days. Simultaneously, SARS-CoV-2 activates T cells in the first week of infection, and virus-specific memory CD4<sup>+</sup> cells and CD8<sup>+</sup> T cells reportedly peak within 2 weeks but remain detectable at lower levels for 100 or more days of observation. Grifoni et al [175] and others have identified SARS-CoV-2-specific memory CD4<sup>+</sup> T cells in up to 100% and CD8<sup>+</sup> T cells in approximately 70% of patients recovering from COVID-19 [176-178]. Although severe COVID-19 is characterized by high-viral titers, dysregulated innate inflammatory cytokine and chemokine responses and prolonged lymphopenia, antibody-dependent enhancement or dominant CD4<sup>+</sup> TH2-type cytokines (eg, IL-4, IL-5, IL-13) do not appear to contribute to acute COVID-19 severity. Only magnitude of IgG1 and IgG3 receptor-binding domain (RBD) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) titres correlates strongly with viral neutralization [179-180]. Clinically COVID-19 in older more often male patients accompanied with lower level of CD4<sup>+</sup> T cell, and reduced CD8<sup>+</sup> T cell could be an indicator of the severity of COVID-19, but only decrease of CD4<sup>+</sup> T cell level is independent predictor of in-hospital death in COVID-19 patients [180]. Understanding the key features and evolution of B-cell- and T-cell-mediated adaptive immunity to SARS-CoV-2 is essential in forecasting COVID-19 outcomes and determining how well protective immunity in asymptomatic COVID-19 patients is needed for understanding herd immunity and the design of strategies to combat secondary infections by the virus and developing effective strategies to control the pandemic. Despite some subtle differences, most patients developed measurable amounts of SARS-CoV-2 specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> memory T cells which are stably maintained between 48-86 days after convalescence, and established discovery of the presence of significant levels of SARS-CoV-2 specific memory T-cell immunity in the group not infected individuals (close contacts) [173]. Effector memory T cells, which are characterized by their shortened telomeres and lack of the adhesion molecules CD62L, CD27, and CCR7 on their surface, and as a result are able to quickly move to lymphoid tissues where their specific antigen is present, undergo clonal expansion before migrating to the infected peripheral tissue. Although the mechanisms by which host immunity combats SARS-CoV-2 infection are far from being, completely understood, significant knowledge in this area gained through the investigations of the association of COVID-19 clinical features and disease progression with host immune responses [181]. The severity of COVID-19 inversely correlates with the presence of adequate neutralizing antibodies, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T T-cell immunity of the host [177-180]. Other studies showed that in moderate and severe COVID-19 cases characterized by lymphopenia there was a drastic reduction in the numbers of both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells [172]. Although the reason for this reduction remains unknown, autopsy revealed extensive infiltration of T cells into the lungs. Moreover, virus-specific CD4<sup>+</sup> T cell numbers shown to be associated with the production of IgG that targets the RBD of SARS-CoV-2 [182].

Notably, analyses of persistent COVID-19 cases showed that upon activation their T-cells appeared to lose polyfunctionality and cytotoxicity, trending towards an exhausted phenotype [176, 183]. Furthermore,

Long et al. have reported that the viral-specific IgG levels of SARS-CoV-2-infected individuals had an ~70% reduction during the early convalescent phase and a significant proportion of individuals (40% of asymptomatic patients and 12.9% of symptomatic patients) is IgG seronegative [184]. While most acute viral infections result in the development of protective immunity, available data suggest that long-term and robust-protective memory not easily acquired for human coronavirus infections. Although it has been reported that SARS-CoV-2-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells were detected in 100 and 70% of convalescent COVID-19 patients, respectively, to date, it remains largely unclear how well the SARS-CoV-2 T cell memory is established and how the memory T cells respond upon re-exposure to viral antigens. Another important question that remains unresolved is whether close contacts, who confirmed to be negative in nucleic acid testing (NAT) and antibody screening, have gained any memory T cell immunity upon exposure to SARS-CoV-2. Despite some subtle differences, most patients developed measurable amounts of SARS-CoV-2-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> memory T cells, which stably maintained between 48–86 days after convalescence [168].

Patients with COVID-19 compared to patients with influenza exhibited largely equivalent lymphocyte counts, fewer monocytes, and lower surface human leukocyte antigen (HLA)-class II expression on selected monocyte populations, and decreased HLA-DR on intermediate monocytes predicted severe COVID-19 disease. While COVID-19 subjects exhibited largely equivalent or greater activated lymphocyte counts compared to influenza subjects, they had fewer monocytes and lower surface HLA-class II expression on monocytes compared to influenza subjects and controls. At least two distinct immune profiles were observed by cytokine levels in severe COVID-19 patients: 3 of 71 patients were characterized by extreme inflammation, with greater than or equal to ~50% of the 35 cytokines measured greater than 2 standard deviations from the mean level of other severe [181]. In contrast to prevailing assumptions, very few (7 of 168) patients with COVID-19 exhibited cytokine profiles (IL-6, G-CSF, IL-1RA, and MCP1 predicted death in patients with COVID-19) indicative of cytokine storm syndrome, which after correction for age and sample time point, exhibited lower cytokine levels than patients with influenza. Patients (both influenza and COVID-19) the other immune profile, which characterized 68 of 71 subjects, had a mixed inflammatory signature, where 28 of 35 cytokines in COVID-19 patients had lower mean cytokine levels, though not all were statistically significant. Only 2 cytokines were higher in COVID-19 subjects compared to influenza subjects (IL-6 and IL-8). Influenza and COVID-19 patients could be distinguished statistically based on cytokine module expression, particularly after controlling for the significant effects of age on cytokine expression, but again with lower levels of most cytokines in COVID-19 subjects. Single-cell transcriptional profiling revealed profound suppression of interferon signaling among patients with COVID-19.

When considered across the spectrum of peripheral immune profiles, patients with COVID-19 are less inflamed, than patients with influenza. Single cell transcriptional profiling of COVID-19 and influenza subjects with respiratory failure identified profound suppression in type I and type II interferon signaling in COVID-19 patients across multiple clusters. In contrast, COVID-19 cell clusters enriched for alterations in metabolic, stress, and apoptotic pathways. These alterations were consistent with an increased glucocorticoid response in COVID-19 patients compared to influenza. When considered across the spectrum of innate and adaptive immune profiles, the immune pathologies underlying severe influenza and COVID-19 are substantially distinct. The majority of COVID-19 patients with acute respiratory failure do not have a cytokine storm phenotype but instead exhibit profound type I and type II IFN immunosuppression when compared to patients with acute influenza. Upregulation of a small number of inflammatory mediators, including IL-6, associated with physiological regulation of synaptic transmission and plasticity, in turn associated with the maintenance of cognitive functions [185-186]. IL-6 is also considered to be a “master player” in the pro-inflammatory cytokine family, inducing the expression of a variety of proteins involved in acute inflammation [187-188], predicts acute respiratory failure in both COVID-19 and influenza patients [188]. PLpro, encoded by SARS-CoV and MERS-CoV, prevents the dissociation of NF-κB from IκBα, whereas nonstructural proteins of SARS-CoV [189-190]. These viral accessory proteins also inhibit the JAK-STAT pathway, resulting in inhibition of genes by ISRE promoters [191-193]. A new investigation revealed that SARS-CoV-2 infection leads to an overall decrease in the transcription of antiviral genes because of the lower production of Type I and III interferon’s with sufficient ISG expression, along with elevated chemokine secretion. We are still long way from understanding the interaction between coronavirus infection and the immune system function,

and still longer taken to electively address potential future waves of the viral pandemic and to develop therapeutic challenges for treatment.

Coronavirus, 229E and OC43, both of which produce mild, cold-like symptoms [194-195] known along ago and outbreak of its virulence periodically happened from the end of 1960 years, but did not induced pandemic. Powerlessness of physicians in the atypical pneumonia, and high level of associated mortality in epy autumn and spring periods, for a long time did not became a cause of quarantine and general world crisis of economics including a great power states, and fully crisis of economic of middle development countries. Moreover, from the discovery of Alexander Fleming of the first antibiotic “Penicillin” in 1928 by, but sulfonamides are introduced in 1937 as first effective antimicrobials, management of virus (atypical) pneumonia is absent and is miracle to be in near future. However the efficacy of antibacterial therapy decreases and UK, estimated that the death occurred due to antimicrobial resistance (AMR) is around 0.7 million, and as a results of recent research predicted that continuous rise in AMR will lead to the death of 10 million people per year and a reduction of 2%–3.5% in gross domestic product by 2050. As a result, this will cost up to USD 210 trillion to the entire world [196].

The another very important problem lockdown accompanied with absent of adequate financial support, especially in low- and middle income countries, prevalence of negative information in media, catastrophic increase computer occupation time in younger and adults and etc.. This has a number of negative effects, increasing stress, not only about the direct risk from the disease, but due to job insecurity and lack of social interaction. Recommendation of fully social isolation, as one of step in an attempt to reduce the effects of the pandemic on healthcare staff, distinguish from growing evidence that moderate-intensity exercise improves immune function, potentially decreasing the risk and severity of respiratory viral infection by reducing excessive local inflammation [197]. However, there is strong evidence of increases of mental health problems in groups after social isolation, and that those who exercised less than twice a week were 1.8 times more likely to develop a cold, and even relatively low levels of physical activity assessed before virus exposure protected against COVID-19 hospitalization [198]. In recent studies conducted immune responses to different types of respiratory viruses, including rhinovirus, respiratory syncytial virus, corona virus, and influenza A virus in healthy humans, were shown that symptom severity and the duration of illness tends to be strongest in individuals with higher levels of perceived stress, dependent on social modifiers. Individuals that more socially integrated were less likely to develop symptoms from the experimental viral challenge than were individuals that were less socially integrated [199-200]. After 14 d of hindlimb unloading, rats do not demonstrate augmented tachycardia during treadmill running, which is a key feature of cardiovascular deconditioning in humans, indicated for a fluid shift consequence, especially for vascular changes [201]. The “pressure” state of stress-limited systems in adolescents under informational-emotional overpressure which developed during prolong electro-communicable equipment work for example, leads to immunity system disturbances, in cellular link of immune system, dysbalance between T-chelper and T-supression cells, reduction of IgA production and hyperproduction of IgM.

These accompanied with the decreasing of local secretoric level of IgA in mucosa for about 30%, activity of nasal lysozyme by 15%, which indicated for decrease the body resistance for infection and early phase of local immunodeficite state formation and disturbances in B cell immunity according to reduction functioning of neutrophils, dysimmunoglobulinemia and absolute amount of B-lymphocytes , level of CD8+ T cell (which produced interferon  $\gamma$  for inhibition virus-replication) and CD4+ T cell (as a coordinators of intrinsic defense mechanism of infection) after 6 month of academic years. Molecular basis for such signs of “mitochondrial pathology” and comorbid state development leads the decreasing of NAD(P)/NAD(P)H ratio in lymphocytes [202-203]. Moreover, the negative correlation between redox-potential and immunoregulatory index were determinate at the end of academic year [206-208]. Obtained data suggested that formation of specific phenotypic leukocytes and developed deficite in CD8+ lymphocytes could trigger the vicious cycles of adequate immune responses to the respiratory viral infection and formation of atopic disease under prolonged computer work without compliance of hygienic standards [202-204]. These aspects is much important and sharply increased under transition to on-line regime of education of children and adolescence. Moreover, in recent studies reveal that psychosocial stressors, which are met by inadequate and repressive coping styles are associated with changes in immunocompetence, including both humoral and cell-mediated immunity, disturbances in the immune system’s ability to respond to hormonal signals, and pro-inflammatory cytokines hyperproduction in adults [205-206].

Chronic stress increase the glucocorticoid response (GCR) [207], and decrease level of serotonin in adolescents [208] and GCR reduces the sensitivity of immune cells to the glucocorticoid hormones that normally turn off the inflammatory response, associated with the likelihood of getting a cold and the production of more pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6). Relationships between different immune parameters (natural killer cell activity, lymphocytes, serotonin uptake, and mean platelet volume) and mood states, psychological coping styles and personality variables are outlined [209]. In special meta-analysis study was shown that chronic stressors included dementia caregiving, living with a handicap, and unemployment, like other nonacute stressors, could have negative effects on almost all functional measures of the immune system: both natural and specific immunity were negatively affected, as were Th1 (e.g., T cell proliferative responses) and Th2 (e.g., antibody to influenza vaccine) parameters [210-211]. It was found that stress management and relaxation had shorter and salivary IgA increased and still apparent at a 12-month follow up [212]. On the 360 adults, aged 15–55, who were free of chronic medical conditions, and equally divided between low and high current socioeconomic status (SES), in early life or adulthood, were obtained evidence that a mechanistic scenario wherein low SES depletes self-control and, in turn, fosters adiposity and inflammation, as manifest by serum IL-6 and C-reactive protein (the special markers of COVID-19) [213-214]. Besides from short-term inflammation, as adaptative response, for eliminating pathogens in acute stress, chronic systemic inflammation represents dysregulation of the immune system and increases risk for progression of chronic diseases, loss of immunological control and activation of latent viruses [215-216]. Disparities in inflammation on account of social disadvantage are most evident among those aged 45–64 years and diminish for those 65 and older in both men and women [217]. One of the possible mechanism included in immune functioning changes is that prolonged elicit secretion of cortisol, to which white blood cells mount a counterregulatory response by downregulating their cortisol receptors. This downregulation, in turn, reduces the cells' capacity to respond to anti-inflammatory signals and allows cytokine-mediated inflammatory processes to flourish, and is very important for older adults [222-223]. Even one night of total sleep deprivation, for example, increase neutrophil counts and decrease neutrophil function in healthy men [218].

However, energetic costs of the immune system during other kinds of stressors (e.g., social exclusion) that resulted in less availability of energetic resources (e.g., shared food) might have been counterproductive. Research in bumblebees finds that under conditions of starvation, immune responses to an immune challenge accelerated time to death from starvation, suggesting that allocating energy to the immune system under those conditions was maladaptive [221-222]. Caregiving implicated in significantly lower antibody and cell-mediated immune responses after vaccination [223], lower lymphocyte proliferation, increased pro-inflammatory cytokine levels, longer wound healing times. One of the popular hypothesis, those socioeconomic factors, chronic stress linked with telomere length in Caucasians and Hispanics, but not African Americans [224]. There are a number of potential predictors of immune response to influenza vaccination, including age, gender, socio-economic status, social support, physical activity, smoking status, alcohol consumption, and nutritional status which help to clarify the causal relationship between chronic stress and immune response to influenza vaccination. Conclusions and clinical significance A recent study conducted in the USA showed that elderly people with psychological distress associated with being an informal caregiver were less likely to receive influenza vaccination [225-226]. Present pandemic strongly identified the need to develop and provide completely different recommendation for stopping the virus/infection prevalence, and simultaneously, did not maintained and create chronic socioeconomic stressors of population.

The second, new problem from lockdown included the require neuro-immune rehabilitation of individuals before vaccination. Thus, revealing the underlying stressor-induced mechanisms that alter antiviral CD<sup>8+</sup> T-cell responses can lead to the improvement of cell-mediated Stressor-Induced Alterations of Adaptive Immunity vaccination strategies. The following discussion highlights some of the important findings in rodent models that provide insight into the mechanisms of neuroendocrine-mediated regulation of antiviral immune function and vaccine efficacy. Overall, the evidence from the viral-challenge trials indicates that the experiences associated with the quarantine (including sheltering at home), its potential for interpersonal stressors (including isolation, loneliness and conflict), and the loss of employment are particularly powerful predictors of host resistance to respiratory viruses [Psychosocial Vulnerabilities to Upper Respiratory Infectious Illness: Implications for Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)].

Growing evidence suggesting that the relationship between SARS-CoV-2 and host could also trigger changes in brain and behavior. SARS-CoV genomic sequences in human brain tissues found mainly in neurons of the cerebral cortex and hypothalamus, but not in the cerebellum [226-227] and SARS-CoV-2 RNA was found in the cerebrospinal fluid of patient with COVID-19 encephalitis [228], choroid plexus, ventricles and cerebral cortex in an infant post-mortem brain [229]. *In vitro* showing choroid plexus infection by SARS-CoV-2 in brain organoids [230-231], and in the *post-mortem* brain tissues demonstrated that SARS-CoV-2 has minimal tropism for neurons and glial cells but promotes the brain-CSF barrier breakdown [232]. However, whether the virus also decreases ACE2 contents in this brain region, like to detected reduced ACE2 levels in the hearts in patients who died from SARS related sepsis in comparison with a non-SARS related sepsis remained unclear. Mechanistic studies indicated that I-S1 crosses the blood–brain barrier by adsorptive transcytosis and that murine ACE 2 is involved in brain and lung uptake, but not in kidney, liver or spleen uptake [233]. Whether the downregulation of hypothalamic ACE2 levels is involved in SARS-CoV/SARS-CoV-2 induces hyperactivity of the HPA axis and pathogenesis of neuro-immune dysregulation is still unknown and more studies are needed to test this mechanism. Interestingly, high levels of cytokines and chemokines, IL-6 and INF- $\gamma$  were found in brain of K18-hACE2 transgenic mice infected by SARS-CoV [234]. Evaluating the blood parameters of 43 adult patients positive to SARS-CoV-2 and subdivided in groups (mild and severe) they found a significant increase in the combined detection of IL-6 and D-dimer specially in the severe cases, pointing out the IL-6 and D-dimer combination as a potential biomarker to identify early stages or the prognosis of the COVID-19 disease [235-236]. In another study, 29 patients were subdivided in three groups (mild, severe, and critical) and had hematological parameters followed up during disease evolution. Liu et al. [236] demonstrated that not only increased levels of IL-6 related to the severity of COVID-19, but also that decreased levels of IL-6 were positively correlated with the treatment effectiveness and remission of the disease. In the prospectively study assessed the presence of hormonal changes in 61 SARS survivors (without pre-existing endocrine disorders) 3 months following recovery, 24 patients (39.3%) displayed late HPA axis hypoactivity, with hypocortisolism, nearly of two-third of the patients did not use steroids and the majority were young (mean age: 36.5 years) and previously healthy person [237-238]. Since the “cytokine storm” is seen in the acute phase of SARS, increased cytokine levels are unlikely to be secondary to HPA axis hypofunction. Although proinflammatory cytokines classically increase the activity of the HPA axis (i.e., a downregulation mechanism of the inflammatory), under some conditions, TNF- $\alpha$  and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) may induce HPA axis hypoactivity [232, 239-240].

Therefore, it is possible that some cytokines that are increased in SARS patients play a causative role in SARS-associated hypocortisolism. Stress-induced levels of glucocorticoids, achieved during exercise at 100% maximal oxygen utilization, suppressed IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  production, but were without effect on IL-6 production. In addition, circadian variations of cortisol were associated with decreased TNF $\alpha$  production, but were without effect on IL-1 $\beta$  or IL-6 production. These studies challenge the generally accepted idea that glucocorticoids consistently suppress cytokine production and indicate a hierarchy of sensitivity, with TNF $\alpha$  having the greatest sensitivity, IL-1 $\beta$  having intermediate sensitivity, and IL-6 being resistant. The resistance of IL-6 production to glucocorticoid suppression is compatible with data suggesting an antiinflammatory as well as a proinflammatory action for this cytokine. In addition to stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and glucocorticoids by stressful stimuli, and that, a negative feedback loop exists between peripheral inflammatory cytokines and the HPA axis, in which cytokines promote hypothalamic CRH release and subsequent activation of the HPA axis. TNF $\alpha$  is the most sensitive to suppression by cortisol, including nonstress circadian variation levels, underscores the tight regulatory control of the production of this cytokine, and this circadian variation is NAD<sup>+</sup>-dependent [240]. Mean TNF $\alpha$  production, is highly sensitive to catecholamines, and compared to preexercise production and experimental isoproterenol-induced myocardial injury, its increasing negatively correlated with redox potential, NAD/NADH in myocardium, thoracic aorta and blood [241]. Thus, changes in the redox-potential could be early signaling mechanism of activation human and murine alveolar macrophages in response to exposure to PM and markers of increased risk of IL-6 release and enhance susceptibility to thrombotic cardiac events [242]. COVID-19 is also anticipated to take a toll on the nervous system in the long term. Provide a critical appraisal of the potential for neurotropism and mechanisms of neuropathogenesis of SARS-CoV-2 as they relate to the acute and chronic neurological consequences of the infection, as SARS-CoV-2 and its host receptor ACE2, both impact the HPA axis [243-244]. Based on the similarity of SARS-CoV-2 with other coronaviruses, it is conceivable that

changes in endocrine and immune response in the periphery or in the central nervous system could be involved in the association between SARS-CoV-2 infection and impaired mental health. This is likely to be further enhanced; since millions of people worldwide are isolated in quarantine to minimize the transmission of SARS-CoV-2 and social isolation can lead to the same neuroendocrine-immune changes than induced SARS-CoV-2, synergistically interacts with COVID-19 related inflammation, and contributed significant risk factors for negative outcomes of COVID-19 and could provide potentially fatal cytokine storm syndrome [244]. The bi-directional loop between immune system and HPA axis during viral infection, HPA activation by cytokines (via the release of glucocorticoids), in turn play a critical role in restraining and shaping immune system, was shown early [246].

These is much important in children and adolescents, in which SARS-CoV-2 induced multisystem hyperinflammatory syndrome (rash, peeling skin, stomach pain) but rarely suffer inflammatory issues [247-248]. Thus, chronic stress in population and persistence social isolation during stay-at-home order, as a potential promotor of respiratory viral infections and health deterioration, simultaneously with preexisting hyper-inflammatory responses contributed by environment factors or comorbidities linked to increased COVID-19 related complications and fatality are independently associated with stress-induced inflammatory responses and worsening prognosis [248-253]. Timing of pharmacological target different drug or its combination intervention and avoided of vicious circle development and formation from complex interaction of environment factors (pollutants), SARS-CoV-2, and chronic stress-related HPA dysregulation could be led in rational therapeutic strategy, which urgently needed. This strategy became beneficial even with WHO helping for return to normal social-environment condition, mental health and general well-being in each country and in the world as a hole.

<sup>1</sup> The International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) and the World Health Organisation (WHO) have announced names for the current coronavirus outbreak, the global authority on the designation and naming of viruses, have named this virus Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This decision is described in detail in <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full.pdf>. "<http://www.sciencemediacentre.org/tag/covid-19/> "COVID-19 is the name of the disease (coronavirus disease) or illness the virus causes. The virus has been named as SARS-CoV-2 as the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) have determined that it is the same species as SARS but a different strain of the species."

## ინჰიბიციის სტრატეგიისა და ნანომედიცინის ერა, უბველესი კორონა-ვირუსის ახალი პანდემია. ფუნდამენტური საფუძველი, პრევენციისა და მკურნალობის მომავალი

გ. სუკოიანი<sup>1</sup>, ნ. ხვითაძე<sup>2</sup>, მ. როგავა<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ახალი ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიების დანერგვის საერთაშორისო ცენტრი (დავალებულია ნ.გ. კარსანოვის სახელობის ახალი ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიების დანერგვის სამეცნიერო ცენტრის მიერ), თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო, <sup>3</sup> ჯანმრთელობის ცენტრი, უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, საქართველო.

ანტიმიკრობული ცნობიერების ამაღლების მიზნით ჩატარებული მსოფლიო კვირეულის შემდგომ, WHO-ს მიერ COVID-19 ხასიათდება, როგორც 2019 წლის აპრილიდან 2020 წლის აპრილამდე არსებული განგრძობითი პანდემია მაშინ, როცა დღეისთვის მიღებული ახალი თაობის ვაქცინა ნანომედიცინის 100 ნმ პროდუქტია. წინამდებარე მიმოხილვაში შევხებით გლობალიზაციისა და ურბანიზაციის ეპოქაში არსებულ ზოგიერთ მწვავე საკითხს, რომელთა შორისაა SARS-CoV-2 ვირუსისადმი იმუნური წინააღმდეგობის გაწევის საკითხი, დაახლოებით 100 ნმ-ის სიდიდის ფარგლებში არსებული „ცოცხალი ნანონაწილაკები“, ისევე როგორც

ნანონაწილაკებსა თუ ჰაერის დაბინძურებასთან დაკავშირებული დაავადებების თვისებები და სიკვდილიანობა.

ეპიდემიოლოგიური კვლევები აჩვენებს, რომ ჰაერის უმცირესი ნაწილაკები ( $<2.5 \mu\text{m}$ , PM<sub>2.5</sub>) ზრდის ფილტვების ავადობათა და სიკვდილიანობის რიცხვს, რაც ჰაერის გზით მიკრობული პათოგენების პირდაპირ გადაცემაზე მიუთითებს; ეს, თავის მხრივ, მკვეთრად ზრდის ავადობის შემთხვევებს მაღალი დაბინძურების მქონე ქვეყნებში. მაკროფაგებში 0.5, 3 და 10-მკმ ნაწილაკების დაახლოებით 80% გვხვდება მაშინ, როცა 15-20 ნმ და 80 ნმ ნანოზირებულ ნაწილაკების შემთხვევაში, მაკროფაგებში მხოლოდ დაახლოებით 20%-ის შენარჩუნებაა შესაძლებელი.

ამორეცხვა-გასუფთავების მექანიზმი ეფუძნება ალვეოლების უბანში არსებული ნაწილაკების სიცოცხლის ხანგრძლიობის ნახევარს, რაც ვირთხების შემთხვევაში დაახლოებით 70, ხოლო ადამიანებში კი 700-მდე დღეა. დიდწილად, ამორეცხვა-გასუფთავების მექანიზმის ეფექტურობა ემყარება ალვეოლარული მაკროფაგების უნარს, რომ მოახდინონ სამიზნე ადგილს მიღწეული დეპონირებული/შეყვანილი ნაწილაკების იდენტიფიკაცია; მათ ფაგოციტიზაციას რამდენიმე საათი სჭირდება, ასე, რომ დეპონირებიდან 6-12 საათის შემდეგ, არსებითად, ყველა ნაწილაკი ფაგოციტიზებულია ალვეოლარული მაკროფაგების მიერ.

300 ნმ-ის დიამეტრზე დიდი ნაწილაკები სისხლში არ აღმოჩნდა, არ გამოვლენილა მათი არსებობა არც გულისა და ფილტვის ქსოვილში. PM<sub>2.5</sub>-ით დამუშავებული ადამიანის ალვეოლური მაკროფაგები უჩვენებენ M1-თან ასოცირებული ციტოკინების მაღალ დონესა და M2-თან ასოცირებული ციტოკინების დაბალ დონეს. დიდი ნაწილაკებისგან განსხვავებით, NP-ებს შეუძლიათ მიაღწიონ უჯრედების მიტოქონდრიებსა და ბირთვებს, რაც, თავის მხრივ, იწვევს დნმ-ის მუტაციებს, ეს უკანასკნელი კი იწვევს უჯრედების ძირითად სტრუქტურულ დაზიანებასა და მის კვდმას.

NP-ების ზომის, ფორმის, ზედაპირის ქიმიისა და მუხტის მანიპულირება, ძირითადად, დენდრიტულ უჯრედებში ანტიგენის მიწოდების ოპტიმიზაციისთვის გამოიყენება. თირკმლის ფილტრაციის ბარიერის წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად, NP-ების ზომა 10 ნმ-ს უნდა აჭარბებდეს მაშინ, როცა 200 ნმ-ზე დიდი დიამეტრის მქონე (NP-ები) იწვევს დამატებითი სისტემის გააქტიურებას და სისხლის ნაკადიდან სწრაფ გამორეცხვას.

იგი გროვდება ღვიძლსა და ელენთაში, მაგრამ არ არის უხვად ძვლის ტვინში. ცნობილია აგრეთვე, რომ ვაქცინის ფორმულირებათა იმუნოსტიმულატორული პროფილების/თვისებების განსაზღვრაში ნაწილაკების ზომა ძირითად ფაქტორს წარმოადგენს მაშინ, როცა მომცრო ნაწილაკები (~220 ნმ) ინტერფერონ- $\alpha$ -ს გაძლიერებულ რეაქციებს იწვევდნენ, მათზე დიდი მეწყვილეები კი (~1200 ნმ) სიმსივნის ალფა ფაქტორის ნეკროზის ჭარბწარმოების ხელშემწყობი ფაქტორია.

კატაიონურ ზედაპირებზე მიმაგრებული NP-ები, როგორცაა WHO-ს მიერ რეკომენდებული ყველა ვაქცინა, თუ კათიონური ლიგანდების შემცველი ვაქცინები, ბიოლოგიურ მემბრანებთან ელექტროსტატიკურად ურთიერთქმედებენ, რის შედეგადაც იწვევენ უჯრედულ დაზიანებას, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ჰემოლიზს, თრომბოციტების გააქტიურებას, მის აგრეგაციას და ლეიკოციტების პროკოაგულანტული აქტივობის ინდუქციას.

ჩვენს ნაშრომში Covid-19-ის ხანგრძლივი საზიანო გვერდითი ეფექტების ბიოქიმიური პარამეტრები განხილულია როგორც SARS-CoV-2-ის იმუნური პასუხები, SARS-CoV-2-ის ვირუსის პათოგენეზის გარკვეული თვისებები და მისი, როგორც NP-ის მახასიათებლები.

## References:

1. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E., Barber R., Nguyen G. et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372:1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa1406656

2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Mathers C.D. Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002to2030. *PloS Medicine*. 2006;28:209–224. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
4. Celli B.R., Wedzicha J.A. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257-1266.doi:10.1056/NEJMra.1900500. 2019.
5. Rabe K.B., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017; 13;389(10082):1931-1940. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.
6. Akinbami L.J., Moorman J.E., Bailey C., Zahran H.S., King M., Johnson C.A., Liu X. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. *NCHS Data Brief*. 2012. *Vital Health Stat* 3. 2012;(35):1-58. PMID: 24252609.
7. Chkhaidze I., Maglakelidze T., Khaltayev N. Chronic respiratory diseases at primary health care level in Georgia: the results of the pilot study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009; 71(4): 141-146. Doi: 10.4801/monaldi.2009.345.
8. Maglakelidze M., Maglakelidze T., Chkhaidze I. The prevalence of the chronic obstructive pulmonary disease in the city of Telavi, Georgia: a cross-sectional study. *Eur. Respiratory J*. 2017; 50: PA3620; doi: 10.1183/13930003.congress-2017.PA3620.
9. Chakhunashvili G., Wagner A.L., Power L.E., Janusz C.B., Machabishvili A., Karseladze I. et al. Severe Acute Respiratory Infection (SARI) sentinel surveillance in the country of Georgia, 2015-2017 *PLoS One*. 2018;13(7):e0201497.doi: 10.1371/journal.pone.0201497
10. Kassebaum NJ, Arora M, Barber R.M, Bhutta Z.A., Brown J., Carter A. et al.; GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 10 8; 388 (10053):1603–58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X) pmid: 27733283.
11. Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D., Torosyan L., Gribkova N., Shimanovich V. et al. Surveillance for severe acute respiratory infections in hospitals in WHO European region – an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza positive SARI cases. *BMC Infect. Dis*. 2015; 15:1. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0722-x> PMID:25567701
12. COMEAP (2010). The Mortality Effects of Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution in the United Kingdom. The Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. ISBN 978-0-85951-685-3
13. Convention on Long-range Transboundary Air Pollution [web site]. Geneva, United Nations Economic Commission for Europe, 2012 (<http://www.unece.org/env/lrtap/>, accessed 27 October 2012).
14. Janssen N.A.H. et al. Health effects of black carbon. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2012/health-effects-of-black-carbon>, accessed 28 October 2012).
15. Travaglio M., Yu Y., Popovic R., Selley L., Leal N.S., Martins L.M. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environmental Pollution*. 2021; 268 (part 1), 115859. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115859.
16. Birmili W., Hoffmann T. Particulate and Dust Pollution, Inorganic and Organic Compounds. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 2006;110-120. <https://doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00133-2>
17. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, Annesi-Maesano I, Viegi G. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med*. 2015; 109:1089–1104. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.017
18. Courrier H.M., Butz N., Vandamme T.F. Pulmonary drug delivery systems: recent development and prosperities *Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2002; 19(4-5):425-498. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v19.i45.40.
19. Limbach L.K., Bereiter R., Müller R., Krebs R., Gälli R., Stark W.J. et al. Removal of Oxide Nano-particles in a Model Waste-water Treatment Plant: Influence of Agglomeration and Surfactants on Clearing Efficiency. *Envir Sci Technology*. 2008; 15:5828-5833. <https://doi.org/10.1021/es800091f>.
20. Braakhuis H.M., van der Zee M., Gosens T., Flemming R., Cassee F.R. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and Fibre Toxicology*. 2014; 11(1):18. doi: 10.1186/143-8977-11-18.
21. Sibille Y., Reynolds H.Y. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(2):471–501. doi: 10.1164/ajrccm/141.2.471.
22. Gustafsson Å., Bergström U., Ågren L., Österlund L., Sandström T., Buchta A. Differential cellular responses in healthy mice and in mice with established airway inflammation when exposed to hematite nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015; 288(1):1–11. doi: 10.1016/j.taap.2015.07.001.
23. Frolich E., Salah-Behzadi S. Toxicological Assessment of inhaled nanoparticles: role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in silico studies. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(3):4795-4822. doi: 10.3390/ijms15034795

24. Poh T.Y., NAB A., Aogáin M.M., Kathawala M.H., Setyawati M.I., Ng K.W., Chotirmall S.H. Inhaled nanomaterials and the respiratory microbiome: clinical, immunological and toxicological perspectives. *Particle and Fibre Toxicology*. 2018; 15(1). doi:[10.1186/s12989-018-0282-0](https://doi.org/10.1186/s12989-018-0282-0).
25. Heyder J., Gebhart J., Rudolf G., Schiller C.F., Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *J Aerosol Sci.* 1986; 17(5):811-815. [https://doi.org/10.1016/0021-8502\(86\)90035-2](https://doi.org/10.1016/0021-8502(86)90035-2).
26. Kreyling W.G., Scheuch G. Clearance of Particles Deposited in the Lungs. In: Gehr P. and Heyder J., (eds). *Particle-Lung Interactions*. Marcel Dekker Inc., New York, Basel pp. 323–376 2000. doi: [10.1201/b14423-11](https://doi.org/10.1201/b14423-11).
27. Mehta D., Bhattacharya J., Matthay M.A., Malik A.B. Integrated control of lung fluid balance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; L1081-1090. Doi:10.1152/ajplung.00268.2004.
28. Semmler-Behnke M., Takenaka S., Fertsch S., Wenk A., Seitz A., Mayer P. et al. Efficient elimination of inhaled nanoparticles from alveolar region: evidence for interstitial uptake and subsequent reentrainment onto airways epithelium. *Envir Health Perspectives*. 2007; 115(5): 728-733. doi: [10.1289/ehp.9685](https://doi.org/10.1289/ehp.9685).
29. Zschaler J., Schlorke D., Arnhold J. Differences in innate immune response between man and mouse. *Critical Reviews™ in Immunology*, 2014; 34:433-54. <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2014011600>.
30. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3: 23-35. doi: [10.1038/nri978](https://doi.org/10.1038/nri978)
31. Gripenbäck S., Lundgren L., Eklund A., Lidén, L. Skare, G. Tornling, Grunewald J. Accumulation of eosinophils and T-lymphocytes in the lungs after exposure to pinewood dust. *Eur Respir J*. 2005; 25: 118-124. doi: [10.1183/09031936.04.00059804](https://doi.org/10.1183/09031936.04.00059804)
32. Huang N.H., Wang Q., Xu D.Q. Immunological effect of PM2.5 on cytokine production in female Wistar rats. *Biomed Environ Sci*. 2008;21:63-68. doi: [10.1016/S0895-3988\(08\)60008-2](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(08)60008-2).
33. Sigaud S., Goldsmith C.A., Zhou H., Yong Z., Fedulov A., Imrich A., Kobzik L. Air pollution particles diminish bacterial clearance in the primed lungs of mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 223:1-9. Doi: [10.1016/j.taap.2007.04.014](https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.04.014).
34. Fu H., Liu X., Li W., Zu Y., Zhou F., Shou Q., Ding Z. PM2.5 Exposure Induces Inflammatory Response in Macrophages via the TLR4/COX-2/NF-κB Pathway. *Inflammation*. 2020; 43:1948–1958. doi: [10.1007/s10753-020-01269-y](https://doi.org/10.1007/s10753-020-01269-y).
35. Jalava P.I., Salonen R.O., Pennanen A.S. Sillanpää M, Hälinen AI, Happonen MS, et al. Heterogeneities in inflammatory and cytotoxic responses of RAW 264.7 macrophage cell line to urban air coarse, fine, and ultrafine particles from six European sampling campaigns. *Inhal Toxicol*. 2007;19:213-225. doi: [10.1080/08958370601067863](https://doi.org/10.1080/08958370601067863).
36. Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Hirano S, Sakurai M., Shimada A., Yoshikawa T. et al. Effects of nano particles on antigen-related airway inflammation in mice. *Respir Res* 2005; 6: 106. doi: [10.1289/ehp.8903](https://doi.org/10.1289/ehp.8903).
37. Park EJ, Roh J, Kim Y., Park K., Kim DS, Yu SD. PM 2.5 collected in a residential area induced Th1-type inflammatory responses with oxidative stress in mice. *Environ Res* 2011; 111:348-55. doi: [10.1016/j.envres.2010.11.001](https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.11.001)
38. Rivas-Santiago C.E., Sarkar S, Cantarella P., Osornio-Vargas A., Quintana-Belamres R., Meng Q. et al. Air pollution matter alters antimicrobial respiratory epithelium innate immunity. *Infect Immun* 2015;83:2507-2517. doi: [10.1128/IAI.03018-14](https://doi.org/10.1128/IAI.03018-14).
39. Chen Y-W., Huang M-Z., Chen C-L., Kuo C-Y., Yang C-Yu., Chioang-Ni C. et al. PM2.5 impairs macrophage functions to exacerbate pneumococcus-induced pulmonary pathogenesis. *Particle and free toxicology*. 2020. 17:37 <https://doi.org/10.1186/s12869-020-00362-2>.
40. Surova O., Zhivotovsky B. Various modes of cell death induced by DNA damage. *Oncogene*. 2013; 32:3789–3797. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.556>
41. Multu G.M., Green D., Bellmeyer A., Baker C.B., Burgess Z., Rajamannan N. et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2007; 117:2952-2961. doi: [10.1172/JCI30639](https://doi.org/10.1172/JCI30639).
42. Nemmar A., Holme J.A., Rosas I., Schwarze P.E., Alfaro-Moreno E. Recent advances in particulate matter and nanoparticle technologies. *BioMed Res Int*. 2013; Article ID279371, 22 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/279371>.
43. Martin S, Dawidowski L, Mandalunis P, Cereceda-Balic F, Tasat DR. Characterization and biological effect of Buenos Aires urban air particles on mice lungs. *Environ Res*. 2007 Nov;105(3):340-9. doi: [10.1016/j.envres.2007.04.009](https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.04.009).
44. Crouse D.L., Erickson A.C., Christidis T., Pinault L., van Donkelaar A., Li C. et al. Evaluating the sensitivity of PM2.5-mortality associations to the spatial and temporal scale of exposure assessment. *Epidemiology*. 2020; 31(2): 168-176. doi: [10.1097/EDE.0000000000001136](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001136).
45. Schraufnagel E. The health effects of ultrafine particles. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020; 52:311–317. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0403-3>.

46. Dockery D.W., Pope C.A., Xu X., Spengler J.D., Ware J.H., Fay M.E. et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753–1759. DOI: 10.1056/NEJM199312093292401
47. Vroman L., Adams A.L., Fischer G.C., Munoz P.C. Interaction of high molecular weight kininogen, factor XII, and fibrinogen in plasma at interfaces. *Blood*. 1980;55(1):156–159. doi:10.1182/blood.V55.1.156.156; 63.
48. Vroman L. Effect of Adsorbed proteins on the wettability of hydrophilic and hydrophobic solids. *Nature*. 1962;196(4853):476–477. doi:10.1038/196476a0
49. Rejman J., Oberle V., Zuhorn I.S., Hoekstra D. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem J*. 2004;377(Pt 1):159–69. doi:10.1056/NEJM199312093292401.
50. Song Y., Li X., Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* 2009; 34:559–567. doi: 10.1183/09031936.00178308
51. Klasse PJ, Nixon D.F., Moore J.P. Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in nonhuman primates and humans. *Sci Adv*. 2021; 7(12):eabe8065. doi: 10.1126/sciadv.abe8065
52. Mestas J., Hughes CCW. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol*. 2004;172(5):2731–2735 doi:10.4049/jimmunol.172.5.2731.
53. Barua S, Mitragotri S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects. *Nano Today*. 2014; 9(2): 223–243. doi: 10.1016/j.nantod.2014.04.008.
54. Kennedy PGE., Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurgery & Psychiatry* 73(3):237-8. DOI:10.1136/jnnp.73.3.237.
55. Kulkarni S.A., Feng S.S. Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for drug delivery. *Pharmaceut. Res*. 2013; 30:2512–2522. doi: 10.1007/s11095-012-0958-3.
56. Faraji A.H., Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorg. Med. Chem*. 2009; 17(8): 2950–962. doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.043
57. Shang L., Nienhaus K., Nienhaus G.U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. *J Nanobiotechnology*. 2014; 12: 5. doi: 10.1186/1477-3155-12-5.
58. Yu X., Hong F., Zhang Y.Q. Bio-effect of nanoparticles in the cardiovascular system. *Biomed. Mater. Res. A*. 2016; 104:2881–2897. doi: 10.1002/jbm.a.35804.
59. Bostan H.B., Rezaee R., Valokala M.G., Tsarouhas K., Golokhvast K., Tsatsakis A.M., Karimi G. Cardiotoxicity of nano-particles. *Life Sci*. 2016;165:91-99. doi: 10.1016/j.lfs.2016.09.017.
60. Kim A.Y., Ha J.H., Park S.N. Selective release system for anti-oxidative and anti-inflammatory activities using H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive therapeutic nanoparticles, *Biomacromolecules*. 2017;18:3197-3206. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00844>
61. Reddy A.R.N., Lonkala S. In vitro evaluation of copper oxide nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative stress using human embryonic kidney cells. *Toxicol. Ind. Health*. 2019;35(5):159-164. doi: 10.1177/0748233719842752.
62. de Winther M.P., van Dijk K.W., Havekes L.M., Hofker M.H. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):290–297. doi: 10.1161/01.atv.20.2.290.
63. Guo C.X., Xia Y., Niu P.Y., Jiang L.Z., Duan J.C., Yu Y. et al. Silica nano-particles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-κB signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2015;10:1463-1477. doi: 10.2147/IJN.S76114.
64. Setyawati M.I., Tay C.Y., Bay B.H., Leong D.T. Gold nanoparticles induced endothelial leakiness depends on particle size and endothelial cell origin. *ACS. Nano*. 2017;11(5):5020-5030. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.8b07746>
65. Fröhlich E. Value of phagocyte function screening for immunotoxicity of nanoparticles in vivo. *Int. J. Nanomedicine*. 2015;10:3761-3778. doi: 10.2147/IJN.S83068.
66. Kumaran R.S.S., Rathish J. Johnmary S., Krishnaveni M., Rajendran S, Singh G. *Nanocosmetics*. Fundamentals, Applications and Toxicity. Micro and Nano Technologies. Chapter 12 - Nanoparticles in hair dyes. 2020; 227-240. 2020 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822286-7.00011-5>.
67. Bamba F.L., Wepierre J. Role of the appendageal pathway in the percutaneous absorption of pyridostigmine bromide in various vehicles. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1993; 18:339–348. <https://doi.org/10.1007/BF03190183>.
68. Deng Z.J., Liang M., Monteiro M., Toth I., Minchin R.F. Nanoparticle-induced unfolding of fibrinogen promotes Mac-1 receptor activation and inflammation. *Nat Nanotechnol*. 2011; 6:39–44. doi: 10.1038/nnano.2010.250.

69. Baron L., Gombault A., Fanny M., Villeret B., Savigny F., Guillou N. et al. The NLRP3 inflammasome is activated by nanoparticles through ATP, ADP and adenosine. *Cell Death Dis.* 2015;6 (2):e1629. doi: 10.1038/cddis.2014.576.
70. O'Hagan D.T., MacKichan M.L., Singh M. Recent developments in adjuvants for vaccines against infectious diseases. *Biomol Eng.* 2001;18(3):69–85. doi: 10.1016/s1389-0344(01)00101-0.
71. Fifi T., Gamvrellis A., Crimeen-Irwin B., Pietersz G.A., Li J., Mottram P.L. et al. Size-dependent immunogenicity: therapeutic and protective properties of nanovaccines against tumors. *J Immunol.* 2004a;173(5):3148–3154. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3148.
72. Fifi T., Mottram P., Bogdanoska V., Hanley J., Plebanski M. Short peptide sequences containing MHC class I and/or class II epitopes linked to nano-beads induce strong immunity and inhibition of growth of antigen-specific tumour challenge in mice. *Vaccine.* 2004b;23:258–266. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.05.022
73. Minigo G., Scholzen A., Tang C.K., Hanley J.C., Kalkanidis M., Pietersz G.A. et al. Poly-L-lysine-coated nanoparticles: a potent delivery system to enhance DNA vaccine efficacy. *Vaccine.* 2007;25(7):1316–1327. doi: 10.1016/j.vaccine. 2006. 09. 086.
74. Mottram P., Leong D., Crimeen-Irwin B., Gloster S., Xiang S.D., Meanger J. et al. Type 1 and Type 2 Immunity Following Vaccination Is Influenced by Nanoparticle Size: Formulation of a Model Vaccine for Respiratory Syncytial Virus. *Molecular Pharmaceutics.* 2007; 4:73-84. doi: 10.1021/mp060096p.
75. Manolova V., Flace A., Bauer M., Schwarz K., Saudan P., Bachmann M.F. Nanoparticles target distinct dendritic cell populations according to their size. *Eur J Immunol.* 2008; 38(5):1404-1413. doi: 10.1002/eji.200737984
76. Li S., Gowans E.J., Chougnet C., Plebanski M., Dittmer U. *J Virology.* 2007; 82 (1): 21-30. doi: 10.1128/JVI.01768-07.
77. Jones G.W., Monopoli M.P., Campagnolo L., Pietroiusti A., Tran L., Fadeel B. No small matter: a perspective on nanotechnology-enabled solutions to fight COVID-19. *Nanomedicine (Lond.)* 2020; 15(24):2411-2427. doi: 10.2217/nmm-2020-0286.
78. Shi J.P., Evans D.E., Khan A.A., Harrison R.M. Sources and concentration of nanoparticles 10 nm diameter) in the urban atmosphere. *Atmos Environ.* 2001. 35 (7):1193–1202. doi:10.1016/S1352-2310(00)00418-0
79. Bakand S., Hayes A. Toxicological Considerations, Toxicity Assessment, and Risk Management of Inhaled Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(6): 929. doi: 10.3390/ijms17060929
80. Muller K., Skepper J.N., Posfai M., Trivedi R., Howarth S., Corot C. et al. Effect of ultrasmall supraparamagnetic iron oxide nanoparticles (Ferumoxtran-10) of human monocyte-macrophages *in vitro*. *Biomaterials.* 2007; 28(9):1629–16429. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.12.003.
81. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Concepts of nanoparticle dose metric and response metric. *Environ Health Perspect.* 2007.115(6):290. doi: 10.1289/ehp.9861
82. Sigaud S., Goldsmith C.A., Zhou H. et al. Air pollution particles diminish bacterial clearance in the primed lungs of mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 223 (1):1-9. doi: 10.1016/j.taap.2007.04.014.
83. Wang M., Wu Q., Xu W., Qiao B., Wang J., Zheng H. et al. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. medRxiv 2020 Feb 12. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022327>. 2020
84. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395 (10229): 1054e62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
85. Lai CC., Wang CY., Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infection.* 2020; 53: 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
86. Adeiza S.S., Shuaibu A.B., Shuaibu G.M. Random effects meta-analysis of Covid-19 S.aerus partnership in co-infection. *GMS Hyg Infect Control.* 2020; 15: Doc29. doi: 10.3205/dgkh000364.
87. Young B.E., Ong SWX, Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y., Loh J. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *J Am Med Assoc.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
88. Domingo J.L., Marques M., Rovira J. Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-19 pandemic. A review. *Environ Res.* 2020; 188: 109861. doi: 10.1016/j.envres.2020.109861.
89. Snijder E.J., Bredenbeek P.J., Dobbe J.C., Thiel V., Ziebuhr J., Poon LLM. et al. Unique and Conserved Features of Genome and Proteome of SARS-coronavirus, an Early Split-off From the Coronavirus Group 2 Lineage. *J Mol Biol.* 2003; 331(5): 991-1004. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(03\)00865-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(03)00865-9).
90. Dubey A.K., Singh A., Prakash S., Kumar M., Singh A.K. Race to arsenal COVID-19 therapeutics: current alarming status and future directions. *Chem-Biol Interact.* 2020; 332:109298. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109298>.
91. Gentile P., Sterodimas A. Adipose stem cells (ASCs) and stromal vascular fraction (SVF) as a potential therapy in combating (COVID-19)-disease. *Aging Dis.* 2020; 11:465–469. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0422>

92. Pal M., Berhanu G., Desalegn C., Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): Cureus. 2020; 12(3): e7423. doi: 10.7759/cureus.7423
93. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients in China 2019. *N Engl Med J*. 2020; 382:727-733. d: 10.1056/NEJMoa2001017.
94. Li Z., Wu M., Guo J., Yao J., Liao X., Song S. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv*. 2020;2020.02.08.20021212. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
95. Lau WL., Zuckerman J.E., Gupta A., Kalantar-Zadeh K. The COVID-kidney controversy: Can SARS-CoV-2 cause direct renal infection? *Nephron*. 2021 doi:10.1159/000513789
96. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diff alveolar damage with severe capillary congestion and variegated
97. findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020; 77(2): 198-209. doi:10.1111/his.14134.
98. Figueroa SM, Veser A., Abstients K., Fleischmann D., Beck S. Influenza A virus mimetic nanoparticles trigger selective cell uptake. *PNAS*. 2019; 116(20):9831-9836. doi:10.1073/pnas.1902563116
99. Chen M., Rosenberg J., Cai X., Lee ACH, Shi J., Nguyen M. *et al*. Nanotraps for the containment and clearance of SARS-CoV-2. *Matter*. 2021; 4:1-24. [doi.org/10.1016/j.matt.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.04.005).
100. Chandran A, Rosenheim J., Nageswaran G., Swadling L., Pollara G. Gupta R.K. *et al*. Non-severe SARS-CoV-2 infection is characterised by very early T cell proliferation independent of type 1 interferon responses and distinct from other acute respiratory viruses. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.30.21254540>.
101. Boulant S., Stanifer M., Lozach P.Y. Review. Dynamics of virus-receptor interactions in virus binding, signaling, and endocytosis. *Viruses*. 2015; 7(6):2794–2815. doi: 10.3390/v7062747.
102. Grove J., Marsh M. Review. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol*. 2011; 195(7):1071-1082. doi: 10.1083/jcb.201108131
103. Berger E.A., Murphy P.M., Farber J.M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu. Rev. Immu-nol*. 1999;17:657–700. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.657
104. Nemerow G.R., Stewart P.L. Role of alpha(v) integrins in adenovirus cell entry and gene delivery. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 1999;63 (3):725–734. oi: 10.1128/MMBR.63.3.725-734.
105. Li E., Stupack D., Bokoch G.M., Nemerow G.R. Adenovirus endocytosis requires actin cytoskeleton reorganization mediated by rho family GTPases. *J. Virol*. 1998; 72(11):8806–8812. doi:10.1128/JVI.72.11.8806-8812.1998
106. Qu X., Liu Y, Lei X., Li P., Mi D., Ren L. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun*. 2020; 11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
107. Domling A, Gao L. Chemistry and biology of SARS-CoV-2. *Chem*. 2020; 6(6): 1283-1295. doi: 10.1016/j.chempr.2020.04.023.
108. Belhaouari D.B., Fontanini A., Baudoin JP., Haddad G., LeBideau M., Jacques Yaacoub J. et al. The Strengths of Scanning Electron Microscopy in Deciphering SARS-CoV-2 Infectious Cycle. *Frontiers in Microbiology* 11:2014. doi: [10.3389/fmicb.2020.02014](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02014)
109. Boopathi S., Poma A.B., Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2020; 1–14. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
110. Harwig A, Landick R, Berkhout B. The battle of RNA synthesis: virus versus host. *Viruses*. 2017;9(10):309. <https://doi.org/10.3390/v9100309>.
111. Saif L.J. Vaccines for COVID-19: perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *Eur. Medical J*. 2020. Doi:10.33590/emj/2003
112. Rauch S., Jasny E., Schmidt K. E., Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 1963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963>.
113. Roper R.L., Rehm K.E. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines*. 2014; 8(7): 887–898. doi: 10.1586/erv.09.43.
114. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat.Rev. Microbiol*. 2019; 17(3):181-189. doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9).
115. Huynh J., Li S., Yount B., Smith A., Sturges L., Olsen J.C. et al. Evidence Supporting a Zoonotic Origin of Human Coronavirus Strain NL63. *J Virol*. 2012; 86(23): 12816–12825. doi: [10.1128/JVI.00906-12](https://doi.org/10.1128/JVI.00906-12)
116. Sariol A., Perlman St. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infection. *Immunity*. 2020; 53 (2): 248-263. doi: [10.1016/j.immuni.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.005).
117. Perlman St. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020; 382:760-762. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
118. Woo P.C., Lau S.K., Huang Y., Yuen K.Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp. Biol. Med*. (Maywood). 2009; 234: 1117–1127. doi: 10.3181/0903-MR-94

119. Xu B., Fan C., Wang A., Zou Y., Yu Y., Ixa CHW, Zhanf J., Miao Z. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infection*. 2020; 81(1): e51-e60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.012>
120. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
121. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020; 12(2):135. doi: 10.3390/v12020135.
122. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
123. Zhou T., Liu Q., Yang Z., Liao J., Yang K., Lü X., Zhang W. Preliminary prediction of the basic reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV. *J Evid Based Med*. 2020;13(1):3-7. doi: 10.1111/jebm.12376.
124. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*, 2020.2001.2031.929042.
125. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Nat Acad Sci (PNAS USA)*. 2009; 106 (14): 5871-5876. doi: [10.1073/pnas.0809524106](https://doi.org/10.1073/pnas.0809524106)
126. Kleine-Weber H., Elzayat M.T., Hoffmann M., Pöhlmann S. Functional analysis of potential cleavage sites in the MERS-coronavirus spike protein. *Sci Rep*. 2018; 8, 16597.
127. Millet J.K., and Whittaker G.R. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *PNAS USA*. 2014; 111: 15214-15219. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407087111>.
128. Shang J., Zheng Y., Yang Y., Liu C., Geng Q., Tai W., et al. Cryo-EM structure of porcine delta coronavirus spike protein in the pre-fusion state. *J Virol*. 2017; 92. pii: e01556-17. <https://doi.org/10.1128/jvi.01556-17>
129. Jaimes J.A., André N.M., Chappie J.S., Millet J.K., Whittaker G.R. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *J Mol Biol*. 2020; 432(10):3309-3325. doi: 10.1016/j.jmb.2020.04.009.
130. Gallagher T.M., Buchmeier M.J., Perlman St. Cell receptor-independent infection by a neurotropic murine coronavirus. *Virology*. 1992;191,517-522. . doi: [10.1016/0042-6822\(92\)90223-c](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90223-c).
131. Menachery V.D., Youn B.L., Sims Jr., Debbink A.C., Agnihothram K., Gralinski L.E. et al. SARS-like WIV1-CoV poised 25 for human emergence. *PNAS USA*. 2016; 113: 3048-3053. doi: 10.1073/pnas.1517719113
132. Phillips J.M., Gallagher T., Weiss S.R. Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD Uses Cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and Cell-Cell Fusion. *J Virol*. 2017; 91(8):e01564-16. doi: 10.1128/JVI.01564-16.
133. Chen J., Lee K.H., Steinhauer D.A., Stevens D.J., Skehel J.J., Wiley D.C. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell*. 1998; 95(3):409-17. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81771-7.
134. Frana MF., Behnke, J.N., Sturman, L.S., and Holmes, K.V. Proteolytic cleavage of the E2 glycoprotein of murine coronavirus: host-dependent differences in proteolytic cleavage and cell fusion. *J Virol*. 1985; 56, 912-920. doi: [10.1128/JVI.56.3.912-920.1985](https://doi.org/10.1128/JVI.56.3.912-920.1985)
135. Le Coupanec A., Desforges M., Meessen-Pinard M., Dube M., Day R., Seidah, N.G., Talbot, P.J. Cleavage of a Neuroinvasive Human Respiratory Virus Spike Glycoprotein by Proprotein Convertases Modulates Neurovirulence and Virus Spread within the Central Nervous System. *PLoS Pathog*. 2015; 11: e1005261. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005261>
136. Licitra B.N., Millet J.K., Regan A.D., Hamilton B.S., Rinaldi V.D., Duhamel G.E., Whittaker G.R. Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19: 1066-1073. doi: 10.3201/eid1907.121094.
137. Zou Z, Yan Y, Shu Y. Gao R., Sun Y, Li X. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014; 5:3594. doi: 10.1038/ncomms4594.
138. Hidalgo P., Valdes M., Gonzalez R.A. Molecular biology of coronaviruses: an overview of virus-host interactions and pathogenesis. *Biol Med Hosp Infant Mex*. 2021; 78(1):41-58. Doi:10.24875/BMHIM.20000249.
139. Trevisan M., Ricetti S., Sinigaglia A, Barzon L. SARS-CoV-2 infection and disease modeling using stem cell technology and organoids. *Int J Mol Science*. 2021; 22 (5):2356; <https://doi.org/10.3390/ijms22052356>
140. Liu J., Li Y., Liu Q., Wang X., Zhang H., Chen R. et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discovery*. 2021;7:17 <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00249-2>.

141. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L., Marx W., O'Neil A. et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.* 2020;258:118166. doi:10.1016/j.lfs.2020.118166.
142. Deinhardt-Emmer S., Böttcher S., Häring C., Giebeler L., Henke A., Zell R, et al. SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction. *J Virol.* 2021; doi:10.1128/JVI.00110-21.
143. Ahmetaj-Shala B., Peacock T.P., Baillon L., Swann O.C., Gashaw H., Barclay W.S., Mitchell J.A. Resistance of endothelial cells to SARS-CoV-2 infection in vitro. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.372581>.
144. Aliyandi A., Satchell S., Unger R.E., Bartosch B., Inge S., Zuhorn I.S., Salvati A. Effect of endothelial cell heterogeneity on nanoparticle uptake. *Int J Pharm.* 2020; 587:119699. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119699.
145. Malik Y.S. Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M. et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020; 40 (1): 68–76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>
146. Chen W.-H., Strych U., Hotez P.J., Bottazzi M.E. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: An overview. *Curr Trop Med.* 2020;3: 1–4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6.
147. Hikmet F., Méar L, Uhlén M., Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. doi: 10.15252/msb. 20209610.
148. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem.* 2008; 107:1482-1494. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x.
149. Baig AM, Khaleeq A., Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11:995-998. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122
150. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* 2020;35:266–271. doi: [10.1007/s12250-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4).
151. Sukoyan G.V. Signalosome as therapeutic targets. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2012; 56(4): 15-29 (in Russian).
152. Li N., Sioutas C., Cho A., Schmitz D., Misra C., Sempf J. et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(4): 455–460. doi: [10.1289/ehp.6000](https://doi.org/10.1289/ehp.6000).
153. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27 doi: 10.1093/jtm/taaa021.
154. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., Ippolito G., Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol and Infection.* 2020; 26:729-734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
155. Walls A.C., Park Y-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Eesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARs-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181: 281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
156. Hulswit R.J., de Haan C.A., Bosch B.J. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Adv. Virus Res.* 2016;96:29–57. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004
157. Madu I.G., Roth S.L., Belouzard S., Whittaker G.R. Characterization of a highly conserved domain within the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein S2 domain with characteristics of a viral fusion peptide. *J. Virol.* 2009;83:7411–7421. doi: 10.1128/JVI.00079-09.
158. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
159. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-879. doi: [10.1038/nm1267](https://doi.org/10.1038/nm1267)
160. Huang Q., Herrmann A. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020. 02.01.930537.
161. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
162. Zhou P., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
163. Gao C., Cai Y., Zhang K., Zhou L., Zhang Y., Zhang X. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020; 4:2058-2066. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>
164. Zhang Q., Cong M., Wang N., Li X., Zhang H., Zhang K. et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender. A case control study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(42):e12917. doi: 10.1097/MD.00000000000012917.
165. Biswas M. Prevalence of risk phenotypes associated with rs2285666 single nucleotide polymorphism of ACE2 in the world population susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Authorea.* 2020. doi:10.22541/au.159423500.08049174.

166. Calcagnile M., Forgez P., Iannelli A., Bucci C., Alifano M., Alifano P. Molecular docking simulation reveals ACE2 polymorphisms that may increase the affinity of ACE2 with the SARS-CoV-2 Spike protein. *Biochimie*. 2021;180:143-148. doi: 10.1016/j.biochi.2020.11.004.
167. Al Mulla F., Mohamad A., Madhoun AA., Haddad D., Ali H., Eaaswarkhanth M. et al. ACE2 and Furin variants are potential predictors of SARS-CoV-2 outcome: A time to implement precision medicine against COVID-19. *Heliyon*. 2021; 7:e06133. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06133>
168. Stawiski E.W., Diwanji D., Suryamohan K., Gupta R., Fellouse F.A., Sathirapongsasuti J.F et al. Human ACE2 Receptor Polymorphisms Predict SARS-CoV-2 Susceptibility. *Communications Biology*. 2021; 4: 475. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02030-3>.
169. Nasidze I, Risch GM, Robichaux M, Sherry ST, Batzer MA, Stoneking M. *Alu* insertion polymorphisms and the genetic structure of human populations from the Caucasus. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9:267–272. DOI: [10.1038/sj.ejhg.5200615](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200615).
170. Vangjeli C, Dicker P., Tregouet D-A, Shields D.C., Evans A., Alice V Stanton A.V. A polymorphism in ACE2 is associated with a lower risk for fatal cardiovascular events in females: the MORGAM project. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):504-9. doi: 10.1177/1470320311405557.
171. Lieb W., Graf J., Gotz A., König I.R., Mayer B., Fischer M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. Results of the MONICA Augsburg echocardiographic substudy. *J Mol Med*. 2006; 84: 88-96. doi: 10.1007/s00109-005-0718-5.
172. Wang S.X., Fu C.Y., Zou Y.B., Wang H., Shi Y., Xu XQ. et al: Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene associated with magnitude of left ventricular hypertrophy in male patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 27-31. PMID: 18208662.
173. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer St., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. **doi:** 10.1128/JVI.02202-13.
174. Saban M., Myers V., Shachar T., Avni S, Wilf-Miron R. Effect of Socioeconomic and Ethnic Characteristics on COVID-19 Infection: the Case of the Ultra-Orthodox and the Arab Communities in Israel. *J. Racial and Ethnic Health Disparities*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40615-021-00991-z>.
175. Sun Y., Guo F., Zou Z., Li C., Hong X., Zhao Y. Cationic nanoparticles directly bind angiotensin-converting enzyme 2 and induce acute lung injury in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2015; 12: 4. doi: 10.1186/s12989-015-0080-x
176. Ni L., Ye F., Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q., Zhao H. et al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020; 52:971-977. E973. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
177. Wang Z, Yang X., Zhong J., Zhou Y., Tang Z., Zhou H. et al. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection. *Nature communications*. 2021; 12:1724. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22036-z>
178. Choe P.G., Kang C.K., Suh H.J., Jung J., Song K-H, Bang J.H. et al. Waning antibody responses in asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Emerging infectious diseases*. 2021; 27:327.
179. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Carolyn Rydzynski Moderbacher C.R., Stephen A Rawlings S.A., Sutherland A. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals *Cell*. 2020; 181(7):1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
180. LeBert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Morteza Hafezi M, Chia A. et al. SARS-CoV-2 T specific immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020; 584: 457-462 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
181. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020; 587: 270-274. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9.
182. Suthar M.S., Zimmerman MGZ, Kauffman R.C., Mantus G., Linderman S.L., Hudson W. et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med* . 2020;1(3):100040. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040.
183. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi JCC, Wang Z., Cho A. et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. *Nature*. 2020; 584(7821): 437-442. doi: 10.1101/2020.05.13.092619.
184. Wen X-S, Jiang D., Gao L., Zhou J-Z., Xiao J., Cheng X-C. et al. Clinical characteristics and predictive value of lower CD4+ T cell level in patients with moderate and severe COVID-19: a multicenter retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:57. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05741-w>.
185. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020; 52:910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
186. Yang Y., Du L. SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. *Signal Transduction and Target Therapy*. 2021; 6:95. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00523-5>

187. Peng X., Ouyang J., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Zhu B., Routy J-P. Sharing CD4+ T cell loss: when Covid-19 and HIV collide on immune system. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11 Article. Doi:10.3389/fimmu.2020.596631.
188. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Den H-J., Yun J. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26, 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
189. Mudd P.A., Crawford J.C., Turner J.S., Souquette A., Reynolds D., Bender D. et al Targeted Immunosuppression Distinguishes COVID-19 from Influenza in Moderate and Severe Disease *Sci Adv* 2020;6(50):eabe3024. doi: 10.1126/sciadv.abe3024
190. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2020; 25: 181-213 doi:10.1016/j.bbi.2010.10.015.
191. Uciechowski P., Dempke W.C.M.. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020; 98(3):131-137. doi: 10.1159/000505099.
192. Barrantes F.J. The unfolding palette of COVID-19 multisystemic syndrome and its neurological manifestations. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2021; 14: 100251. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100251>.
193. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14:523–34. 10.1038/nrmicro.2016.81
194. Devaraj S.G., Wang N., Chen Z., Chen Z., Tseng M., Barretto N. et al. Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2007. 282:32208–32221. 10.1074/jbc.M704870200.
195. Freundt E.C., Yu L., Park E., Lenardo M.J., Xu X-N. Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol*. 2009; 83:6631–6640. doi:10.1128/jvi.00367-09
196. Kopecky-Bromberg S.A., Martinez-Sobrido L., Frieman M., Baric R.A., Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol*. 2007; 81:548–57. doi:10.1128/jvi.01782-06
197. Menachery V.D., Eiselefeld A.J., Schäfer A., Josset L., Sims A.C., Prohl S. et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*. 2014; 5:1–11. doi:10.1128/mBio.01174-14.
198. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121(1):190-193. doi: 10.3181/00379727-121-30734.
199. McIntosh K, Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-940. doi: 10.1073/pnas.57.4.933.
200. Ruez J. Antimicrobial Resistance, from bench-to-publicside. *Microbes Infect Chemother*. 2021; 1(1-2): e1182.
201. Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009; 37(4):157-164. doi: 10.1097/JES.0b013e3181b7b57b.
202. Hamer M., Kivimäki M., Gale C.R., Batty G.D. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:184-187. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.059.
203. Cohen S. Psychosocial vulnerabilities to upper respiratory infections illness: implications for susceptibility to coronavirus disease 2012 (COVID-19). *Perspective on Psychological Sci*. 2021; 16(1):161-174. doi: 10.1177/174569162094256.
204. LeRoy A.S., Murdock K.W., Jaremka L.M., Loya A., Fagundes C.P. Loneliness predicts self-reported cold symptoms after a viral challenge. *Health Psychol*. 2017; 36(5): 512-520. Doi: 10.1037/hea0000467.
205. Tsvirkun D., Bourreau J., Mieuset A., Garo F., Vinogradova O. et al. Contribution of Social Isolation, Restraint, and Hindlimb Unloading to Changes in Hemodynamic Parameters and Motion Activity in Rats. *PLoS ONE*. 2012; 37(7): e39923; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039923>
206. Mamuchashvili I.G. Relationship between stress-induced deterioration in neurohumoral axis and in energy supply system in adolescent. *Dissertation*. Tbilisi. 2006. P 197
207. Pagava K.I., Mamuchishvili I.G., Sukoyan G.V. Neurohumoral and immune disturbances in adolescents with bronchial asthma. *Russian Bull Perinatology and Pediatrics*. 2004; 5: 31-33.
208. Pagava K.I., Mamuchishvili I.G., Sukoyan G.V. Changes in serotonin levels in adolescents under prolonged work on the personal computer without maintain hygienic norm. *Georgian Medical News*. 2003; 1: 65-67
209. Mamuchishvili I.G., Pagava K.I., Chikobava E.A. Sukoyan G.V. The state of stress-limited system in adolescents under prolonged work with internet on personal computer. *Pediatrics*. 2004; 2: 109-111.
210. Smith A.P. The Psychology of the Common Cold and Influenza: Implications for COVID-19. *Int J Clin Virol*. 2020; 4: 027-031. doi: 10.29328/journal.ijcv.1001011.

211. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E. et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 5995–5999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474371>.
212. Baltrusch HJ, Stangel W, Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol (Neapoli)*. 1991; 13(4):315–327.
213. Pedersen AF, Zachariae R, Bovbjerg DH. Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 427–460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948665733>.
214. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014; 58:193–210, PubMed: 24798553.
215. Hewson-Bower B, Drummond PD. Psychological treatment for recurrent symptoms of colds and flu in children. *J Psychosom Res*. 2001; 51: 369–377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448705>.
216. Segerstrom S.C., Schipper M.A., Greenberg R.N. Caregiving, repetitive thought, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun*. 2008; 22:744–752. PubMed: 18166335
217. Holstinar C.E., Ross K.M., Chen E., Miller G.E. Modeling the association between life course socioeconomic disadvantage and systemic inflammation in healthy adults: The role of self-control. *Health Psychology*, 2015; 34(6), 580–590. <https://doi.org/10.1037/hea0000130>.
218. Vitlic A., Lord J.M., Philips A.C. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*. 2014; 36(3):9631. doi: 10.1007/s11357-014-9631-6.
219. Wong S.Y., Wong C.K., Chan F.W., Chan P.K., Ngai K., Mercer S., Woo J. Chronic psychosocial stress: does it modulate immunity to the influenza vaccine in Hong Kong Chinese elderly caregivers? *Age*. 2012; 35:1479–1493. doi: 10.1007/s11357-012-9449-z.
220. Richman A.D. Concurrent social disadvantages and chronic inflammation: The intersection of race and ethnicity, gender, and socioeconomic status. *J Racial and Ethnic Health Disparities*. 2018; 5(4): 787–797. <https://doi.org/10.1007/s40615-017-0424-3>.
221. Yen Y.C., Lung F.W. Older adults with higher incomes or marriage have longer telomeres. *Age Ageing*. 2013; 42:234–239. doi: [10.1093/ageing/afs122](https://doi.org/10.1093/ageing/afs122)
222. Carroll J.E., Diez-Roux AV, Adler NE, Seeman TE. Socioeconomic factors and leukocyte telomere length in a multi-ethnic sample: findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Brain Behav Immun*. 2013; 28:108–114. doi: [10.1016/j.bbi.2012.10.024](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.024)
223. Ruiz F.S., Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun*. 2012; 18:44–54. doi: 10.1177/1753425910385962
224. Straub R.H., Cutolo M., Buttgerit F., Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010; 267:543–560. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x.
225. Moret Y., Schmid-Hempel P. Survival for immunity: the price of immune system activation for bumblebee workers. *Science*. 2000; 290:1166–1168. doi: 10.1126/science.290.5494.1166.
226. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems-2011 Curr Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:307–316, doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015
227. Carroll J.E., Diez-Roux A.V., Adler N.E., Seeman T.E. Socioeconomic factors and leukocyte telomere length in a multi-ethnic sample: findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Brain Behav Immun*. 2013; 28:108–114. PubMed: 23142704
228. Thorpe R.J.Jr., Kreisle R., Glickman L., Simonsick E., Newman A., Kritchevsky S. Relationship between physical activity and pet ownership in year 3 of the health ABC study. *J Aging&Physical Activity*. 2006; 14: 154–168. doi: 10.1080/08927936.2019.1569904
229. Wong SYS, Wong C.K., Chan FWK, Chan PKS, Ngai K., Mercer St, Woo J. Chronic psychosocial stress: does it modulate immunity to the influenza vaccine in Hong Kong Chinese elderly caregivers? *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1479–1493. doi: [10.1007/s11357-012-9449-z](https://doi.org/10.1007/s11357-012-9449-z).
230. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARSCoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004; 203:622–30. doi: 10.1002/path.156024.
231. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202:415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
232. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuro-pathological Features of Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383: 989–992. doi: [10.1089/pmr.2020.0102](https://doi.org/10.1089/pmr.2020.0102).
233. Gomes I., Karmirian K., Oliveira J.T., da S.G. Pedrosa C., Rosman F.C., Chimelli L., Rehen S. SARS-CoV-2 infection in the central nervous system of a 1-Year-Old infant submitting to complete autopsy. doi:10.20944/preprints202009.0297.v1.

234. Pellegrini L., Albecka A., Mallery D.L. et al. SARS-Cov-2 infects brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF-barrier. Preprint. bioRxiv. 2020; 2020.08.20.259937.25. doi:10.1101/2020.08.20.259937.
235. Jacob F., Pather S.R., Huang W.K. et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism. *Cell Stem Cell*. 2020;27(6):937–950.e9. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.016.
236. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*. 2020; 56. 102799. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102799.
237. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., Williams L.M., Reed M.J., Baumann K. K. et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice. *Nature Neuroscience*. 2021; 24: 368–378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
238. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Frontiers in Neurology*. 2021; 11:573095. doi:10.3389/fneur.2020.573095.
239. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. (2020). doi: 10.1002/jmv.25770.
240. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. SSRN. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3548761.
241. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chinese J Tub Resp Med*. 2020; 43(00): E005-E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
242. Mussa B.M., Srivastava A., Verbene A.J.M. Covid-19 and neurological impairment: hypothalamic circuits and beyond. *Viruses*. 2021; 13: 498. <https://doi.org/10.3390/v13030498>
243. Raony I., de Figueiredo C.S., Pandolfo P., Giestal-de-Araujo E., Bomfim P.O-S, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune interactions in COVID-19: Potential impacts on mental health. *Frontiers in Immunol*. 2020; 11:1170. doi:10.3389/fimmu.2020.01170
244. Luna A., McFadden G.B., Aladjem M.I., Kohn K.W. Predicted role of NAD utilization in the control of circadian rhythms during DNA damage response. *PLoS Comput Biol*. 2015; 11(5):e1004144. doi:10.1371/journal.pcbi.1004144.
245. Sukoyan G.V., Golovach S.V., Dolidze N.M., Kezeli T.D., Gongadze N.V., Chipashvili M., Okujava M.V. Hypertrophic and Inflammatory Markers in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and its Pharmacological Correction. *Cardiovasc Pharm Open Access*. 2016, 6:5. doi: 10.4172/2329-6607.1000225
246. Chiarella G., Pizzolato R., Malanga D., Pisani D, Abenavoli L., Viola P. Prevention of COVID-19 Infection in the Medical Population: Possible Help from Anosmia? *Rev Recent Clin Trials*. 2020; 15(3): 244-245. doi: 10.2174/1574887115666200603152637.
247. Alzahrani A.S., Mukhtar N., Aljomaiah A., Aljamei H., Abdulmohsen B., Bakhsh A., Alsudani N. et al. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine Practice*. 2021; 21:83-89. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.014>;
248. Steenblock C., Todorov V., Kanczkowski W., Eisenhofer G., Schedl A., Wong M-L., Licinio J. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol Psychiatry*. 2020; 25:1611-1617. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0758-9>.
249. Raony, Figueiredo CS., Pandolfo P., Giestal-de-Araujo E., Bomfim POS, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front Immunol*. 2020;11:1170. doi: 10.3389/fimmu.2020.01170.
250. Silverman M.N., Pearce B.D., Biron C.A., Miller A.H. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunology*. 2005; 18(1):41. <https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.41>.
251. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Teocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020; 395(10327):1607-1608. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1).
252. Lamontagne S.J., Pizzagalli D.A., Olmstead M.C. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress and Health*. 2021; 37:401-414. <https://doi.org/10.1002/smi.3017>
253. Peters E.M.J., Schedlowski M., Waztl C., Gimsa U. To stress or not to stress: Brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2. *Neurobiology of Stress*. 2021; 14.100296. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100296>.

## ჯანდაცვის მენეჯმენტის სტრატეგიული როლი შაქრიანი დიაბეტის მართვაში

*თ. ანანიაშვილი, თ. ბოჭორიშვილი*

*სსიპ გ.აბრამიშვილის სახელობის საქართველოს თავდაცვის სამინისტროს  
გორის სამხედრო ჰოსპიტალი*

შაქრიანი დიაბეტი მიეკუთვნება ისეთ ქრონიკულ არაგადამდებ დაავადებათა რიცხვს, რომლებიც მსოფლიოს უმეტეს ქვეყანაში მძიმე ტვირთად აწევა ეკონომიკას, ჯანმრთელობის სისტემებსა და საზოგადოებას. დიაბეტი კვლავ ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ გლობალურ ჯანდაცვის გამოწვევად რჩება, რომელიც გავლენას ახდენს სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფისა და სოციალურ-ეკონომიკური ფენის ადამიანებზე. ეფექტური მართვა დამოკიდებულია ჯანდაცვის სერვისების ყოვლისმომცველ ჩართულობაზე, ინოვაციურ სტრატეგიებსა და მულტიდისციპლინურ გუნდურ მუშაობაზე.

წლიდან-წლამდე მზარდია შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების სტატისტიკა. შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება მსოფლიოში შეადგენს 1-8,6%-ს, ხოლო ბავშვებში დაახლოებით 0,1—0,3%-ს. არადიაგნოსტირებული ფორმების გათვალისწინებით ზოგიერთ ქვეყანაში აღწევს 6%-ს. ამგვარი ტენდენციების გათვალისწინებით, ექსპერტები ვარაუდობენ, რომ 2045 წლისათვის 18-99 ასაკის პოპულაციაში 693 მლნ-ს და 20-79 ასაკის პოპულაციაში 629 მლნ ადამიანს ექნება შაქრიანი დიაბეტი. დადგენილია, რომ მსოფლიოს მთელი პოპულაციის ნახევარს (49,7%), აქვს არადიაგნოსტირებული დიაბეტი. გარდა ამისა, 2018 წლისათვის 374 მილიონ ადამიანს ჰქონდა გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა და 21,3 მილიონ ქალს, რომელთაც ორსულობის გამოსავალი ცოცხლად შობილია, ორსულობის პერიოდში ჰქონდა ამა თუ იმ ფორმის ჰიპერგლიკემია. მსოფლიოში 20-99 ასაკობრივ ჯგუფში დაახლოებით 5 მილიონამდე სიკვდილი დაკავშირებულია შაქრიან დიაბეტთან. გლობალური ხარჯთაღრიცხვა ჯანდაცვაზე დიაბეტით დაავადებულებში 2018 წლისათვის შეფასდა 850 მლრდ აშშ დოლარით. სტატისტიკური მონაცემებით დიაბეტით დაავადებული ყოველი 10-15 ადამიანის რიცხვი ორმაგდება და ამგვარად, ამ თვალსაზრისით აღნიშნული დაავადება წარმოადგენს მძიმე სამედიცინო-სოციალურ პრობლემას.

უკანასკნელ წლებში საქართველოში აღინიშნება დიაბეტის პრევალენტობის ზრდის ტენდენცია, რაც ძირითადად ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის ზრდით არის განპირობებული. არაგადამდებ დაავადებათა რისკის ფაქტორების კვლევის (STEPS-2016) მონაცემებით უზმოზე გლუკოზის მომატებული (6.1-7.0 მმოლ/ლ) მაჩვენებელი 18-69 წლის მოსახლეობის 2%-ს აღმოაჩნდა, ხოლო უზმოზე გლუკოზის მაღალი მაჩვენებელი (>7მმოლ/ლ) – მოსახლეობის 4.5%-ს.

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით საქართველოში 2018 წლის ბოლოს შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზით რეგისტრირებული იყო 86 709 პაციენტი (პრევალენტობის მაჩვენებელი 100 000 მოსახლეზე 2326,8), აქედან 2018 წელს მთელი წლის განმავლობაში 106603, ცხოვრებაში პირველად დადგენილი დიაგნოზით აღრიცხულია 19054 (მაჩვენებელი 100 000-ზე 511,3) პაციენტი. 2018 წელს 86709 პაციენტიდან შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ჰქონდა 79229 (მაჩვენებელი 100000-ზე 2126,1), აქედან 11 752 (მაჩვენებელი 315,4) იყო ცხოვრებაში პირველად დადგენილი დიაგნოზით; ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის რეგისტრირებული შემთხვევა იყო 19198 (მაჩვენებელი 515,2), აქედან 2518 (მაჩვენებელი 67,6) - ცხოვრებაში პირველად დადგენილი დიაგნოზით. 2018 წელს 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის პრევალენტობის მაჩვენებელი 100

000 მოსახლეზე იყო 61,9 , რაც შეეხება 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში შაქრიანი დიაბეტის ინციდენტობის მაჩვენებელს, 2018 წელს 100000 მოსახლეზე იყო 31,5.

ასაკოვანი მოსახლეობის დიდი ნაწილს აქვს არამართო დიაბეტი, არამედ პრედიაბეტი და ეს სტატისტიკა თუ დავაკვირდებით ბოლო წლების მონაცემებს მზარდია. ასევე გაზრდილია ფუნქციური უნარშეზღუდულობისა და თანხმლები დაავადებების სიხშირე, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, გულის კორონალური დაავადება, ინსულტი - დიაბეტით დაავადებულ ხანდაზმულ პირებში. დიაბეტის მქონე ხანდაზმულებს, სხვა ასაკობრივ პირებთან შედარებით, ისევე აქვთ სხვადასხვა გერიატრიული სინდრომების განვითარების მაღალი რისკი, როგორცაა პოლიფარმაცია, კოგნიტური დარღვევები, შარდის შეუკავებლობა და ა.შ. ამ მდგომარეობებს შეუძლია გავლენა იქონიოს ასაკობრივ პაციენტების მიერ დიაბეტის თვითმართვის უნარზე.

შაქრიანი დიაბეტი წარმოადგენს სიკვდილიანობის ერთ-ერთ წამყვან მიზეზს, როგორც განვითარებულ, ასევე განვითარებად ქვეყნებში. არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომ მრავალ განვითარებად და ინდუსტრიულ ქვეყანაში იგი ეპიდემიის მასშტაბს აღწევს. არასათანადოდ კონტროლირებადი დიაბეტი დაკავშირებულია ისეთი გრძელვადიანი გართულებების განვითარებასთან, როგორცაა ნეიროპათია, თირკმლის უკმარისობა, მხედველობის დაკარგვა, მაკროვასკულური დაავადებები და კიდურის ამპუტაცია. ყოველ 10 წაში 1 ადამიანის გარდაცვალების მიზეზს წარმოადგენს დიაბეტთან დაკავშირებული გართულება, რაც შეესაბამება დაახლოებით 5 მილიონს.

დიაბეტით დაავადებული პირების გარდაცვალების ძირითადი მიზეზები - გულის დაავადებები და ინსულტი 2-3-ჯერ, სიბრმავე-10-ჯერ, ნეფროპათია 12-15 -ჯერ, ქვემო კიდურების განგრენა 20-ჯერ მეტია დიაბეტის არმქონე ანალოგიურ პოპულაციასთან შედარებით. 2-დან 6-ჯერ იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკი მშობლებთან და ახლო ნათესავებთან დიაბეტის არსებობის დროს. დაავადების შემდგომი მეძვკიდრეობის ალბათობა შეადგენს აღნიშნულ შემთხვევაში 40%-ს. ბავშვობაში დაავადებული დიაბეტის კომპენსირებული ტიპის შემთხვევაში სიცოცხლის ხანგრძლივობა აღწევს 50-60 წელს და მეტს.

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტთა 42%-ში მიოკარდიუმის ინფარქტი ვითარდება ატიპიურად, გულის არეში ტკივილის გარეშე. მიოკარდიუმის ინფარქტისაგან სიკვდილიანობა მაღალია და აღწევს 40%-ს დაავადების პირველ დღეებში და 75%-ს მომავალი 5 წელის განმავლობაში. ასევე ხშირად ვითარდება გულის უკმარისობა, არტერიული ჰიპერტენზია, გულის სისხლძაღვების თრომბოზი, თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის მწვავე და ქრონიკული დარღვევები.

დღესდღეობით მსოფლიოში ზრდასრული მოსახლეობის 2-დან ერთ ადამიანს, რომელთაც აქვთ ჭარბი წონა და მეძვკიდრული წინასწარი განწყობა აქვს არამანიფესტირებული შაქრიანი დიაბეტი - ეწ „პრედიაბეტი“. ადრეული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა წარმოადგენს საკვანძო მიზანს დიაბეტის გართულებების პრევენციასა და დადებითი შედეგების მიღწევაში. დიაბეტით დაავადებულის ოჯახის წევრები აქტიურად უნდა იყვნენ ჩართულები, რათადროულად გამოავლინონ დაავადების გართულებების სიმპტომები.

დიაბეტის მკურნალობა დიდ ხარჯებთან არის დაკავშირებული როგორც პაციენტისთვის, ისე მისი ოჯახის წევრისთვის. მრავალ ქვეყანაში ინსულინისინექციებზე ხარჯი და ყოველდღიური მონიტორინგი ხშირად მოითხოვს ოჯახის ბიუჯეტის თითქმის ნახევარს, ხოლო დიაბეტისა და მისი გართულებების ძირითად პრეპარატების რეგულარული მოხმარება ბევრი ოჯახსათვის ხელმიუწვდომელია. ამიტომ საჭიროა გაიზარდოს ხელმისაწვდომობა დიაბეტის მკურნალობისა და მისი გართულებების ძვირადღირებულ სამკურნალო საშუალებებზე, ამ თვალსაზრისით შემცირდება დიაბეტით დაავადებულთა და მათი ოჯახის წევრების ხარჯი, რაც საბოლოო ჯამში დადებითად იმოქმედებს მთელი ოჯახის წევრების როგორც ურთიერთობაზე, ისე ეკონომიკურ მდგომარეობაზე.

ასევე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება დიაბეტით დაავადებულ პირთა განათლებას. ბევრ ქვეყანაში აღნიშნულ პირთა და მათი ოჯახის წევრების განათლება და ცნობიერების ამაღლება წარმოადგენს სპეციალიზირებული სამედიცინო-პროფილაქტიკურ დახმარების ორგანიზაციის განუყოფელ ნაწილს. ევროპაში ამ მიმართულების განვითარება-მომავალი 5-10 წლის დიაბეტური დახმარებისა და სამეცნიერო კვლევების ერთ-ერთ ამოცანაა, რაც დაფიქსირებულია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის სენტ-ვინსენტის დეკლარაციის პროგრამულ დოკუმენტში. დღესდღეობით შემუშავებულია და დანერგილია პაციენტთა განათლებისთვის დიაბეტოლოგიური დახმარების განსხვავებული სტრუქტურული პროგრამები.

საქართველოში სახელმწიფო ახორციელებს დიაბეტის მართვის პროგრამას, რომლის მიზანია შაქრიანი და უშაქრო დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ამბულატორიული მეთვალყურეობის გაუმჯობესება, შესაძლო გართულებების პრევენცია და სპეციფიკური მედიკამენტებით უზრუნველყოფა. აღნიშნულ პროგრამაში ჩვენი კლინიკა ჩართულია 2019 წლიდან და ვემსახურებით არა მარტო საქართველოს თავდაცვის ჯარებში ჩარიცხულ სამხედრო მოსამსახურეებს, არამედ ვემსახურებით მთელი შიდა ქართლის მოსახლეობას.

მსოფლიო ჯანდაცვის სისტემები დიაბეტის შედეგების გასაუმჯობესებლად და ხარჯების შესამცირებლად სხვადასხვა სტრატეგიას ახორციელებენ. ამ მიზნით შემუშავებულია სტანდარტიზებული მოვლის პროტოკოლები, რომლებიც უზრუნველყოფენ თანმიმდევრულ, მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ მკურნალობის სქემებს, რათა შევამციროთ შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული გართულებები. სადაც პაციენტების მკურნალობისთვის შერჩეულია მულტიდისციპლინური გუნდი, რომლებიც შედგება პირველადი ჯანდაცვის ექიმების, ენდოკრინოლოგების, პოდიატრის, დიაბეტის პედაგოგების, დიეტოლოგების, ფარმაცევტების და სხვა სპეციალისტებისგან. გუნდზე დაფუძნებული ეს მზრუნველობა აუმჯობესებს კოორდინაციას და უზრუნველყოფს ინდივიდუალურ საჭიროებებზე მორგებულ ყოვლისმომცველ მხარდაჭერას.

ჯანდაცვის სპეციალისტები აუცილებელია დიაბეტის ეფექტური მართვისთვის. ისინი პასუხისმგებელნი არიან მდგომარეობის ზუსტ დიაგნოსტიკასა და თითოეული პაციენტის საჭიროებებზე მორგებული პერსონალიზებული მკურნალობის გეგმების შემუშავებაზე. ეს გეგმები ხშირად მოიცავს მედიკამენტურ რეჟიმებს, სისხლში გლუკოზის მონიტორინგს და ცხოვრების წესის რეკომენდაციებს. კრიტიკულად მნიშვნელოვანია მუდმივი მხარდაჭერა, პროფესიონალები რეგულარულად აკვირდებიან პაციენტის პროგრესს და საჭიროების შემთხვევაში ცვლიან მკურნალობის მეთოდებს. ისინი ასწავლიან პაციენტებს სისხლში შაქრის დონის მართვას, ჰიპო- ან ჰიპერგლიკემიის სიმპტომების ამოცნობას და ჯანსაღი ცხოვრების წესის არჩევას, როგორცაა დიეტა და ვარჯიში.

კლინიკური მზრუნველობის გარდა, ჯანდაცვის პროვაიდერები სთავაზობენ ემოციურ და ფსიქოლოგიურ მხარდაჭერას, რაც პაციენტებს ქრონიკული დაავადებით გამოწვეული გამოწვევების დაძლევაში ეხმარება. ისინი ხელს უწყობენ ღია კომუნიკაციას, პაციენტებს მოუწოდებენ გამოთქვან თავიანთი შეშფოთება და დაიცვან მართვის გეგმები.

გუნდურ მიდგომა აუმჯობესებს შედეგებს. თანამშრომლობისა და პაციენტთა ჩართულობის ხელშეწყობით, ჯანდაცვის სპეციალისტები ხელს უწყობენ ისეთი გართულებების რისკის შემცირებას, როგორიცაა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, თირკმლის უკმარისობა, ქვედა კიდურების დაზიანება და მხედველობის დაკარგვა. საბოლოო ჯამში, დიაბეტის ეფექტური მართვა დამოკიდებულია ერთგულ ჯანდაცვის პროვაიდერებსა და პროაქტიულ, ინფორმირებულ პაციენტებს შორის ძლიერ პარტნიორობაზე. მულტიდისციპლინური მიდგომა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია, მოიცავს მედიკამენტების მართვას, ცხოვრების წესის რჩევებს, სისხლში გლუკოზის მონიტორინგს და გართულებების სკრინინგს.

გრძელვადიანი საჭიროებების სამართავად, ბევრი სისტემა იყენებს მზრუნველობის მართვის მოდელებს, როგორიცაა ქრონიკული მზრუნველობის მოდელი (ქმმ). აღნიშნული

მოდელი ხაზს უსვამს პროაქტიულ, დაგეგმილ მზრუნველობას, თვითმართვის მხარდაჭერას, კლინიკური გადაწყვეტილებების მხარდაჭერას და ძლიერ საინფორმაციო სისტემებს.

მოწინავე ტექნოლოგიების ინტეგრაცია გადამწყვეტ როლს ასრულებს დიაბეტის მართვისა და მონიტორირების საქმეში. ისეთი მოწყობილობები, როგორიცაა გლუკოზის უწყვეტი მონიტორები და ჯანმრთელობის დისტანციური მონიტორინგის ინსტრუმენტები, საშუალებას იძლევა მონაცემების რეალურ დროში შეგროვების, რაც აუმჯობესებს დაუყოვნებლივი გადაწყვეტილების მიღებას და გრძელვადიან მართვას.

გარდა ამისა, ჯანდაცვის სისტემები მოიცავს პაციენტთა საგანმანათლებლო პროგრამებს, რომლებიც ფოკუსირებულია ცხოვრების წესის შეცვლაზე, მედიკამენტების მიღების დაცვასა და თვითმონიტორინგის უნარებზე. ფსიქოსოციალური დახმარების სერვისები ეხება ფსიქიკური ჯანმრთელობის ისეთ საკითხებს, რომლებიც ხშირად უგულებელყოფილია, თუმცა კრიტიკულია. საზოგადოებრივი რესურსები და პოლიტიკა გამოიყენება კლინიკური გარემოს მიღმა პაციენტების მხარდასაჭერად, უფრო ჯანსაღი გარემოს ხელშეწყობისა და სოციალური მხარდაჭერის ხელშესაწყობად.

პრევენციული ღონისძიებები მოიცავს პრედიკტისა და რისკ-ფაქტორების ადრეული გამოვლენის რუტინულ სკრინინგს, პრევენციული დაავადებების საწინააღმდეგო ვაქცინაციას და ცხოვრების წესის რისკების შემცირების შესახებ კონსულტირებას. პროვაიდერებს შორის მოვლის კოორდინაცია უზრუნველყოფს დროულ ჩარევებს, რაც ამცირებს გართულებებისა და ჰოსპიტალიზაციის რისკს.

შეჯამებისთვის, ჯანდაცვის სისტემები დიაბეტის ეფექტურად მართვისა და პაციენტის მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად იყენებენ სტანდარტიზებული პროტოკოლების, ტექნოლოგიური ინსტრუმენტების, პაციენტზე ორიენტირებული განათლებისა და პროაქტიული პრევენციის კომბინაციას.

## The Strategic Role of Healthcare Management in Diabetes Management

*T. Ananiashvili, T. Bochorishvili*

*LEPL Gori Military Hospital named after G. Abramishvili,  
Ministry of Defense of Georgia*

Diabetes is one of the leading causes of mortality in both developed and developing countries. There is substantial evidence that it has reached epidemic levels in many industrialized and developing nations. The prevention of type 2 diabetes mellitus heavily relies on adopting a healthy lifestyle, which includes balanced nutrition and regular physical activity. At this stage, families play a crucial role in changing modifiable risk factors for developing type 2 diabetes. They should be provided with appropriate education, resources, and environmental conditions to facilitate these changes. In summary, healthcare systems utilize a combination of standardized protocols, technological tools, patient-centered education, and proactive prevention strategies to effectively manage diabetes and improve patient outcomes.

გულის რაობის ისტორია, ფიზიოლოგიისა და ტოპოლოგიური ანატომიის გათვალისწინებით მისი რეალური მოძრაობის – სისტოლურ/დიასტოლური ფუნქციის შეფასება სამგანზომილებიანი მათემატიკური მოდელის საშუალებით

მ. როგავა\*, ილ. თავხელიძე\*\*

ჯანმრთელობის ცენტრი\*, უნივერსიტეტი გრემილი;

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი\*\*

მედიცინის ისტორიის გადასახედიდან „რა“-ს (მზის) საკულტო ქალაქ ჰელიოპოლისიდან დაიწყო გულისცემის – (მაჯის)ათვლა. ეგვიპტელები გულს გამოსახავდნენ ორი სიტყვით *hany* ან *ib*. ზოგჯერ სიტყვა *ib* იხმარებოდა კუჭის აღსანიშნავად. ამაზე მეტყველებს XXII დინასტიის დროინდელი პაპირუსის ჩანაწერები: „გული ღმერთია, რომლის სამრეკლო კუჭია“. ამ ასოციაციას ჩვენში სიტყვა „გურ-პიჯი“ (მეგ.) გულ-პირი იძლევა, ხოლო ამ აზრის გამომხატველია „გურ-კიზი“ (მეგ. – გულის კოვზი, ეპიგასტრიუმი, „გასტრო“ – კუჭი; კუჭკუჭი – გულიანი სიცილი; გულის დამძიმება, გული გადამელია, გულის სარეველი – (მცენარე). „ნაწლავი – ნაწლავი. მუცლიერი, ეზოი გულისანი; კეთილნაწლეობა – გულკეთილობა, მოწყალე-მოწყალე; მოახს აღსასრული შენი ჭეშმარიტად ეზოითა გულისა შენისაითა [0, იერემ.-51,13; ი. აბულაძე „ძველი ქართული ენის ლექსიკონი“1973წ.]; „განმიხვევენ მე ნაწლავნი – გამიღე გული“ („ჟამნი“). „ძუალნი პირისა მუცლისასა, რომელ არს სტომაქი, გულად უწყის“ (ნემესოს ემისელი „ბუნებისათვის კაცისა“) იოანე პეტრიწის თარგმანი ბერძნულიდან, ს. რ. გიორგაძის გამოცემა 1914 წ. ძველ კოლხეთში, კერძოდ სამეგრელოს უახლოეს წარსულში დადიანებისა და სხვა თავადაზნაურთა სამზარეულოს ტრადიციული მოთხოვნით საქონლის ენის კერძები მათ დაკვლამდე მზადდებოდა: აღსანიშნავია, რომ საქონელს სრულ სიჩუმეში, დაკვლამდე ენას და დაკვლისთანავე – „გულის-ყურს“ აჭრიდნენ, მხოლოდ „საყოფაც-ხოვრებო“ დანიშნულებით დაკლულ საქონელს, რათა მათ არ გაეგოთ „დამნაშავეთა“ ვინაობა და არ დაეებზდებინათ ზეციურ ძალებთან. რაც შეეხება საკულტო მსხვერპლშეწირვას აქ ყველაფერი საზეიმოდ ტარდებოდა: სიმღერებით, ლოცვებით და იმ ადამიანთა ხსენებით და განდიდებით, ვისი სახელითაც ხდებოდა მსხვერპლშეწირვა. ამ შემთხვევაში ენა და გულის-ყური ხელშეუხებელი იყო. სვანეთში გავრცელებული მითისა და ლეგენდის თანახმად ნანადირევის გულ-ღვიძლს მონადირეები ნადირობისა და ნაყოფიერების ქალღმერთ დალის სწირავდნენ. ჯიხვებზე მონადირე თეთრი მან-გური კი მისი საყვარელი გახლდათ. შუემრულ მითოლოგიაში ღვთაება ენ-გურ-იმ მიანიჭა სიცოცხლე ადამიანებს და ყველა სულდგმულს. მან-გური კი – გულის მსგავსი (მდ. ენ-გურ-ი-ვით) ძლიერი ღვთაებაა. სიტყვა გური მეგრულად არის გული. არქეოლოგიურმა გათხრებმა ცხადყო, რომ პირველი ქალაქი-სახელმწიფო „ერედუ“ გაჩნდა შუამდინარეთის სამხრეთით. სწორედ აქ აიგო პირველი „ზიქურათი“ ანუ ტაძარი სახელწოდებით „ენ-გური“. იგი ეკუთვნოდა ღვთაება „ენქი“-ს ანუ ქართულად ცისა და მიწის ღვთაებას; ტაძრის სახელი „ენგური“ ლაზ-მეგრულად ნიშნავს „უფლის გულს“ ანუ „ენის გულს“, რაც ზუსტად შეესაბამება ტაძრის სახელწოდებას. ებერსის პაპირუსების ტრაქტატის მიხედვით „Meteu“ ითარგმნება, როგორც „სისხლძარღვები“ და „კუნთები“. იგი ითარგმნება აგრეთვე, როგორც „არხები“, რომლებიც შევსებულია სითხით, უმცირესი ნაწილაკებით და ჰაერით. ძველ ქართულში მსხვილი სისხლძარღვის, ძარღვის და კუნთის მნიშვნელობით იხმარება სიტყვა „თავუნი“ (სულხან-საბა ორბელიანი); ლათინურშიც ერთ სიტყვას *musculus* – როგორც თავვის, ისე კუნთის მნიშვნელობა აქვს. ხევესურულში სიტყვა „სათაგვე“ – წინამხრის კუნთის მნიშვნელობით იხმარება (ლ. გელენიძე, 1974წ). გული „Meteu“-ს საშუალებით ანაწილებს ენერგიას და მთლიანად არეგულირებს ორგანიზმის ფუნქციებს. სისხლი კი წარმოადგენს იმ ნაწილს, რომელიც მოძრაობს „არხებაში“. მარტო გულის, ღვიძლის ან ტვინის

ფუნქციონირებით, არც სისხლის გარკვეული რაოდენობით, ვერაფერს ვერ იარსებებდა. მათი აზრით, ადამიანები რაღაცის მიბადებით ცხოვრობენ, რადგან სიცოცხლის არსი სულ სხვა რამეშია. მათი აზრით, სისხლი თავისთავად არ წარმოადგენს სიცოცხლეს, მისი მეშვეობით სიცოცხლე შედის სხეულში და აღწევს მის ყველა ნაწილს...“. „ჩვენი გული სიცოცხლის, სიყვარულის სიმბოლოა. ცხოვრებაში ზოგს სიყვარული ზრდის, ზოგი კი – სიყვარულს, თავად უსასრულო სიყვარული კი ღმერთია. სიყვარული თავად, როგორც ღმერთი ამოუწურავი მცნებაა, სამყაროს ერთიან – ჰიქსის ველში. იგი ჩვენი წარსულის, აწმყოსა და მომავლის ერთიანობაა, რომელიც (ინდივიდის) სიცოცხლის ჩასახვისთანავე მიოკარდიუმის წმინდა ქსოვილით („ფრაქტალური ღვედით“) ნაქსოვ გულად წოდებულ „სულის გარსთან“ ერთად ღვივდება და ჩვენი ცხოვრების ყველაზე ნათელი ხედვაა, მათ შორის სხვისი ბედნიერებით ტკობა და ერთგულებაა, ის ერთია თითოეულში, წილი – მრავალში და მთელი უსასრულობაში; მხოლოდ სიყვარულს არ უჩანს ბოლო, რადგან ის ყოველთვის მალული ნეტარებაა, ერთიან და უკიდევანო სამყაროში. ცხადია, „სულის გარსს“ – გულს მხოლოს პიროვნული მიზნები არ აკმაყოფილებს, რადგან ის ყოველთვის ღვთისკენაა მიმართული და ბუნების მრავალფეროვან სურათში, სიცოცხლის გამოვლენის უმთავრესი ბიოლოგიური ენტროპიის და მიულერ-ჰეკელის ბიოენერგეტიკული კანონების საფუძველზე ფუნქციონირებს, რაც თავის ასახვას ბიონატომიურ და ვიზუალური ფუნქციების უმთავრეს ხასიათში პოულობს (მ. როგავა 2019-2021).

რაც შეეხება თავად გულის განთავსების აღწერას ადამიანის ჩონჩხში, პლატონის თქმით, ღმერთებმა გულს ირგვლივ დაცვის მიზნით შემოუფინეს ნაზი, უსისხლო, მთლად დასვრეტილი და ღრუბელივით ლბილი ფილტვები, რათა საფრთხის მოლოდინში ათრთოლებულ მრისხანებით შემართულ და მბორგავ გულს უვნებლად განეგრძო ძეგრა... ხოლო სხეულის საზრდოს – სისხლის მოსაწოდებლად მათ მთელ სხეულში, როგორც ბოსტნებში ანდა ბაღებში გაიყვანეს უთვალავი თმის სიმსხო არხები, რათა გულიდან დაძრულმა მასაზრდოებელმა სითხემ ძარღვების გავლით გზა გაიკვალოს სხეულის ვიწრო ხეობებში. მისი აზრით, გული – მკერდში ისეა მიმაღული, როგორც სხეულის მცველი – თავის იდუმალ სენაკში. ინდივიდის სიცოცხლის აღსასრულის ჟამს მისი აზრით კი, სულის შემაკავებელი კვანძები, ხომალდის ბაგირებივით იხსნებიან და ჩვენი არსების უკეთესი და უკვდავი ნაწილი თავს აღწევს სხეულის დილეგიდან. „ტანი ციხეა, მე პატიმარი...სულს ლაყვარდოვან ცისკენ ვაგზავნი... სული გაფრინდა თეთრი მტრედივით, სხეული დარჩა ცოდვილ მიწაზე... სული ამალდა, გული ილევა, თითქოს საკუთარ ცხედარს დავცქერი, არ ვიცი მართლა სინამდვილეა თუ სიზმარია ეს ყველაფერი“ (ტერენტი გრანელი). პალესტინის საბა განწმენდილის ლავრის მამასახლისის მარტვილ ქართველის (VI-VIII სს) აზრით: „ადამიანები ყველა ერთი გეუამისაგან ვართ“, ხოლო ადამიანის ორგანოთა „მეფედ“ (მეუფედ) მას გული მიაჩნია, რომლისგანაც არის დამოკიდებული ყველა სხვა ორგანო, თუმცა გული „არა ამპარტავნებს მთავრობებისათვის მისისა“ და ერთგულად ემსახურება მთელ ორგანიზმს (ციტ. მ. გაფრინდაშვილის წიგ. „ქართული საზოგადოებრივი აზრის ისტორია“, 2004 წ. გვ.120-121.). გული როგორც უკვდავი არაფერს ითხოვს სხვისგან და თავისი გამომუშავებული ენერგიის მხოლოდ 1/10 მოიხმარს თავისთვის. ჩვენი აზრით „იხორის“ (მეგ. დასახლდი, იცხოვრე) – „ღმერთების უხრწნადი სისხლი“-ს შეცველ ნაერთთა ურთიერთობა დედამიწაზე სიცოცხლეა, სამყაროს უსასრულობაში – უკვდავება. სამწუხაროდ თითოეული ადამიანის სიცოცხლე უსასრულოდ არ გრძელდება, – მხოლოდ სიყვარულს არ უჩანს ბოლო, უსასრულო სიყვარული კი, როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ თავად ღმერთია; „პოეტი არის ყოველთვის ერთი, პოეტი არის ყოველთვის ღმერთი“, რაც საკუთარი გულის გონებით აღიქმება, გონების თვალთ

სხივდება, სულიერი სიმაღლის შეგრძნებით გვანებიერებს, უკიდევანო კოსმიური სივრცის ათვისების და მისი გადალახვის სურვილით გვატკბობს: „*მე ოცნებით მოვშორდები მიწას, გული იგრძნობს მარადიულ ლაჟვარდს*“-(ტერენტი გრანელი) „იგი არს გულით მეცნიერი ღმერთი“ (ბოლ.12. 18.). ყველაფერი მიედინება („ბინტა რეა“ – „ერთ მდინარეში ორჯერ ვერ შეხვალ“), ასე აზროვნებდა ძველი ბერძენი ფილოსოფოსი პერკულეს ეფესელი; გერმანელი ფილოსოფოსი ფრიდრიხ ენგელსი მოძრაობას ზოგადად, ამ სიტყვის ფართე მნიშვნელობით აღიქვამდა, როგორც მისი არსებობის გამომხატველ მოვლენას, რაც მთელ სამყაროს მოიცავდა აზროვნების ჩათვლით – და ჩვენც ამ აზრს ვიზიარებთ. ჩვენს ხილულ გალაქტიკაში, ყველაზე დიდი და ცოცხალი სუბიექტი, მრავალფეროვანი სიცოცხლის ფორმათა მშობელი პლანეტა – დედამიწაა. ეს სახელი მას ჩვენმა წინაპრებმა სამართლიანად დაანათლეს, რომელიც თავისი ღერძის ირგვლივ კოსმოსში მებიუსებრ ორბიტაზე გიროსკოპის „პრინციპით“ მოძრაობს (ბრუნავს) და გარკვეული მონაცვლეობით თავის კონფიგურაციას იცვლის – ბუნებაში სიცოცხლის დამკვიდრება/შენარჩუნებისათვის, როგორც ორგანიზმში – გული. ვთვლით, რომ, ბუნებაში ცოცხალ ორგანიზმთა მოძრაობა, იერარქიული, ინდივიდუალური განსხვავებულობისა და თავისებურებების მიუხედავად, მოძრაობის ზოგად კანონზომიერებას ეყრდნობა.

„*სიცოცხლე მოძრაობას მოითხოვს*“ ბრძანა არისტოტელემ; ამიტომაც თვალშისაცემია ინდივიდის გულისცემა სიცოცხლის ჩასახა/ ფორმირების პირობებშიც, როგორც სიცოცხლის მამოძრავებელი ძალა. „*დრო (როგოც ბენჟამენ ფრანკლინმა აღნიშნა) კი ის ქსოვილია, რომლისგანაც სიცოცხლე იქსოვება*“.

ანატომიურად გულის მდებარეობა და მისი დეტალური ანატომია, მისი მორფო-ფუნქციური დეტალები აღიქმებოდა და განიხილებოდა უშუალოდ ფიქსირებული გულის ანატომიად, განყენებულად მხოლოდ მისი სხეულის შეფასებით... რაც მისი შესწავლის უმთავრეს დეტალს შეადგენდა..., რამაც თავისი ასახვა ჰპოვა მისი მათემატიკური მოდელების, ზოგჯერ კი მის ცალკეულ დეტალზე – მარცხენა პარკუჭის არქიტექტონიკაზე, როგორც გულის გამარტივებულ უმთავრეს ჰემოდინამიურ მოდელის შექმნაზე... რასაც სადღეისოდ სამ და ოთხ განზომილებიანი, ნახევრად მოძრავი თუ მოძრავი მათემატიკური მოდელები შეესაბამებინ; ეს კი ჩვენი აზრით, ზემოთ მოყვანილ ისტორიულ მონაცემებზეც დაყრდნობითაც ვერ აკმაყოფილებენ, როგორც მისი არსის მხატვრულ, და რაც მთავარია მისი ანატომიურ-ფიზიოლოგიური სრულყოფილი ფუნქციის ადეკვატურ მოდელს. გული როგორც, მთელ ორგანიზმში ინტეგრირებული ერთ-ერთ ყველაზე მოძრავი ორგანო, რომელსაც გააჩნია საკუთარი (ე.წ. მესამე) სისხლისმიმოქცევის წრე, ნერვიული სისტემა და გამტარი გზები, ჩვენი აზრით დღესდღეობით წარმოადგენს ყველასათვის მიღებულ – მთელი ორგანიზმის ცენტრალური სისხლისმიმოქცევის ძირითად ორგანოს და მისი მათემატიკური მოდელი უნდა აკმაყოფილებდეს და შეესაბამებოდეს მის როგორც ანატომიურ ისე ფიზიოლოგიურ თვისებებს. ზემოთ აღნიშნულთან დაკავშირებით გულის ჰემოდინამიური და კუმშვადი ფუნქციის უმთავრესად მიღებული და კლინიკურ პრაქტიკაში მეტად დამკვიდრებული ორი ურთიერთ პერპენდიკულარულად გადაღებული მარცხენა პარკუჭის ვენტრიკულოგრაფიული სურათების დამუშავების შედეგად მიღებულ ჰემოდინამიურ მონაცემებს ვეყრდნობოდით, რაც უმაღლეს მიღწევად ითვლებოდა და ეს იყო ათვლის წერტილი. გამოდინარე აქედან 1981 წ. ექოკარდიოგრაფიის დამკვიდრებისთანავე მოვაწოდეთ ჩვენი

„მარცხენა პარკუჭის გასწვრივი კვეთების ორიგინალური მეთოდი“, რომელიც შედარებული იყო ორმხრივ 90 გრადუსიანი კვეთით კლინიკაში გაკეთებულ ვენტრიკულოგრაფიულ მეთოდთან; აგრეთვე უშუალოდ ანატომიურად გულზე გაკეთებულ ვენტრიკულოგრაფიასთან და გრძივი კვეთებით მიღებულ ექოგრაფიის სურათების, ჩვენი მეთოდის გამოყენებითა და დამუშავებით მიღებულ შედეგებთან და უშუალოდ გაზომილ მარცხენა პარკუჭის ტევადობასთან. მაშინ გვეგონა რომ გულის კუმშვადობისა და მისი ჰემოდინამიური შესწავლის მეთოდები რაიმე სახის გადახედვას არ საჭიროებდა, როგორც ზემოთ ავლნიშნეთ. უბრალოდ გულის ანატომია და მისი ფუნქცია დაყვანილი იყო მარცხენა პარკუჭზე და ზოგიერთი ავტორი ორიგინალობის თვალთახედვით ცდილობდა მარჯვენა პარკუჭის გეომეტრიულ ფიგურათა დაყოფისდაგვარად ემსჯელა მის ჰემოდინამიურ ფუნქციაზე. პროფესორ ტორენტ გუაფის (1973-2005) გულის ანატომიურ მონაცემთა ფართე გაზიარებამ ეს მითიც თითქმის ბოლომდე დაანგრია, თუმცა გულის განყენებულ ზღვრებს ვერ გასცდა. ჩვენ ჯერ კიდევ 2005 წ. მივიჩნიეთ, რომ გულის მოძრაობის პრინციპი, მოძრაობის გამოვლინება და მისი ინტეგრირება მთელ ორგანიზმთან პეტიუსის პრინციპით ხორციელდებოდა. გვჯეროდა და გვჯერა, რომ მოძრაობა ზოგადად საყრდენის გარეშე ჩვენთვის დღეს წარმოუდგენელია, რადგან გულს და ყველა სხეულს თავისი სიმძიმის ცენტრი გააჩნია. XX საუკუნის უდიდეს კარდიოლოგსა და მეცნიერს ბატონ ტორენტ გუაპს, როგორც ჩვენ ავლნიშნეთ ამ აზრიდან ლირიული გადახვევა ჰქონდა; ის გულს განიხილავდა როგორც ჰომოსკელეტს, რადგან ის ამბობდა, რომ გული მოძრაობის დროს ეყრდნობა თავის შიგთავსს – სისხლს, მისი მოძრაობისას. ადამიანის ემბრიონში ორი ჩანასახოვანი რგოლის, გულად - ანუ „სულის გარსად“ ქცევის მომენტიდან, (როგორც მას ჩვენ ვუწოდეთ) ის შეზღუდული სივრცისა და დროის ყოველ განსაზღვრულ მონაკვეთში გამუდმებით იცვლის ფორმასა და შიგთავსის მოცულობას, ხოლო ჩვენი პლანეტა – დედამიწა სიცოცხლის არსებობისა და უწყვეტობისთვის თავად პერმანენტული რხევების ფონზე, გარკვეულ წილად გამუდმებით იცვლის თავის ფორმას სივრცისა და დროის უსასრულობაში. ვთვლით რომ გული არ შეიძლება განვიხილოთ ცალკე, რომლის ფუნქცია მხოლოდ მისი ანატომიური ან ფიზიოლოგიური ფუნქციით განისაზღვრება. ვთვლით, რომ მისი ინტეგრაცია მთელ ორგანიზმთან თავისი ანატომიური, ფიზიოლოგიურ-ენდო-კრინული თვისებებით მისი, როგორც ცენტრალური ჰემოდინამიკური ორგანოს ტოპოლოგიური ადგილით და მისი ანატომიურ-ტოპოლოგიური ურთიერთკავშირით მთელ შინაგან ორგანოებთან და სხეულთან (ჩონჩხთან) განსაზღვრავს მისი მოძრაობის არეალსა და ფორმას. ბერძენი ფილოსოფოსი ემპედოკლე სისხლს „სიცოცხლის ქსოვილს“ უწოდებდა. მისი შემადგენლობა როგორც ვიცით არაერთგვაროვანია. მისი შემადგენლობის თითქმის 99% წითელი ბურთულაკები – ერითროციტებია, რომლებიც მის ფერს განსაზღვრავენ და მათი რაოდენობაც კი დაახლოებით 35 ტრილიონს შეადგენს. ხოლო მათი სიგრძე ერთხაზიან მონაკვეთზე 62 000 კილომეტრს. ის რთული შემადგენლობის ცილას – ჰემს შეიცავს, რასაც ერითროციტის ფილტვებს უწოდებენ. ერითროციტი თავად 125 დღეს ცოცხლობს. ამ ხნის განმავლობაში თითოეული ერითროციტი 50 000-დან 100 000-მდე ცირკულაციას ასრულებს ქსოვილებიდან ფილტვებში და დაბერებული და გაცვეთილი ერითროციტი ელენთაში ნადგურდება პრინციპით, არა სიცოცხლისთვის გამოსადეგი და მებრძოლი თუნდაც მცირე მოცულობის ნაწილაკის ადგილი ცოცხალ ორგანიზმში არ არის. ამიტომაც ერთ წამში იბადება და

ნადგურდება 10 000 000 მილიონი ერითროციტი. ხოლო  $1\text{მ}^3$ -ში სისხლში საშუალოდ არის 5000-8000 ლეიკოციტი. მათი სხვადასხვა დასახელების საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლიობა მერყეობს 3-დან 15 დღემდე. მათ შორის ლიმფოციტები 3-100 დღე; მოსვენებულ მდგომარეობაში წუთში გული გადატყორცნის 5-6 ლიტრ სისხლს; მისი მოცულობა ჭამის შემდეგ 50%-ით იზრდება ფიზიკური დატვირთვის დროს კი 5-10 ჯერ. თავად გული იღებს 250მლ სისხლს, თავის ტვინი 750მლ, ღვიძლი და კუჭი 1300, თირკმლები 1200, კუნთები 1000, ძვლის ტვინი 600 მლ წუთში. გული სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან იღებს მხოლოდ 5% სისხლს, ხოლო ჟანგბადის 10%-ს. ჩვეულებრივ მდგომარეობაში ფუნქციონირებს კაპილარული სისტემის მხოლოდ 10%. სისხლის გადანაწილება ხდება დატვირთვისთან მიმართებაში. მოცირკულე სისხლის მოცულობა ერთი წუთის განმავლობაში 5-6 ლიტრს შეადგენს წუთში, ანუ  $1/13$  ნაწილს მთელი სხეულისა, რომელიც არ არის სტატისტიკური სიდიდე. სისხლის მოცულობა ფიზიკური დატვირთვისას მერყეობს, რომელიც არ აღემატება თავად 5%-ს; ეს მოცულობა გადანაწილებულია მცირე წრეში საერთო მოცულობის 20-25%, აქედან გული 8-10% იღებს, ხოლო ფილტვები 12-15%, დიდი წრე 75-80%-ს. არტერიულ სისტემაში მისი მოცულობა მერყეობს 15-20%-მდე, ვენებში 70-75%-მდე; კაპილარებში 5-7%; ყველაზე მეტი სისხლი ვენურ სისტემაშია, ქსოვილებიდან გამოდის 5-7%-მდე; სისხლს ორგანიზმში აკისრია შემდეგი ძირითადი: ტრანსპორტის, სუნთქვის, კვების, გამოყოფის, დაცვის და რეგულატორის ფუნქცია. შისხლი წარმოადგენს ორგანიზმის „სიცოცხლის გზას“ და მისი სიგრძე შეადგენს 100 000 კმ. ყოველივე ამის გათვალისწინების გარეშე განყენებულ ერთეულად მისი წარმოდგენა ტოპოგრაფიულად აგებულ მართკუთხედში დღეს წარმოუდგენელია და ღიმილის მომგვრელია!

გულის ყოველი შეკუმშვის დროს წარმოიქმნება ბალისტიკური ძალები, რომლის ძირითადი ხასიათი ეფუძნება გულის კუმშვადობის ფუნქციურ მდგომარეობასა და სისხლის მიმოქცევას, ასევე მთლიანი სხეულის სხვადასხვა ქსოვილთა ელასტიკურ თავისებურებებს. ამ ძალებს გააჩნიათ სხვადასხვა ხასიათი, როგორც დროში, ისე მის სიძვერისა და მიმართულების მიხედვით. თუმცა ინტერფერენციური შეერთებით ვითარდება ერთი საერთო შედეგობრივი ეფექტურობა, რაც გამოიხატება სხეულის სიმძიმის ცენტრის გადაადგილებით... სხეულის ნებისმიერ მექანიკურ მოძრაობას გააჩნია სამი პარამეტრი: გადახრა, სიჩქარე და აჩქარება. ეს პარამეტრები იმყოფება გარკვეულ ურთიერთობაში. ბალისტოკარდიოგრაფიული გადახრა, აჩქარება არის ბალისტიკური სიჩქარის გამოვლნა, რაც შეიძლება იყოს გამოთვლილი... ბალისტოკარდიოგრაფიული ძალა კი წარმოიქმნება გულის ჰემოდინამიური ფუნქციიდან, რომელსაც გააჩნია სიდიდე და მიმართულება, ანუ გვევლინება როგორც ვექტორული მოვლენა. ამასთან შედარებით (ვექტოროკარდიოგრაფია, ეკგ) თანამედროვე სიოკარდიოგრაფიის ვექტორული სიდიდეები უშუალოდ იზომება სპეციალური მეთოდით კომპიუტერული ალგორითმისა და პროგრამა ინტელექტის მეშვეობით, რაც უადვილებს ექმს ინფორმაციის მიღებასა და მის ინტერპრეტაციას. როგორც ზემოთ ავლნიშნეთ გულის გამართლებულ მოდელებში არსებითად არ იყო გათვალისწინებული მისი ფიზიკურ-ანატომიური და ტოპოგრაფიული ურთიერთობა მასთან უშუალო კავშირში მყოფ მსხილ სისხლძარღვებთან. არ იყო გათვალისწინებული; აგრეთვე მისი მუშაობა/მოძრაობის სივრცულ ანატომიურ-ფუნქციური მნიშვნელობა სისტოლურ/დიასტოლურ მოძრაობის ერთიან ასპექტში, როგორც პარაკუჭთა ისე წინაგულებთან მიმართებაში.

დიდი მათემატიკოსი რენე დეკარტი (1596-1650) გულს, სისხლძარღვებსა და ნაწლავებს მსხვილ მილებად მიიჩნევდა. ექიმები და მეცნიერები ეყრდნობოდნენ, რა მექანიკაში მიღებულ ზოგად (ჰემოდინამიურ) კანონებს, აქცენტს აკეთებდნენ ადამიანის მაგისტრალურ სისხლძარღვებზე, როგორც წყალგამყვან მილებზე. განდგომილად და ნაკლებად აცნობიერებდნენ გულის მოძრაობა/რხევის მიზეზებსა და გარემოებების იმ ფართო სპექტრს, რომელიც ზოგადად მოიცავს ამა თუ იმ მიზეზსა და ობიექტის მოძრაობა/რხევის ზოგად კანონზომიერებებს. თუმცა, გულის მოძრაობის ძალის შესწავლისათვის მოწოდებული მექანოკარდიოგრაფიული მეთოდის დანერგვისას, თავიდან აიგნორირებდნენ გულის ანატომიურ-ტოპოლოგიურ მდგომარეობის საყრდენ წერტილებს მთლიანი სხეულის საყრდენ ჩონჩხთან, როგორც უმთავრესი მოძრაობის ორგანოს და მისი მოძრაობა/რხევის განმსაზღვრელ და მისი ათვლის წერტილს. Dick W., Mandelbaum H. and Mandelbaum R.A., 1953 წელს აჩვენეს, რომ გული და მაგისტრალური სისხლძარღვები ჩამოკიდებულია შემაერთებელქსოვილოვანი ბაგირებით, რომლებსაც გააჩნიათ ზამბარისებრი დრეკადობა და ისინი მყარად დამაგრებულია ჩონჩხთან; „შუასაყარი რომელიც მდებარეობს გულმკერდის ღრუს ცენტრალურ არეში შემოსაზღვრულია პლევრის პარკებით. წინიდან მკერდის ძვლით, უკნიდან – ხერხემლით, გვერდებიდან – მარჯვენა და მარცხენა შუასაყრის პლევრით. ქვევიდან – შუასაძგისით, ზევით გულმკერდის ზედა შესავლით დაკავშირებულია კისერთან. კისრის შემაერთებელ სივრცეებისაგან იგი გამოყოფილია თხელი ფასციური ფირფიტებითა და მორჩებით, რომლებიც გულმკერდის ზედა შესავლის მომსაზღვრელ ძვლებთან არიან დაკავშირებული... შუასაყარი იყოფა წინა და უკანა ნაწილებად. შუასაყრის კედლები შიგნიდან დაფარულია ფასციური ფურცლებით, რომლებიც გულმკერდის შიგნითა ფასციას გამოყოფენ. გარდა ამის, ფასციური მორჩები ყოფს ერთმანეთისაგან შემაერთებელქსოვილოვან სივრცეებს, რომლებშიც შუასაყრის თითოეული ორგანოს მდებარეობა მკაფიოდ არის გამოხატული სასულეს, საყლაპავი მილისა და გულმკერდის აორტის შემცველი შემაერთებელქსოვილოვანი სივრცეებით. შუასაყრის შემაერთებელი ქსოვილი ხერხემლისა და მკერდის ძვლის არეში უშუალოდ გრძელდება პარიეტულ პლევრასა და გულმკერდის შიგნითა ფასციას შორის არსებულ შემაერთებელქსოვილში. ამასთან, იგი დაკავშირებულია კისრისა და რეტროპერიტონეული სივრცის შემაერთებელ ქსოვილთან. წინა შუასაყართან კავშირშია კისრის მთავარი სისხლძარღვების ბუდეები და სასულეს წინა სივრცე, უკანა შუასაყართან – კისრის რეტროვისცერალური სივრცე. გული დაფარულია გულის პერანგით და გულმკერდის ღრუს წინა შუასაყარშია განთავსებული: ასწვრივ აორტასთან, აორტის რკალთან და მის ტოტებთან, ზედა ღრუ ვენასთან და მის შენაკადებთან, ფილტვის ღეროსთან ერთად...

გული დამაგრებულია ადგილზე გარშემომცველი ორგანოების თანაზომიერი წნევით და მსხვილი სისხლძარღვებით, რომლებიც უშუალოდ დაკავშირებული გულის ფუძესთან. გულის მდებარეობა რამდენადმე დამოკიდებულია სხეულის მდებარეობაზე. სხეულის ვერტიკალურ მდგომარეობისას იგი დაბალ დონეზეა, ჰორიზონტალური მდებარეობისას – მაღალ დონეზე. სხეულის მდგომარეობის შეცვლასთან დაკავშირებით იცვლება გულის მწვერვალის მდებარეობა... შუასაძგისის ზედაპირით გული ურთიერთობაშია შუასაძგისის მყესოვან ნაწილთან. გულის ფუძე ურთიერთობაშია, საყლაპავ მილთან და ცთომილ ნერვთან. გულმკერდის აორტასთან. გული, გულის პერანგი, ასწვრივი აორტა, აორტის რკალი და მისი ტოტები, ფილტვის ღერო, ზედა ღრუ ვენა და მისი შენაკადები, შუასაძგისის ნერვი,

მდებარეობს წინა შუასაყარში. პერიკარდიუმის ვისცერალური ფურცელი ანუ ეპიკარდიუმი უშუალოდ ფარავს მიოკარდიუმს და მსხვილი სისხლძარღვების ინტრაპერიკარდიულ ნაწილებს. ხოლო პარიესული ფურცელი შიგნიდან გამოფენს ფიბრ-ოზულ პერიკარდიუმს. ფიბროზული პერიკარდიუმი გულიდან გამომავალი და გულში შემავალი მსხვილი სისხლძარღვების ექსტრაპერიკარდიალურ ნაწილებზე გადადის და მათი შემაერთებელქ-სოვილოვანი ბუდეების შექმნაში მონაწილეობს. გულის პერანგის წინა ნაწილი დაფარულია მარჯვენა და მარცხენა შუასაყარის პლევრით, რომლებიც აქ ნეკნის პლევრაში გადადიან. პერიკარდიუმის ქვედა, ანუ შუასაძგისეული ნაწილი მჭიდროდ არის დაკავშირებული შუასაძგისის მყესოვან ცენტრთან, რომელსაც იგი რამდენადმე მარცხნივ გადასცილდება და შემაერთებელქსოვილოვანი ჩანაფენითა და თხელი ფასციით დაფარულ შუასაძგიდის მყესოვან ცენტრთან, რომელსაც იგი რამდენადმე მარცხნივ გადასცდება და თხელი ფასციით დაფარულ შუასაძგიდის კუნთოვან ნაწილსაც ფარავს. პერიკარდიუმის ამ ნაწილის კიდებები შუასაძგისთან დაკავშირებულია შუასაძგის პერიკარდიუმის იოგებით. პერიკარდიუმი სისხლით მარაგდება გულმკერდის შიგნითა არტერიის გულმკერდ-პერიკარდიუმისა და შუასაძგიდის ზედა არტერიის ტოტით. ინერვაცია ხორციელდება შუასაძგისის ცდომილი და სიმპატიკური ნერვების ტოტებით. გული მარაგდება მარცხენა და მარჯვენა კორონარული არტერიებით, რომლებიც ეპიკარდიუმის ქვეშ მდებარეობენ და შესაბამისად გამოდიან აორტის მარცხენა და მარჯვენა სინუსებიდან. გვირგვინოვანი არტერიების ძირითადი ღეროები და მათი წინაგულთა მსხვილი ტოტები ჩვეულებრივ გულის ყურების ფუძის ახლოს მდებარეობენ.

აორტის რკალის ქვედა შედრეკილი ნაწილი უშუალო ურთიერთობაშია მარცხენა ბრონქთან, რომლის წინ ფილტვის ღერო იყოფა მარჯვენა და მარცხენა ფილტვის არტერიებად. ფილტვის ღეროს გაყოფის კუთხიდან აორტის რკალის ქვედა ზედაპირამდე გადაჭიმულია არტერიული იოგი, რომელიც ვენური (ბოტალის) სადინრის ობლიტერაციის შედეგად ვითარდება. მისი სიგრძე 1სმ, სიგანე 3მმ. გულმკერდის აორტა უკანა ზედაპირით ზედა ნაწილში – უკანა მედიალური ზედაპირით ხერხემალს ეკვრის. მისი უკანა ზედაპირი-დან გამოიყოფა 10 წყვილი ნეკნთაშუა არტერია, რომელთაგან I გადადის III ნეკნის ღარში, ხოლო უკანასკნელი ნეკნქვეშა არტერია—XII ნეკნის ღარში. მარჯვენა ნეკნთაშუა არტერიები მარცხენასთან შედარებით უფრო გრძელია. გარდა ამისა გულმკერდის აორტას გამოეყოფა მარჯვენა და მარცხენა შუასაძგისის ზედა არტერიები და ტოტები ბრონქების, პერიკარდიუმის და შუასაყარისათვის. გულმკერდის აორტაზე შემოწნევა არცთუ მკვეთრად გამოხატული ნერვულე წნული, რომლებიც უმთავრესად შექმნილია მარცხენა სიმპატიკური წყვილის გულმკერდის ზედა 5 კვანძის ტოტებით...” (თოიძე და სხვ2015,გვ100-114).

„დაკიდულ/დამაგრებული” გულის მოძრაობის აღწერას ბალისოკარდიოგრაფიული მეთოდის დანერგვით ცდილობდნენ მეცნიერები, რომ მოეხდინათ გულის ჰემოდინამიური ძალის შეფასება, როგორც ჯანმრთელ პირებში ისე სხვადასხვა დაავადებების დროს. თუმცა ვექტორო და ელექტროკარდიოგრაფიული მეთოდების ფართე დანერგვამ XX ს 50-60-იან წლებში მთელ მსოფლიოში, მათ შორის ყოფილ სსრკ-შიც, ამ გარემოებათა და სხვა ტექნიკურ მიზეზებთა, მათ შორის მისი სტანდარტიზაციის და სხვა მიზეზთა გამო ბალისტოკარდიოგრაფიულმა მეთოდმა გავრცელება ვერ ჰპოვა; ხოლო 70-იანი წლებიდან გულისა და მისი უმსხვილესი სისხლძარღვების ანატომიურ-ტოპოლოგიური მდგომარეობა ვენტრიკულოგრაფიის, ექო და დოპლეროგრაფიული მეთოდების ფართე და ელვისებურმა

დანერგვამ მთელ მსოფლიოში, გულისა და მსხვილ სისხლძარღვთა ტოპოლოგიური ანატომიის უმთავრესი ნიუანსი ამ მეთოდებით მიღებული შედეგების ასახსნელად არ გამოიყენა და არც გაითვალისწინა, რამაც ისინი დღის წესრიგიდან მოხსნა, შემდგომ კი დავიწყების, გამოუსადეგობის და ბურუსის ტალღამ მოიცვა.

ჩვენ სანამ ძირითად გულის სამგანზომილებიან მეთოდს დეტალურად განვიხილავთ, ახლა გვსურს ზოგადად ყურადღება გავამახვილოთ ზემოთ მოყვანილ გულის ტოპოგრაფიული ანატომიის მონაცემებთან, რომელსაც ამ ავტორებმა ხაზი გაუსვეს Dick W., Mandelbaum H. and Mandelbaum R.A. (Ballisto- cardiography. 1953) წელს მათ მიერ მოწოდებული გულის ბალისტოგრაფიული მეთოდის განხილვის დროს. ჩვენს ამოცანას შეადგენს მაქსიმალურად გაითვალისწინებული იყოს გულისა და მსხვილ სისხლძარღვთა ტოპოგრაფიული ანატომია რეალურ მათემატიკურ მოდელში სადაც გათვალისწინებული იქნება ჟ. ა. ლისაჟეს (1822-1880) მრუდთა თავისებურებები, გულის მოძრაობის ტოპოგრაფიულ-სივრცით აღქმის მომენტებთან მიმართებაში, როგორც გულის მოძრაობა/რხევის ამსახველი რეალობა!

ჩვენს მიერ წარმოდგენილი კონცეპციის არსი ხატოვნად შეიძლება ასე გამოვხატოთ - Homo sapiens-ის „სულის გარსად“ დახვეულ „მღვიმისებრ სხეულს“ ანუ გულს გააჩნია, როგორც სხეულის ისე გარსის (რა თქმა უნდა ბიოლოგიურ-ფიზიკური) თვისებები. იგი წარმოადგენს ინდივიდის სიცოცხლის შემანარჩუნებელ ძირითად სისტემას (სულიერი და მატერიალური სამყაროს სინთეზს), რომელიც შინაგან მე-სთან და სხეულთან ერთად ვითარდება, და თავის თავში მოიცავს (წარმოადგენს) შინაგანისა და გარეგანის მთავარ კოორდინატორსა და შემსრულებელს, სადაც ერთიან და უმაღლეს დონეზეა შეთავსებულ-ადაპტირებული სულიერი, ცნობიერ-გონივრული, სასუნთქი, ნერვული, კუნთოვანი, საჭმლის მომნელებელი, შარდ-სასქესო, ენდოკრინული და სისხლძარღვოვანი სისტემების ურთიერთ ფუნქციონირება. უმარტივესი და უმაღლესი ცოცხალი სუბიექტების ფუნქციონირება/მოძრაობით მიმდინარე (გაყოფის, გამრავლების, მათ შორის ღრნ-ში მიმდინარე რეკომბინატური პროცესებისა და მუტაციის დონეზეც, ზრდისა და ფუნქციონირების, თუ მათი შეწყვეტის ფიზიოლოგიურ-პათოლოგიური რეალობის გათვალისწინებით) გამარტივებული სახით შეიძლება აღწერილ(დაყვანილ) იქნას მებიუს-ლისტინგ-თავხელიდის არქიტექტონიკის მქონე სხეულთა (ორგანოთა და სისხლში არსებულ სხეულაკთა) მათემატიკურ მოდელებად [მ. როგავა 2013].

ჩვენს მიერ [მ. როგავა, ი. თავხელიძე 2017] შემოთავაზებული ზემოთ მოყვანილი მათემატიკური წარმოდგენა საშუალებას იძლევა [შესაბამისი ფუნქციების დადგენის შემდეგ] გამოთვლილ იქნეს მოძრავი სხეულის - გულის ანატომიურ აგებულებასთან ძალზე მიახლოებული მათემატიკური მოდელის [სისტოლურ-დიასტოლური] მოცულობა დროის სასურველ მონაკვეთზე. ძალზე საინტერესოა, რომ შემოთავაზებული წარმოდგენა ითვალისწინებს სამი ტიპის პრესტალაციას, შესაბამისად თუ ეს სამივე ფუქცია დამოკიდებულია დროით არგუმენტზე და თანაც პერიოდულია, საქმე გვაქვს სამი სხვადასხვა რხევის ზედღებასთან [სუპერ პოზიციასთან], რეალობაში პირველი ორი რხევა ვირტუალური ობიექტების რხევას აღწერს, არადა საბოლოო ობიექტი სამივე რხევის ზედღების შედეგია და მისი საბოლოო აღწერა სამივეს გათვალისწინების გარეშე შეუძლებელია. შეიძლება განსაზღვრულ იქნას აგრეთვე სიმძიმის ცენტრის გადაადგილება [უწყვეტად] დინამიკაში (მ. როგავა, ი. თავხელიძე 2013). მიგვაჩნია, რომ გულის სიმძიმის ცენტრისა (გსც) და აორტის რკალის ანატომიურ-გეომეტრიული ურთიერთობა როგორც ფიზიოლოგიური ისე პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, იმპულსისა და ენერგიის ასახვის კანონის თვალთახედვით მნიშვნელოვნად განაპირობებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში, მათ შორის პირველ ათეროსკლეროზულ ნიშან/გამოვლინებას(ლაქების სახით), რომელიც 10-12 წლის ასაკში აორტის ინტიმაში

შეინიშნება, ზრდასრულ (შუა და მოხუცებულ) ასაკში კი კორონარულ, თირკმლისა და სხვა ორგანოთა არტერიებში მიმდინარე (ათეროსკლეროზული ფოლაქებისა და სხვა სახის) პათოლოგიურ პროცესებს, რომლებიც ცვლიან არტერიების ელასტიურობასა და მათ დჭიმულობის კოეფიციენტებს, რაც შესაბამის კლინიკურ გამოვლინებებს იწვევს (მათ შორის აორტის მკვეთრად გამოხატულ სკლეროზულ ცვლილებებს ე. წ. სისტოლური ჰიპერტენზიის დროს); ხოლო ფილტვის არტერიის ბიფურკაციულ რეგულატორულ ანატომიურ-გეომეტრიული მიმართება გსც-სთან ფილტვებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების დროს კი მოგვცემს შესაბამის კლინიკურ გამოვლინებებს. გულის სპირალური ღერძის დახრილობისა და გსც-ის ურთიერთკავშირი, ორგანიზმის კლინო და ორთოსტატიკურ მდგომარეობაში ყოფნისას, თავად ორგანოს კონფიგურაციის, მისი კამერების ზომებისა და შესაბამისად მათი ტევადობა/მოცულობის ცვლილებები სრულ წარმოდგენას მოგვცემს, როგორც თავად გულის, ისე მთელი ორგანიზმის მდგომარეობა/ფუნქციონირების შესახებ (მ. როგავა 2019-2021წ).

ვთვლით, რომ ზოგადად მედიცინის და დღეს ჩვენს მთავარ მიზანს წარმოადგენს შესაბამისი ალგორითმის შემუშავება, რომელიც არ მოვა წინააღმდეგობაში ჩვენს მიერ მოწოდებულ გულის სამგანზომილებიან მოდელთან, მასში მიმდინარე არტერიული, ვენური, ლიმფური და უჯრედშორისი სითხის მოძრაობა/გადაადგილების მიმართულებასთან, მათი ფუნქციური არსისა და ურთიერთ თავსებადობასთან დაკავშირებით (მ. როგავა, ი. თავხელიძე, 2017–2023). გულის ახალ მათემატიკურ მოდელში გათვალისწინებული უნდა იყოს გულის ის მინიმალური ანატომიურ-ტოპოგრაფიული და ფიზიოლოგიური თვისებები რომლებსაც უშუალო გავლენა აქვთ ან ექნებათ მისი ფუნქციონირების დროს როგორც მოსვენებულ, მოძრაობის, სხეულის ორთო და კლინოსტატიკური მდგომარეობაში ყოფნისას.

### **History of the Heart, Physiology and Topological Anatomy: Estimating Its Real Movement — Systolic-Diastolic Function Using a Three-Dimensional Mathematical Model**

***M. Rogava\*, Il. Tavkhelidze\*\****

***Health Center, University Geomed\*;***

***Iv. Javakhishvili Tbilisi State University\*\****

The main goal of our study is to develop such an algorithm for the three-dimensional model of the heart, which will enable us to describe the direction of movement/displacement of arterial, venous, lymphatic, and intercellular fluids in the organ as well as their functional essence and mutual compatibility – the possibilities that were clearly demonstrated by Professor I. Tavkhelidze in his studies (2022). The proposed mathematical representation [M. Rogava, I. Tavkhelidze 2017] allows [after determining the appropriate functions] to calculate the [systolic-diastolic] volume of a mathematical model that is very close to the anatomical structure of a moving body – the heart, at a desired time interval. The description of the proposed algorithm is impossible without taking into account the three types of prestations it has.

The displacement of the center of gravity can also be defined [continuously] in dynamics (M. Rogava, I. Tavkhelidze 2013). If all the three functions depend on the time argument and are periodic, depending on the gravity of the heart, we deal with the superimposition of three different oscillations [superposition]. In reality, the first two oscillations describe the oscillations of virtual objects, while the final object is the result of the superposition of the all three oscillations. From the perspective of the law of conservation of momentum and energy, the anatomical-geometric relationship between the center of the heart gravity (CHG) and the aortic arch, significantly determines the cardiovascular system both in physiological and pathological conditions, including the manifestation of the first atherosclerotic signs (as spots). At the age of 10-12, spots are observed in the intima of the aorta, while

in adulthood (middle and old age), pathological processes (atherosclerotic plaques and other types) occur in the arteries of the coronary, renal, and other organs as respective clinical manifestations (including pronounced sclerotic changes in the aorta during the so-called systolic hypertension). Similarly, during pathological processes in the lungs, the anatomical-geometric relationship of the bifurcation arches of the pulmonary artery with the CHG will result in corresponding clinical manifestations. Irrespective of the clinical or orthostatic position of the body, the relationship between the inclination of the spiral axis of the heart and the CHG, the configuration of the heart itself, the dimensions of its chambers, and, accordingly, the changes in their capacity/volume will produce a complete picture of the state of the heart itself and the entire organism (M. Rogava 2019-2021).

#### ლიტერატურა:

1. Tavkhelidze I., Ricci , Classification of a Wide Set of Geometric Figures, Surfaces and Lines - Trajectories) *Rendiconti Accademia Nazionale dell Scienze detta dei XL Memorie di Matematica a Applicazioni* , 2006, 124, vol. XXX, fasc.1, pag. 191-212;
2. Tavkhelidze I., Caratelli D., Gielis J., Ricci P.E., Rogava M. and M. Transirico - On a Geometric Model of Bodies with “Complex” Configuration and Some Movements - *Modeling in Mathematics- Chapter 10 - Atlantis Transac- tions in Geometry 2*, DOI 10.2991/978-94-6239-261-8\_10 – Springer (2017) , pp.129-158.
3. M. Rogava - From the Static Simple Geometric Model with End-diastolic and systolic Profile to the Alive Heart Model Pathology – *Cardiology and Internal Medicine XXI - # 1-4*, 2014 pp.47-70.
4. M. Rogava -Verification and problems of Heart Failure Caused by Cardiac Viral Diseased and Cardiomyopathy. *Аллергология и Иммунология* Том 11 #2. , 2010 г. с. 205.
5. M. Rogava, I. Tavkhelidze The Algorithm of Changes in Systolic-Diastolic Motion in Relation to Heart’s Center of Gravity in Norm and Pathology – *Cardiology and Internal Medicine XXI - # 1-4*, 2013 pp.27-30.
6. К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид- *Механика Кровообращения перевод с английского изд. мир 1981г.*
7. Torrent Guasp, Francisco. Estructura macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 1980;33(3):265-87
8. Kocica, MJ; Corno AF, Carreras-Cuesta F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, Lackovic V, Kanjuh VI, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:S21-S40. DOI:doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.011.
9. M.Arvidsson, Sándor J. Kovács, JohannesTöger, Rasmus Borgquist, Einar Heiberg, MarcusCarlsson & HåkanAr- heden-Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart – *Scientific Reports: 6:22021 – Nature.com* pp. 1-9.
10. J. Gielis, D Caratelli, Y.fougerolle, P.E. Ricci, T.Gerats - *A Biogeometrical Model For Corolla Fusion in Asclepiad Flowers - Modeling in Mathematics- Chapter 7- Atlantis Transactions in Geometry* 2017. pp. 283-106.
11. J. Gielis - *Inventing the Circle. The Geometry of Nature - Geniaal – 2003.*
12. M. Rogava. Verification and problems of heart failure caused by cardiac viral diseases and cardiomyopathy Offi- ciale J. of the CIS Soecity of Alergology and Immulogy, vol 11 #2, 2010, pp 204
13. M. Rogava. vicous circle in casues of cardiomiophaty and hepatitis allergology and immunology 2004 vol 5; №3 382pp
14. N. Kipshidze M. Rogava and M. Gudushauri Viral Miocardits as Predictor of Dilated Cardiomyopathy. *Heart Dis- ease New Trends in Research, Diagnosis and Treatment. Medical Publications.* pp.457 -461 ., 2005
15. М.А.Рогава. Порочный круг при кардиомиопатии и вирусных гепатитах. Национальный центр терапии, Тбилиси, Грузия. *Алергология и Иммунология* 2004 том 5 №3 Стр. 382-387.
16. მ.როგავა, თ.ბოჭორიშვილი, ქ.კაპანაძე. ვირუსული მიოკარდიტისა და კარდიომიოპათიის მეურნელობა და პრევენცია „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI” 2012. გვ. 21-47.
17. მ. როგავა - Homo sapiensis გონი - გულისა და თავის ტვინის ერთობლიობა. „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI” 2012. გვ 109-134.
18. Sallin E.A. Fiber orientation and ejection fraction in the human ventricle. *Biophys. j/* 199;9;9:954-964. Doi:10101/S0006-3495(69)86429-5.[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Buckberg G., Hofman J.I., Mahajan A., Saleh S., Coghlan C., Cardiac mechanics revisited:The relationship of car diac architecture to ventricular function. *Cirkulation, 2008;118:*
20. Buckberg G., Hofman J.I., Nanda N.C., Coghlan C., Saleh S., Athanasuleas C. Ventricular torsion and

- untwisting: Further insights into mechanics and timing interdependence: A viewpoint. *Echocardiography*. 2011; 28: 782-804. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01448.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
21. Grant R.P. Notes on the muscular architecture of the left ventricle. *Circulation*. 1965;32:301-308. doi:10.1161/01.CIR.32.2.301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  22. Lev M., Simkins C.S., Architecture of the human ventricular myocardium, mechanics for study using a modification of the Mallory method. *Lab. Investing*. 1965;8:306-409 [PubMed] [Google Scholar].
  23. Andersen R.H., Siew Y. H., Sanchez-Quintana D., Redemann K., Lunkenheimer P.P. Heuristic problems in defining the three-dimensional arrangement of the ventricular myocytes. *Anat. Rec.* 2006;288A:579 - 586. doi:10.1002/ar.a.20330 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  24. Armour J. A., Randall W. C., Electrical and mechanical activity of papillary muscle. *Am. J. Physiol*, 1970; 218:1710 -1717. doi: 10.1152/ajplegacy.1970.218.6.1710. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  25. Coghlan H.C., Coghlan A. R., Buckberg G.D., Ghrib M., Cox J. L. The structure and Function of the helical heart and its buttress wrapping. III. The electric spiral of the heart: The hypothesis of the anisotropic conducting. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001;13:333-341. doi: 10.1053/stcs.2001.29955. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  26. Wighlan C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol.* 1925.73.2. 346-378. doi: 10.1152/ajplegacy.1925.73.2.346. [CrossRef] [Google Scholar].
  26. M. rogava, I. TavxeliZe. gulis funqciis, misi anatomiuri arqiteqtonikisa da specifikuri moZraoba-mod n elirebis Sesaxeb `kardiologia da SinaganiMmedicinaXXI'' 2017, 108-119 gv.

## გულნარა (გულიკო) ჩაფიძე 1931 – 2024



ქალბატონი გულიკო 1967 წლიდან მუშაობდა აკადემიკოს ნოდარ ყიფშიძის მიერ 1961 წელს დაარსებულ ექსპერიმენტული და კლინიკური თერაპიის ს/კ ინტიტუტში. მისი მეუღლე ზურაბ ცხაკაია გახლდათ ბრწყინვალე პიროვნება და დიდებული ქირურგი. მძიმე იყო ქალბატონ გულიკოს ცხოვრება, რომელმაც დაკარგა მეუღლე, შვილები და შვილიშვილი...

ქალბატონი გულიკო 1975 წლიდან ხელმძღვანელობდა თერაპიის ს/კ ინსტიტუტის მოოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განყოფილებას, რომელის მაშინდელ სსრკ-ში

მესამე და საქართველოში პირველი განყოფილება იყო. აღნიშნული პროფესიული საქმიანობისთვის 1984 წელს მას მიენიჭა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სახელმწიფო პრემია.

მისი პირადი ინიციატივით პირველად საქართველოში 1997 წელს დაარსდა გულისა და სისხლძარღვთა კათეტერიზაციის ლაბორატორია და ჩატარდა პირველი სელეციური კორონაროგრაფია და კორონარული სტენტირება.

2011 წელს დაარსდა კარდიოქირურგიული განყოფილება, სადაც ფართოდ დაინერგა გულის იშემიური დაავადების ქირურგიული მეურნალობა – აორტო-კორონარული შუნტირება, აგრეთვე თანდაყოლილი და შეძენილი მანკების, გულისა და სისხლძარღვთა ანევრიზმების ქირურგიული მეურნალობა. ბოლო წლების განმავლობაში ქირურგიული მეურნალობის არეალი წასრმატებით გაიზარდა, რამაც მნიშვნელოვნად შეამცირა სიკვდილიანობა მოოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის, სარქველოვანი და სხვა სისხლძარღვოვანი პათოლოგიების დროს.

გულნარა ჩაფიძის ხელმძღვანელობით დაცულია მრავალი საკანდიდატო და სადოქტორო დისერტაცია კარდიოლოგიასა და თერაპიაში.

ქალბატონ გულნარა ჩაფიძეს მიღებული აქვს მრავალი ჯილდო, მათ შორის 3-ჯერ სახელმწიფო პრემია, სსრკ საპატიო ნიშნის ორდენი, 1988, 1996, 1998 წწ-ში – ღირსების ორდენი; 1997 წელს კემბრიჯის უნივერსიტეტის ინტერნაციონალურ ბიოგრაფიათა ცენტრის ოქროს მედალი.

გულნარა ჩაფიძის ბიოგრაფია შეტანილია ამავე უნივერსიტეტის ბიოგრაფიულ წიგნში, ტომი 11; 2004 წელს ამერიკის ინტერნაციონალურ ბიოგრაფიათა ცენტრის მიერ დასახელებულია XXI საუკუნის ექიმად წარდგენილი იყო აშშ ინტერნაციონალურ ბიოგრაფთა ცენტრის „ნობელის ლაურეატის“ კანდიდატად; 2010 და 2016 წწ-ში ეწოდა საუკუნის ექიმი; 2011 წელს გადაეცა საქართველოს ეკლესიის უმაღლესი ჯილდო – წმ. სამების საპატრიარქო ტაძარში კათალიკოს პატრიარქის უწმინდესისა და უნეტარესის ილია II-ის მიერ დაჯილდოვდა „წმინდა გიორგის ოქროს ორდენით“ კარდიოლოგიის განვითარებაში შეტანილი წვლილისათვის; 2012 წელს გადაეცა ბრწყინვალეების საპრეზიდენტო ორდენი. 2017 წელს გულნარა ჩაფიძე თბილისის საპატიო მოქალაქედ დასახელდა, ხოლო 2019 წელს საქართველოს პრეზიდენტის მიერ დაჯილდოვდა „თამარ მეფის ორდენით“.

ქალბატონი გულნარა ჩაფიძე სხვადასხვა წლებში დაჯილდოვდა ქართული კარდიოლოგიის განვითარების, კარდიოქირურგიის შექმნისა და განვითარების, ქართული მედიცინის წინაშე განსაკუთრებული დამსახურებისათვის, აგრეთვე კარდიოლოგიისა და მეცნიერების განვითარებაში შეტანილი ღვაწლისათვის.

სრულიად საქართველოს კარდიოლოგთა საზოგადოება ქედს იხრის ქალბატონ გულნარა ჩაფიძის მიერ გაწეული კარდიოლოგიის განვითარებაში შეტანილი უდიდესი ღვაწლისა და ფასდაუდებელი წვლილის წინაშე.

საქართველოს კარდიოლოგთა საზოგადოების მიერ დაწესდა გულნარა ჩაფიძის სახელობის ჯილდო, რომელის პირველი ნომინანტი საზოგადოების მომდევნო ყრილობაზე დასახელდება.

ჟურნალის რედაქცია ღრმა მწუხარებას გამოთქვამს ქალბატონ გულნარა ჩაფიძის გარდაცვალების გამო და უთანაგრძნობს ოჯახსა და საექიმო საზოგადოებას.

### Gulnara (Guliko) Chapidze

1931 – 2024

Since 1975, Prof. Gulnara Chapidze headed the Department of Acute Myocardial Infarction at the Institute of Therapy, which was the third department in the then USSR and the first one in Georgia. Prof. Chapidze received many awards, including the State Prize, awarded three times, the Order of the Badge of Honor of the USSR, the Order of Honor in 1988, 1996, 1998. In 1997, she received the Gold Medal of the International Center for Biographies at the University of Cambridge. In 2010, and 2016, she was named the Doctor of the Century. In 2011, she was awarded the highest award of the Georgian Church. His Holiness and Beatitude Catholicos-Patriarch Ilia II awarded Prof. Chapidze with the Gold Order of St. George for her contribution to the development of cardiology. The event was held at St. Trinity Patriarchate Cathedral. In 2012, she was awarded the Presidential Order of Excellence. In 2017, Gulnara Chapidze was named an Honorary Citizen of Tbilisi, and in 2019, she was awarded the Order of Queen Tamar by the President of Georgia. At different times, Prof. Chapidze was awarded for her contribution in the development of Georgian cardiology, the creation and development of cardiac surgery and for her contribution to the development of science.

The editorial board of the journal expresses its deep sorrow over the death of Ms. Gulnara Chapidze and expresses its condolences to the family and the medical community.

### პროფესორი ალექსანდრე (დავით) თელია



ალექსანდრე (დავით) თელია დაიბადა ქ. თბილისში 1954 წელს 30 ივნისში ექიმის ოჯახში. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის პედიატრიული ფაკულტეტი დაამთავრა 1978 წელს. 1978–1979 წწ. იყო თბილისის სამედიცინო ინსტიტუტის ინტერნი; 1979–1981 წწ. იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ჰოსპიტალური პედიატრიის კათედრის ორდინატორი. 1981–1984 წწ. ალერგიის კათედრის ასისტენტი; 1984–1994 წწ. ასპირანტი. 1993 წლიდან თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის კათედრაზე ეკავა სხვადასხვა

თანამდებობა: 1994–1995 წწ. კათედრის დოცენტი; 1994 წლიდან ბავშვთა რესპუბლიკური რეაბილიტაციის ცენტრის პედიატრიული ცენტრის განყოფილების გამგე; 1996–2001 წწ. იყო კათედრის გამგე. 2002–2005 წწ. ექსპერიმენტალური და კლინიკური სამეცნიერო კვლევითი

ინსტიტუტის დირექტორი. 2005–2006 წწ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო სამედიცინო ინსტიტუტის რექტორი. 2006 წლიდან თბილისის სამედიცინო ინსტიტუტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის მიმართულების სრული პროფესორი; საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტროს ექსპერტი (1977 წლიდან); ერთი სადოქტოროსა და ოთხი საკანდიდატო დისერტაციის ოფიციალური კონსულტანტი და ხელმძღვანელი; ავტორია 40 სამეცნიერო ნაშრომისა. მისი სამეცნიერო შრომები ეხება ალერგოზების ეპიდემიოლოგიას, ბრონქული ასთმის, კვებითი ალერგიისა და ატოპიური დერმატიტის შესწავლას ბავშვთა და მოზრდილთა პოპულაციაში და სხვა. პედიატრი, ალერგოლოგი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი.

მისი საკანდიდატო დისერტაციის თემა გახლდათ „მუნოგლობულინ E-თი განპირობებული ალერგიული რეაქციათა როლი ბავშვთა ასაკის ალერგოზებში“, დაიცვა 1984 წელს; სადოქტორო დისერტაციის თემა - „ფიზიკური დატვირთვით განპირობებული ბრონქული ასთმა ბავშვთა ასაკში“, დაიცვა 1993 წელს. იგი გახლდათ ალერგოლოგი, იმუნოლოგთა და იმუნორეაბილიტოლოგთა საზოგადოების გამგეობის წევრი, საქართველოს ასთმოლოგთა, ალერგოლოგთა და იმუნოლოგთა ასოციაცია, პრეზიდენტი (2000-დან) საქართველოს ექიმთა ასოციაციის გამგეობის წევრი; საქართველოს სამედიცინო-ბიოლოგიური აკადემიის წევრი 1998 წლიდან. ჟურნალ „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“ წევრი 2002 წლიდან.

ჟურნალის რედაქცია მწუხარებას გამოთქვამს ბატონ ალექსანდრე (დავით) თელიას გარდაცვალების გამო და უთანაგრძნობს მის ოჯახს, მეგობრებსა და საექიმო საზოგადოებას.

## Professor Alexander (Davit) Telia

Alexander Telia was the rector of the Tbilisi State Medical Institute in 2005-2006. Since 2006, he worked as Full Professor of the Department of Allergology and Clinical Immunology at the Tbilisi Medical Institute. After 1977, A. Telia worked as expert at the Ministry of Health of Georgia, and after 1998, he was a Member of the Georgian Medical-Biological Academy. Since 2002, A. Telia was the Member of the editorial board of the journal "Cardiology and Internal Medicine XXI".

The editorial board of the journal expresses its sorrow over the death of Mr. Alexander Telia and extends its condolences to his family, friends, and the medical community.

## პროფესორი თენგიზ ცერცვაძე

(1948 - 2024)



თენგიზ ცერცვაძე დაიბადა თბილისში ექიმების ოჯახში. დაამთავრა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტი 1972 წელს. მისი მეუღლე გახლავთ — რევმატოლოგი, მედიცინის დოქტორი ანა თოფურია. ბატონი თენგიზი გახლდათ იმუნოლოგი, პროფესორი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი. საქართველოში აივ/შიდსის სამსახურის ფუძემდებელი, ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრის გენერალური

დირექტორი, ნიუ-იორკის მეცნიერებათა აკადემიის წევრი 1992 წლიდან, ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოების წევრი 1999 წლიდან. ღირსების ორდენისა (1998) და ბრწყინვალეების საპრეზიდენტო ორდენის კავალერი (2019), 2020 წელს მიენიჭა თბილისის საპატიო მოქალაქის წოდება.

1972-1974 წლებში იყო თბილისის სამედიცინო ინსტიტუტის შინაგან სნეულებათა კათედრის კლინიკური ორდინატორი; 1974-1979 წლებში იმავე ინსტიტუტის შინაგან სნეულებათა კათედრის უფროსი ლაბორანტი. 1979-1981 წლებში იყო საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაცოქიმიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის კლინიკური ფარმაცოთერაპიის განყოფილების უმცროსი მეცნიერ-თანამშრომელი; 1981-1983 წლებში - უფროსი მეცნიერ თანამშრომელი; 1983-1986 წლებში - იმუნოფარმაცოლოგიის განყოფილების გამგე. 1986-1990 წლებში მუშაობდა ინფექციურ დაავადებათა საავადმყოფოს კლინიკური იმუნოლოგიის და ვირუსოლოგიის ლაბორატორიის გამგედ; 1990-2001 წლებში შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრის დირექტორად; 1997-2006 წლებში იყო თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის მოწვეული პედაგოგი; 2001-2007 წლებში ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრის სამეთვალყურეო საბჭოს თავმჯდომარე. 2004 წლიდან საქართველოს ინფექციონისტთა, ჰეპატოლოგთა, პარაზიტოლოგთა, ეპიდემიოლოგთა და მიკრობიოლოგთა სამეცნიერო ასოციაციის ვიცე პრეზიდენტი; 2006 წლიდან თბილისის ივ. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის სრული პროფესორი; 2007 წლიდან ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრის გენერალური დირექტორი; 2008 წლიდან ქართულ-ფრანგული ჰეპატოლოგიური კლინიკის „ჰეპა“ ხელმძღვანელი.

ბატონი თენგიზ ცერცვაძე მრავალი სამეცნიერო შრომისა და სახელმძღვანელოს ავტორია. იგი არის ივანე ჯავახიშვილის სახელობის მედლის, ღირსების ორდენისა (1998) და ბრწყინვალეების საპრეზიდენტო ორდენის 2020 წლის 3 ოქტომბერს, COVID-19-ის პანდემიასთან მეზრძოლ რვა ექიმთან ერთად თბილისის საპატიო მოქალაქის წოდება მიენიჭა.

ბატონი თენგიზ ცერცვაძე იყო რიგი საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებების წევრი და ავტორიტეტული საერთაშორისო ორგანიზაციების ექსპერტი. იგი არის 20-ზე მეტი ნაციონალური გაიდლაინის ავტორი და რამდენიმე საერთაშორისო გაიდლაინის თანა-ავტორი. იგი არაერთი მაღალი დონის საერთაშორისო სიმპოზიუმის და კონფერენციის ორგანიზატორი გახლდათ. მას უდიდესი წვლილი მიუძღვის ახალგაზრდა თაობის აღზრდის

საქმეშიც, ის არის 12 სადოქტორო დისერტაციის ხელმძღვანელი. აღსანიშნავია ისიც, რომ მისი უშუალო ძალისხმევით უცხოეთის წამყვან ცენტრებში გრძელვადიანი სტაჟირება გაიარა 30-მდე ახალგაზარდა სპეციალისტმა. თენგიზ ცერცვაძე წარმატებულ საექიმო პრაქტიკასთან ერთად ეწევა უაღრესად საინტერესო სამეცნიერო საქმიანობას. აივ/შიდსის და ვირუსული ჰეპატიტების დარგში მისი ინოვაციური სამეცნიერო კვლევების შედეგები სისტემატურად იბეჭდება მაღალი იმპაქტ ფაქტორის მქონე რეფერირებად საერთაშორისო ჟურნალებში. იგი ერთ-ერთი ყველაზე ციტირებადი ავტორია საქართველოში. მას ხშირად იწვევენ მომხსენებლად მსოფლიოს ყველაზე მაღალი დონის სამეცნიერო ფორუმებზე. თენგიზ ცერცვაძის გუნდის და აშშ-ს ჯონს ჰოპკინსის უნივერსიტეტის მიერ 1997-2000 წლებში ერთობლივად ჩატარებული კვლევა აღიარებულ იქნა აშშ-ისა და აღმოსავლეთ ევროპის საუკეთესო ერთობლივ პროექტად და თენგიზ ცერცვაძე მოხსენებით წარსდგა ჯერ აშშ-ის ჯანდაცვის ნაციონალურ ინსტიტუტებში (ქალაქი ბეთესდა), ხოლო შემდეგ - 2000 წლის 3 ნოემბერს აშშ-ის კონგრესში, რაც დღემდე უპრეცედენტო შემთხვევაა.

ბატონი თენგიზ ცერცვაძე მსოფლიოში უპრეცედენტო და ქვეყნისთვის უმნიშვნელოვანესი C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის ერთ-ერთი მთავარი ინიციატორია და უდიდესი წვლილი მიუძღვის ამ პროგრამის წარმატებულ განხორციელებაში. პროგრამა ითვალისწინებს 120 ათასზე მეტი C ჰეპატიტით ავადმყოფის გამოვლენას და განკურნებას. სადღეისოდ უკვე განკურნებულია 40 ათასზე მეტი ავადმყოფი. პროგრამის წარმატებით დასრულების შემთხვევაში, ეს იქნება პირველი შემთხვევა მსოფლიო მედიცინის ისტორიაში, როდესაც მოხდება ქრონიკული ინფექციის ელიმინაცია და ისიც არა ვაქცინის, არამედ მედიკამენტების საშუალებით.

ბატონი თენგიზ ცერცვაძე იყო ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოების (IDSA) წევრი (1999-დან); 2002 წლიდან ჟურნალ „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“ სარედაქციო საბჭოს წევრი, საქართველოში შიდსთან, ტუბერკულოზთან და მალარიასთან ბრძოლის საკოორდინაციო საბჭოს წევრი. ევროპის კლინიკური მიკრობიოლოგიის და ინფექციური დაავადებების საზოგადოება (ESCMID) წევრი (2005-დან); ევროპის ღვიძლის დაავადებათა შემსწავლელი ასოციაციის (EASL) წევრი (2005-დან); ნიუ-იორკის მეცნიერებათა აკადემიის წევრი (1992-დან); საქართველოს ინფექციონისტთა, ჰეპატოლოგთა, პარაზიტოლოგთა, ეპიდემიოლოგთა და მიკრობიოლოგთა სამეცნიერო ასოციაციის ვიცე პრეზიდენტი (2004-დან); შიდსთან, ტუბერკულოზთან და მალარიასთან ბრძოლის ქვეყნის საკოორდინაციო საბჭოს წევრი (2002-დან); შიდსის საერთაშორისო საზოგადოების (IAS) წევრი (1996-დან).

ჟურნალის რედაქცია ღრმა მწუხარებას გამოთქვამს, გამოჩენილი ქართველი იმუნოლოგის, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის, ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრის გენერალური დირექტორის, საქართველოს დიდი პატრიოტის, ბრწყინვალე ექიმ-კლინიკისტის, ღირსეული მოქალაქისა და არაჩვეულებრივი მეგობრის, პროფესორ თენგიზ ცერცვაძის გარდაცვალების გამო. უთანაგრძნობს მის დიდ მეგობარსა და მეუღლეს ქალბატონ ანა თოფურიას და საქართველოს საექიმო საზოგადოებას.

## Professor Tengiz Tsertsvadze

(1948 - 2024)

In 1986-1990, Tengiz Tsertsvadze worked as Head of the Laboratory for Clinical Immunology and Virology at the Hospital of Infectious Diseases. In 1990-2001, he was the director of the Scientific Practical Center for AIDS and Clinical Immunology. From 1997 to 2006, he worked as a visiting lecturer at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at Tbilisi State University. From 2001 to 2007, he chaired the Supervisory Board of the Center for Infectious Diseases, AIDS, and Clinical

Immunology. During 1997-2000, Tengiz Tsertsvadze's team and Johns Hopkins University (USA) conducted a joint research, which was recognized as the best joint project in the USA and Eastern Europe. Tengiz Tsertsvadze presented his report first at the US National Institutes of Health (Bethesda), and then, on November 3, 2000, in the US Congress, which has been an unprecedented case to this day. Mr. Tsertsvadze was an immunologist, Professor, Doctor of Medical Sciences, founder of the HIV/AIDS Service in Georgia, Director General of the Center for Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology, Member of the New York Academy of Sciences since 1992, and Member of the Infectious Diseases Society of America since 1999. Tengiz Tsertsvadze was awarded Cavalier of the Order of Honor (1998), the Presidential Order of Excellence (2019), and in 2020, the title of Honorary Citizen of Tbilisi.

The editorial board of the journal expresses its deep sorrow over the death of Professor Tengiz Tsertsvadze, an outstanding Georgian immunologist, Doctor of Medical Sciences, Director General of the Center for Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology, a brilliant physician-clinician, a great patriot of Georgia, a worthy citizen, and an extraordinary friend. Condolences to his wife and great friend, Mrs. Anna Topuria and the Georgian Medical Society.

Let God grant peace to the soul of the distinguished man.

### პროფესორი ნიკოლოზ ყიფშიძე

(1952 – 2024)



ნიკა (ნიკოლოზ) ყიფშიძე დაბადა ქ. თბილისში, საქართველოსა და ყოფილ სსრკ-ში ცნობილი ექიმების ნოდარ და ბუბა ყიფშიძეების ოჯახში. საქართველოს რესპუბლიკური სავადმყოფო ბატონი ნიკას ბაბუის ნიკოლოზ ყიფშიძის სახელს ატარებს. მან დაამთავრა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტი 1975 წელს; ბატონმა ნიკამ წარმატებით დაამთავრა მოსკოვის ბაკულების სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრის ასპირანტურა 1982 წელს. 1978 წლიდან ეწეოდა სამედიცინო-სამეცნიერო საქმიანობას: იგი 1978–1982წწ. მოსკოვის ბაკულების სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრის მეცნიერთანამშრომელია; 1992 წელს კი მოსკოვის ბაკულების სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრის ინვაზიური კარდიოლოგიის განყოფილების უფროსი, კლინიკური მეცნიერ-თანამშრომელი; 1993-1995წწ. კარდიოლოგიის დეპარტამენტის მკვლევარი, ვისკონსინის სამედიცინო კოლეჯის პროფესორი, მილუოკი, აშშ; 1995-1999წწ. მედიცინისა და ქირურგიის ვისკონსინის სამედიცინო კოლეჯი, მილუოკი, აშშ, მიწვეული პროფესორი, ფროიდ ტერტის მემორი-

ალური ლუთერანული ჰოსპიტალი, მილუოკი, აშშ, ასოცირებული მკურნალი ექიმი; 1997-1999წწ. ვისკონსინის სამედიცინო კოლეჯი, კარდიოლოგიის სამედიცინო დეპარტამენტის ასისტენტ-პროფესორი; 1999-2004წწ. ენდოლუმინარული მოლეკულური და კათეტერული ინტერვენციის დირექტორი კარდიოვასკულარული კვლევების ფონდში, ნიუ-იორკი, აშშ; 1999-2004წწ. ექსპერიმენტული ფიზიოლოგიისა და ფარმაცოლოგიის ხელმძღვანელი ლენოქს ჰილის გულისა და სისხლძარღვთა ინსტიტუტში და კარდიოვასკულარული კვლევების ფონდში, ნიუ-იორკი, აშშ; 2004 წლიდან ასოცირებული დირექტორი, კლინიკური კვლევები ლენოქს ჰილის ჰოსპიტალი, ინტერვენციული კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, ნიუ-იორკი, აშშ; 2004 წლიდან დირექტორი, პრეკლინიკური გამოკვლევები, ლენოქს ჰილის ჰოსპიტალი, ინტერვენციული კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, ნიუ-იორკი, აშშ; 2005 წლიდან ასოცირებული მკურნალი საპატიო ექიმი ლენოქს ჰილის ჰოსპიტალში; 2006 წლიდან გენერალური დირექტორი შპს აკად. ნ. ყიფშიძის სახელობის ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო; 2006 წლიდან თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პრორექტორი სამკურნალო დარგში; 2012-2016წწ. საქართველოს მე-8 მოწვევის პარლამენტის წევრი, საარჩევნო ბლოკი: „ერთიანი ნაციონალური მოძრაობა - „მეტი სარგებელი ხალხს“, საარჩევნო ფორმა: პარტიული სიით; 1982 წლიდან მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი; 1989 წლიდან მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი. მისი მეცნიერული ინტერესების სფეროს წარმოადგენდა: გულისსხლძარღვთა სისტემის კვლევის, ინტერვენციული მედიცინისა და პაციენტის მოვლის ძირითადი მიმართულებები; ბიო-სამედიცინო კვლევების თითქმის ყველა ასპექტი. 246 ნაბეჭდი ნაშრომის ავტორი და თანავტორი; ბატონი ნიკა ინტენსიურად მუშაობდა და სხვადასხვა დროს თანამედროვე ინტერვენციული კარდიოლოგიის საკითხებზე გამოცემულ წიგნებში მისი ნაშრომი 18 თავს შეადგენს; იგი გახლავთ 4 სამედიცინო წიგნის რედაქტორი, მათ შორის 2 სახელმძღვანელოსი; ბატონი ნიკა (ნიკოლოზი) გახლავთ 24 საერთაშორისო პატენტისა და აპლიკაციის ავტორი. განსაკუთრებული დამსახურებისა და გაწეული ღვაწლისთვის იგი 2008 წელს დაჯილდოვდა შინაგან საქმეთა სამინისტროს მედალიონით. ბატონი ნიკა გახვდათ ამერიკული სამედიცინო ჟურნალების რედაქციების, საქართველოს ჟურნალ „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“ სარედაქციო კოლეგიის წევრი; საქართველოს მე-8 მოწვევის პარლამენტის წევრი (2012-2016) საქართველოს მე-8 მოწვევის პარლამენტის გარემოს დაცვისა და ბუნებრივი რესურსების კომიტეტის წევრი (2013-2016); საქართველოს მე-8 მოწვევის პარლამენტის ფრაქცია „ერთიანი ნაციონალური მოძრაობა“- ჯანმრთელობის დაცვისა და სოციალურ საკითხთა კომიტეტის წევრი. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი (2009-წლიდან; 2012 წელს მიღებული აქვს საქართველოს სახელმწიფო პრემია, 2008 წელს მას მიენიჭა ღირსების ორდენი. ნატონი ნიკა სარგებლობდა ავტორიტეტითა და მაღალი რეპუტაციით მეგობრებსა და თავის კოლეგებში, იყო ძალზე თბილი და მეგობრული.

ჟურნალის რედაქცია ღრმა მწუხარებას გამოთქვამს დიდებული პიროვნების გარდაცვალების გამო, უთანგრძნობს მის ვაჟს ბატონ ნოდარ ყიფშიძეს, მის ოჯახსა და ახლობლებს, სამედიცინო საზოგადოებასა და მის მეგობრებს.

ღმერთო ! ნათელში ამყოფე ვალმოხდილი პიროვნების სული.

### **Professor Nikoloz Kipshidze** (1952 – 2024)

Professor, Corresponding Member of the Georgian National Academy of Sciences, Nikoloz Kipshidze, Jnr. graduated from the Medical Faculty of Tbilisi State Medical Institute in 1975. In 1982, Prof. Kipshidze completed his postgraduate studies with honors at the Bakulev Center for Cardiovascular Surgery in Moscow. The year of 1978 witnessed the beginning of his medical and scientific activities. In 1992, he held the position of Head of the Department of Invasive Cardiology at the Bakulev Center for Cardiovascular Surgery in Moscow. In 1993-1995, Prof Kipshidze worked as researcher at the Department of Cardiology at the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA, while from 1995 to 1999, he was a Visiting Professor at the same Medical College. In 1999-2004, Prof. Kipshidze was Director of Endoluminal Molecular and Catheter Interventions at the Cardiovascular Research Foundation, New York, USA. In 1999-2004, he was Chief of Experimental Physiology and Pharmacology Department at the Lenox Hill Heart and Vascular Institute and the New York Cardiovascular Research Foundation. Since 2004, he held the position of Associate Director at Lenox Hill Hospital and clinical research at the Department of Interventional Cardiology in New York. From 2004, Prof. Kipshidze was Director of Lenox Hill Hospital, directing preclinical research at the Department of Interventional Cardiology in New York. Since 2005, he worked as Associate Medical and Honorary Doctor at Lenox Hill Hospital. Since 2006, he served as General Director of LLC Acad. N. Kipshidze (Snr.) Central University Clinic, Georgia and occupied the position of Vice-Rector for Medicine at Tbilisi State Medical University. During 2012-2016, he was elected a Member of the Parliament of Georgia of the 8th convocation and Corresponding Member of the Georgian National Academy of Sciences (since 2009). In 2012, Prof. Nikoloz Kipshidze received the State Prize of Georgia, he was the author of 24 international patents and applications. In 2008, he was awarded the Order of Honor. Being a very warm and friendly person, Batoni Nika enjoyed authority and high reputation among his friends and colleagues.

The editorial staff of the journal expresses deep sorrow over the death of a great personality, sympathizes with his son Nodar Kipshidze (Jnr.), his family and relatives, the medical community, and his friends.

Let God grant peace to the soul of the distinguished man.