

# ჰემანგიომის ექსპერიმენტულ მოდელზე კაპილარების ზრდის შემსაზღვრელი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის არაინვაზიური გზით მოქმედების შესაძლებლობის დადგენა

გიორგი ლიბრაძე<sup>1</sup>, ზურაბ ვადაჭკორია<sup>1</sup>, გვანცა ნინიაშვილი<sup>4</sup>, მარიამ მიქაძე<sup>4</sup>, ლია ძიძიგური<sup>2</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>3</sup>, დიანა ძიძიგური<sup>4</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა ყბა-სახის ქირურგიისა და ქირურგიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ანესთეზიოლოგიის და რეანიმატოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, <sup>4</sup>ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი

პასუხისმგებელი პირი: გიორგი ლიბრაძე, g.ghibradze@tsmu.edu

DOI: <https://doi.org/10.48412/GTBGS.2022.10.7-13>

**რეზიუმე** მიზანი: ჩატარებული კვლევის მიზანი იყო ბავშვთა ჰემანგიომების სამკურნალოდ ნეიტრალურ ნახშირწყალბადოვან მალამოში იმობილიზირებული ზრდის შემაკავებელი ენდოგენური ცილების კომპლექსის გამოყენების და ორგანიზმში შეყვანის გზების მიზანშეწონილობის დადგენა. კვლევის შედეგი: ჰემანგიომის ექსპერიმენტულ მოდელზე (მოზარდი ქათმის ბიბილო) დადგენილი იქნა, რომ ინექციისგან განსხვავებით, ბიბილოზე არაინვაზიური გზით გამოყენებული (შეზღვევით დატანილი) ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზირებული ლვიძლის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი (თცკ) არ ავლენს კაპილარების ზრდის შეფერხების უნარს. ამავე დროს ნაჩვენებია, რომ თცკ-ს, ისევე როგორც ეთანოლის ინექცია, ბიბილოს ზრდის შეფერხებას იწვევს. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების და ადრე აღწერილი კვლევის შედეგების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ თცკ-ს ეფექტურობა შეჭიდულია ბიბილოს კანის ჰისტოარქიტექტონიკის თავისებურებებთან. თხელ კანთან შედარებით, ფარმაცევტული ინგრედიენტების, მათ შორის ლვიძლის თცკ-ს, ბიბილოს კანში შედარებით ხანგრძლივი დროით შეკავება და დაბალი დიფუზიის სიჩქარე, თცკ-ს მოქმედების ეფექტურობას მინიმუმამდე ამცირებს. დასკვნა: აქედან გამომდინარე, თერაპიული მიზნით, თცკ-ს არაინვაზიური გზით გამოყენება მიზანშეწონილია ჰემანგიომების ფორმის და ლოკალიზაციის ადგილზე კანის ჰისტოარქიტექტონიკის თავისებურებების გათვალისწინებით.

საკვანძო სიტყვები: ჰემანგიომა, ლვიძლის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი

## შესავალი და აქტუალობა

მკურნალობის მრავალმრიცხოვანი მეთოდების არსებობის მიუხედავად, როგორც ცნობილია, თანამედროვე მედიცინა ყოველთვის ვერ უზრუნველყოფს ფართო სპექტრით წარმოდგენილი სისხლძარღვთა ანომალიების და სიმსივნეების სწრაფი და მარტივი გზით განკურნებას. ინტრაოპერაციული სისხლდენის მომატებული რისკის, ბავშვთა ასაკში სისხლდანაკარგისადმი განსაკუთრებული მგრძობელობის, უპირატესად ყბა-სახის მიდამოში ლოკალიზების, ოპერაციის შემდგომი ნაწიბურების და სხვა მიზეზთა გამო ახალწარმონაქმნის ამოკვეთის ოპერაციული მეთოდით ჰემანგიომების მკურნალობა შემთხვევათა მხოლოდ 1%-ში გამოიყენება [20, 4]. ზემოთ აღნიშნული გარემოებები განაპირობებენ ჰემანგიომის არაოპერაციული მეთოდების ხვედრითი წილის ზრდას. დღეისათვის, არაოპერაციული მკურნალობის რამდენიმე ათეული მეთოდი მოწოდებული, თუმცა არცერთი მათგანი არ არის უნივერსალური. აქედან გამომდინარე, ჰემანგიომის მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება და დანერგვა დღემდე აქტუალურ საკითხად რჩება [5, 14].

ჰემანგიომების უახლესი თერაპიული მიდგომა ძირითადად გულისხმობს ანგიოგენეზის ფაქტორების რეცეპტორების ინჰიბირებას სინთეზური პრეპარატების გამოყენებით, რასაც რიგ შემთხვევაში თან სდევს გვერდითი ეფექტები [23, 14, 7, 24]. სწორედ ამიტომ, დღემდე გრძელდება მკურნალობის ახალი გზების ძიება. ამ თვალსაზრისით, აქტუალურია უჯრედების გამრავლების დამთრგუნველი ენდოგენური ფაქტორების იდენტიფიცირება და მათი მკურნალობის მიზნით გამოყენების შესაძლებლობების კვლევა. დადგენილია, რომ როგორც ეუკარიოტული, ასევე, პროკარიოტული უჯრედები შეიცავს თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსს, რომლის დაბალმოლეკულურ კომპონენტს (12-16 კდ) ტრანსკრიპციის დათრგუნვის გზით უჯრედების მიტოზური აქტიურობის ინჰიბირების უნარი გააჩნია [9]. ჩვენს მიერ ჰემანგიომის ექსპერიმენტულ მოდელზე (მოზარდი ქათმის ბიბილო) დადგენილია, რომ ზრდასრული ქათმის ლვიძლის უჯრედების თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის ინექციები (22 დღის განმავლობაში, დღეში ერთი ინექცია) მოზარდი ქათმების ბიბილოს განვითარების შეფერხებას იწვევს, რაც პირველ რიგში გამოიხატება ორგანოს შეფერილობის და

ასევე, კაპილარების რაოდენობის ცვლილებაში აღსანიშნავია რომ მასკულეროზირებელ საშუალებათა ინექციით შეყვანა უზმირესად ძლიერ მტკივნეულია და საჭიროებს მკურნალობის ზოგადი გაუტკივარების ქვეშ ჩატარებას [8, 22, 12, 13, 3, 15]. ამიტომ, მკურნალობის ახალი არაინვაზიური მიდგომების ძიება აქტუალურია.

### კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანი იყო მოზარდი ქათმის ბიბილოში არაინვაზიური გზით შეყვანილ ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზირებული ზრდასრული ქათმის ღვიძლის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის მოქმედების შესწავლა.

### მასალა და მეთოდები.

#### კვლევის მასალა და ობიექტი

ექსპერიმენტებში კვლევის ობიექტად გამოყენებული იყო ზრდასრული და მოზარდი (40 დღიანი) ქათმები. საკვლევ მასალად აღებული იყო ქათმის ღვიძლის და ბიბილოს ქსოვილები.

#### თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის სპირტული ექსტრაქცია

თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის (თცკ) მისაღებად გამოვიყენეთ ბულოუს სპირტული ექსტრაქციის მეთოდი [19]. ფიზიოლოგიურ ხსნარში მოთავსებულ ზრდასრული ქათმის ღვიძლის ქსოვილს ვასუფთავებდით, ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში, ვწონდით და ვამატებდით ცივ დისტილირებულ წყალს შეფარდებით 1/8. სუსპენზიის ჰომოგენიზაციას ვახდენდით დაუნსის ტიპის ჰომოგენიზატორში. ჰომოგენატს სწრაფად ვათავსებდით თხევად აზოტში ქსოვილოვანი მასის სრულ გაყინვამდე და ვაყოვნებდით ოთახის ტემპერატურაზე სრულ გამოღობამდე. მიღებულ თხევად ნიმუშს ვფილტრავდით ოთხჯერა დოლბანდში და ფილტრატს ვამატებდით 96° ეთილის სპირტს ისეთი რაოდენობით, რომ ხსნარის საბოლოო კონცენტრაცია ყოფილიყო 50°. მიღებულ ნარევეს ვათავსებდით +4°C-ზე ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ ვახდენდით ცენტრიფუგირებას 600g-ზე 10 წუთის განმავლობაში K-23 ტიპის ცენტრიფუგაზე. წარმოქმნილ ნალექს ვაცილებდით სუპერნატანტს და კვლავ ვამატებდით 96° ეთილის სპირტს. მეორე ეტაპზე სპირტი ემატება ისეთი რაოდენობით, რომ საბოლოო კონცენტრაცია ყოფილიყო 81° და კვლავ ვათავსებდით +4°C-ზე ერთი საათის განმავლობაში. ერთი საათის შემდეგ ვახდენდით მის ცენტრიფუგირებას იმავე რეჟიმში. მიღებულ ნალექს ვხსნიდით წყალში და ვადულებდით 100°C-ზე (წყლის აბზანა) 20 წუთის განმავლობაში. ვახდენდით ცენტრიფუგირებას 600g-ზე 10 წუთის განმავლობაში. სუპერნატანტს ვათავსებდით თხევად აზოტში და ვახდენდით ლიოფილიზაციას ადსორბციულ-კონდენსაციურ ლიოფილიზატორში. მიღებულ ფხვნილში ცილას ვსაზღვრავდით საყოველთაოდ მიღებული ლოურის მეთოდით [6].

### სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება

სინათლის მიკროსკოპში შესასწავლად მასალის ფიქსაციას ვახდენდით ტელესნიცკისა {85% - სპირტი (96°), 10% - ფორმალინი, 5% - ცინულოვანი ძმარმუცა) და 4%-იანი ფორმალინის (4გ პარაფორმალდეჰიდი, 96 მლ. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)} ფიქსატორში, ფიქსაციის შემდეგ მასალის გაუწყლოება მიმდინარეობდა სხვადასხვა კონცენტრაციის სპირტების მზარდ რიგში. ქსოვილს ვაყალიბებდით პარაფინში, ვამზადებდით 5მკმ სისქის ანათლებს და ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით. პრეპარატებს ვსწავლობდით სინათლის მიკროსკოპში.

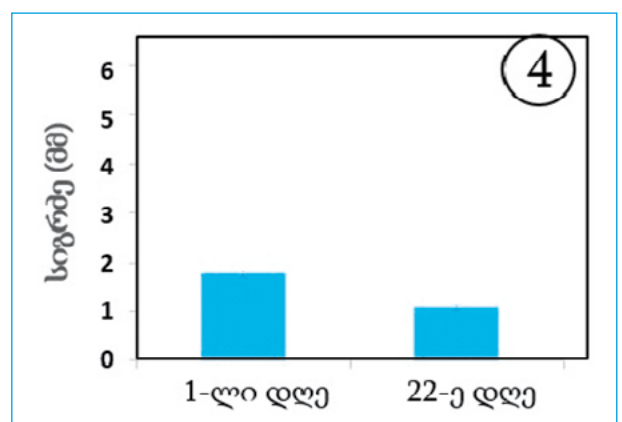
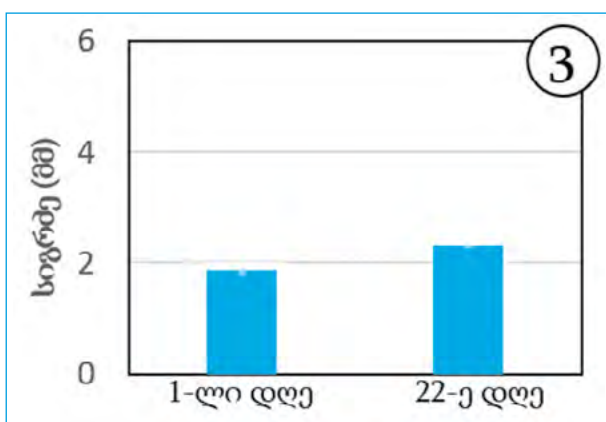
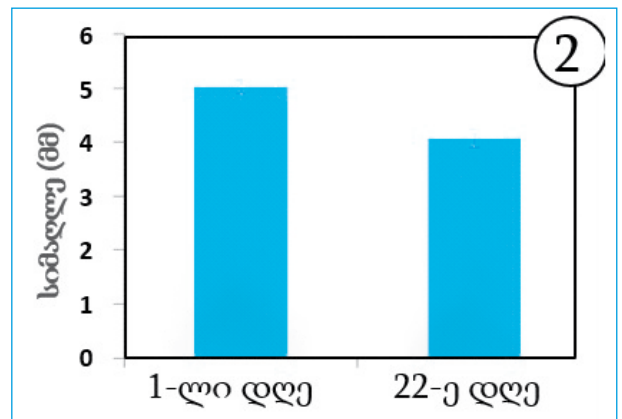
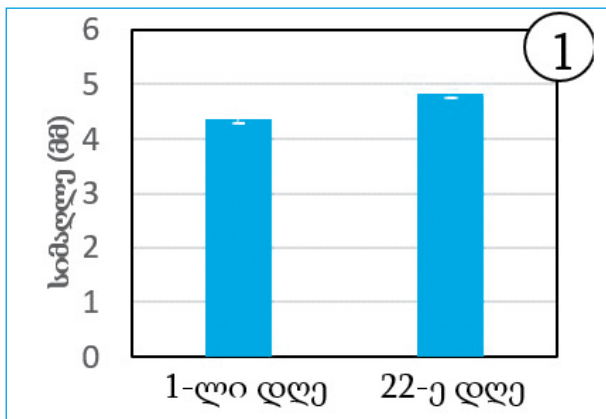
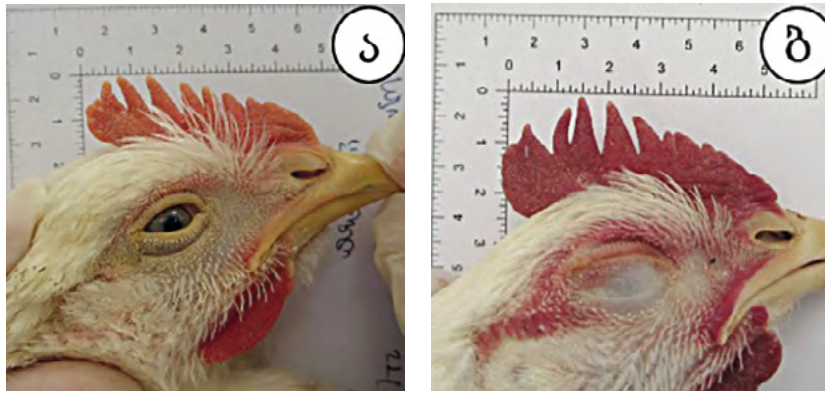
მიღებული მონაცემები დამუშავდა სტანდარტული ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. მონაცემების სარწმუნოების დასადგენად გამოყენებული იყო სტიუდენტის კრიტერიუმი. მონაცემების სარწმუნოება შეადგენდა 95-99%-ს.

### მიღებული შედეგები

კვლევის საწყის ეტაპზე თავდაპირველად გამოვიყენეთ ჰემანგიომის მკურნალობის კიდევ ერთი, კარგად აპრობირებული მასკულეროზირებელი აგენტის ინვაზიური გზით შეყვანის, მეთოდი. ამ მიზნით მოზარდი ქათმები (ორთვიანი) დავეყავით ორ - საკონტროლო და საცდელ (7-7 ფრინველი) - ჯგუფად. დიეთილის ეთერის ნარკოზის ქვეშ საცდელი ჯგუფის ქათმების ბიბილოში შევიყვანეთ 70%-იანი ეთილის სპირტი (1 მლ). საკონტროლო ჯგუფის ფრინველებს გაუკეთდათ გამობდილი წყლის ინექცია (1 მლ). სპირტის ინექციის ზემოქმედებას ვაფასებდით ბიბილოს შეფერილობისა და ზომების ცვლილებების აღრიცხვით. ექსპერიმენტის დასასრულს ორივე ჯგუფიდან ავიღეთ ბიბილოს ბიოფსიური მასალა და დავამზადეთ პრეპარატები სინათლის მიკროსკოპში შესასწავლად.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ბიბილოს შეფერილობის და ზომების თვალსაჩინო ცვლილებები გამოვლინდა სპირტის ხსნარის ინექციებიდან ორ კვირაში. ბიბილოს ზომების სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება მიღწეული იქნა 22-ე დღეს. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 1. კერძოდ, სურათიდან ჩანს, რომ საცდელი ჯგუფში ინექციების დაწყებიდან 22-ე დღეს საკონტროლო ჯგუფში აღინიშნა ბიბილოსთვის დამახასიათებელი ნორმალური ზრდა. კერძოდ, მცირედ, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა ყველა ფრინველის ბიბილოს როგორც სიგრძის, ასევე სიმაღლის მაჩვენებლები (სურ. 1.1 და 1.3), შეიცვალა მათი ფორმებიც და აღინიშნა წითელი შეფერილობის ინტენსიურობის თვალსაჩინო მატება (სურ. 1ა და 1ბ). ამავე დროს, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეუმცირდათ ბიბილოს როგორც სიგრძე, ასევე სიმაღლე საცდელი ჯგუფის ფრინველებს (სურ. 1.2 და 1.4). უფრო მეტიც, მესამე კვირას აღინიშნა ზოგიერთი ინდივიდის ბიბილოს ქსოვილის ნეკროზი (სურ. 1გ, დ, ე).

პარალელურად ჩავატარეთ ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე ბიბილოს ეპიდერმისის შრეებში სისხლძარღვების რაოდენობრივი ანალიზი. სურათიდან 2, ჩანს, რომ ბიბილოს ქსოვილურ პრეპარატში განირჩევა 3 ფენა: 1. გარეთა მრავალშრიანი გარქოვანებული ეპითელიუმი;

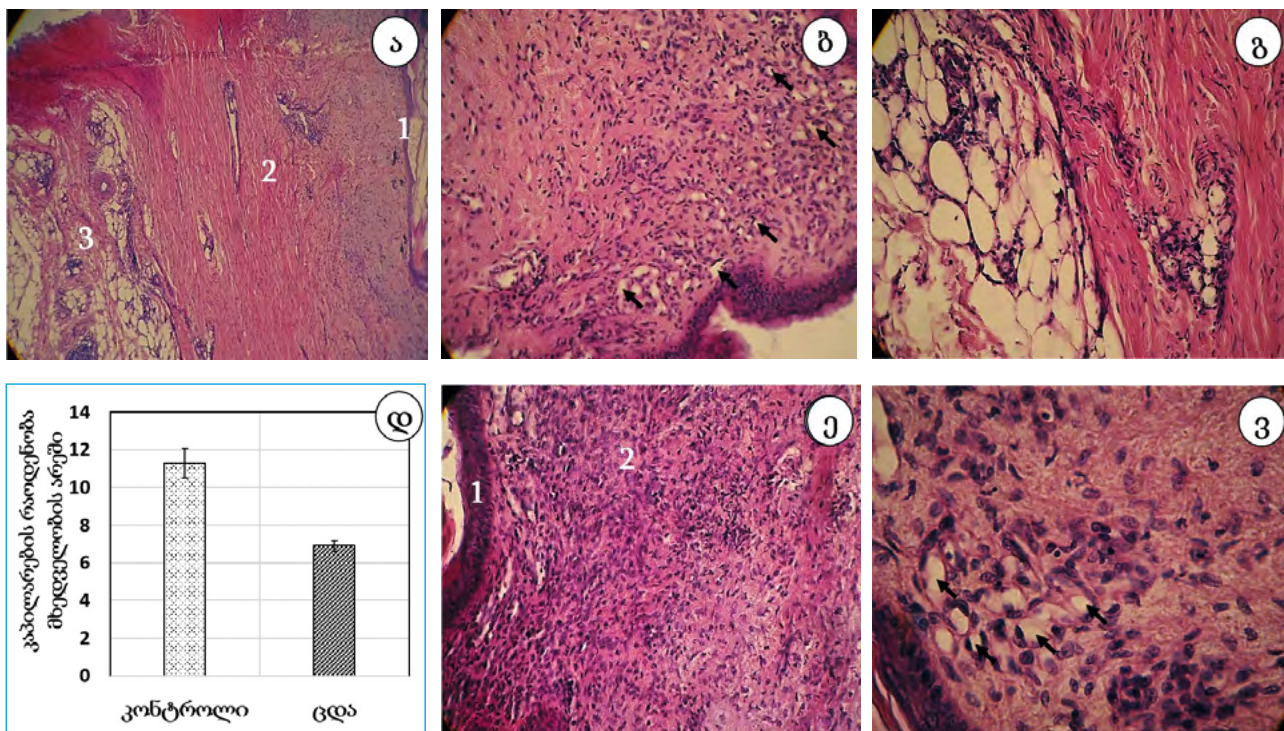


სურათი 1. სპირტის ზემოქმედება ქათმის ბიბილოს სიმაღლისა და სიგრძის ცვლილებაზე. საკონტროლო ჯგუფის ფრინველის ბიბილო: 1-ლი დღე (ა), 22-ე დღე (ბ). საცდელი ჯგუფის ფრინველის ბიბილო 22-ე დღეს: შემცირებული ბიბილო (გ), ნეკროზი ბიბილოში (დ, ე). საკონტროლო ჯგუფის ფრინველის ბიბილოს სიმაღლე (1), სიგრძე (2); საცდელი ჯგუფის ფრინველის ბიბილოს სიმაღლე (3), სიგრძე (4)

2. შუა ფენა, რომელიც წარმოდგენილია ფაშარი შემართებული ქსოვილით. უშუალოდ ეპითელიური შრის ქვეშ უხვად ვასკულარიზებული, ქვემოთ კი ნაკლებად ვასკულარიზებული მკვრივი შემართებული ქსოვილია, უფრო მსხვილი სისხლძარღვებით. კოლაგენური ბოჭკოები გვხვდება, როგორც პარალელურად ასევე ერთმანეთის მიმართ კუთხოვანი მიმართულებით. შუა ფენის სისქე თითქმის ფაშარი შემართებული ქსოვილის და მკვრივი შემართებული ქსოვილის ტოლია. შუა ფენაში

გვხვდება ლიმფური სადინრებიც. 3. ცენტრალური შრე შედარებით მკვრივი შემართებული ქსოვილია, რომელიც ჩანს როგორც წვრილი, ასევე საკმაოდ მსხვილი სისხლძარღვები. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ საცდელი ჯგუფის ფრინველების ბიბილოს ანათლზე კაპილარების რაოდენობა თვალსაჩინოდ მცირდება ეპიდერმისის დერილოვან შრეში (სურათი 2).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე მიზნად დავისახეთ ბიბილოში თცკ-ს არაინვაზიური გზით შეყვანა. ამისთვის



**სურათი 2.** საკონტროლო ჯგუფის ქათმის ბიბილოს ჰისტოარქიტექტონიკა (H&E). ა - ეპიდერმისის (1) ქვეშ განლაგებულია დერმა (2). ბიბილოს შუა ნაწილი წარმოდგენილია ფიბროზულ-ცხიმოვანი შრით (3) (X10); ბ - ეპიდერმისი და დერმა, რომელიც კაპილარების (ისრები) სიუხვით გამოირჩევა (X40); გ - ფიბროზულ-ცხიმოვანი შრე (X40). დ - ქათმის ლვიძლის თცკ-ს გავლენა ბიბილოს დერილოვან შრეში კაპილარების რაოდენობაზე,  $p < 0.01$ . საცდელი ჯგუფის ქათმის ბიბილოს ჰისტოარქიტექტონიკა (H&E) (ე - X40, ვ - X100). 1 - ეპიდერმისის შრე, 2 - ვასკულარიზებული ფაშარი შემართებული ქსოვილი, ისრებით მითითებულია კაპილარები.

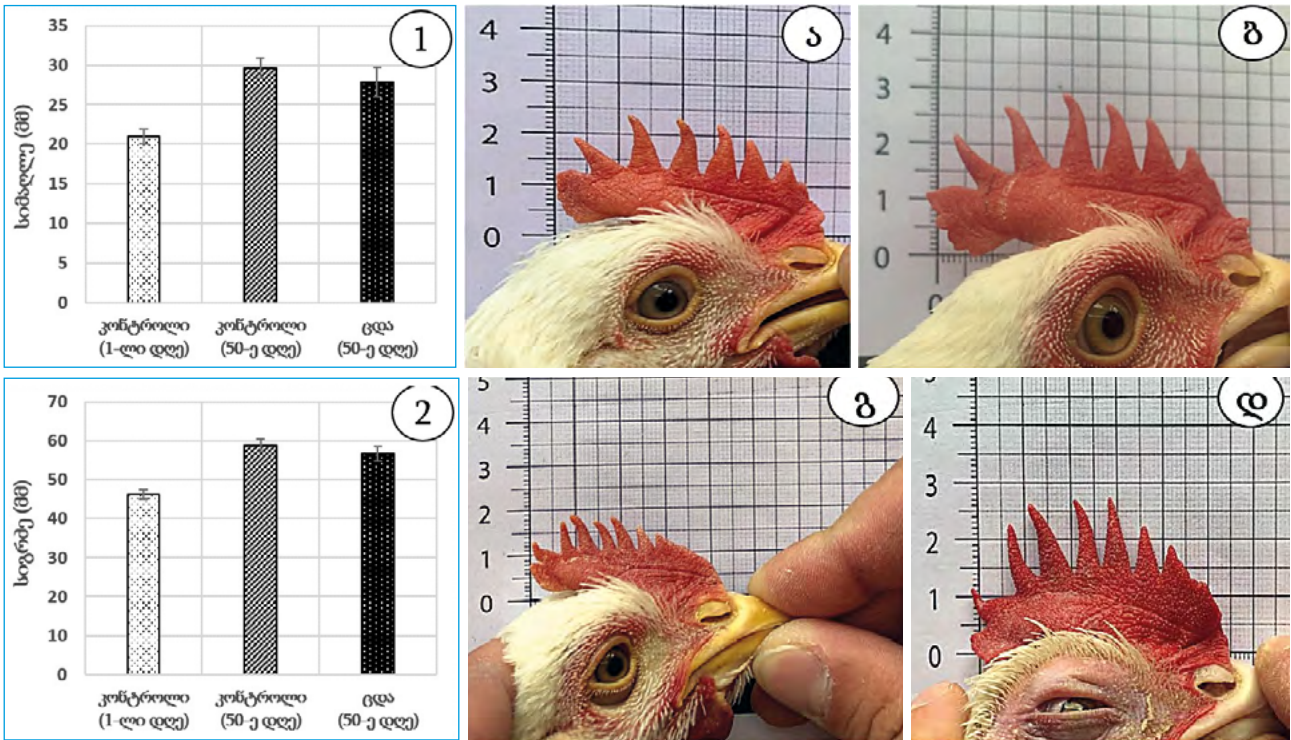
გამოვიყენეთ ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო. კერძოდ, ფაიფურის ფიალაში მოთავსებულ მალამოს, დავამატეთ ზრდასრული ქათმის ლვიძლის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის ლიოფილიზაციით მიღებულ ფხენილი (1გ მალამო + 200მკგ ცილოვანი კომპლექსი) და შპადელის მეშვეობით მოვახდინეთ შერევა ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. 14 მობარდი ქათამი დაეყავით ორ ჯგუფად: საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებად. საცდელი ჯგუფის ფრინველების ბიბილოზე ერთჯერადად, შეზღვევის გზით, დატანილი იყო 1გ მალამოს და ცილის ნარევი. ამის შემდეგ 50 დღის განმავლობაში ვაკვირდებოდით როგორც საკონტროლო, ასევე საცდელი ჯგუფის ქათმების ბიბილოს ზომის და შეფერილობის ცვლილებებს. გაზომვებს ვაწარმოებდით მალამოს შეზღვევიდან ყოველ მე-5 დღეს. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია მე-3 სურათზე. სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ ორივე ჯგუფში აღინიშნა ბიბილოს

ზრდა. მიღებული შედეგები იმაზე მიუთითებს, რომ არ გამოვლინდა ნეიტრალურ მალამოში იმოზილიზირებული ცილოვანი კომპლექსის სისხლძარღვების ზრდაზე მოქმედების უნარი, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ბიბილოში აქტიური ინგრედიენტის დაბალი შეღწევადობით (სურ. 3).

**ბანსჯა**

ლიტერატურული მონაცემებით, ჰემანგიომების 70-80% არ განიცდის სპონტანურ ინვოლუციას და საჭიროებს მკურნალობას [18, 25, 7]. ჰემანგიომის მკურნალობის მრავალრიცხოვანი მეთოდებიდან უნივერსალური მეთოდის შერჩევა დღემდე შეუძლებელია [10, 1, 21].

ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ჰემანგიომის ექსპერიმენტული მოდელი, მობარდი ქათმის ბიბილო [24, 2, 17]. ექსპერიმენტების ეს ნაწილი, გარკვეულწილად, ეთანოლის გამოყენების დასაბუთებას ისახავდა მიზ-



**სურათი 3.** ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზირებული ზრდასრული ქათმის ცილოვანი კომპლექსის ზემოქმედება ორთვიანი ქათმის ბიბილოს ზრდაზე. 3.1-საკონტროლო ჯგუფის ინდივიდების ბიბილოს სიგრძის და სიმაღლის მაჩვენებლების ცვლილება 1 დღე (ა), 50-ე დღე (ბ). 3.2-საცდელი ჯგუფის ინდივიდების ბიბილოს სიგრძის და სიმაღლის მაჩვენებლების ცვლილება. 1 დღე (გ), 50-ე დღე (დ).

ნად. კვლევებით გამოვლინდა, რომ ეთანოლის ინიექცია ნამდვილად იწვევს ქათმის ბიბილოს ზრდის შეჩერებას. ამავე დროს, ექსპერიმენტში ჩართული ფრინველების ძალიან მცირე ნაწილში (0,5%), მაინც გამოვლინდა ქსოვილის ნეკროზი. იქიდან გამომდინარე, რომ ჰემანგიომა შეიძლება განსხვავდებოდეს ზომის, ადგილმდებარეობის და კრიტიკულ სტრუქტურებთან სიახლოვის მიხედვით, ვიფიქროთ, რომ მკურნალობის მეთოდის შერჩევა ინდივიდუალურად უნდა გადაწყდეს. მითუმეტეს, რომ რიგ შემთხვევაში არ არის გამორიცხული მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდების კომბინაცია [15, 16, 29]. სწორედ ამით ნაწილობრივ აიხსნება ბავშვთა ასაკში ჰემანგიომების მკურნალობის არაინფორმალური მეთოდების ძიების აქტუალობა.

ჰემანგიომის ექსპერიმენტულ მოდელზე (მოზარდი ქათმის ბიბილო) ჩვენ მიერ ადრე ნაჩვენები იყო, რომ ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი კომპლექსის ინიექციიდან 14-22 დღის განმავლობაში მოზარდი ქათმის ბიბილოს სისხლძარღვების ზრდის შეფერხებას იწვევს, რაც ბიბილოს ზომების და შეფერილობის სარწმუნო ცვლილებებში ვლინდება [13]. ზემოთ აღნიშნულის გათვალისწინებით, შევისწავლეთ ბიბილოს ზრდაზე არაინფორმალური გზით შეყვანილი თცკ-ს ზემოქმედება. გამოვლინდა, რომ თცკ-ს ინიექციებისგან განსხვავებით, ბიბილოზე შეზღვევით დატანილ მალამოში იმობილიზირებული თცკ, არ ახდენს დამორგუნველ ზემოქმედებას კაპილარების ზრდაზე. ეს აიხსნება ბიბილოს

კანის განსხვავებული ჰისტოარქიტექტონიკითა და შესაბამისად, გამტარებლობით. ჩვენს მიერ ადრე ნაჩვენები იყო, რომ მოზარდი (7 დღიანი) ვირთავას კანზე დატანილი ნეიტრალური მალამოდან ხდება ცილოვანი კომპლექსის აქტიური საწყისის შეწოვა და სამი საათის განმავლობაში მიიღწევა უჯრედების გამრავლების 25-30%-იანი ინჰიბირება [12]. რითი შეიძლება ავსნათ ქათმის ბიბილოზე მიღებული განსხვავებული შედეგები? ერთის მხრივ, ჩვენს მიერ, ადრე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია, რომ ვირთავის კანში მიმდინარე დიფუზური პროცესების სიჩქარე აღემატება ქათმის ბიბილოს კანის შესაბამის მაჩვენებელს. ასევე, აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეკავების მაქსიმუმი დაფიქსირდა ქათმის ბიბილოს კანში. შესაბამისად, ამავე კანში აქტიური ინგრედიენტების შეღწევადობის დრო გაცილებით მეტია [11]. გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ თცკ-ს უჯრედების გამრავლებაზე დამორგუნველი ზემოქმედება, რომლის ხანგრძლივობა დაახლოებით 3 საათია, შექცევადი პროცესია [33]. აქედან გამომდინარე, ნათელი ხდება, თუ რატომ არ ვლინდება ბიბილოზე არაინფორმალური გზით დატანილი მალამოდან თცკ-ს უჯრედების გამრავლებაზე დამორგუნველი ზემოქმედება. ეს შეჭიდული არის ბიბილოს კანში ფარმაცევტული ინგრედიენტების, მათ შორის თცკ-ს კომპონენტების, ხანგრძლივად შეკავებით.

დასკვნა

ქათმის ბიბილოზე არაინვაზიური გზით გამოყენებული ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზირებული ზრდასრული ვირთავგას ღვიძლის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი არ ავლენს კაპილარების ზრდის შეფერხების

უნარს. თცკ-ს ეფექტურობა შეჭიდულია ბიბილოს კანის ჰისტოარქიტექტონიკის თავისებურებებთან. აქედან გამომდინარე, თერაპიული მიზნით, თცკ-ს არაინვაზიური გზით გამოყენება მიზანშეწონილია ჰემანგიომების ფორმის და ლოკალიზაციის ადგილზე კანის ჰისტოარქიტექტონიკის თავისებურებების გათვალისწინებით.

ლიტერატურა:

References:

1. Adams, D. M., & Ricci, K. W. (2018). Infantile Hemangiomas in the Head and Neck Region. *Otolaryngologic clinics of North America*, 51(1), 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.009>
2. Anvari, B., Tanenbaum, B. S., Hoffman, W., Said, S., Milner, T. E., Liaw, L. H., & Nelson, J. S. (1997). Nd:YAG laser irradiation in conjunction with cryogen spray cooling induces deep and spatially selective photocoagulation in animal models. *Physics in medicine and biology*, 42(2), 265–282. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/2/001>
3. Avila, E. D., Molon, R. S., Conte Neto, N., Gabrielli, M. A., & Hochuli-Vieira, E. (2010). Lip cavernous hemangioma in a young child. *Brazilian dental journal*, 21(4), 370–374. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402010000400015>
4. Boyd, V. C., Bui, D., Naik, B., Levy, M. L., Hicks, M. J., & Hollier, L., Jr. (2006). Surgery: The Treatment of Choice for Hemangiomas. *Seminars in Plastic Surgery*, 20(3), 163–168. <https://doi.org/10.1055/s-2006-949118>
5. Buckmiller, L. M., Munson, P. D., Dyamenahalli, U., Dai, Y., & Richter, G. T. (2010). Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *The Laryngoscope*, 120(4), 676–681. <https://doi.org/10.1002/lary.20807>
6. Bullough, W. S., Hewett, C. L., and Laurence, E. B., *Ezpt. Cell Res.* 36 (1964) 192. 17
7. Callahan, A. B., & Yoon, M. K. (2012). Infantile hemangiomas: A review. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 26(3), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2012.05.004>
8. Chandra, S. P., Singh, P., Kumar, R., Agarwal, D., Tandon, V., Kale, S. S., & Sarkar, C. (2019). Long-term outcome of treatment of vertebral body hemangiomas with direct ethanol injection and short-segment stabilization. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 19(1), 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.015>
9. D.Dzidziguri, M. Iobadze, T. Aslamazishvili, G. Tumanishvili, V. Bakhutashvili, T. Chigogidze, L. Managadze. Comparative study of influence of endogenous kidney factors on the proliferative activity of epitheliocytes. *Tsitologiya*. 2005, 47(6): 497-500.
10. DeHart, A., & Richter, G. (2019). Hemangioma: Recent Advances. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1926. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20152.1.21>
11. Ghibradze G, Bakuridze A, Jokhadze M, Dzidziguri L, Dzidziguri D, Vadachkoria Z. Comparative Study of Dermal Bioavailability of Endogenous Growth-Regulating Proteins Using Neutral Ointments both in vitro and ex vivo Studies. *Tbilisi State Medical University. Collection of Scientific Works.*2022 N-55. 152-156.(GEO)
12. Ghibradze G, Bakuridze A, Modebadze I, Dzidziguri L, Dzidziguri D, Vadachkoria Z. The Study of The Possibility Of Therapeutic Application of Immobilized in Neutral Ointment of The Protein Factor Inhibiting Cell Proliferation. *Tbilisi State Medical University. Collection of Scientific Works.* 2020. N-54.(199)155-158(GEO)
13. Ghibradze, G., Vadachkoria, Z., Dzidziguri, L., Mikadze, M., Modebadze, I., Rusishvili, L., & Dzidziguri, D. (2022). DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN EXPERIMENT. *Georgian medical news*, (323), 112–115.
14. Giese, R. A., Turner, M., Cleves, M., Gardner, J. R., & Richter, G. T. (2021). Propranolol for Treatment of Infantile Hemangioma: Efficacy and Effect on Pediatric Growth and Development. *International journal of pediatrics*, 2021, 6669383. <https://doi.org/10.1155/2021/6669383>
15. Herschthal, J., Wulkan, A., George, M., & Waibel, J. (2013). Additive effect of propranolol and pulsed dye laser for infantile hemangioma. *Dermatology online journal*, 19(6), 18570.
16. Ho, W., Hoo, C., & Black, C. (2019). Treatment of Infantile Haemangioma - Perspective of a Regional Surgical Centre. *The Ulster medical journal*, 88(2), 102–104.
17. Hoffman, W. L., Anvari, B., Said, S., Tanenbaum, B. S., Liaw, L. H., Milner, T., & Nelson, J. S. (1997). Cryogen spray cooling during Nd:YAG laser treatment of hemangiomas. A preliminary animal model study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 23(8), 635–641. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1997.tb00381.x>
18. Leonardi-Bee, J., Batta, K., O'Brien, C., & Bath-Hextall, F. J. (2011). Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD006545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006545.pub2>
19. LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265–275.
20. McHeik, J. N., Renauld, V., Duport, G., Vergnes, P., & Levard, G. (2005). Surgical treatment of haemangioma in infants. *British journal of plastic surgery*, 58(8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2005.04.029>
21. Mendiratta, V., & Jabeen, M. (2010). Infantile hemangioma: an update. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 76(5), 469–475. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.69048>
22. Orlando, J. L., Caldas, J. G., Campos, H. G., Nishinari, K., Krutman, M., & Wolosker, N. (2014). Ethanol sclerotherapy of head and neck venous malformations. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 12(2), 181–186. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014ao2844>

23. Ou, J. M., Lian, W. S., Qiu, M. K., Dai, Y. X., Dong, Q., Shen, J., Dong, P., Wang, X. F., Liu, Y. B., Quan, Z. W., & Fei, Z. W. (2014). Knockdown of IGF2R suppresses proliferation and induces apoptosis in hemangioma cells in vitro and in vivo. *International journal of oncology*, 45(3), 1241–1249. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2512>
24. Pandey, V., Tiwari, P., Imran, M., Mishra, A., Kumar, D., & Sharma, S. P. (2021). Adverse Drug Reactions Following Propranolol in Infantile Hemangioma. *Indian pediatrics*, S097475591600306. Advance online publication.
25. Satterfield, K. R., & Chambers, C. B. (2019). Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of ophthalmology*, 64(5), 608–618. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005>
26. Soldatskii, I., Shekhter, A. B., Ponkratenko, A. D., & Malyshev, V. N. (1995). Izuchenie kriovozdeistviia i lazernoi destruktssii na eksperimentalnuu model sosudstoi opukholi cheloveka [Effect of cryotherapy and laser destruction on experimental model of human vascular tumor]. *Vestnik otorinolaringologii*, (2), 10–14.
27. Stuepp, R. T., Scotti, F. M., Melo, G., Munhoz, E. A., & Modolo, F. (2019). Effects of sclerosing agents on head and neck hemangiomas: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11(11), e1033–e1044. <https://doi.org/10.4317/jced.56143>
28. Tosoni, A., Cutrone, M., Dalle Carbonare, M., Pettenazzo, A., Perilongo, G., & Sartori, S. (2017). Cardiac arrest in a toddler treated with propranolol for infantile Hemangioma: a case report. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0421-5>
29. Wang WY, Wang LH, Huang G, Lin ZY, Lin H. Intralesional injection of triamcinolone acetonide for cavernous hemangiomas: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(37):e16986. doi: 10.1097/MD.00000000000016986. PMID: 31517817; PMCID: PMC6750304.
30. Yang, B., Li, L., Zhang, L. X., Sun, Y. J., & Ma, L. (2015). Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies. *Medicine*, 94(40), e1717. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001717>
31. Zheng, J. W., Zhou, Q., Yang, X. J., Wang, Y. A., Fan, X. D., Zhou, G. Y., Zhang, Z. Y., & Suen, J. Y. (2010). Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head & neck*, 32(8), 1088–1098. <https://doi.org/10.1002/hed.21274>
32. Вадачкорია З. „Лечение гемангиом полости рта у детей“ Дисертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1982. -229 с
33. Dzidziguri, D., Modebadze, I., Bakuradze, E., Mosidze, G., & Berulava, M. (2018). Determination of The Properties of Rat Brain Thermostable Protein Complex which Inhibit Cell Proliferation. *Cell journal*, 19(4), 552–558. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.4835>

## DETERMINING THE POSSIBILITY OF NON-INVASIVE USE OF THERMOSTABLE PROTEIN COMPLEX INHIBITING CAPILLARY GROWTH ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF HEMANGIOMA

George Ghibradze<sup>1</sup>, Zurab Vadachkoria<sup>1</sup>, Gvanca Niniashvili<sup>4</sup>, Mariam Miqadze<sup>4</sup>, Lia Dzidziguri<sup>2</sup>, Aliosha Bakuridze<sup>3</sup>, Diana Dzidziguri<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adolescent Maxillo-facial Surgery and Surgical Stomatology, <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Anesthesiology and Reanimatology, <sup>3</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical Technology, <sup>4</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Biology

Contact person: George Ghibradze, g.ghibradze@tsmu.edu

DOI: <https://doi.org/10.48412/GTBGS.2022.10.7-13>

### Resume

The study aimed to determine the appropriateness of using an endogenous growth inhibitory protein complex immobilized in a neutral hydrocarbon ointment base and the route of its administration into the body for the treatment of pediatric hemangiomas.

Based on the experimental model of hemangioma (chicken comb) it was found that, unlike injections, the liver thermostable protein complex (TPC) immobilized in the neutral ointment, applied to the comb through a non-invasive method (rubbing) did not show the ability to inhibit capillary growth. In addition, it has been revealed, that TPC, like ethanol injection, inhibits the comb growth. According to the analysis of the data obtained and the results of the previously described study, it was concluded that the effectiveness of TPC is determined by the histoarchitectonic features of the comb skin. Compared to thin skin, relatively long retention and low diffusivity of pharmaceutical ingredients, including hepatic TPC, in the comb skin, minimize the effectiveness of TPC action.

Therefore, the non-invasive route of TPC therapeutical application in the area of hemangioma localization is considered expedient, taking into consideration the histoarchitectonic peculiarities of the skin.

**Key words:** hemangioma, liver thermostable protein complex