სიცოცხლის გახანგრძლივების ალტერნატიული საშუალების შექმნა

ზ. ხელაძე, ზვ. ხელაძე
(კრიტიკული მედიცინის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო)

The alternative way of life prolonging

Z. Kheladze, Zv. Kheladze
(Critical Care Medicine Institute, Tbilisi, Georgia)

ადამიანთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მონაცემების ისტორიულ რაკერსში განხილვისას იქმნება შტაბეჭდილება, რომ ცივილიზაციის პროგრესი და მასთან ასოცირებული წარმატებები მეცნიერებაში, ხელოვნებაში, კულტურაში თუ სხვა სფეროში ცალკეულ ინდივიდთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირების ხარჯზე მოხდა. უფრო დეტალურად ეს თვალთახედვა №1 ცხრილშია მოცემული, სადაც ბიბლიურ ადამიანთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა დღევანდელ ადამიანთა სიცოცხლის ხანგრძლივობასთანაა შედარებული. ჩანს, რომ სიცოცხლის ხანგრძლივობა დღეს უფრო ხანმოკლეა ვიდრე დასაბამისას იყო. 1975 წელს ჩვენს მიერ გამოთქმული იყო ვარაუდი, რომ ადამიანის სიცოცხლის გახანგრძლივების საიდუმლოს გასაღები შესაძლოა სიკვდილის ფენომენში იყოს ჩადებული. აქედან მოყოლებული დღემდე მიმდინარეობდა კვლევა სიკვდილის ფენომენის შესასწავლად და სიცოცხლის გახანგრძლივების ალტერნატიული საშუალების შესაქმნელად ამ თვალსაზრისით ხდებოდა იმ ცვლილებების გათვალისწინება, რომლებიც ორგანიზმში ვითარდება სიცოცხლის შემდეგ, სიკვდილის პირველი საათებში. საგულისხმოა, რომ ამ შრომის ცალკეული ფრაგმენტები საბჭოთა კავშირის აღმოჩენათა და გამოგონებათა სახელმწიფო კომიტეტის მიერ მიჩნეული იყო გამოგონებებად და გასაიდუმლოებული იყო. უფრო მეტიც, მანმადე არ წარმოებდა არა თუ კვლევები სიცოცხლის შემდეგ, არამედ არ არსებობდა თვითონ ტერმინიც „სიკვდილის იმუნოლოგია".

შრომის ექსპერიმენტული ნაწილი მოიცავს ზრდასრული ასაკის, 12-16 კგ. მასის, 46 უჯიშო ძაღლზე ჩატარებულ კვლევას. სიკვდილის მოდელირება ხდებოდა ბარძაყის არტერიიდან სისხლის გამოშვებით. ამასთან მოდელირებული იყო როგორც ხანმოკლე, ისე ხანგრძლივი კვდომის პროცესი. ხანმოკლე კვდომისას ექსანგვინაციის პროცესი ერთჯერადი იყო და უახლოესი ერთი საათის განმავლობაში სიკვდილით მთავრდებოდა. გახანგრძლივებული კვდომისას სისხლის გამოშვება ფრაქციების სახით ხდებოდა და სიკვდილიც უახლოესი ორი საათის შემდეგ დგებოდა. (ცხრილი № 2)

ცხოველთა ერთ კგუფში როგორც ხანმოკლე ისე ხანგრძლივი კვდომისას გულის გაჩერებიდან პირველი ხუთი წუთის ინტერვალში გამოყენებული იყო ტრადიციული რეანიმაციული ღონისძიებები – ხელოვნური სუნთქვის, გულის მასაჟის, ელექტრო დეფიბრილაციის, სისხლის რეინფუზიის და სხვათა სახით.

შრომის კლინიკური ნაწილი მოიცავს ზრდასრული ასაკის 188 ავადმყოფის კვლევას. ამ ავადმყოფებში ტერმინალური მდგომარეობა ასოცირებული იყო ტრავმასთან (14,8%), სეფსისთან (13,6%), პერიტონიტთან (11,0%), თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის მოშლასთან (10,3%), მოწამვლასთან (10,3%), ბრონქული ასთმის სტატუსთან (8,7%), სისხლდენასთან (7,4%), ტეტანუსთან (7,1%), თირკმელების უკმარისობასთან (7,1%), მიოკარდიუმის ინფარქტთან (5,2%), ღვიძლის უკმარისობასთან (4,2%). ამასთან ავადმყოფთა 35,1% კვდომის პროცესი 60-წუთამდე ინტერვალს მოიცავდა და შეესაბამებოდა ხანმოკლე კვდომის სურათს, შემთხვევათა 64,9%- ში კი კვდომის პროცესი ერთიდან რამდენიმე საათს მოიცავდა და გახანგრძლივებული კვდომის იდენტური იყო. (ცხრილი №2)

ავადმყოფთა უმრავლესობაში გულის გაჩერებიდან პირველი ხუთი წუთის ინტერვალში გამოყენებული იყო ტრადიციული რეანიმაციული ღონისძიებები – ხელოვნური სუნთქვის, გულის მასაჟის, ელექტრო დეფიბრილაციის, ინფუზიური თერაპიის და სხვათა სახით.

როგორც ექსპერიმენტში, ისე კლინიკაში შესწავლილი ობიექტები გამოკვლეული იყო სიცოცხლის შემდეგ (სიკვდილის დადგომიდან მე-5, მე-10, მე-15, მე-20, 30-ე, მე-60 –წუთი), წარმატებული რეანიმაციისას (ავადმყოფთა 61,6% და ცხოველთა 70,0%) გამოკვლევები წარმოებული იყო ადრეულ პოსტრეანიმაციულ პერიოდშიც. საკონტროლოდ მიჩნეული იყო სიცოცხლის ბოლოს (სიკვდილის დადგომამდე უახლოესი საათი) არსებული მონაცემები.

ჩატარებული კვლევა (ცხრილი №3) მოიცავდა ჰემატოლოგიური, იმუნოლოგიური, კოაგულაციური, ტოკსიკოლოგიური, ბიოქიმიური და ელექტროფიზიოლოგიური პარამეტრების მონიტორინგს სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით. ცხოველთა ერთ ჯგუფში ჩატარებული იყო აგრეთვე მორფოლოგიური სახის გამოკვლევებიც. ნეიროჰისტოლოგიური, ჰისტოქიმიური და ელექტრონულმიკროსკოპული გამოკვლევისათვის მასალის აღება ხდებოდა თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქის წინა ცენტრალური ხვეულიდან. პარალელურად იმავე ავადმყოფთა სისხლისგან ორიგინალური მეთოდით გამოყოფილი იყო მანამდე უცნობი ნაერთი და შესწავლილი იყო მისი ბუნება. მონაცემები დამუშავებული იქნა სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით.

კვლევის შედეგები გვიჩვენებენ, რომ როგორც კლინიკაში, ისე ექსპერიმენტში სიცოცხლის შემდგომი პირველი საათის განმავლობაში განვითარებული ცვლილებებიდან ყველაზე მკაფიოდ ფუნქციური აქტივობის სრული გაქრობაა გამოხატული, რომელიც ასოცირდება ასევე სრულიად ჩამქრალ ელექტროფიზიოლოგიურ აქტივობასთან (ე.ე.გ, ე.კ.გ და სხვა). სხვა ცვლილებებიდან აღსანიშნავია მეტაბოლური აციდოზის დეკომპენსირებული ფორმის გამოვლენა და ჰიპერკალემიის რეგისტრირება, ანემია, თრომბოციტოპენია, ჯამური და არაფერმენტული ფიბრინოლიზის ზრდა პროკოაგულანტების დეპრესია, ანტითრომბინ-III დაქვეითება, ანტიკოაგულაციური აქტიურობის დაკნინება იმუნოკომპეტენტური T და B- ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება, T-

სუპრესორების და T-ჰელპერების ფუნქციის მატარებელი იმუნორეგულაციური უჯრედების რაოდენობის შემცირება, T-ლიმფოციტთა ფიტოჰემაგლუტინინზე მიტოგენური აქტივობის დათრგუნვა T-ლიმფოციტთა სუპრესიული ეფექტის დათრგუნვა ლიმფოციტთა ერთმიმართულებიან პირველად შერეულ კულტურაში და T-ლიმფოციტთა იმუნური „მეხსიერების" დათრგუნვა ლიმფოციტთა ერთმიმართულებიან მეორად შერეულ კულტურაში. ასევე მნიშვნელივანი იყო შარდოვანას, კრეატინინის, კრეატინფოსფოკინაზას, მჟავე და ტუტე ფოსფატაზების, საშუალო მოლეკულის მასის მქონე ნაერთების, ტრანსფერაზების კონცენტრაციის მატება და სისხლის პლაზმის ტოქსიურობის ზრდა, ეს ცვლილებები მოცემულია შესაბამისი დიაგრამების (№)სახით.

საგულისხმოა, რომ ჰომეოსტაზის ზემოთ აღნიშნული დარღვევები უფრო ($p < 0,05$) მკვეთრად იყო გამოხატული სიცოცხლის ჩაქრობიდან პირველი საათის ბოლოს, აგრეთვე იმ შემთხვევებში, როცა სიცოცხლის ჩაქრობა ასოცირებული იყო კვდომის პროცესის გახანგრძლივებასთან და როცა ორგანიზმის გაცოცხლების მიზნით გამოყენებული იყო რეანიმაციული ღონისძიებანი. მათ შორის ეს ცვლილებები უფრო მკვეთრი იყო პოსტრეანიმაციულ პერიოდში (გაცოცხლებულ პირებში) რაც ამ ცვლილებათა შექცევად ხასიათზე მიუთითებს, მითუმეტეს, თუ ეს სიკვდილის ადრეულ ეტაპზე (პირველი ათი წუთი) განვითარებულ ცვლილებებს ეხებოდა.

თავის ტვინის ქერქის წინა ცენტრალურ ხვეულში სიკვდილის ადრეულ ეტაპზე (პირველი ათი წუთი) ცვლილებები ძირითადად ლოკალიზდებოდა მიკროცირკულაციურ ზონებში სისხლძარღვთა დისტონიის, სტაზის და ერითროციტების აგრეგაციის სახით. ამ ფონზე ნეიროციტთა და გლიოციტთა სტრუქტურა შედარებით ინტაქტური რჩებოდა. სიკვდილის მეათე წუთიდან კი დისტროფიული პროცესები დიფუზურად მოიცავდა წინა ცენტრალური ხვეულის ყველა შრეს და სიკვდილის ოცდამეათე წუთისათვის ვლინდებოდა ცენტრალური, პერიფერიული და დიფუზური ქრომატოლიზის მატარებელი შეჭმუხნული ნეიროციტების სახით. ამ დროისათვის დენდრიტების არქიტექტონიკა მკვეთრად ირღვეოდა და ისინი ჰიპერინპეგრირებული, დაკლაკნილი ან დაშლილი სახით ვლინდებოდნენ. სიკვდილის მესამოცე წუთისათვის დისცირკულაციური და დისტროფიული პროცესების ინტენსივობა და გავრცელების არეალი კიდევ უფრო იზრდებოდა ნერვულ უჯრედთა პიკნოზის, ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციის, კარიოციტოლიზისის და უჯრედთა გამოვარდნილი არეების სახით. სუბმიკროსკოპული კვლევებით სიკდილის ადრეულ ეტაპზე (პირველი ათი წუთი) ნერვულ და ენდოთელურ უჯრედებში და მათ ორგანელებში (მიტოქონდრიები, რიბოსომები და სხვა) ვლინდებოდა შეშუპების, შესიების და დეზორგანიზაციის ელემენტები, რაც პროგრესულად იზრდებოდა სიკვდილის ოცდამეათე და მესამოცე წუთისათვის ენზიმოქიმიურად სიკვდილის ადრეულ ეტაპებზე (პირველი ათი წუთი) ვლინდებოდა ჟანგვა-აღდგენითი ფერმენტების, (სუქცინატ, მალატ, ლაქტატდეჰიდროგენაზას) აქტივობის დაქვეითება, ტუტე თუ მჟავე ფოსფატაზას აქტივობის ზრდა,

რაც პროგრესულად ღრმავდებოდა სიკვდილის ოცდამეათე წუთისათვის. ეს ცვლილებები წარმოდგენილია შესაბამისი სურათების. (№) სახით.

ამ ავადმყოფთა სისხლის პლაზმის „Bacman" ის სპექტროფოტომეტრის 260-300 ნმ სიგრძის იისფერი ტალღებით სკანირებამ და პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეთოდით დამუშავებამ შესაძლებლობა მოგვცა აღმოგვეჩინა მანამდე უცნობი ნაერთი. სპეციალური კვლევებით, რომელსაც საფუძვლად იმუნოსორბცია დაედო, მოხერხდა ამ ნაერთის იზოლირება სისხლის პლაზმისაგან. ეს უკანასკნელი 14კდ მოლეკულის მასის მქონე პოლიპეპტიდად იდენტიფიცირდა და მისი სინთეზის უნარი იმუნოკომპეტენტური T-ლიმფოციტებს აღმოაჩნდა. ეს პოლიპეპტიდი თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით მცირე კონცენტრაციით რეგისტრირდა ჯანმრთელ დონორებში, ხოლო მაღალ კონცენტრაციებში – სიცოცხლის ბოლოს და სიცოცხლის შემდგომ გამოკვლეულ პირებში. ამ პოლიპეპტიდის შედარებით დაბალი დოზები ცვლიდა ინაქტური მცირე ლაბორატორიული ცხოველების (თეთრი თაგვების) ქცევის წესს, ხოლო დიდი დოზები (0,01გ/კგ) პირველივე საათებში კლავდა მათ; ამასთან ეს პოლიპეპტიდი იწვევდა „ სამიზნე" ცხოველთა ჰეპატოციტების, კარდიოციტების და სხვა უჯრედების განსაკუთრებით კი ნეიროციტების დაზიანებას.ასევე მნიშვნელოვანი ციტოტოქსიური ეფექტი დარეგისტრირდა ამ პოლიპეპდიდის "Hela"-ს ქსოვილოვან კულტურაში დამატებისას. ეს პოლიპეპტიდი ასევე აღმოაჩნდა იმუნოსუპრესიული ეფექტით აღჭურვილი და ლიმფოციტთა ერთმიმართულებიან შერეულ კულტურაში თრგუნავდა დნმ-ის რედუბლიკაციის პროცესს. საგულისხმოა რომ ეს პოლიპეპტიდი საკმაოდ სტაბილური პროდუქტი გამოდგა და აღნიშნული თვისებები მეტ-ნაკლები ინტენსივობით შენარჩუნებული ჰქონდა – 4°C-ზე შენახვისას 17-წლის შემდეგაც კი. ციტოკინური გენეზის ამ ნაერთის თვისებებიდან გამომდინარე ის მონათლული იყო „სიკვდილის ფაქტორის" სახელით და გამოთქმული იყო ვარაუდი მისი სიკვდილის დაბადებაში მონაწილეობის შესახებ და უშედეგოდ იყო ნაცადი ამ ნაერთის იდენტიფიცირება „სიმსივნის მანეკროზებელ ფაქრორთან" და „ანგიოგენინთან".(სურ.№)

შემდგომი კვლევები დაკავშირებული იყო „სიკვდილის ფაქტორის" აგრეთვე მასთან ასოცირებული კომპონენტების საწინააღმდეგო საშუალებების შექმნასთან, რომელთა კონსტრუირება მოხერხდა ჩვენს მიერ შემუშავებული ე. წ. „ინფორმაციის მიკროდოზებით პრეზენტირების" მეთოდის გამოყენებით. ინტაქტურ თეთრ თაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადგენილი იქნა მათი მეშვეობით "სიკვდილის ფაქტორის" ლეტალური დოზებისგან დაცვის ეფექტურობა. მოხერხდა აგრეთვე იმ ექსპერიმენტულ ცხოველთა (თეთრი თაგვები) გარკვეული ნაწილის (51,2%) გაცოცხლება, რომელთა რეანიმაცია დაწყებული იყო გულის გაჩერებიდან მეათე – მეთორმეტე წუთისათვის. ასევე შესაძლებელი შეიქმნა ინტაქტური ბებერი თეთრი თაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობის მნიშვნელოვანი გაზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი №). ეს მონაცემები იძლევა საშუალებას

სიცოცხლის გახანგრძლივების ალტერნატიული საშუალების შექმნის გასაცხადებლად.

SUMMARY

Human history shows that evolution of civilization in science, culture, art and other things is associated with life expectancy. It seems that the progress of civilization is depending on life expectancy. In 1975 we said that the key of life expectancy can be in death phenomena. That means we must study the process doing in organism after life at first hours of death to know the ways to prolong the life.

The most parts of this study having been performed in the former USSR,by patents but fragments were secreted by the state Committee of Discovery and Investigation of this country. Above all, before on this direction was perform neither articles ,,Investigations after Life"., nor term ,, immunology of death"

The aim of this study is to investigate changes in body after life, during one hour after cardiac arrest.

The importance of this research was applied to learn the magic ,,five minute" duration of clinical death. It is known, after this time, in this short period resuscitation of body is not possible. To solve this problem it is necessary to find such method of resuscitation, when after using that really is possible prolongation this period, two time, three time long, then five minute.

Experimental part of the research had been carried out on 46 grown mongrel dogs with weight of 12-16 kg.

Modelling of clinical death was achieved by letting blood out of femoral artery. Modelling of short dying was carried out by massive bloodletting, long dying by fractional letting out, when the dogs died after two hours.

In one group of animals, after short and long dying, during 5 minute after cardiac arrest resuscitation was carried out by traditional methods, like artificial ventilation, closed -chest cardiac massage, electro defibrillation, infusion therapy, blood transfusion, etc.

Clinical material was based upon the investigation of 188 adult patients. Terminal state was developed as a result of trauma (14,8%), sepsis (13,6%), peritonitis (11,0%), disturbed cerebral circulation (10,3%), poisoning (10,3%), bronchial asthma status (8,7%), bleeding (7,4%), tetanus (7,1%), acute renal insufficiency (7,1%), myocardial infarction (5,2%) and acute hepatic insufficiency (4,5%);

In 35,1% cases of patients dying last 60 minute (short dying), and in 64,9% of cases from one to several hours (prolonged dying).

After cardiac arrest traditional resuscitation methods were used artificial ventilation, cardiac massage, electro fibrillation, infusion therapy, blood transfusion, etc.

.

After successful (in 61,6% of patients and 70,0% of animals) resuscitation, the investigation was carried out early post resuscitation period as well.

Research, contained determination of hematological immunology, toxicological, biochemical, electrophysiological hemocoagulation properties by using of standard

methods. For neurohistological, histochemical and electron microscopy study material was taken from the anterior central brain convolution.

From that blood was performed immunosorbtion by applying an original method, it was isolated and investigated the unfamiliar substance.

The results calculated by statistical analysis and were authentic in p< 0,05-0,001 interval.

The results show that in experiment and clinic, during one hour after cardiac arrest sharper disappear the functional activity and is associated with disappearance of electrophysiological activity.

On the other side (p<0,05-0,01) is noted metabolic acidosis, hyperkalemia, thrombocytes and procoagulants amount decreasing, depression of antithrombin - III activity, amount of T - and B- lymphocytes, immunoregulative cells with function of T- suppressors and T-helpers, oppression of suppressive of T- lymphocytes in primary mixed culture and suppression of ,, immune memory'' in secondary mixed culture.

It was important increasing of moderate molecule concentration, level of aminotransferases, acid and alkaline phosphatase, ammonia and creatinine. This change of homeostasis was sharper in early postresuscitation period, after prolonged dying and after one hour of cardiac arrest these changes may have reversible character.

On early stages after cardiac arrest, in anterior central brain convolution developed the discirculaculating displacements, but neurocytes and gliocytes structure remains intact.

After 10 minutes, discirculating dystrophic process spreaded in all layers of anterior central convolution. On the 30minute of death was observed central, peripheral and diffusive chromatolysis, with group of contraction, neurocytes, and disturbances of dendrite architectonics.

On the 60 -minute death, were attended increasing area of discirculating process and dendrites were hyperipregnated, wriggled, etc. some areas of cells mere disappeared. Perivascular and pericellular spaces were significantly dilated, there were necrobiological changes in neurocytes, cell picnosis, and cytoplasm vacuolization, and karyocytolysts, cell falling out.

By using the electron microscope method on early stages (first 10 minutes) of death, were established elements of edema, destruction of neurocytes and endotheliocytes and reached maximum development on 30 and 60 minute of death. On early stages of death was established decreasing of enzyme activity (lactal, malat, succinatdehydrogenase), increasing of acid and alkaline phosphatase, what progressively reached maximum development on the 30 and 60 minutes of death.

The blood plasma of patient was scan on ,, Bacman" spectrophotometer with a 260-300 nm long, violet waves were studded by electrophoresis in polyacrylamid gel. It obtained unfamiliar substance. By the method of ummunosorphtion, this substance was isolated from blood plasma, identificated life a 14kd molecular weight polypeptide and was synthesized by immunocomplement T- lymphocytes.

This polypeptide was registered by the method of liquid chromatography in small concentration in health donors, but in high concentration- on the end of and on the period after life. A small dose, of this polypeptide, change behavioral rule of intact laboratory animals (white rats), high doses (0,01 g/kg) kill these animals and cause injury of neurocytes hepatocytes, cardiocytes and other calls of ,, target" animals. It was registered

cytotoxic effect after added this polypeptide to „Hela” tissue. By this investigations were established immunosuppressive effect of this polypeptide and caused delay of DNA reduplication process. This polypeptide keeps its stable structure on -4 below zero temperature for 17 years. Maybe this polypeptide, so called "Death factor" is not identical with "Tumor necrosis factor" or "Angiogenin". (By following research were constructed of) The further research was connected with medicaments against of “Death Factor” and with other components. Those medicaments were constructed by our original method. The method was bases of the phenomena “prsentation micro doses information" at the organism with mirror. By using those medicaments was resuscitated part (51,2%) of experimental animals (white rats) 10-12 minutes after death. Also by using those medicaments we prolongate the life of old intact white rats. These results show us ans alternative way of life prolongation.