



მედიცინისა და მენეჯმენტის თანამედროვე პრობლემები

საერთაშორისო, რეცენზირებადი, რეფერირებადი სამეცნიერო ჟურნალი
გამოიცემა წელიწადში ორჯერ

დამფუძნებელი და გამომცემელი სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი
მისამართი: 0114, საქართველო, თბილისი, მეფე სოლომონ II-ის ქ. № 4,

ელფოსტა: journal@geomedi.edu.ge

ვებგვერდი: <https://journal.geomedi.edu.ge/>

ტელ.: (+99532) 2 752 520

მობ.: (+995) 557 007 217

MODERN ISSUES OF MEDICINE AND MANAGEMENT

International, Peer-reviewed, Referenced Scientific Journal

Published twice a year

Founder and Publisher Teaching University Geomebi

Address: № 4 King Solomon II Street, 0114, Tbilisi, Georgia

Email: journal@geomedi.edu.ge

Website: <https://journal.geomedi.edu.ge/>

Tel.: (+ 99532) 2 752 520

Mob.: (+995) 557 007 217

მთავარი რედაქტორი - უნივერსიტეტ
გეომედის რექტორი, ბიოლოგიურ
მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
მარინა ფირცხალავა
აღმასრულებელი რედაქტორი - პროფესორი
რევაზ ლორთქიფანიძე
აღმასრულებელი რედაქტორი - ასოცირებული
პროფესორი **კლაუდიო დე ლაზარი**

Editor-in-Chief - Doctor of Biological Sciences,
Rector of University Geomebi
Marina Pirtskhalava
Executive Editor - Professor
Revaz Lordkipanidze
Executive Editor - Associate Professor
Claudio De Lazzari

სარედაქციო კოლეგია

პროფესორი **ზურაბ ცეცხლაძე**, პროფესორი
გიორგი ხუბუა, პროფესორი **თეიმურაზ
თაყველიძე**, პროფესორი **ფრანკ-სკორჯ რეიმი
(აშშ)**, პროფესორი **ჯოვანი როვიელი
(იტალია)**, ასოც. პროფესორი **თორნიკე
ხოშტარია**, პროფესორი **გურამ ამკოლაძე**,
პროფესორი **ლელა აფციაური**, პროფესორი
უილლიამ ტოსკანო (აშშ), პროფესორი
რუსუდან ქუთათელაძე, ასოც. პროფესორი
ეკატერინე მონონელიძე (აშშ), ასოც.
პროფესორი **ქრისტოფერ იოჰანეს ალფრედ
ვოლფი (გერმანია)**, ასოც. პროფესორი
მალხაზ ვახანია, პროფესორი **მანანა ცერცვაძე**,
ასოც. პროფესორი **მარიამ ველიჯანაშვილი**,
ასოც. პროფესორი **ხათუნა ტვილდიანი**.

Editorial board

Professor **Zurab Tsetskhladze**, Professor **George
Khubua**, Professor **Teimuraz Tavkheldize**,
Professor **Frank-Skorj Reim (USA)**, Doctor
Giovani Roviello (Italy), Associate Professor
Tornike Khoshtaria, Professor **Guram
Amkoladze**, Professor **Lela Aptsiauri**, Professor
Rusudan Kutateladze, Professor **William Toscano
(USA)**, Associate Professor **Ekaterine
Motsonelidze (USA)**, Associate Professor **Alfred
Christopher Johannes Wolf (Germany)**,
Associate Professor **Malkhaz Vakhania**, Professor
Manana Tsertsvadze, Associate Professor **Mariam
Velijanashvili**, Associate Professor **Khatuna
Tvildiani**.

მთავარი რედაქტორისაგან

From the Editor-in-Chief



ძვირფასო კოლეგებო!

შემოთავაზებული სამეცნიერო ნაშრომთა ჟურნალი განკუთვნილია მედიცინის, ეკონომიკის, მენეჯმენტის, ფიზიკური მედიცინისა და რეაბილიტაციის დარგის სპეციალისტებისათვის.

ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ ავტორთა მიერ წარმოდგენილი ნაშრომები ხელს შეუწყობს სამეცნიერო პოტენციალის გაძლიერებას.

მარინა თირცხალავა

ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, აკადემიკოსი,

უნივერსიტეტ გეომედის რექტორი

Dear colleagues!

The proposed scientific journal is intended for specialists in medicine, management, physical medicine and rehabilitation, economics.

We hope that the works presented by the authors will help to strengthen the scientific potential.

Marina Pirtskhalava

Doctor of Biological Sciences,

Professor, Academician,

Rector of University Geomedi

შინაარსი

Contents

1. მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენება და მათი სამომავლო პერსპექტივები. მარინა ფირცხალავა, მალხაზ ვახანია, თორნიკე მინდიაშვილი, მარიამ კობიაშვილი, მარიამ ველიჯანაშვილი Use of monoclonal antibodies (mAbs) and their future prospects. Marina Pirtskhalava, Malkhaz Vakhania, Tornike Mindiashvili, Mariam Kobiashvili, Mariam Velijanashvili -----	4
2. შიპოკამპის გამა სიხშირის ოსცილაციების უჯრედული მექანიზმები. ეკატერინე ყიფიანი, მაია ბარბაქაძე, ზურაბ რ. ცეცხლაძე. Cellular mechanisms of hippocampal gamma frequency oscillations. Ekaterine Kipiani, Maia Barbakadze, Zurab R. Tsetskhladze-----	24
3. სომატურ და სტომატოლოგიურ დაავადებათა გავრცელება თბილისის ზრდასრულ მოსახლეობაში. თ. ოქროპირიძე, ბ. ქმოსტელი, ა. ლეონიძე, ხ. ტვილდიანი, მ. კალანდაძე, მ. მერაბიშვილი, გ. მოდებაძე Prevalence of somatic and dental diseases in the adult population of Tbilisi. T. Okropiridze, B. Kmosteli, A. Leonidze, Kh. Tvildiani, M. Kalandadze, M. Merabishvili, G. Modebadze -----	34
4. COVID-19 და თანდაყოლილი იმუნიტეტი. თეიმურაზ თავხელიძე COVID-19 and innate immunity. Teimuraz Tavkhelidze -----	46
5. გონივრულად დაცული კონკურენციისა და „ატომური ბალანსით“ ეკონომიკური რეგულირებისათვის. რევაზ ლორთქიფანიძე For Reasonably Protected Competition and Economic Regulation by "Atomic Balance". Revaz Lordkipanidze -----	64
6. მარკეტინგული სისტემა სტომატოლოგიურ ორგანიზაციაში. ლევან ლაზვიაშვილი Marketing system in a dental organization. Levan Lazviashvili -----	77
7. პანდემიის გამონვევები საქართველოს ეკონომიკაში. ინგა ბენაშვილი, მამუკა ბენაშვილი Challenges of the pandemic on the economy of Georgia. Inga Benashvili, Mamuka Benashvili -----	83
8. მართვის თანამედროვე მეთოდები და შეფასება ადიზის კოდის გამოყენებით. მაია ლომსაძე-კუჭავა, ხათუნა გიორგაძე Modern management methods and evaluation using the Adizes code. Maia Lomsadze-Kuchava, Khatuna Giorgadze -----	90
9. ინტერტექსტის წაკითხვის სპეციფიკა. ნანა გაბადაძე Specifics of reading intertext. Nana Gabadadze -----	103
10. ინგლისური ენის მნიშვნელობა მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებისათვის. ნ. ანა გვენეტაძე Importance of English language for medical students. Nana Gvenetadze -----	108

Use of monoclonal antibodies (mAbs) and their future prospects

**Marina Pirtskhalava¹, Malkhaz Vakhania^{1,2*}, Tornike Mindiashvili², Mariam Kobiashvili²,
Mariam Velijanashvili¹**

¹Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114;

²Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114

*Email: malkhaz.vakhania@geomedi.edu.ge

Abstract

The article discusses the areas of use of monoclonal antibodies (mAbs) and prospects for future use. The effectiveness of monoclonal antibodies in the modern stage, against diseases of different etiology, provides the basis for the assumption that in the future it will be further refined to obtain monoclonal antibodies, which will contribute to its widespread use not only in the treatment of diseases, but also in diagnostics.

Keywords: antibodies, monoclonal antibodies, mAbs, antigen, protein, diagnostics, COVID-19.

Introduction

A monoclonal antibody (mAb) is obtained from a single cell clone and is a unique antigenic determinant. The technology for making monoclonal antibodies was first developed by Keller and Milstein in 1975. Several basic methods have been developed to generate human monoclonal antibodies, including: 1. Immunization of antigen-specific B cells (immortality) [1; 2]; 2. Extraction of antigen-specific B cells using the phage method [3; 4]; 3. Production of human monoclonal antibodies from transgenic mice [5-7]; 4. Method of cloning individual human B cells by direct cloning and expression of immunoglobulin genes in vitro [8-10].

Monoclonal antibodies are used in medical practice to treat various types of diseases, including in the therapy of infectious diseases. The use of monoclonal antibodies has also been shown to be effective in the treatment of COVID-19.

Antigen-specific B cell immortalization and hybridoma technology

In the early stages of human monoclonal antibody production, hybrid technology was used;

Which is based on the fusion of antibody-producing human B-lymphocytes with mouse or human myeloma or lymphoblastic cells [11; 12]. Also used Epstein-Barr virus (EBV), which is based on human antigen-specific B-lymphocyte immortalization techniques [13-15]. Each

method has its pros and cons. Hybrids that produce antibodies, arise from a fusion of myeloma cells (which can multiply indefinitely) and from B-lymphoblasts; Which express antibody-specific genes. The best results were obtained with heteromyeloma technology (mouse X human myeloma). In addition, an alternative method is the human antibody immortalization of cells as a result of EBV infection. However, EBV-transformed cells cannot grow indefinitely. The reason is that they are not malignant cells and do not produce clones. Therefore, small amounts of immunoglobulin are produced. EBV hybrid technology is based on a combination of 2 methods [2; 16]. Improving electroporation of B cell immortalization methods and refining the cell fusion process may reveal new trends in EBV hybrid technology [17].

Monoclonal antibodies obtained using transgenic mice

Using transgenic mice to obtain human monoclonal antibodies is another important technology. Genetically engineered mice were first created from human antibodies in 1994. Transchromosomal mice contained the genes encoding the heavy immunoglobulin chain and the light κ (kappa) chain [5-7; 18].

Significant results have been achieved in the last few decades by making additional changes in the genes of transgenic mice [19-21]. Currently, more than 50 human monoclonal antibodies have been obtained through transgenic mice. They are undergoing clinical trials and 6 of them have already been approved for medical use [22].

Areas of application of monoclonal antibodies (mAbs)

Monoclonal antibodies were found to be essential for fundamental immunological and molecular studies, Due to their high specificity ability. They are used in human therapy, in protein purification, In suppression of the immune response, In the diagnosis of diseases, In tumor therapy, In the diagnosis of allergies, In hormonal tests, In the purification of complex mixtures, in the identification of specialized cells, In vaccine production and in increasing the effectiveness of drugs [23-25].

The use of monoclonal antibodies in the diagnostic field is highly relevant. They can be used to detect antigen. Monoclonal antibodies have been used in biomedical applications, namely: Western blotting (method of detecting specific proteins in a sample, Transfer of disintegrated/denatured protein fragments by gel electrophoresis to a paper filter for further identification, In which specific antibodies to search proteins are used); ELISA (immunoenzymatic analysis, method for determining the presence/concentration of antigen or antibody using enzyme-labeled antibodies and enzyme substrate); Radioimmunoassay (RIA- Radioimmuno assay); Transient cytometry; Immunohistochemistry; Fluorescence microscopy; Electron microscopy; Confocal microscopy and more.

mAbs are used to detect pregnancy during the first 1 or 2 weeks. They respond to chorionic gonadotropin secreted by the placenta.

With mAbs it is also possible to diagnose sexually transmitted diseases. E.g. Diagnosis of gonorrhea (caused by *Neisseria gonorrhoeae*) and chlamydial infection (caused by *Chlamydia trachomatis*) in 15-20 minutes. For comparison, the diagnosis of these infectious diseases by other methods takes 3-7 days. With mAbs it is possible to identify herpes virus 1 from herpes virus 2 [23-25].

Identification of cell types with monoclonal antibodies (mAbs)

mAbs help identify different types of cells involved in the immune response. E.g. MAbs are used in lymphocytes B lymphocytes, to detect T cell helpers and T suppressors. They differ from each other in surface antigens, which allows them to be identified [23; 26].

The biggest advantage of a monoclonal antibody is that it allows the analysis, labeling and purification of those antigens, which were unknown to the research process from the beginning. Different antibodies can be used to purify molecules or to detect them in cells [25].

With monoclonal antibody technology, it is possible to separate and analyze cell populations from tissues using cell surface antigens. With antibodies that detect only 1 antigenic determinant, made it possible to identify individual surface components of the cell, which had not been previously identified. In this way the surface composition of the cells can be analyzed and functionally differentiated.

Antibodies can be used to identify antigenic determinants, which allow us to identify other types of cells, e.g. Brain, kidney, liver, etc. Sh. [25].

Tumor diagnosis and therapy

mAbs can be used against tumor cell-specific antigens. The availability of mAbs that recognize immune cell antigens, Improved diagnosis of certain types of leukemia and lymphoma. mAbs, also, use lung, breast, in the diagnosis of colorectal cancer. In particular, examination of sputum or biopsy specimens to identify tumor cells or substances produced by tumor cells. Currently, special mAbs are available for colorectal cancer, ovarian and lung tumors. mAbs-mediated immunotherapy recruits (attracts) cells that have cytotoxicity, Such as monocytes and macrophages, via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). During tumor immunotherapy, mAbs bind to complement proteins that directly induce cellular toxicity. This is complement-dependent cytotoxicity [27; 28].

mAbs can block the growth factors secreted by tumor cells, by inhibiting growth factor receptor, thus effectively stopping the proliferation of tumor cells. Rituximab (IDEC-C2B8) is an IgG mAb

chimeric antibody that is directly directed against the CD20 molecule and it is effective in treating malignant tumor cells of B cells. Ibritumomab mAb is a CD20 antigen against lymphoma. It is conjugated to the radioactive isotope indium-111 (¹¹¹In) or yttrium-90 (⁹⁰Y), For the treatment of patients with lymphoma. Initially, patients are treated with the indium-111 version, followed by the yttrium-90 version. Ibritumomab is added to Rituximab. Tositumomab, which is a mAb against CD20, is used to treat lymphoma. ¹³¹I-Tositumomab is a single reliable drug for the treatment of B-cell lymphoma [27-30].

These mAbs can be modified for radioisotope (radioimmunotherapy), toxin, cytokine or other active conjugates. Bispecific mAbs can be structured in such a way that their antigen-binding fragment can bind to the target antigen and the effector cell. mAbs play a crucial role in the diagnosis of breast cancer. They block HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) using Trastuzumab. HER-2 is hyperexpressed in almost 20% of breast cancer cases. Cetuximab, a drug used to treat some forms of breast cancer and lymphomas, blocks HER-1 in some cancer cells. mAbs can be used not only to detect tumor cells, but also to destroy them. In addition, clinical studies show that mAbs cause partial remission of pathologies.

Recent studies show that mAbs conjugates, drugs, and toxins can kill leukemia cells [23-25; 27-31]. Anticancer therapeutic mAbs such as Gemtuzumab and Alemtuzumab are used against leukemia, Rituximab for non-Hodgkin lymphoma, Trastuzumab for breast cancer, Nimotuzumab and Cetuximab for carcinomas. Alemtuzumab provides complete remission in chronic lymphocytic leukemia by binding to the CD52 molecule on lymphocytes. It also prevents organ donor incompatibility during kidney transplantation [27-31].

Gemtuzumabozogamicin (Mylotarg) antibody-based therapy for acute myeloid leukemia (AML- Acute myeloid leukemia). It is injected intravenously. It has been shown to be effective as a specific anti-cancer agent in preclinical and clinical trials. An antibody fragment of this drug detects tumor-associated CD33 antigen, which is present on the surface of malignant (leukemic) blast cells and on normal cells of the myelomonocyte line, But not on normal hematopoietic pluripotent stem cells. This antibody is a monoclonal anti-CD33 immunoglobulin G (IgG) that binds to a gamma derivative of calicemycin (N-acetyl-calicemycindimethylhydrazide-CalichDMH).

One of the side effects of gemtuzumabozogamicin is venous occlusive disease. Out of 62 patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome, who underwent allogeneic stem cell transplantation and underwent retrospective examination, 14 of them received Gemtuzumab before stem cell transplantation. 13 of them developed veno-occlusive disease. 9 out of 10 patients underwent stem cell transplantation within 3.5 months of receiving Gemtuzumab. All of them

developed veno-occlusive disease. And 4 patients who underwent stem cell transplantation 3.5 months after receiving Gemtuzumab did not develop any of these diseases [32].

Herceptin (chemical name Trastuzumab) can be used to treat early or metastatic stages of HER-2 positive breast cancer, both in parallel with chemotherapy and after separate chemotherapy, which includes anthracyclines to reduce the risk of breast cancer recurrence. Herceptin is currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA).

As for the side effects of Trastuzumab. Like almost all medicines, Herceptin can cause side effects, although not everybody gets them, some of which are quite serious. The most common side effects of Herceptin are: Headache, diarrhea, nausea, chills, fever, heart problems, infection, insomnia, cough, rash. Trastuzumab can cause serious side effects such as heart and lung problems.

Problems can go asymptomatic, E.g. Decreased cardiac function and may manifest symptoms, E.g. Congenital heart failure. The following symptoms should definitely be considered: Swelling of the feet, shortness of breath, cough or weight gain of more than 5 kg in 24 hours. The risk of heart problems is higher when Herceptin is taken in combination with anthracycline chemotherapy. An echocardiogram should be taken before starting therapy with Herceptin to check how the patient's heart is working. Herceptin can cause pneumonia, which can be fatal if complicated [33].

Nimotuzumab is a human monoclonal antibody used to treat squamous cell carcinoma of the head and neck. He underwent several clinical trials. Like Cetuximab, Nimotuzumab binds to EGFR (epidermal growth factor receptor). It is a signaling protein that controls the normal division of cells. In some forms of cancer, this receptor changes, resulting in cells dividing uncontrollably. These monoclonal antibodies block EGFR and inhibit uncontrolled cell proliferation [34; 35].

The toxicity and safety of Nimotuzumab have been evaluated in several preclinical and clinical trials. It should be noted that the side effects that typically characterize EGFR inhibitors are, Rash and other toxic effects on the skin, In the case of Nimotuzumab, these symptoms were mild. The reason for this is that Nimotuzumab only binds to cells that are characterized by hyperexpression of EGFR [36].

Clinical studies have shown that Nimotuzumab is quite tolerable. The most common adverse reactions in patients treated with Nimotuzumab are: Colds, fever, nausea and vomiting, dry mouth, asthenia, hypertension / hypotension.

Autoimmune disease

Immunotherapy is an important field for the treatment of autoimmune diseases. At this time, it is possible to block the target connecting the antibodies, As a result, the immune system acts on the host cells. The main target in the treatment of Alzheimer's disease is amyloid- β peptide ($A\beta$ peptide). Passive therapy with mAbs is an important area of research. However, the results of the study are mixed. E.g. The Gantenerubam Phase II / III study, which involved 799 people, no significant improvement in either brain activity or $A\beta$ peptide levels was observed. A common explanation for these conflicting results was the participation of people in the study who had late-stage Alzheimer's disease. This problem is quite difficult to solve, because it is difficult to find people who have this disease in the early stages of progression. In addition, a more in-depth study of Alzheimer's disease is needed [37].

The specific role of $A\beta$ peptide is not yet fully understood. In particular, how closely its role is related to the symptom or cause of Alzheimer's disease [37].

mAbs and coronaviruses

Recent advances in the development of mAbs against coronavirus, in particular SARS-CoV and MERS-CoV, could be a potential way to prevent or effectively treat a new coronavirus, SARS-CoV-2. Passive immunization with mAbs is unlikely to lead to a complete cure, but may help to stop the aggravation of the disease and limit the replication of the virus. This method of treatment will be especially effective for patients with moderate to severe medical conditions and help these people save lives.

Tocilizumab was used by Chinese doctors in the treatment of COVID-19 in May 2020 in patients with severe clinical picture, and the result was successful [38].

Tocilizumab-recombinant monoclonal antibody to the human interleukin-6 (IL-6, immunoglobulin class IgG1) receptor. Selectively binds to and inhibits both soluble and membrane IL-6 receptors. IL-6 is a multifunctional cytokine produced by different types of cells and participates in the paracrine regulation of systemic, physiological and pathological processes, Such as immunoglobulin secretion, T cell activation, and more.

The drug tocilizumab is used under the trade name Actemra as an immunosuppressant. The purpose

of its use in the treatment of COVID-19 is to inhibit cytokine storm by inhibiting IL-6 signaling pathways. Clinical studies have shown a positive effect [38-41]. Inclusion of tocilizumab in the treatment of COVID-19 has reduced the incidence of acute respiratory distress syndrome [42]. However, the existence of severe side effects remains a topical issue.

Conclusion

Over the past decade, mAbs has been one of the fastest growing classes of pharmaceuticals. Whereas more potential targets have been identified based on in-depth study of the molecular mechanisms of disease, this creates opportunities for the development of new mAbs-based drugs. The use of mAbs as a diagnostic tool is promising. The use of monoclonal antibodies is very effective in treating a wide range of diseases.

To date, approximately 80 monoclonal antibodies have been approved by the FDA for the detection, diagnosis and treatment of various diseases.

References:

1. MacDonald G, Primrose S, Biggins K, et al. Production and characterization of human-human and human-mouse hybridomas secreting Rh(D)-specific monoclonal antibodies. *Scand J Immunol.* 1987; 25(5): 477–483.
2. Aina A, Kawase T, Ida A, et al. Renewal of EBV-hybridoma method: efficient generation of recombinant fully human neutralizing IgG antibodies specific for tetanus toxin by use of tetroma cells. *Hum Antibodies.* 2006; 15(4): 139–154.
3. Gram H, Strittmatter U, Lorenz M, Gluck D, Zenke G. Phage display as a rapid gene expression system: production of bioactive cytokinephage and generation of neutralizing monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 1993; 161(2): 169–176.
4. Zhao XL, Yin J, Chen WQ, Jiang M, Yang G, Yang ZH. Generation and characterization of human monoclonal antibodies to G5, a linear neutralization epitope on glycoprotein of rabies virus, by phage display technology. *Microbiol Immunol.* 2008; 52(2): 89–93.
5. Jakobovits A. Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Curr Opin Biotechnol.* 1995; 6(5): 561–566.
6. Jakobovits A, Green LL, Hardy MC, et al. Production of antigen-specific human antibodies from mice engineered with human heavy and light chain YACs. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 764: 525–535.
7. Osbourn J, Jermutus L, Duncan A. Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discov Today.* 2003; 8(18): 845–851.
8. Babcook JS, Leslie KB, Olsen OA, Salmon RA, Schrader JW. A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(15): 7843–7848.
9. Ali M, Hitomi K, Nakano H. Generation of monoclonal antibodies using simplified single-cell reverse transcription-polymerase chain reaction and cell-free protein synthesis. *J Biosci Bioeng.* 2006; 101(3): 284–286.

10. Smith K, Garman L, Wrammert J, et al. Rapid generation of fully human monoclonal antibodies specific to a vaccinating antigen. *Nat Protoc.* 2009; 4(3): 372–384.
11. De StGroth SF, Scheidegger D. Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics. *J Immunol Methods.* 1980; 35(1–2): 1–21.
12. Kennett RH. Hybridomas: a new dimension in biological analyses. *In Vitro.* 1981;17(12):1036–1050.
13. Steinitz M, Klein G. EBV-transformation of surface IgA-positive human lymphocytes. *J Immunol.* 1980; 125(1): 194–196.
14. Roome AJ, Reading CL. The use of Epstein-Barr virus transformation for the production of human monoclonal antibodies. *Exp Biol.* 1984; 43(1): 35–55.
15. Robinson JE, Holton D, Pacheco-Morell S, Liu J, McMurdo H. Identification of conserved and variant epitopes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp120 by human monoclonal antibodies produced by EBVtransformed cell lines. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990; 6(5): 567–579.
16. Yamaura N, Makino M, Walsh LJ, Bruce AW, Choe BK. Production of monoclonal antibodies against prostatic acid phosphatase by in vitro immunization of human spleen cells. *J Immunol Methods.* 1985; 84(1–2):105–116.
17. Yu X, McGraw PA, House FS, Crowe JE Jr. An optimized electrofusionbased protocol for generating virus-specific human monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 2008;336(2):142–151.
18. Yamashita M, Katakura Y, Shirahata S. Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology.* 2007; 55(2–3): 55–60.
19. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol.* 2005; 23(9): 1117–1125.
20. Lonberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(4): 450–459.
21. Lonberg N. Human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (181): 69–97.
22. Nelson AL, Dhimoalea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 767–74.
23. Tyagi S, Sharma PK, Kumar N, Visht S. Hybridoma technique in pharmaceutical science. *International Journal of Pharm Tech Research.* 2011; 3(1): 459–463.
24. Zola, H. Monoclonal antibodies. In: *Encyclopedia of Life Sciences.* John Wiley & Sons: Chichester, UK; 2010: 1–9.
25. Edwards PA. Some properties and applications of monoclonal antibodies. *Biochem J.* 1981; 200(1): 1–10.

26. Ling NR. Properties of the monoclonal antibodies produced by hybridoma technology and their application to the study of diseases. *Immunology*. 1983; 49(1): 202–203.
27. Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1(2): 118–129.
28. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer*. 2007; 109(2): 170–179.
29. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.
30. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med*. 2003; 9(3): 269–277.
31. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-to situ momab in clinical practice. *J Nucl Med*. 2007; 48(11): 1767–1776.
32. Jody Tucker Mack, Gemtuzumabozogamicin, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Pages 1-7.
33. https://www.breastcancer.org/treatment/targeted_therapies/herceptin#effects
34. WHO Drug Information, Vol. 19, No. 4, 2005 Proposed INN List 94, p.333
35. Merck Index 14th Edition Monograph number 10585.
36. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, Arvind AS (2009). "Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin". *mAbs*. 1 (1): 41–8. doi:10.4161/mabs.1.1.7509. PMC 2715181. PMID 20046573.
37. Van Dyck, C. H. (2018) 'Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise', *Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010.
38. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl AcadSci USA*. 2020; 117(20): 10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
39. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(8): e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
40. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
41. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054– 62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენება და მათი სამომავლო პერსპექტივები

ფირცხალავა მ.¹, ვახანია მ.^{1,2*}, მინდიაშვილი თ.², ველიჯანაშვილი მ.², კობიაშვილი მ.¹

¹სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

²ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114;

*ელფოსტა: malkhaz.vakhanian@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

სტატიაში განხილულია მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენების სფეროები და სამომავლო გამოყენების პერსპექტივები. თანამედროვე ეტაპზე მონოკლონური ანტისხეულების ეფექტურობა, სხვადასხვა ეტიოლოგიის დაავადებების საწინააღმდეგოდ, იძლევა იმისი ვარაუდის საფუძველს, რომ მომავალში კიდევ უფრო დაიხვეწება მონოკლონური ანტისხეულების მიღება, რაც ხელს შეუწყობს მათ ფართო გამოყენებას არა მარტო დაავადებების მკურნალობაში, არამედ დიაგნოსტიკაშიც.

საკვანძო სიტყვები: ანტისხეულები, მონოკლონური ანტისხეულები, mAbs, ანტიგენი, ცილა, დიაგნოსტიკა, COVID-19.

შესავალი

მონოკლონური ანტისხეული (mAb) ერთი უჯრედული კლონიდან მიიღება და იგი უნიკალური ანტიგენური განმსაზღვრელია. პირველად მონოკლონური ანტისხეულების მიღების ტექნოლოგია შეიმუშავეს კელერმა და მილშტაინმა 1975 წელს. ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულის შესაქმნელად რამდენიმე ძირითადი მეთოდი შემუშავდა, მათ შორის: 1. ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების იმორტალიზაცია (უკვდავება) [1; 2]; 2. ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების მოპოვება ფაგის მეთოდის გამოყენებით [3; 4]; 3. ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების წარმოება ტრანსგენური თაგვებისგან [5-7]; 4. ადამიანის ცალკეული B უჯრედების კლონირების მეთოდი in vitro იმუნოგლობულინის გენების პირდაპირი კლონირებითა და ექსპრესიით [8-10].

მონოკლონური ანტისხეულები გამოიყენებიან სამედიცინო პრაქტიკაში სხვადასხვა ტიპის დაავადებების სამკურნალოდ. მათ შორის, ინფექციური დაავადებების თერაპიაში. მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენება ეფექტური აღმოჩნდა COVID-19-ის მკურნალობაშიც.

ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების იმორტალიზაცია და ჰიბრიდომის ტექნოლოგია

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების წარმოების საწყის ეტაპზე, გამოიყენეს ჰიბრიდომის ტექნოლოგია, რომლის საფუძველია ანტისხეულების მწარმოებელი

ადამიანის B-ლიმფოციტების შერწყმა თავის ან ადამიანის მიელომურ ან ლიმფობლასტურ უჯრედებთან [11; 12]. ასევე, გამოიყენება ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV), რომელიც დაფუძნებულია ადამიანის ანტიგენსპეციფიკური B-ლიმფოციტების იმორტალიზაციის ტექნიკაზე [13-15]. თითოეულ მეთოდს აქვს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები. ჰიბრიდომები, რომლებიც ანტისხეულებს აწარმოებენ, წარმოიქმნიან მიელომური უჯრედების შერწყმის შედეგად (რომლებსაც განუსაზღვრელი დროით შეუძლიათ გამრავლება) და B-ლიმფობლასტებისგან, რომლებიც ექსპრესირებენ ანტისხეულსპეციფიკურ გენებს. საუკეთესო შედეგი მიიღეს ჰეტერომიელომური ტექნოლოგიით (თავი X ადამიანის მიელომა). გარდა ამისა, ალტერნატიული მეთოდი ადამიანის ანტისხეულმწარმოებელი უჯრედების იმორტალიზაცია EBV-ით ინფიცირების შედეგად. ამასთან, EBV-ით ტრანსფორმირებული უჯრედები განუსაზღვრელი დროით ვერ იზრდებიან. მიზეზი ისაა, რომ ისინი არ არიან ავთვისებიანი უჯრედები და არ ხდება კლონების წარმოქმნა. აქედან გამომდინარე, მცირე რაოდენობით პროდუცირებენ იმუნოგლობულინს. EBV ჰიბრიდომის ტექნოლოგია 2 მეთოდის კომბინაციას ეფუძნება [2; 16]. B უჯრედების იმორტალიზაციის მეთოდების ელექტროპორაციის გამოყენებით გაუმჯობესებამ და უჯრედების შერწყმის პროცესის დახვეწამ, შესაძლოა, EBV ჰიბრიდომის ტექნოლოგიაში ახალი ტენდენციები გამოვლინოს [17].

ტრანსგენური თავგების გამოყენებით მიღებული მონოკლონური ანტისხეულები

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების მისაღებად ტრანსგენური თავგების გამოყენება კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ტექნოლოგიაა. გენური ინჟინერით მოდიფიცირებული თავგებისგან ადამიანის ანტისხეულების შექმნა პირველად 1994 წელს განხორციელდა. ტრანსქრომოსომული თავგები შეიცავდნენ იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვისა და მსუბუქი κ (კაპა)ჯაჭვის მაკოდირებელ გენებს [5-7; 18].

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, ტრანსგენური თავგების გენებში დამატებითი ცვლილებების შეტანით, მიღწეულია მნიშვნელოვანი შედეგები [19-21]. ამჟამად, ტრანსგენური თავგების საშუალებით, 50-ზე მეტი ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულია მიღებული. ისინი გადიან კლინიკურ კვლევებს და 6 მათგანი უკვე ნებადართულია სამკურნალო გამოყენებისათვის [22].

მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენების სფეროები

მონოკლონური ანტისხეულები უმნიშვნელოვანესი აღმოჩნდა ფუნდამენტური იმუნოლოგიური და მოლეკულური კვლევებისათვის, მათი მაღალი სპეციფიკურობის უნარის გამო. ისინი გამოიყენებიან ადამიანის თერაპიაში, ცილების განმენდაში, იმუნური პასუხის სუპრესიაში, დაავადებების დიაგნოსტიკაში, სიმსივნის თერაპიაში, ალერგიის დიაგნოსტიკაში, ჰორმონულ ტესტებში, კომპლექსური ნარევიების განმენდაში,

სპეციალიზებული უჯრედების იდენტიფიკაციაში, ვაქცინის დამზადებასა და სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობის გაზრდაში [23-25].

მონოკლონური ანტისხეულები (mAbs) გამოყენების სფეროები

მეტად აქტუალურია მონოკლონური ანტისხეულების სადიაგნოსტიკო სფეროში გამოყენება. მათი გამოყენება შესაძლებელია ანტიგენის დასადგენად. მონოკლონურმა ანტისხეულებმა გამოყენება ჰპოვა ბიოსამედიცინო მიმართულებებში, კერძოდ: ვესტერნ ბლოტინგი (ნიმუშში სპეციფიკური ცილების აღმოჩენის მეთოდი, გელ-ელექტროფორეზის გზით დაშლილი/დენატურირებული ცილის ფრაგმენტების გადატანა ქალაქის ფილტრზე შემდგომი იდენტიფიკაციისათვის, რომლის დროსაც გამოიყენება საძიებო ცილებისადმი სპეციფიკური ანტისხეულები); ELISA (იმუნოფერმენტული ანალიზი, ანტიგენის ან ანტისხეულის არსებობის/კონცენტრაციის დადგენის მეთოდი ფერმენტმონიშნული ანტისხეულებისა და ფერმენტის სუბსტრატის გამოყენებით); რადიომუნური ანალიზი (RIA-Radioimmuno assay); გამდინარე ციტომეტრია; იმუნოჰისტოქიმია; ფლუორესცენციული მიკროსკოპია; ელექტრონული მიკროსკოპია; კონფოკალური მიკროსკოპია და სხვა.

mAbs გამოიყენებიან ორსულობის დასადგენად პირველი 1 ან 2 კვირის განმავლობაში. ისინი რეაგირებენ პლაცენტის მიერ გამოყოფილ ქორიონულ გონადოტროპინზე.

mAbs-ით შესაძლებელია, ასევე, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების დიაგნოსტიკა. მაგ. გონორეისა (გამომწვევია *Neisseria gonorrhoeae*) და ქლამიდიური ინფექციის (გამომწვევია *Chlamydia trachomatis*) დიაგნოსტიკა 15-20 წთ-ში. შედარებისთვის, სხვა მეთოდებით ამ ინფექციური დაავადებების დიაგნოსტიკას სჭირდება 3-7 დღე. mAbs-ით შესაძლებელია ჰერპეს ვირუსი 1-ის იდენტიფიკაცია ჰერპეს ვირუსი 2-სგან [23-25].

მონოკლონური ანტისხეულებით (mAbs) უჯრედების ტიპების იდენტიფიკაცია

mAbs განაპირობებენ იმუნურ პასუხში მონაწილე სხვადასხვა ტიპის უჯრედების იდენტიფიკაციას. მაგ. ლიმფოციტებში mAbs-ს იყენებენ B ლიმფოციტების, T უჯრედული ჰელპერებისა და T სუპრესორების გამოსავლენად. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ზედაპირული ანტიგენებით, რაც მათი იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა [23; 26].

მონოკლონური ანტისხეულის ყველაზე დიდი უპირატესობა იმაშია, რომ იგი იმ ანტიგენების ანალიზის, მონიშვნისა და გასუფთავების საშუალებას იძლევა, რომლებიც თავიდანვე უცნობი იყვნენ კვლევის პროცესში. სხვადასხვა ანტისხეულის გამოყენება შეიძლება მოლეკულების გასაწმენდად ან უჯრედებში მათი დეტექციისთვის [25].

მონოკლონური ანტისხეულების ტექნოლოგიით შესაძლებელია ქსოვილებიდან უჯრედული პოპულაციების სეპარაცია და ანალიზი უჯრედების ზედაპირული ანტიგენების გამოყენებით. ანტისხეულებით, რომლებიც მხოლოდ 1 ანტიგენურ დეტერმინანტს

განსაზღვრავენ, შესაძლებელი გახადა უჯრედის იმ ცალკეული ზედაპირული კომპონენტების დადგენა, რომლებიც მანამდე არ იყო გამოვლენილი. ამ გზით შეიძლება უჯრედების ზედაპირული შემადგენლობის ანალიზი და ფუნქციური დიფერენცირება.

ანტისხეულების საშუალებით შესაძლებელია განვსაზღვროთ ანტიგენური დეტერმინანტები, რომლებიც საშუალებას იძლევიან დავადგინოთ სხვა ტიპის უჯრედები, მაგ. ტვინის, თირკმლის, ღვიძლისა და ა. შ.[25].

სიმსივნის დიაგნოსტიკა და თერაპია

mAbs შეიძლება გამოყენებული იყოს სიმსივნის უჯრედების სპეციფიკური ანტიგენების წინააღმდეგ. mAbs-ის ხელმისაწვდომობამ, რომლებიც შეიცნობენ იმუნური უჯრედების ანტიგენებს, ლეიკემიისა და ლიმფომის გარკვეული ტიპების დიაგნოსტიკა გააუმჯობესა. mAbs, ასევე, იყენებენ ფილტვის, მკერდის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნის დიაგნოსტიკაში. კერძოდ, ნახველის ან ბიოფსიის ნიმუშების შესასწავლად სიმსივნის უჯრედების ან იმ ნივთიერებების იდენტიფიცირებისათვის, რომლებსაც სიმსივნური უჯრედები გამოიმუშავენ. დღესდღეობით, სპეციალური mAbs ხელმისაწვდომია კოლორექტალური სიმსივნის, საკვერცხისა და ფილტვის სიმსივნეებისთვის. mAbs-ის შუამავლობით განხორციელებული იმუნოთერაპია რეკრუტირებას (მოზიდვა) უკეთებს ისეთ უჯრედებს, რომლებსაც აქვთ ციტოტოქსიკურობა, როგორებიც არიან მონოციტები და მაკროფაგები, ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) საშუალებით. სიმსივნის იმუნოთერაპიის დროს, mAbs უკავშირდებიან კომპლემენტურ ცილებს, რომლებიც პირდაპირ იწვევენ უჯრედულ ტოქსიკურობას. სწორედ ეს არის კომპლემენტდამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა [27; 28].

mAbs შეუძლიათ სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ზრდის ფაქტორების დაბლოკვა, ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის დათრგუნვით, რითაც სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაცია ეფექტურად ჩერდება. Rituximab (IDEC-C2B8) IgG mAb ქიმიური ანტისხეულია, რომელიც უშუალოდ მიმართულია CD20 მოლეკულის წინააღმდეგ და იგი ეფექტურია B უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ. IbritumomabmAb-ია CD20 ანტიგენის წინააღმდეგ ლიმფომის დროს. იგი კონიუგირებულია რადიოაქტიურ იზოტოპ ინდიუმ-111-თან (¹¹¹In) ან იტრიუმ-90-თან(⁹⁰Y), ლიმფომით დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ. თავდაპირველად, პაციენტებს მკურნალობენ ინდიუმ-111 ვერსიით, რომელსაც შემდეგ მოყვება იტრიუმ-90-ის ვერსია. Ibritumomab-ს ემატება Rituximab. Tositumomab, რომელიც mAb-ია CD20-ის წინააღმდეგ, გამოიყენება ლიმფომის სამკურნალოდ. ¹³¹I-Tositumomab ერთჯერადი საიმედო სამკურნალო პრეპარატია B უჯრედული ლიმფომის მკურნალობაში [27-30].

ეს mAbs შეიძლება მოდიფიცირდნენ რადიოიზოტოპის (რადიოიმუნოთერაპიის), ტოქსინის, ციტოკინის ან სხვა აქტიური კონიუგატებისთვის. ბისპეციფიკური mAbs შეიძლება ისე იყვნენ სტრუქტურირებული, რომ მათ ანტიგენდამაკავშირებელ ფრაგმენტს შეუძლია

დაუკავშირდეს სამიზნე ანტიგენსა და ეფექტორულ უჯრედს. mAbs გადამწყვეტ როლს ასრულებენ მკერდის სიმსივნის დიაგნოსტიკაში. ისინი ბლოკავენ HER-2-ს (ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2) Trastuzumab-ის გამოყენებით. HER-2 ჰიპერექსპრესირებულია მკერდის სიმსივნის შემთხვევების თითქმის 20%-ში. Cetuximab პრეპარატია, რომელიც გამოიყენება მკერდის კიბოსა და ლიმფომების ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ, ბლოკავს HER-1-ს ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედის შემთხვევაში. mAbs შეიძლება გამოიყენონ არა მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების დეტექციისთვის, არამედ მათ გასანადგურებლადაც. გარდა ამისა, კლინიკური კვლევები აჩვენებენ, რომ mAbs პათოლოგიების ნაწილობრივ რემისიას განაპირობებენ. ბოლოკვლევები აჩვენებენ, რომ mAbs-ის კონიუგატებს, წამლებსა და ტოქსინებს შეუძლიათ ლეიკემიური უჯრედების განადგურება [23-25; 27-31]. ლეიკემიის წინააღმდეგ გამოიყენებიან ისეთი ანტისიმსივნური თერაპიული mAbs, როგორებიც არიან Gemtuzumab და Alemtuzumab, Rituximab-არაჰოჯკინის ლიმფომის დროს, Trastuzumab-მკერდის სიმსივნის დროს, Nimotuzumab და Cetuximab-კარცინომების დროს. Alemtuzumab იძლევა სრულ რემისიას ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის დროს ლიმფოციტებზე CD52 მოლეკულასთან დაკავშირების გზით. იგი, ასევე, ხელს უშლის თირკმლის ტრანსპლანტაციის დროს ორგანიზმის მიერ დონორულ შეუთავსებლობას [27-31].

Gemtuzumabozogamicin (Mylotarg) ანტისხეულებზე დაფუძნებული თერაპიაა მწვავე მიელოიდური ლეიკემიის შემთხვევებში (AML-Acute myeloid leukemia). იგი ორგანიზმში შეჰყავთ ინტრავენურად. ნაჩვენებია, რომ იგი ეფექტურიაროგორც კიბოს საწინააღმდეგო სპეციფიკური საშუალებაპრეკლინიკურ და კლინიკურ კვლევებში. ამ პრეპარატის ანტისხეულების ფრაგმენტი ცნობს სიმსივნესთან ასოცირებულ CD33 ანტიგენს, რომელიც წარმოდგენილია ავთვისებიანი (ლეიკემიური) ბლასტური უჯრედების ზედაპირსა და მიელომონოციტური ხაზის ნორმალურ უჯრედებზე, მაგრამ არა ნორმალურ ჰემატოპოეზურ პლურიპოტენტურ ღეროვან უჯრედებზე. ეს ანტისხეული მონოკლონური ანტიCD33 იმუნოგლობულინი G-ია (IgG), რომელიცუკავშირდება კალიქემიციინის გამა წარმოებულს (N-აცეტილ-კალიქემიციინ დიმეთილჰიდრაზიდი-CalichDMH).

Gemtuzumab ozogamicin-ის ერთ-ერთი გვერდითი ეფექტია ვენო-ოკლუზიურიდაავადება.მწვავე მიელოგენური ლეიკემიით ან მიელოდისპლასტიკური სინდრომით დაავადებული 62 პაციენტიდან, რომლებმაც ალოგენური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ჩაიტარეს და რეტროსპექტული კვლევა გაიარეს, 14-მა მათგანმა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვამდე Gemtuzumab მიიღო. მათგან 13 პაციენტი ვენო-ოკლუზიური დაავადება განვითარდა. Gemtuzumab-ის მიღებიდან 3,5 თვეში 10 პაციენტიდან 9-ს ჩაუტარდა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა. მათგან ყველას განუვითარდა ვენო-ოკლუზიური დაავადება. ხოლო 4 პაციენტს, ვისაც ჩაუტარდა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა Gemtuzumab-ის მიღებიდან 3,5 თვის მერე, არცერთს არ განუვითარდა ეს დაავადება [32].

ჰერცეპტინი (ქიმიური სახელწოდება Trastuzumab) შეიძლება გამოვიყენოთ HER-2 დადებითი მკერდის კიბოს ადრეული ან მეტასტაზირებული სტადიების სამკურნალოდ, როგორც ქიმიოთერაპიის პარალელურად, ასევე, ცალკე ქიმიოთერაპიის შემდეგ, რომელიც მოიცავს ანთრაციკლინს, მკერდის კიბოს რეციდივის რისკის შესამცირებლად. ჰერცეპტინი ამჟამად დამტკიცებულია აშშ-ს სურსათისა და წამლის სააგენტოს მიერ (FDA).

რაც შეეხება Trastuzumab-ის გვერდით ეფექტებს. თითქმის ყველა მედიკამენტის მსგავსად, ჰერცეპტინსაც შეუძლია გარკვეული გვერდითი მოვლენების გამოწვევა, რომელთაგან ზოგიერთი საკმაოდ სერიოზულია. ჰერცეპტინის ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტებია: თავის ტკივილი, დიარეა, გულისრევა, შეციება, მაღალი ტემპერატურა, გულის პრობლემები, ინფექცია, უძილობა, ხველა, გამონაყარი. Trastuzumab-მა შეიძლება ისეთი სერიოზული გვერდითი მოვლენები გამოიწვიოს, როგორებიცაა გულისა და ფილტვის პრობლემები.

გულის პრობლემები შეიძლება მიდიოდეს უსიმპტომოდ, მაგ. გულის ფუნქციის დაქვეითება და შეიძლება გამოხატული იყოს სიმპტომები, მაგ. გულის შეგუებითი უკმარისობა. აუცილებლად უნდა მიექცეს ყურადღება შემდეგ სიმპტომებს: ტერფების შეშუპება, ქოშინი, ხველა ან წონის მატება 5კგ-ზე მეტი 24სთ-ის განმავლობაში. გულის პრობლემების რისკი უფრო მაღალია, როცა ჰერცეპტინი მიიღება ანთრაციკლინის ქიმიოთერაპიასთან ერთად. ჰერცეპტინით თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა ექოკარდიოგრაფიის გადაღება, რათა შემოწმდეს, როგორ მუშაობს პაციენტის გული.

ჰერცეპტინმა შეიძლება გამოიწვიოს პნევმონია, რომელიც გართულების შემთხვევაში ლეტალურად მთავრდება [33].

Nimotuzumab ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის სამკურნალოდ გამოიყენება. მან რამდენიმე კლინიკური კვლევა გაიარა. Cetuximab-ის მსგავსად, Nimotuzumab უკავშირდება EGFR-ს (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი). იგი სასიგნალო ცილაა, რომელიც უჯრედების ნორმალურ გაყოფას აკონტროლებს. კიბოს ზოგიერთი ფორმის დროს ეს რეცეპტორი იცვლება, რის შედეგადაც უჯრედები უკონტროლოდ იყოფიან. ეს მონოკლონური ანტისხეულები ბლოკავენ EGFR-ს და უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას აჩერებენ [34; 35].

Nimotuzumab-ის ტოქსიკურობა და უსაფრთხოება შეფასებულია რამდენიმე პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევით. აღსანიშნავია, რომ ის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც, როგორც წესი, EGFR-ის ინჰიბიტორებს ახასიათებთ, გამონაყარი და კანის სხვა ტოქსიკური ეფექტები, Nimotuzumab-ის შემთხვევაში, აღნიშნული სიმპტომები მცირედ იყო გამოხატული. მეცნიერთა ვარაუდით, ამის მიზეზია ის, რომ Nimotuzumab მხოლოდ იმ უჯრედებს უერთდება, რომლებიც EGFR-ის ჰიპერექსპრესიით გამოირჩევიან [36].

კლინიკური კვლევებით დადგინდა, რომ Nimotuzumab საკმაოდ ტოლერანტულია. Nimotuzumab-ით ნამკურნალებ პაციენტებში ყველაზე გავრცელებული უარყოფითი

რეაქციებია: შეციება, მაღალი ტემპერატურა, გულისრევა და ღებინება, პირის სიმშრალე, ასთენია, ჰიპერტენზია/ჰიპოტენზია.

ავტოიმუნური დაავადება

იმუნოთერაპია მნიშვნელოვანი სფეროა ავტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ. ამ დროს შესაძლებელია ანტისხეულების დამაკავშირებელი სამიზნის ბლოკირება, რის შედეგადაც, იმუნური სისტემა მოქმედებს მასპინძელ უჯრედებზე. ალცჰეიმერის დაავადების მკურნალობაში ძირითადი სამიზნეა ამილოიდი-β პეპტიდი (Aβპეპტიდი). mAbs-ით პასიური თერაპია არის მნიშვნელოვანი კვლევის სფერო. თუმცა, კვლევის შედეგები არაერთგვაროვანია. მაგ. Gantenerubam-ის II/III ფაზაზე ჩატარებულმა კვლევამ, რომელშიც 799 ადამიანი მონაწილეობდა, არ შეინიშნებოდა მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება არც თავის ტვინის აქტივობასა და არც Aβპეპტიდის დონეზე. ამ წინააღმდეგობრივი შედეგების საერთო ახსნა იყო კვლევაში იმ ადამიანების მონაწილეობა, რომლებსაც ალცჰეიმერის დაავადების ბოლო სტადია ჰქონდათ. ამ პრობლემის მოგვარება საკმაოდ ძნელია, რადგან რთულია

ისეთი ადამიანების პოვნა, რომლებსაც ეს დაავადება პროგრესირების საწყის ეტაპზე აქვთ. გარდა ამისა, საჭიროა ალცჰეიმერის დაავადების უფრო ღრმად შესწავლა [37].

Aβ პეპტიდის სპეციფიკური როლი ჯერ კიდევ ბოლომდე არაა გარკვეული. კერძოდ, რამდენად მჭიდროდაა დაკავშირებული მისი როლი ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომთან ან მიზეზთან [37].

mAbs და კორონავირუსები

mAbs-ის განვითარების ბოლოდროინდელი მიღწევები კორონავირუსის, განსაკუთრებით, SARS-CoV-ისა და MERS-CoV-ის წინააღმდეგ, შეიძლება იყოს ახალი კორონავირუსის, SARS-CoV-2-ის, პრევენციის ან მისი ეფექტური მკურნალობის პოტენციური გზა. mAbs-ით პასიური იმუნიზაცია, სავარაუდოდ, სრულ განკურნებას ვერ გამოიწვევს, მაგრამ შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების დამძიმების შეჩერებასა და შემზღუდოს ვირუსის რეპლიკაცია. მკურნალობის აღნიშნული მეთოდი განსაკუთრებით ეფექტური იქნება საშუალო და მძიმე სამედიცინო მდგომარეობის მქონე პაციენტებისათვის და ამ ადამიანებს სიცოცხლის გადარჩენაში დაეხმარება.

COVID-19-ის მკურნალობაში პრეპარატი ტოცილიზუმაბი ჯერ კიდევ 2020 წლის მაისში გამოიყენეს ჩინელმა ექიმებმა მძიმე კლინიკური სურათის მქონე პაციენტებში და შედეგად წარმატებული აღმოჩნდა [38].

ტოცილიზუმაბი-რეკომბინანტული მონოკლონური ანტისხეულია ადამიანის ინტერლეიკინ-6-ის (IL-6, იმუნოგლობულინების კლასი IgG1) რეცეპტორის მიმართ. სელექტიურად უკავშირდება და თრგუნავს IL-6-ის როგორც ხსნად, ისე მემბრანულ რეცეპტორებს. IL-6 მრავალფუნქციური ციტოკინია, რომელსაც სხვადასხვა ტიპის

უჯრედები გამოიმუშავენ და მონაწილეობს სისტემური, ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პროცესების პარაკრინულ რეგულაციაში, როგორც არის იმუნოგლობულინების სეკრეცია, უჯრედების აქტივაცია და სხვა.

პრეპარატი ტოცილიზუმაბი გამოიყენება სავაჭრო სახელით აქტემრა, როგორც იმუნოდეპრესანტი. COVID-19-ის მკურნალობაში მისი გამოყენების მიზანი არის IL-6-ის სიგნალური გზების დათრგუნვით შეაჩეროს ციტოკინური შტორმი. კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენეს დადებითი ეფექტი [38-41]. ტოცილიზუმაბის ჩართვამ COVID-19-ის მკურნალობაში შეამცირა მწვავე რესპირატორული დისტრესინდრომის გამოვლინება [42]. თუმცა, კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება მძიმე თანმხლები მოვლენების არსებობა.

დასკვნა

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, mAbs ფარმაცევტული პრეპარატების ერთ-ერთი ყველაზე მზარდი კლასია. ვინაიდან, მეტი პოტენციური სამიზნეა გამოვლენილი დაავადებების მოლეკულური მექანიზმების ღრმა შესწავლის საფუძველზე, ეს ქმნის mAbs-ზე დაფუძნებული ახალი წამლების განვითარების შესაძლებლობებს. პერსპექტიულად არის მიჩნეული mAbs, როგორც სადიაგნოსტიკო საშუალებად გამოიყენება.

მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენება ძალზე ეფექტურია დაავადებების ფართო სპექტრის სამკურნალოდ. დღესდღეობით, FDA-ის მიერ დამტკიცებულია დაახლოებით 80 მონოკლონური ანტისხეული სხვადასხვა დაავადების გამოვლენის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. MacDonald G, Primrose S, Biggins K, et al. Production and characterization of human-human and human-mouse hybridomas secreting Rh(D)-specific monoclonal antibodies. *Scand J Immunol.* 1987; 25(5): 477–483.
2. Aina A, Kawase T, Ida A, et al. Renewal of EBV-hybridoma method: efficient generation of recombinant fully human neutralizing IgG antibodies specific for tetanus toxin by use of tetroma cells. *Hum Antibodies.* 2006; 15(4): 139–154.
3. Gram H, Strittmatter U, Lorenz M, Gluck D, Zenke G. Phage display as a rapid gene expression system: production of bioactive cytokinephage and generation of neutralizing monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 1993; 161(2): 169–176.
4. Zhao XL, Yin J, Chen WQ, Jiang M, Yang G, Yang ZH. Generation and characterization of human monoclonal antibodies to G5, a linear neutralization epitope on glycoprotein of rabies virus, by phage display technology. *Microbiol Immunol.* 2008; 52(2): 89–93.
5. Jakobovits A. Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Curr Opin Biotechnol.* 1995;6(5):561–566.

6. Jakobovits A, Green LL, Hardy MC, et al. Production of antigen-specific human antibodies from mice engineered with human heavy and light chain YACs. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 764: 525–535.
7. Osbourn J, Jermutus L, Duncan A. Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discov Today.* 2003;8(18):845–851.
8. Babcook JS, Leslie KB, Olsen OA, Salmon RA, Schrader JW. A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(15):7843–7848.
9. Ali M, Hitomi K, Nakano H. Generation of monoclonal antibodies using simplified single-cell reverse transcription-polymerase chain reaction and cell-free protein synthesis. *J Biosci Bioeng.* 2006;101(3):284–286.
10. Smith K, Garman L, Wrammert J, et al. Rapid generation of fully human monoclonal antibodies specific to a vaccinating antigen. *Nat Protoc.* 2009;4(3):372–384.
11. De StGroth SF, Scheidegger D. Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics. *J Immunol Methods.* 1980; 35(1–2): 1–21.
12. Kennett RH. Hybridomas: a new dimension in biological analyses. *In Vitro.* 1981;17(12):1036–1050.
13. Steinitz M, Klein G. EBV-transformation of surface IgA-positive human lymphocytes. *J Immunol.* 1980; 125(1): 194–196.
14. Roome AJ, Reading CL. The use of Epstein-Barr virus transformation for the production of human monoclonal antibodies. *Exp Biol.* 1984; 43(1): 35–55.
15. Robinson JE, Holton D, Pacheco-Morell S, Liu J, McMurdo H. Identification of conserved and variant epitopes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp120 by human monoclonal antibodies produced by EBV-transformed cell lines. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990; 6(5):567–579.
16. Yamaura N, Makino M, Walsh LJ, Bruce AW, Choe BK. Production of monoclonal antibodies against prostatic acid phosphatase by in vitro immunization of human spleen cells. *J Immunol Methods.* 1985; 84(1–2): 105–116.
17. Yu X, McGraw PA, House FS, Crowe JE Jr. An optimized electrofusion-based protocol for generating virus-specific human monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 2008;336(2): 142–151.
18. Yamashita M, Katakura Y, Shirahata S. Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology.* 2007; 55(2–3):55–60.
19. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol.* 2005; 23(9): 1117–1125.
20. Lonberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(4):450–459.

21. Lonberg N. Human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(181): 69–97.
22. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9: 767–74.
23. Tyagi S, Sharma PK, Kumar N, Visht S. Hybridoma technique in pharmaceutical science. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2011; 3(1): 459–463.
24. Zola, H. Monoclonal antibodies. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons: Chichester, UK; 2010:1–9.
25. Edwards PA. Some properties and applications of monoclonal antibodies. *Biochem J*. 1981; 200(1): 1–10.
26. Ling NR. Properties of the monoclonal antibodies produced by hybridoma technology and their application to the study of diseases. *Immunology*. 1983; 49(1): 202–203.
27. Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1(2): 118–129.
28. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer*. 2007;109(2):170–179.
29. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.
30. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med*. 2003;9(3):269–277.
31. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL. Comparison of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan and ¹³¹I-to situ momab in clinical practice. *J Nucl Med*. 2007; 48 (11): 1767–1776.
32. Jody Tucker Mack, Gemtuzumabozogamicin, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Pages 1-7.
33. https://www.breastcancer.org/treatment/targeted_therapies/herceptin#effects
34. WHO Drug Information, Vol. 19, No. 4, 2005 Proposed INN List 94, p.333
35. Merck Index 14th Edition Monograph number 10585.
36. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, Arvind AS (2009). "Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin". *mAbs*. 1 (1): 41–8. doi: 10.4161/mabs.1.1.7509. PMC 2715181. PMID 20046573.
37. Van Dyck, C. H. (2018) 'Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise', *Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010.
38. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
39. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in

- patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8): e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
40. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
41. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 ; 395(10229): 1054– 62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Cellular mechanisms of hippocampal gamma frequency oscillations

Ekaterine Kipiani^{1*}, Maia Barbakadze^{1,2}, Zurab R. Tsetskhladze^{1,3}

¹Teaching University Geomedi, LLC, Tbilisi, Georgia, 0114

²Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi 0160, Georgia

³Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114

*Email: ekaterine.kipiani@geomedi.edu.ge

Abstract

Gamma oscillations are known as cognitive rhythms due to their occurrence during the cognitive functions such as working memory, episodic memory, memory encoding and retrieval, sensory binding and attention. Gamma oscillations can be easily transferred into epileptic activity. Altered gamma rhythms are seen during the brain disorders such as schizophrenia, dementia and autism. Hence, studying the mechanisms of gamma rhythms is of great importance. Recent discoveries revealed new details of gamma oscillations. The classical view about the parvalbumin containing perisomatic basket cells that drives the gamma oscillation is valid for CA3 region of hippocampus but it may not be so for CA1 region. However, medial ganglionic eminence (MGE) derived axo-axonic cells action potential discharge follows the gamma rhythm in CA1 together with caudal ganglionic eminence (CGE) derived trilaminar and back-projecting interneurons. Oriense-Lacunosum-Moleculare (O-LM) cells appear to have dual origine and can be modulated by gamma frequency. Using the modern technologies and relying on the current knowledge and new insights about neuronal elements in gamma frequency oscillation will help the scientists to study the mechanisms of cognitive rhythms in more details.

Key words: Gamma oscillations, Interneurons, hippocampus, perisomatic, O-LM,

Introduction

In his phenomenal book “Rhythms of the brain” Gregor Buzsaki describes the chronology of discovery of different rhythms named according to Greek alphabet corresponding to the order of encountering and registering the neuronal potential fluctuations. The term “gamma oscillations” were first applied by Jasper and Andrews in 1938. Other terms describing the same rhythm are “40 Hz” and “cognitive rhythm” (Buzsaki, 2006).

In 1974 Professionals at the International Federation of Society for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology decided to refresh the classification of rhythms and finding the exact

boundary between different oscillations. Up to now gamma rhythm has a broad boundaries and it is even questioned whether the wide range of frequencies known as gamma rhythm depend on the same neuronal mechanism or not. Thus, the boundaries of gamma rhythms are still differently described by different scientists, e.g. gamma rhythm is described as 30-80 Hz activity in some literature (Buzsaki, 2006). The others write that 30-60 Hz is a low gamma frequency and 60-120 Hz is high gamma frequency, other sources show that 60-200 Hz is a high gamma frequency and above this is a very short-lasting rhythmic activity (100-200 Hz) known as “ripple”, the latter is considered as a type of gamma as well (Uhlhaas et al, 2011).

Gamma rhythms are registered in most behavioural and cognitive states including slow-wave sleep (Whittington et al., 2011). These oscillations are correlated with working memory and storage of memory (Lisman and Idiart, 1995), sensory binding (Singer, 1993), consciousness (Llinas et al., 1998), long-term episodic memory (Nyhus and Curran, 2010), neuronal communications and long-term potentiation (Fell, Axmacher, 2011), attention (Engel et al., 2001). Gamma oscillation are reduced in age (Vreugdenhil & Toesco, 2005). This rhythm can easily be transferred into epileptic seizures due to the imbalance between inhibition and excitation. Altered gamma oscillations are seen in brain disorders such as schizophrenia, dementia and autism (Ulhaas & Singer, 2006). Therefore, learning the cellular mechanisms of this rhythm will enable scientists and medical researchers to develop proper treatment for above mentioned disorders.

Thus, studying neuronal activity at gamma frequency is very important, since the rhythm is associated with cognitive functions (Buzsaki, 2006). Gamma oscillations recorded from different regions of the brain of various species has similar kinetics. This enable to speculate the composition of the mechanisms of this rhythm. Gamma frequency oscillations are described in different parts of new cortex, entorhynal cortex, hippocampus, amygdala, thalamus, striatum, olfactory bulbs etc. (Buzsaki & Wang, 2012).

Ways of generating gamma oscillations

In vitro gamma oscillations can be induced by different methods in vitro or in vivo in different settings (in interface and submerged chambers). The following methods are used to induce gamma oscillations in vitro: high frequency electrical stimulation of afferent fibers of hippocampus in vitro (Whittington et al., 1995), kainite application under the pressure (Hajos et al., 2000), increasing extracellular potassium concentration (LeBeau et al., 2002), applying carbachol - the muscarinic acetylcholine receptor agonist (Buhl et al., 1998; Hajos et al., 2004) and activation of metabotropic glutamatergic receptors (mGluR) (Whittington et al., 1995).

Characteristics of gamma oscillations in vitro in interface and submerged chambers

In vivo gamma rhythm is transient and lasts for several seconds. Inducing gamma oscillations in vitro in submerged chamber by pressure ejection of kainite causes short-lasting, transient activity, similar to the one taking place in vivo. In recent investigation it was shown that abrupt kainite application under the pressure caused 7.55 ± 3.77 ms long neuronal activity in gamma frequency (49.89 ± 10.59 Hz). At the end of field potential oscillations the frequency dropped to 44.92 ± 9.33 Hz. Power of gamma frequency remarkably decreased throughout the neuronal activity. Mean amplitude of local field potential was 0.23 mV (Kipiani, 2018)

Kainate bath application induced gamma oscillation amplitudes recorded in area CA3 in interface chamber are always 5-8 times larger than in area CA1 (Fano et al., 2007). The average frequency of the oscillatory activity was 32.1 ± 4.6 Hz in area CA3 and 30 ± 6.2 Hz in area CA1. Other scientists showed the similar activity using kainate bath application: induced gamma oscillations in interface chambers had larger amplitude - from 0.8 to 2 mV in area CA3 (Mean value 1.1 ± 0.15) and from 0.15 to 0.3 mV in area CA1 (mean value 0.15 ± 0.03) (Wojtowicz et al., 2009).

The amplitude of carbachol-induced gamma oscillations had range of 0.4 to 1 mV in area CA3 (mean value 0.7 ± 0.09) and 0.2 to 0.4 mV in area CA1 (mean value 0.24 ± 0.03). Peak frequency of these oscillations were lower than the peak frequency of kainite induced gamma oscillations in both area (Wojtowicz et al., 2009)

Models of oscillations

Theoretically there are described three principal ways in which gamma oscillations can be generated (Mann & Paulsen, 2007). One possibility is the existence of external pacemaker that drives the network with gamma frequency. Alternatively, the rhythmic firing of a subset of neuronal populations can entrain the network intrinsically (Whittington et al., 1995), or network oscillations could emerge from synaptic recurrent feedback loops (Freeman, 1968).

Currently two accepted hypothesis exist about the oscillations: ING (interneurons network gamma) and PING (Pyramidal cells - interneurons network gamma) models (Whittington et al., 2011). Gamma rhythms can be seen in interneuronal networks alone. When Interneurons are connected by gap junctions and they create Golgian syncytium and when principal cells do not send phasic excitatory input to inhibitory interneurons due to the pharmacological isolation and the interneurons are depolarized tonically they readily produce a local circuit gamma rhythm (Whittington et al., 1995).

PING model oscillations is weak while Interneuron-pyramidal cell oscillations amplitude is higher. GABAergic perisomatic interneurons are connected by both chemical and electrical synapses (gap junctions). Pyramidal cells have branched dendritic tree and are suitable for

temporal integration, interneurons on the contrary, have rapid integration time constant (Mann and Paulsen, 2007). Reciprocal interaction between the pyramidal cells and interneurons is very important during gamma oscillations. Pressure ejection of chemical substances, e.g. glutamate depolarizes both interneurons and pyramidal cells resulting in spike rates around gamma frequency. Similarly, intense tetanic excitation and transient elevation of extracellular potassium also generate PING rhythm which may persist for several seconds following stimulus termination (Whittington et al., 2011). Experimentally it is hard to separate these two modes of rhythm generation.

Inhibitory interneurons as a part of a gamma mechanisms

In 1995 it was shown that gamma oscillations are driven by the network of interneurons (Whittington et al., 1995). They say, that a major conceptual advance was the realization that synaptic inhibition plays a fundamental role in rhythmogenesis, either in an interneuronal network or in reciprocal excitatory-inhibitory loop (Wang, 2010). The same time other scientist investigated and published the data about the importance of perisomatic inhibitory interneurons in hippocampal neuronal synchronization (Bragin et al., 1995).

Brain rhythms are synchronized activity of large numbers of neurons because synchronous currents sum together to generate large amplitude local field potential (LFP) fluctuations (Colgin, 2016). Improved technologies enabled neuroscientists to study the cellular mechanisms of oscillations. Knowing the electrophysiological properties of single neurons became possible after inventing patch-clamp technique by Bert Sakman and Ernst Neher. Identifying morphology of single cells was done by applying immunohistochemical staining methods. Depending on morphology there are many types of interneurons in the hippocampus. The best known and studied ones in network oscillations are perisomatic basket and axo-axonic cells, bistratified, trilaminar, oriense-lacunosum-moleculare (O-LM) cells and some others. These interneurons, that are just 5 % of all cells, innervate different parts of the pyramidal cells and thus, control various dendritic domains.

For identification of the inhibitory neurons the most appropriate method appeared finding special molecular markers. These markers are somatostatin, parvalbumin (PV), neuropeptide Y (NYP), vasoactive intestinal protein (VIP), carletinin, releen, cholecystokinin etc. The promoter of the specific marker was connected with the enhanced green fluorescent protein (GFP) that enabled the cells to express the fluorescent protein under the special light. In this way scientist could see the desired cells in vitro under the fluorescent light. However, it appeared that the classical marker for the perisomatic interneurons – parvalbumin may not be considered as an ideal one, since O-LM interneurons were reported as slightly immunopositive to PV as well (Klausberger et al., 2003; Kipiani, 2009; Leão et al., 2012). PV is a low molecular weight soluble protein that binds calcium ions with high affinity and is strongly implicated in intracellular

calcium regulation and trafficking. “Classical interneuron markers like somatostatin (or parvalbumin to some extent) should be used with caution when striving to separate functionally distinct interneuron populations. Alternative genetic markers are now available that may serve as better tools for investigation of interneuron function.” (Mikulovic et al., 2015).

Regardless the same morphology and the same molecular markers the neurons of the same group may have different electrophysiology. This led the scientists to start investigating the reasons of this difference. It appeared that in certain cases different physiology of the same morphological type of interneurons resulted from the distinct embryonic origin of the same group cells either from medial ganglionic eminence (MGE) or caudal ganglionic eminence (CGE) (Chittajallu et al., 2013).

Interneurons involving in gamma oscillations of CA3 and CA1 - perisomatic interneurons (basket and axo-axonic cells), O-LM, trilaminar, bistratified, back-projecting interneurons

Recent discoveries show that the inhibitory interneurons that were described during the gamma oscillations in CA3 region of the hippocampus may discharge action potentials in a different manner in CA1 in relation to their embryonic origin.

O-LM cells were observed already by Ramon y Cajal. These interneurons were hypothesized to coordinate cell assemblies in hippocampus with theta (3-8 Hz) frequency (Gloveli et al., 2005; Klausberger & Somogyi, 2008). O-LM cells are very vulnerable interneuron population in models of epilepsy (Dinocourt et al., 2003). However, there are compelling evidence about their involvement in generating gamma (40-80 Hz) frequency oscillations in hippocampus (Tort et al., 2007, Kipiani, 2009).

Somatostatin has been frequently used as a molecular marker for identifying O-LM cells (Ferro et al., 2015). Previously it had been shown that O-LM interneurons are weakly immunopositive for parvalbumin (Klausberger et al., 2003). Parvalbumine positive O-LM interneurons were recorded from CA1 hippocampus that fired action potentials with gamma frequency during kainite induced gamma oscillations in submerged conditions and was suggested the possibility of existence of two different groups of O-LM interneurons (Kipiani, 2009). It was also shown by modelling of neuronal networks that O-LM cells can discharge with gamma frequency during the epilepsy (Tort et al., 2007). It is shown that O-LM interneurons are also interconnected with gap junctions and they create a syncytium.

However, hippocampal O-LM cells were considered as homogenous class of interneurons with the molecular marker SOM until recently when new investigations proved that these cells are heterogenous. More precise molecular marker for CA1 O-LM cells is suggested to be cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 2 (Chrna2) (Leão et al., 2012). These cells were tested on

the embryonic origin and appeared that they have dual embryonic origin (Chittajallu et al., 2013). SOM containing CA1 O-LM interneurons express two different types of molecules: 5-Ht_{3A}R (hydroxytryptamin, serotonin receptors) and Nkx2-1(transcription factor). Those interneurons that derive from caudal ganglionic eminence (CGE) express 5-Ht_{3A}R and the other cohort, derived from medial ganglionic eminence (MGE) express Nkx2-1 (Chittajallu et al., 2013). Due to this distinction, the authors speculated and showed, that serotonergic tone from raphe nuclei preferentially recruited CGE-derived O-LM interneurons over their MGE-derived counterparts during hippocampal circuit oscillations via activation of 5-Ht_{3A}R. Thus, the dual embryonic origin confers that both cohorts of O-LM cells have unique circuit role and neuromodulatory properties.

In kainate induced gamma oscillations two groups of O-LM interneurons showed different modulations and phase preferences. Mean firing probability for CGE vs MGE-derived O-LM cells was 0.027 ± 0.011 vs 0.061 ± 0.010 . The phase preference of these two cohorts was significantly different such that MGE- and CGE-derived O-LM cells had a preference near the peak and the descending phase of the field gamma oscillation respectively, proving that both cohorts of cells provided unique functional contributions to network dynamics.

Thus MGE-derived O-LM cells were far more active during the kainite induced gamma oscillations than the CGE-derived ones. Craig and McBain investigated whether the interneurons derived from MGE play more important role in shaping gamma oscillations (Craig and McBain 2015). PV containing perisomatic targeting interneurons are thought to drive gamma oscillations. The investigation showed that firing probability for MGE-derived PV containing perisomatic interneurons was 0.34 in CA3 region and 0.12 in CA1 area, Also, there was no significant phase locking noticed. However, the other interneurons derived from CGE and significantly phase locked with gamma oscillations were putative trilaminar cells (firing probability 0.31) and back-projecting interneurons (firing probability 0.13). From MGE derived interneurons during CA1 gamma oscillations axo-axonic cells had a mean firing probability 0.35 and biphasic phase preference. They fired more than once during a single gamma cycle, contrasting with fast spiking basket cells, which had a lower firing probability with no phase preference. The other group derived from MGE and phase locked with field gamma oscillation was bistratified cells (Craig & McBain 2015).

Summing up, current results show that interneurons involved in oscillations should be learned by considering the embryonic origin of these cells. Not only one type of interneurons contribute to local field oscillations but several groups of them. Molecular markers should be chosen with more precision to simplify the finding the targets during the network oscillations.

All these above mentioned investigations create valuable knowledge about the parts of

mechanisms of gamma oscillation. Functional differences among the inhibitory interneurons that control the oscillations are likely to contribute differently to generation, maintenance and termination of gamma oscillations. Future studies are necessary to address the underlying mechanisms and answer the following questions: Do the broad range of gamma rhythms have different mechanisms led by different groups of interneurons? Can one and the same interneuronal network lead different rhythms of the brain according to various brain-state? Do Gamma rhythms need the simultaneous involvement of different types of interneurons like perisomatic, trilaminar, bistratified, axo-axonic or O-LM in CA1 and CA3 area of hippocampus?

Conflict of interests: none.

References:

1. Buzsáki, G. (2006). Rhythms of the brain. Oxford University press.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
2. Buhl EH, Tamás G, Fisahn A. (1998) Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol*. Nov 15;513 (Pt 1):117-26.
3. Chittajallu R, Craig MT, McFarland A, Yuan X, Gerfen S, Tricoire L, Erkkila B, Barron SC, Lopez CM, Liang BJ, Jeffries BW, Pelkey KA, McBain CJ. (2013) Dual origins of functionally distinct O-LM interneurons revealed by differential 5-HT(3A) R expression. *Nat Neurosci*. Nov;16(11):1598-607. doi: 10.1038/nn.3538. Epub 2013 Oct 6.
4. Colgin LL. (2016) Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*. Apr;17(4):239-49. doi: 10.1038/nrn.2016.21. Epub 2016 Mar 10. Review.
5. Dinocourt C, Petanjek Z, Freund TF, Ben-Ari Y, Esclapez M. (2003) Loss of interneurons innervating pyramidal cell dendrites and axon initial segments in the CA1 region of the hippocampus following pilocarpine-induced seizures. *J Comp Neurol*. May 12; 459(4): 407-25.
6. Engel AK, Fries P, Singer W. (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*. Oct;2(10):704-16. Review.
7. Fano S, Behrens CJ, Heinemann U. (2007) Hypoxia suppresses kainate-induced gamma-oscillations in rat hippocampal slices. *Neuroreport*. Nov 19;18 (17):1827-31.
8. Fell J, Axmacher N. (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci*. Feb;12(2):105-18. doi: 10.1038/nrn2979. Review.
9. Forro T, Valenti O, Lasztocki B, Klausberger T. (2015) Temporal organization of GABAergic interneurons in the intermediate CA1 hippocampus during network oscillations. *Cereb Cortex*. May;25(5):1228-40. doi: 10.1093/cercor/bht316. Epub 2013 Nov 24.
10. Freeman WJ. (1968) Relations between unit activity and evoked potentials in prepyriform cortex of cats. *J Neurophysiol*. May; 31(3): 337-48.
11. Gloveli T, Dugladze T, Saha S, Monyer H, Heinemann U, Traub RD, Whittington MA, Buhl

- EH. (2005) Differential involvement of oriens/pyramidale interneurons in hippocampal network oscillations in vitro. *J Physiol.* Jan 1;562(Pt1):131-47. Epub 2004 Oct 14.
12. Hájos N, Katona I, Naiem SS, MacKie K, Ledent C, Mody I, Freund TF. (2000) Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci.* Sep;12(9):3239-49.
13. Hájos N, Pálhalmi J, Mann EO, Németh B, Paulsen O, Freund TF. (2004) Spike timing of distinct types of GABAergic interneuron during hippocampal gamma oscillations in vitro. *J Neurosci.* Oct 13;24(41):9127-37.
14. Hilscher MM, Nogueira I, Mikulovic S, Kullander K, Leão RN, Leão KE. (2019) ChRNA2-OLM interneurons display different membrane properties and h-current magnitude depending on dorsoventral location. *Hippocampus.* Dec;29(12):1224-1237. doi:10.1002/hipo.23134. Epub 2019 Jul 13
15. Kipiani E. (2009) OLM interneurons are transiently recruited into field gamma oscillations evoked by brief kainate pressure ejections onto area CA1 in mice hippocampal slices. *Georgian Med News.* Feb;(167):63-8.
16. Kipiani E. Characteristics of gamma oscillations induced by kainate pressure ejection on CA1 hippocampus of mice brain slices in submerged chambers. (2018) *Georgian Med News.* 2018 May;(278):158-162.
17. Klausberger T, Somogyi P. (2008) Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science.* Jul 4;321(5885):53-7. doi:10.1126/science.1149381. Review.
18. Klausberger T, Magill PJ, Márton LF, Roberts JD, Cobden PM, Buzsáki G, Somogyi P. (2006) Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature.* 2003 Feb 20; 421(6925): 844-8. Erratum in: *Nature.* Jun 15;441(7095): 902.
19. Leão RN, Mikulovic S, Leão KE, Munguba H, Gezelius H, Enjin A, Patra K, Eriksson A, Loew LM, Tort AB, Kullander K. (2012) OLM interneurons differentially modulate CA3 and entorhinal inputs to hippocampal CA1 neurons. *Nat Neurosci.* Nov;15(11):1524-30. doi: 10.1038/nn.3235. Epub 2012 Oct 7. PubMed [citation].
20. LeBeau FE, Towers SK, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. (2002) Fast network oscillations induced by potassium transients in the rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* Jul 1;542(Pt 1):167-79.
21. Lisman JE, Idiart MA. (1995) Storage of 7 ± 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science.* Mar 10;267(5203):1512-5.
22. Llinás R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. (1998) The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Nov 29;353(1377):1841-9. Review.
23. Maccaferri G, Roberts JD, Szucs P, Cottingham CA, Somogyi P. (2000) Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAergic neurons in rat hippocampus in

- vitro. *J Physiol.* Apr 1;524 Pt 1:91-116. Erratum in: *J Physiol* 2000 Nov 1;528(Pt 3):669.
24. Mann EO, Radcliffe CA, Paulsen O. (2005) Hippocampal gamma-frequency oscillations: from interneurons to pyramidal cells, and back. *J Physiol.* Jan 1;562(Pt 1):55-63. Epub 2004 Nov 11. Review.
25. Mann EO, Paulsen O. (2007) Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci.* Jul;30(7):343-9. Epub 2007 May 25. Review.
26. Mikulovic S, Restrepo CE, Hilscher MM, Kullander K, Leão RN. (2015) Novel markers for OLM interneurons in the hippocampus. *Front Cell Neurosci.* Jun 2; 9: 201. doi:10.3389/fncel.2015.00201. eCollection 2015. No abstract available.
27. Nyhus E, Curran T. (2010) Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev.* Jun; 34(7): 1023-35. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.014. Epub 2010 Jan 6. Review.
28. Singer W. (1993) Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol.* 55:349-74. Review.
29. Tort AB, Rotstein HG, Dugladze T, Gloveli T, Kopell NJ. (2007) On the formation of gamma-coherent cell assemblies by oriens lacunosum-moleculare interneurons in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Aug 14;104(33):13490-5. Epub 2007 Aug 6.
30. Uhlhaas PJ, Singer W. (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron.* Oct 5;52(1):155-68. Review.
31. Uhlhaas PJ, Pipa G, Neuenschwander S, Wibral M, Singer W. (2011) A new look at gamma? High- (>60 Hz) γ -band activity in cortical networks: function, mechanisms and impairment. *Prog Biophys Mol Biol.* Mar;105(1-2):14-28. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.10.004. Epub 2010 Oct 27.
32. Vreugdenhil M, Toescu EC. (2005) Age-dependent reduction of gamma oscillations in the mouse hippocampus in vitro. *Neuroscience.* 132(4):1151-7.
33. Wang XJ. (2010) Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):1195-268. doi: 10.1152/physrev.00035.2008. Review.
34. Whittington MA, Cunningham MO, LeBeau FE, Racca C, Traub RD. (2011) Multiple origins of the cortical γ rhythm. *Dev Neurobiol.* Jan 1; 71(1): 92-106. doi:10.1002/dneu.20814. Review.
35. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG. (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature.* Feb 16; 373(6515): 612-5.
36. Wójtowicz AM, van den Boom L, Chakrabarty A, Maggio N, Haq RU, Behrens CJ, Heinemann U. (2009) Monoamines block kainate- and carbachol-induced gamma-oscillations but augment stimulus-induced gamma-oscillations in rat hippocampus in vitro. *Hippocampus.* Mar; 19(3): 273-88. doi: 10.1002/hipo.20508.

ჰიპოკამპის გამა სიხშირის ოსცილაციების უჯრედული მექანიზმები

ეკატერინე ყიფიანი¹, მაია ბარბაქაძე^{1,2}, ზურაბ რ. ცეცხლაძე^{1,3}

¹სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

²ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, 0160.

³ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

*ელფოსტა: ekaterine.kipiani@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

გამა ოსცილაციები ცნობილია როგორც კოგნიტური რიტმები, რადგან მათი რეგისტრაცია ემთხვევა ისეთი კოგნიტური ფუნქციების შესრულებას როგორცაა მუშა და ეპიზოდური მეხსიერება, მეხსიერების კოდირება და გახსენება, სენსორული კავშირების ჩამოყალიბება და ყურადღების მობილიზება. კლასიკური შეხედულება პარვალბუმინის შემცველი პერისომატული კალათისებური ინტერნეირონების როლზე გამა სიხშირის ოსცილაციების მართვაში ვალიდურია ჰიპოკამპის CA3 უბნისთვის, თუმცა CA1 უბანში შესაძლოა განსხვავებული მდგომარეობა იყოს. საინტერესოა, რომ მედიალური განვლიური შემალღებიდან წარმოშობილი მხოლოდ აქსო-აქსონური უჯრედების მოქმედების პოტენციალების სიხშირე კი არ ემთხვევა CA1 უბანში მიმდინარე გამა ოსცილაციების რიტმს, არამედ კაუდალური განვლიური შემალღებიდან წარმოშობილი ტრილამინური და ე.წ სხვაგანპროექცირებადი (back-projecting) ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების სიხშირეც. როგორც აღმოჩნდა, ასევე ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური შრის უჯრედებს აქვთ წარმოშობის ორი დასაბამი და შესაძლოა მათი მოდულირება გამა სიხშირით. თანამედროვე ტექნოლოგიების გამოყენება და არსებული ცოდნისა და შეხედულებების გათვალისწინება შესაძლებელს გახდის კოგნიტური რიტმების მექანიზმის საფუძვლიან გამოკვლევას.

საკვანძო სიტყვები: გამა ოსცილაციები, ინტერნეირონები, ჰიპოკამპი, პერისომატული, ოლმ ინტერნეირონი.

Prevalence of somatic and dental diseases in the adult population of Tbilisi

T. Okropiridze^{1*}, B. Kmosteli¹, A. Leonidze¹, Kh. Tvildiani¹, M. Kalandadze¹, M. Merabishvili¹, G. Modebadze¹

¹Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114.

*Email: tamaraokropiridze@gmail.com

Abstract

Despite significant advances in oral health, dental diseases remain a topical and acute problem, especially in disadvantaged groups of the world population, both in developed and developing countries.

Keywords: Dental caries, periodontal diseases.

Introduction

The most common dental diseases are dental caries and inflammatory diseases of the periodontium, in the development of which the main etiological role is assigned to microbes, although these diseases are multifactorial in nature and many local and general factors affect their occurrence and development.

Dental caries is a chronic pathological process that manifests itself after the teeth are cut, undergoing demineralization of the hard tissues of the tooth (enamel, dentin, cement) and the formation of a further defect. The cause of the carious process is specific microbes in the dental plaque: Streptococcus Mutans and Lactobacillus, which ferment carbohydrates (sucrose, fructose, glucose) to form lactic acid in the plaque on the tooth surface [1-25].

Aim and objectives of the research

The aim of the study was to determine the frequency and prevalence of dental and somatic diseases in the adult population, to study their characteristics, taking into account socio-economic, hygienic, behavioral, medical-biological and other risk factors and to develop modern approaches to preventive measures based on these factors.

Oral diseases, in particular caries and periodontal diseases [1, 2, 3, 25, 26]. Is associated with many somatic diseases. Often they are the cause of a general disease or, conversely, a manifestation of this

disease in the oral cavity [1-26].

Research material and method

The age distribution of the adult population of Tbilisi is determined by people aged 20-85 +. The whole population was divided into 3 age groups: 20-44, 45-64, 65-74 and two sex groups - women and men.

The study was conducted at the University Dental Clinic of Geomed University, where 4600 patients were examined during one year of planned admission. The study was conducted by 2 experienced practitioners - dentist accompanied by 3 residents, who collected information according to the questionnaire provided by WHO [1-26].

Research Questionnaire

We conducted a sociological questionnaire for the study, which included questions to determine risk factors: social status and the presence of general diseases, people's attitudes towards oral hygiene habits (brushing teeth, use of dental floss and mouthwash) Easy fermentable sugar intake and dental activity of the population, tobacco smoking, consumption of meat, dairy and other products [1-26].

The oral cavity was examined under natural light using a dental mirror, dental probe, and periodontal probe (CPI) (to measure periodontal pockets).

Caries was diagnosed and registered using methods and criteria developed by WHO, and periodontal tissue examination included evaluation of the following parameters:

1. Plaque index - the presence or absence of visible plaque on any surface of the tooth

2. Stone index - the presence or absence of visible calculi around each tooth.

3. Depth of periodontal pockets - distance from the edge of the free gum to the base of the gingival cavity (measured in mm) [25-26]

4. Bleeding during probing - the presence or absence of bleeding when probing the gums around the tooth. [25 - 26]

Periodontal measurements were performed for Rumford index teeth 16, 21, 24, 36, 41, 44 including different groups of teeth [25-26]

The Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S), the Debris Index-Simplified (DI-S), and the Calculus Index Simplified (CI) were used to assess oral hygiene status. (S). To evaluate the indices, 6 (4 chewing and 2 frontal) tooth surfaces were examined 16 (17), 11, 26 (27), 36 (37), 31, 46 (47) [1-26].

Research Results

The prevalence of somatic diseases was distributed (Table 1) among the study contingent:

Table 1. Structure of somatic diseases

N	Type of disease	Number of patients	%
1	Gastrointestinal diseases	368	7,8
2	Cardiovascular diseases	304	6,4
3	Genitourinary diseases	46	1,0
4	Bone and joint diseases	46	1,0
5	Nervous system diseases	230	4,9
6	Other chronic diseases	3726	78,9

Examination results and conclusion

Research has shown that high prevalence of both caries and periodontal disease in the adult population. Particularly prominent are men over the age of 35, while young people are less prone to developing inflammation in periodontal tissues.

Despite the diversity of risk factors and their combined impact, we can conclude that the prevalence of inflammatory diseases of the periodontium is mostly associated with poor oral hygiene. Due to poor oral hygiene (Table 2), the inflammatory process from the gums progresses to other tissues of the periodontium, causing tooth decay, displacement, and eventual loss.

Obtained such a result in the study of oral hygiene

Table 2. Structure of oral hygiene

N	Oral hygiene status	Number of Patients	Frequency %
1	Good oral hygiene	920	18
2	Satisfactory oral hygiene	3266	63
3	1,7-2,5 Inadequate oral hygiene	506	10
4	2,6 ≥ Poor oral hygiene	414	9

Reviews to Improve Dental Status: Entities should be given recommendations:

1. Reduce free sugar intake.
2. Adhere to a balanced diet to prevent the development of caries and premature loss of teeth.
3. Frequent consumption of fruits and vegetables, which provides the body with minerals and vitamins and protects against the development of oral tumors.
4. Reduce and discontinue tobacco use to reduce the risk of developing oral tumors, periodontal disease.

5. Maintain proper oral hygiene, and timely oral rehabilitation, which includes all necessary therapeutic, orthopedic, surgical procedures and elimination of infectious foci in the oral cavity, as oral infection, especially chronic periodontal inflammation is an important factor in the development of such general diseases. Such as cardiovascular disease (infective endocarditis).
6. Maintaining a constant level of fluoride in the oral cavity. Supply of fluoride reservoirs for caries prevention. For the supply tooth tissue provides the use of fluoridated pastes, pads, frequent consumption of fluoride-containing foods (fish, green tea) Consumption of fluoridated water, salt, milk. Prolonged use of the optimal dose of fluoride reduces the risk of developing caries in children and adults.

Conclusion

Analysis of the study data showed that caries and periodontal disease were also highly correlated with the prevalence and intensity of somatic disease in the adult population.

References

1. Tsitaishvili L. Prevalence of dental diseases in the child population of Georgia.
2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ.* 2005; 83(9): 661–669
3. WHO|Oral health.www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs318/en/ - 31k
4. Oral and Dental Health – WHO|Regional Office for Africa. www.afro.who.int/.../dpc/non-communicable-diseases-managementndm/programme-components/oral-health.html.
5. Shinan Zhang, Juan Liu, Edward CM Lo and Chun-Hung Chu Dental and periodontal status of 12 years old Bulang children in china. *BMC Oral Health.* 2014; 14: 32.
6. Petersen P.E. Sociobehavioural risk factors in dental caries - International perspectives. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2005; 33: 274–279. doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00235.x [PubMed] [Cross Ref]
7. Dental Health: Relationship Between Dental Caries and Food Consumption. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl. 4): 64-71
8. Lingström P, van Houte J, Kashket S. Food starches and dental caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 366-80.
9. Riva Touger-Decker and Cor van Loveren Sugars and dental caries. 2003 American Society for Clinical Nutrition[PubMed]
10. Smedby B: Betydelsen av vissa faktorer för tandvårdskonsumtionen: en metodologisk studie baserad på en intervjuundersökning, *Socialmedicinsk tidskrifts skriftserie*, Volume 0346-6329. Stockholm; 1972: 37.
11. Holst D: Oral health equality during 30 years in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008, 36(4): 326–334.

12. Celeste RK, Nadanovsky P, Fritzell J: Trends in socioeconomic disparities in the utilization of dental care in Brazil and Sweden. *Scand J Public Health* 2011, 39(6): 640–648.
13. Sogi GM, Bhaskar DJ. Dental caries and Oral Hygiene Status of school children in Davangere related to their Socio - Economic levels: An Epidemiological study. *J Indian Soc Pedo Prev Dent*. December 2002; 20(4): 152–57. [PubMed]
14. Hobdell MH, Oliveira ER, Bautista R, Myburgh NG, Lalloo R, Narendran S, Johnson W, et al. Oral diseases and socio-economic status (SES) *British Dental Journal*. January. 25 2003; 194(2) [PubMed]
15. Denise MP, Spolidorio José F, Höfling Daniella, Moreira Janaina A, Rodrigues de O, Marcelo FG, Boriollo Edvaldo AR Rosa. Dental caries status in deciduous and permanent dentition of Brazilian children aged 6-8 years with a socioeconomic base. *Braz J Oral Sci*. January/March 2003;
16. Hallostén AL, Poulsen S, Koch G. *Ured Koch G, Poulsen S. U: Pedodonticja – klinički pristup*. Zagreb: Naklada “Slap”; 2005. Pedodontska oralna skrb - osvrti; pp. 15–20.
17. Beloica D, Vuličević ZR. *Ured Beloica D, et al. U: Preventivna stomatologija*. Beograd: Elit Medica; 2002. Socijalni i psihološki značaj oboljenja usta i zuba.
18. Petersen PE: The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003, 31(Suppl 1): 3–23.
19. Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AE, Groenhouf F, Geurts JJ: Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet* 1997, 349 (9066): 1655–1659.
20. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Nadanovsky P: Secular trends in socio-economic disparities in edentulism: USA, 1972–2001. *J Dent Res* 2007, 86(2): 131–136
21. WHO releases new report on global problem of oral diseases.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr15/en>
22. Nadia Khalifa, Patrick F. Allen, Neamat H. Abu-bakr and Manar E. Abdel-Rahman Factors associated with tooth loss and prosthodontic status among Sudanese Adults *Journal of Oral Science*, Vol. 54, No. 4, 303-312, 2012
23. Oral health. Fact sheet N°318, April 2012
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
24. Epidemiology and prevention of dental caries. Bánóczy J, Rugg-Gunn A. *Acta Med Acad*. 2013 Nov; 42(2): 105-7. doi: 10.5644/ama2006-124.78.
25. სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკა, თ. შიშნიაშვილი, გვ. 19.
26. თერაპიული სტომატოლოგია ე. ბოროვსკის რედაქციით, ავადობა, გვ. 32.

სომატურ და სტომატოლოგიურ დაავადებათა გავრცელება თბილისის ზრდასრულ მოსახლეობაში

თ. ოქროპირიძე¹, ბ. ქმოსტელი¹, ა. ლეონიძე¹, ხ. ტვილდიანი¹, მ. კალანდაძე¹, მ. მერაბიშვილი¹, გ. მოღებაძე¹

¹სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, საქართველო, 0114.

*ელფოსტა: tamaraokropiridze@gmail.com

აბსტრაქტი

პირის ღრუს ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი მიღწევების მიუხედავად, სტომატოლოგიური დაავადებები კვლავ აქტუალურ და მწვავე პრობლემად რჩება, განსაკუთრებით, მსოფლიოს მოსახლეობის არახელსაყრელ ჯგუფებში, როგორც განვითარებულ, ისე განვითარებად ქვეყნებში.

საკვანძო სიტყვები: კბილის კარიესი, პაროდონტის დაავადებები.

შესავალი

პრობლემა

პირის ღრუს ჯანმრთელობის სფეროში არსებული მნიშვნელოვანი წარმატებების მიუხედავად სტომატოლოგიური დაავადებები კვლავ აქტუალურ და მწვავე პრობლემად რჩება, განსაკუთრებით მსოფლიო პოპულაციის არაპრივილეგირებულ ჯგუფებში, როგორც განვითარებულ ისე განვითარებად ქვეყნებში.

სტომატოლოგიური დაავადებებიდან ყველაზე გავრცელებულია კბილის კარიესი და პაროდონტის ანთებადი დაავადებები, რომელთა განვითარებაში მთავარი ეტიოლოგიური როლი მიკრობს ენიჭება, თუმცა ეს დაავადებები მულტიფაქტორული ხასიათისაა და მათ წარმოქმნასა და განვითარებაზე მრავალი ადგილობრივი და ზოგადი ფაქტორი მოქმედებს.

კბილის კარიესი არის ქრონიკული პათოლოგიური პროცესი, რომელიც ვლინდება კბილების ამოჭრის შემდეგ, მიმდინარეობს კბილის მაგარი ქსოვილების (მინანქარი, დენტინი, ცემენტი) დემინერალიზაციით და შემდგომი დეფექტის წარმოქმნით. კარიესული პროცესის წარმოქმნის მიზეზია კბილის ნადების სპეციფიკური მიკრობები: Streptococcus Mutans და Lactobacillus რომლებიც ნახშირწყლების (საქაროზა, ფრუქტოზა, გლუკოზა) ფერმენტაციის შედეგად კბილის ზედაპირზე არსებულ ნადებში წარმოქმნიან რძემჟავას, ხდება მინანქრის ზედაპირზე pH-ის ლოკალური ცვლილებები, ირღვევა მინანქრის ორგანული მატრიქსი, რასაც მიყვავართ დემინერალიზაციის კერის წარმოქმნასთან.

კბილის კარიესი არის ქრონიკული პათოლოგიური პროცესი, რომელიც ვლინდება

კბილების ამოჭრის შემდეგ, მიმდინარეობს კბილის მაგარი ქსოვილების (მინანქარი, დენტინი, ცემენტი) დემინერალიზაციით და შემდგომი დეფექტის წარმოქმნით. კარიესული პროცესის წარმოქმნის მიზეზია კბილის ნადების სპეციფიკური მიკრობები: Streptococcus Mutans და Lactobacillus რომლებიც ნახშირწყლების (საქარობა, ფრუქტოზა, გლუკოზა) ფერმენტაციის შედეგად კბილის ზედაპირზე არსებულ ნადებში წარმოქმნიან რძემჟავას, ხდება მინანქრის ზედაპირზე pH-ის ლოკალური ცვლილებები, ირღვევა მინანქრის ორგანული მატრიქსი, რასაც მივყავართ დემინერალიზაციის კერის წარმოქმნასთან [1-25].

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოზრდილ მოსახლეობაში სტომატოლოგიურ და სომატურ დაავადებათა სიხშირისა და გავრცელების დადგენა, მათი თავისებურებების შესწავლა, სოციალურ-ეკონომიკური, ჰიგიენური, ქცევითი, მედიკო-ბიოლოგიური და ასევე სხვა რისკ-ფაქტორების გათვალისწინებით და ამ ფაქტორების საფუძველზე პრევენციული ღონისძიებების თანამედროვე მიდგომების ჩამოყალიბება.

პირის ღრუს დაავადებები, კერძოდ კი კარიესი და პაროდონტის დაავადებები [1, 2, 3, 25, 26]. დაკავშირებულია მრავალ სომატურ დაავადებასთან. ხშირად ისინი წარმოადგენენ ზოგადი დაავადების მიზეზს ან პირიქით ამ დაავადების პირის ღრუში გამოვლინებას [1-26].

კვლევის მასალა და მეთოდი

თბილისის ზრდასრული მოსახლეობის ასაკობრივი განაწილება 20-85+ წლის ასაკის ადამიანებით განისაზღვრება. მთელი პოპულაცია იქნა განაწილებული 3 ასაკობრივ ჯგუფად: 20-44, 45-64, 65-74 და ორ სქესობრივ ჯგუფად - ქალები და მამაკაცები. ორი ასაკობრივი ჯგუფი (320-44 და 65-74) შევარჩიეთ ჯანმო-ს რეკომენდაციების საფუძველზე როგორც ინდექსური ჯგუფები კბილებისა და პაროდონტის მდგომარეობის შეფასებისათვის, ხოლო კიდევ ერთი ასაკობრივი ჯგუფი წარმოადგენდა კვლევისათვის საინტერესო ჯგუფს მათი მნიშვნელოვანი პროცენტული წილით ზრდასრულ მოსახლეობაში: 34% (20-34წ) და 37% (45-64წ), მაშინ როდესაც 35-44 წლის ადამიანთა წილი 20% -ს შეადგენს, ხოლო 65-74წწ. ადამიანთა წილი 11% -ით განისაზღვრება.

კვლევა განხორციელდა უნივერსიტეტ გეომედის საუნივერსიტეტო სტომატოლოგიურ კლინიკაში, სადაც გეგმიური მიღებისას, ერთი წლის განმავლობაში გამოკვლეული იყო 4600 პაციენტი. კვლევას ატარებდა 2 გამოცდილი პრაქტიკოსი - ექიმი სტომატოლოგი, 3 რეზიდენტის თანხლებით, რომლებიც აგროვებდნენ ინფორმაციას ჯანმოს მიერ მოწოდებული კითხვარის შესაბამისად [1-26].

კვლევის კითხვარი

კვლევისთვის, ჩვენს მიერ შედგენილი იქნა სოციოლოგიური კითხვარი, რომელიც

მოიცავდა კითხვებს რისკ-ფაქტორების დასადგენად: სოციალური სტატუსი და ზოგადი დაავადებების არსებობა, ადამიანთა დამოკიდებულება პირის ღრუს ჰიგიენური ჩვევების მიმართ (კბილების გამოხეხვა, დენტალური ძათვისა და პირის ღრუს სავლების გამოყენება) ადვილად ფერმენტირებადი შაქრის მოხმარების ინტენსივობა, სტომატოლოგიური დახმარების ხელმისაწვდომობა და მოსახლეობის სტომატოლოგიური აქტივობა, თამბაქოს მოწევა, ხორცის, რძის და სხვა პროდუქტების მოხმარება.

ღრუს გამოკვლევა წარმოებდა ბუნებრივი განათების პირობებში სტომატოლოგიური სარკის, დენტალური ზონდის და პაროდონტალური ზონდის (CPI) გამოყენებით (პაროდონტალური ჯიბეების გასაზომად).

კარიესის დიაგნოსტიკა და აღრიცხვა მოხდა ჯანმო-ს მიერ შემუშავებული მეთოდების და კრიტერიუმების გამოყენებით, ხოლო პაროდონტის ქსოვილების გამოკვლევა მოიცავდა შემდეგი პარამეტრების შეფასებას:

1. ნადების ინდექსი - ხილული ნადების არსებობა ან არარსებობა კბილის ნებისმიერ ზედაპირზე;
2. ქვის ინდექსი - ხილული კალკულოზური ნადების არსებობა ან არარსებობა თითოეული კბილის გარშემო;
3. პაროდონტული ჯიბეების სიღრმე - მანძილი თავისუფალი ღრძილის კიდიდან კბილ-ღრძილოვანი ღარის ფუძემდე (გაზომილი მმ-ში);
4. ზონდირებისას სისხლდენა -სისხლდენის არსებობა ან არარსებობა კბილის გარშემო ღრძილის ზონდირებისას [25 - 26];

პაროდონტალური გაზომვები განხორციელდა რამფორდის ინდექსური კბილებისათვის 16, 21, 24, 36, 41, 44 მოიცავდა რა სხვადასხვა კბილთა ჯგუფს [25-26].

პირის ღრუს ჰიგიენური სტატუსის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა პირის ღრუს ჰიგიენური გამარტივებული ინდექსი (Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S)), ნადების გამარტივებული ინდექსი (Debris Index-Simplified(DI-S)), ქვის გამარტივებული ინდექსი (Calculus Index Simplified (CI-S)). ინდექსების შეფასებისათვის 6 (4 საღეჭი და 2 ფრონტალური) კბილის ზედაპირები იქნა გამოკვლეული 16(17), 11, 26(27), 36(37), 31, 46(47) [1-26].

კვლევის შედეგები

სომატურ დაავადებათა გავრცელება (ცხრ. 1) საკვლევ კონტიგენტში ასე განაწილდა:

ცხრილი 1. სომატურ დაავადებათა სტრუქტურა

N	დაავადების სახეობა	პაციენტების რაოდენობა	%
1	კუჭ-ნაწლავის დაავადებები	368	7,8
2	გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები	304	6,4

3	შარდ-სასქესო დაავადებები	46	1,0
4	ქვალ-სახსროვანი დაავადებები	46	1,0
5	ნერვული სისტემის დაავადებები	230	4,9
6	სხვა ქრონიკული დაავადებები	3726	78,9

ზრდასრულ პოპულაციაში, დაბალი ფინანსური მდგომარეობით, სხვადასხვა სომატური დაავადებების არსებობით და სტომატოლოგიური მომსახურებისა და პირის ღრუს ჰიგიენის მიმართ ნეგატიური დამოკიდებულებით ასაკოვანი ადამიანები უფრო მეტად რისკის ქვეშ არიან სტომატოლოგიური დაავადებების განვითარებისათვის და პირიქით, ახალგაზრდა ასაკი უფრო ნაკლებად მიდრეკილია კარიესის განვითარებისადმი პირის ღრუს მოვლის და ჰიგიენის მიმართ უფრო პოზიტიური დამოკიდებულების გამო.

მაღალია, როგორც კარიესის, ისე პაროდონტის დაავადებათა გავრცელება ზრდასრულ მოსახლეობაში. პაროდონტის დაავადებათა მხრივა 35 წელს გადაცილებული ადამიანები და მამაკაცები გამოირჩევიან, ხოლო ახალგაზრდები ნაკლებად მიდრეკილნი არიან პაროდონტის ქსოვილებში ანთების განვითარებისადმი.

მიუხედავად რისკ-ფაქტორების მრავალფეროვნებისა და მათი ერთობლივი ზემოქმედებისა, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პაროდონტის ანთებადი დაავადებების გავრცელება, უმეტესწილად, დაკავშირებულია პირის ღრუს მძიმე ჰიგიენურ მდგომარეობასთან. პირის ღრუს არასრულფასოვანი ჰიგიენის გამო ღრძილიდან დანყებული ანთებითი პროცესი პროგრესირდება პაროდონტის სხვა ქსოვილებში, იწვევს კბილების მორყევას, გადანაცვლებას და საბოლოოდ დაკარგვას.

პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობის კვლევისას (ცხრ. 2), ასეთი შედეგი მივიღეთ:

ცხრილი 2. პირის ღრუს მდგომარეობის სტრუქტურა

N	პირის ღრუს მდგომარეობა	პაციენტების რაოდენობა	სიხშირე %
1	პირის ღრუს კარგი ჰიგიენა	920	18
2	პირის ღრუს დამაკმაყოფილებელი ჰიგიენა	3266	63
3	1,7-2,5 პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჰიგიენა	506	10
4	2,6 \geq პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენა	414	9

სტომატოლოგიური სტატუსის გაუმჯობესების მიზნით რჩევები.

პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაციები:

1. თავისუფალი შაქრების მიღების შემცირება

2. ბალანსირებული დიეტის დაცვა, რათა თავიდან ავიცილოთ კარიესის განვითარება და კბილების ნაადრევად დაკარგვა.

3. ხილ-ბოსტნეულის ხშირი მოხმარება, რაც უზრუნველყოფს ორგანიზმს მინერალებითა და ვიტამინებით და დაიცავს პირის ღრუს სიმსივნეების განვითარებისაგან.

4. თამბაქოს მოხმარების შემცირება და შეწყვეტა, რათა შემცირდეს ორალური სიმსივნეების, პაროდონტის დაავადებათა განვითარების რისკი.

5. სათანადო პირის ღრუს ჰიგიენის დაცვა, და პირის ღრუს დროული სანაცია, რომელიც ითვალისწინებს ყველა საჭირო თერაპიული, ორთოპედიული, ქირურგიული პროცედურების ჩატარებას და ინფექციური კერების აღმოფხვრას პირის ღრუში, რადგან პირის ღრუს ინფექცია, განსაკუთრებით კი პაროდონტის ქრონიკული ანთება მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს ისეთი ზოგადი დაავადებების განვითარებისათვის, როგორცაა კარდიო-ვასკულარული დაავადებები (ინფექციური ენდოკარდიტი).

ფტორის მუდმივი დონის შენარჩუნებით პირის ღრუში. ფტორითწყალსატევების მომარაგება კარიესის პროფილაქტიკისათვის. მიწოდების კბილის ქსოვილისთვის კი უზრუნველყოფს ფტორირებული პასტების, სავლებების გამოყენება, ფტორის შემცველი საკვები პროდუქტების ხშირი მოხმარება (თევზი, მწვანე ჩაი) ფტორირებული წყლის, მარილის, რძის მოხმარება. ფტორის ოპტიმალური დოზის ხანგრძლივად გამოყენება ამცირებს კარიესის განვითარების რისკს ბავშვებსა და მოზრდილებში.

დასკვნა

კვლევის მონაცემების ანალიზმა გვიჩვენა კარიესის და პაროდონტის დაავადებათა, ასევე, მათთან კორელაციაში სომატურ დაავადებათა მაღალი გავრცელება და ზომიერი ინტენსივობა ზრდასრულ პოპულაციაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Tsitaishvili L. Prevalence of dental diseases in the child population of Georgia.
2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. Bull World Health Organ. 2005; 83(9): 661–669
3. WHO | Oral health. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs318/en/ - 31k
4. Oral and Dental Health - WHO | Regional Office for Africa. www.afro.who.int/.../dpc/non-communicable-diseases-managementndm/programme-components/oral-health.html.
5. Shinan Zhang, Juan Liu, Edward CM Lo and Chun-Hung Chu Dental and periodontal status of 12 year old Bulang children in china. BMC Oral Health. 2014; 14: 32.

6. Petersen P.E. Sociobehavioural risk factors in dental caries—International perspectives. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2005; 33:274–279. doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00235.x. [PubMed] [Cross Ref]
7. DENTAL HEALTH: RELATIONSHIP BETWEEN DENTAL CARIES AND FOOD CONSUMPTION *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl. 4):64-71
8. Lingström P, van Houte J, Kashket S. Food starches and dental caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 366-80.
9. Riva Touger-Decker and Cor van Loveren Sugars and dental caries. 2003 American Society for Clinical Nutrition[PubMed]
10. Smedby B: Betydelsen av vissa faktorer för tandvårdskonsumtionen: en metodologisk studie baserad på en intervjuundersökning, *Socialmedicinsk tidskrifts skriftserie, Volume 0346-6329.* Stockholm; 1972: 37.
11. Holst D: Oral health equality during 30 years in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008, 36(4): 326–334.
12. Celeste RK, Nadanovsky P, Fritzell J: Trends in socioeconomic disparities in the utilization of dental care in Brazil and Sweden. *Scand J Public Health* 2011, 39(6): 640–648.
13. Sogi GM, Bhaskar DJ. Dental caries and Oral Hygiene Status of school children in Davangere related to their Socio - Economic levels: An Epidemiological study. *J Indian Soc Pedo Prev Dent.* December 2002; 20(4): 152–57. [PubMed]
14. Hobdell MH, Oliveira ER, Bautista R, Myburgh NG, Lalloo R, Narendran S, Johnson W, et al. Oral diseases and socio-economic status (SES) *British Dental Journal.* January. 25 2003; 194(2) [PubMed]
15. Denise MP, Spolidorio José F, Höfling Daniella, Moreira Janaina A, Rodrigues de O, Marcelo FG, Boriollo Edvaldo AR Rosa. Dental caries status in deciduous and permanent dentition of Brazilian children aged 6-8 years with a socioeconomic base. *Braz J Oral Sci.* January/March 2003;
16. Hallostén AL, Poulsen S, Koch G. Ured Koch G, Poulsen S. U: Pedodonticja – klinički pristup. Zagreb: Naklada “Slap”; 2005. Pedodontska oralna skrb - osvrti; pp. 15–20.
17. Beloica D, Vuličević ZR. Ured Beloica D, et al. U: Preventivna stomatologija. Beograd: Elit Medica; 2002. Socijalni i psihološki značaj oboljenja usta i zuba.
18. Petersen PE: The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003, 31(Suppl 1): 3–23.
19. Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AE, Groenhouf F, Geurts JJ: Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet* 1997, 349(9066): 1655–1659.

20. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Nadanovsky P: Secular trends in socio-economic disparities in edentulism: USA, 1972–2001. *J Dent Res* 2007, 86(2): 131–136
21. WHO releases new report on global problem of oral diseases
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr15/en>
22. Nadia Khalifa, Patrick F. Allen, Neamat H. Abu-bakr and Manar E. Abdel-Rahman⁴ Factors associated with tooth loss and prosthodontic status among Sudanese adults *Journal of Oral Science*, Vol. 54, No. 4, 303-312, 2012
23. Oral health. Fact sheet N°318 April 2012
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
24. Epidemiology and prevention of dental caries. Bánóczy J, Rugg-Gunn A. *Acta Med Acad.* 2013 Nov; 42(2): 105-7. doi: 10.5644/ama2006-124.78.
25. სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკა, თ. შიშნიაშვილი, გვ. 19.
26. თერაპიული სტომატოლოგია, ე. ბოროვსკის რედაქციით, ავადობა, გვ. 32.

COVID-19 and innate immunity

Teimuraz Tavkhelidze

Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114.

Email: teimuraz.tavkhelidze@geomedi.edu.ge

Abstract

The human body fights many pathogens in the environment with different methods. One of them is immunity. There are innate and acquired immunities. The purpose of innate immunity is to maintain the body's own and biological individuality, to identify and destroy foreign substances and cells, including pathogenic bacteria and viruses, as well as tumor cells that have grown in the body. The innate immune response accomplishes this by means of myeloid lineage cells that have no strict specificity for antigens, do not elicit a clonal response, and have no memory for primary contact with a foreign agent. Acquired immunity has the ability to recognize and respond to individual antigens, characterized by a clonal response in which lymphoid cells are also involved. He has an immunological memory. The body responds to COVID-19 invasion with both innate and acquired immunity. This article reviews the innate immune response to the invasion of COVID-19 in the body.

Keywords: COVID-19, interferon, cytokines, coronavirus, immunity, RNA, PAMP, DAMP.

Introduction

The immune system is responsible for the implementation of immunity in the body, which exists in vertebrates and combines the organs and tissues that protect the body from disease, identifies and destroys pathogens (from viruses to parasitic worms), as well as tumor cells. However, sometimes the identification of pathogens is complicated due to their adaptation and evolutionary development in the host organism.

There are many ways to detect and eliminate foreign agents by the immune system in developed organisms. This process is called the immune response. All forms of immune response can be divided into congenital and acquired responses. The purpose of innate immunity is to maintain the body's own and biological individuality, to identify and destroy foreign substances and cells, including pathogenic bacteria and viruses, as well as tumor cells that have grown in the body. The organism accomplishes this by means of myeloid lineage cells that do not have strict specificity for antigens, do not elicit a clonal response, and have no memory for primary contact with a foreign agent. Acquired immunity even has the ability to recognize and respond to

individual antigens, characterized by a clonal response in which lymphoid cells are also involved. It is characterized by immunological memory. The main difference between them is that the acquired immunity is highly specific to a particular type of antigen and has the ability to destroy them quickly and efficiently upon repeated encounters.

Antigen

An immune response is triggered by a substance called an antigen. For example, people who have been exposed to chickenpox, measles, diphtheria, have lifelong immunity to these diseases. This is accomplished through immune antibodies and lymphocytes, their interaction with the antigen, its subsequent inactivation, and its elimination.

Antigens are divided into exogenous and endogenous based on their origin:

The exogenous antigens that make up most of the antigens are antigens of infectious-parasitic origin (viruses, rickettsiae, bacteria, parasites) and of non-infectious origin (proteins of foreign origin and protein-containing compounds, haptens, which are in the composition of dust, food, flower dust, some medicinal substances).

Endogenous antigens are Infectious and/or parasitic antigens (protein components of microbes "settled" in the tonsils, intestines, oral mucosa, and respiratory tract) and non-infectious antigens, which are produced when the body's own proteins are damaged as well as tumors.

Congenital immune system

In vertebrates (e.g., humans) the immune system is made up of many types of proteins, cells, organs, and tissues, the relationship between which is complex and dynamic. Because of such a sophisticated immune response, the vertebrate immune system adapts over time, creating immunological memory and allowing the body to effectively defend itself against specific foreign substances or cells. The basis of vaccination is based on this principle.

The innate immune system is evolutionarily much older than the acquired immune system and is present in all species of plants and animals [1]. Compared to an acquired immune system, the innate immune system is activated more rapidly at the first appearance of a pathogen but detects the pathogen with less accuracy. It responds not to specific antigens, but to certain classes of pathogenic

antigens that characterize pathogenic organisms (bacterial cell wall polysaccharides, double-

stranded RNA of some viruses, etc.).

Congenital immunity has cellular (natural killers, phagocytes, granulocytes, minor subpopulations of T and B lymphocytes) and humoral (lysozyme, interferons, complement

system, inflammatory mediators) components. The local nonspecific immune response is otherwise called inflammation.

The main functions of the innate immune response in vertebrates are: Attraction of immune system cells to the site of pathogen penetration by the production of chemical factors, including specific chemical mediators, and cytokines; Activate the components of the complement system; Detection and destruction of foreign bodies in organs and tissues by leukocytes; Activation of the acquired immune system during the antigen presentation process.

The immune system of humans and other vertebrates is a complex of organs and cells that can perform immunological functions. First of all, the immune response is carried out by leukocytes. Most of the cells of the immune system originate in hematopoietic tissues. In adults, the development of most of these cells begins in the bone marrow. Only T-lymphocytes differentiate into the thymus (mammary gland). Mature cells accumulate in lymphoid organs and near the borders of the body's environment, near the skin or mucous membranes.

The immune system protects the body from infection on several levels, with the specificity of protection increased with each level. These levels are:

Level 1 - Physical barriers that prevent infections (bacteria and viruses) from entering the body. If the pathogen crosses these barriers, then the next level will try to protect the organism;

Level 2 is the innate immune system. It is found in all plants and animals. When pathogens override innate immune mechanisms as well, the next level of protection will be involved in vertebrates;

Level 3 is the acquired immune system. This part of the immune system adapts its response to the infectious process to improve the detection of foreign biological material. Such an improved response is maintained in the form of immunological memory even after pathogen destruction. This allows the acquired immune mechanisms to respond more quickly and vigorously with each subsequent appearance of the same pathogen.

The complement system plays an important role in the immune response. It is a biochemical cascade that attacks the membrane of cells of foreign origin. The complement system contains more than 20 different proteins. This is the main component of humoral innate immune response. There are many types of complement systems, including in invertebrates.

In humans, this mechanism is activated by binding to complement proteins on carbohydrates

on the surface of microbial cells or on antibodies attached to these microbes (the second case illustrates the relationship between the mechanisms of innate and acquired immunity). The signal from the complement attached to the cell membrane elicits rapid reactions aimed at

destroying that cell. The rate of such reactions is due to the sequential proteolytic enhancement of complement molecules, which in themselves are proteases (proteolytic enzymes of the hydrolase class). Once complement proteins attach to the microorganism, their proteolytic action is released, which in turn activates other proteases in the complement system, and so on. Thus, a cascading reaction is generated that amplifies the initial signal. The cascade produces peptides that attract immune cells, enhance vascular ionization, and opsonize the cell surface (adsorbable antibodies and complement factor), which are labeled for destruction.

Blood-forming elements play an important role in the immune system.

Leukocytes are the main cells in both innate (granulocytes and macrophages) and acquired (primarily lymphocytes) immunity. In addition, their actions are closely related to each other.

Natural killers are large lymphocytes that have cytotoxicity to tumor and viral cells. Today these cells are considered as a separate group of lymphocytes. They are formed as a result of the differentiation of lymphoblasts in the bone marrow. They are transformed into killers in different tissues and organs (lymph nodes, spleen, liver, intestines, thymus, uterus, etc.), where they turn into natural killers of different variants. Natural killers are so-called because they, unlike T-lymphocyte killers, are ready to kill without examining a foreign cell, immediately. The mechanism of action of natural killers is the same as that of T-killers: both killers carry in their heads the same granules in which the toxic substance is placed. The NK-cell closely contacts the sacrificial cell and releases a toxic substance into it that kills it. Natural killers are protected from this poison.

Congenital immune response phagocytes (macrophages, neutrophils, dendritic cells), proliferative cells, basophils, eosinophils, and natural killers detect and destroy foreign particles through phagocytosis (absorption and intracellular digestion). Congenital immune cells are important mediators in the activation of acquired immune mechanisms.

COVID-19

Coronaviruses have become relevant today. They are difficult to fight because they change and become quite virulent when they enter the host. Some strains of coronavirus of zoonotic origin, such as coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV), coronavirus of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and New Coronavirus (SARS-CoV-2), pose a high risk to human health. The first SARS-CoV explosion occurred in 2003 [2].

Coronavirus disease-2019 (Coronavirus disease-2019 - COVID-19) is a highly contagious serious respiratory disease caused by SARS-CoV-2 and first detected in Wuhan, China in December 2019. SARS-CoV-2 spread rapidly around the world, and the World Health Organization declared a pandemic of SARS-CoV-2 on March 11, 2020 [3]. The COVID-19 pandemic has

dramatically changed people's lifestyles, put great pressure on the existing medical care system, and has become a huge social and economic burden. The presence of multiple coronaviruses in bats, including SARS-associated CoVs, and the sporadic crossing of coronaviruses on the human species barrier, suggests that cases of zoonotic transmission may occur in the future. Therefore, it is urgent to find a solution to control the COVID-19 pandemic, as well as potential similar pandemics in the future, especially for the prevention of viral spread and treatment of viral diseases. Understanding the mechanisms of interaction with the coronavirus host is crucial for the development of effective vaccines and therapies [2]. Coronaviruses belong to the Orthocoronavirinae subfamily of the Coronaviridae family. Orthocoronavirinae subtype viruses can be divided into four genera: alpha-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus, and delta-coronavirus [3]. Among these viruses, four of the seven strains of alpha- and beta-coronaviruses (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) are known to cause mild upper respiratory symptoms in humans, commonly recognized as seasonal colds [3]. In contrast, the other three strains (SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2) transmitted by zoonotic transmission can cause severe respiratory symptoms with unique pathogenesis, including severe lymphopenia and extensive pneumonia caused by antiviral reactions [4].

Coronaviruses are RNA-membrane viruses that have the largest viral RNA. Upon infection with the coronavirus, the virus's life cycle begins by binding to the virus spike protein S at the target cell surface receptors, causing the virus to fuse with the target cell [5]. During the intracellular viral life cycle, the genomic RNA of the coronavirus is not coated with the nucleocapsid (N) protein, causing the translation of two open reading frames. Open reading frames (ORFs) produce two major polyproteins, pp1a and pp1ab, which are then cleaved by viral proteases encoded by nonstructural protein 3 (Nsp3), a papain-like protease, and Nsp5 (3C Protease-like) genes to produce functional non-structural proteins (Nsp1-Nsp16) [6]. The viral replication and transcription complex (RTC) generated by Nsp2-Nsp16 additionally promotes viral genomic RNA replication and subgenomic mRNA transcription. Among these proteins, Nsp3, Nsp4, and Nsp6 are involved in the formation of double-membrane vesicles (DMVs), along with two other replications of viral organs, namely convoluted membranes (CMs) and small open double membranes (DMS). Which provide replication of viral genomic RNA and subgenomic RNA of the protective microenvironment [7]. Nsp7 and Nsp8 are two RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) cofactors that are present with RNA-modified enzymes in Nsp12 [8] and Nsp13-Nsp16 to facilitate viral RNA synthesis and modification. [9]. It is noteworthy that the 3'–5' exonucleases present in Nsp14 performs the function of RNA proofreading during RNA synthesis [10]. In the viral life cycle, the RNA defense mechanism is formed by Nsp10 (cofactor), Nsp13 (RNA 5' triphosphatase activity), Nsp14 (N7-methyltransferase activity), and Nsp16 (2'-O-methyltransferase activity). However, their mechanism is still unclear [11,12,13].

Immediate cellular response to the invasion of pathogens is crucial to maintain cell homeostasis and survival of the living organism. Host responses are turned on by embryonic line-derived cellular receptors known as Pattern Recognition Receptors (PRRs), which detect specific samples of "non-self" and "foreign" molecules called Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) and Danger-Associated Molecular Patterns" (DAMPs). In mammals, activation of PRRs by activation of PAMPs or DAMPs activates innate immune responses and generates multiple IFNs and pre-inflammatory cytokines. Various PRRs have emerged in recent decades, such as Toll-like receptors (TLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) receptors (NLRs), and C-type lectin (CLRs), AIM2-like receptors (ALR), cyclic GMP-AMP synthesis (cGAS), and retinoic acid-induced gene I (RIG-I) -like receptors (RLRs) [14,15,16,17,18]. Among these receptors, TLR and RLR are the two major receptors responsible for detecting RNA virus infection and launching interferon antiviral programs [1].

Detection of viruses by the host's innate immune system rapidly initiates the production of interferon, which leads to the expression of hundreds of immune serum globulin (ISG) and subsequent antiviral responses. Subsequently, the produced interferons and cytokines coordinate timely and balanced early immune responses, further provoking the host's immune responses, which in addition trigger host antiviral defense programs by locating several types of immune cells at the sites of viral infection [19].

Interferon-induced transmembrane (IFITM) proteins have been reported to block the fusion of virus membranes with cell membranes [20] or inhibit intracellular transport of virus-containing particles [21, 22].

Conclusions

The coronavirus pandemic is very important. These coronaviruses have distinct characteristics related to their virulence and pathogenicity. First, all three highly pathogenic coronaviruses are zoonotic and originate from bats or lizards [23]. Thus, our immune system is "naive" and not prepared for a "never seen" occupant. Secondly, as we have discussed, coronaviruses have many mechanisms that target a variety of innate immune responses to avoid host antiviral defense programs. Untimely and inadequate congenital immunity activation can lead to the multiplication of viruses, which is directly related to the severity of the disease and mortality. Finally, coronaviruses can cause elevated levels of circulating inflammation prior to cytokines and chemokines by the host's uncontrolled immune responses - "Cytokine Storm" [1].

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is characterized by severe respiratory syndrome caused by a significant effective immune response of the host organism and a devastating effect on immune dysregulation. The term "cytokine release syndrome" was coined. Cytokine Storm and Cytokine Release Syndrome are life-threatening systemic inflammatory syndromes involving elevated

levels of cytokines and hyperactivity of immune cells, which can be caused by a variety of treatments, pathogens, tumors, autoimmune and monogenic conditions.

The cytokine storm was formerly called the flu-like syndrome that develops after systemic infections such as sepsis, as well as after immunotherapy that forces alveolar macrophages to produce excessive amounts of cytokines, resulting in a cytokine storm. It is thought that the increased immune response led to increased lethality during the 1918-1919 pandemic.

One of the earliest targeted methods of treating cytokine storms is the use of a monoclonal antibody against interleukin-6 tocilizumab receptors developed in the 1990s to treat idiopathic multicenter castleman disease. Many other disorders (sepsis, primary and secondary hemophagocytic lymphohistocytosis, autoimmune disorders, and Covid-19) have been reported, which are the cause of cytokine storm and whose treatment requires the use of immune therapy [24].

References:

1. Charles Janeway et al. Immunobiology; Fifth Edition (неопр.). — New York and London: Garland Science (англ.). 2001. — ISBN 0-8153-4101-6.
2. Yusuke Kasuga et al. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Experimental & Molecular Medicine* 53, pages 723–736 (2021).
3. Fung, T. S. & Liu, D. X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* **73**, 529–557 (2019).
4. Tse, L. V., Meganck, R. M., Graham, R. L. & Baric, R. S. The current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses. *Front. Microbiol.* **11**, 658 (2020).
5. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* **3**, 237–261 (2016).
6. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* **84**, 2305–2315 (2003).
7. Angelini, M. M., Akhlaghpour, M., Neuman, B. W. & Buchmeier, M. J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio* <https://doi.org/10.1128/mBio.00524-13> (2013).
8. Subissi, L. et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, E3900–E3909 (2014).
9. Snijder, E. J., Decroly, E. & Ziebuhr, J. The nonstructural proteins directing coronavirus rna synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* **96**, 59–126 (2016).
10. Eckerle, L. D., Lu, X., Sperry, S. M., Choi, L. & Denison, M. R. High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in Nsp14 exoribonuclease mutants. *J. Virol.* **81**, 12135–12144

- (2007).
11. Ivanov, K. A. & Ziebuhr, J. Human coronavirus 229E nonstructural protein 13: characterization of duplex-unwinding, nucleoside triphosphatase, and RNA 5'-triphosphatase activities. *J. Virol.* 78, 7833–7838 (2004).
 12. Chen, Y. et al. Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by Nsp16/Nsp10 protein complex. *PLoS Pathog.* 7, e1002294 (2011).
 13. Chen, Y. et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein Nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 3484–3489 (2009).
 14. Takeuchi, O. & Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820 (2010).
 15. Krieg, A. M. AIMing 2 defend against intracellular pathogens. *Nat. Immunol.* 11, 367–369 (2010).
 16. Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X. & Chen, Z. J. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 339, 786–791 (2013).
 17. Yoneyama, M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 5, 730–737 (2004).
 18. Geijtenbeek, T. B. & Gringhuis, S. I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 465–479 (2009).
 19. Iwasaki, A. & Medzhitov, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 16, 343–353 (2015).
 20. Li, K. et al. IFITM proteins restrict viral membrane hemifusion. *PLoS Pathog.* 9, e1003124 (2013).
 21. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315 (2003).
 22. Spence, J. S. et al. IFITM3 directly engages and shuttles incoming virus particles to lysosomes. *Nat. Chem. Biol.* 15, 259–268 (2019).
 23. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450–452 (2020).
 24. Fajgenbaum, D. C. & June, C. H. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 383, 2255–2273 (2020).

COVID-19 და თანდაყოლილი იმუნიტეტი

თავხელიძე თ.

სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

ელფოსტა: teimuraz.tavkhelidze@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

ორგანიზმი გარემოში არსებულ მრავალ პათოგენებს სხვადასხვა მეთოდებით ებრძვის. მათ შორის ერთ-ერთი იმუნიტეტია. არსებობს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტი. თანდაყოლილი იმუნიტეტის დანიშნულებაა სხეულს შეუნარჩუნოს საკუთარი და ბიოლოგიური ინდივიდუალობა, უცხო ნივთიერებებისა და უჯრედების (მათ შორის პათოგენური ბაქტერიების და ვირუსების, აგრეთვე საკუთარ ორგანიზმში აღმოცენებული სიმსივნური უჯრედების) ამოცნობა და განადგურება. ორგანიზმი ამას ახორციელებს მიელოიდური რიგის უჯრედების საშუალებით, რომლებსაც არ გააჩნიათ ანტიგენების მიმართ მკაცრი სპეციფიურობა, არ იწვევენ კლონურ პასუხს, არ გააჩნიათ უცხო აგენტთან პირველადი კონტაქტის მიმართ მახსოვრობა. შეძენილ იმუნიტეტს აქვს უნარი ამოიცნოს და უპასუხოს ინდივიდუალურ ანტიგენებს, ახასიათებს კლონური პასუხი, რომელშიც ასევე მონაწილეობენ ლიმფოციდური უჯრედები. მას აქვს იმუნოლოგიური მემორიზაცია.

COVID-19 -ის შეჭრაზე ორგანიზმი პასუხობს, როგორც თანდაყოლილი, ისე შეძენილი იმუნიტეტით. წინამდებარე სტატიაში მიმოხილულია თანდაყოლილი იმუნიტეტის რეაქცია ორგანიზმში COVID-19 -ის შეჭრაზე.

საკვანძო სიტყვები: COVID-19, ინტერფერონი, ციტოკინები, კორონავირუსი, იმუნიტეტი, რნმ, PAMP, DAMP.

შესავალი

ორგანიზმში იმუნიტეტის განხორციელებაზე პასუხისმგებელია იმუნური სისტემა, რომელიც არსებობს ხერხემლიანებში და აერთიანებს ორგანოებსა და ქსოვილებს, რომლებიც ორგანიზმს იცავენ დაავადებებისგან, ახდენს პათოგენების (ვირუსებიდან პარაზიტულ ჭიებამდე), აგრეთვე სიმსივნური უჯრედების იდენტიფიცირებას და განადგურებას. თუმცა, ზოგჯერ პათოგენების ამოცნობა გართულებულია მასპინძელ ორგანიზმში მათი ადაპტაციისა და ევოლუციური განვითარების გამო.

განვითარებული ორგანიზმების იმუნურ სისტემაში უცხო აგენტების გამოვლენისა და მოცილების (ელიმინაციის) მრავალი გზა არსებობს. ამ პროცესს ეწოდება იმუნური რეაქცია.

იმუნური რეაქციის ყველა ფორმა შეიძლება გაიყოს თანდაყოლილ და შეძენილ რეაქციებად. თანდაყოლილი იმუნიტეტის დანიშნულებაა სხეულს შეუნარჩუნოს საკუთარი

და ბიოლოგიური ინდივიდუალობა, უცხო ნივთიერებებისა და უჯრედების (მათ შორის პათოგენური ბაქტერიების და ვირუსების, აგრეთვე საკუთარ ორგანიზმში აღმოცენებული სიმსივნური უჯრედების) ამოცნობა და განადგურება. ორგანიზმში ამას ახორციელებს მიელოიდური რიგის უჯრედების საშუალებით, რომლებსაც არ გააჩნიათ ანტიგენების მიმართ მკაცრი სპეციფიკურობა, არ ინვევენ კლონურ პასუხს, არ გააჩნიათ უცხო აგენტთან პირველადი კონტაქტის მიმართ მახსოვრობა. შექმნილ იმუნიტეტს კი აქვს უნარი ამოიცნოს და უპასუხოს ინდივიდუალურ ანტიგენებს, ახასიათებს კლონური პასუხი, რომელშიც ასევე მონაწილეობენ ლიმფოციდური უჯრედები. მას აქვს იმუნოლოგიური მეხსიერება. მათ შორის მთავარი განსხვავება ისაა, რომ შექმნილი იმუნიტეტი უაღრესად სპეციფიურია ანტიგენების კონკრეტული ტიპის მიმართ და საშუალება აქვს სწრაფად და ეფექტურად განადგუროს ისინი განმეორებითი შეხვედრისას.

ანტიგენი

იმუნურ რეაქციას ინვევს ნივთიერება, რომელსაც ეწოდება ანტიგენი. მაგალითად, ადამიანებს, რომლებსაც გადატანილი აქვთ ჩუტყვავილა, წითელა, დიფტერია, ამ დაავადებების მიმართ აქვთ იმუნიტეტი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეს ხორციელდება იმუნური ანტისხეულების და ლიმფოციტების საშუალებით, მათი ურთიერთობით ანტიგენტან, შემდგომში მისი ინაქტივაციით და ელიმინაციით (მოშორებით).

წარმოშობის მიხედვით ანტიგენები იყოფიან ეგზოგენურებად და ენდოგენურებად.

ეგზოგენური ანტიგენები, რომლებიც შეადგენენ ანტიგენების უმეტეს ნაწილს არიან:

- ინფექციურ-პარაზიტული წარმოშობის ანტიგენები (ვირუსები, რიკეტსიები, ბაქტერიები, პარაზიტები);
- არაინფექციური წარმოშობის ანტიგენები (უცხო წარმოშობის ცილები და ცილის შემცველი ნაერთები, ჰაპტენები, რომლებიც არიან მტვერის, საკვები პროდუქტების, ყვავილების მტვერის, ზოგი სამკურნალო ნივთიერების შემადგენლობაში).

ენდოგენური ანტიგენებია:

- ინფექციური და/ან პარაზიტული ანტიგენები (ნუბურებში, ნაწლავებში, პირის ღრუს ლორწოვანში, სასუნთქ გზებში „ჩასახლებული“ მიკრობების ცილოვანი კომპონენტები);
- არაინფექციური ანტიგენები, რომლებიც წარმოიქმნიან ორგანიზმის საკუთარი ცილების დაზიანებისას, სიმსივნეები.

თანდაყოლილი იმუნური სისტემა

იმუნური სისტემა ხერხემლიანებში (მაგალითად, ადამიანებში) შედგება მრავალი სახის ცილებისგან, უჯრედებისგან, ორგანოებისგან და ქსოვილებისგან, რომელთა შორის

ერთიერთობა რთული და დინამიურია. ასეთი დახვეწილი იმუნური რეაქციის წყალობით, ხერხემლიანთა იმუნური სისტემა დროთა განმავლობაში ადაპტირდება და კონკრეტული უცხო ნივთიერებების ან უჯრედების ამოცნობა უფრო უადვილდება. ადაპტაციის პროცესში იქმნება იმუნოლოგიური მეხსიერება, რაც საშუალებას იძლევა უფრო ეფექტურად იყოს დაცული ორგანიზმი ამ პათოგენებთან განმეორებითი შეხვედრისას. შეძენილი იმუნიტეტის სწორედ ეს ტიპი წარმოადგენს ვაქცინაციის მეთოდის საფუძველს.

თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა ევოლუციურად ბევრად უფრო ძველია ვიდრე შეძენილი იმუნიტეტის სისტემა და წარმოადგენილია მცენარეებისა და ცხოველების ყველა სახეობაში [1]. შეძენილი იმუნიტეტის სისტემასთან შედარებით, თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა პათოგენის პირველი გამოჩენისას აქტიურდება უფრო სწრაფად, მაგრამ პათოგენს ამოიცნობს ნაკლები სიზუსტით. ის რეაგირებს არა კონკრეტულ სპეციფიკურ ანტიგენებზე, არამედ პათოგენური ანტიგენების გარკვეულ კლასებზე, რომლებიც ახასიათებთ პათოგენურ ორგანიზმებს (ბაქტერიული უჯრედის კედლის პოლისაქარიდები, ზოგიერთი ვირუსის ორჯაჭვიანი რნმ და სხვა).

თანდაყოლილ იმუნიტეტს აქვს უჯრედული (ბუნებრივი კილელები, ფაგოციტები, გრანულოციტები, T და B ლიმფოციტების მინორული სუბპოპულაციები) და ჰუმორული (ლიზოციმი, ინტერფერონები, კომპლემენტის სისტემა, ანთების მედიატორები) კომპონენტები. ადგილობრივ არასპეციფიკურ იმუნურ პასუხს სხვაგვარად ანთებას უწოდებენ.

ხერხემლიანებში თანდაყოლილი იმუნური სისტემის ძირითადი ფუნქციებია:

- იმუნური სისტემის უჯრედების მოზიდვა პათოგენის შეღწევის უბანში ქიმიური

ფაქტორების პროდუქციებით, მათ შორის სპეციფიკური ქიმიური მედიატორების, ციტოკინების ჩათვლით;

- კომპლემენტის სისტემის კომპონენტების გააქტიურება;
- ლეიკოციტების საშუალებით ორგანოებსა და ქსოვილებს უცხო სხეულების გამოვლენა და განადგურება;
- შეძენილი იმუნიტეტის სისტემის გააქტიურება ანტიგენის პრეზენტაციის პროცესში.

ადამიანის და სხვა ხერხემლიანთა იმუნური სისტემა არის ორგანოებისა და უჯრედების კომპლექსი, რომელსაც შეუძლია განახორციელონ იმუნოლოგიური ფუნქციები. უპირველეს ყოვლისა, იმუნური პასუხი ხორციელდება ლეიკოციტების მიერ. იმუნური სისტემის უჯრედების უმეტესობის წარმოშობა ხდება სისხლმზად ქსოვილებში. მოზრდილებში, ამ უჯრედების უმეტესი ნაწილის განვითარება იწყება ძვლის ტვინში. მხოლოდ T-ლიმფოციტები დიფერენცირდებიან თიმუსში (მკერდუკანა ჯირკვალში). მომნიშვნელო უჯრედები სახლდებიან ლიმფოიდურ ორგანოებში და ორგანიზმის გარემოს საზღვრებთან, კანთან ახლოს ან ლორწოვან გარსებში.

იმუნური სისტემა ინფექციისგან სხეულს რამდენიმე დონეზე იცავს, ამასთან დაცვის სპეციფიურობა თითოეულ დონეზე მატულობს. ეს დონეებია:

- პირველი დონე - ფიზიკური ბარიერები, რომლებიც ხელს უშლიან ინფექციის გამომწვევების (ბაქტერიების და ვირუსების) ორგანიზმში შეღწევას. თუ პათოგენი გადალახავს ამ ბარიერებს, მაშინ მასზე ზემოქმედებას გახორციელებს შემდეგი დონე;
- მეორე დონე თანდაყოლილი იმუნური სისტემაა. ის გვხვდება ყველა მცენარეში და ცხოველში. იმ შემთხვევაში, როდესაც პათოგენები გადალახავენ თანდაყოლილ იმუნურ მექანიზმებსაც, ხერხემლიანებში ჩაერთვება დაცვის შემდეგი დონე;
- მესამე დონე შეძენილი იმუნური სისტემაა. იმუნური სისტემის ეს ნაწილი თავისი რეაქციის ადაპტაციას ახდენს ინფექციურ პროცესში, უცხო ბიოლოგიური მასალის ამოცნობის გასაუმჯობესებლად. ასეთი გაუმჯობესებული პასუხი შენარჩუნებულია პათოგენის განადგურების შემდეგაც იმუნოლოგიური მეხსიერების ფორმით. ეს საშუალებას აძლევს შეძენილი იმუნიტეტის მექანიზმებს უფრო სწრაფი და ძლიერი რეაგირება მოახდინონ იგივე პათოგენის ყოველი შემდგომი გამოჩენისას.

იმუნურ მოქმედებებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კომპლემენტის სისტემა. ის წარმოადგენს ბიოქიმიურ კასკადს, რომელიც უტევს უცხო წარმოშობის უჯრედების მემბრანას. კომპლემენტი მოიცავს 20-ზე მეტ სხვადასხვა ცილას. ის არის თანდაყოლილი იმუნური პასუხის ძირითადი ჰუმორული კომპონენტი. კომპლემენტის სისტემა ბევრ სახეობას გააჩნია, მათ შორის მრავალ უხერხემლოსაც.

ადამიანებში, ეს მექანიზმი აქტიურდება მიკრობული უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ნახშირწყლებზე ან ამ მიკრობებზე დამაგრებულ ანტისხეულებზე კომპლემენტის ცილების მიერთებით (მეორე შემთხვევა ასახავს ურთიერთკავშირს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტების მექანიზმებს შორის). უჯრედის მემბრანზე მიმაგრებული კომპლემენტიდან გამოსული სიგნალი იწვევს სწრაფ რეაქციებს, რომლებიც მიმართულია ამ უჯრედის განადგურებაზე. ამგვარი რეაქციების სიჩქარე განპირობებულია კომპლემენტის მოლეკულების თანმიმდევრული პროტეოლიზური გაძლიერებით, რომლებიც თავისთავად პროტეაზებს (ჰიდროლაზების კლასის პროტეოლიზურ ფერმენტებს) წარმოადგენენ. მას შემდეგ, რაც კომპლემენტის ცილები მიუერთდებიან მიკროორგანიზმს, გაიშვება მათი პროტეოლიზური მოქმედება, რაც, თავის მხრივ, აქტიურებს კომპლემენტის სისტემის სხვა პროტეაზებს და ა.შ. ამრიგად, წარმოიშობა კასკადური რეაქცია, რომელიც აძლიერებს საწყის სიგნალს მართვადი დადებითი უკუკავშირის საშუალებით. კასკადის შედეგად წარმოიქმნება პეპტიდები, რომლებიც იზიდავენ იმუნურ უჯრედებს, აძლიერებენ სისხლძარღვთა უონვალობას და ახდენენ უჯრედების ზედაპირის ოპსონიზაციას (ანტისხეულების და კომპლემენტის ფაქტორის ადსორბციას), რაც ფაქტიურად მათი მონიშვნაა გასადგურებლად. გარდა ამისა, უჯრედის ზედაპირზე კომპლემენტის

ფაქტორების არსებობა, ციტოპლაზმული მემბრანის დაშლის შედეგად იწვევს მის განადგურებას.

იმუნურ სისტემაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სისხლის ფორმიანი ელემენტები. ლეიკოციტები წარმოადგენენ ძირითად უჯრედებს, როგორც თანდაყოლილ (გრანულოციტები და მაკროფაგები), ისე შეძენილ (ჰირველ რიგში, ლიმფოციტები) იმუნიტეტში. ამასთანავე, მათი მოქმედებები მჭიდრო კავშირშია ერთმანეთთან.

ნატურალური კილერები დიდი ლიმფოციტებია, რომლებსაც გააჩნია ციტოტოქსიურობა სიმსივნური და ვირუსული უჯრედებისადმი. დღეისათვის ამ უჯრედებს განიხილავენ, როგორც ლიმფოციტების ცალკე ჯგუფს. ისინი ფორმირდებიან ლიმფობლასტების დიფერენცირების შედეგად ძვლის ტვინში. მათი გარდაქმნა კილერებად ხდება სხვადასხვა ქსოვილებში და ორგანოებში (ლიმფური კვანძები, ელენთა, ღვიძლი, ნაწლავები, თიმუსი, საშვილოსნო და სხვა), სადაც ისინი გადიქცევიან სხვადასხვა ვარიანტის ნატურალურ კილერებად. ნატურალურ კილერებს მათ ასე უწოდებენ, იმის გამო, რომ ისინი T-ლიმფოციტ-კილერებისგან განსხვავებით, მზად არიან მკვლევლობისთვის უცხო უჯრედის შესწავლის გარეშე, დაუყოვნებლად. ნატურალური კილერების მოქმედების მექანიზმი იგივეა, რაც T-კილერების: ორივე კილერი თავის თავში ატარებს ერთი და იგივე გრანულებს, რომლებშიც მოთავსებულია ტოქსიკური ნივთიერება. NK-უჯრედი მჭიდროდ ეკონტაქტება სამსხვერპლო უჯრედს და შეუშვებს მასში ტოქსიკურ ნივთიერებას, რომელიც მას კლავს. ნატურალური კილერები კი ამ შხამისგან დაცულია.

უჯრედებს, რომლებიც განასახიერებენ თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს, მიეკუთვნებიან ფაგოციტები (მაკროფაგები, ნეიტროფილები და დენდრიტული უჯრედები), პოხიერი უჯრედები, ბაზოფილები, ეოზინოფილები და ბუნებრივი კილერები. ეს უჯრედები ამოიცნობენ და ანადგურებენ უცხო ნაწილაკებს ფაგოციტოზის გზით (მთანთქმა და უჯრედშიდა მონელება). გარდა ამისა, თანდაყოლილი იმუნიტეტის განმსხორციელებელი უჯრედები მნიშვნელოვანი შუამავლებია შეძენილი იმუნიტეტის მექანიზმების გააქტიურების პროცესში.

COVID-19

რამდენიმე წელია, რაც ძალიან აქტუალური გახდა პათოგენური ვირუსების ერთ-ერთი სახეობა - კორონავირუსები. მათ წინააღმდეგ ბრძოლა საკმაოდ რთული აღმოჩნდა. ამ ვირუსებმა შეიმუშავეს მრავალი სტრატეგია მასპინძელი ანტივირუსული იმუნიტეტის თავიდან ასაცილებლად. მიუხედავად იმისა, რომ კორონავირუსები ვეტერინარიაში აღიარებულია, როგორც უაღრესად ვირულენტული პათოგენები, ისინი განიხილებოდნენ, როგორც მსუბუქი ინფექციური აგენტები, რომლებიც ადამიანებში იწვევენ მსუბუქ სეზონურ გაცივებას და რესპირატორულ დაავადებებს. თუმცა, ზოონოზური წარმოშობის კორონავირუსის ზოგიერთმა შტამმა, როგორცაა მწვავე რესპირატორულ სინდრომთან ასოცირებული კორონავირუსი (SARS-CoV), ახლო აღმოსავლეთის რესპირატორული

სინდრომის კორონავირუსი (MERS-CoV) და ახალმა კორონავირუსმა (SARS-CoV-2), გამოიწვიეს პერიოდული აფეთქებები, რომლებიც აავადებენ ადამიანებს და ემუქრებიან ადამიანის ჯანმრთელობას მისი (SARS-CoV) პირველი აფეთქებიდან 2003 წელს. ეს კორონავირუსები არღვევენ მასპინძლის თავდაცვით პროგრამას მრავალი თანდაყოლილი ანტივირუსული პასუხების დარღვევით, რომლებსაც უნდა გაენადგურებიათ ვირუსები. შედეგად კი ხდება ვირუსების წარმატებული გადაცემა და ადაპტაცია ადამიან-მასპინძელზე [2].

კორონავირუსული დაავადება-2019 (Coronavirus disease-2019 - COVID-19) არის უაღრესად გადამდები სერიოზული რესპირატორული დაავადება, რომელსაც იწვევს SARS-CoV-2 და რომელიც პირველად გამოვლინდა ჩინეთში, ქალაქ ვუჰანში, 2019 წლის დეკემბერში. SARS-CoV-2 სწრაფად გავრცელდა მთელს მსოფლიოში და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ 2020 წლის 11 მარტს გამოაცხადა პანდემია SARS-CoV-2-ზე [3]. COVID-19 პანდემიამ მკვეთრად შეცვალა ადამიანების ცხოვრების წესი, დიდი ზეგავლენა მოახდინა სამედიცინო მომსახურების არსებულ სისტემაზე და გახდა უზარმაზარი სოციალური და ეკონომიკური ტვირთი. მრავალი კორონავირუსის არსებობა ლამურებში, მათ შორის SARS-თან დაკავშირებულ CoV-ებში და კორონავირუსების სპორადული გადაკვეთა ადამიანის სახეობრივ ბარიერზე, იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ შესაძლოა შემდგომშიც მოხდეს ზოონოზური გადაცემების შემთხვევები. ამიტომ, საჭიროა სასწრაფოდ მოიძებნოს გამოსავალი COVID-19 პანდემიის კონტროლის, ისევე როგორც პოტენციური მსგავსი პანდემიებისა მომავალში, განსაკუთრებით ვირუსული გავრცელების პრევენციისა და ვირუსით გამოწვეული დაავადებების სამკურნალოდ. კორონავირუსის მასპინძელთან ურთიერთქმედების მექანიზმების გაცნობიერება უმნიშვნელოვანესია ეფექტური ვაქცინებისა და თერაპიული საშუალებების შემუშავებისთვის [2].

კორონავირუსები ეკუთვნის კორონავირინების ოჯახის ორთოკორონავირინების ქვეოჯახს. ორთოკორონავირინების ქვეოჯახის ვირუსები შეიძლება დაიყოს ოთხ გვარეობად: ალფა-კორონავირუსი, ბეტა-კორონავირუსი, გამა-კორონავირუსი და დელტა-კორონავირუსი [3]. ცნობილია, რომ ამ ვირუსებს შორის ალფა- და ბეტა-კორონავირუსების შვიდი შტამიდან ოთხი (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) ადამიანებში იწვევს ზედა სასუნთქი გზების მსუბუქ სიმპტომებს, რომლებიც ჩვეულებრივ აღიარებულია როგორც სეზონური გაციება [3]. ამის საპირისპიროდ, დანარჩენმა სამმა შტამმა (SARS-CoV, MERS-CoV და SARS-CoV-2), რომლებიც გადაეცემა ზოონოზური გადაცემით, შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე რესპირატორული სიმპტომები უნიკალური პათოგენებით, მათ შორის მძიმე ლიმფოპენიითა და ვრცელი პნევმონიით, რომელიც გამოწვეულია მასპინძლის აბერანტული (გაუკუღმართებული) ანტივირუსული რეაქციებით [4].

კორონავირუსები რნმ-გარსიანი ვირუსებია, რომლებსაც გააჩნიათ ყველაზე დიდი ვირუსული რნმ. კორონავირუსით დაინფიცირებისთანავე, ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი

ინცეპა ვირუსის ეკლისებური პროტეინის (virus spike protein - S) შეკავშირებით სამიზნე უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორებთან, რაც იწვევს ვირუსის შერწყმას სამიზნე უჯრედთან [5]. უჯრედშიდა ვირუსული სასიცოცხლო ციკლის განმავლობაში, კორონავირუსის გენომური რნმ არ იფარება ნუკლეოკაფსიდური (N) ცილით, რაც იწვევს ორი წასაკითხი ღია ჩარჩოს ტრანსლაციას. ტრანსლირებული ღია ჩარჩოები (open reading frames - ORFs) აწარმოებენ ორ დიდ პოლიპროტეინს, pp1a-ს და pp1ab-ს, რომლებიც შემდგომ იშლება ვირუსული პროტეაზებით, რომლებიც კოდირებული არიან არასტრუქციული პროტეინ 3-ით (Nsp3) - პაპაინის მსგავსი პროტეაზით და Nsp5-ით (3C-ს მსგავსი პროტეაზას) გენებით, რათა წარმოქმნან ფუნქციური არაკონსტრუქციული პროტეინები (Nsp1-Nsp16) [6]. Nsp2-Nsp16-ით წარმოქმნილი ვირუსული რეპლიკაციისა და ტრანსკრიპციის კომპლექსი (RTC) დამატებით ხელს უწყობს ვირუსული გენომური რნმ-ის რეპლიკაციას და სუბგენომური mRNA-ს ტრანსკრიპციას. ამ ცილებს შორის, Nsp3, Nsp4 და Nsp6 მონაწილეობენ ორმაგი მემბრანული ვეზიკულების (double-membrane vesicle - DMV) წარმოქმნაში, ვირუსის ორგანელების ორ სხვა რეპლიკაციასთან ერთად, კერძოდ, დაგრეხილ მემბრანებთან (convoluted membranes - CMs) და მცირე ღია ორმაგ მემბრანებთან (DMS) ერთად, რომლებიც უზრუნველყოფენ დამცავ მიკროგარემოს ვირუსული გენომური რნმ-ის და სუბგენომური მრნმ-ის რეპლიკაციას [7]. Nsp7 და Nsp8 არის რნმ – ზე დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას (RdRp) ორი კოფაქტორი, რომლებიც არიან Nsp12-ში [8] და Nsp13-Nsp16-ში არსებულ რნმ-მოდულირებულ ფერმენტებთან ერთად, ისინი ხელს უწყობენ ვირუსული რნმ-ის სინთეზს და მოდიფიკაციას [9]. აღსანიშნავია, რომ Nsp14- ში არსებული 3' –5' ეგზონუკლეაზა ასრულებს რნმ-ის შემოწმების ფუნქციას რნმ-ის სინთეზის დროს [10]. ვირუსულ სასიცოცხლო ციკლში რნმ-ის დამცავ მექანიზმს ქმნიან Nsp10 (კოფაქტორი), Nsp13 (RNA 5' ტრიფოსფატაზას აქტივობა), Nsp14 (N7-მეთილტრანსფერაზას აქტივობა) და Nsp16 (2'-O-მეთილტრანსფერაზას აქტივობა). თუმცა მათი მექანიზმი ჯერ კიდევ გასარკვევია [11,12,13].

დაუყოვნებელი უჯრედული რეაქცია პათოგენების შეჭრაზე გადამწყვეტია უჯრედის ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად და ცოცხალი ორგანიზმის გადარჩენად. მასპინძლის პასუხები ჩაერთვებიან ჩანასახოვანი ხაზით კოდირებული უჯრედული რეცეპტორებით, რომლებიც ცნობილია როგორც "ნიმუშის ამოცნობის რეცეპტორები" (pattern recognition receptors - PRRs), რომლებიც ამოიცნობენ "არა-თავის" და "უცხო" მოლეკულების სპეციფიკურ ნიმუშებს, რომლებსაც ეწოდება "პათოგენთან დაკავშირებული მოლეკულური ნიმუშები" (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) და "საფრთხესთან დაკავშირებული მოლეკულური ნიმუშები" (danger-associated molecular patterns - DAMPs). ძუძუმწოვრებში, PRR-ების გააქტიურება PAMP-ების ან DAMP-ების გააქტიურებით ჩაერთვება თანდაყოლილი იმუნური პასუხები და ქმნის მრავალ IFN-ს და ანთების წინარე ციტოკინებს. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში გაჩნდნენ სხვადასხვა PRR-ები, როგორცაა Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები (Toll-like receptors - TLRs),

ნუკლეოტიდ-დამაკავშირებელი ოლიგომერიზაციის მსგავსი დომენების (nucleotide-binding oligomerization domain - NOD) რეცეპტორები (NLR), C-ტუბის ლექტინის (CLR), AIM2-ის მსგავსი რეცეპტორები (ALR), ციკლური GMP-AMP სინთეზის (cGAS) და რეტინოიდმუავით გამონწვეული გენ I-ის (RIG-I) მსგავსი რეცეპტორები (RLRs) [14,15,16,17,18]. ამ რეცეპტორებს შორის, TLR და RLR არის ორი ძირითადი რეცეპტორი, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან RNA ვირუსის ინფექციის ამოცნობაზე და ინტერფერონის ანტივირუსული პროგრამების გაშვებაზე [1].

მასპინძლის თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ ვირუსების ამოცნობით სწრაფად იწყება ინტერფერონის წარმოება, რაც იწვევს ასობით იმუნური შრატის გლობულინის (immune serum globulin-ის - ISG) ექსპრესიას (გამოხატვას) და შემდგომ ანტივირუსულ პასუხებს. შემდგომში, წარმოებული ინტერფერონები და ციტოკინები კოორდინაციას უწევენ დროულ და დაბალანსებულ ადრეულ იმუნურ პასუხებს, რაც შემდგომ პროვოცირებას უკეთებს მასპინძლის იმუნურ პასუხებს, რომლებიც დამატებით იწვევენ მასპინძლის ანტივირუსულ თავდაცვით პროგრამებს, ვირუსული ინფექციის ადგილებზე რამოდენიმე ტიპის იმუნური უჯრედის მოზიდვით [19].

აღნიშნულია, რომ ინტერფერონ-ინდუცირებული ტრანსმემბრანული (IFITM) ცილები ბლოკავენ ვირუსების გარსის შერწყმას უჯრედის მემბრანებთან [20] ან თრეუნავენ ვირუსის შემავალი ნაწილაკების უჯრედშიდა ტრანსპორტს [21,22].

დასკვნა

კორონავირუსული პანდემია ძალზე მნიშვნელოვანია. ამ კორონავირუსებს გააჩნია მკაფიო მახასიათებლები, რომლებიც დაკავშირებულია მათ ვირულენტობასთან და პათოგენურობასთან. ჯერ ერთი სამივე უაღრესად პათოგენური კორონავირუსი არის ზოონოზური და წარმოშობილია ღამურებისგან ან ხვლიკებისგან [23]. ამრიგად, ჩვენი იმუნური სისტემა არის „გულუბრყვილო“ და არ არის მომზადებული „არასოდეს ნანახი“ ოკუპანტისადმი. მეორე, როგორც ჩვენ განვიხილეთ, კორონავირუსებს გააჩნია მრავალი მექანიზმი, რომლებიც მიმართულია სხვადასხვა თანდაყოლილ იმუნურ პასუხზე, რათა თავი აარიდოს მასპინძლის ანტივირუსულ თავდაცვის პროგრამებს. არადროული და არაშესაბამისი თანდაყოლილი იმუნიტეტის გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს ვირუსების გამრავლება, რაც პირდაპირ კავშირშია დაავადების სიმძიმესა და სიკვდილიანობასთან. და ბოლოს, კორონავირუსებმა შეიძლება გამოიწვიოს ცირკულირებადი ანთების წინარე ციტოკინებისა და ქემოკინების დონის მომატება მასპინძლის უკონტროლო იმუნური პასუხებით ე.წ. „ციტოკინური ქარიშხლით“ [1].

კორონავირუს 2-ს (SARS-CoV-2) ახასიათებს მძიმე რესპირატორული სინდრომი, რომელიც გამონწვეულია მასპინძელი ორგანიზმის მნიშვნელოვანი ეფექტური იმუნური პასუხით და იმუნური დისრეგულაციის დამანგრეველი ეფექტით. წარმოიქმნა ტერმინი "ციტოკინების გამოთავისუფლების სინდრომი". ციტოკინური ქარიშხალი და ციტოკინების

გამოთავისუფლების სინდრომი სიცოცხლისათვის საშიში სისტემური ანთებითი სინდრომებია, რომლებიც მოიცავენ ციტოკინების მომატებულ დონეს და იმუნური უჯრედების ჰიპერაქტივაციას, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდებით, პათოგენებით, სიმსივნით, აუტოიმუნური და მონოგენური მდგომარეობებით.

ციტოკინურ ქარიშხალს ადრე უწოდებდნენ გრიპის მსგავს სინდრომს, რომელიც წარმოიქმნებოდა სისტემური ინფექციების შემდეგ, როგორცაა სეფსისი, აგრეთვე იმუნოთერაპიის შემდეგ რაც აიძულებს ალვეოლურ მაკროფაგებს ციტოკინების გადაჭარბებული რაოდენობის წარმოქმნას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ციტოკინური ქარიშხალი. ფიქრობენ, რომ მომეტებულმა იმუნურმა პასუხმა გამოიწვია 1918-1919 წლების პანდემიის გაზრდილი ლეტალობა.

ციტოკინური ქარიშხლის მკურნალობის ერთ-ერთი ყველაზე ადრეული მიზანმიმართული მეთოდია მონოკლონური ანტისხეულის გამოყენება ინტერლეიკინ-6 ტოცილიზუმების რეცეპტორების წინააღმდეგ, რომელიც შეიქმნა 1990-იან წლებში იდიოპათიური მულტიცენტრული კასტელმენის დაავადების სამკურნალოდ. მრავალი სხვა დარღვევაა აღწერილი (სეფსისი, პირველადი და მეორადი ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი, აუტანთებითი დარღვევები და Covid-19), რომლებიც ციტოკინური ქარიშხლის გამომწვევი მიზეზია და რომელთა მკურნალობა საჭიროებს იმუნური თერაპიის გამოყენებას [24].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Charles Janeway et al. Immunobiology; Fifth Edition (неопр.). — New York and London: Garland Science (англ.). 2001. — ISBN 0-8153-4101-6.
2. Yusuke Kasuga et al. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Experimental & Molecular Medicine* 53, pages 723–736 (2021).
3. Fung, T. S. & Liu, D. X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* 73, 529–557 (2019).
4. Tse, L. V., Meganck, R. M., Graham, R. L. & Baric, R. S. The current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses. *Front. Microbiol.* 11, 658 (2020).
5. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 3, 237–261 (2016).
6. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315 (2003).
7. Angelini, M. M., Akhlaghpour, M., Neuman, B. W. & Buchmeier, M. J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio* <https://doi.org/10.1128/mBio.00524-13> (2013).

8. Subissi, L. et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, E3900–E3909 (2014).
9. Snijder, E. J., Decroly, E. & Ziebuhr, J. The nonstructural proteins directing coronavirus rna synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* 96, 59–126 (2016).
10. Eckerle, L. D., Lu, X., Sperry, S. M., Choi, L. & Denison, M. R. High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in Nsp14 exoribonuclease mutants. *J. Virol.* 81, 12135–12144 (2007).
11. Ivanov, K. A. & Ziebuhr, J. Human coronavirus 229E nonstructural protein 13: characterization of duplex-unwinding, nucleoside triphosphatase, and RNA 5'-triphosphatase activities. *J. Virol.* 78, 7833–7838 (2004).
12. Chen, Y. et al. Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by Nsp16/Nsp10 protein complex. *PLoS Pathog.* 7, e1002294 (2011).
13. Chen, Y. et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein Nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 3484–3489 (2009).
14. Takeuchi, O. & Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820 (2010).
15. Krieg, A. M. AIMing 2 defend against intracellular pathogens. *Nat. Immunol.* 11, 367–369 (2010).
16. Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X. & Chen, Z. J. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 339, 786–791 (2013).
17. Yoneyama, M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 5, 730–737 (2004).
18. Geijtenbeek, T. B. & Gringhuis, S. I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 465–479 (2009).
19. Iwasaki, A. & Medzhitov, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 16, 343–353 (2015).
20. Li, K. et al. IFITM proteins restrict viral membrane hemifusion. *PLoS Pathog.* 9, e1003124 (2013).
21. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315 (2003).
22. Spence, J. S. et al. IFITM3 directly engages and shuttles incoming virus particles to lysosomes. *Nat. Chem. Biol.* 15, 259–268 (2019).
23. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450–452 (2020).
24. Fajgenbaum, D. C. & June, C. H. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 383, 2255–2273 (2020).

For Reasonably Protected Competition and Economic Regulation by "Atomic Balance"

Revaz Lordkipanidze

Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114.

Email: revaz.lortkipanidze@geomedi.edu.ge

Abstract

The presented research showed, that the US has the best experience in an evaluating and protecting competition, but there is one essential imperfection in the understanding of perfect competition since the time of the classics of economic theory. This is important to have many competitors, but not very or infinitely many, as traditional "classic" specialists and even some official structures and persons think about fineness of really genius competition.

After pandemic and many conflicts period in modern global development, if we again don't correct this understanding, we can finally damage democracy with science-intensive businesses and help to different dictatorial monopolies.

If in the early years of my research, I considered the main obstacle to effective competition - unscrupulous big business, but now I think that an equally serious problem is the artificial fragmentation of honest and talented big producers.

Only with a reasonably protected competitive environment, by our observation of science-intensive areas of Healthcare Economy and Machine-building Industry, it is possible to organize a reasonable combination of state regulation factors and free market self-regulation.

The factors of regulation and self-regulation should be in non-monopoly equilibrium, like electrons and protons in an atom. Otherwise, as we know from history, we get different dictatorships or great depressions of surplus.

Keywords: Perfect competition, state regulation, free market self-regulation.

Introduction

As a scientist-economist, I always feel responsibility to fight for improving of living standard and possible elimination of poverty. We think, that this is possible only with a maximally minimal unfair competition in the world.

For a determination of the most exact understanding about competition, on a base of economic-mathematical analysis, I used [6; 8; 9] even physics and define the natural force of competition according to the well-known law of physics by the strength of electric current ($I=V/R$), makes

possible to determine the force of competition and the optimal level of really so needful competition.

Logically, after growth of market competitors number, the force of competition grows, but very large competition participants number, in my opinion, will cause only "short circuit" and "overheating" of economic structures and, as a result, a hyperinflation excess and a great crisis shock.

We noticed, that world economy does not need the competition of only infinitely large number of small business subjects (so called "ants" of economy) and wants a natural competition of really diligent competitors, where all market participants (not only medium and smallest, but also large and biggest) of the competition do own effective businesses.

The intersection of feedback curve of size of the biggest supplier and force of competition with a timetable for linking level of productivity and size of company, can obtain rational level for competition power by each concrete case [7: 103].

Material and Methods: After the very interesting and, in my opinion, accurate in the dates interpretation of the historical materials and process of a development in economic methods and relations, R. Fogel thought, that the accumulation of retro and present biomedical studies on the trends in longevity, combined with research of animal populations are leading many evolutionary biologists to place increasing attention to good human aging process [2: 9]. By a good influence of this multi-factorial research of human life, I conducted also a logical analysis of neuroeconomic character, which shows us, that a human not so often behaves as better for all.

The investigated simple everyday cases of businessman decisions in critical situations illustrated more instinctive and less expediency reactions, when businessman even goes to aggravate competition, when could do more comfortably. For example, if persons buy tickets to movies and make choices between full and empty halls, the instinct of desire to be more popular make them go to the full situation. The result is over-tensive competition and problems with air pollution of the full movie-palace. This is fact that in such cases the protection of a reasonable competition is very needful for wise regulation of future healthy processes of the world economy.

Observations on American business showed us too, that even an economically very strong country like America, without a wise international antitrust structure in new conditions of a world economy with only own internet abilities, will not be able to neutralize international dishonest implicit monopolies.

The unfair competition is the main motivator for long wars, poverty and terrorism [11], which demands urgent essential reforms, especially in small developing countries and practice has confirmed that big businessmen able to be wise careful democratic reformers as well.

Results

To main results I must mention, that as an economist, I consider myself like a debtor for developing of conceptually sound opinion on overcoming the very high 80% poverty level in the increasingly rich global economy, morally justified effective form of enriching a human and, logically, the just foundation of a competition.

The role of the United States in the reduction of world poverty is truly invaluable and many of my works are devoted to this.

My country - Georgia, after the collapse of the Soviet Union, by long wars, was in the most backward place in the world by GDP per capita and in conditions of the poorest statistical base, often only international society and professional intuition saved our research and all us.

The main reason for the failure at the start of an economic independence was an erroneous knowing about a competition and role of economic policy, whereas the different models with some combination of a competition and regulation gave the best stable results in as big countries as the US, Germany, China and so on [7: 3, 59, 91, 101].

The first results of my similar combined-network regulation are particularly noticeable in the started as tax warming by new American reform and even state subsidies and orders for the high-tech clusters of this really great democratic country (like Silicon Valley), on the social market of the economically developed EU countries (Germany, Sweden, Benelux countries), in free regional zones (China), with effective implementation of planned market mechanisms (Japan), in the healthcare of Great Britain, etc. We think clearly, that God and invisible hand of competition by genius Smith exist, but we are confident as well, that God doesn't require from persons to live with hands down - optimal regulation is urgently needful.

Since 30s of Great Depression (20th century) and postwar Germany reforms [10], debates between the neoclassical supporters of Adam Smith's competition ("Invisible Hand") and the supporters of Keynesian regulation [5] have become sharper until our time too. Some of them disclaimed Adam Smith's theory in generally and new neoclassical models came like diplomatically binding.

With the sincere respect to Adam Smith and David Ricardo, I must remark, that they genially see the power of the "Invisible Hand" of Competition, but in assessing of a created value by it, more emphasis is placed on the quantity of labor, but not on quality with demand for the needed maximal productivity. As we know, Smith writes about real and nominal price of commodities, that, for example, equal quantities of labor can be purchased for equal quantities of corn in different times [13] and Ricardo labor theory of value determines, that value of commodity or quantity of any other commodity for which this will exchange, depends on relative quantity of

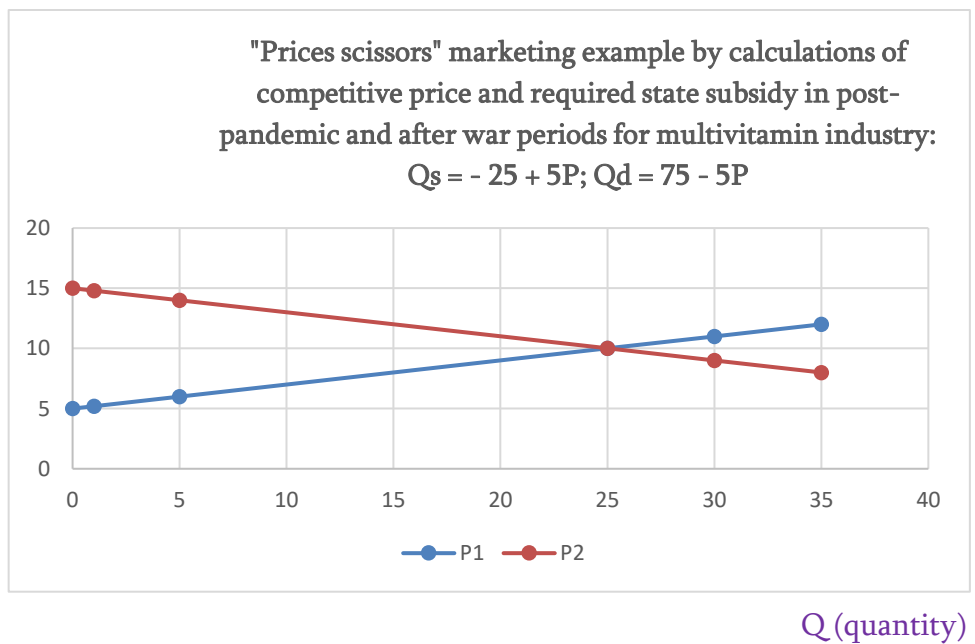
labor which is needful for its production and not like greater or less compensations which are paid for different labors [12].

Instead of focusing on quantity, we think, equal importance should be given to quantity and quality criteria and, as in the atom, to regulatory and self-regulatory factors. The "price scissors", which we offered, at this period of economic development, we think, will activate certain regulatory mechanisms and also allow entrepreneurs to reduce prices.

For example, if the minimum possible price of a multivitamin complex after pandemic and military operations is \$5 and for this complex can be paid a maximum of \$15 on average from a human, according to my calculations, it is possible to build the presented supply and demand functions, where a competitive equilibrium is formed by \$10 price for a multivitamin ($-25+5P=75-5P$; accordingly, $P=10$). But if due to increased sickness rate the need for multivitamins is 30 units (which corresponds to the \$ 9 price level), instead of the equilibrium 25 units, the state should use "prices scissors" mechanism and give subsidies to the entrepreneur at \$ 2 per for unit:

$$-25 + 5(9 + S) = 30 \text{ and hence } S = 2.$$

P (price)



Conclusion

I am confident, that the especially respected reader remembers, that I published a lot of monographs

and different publications about a competition [6; 7] and in this new research I presented more concrete recommendations on rational competition and regulation. Without my "optimal

number” instead famous “large number”, we can divide the effective honest local businesses and create the best conditions for external hidden monopolies.

I think, that my 1019 works have shown [8], that my goal isn't a criticism of Smith - I think He was a genius for his era, but, naturally, with human errors. My strategical goal is again and again to perfect the established understanding from times of Smith until Bork [1] and Herfindahl-Hirschman (HHI) [4] visions, that the very large number of generator competitors (buyers or sellers as well) first of all determines the fineness of competition. As we know, HHI takes into account sizes of firms and logically quantity in markets and reaches maximum of 10 000 points when a single firm controls all market [4].

The definition of market competitiveness only according with Herfindahl-Hirschman's methodology, can create a false impression, that the market is doing well. And false impressions about the markets can lead to false ideas about the most important demographic and political-defensive abilities of all country.

For elimination of threats from artificial "race" (for a large number of competitors) of some „antimonopoly authorities” to new progressive small, middle and big businesses with innovation technologies, we recommend 5 main principles for estimates of market competitiveness:

1) economic effectiveness; 2) honesty of businesses; 3) level of the biggest supplier; 4) standard of unrealized (mostly substandard) production and services; 5) optimal number of competitors. Only different estimations with integral indexes will have now so needful for global economy results.

Sincere gratitude to science-minded democratic America that recently ended the above-mentioned longest war in the history of this great country [11], but it's too bad that after the pandemic, when people want more rest, recuperation and normal prices for living, a very dangerous war began in Europe.

In addition, after a severe pandemic crisis in the global economy, for example, bankrupt farmers are trying to get rich quick by raising prices. As a result, their products are not sold for a long time and spoiled. To this end, the poor and hunger are growing. I think, that the state in such extreme conditions should use my "prices scissors" mechanism with operative and competently substantiated subsidies to the starving population and entrepreneurs.

We must learn to think economically and cannot wait before times, when the market to do everything for us.

References:

1. Bork, Robert H. 1993. The Antitrust Paradox (second edition). New York: Free Press, also about it https://en.wikipedia.org/wiki/Perfect_competition

2. Fogel, Robert, W. 1999. "Catching Up with the Economy." *American Economic Review*, 89 (1): 1-21, <https://pubs.aeaweb.org/doi/pdfplus/10.1257/aer.89.1.1>
3. Herszenhorn, David M. 2013. Georgia Elects New President, but Real Power Will Rest with Next Premier. *New York Times*, https://www.nytimes.com/2013/10/28/world/europe/georgia-elects-new-president-but-real-power-will-rest-with-next-premier.html?hp&_r=0
4. Herfindahl-Hirschman Index. Updated July 29, 2015. <https://www.justice.gov/atr/herfindahl-hirschman-index>
5. Keynes, J. M. 1936. *The General Theory of Employment, Interest and Money*. Palgrave Macmillan.
6. Lordkipanidze, Revaz. 2017. *The Force of International Competition (For the Fundamentals of Business and Law)*. Nationally Parliamentary Library of Georgia. In English. <http://dspace.nplg.gov.ge/bitstream/1234/193397/1/TheForceOfInternationalCompetition.pdf>
7. Lordkipanidze, Revaz. 2018. Competition theory's "sensational" implicit defects and urgent regulations. Nationally Parliamentary Library of Georgia. In Georgian. <http://dspace.nplg.gov.ge/handle/1234/247873>
8. Lordkipanidze, Revaz. 2022. "General Issues for Economic Development and Theory of Competition in New Electronic World". - With invitation by Lambert Academic Publishing: 2022: 75, ISBN: 978-620-4-95546-9. DOI: 10.13140/RG.2.2.14232.88323
9. Lordkipanidze, Revaz. 2022. Urgent recommendations for economic independence and raising living standards based on generalization of 1000 works. DOI: 10.13140/RG.2.2.16826.47048 <https://dspace.nplg.gov.ge/handle/1234/378598>
10. Mierzejewski, Alfred C. 2004, *About Ludwig Erhard, Essays in Economic and Business History*, 22: 17–27, ISSN 0896-226X <http://www.ebhsoc.org/journal/index.php/journal/article/view/70/66>
11. Remarks by President Biden on the End of the War in Afghanistan. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/speeches-remarks/2021/08/31/remarks-by-president-biden-on-the-end-of-the-war-in-afghanistan/>
12. Ricardo, David. 1817. *On the Principles of Political Economy and Taxation*. Complete, fully searchable text at the Library of Economics and Liberty. <http://www.econlib.org/library/Ricardo/ricP.html>
13. Smith, Adam. 1776. *An inquiry into the nature and causes of the wealth of nations*. Complete, fully searchable text at the Library of Economics and Liberty. <http://www.econlib.org/library/Smith/smWN.html>
14. Snower, Dennis J., and Steven J. Bosworth. 2016. "Identity-Driven Cooperation versus Competition." *American Economic Review*, 106 (5): 420-424.

გონივრულად დაცული კონკურენციისა და „ატომური ბალანსით“ ეკონომიკური რეგულირებისათვის

რევაზ ლორთქიფანიძე

სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

ელფოსტა: revaz.lortkipanidze@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

წარმოდგენილმა კვლევამ აჩვენა, რომ შეერთებულ შტატებს აქვს საუკეთესო გამოცდილება კონკურენციის შეფასებისა და დაცვის საქმეში, მაგრამ, ეკონომიკური თეორიის კლასიკოსების დროებიდან დაწყებული, არსებობს ერთი არსებითი არასრულყოფილება სრულყოფილი კონკურენციის გაგებაში. შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს ბევრი კონკურენტის ოპერირება ბაზარზე, მაგრამ არა ძალიან ან უსაზღვროდ ბევრის, როგორც ფიქრობენ ტრადიციული „კლასიკური“ სპეციალისტები და ზოგიერთი ოფიციალური სტრუქტურები და პიროვნებებიც კი ნამდვილად სასწაულმოქმედ კონკურენციის ფენომენზე.

თანამედროვე გლობალურ განვითარებაში, პანდემიისა და გამწვავებული კონფლიქტების შემდეგ, თუ ჩვენ კვლავ არ გამოვასწორებთ ამ გაგებას, საბოლოოდ დავაზიანებთ დემოკრატიულ საფუძვლებსა და მეცნიერებატევად ბიზნესებს, საპირწონედ კი დიქტატორულ მონოპოლიებს გავუწევთ მნიშვნელოვან სამსახურს.

თუ ჩემი კვლევის პირველ წლებში ეფექტიანი კონკურენციის მთავარ დაბრკოლებად არაკეთილსინდისიერი მსხვილი ბიზნესი მიმაჩნდა, ახლა, ვფიქრობ, რომ არანაკლებ სერიოზული პრობლემაა პატიოსანი და ნიჭიერი მსხვილი მწარმოებლების ხელოვნური დანაწევრება.

განსაკუთრებით მეცნიერებატევადი ჯანდაცვის ეკონომიკისა და მანქანათმშენებლობის შესაძლებლობათა შესწავლის საფუძველზე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მხოლოდ გონივრულად დაცული კონკურენტული გარემოს პირობებშია შესაძლებელი სახელმწიფო რეგულირებისა და თავისუფალი ბაზრის თვითრეგულირების ფაქტორების გონივრული კომბინირება.

ზემოგანხილული რეგულირებისა და თვითრეგულირების ფაქტორები, ჩვენი აზრით, არამონოპოლიურ წონასწორობაში უნდა მოქმედებდეს, ისევე, როგორც ელექტრონები და პროტონები ატომში. წინააღმდეგ შემთხვევაში, როგორც ისტორიიდან ვიგებთ, ვიღებთ სხვადასხვა დიქტატურებსა და დიდ დეპრესიას.

საკვანძო სიტყვები: სრულყოფილი კონკურენცია, სახელმწიფო რეგულირება, თავისუფალი ბაზრის თვითრეგულირება.

შესავალი

როგორც მეცნიერ-ეკონომისტი, ყოველთვის ვგრძნობ პასუხისმგებლობას ვიბრძოლო ცხოვრების დონის ამაღლებისა და სიღარიბის შესაძლო აღმოფხვრისთვის. ჩვენ ვფიქრობთ, რომ, ეს შესაძლებელია მხოლოდ მაქსიმალურად მინიმალური უსამართლო კონკურენციის გლობალურ პირობებში.

კონკურენციის გააზრების შესახებ შესაძლოდ ზუსტი კრიტერიუმის დასადგენად, ეკონომიკურ-მათემატიკური ანალიზის საფუძველზე [6; 8; 9], ფიზიკაც კი გამოვიყენე და, კონკურენციის ძალის საჭირო ოპტიმალური დონის განსაზღვრისათვის, შევიმუშავე ეკონომიკური ანალოგი ფიზიკის ცნობილი დენის ძალის კანონის ($I=V/R$) შესაბამისად.

ლოგიკურად, ბაზრის კონკურენტების რაოდენობის ზრდის შემდეგ, იზრდება კონკურენციის ძალა, მაგრამ კონკურენტთა ძალიან დიდი რაოდენობის შემთხვევაში, ჩემი აზრით, მივიღებთ ეკონომიკური სტრუქტურების „მოკლე ჩართვისა“ და „გადახურების“ ეფექტს, შედეგად, ჭარბწარმოების ჰიპერინფლაციასა და კრიზისულ შოკს.

ჩვენ შევნიშნეთ, რომ მსოფლიო ეკონომიკას არ სჭირდება მხოლოდ უსასრულოდ დიდი რაოდენობის მცირე ბიზნესის სუბიექტების (ე.წ. ეკონომიკის „ჭიანჭველების“ კონკურენცია) ხელოვნური გარემო და მეტად აწყობს გულმოდგინე კონკურენტების ბუნებრივი კონკურენცია, სადაც ბაზრის ყველა მონაწილეს (არა მხოლოდ საშუალოსა თუ ყველაზე მცირეს, არამედ, ძალზე მასშტაბური ეფექტების გიგანტებსაც) აქვს საკუთარი ეფექტიანი კონკურენტული ბიზნესი.

უმსხვილესი მიმწოდებლის ზომისა და კონკურენციის ძალის უკუპროპორციული დამოკიდებულების მრუდის დაკავშირებამ ეფექტიანობის დონისა და საწარმოს ზომის დამოკიდებულების გრაფიკთან, შეიძლება მიგვიყვანოს კონკურენციის სიმძლავრის რაციონალური დონის განსაზღვრამდე ყოველი კონკრეტული შემთხვევისათვის [7: 103].

მასალა და მეთოდები

ისტორიული მასალებისა და ეკონომიკური მეთოდებისა და ურთიერთობების განვითარების პროცესის ძალიან საინტერესო და, ჩემი აზრით, ზედმინწევით ზუსტად განსაზღვრული ეტაპების ინტერპრეტაციის შემდეგ, რ. ფოგელი ასკვნის, რომ რეტრო და ამჟამინდელი ბიოსამედიცინო კვლევების გამოცდილება დღევგრძელობის საკითხებში, ცხოველთა პოპულაციების კვლევასთან ერთად, ბევრ ევოლუციონისტ ბიოლოგს უბიძგებს, რომ მზარდი ყურადღება მიაქცეს ადამიანის ე.წ. ბედნიერი დაბერების პროცესებს [2: 9]. ადამიანის ცხოვრების ამ მრავალფაქტორული კვლევის სასიკეთო გავლენით, ჩავატარე ნეიროეკონომიკური ხასიათის ლოგიკური ანალიზი, რომელმაც გვაჩვენა, რომ ადამიანი არც ისე ხშირად იქცევა ისე, როგორც უკეთესია ყველასათვის.

კრიტიკულ სიტუაციებში ბიზნესმენის გადანყვეტილების გამოკვლეული მარტივი ყოველდღიური შემთხვევები მეტწილად უფრო ინსტინქტურ და ნაკლებად მიზანშეწონილ

რეაქციებს ასახავს, როდესაც ბიზნესმენი კონკურენციის გამწვავებაზეც კი მიდის, როცა შეუძლია უფრო კომფორტულად იმოქმედოს. მაგალითად, თუ ადამიანები ყიდულობენ ფილმების ბილეთებს და აკეთებენ არჩევანს სავსე და ცარიელ დარბაზებს შორის, მეტი პოპულარობის სურვილის ინსტინქტი მათ აიძულებს შეუერთდნენ სავსე დარბაზის სიტუაციას. შედეგად, ვიღებთ ზედმეტად დაძაბულ კონკურენციასა და ჰაერის დაბინძურებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს გადაჭედო კინოსასახლეში. ფაქტია, რომ ასეთ შემთხვევებში, გონივრული კონკურენციის დაცვა ძალზე საჭიროა მსოფლიო ეკონომიკის მომავალი ჯანსაღი პროცესების გონივრული რეგულირებისთვის.

ამერიკულ ბიზნესზე დაკვირვებამ, ასევე, გვაჩვენა, რომ ისეთი ეკონომიკურად ძალიან ძლიერი ქვეყანაც კი, როგორც ამერიკა, ბრძნული საერთაშორისო ანტიმონოპოლიური სტრუქტურის გარეშე, მსოფლიო ეკონომიკის ახალ პირობებში, მხოლოდ ინტერნეტის საკუთარი შესაძლებლობებით, ვერ შეძლებს საერთაშორისო არაკეთილსინდისიერი ფარული მონოპოლიების განეიტრალებას.

არაკეთილსინდისიერი კონკურენცია არის ხანგრძლივი ომების, სიღარიბისა და ტერორიზმის მთავარი მოტივატორი [11], რაც საჭიროებს გადაუდებელ მასშტაბურ რეფორმებს, განსაკუთრებით მცირე განვითარებად ქვეყნებში და პრაქტიკამ დაადასტურა, რომ მსხვილ ბიზნესმენებს, ასეთ დროს, შეუძლიათ იყვნენ გონიერი, ფრთხილი და დემოკრატიული რეფორმატორებიც.

შედეგები

მთავარ შედეგებად უნდა აღინიშნოს, რომ როგორც ეკონომისტი, თავს მოვალედ ვთვლიდი და გამოვთქვამ კონცეპტუალურად დასაბუთებულ მოსაზრებებს მზარდ გლობალურ ეკონომიკაში სიღარიბის კრიტიკულად მაღალი 80%-იანი დონის დასაძლევად, ადამიანის გამდიდრების მორალურად გამართლებულ ეფექტურ ფორმებსა და, ლოგიკურად, კონკურენციის სამართლიანი საფუძვლებისათვის.

შეერთებული შტატების როლი მსოფლიო სიღარიბის შემცირებაში მართლაც ფასდაუდებელია და ჩემი მრავალი ნამუშევარი აღნიშნულს ეძღვნება.

ჩემი სამშობლო - საქართველო, საბჭოთა კავშირის დაშლის შემდეგ, ხანგრძლივი ომების გამო, ერთ სულ მოსახლეზე მშპ-ს დონით, მსოფლიოში ყველაზე ჩამორჩენილ პოზიციაზე აღმოჩნდა და უღარიბესი სტატისტიკური ბაზის პირობებში, ხშირად, მხოლოდ საერთაშორისო თანამეგობრობა და პროფესიული ინტუიცია შეელოდა ჩვენს კვლევასა და ყველა ჩვენთაგანს საერთოდ.

ეკონომიკური დამოუკიდებლობის დასაწყისში, წარუმატებლობის მთავარ მიზეზად ეკონომიკური პოლიტიკისა და კონკურენციის გაგების შესახებ არასათანადო გამოცდილება წარმოჩინდა, მაშინ, როცა კონკურენციისა და რეგულირების გარკვეული კომბინაციის სხვადასხვა მოდელი საუკეთესო სტაბილურ შედეგს იძლეოდა ისეთ მძლავრ

ქვეყნებში, როგორებიცაა აშშ, გერმანია, ჩინეთი და ა.შ. [7: 3, 59, 91, 101].

ჩემი მსგავსი კომბინირებული-ქსელური რეგულირებით, პირველი შედეგები განსაკუთრებით შესამჩნევი გახდა აშშ-ში, როდესაც დაიწყო გადასახადების დათბობა მიმდინარე რეფორმითა და სახელმწიფო სუბსიდიებითა და შეკვეთებით ამ მართლაც დიდი დემოკრატიული ქვეყნის მაღალტექნოლოგიური კლასტერებისათვის (მაგალითად, სილიკონის ველზე), ევროკავშირის ეკონომიკურად განვითარებული ქვეყნების ე.წ. სოციალურ ბაზრებზე (გერმანია, შვედეთი, ბენილუქსის ქვეყნები), თავისუფალ რეგიონულ ზონებში (ჩინეთი), დაგეგმილი საბაზრო მექანიზმების ეფექტიანი შეხამებით (იაპონია), დიდი ბრიტანეთის ჯანდაცვის სფეროში და ა.შ. ჩვენ ცალსახად გვწამს, რომ ღმერთი და გენიალური სმიტის კონკურენციის უხილავი ხელი რეალურად არსებობენ, მაგრამ, ასევე დარწმუნებული ვართ, რომ ღმერთი არ მოითხოვს ადამიანებისგან ხელებჩამოშვებულ ლოდინს - მწვავედ საჭიროა გონივრული მოქმედება.

დიდი დეპრესიის 30-იანი წლებიდან (მე-20 საუკუნე) და ომისშემდგომი გერმანიის რეფორმებიდან [10] დაწყებული, დებატები ადამ სმიტის კონკურსის ნეოკლასიკურ მომხრეებსა ("უხილავი ხელი") და კეინსიანური რეგულირების მომხრეებს შორის, უფრო და უფრო ჩვენს მწვავე ხდება. ზოგიერთმა საერთოდ უარყო ადამ სმიტის თეორია და დიპლომატიურად მომრიგებელი ახალი ნეოკლასიკური მოდელები სავალდებულო გახდა.

ადამ სმიტისა და დავით რიკარდოს გულწრფელი პატივისცემით, უნდა აღვნიშნო, რომ ისინი გენიალურად ხედავენ კონკურენციის „უხილავი ხელის“ ძალას, მაგრამ შექმნილი ღირებულების მათ მიერ შეფასებისას, მეტი აქცენტი კეთდება შრომის რაოდენობაზე და არა ხარისხზე, საჭირო მაქსიმალური პროდუქტიულობის მოთხოვნით. როგორც ვიცით, სმითი წერს საქონლის რეალურ და ნომინალურ ფასზე, რომ, მაგალითად, თანაბარი რაოდენობის შრომის ყიდვა, შესაძლებელია, სხვადასხვა დროს თანაბარი რაოდენობის მარკველულით [13] და რიკარდოს შრომითი ღირებულების თეორიაც აზუსტებს, რომ საქონლის ღირებულება ან ნებისმიერი სხვა შესაბამისი რაოდენობა, რომელზედაც გაცვლა იქნება წარმოებული, დამოკიდებულია შრომის შეფარდებით ოდენობაზე, რაც პროდუქცია-მომსახურების შექმნისათვის არის აუცილებელი და არა როგორც მეტ-ნაკლებად კომპენსაციები, რომლებსაც სხვადასხვა შრომისათვის იხდიან [12].

რაოდენობრიობაზე აქცენტირების ნაცვლად, ვფიქრობთ, თანაბარძალოვანი მნიშვნელობა უნდა მიენიჭოს რაოდენობისა და ხარისხის კრიტერიუმებსა და, როგორც ატომში, რეგულირებისა და თვითრეგულირების ფაქტორებს. ჩვენს მიერ შემოთავაზებული "ფასების მაკრატელი", ამ ეტაპზე, ვფიქრობთ, გააქტიურებს რეგულირების გარკვეულ მექანიზმებს და ფასების შემცირების საშუალებასაც მისცემს მენარმებს.

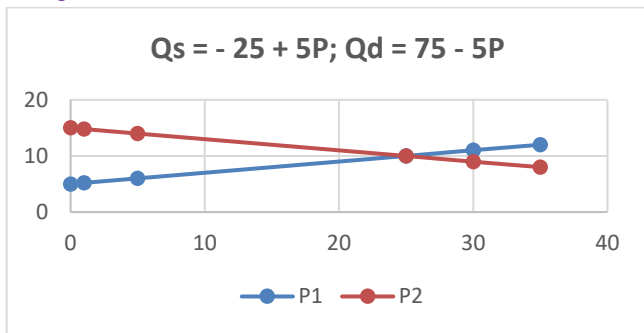
მაგალითად, თუ მულტივიტამინების კომპლექსის მინიმალური შესაძლო ფასი პანდემიისა და შეიარაღებული კონფლიქტების შემდეგ 5\$-ია და ამ კომპლექსისთვის

საშუალო შესაძლებლობების მყიდველმა შეიძლება გადაიხადოს მაქსიმუმ 15\$, ჩემი გათვლებით, შესაძლებელია ავავთო შესაბამისი მინოდებისა და მოთხოვნის ფუნქციები, სადაც კონკურენტული საფასო წონასწორობა მყარდება მულტივიტამინის \$10-იან დონეზე ($-25+5P=75-5P$; შესაბამისად, $P=10$). მაგრამ, თუ ავადობის გამო, მულტივიტამინების საჭიროება 30 ერთეულამდე აიწევს (რასაც ფასად 9 დოლარის დონე შეესაბამება), წონასწორული 25 ერთეულის ნაცვლად, სახელმწიფომ უნდა გამოიყენოს „ფასების მაკრატელის“ მექანიზმი და მენარმეს დაუსუბსიდროს 2 დოლარი კომპლექსის ყოველ ერთეულზე:

$-25+5(9+S)=30$ და, გამომდინარე $S=2$.

„ფასების მაკრატელის“ მარკეტინგული მაგალითი კონკურენტული ფასისა და საჭირო სახელმწიფო სუბსიდის გაანგარიშებით, პოსტპანდემიური და ომისშემდგომი პერიოდებისათვის მულტივიტამინურ მრეწველობაში

P (ფასი)



Q (რაოდენობა)

დასკვნა

დიდად პატივცემულ დაინტერესებულ მკითხველს ემახსოვრება, რომ მრავალი მონოგრაფია და სხვადასხვა შრომა გამომიქვეყნებია კონკურენციის შესახებ [6; 7] და ამ ახალ კვლევაში ვეცადე წარმომედგინა მეტად კონკრეტული რეკომენდაციები რაციონალური კონკურენციისა და რეგულირების შესახებ. კონკურენტთა ჩემი "ოპტიმალური რაოდენობის" გარეშე, ნაცვლად ცნობილი "დიდი (უსასრულო) რაოდენობისა", ჩვენ შეიძლება, უგუნურად დავანანევროთ ეფექტიანი კეთილსინდისიერი ადგილობრივი ბიზნესი და შევუქმნათ საუკეთესო პირობები გარე ფარულ მონოპოლიებს.

ვფიქრობ, ჩემმა 1019-მა გამოქვეყნებულმა პუბლიკაციამ აჩვენა [8], რომ ჩვენი მიზანი არ არის სმიტის კრიტიკა - ვფიქრობ, რომ ის ნამდვილად გენიოსი იყო თავისი ეპოქისთვის, მაგრამ, ბუნებრივია, ადამიანური შეცდომებით. ჩვენს სტრატეგიულ მიზანს ისევ და ისევ წარმოადგენს დავასრულოთ დამკვიდრებული გაგება სმიტის ეპოქიდან, ბორკის [1] და ჰერფინდალ-ჰირშმანის (HHI) [4] ხედვამდე, რომ, უპირველესად ყოვლისა, მწარმოებელი კონკურენტების ძალიან დიდი რაოდენობა (ასევე, მყიდველებისა ან გამყიდველების)

განსაზღვრავს კონკურენციის სრულყოფილებას. როგორც ვიცით, HHI ითვალისწინებს ფირმების ზომებს, შესაბამისად, რაოდენობას ბაზრებზე და აღწევს მაქსიმუმ 10 000 ქულას, როდესაც მხოლოდ ერთი ფირმა შეიძლება აკონტროლებს მთელ ბაზარს [4].

ბაზრის კონკურენტუნარიანობის განსაზღვრამ მხოლოდ ჰერფინდალ-ჰირშმანის მეთოდოლოგიით, შეიძლება მცდარი შთაბეჭდილება შეგვიქმნას, რომ ბაზარი საუკეთესოდ ფუნქციონირებს. ბაზრების შესახებ ცრუ შთაბეჭდილებებმა კი, შეიძლება, ცრუ წარმოდგენები გამოიწვიოს სხვადასხვა პროგრესული ქვეყნის ყველაზე მნიშვნელოვანი დემოგრაფიული და პოლიტიკურ-თავდაცვითი შესაძლებლობების შესახებაც.

ზოგიერთი „ანტიმონოპოლიური“ ხელისუფლების ხელოვნურად გაჩაღებული „რბოლიდან“ (კონკურენტების დიდი რაოდენობისკენ) საფრთხეების აღმოსაფხვრელად, ინოვაციური ტექნოლოგიების მასტიმულირებელი პროგრესული მცირე, საშუალო და მსხვილი ბიზნესებისათვის, გამოვეყოფთ 5 პრიორიტეტულ პრინციპს ბაზრის კონკურენტუნარიანობის შეფასებაში:

1) ეკონომიკური ეფექტიანობა; 2) ბიზნესის კეთილსინდისიერება; 3) უმსხვილესი მიმწოდებლის დონე; 4) არარეალიზებული (ძირითადად უხარისხო) წარმოებისა და მომსახურების სტანდარტი; 5) კონკურენტების ოპტიმალური რაოდენობა. გლობალური ეკონომიკის საჭირო შედეგებს მხოლოდ განსხვავებული შეფასებები მოგვცემს, ინტეგრალური ინდექსების გამოყენებით.

გულწრფელი მადლიერება მეცნიერებაზე ორიენტირებულ დემოკრატიულ ამერიკას, რომელმაც ახლახან დაასრულა ზემოაღნიშნული ყველაზე ხანგრძლივი ომი ამ დიდი ქვეყნის ისტორიაში [11], მაგრამ ძალიან ცუდია, რომ ჰანდემის შემდეგ, როცა ადამიანებს მეტი დასვენება, გამოჯანმრთელება (ძალების აღდგენა) და ცხოვრების ნორმალური ფასები უნდათ, ევროპაში ძალიან საშიში ომი დაიწყო.

ამასთანავე, გლობალურ ეკონომიკაში, მძიმე პანდემიური კრიზისის შემდეგ, მისანიშნებელია, რომ გაკოტრებული ფერმერები ცდილობენ სწრაფად გამდიდრდნენ ფასების გაზრდით. შედეგად, მათი პროდუქცია დიდხანს არ იყიდება და, ხშირ შემთხვევაში, ფუჭდება. შედეგად, სიღარიბე და შიმშილი იზრდება. ვფიქრობ, ასეთ ექსტრემალურ პირობებში, სახელმწიფომ უნდა გამოიყენოს ჩემს მიერ შეთავაზებული „ფასების მაკრატელის“ მექანიზმი, მოშიმშილე მოსახლეობისა და მენარმეების ოპერატიული და კომპეტენტურად დასაბუთებული სუბსიდირებით.

ჩვენ ეკონომიურად აზროვნება უნდა ვისწავლოთ და არ უნდა დაველოდოთ, რომ ბაზარი ყველაფერს ჩვენს მაგივრად გააკეთებს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bork, Robert H. 1993. The Antitrust Paradox (second edition). New York: Free Press, also about it https://en.wikipedia.org/wiki/Perfect_competition

2. Fogel, Robert, W. 1999. "Catching Up with the Economy." *American Economic Review*, 89 (1): 1-21, <https://pubs.aeaweb.org/doi/pdfplus/10.1257/aer.89.1.1>
3. Herszenhorn, David M. 2013. Georgia Elects New President, but Real Power Will Rest with Next Premier. *New York Times*, https://www.nytimes.com/2013/10/28/world/europe/georgia-elects-new-president-but-real-power-will-rest-with-next-premier.html?hp&_r=0
4. Herfindahl-Hirschman Index. Updated July 29, 2015. <https://www.justice.gov/atr/herfindahl-hirschman-index>
5. Keynes, J. M. 1936. *The General Theory of Employment, Interest and Money*. Palgrave Macmillan.
6. Lordkipanidze, Revaz. 2017. *The Force of International Competition (For the Fundamentals of Business and Law)*. Nationally Parliamentary Library of Georgia. In English. <http://dspace.nplg.gov.ge/bitstream/1234/193397/1/TheForceOfInternationalCompetition.pdf>
7. Lordkipanidze, Revaz. 2018. Competition theory's "sensational" implicit defects and urgent regulations. Nationally Parliamentary Library of Georgia. In Georgian. <http://dspace.nplg.gov.ge/handle/1234/247873>
8. Lordkipanidze, Revaz. 2022. "General Issues for Economic Development and Theory of Competition in New Electronic World". - With invitation by Lambert Academic Publishing: 2022: 75, ISBN: 978-620-4-95546-9. DOI: 10.13140/RG.2.2.14232.88323
9. Lordkipanidze, Revaz. 2022. Urgent recommendations for economic independence and raising living standards based on generalization of 1000 works. DOI: 10.13140/RG.2.2.16826.47048 <https://dspace.nplg.gov.ge/handle/1234/378598>
10. Mierzejewski, Alfred C. 2004, *About Ludwig Erhard, Essays in Economic and Business History*, 22: 17-27, ISSN 0896-226X <http://www.ebhsoc.org/journal/index.php/journal/article/view/70/66>
11. Remarks by President Biden on the End of the War in Afghanistan. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/speeches-remarks/2021/08/31/remarks-by-president-biden-on-the-end-of-the-war-in-afghanistan/>
12. Ricardo, David. 1817. *On the Principles of Political Economy and Taxation*. Complete, fully searchable text at the Library of Economics and Liberty. <http://www.econlib.org/library/Ricardo/ricP.html>
13. Smith, Adam. 1776. *An inquiry into the nature and causes of the wealth of nations*. Complete, fully searchable text at the Library of Economics and Liberty. <http://www.econlib.org/library/Smith/smWN.html>
14. Snower, Dennis J., and Steven J. Bosworth. 2016. "Identity-Driven Cooperation versus Competition." *American Economic Review*, 106 (5): 420-424.

Marketing system in a dental organization

Levan Lazviashvili

Teaching University Geomedi, LLC, Tbilisi, Georgia, 0114.

Email: levan.lazviashvili@geomedi.edu.ge

Abstract

This research article presents the market orientation of the dental organization and the marketing problems in this process. The research focus is primarily on the role of moral-ethical connection and therefore the model of connection between physician and patient is developed based on a pre-designed questionnaire. Segmentation in the dental market is studied and relevant business models are characterized. The chain of decision-making process in the dental market is discussed and strategic, administrative and operational solutions are given in relation to the management of the clinic. General value is influenced by the following marketing factors: psychological training of staff, psychological characteristics of the staff, interior of the clinic, level of service, patient satisfaction control system. The scientific article presents the SWOT analysis of the dental market and identifies the capabilities and possible threats of the organization. The focus is on collaborative learning between the clinic and the educational institution. The principle of patient orientation is set.

Keywords: Dentistry segmentation, Business model of the clinic, Information marketing, Situational vision.

Introduction

At the dental clinic, the moral-ethical connection between the doctor and the patient is given priority. Socio-psychological relationships in a medical organization significantly contribute to an effective treatment environment [7]. From a philosophical point of view, medical ethics includes: the general behavior of the physician, the ethical rules of the physician, and the relationship with the patient. The moral-ethical field of a dentist depends on his native moral image, while his professional-ethical field is related to his professional activity. From the marketing communications integrated in the dental clinics, public relations and verbal recommendations are important [4]. The impact of social, economic and political indicators on patient dynamics should be considered in assessing the external marketing environment [5].

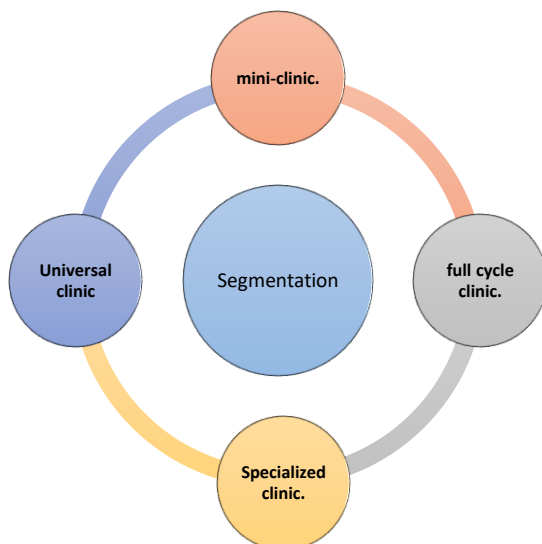
Methods

In order to study the marketing system, the compliance of the activities of the mentioned facilities with the market realities was studied in order to monitor the dental organizations. This research was based on the questionnaire (Table 1).

Table 1.

<i>1. What is dental culture like?</i>
<i>2. What kind of profile activities are differentiated in the dental market?</i>
<i>3. Forms of communication between the dentist and the patient.</i>
<i>4. How is the decision to start treatment made?</i>
<i>5. Flexibility of pricing policy.</i>
<i>6. What determines the degree of stability of the organization?</i>
<i>7. Comparative advantage.</i>
<i>8. Liaison with educational institutions.</i>
<i>9. What kind of values does the patient expect from the clinic?</i>
<i>10. Psychology factor.</i>
<i>11. What are governance decisions related to?</i>

Model of physician-patient communication:



1. Active-passive - the doctor performs his work without the participation of the patient.
2. Information - The doctor acts as a competent expert. The patient makes his own decision based on the information provided by the doctor.
3. Interpretive - through consultation the doctor helps the patient to make a decision (acts as an advisor).
4. Agreement - Joint reasoning about understanding priorities. Active influence on patient's thought formation.

Figure 1. Business models in the of dentistry

The harmonious business model of a dental organization is a harmonious agreement between the company's goals, management systems, service portfolio, relationship with customers and contractors, and principles of medical care delivery. The size of the company is an objective

indicator of how effective governance initiatives are. Get acquainted with business models in the field of dentistry (Figure 1):

1. Business model: mini-clinic. Is an unstable market segment. They do not have the ability to ensure a steady flow of patients, so they are forced to implement savings management. They have no qualms about building a marketing campaign.
2. Business model: full cycle clinic. The following offices operate in the mentioned clinic: therapy, surgery, orthopedics, X-ray. The customer at this clinic is waiting for a complete solution to the problem.
3. Business model: Specialized clinic. E.g. Aesthetic Dentistry; Pediatric Dentistry, Pregnancy Dentistry. International experience in pediatric dentistry indicates the effectiveness of an insurance program and the factual relationship between price and program funding [6]. Their advantage lies in the fact that they are more effectively positioned in the consumer consciousness. They are free to resort to high pricing policies. They possess exceptional competitive advantage and identity.
4. Business Model: Universal clinic - A Complex Approach to Dentistry. Includes tooth treatment, tooth restoration, prophylaxis, aesthetics. Such a clinic requires a significant investment, so its payback period is long. This is the most stable segment of the market.

Results and discussion

One of the main functions of a marketer is to implement a pricing policy. The price is influenced by the following factors in the field of dentistry: costs of consumables, quality of consumables, rent paid in favor of administration, assessment of general socio-economic background, desirable personal income acceptable to the doctor, assessment of professionalism, competitive market, number of loyal patients, volume of demand Ability to monitor activities by colleagues, assess the solvency of a typical patient, social discrimination.

Management decisions in the dental business:

A) Strategic decisions include:

Optimize the firm's return on investment. Develop company policy by the head office. Choose a global dental service and market. Develop a diversification strategy. Financial strategy in time and space. Situational view of the head office in market conditions. Provide pricing flexibility.

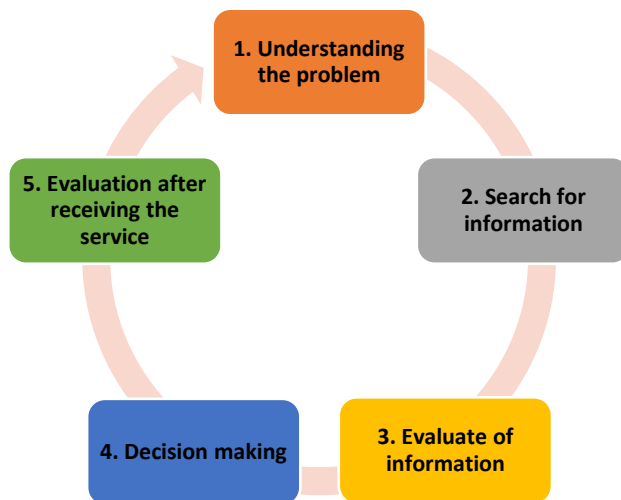
B) Administrative decisions include: Optimization of powers between separate medical and administrative departments. Structuring information between structural services. All branches and services of the company operate in accordance with market realities.

C) Operational decisions include:

Monitoring of enterprise processes internationally. Distribution of resources according to strategic business directions. Inventory Management. Implement a short-term action plan. Restructure resources for their efficient use. Develop production and delivery schedules.

Consider the decision-making process chain in the dental market:

Awareness of the problem is related to the understanding of the need to apply for dental services



- to identify discomfort and insolvency (mono-problem solving). The search for information is characterized by a high degree of reference - in the awareness of problem identification (advertising has no motivating effect. Demonstration of medical devices has a negative impact on the mood of potential patients). The evaluation of information should be linked to a reference pricing policy (link between patient expectations and external communication). The decision depends on the change in solvency.

Figure 2. Decision-making process chain in dental market

After receiving the service, the evaluation is related to therapeutic treatment (its specificity lies in the emotional background, the absence of discomfort and the guarantee).

Conclusion

The principle of "patient orientation" - the patient's expectations are crucial in the formation of the service; Interaction between the patient and the contact staff - confirmation of the appropriate level of service; Identifying a potential patient's portrait - a marketing research of value factors for them; Responding to a change in patient preferences should be operational and, consequently, a modified market proposition should be developed; Dental organization should be based on moderation and operative understanding. General value is influenced by the following marketing factors:

1. Psychological training of staff.
2. Psychological characteristics of the staff.
3. Interior of the clinic.
4. Level of service.
5. Patient Satisfaction Control System.

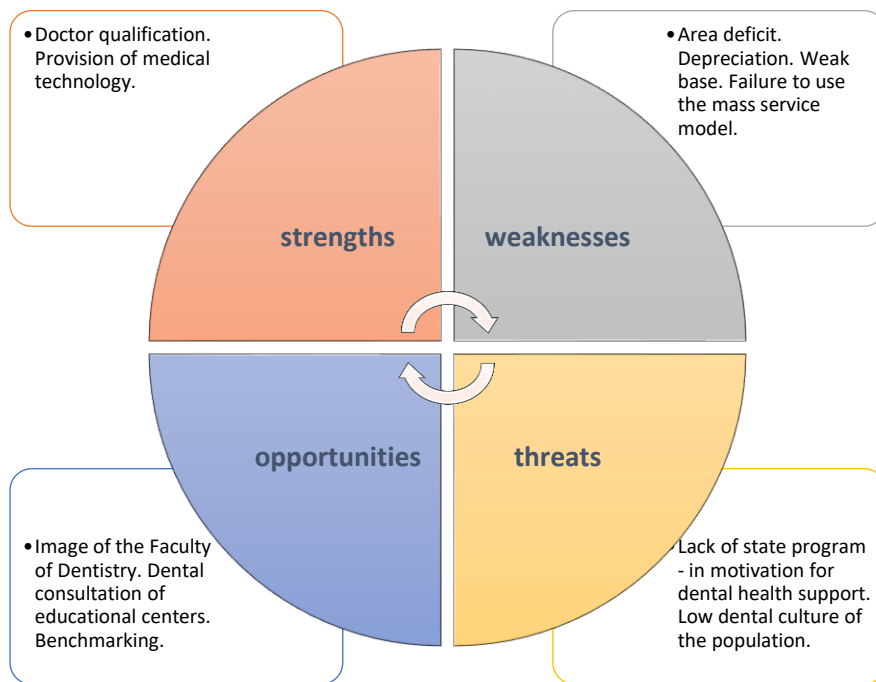


Figure 3. SWOT analysis of the dental clinic:

References:

1. Robinson R.B. – strategic management. 2013
2. Lambin J. - market-oriented management. 2010
3. McHalbert J. - marketing management. 2010
4. Georgieva E. Milev M. – Application of integrated marketing communications in the dental laboratory practice. 2015
5. Patterson C.W. – Patient and Provider population dynamics analysis in a large dental organization: a tool for management. 2014
6. Wei I.T. Lin S.Y. – market segmentation of a children dental clinic. 2015
7. Smith M. Welbers H. – Advances in ethical dental marketing. 2014

მარკეტინგული სისტემა სტომატოლოგიურ ორგანიზაციაში

ლევან ლაზვიაშვილი

სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

ელფოსტა: levan.lazviashvili@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

სამეცნიერო სტატიაში წარმოდგენილია სტომატოლოგიური ორგანიზაციის საბაზრო ორიენტაცია და ამ პროცესში მარკეტინგის ამოცანები. კვლევითი ფოკუსი აღებულია პირველ რიგში მორალურ-ეთიკური კავშირის როლზე და შესაბამისად შემუშავებულია ექიმსა და პაციენტს შორის კავშირის მოდელი წინასწარ შემუშავებულ კითვარზე დაყრდნობით. შესწავლილია სეგმენტაცია სტომატოლოგიურ ბაზარზე და დახასიათებულია შესაბამისი ბიზნეს-მოდელები. განხილულია გადაწყვეტილების მიღების პროცესის ჯაჭვი სტომატოლოგიურ ბაზარზე და კლინიკის მენეჯმენტთან მიმართებაში მოცემულია სტრატეგიული, ადმინისტრაციული და ოპერატიული გადაწყვეტილებები. ზოგად ფასეულობაზე გავლენას ახდენს შემდეგი მარკეტინგული ფაქტორები: პერსონალის ფსიქოლოგიური მომზადება. პერსონალის ფსიქოლოგიური მახასიათებლები. კლინიკის ინტერიერი. მომსახურების დონე. პაციენტის კმაყოფილების კონტროლის სისტემა. სამეცნიერო სტატიაში გადმოცემულია სტომატოლოგიური ბაზრის სვოტ-ანალიზი და მითითებულია ორგანიზაციის შესაძლებლობები და შესაძლო საფრთხეები. ყურადღება აქვს დათმობილი კლინიკასა და საგანმანათლებლო დაწესებულებას შორის თანამშრომლობით სწავლებაზე. დასახულია პაციენტზე ორიენტაციის პრინციპი.

საკვანძო სიტყვები: სტომატოლოგიის სეგმენტაცია. კლინიკის ბიზნეს-მოდელი. საინფორმაციო მარკეტინგი. სიტუაციური ხედვა.

Challenges of the pandemic on the economy of Georgia

Benashvili Inga^{1,2*}, Benashvili Mamuka²

¹Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114.

²National Statistics Office of Georgia (GEOSTAT), Tbilisi, Georgia, 0180.

*Email: inga.benashvili@geomedi.edu.ge

Abstract

The global pandemic is having a significant impact on the economy of Georgia. Statistical analysis of 2020-2021 shows that there is a significant decline in GDP (Gross Domestic Product), - the most important indicator of the country's development. A reduction is observed in individual components of Gross Value Added, - in almost all branches of the economy. Particularly noteworthy is to mention the decline in GDP per capita during this period. It negatively affects on the life of population. Overcoming the economic crisis and economic prosperity is a priority for today. However, it is very important that the goodness of economic growth is felt by each resident of the country.

Keywords: Economy of Georgia, real GDP growth, pandemic, GDP per capita.

Introduction

The global pandemic has a significant negative impact on humans and all areas of their lives, including the economy. It has been two years since the world struggled with the pandemic and its negative consequences. Our area of interest this time is the economy, in particular such macroeconomic indicator as Gross Domestic Product (GDP). Statistical analysis of this indicator in 2020-2021 in Georgia is presented in this paper. In pandemic period there is a significant decrease in GDP – the most important indicator of the country's development. A reduction mentioned also in the individual components of Gross Value Added. Almost all sectors of the economy are characterized by a downward trend. Notably, there is a significant reduction in the following sectors: Hotels and restaurants, Transportation and storage, Manufacturing, Construction, Wholesale and retail trade; repair of motor vehicles and motorcycles, Electricity, gas, steam and air conditioning supply, Arts, entertainment and recreation, Financial and insurance activities, Professional, scientific and technical activities, Administrative and support service activities, Other service activities.

Declined the GDP per capita too, which deepened the level of poverty of population in the face of an already dire social situation. Getting out of the crisis of the economy is a priority today.

Main text: Gross Domestic Product, which is the sum of Gross Value Added of all goods and services produced in the country over a given period of time [1, 2, 5], decreased significantly in Georgia in 2020. A detailed methodology for calculating GDP and real GDP growth rates is provided in the National Accounts Manual [1, 3, 4, 6].

The decline in GDP in Georgia began in March 2020, which was related to the first cases of Covid 19 in the country. The reduction of real GDP was -14.5 % in the second quarter of 2020 compared to the same quarter of previous year. In 2020 compared to 2019 real GDP decreased by -6.8 %. The downward trend continued through February 2021. From March 2021 GDP growth began.

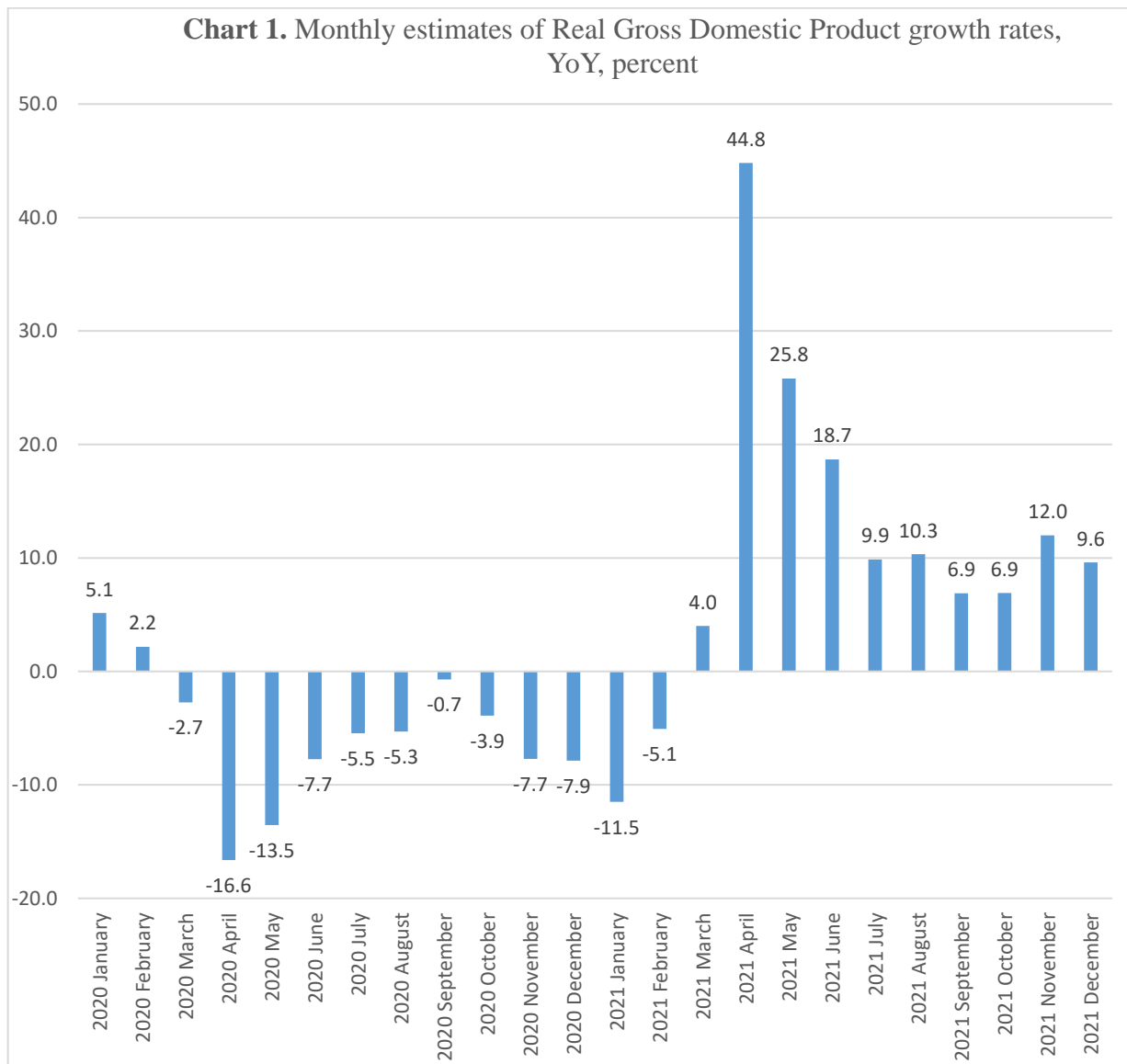
The trend of real GDP development for 2020-2021 shows the table 1 [7].

Table 1. Real Gross Domestic Product growth rates in Georgia in 2020-2021, YoY Percent

2020 I Quarter	3.3
2020 II Quarter	-14.5
2020 III Quarter	-6.8
2020 IV Quarter	-7.4
2020 Year	-6.8
2021 I Quarter	-4.1
2021 II Quarter	28.9
2021 III Quarter	9.1
2021 IV Quarter (Average quarterly from preliminary monthly estimates)	9.5
2021 Year (Twelve months Average from preliminary monthly estimates)	10.6

Source: National Statistics Office of Georgia (GEOSTAT)

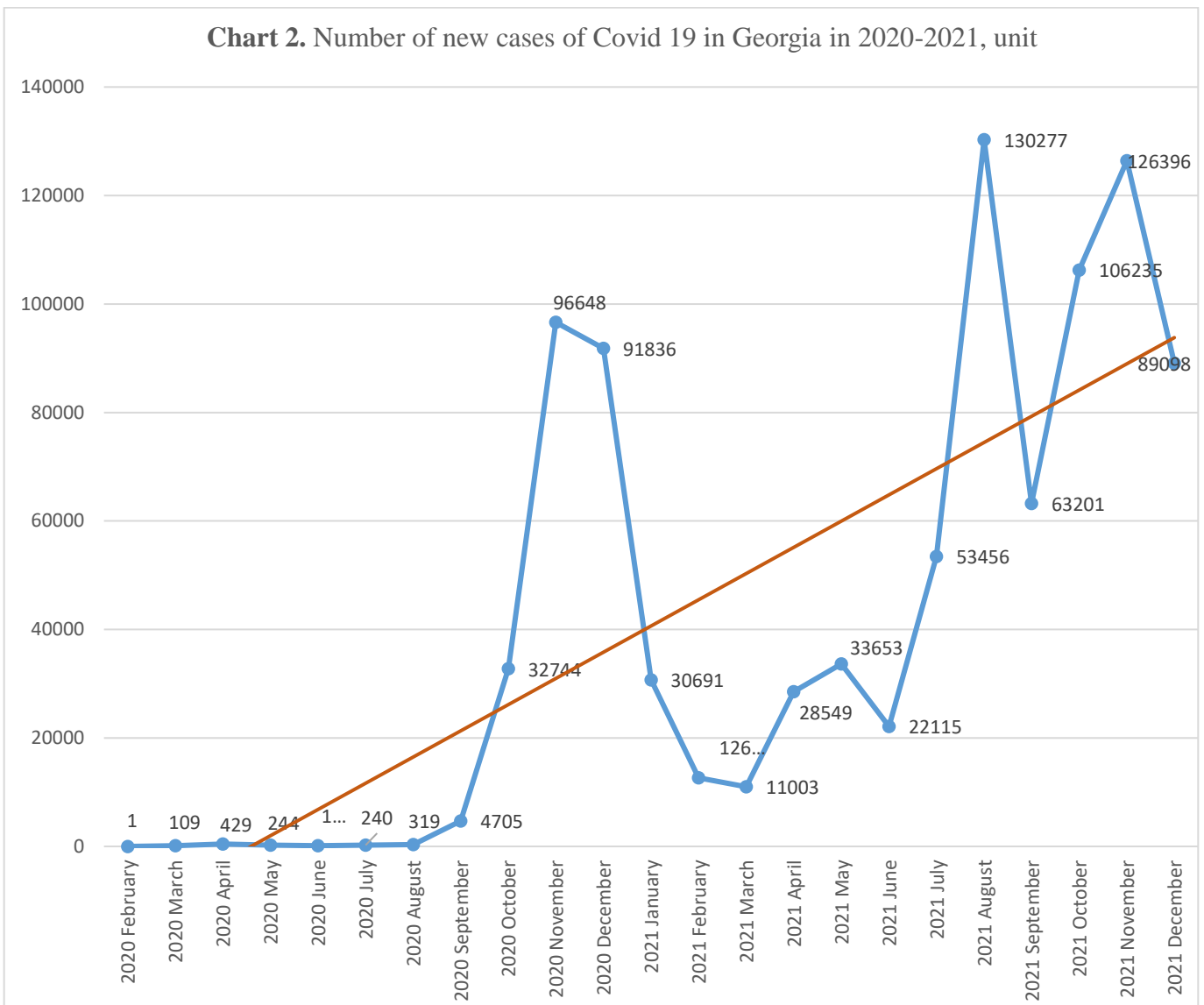
An increase in new cases of Covid 19 was followed by a downturn in the economy. A significant decrease in GDP was noticeable in the early stages of the pandemic onset. The decrease in real GDP in March 2020 compared to the corresponding period of the previous year was -2.7 %, in April -16.6 %, in May -13.5 %, in June -7.7 %, in July -5.5 %, in August -5.3 % and so on. The following chart gives us a clear picture of the monthly economic growth trend in Georgia [7]:



Source: National Statistics Office of Georgia (GEOSTAT)

The cause of the rapid economic downturn is a pandemic. The official statistics about Covid 19 in Georgia are as follows [8]:

Chart 2. Number of new cases of Covid 19 in Georgia in 2020-2021, unit



Source: country data from WHO database

As can be seen from the graph, the number of new cases of Covid 19 is still characterized by an increasing trend. The upward line of the trend visibly shows it. Recovering the economy in such a situation is not so easy. However, with the right economic decisions, a solution can be found. Proof of this is the start of real GDP growth from March 2021.

More interesting indicator of a country's development is the GDP per capita, which is the GDP per inhabitant and is calculated by dividing GDP to the number of population [3]. According to the official data of the World Bank, by 2020, Georgia ranks 116-th among 195 countries in the world in terms of GDP per capita [9]. This is not a good fact. According to the statistical data of Geostat, in 2020, compared to the previous year, the GDP per capita at current prices declined from 13 239.4 to 13 234.1 GEL (from 4 696.2 USD to 4 255.7 USD). But, in real terms, real GDP per capita decreased from 10 832.3 GEL to 10 093.1 GEL (from 3 842.4 USD to 3 245.7 USD). During the mentioned period, a downward trend is observed in the quarterly indicators too.

In 2020-2021, The largest decline was observed in the following sectors of the economy: Accommodation and food service activities, Transportation and storage, Manufacturing, Construction and Wholesale and retail trade; repair of motor vehicles and motorcycles. Growth rates of real GDP and its components clearly seen in the table 2 [7]:

Table 2. Real Gross Domestic Product growth rates in Georgia by types of economic activities in 2020-2021, YoY Percent

NACE rev. 2	Economic Activities	I 20	II 20	III 20	IV 20	2020	I 21*	II 21*	III 21*
A	Agriculture, forestry and fishing	2.7	17.7	2.1	7.5	8.1	0.2	-3.4	-2.9
B	Mining and quarrying	13.2	17.7	14.4	5.8	12.4	48.3	15.9	2.2
C	Manufacturing	10.1	-10.7	-7.4	-14.9	-7.1	-3.0	36.2	7.3
D	Electricity, gas, steam and air conditioning supply	-6.4	-2.1	-8.9	-3.2	-5.2	-9.4	16.1	78.8
E	Water supply; sewerage, waste management and remediation activities	-11.0	-27.9	-26.1	-23.4	-22.5	24.3	43.4	35.1
F	Construction	17.6	-34.0	-7.0	-2.7	-8.0	-22.1	17.2	-29.7
G	Wholesale and retail trade; repair of motor vehicles and motorcycles	2.4	-21.2	1.9	-2.2	-4.7	6.2	58.9	12.3
H	Transportation and storage	0.0	-29.2	-29.8	-27.9	-23.0	-5.9	45.5	29.0
I	Accommodation and food service activities	-1.7	-56.9	-52.6	-56.3	-44.9	-50.1	99.4	49.8
J	Information and communication	7.7	-12.0	5.7	8.3	2.6	18.1	51.0	18.4
K	Financial and insurance activities	-6.8	-13.2	-2.7	13.1	-2.3	23.8	45.0	20.3
L	Real estate activities	3.2	-4.3	-0.5	0.6	-0.3	-4.1	19.7	6.6
M	Professional, scientific and technical activities	-12.0	-21.7	-8.4	-13.1	-13.8	-0.1	24.8	9.4
N	Administrative and support service activities	-13.0	-55.3	-55.5	-49.1	-45.2	-36.3	7.4	40.8
O	Public administration and defence; compulsory social security	5.9	0.3	4.8	-1.2	2.3	1.6	0.4	-3.9
P	Education	12.5	16.0	5.2	0.9	8.6	-4.9	-1.2	-7.8
Q	Human health and social work activities	5.2	3.8	1.5	0.9	2.8	12.2	43.7	23.8
R	Arts, entertainment and recreation	19.0	-43.6	-21.7	-21.9	-18.4	-24.1	181.0	48.1
S	Other service activities	1.7	-25.7	-20.4	-20.6	-16.6	-39.7	29.6	27.3
T	Activities of households as employers; undifferentiated goods and services producing activities of household for own use	0.2	-4.2	28.9	74.0	19.3	-11.0	-0.7	-29.3
	(=) GDP at basic prices	4.0	-13.6	-7.7	-7.3	-6.6	-2.9	31.5	9.1

	(+) Taxes on products	-2.7	-19.3	-0.7	-7.2	-7.5	-12.6	8.1	8.4
	(-) Subsidies on products	0.3	8.0	7.7	4.5	5.5	1.0	5.0	0.9
	(=) GDP at market prices	3.3	-14.5	-6.8	-7.4	-6.8	-4.1	28.9	9.1
	GDP deflator	6.6	5.5	7.9	8.6	7.3	7.9	11.6	9.4

Source: National Statistics Office of Georgia (GEOSTAT)

Note: * Preliminary data.

As can be seen from the table 2, in the conditions of the global pandemic, the volume of production in almost all sectors of the economy decreased. Particularly noteworthy are those sectors that have made a significant contribution to GDP growth. The growth in the economy of Georgia will be observed from March 2021, which is a positive result of a number of measures taken in the country. Since the second quarter of 2021, there has been significant growth in GDP.

Conclusions

The final conclusion is as follows: Georgia's economic crisis caused by the global pandemic, started in March 2020, has been positive since March 2021. The significant recovery of the economy starting from the second quarter of 2021 is clearly visible.

As a recommendation, it is desirable to consider:

- maintaining GDP growth,
- promoting the functioning of leading sectors of the economy, and most importantly,
- the goodness and impact of economic growth should be felt by every resident of the country.

References:

1. System of National Accounts 2008, European Commission, International Monetary Fund, Organization for economic Co-operation and Development, United Nations, World Bank, New York, 2009, p. 662
2. Understanding National Accounts, François Lequiller, Derek Blades, Second edition, OECD, 2014, p. 520
3. The 2008 SNA - concepts in brief, A complement to the System of National Accounts 2008, World Bank, p. 247
4. Quarterly National Accounts Manual, IMF, 2017, p.285
5. Handbook of Rapid Estimates, Eurostat, 2017, p. 520
6. M. Mindorashvili, System of National Accounts, Course of lectures, TSU, 2018, p. 266
7. <https://www.geostat.ge/ka>

8. <https://covid19.who.int/table>

9. https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=GE&name_desc=true

პანდემიის გამონვევები საქართველოს ეკონომიკაში

ბენაშვილი ი.^{1,2}, ასოცირებული პროფესორი, ბენაშვილი მ.²

¹თბილისი, სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, საქსტატი;

²თბილისი, საქსტატი.

*ელფოსტა: inga.benashvili@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

გლობალური პანდემია მნიშვნელოვანწილად მოქმედებს საქართველოს ეკონომიკაზე. 2020-2021 წლების სტატისტიკური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ კლების ტენდენციით ხასიათდება ქვეყნის განვითარების უმნიშვნელოვანესი მაჩვენებელი მთლიანი შიდა პროდუქტი, ასევე - მთლიანი დამატებული ღირებულების ცალკეული კომპონენტები. განსაკუთრებით აღსანიშნავია მშპ-ს ერთ სულზე გაანგარიშების მაჩვენებლების კლება აღნიშნულ პერიოდში, რაც მძიმე ტვირთად აწევა მოსახლეობას. ეკონომიკის კრიზისული მდგომარეობიდან გამოსვლა დღეისათვის პრიორიტეტია. თუმცა არანაკლებ მნიშვნელოვანი და უმთავრესია, რომ ეკონომიკური ზრდის სიკეთე თითოეულმა ჩვენგანმა იგრძნოს.

საკვანძო სიტყვები: საქართველოს ეკონომიკა, რეალური მშპ-ს ზრდა, პანდემია, მშპ ერთ სულზე გაანგარიშებით.

Modern management methods and evaluation using the Adizes code

Maia Lomsadze-Kuchava¹, Khatuna Giorgadze²

¹Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia, 0114,

²Georgian Technical University, Tbilisi, 0171.

*Email: maia.lomsadze@geomedi.edu.ge

Abstract

The article discusses the modern method of management through the use of coaching, as well as the technology proposed by Yitzhak Adizes, according to which we compared the functional aspects of managers in the short and long term.

Keywords: planning, organizing, controlling, management, coaching.

Introduction

There are many solid management technologies out there, but let me confine myself to a few summary and generalized considerations to clarify how management and coaching relate to each other.

The requirement that a manager be a coach to his or her own employees was first established in the key field and then extended to other areas. In parallel, since the mid-1980s, the concept of coaching has taken on the meaning of external consulting to the management organization. Initially coaching was related only to advising top-level managers. In many companies today, coaching is an integral part of staff development activities. Having a personal coach is even considered prestigious in many companies.

Main part

The leader - no matter if it is an enterprise, a political union, a project or an important meeting - is always busy with two things, governance and management. Both of these terms describe two main functions of a leader:

- Governance function such as communication, moderation, support, challenge, inspiration;
- Management function such as planning, organizing, implementing, controlling, evaluating.

Therefore, both governance talent and management skills are the cornerstone of competent

leadership.

Governance refers to a dynamic process in which the manager manages to mobilize employees to mobilize energy, utilize potential, and demonstrate purposefulness in order to achieve goals. Governance is the challenge, the risk, the drive, the inspiration, the support and the vision. The result of true governance is trust, recognition and loyalty.

Management, by contrast, marks the creative process of organizing and executing work. Management includes planning, organizing, implementing, communicating, controlling, and evaluating. The manager's responsibility relates to everything that happens. Manager products are results.

Management is about work, while management is about people.

Management requires special techniques and mechanisms of impact, while management is based on knowledge and mastery of the causes of psychological, social and socio-cultural impacts.

Consequently, governance competence is formed differently from management competence. Acquisition of competence in management takes place through teaching and consulting, while competence in governance - through continuous development of personality in the professional context.

It is in the context of governance that the need for coaching arises. Sometimes governance competence is based on natural talent or charisma. However, in most cases, it is achieved by working hard on oneself. It helps to work on yourself and supports coaching.

There is no doubt that there are organizations where they tolerate, or ignore, poor governance. However, in well-functioning and successful organizations - where people feel good - the quality of governance is not neglected. Those who do not govern well will not be able to maintain their position for long.

As already mentioned, coaching is mostly about governance, its social and psychological side. This does not necessarily mean that coaching is not about achieving functional/industrial, organizational and economic goals. When technological goals (management goals) stand, psychological and communicative factors come to the fore during coaching. The question is: to what extent do these factors contribute or hinder the achievement of the set goal?

Coaching is a modern way of renewing organizations and management; It promotes changes in the culture of organizations and enterprises as it focuses on efficiency and humanity.

Coaching is goal and demand focused; It serves to improve the quality of the process and the result. Coaching trains success strategies, builds on existing skills, and helps maximize a person's potential. Coaching does not even teach, but rather, helps in learning.

Coaching is a staff development event that can ideally suit everyone.

Coaching is support and assistance during professional "joys or sorrows".

There is always something that cannot be avoided and uprooted. If the coach denies his own weaknesses, does not admit it, then his client will also find it difficult to admit his weaknesses. It is important for everyone to remember that no one is perfect. But rarely does any leader acknowledge this truth, both to himself and to others.

For the most part, coaching takes place in the following situations: for example, you need to make a job decision, or master new roles and behaviors. The supervisor (coaching client) usually tries to solve his (her) own problem or answer a question independently. If he (she) does not get satisfactory answers from books, his (her) own analysis, interviews with friends and colleagues, or seminars, and if the requirement to make a decision is strict, the willingness to find a coach also increases.

The higher a manager climbs the hierarchical ladder, the more often he encounters strategic and tactical games. For this reason, it loses true feedback from employees who report how they perceive it and what impact it has on others. Such managers behave in a certain capsule and create their own construction of reality. Often this is the reason for making the wrong decisions (If I had known... No one would have said anything to me... It is impossible to predict everything).

During coaching, a complete, rational and emotional picture of reality is obtained, on the basis of which it is always possible to develop new alternatives to behavior.

Many managers are accustomed to too much work and increasing demands on themselves. Coaching can balance work and personal life. The coach has his/her own management methods, work and time management techniques and can use them effectively in the coaching process.

The ability to express one's opinions on the one hand and the consensus on the other; Loyalty on the one hand and independence on the other; Profit-oriented and people-centered - such contradictions can be the expectations of the organization and employees towards the leader. The manager must determine the framework of his own behavior. But it is often not possible to reconcile their own values, the requirements of the organization's management, and the expectations of employees. At such times the coach can help the leader to understand well his own goals and values, to make clear the contradictions between thinking and acting. As a result, it is possible to integrate seemingly incompatible roles.

The coaching process can be divided into three phases: pre-defining the task, talking coaching and evaluating the process.

The purpose of the task pre-determination is to verify whether the goal can be achieved through coaching or, consequently, what additional arrangements or other arrangements are needed.

After that, the coaching conversation starts directly. The consultation and training process is always timed and evaluated after the agreed timeframe. Typically, a coaching conversation consists of 4 phases. In the first phase, contact and orientation are established, in the second phase, the situation and goals are developed, in the third phase, solutions are developed, and in the last, fourth phase, the decision is made into practice.

Once the conversation is over, the coach and the client will agree on how long it will take to translate and integrate the findings, solution ideas, measures and changes in daily activities. Later, the coaching assessment will check whether it is possible to actually achieve the set goal.

When an employee of a company is exhausted, he/she can apply to his/her supervisor, the organization's internal coach or an invited external coach. All of these options have their drawbacks and advantages.

The coach invited from outside the organization is an expert in his (her) own field. It is able to solve particularly difficult problems for both individuals and groups.

As for the manager-coach, it is true that he (she) is not a specialist in this field, but he (she) is well acquainted with the context. In order for a manager to be able to coach his (her) own employees, it is essential that he is trusted. Building trust is not easy. It is especially difficult to implement coaching constructively when an employee has a problem with his or her supervisor. Theoretically it is possible, however, in practice it is very difficult.

The advantage of such coaching is that it is done naturally and unobtrusively: the manager is familiar with the context, he can give significant feedback and even perceive small changes. But the more important it is to radically change the employee's behavior, and the more involved the manager is in the situation, the faster he or she will find himself or herself in a conflict of interest situation. The manager needs a quick change of behaviors from the employee. In addition, he has to evaluate the employee and make decisions about his career advancement. Therefore, if the coaching process is not done properly, there is a risk of relationship deterioration. In addition, the issue of managerial competence in terms of coaching is significantly raised here.

We will use modern management methods to evaluate using the Adizes code, which is as follows:

Yitzhak Adizes PAEI code!

The Adizes or PAEI code is based on the assumption that the management of an effective company must timely and correctly perform the following four functions of management:

In the short perspective:

P (Production Result or Provide) - Short-term effectiveness; To ensure the result for which the company exists; Satisfying customer needs;

A (Administration) - Efficiency in the short term;

Defining routines and procedures; Establish an effective management system.

In the long run:

E (Entrepreneurship) - Gergility; Make changes in the organization; Creativity - discovering new opportunities and dangers; Willingness to take risks.

I (integration) - the ability to build human relationships; Integration; Team building; Collaboration.

It is these four functions that underlie the core of the Adizes methodology. They are used to audit and analyze both the organization and the managers.

A person who can perform all functions, so we can say - (PAEI). But such an "ideal" manager does not exist in nature. The fact is that these four functions are incompatible: it is impossible to be result-oriented at the same time, to pay attention to detail, to care about efficiency, to generate new ideas, to think about people's interests... Such managers, according to Adize, exist only in textbooks. Therefore, to ensure the ideal operation of the company, it is necessary to create a team of managers who can perform these four roles; A joint effort of people with different styles of train, a team of leaders whose members complement and balance each other, this is exactly what the selected couch will be able to do!

There are managers who excel at one function (such a function is separated by a capital letter in the code - for example A), while the other functions are satisfactorily (the code indicates a lowercase letter - for example - a). Such managers are referred to by Adize with the following codes [2]:

(Paei) - producer of the result;

(pAei) - Administrator;

(paEi) - Entrepreneur;

(paeI) - Integrator.

If the relevant function is not performed by the manager at all, in the corresponding position of the code, Adize will use the symbol "-" or minus, or 0. Such a team

(P ---) and (-A--) and (--E-) and (--- I) [2]

Will not work. The ideal "management mix" is achieved only if none of the team members has a "disadvantage" in any of the positions. A manager who has even one such "disadvantage" can not work with someone who has the appropriate function in the team.

Clearly, there is no one, ideal, combination for a team. Here is one working variant: (Paei) and (pAei), (paEi) and (paeI) [2].

The team will be even more efficient: (PaeI) and (pAeI) and (paEI). In this version, all team members are good integrators (I) and, in addition, excel at another function. Each of them can be not only a good manager, but also a leader.

The capital letter is written when the corresponding function rating is greater than 0.25; If the rating is in the range of 0.05 to 0.25, then lower case letters are written; If the rating is less than 0.05 - it is written 0. The number 0.25 is selected because, according to Adize, the manager code can not be PAEI.

Conclusion

The 21st century is the era of post-industrial information society (globalization), with highly developed information infrastructures, which naturally led to the transformation of values. In contrast to the industrial (consumption of goods, money), the characteristic value of the information society is the time, the purchase of which (in order to save) becomes more and more expensive. Thus, we live in a special, time-consuming age, where the "life expectancy" of many professions is declining. It is the couch service and the Adize code that manage and plan the time correctly, both for the firm and for the community.

References:

1. M. Lomsadze-Kuchava, Kh. Kuchava, G. Amkoladze. "Modern Models of Management", Publishing House University "Geometri", 2019 (Electronic version).
2. Guru Yitzhak Adizes, "Management Style", 2010.
3. Robert C. Benfari. Understanding and Changing Your Management Style: Assessments and Tools for Self-Development, 2nd Edition by Released July 2013 Publisher (s): Jossey-Bass ISBN: 9781118399460

მართვის თანამედროვე მეთოდები და შეფასება ადიზის კოდის გამოყენებით

მაია ლომსაძე-კუჭავა¹, ხათუნა გიორგაძე²

¹ სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114;

² საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, თბილისი, 0171.

*ელფოსტა: maia.lomsadze@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

სტატიაში განხილულია მართვის თანამედროვე მეთოდი ქაუჩის და ქაუჩინგის გამოყენების საშუალებით და ასევე იცხაკ ადიზის მიერ შემოთავაზებულ ტექნოლოგია, რომლის თანახმად, ერთმანეთს შევადარეთ მენეჯერების ფუნქციონალური ასპექტები მოკლევადიან და გრძელვადიან პერსპექტივაში.

საკვანძო სიტყვები: დაგეგმვა, ორგანიზება, კონტროლი, მენეჯმენტი, მართვა, ქოუჩინგი.

შესავალი

მართვის ბევრი სოლიდური ტექნოლოგია არსებობს, მაგრამ შემოვიფარგლოთ რამდენიმე შემაჯამებელი და განზოგადებული მოსაზრებით, რათა ნათელი გახდეს, თუ როგორ უკავშირდება ერთმანეთს მართვა და ქოუჩინგი.

მოთხოვნა, რომ ხელმძღვანელი საკუთარი თანამშრომლების ქოუჩი იყოს, თავიდან გასაღების სფეროში ჩამოყალიბდა და შემდგომ სხვა სფეროებზეც გავრცელდა. ამის პარალელურად, 80-იანი წლების შუა პერიოდიდან, ქოუჩინგის ცნებამ ხელმძღვანელთა ორგანიზაციის გარეთა კონსულტირების მნიშვნელობა შეიძინა. თავიდან ქოუჩინგი უკავშირდებოდა მხოლოდ უმაღლესი დონის ხელმძღვანელების კონსულტირებას. დღესდღეობით კი ბევრ კომპანიაში ქოუჩინგი პერსონალის განვითარების ღონისძიებების შემადგენელი ორგანული ნაწილია. ბევრ კომპანიაში პრესტიჟულადაც კი არის მიჩნეული პირადი ქოუჩის ყოლა.

ძირითადი ნაწილი

ხელმძღვანელი - არ აქვს მნიშვნელობა, ეს საწარმოს ეხება, პოლიტიკურ გაერთიანებას, პროექტს თუ მნიშვნელოვან შეხვედრას - ყოველთვის ორი საქმით არის დაკავებული, მართვით და მენეჯმენტით. ორივე ეს ტერმინი ხელმძღვანელის ორ ძირითად ფუნქციას ასახავს:

- მართვის ფუნქციას, როგორცაა კომუნიკაცია, მოდერაცია, მხარდაჭერა, გამონვევა, შთაგონება;
- მენეჯმენტის ფუნქციას, როგორცაა დაგეგმვა, ორგანიზება, განხორციელება, კონტროლი, შეფასება.

აქედან გამომდინარე, როგორც მართვის ნიჭი, ასევე მენეჯმენტში განათულობა კომპეტენტური ხელმძღვანელობის დედაბოძია.

მართვა აღნიშნავს დინამიკურ პროცესს, რომლის დროსაც მიზნების მისაღწევად მენეჯერი ახერხებს თანამშრომელთა მიმართვას ენერჯის მობილიზაციისაკენ, პოტენციის გამოყენებისაკენ და მიზანსწრაფულობის გამოვლენისკენ. მართვა არის გამოწვევა, რისკი, ამოძრავება, შთაგონება, მხარდაჭერა და ხელვა. ჭეშმარიტი მართვის შედეგია ნდობა, აღიარება და ლოიალურობა.

მენეჯმენტი, ამის საპირისპიროდ, აღნიშნავს სამუშაოს ორგანიზებისა და შესრულების შემოქმედებით პროცესს. მენეჯმენტი მოიცავს დაგეგმვას, ორგანიზებას, განხორციელებას, კომუნიკაციას, კონტროლს და შეფასებას. მენეჯერის პასუხისმგებლობა ეხება ყველაფერს, რაც ხდება. მენეჯერის პროდუქცია შედეგებია.

მენეჯმენტი ეხება სამუშაოს, მართვა კი ადამიანებს.

მენეჯმენტი საჭიროებს სპეციალურ ტექნიკას და ზემოქმედების მექანიზმებს, ხოლო მართვა ეფუძნება ფსიქოლოგიური, სოციალური და სოციო-კულტურული ზემოქმედების მიზნების ცოდნასა და ფლობას.

შესაბამისად, მართვის კომპეტენცია მენეჯმენტის კომპეტენციისაგან განსხვავებულად ყალიბდება. მენეჯმენტში კომპეტენციის მიღება სწავლითა და კონსულტირებით ხდება, ხოლო მართვაში კომპეტენციისა - პროფესიულ კონტექსტში პიროვნების განუწყვეტელი განვითარებით.

სწორედ მართვის კონტექსტში დგება ქოუჩინგის საჭიროება. ხანდახან მართვის კომპეტენცია ბუნებრივ ტალანტს ან ქარიზმას ეფუძნება. თუმცა, უმეტეს შემთხვევებში, ის საკუთარ თავზე დაძაბული მუშაობით მიიღწევა. სწორედ საკუთარ თავზე მუშაობას ეხმარება და მხარს უჭერს ქოუჩინგი.

უდავოა, რომ არსებობს ორგანიზაციები, სადაც ითმენენ, ან იგნორირებას უკეთებენ ცუდ მართვას. თუმცა, კარგად ფუნქციონირებად და წარმატებულ ორგანიზაციებში - სადაც ადამიანები თავს კარგად გრძობენ - მართვის ხარისხს უყურადღებოდ არ ტოვებენ. ვინც კარგად ვერ მართავს, თავის პოზიციას დიდხანს ვერ შეინარჩუნებს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ქოუჩინგი უმეტესად მართვას ეხება, მის სოციალურსა და ფსიქოლოგიურ მხარეს. ეს სულაც არ ნიშნავს, რომ ქოუჩინგი არ ეხება ფუნქციური/საწარმოო, ორგანიზაციული და ეკონომიკური მიზნების მიღწევას. როდესაც ტექნოლოგიური მიზნები (მენეჯმენტის მიზნები) დგას, ქოუჩინგის დროს წინა პლანზე ფსიქოლოგიური და კომუნიკაციური ფაქტორები გამოდის. საკითხი შემდეგნაირად დაისმის: რამდენად უწყობს

ან უშლის ხელს ეს ფაქტორები დასახული მიზნის მიღწევას?

ქოუჩინგი ორგანიზაციებისა და მენეჯმენტის განახლების თანამედროვე საშუალებაა; ის ხელს უწყობს ორგანიზაციებისა და საწარმოების კულტურის ცვლილებებს, რადგან ეფექტურობასა და ჰუმანურობაზე მიმართული.

ქოუჩინგი ორიენტირებულია მიზანსა და მოთხოვნაზე; ის პროცესისა და შედეგის ხარისხის ამაღლებას ემსახურება.

ქოუჩინგი წარმატების სტრატეგიებს ავარჯიშებს, არსებულ უნარებს ამყარებს და ხელს უწყობს პიროვნების პოტენციური შესაძლებლობების მაქსიმალურად გააქტიურებას.

ქოუჩინგი კი არ ასწავლის, არამედ, სწავლაში ეხმარება.

ქოუჩინგი არის პერსონალის განვითარების ღონისძიება, რომელიც იდეალურად შეიძლება მოერგოს თითოეულს.

ქოუჩინგი არის მხარდაჭერა და დახმარება პროფესიული „სიხარულისა თუ მწუხარების“ დროს.

ყოველთვის არსებობს რაღაც, რისი თავიდან მოშორება და ამოძიკვაც არ არის შესაძლებელი. თუ ქოუჩი საკუთარ სისუსტეებს უარყოფს, არ აღიარებს, მაშინ მის კლიენტსაც გაუძნელდება თავისი სუსტი მხარეების აღიარება. მნიშვნელოვანია, ყველას ახსოვდეს, რომ არავინ არის სრულყოფილი. მაგრამ იშვიათად თუ რომელიმე ხელმძღვანელი აღიარებს ამ ჭეშმარიტებას, როგორც საკუთარი თავის, ასევე სხვათა მიმართ.

უმეტესად, ქოუჩინგი შემდეგ სიტუაციაში ხორციელდება: მაგალითად, საჭიროა სამსახურებრივი გადანაცვლებების მიღება, ან ახალი როლისა და ქცევების ათვისება. ხელმძღვანელი (ქოუჩინგის კლიენტი), როგორც წესი, დამოუკიდებლად ცდილობს საკუთარი პრობლემის გადაჭრას ან შეკითხვაზე პასუხის გაცემას. თუ იგი დამაკმაყოფილებელ პასუხებს ვერ მოიპოვებს წიგნებიდან, საკუთარი ანალიზიდან, მეგობრებთან და კოლეგებთან გასაუბრებიდან, ან სემინარებიდან, და თუ მოთხოვნა გადანაცვლებების მიღების შესახებ მკაცრია, ქოუჩის მოძიების მზაობაც იზრდება.

რაც უფრო ზემოთ აღის იერარქიულ კიბეზე მენეჯერი, მით ხშირად აწყდება სტრატეგიულ და ტაქტიკურ თამაშებს. ამ მიზეზით კარგავს ჭეშმარიტი უკუკავშირის მიმცემ თანამშრომლებს, რომლებიც შეატყობინებენ, თუ როგორ აღიქვამენ მას და რა გავლენას ახდენს თავად სხვებზე. ასეთი მენეჯერები გარკვეულ კაფსულაში ექცევიან და რეალობის საკუთარ კონსტრუქციას ქმნიან. ხშირად ეს არის კიდევ არასწორი გადანაცვლებების მიღების მიზეზი (ეს რომ მცოდნოდა, ჩემთვის არავის არათფერი უთქვამს... ყოველივეს წინასწარ განჭვრეტა შეუძლებელია).

ქოუჩინგის დროს ხდება რეალობის სრულყოფილი, რაციონალური და ემოციური სურათის მიღება, რის საფუძველზეც ყოველთვის შესაძლებელია ქცევის ახალი ალტერნატივების განვითარება.

ბევრი ხელმძღვანელი შეჩვეულია ძალზე ბევრ მუშაობას და სულ უფრო ზრდის მოთხოვნებს საკუთარი თავის მიმართ. ქოუჩინგის შედეგად შესაძლებელია

სამსახურებრივი და პირადი ცხოვრების დაბალანსება. ქოუჩი ფლობს საკუთარი თავის მენეჯმენტის მეთოდებს, მუშაობისა და დროის მართვის ტექნიკებს და შეუძლია მათი ეფექტიანად გამოყენება ქოუჩინგის პროცესში.

ერთი მხრივ, საკუთარი მოსაზრების გატანისა და, მეორე მხრივ, კონსენსუსის უნარი; ერთი მხრივ, ლოიალურობა და, მეორე მხრივ, დამოუკიდებლობა; მოგებაზე ორიენტირებულობა და ადამიანების მიმართ ყურადღებიანობა - ასეთი წინააღმდეგობრივი შეიძლება იყოს ხელმძღვანელის მიმართ ორგანიზაციისა და თანამშრომლების მოლოდინები. საკუთარი ქცევის ჩარჩოები მენეჯერმა თავად უნდა განსაზღვროს. მაგრამ ხშირად ვერ ხერხდება ხოლმე საკუთარი ღირებულებების, ორგანიზაციის მენეჯმენტის მოთხოვნებისა და თანამშრომელთა მოლოდინების შეთავსება. ასეთ დროს ქოუჩს შეუძლია ხელმძღვანელს დაეხმაროს, კარგად გაერკვეს საკუთარ მიზნებსა და ღირებულებებში, ნათელი გახადოს წინააღმდეგობები აზროვნებასა და მოქმედებას შორის. შედეგად, შესაძლებელი ხდება ერთი შეხედვით შეუთავსებელი როლების ინტეგრირება.

ქოუჩინგის პროცესი სამ ფაზად შეიძლება დაიყოს: ამოცანის წინასწარ განსაზღვრა, ქოუჩინგის საუბარი და პროცესის შეფასება.

ამოცანის წინასწარი განსაზღვრის მიზანია გადამოწმება, რამდენად არის შესაძლებელი მიზნის ქოუჩინგის მეშვეობით მიღწევა ან, შესაბამისად, რა დამატებითი შეთანხმებები ან სხვა სახის ღონისძიებებია საჭირო.

ამის შემდეგ, უშუალოდ ქოუჩინგის საუბარი იწყება. კონსულტაციისა და ტრენინგის პროცესი ყოველთვის დროით ჩარჩოებში მიმდინარეობს და შეთანხმებული ვადის შემდეგ ფასდება. როგორც წესი, ქოუჩინგის საუბარი 4 ფაზისგან შედგება. პირველ ფაზაში მყარდება კონტაქტი და ორიენტაცია იქმნება, მეორე ფაზაში სიტუაცია და მიზნები მუშავდება, მესამე ფაზა გადანყვეტების შემუშავებას ემსახურება და ბოლო, მეოთხე ფაზაში ხდება მიღებული გადანყვეტილების პრაქტიკაში გადატანის უზრუნველყოფა.

მას შემდეგ, რაც საუბარი დასრულებულია, ქოუჩი და კლიენტი მოილაპარაკებენ, რა დროის შემდეგ მოხდება ყოველდღიურ საქმიანობაში მიღებული დასკვნების, გადანყვეტის იდეების, ღონისძიებებისა და ცვლილებების გადატანა და ინტეგრირება. მოგვიანებით, ქოუჩინგის შეფასებისას გადამოწმდება, რამდენად შესაძლებელია დასახული მიზნის რეალურად მიღწევა.

როდესაც კომპანიის თანამშრომელი ამონურავს საკუთარ შესაძლებლობებს შეუძლია, მიმართოს საკუთარ ხელმძღვანელს, ორგანიზაციის შიდა ქოუჩს ან მონვეულ გარე ქოუჩს. ყველა ამ ვარიანტს თავისი ნაკლი და უპირატესობა აქვს.

ორგანიზაციის მიერ გარედან მონვეული ქოუჩი საკუთარი საქმის ექსპერტია. მას ძალუძს განსაკუთრებით რთული პრობლემების მოგვარება როგორც ცალკეული პირებისთვის, ასევე ჯგუფებისათვის.

რაც შეეხება მენეჯერ-ქოუჩს, მართალია, იგი არ არის ამ საქმის სპეციალისტი, მაგრამ, სამაგიეროდ, კარგად იცნობს კონტექსტს. იმისათვის, რომ ხელმძღვანელმა საკუთარი თანამშრომლების ქოუჩინგი შეძლოს, აუცილებელია, რომ მას ენდობოდნენ. ნდობის ჩამოყალიბება კი მარტივი არ არის. განსაკუთრებით მაშინ არის რთული ქოუჩინგის კონსტრუქციულად განხორციელება, როდესაც თანამშრომელს პრობლემა სწორედ საკუთარ ხელმძღვანელთან აქვს. თეორიულად ეს შესაძლებელია, თუმცა, პრაქტიკულად ძალზე ძნელია.

ამგვარი ქოუჩინგის უპირატესობა ის არის, რომ ბუნებრივად და შეუმჩნეველად ხორციელდება: მენეჯერი იცნობს კონტექსტს, მას შეუძლია მნიშვნელოვანი უკუკავშირის მიცემა და მცირე ცვლილებების აღქმაც კი. მაგრამ რაც უფრო მნიშვნელოვნად, რადიკალურად არის საჭირო თანამშრომლის ქცევის შეცვლა და რაც უფრო მეტად არის ამ სიტუაციაში ჩართული მენეჯერი, მით სწრაფად აღმოჩნდება იგი ინტერესთა კონფლიქტის პირობებში. მენეჯერს თანამშრომ-ლისგან ქცევების სწრაფი ცვლილება სჭირდება. გარდა ამისა, მას უნევს თანამშრომლის შეფასებაც და მისი კარიერული წინსვლის შესახებ გადანაცვებების მიღებაც. ამიტომაც, თუ ქოუჩინგის პრო-ცესი სწორად არ წარმართა, ურთიერთობების გაუარესების საფრთხე არსებობს. გარდა ამისა, აქ მნიშვნელოვნად დგება მენეჯერის კომპეტენციის საკითხიც ქოუჩინგის განხორციელების კუთხით.

ჩვენ გამოვიყენებთ მართვის თანამედროვე მეთოდების შეფასება ადიზისის კოდის გამოყენებით, რომელიც შემდეგში მდგომარეობს:

იცხაკ ადიზისის PAEI კოდი!

ადიზისის ან PAEI კოდი ეყრდნობა მოსაზრებას, რომ ეფექტიანი კომპანიის ხელმძღვანელობა დროულად და სწორად უნდა ასრულებდეს მენეჯმენტის შემდეგ ოთხ ფუნქციას:

მოკლევადიან პერსპექტივაში:

- P (პროდუცინგ რესულტს ან პროვიდე) - მოკლევადიანი შედეგიანობა; იმ შედეგის უზრუნველყოფა, რისთვისაც კომპანია არსებობს; კლიენტების მოთხოვნილებების დაკმაყოფილება.
- A (ადმინისტრაციონ) - ადმინისტრირება; ეფექტიანობა მოკლევადიან პერიოდში; რუტინისა და პროცედურების განსაზღვრა; მართვის ეფექტიანი სისტემის ჩამოყალიბება.

გრძელვადიან პერსპექტივაში:

- E (ენტრეპრენერსჰიპ) - მენარმეობა, გერგილიანობა; ორგანიზა-ციაში ცვლილებების შეტანა; კრეატიულობა - ახალი შესაძლებლო-ბების და საშიშროებების გამოვლენა; რისკის აღებისადმი მზადყოფნა.

- I (ინტეგრაციონ) - ადამიანური ურთიერთობების აწყობის უნა-რი; ინტეგრაცია; გუნდის ჩამოყალიბება; თანამშრომლობა.

სწორედ ამ ოთხ ფუნქციას ეფუძნება ადიზის მეთოდოლოგიის ძირითადი ნაწილი. მათი საშუალებით ხდება როგორც ორგანიზაციის, ასევე მენეჯერთა აუდიტი და ანალიზი.

ადამიანი, რომელსაც ყველა ფუნქციის შესრულება შეუძლია, ასე შეიძლება აღვნიშნოთ - (PAEI). მაგრამ ასეთი „იდეალური“ მენეჯერი ბუნებაში არ არსებობს. საქმე ისაა, რომ ეს ოთხი ფუნქცია არათავსებადია: შეუძლებელია, ერთდროულად იყოთ შედეგზე ორიენტირებული, ყურადღება მიაქციოთ დეტალებს, ზრუნავდეთ ეფექტია-ნობაზე, იყოთ ახალი იდეების გენერატორი, ფიქრობდეთ ადამიანთა ინტერესებზე... ასეთი მენეჯერები, ადიზის აზრით, მხოლოდ სახელმძღვანელოებში თუ არსებობენ. აქედან გამომდინარე, კომპანიის იდეალური მუშაობის უზრუნველსაყოფად საჭიროა მენეჯერთა ისეთი გუნდის შექმნა, რომელსაც ამ ოთხი როლის შესრულება შეუძლია; სხვადასხვა სტილის მატარებელი ადამიანების ერთობლივი ძალისხმევა, ლიდერთა გუნდი, რომლის წევრები ერთმანეთს ავსებენ და აბალანსებენ, სწორედ ამ ყველაფერს შეძლებს სწორედ შერჩეული ქაუჩი!

არსებობენ მენეჯერები, რომლებიც ბრწყინვალედ ართმევენ თავს ერთ ფუნქციას (კოდში ასეთ ფუნქციას გამოყოფენ მთავრული ასოთი - მაგალითად A), ხოლო დანარჩენ ფუნქციებს თავს დამაკმაყოფილებლად ართმევენ (კოდში აღინიშნება პატარა ასოთი - მაგალითად-a). ასეთ მენეჯერებს ადიზის შემდეგი კოდებით აღნიშნავს [2]:

- (Paei) - შედეგის მწარმოებელი;
- (pAei) - ადმინისტრატორი;
- (paEi) - მენარმე;
- (paeI) - ინტეგრატორი.

თუ შესაბამის ფუნქციას მენეჯერი თავს საერთოდ ვერ ართმევს, კოდის შესაბამის პოზიციაში ადიზის გამოიყენებს სიმბოლოს „-“ ანუ მინუსს, ან 0-ს. ასეთი გუნდი (P---) და (-A--) და (--E-) და (---I) [2]

ვერ იმუშავებს. იდეალური „მმართველობითი მიქსი“ მხოლოდ მაშინ მიიღწევა, თუ გუნდის არც ერთ წევრს არც ერთ პოზიციაში არ აქვს „მინუსი“. ხელმძღვანელი, რომელსაც თუნდაც ერთი ასეთ „მინუსი“ აქვს, ვერ იმუშავებს იმასთან, ვინც გუნდში შესაბამისი ფუნქციის მატარებელია.

ცხადია, არ არსებობს გუნდის ერთი, იდეალური, კომბინაცია. აი, ერთი მუშა ვარიანტი: (Paei) და (pAei), (paEi) და (paeI) [2].

კიდევ უფრო ეფექტიანი იქნება გუნდი: (PaeI) და (pAeI) და (paEI). ამ ვარიანტში გუნდის ყველა წევრი კარგი ინტეგრატორია (I) და, გარდა ამისა, ბრწყინვალედ ართმევს თავს

კიდევ ერთ ფუნქციას. ყოველ მათგანს შეუძლია იყოს არამართო კარგი მენეჯერი, არამედ, ლიდერიც.

მთავრული ასო იწერება იმ შემთხვევაში, როდესაც შესაბამისი ფუნქციის შეფასება 0.25-ზე მეტია; თუ შეფასება ინტერვალშია 0.05-დან 0.25-მდე, მაშინ იწერება პატარა ასო; თუ შეფასება 0.05-ზე ნაკლებია - იწერება 0. რიცხვი 0.25 შერჩეულია იქიდან გამომდინარე, რომ, ადიზის თანახმად, მენეჯერის კოდი არ შეიძლება იყოს PAEI.

დასკვნა

XXI საუკუნე პოსტინდუსტრიული ინფორმაციული საზოგადოების (გლობალიზაციის) ეპოქაა, მაღალგანვითარებული ინფორმაციული ინფრასტრუქტურებით, რასაც ბუნებრივია, მოყვება ფასეულობათა ტრანსფორმაცია. ინდუსტრიალურისგან განსხვავებით (საქონლის მოხმარება, ფული) ინფორმაციული საზოგადოების დამახასიათებელი ფასეულობაა დრო, რომლის ყიდვა (დაზოგვის მიზნით) სულ უფრო ძვირი გვიჯდება. ამრიგად, ჩვენ ვცხოვრობთ განსაკუთრებულ, დროში შემჭიდროვებულ ეპოქაში, სადაც ბევრი პროფესიის „სიცოცხლის ხანგრძლივობაც“ კი სულ უფრო მცირდება. სწორედ ქაუჩის სამსახური და ადიზის კოდი ახერხებს დროის სწორ დაგეგმვას და გამოყენებას, როგორ ფირმისთვის ისე საზოგადოებისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. მ. ლომსაძე-კუჭავა, კ. კუჭავა, გ. ამყოლაძე. „მენეჯმენტის თანამედროვე მოდელები“, საგამომცემლო სახლი უნივერსიტეტი „გეომედი“ 2019. (ელექტრონული ვერსია)
2. გურუ იცხაკ ადიზისი „მენეჯმენტის სტილი“, 2010.
3. Robert C. Benfari. Understanding and Changing Your Management Style: Assessments and Tools for Self-Development, 2nd Edition by Released July 2013 Publisher(s): Jossey-Bass ISBN: 9781118399460

Specifics of reading intertext

Nana Gabadadze

School "Mermisi", Kutaisi, Georgia.

Email: gabadadze@gmail.com

Abstract

The material presented in the article focuses on intertextuality indicators, which can be both conventional and explicit. We emphasize the interest of the reader in trying to understand an inter text whose interpretation depends not on its erudition but on a thought strategy, a combination of collective and individual memory, which reveals, the life-giving ability of national linguistic and literary traditions.

Key word: Intellectuality, reading, author, reader, cognition.

The main feature of intertextuality is the rejection of the linearity of the text. Every reader encounters the greatest resistance when reading an intertextual work. He is faced with the greatest dilemma, whether to continue reading a given work or to re-read the "first source" of a "familiar" work and then to begin a comparison study [1; 5].

When reading an intertextual work, we become a kind of accomplice of the narrator-author of the text, who can guess our opinion in the style of narration of the given text, and decipher the text field in the field of meanings of the existing work, so our main task is not Different forms and levels of reading, different dimensions of reading. What will help us in this? Of course the intertextuality indicators are very noticeable in the intertext. They are indicated by topographic signs, italics, and quotation marks, even semantic layers.

Explosive and implicit indicators are noticeable in the intertext. If we talk about the latter, then we are referring to the set of associations that abound in the intertext. If we are more specific and discuss implicit indicators in detail, then we need to talk about stylistic-lexical differences, the list of which will take us far. According to Michael Sifeter, the "trace of intertext" is not only in the "heterogeneity of the text, but also in its grammaticality", which is considered as "any textual fact" that disrupts the reading culture of the reader even if its form of existence is implied/La Frace ad "Intertexte"/. Such aggression is always noticeable as "violation of the norm or inconsistency with the context." All this forces the reader to search for the intertext, to escape the difficulties, to save his memory and to compare the common fragmentation between them

from the totality of different works. We, in the intertext, look for a particularly "rare" word that sounds different but with some similarities to different authors.

Thus, reader memory is the mainstay of intertext. What, then, can the reader of "lazy memory" do? The author of any intertext tries to count his work on his loyal readers, to force it to focus on the heterogeneity of semantic fields in the latter intertext, and to subject the reader of "lazy memory" to the intertextual connections existing in his creation.

We can conclude that the intertextuality rates are quite different from each other. They can be both congenital and explicit. But it is not uncommon for the reader to try to understand the intertextual indicators in the works of this or that author. Therefore, discovery, identification, and intertext interpretation are often highly interrelated, while intertextual content, which is associated with some constraint on reading mode, allows for hyperinterpretation. It is difficult to prove the objectivity of intertext, which may turn out to be a subjective impression of the reader or a memory error.

As for the interpretation of the intertext, it depends not on the erudition of the reader, but on his thought strategy. It is a kind of connection with the collective and individual memory, which reveals the vitality of the national-linguistic and literary traditions. The intertext is a guide to the diversity of interpretations of thought fields from the perspective of the centuries to the 21st century.

Here the reader is not asked for a certain level of in-depth knowledge and understanding of something. The intertext only activates certain thoughts. It forces the reader to know in the work what is in it, only to be surprised. He draws attention to the ambiguity of the intertext, but it is also noteworthy that the literary culture of the intertext is often inaccurate. Some thought from the text may even go unnoticed by us, and it is at this time that the reader comes to the aid of the author, no matter how surprising it may sound.

It is in a single dialogue mode with the author's knowledge and memory, which is a constant in evoking other texts in the new text. This argues that intertexts created in different eras are intertwined with each other by a certain mechanism that forces the reader to recognize the indicators of intertextuality in this or that work, which in a completely different way represent the complex relationship between the text reader and history. Intertextuality in this triad sets its own cognition parameters.

We ask the question: how do we define intertextual memory and then the thinking that comes from it? What place do they occupy when creating this or that work and then reading it?

The narrative process, the so-called. Creative burning, with different authors. Any author is the inheritor of a unified world memory, which is distinguished by the similarity of metonymic character and intertextual form:

Encyclopedic knowledge in the intertext emphasizes not the stock of the reader's knowledge, but his memory, which is surrounded by countless texts. They emphasize in space the invariance of space, the variability of location. The facts presented may have been so varied in the labyrinths of the centuries that we could not even find traces of intertext in them.

The intertext is a kind of circle where the subject, the narrative style, the place and the memory are closely related to each other. The variability of the "I" connects space and time in the intertext, emphasizing the dynamism of the subject. It is a bridge to the past and the present. The author of the intertext tries to penetrate, as it should not sound paradoxical, into the labyrinths of the future reader's memory, which will inevitably be a carrier of a certain culture and tradition, while modernity, existence is the fact of the existence of the "I".

We have evidence that any text created on the engrams of various works that reject non-textual reality does not value the "burning" process of literary creation.

The word is dialogic in its essence, and the dialogical relationship is the true sphere of the existence of language, concludes M. M. Bakhtin. This means that verbal expressions in intertextual works express different positions of the subject, which in turn are bounded by different contexts and views. Here any expression of the subject elicits an active reaction from the addressee. Every new author's word is subject to the echoes of different authors's words, but with new layers of its meanings it enriches the new semantic field, presents its subjective views, exposes different positions to the meaning of the new word, agrees or disagrees with the meanings of foreign words in the semantic field. Trying to imagine a new subcontinent; It's a kind of dialogue, as M. M. Bakhtin explains the "human soul", Etimon, the inner "I", self-knowledge.

The main characteristic of the "inner man" is human freedom. We can not place any special hopes on him. Man is his own master and he often has to break some of the laws that surround him. Man never repeats himself, therefore, the existence of any human being presupposes the coincidence with the latter, the erasure of all limitations, the awareness of the existing being the definition of its deep layers without its own participation. This is why, as long as man is free, he always seeks in the bosom of the word his final word [5; p. 65].

MM Bakhtrin's dialogue is a process of furious struggle between "Mesa" and "others". Any person is looking for an "accomplice" in another person, but only faces the enemy of his freedom, falling into conflict with him. On the other hand, the "other person", who does not have the power and

ability to penetrate into the "inner truth" of another individual, submits to his inclination to the "other" and ... remains tempered: it is a kind of fragile reality between "mesa" and "other" and for some time It even disappears over time. Its basis is the difference of word, thought and world, a different perception.

Existence seems to be torn in two. "I" and "other" is the final word of the individual, it always depends on the evaluation of the other, where the intellect is less taken into account. It is a kind of dialogical confrontation with a group of views united by other non-common goals.

This "disagreement" is heterogeneous, fundamentally different, and contradictory. It often leads to the formation of common values that do not disrupt the polyphonic universes, only cognition and self-cognition are endowed with solid responsibilities. Characteristic feature of Bakhtin subject. This contradiction with Julia Kristeva is read in the texts and discourse. It is the result of the transformation of other texts, where intertextuality and intersubjectivity even disappear [6; p. 167].

Therefore, the intertext requires a special mode of reading, form, presentation of other conditions of cognition to the reader, consideration of different positions, cognition of the individual cognitive system based on intertextuality, other cognition of the world picture, which includes universal national culture, linguistic layers, world, author It is a new way of being and seeing the Creator. It is the subject - the addressee and the text - the contrast of the context, where the subject seems to disappear from our sight, but any text is meant.

References:

1. Лоран Ж. Стратегия формы. М. 1984.
2. Ин. А. Кузьмина. Интертекст и его роль в процессе эволюции поэтического языка.
3. Бахтин М.М. «Проблемы поэтики Достоевского. Соб. сог. 7м. т. 6. М. 1987».
4. Гаспаров М. Л. избр. труды Т.П. М. «Языки русской культуры» М. 1997)
5. Бахтин М.М «Проблемы поэтики Достоевского» собр. сог. 7т. т.б. М. 1987
6. Кристева. ГЕЗБР. Труды.

ინტერტექსტის წაკითხვის სპეციფიკა

ნანა გაბადაძე

სკოლა „მერმისი“, ქუთაისი.

ელფოსტა: gabadadze@gmail.com

აბსტრაქტი

სტატიაში წარმოდგენილი მასალა ყურადღებას ამახვილებს ინტერტექსტუალობის ინდიკატორებზე, რომლებიც შეიძლება იყოს როგორც ჩვეულებრივი, ასევე ექსპლიციტური. ხაზს ვუსვამთ მკითხველის ინტერესს ინტერტექსტის გაგების მცდელობისა, რომლის ინტერპრეტაცია დამოკიდებულია არა მის ერუდიციაზე, არამედ აზროვნების სტრატეგიაზე, კოლექტიური და ინდივიდუალური მესსიერების ერთობლიობაზე, რომელიც ავლენს ეროვნული ლინგვისტური და ლიტერატურული ტრადიციების მაცოცხლებელ უნარს.

საკვანძო სიტყვები: ინტექსტუალობა, კითხვა, ავტორი, მკითხველი, შეცნობადობა.

Importance of English language for medical students

Nana Gvenetadze

Teaching University Geomedi, Tbilisi, 0114.

E-mail: nana.gvenetadze@geomedi.edu.ge

Abstract

English plays a vital role in medical studies and forges the path for medical students to deepen their knowledge with updated medical information, books, articles, and the latest research, which are primarily available in English language, but that is not all. Medical students need to study English to pursue careers in the healthcare field, where the knowledge of this language can be crucial at times, therefore, English is essential for academic and professional purposes. The following review article aims to discuss the importance for medical students and doctors to learn English in order to develop in different settings, the Benefits of knowing professional English in the Healthcare field, and the Drawbacks of not understanding the English language.

Keywords: English for medical purposes, healthcare field, English skills, higher education.

Introduction

English takes a central place in the international Educational arena and has gained the status of “lingua Franca” since it emerged as the leading language in science, healthcare, media, education, and technology. From the point it became means of international communication, English as a second/foreign language has taken a central place in curriculums at higher educational institutions. It is particularly essential for medical students as updated materials, textbooks, and scientific research findings are vastly available in English. Knowledge of this language makes it easier to surf the internet for necessary information, and making presentations for seminars or practicums. Mastering the English language also increases the participation opportunities in the Foreign Exchange Programs. Further, in their future career, doctors need to know English for successful communications with patients and colleagues and professional development, such as participating in international conferences, doing research, and getting published in international scientific journals.

As the English language plays a meaningful part in medical students' education, some studies have been conducted in this direction. One of the most noteworthy research was done by Vahdany and Gerivani (2016) [1] intending to find out the English language needs of medical students and General Practitioners. Findings of the study showed that both, Medical students and General Practitioners valued firstly, reading skills, secondly, writing skills, and then speaking

competencies. However, different results have been shown by the study done by Mustafa Naci KAYAOĞLU and Raşide DAĞ AKBAŞ (2016) [2] at Karadeniz Technical University, Turkey. According to their study, in which 169 volunteer medical students participated, speaking skills were identified as most important, followed by listening, reading, and writing skills.

The purpose of my review article is to discuss the English language needs of medical students in their academic activities, the use of professional English in the healthcare field, and the drawbacks of not understanding this language properly.

English language needs of medical students and doctors in their professional career

In my 12-year career as an English Specialist at a higher education institution, I sometimes hear the question from some non-willing students 'why do we need to learn English?' Some often defend their opinion with the 'national ideology', claiming that, they only have to know the native language. I'd like to quote Dr. Javier Lucaya and answer those students: 'that unless you know enough English to read the medical literature, it is almost impossible to keep up to date with medical advances. I honestly feel that English should be a compulsory subject at medical school'.

Fortunately, there aren't many of these students who need to be proven the importance of foreign language, especially English, which is a vital part of the curriculum in Georgian higher education institutions. It is widely used in different academic and scientific activities.

The term “lingua-franca”, which I mentioned in the “Introduction”, explains the role of English as an instrument of communication worldwide. It takes a central place in academic activities such as **Teaching and learning**-knowledge of proficient English and gives students access to better educational programs, better courses, a wider range of information (mostly accessible on the internet), scholarship programs, and access to various online courses or webinars. **Participating in international conferences**- To be a part of the global community, and to participate in international conferences, seminars, or workshops, an understanding of English is crucial. **Participating in exchange programs or training abroad** - To gain a place at one of the foreign university as an exchange student, it is very important that you have a good command of the English language. fluency in English gives students opportunities to study and train abroad. Without its knowledge students aren't able to do well in the local and international arena.

The dominance of English in international academic circles and publications has increased during the last few decades. The majority of indexed science journals, use English to acquire broader international authorship and readership, as most international conferences use English as a communication language to attract more international researchers. consequently, English becomes the main language of scientific communication.

I can list more reasons to justify the need for teaching English to Medical students, and why it should be compulsory for them to reach at least B2 level in General English and EMP (English for Medical Purposes). Firstly, students need to master basic language skills such as Reading, Writing, Listening, and Speaking. It is also important to apply the knowledge in practice. For this, they need to acquire Professional English language skills (English for Medical Purposes=EMP).

The significance of EMP for medical students has been studied. According to research done by Poedjiastutie & Puspitasari, in 2019 [3], English helps doctors for better performance in their professional setting as doctors, and knowledge of proper medical terminology for future doctors is crucial at times. Muhammad, et.al. (2018) [4] in one study found that professional English was needed for participation in seminars, comprehension of English medical literature, and medical equipment manuals, communication with foreign patients and other health professionals writing medical purpose letters and prescriptions, taking medical histories. To do the job properly, the doctor must be able to read and fully understand even difficult medical texts, have comprehensive listening and writing skills, and fluently communicate with patients and colleagues from other countries. Therefore, proper knowledge of the English language will pave the way for accomplishments in study and career.

So, what are the drawbacks of not understanding the English Language? Healthcare professionals must be proficient in their use of English. Even the smallest miscommunication could be potentially devastating then there are lives at stake. Doctors need to have good bedside manners, be empathetic, and give patients information on their health status.

It is observed that quite often healthcare providers blame patients for not adhering to medical prescriptions and treatments when the problem may be that patients simply don't understand the medical terms.

Conclusion. Having considered all the above points, we can conclude that English is one of the important languages in the healthcare industry. This is the language that connects the professionals, makes it possible to transfer experience, skills, and knowledge, and is very important to providing quality care to patients.

References:

1.Vahdany F., Gerivani L., - An Analysis of the English Language Needs of Medical Students and General Practitioners: A Case Study of Guilan University of Medical Sciences- International Journal of English Language and Literature Studies, 2016, 5(2): 104-110

2. Naci Kayaoğlu M., Dağ Akbaş R., - Online Learning Readiness: A Case Study in the Field of English for Medical Purposes- Participatory Educational Research (PER) Special Issue 2016-IV, pp., 212-220 November, 2016
3. Poedjiastutie D., Puspitasari R., Do Doctors Need Communication in Their Job Places? - Indonesian Journal of English Education 5(2):127-142, April 2019
4. Muhammad, et.al. (2018). English for Doctors: An ESP Approach to Needs Analysis and Course Design for Medical Students. International Journal of English Linguistics; Vol. 8, No. 5; 2018 ISSN 1923-869X E-ISSN 1923-8703, retrieved from <https://www.researchgate.net/publication>
5. Frinculescu, I. C. (2009). The Physiology of English as a Lingua Franca in Medicine. Fiziologia Physiology, 19(2), 4-7.

**ინგლისური ენის მნიშვნელობა მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებისათვის
ნანა გვენეტაძე**

სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114.

ელფოსტა: nana.gvenetadze@geomedi.edu.ge

აბსტრაქტი

ინგლისური ენის შესწავლას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებისათვის და მათ აძლევს საშუალებას გაიღრმავონ ცოდნა, ჰქონდეთ წვდომა უახლეს სამედიცინო წიგნებზე, სტატიებზე და კვლევებზე, რომლებიც უმეტესწილად ინგლისურ ენაზეა. გარდა ამისა, მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებს ინგლისური ენის შესწავლა გაუადვილებს ჯანდაცვის სფეროში წარმატებული კარიერის გაკეთებას, სადაც, ენის ცოდნას ზოგჯერ შეიძლება გადამწყვეტი მნიშვნელობა ქონდეს. მაშასადამე, ინგლისურ ენაზე გამართული წერა, კითხვის მოსმენისა და მეტყველების უნარების ქონა მნიშვნელოვანია პროფესიული განვითარებისათვის. ამ მიმოხილვით სტატიაში განხილულია მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებისა და ექიმებისთვის ინგლისური ენის შესწავლის მნიშვნელობა, პროფესიული ინგლისური ენის ცოდნის უპირატესობები ჯანდაცვის სფეროში და ის დაბრკოლებები, რაც ამ ენის არცოდნისას შეიძლება გადააწყდეს ექიმი.

საკვანძო სიტყვები: ინგლისური ენა სამედიცინო მიზნებისთვის, ჯანდაცვის სფერო, ინგლისური ენის ცოდნა, უმაღლესი განათლება.

ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ნაშრომი შესაძლებელია წარმოდგენილი იყოს როგორც ქართულ ენაზე (სრული ინგლისური თარგმანით), ასევე ინგლისურ ენაზე (რომლის ქართულ რეზიუმეს რედაქცია უზრუნველყოფს), ელექტრონული სახით, მეცნიერების შესაბამისი დარგის სპეციალისტის რეცენზიასთან და ანტიპლაგიატის პროგრამაში შემოწმების პასუხთან ერთად. უურნალში გამოქვეყნებული სტატიის ავტორი ან ავტორთა ჯგუფის ხელმძღვანელი (corresponding author) შეიძლება იყოს მეცნიერების დოქტორი ან დოქტორანტი.
2. ნაშრომში დაცული უნდა იყოს შემდეგი თანმიმდევრობა:
 - ა) ნაშრომის სათაური, ავტორ(ებ)ის გვარი და სახელის ინიციალი, მონაცემები ავტორ(ებ)ზე - ქვეყანა, საფოსტო ინდექსი, სამუშაო ადგილი, ელექტრონული ფოსტა.
 - ბ) გამოყოფილი - აბსტრაქტი, საკვანძო სიტყვები (არაუმეტეს 300 სიტყვა).
 - გ) ტექსტი: შესავალი, მასალები და მეთოდები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები, გამოყენებული ლიტერატურა. ფოტომასალა (JPG, TIFF ფორმატში - მინიმუმი რეზოლუციით 300 DPI), ცხრილები, სურათები, ნახაზები, გრაფიკები, სქემები და დიაგრამები - დასათაურებული და დანომრილი (ტექსტში ასეთი სახის ჩანართის ერთი ერთეულის არსებობის შემთხვევაში, დანომრვა არ არის საჭირო); ფორმულები უნდა აღინიშნოს Microsoft Equation - ში.
3. ნაშრომის მოცულობა არ უნდა აღემატებოდეს 10 გვერდს, აბსტრაქტისა და გამოყენებული ლიტერატურის ჩათვლით.
4. ნაშრომი უნდა შესრულდეს Microsoft Word-ში Sylfaen შრიფტით.
5. ფურცლის ზომა A4, ველები: ზედა - 2.0 სმ, ქვედა - 2.0 სმ, მარცხენა - 2.0 სმ, მარჯვენა - 2.0 სმ; შრიფტის ზომა -12, ინტერვალი -1,15.
6. სამეცნიერო ნაშრომში დამონშებული წყაროებისა და ლიტერატურის მითითების წესი: ავტორის/ავტორების გვარი და ინიციალები, სათაური, წიგნის/ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, წიგნის/ჟურნალის №. ტექსტში, კვადრატულ ფორმულაში, უნდა მიუთითოთ ავტორ(ებ)ის შესაბამისი ნომერი ლიტერატურის სიის მიხედვით.
7. სამეცნიერო ნაშრომი მიიღება ელექტრონულ ფოსტაზე journal@geomedi.edu.ge და ექვემდებარება სავალდებულო რეცენზირებას (peer review). თითოეული მიმართულებისათვის სარედაქციო კოლეგია არჩევს მინიმუმ ორ სპეციალისტს.
8. ნაშრომის გამოქვეყნების ან უარის შესახებ გადაწყვეტილება, ავტორს ეცნობება ნაშრომის წარდგენიდან არაუგვიანეს 5 სამუშაო დღის განმავლობაში.
9. ნაშრომში გამოქვეყნებულ მასალაზე პასუხისმგებელია ავტორი.
10. გამოქვეყნებულ ნაშრომზე ყველა ავტორს გადაეცემა შესაბამისი სერტიფიკატი.
11. ნაშრომის გამოქვეყნების საფასური, საქართველოს მოქალაქეებისათვის, შეადგენს 50 ლარს, უცხო ქვეყნის მოქალაქეებისათვის - 20 აშშ დოლარის ექვივალენტ ლარს. ნაშრომის გამოქვეყნების მსურველმა საფასური უნდა გადაიხადოს უნივერსიტეტის საბანკო ანგარიშზე, უნაღდო ანგარიშსწორების გზით, ნაშრომის გამოქვეყნების თაობაზე თანხმობის მიღების შემდეგ. უნივერსიტეტი უზრუნველყოფს სამეცნიერო ჟურნალში შპს სასწავლო უნივერსიტეტ გეომედის აფილირებული აკადემიური პერსონალის სტატიის განთავსებას უფასოდ. პუბლიკაციასთან დაკავშირებული ხარჯი ფინანსდება უნივერსიტეტის მიერ.
12. უნივერსიტეტი ითვებს უფლებას, გაატაროს პლაგიატთან ბრძოლის პოლიტიკა, დანერგოს აკადემიური პატიოსნების დარღვევისა და ამ დარღვევებზე დისციპლინარული რეაგირების მექანიზმები უნივერსიტეტის „პლაგიატის აღმოჩენისა და რეაგირების წესის“ შესაბამისად.

Paper submission Guideline

1. The paper can be presented both in Georgian (with a full English translation) and in English (with a Georgian summary, which is provided by the editorial office), in electronic form, together with a review by a specialist in the relevant field of science and with an answer to the check in the anti-plagiarism program. The author of the article published in the journal or the head of the group of authors (corresponding author) can be a doctor of science or a doctoral candidate.
2. The following order should be observed in the paper:
 - a) Title of the work, last name and initial of the author(s), data on the author(s) - country, postal code, place of work, e-mail.
 - b) allocated - abstract, key words (no more than 300 words).
 - c) Text: introduction, materials and methods, discussion of obtained results, conclusions, used literature. Photographs (in JPG, TIFF format - minimum resolution 300 DPI), tables, images, drawings, graphs, charts and diagrams - titled and numbered (if there is one unit of this type of insert in the text, numbering is not required); Formulas should be noted in Microsoft Equation.
3. The length of the paper should not exceed 10 pages, including the abstract and references.
4. The paper should be written in Microsoft Word with Sylfaen font.
5. Sheet size A4, fields: top - 2.0 cm, bottom - 2.0 cm, left - 2.0 cm, right - 2.0 cm; Font size -12, spacing -1.15.
6. The method of citing verified sources and literature in a scientific work: last name and initials of the author/authors, title, title of the book/journal, place of publication, year, book/journal no. In the text, in square brackets, you should indicate the corresponding number of the author(s) according to the reference list.
7. The scientific paper is received by email at journal@geomedi.edu.ge and is subject to mandatory peer review. The editorial board selects at least two specialists for each direction.
8. The author will be notified of the decision to publish or reject the paper no later than 5 working days after the submission of the paper.
9. The author is responsible for the material published in the paper.
10. All authors will receive a certificate for the published paper.
11. The fee for publication of the work for citizens of Georgia is 50 GEL, for citizens of foreign countries - 20 USD in Georgian Lari equivalent. The person wishing to publish the paper must pay the fee to the university bank account, through non-cash payment, after receiving approval for the publication of the paper. The university provides free of charge publication of the article from the affiliated academic staff of LLC "The Teaching University Geomedi". The expenses related to the publication are financed by the university.
12. The University reserves the right to implement an anti-plagiarism policy, implement mechanisms for violations of academic integrity and disciplinary responses to such violations in accordance with the University's "Plagiarism Detection and Response Policy."

ყურადღება!

ჩვენს სამეცნიერო ჟურნალში გამოქვეყნებული ნაშრომის (სტატიის) ავტორს მიეცემა ავტორობის დამადასტურებელი სერტიფიკატი.

Attention!

The author of the paper (article) published in our scientific journal will be given a certificate of authorship



Geomed University
უნივერსიტეტი გეომედი

MODERN ISSUES OF MEDICINE AND MANAGEMENT
მედიცინის და მენეჯმენტის თანამედროვე
პრობლემები

ISSN 1512-4169

CERTIFICATE
სერტიფიკატი

THIS IS TO CERTIFY THAT THE MANUSCRIPT, ENTITLED
ეს სერტიფიკატი ადასტურებს, რომ ნაშრომი სათაურით

AUTHORED BY
ავტორობით

HAS BEEN PUBLISHED IN
გამოქვეყნდა



EDITOR IN CHIEF
მთავარი რედაქტორი

To verify the published manuscript please email us:
გამოქვეყნებული სტატიის გადასამოწმებლად მოგვწერეთ:

დაბეჭდილია შპს „არტპრინტი“

მისამართი: საქართველო, თბილისი, ფანასკერტელი-ცისციშვილის ქ. №1

Printed in Artprint Ltd

Address: №1 Panaskerteli-Tsitsidhvili St., Tbilisi, Georgia.