

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

NO 2 (335) Февраль 2023

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press.
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board since 1994. GMN carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения. Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

WEBSITE

www.geomednews.com

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Ahmad Ali Alrasheedi. THE PREVALENCE OF COVID-19 IN THE COUNTRIES OF THE GULF COOPERATION COUNCIL: AN EXAMINATION AFTER THREE YEARS.....	6-12
Kordeva S, Cardoso JC, Tchernev G. MULTIFOCAL FIXED DRUG ERUPTION MIMICKING ACQUIRED DERMAL MELANOCYTOSIS.....	13-16
Oksana Matsyura, Lesya Besh, Zoryana Slyuzar, Olena Borysiuk, Olesia Besh, Taras Gutor. ARTIFICIAL VENTILATION OF THE LUNGS IN THE NEONATAL PERIOD: LONG-TERM OUTCOMES.....	17-21
Tchernev G, Kordeva S, Lozev I. METATYPICAL BCCS OF THE NOSE TREATED SUCCESSFULLY VIA BILOBED TRANSPOSITION FLAP: NITROSAMINES IN ACES (ENALAPRIL), ARBS (LOSARTAN) AS POSSIBLE SKIN CANCER KEY TRIGGERING FACTOR.....	22-25
Zahraa M Alzubaidi, Wafaa M. A. Al-attar. NURSES' KNOWLEDGE ABOUT HEPATITIS C VIRUS IN BAGHDAD TEACHING HOSPITALS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.....	26-31
Theresa Semmelmann, Alexander Schuh, Horst Rottmann, Reinhard Schröder, Christopher Fleischmann, Stefan Sesselmann. HOW TO AVOID FRACTURE OF THE LOCKING SCREW IN MODULAR REVISION ARTHROPLASTY OF THE HIP USING THE MRP TITAN REVISION SYSTEM.....	32-35
Siranush Mkrtychyan, Razmik Dunamalyan, Ganna Sakanyan, Hasmik Varuzhanyan, Sona Hambardzumyan, Marine Mardiyan. EFFECT OF CHRONIC PERIODONTITIS ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND ANXIETY AMONG PATIENTS IN YEREVAN, ARMENIA.....	36-40
Raghad O Aldabbagh, Marwah abdulmelik Alshorbaji, Yahya Mohammed Alsabbagh. THE PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL EFFECTS OF MOBILE GAMES ON CHILDREN IN MOSUL/IRAQ.....	41-45
Bukia N.G., Butskhrikidze M.P., Machavariani L.P., Svanidze M.J., Nozadze T.N. ELECTRIC-MAGNETIC STIMULATION PREVENTS STRESS-INDUCED DETERIORATION OF SPATIAL MEMORY.....	46-53
Marko Kozyk, Adam Wahl, Kateryna Strubchevska, Kolosova Iryna, Shatorna Vira. CHRONIC EFFECTS OF CADMIUM CHLORIDE ON RAT EMBRYOGENESIS.....	54-59
Labeeb H. Alsadoon, Kassim Salih Abdullah. COMPARATIVE EFFECT OF INSULIN, GLIMEPIRIDE, AND METFORMIN ON INFLAMMATORY MARKERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	60-63
Miloslav Doul, Philipp Koehl, Marcel Betsch, Stefan Sesselmann, Alexander Schuh. RETURN TO SPORT AFTER SURGICAL TREATED TIBIAL PLATEAU FRACTURES.....	64-68
Zaid Saaduldeen Khudhur, Uday Hani Mohammad, Nooman Hadi Saeed. HAEMATOSPERMIA: CAUSES AND ASSOCIATED CHANGES IN SEMEN ANALYSIS IN NORTH OF IRAQ.....	69-72
Prots H, Rozhko M, Paliichuk I, Nychyporchuk H, Prots I. STUDY OF BONE RESORPTION AS A RISK FACTOR IN DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS.....	73-78
Teimuraz Lezhava, Tinatin Jokhadze, Jamlet Monaselidze, Tamar Buadze, Maia Gaiozishvili, Tamar Sigua, Inga Khujadze, Ketevan Gogidze, Nano Mikaia, Nino Chigvinadze. EPIGENETIC MODIFICATION UNDER THE INFLUENCE OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON THE "OLD" CHROMATIN.....	79-83
Mudrenko I.G., Kolenko O.I., Kiptenko L.I., Lychko V.S., Sotnikov D.D., Yurchenko O.P. THE PROGRAM OF THE COMPLEX DIFFERENTIATED MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH SUICIDAL BEHAVIOUR IN DEMENTIA.....	84-89
Tchernev G, Kordeva S. MULTIPLE BCCS AND DYSPLASTIC NEVI AFTER ACE INHIBITORS (ENALAPRIL/PERINDOPRIL): THE ROLE OF NITROSAMINE CONTAMINATION/AVAILABILITY AS SUBSTANTIAL SKIN CANCER TRIGGERING FACTOR.....	90-94
Lyazzat T. Yeraliyeva, Assiya M. Issayeva. CHANGES IN DEATH RATES FROM LOWER RESPIRATORY INFECTIONS BETWEEN 1991 AND 2019 IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN.....	95-98
Rocco De Vitis, Marco Passiatore, Giovanni Barchetti, Isabella Ceravolo, Luigi M. Larocca, Marta Starnoni, Francesco Federico, Federica Castri, Giuseppe Taccardo. PATTERN OF A PRIMARY B-CELL LYMPHOMA IN ULNAR NERVE: INTRANEURAL OR EXTRANEURAL.....	99-103
Bazargaliyev Ye, Makashova M, Kudabayeva Kh, Kosmuratova R. EPIDEMIOLOGY OF GENES ASSOCIATED WITH OBESITY IN ASIAN POPULATION. LITERATURE REVIEW.....	104-110

Samsonia M.D, Kandelaki M.A, Baratashvili N.G, Gvaramia L.G. NEUROPROTECTIVE AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF MONTELUKAST-ACETYLCYSTEINE COMBINATION THERAPY FOR BRAIN PROTECTION IN PATIENTS WITH COVID-19 INDUCED PNEUMONIA.....	111-118
Condé Kaba, Carlos Othon Guelngar, Barry Souleymane Digué, Keita Karinka, Diallo Mamadou Hady, Keita Fatoumata Binta, Cissé Fodé Abass. ALZHEIMER’S DISEASE, AN ASSOCIATION OR A COMPLICATION OF PAGET’S DISEASE? STUDY OF AN OBSERVATION IN GUINEA.....	119-120
Condé Kaba, Keita Karinka, Carlos Othon Guelngar, Diallo Mamadou Hady, Keita Fatoumata Binta, Cissé Fodé Abass. CLINICAL AND IMAGING ASPECTS OF TALAR OSTEOCHONDRITIS: A CASE REPORT FROM GUINEA.....	121-123
Fishchenko Iakiv, Kravchuk Lyudmila, Kormiltsev Volodymyr, Saponenko Andrey, Kozak Roman. THE USE OF RADIOFREQUENCY NEUROABLATION IN THE TREATMENT OF OMALGIA IN PATIENTS WITH SHOULDER JOINT ARTHROSIS.....	124-128
V.V. Talash, I.P. Katerenchuk, Iu.A. Kostrikova, T.I. Yarmola, G.L. Pustovoit, L.A. Tkachenko. TERATOMAL NEOPLASMS OF THE PERICARD: THE PROBLEM AND REALITIES (CLINICAL CASE).....	129-136

EPIGENETIC MODIFICATION UNDER THE INFLUENCE OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON THE "OLD" CHROMATIN

Teimuraz Lezhava^{1,2*}, Tinatin Jokhadze^{1,2}, Jamlet Monaselidze³, Tamar Buadze^{1,2}, Maia Gaiozishvili^{1,2}, Tamar Sigua^{1,2}, Inga Khujadze^{1,2}, Ketevan Gogidze^{1,2}, Nano Mikaia^{1,2}, Nino Chigvinadze^{1,2}.

¹Department of Genetics, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia.

²Institute of Genetics, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia.

³Laboratory of Physics, E. Andronikashvili Institute of Physics, Tbilisi, Georgia.

Abstract.

In the present study, on the one hand, the epigenetic modification of condensed "old" chromatin was determined, and on the other hand, the influence of peptide bioregulators (Ala-Glu-Asp-Gly-Epithalon; Lys-Glu-Asp-Ala-Livagen; Ala-Glu-Asp-Pro - Cortagen and Lys-Glu - Vilon) on condensed chromatin in lymphocytes from old individuals. Were used molecular-cytogenetic methods: differential scanning calorimetry; activity of ribosomal genes of acrocentric chromosome satellite stalks—NORs; polymorphism of structural pericentromeric C-heterochromatin; variability of the facultative heterochromatin (sister chromatid exchanges - SCE) in the culture of lymphocytes from 75-88-year-old individuals. The analysis of results shows the chromosome progressive heterochromatinization (condensation of eu- and heterochromatin regions) occur in aging. Epigenetics process – heterochromatinization can deactivate many previously functioning active genes. It blocks certain stages of normal metabolic processes in the cell, which inhibits many specific enzymes and leads to aging pathologies.

We show that peptide bioregulators induced unrolling deheterochromatinization (decondensation) of total heterochromatin, deheterochromatinization of satellite stalks of acrocentric chromosome, activating synthetic processes of ribosomal genes, does not cause deheterochromatinized of pericentromeric structural heterochromatin. This data also indicates that each of the studied peptide bioregulators (Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala; Ala-Glu-Asp-Pro and Lys-Glu) has a selective effect on definite regions of chromosomes.

Thus, short peptide bioregulators induce selective heterochromatinization and deheterochromatinization of chromosome regions (remodeling of facultative heterochromatin) in individuals 75-88 years old that opens up new opportunities in the treatment of aging diseases.

Key words. Heterochromatin, Bioregulator, Aging.

Introduction.

Aging could be defined as a manifestation of complex alterations resulting in gradual dysfunction of organism, is accompanied by the accumulation of functional losses at different levels, which makes age to be the biggest risk factor to many diseases (cardiovascular and neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, cancer).

It has been shown that during aging there is a progressive heterochromatinization (condensation) of eu- and heterochromatin [1,2].

Heterochromatinization of chromatin, determined during aging, usually hypoacetylated and methylated, indicating epigenetic

modifications of the "old" chromatin. Hypermethylation causes heterochromatinization and thus results in gene silencing [2,3]. Methylation of histone is a dynamic and reversible process [4,5].

Recently, the results of research demonstrated that short peptides regulate gene expression, revealing high physiological, antioxidant and anti-carcinogenic activity, significantly increase average life span [6]. The fact that such histone modifications are reversible – offers potential usage in therapy. Consequently, developing the opportunities to predict and prevent age-related pathology and improve the health status of older people is crucial.

In the present article, on the one hand, the epigenetic modification of condensed "old" chromatin (total heterochromatin, constitutive - pericentromeric and telomeric heterochromatin, regions of nucleolar organizers - NOR and facultative heterochromatin) was determined, and on the other hand, the influence of peptide bioregulators (tetrapeptides Ala-Glu-Asp-Gly -Epithalon; Lys-Glu-Asp-Ala - Livagen; Ala-Glu-Asp-Pro - Cortagen and dipeptide Lys-Glu - Vilon) on condensed chromatin in the culture of lymphocytes from 75-88-year-old individuals.

Description of the bioregulators.

The following bioregulators were used in the experiment:

Epithalon (Ala-Glu-Asp-Gly) reinforces the organism's resistance to stresses, regulating neuro-endocrine system and prolongs the average life expectancy.

Cortagen (Ala-Glu-Asp-Pro) in humans demonstrated a pronounced therapeutic effect on the structural and functional recovery of the damaged peripheral nerve tissue.

Vilon (Lys-Glu) stimulates lowering for the risk of premature aging, has an antitumor activity and stimulates functioning of the immune system and reparative processes, strengthens the resistance of organisms to stress activities, favors prolongation of the average life span [6].

Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala) increases the average level of protein synthesis in aging, renovates liver proteins and induces the activation of protein synthesis in hepatocytes [7].

Cultivation of short-term mitogen-stimulated lymphocyte cells was conducted according to a standard procedure with slight modifications [8].

Bioregulators: (tetrapeptides: Ala-Glu-Asp-Gly - Epithalon; Lys-Glu-Asp-Ala - Livagen; Ala-Glu-Asp-Pro - Cortagen and dipeptide Lys-Glu - Vilon) will be added to the cultures at 24 hours after incubation, with a concentration of 0.01 µg/ml with no mutagenic effect, corresponding to the single therapeutic dose and left for the entire period of incubation (72 hours) [8]. Chromosomes were identified by analysis of G-banding, using the Ikaros karyotyping system (Meta System).

Total heterochromatin.

The differential scanning calorimeter (DSC) with sensitivity of 0.1 μ W and measuring cell volume of 0.2 mL for the study of chromatin denaturation parameters of human lymphocyte culture was used. It was shown that the heating process produced clear and reproducible endotherms – heat absorption peaks and shoulders. In particular, the expressed heat absorption curve shoulders in the temperature interval from 40° C to 50° C corresponded to the melting of membranes and some cytoplasm proteins, a shoulder around 70° C corresponded to the ribonucleoprotein complex, a weak maxima at $T_m=56\pm 1^\circ$ C corresponded to melting (denaturation) of non-histone nuclei proteins, and peaks at $T_m=63\pm 1^\circ$ C and $T_m(I)=80\pm 1^\circ$ C corresponded to cytoplasm proteins. Other high temperature peaks at $T_m(II)=95\pm 1^\circ$ C and $T_m(III)=106\pm 1^\circ$ C corresponded to the chromatin denaturation. An endothermic peak at $T_m=106\pm 1^\circ$ C corresponded to melting of 30 nm-thick fibers, which represented the most condensed state of chromatin in the interphase nuclei (heterochromatinization), and an endothermic peak at $95\pm 1^\circ$ C corresponded to melting of 10 nm thin filament nucleosomes [9].

The heat absorption curves corresponding to denaturation processes in intact and cultured lymphocytes from individuals aged 75-88 years indicate progressive heterochromatinization of chromatin compared to middle age. Besides, treatment by synthetic peptides (Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro, and Lys-Glu) intact and cultured lymphocytes chromatin of persons in old age induced heat redistribution and should be attributed to the local decondensation (deheterochromatinization) of loops of up to the 30 nm fibers and partial decondensation of transcribed chromatin transformation of 10 nm filaments. Respectively the synthetic peptide bioregulators (Ala-Glu-Asp-Gly; Ala-Glu-Asp-Pro, Lys-Glu-Asp-Ala and Lys-Glu) unfolds the highest levels of chromatin organization, that induces deheterochromatinization (decondensation) of total (structural and facultative) chromatin in intact cells of old individuals (see Table 1).

Variability of facultative heterochromatin based on the SCE test.

To more specifically determine those parts of the chromatin that are more susceptible to the effects of decondensation, the method of accounting for sister chromatid exchanges (SCE) was used.

For differential staining of sister chromatids was used Bromodeoxyuridine (5-bromo-2-deoxyuridine, BrdU) (in concentration 7.7 mcg/ml) [3]. BrdU is a synthetic nucleoside that is analog of thymidine.

The results of studies on the induction of SCEs by peptide bioregulators (tetrapeptides Ala-Glu-Asp-Gly, Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro, and dipeptide Lys-Glu) in lymphocyte cultures of aged individuals are shown in Table 1.

The analysis showed that Epitalon induced a significant increase in SCE counts in A, C, D and G group chromosomes (Epitalon-treated cells from old individuals corresponding to an average of 8.4 ± 0.5 - per cell (for intact cultures of the same individuals, this value was 6.2 ± 0.2 SCE/cell); Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala) induced a significant increase in SCE counts in A, B, C, D, E and G groups with statistic relevance (an average of 9.2 ± 0.4 - per cell.); Cortagen (Ala-Glu-Asp-Pro) significantly increased SCE counts in A, C and D chromosomes in comparison with intact cells (an average of 10.1 ± 0.3 - per cell) and the bioregulator Vilon (Lys-Glu) significantly increased SCE counts in A, C, D, E and G chromosomes (an average of 9.9 ± 0.6 - per cell).

This data indicates that each of the studied peptide bioregulators has a selective effect on definite regions of chromosomes. The SCE processes do not occur or are less in heterochromatin or heterochromatinized chromosome regions. Therefore, during the aging the increased frequency of SCEs under the influence of bioregulators demonstrates the decondensation (deheterochromatinization) of the condensed chromosome regions, followed by the release of the repressed genes located there [3,8,10].

Table 1. Influence of peptide bioregulators – Epitalon (Ala-Glu-Asp-Gly), Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala), Cortagen (Ala-Glu-Asp-Pro) and Vilon (Lys-Glu).

Experi-mental conditions	Association of acrocentric chromosomes per cell	Facultative heterochromatin (SCE per cell)	Total heterochromatin	Structural heterochromatin (C- bends) Chromosomes		
				1	9	16
Control (20-40yr.)	1.33 ± 0.06	7.7 ± 0.4	Stable condition	Stable condition	Stable condition	Stable condition
Control (75-88yr.)	1.17 ± 0.05	5.9 ± 0.2	Heterochro-matinized	Heterochro-matinized	Stable condition	Stable condition
Epitalon	2.32 ± 0.12	8.4 ± 0.5	Deheterochro-matinized	Deheterochro-matinized	Deheterochro-matinized	Stable condition
Livagen	2.49 ± 0.14	9.2 ± 0.4	Deheterochro-matinized	Deheterochro-matinized	Deheterochro-matinized	Stable condition
Cortagen	2.20 ± 0.11	10.1 ± 0.3	Deheterochro-matinized	Heterochro-matinized	Stable condition	Stable condition
Vilon	2.39 ± 0.11	9.9 ± 0.6	Deheterochro-matinized	Heterochro-matinized	Stable condition	Stable condition

Acrocentric chromatid satellite association.

Silver staining of acrocentric satellites and the G-banding technique was used for chromosome identification. To analyze the association, have selected metaphases with a complete set of chromosomes and with a satisfactory arrangement of acrocentric chromosomes. The associative activity of the strands positively correlates with the intensity of Ag-staining that, in turn, depends on the activity of the ribosomal genes located in NORs. Criteria for the determination of an association was following satellites of acrocentric chromatids joined to each other or their short arms were connected by fiber-like structures [10].

The data obtained from the analysis of Ag-positive NORs in culture lymphocytes derived from old donors intact and treated with bioregulators (Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro, and Lys-Glu) are given in Table 1. It was shown that all bioregulators strongly increased the amount of Ag-positive NORs in all acrocentric chromosomes either involved in associations or not) in lymphocyte cultures of aged individuals in comparison with intact cells ($p > 0.001$). In particular, the number of Ag-positive NORs acrocentric chromosomes involved in associations corresponded to 2.32 per Epitalon- treated cell, 2.49 per Livagen - treated cell, 2.20 per Cortagen - treated cell, 2.39 per Vilon - treated cell that is significantly higher than the corresponding index for intact cultures (see table 1). All the bioregulators also stimulate ascending of associative activity of acrocentric chromosomes. The frequency of bioregulators-treated cells of aged individuals containing associations reliably exceeds the control value for intact cultures. It should be noted that all the bioregulators caused equal increases of all types of association DD, DG and GG.

That results are in accordance with the previous data. In particular, hormones, various growth factor and chemicals induce chromosome decondensation (in old age as well) resulting in increased transcriptional activity of nucleolar organizers [11-13].

Heteromorphism of structural pericentromeric C-heterochromatin.

The structural pericentromeric C-heterochromatin chromosomes 1, 9, and 16 were examined using the method of Fernandez et al. [14]. The system of classification proposed by Patil and Lubs [15] was used for comparative analysis of C-stained chromosomes in intact and synthetic peptides treated lymphocytes. In compliance with this classification, the size of C-segments of the chromosomes 1, 9, and 16 was compared to the short arm of chromosome 16 (measured by stage micrometer). According to this system of classification, the results were distributed to five variants— $a < 0.5 \times 16p$; $b > 0.5 - 1 \times 16p$; $c > 1.5 \times 16p$; $d > 1.5 - 2 \times 16p$, and $e > 2 \times 16p$, and evaluated using X2 [3].

The data on heteromorphism of structural pericentromeric heterochromatin (C-segments) in intact lymphocytes and in lymphocytes treated by peptide bioregulators (Ala-Glu-Asp-Gly, Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro and Lys-Glu) for chromosomes 1, 9 and 16 are presented in the Table.

The data reflecting variability of large (d and e) and small (a

and b) C-segment variant frequencies in separate chromosomes appeared to be different in the case of the tested bioregulators. It should be noted that in cells treated with Cortagen (Ala-Glu-Asp-Pro) and Vilon (Lys-Glu), the distribution of C-segment variants for chromosomes 1 was heterochromatinized, however, for chromosomes 9 and 16 remained stable and did not differ in intact lymphocytes in old age ($p > 0.05$).

In Epitalon and Livagen- treated cells chromosome 1 and 9 appeared to be deheterochromatinized (the decrease of large bands in size). The rate of heteromorphism for mentioned chromosomes was significant ($p < 0.001$). A difference between the control indices and compared for chromosome 16 were not significant ($p < 0.05$).

Conclusion.

The epigenetic process with age determines the progressive heterochromatinization and can deactivate many previously functioning active genes. It blocks certain stages of normal metabolic processes in the cell, which inhibits many specific enzymes and leads to aging pathologies. The action of genetic systems reveals general rules in the behavior of such systems, as the connection between the structural and functional interrelationships between the “directing” and “directed” structures. In this respect, it should be noted that heterochromatinised regions in chromosomes can be reversed by many physical and chemical agents, hormones, and peptide bioregulators. Peptide bioregulators (tetrapeptides Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro, and dipeptide Lys-Glu) generally affects the remodeling (deheterochromatinization) of facultative heterochromatin and therefore such actions can help in the treatment of aging diseases.

The proposed genetic mechanism responsible for remodeling (deheterochromatinization) facultative heterochromatin in the process of aging may lead to the development of therapeutic treatment of the aging pathologies and to the prolongation of the life span.

REFERENCES

1. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. *Biogerontology*. 2001;2:253-260.
2. Lezhava T. Chromatin Remodeling During Aging. In: Rattan, S.I.S. (Ed.), *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Elsevier. Academic Press. 2020;1:395-399.
3. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, et al. Epigenetic Regulation of “Age” Heterochromatin by Peptide Bioregulator Cortagen. *Int J Pept Res Ther*. 2015;21:157-163.
4. Perillo B, Tramontano A, Pezone A, et al. LSD1: more than demethylation of histone lysine residues *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52:1936-1947.
5. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, et al. Epigenetic Variations in Chromatin Caused by the Combination of Bioregulators with Heavy Metals During Aging. *Int J Pept Res Ther*. 2022;28:4.
6. Khavinson V, Linkova N, Kozhevnikova N, et al. Transport of Biologically Active Ultrashort Peptides Using POT and LAT Carriers. *Int J Mol Sci*. 2022;23:7733.

7. Brodsky V, Kavinson V, Zalatariov Y, et al. The rhythm of protein synthesis in hepatocytes of rats . different age. The norm and effect of peptide Livagen. *Izv Acad Nauk Ser iol.* 2001;5:517-521.
8. Lezhava T. Human chromosomes and aging. From 80 to 114 years. Nova Biomedical. 2006; ISBN 1-6 0021-043-0 New York USA 3-177.
9. Monaselidze J, Lezhava T, Gorgoshidze M, et al. DSC as a Tool for Measuring the thermodynamic stability of total chromatin in ductal carcinoma lymphocytes: Book: Differential scanning calorimetry. Basics and Applications. 2018;3:79-104.
10. Lezhava T, Jokhadze T, Monaselidze J. The Functioning of "Aged" heterochromatin. In book *SENESCENCE*, Edited by Tetsuji Nagata. 2012;26:631-646.
11. Bablshvili N. Variability of heterochromatin induced by an inorganic salt of sodium depending on age. Autor's abstract (of dissertation), Tbilisi. 2002.
12. Khavinson V, Lezhava T, Monaselidze J, et al. Peptide Epitalon activates chromatin et the old age. *Neuroendocrinology Letter.* 2003;24:329-333.
13. Lezhava T, Khavinson V, Monaselidze J, et al. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology.* 2004;4:73-79.
14. Fernandez R, Barragan M, Marcal J, et al. New C-band protocol by heat denaturation in the presence of formamide. *Hereditas.* 2002;137:145-148.
15. Patil S, Lubs H. Classification of 9h regions in human chromosomes 1, 9, 16 by C – bending. *Hum Genet.* 1977;38:35-38.

Эпигенетическая модификация под влиянием пептидных биорегуляторов на «постаревший» хроматин

Теймураз Лежава^{1,2}, Тинатин Джохадзе^{1,2}, Джамлет Монаселидзе³, Тамар Буадзе^{1,2}, Майя Гаиозишвили^{1,2}, Тамар сигуа^{1,2}, Инга Худжадзе^{1,2}, Кетеван Гогидзе^{1,2}, Нано Микаиа^{1,2}, Нино Чигвинадзе^{1,2}

¹кафедра генетики Тбилисского государственного университета, Тбилиси, Грузия.

²Институт генетики Тбилисского государственного университета, Тбилиси, Грузия.

³Лаборатория физики Института физики им. Е.Андроникашвили, Тбилиси, Грузия

В настоящем исследовании с одной стороны, определялась эпигенетическая модификация конденсированного «постаревшего» хроматина, а с другой стороны, влияние пептидных биорегуляторов (Ala-Glu-Asp-Gly – Epitalon; Lys-Glu-Asp-Ala – Ливаген; Ala-Glu-Asp-Pro – Кортаген и Lys-Glu – Вилон) на конденсированный хроматин в лимфоцитах старых индивидов. Были использованы молекулярно-цитогенетические методы: дифференциальная сканирующая калориметрия; определение активности рибосомных генов акроцентрических хромосом – ЯОР; определение полиморфизма структурного перицентромерного C-гетерохроматина; определение варибельности факультативного гетерохроматина (сестринские хроматидные обмены - СХО) в культурах

лимфоцитов 75-88-летних лиц. Анализ результатов показывает, что при старении происходит прогрессирующая гетерохроматинизация хромосом (конденсация эу- и гетерохроматиновых участков). Эпигенетический процесс – гетерохроматинизация, может деактивировать многие ранее функционирующие активные гены. Специфические ферменты и приводит к патологиям старения. Это подавляет синтез многих специфических ферментов, блокируя определенные этапы нормальных метаболических процессов в клетке и приводит к патологиям старения.

Нами показано, что пептидные биорегуляторы вызывают раскручивание, дегетерохроматинизацию тотального гетерохроматина, дегетерохроматинизацию сателлитных нитей акроцентрических хромосом, активацию синтетических процессов рибосомных генов, не вызывают дегетерохроматинизацию прицентромерного структурного гетерохроматина. Полученные данные свидетельствуют также о том, что каждый из изученных пептидных биорегуляторов (Ala-Glu-Asp-Gly, Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro и Lys-Glu) оказывает избирательное действие на определенные участки хромосом.

Таким образом, короткие пептидные биорегуляторы вызывают селективную гетерохроматинизацию и дегетерохроматинизацию участков хромосом у лиц 75-88 лет, что открывает новые возможности в лечении болезней старения.

Ключевые слова: гетерохроматин, биорегулятор, старение.

“დაბერებული“ ქრომატინის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია პეპტიდური ბიორეგულატორების გავლენით

თეიმურაზ ლეჟავა^{1,2}, თინათინ ჯოხაძე^{1,2}, ჯამლეტ მონასელიძე³, თამარ ბუაძე^{1,2}, მაია გაიოზიშვილი^{1,2}, თამარ სიგუა^{1,2}, ინგა ხუჯაძე^{1,2}, ქეთევან გოგიძე^{1,2}, ნანო მიქაძე^{1,2}, ნინო ჩიღვინაძე^{1,2}

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა, თბილისი, საქართველო.

²გენეტიკის ინსტიტუტი, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო.

³ე.ანდრონიკაშვილის სახელობის ფიზიკის ინსტიტუტი, ფიზიკის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო.

მოცემულ შრომაში, ერთი მხრივ, განისაზღვრა კონდენსირებული „დაბერებული“ ქრომატინის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია, მეორე მხრივ, პეპტიდური ბიორეგულატორების (Ala-Glu-Asp-Gly- ეპიტალონი; Lys-Glu-Asp- Ala-ლივაგენი; Ala-Glu-Asp-Pro-კორტაგენი და Lys-Glu-ვილონი) გავლენა კონდენსირებულ ქრომატინზე ხანდაზმულ ინდივიდთა ლიმფოციტებში. გამოყენებული იყო მოლეკულურ-ციტოგენეტიკური მეთოდები: დიფერენცირებული მასკანირებული კალორიმეტრია; რიბოსომული გენების აქტივობის განსაზღვრა აკროცენტრულ ქრომოსომებზე - ზმრ; სტრუქტურული პერიცენტრომერული C-ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმისა და ფაკულტატური ჰეტეროქრომატინის ვარიანტობის

(შქგ) განსაზღვრა 75-88 წლის ინდივიდთა ლიმფოციტურ კულტურებში. შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ დაბერებისას ხდება ქრომოსომათა პროგრესირებადი ჰეტეროქრომატინიზაცია (ეუ- და ჰეტეროქრომატული უბნების კონდენსაცია). ეპიგენეტიკურმა პროცესმა - ჰეტეროქრომატინიზაციამ, შეიძლება გამოიწვიოს მრავალი ადრე ფუნქციონირებადი გენების ინაქტივაცია. ეს ახდენს უჯრედებში მიმდინარე გარკვეული მეტაბოლური პროცესების ბლოკირებას, რაც თრგუნავს მრავალ სპეციფიკურ ფერმენტს და იწვევს სიბერის პათოლოგიების განვითარებას.

ჩვენს მიერ ნაჩვენებია, რომ: პეპტიდური ბიორეგულატორები იწვევენ ტოტალური ქრომატინის გაშლას, დეჰეტეროქრომატინიზაციას; აკროცენტრული ქრომოსომების თანამგზავრული ძაფების დეჰეტეროქრომატინიზაციას და, შესაბამისად, რიბოსომული გენებისა და უჯრედებში

მიმდინარე სინთეზური პროცესების აქტივაციას; არ იწვევენ პერიცენტრომერული სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის დეჰეტეროქრომატინიზაციას. მიღებული მონაცემები მიუთითებენ, აგრეთვე, რომ თითოეული შესწავლილი პეპტიდური ბიორეგულატორი (Ala-Glu-Asp-Gly, Lys-Glu-Asp-Ala, Ala-Glu-Asp-Pro და Lys-Glu) შერჩევითად მოქმედებს ქრომოსომათა განსაზღვრულ უბნებზე.

ამრიგად, მოკლე პეპტიდური ბიორეგულატორები ახდენენ ქრომოსომათა მონაკვეთების სპეციფიკურ ჰეტეროქრომატინიზაციასა და დეჰეტეროქრომატინიზაციას 75-88 წლის ინდივიდებში, რაც ახალ შესაძლებლობებს სახავს სიბერის დაავადებათა მკურნალობისათვის.

საკვანძო სიტყვები: ჰეტეროქრომატინი, ბიორეგულატორი, დაბერება.