

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

საფაკულტეტათშორისო ინტერდისციპლინური სტრუქტურირებული სადოქტორო
პროგრამა

I. სადოქტორო პროგრამის სახელწოდება.

ტრანსლაციური ბიო-მედიცინა (მიმართულება - “ჰეპატოლოგია”).

Translational Bio-Medicine (direction – “Hepatology”).

სწავლების ენა: ქართული

II. მისანიჭებელი აკადემიური ხარისხი (ქართულად და ინგლისურად).

- მედიცინის დოქტორი (PhD in Medicine);

III. პროგრამის ხელმძღვანელები: თსუ პროფ. დიმიტრი კორძაია, თსუ პროფ. დიანა მიძიგური (ბიოგრაფიული მონაცემები (CV-ები) თან ერთვის).

IV. სადოქტორო პროგრამის საკვალიფიკაციო დახასიათება:

ა) პროგრამის მიზანი: პროგრამის აქტუალურობა და სავარაუდო საკვლევი პრობლემები.

მიზანი:

წინამდებარე სტრუქტურირებული ინტერდისციპლინური სადოქტორო პროგრამა „ტრანსლაციური ბიო-მედიცინა (მიმართულება - ჰეპატოლოგია)“ მიზნად ისახავს:

- თსუ-ში ბიო-მედიცინის პროფილის ტრანსლაციური კვლევების დანერგვისა და განვითარების ხელშეწყობას;
- ინტრანსტიტუციური თანამშრომლობისა და არსებული სამეცნიერო პოტენციალის განვითარებით სამეცნიერო კვლევების ინტერნაციონალიზაციას და აკადემიური ხარისხის გაუმჯობესებას;
- ახალი სამეცნიერო კადრების მომზადებას.

პროგრამა მოწოდებულია, დოქტორანტს:

- მისცეს თანამედროვე ცოდნა საბაზისო ჰეპატოლოგიის სფეროში;
- ჩამოუყალიბოს ლიტერატურული მონაცემებისა და საკუთარი კვლევის შედეგების კრიტიკული ანალიზისა და ლოგიკური დასკვნების გაკეთების უნარი ფაქტებზე დამყარებული მედიცინის პრინციპების გამოყენებით;
- გამოუმუშავოს სამეცნიერო კვლევების დამოუკიდებლად დაგეგმვისა და წარმოების, ასევე სასწავლო პროცესის წარმართვის უნარი.

პროგრამის საჭიროების (მნიშვნელობის) აქტუალურობის დასაბუთება:

დღეს ჰეპატოლოგია წარმოადგენს ბიოლოგიისა და მედიცინის ერთ-ერთ ყველაზე სწრაფად განვითარებად სამეცნიერო მიმართულებას. ამას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ უკანასკნელი ორი ათწლეულის განმავლობაში, ყოველწლიურად, ტრანსლაციური ჰეპატოლოგიის განხრით რამოდენიმე ასეული ნაშრომი ქვეყნდება საერთაშორისო რეცენზირებად (“peer

review”) და რეფერირებად ჟურნალებში. ასეთ ინტენსიური კვლევების შედეგების კლინიკაში გადატანის შედეგად მრავალ ქვეყანაში წარმატებით განვითარდა ღვიძლის რეზექციისა და ტრანსპლანტაციის მეთოდები. ამ მეთოდების დანერგვამ, თავის მხრივ, დააყენა ახალი სამეცნიერო პრობლემები და განაპირობა ახალი კვლევების ინიციატივა.

ოსუ მედიცინის ფაკულტეტზე უკანასკნელი წლების განმავლობაში პროფ. დ. კორძაიას ხელმძღვანელობით ტარდება კვლევები ტრანსლაციურ ჰეპატოლოგიაში, რომელიც დაგეგმილია კლინიკური ჰეპატოლოგიის მოთხოვნების გათვალისწინებით. ამასთანავე, თანამედროვე კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევები მთლიანად ეფუძნება იმ მეთოდოლოგიას და ტექნოლოგიებს, რომლებიც ვითარდება ფუნდამენტურ ბიოლოგიაში.

ოსუ ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტზე, ბიოლოგიის დეპარტამენტში პროფესორ დიანა ძიმიგურის ხელმძღვანელობით ასევე სისტემატურად ტარდება კვლევები ფუნდამენტურ ჰეპატოლოგიაში.

უკანასკნელი 5 წლის მანძილზე კორძაიას და ძიმიგურის ხელმძღვანელობით შესრულებული კვლევების შედეგები ასახულია რეიტინგულ ჟურნალებში:

დ. კორძაიას ხელმძღვანელობით

1. Khodeli N, Chkhaidze Z, Partsakhashvili D, Pilishvili O, Kordzaia D. Theoretical background of finding organs for transplantation among non-heart beating donors under unsuccessful extracorporeal resuscitation (literature review). Georgian medical news. 2016 May (254):92
2. Inauri N, Kordzaia M, Sikharulidze I, Kakabadze M, Kordzaia D. Modification of the method of corrosion casts for studying of bilio-vascular structures of liver (Brief communication). Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal. 2016;1(1):15-7.....
3. Kordzaia D, Jangavadze M. Unknown bile ductuli accompanying hepatic vein tributaries (experimental study). Georgian medical news. 2014 Sep(234):121-9
4. Kordzaia D, Chanukvadze I, Jangavadze M. Functional Anatomy of Intrahepatic Biliary System (Clinical and Experimental Data). In book: Bile Duct: Functional Anatomy, Disease and Injury Classification and Surgical Management, Nova Science Publishers, Inc, 2014, P. 1-87
5. Chkhaidze Z, Khodeli N, Pilishvili O, Partsakhashvili D, Jangavadze M, Kordzaia D. New Model of Venovenous Bypass for Management of Anhepatic Phase in Experimental Study on Dogs. In Transplantation proceedings 2013 Jun 30 (Vol. 45, No. 5, pp. 1734-1738)
6. Partsakhashvili D, Chkhaidze Z, Khodeli N, Pilishvili O, Jangavadze M, Kordzaia D. Experimental Liver Autotransplantation With Novel Scheme of Venovenous Bypass as a Model of Liver Denervation and Delymphatization. In Transplantation proceedings 2013 Jun 30 (Vol. 45, No. 5, pp. 1739-1742)
7. Azmaiparashvili E, Berishvili E, Kakabadze Z, Pilishvili O, Mikautadze E, Solomonias R, Jangavadze M, Kordzaia D. Ductular reaction at the early terms of common bile duct ligation in the rats. Acta biologica Hungarica. 2012 Sep;63(3):321.

დ. ძიმიგურის ხელმძღვანელობით:

1. Kiparoidze S, Dzidziguri D, Bakuradze E, Modebadze I, Nebieridze G. Hgf signaling pathway and cell polyploidization in cholestatic liver. Journal of Hepatology. 2014;1(60):S207-8

2. Sanikidze TV, Kiparoidze SA, Modebadze IR, Bakuradze ED, Pkhakadze ID, Dzidziguri DV. Role of reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of cholestasis (Experimental study). InE-Health and Bioengineering Conference (EHB), 2015 Nov 19 (pp. 1-4). IEEE
3. Kiparoidze S, Bakuradze E, Modebadze I, Sanikidze T, Dzidziguri D. Comparative study of liver functional characteristics in combined pathologies by the method of electron paramagnetic resonance. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2013 Mar 1;3(1):S121

აღსანიშნავია აგრეთვე, რომ აღნიშნულ მეცნიერებს აქვთ ერთობლივი შრომებიც, რაც ადასტურებს მათი ნაყოფიერი თანამშრომლობის შესაძლებლობას:

1. Azmaiparashvili E, Kordzaia D, Dzidziguri D. Biliary hypertension as the cell proliferation trigger in bile duct ligated rats. Georgian Med News. 2009 Mar;168:111-6
2. Dzidzuguri DV, Bakuradze ED, Kakhidze IG, Megrelishvili GZ, Kordzaia DD. Regeneration of white rat liver during cholestasis. Tsitologiia. 2003 Dec;46(5):411-5
3. Megrelishvili G, Dzidziguri D, Kordzaya D, Bakuradze E. The Influence of Mechanic Jaundice on Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. Annals of Biomedical research and Education. 2003 Jul;3(3)

წარმოდგენილი სადოქტორო პროგრამა გულისხმობს თსუ მედიცინის და ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტებზე არსებული ინტელექტუალური და მატერიალური-ტექნიკური (ლაბორატორიული ბაზების თვალსაზრისით) რესურსის გაერთიანებას - თანამედროვე საერთაშორისო მოთხოვნებთან შესაბამისობაში მყოფი ბიოსამედიცინო პროფილის ტრანსლაციური კვლევების განვითარებას.

სავარაუდო საკვლევი პრობლემები

1. ღვიძლის დანაწევრება და პორტული ვენის ლიგირება საფეხურებრივი ჰეპატექტომიისათვის (ALPPS): ღვიძლის რეგენერაცია ღეროვანი უჯრედების ინიექციის ფონზე და მის გარეშე.

ALPPS წარმოადგენს პერსპექტიულ მეთოდს, რომელიც ახლა მკვიდრდება კლინიკაში. მეთოდის არსია ღვიძლის დიდი ზომის სიმსივნეების (ან სხვა მოცულობითი პათოლოგიის) დროს, ორგანოს ამ დაზიანებული ნაწილის კარის ვენის ტოტის დახშობით ისე „გაზარდოს“ ღვიძლის ჯანმრთელი ქსოვილი, რომ შემდგომ ეტაპზე, როცა მოხდება აღნიშნული დიდი ზომის პათოლოგიის კერის ამოღება, არ განვითარდეს ორგანოს უკმარისობა (Cavaness KM, 2013; Bertens KA, Hawel 2015). არსებული მონაცემების საფუძველზე სავარაუდოა, რომ კარის ვენის ტოტის დახშობის შედეგად ღვიძლის დაუზიანებელი ნაწილის რეგენერაცია შესაძლებელია მიმდინარეობდეს სხვა სასიგნალო მექანიზმებით, მაგრამ ისეთივე სტრუქტურული გარდაქმნებით, როგორც პარციული ჰეპატექტომიის შემდეგ (Tashiro et al, 2015).

ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ ღვიძლის მორფოგენეზისას (ონტოგენეზი) ხდება როგორც ღვიძლის წილაკების, ისე უჯრედების პროლიფერაცია. ამას განაპირობებს მორფოგენეზის გენები, რომლებიც, მაგალითად, განსაზღვრავენ WNT-signaling -ს და Hhes-ტრანსკრიპციული ფაქტორის ექსპრესიას. ეს გენები მორფოგენეზის დასასრულისათვის

ინაქტიურდება (Si-Tayebet al., 2010). ღვიძლის რეგენერაციის დროს კი, მორფოგენეზული ზრდისაგან განსხვავებით, ხდება უჯრედების გამრავლება წილაკების მომატების გარეშე: ღვიძლის რეზექციის შემდეგ აღწერილია არსებული წილაკების გადიდება და დეფორმაცია მათი რაოდენობის მატების გარეშე (Papp V, 2009).

უკანასკნელ პერიოდში მიღებულ იქნა მონაცემები იმის თაობაზე, რომ ALPPS-ის დროს ღვიძლის ინტაქტურ ნაწილში (წილში) ღეროვანი უჯრედების შეყვანა იწვევს ამ წილის უფრო სწრაფად და მეტად გაზრდას, ვიდრე ეს ხდება მხოლოდ კარის ვენის ემბოლიზაციისა და/ან პარციული (ნაწილობრივი) ჰეპატექტომიის პირობებში (am Esch 2012). ამასთანავე, უკანასკნელი მონაცემებით, ღეროვანი უჯრედებით (პლურიპოტენტული, სტრომული და ენდოთელური) შესაძლებელია ემბრიონული „ღვიძლის კვირტის“ მსგავსი სამგანზომილებიანი ისეთი სტრუქტურის ფორმირება in vitro, რომელსაც გააჩნია in vivo ჰემოციკულაციაში ჩართვის უნარი (Takebe T, et al., 2013). ეს აღმოჩენა, რომელიც, თავის მხრივ, მნიშვნელოვან სტიმულს აძლევს ბიო-ღვიძლის შექმნისთვის ახალი კვლევების ინიციაციას, იწვევს ALPPS-ის დროს ღვიძლის ინტაქტურ წილში ჰომოლოგიური ღეროვანი უჯრედების შეყვანის შემდგომ ღვიძლის რეგენერაციის მორფოლოგიის გადახედვას: ხომ არ შეიძლება, რომ ღვიძლის დანაწევრება და პორტული ვენის ლიგირება ღეროვანი უჯრედების ინიექციის ფონზე იწვევდეს ღვიძლში „ახალი კვირტების“ წარმოქმნას, ანუ ღვიძლის წილაკების რაოდენობის მატებას - ჰეპატოციტთა ჰიპერტოფიის, პროლიფერაციისა და პოლიპლოიდიზაციის პარალელურად და ეს განაპირობებდეს მოცემული ღვიძლის წილის უფრო ეფექტურ რეგენერაციას.

2. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის და პარციული ჰეპატექტომიის პირობებში ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის სასიგნალო გზ(ებ)ის იდენტიფიცირება და აღდგენითი ზრდის თავისებურებების შესწავლა დინამიკაში

ღვიძლის რეგენერაცია, როგორც ცნობილია, ჰუმორული ფაქტორების და ავტონომიური ნერვული სისტემის შეთანხმებული მოქმედებით ხორციელდება. აქედან გამომდინარე, ორგანოს სტრუქტურის, ფუნქციისა და რეაქტიულობის რეგულაციაში ნერვული სისტემის მონაწილეობის ნატიფი მექანიზმების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში. თანამედროვე ეტაპზე ეს პრობლემა განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს, რამეთუ ფართოდ ინერგება ცოცხალი დონორიდან ღვიძლის ნაწილის ტრანსპლანტაცია. აღსანიშნავია, რომ რეგენერაციას განიცდის ორივე - როგორც დონორის ორგანიზმში რეზექციის შემდეგ დარჩენილი, ისე რეციპიენტში გადანერგილი ნაწილი. მათ შორის ძირითად განსხვავებას ქმნის ის, რომ დონორებში არსებული ღვიძლის ნაწილისაგან განსხვავებით, რეციპიენტის ღვიძლის ნაწილს არ გააჩნია ინერვაცია. ამ პრობლემის გამოკვლევა განსაკუთრებით აქტუალურია იმუნური შეუთავსებლობის გამორიცხვის შემთხვევებში, როდესაც ოპერაცია ტარდება იდენტურ ტყუპებში ან ერთი ვირთავგის გენერაციაში.

უკანასკნელ წლებში ლიტერატურაში საგრძნობლად გაიზარდა ისეთი შრომების რიცხვი, რომლებიც ეხება ღვიძლის დაავადებებსა და ავტონომიურ ნერვულ სისტემას შორის ურთიერთკავშირის შესწავლას [Hiramoto et al., 2008, Lam et al., 2008, Ikeda, et al. 2009, Partsakhashvili, et al. 2013 მიუხედავად ამისა, ღვიძლის რეგენერაციაზე ვეგეტაციური ნერვული სისტემის მოქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია აფერხებს და თრგუნავს დნმ-ის სინთეზის სიჩქარეს ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ (Tanaka, et al. 1987). ამავე დროს ნაჩვენებია, რომ

ვირთავებში ვაგუსის ღვიძლის ტოტი სტიმულირებს ჰეპატოციტების პროლიფერაციას ღვიძლის რეპეჯციის შემდეგ და ნაღლის სადინარის ეპითელიოციტების პროლიფერაციას ნაღლის საერთო სადინარის ლიგირების დროს (LeSage G, et al 1999). იაპონელი მკვლევარების მიერ ნაჩვენებია, რომ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია და ცთომილი ნერვის ღვიძლის ტოტის ერთდროულად გადაჭრა აფერხებს, მაგრამ არ თრგუნავს დნმ-ის სინთეზს [Tanaka, et al. 1987]. ჩვენს მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 70 საათის მანძილზე აფერხებს ღვიძლის რეგენერაციის პროცესს, რაც HGF-ის კონცენტრაციის შემცირებით აიხსნება. ამავე დროს, უცნობია ეს შეფერხება მხოლოდ პროლიფერაციის ინჰიბიციით არის განპირობებული, თუ ხდება პოლიპლოიდიზაციის დათრგუნვაც (Qemoklidze, et al. 2009).

ღვიძლის რეგენერაცია, რომელიც მკაცრად რეგულირებადი პროცესია (პროლიფერაცია, ჰიპერტროფია და პოლიპლოიდიზაცია) [Guidotti J. E., et al., 2003] იწყება სხვადასხვა ფაქტორების (ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების, სტრესული მიტოგენების და მისთ) ექსპრესიის გაძლიერებით. აღნიშნული ფაქტორები MAP კინაზების კასკადურ აქტივაციას ახდენენ. ცნობილი და მიღებულია MAPკინაზების 4 სასიგნალოგზა: 1. ERK1/2, 2. JNK1/2/3, 3. p38 და 4. ERK5 [Böhm F, et al.,2010; Kyriakis JM, Avruch J., 2001; 2012]. რეგენერაციის მარეგულირებელი ფაქტორებისა და კასკადური გზების ასეთი მრავალფეროვნება მნიშვნელოვან დაბრკოლებას ქმნის ზემოთ აღნიშნული პროცესების ნატიფი მოლეკულური მექანიზმების დადგენაში. დღემდე არ არის ცნობილი ზემოთ აღნიშნული პროცესების (პროლიფერაცია, ჰიპერტროფია და პოლიპლოიდიზაცია) ინიცირება ხდება ერთი და იმავე, თუ განსხვავებული სასიგნალო კასკადით. ცნობილია, რომ ღვიძლის ზოგიერთი პათოლოგიის (მაგ. ქოლესტაზის) დროს, იცვლება სხვადასხვა პლოიდობის უჯრედების პროცენტული გადანაწილება ქსოვილში. ჩვენს მიერ ქოლესტაზური ღვიძლის მოდელზე რეგენერაციის შესწავლისას ნაჩვენები იქნა, რომ ლიტერატურიდან ცნობილი ზემოთ აღნიშნული ძირითადი სასიგნალო გზებიდან, ERK1/2-ის (Met-რეცეპტორის დონეზე) და JNK-ის კასკადური გზის დათრგუნვა პარენქიმული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის დაქვეითებას იწვევს, მაგრამ არ ახდენს გავლენას ქოლესტაზური ღვიძლის უჯრედების პოლიპლოიდიზაციაზე. მიღებული შედეგები უფლებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ღვიძლის ქსოვილში პოლიპლოიდიზაციის ინიციაცია შეიძლება დამოუკიდებელი სასიგნალო გზით ხორციელდებოდეს და ქსოვილის განახლება ხდებოდეს უჯრედების პროლიფერაციის გარეშე (Kiparoidze, 2014).

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიისა და პარციული ჰეპატექტომიის პირობებში ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის სასიგნალო გზ(ებ)ის იდენტიფიცირება და აღდგენითი ზრდის თავისებურებების შესწავლა დინამიკაში, შეიძლება განხილულ იქნას პრაქტიკული იმპლიკაციის მქონე ფუნდამენტურ საკითხად.

3. ღვიძლის მატრიქსში (შემაერთებელქსოვილოვან ჩონჩხში) პორტო-კავალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირების თავისებურებების გამოკვლევა ფილოგენეზურ ხაზში (თევზები, ფრინველები, ძუძუმწოვარი ცხოველები, ადამიანი) – „ბიოპრინტინგით“ მიღებულ მატრიქსში (სკაფოლდში) ხელოვნური „ბიო-ღვიძლის“ შექმნისა და ტრანსპლანტაციის განვითარების ხელშეწყობისათვის

ადამიანის ღვიძლში აღმოჩენილი პორტო-კავალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირები (Chanukvadze, 1989) ჩვენ აღვწერეთ ვირთავების ღვიძლშიც (Kordzaia, Jangavadze,2014). ასევე, ვაჩვენეთ რომ პორო-კალური შემაერთებელქსოვილოვანი

კავშირები შეიძლება მონაწილეობდეს სხვადასხვა ჰეპატობილიურიპათოლოგიების განვითარებაში (მაგალითად, ქოლანგიტის დროს ღვიძლის ვენების თრომბოზული გართულებების ჩამოყალიბებაში) (Kordzaia et al., 2014). ამასთანავე, ისევე, როგორც ადამიანებში, ვირთაგვებშიც, ამ კავშირებს უნდა ჰქონდეთ სტანდარტული ტოპოგრაფია. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ასეთი კავშირები უნდა არსებობდეს ფილოგენეზური რიგის ყველა იმ ცხოველში, რომელთა ღვიძლიც მომარაგებულია პორტული და კავალური ცირკულაციის სისტემებით; მეტიც, ვვარაუდობთ, რომ ამ კავშირების აღმოჩენა შესაძლებელია რადიოლოგიური (MRI) გამოკვლევებითაც.

კვლევის მიზანია ფილოგენეზურ ხაზში (თევზები, ფრინველები, ძუძუმწოვარ ცხოველები, ადამიანი) პორტო-კავალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირების, როგორც ანატომიური წარმონაქმნების მუდმივობის და, შესაბამისად, ანატომიურ ნომეკლატურაში ასახვის მიზანშეწონილობის დასაბუთება. კვლევის მონაცემების გათვალისწინება ხელს შეუწყობს ბიოპრინტივით მაქსიმალურად ადეკვატური ღვიძლის ხელოვნური მატრიქსის (საკაფოლდის) და „ხელოვნური ბიო-ღვიძლის“ შექმნას (Vaidya, 2015; Gong, 2014).

ბ. პროგრამის განხორციელების შედეგი:

ა) ცოდნა და გაცნობიერება - დოქტორანტი ფლობს ფუნდამენტურ და ტრანსლაციურ ჰეპატოლოგიაში მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროების უახლეს მიღწევებზე დამყარებულ ღრმა და სისტემურ ცოდნას, რაც, თავის მხრივ, ამ ცოდნის შემდგომი გაფართოებისა და ინოვაციური მიდგომების განვითარების საშუალებას მისცემს (საერთაშორისო რეფერირებადი პუბლიკაციისათვის აუცილებელი სტანდარტის დონეზე). დოქტორანტს შეუძლია არსებული ცოდნის ხელახალი გააზრება, ნაწილობრივი გადაფასება და ამის საფუძველზე ცოდნის განახლებული ფარგლების (მათ შორის, საკუთარი კვლევის შედეგების გათვალისწინებით) გაცნობიერება;

ბ) ცოდნის პრაქტიკაში გამოყენების უნარი - დოქტორანტს შეუძლია ბიო-სამედიცინო პროფილის ტრანსლაციური ინოვაციური კვლევების დამოუკიდებლად დაგეგმვა, განხორციელება და კონტროლი - თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით, რაც ახალი ცოდნის შექმნაზეა ორიენტირებული და აისახება საერთაშორისო რეფერირებად პუბლიკაციებში. დოქტორანტი ფლობს ცოდნის პრაქტიკაში გამოყენების, მათ შორის ცოდნის გადაცემის (სწავლების) უნარს;

გ) დასკვნის უნარი - დოქტორანტს აქვს ლიტერატურული მონაცემებისა და საკუთარი კვლევის შედეგების კრიტიკული ანალიზისა და ლოგიკური დასკვნების გაკეთების უნარი ფაქტებზე დამყარებული მედიცინის პრინციპების გამოყენებით; შეუძლია ახალი, რთული და წინააღმდეგობრივი იდეებისა და მიდგომების კრიტიკული ანალიზი, სინთეზი და შეფასება (დასკვნის გამოტანა), რითაც მოახდენს ახალი მეთოდების შემუშავება/განვითარების ხელშეწყობას; დოქტორანტი ფლობს პრობლემების გადაჭრისათვის სწორი და ეფექტური გადაწყვეტილების დამოუკიდებლად მიღების, ახალი ცოდნის არსებულ ცოდნასთან ურთიერთკავშირის დასაბუთებულად და ნათლად წარმოჩენის უნარს;

დ) კომუნიკაციის უნარი. დოქტორანტს შეუძლია ახალი ცოდნის არსებულ ცოდნასთან ურთიერთკავშირის დასაბუთებულად და გარკვევით წარმოჩენა, ასევე საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებასთან თემატური პოლემიკის წარმართვა, მათ შორის უცხო ენაზე. იცნობს და თავისუფლად იყენებს თანამედროვე საინფორმაციო და საკომუნიკაციო ტექნოლოგიებს;

ე) **სწავლის უნარი** - დოქტორანტს აქვს მზაობა სწავლისა და კვლევის პროცესის განვითარებისათვის გამოიყენოს უახლეს მიღწევებზე დამყარებული ცოდნიდან გამომდინარე ახალი იდეები ან პროცესები. ამასთანავე, შეუძლია განსაზღვროს საკუთარი ცოდნისა და უნარების შემდგომი სრულყოფისათვის საჭირო რესურსები და საშუალებები; შეუძლია დამოუკიდებლად დაგეგმოს, განახორციელოს და ზედამხედველობა გაუწიოს ინოვაციურ კვლევას. თავად შეიმუშავებს კვლევის უახლეს მეთოდებსა და მიდგომებს.

ვ) **ღირებულებები** - დოქტორანტს აქვს ეთიკურ ღირებულებათა სისტემა და მასზე დაფუძნებით ინოვაციური ძიებებისათვის მზაობა; შეუძლია არასრული და შეზღუდული ინფორმაციის ანალიზის საფუძველზე ჩამოაყალიბოს სოციალურად და ეთიკურად მისაღები სამეცნიერო მოსაზრებები.

გ. კურსდამთავრებულთა დასაქმების სფეროები:

აკადემიურ (საუნივერსიტეტო) სივრცეში სამედიცინო და ბიოლოგიური პროფილის სამეცნიერო-პედაგოგიური საქმიანობა.

V. სადოქტორო პროგრამაზე მიღების წინაპირობები:

სტუქტურირებულ სადოქტორო პროგრამაზე ჩაირიცხებიან: „დიპლომირებული მედიკოსის“ და/ან „ბიოლოგ-გენეტიკოსის, პროფილაქტიკური მედიცინის ექიმის“ დიპლომის მქონე პირები (მაგისტრთან გათანაბრებული). პროგრამაზე ჩაირიცხვისათვის აუცილებელია უცხო ენის (ინგლისური, გერმანული ან ფრანგული) ცოდნა B2 დონეზე.

VI. სადოქტორო პროგრამის სტრუქტურა:

პროგრამა შედგება სასწავლო და კვლევითი კომპონენტებისაგან.

სასწავლო კომპონენტი მოიცავს 45 კრედიტს :

1. აკადემიური წერა (5 კრედიტი)
2. სამეცნიერო კვლევების ბიოეთიკა (ლაბორატორიულ ცხოველებზე ზრუნვა და ექსპერიმენტების ჩატარება) (5 კრედიტი)
3. ბიოსტატისტიკა (ტრანსლაციური ბიო-სამედიცინო კვლევებისათვის) (5 კრედიტი)
4. პრობლემაზე დაფუძნებული სწავლება და კვლევის თანამედროვე მეთოდები(5 კრედიტი);
5. პროფესორის ასისტენტობა (სავალდებულო) (5კრედიტი)
6. ორი სემინარი (კვლევის მიმართულების მიხედვით) (თითოეული 10 კრედიტი, სულ 20 კრედიტი);

შენიშვნა: 1-ელი, მე-2 და მე-3 შეთავაზებული იქნება I სემესტრში; მათი გავლა წარმოადგენს დაშვების წინაპირობას მე-4-ისათვის, რომელიც შეთავაზებული იქნება II სემესტრში.

აკადემიური კურსებისათვის - „პრობლემაზე დაფუძნებული სწავლება და კვლევის თანამედროვე მეთოდები“, „აკადემიური წერა“, „სამეცნიერო კვლევების ბიოეთიკა (ლაბორატორიულ ცხოველებზე ზრუნვა და ექსპერიმენტების ჩატარება)“ და „ბიოსტატისტიკა (ტრანსლაციური ბიო-სამედიცინო კვლევებისათვის)“ - მომზადდა ახალი

სილაბუსები ექსპერიმენტული და ტრანსლაციური კვლევების სპეციფიკის გათვალისწინებით (დაავადებების ცხოველური და უჯრედული მოდელების შექმნა და გამოყენება, კლინიკური კვლევებისთვის საჭირო ექსპერიმენტული მონაცემების მიღება და მათი სამედიცინო სტატისტიკური ანალიზი, ეთიკური პრობლემები, ცხოველებთან მოპყრობა, მათი შედარებით მცირე რაოდენობის გათვალისწინება საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში, კვლევის ჰიპოთეზის ფორმულირება და სამედიცინო პრობლემებზე დაფუძნებული ექსპერიმენტული კვლევების დაგეგმვა და სხვა). (სილაბუსები თან ერთვის).

სემინარები ტარდება თსუ „დოქტორანტურის მინიმალური სტანდარტის“ მოთხოვნათა შესაბამისად (თსუ აკადემიური საბჭოს დადგენილება №25/2011, 16 მარტი 2011 [ცვლილებები შეტანილია აკადემიური საბჭოს №54/2013, 25.03.2013; №45/2014, 19.05.2014; №124/2016, 31.10.2016; №18/2017, 20.02.2017 დადგენილებებით]

სემინარის 5 კრედიტი- 125 სთ - ნაწილდება შემდეგნაირად:
დასამუშავებელი მასალის (სამეცნიერო ნაშრომის) მოძიება-შერჩევა - 30
მასალის დამუშავება - 60
პრეზენტაციის მომზადება - 30
სემინარში მონაწილეობა - 5

სემინარის შეფასების კრიტერიუმები
თემის აქტუალობა - 20 ქულა
სტატიის შერჩევის კრიტერიუმები - 20 ქულა
მეთოდების/შედეგების კრიტიკული ანალიზი - 30 ქულა
ნაშრომის პრეზენტაცია - 30 ქულა

შენიშვნა: 1-ელი სემინარი ჩატარდება I სემესტრში; მე-2 სემინარი - IV სემესტრში.
პროფესორის ასისტენტობის 5 კრედიტის საათების (გამოითვლება თსუ „დოქტორანტურის მინიმალური სტანდარტის“ მოთხოვნათა შესაბამისად) „დაგროვება“ დოქტორანტს შეუძლია II-V სემესტრების განმავლობაში.

კვლევითი კომპონენტი:

დოქტორანტურის სავალდებულო კვლევითი კომპონენტები მოიცავს 2 კოლოკვიუმის მომზადებას (თითოეული 20 კრედიტი, სულ 40 კრედიტი) და სადისერტაციო ნაშრომით გათვალისწინებული კვლევების ჩატარებას (50 კრედიტი) სამი სტატიის დაწერას (30 კრედიტი) და სადისერტაციო ნაშრომის გაფორმებას (25 კრედიტი).

კოლოკვიუმი ტარდება თსუ „დოქტორანტურის მინიმალური სტანდარტის“ მოთხოვნათა შესაბამისად (თსუ აკადემიური საბჭოს დადგენილება №25/2011, 16 მარტი 2011

[*ცვლილებები შეტანილია აკადემიური საბჭოს №54/2013, 25.03.2013; №45/2014, 19.05.2014; №124/2016, 31.10.2016; №18/2017, 20.02.2017 დადგენილებებით*]

კოლოკვიუმების შეფასების სისტემა და შემადგენელი კომპონენტები

I კოლოკვიუმი

დოქტორანტის (დაგეგმილი) კვლევის

- აქტუალურობა - 10 ქ
- კვლევის ჰიპოთეზა - 30 ქ
- მიზნის/ამოცანების ფორმულირება 30 ქ
- პრეზენტაცია - 30 ქ

შენიშვნა:

I კოლოკვიუმი ტარდება II სემესტრში

II კოლოკვიუმი

სადისერტაციო ნაშრომის

- ბიოეთიკური ასპექტები - 10 ქ
- კვლევის დიზაინი - 30 ქ
- კვლევის შედეგები - 30 ქ
- პრეზენტაცია - 30 ქ

შენიშვნა:

II კოლოკვიუმი ტარდება V სემესტრში

სწავლის შედეგების მიღწევის მეთოდები:

სწავლის შედეგები მიიღწევა პროგრამით გათვალისწინებული სასწავლო კურსების გავლით (ლექციებით და პრაქტიკული მეცადინეობებით), ასევე სემინარებით, ლაბორატორიაში ერთობლივი მუშაობით, პუბლიკაციისათვის ნაშრომების ერთობლივად მომზადებით, უცხოელ კოლეგებთან ურთიერთობით (მისი გამოცდილების გაზიარებით - საერთაშორისო ფორუმებზე) და სასწავლო კურსებში გამოყენებული სხვადასხვა მეთოდით.

სტუდენტის ცოდნის შეფასების სისტემა.

სტუდენტის ცოდნა ფასდება 100 ქულიანი სისტემით, კრედიტის მისაღებად საჭირო მინიმალურ შეფასებას წარმოადგენს 51 ქულა.

სტუდენტის კომპეტენტურობის დონე ფასდება კონკრეტული სასწავლო კურსისთვის განსაზღვრული სწავლის შედეგის მიღწევის დონით შემდეგი სისტემის მიხედვით:

შეფასების სისტემა უშვებს:

ა) ხუთი სახის დადებით შეფასებას:

- ა.ა) (A) ფრიადი – შეფასების 91-100 ქულა;
- ა.ბ) (B) ძალიან კარგი – მაქსიმალური შეფასების 81-90 ქულა;
- ა.გ) (C) კარგი – მაქსიმალური შეფასების 71-80 ქულა;
- ა.დ) (D) დამაკმაყოფილებელი – მაქსიმალური შეფასების 61-70 ქულა;
- ა.ე) (E) საკმარისი – მაქსიმალური შეფასების 51-60 ქულა.

ბ) ორი სახის უარყოფით შეფასებას:

ბ.ა) (FX) ვერ ჩააბარა – მაქსიმალური შეფასების 41-50 ქულა, რაც ნიშნავს, რომ სტუდენტს ჩასაბარებლად მეტი მუშაობა სჭირდება და ეძლევა დამოუკიდებელი მუშაობით დამატებით გამოცდაზე ერთხელ გასვლის უფლება;

ბ.ბ) (F) ჩაიჭრა – მაქსიმალური შეფასების 40 ქულა და ნაკლები, რაც ნიშნავს, რომ სტუდენტის მიერ ჩატარებული სამუშაო არ არის საკმარისი და მას საგანი ახლიდან აქვს შესასწავლი.

საგანმანათლებლო პროგრამის კომპონენტში, FX-ის მიღების შემთხვევაში უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება ვალდებულია დამატებითი გამოცდა დანიშნოს დასკვნითი გამოცდის შედეგების გამოცხადებიდან არანაკლებ 5 დღეში. აღნიშნული ვალდებულება არ ვრცელდება დისერტაციის, სამაგისტრო პროექტის/ნაშრომის, შემოქმედებითი/საშემსრულებლო ნამუშევრის ან სხვა სამეცნიერო პროექტის/ნაშრომის მიმართ.

სტუდენტის მიერ დამატებით გამოცდაზე მიღებულ შეფასებას არ ემატება დასკვნით შეფასებაში მიღებული ქულათა რაოდენობა.

დამატებით გამოცდაზე მიღებული შეფასება არის დასკვნითი შეფასება და აისახება საგანმანათლებლო პროგრამის კომპონენტის საბოლოო შეფასებაში. დამატებით გამოცდაზე მიღებული შეფასების გათვალისწინებით საგანმანათლებლო კომპონენტის საბოლოო შეფასებაში 0-50 ქულის მიღების შემთხვევაში, სტუდენტს უფორმდება შეფასება F-0 ქულა.

დოქტორანტის სადისერტაციო ნაშრომის შეფასების სისტემა:

ა) ფრიადი (summa cum laude) – შესანიშნავი ნაშრომი;

ბ) ძალიან კარგი (magna cum laude) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს ყოველმხრივ აღემატება;

გ) კარგი (cum laude) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს აღემატება;

დ) საშუალო (bene) – საშუალო დონის ნაშრომი, რომელიც წაყენებულ ძირითად მოთხოვნებს აკმაყოფილებს;

ე) დამაკმაყოფილებელი (rite) – შედეგი, რომელიც, ხარვეზების მიუხედავად, წაყენებულ მოთხოვნებს მაინც აკმაყოფილებს;

ვ) არადამაკმაყოფილებელი (insufficient) – არადამაკმაყოფილებელი დონის ნაშრომი, რომელიც ვერ აკმაყოფილებს წაყენებულ მოთხოვნებს მასში არსებული მნიშვნელოვანი ხარვეზების გამო;

ზ) სრულიად არადამაკმაყოფილებელი (sub omni canone) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს სრულიად ვერ აკმაყოფილებს.

„ვ“ ქვეპუნქტით გათვალისწინებული შეფასების მიღების შემთხვევაში დოქტორანტს უფლება ეძლევა ერთი წლის განმავლობაში წარადგინოს გადამუშავებული სადისერტაციო ნაშრომი, ხოლო პუნქტის „ზ“ ქვეპუნქტით გათვალისწინებული შეფასების მიღების შემთხვევაში დოქტორანტი კარგავს იგივე სადისერტაციო ნაშრომის წარდგენის უფლებას.

VII. სამეცნიერო კვლევების მატერიალურ-ტექნიკური ბაზა.

პროგრამის ფარგლებში მოხდება თსუ მედიცინისა და ზუსტ და საბუნებისმეტყველო ფაკულტეტების, ასევე თსუ მორფოლოგიის ინსტიტუტის საბიბლიოთეკო რესურსების, აგრეთვე, აღნიშნულ ინსტიტუციათა ბაზებზე განთავსებული იმ აპარატურის, ხელსაწყო-

დანადგარებისა და ინსტრუმენტების ფუნქციური ინტეგრაცია, რომელიც საჭიროა სადოქტორო პროგრამის ამოცანების გადაჭრისათვის (მცირე საოპერაციო, ანატომიური, ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური ლაბორატორიები, ვივარიუმი, რეალური დროის პჯრ ლაბორატორია); აგრეთვე, როგორც უკვე ათვისებული და იმპლემენტირებული, ასევე ასათვისებელი და დასანერგი კვლევების მეთოდების ინტეგრაცია.

პროგრამის ფინანსური უზრუნველყოფა:

სტრუქტურირებული, ინტერდისციპლინური სადოქტორო პროგრამა ტრანსლაციური ბიომედიცინა (მიმართულება - “ჰეპატოლოგია”) შემუშავებულია შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის გრანტით დაფინანსებული სამეცნიერო პროექტის ფარგლებში (საგრანტო ხელშეკრულება NDP2016_22, 2016 წლის 22 დეკემბერი); გრანტის ბიუჯეტი შეადგენს 263 795 ლარს; მათ შორის დოქტორანტების სტიპენდია შეადგენს 86 400 ლარს, საერთაშორისო სამეცნიერო ფორუმებში მონაწილეობის ბიუჯეტი 22 000 ლარს; კვლევის ხარჯებისათვის გამოყოფილია 99 500 ლარი, ნაშრომის პუბლიკაციისათვის 6 000 ლარი.

VIII. ადამიანური და მატერიალური რესურსებიდან გამომდინარე, პროგრამაზე შესაძლებელია 3 დოქტორანტის ჩარიცხვა.

სადოქტორო პროგრამის ფარგლებში 2018-2020 წლებში მომზადდება 3 დოქტორანტი (განხორციელდება 3 დისერტაციის დაცვა - ზემოაღწერილი ამოცანების შესაბამისად);

- იმპაქტ ფაქტორის მქონე და/ან მაღალრეიტინგულ, ანონიმურ რეცენზირებაზე (peer review) დაფუძნებულ (SJR-ის Q1-Q3 დონის) სამეცნიერო ჟურნალებში გამოქვეყნდება არანაკლებ 6 ნაშრომისა;

IX. პროგრამის განხორციელებაში მონაწილეობას მიიღებენ თსუ 4 პროფესორი და 2 მოწვეული სპეციალისტი. ბიოგრაფიული მონაცემები (CV-ები) თან ერთვის.

X. გამოყენებული ლიტერატურა

1. am Esch JS, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschröder M. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem cells*. 2005 Apr 1;23(4):463-70.;
2. am Esch JS, Schmelzle M, Fürst G, Robson SC, Krieg A, Duhme C, Tustas RY, Alexander A, Klein HM, Topp SA, Bode JG. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. *Annals of surgery*. 2012 Jan 1;255(1):79-85.).
3. Azmaiparashvili E, Kordzaia D, Dzidziguri D. Biliary hypertension as the cell proliferation trigger in bile duct ligated rats. *Georgian Med News*. 2009 Mar;168:111-6.;

4. Azmaiparashvili E, Berishvili E, Kakabadze Z, Pilishvili O, Mikautadze E, Solomonias R, Jangavadze M, Kordzaia D. Ductular reaction at the early terms of common bile duct ligation in the rats. *ActaBiologicaHungarica*. 2012 Sep 1;63(3):321-32;
5. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: challenging the concept of unresectability—a systematic review. *International Journal of Surgery*. 2015 Jan 31;13:280-7.;
6. Cavaness KM, Doyle MB, Lin Y, Maynard E, Chapman WC. Using ALPPS to induce rapid liver hypertrophy in a patient with hepatic fibrosis and portal vein thrombosis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013 Jan 1:1-6.;
7. Desmet V, Roskams T, Van Eyken P. Ductular reaction in the livers. *Pathology-Research and Practice*. 1995 Jul 31;191(6):513-24.;
8. Fülöp A, Budai A, Czigány Z, Lotz G, Dezső K, Paku S, Harsányi L, Szijártó A. Alterations in hepatic lobar function in regenerating rat liver. *Journal of Surgical Research*. 2015 Aug 31;197(2):307-17.;
9. Hiramoto T, Chida Y, Sonoda J, Yoshihara K, Sudo N, Kubo C. The hepatic vagus nerve attenuates Fas-induced apoptosis in the mouse liver via alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2122-31
10. Ikeda O, Ozaki M, Murata S, Matsuo R, Nakano Y, Watanabe M, Hisakura K, Myronovych A, Kawasaki T, Kohno K, Ohkohchi N. Autonomic regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Surg Res*. 2009 Apr;152(2):218-23.
11. Jungermann K, Stumpel F: Role of hepatic, intrahepatic and hepatoenteral nerves in the regulation of carbohydrate metabolism and hemodynamics of the liver and intestine. *Hepatogastroenterology* 1999,46(2):1414–1417
12. Kiparoidze S, Dzidziguri D, Bakuradze E, Modebadze I, Nebieridze G. Hgf signaling pathway and cell polyploidization in cholestatic liver. *Journal of Hepatology*. 2014;1(60):S207-8
13. Kordzaia D. Portal and Biliary Hypertension as the Cells Proliferation Triggers (Landmarks for Future Investigations). *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci*. 2009;3(1).;
14. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update. *Physiol Rev* 2012; 92: 689-737 [PMID:
15. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001; 81: 807-869 [PMID:11274345]
16. Lam HB, Yeh CH, Cheng KC, Hsu CT, Cheng JT. Effect of cholinergic denervation on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):90-5.
17. LeSage G, Alvaro D, Benedetti A, Glaser S, Marucci L, Biaocchi L, Eisel W, Caligiuri A, Phinizy JL, Rodgers R, Francis H, Alpini G: Cholinergic system modulates growth, apoptosis and secretion of cholangiocytes from bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 1999, 117:191-199
18. Papp V, Dezső K, László V, Nagy P, Paku S. Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transplantation*. 2009 Feb 1;15(2):177-83.;
19. Partsakhashvili D, Chkhaidze Z, Khodeli N, Pilishvili O, Jangavadze M, Kordzaia D. Experimental Liver Autotransplantation With Novel Scheme of Veno-venous Bypass as a Model of Liver Denervation and Delymphatization. In *Transplantation Proceedings* 2013 Jun 30 (Vol. 45, No. 5, pp. 1739-1742)
20. Roskams T, Desmet V. Ductular reaction and its diagnostic significance. In *Seminars in diagnostic pathology* 1998 Nov Vol. 15, No. 4, pp. 259-269.;
21. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac Sage P, Brunt EM, Crawford JM, Crosby HA, Desmet V, Finegold MJ. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology*. 2004 Jun 1;39(6):1739-45.;
22. S. Qemoklidze, E. Bakuradze, I. Modebadze, D. Dekanoidze, L. Ninua, D.V. Dzidziguri, Influence of the Truncal Vagotomy on the liver Regeneration. Abstracts of the scientific board of 13th ESS Meeting. 2009. November 27th Tbilisi, Georgia.
23. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Developmental cell*. 2010 Feb 16;18(2):175-89.;

24. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*. 2013 Jul 25;499(7459):481-4.
25. Tanaka K, Ohkawa S, Nishino T, Niijima A, Inoue S: Role of the hepatic branch of the vagus nerve in liver regeneration in rats. *Am J Physiol* 1987;253:G439–G444.
26. Tashiro S. Mechanism of liver regeneration after liver resection and portal vein embolization (ligation) is different?. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009 May 1;16(3):292-9.;
27. Yoshii D, Yokouchi Y, Suda H, Inomata Y. SOX9-positive hepatocytes mediate the progression of ductular reaction in biliary atresia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(5):5077-86.);

შენიშვნა:

პროგრამის ადმინისტრირებას ახდენს თსუ მედიცინის ფაკულტეტი.