

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

საფაკულტეტო შორისო ინტერდისციპლინური სტრუქტურირებული სადოქტორო
პროგრამა

I. სადოქტორო პროგრამის სახელწოდება.

ტრანსლაციური ბიო-მედიცინა (მიმართულება - “ჰეპატოლოგია”).
Translational Bio-Medicine (direction – “Hepatology”).

II. მისანიჭებელი აკადემიური ხარისხი (ქართულად და ინგლისურად).

- მედიცინის დოქტორი (PhD in Medicine);

III. პროგრამის ხელმძღვანელები: პროფ. დიმიტრი კორძაია, პროფ. დიანა ძიძიგური

IV. სადოქტორო პროგრამის საკვალიფიკაციო დახასიათება:

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

ა.1. მიზანი:

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

- თსუ-ში ბიო-მედიცინის პროფილის ტრანსლაციური კვლევების დანერგვისა და განვითარების ხელშეწყობას;
- ინტერდისციპლინური თანამშრომლობისა და არსებული სამეცნიერო პოტენციალის განვითარებით სამეცნიერო კვლევების ინტერნაციონალიზაციას (ისა) 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.

ა.2. 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 ინიციატა.

თსუ 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.

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

უკანასკნელი 5 წლის მანძილზე კორძაიას და ძიძიგურის 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. ძიძიგურის 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)

2016 წელს „სამხრეთ-აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნების ექიმთა ფორუმის მე-7 საერთაშორისო კონგრესის (SEEMF) მზადების პერიოდში (კონგრესი ჩატარდა ქ. ბათუმში თსუ-ის თანაორგანიზატორობით) მოწყობილ სამეცნიერო სემინარზე ორთავე მეცნიერმა დაასაბუთა რომ კვლევებში ჩართული ახალგაზრდა მედიკოსებისათვის მნიშვნელოვანი იქნება მათი კვლევების ფუნდამენტური კომპონენტის გაძლიერება, და პირიქით, კვლევებში ჩართული ახალგაზრდა ბიოლოგებისათვის მნიშვნელოვანი იქნება ამ კვლევების ტრანსლაციური მიმართულების გაძლიერება და მათი განვითარება კლინიკური პერსპექტივის გათვალისწინებით.

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 ბიო-სამედიცინო პროფილის ტრანსლაციური კვლევების განვითარებას.

ა.2. სავარაუდო საკვლევი პრობლემები

ა.2.1. ღვიძლის დანაწევრება და პორტული ვენის ლიგირება საფეხურებრივი ჰეპატექტომისათვის (ALPPS): ღვიძლის რეგენერაცია ღეროვანი უჯრედების ინიექციის ფონზე და მის გარეშე.

ALPPS წარმოდგენს 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.

ა.2.2. 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 იწერება 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 ვირთავის 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 რეზექციის შემდეგ და ნაღვლის სადინარის ეპითელიოციტების პროლიფერაციას ნაღვლის 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 MAPკინაზების კასკადურ აქტივაციას ახდენენ. ცნობილი და მიღებულია MAPკინაზების 4 სასიგნალოზა: 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 ინიციატია 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.

ა.2.3. ღვიძლის მატრიქსში (შემაერთებელქსოვილოვანი ჩონჩხში) პორტო-კავალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირების თავისებურებების გამოკვლევა ფილოგენეზურ ხაზში (თევზები, ფრინველები, ძუძუმწოვარი ცხოველები, ადამიანი) – „ბიოპრინტივით“ მიღებულ მატრიქსში (სკაფოლდში) ხელოვნური „ბიო-ღვიძლის“ შექმნისა და ტრანსპლანტაციის განვითარების ხელშეწყობისათვის

ადამიანის ღვიძლში აღმოჩენილი პორტო-კავალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირები (Chanukvadze, 1989) ჩვენ აღვწერეთ ვირთაგვების ღვიძლშიც (Kordzaia, Jangavadze, 2014). ასევე, ვაჩვენეთ რომ პორტო-კალური შემაერთებელქსოვილოვანი კავშირები შეიძლება მონაწილეობდეს სხვადასხვა ჰეპატობილიური პათოლოგიების 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, ძუძუმწოვარი 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 (სკაფოლდის) და „ხელოვნური ბიო-ღვიძლის“ შექმნას (Vaidya, 2015; Gong, 2014).

ბ. პროგრამის განხორციელების შედეგი:

ბ.ა) ცოდნა და გაცნობიერება - დოქტორანტები მიიღებენ მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროების უახლეს მიღწევებზე დამყარებულ ისეთ ცოდნას ფუნდამენტურ და ტრანსლაციურ ჰეპატოლოგიაში, რაც, თავის მხრივ, ამ ცოდნის შემდგომი გაფართოებისა და ინოვაციური მიდგომების განვითარების საშუალებას მისცემთ (რეფერირებადი პუბლიკაციისათვის აუცილებელი სტანდარტის დონეზე). ისინი შესძლებენ არსებული ცოდნის ხელახალ გააზრებას და ნაწილობრივ გადაფასებას და ამის საფუძველზე ცოდნის განახლებული ფარგლების (მათ შორის, საკუთარი კვლევის შედეგების გათვალისწინებითაც) გაცნობიერებას;

ბ.ბ) ცოდნის პრაქტიკაში გამოყენების უნარი - დოქტორანტები შესძლებენ ბიო-სამედიცინო პროფილის ტრანსლაციური ინოვაციური კვლევების დამოუკიდებლად დაგეგმვას, განხორციელებასა და კონტროლს - თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით, რომლებიც ახალი ცოდნის შექმნაზეა ორიენტირებული და აისახება საერთაშორისო რეფერირებად პუბლიკაციებში;

ბ.გ) დასკვნის უნარი - დოქტორანტებს ჩამოუყალიბდებათ ლიტერატურული მონაცემებისა და საკუთარი კვლევის შედეგების კრიტიკული ანალიზისა და ლოგიკური დასკვნების გაკეთების უნარი ფაქტებზე დამყარებული მედიცინის პრინციპების გამოყენებით; შესძლებენ ახალი, რთული და წინააღმდეგობრივი იდეებისა და მიდგომის კრიტიკულ ანალიზს, სინთეზს და შეფასებას (დასკვნის გამოტანას), რითაც მოახდენენ ახალი მეთოდების შემუშავება/განვითარების ხელშეწყობას; გამოიმუშავებენ პრობლემების

გადაჭრისათვის სწორი და ეფექტური გადაწყვეტილების დამოუკიდებლად მიღების, ახალი ცოდნის არსებულ ცოდნასთან ურთიერთკავშირის დასაბუთებულად და ნათლად წარმოჩენის უნარს;

ბ.დ) კომუნიკაციის უნარი - შესძლებენ ახალი ცოდნის არსებულ ცოდნასთან ურთიერთკავშირში დასაბუთებულად და გარკვევით წარმოჩენას, ასევე საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებასთან თემატური პოლემიკის წარმართვას, მათ შორის უცხო ენაზე;

ბ.ე) სწავლის უნარი - ექნებათ მზაობა უახლეს მიღწევებზე დამყარებული ცოდნიდან გამომდინარე ახალი იდეების ან პროცესების განვითარებისათვის სწავლისა და კვლევის პროცესში; ამასთანავე, შესძლებენ განსაზღვრონ საკუთარი ცოდნისა და უნარების შემდგომი სრულყოფისათვის საჭირო რესურსები და საშუალებები; შეიძენენ ცოდნის პრაქტიკაში გამოყენების, მათ შორის ცოდნის გადაცემის (სწავლების) უნარს, რაც ახალი ცოდნის შექმნაზე იქნება ორიენტირებული; შეძლებენ ამ უნარის ეფექტურად გამოყენებას საგანმანათლებლო და კვლევით საქმიანობაში;

ბ.ვ) ღირებულებები - ჩამოუყალიბდებათ ეთიკურ ღირებულებათა სისტემა და მასზე დაფუძნებით ინოვაციური ძიებებისათვის მზაობა; მოახერხებენ არასრული და შეზღუდული ინფორმაციის ანალიზის საფუძველზე ჩამოაყალიბონ სოციალურად და ეთიკურად მისაღები სამეცნიერო მოსაზრებები;

- 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;

გ. სადოქტორო პროგრამის სტრუქტურა:

პროგრამის მოცულობა შეადგენს 180 კრედიტს (ECTS);

სწავლებისენა: ქართული

პროგრამა შედგება სასწავლო და კვლევითი კომპონენტებისაგან.

სასწავლო კომპონენტი მოიცავს 50 კრედიტს :

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

აკადემიური კურსებისათვის კვლევის თანამედროვე მეთოდები“, „აკადემიური წერა ბიომედიცინაში“, „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).

პროგრამაში ჩართულ დოქტორანტებს როგორც მედიკოსებს, ისე ბიოლოგებს ერთად ჩაუტარდებათ კოლოკვიუმები და სემინარები, რაც ხელს შეუწყობს მედიკოსებისათვის ფუნდამენტური კვლევის მეთოდების და პრობლემების გაცნობიერებას, ხოლო ბიოლოგებისათვის ტრანსლაციური მედიცინის სპეციფიკის და კლინიკური პრობლემების უკეთ გააზრებას.

კვლევითი კომპონენტი:

დოქტორანტურის სავალდებულო კვლევითი კომპონენტები მოიცავს 2 კოლოკვიუმის მომზადებას (თითოეული 20 კრედიტი, სულ 40 კრედიტი) და სადისერტაციო ნაშრომის დაწერას (90 კრედიტი).

V. კურსდამთავრებულთა დასაქმების სფეროები:

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

VI. სადოქტორო პროგრამაზე მიღების წინაპირობები:

სტუქტურირებულ სადოქტორო პროგრამაზე ჩაირიცხებიან დიპლომირებული მედიკოსები (მაგისტრთან გათანაბრებული), ბიოლოგ-გენეტიკოსის, პროფილაქტიკური მედიცინის ექიმის კვალიფიკაციის მქონე პირები და ბიოლოგიის მაგისტრები (ან მაგისტრთან გათანაბრებული ბიოლოგიური დარგების სპეციალისტები). პროგრამაზე ჩაირიცხვისათვის აუცილებელია უცხო ენის (ინგლისური, გერმანული ან ფრანგული) ცოდნა B2 დონეზე.

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.

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

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

X. სტუდენტის ცოდნის შეფასების სისტემა.

სტუდენტი სცოდნა 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:

A „ფრიადი“ (91-100), B „ძალიან კარგი“ (81-90), C „კარგი“ (71-80), D „დამაკმაყოფილებელი“ (61-70), E „საკმარისი“ (51-60), FX „ვერ ჩააბარა“ (41-50), F „ჩაიჭრა“ (0-40).

დოქტორანტის სადისერტაციო ნაშრომის შეფასების სისტემა:

- ა) ფრიადი (*summa cum laude*) – შესანიშნავი ნაშრომი – მაქსიმალური შეფასების 91% და მეტი;
- ბ) ძალიან კარგი (*magna cum laude*) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს ყოველ მხრივ აღემატება – მაქსიმალური შეფასების 81-90%;
- გ) კარგი (*cum laude*) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს აღემატება – მაქსიმალური შეფასების 71-80%;
- დ) საშუალო (*bene*) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს ყოველმხრივ აკმაყოფილებს – მაქსიმალური შეფასების 61-70%;
- ე) დამაკმაყოფილებელი (*rite*) – შედეგი, რომელიც, ხარვეზების მიუხედავად, წაყენებულ მოთხოვნებს მაინც აკმაყოფილებს – მაქსიმალური შეფასების 51-60%;
- ვ) არადამაკმაყოფილებელი (*insufficienter*) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს მნიშვნელოვანი ხარვეზების გამო ვერ აკმაყოფილებს – მაქსიმალური შეფასების 41-50%;
- ზ) სრულიად არადამაკმაყოფილებელი (*sub omni canone*) – შედეგი, რომელიც წაყენებულ მოთხოვნებს სრულიად ვერ აკმაყოფილებს – მაქსიმალური შეფასების 40% და ნაკლები.

XI. გამოყენებული ლიტერატურა

1. am Esch JS, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschläder 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, Phinzy 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, Piliashvili 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, Nijjima 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:

პროგრამა განხორციელდება შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის გრანტით დაფინანსებული სამეცნიერო პროექტის ბაზაზე. პროგრამის აკადემიური და კვლევითი კომპონენტები განხორციელდება თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კლინიკური ანატომიისა და ოპერაციული ქირურგიის დეპარტამენტის, თსუ მორფოლოგიის ინსტიტუტის და თსუ ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ბიოლოგიის დეპარტამენტის ბაზაზე.

პროგრამის ადმინისტრირებას ახდენს თსუ მედიცინის ფაკულტეტი