

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი

ნათია ადამაშვილი

საფერავის ფლავონოიდების გავლენა კაინის მჟავით  
განპირობებულ ეპილეფსიის მოდელზე

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი,  
ბიოლოგიის საბაკალავრო პროგრამა

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის ბაკალავრის აკადემიური  
ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები:

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფ. ნანული დორეული

ასისტ. პროფ. ბუციკო ჩხარტიშვილი

თბილისი, 2018

## შინაარსი

თავი I შესავალი

თავი II ლიტერატურის მიმოხილვა

თავი III მეთოდები

თავი IV კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

თავი V დასკვნები

გამოყენებული ლიტერატურის სია

## სარჩევი

თავი I შესავალი -----6

თავი II ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. ეპილეფსიის პათოფიზიოლოგია- ზოგადი მიმოხილვა -----

2.2. ეპილეფსიის განვითარების მექანიზმები -----

2.3. ჰიპოკამპი, მისი როლი ტემპორალური წილის ეპილეფსიაში -----

2.4. ეპილეფსიის მკურნალობის მეთოდები-----

2.5. ფლავონოიდები და ტვინი -----

2.6. ეპილეფსია და ფლავონოიდები -----

თავი III მეთოდიკა

3.1. ცდის ობიექტი, ეპილეფსიის ცხოველური მოდელი-----

3.2. ქცევითი ექსპერიმენტები-----

3.2.1. “ღია ველის” ტესტი-----

3.2.2. სივრცითი მესხიერების შესწავლა T-ს მაგვარ ლაბირინთში-----

3.3. ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები: სტერეოტაქსული მიდგომა-----

თავი IV კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

4.1. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენა კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობასა და ხანგრძლივობაზე-----

4.2. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ადრეული პოსტნატალური ადმინისტრაციის გავლენა ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ მესხიერების დარღვევაზე -----

4.3. საფერავის ფლავონოიდების ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენა ჰიპოკამპის CA1 ველში ინტრაჰიპოკამპური მაღალსიხშიროვანი გალიზიანებით გამოწვეული ეპილეფტიფირებული განმუხტვების ხანგრძლივობასა და ამპლიტუდურ მაჩვენებელზე-----

თავი V დასკვნები -----

გამოყენებული ლიტერატურის სია-----

## ანოტაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქცევით ექსპერიმენტებში (ლია ველი და T-ს მაგვარი ლაბირინთი) შეგვესწავლა საფერავის ფლავონოიდების აქტიური ფრაქციის ადრეული პოსტნატალური (P7-P15 პერიოდი) ადმინისტრაციის ეფექტები კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ ქცევით დარღვევებზე, შეგვედარებინა საფერავის ფლავონოიდების ანტიეპილეფსიური და ნეიროპროტექტორული შესაძლებლობები კლასიკური ფლავონოიდის - რესვერატროლის ეფექტებთან. ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში შეგვეფასებინა საფერავის ფლავონოიდებით კვების გავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1-ველის ნეირონულ აქტივობაზე.

ცდაში გამოყენებული იქნა ცხოველთა სამი ჯგუფი:

I-საკონტროლო ჯგუფი, რომელებიც პოსტნატალური განვითარების P7-P15 პერიოდში ექცემდებარებოდნენ ცრუ კვებას. II-ცდის ჯგუფი, რომელთა კვება P7-P15 პერიოდში ხდებოდა საფერავის ფლავონოიდებით ორალურად, პიპეტის საშუალებით, დოზა 25მგ/კგ. III-რესვერატროლის ჯგუფი, რომელნიც განვითარების იგივე პერიოდში ღებულობდნენ რესვერატროლის იგივე დოზას - 25მგ/კგ.

ნანახია, რომ საფერავის ფლავონოიდებით ვირთაგვების ადრეულპოსტნატალური კვება იწვევს კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით გამოწვეული ლეტალობის შემცირებას, ეპილეფსიური სტატუსით ვირთაგვებში ქცევითი კრუნჩხვების როგორც რაოდენობის, ასევე ხანგრძლივობის შემცირებას, რაც კორელირებდა ეპილეფსიით გამოწვეული მეხსიერების დარღვევის კორექციასთან. საფერავის ფლავონოიდების ეფექტები შედარებულ იქნა რესვერატროლის ეფექტებთან და აღინიშნა საფერავის ფლავონოიდების უფრო მეტი ანტიკრუნჩხვითი/ანტიამნეზიური სიძლიერე. ელექტროფიზიოლოგიურმა ექსპერიმენტებმა კი გამოავლინა, რომ საფერავის ფლავონოიდებით წინასწარი კვება იწვევს ინტრაჰიპოკამპური მაღალსიხშიროვანი გალიზიანებით გამოწვეული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობისა და ამპლიტუდის შემცირებას.

## **Annotation**

### **Influence of Saperavi flavonoids on the kainic acid-induced epilepsy model**

The aim of the research was in behavioral experiments (open field and T- maze labyrinth) investigation the effects of early postnatal (P7-P15 period) administration of active fraction of flavonoids from Saperavi on behavior changes induced by kainic acid-status epilepticus; to compare the antiepileptic and neuroprotective capabilities of Saperavi flavonoids with effects of classic flavonoid-Resveratrol. In the electrophysiological experiments we evaluated the nutritional effects of Saperavi flavonoids on neuronal activity of CA1-field of adult rat's hippocampus.

There were three groups of animals used in experiments: I-Control Group, which in postnatal P7-P15 period was administered a placebo; II- experimental group, which was fed with Saperavi flavonoids (25mg/kg) during the P7-P15 period; III- experimental group – at postnatal days P7 –P15 was subjected with Resveratrol (daily dose was - 25mg/kg).

It was shown that early postnatal feeding of rats with Saperavi flavonoids causes reduction of mortality induced by the kainic acid-status epilepticus, also causes decrease of the number and duration of the behavioral seizures, which was in correlation with correction of memory disturbance induced by epilepsy. To compare the effects of Saperavi flavonoids with those of Resveratrol revealed that anticonvulsant/anti-amnesic potency of Saperavi flavonoids were much more strength. Electrophysiological experiments revealed that in Saperavi flavonoides administered rats the duration and amplitude of epileptiform discharges induced by intrahippocampal high frequency electrical stimulation were decreased.

## თავი I შესავალი

ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა შორის ეპილეფსია თავის ტვინის ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული პათოლოგიაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია პერიოდულად განმეორებადი კრუნჩხვები. ეპილეფსიური შეტევები დაკავშირებულია თავის ტვინში მიმდინარე ელექტრული პროცესების დისბალანსსა და ნეირონთა სინქრონულ განმუხტვებთან. აღნიშნული პათოლოგია უმეტეს შემთხვევაში მართვადია მედიკამენტოზური მიდგომით, თუმცა 30%-ზე მეტია განუკურნებელი ეპილეფსიის შემთხვევები. არაკონტროლირებადი ეპილეფსიის ერთ-ერთ ფორმას წარმოადგენს ტემპორალური წილის ეპილეფსია (ტწე). ეპილეფსიური ნეირონული წრეების ჩამოყალიბება ანუ ეპილეფტოგენეზი დაკავშირებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა დონეზე მიმდინარე პლასტიკურ ცვლილებასთან: ნაჩვენებია ამ პათოლოგიით გამოწვეული ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაზიანება, ნეიროდეგენერაციები, ინფლამაცია, ნეიროგენეზი და სინაფსური რეორგანიზაცია, ასევე აღნიშნულია ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სტატუსის შემცირება და პათოლოგიური აზოტის ოქსიდის (NO) წარმოქმნის გაძლიერება. ეპილეფტოგენეზთან დაკავშირებული პლასტიკური ცვლილებები ფუნქციურ ზეგავლენას ახდენს სხვადასხვა სისტემის დონეზე და განაპირობებს ეპილეფსიასთან შეჭიდულ კოგნიტურ და ფსიქიკურ დარღვევებს.

უკანასკნელ წლებში ნეიროდეგენერაციული დარღვევების მკურნალობის სტრატეგიაში დიდი ყურადღება ეთმობა ფლავონოიდებს-მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტებს, რომელნიც ავლენენ ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიალერგიულ, ნეიროპროტექტორულ ეფექტებს. გადიან რა ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ფლავონოიდებს აქვთ თავის სტრუქტურებში, განსაკუთრებით კი ქერქსა და ჰიპოკამპში დაგროვების უნარი და შესაბამისად, მონაწილეობენ ამ სტრუქტურებთან დაკავშირებული ფუნქციების რეალიზაციაში. ფლავონოიდები მნიშვნელოვანი მოლეკულებია ტწე-ის მკურნალობის ახალი მიდგომების შემუშავებისას, რადგან ისინი ბოჭავენ რეაქტიული ჟანგბადის ფორმებს, აძლიერებენ ანტიოქსიდანტურ სტატუსს, თრგუნავენ პათოლოგიურ NO-ს.

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტემპორალური წილის ეპილეფსიის ცხოველურ მოდელზე შეგვეფასებინა ქვევითი კრუნჩხვების გამოვლენის სიხშირე და ხანგრძლივობა, ასევე ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებული მოტორული და

ემოციური დარღვევები, შეგვესწავლა ჰიპოკამპურ ფორმაციაში ეპილეფტოგენეზით გამოწვეული ელექტროფიზიოლოგიური ცვლილებები და განგვესაზღვრა ქართული ენდემური ყურძნის ჯიშის საფერავის ღვინიდან ექსტრაგირებული ფლავონოიდების აქტიური ფრაქციის (სფაფ) ადრეული პოსტნატალური ადმინისტრაციის )(P7-P15) (25მგ/კგ, დღიური დოზა)) ეფექტები აღნიშნულ დარღვევებზე. საფერავის ეფექტები ეპილეფსიით გამოწვეულ ქცევით დარღვევებზე შეგვედარებინა კლასიკური ფლავონოიდის - რესვერატროლის ეფექტებთან.

ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებულ მონაცემთა ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ საფერავის ფლავონოიდები იწვევს კაინის მჟავით ინდუცირებული ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობისა და ხანგრძლივობის შემცირებას, ამცირებს ეპილეფსიით გამოწვეულ ლეტალობას, ახდენს ქცევითი დარღვევების ნაწილობრივ და მეხსიერების დეფიციტის კორექციას. საფერავის ფლავონოიდების ანტიამნეზიური/ანტიკრუნჩხვითი ეფექტები უფრო მეტი სიძლიერით ხასიათდებოდა ვიდრე იგივე დოზით რესვერატროლი.

საფერავის ეფექტები ქცევით დარღვევებზე კორელაციაშია ელექტროფიზიოლოგიურ მონაცემებთან, სადაც ნაჩვენებია, რომ საფერავის ფლავონოიდებით წინასწარი კვება იწვევს ეპილეფტიფორმული აქტივობის განმუხტვების ხანგრძლივობის შემცირებას, მათი ამპლიტუდური და სიხშიროვანი მახასიათებლების შემცირებას. ასევე აღინიშნა ჰიპოკამპის ფონური ნეირონული აქტივობის დესინქრონიზაციის ხარისხის გაზრდაც.

## თავი II

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 2.1. ეპილეფსიის პათოფიზიოლოგია- ზოგადი მიმოხილვა

ეპილეფსია თავის ტვინის ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება სპონტანური განმეორებითი შეტევებით და რომლითაც დაავადებულია მსოფლიო მოსახლეობის 1.6%, თუმცა მექანიზმი, რომელიც მის წარმოშობას უდევს საფუძვლად ჯერ კიდევ უცნობია. ეპილეფსიური შეტევები დაკავშირებულია თავის ტვინში მიმდინარე ელექტრული პროცესების დისბალანსსა და ნეირონთა სინქრონულ განმუხტვებთან. აღნიშნული პათოლოგია უმეტეს შემთხვევაში მართვადია მედიკამენტოზური მიდგომით, თუმცა 30%-ზე მეტია განუკურნებელი ეპილეფსიის შემთხვევები. არაკონტროლირებადი ეპილეფსიის ერთ-ერთ ფორმას წარმოადგენს ტემპორალური წილის ეპილეფსია (ტწე). ეპილეფსიური ნეირონული წრეების ჩამოყალიბება ანუ ეპილეფტოგენეზი დაკავშირებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა დონეზე მიმდინარე პლასტიკურ ცვლილებასთან: ნაჩვენებია ამ პათოლოგიით გამოწვეული ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაზიანება, ნეიროდეგენერაციები, ინფლამაცია, ნეიროგენეზი და სინაფსური რეორგანიზაცია, ასევე აღნიშნულია ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სტატუსის შემცირება და პათოლოგიური აზოტის ოქსიდის (NO) წარმოქმნის გაძლიერება. ეპილეფტოგენეზთან დაკავშირებული პლასტიკური ცვლილებები ფუნქციურ ზეგავლენას ახდენს სხვადასხვა სისტემის დონეზე და განაპირობებს ეპილეფსიასთან შეჭიდულ კოგნიტურ და ფსიქიკურ დარღვევებს.

გასული წლების განმავლობაში დიდი ძალისხმევა დასჭირდა იმ მექანიზმის გაშიფვრას, რომელიც უდევს საფუძვლად ნეირონთა გადჭარბებულ და სინქრონულ გააქტიურებას. ტრადიციულად, ყურადღება გამახვილებული იყო სინაფსების ფუნქციონირებასა და უჯრედგარე იონების რეგულაციაზე. უახლეს კლინიკურ და პრეკლინიკურ კვლევებში შესწავლილი იქნა თავის ტვინის მეტაბოლიზმის (გლუკოზის უტილიზაცია) როლი კრუნჩხვების პათოფიზიოლოგიაში. აღმოჩნდა რომ ხშირ შემთხვევაში გლუკოზის მეტაბოლიზმი მცირდება ინტერ-იქტალურ პერიოდში, ხოლო



მეტაბოლიზმის გაზრდა ხდება კრუნჩხვის წინა პერიოდსა და კრუნჩხვის მიმდინარეობისას.

როგორც უკვე აღინიშნა ეპილეფსიის პათოგენეზში კრუნჩხვები გამოწვეულია ნეირონთა პოპულაციის სინქრონული, პათოლოგიური და გადაჭარბებული აქტივობით, რომელსაც საფუძვლად უდევს ჰიპერაგზნებადი მდგომარეობა. ასეთ მდგომარეობას განაპირობებს სინაფსური ცვლილებები (ამაგზნებელი გადაცემის გაზრდა ან შემაკავებელი ნეირომედიაციის შემცირება), პოტენციალდამოკიდებული იონური არხების დისფუნქცია, ან უჯრედგარე ან უჯრედშიდა იონური კონცენტრაციის ცვლილება, რაც ზრდის უჯრედის მემბრანის პოლარიზაციის ხარისხს დეპოლარიზაციის მიმართულებით. ყველა ამ ცვლილების მიზეზი სრულად არ არის შესწავლილი. უახლესი კვლევები აგრეთვე მიუთითებს, რომ მეტაბოლიზმი არის ნეირონული ქსელის აგზნებადობის ხარისხის მნიშვნელოვანი რეგულატორი. დაკვირვებების შედეგად აღმოჩნდა, რომ კეტოგენური დიეტა ეფექტურად ამცირებს კრუნჩხვებს ბავშვებში, რომლებსაც აღენიშნებათ წამლების მიმართ რეზისტენტული ეპილეფსიის ფორმა.

## 2.2. ეპილეფსიის განვითარების მექანიზმები

ნეირონების აქტივობის ძირითადი ენერგეტიკული წყარო გლუკოზაა. გლუკოზის ანაერობული და აერობული გარდაქმნების შედეგად ხორციელდება ატფ-ის სინთეზი, რომელიც წარმოადგენს ნერვულ სისტემაში მიმდინარე აქტიური პროცესების ენერგეტიკულ საფუძველს. გლიკოლიზი მიმდინარეობს ციტოპლაზმაში, ამ პროცესის შედეგად მიიღება 2 მოლეკულა ადენოზინ ტრიფოსფატი(ატფ) და პირუვატი, 1 მოლეკულა გლუკოზის ნაცვლად. გლიკოლიზი რეგულირდება ძირითადად ჟანგბადის ხელმისაწვდომობით და ფერმენტული აქტივობის მოდულაციით, ჟანგბადის უკმარისობისას მიტოქონდრიული აქტივობა მცირდება და გლიკოლიზი ხდება ატფ-ის წარმოქმნის ძირითადი წყარო. გამომდინარე ზემოთაქვამიდან, მეტაბოლიზმი კერძოდ კი გლიკოლიზი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპილეფტოგენეზის მიმდინარეობისას, კრუნჩხვების ინიციაციისა და ტერმინაციის ეტაპებზე და ასევე ინტერ-იქტალური პერიოდის მიმდინარეობისას (P.Bazzigaluppi et al., 2017).

კლინიკური და ექპერიმენტული მეთოდოლოგიების დახმარებით, გამოყოფილია ეპილეფსიური სტატუსის მიმდინარეობის ორი ფაზა:

- საწყისი ანუ ინიცირების ფაზა,
- შემანარჩუნებელი ფაზა.

სტატუსის საწყის ფაზაში გულყრების აღმოცენება იწყება რაიმე მიზეზით ანუ ტრიგერ-ფაქტორით. აღნიშნულ ფაზაში გულყრები შეიძლება შესუსტდეს და შეწყდეს ტრიგერ-ფაქტორის მოცილების შედეგად.

მეორე-შემანარჩუნებელი ფაზის დროს გულყრების განსავითარებლად და გასახანგრძლივებლად ტრიგერ-ფაქტორის არსებობა აღარაა საჭირო, თუმცა, ტრიგერ - ფაქტორის ზემოქმედების ინტენსივობა და ხანგრძლივობა უშუალოდ განაპირობებს სტატუსის გადასვლას ინიცირების ფაზიდან შენარჩუნების ფაზაში. დადგენილია, რომ სტატუსის ინიცირების ფაზაში ჩართულნი არიან  $\gamma$ -ამინოერბოსმჟავას (GABA-A) ანტაგონისტები, გლუტამატის აგონისტები, ქოლინერგული სისტემის (მუსკარინული რეცეპტორების) აგონისტები, ტაქიკინინები, გალანინისა და k-ოპოიდური რეცეპტორის ანტაგონისტები. ამ თვალსაზრისით, შენარჩუნების ფაზა გაცილებით ნაკლებადაა შესწავლილი. იმ ნივთიერებებიდან, რომლებიც შენარჩუნების ფაზის ბლოკატორებად მოიაზრება, აღსანიშნავია NMDA (N-მეთილ-D ასპარტატ) ანტაგონისტები, სუბსტანცია P-ს ანტაგონისტები, გალანინი და დინორფინი (ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილეფსიის კონტროლისა და პრევენციის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი- კლინიკური დაკვირვების მონაცემები).

რა წარმოადგენს იმ მექანიზმს, რომელიც ახსნის კავშირს გლუკოზის დარღვეულ მეტაბოლიზმსა (ხშირ შემთხვევაში გლუკოზის ჰიპომეტაბოლიზმი) და ეპილეფტოგენეზს შორის? ამ საკითხთან დაკავშირებით ორი ჰიპოთეზა იქნა ფორმულირებული: პირველი მექანიზმი ეფუძნება ნეიროტრანსმიტერულ განსაკუთრებით კი გამა-ამინოერბოს მჟავა (გაემ)სისტემაში ცვლილებას. ნეიროტრანსმიტერული სისტემების ფუნქციონირება მოითხოვს საკმაოდ დიდ ენერგიას. გაემ-ერგული ნეირონებისთვის გამა-ამინოერბოს მჟავის აფთეიქ-

მექანიზმი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს გაემ-ის რესინთეზში, ხოლო გლუტამატერგული ნეირონები ძირითადად დამოკიდებულნი არიან გლუტამინზე როგორც გლუტამატის პრეკურსორზე, რომელსაც ლებულობენ ასტროციტებიდან. გარდა ამისა, ეპილეფტოგენეზში მონაწილეობას უნდა ლებულობდეს გაემ-რეცეპტორების ფოსფორილირების პროცესში აღნიშნული ცვლილებები (შეფერხება). მაგალითად, კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეპილეფტოგენურ ქსოვილში ადგილი აქვს გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას (GAPDH) საშუალებით გაემ-ა-რეცეპტორების ფოსფორილირების დარღვევას. დაფიქსირდა რომ GABA-ერგული სისტემა ძალიან მგრძობიარეა ენერგეტიკული უკმარისობის მიმართ. კვლევებმა აჩვენა GABA-ერგული ნეირონების გლიკოლიზ-დამოუკიდებელი მოდულაცია. GABA რეცეპტორების ფოსფორილირება არის გლიკოლიზ დამოუკიდებელი მექანიზმი რომელიც ეყრდნობა GAPDH-ს.

მეორე მექანიზმი მიხედვით აღნიშნულია ცვლილებები  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ატფ-აზას აქტივობაში, ცნობილია, რომ ეს ცხოველურ ორგანიზმებში მოქმედი ფერმენტი არის დიდი რაოდენობით ატფ-ის მომხმარებელი.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ატფ-აზას მოქმედებაში გლუკოზის მეტაბოლიზმის დეფიციტით გამოწვეული ცვლილებები ასოცირებულია ნეირონთა ჰიპერაქტივობასთან. ეს არის ერთ-ერთი წამყვანი მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს კრუნჩხვითი აქტივობის შემდეგ უჯრედგარე დაგროვილი  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციის შემცირებას.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ატფ-აზას დაბალი აქტივობა დაკავშირებულია ეპილეფსიური კრუნჩხვების წარმოქმნასთან. ამასთან ერთად,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ატფ-აზას აქტივობა შემცირებულია ვირთაგვას ქერქსსა და ჰიპოკამპში გარდამავალი ფოკალური იშემიიდან რამდენიმე წუთის შემდეგ და ტვინის ტრამვის ექსპერიმენტული მოდელის დროს. შეცვლილ იონური ჰომეოსტაზს აგრეთვე ნაწილობრივ შეუძლია ახსნას ურთიერთქმედება კრუნჩხვით აქტივობებსა და ჰიპოგლიკემიას შორის (P. Bazzigaluppi et al., 2017).

### 2.3. ჰიპოკამპი, მისი როლი ტემპორალური წილის ეპილეფსიაში

ჰიპოკამპი წარმოადგენს ადამიანის და სხვა ხერხემლიანი ცხოველების თავის ტვინის ერთ-ერთ მთავარ სტრუქტურას. ჰიპოკამპი სიმეტრიულადაა წარმოდგენილი თავის ტვინის ორივე ნახევარსფეროში და ეკუთვნის ლიმბურ სისტემას. ჰიპოკამპი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ინფორმაციის გაერთიანებაში მოკლევადიანიდან გრძელვადიან მეხსიერებაში, ასევე სივრცითი მეხსიერების ჩამოყალიბებაში. ჰიპოკამპის ორმხრივი ამოკვეთისას ადგილი აქვს მეხსიერების დარღვევას და ამნეზიას, ძველი მოგონებები, როგორც წესი შენარჩუნებულია, თუმცა არ ხდება ახალი ინფორმაციის დაფიქსირება ანუ ადგილი აქვს ინფორმაციის რეგისტრაციის დარღვევას.

ჰიპოკამპი მოთავსებულია თავის ტვინის ქერქქვეშ ტემპორალური წილის არეში, ვერტიკალურ ჭრილში თალამუსსა და ქერქს შორის ნუშისებური სტრუქტურის წინ. ჰიპოკამპალური ფორმაცია წარმოდგენილია სამი სტრუქტურით: ენტორინალური ქერქი, დაკბილული ფასცია და სუბიკულუმი. ჰიპოკამპს გააჩნია სეგმენტური აგებულება და მისი სეგმენტები გაერთიანებულია ჰიპოკამპის 4 ველში, ესენია: CA1, CA2, CA3, CA4. CA1 ესაზღვრება სუბიკულუმს, ხოლო CA4 დაკბილულ ფასციას. CA1 ველი შეიცავს მცირე ზომის პირამიდულ უჯრედებს, რომლებიც მჭიდროდ არიან განლაგებულნი. CA2 ველი წარმოადგენს ვიწრო ზოლს და ის ფაქტიურად გარდამავალი ველია CA2-CA3-ს შორის. CA3 ველის პირამიდული უჯრედები დიდი ზომისაა, ხოლო CA4 ველი შეჭრილია დაკბილულ ფასციაში.

ჰიპოკამპის შემადგენლობაში ვხვდებით პირამიდული უჯრედების შრეს- *stratum pyramidale*, რომელიც წარმოადგენს მთავარ უჯრედულ ელემენტს პირამიდულ შრეში ნეირონი ამობრუნებულია და მისი ფუძიდან გამომავალი მიელინიზირებული აქსონი, რომელიც ჰიპოკამპის ეფერენტულ გზას წარმოადგენს, მიემართება ჰიპოკამპის გვერდითი პარაკუპისკენ მიქცეული ზედაპირისკენ და *stratum alveus*-ის გავლით ერთიანდება ფორნიქსში (*fimbria*). პირამიდული უჯრედების ბაზალური დენდრიტები ალვეუსსა და პირამიდულ შრეს შორის არსებულ *str. oriens*-ში განლაგდებიან, ხოლო აპიკალური დენდრიტები, მიემართებიან რა სტრუქტურის შიდა ზედაპირისკენ, ქმნიან რადიალურ შრეს - *str. radiatum*. ყველაზე ღრმა შრეს *str. lacunosum moleculare* წარმოადგენს. პირამიდული ნეირონების აქსონები იძლევიან კოლატერალებს, რომლებიც სინაფსურ კონტაქტებს ქმნიან როგორც ბაზალურ, ისე აპიკალურ დენდრიტებთან. ჰიპოკამპის

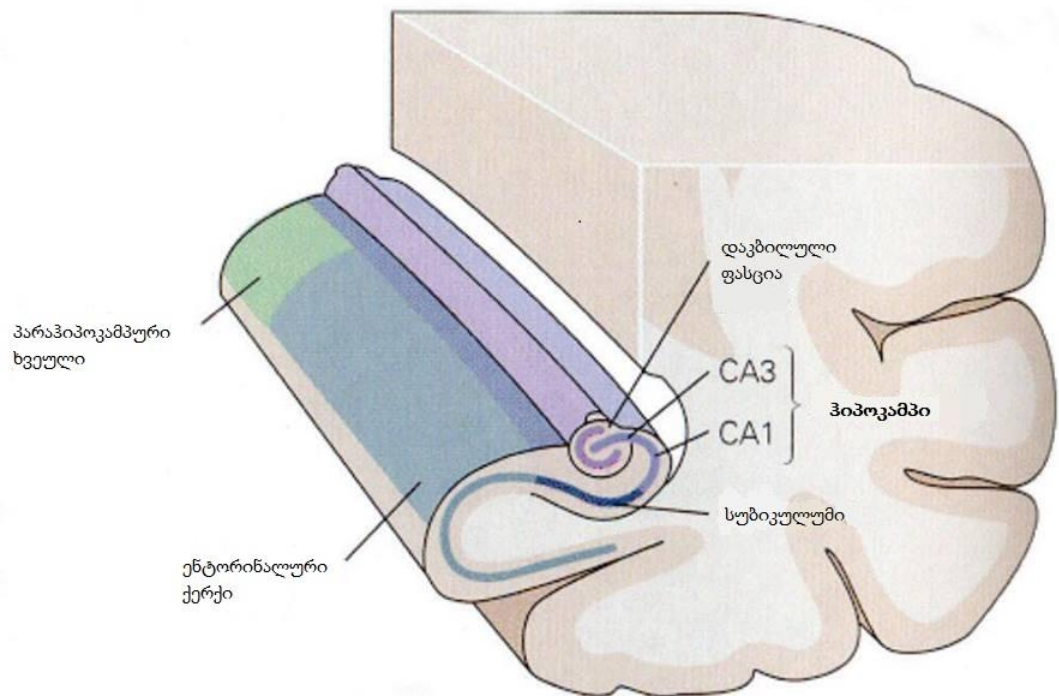
შემაღგენლობაში ასევე ვხვდებით უჯრედებს მოკლე აქსონებით, რომლებიც მხოლოდ შიდა ჰიპოკამპალურ კავშირებს ამყარებს, ძირითადად მონაწილეობს ჰიპოკამპის საკუთარ აქტივობაში, მათ შორის აღსანიშნავია ე.წ. კალათისებური უჯრედები, რომელთა აქსონებიც პირამიდულ შრეში ქმნიან მრავალრიცხოვან ბოჭკოთა ქსელს. ბოჭკოები შემოერთებულ პირამიდულ უჯრედებს და მათზე სინაპსურ კონტაქტებს ქმნიან. კალათისებური უჯრედები არიან შემაკავებელი ნეირონები, რომლებიც აიგზნებიან პირამიდული უჯრედების აქსონთა კოლატერალებით. ერთი კალათისებური უჯრედი მთავრდება დაახლოებით 500 პირამიდულ ნეირონზე, რაც განაპირობებს იმას, რომ ერთი პირამიდული უჯრედის განმუხტვა კალათისებური შემაკავებელი ნეირონების აქტივაციის გზით იწვევს მრავალრიცხოვანი მეზობელი უჯრედების შეკავებას. ასეთი შეკავება ცნობილია ლატერალური შეკავების სახელით.

**ბოჭკოთა კავშირები. აფერენტული და ეფერენტული გზები:** უმნიშვნელოვანესი აფერენტული სისტემა ჰიპოკამს აღწევს ენტორინალური ქერქიდან, რომელშიც თავის მხრივ, მთავრდებიან ბოჭკოები პირველადი ყნოსვის ცენტრიდან, ნუშისებრი სხეულიდან და ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნიდან. ცინგულარული ხვეულიდან, ბოჭკოები თავს იყრიან კონაში და მიემართებიან უპირატესად სუბიკულუმისკენ. თაღის საშუალებით ჰიპოკამსს აღწევს ბოჭკოთა კონები გამჭვირვალე ძგიდის ბირთვებიდან, საწინააღმდეგო მხარის ჰიპოკამპიდან და ენტორინული მიდამოდან თაღის შესართავის გავლით.

იმ მცირე რაოდენობა ბოჭკოების გამოკლებით, რომლებიც ჰიპოკამსს ტოვებს გასწვრივი ზოლის გზით, ყველა ეფერენტული გზა თავს იყრის თაღში. თაღი წინა კომისურის დონეზე იყოფა ორ ნაწილად: პრე- და პოსტკომისურალურ ნაწილებად. პრეკომისურალური თაღის ბოჭკოები მთავრდებიან გამჭვირვალე ძგიდეში, პრეოპტიკურ მიდამოში და ჰიპოთალამუსში. პოსტკომისურული თაღის ბოჭკოები კი მთავრდებიან მამილარულ სხეულებში, თალამუსის წინა ბირთვებში და ჰიპოთალამუსში. თაღის ზოგიერთი ბოჭკო აღწევს შუა ტვინის ცენტრალურ რუხ ნივთიერებას.

მავალრიცხოვანი მორფოლოგიური და ელექტროფიზიოლოგიური კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ როგორც აფერენტულ და ეფერენტულ, ისე შიდა ჰიპოკამპალურ კავშირებს მკაცრად შემოსაზღვრული, სეგმენტური ორგანიზაცია გააჩნიათ, რაც იმითაა განპირობებული, რომ ამ ნერვული გზების ბოჭკოები ზუსტად

ერთმანეთის პარალელურადა არიან განლაგებულნი და ამრიგად ხდება მათ მიერ ჰიპოკამპის მთელ სიგრძეზე ყოველი, ზუსტად შემოსაზღვრული უბნის ინერვაცია.



სურ. 1. ჰიპოკამპის სტრუქტურული ორგანიზაცია

## 2.4. ეპილექსიის მკურნალობის მეთოდები

ეპილექსიის მკურნალობისთვის გამოიყენება შემდეგი საშუალებები:

- ანტიეპილექსიური მედიკამენტები;
- კეტოგენური დიეტა;
- ცდომილი ნერვის სტიმულაცია;
- ტვინის ღრმა სტიმულაცია;
- მგრძნობიარე ნეიროსტიმულაცია;
- ქირურგიული ჩარევა.

ყველაზე გავრცელებული მეთოდი ეპილექსიის სამკურნალოდ არის ანტიეპილექსიური მედიკამენტების გამოყენება, რაც აღინიშნება ეპილექსიით დაავადებული პაციენტების 60-70%-ში, თუმცა მედიკამენტების საშუალებით შესაძლებელია დაავადების დარეგულირება, მაგრამ არა მისი სრული განკურნება. ყველაზე ცნობილი მედიკამენტები ეპილექსიის განსაკურნებლად არის: პირაცეტამი, აცეტაზოლამიდი, კლონაზეპამი, ლევეტირაცეტამი, ფენობაზიტალი და ა.შ. თუმცა თითქმის ყველა მედიკამენტს გააჩნია მისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტები, ესენია: თავის ტკივილი, დეპრესია, მადის დაკარგვა და წონის კლება, თავბრუსხვევა, კოორდინაციის უნარის დაქვეითება, მრელვარება, უძილობა, დიარეა, ქცევითი დარღვევები ბავშვებში და ა.შ. (Epilepsy Scotland. 48 Govan Road. Glasgow G51 1JL).

დიეტური თერაპია გულისხმობს კეტოგენური დიეტის დაცვას ძირითადად ბავშვებში, რომელთა მკურნალობაც არ ექვემდებარება მედიკამენტებს. ამ დიეტის დროს ორგანიზმი იყენებს ცხიმს, როგორც ძირითადი ენერჯის წყაროს, ნაცვლად კარბოჰიდრატებისა.

ცდომილი ნერვის სტიმულაციისას მცირე ზომის ელექტროდი მაგრდება კისრის არეში, რომელიც უკავშირდება ცდომილ ნერვს და ახდენს მის სტიმულაციას. ელექტროდი თავის მხრივ დაკავშირებულია მცირე ზომის გენერატორთან, რომელიც დამაგრებულია მხარზე. მოწყობილობა გენერირებს მცირე ელექტრულ პულსს და ასტიმულირებს ცდომილ ნერვს, რათა შემცირდეს ეპილექსიური კრუნჩხვები. ტვინის ღრმა სტიმულაციის დროს ხდება თალამუსის წინა ბირთვების ბილატერალური სტიმულაცია.

ეპილეფსიით დაავადებულ ადამიანთა მცირე რიცხვი უკიდურეს შემთხვევაში მიმართავს ქირურგიულ ჩარევას. ასეთ დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმის დადგენას, თუ ტვინის რომელ უბანში აღინიშნება ეპილეფსიის კერა. ტვინის იმ უბნის ამოკვეთამ, რომელიც იწვევს ეპილეფსიურ შეტევებს, შეიძლება გამოიწვიოს მისი შეჩერება. ქირურგიული ჩარევა მხოლოდ იმ შემთხვევაში მიიჩნევა აუცილებლად, თუ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების კომბინაციით მკურნალობა უშედეგოდ მიმდინარეობს. ა.შ. (Epilepsy Scotland. 48 Govan Road. Glasgow G51 1JL).

## 2.5. ფლავონოიდები და ტვინი

ფლავონოიდები ეფექტურად იცავენ ნეირონებს ტოქსინებით გამოწვეული დაზიანებებისაგან; თრგუნავენ ტვინში მიმდინარე ანთებით პროცესებს, რომლებიც გადამწყვეტ როლს თამაშობენ ალცეიმერისა და პარკინსონის დაავადებათა განვითარებაში, ფლავონოიდები დადებითად მოქმედებენ მეხსიერებისა და დასწავლის, ზოგად კოგნიტურ ფუნქციებზე.

ფლავონოიდების და სხვა პოლიფენოლების ნეიროპროტექტორული აქტივობის მექანიზმი დაკავშირებული უნდა იყოს მათ უნართან იმოქმედონ ნეირონულ სასიგნალო გზებზე (Schroeter et al., 2001) და თავის ტვინში მიმდინარე ანთებით პროცესებზე (Chen et al., 2005). ლიტერატურაში არსებობს უამრავი მონაცემი, რომელთა მიხედვით ფლავონოიდები იწვევენ ზოგიერთი პროტეინკინაზური და ლიპიდური კინაზების სასიგნალო კასკადების მოდულაციას. ასეთ კინაზებს მიეკუთვნება ინოზიტოლ-3-ფოსფატი (PI3 kinase (PI3 K/Akt), MAP kinase) (Spencer, 2007). ამ სასიგნალო გზების ამაგზნებელ ან შემაკავებელ მოქმედებას, ცხადია გავლენა აქვს ნეირონულ ფუნქციაზე, რაც სამიზნე მოლეკულის ფოსფორირების უბნის ცვლილებაში გამოვლინდება. ეს კი, თავის მხრივ, აპოპტოზის წარმართველი ძირითადი ცილის (caspase) აქტივობის და/ან გენების ექსპრესიის შეცვლას იწვევს (Williams et al., 2004). ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით ბიოფლავონოიდ რესვერატროლს აქვს ნეიროპროტექტორული როლი კანინის მჟავას ინექციით გამოწვეული დაზიანებების მიმართ (Wu et al., 2009, Wang et al., 2004, 2005). მისი შეყვანის ფონზე აღინიშნება სპონტანური გულყრების სიხშირის შემცირება



და ეპილეპტიფორმული განმუხტვების დათრგუნვა (Wu et al., 2009). გამოითქვა მოსაზრება, რომ რესვერატროლი წარმოადგენს ძლიერ ანტიეპილეფსიურ პრეპარატს, რომელიც იცავს ორგანიზმს ეპილეფსიური სტატუსის ჩამოყალიბებისაგან. თუმცა, აქვე აღვნიშნავთ, რომ განვითარებად ტვინში კმ-ეს-ის მიმართ რესვერატროლი არაეფექტურია (Friedman et al., 2013).

გინკო ბილობას ფლავონოიდებით მდიდარ ექსტრაქტი ავლენს ნეირომოდულატორულ როლს დაბერებასთან დაკავშირებული დემენციებისა და ალცჰაიმერის დაავადების დროს. უნდა აღინიშნოს ფლავონოიდების უპირატესობა ეპილეფსიის მკურნალობაში, რადგან იგი წარმოადგენს აბსოლუტურად ბუნებრივ საშუალებას, რომელსაც არ ახასიათებს გვერდითი ეფექტები.

## 2.7. ეპილეფსია და ფლავონოიდები

ეპილეფტოგენეზში მნიშვნელოვანი როლს ასრულებს ოქსიდაციური სტრესი, რაც ანტიოქსიდანტური სისტემების მოქმედების შესუსტებით/თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის გაზრდითაა განპირობებული. შესაბამისად, ანტიოქსიდანტებითა და ანთებისსაწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობას შეუძლია შეასუსტოს/დაბლოკოს ჭარბი აგზნებით განპირობებულ ნეიროტოქსიკურობასთან დაკავშირებული ნეიროდეგენერაციული დარღვევების განვითარება.

ფლავონოიდები ძლიერი ანტიოქსიდანტებია, რომელთაც აქვთ უნარი შებოჭონ რეაქტიული ჟანგბადი (სუპეროქსიდი) და აზოტის ნაერთები (ძლიერი ოქსიდანტები). ფლავონოიდები ფენოლური შენაერთების სახესხვაობაა. მცენარეებში ფლავონოიდების უმეტესობა გლიკოზიდის სახითაა, რომლებიც უკეთ ზავდება უჯრედის წვეთში. ფლავონოიდებს ადამიანის ორგანიზმში მოქმედების ფართო სპექტრი გააჩნია: P ვიტამინური აქტიურობა, სპაზმის მოხსნა, წნევის დაწევა, სისხლში გლუკოზის დონის დაწევა, ნაღვლმდენი ეფექტი. ზოგიერთი ფლავონოიდი გვევლინება, როგორც სხვადასხვა ფერმენტების ინჰიბიტორი, მაგ: ქვერცეტინი წარმოადგენს ჰისტიდინ-დეკარბოქსილაზას და ალდოზ-რედუქტაზას ინჰიბიტორს, პროანთოციანიდინი ჰიალურონიდაზას ინჰიბიტორს, ლუტეოლინი პროტეინ-კინაზას ინჰიბიტორს და ა.შ. არსანისნავია, რომ ფლავონოიდები იშვიათ შემთხვევებში ფერმენტთა სტიმულაციასაც იწვევს.

ფლავონოიდები წარმოადგენს აგრეთვე ანტიალერგიულ საშუალებებს, უზრუნველყოფენ სისხლში ქოლესტეროლის დონის შემცირებას, გააჩნიათ ანტიბაქტერიული და ანტივირუსული ეფექტები. In vitro გარემოში ფლავონოიდები სიმსივნის ზრდის ბლოკატორებს წარმოადგენენ (Simmelweis University, department of pharmacognosy, 2015)

### თავი III მეთოდика

კვლევაში გამოყენებული იყო ქცევითი და ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები. ქცევით ექსპერიმენტში განხორციელდა ქართული ენდემური ყურძნის ჯიშის „საფერავის“ ფლავონოიდების გავლენის შესწავლა კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ ქცევით და მორფოლოგიურ დარღვევებზე. ეპილეფსიის ქცევითი კორელატების, დასწავლა/მეხსიერებასა და თავდაცვით ქცევაში ეპილეფსიასთან დაკავშირებული დარღვევების შეფასების მიზნით გამოვიყენეთ ღია ველისა და T- ლაბირინთის ტესტები.

ელექტროფიზიოლოგიურ კვლევაში სტერეოტაქსულად ჩანერგილი ელექტროდების საშუალებით ვიწვევდით ეპილეფტიფორმულ აქტივობას ინტრაჰიპოკამპური მაღალსიხშიროვანი ელექტრული სტიმულაციის საპასუხოდ.

#### 3.1. ცდის ობიექტი, ეპილეფსიის ცხოველური მოდელი

საკვლევ ობიექტს წარმოადგენდა ველური ჯიშის ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვები, ცდებში გამოყენებული იყო ორივე სქესის ცხოველები.

ცდაში გამოყენებული იქნა ცხოველთა სამი ჯგუფი:

I-საკონტროლო ჯგუფი, რომელთა ცრუ კვება ხდებოდა P7-P15 პერიოდში სპირტისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის ნარევით.

II-ცდის ჯგუფი, რომელთა კვება P7-P15 პერიოდში ხდებოდა საფერავის ფლავონოიდებით ორალურად, პიპეტის საშუალებით. დოზა 25მგ/კგ

III-რესვერატროლის ჯგუფი, რომელთაც P7-P15 პერიოდში უკეთდებოდათ რესვერატროლი დოზა 25მგ/კგ.

#### 3.2. ქცევითი ექსპერიმენტები

ვირთაგვების ქცევითი პარამეტრების მონიტორინგი მიმდინარეობდა ღია ველის, T- ლაბირინთისა და პასიური განრიდების ტესტებში, სადაც ვაფასებდით მათ ემოციურობას, შიშის დონეს, თავდაცვით რეაქციებსა და მეხსიერება/დასწავლის კრიტერიუმებს.

### 3.2.1 “ღია ველი” ტესტი

“ღია ველში” ვირთაგვების ემოციურობის და შიშის დონის შესაფასებლად ექსპერიმენტები გრძელდებოდა 5 დღის მანძილზე. კაბინა წარმოადგენს 1,5 მეტრი დიამეტრის მრგვალ პლასტმასის ყუთს, რომლის იატაკიც დაფარულია შავი რეზინით. იგი დაყოფილია ლითონის სალტეებით 12 გარე და 6 შიგა კვადრატად და ცენტრად (სურ. 2) ვირთაგვას ვათავსებდით “ღია ველში” 5 წუთის მანძილზე, აღვრიცხავდით ვეტრიკალური დგომების, გადაკვეთილი გარე და შიგა კვადრატების, ცენტრში გამოსვლების, გრუმინგების და ფეკალური ბოლუსების რაოდენობას, ცენტრში გაჩერების და გრუმინგების ხანგრძლივობას. ვირთაგვები, რომლებსაც ჰქონდათ მაღალი კვლევითი აქტივობა, გრუმინგების და ფეკალური ბოლუსების ნაკლები რაოდენობა, ასევე, თუ გამოირჩეოდნენ ცენტრში ხშირი გამოსვლით და გაჩერებით, მივაკუთვნეთ დაბალემოციურ ჯგუფს, ხოლო ვირთაგვები, რომლებიც გამოირჩეოდნენ დაბალი კვლევითი აქტივობით, ხშირი დეფეკაციით და ხანმოკლე, ხშირი გრუმინგებით – მაღალემოციურთა ჯგუფს.



სურ. 2. “ღია ველი”

### 3.2.2. სივრცითი მეხსიერების შესწავლა T-ს მაგვარ ლაბირინთში

სივრცითი მეხსიერების ტესტირებას ვახდენდით T-ს მაგვარ ლაბირინთში (სურ. 3), T-ს მაგვარი ლაბირინთი შედგება დერეფნის (სიგრძე 1მ) და 2 განშტოებისგან (სიგრძე-1მ). დერეფნის დასაწყისში მოთავსებულია ასაწევი კარით გამოყოფილი სასტარტო განყოფილება (სურ. 4). განშტოებების დასაწყისში მოძრავი კარებებია, ხოლო განშტოებების ბოლოებში –საკვებურები. ცდის მსვლელობისას, სასტარტო კაბინაში

მოთავსებულ ცხოველს ეძლეოდა საშუალება ემოძრავა დერეფანში და ერთ-ერთ განშტოებაში ღებულობდა საკვებს (წარდგენის ფაზა). ამის შემდეგ, ცხოველი ბრუნდება სასტარტო კაბინაში და შემდეგ ხდება კარის გაღება (გაშვების ფაზა). ცხოველმა უნდა აირჩიოს კაბინის ის განშტოება, სადაც წარდგენის ფაზაში მიიღო საკვები. შეცდომის შემთხვევაში ვირთაგვა ბრუნდება სასტარტო კაბინაში. თითო ცხოველზე დღეში ტარდებოდა 10 სინჯი. სინჯთაშორის ინტერვალი იყო 30-40 წამი, მიმართულებების მონაცვლეობა ხდებოდა გელერმანის ცხრილის მიხედვით, კრიტერიული მაჩვენებელი იყო 1 შეცდომა 10 სინჯიდან. ექსპერიმენტები გრძელდებოდა 11 დღის განმავლობაში.



სურ. 3. T- ლაბირინთი

### 3. 3. ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები

საკონტროლო და კმ-ეს-ის ვირთაგვებზე კაინის მჟავას/ფიზიოლოგიური ხსნარი ინექციიდან 2-3 კვირის შემდეგ ვანხორციელებდით ჰიპოკამპის ნეირონული აქტივობის ინ ვივო ელექტროფიზიოლოგიურ კვლევას. სტერეოტაქსული აპარატის საშუალებით ანესთეზირებული ცხოველის თავის ფიქსაცია ხდებოდა ყურის, ცხვირის და ვირთაგვას ზედა 2 კბილის ფიქსატორებით (სურ.).

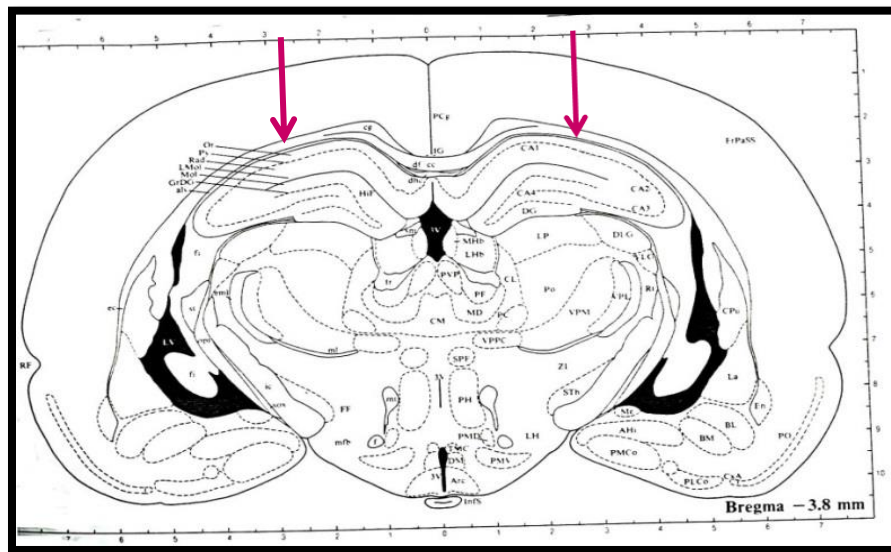
ვირთაგვებს ზოგადი ანესთეზიის მიზნით უკეთდებოდათ კალიფსოლის ნარკოზი - 300მკლ (500მგ კეტამინი-გლუტამატური NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტი, გახსნილი 10მლ ფიზიოლოგიურში), ხოლო ადგილობრივი ანესთეზიისათვის ჭრილობის ადგილებზე - ნოვოკაინი. კალიფსოლის შეყვანა ხდებოდა ინტრაპერიტონიალურად. ანესთეზიის შესაბამის დონეს ვამოწმებდით ვირთაგვას კუდზე მტკივნეულ გაღიზიანებაზე პასუხით.

კიდურების უნებლიე მოძრაობების შესამცირებლად ვახდენდით მათ ფიქსაციას თასმებით. ანესთეზირებულ ვირთაგვებზე დამატებით ადგილობრივი ნარკოზის შემდგომ ქალას დორზალური ზედაპირს ვანთავისუფლებდით ქსოვილებისგან და ქალას ძვლებზე ნაკერების ვიზუალიზაციისათვის ვიყენებდით წყალბადის ზეჟანგს. თავს ვასწოებდით ისე, რომ ბრეგმა (წინა ჯვარედინი) და ლამბდა (უკანა ჯვარედინი) ერთსა და იმავე სიმაღლეზე ყოფილიყო წარმოდგენილი. წინასწარ 3 სიბრტყეში სწორდებოდა ასევე ჩასანერგი ელექტროდები. შესაბამისი კოორდინატების მიხედვით ხდებოდა თავის ქალაზე ტრეპანაციის ლოკუსი მონიშვნა და ქალას ძვლის გასაზურღავად ვიენებდით პორტატულ ბორმანქანას. ელექტროდების ჩანერვა ხორციელდებოდა მიკრომანიპულატორებით მანუალურად. ანესთეზირებული ვირთაგვების მარჯვენა/მარცხენა ჰიპოკამპის CA1/CA3 ველში სტერეოტაქსულად ინერგებოდა მეტალის (კონსტანტანი) ტრიპოლარული ელექტროდები შემდეგი კოორდინატების მიხედვით: 1) CA1 - AP-3.8, L-2.8, H-2.8მმ; (The rat brain in stereotaxic coordinates. G. Paxinos and Ch. Watson, 1982). ელექტროდების ფიქსაცია ქალას ძვალზე ხდებოდა კბილის ცემენტით.

ცხოველის დამიწებისთვის და უნიპოლარული რეგისტაციის გასახორციელებლად ვიყენებდით ინდიფერენტულ ვერცხლის ელექტროდს, დამაგრებულს კეფის მიდამოზე ქალას ძვალზე.

**სტიმულაცია, პარამეტრები, რეგისტაცია:** სტერეოტაქსულად ჩანერგილი ელექტროდების საშუალებით ოპერაციის დასრულებიდან 1სთ-ის შემდეგ ვიწყებდით ჰიპოკამპის ველებიდან როგორც ფონური აქტივობის, ისე ინტაჰიპოკამპური ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული პასუხების რეგისტაციას. გაღიზიანება მიმდინარეობდა უნილატერალურად. ვაღიზიანებდით სწორკუთხა იმპულსებით; ბიპოლარული სტიმულაციის პარამეტრები ვარიერებდა: ინტენსივობა საშუალოდ 5-10ვ, იმპულსების

ხანგრძლივობა 0.2-0.3მსეკ. წყვილადი სტიმულაციისათვის იმპულსებს შორის ინტერვალი იყო 30მსეკ. ექსპერიმენტებში ჰიპოკამპის ელექტრული აქტივობების რეგისტრაციისა და ანალიზისთვის გამოვიყენეთ კომპიუტერული პროგრამა Chart5. აღირიცხებოდა ფონური აქტივობის დინამიკა. ვანალიზებდით 2წმ-იან ჩანაწერში სუმა რული აქტივობის ამპლიტუდურ და სიხშირეოვან მაჩვენებლებს, პასუხების ხანგრძლივობას და ამპლიტუდის ზრდის სისწრაფე. მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა პროგრამა PRIZMA-თი.



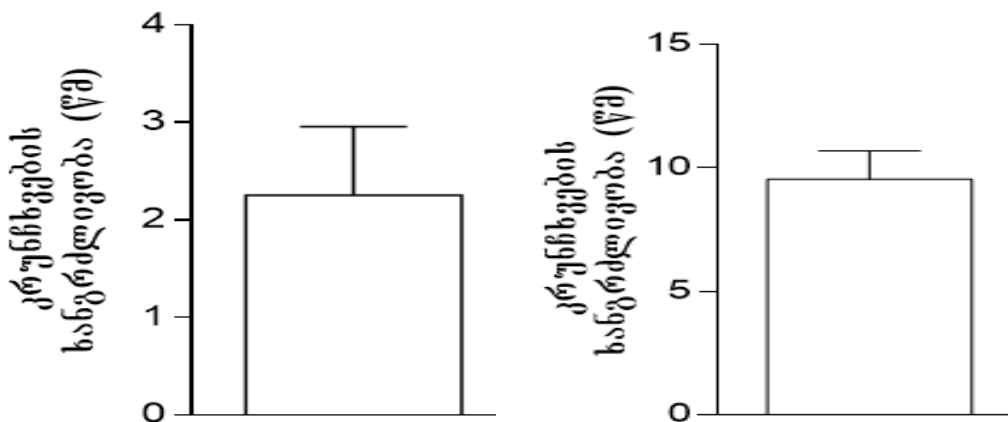
სურ. 4. ჰიპოკამპში მეტალის ელექტროდების ლოკალიზაცია

## თავი IV

### კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

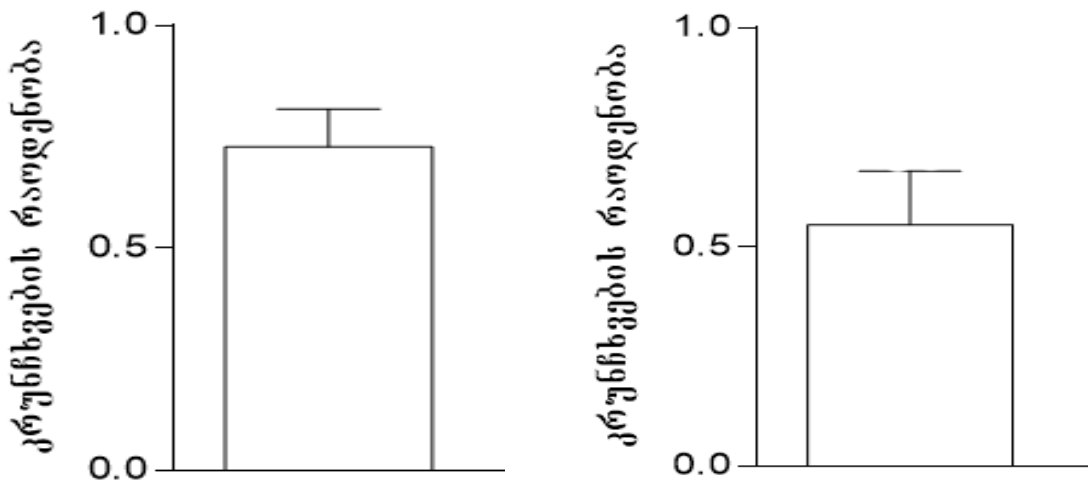
#### 4.1. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენა კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობასა და ხანგრძლივობაზე

კაინის მჟავას (15მგ/კგ) ერთჯერადი ინტრაპერიტონული ინექცია ვირთაგვების 70%-ში იწვევდა ქცევითი კრუნჩხვების აღმოცენებას შეყვანიდან 10-15 წუთის ლატენტური პერიოდით. 25-30%-ში აღნიშნა ლეტალობა, ხოლო 5%-ში არ გამოვლინდა კრუნჩხვითი აქტივობა. შემდგომ ექსპერიმენტებში კვლევას ვახდენდით მხოლოდ იმ ვირთაგვებზე, რომელთაც განუვითარდათ ეპილეფსიური სტატუსი. აღნიშნული ჯგუფის ვირთაგვებში ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობა და ხანგრძლივობა შევაფასეთ ეპილეფტოგენეზის ადრეულ და გვიან სტადიებზე ღია ველისა და T-ლაბირინთში ქცევითი ექსპერიმენტების მიმდინარეობისას. ადრეული სტადია მოიცავდა კაინის მჟავას ინექციიდან მე-3-10 დღეების შუალედს, გვიანი სტადია კი - ეპილეფტოგენეზის მე-3-მე-4 კვირის პერიოდს. ეპილეფტოგენეზის სხვადასხვა სტადიაზე ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობისა და ხანგრძლივობის ანალიზმა აჩვენა, რომ კმ-ეს-ის ჩამოყალიბებიდან მე-2-მე-3 კვირას კრუნჩხვების ხანგრძლივობა 4.5-ჯერ იზრდება, კრუნჩხვების რაოდენობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილების გარეშე (სურ. 5).





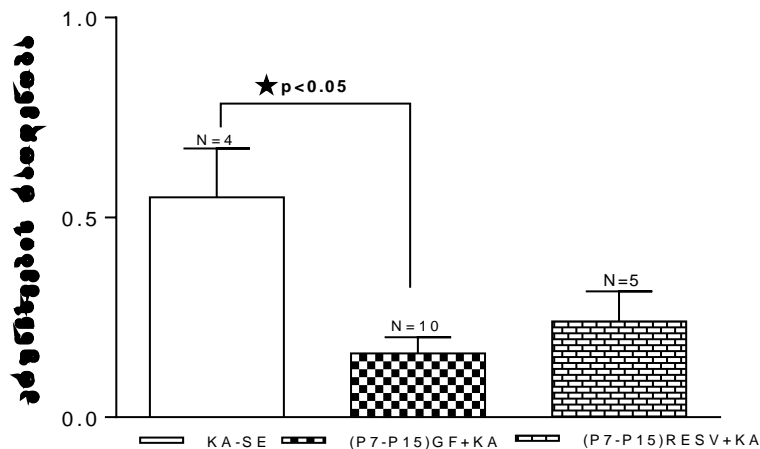
სურ.5. კმ-ეს-ით ვირთაგვებში ქცევითი კრუნჩხვების ხანგრძლივობა ეპილეფტოგენეზის საწყის (მარცხენა ჰისტოგრამა) და მოგვიანო (მარჯვენა) სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს ქცევითი კრუნჩხვების ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებელს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.



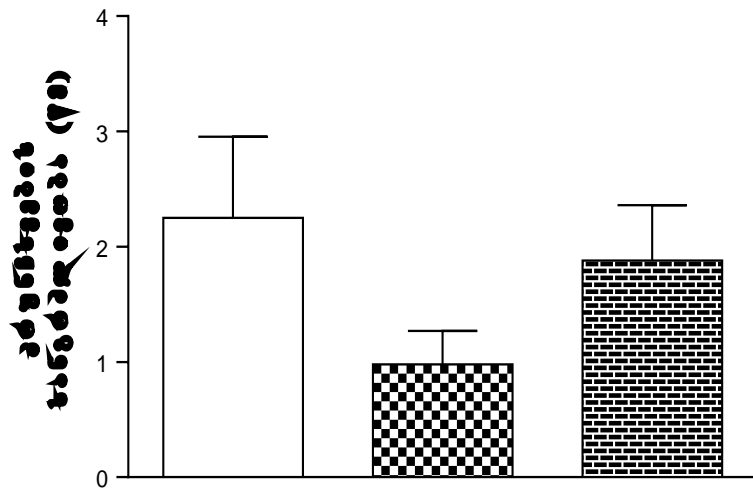
სურ. 6. კმ-ეს-ით ვირთაგვებში ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობა ეპილეფტოგენეზის საწყის (მარცხენა ჰისტოგრამა) და მოგვიანო (მარჯვენა) სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

ეპილეფსიური სტატუსი ცვლიდა ვირთაგვების როგორც მოტორულ აქტივობას (ვერტიკალური დგომები, კვადრატების გადაკვეთის სიხშირე, ცენტრში გამოსვლების რაოდენობა), ისე ემოციური სტატუსის მაჩვენებლებს (გრუმინგების ხანგრძლივობა და რაოდენობა).

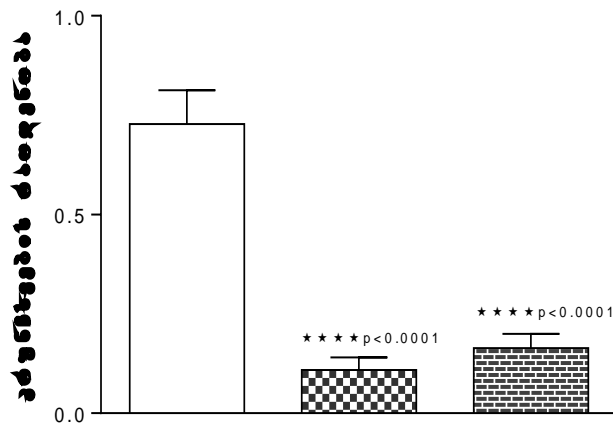
საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ადრეული პოსტნატალური (P7-P15) ადმინისტრაციის შემდეგ 2 თვის ასაკამდე ვირთაგვები აგრელებდნენ ბუნებრივ სოციალურ გარემოში ცხოვრებას. ხოლო 8-10 კვირის ასაკში მათ უკეთდებოდათ კაინის მჟავას შესაბამისი ინექცია. ცდებმა აჩვენა, რომ საფერავის ფლავონოიდები იწვევს კაინის მჟავით ინდუცირებული ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობისა და ხანგრძლივობის შემცირებას, ამცირებს ეპილექსიით გამოწვეულ ლეტალობას, ახდენს ქცევითი დარღვევების ნაწილობრივ და მეხსიერების დეფიციტის კორექციას. საფერავის ფლავონოიდების ანტიამნეზიური/ანტიკრუნჩხვითი ეფექტები უფრო მეტი სიძლიერით ხასიათდებოდა, ვიდრე იგივე დოზით რესვერატროლი(სურ.7, 8, 9, 10). საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვებ ვირთაგვებში კრუნჩხვების რაოდენობა/ხანგრძლივობის შემცირება აღინიშნა ეპილექსიოგენეზის ადრეულ სტადიაზეც ღია ველის ტესტში, ხოლო რესვერატროლით ნაკვებში კი ეს ცვლილებები გამოვლინდა ეპილექსიოგენეზის უფრო მოგვიანო პერიოდში (მე-8-19 დღე) (სურ. 9, 10).



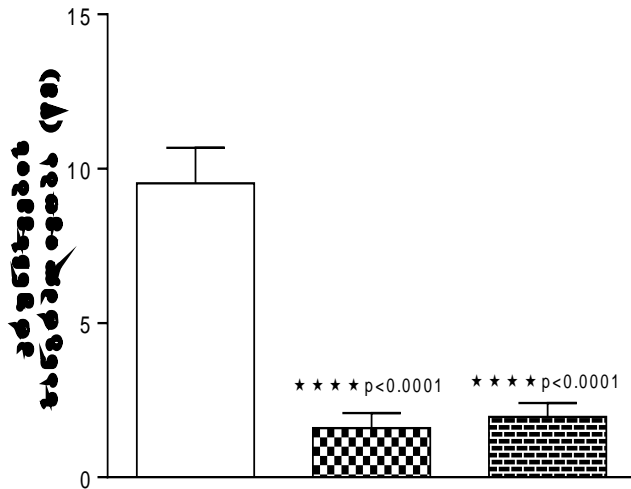
სურ.7. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ეფექტები ქცევითი კრუნჩხვების რაოდენობაზე ეპილექსიოგენეზის ადრეულ სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს კრუნჩხვების რაოდენობას (საშუალო მნიშვნელობა + საშუალო სტანდარტული გადახრა) ღია ველის ტესტში ვირთაგვების სამ ჯგუფში: პირველი ჰისტოგრამა-ვირთაგვებში კაინის მჟავას ეპილექსიური სტატუსით (კმ-ეს); მეორე - საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვები; მესამე - რესვერატროლით ნაკვები.



სურ. 8. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ეფექტები ქვევითი კრუნჩხვების ხანგრძლივობაზე ეპილეფტოგენეზის ადრულ სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს კრუნჩხვების ხანგრძლივობას (საშუალო მნიშვნელობა + საშუალო სტანდარტული გადახრა) ღია ველის ტესტში ვირთაგვების სამ ჯგუფში: პირველი ჰისტოგრამა-ვირთაგვებში კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით (კმ-ეს); მეორე - საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვები; მესამე - რესვერატროლით ნაკვები.



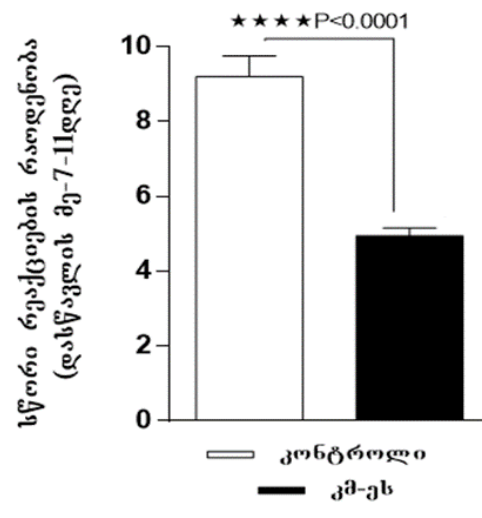
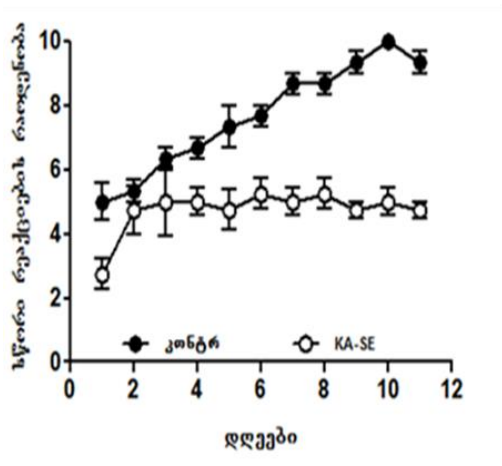
სურ. 9. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ეფექტები ქვევითი კრუნჩხვების რაოდენობაზე ეპილეფტოგენეზის გვიან სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს კრუნჩხვების ხანგრძლივობას (საშუალო მნიშვნელობა + საშუალო სტანდარტული გადახრა) ღია ველის ტესტში ვირთაგვების სამ ჯგუფში: პირველი ჰისტოგრამა-ვირთაგვებში კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით (კმ-ეს); მეორე - საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვები; მესამე - რესვერატროლით ნაკვები.



სურ. 10. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ეფექტები ქცევითი კრუნჩხვების ხანგრძლივობაზე ეპილეფტოგენეზის გვიან სტადიაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს კრუნჩხვების ხანგრძლივობას (საშუალო მნიშვნელობა + საშუალო სტანდარტული გადახრა) ღია ველის ტესტში ვირთაგვების სამ ჟგუფში: პირველი ჰისტოგრამა-ვირთაგვებში კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით (კმ-ეს); მეორე - საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვები; მესამე - რესვერატროლით ნაკვები.

#### 4.2. საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის ადრეული პოსტნატალური ადმინისტრაციის გავლენა ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ მეხსიერების დარღვევაზე

ცდების შემდგომ სერიებში ეპილეფსიური სტატუსის ვირთაგვებში შევაფასეთ მეხსიერები მექანიზმები. სივრცითი მეხსიერების ტესტმა ეპილეფსიური სტატუსის ვირთაგვებში კონტროლთან შედარებით სწორი რეაქციების სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება გამოავლინა, რაც მათში მეხსიერების მექანიზმების დარღვევის მაჩვენებელია (სურ. 11).



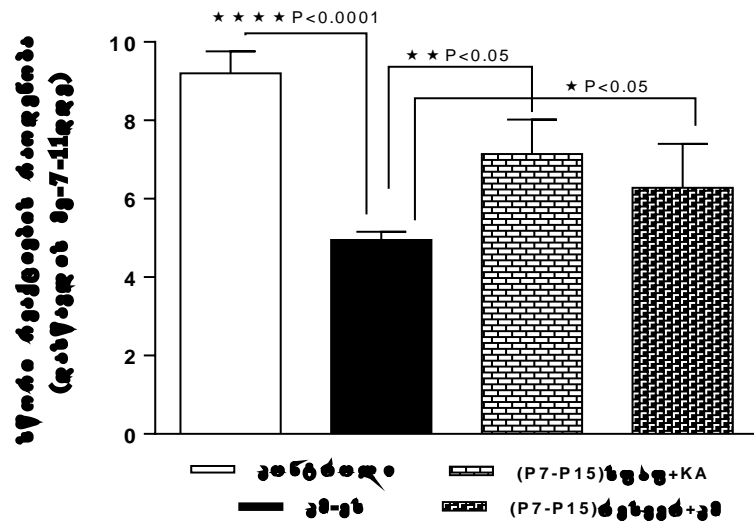
სურ. 11. კმ-ეს იწვევს სივრცითი მეხსიერების დარღვევას. მარცხნივ მოცემული დასწავლის დინამიკის სუმა რუდები საკონტროლო და კმ-ეს-ით ვირტაგვებში. მარჯვნივ ჰისტოგრამები გამოხატავს სწორი რეაქციების რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელს საშუალო სტანდარტული გადახრებით საკონტროლო (თეთრი სვეტი) და ეპილეფსიური სტატუსით (შავი სვეტი) ვირტაგვებში.

კანის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებულ ქცევით დარღვევებზე საფერავის ფლავონოიდების აქტიური ფრაქციის (სფაფ) ზემოქმედების მექანიზმებში გარკვევის მიზნით, საფერავის ეფექტები შევადარეთ ფენოლური ნაერთების კლასიკური წარმომადგენლების რესვერატროლის ეფექტებს.

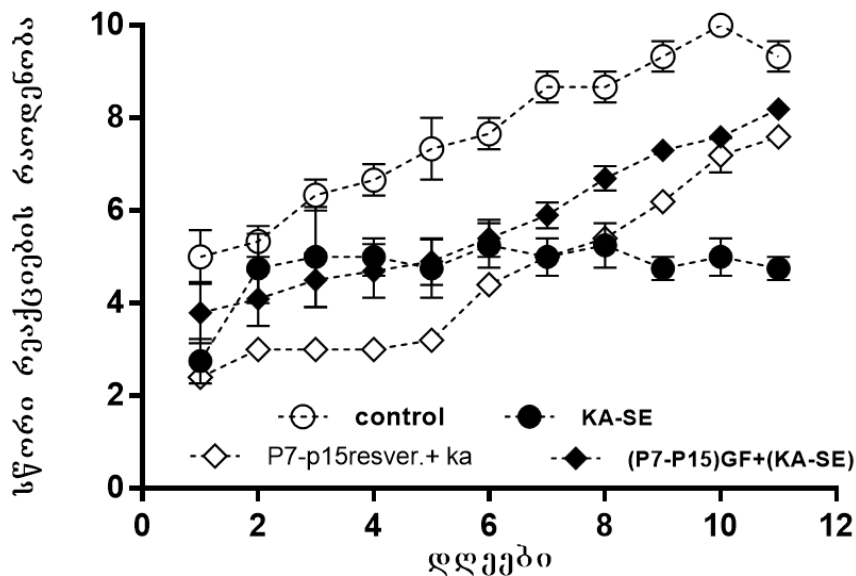
ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით ბიოფლავონოიდ რესვერატროლს აქვს ნეიროპროტექტორული როლი კანის მჟავას ინექციით გამოწვეული დაზიანებების მიმართ (Wu et al., 2009, Wang et al., 2004, 2005). მისი შეყვანის ფონზე აღინიშნება სპონტანური გულყრების სიხშირის შემცირება და ეპილეპტიფორმული განმუხტვების დათრგუნვა (Wu et al., 2009). გამოითქვა მოსაზრება, რომ რესვერატროლი წარმოადგენს ძლიერ ანტიეპილეფსიურ პრეპარატს, რომელიც იცავს ორგანიზმს ეპილეფსიური

სტატუსის ჩამოყალიბებისაგან. თუმცა, აქვე აღვნიშნავთ, რომ განვითარებად ტვინში კმ-ეს-ის მიმართ რესვერატროლი არაეფექტურია (Friedman et al., 2013). შემცირებულია საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვებ ვირთაგვებში კრუნჩხვების რაოდენობა/ხანგრძლივობის შემცირება აღინიშნა ეპილეფტოგენეზის ადრეულ სტადიაზეც ღია ველის ტესტში, ხოლო რესვერატროლით ნაკვებში კი ეს ცვლილებები გამოვლინდა ეპილეფტოგენეზის უფრო მოგვიანო პერიოდში (მე-8-19 დღე).

მოცემული კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ როგორც საფერავის, ისე რესვერატროლის ადრეულპოსტნატალური ადმინისტრაცია ზრდის ეპილეფსიის გამოწვევის ზღურბლს, ასუსტებს ეპილეფსიურ კრუნჩხვით შეტევებს და შესაბამისად ამცირებს ეპილეფსიით გამოწვეულ დასწავლა/მეხსიერების დეფიციტს. ამასთან საფერავის ეფექტები რესვერატროლის ეფექტებთან შედარებით მეტი სიძლიერითა და ადრეული გამოვლენით ხასიათდებოდა.



**სურ.12.** საფერავის ფლავონოიდებისა და რესვერატროლის გავლენა კმ-ეპ-ით გამოწვეულ მეხსიერების დარღვევაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს სწორი რეაქციების რაოდენობას (საშუალო მნიშვნელობა+საშუალო სტანდარტული გადახრა) საკონტროლო (პირველი სვეტი), კაინის მუავას ეპილეფსიური სტატუსის (მეორე სვეტი), საფერავის ფლავონოიდებით (მესამე სვეტი)/რესვერატროლით ნაკვებ (მეოთხე სვეტი) ცხოველებში.

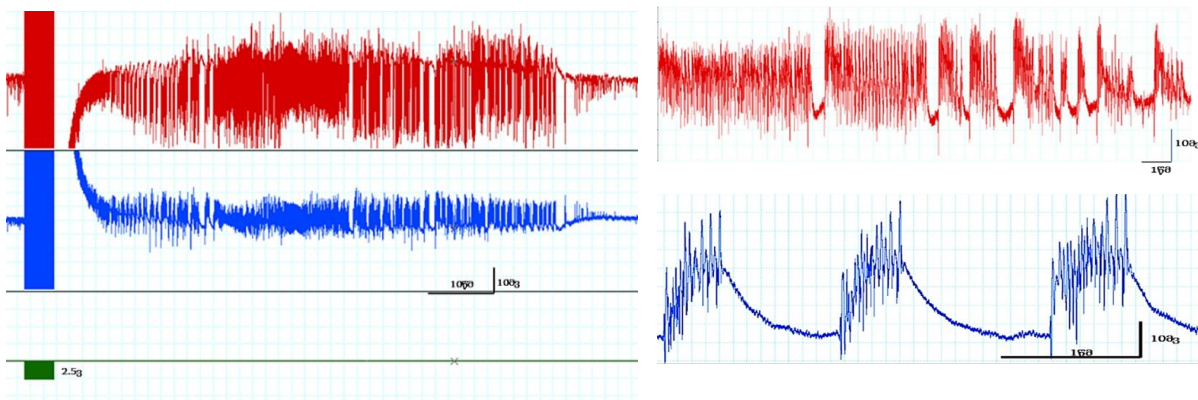


**სურ.13.** სწორი რეაქციების დინამიკა T-ს მაგვარ ლაბირინთში. მოცემულია სუმა რული მრუდები, რომელიც გამოხატავს სწორი რეაქციების საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

**4.3. საფერავის ფლავონოიდების ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენა ჰიპოკამპის CA1 ველში ინტრაჰიპოკამპური მაღალსიხშიროვანი გალიზიანებით გამოწვეული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობაზე**

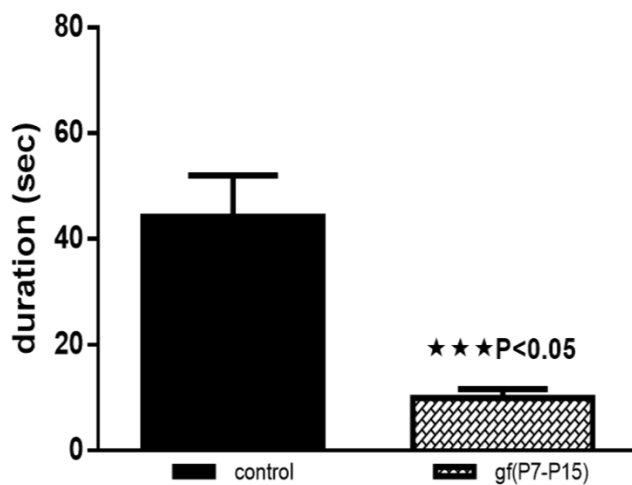
ელექტროფიზიოლოგიურ კვლევაში განხორციელდა საფერავის ფლავონოიდებით ვირთაგვების ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენის შეფასება მაღალსიხშიროვანი გალიზიანებით გამოწვეული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობასა და ამპლიტუდურ მაჩვენებელზე.

ჰიპოკამპის CA1 ველში ინტრაჰიპოკამპური ელექტრული სტიმულაცია იწვევდა ეპილეფტიფორმული განმუხტვების აღმოცენებას (სურ.14).



**სურ.14.** ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული ეპილეფტიფორმული აქტივობა ჰიპოკამპის მარჯვენა (წითელი სხივი) და მარცხენა (ლურჯი) CA1 ველში.

ცდებმა აჩვენა, რომ საფერავის ფლავონოიდებით წინასწარი კვება იწვევს ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობის შემცირებას(სურ. 15), ასევე აღინიშნა ჰიპოკამპის ფონური ნეირონული აქტივობის დესინქრონიზაციის ხარისხის გაზრდაც.



**სურ. 15.** საფერავის ფლავონოიდებით ადრეული პოსტნატალური კვების გავლენა ჰიპოკამპში ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეულ ეპილეფტიფორმულ აქტივობაზე. ჰისტოგრამები გამოხატავს ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობას (საშუალო მნიშვნელობა+საშუალო სტანდარტული გადახრა) საკონტროლო (პირველი სვეტი) და საფერავის ფლავონოიდებით ნაკვებ ვირთაგვებში (მეორე სვეტი).



## თავი V

### დასკვნები

1. საფერავის ფლავონოიდებით ვირთაგვების წინასწარი კვება იწვევს კაინის მჟავას ინექციით განპირობებული ეპილეფსიური შეტევების რაოდენობისა და ხანგრძლივობის შემცირებას;
2. საფერავის ანტიეპილეფსიური ეფექტები ეპილეფტოგენეზის გვიან სტადიაზე მეტი სიმღიერთაა გამოხატული;
3. საფერავის ეფექტები რესვერატროლის ეფექტებთან შედარებით მეტი პოტენციისაა ეპილეფტოგენეზის ადრეულ სტადიაზე.
4. საფერავის ფლავონოიდით კვება იწვევს ინტრაჰიპოკამპური მაღალსიხშიროვანი გალიზიანებით გამოწვეული ეპილეფტიფირმული განმუხტვების ხანგრძლივობისა და ამპლიტუდის შემცირებას.

## გამოყენებული ლიტერატურა

სოფიო კასრაძე, მ.ა. (2010). ეპილევსიური სტატუსის მართვის სახელმძღვანელო. თბილისი, საქართველო: ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილევსიის კონტროლისა და პრევენციის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი.

Epilepsy and treatment. (n.d.). Epilepsy scotland, 4,11-12,15-17,. Retrieved from [www.Epilepsyscotland.org.uk](http://www.Epilepsyscotland.org.uk).

Friedman L.K., G. B. (2013). Lack of resveratrol neuroprotection in developing rats treated with kainic acid. *Neuroscience*. . 39-49.

J.P.E., p. (2008). Food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. 238–252.

Karen L. Parko, M. (2010). Seizures and Epilepsy diagnosis and treatment.

laszlo, k. (2015). Flavonoids. *semmelweis university, department of pharmacognosy*.

Paolo Bazzigaluppi, A. E. (28 October 2017). Hungry Neurons: Metabolic Insights on. *international journal of molecular sciences*, 4-5.

Sachin S. Deshmukh, J. J. (2012). Hippocampus. *WIREs Cognitive Science*, 231-234.

Wible, C. G. (2013). Hippocampal Physiology, Structure and Function and the neuroscience of schizophrenia. *behavioral sciences*, 299-302.

Williams R.J., S. J.-E. (2004). Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? . 838–849.