

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თამარი ფეიქრიშვილი

ვირთაგვების ქცევით და მორფოლოგიურ მახასიათებლებზე რკინის
ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ქვერცეტინის ეფექტების შესწავლა

სამაგისტრო პროგრამა-ბიოლოგია(ნეირობიოლოგია)

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია
ბიოლოგიის მაგისტრის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად

სამაგისტრო ნაშრომის ხელმძღვანელები:

ნანული დორეული, ბ.მ.დ. სრული პროფესორი

ბ.აკად.დ. როზა ბუკია

თბილისი 2019

შინაარსი

თავი I - შესავალი

თავი II - ლიტერატურის მიმოხილვა

თავი III - მეთოდები

თავი IV - კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

თავი V - დასკვნები

გამოყენებული ლიტერატურის სია

ს ა რ ჩ ე ვ ი

ანოტაცია	5
თავი I შესავალი	9
თავი II ლიტერატურული მიმოხილვა	13
2.1 . ჰიპოკამპის აგებულება და მისი როლი დასწავლა/მეხსიერებაში	13
2.1.1 მეხსიერების ფენომენი	13
2.1.2 ჰიპოკამპის ანატომია	14
2.2 ნანონაწილაკების მრავალფეროვნება და გამოყენება	17
2.2.1 რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკები	18
2.2.2 მაგნიტური ნანონაწილაკი მეტალის გარსით	19
2.2.3 მშრალი მაგნიტური ნაწილაკები	19
2.2.4 თხევადი მაგნიტური ნანონაწილაკები	19
2.2.5 მაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზი	20
2.2.6 მაგნიტური ნანონაწილაკებით უჯრედების სასიგნალო გზების აქტივაცია	21
2.2.7. მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება	22
2.2.7.1. ჰიპერთერმია (გაცხელება/გადახურება)	22
2.2.7.2 წამლის მიწოდება	22
2.3. ფლავონოიდები	23
2.3.1 ქვერცეტილის გავლენა ფერმენტულ აქტივობაზე	25
2.3.2 ქვერცეტილის გავლენა სასიგნალო ტრანსდუქციის გზაზე	26
2.3.3 ქვერცეტილის ანტიოქსიდანტური აქტივობა in vivo	27
2.3.4 ქვერცეტილის კომპლექსი მეტალებთან და სხვა მოლეკულებთან	28
2.3.5 ქვერცეტილის გავლენა სიმსივნეზე	29
2.3.6 ქვერცეტილის ეფექტები გულის დაავადებების დროს	30
2.3.7 ქვერცეტილის ეფექტები დეპრესიისას	31
2.3.8 ქვერცეტილის ეფექტები სხვადასხვა დარღვევების დროს	31
თავი III მეთოდოლოგია	
3.1 ცდის ობიექტი	32
3.2 ქცევითი ექსპერიმენტი	32
3.2.1 ღია ველი	33

3.2.2 სივრცითი მეხსიერების შესწავლა T მაგვარ ლაბირინთში	34
3.3 მორფოლოგიური ექსპერიმენტი	35
თავი IV შედეგები	37
4.1 ღია ველის ტესტის მონაცემები	37
4.2 T ლაბირინთის ტესტის შედეგები	42
4.3 მორფოლოგიური ექსპერიმენტის შედეგები	45
თავი V დასკვნები	51
ლიტერატურის სია	52

ანოტაცია

ნეიროდეგენერაციულ დარღვევათა წინააღმდეგ ეფექტური საშუალებების კვლევამ გამოავლინა ფლავონოიდები - მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტები. ქვერცეტინი მათი ერთ-ერთი წარმომადგენელია, თუმცა მისი კლინიკაში გამოყენება ნაკლებად ხდება ცუდი ბიომეღწევადობის გამო. ამ პრობლემის თვიდან ასაცილებლად უკანასკნელ ტექნოლოგიურ მიღწევას წარმოადგენს ნანონაწილაკები, რომელნიც უკავშირდებიან წამლებს. ნანონაწილაკებს აქვთ უნარი გადალახონ ისეთი ბიოლოგიური ბარიერები, როგორცაა მაგალითად ჰემატოენცეფალური ბარიერი. რკინაშემცველი ნანონაწილაკების გადაადგილების მართვა შესაძლებელია მაგნიტური ველით, რომელსაც ახასიათებს კარგი ბიომეღწევადობა. ამდენად გამოითქვა მოსაზრება, რომ მაგნიტური ველის თავის ტვინზე ექსპოზიციით შესაძლოა რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკებთან (რმნ) დაკავშირებული ლიგანდების გადაადგილებაზე ზემოქმედება.

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვერცეტინ დაკავშირებული რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების (ქ-რმნ) გავლენით ქვევითი ეფექტების შეფასება მაგნიტური ველის (1 ტესლა სიძლიერის) უნილატერალური ექსპოზიციის პირობებში და მორფოლოგიური კორელატების იდენტიფიკაცია.

ექსპერიმენტებში გამოყენებულ იქნა ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვები მასით 100—120 გრამი. ქვევით ექსპერიმენტში ვირთაგვების მოტორული აქტივობა და ემოციური სტატუსი ფასდებოდა ღია ველის, ხოლო დასწავლა/მეხსიერების მაჩვენებლები T ლაბირინთის საშუალებით. ქ-რმნ ადმინისტრაცია ვირთაგვების კუდის ვენაში ხორციელდებოდა ქემიტროდით, ტემპორალური წილის პროექციაზე გარე სტატიკური მაგნიტური ველის 1სთ-იანი უნილატერალური ექსპოზიციის პირობებში. ცდები განხორციელდა აგრეთვე მხოლოდ მაგნიტური ველის (1 ტესლა) და რმნ-ის გავლენის შეფასების მიზნით.

მორფოლოგიური ექსპერიმენტისთვის ქ-რმნ-ის ადმინისტრაცია ხდებოდა ჰიპოკამპის დონეზე მაგნიტური ველის წარდგენიდან 30წთ-ის, ხოლო ტვინის ექსტირპაცია - 80-120წთ-ის შემდეგ. რკინის შემცველობის დადგენის მიზნით ვირთაგვას ტვინის ანათლებს ვლუბავდით პერლსის მეთოდით.

რკინის შემცველობის ვიზუალიზაცია და რაოდენობრივი მაჩვენებლების დადგენა ხდებოდა ცხოველების ორ ჯგუფში: 1. მარჯვენა და 2. მარცხენა მხარეს მაგნიტური ველის ექსპოზიციით. მაგნიტური ველის გავლენის შეფასების მიზნით მიღებულ მონაცემებს ვადარებდით იმავე ანათალზე კონტრალატერალური, ინტაქტური მხარის სტრუქტურებში

რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობას. რკინაშემცველი ჩანართებს ვითვლიდით ჰიპოკამპის CA1/CA3 ველებში, დაკბილულ ფასციასა და ახალ ქერქში. ქცევითი და მორფოლოგიური ექსპერიმენტების მონაცემები დამუშავდა პროგრამა PRIZMA - მეშვეობით.

ქცევითმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ მაგნიტური ველი, ისევე როგორც მაგნიტური ნანონაწილაკები, დამოუკიდებლად არ ცვლის ცხოველთა ქცევას. ქვერცეტიანი კი როგორც დამოუკიდებლად, ისე მაგნიტურ ნანონაწილაკთან დაკავშირებული იწვევს დასწავლის მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდას, რაც გამოიხატა სწორი რეაქციების რაოდენობის მომატებით დასწავლის პირველ პერიოდში. თუმცა ქვერცეტიანისა და ქ-რმნ სერიის მონაცემებს შორის განსხვავება არ იყო.

მორფოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციისას რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ზრდა შეესაბამება მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს, ამასთან სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება კონტრალატერალური მხარის შესაბამის მონაცემებთან მიმართებაში აღინიშნა მაგნიტური ველის მარცხენა მხარის ექსპოზიციის შემთხვევაში დაკბილულ ფასციაში.

Anotation

The study of effective remedies against neurodegenerative disorders showed neuroprotective nature of flavonoids - an antioxidant of plant origin. Quercetin is one of the widespread representatives of this group, but the use of Quercetin has been limited due to its poor bioavailability. The modern approach to solve the problem is the usage of nanoparticles (NP). It is shown that nanoparticles protect, control the release and increase the influence of bioactive compounds to the target area. Nanoparticles can cross the blood-brain barrier (BBB). In the case of using magnetic iron oxide nanoparticles (MNP) as a drug delivery system, the orientation and location of particles could be controlled by an external magnetic field, which is characterized by good bioavailability. Thus, it was suggested that exposure of the magnetic field to the brain could have an impact on the transport of drug-loaded MNP.

The aim of our study was to investigate the effects of intravenously injected Quercetin-loaded magnetic iron oxide nanoparticles (Q-MNP) on behavioral characteristics under unilateral exposure of the magnetic field (1 tesla, 1 hour) on the brain (temporal lobe projection) and correlatives of morphological identification.

Experiments were conducted on wild-type white laboratory rats (100-120g). Behavioral experiments were performed in the open field and T-maze tests. Q-MNPs were injected into the tail vein under unilateral external magnetic field (1 tesla) exposure to the temporal lobe projection of the rat brain.

In morphological experiments, the administration of the Q-MNP was made 30 minutes after the magnetic field exposure, and the extirpation of the brain was performed 80-120 minutes after the magnetic field removal. Perl's Prussian blue stain was used to determine the iron content in brain structures.

The brain slices from two groups of animals with the right and the left side exposure of the magnetic field were prepared for visualization of the iron tabs and evaluation of their amount. Iron inserts were counted in the CA1/CA3 fields of the hippocampus, in the dentate gyrus and neocortex. In order to determine the influence of the magnetic field on the target delivery of Q-MNP, comparison analyses between the numbers of iron inserts in the treated and untreated sites were performed. For statistical analyses of the obtained data, the software PRIZM was used.

The behavioral data demonstrated that the magnetic field, as well as MNP itself, does not change the behavior of animals in the open field. However, Quercetin and Q-MNP improve the learning ability

of the rats, which was reflected as a statistically significant increase of the number of correct reaction in T-maze test. There is no difference between the data of Quercetin and the Q-MNP series.

The morphological experiments showed that the number of iron inserts are significantly higher in the magnetic field-exposure site compare with the untreated contralateral site, suggesting that the exposure of magnetic field improves target-delivery of the Quercetin-loaded MNP to the brain.

თავი I შესავალი

ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა მკურნალობის სტრატეგიაში აქტუალურია სამკურნალო პრეპარატების მიმართული ზემოქმედება, რაც ჰემატოენცეფალური ბარიერისა და პრეპარატების ზემოქმედების ლოკუსების მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე, სირთულეებთანაა დაკავშირებული. ჰემატოენცეფალური ბარიერი - ჰისტოჰემატური ბარიერი რომელიც არეგულირებს ნივთიერებათა ცვლას სისხლსა და თავზურგტვინის სითხეს შორის, შერჩევითად განვლადია, იცავს ცენტრალურ ნერვულ სისტემას უცხო ნივთიერებების შეღწევისაგან, რომელიც შეყვანილია სისხლში ან წარმოქმნილია ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის შედეგად.

ნეიროდეგენერაციულ დარღვევათა წინააღმდეგ ეფექტური საშუალებების კვლევამ გამოავლინა ფლავონოიდების - მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტების ნეიროპროტექტორული ბუნება. კვების რაციონში არსებული ფლავონოიდები გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, რაც განპირობებულია მათი ლიპოფილურობით, ასევე მათი ურთიერთობით სპეციფიურ გადამტან მოლეკულებთან. ასეთ მოლეკულას წარმოადგენს მაგალითად P-გლუკოპროტეინი (Lin, Yamazaki, 2003). ცხოველებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ვენაში შეყვანილი ფლავონოიდები აღწევს თავის ტვინს (Peng et al., 1998). უკანასკნელი ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით (Vauzour et al., 2008), ფლავონოიდები თავის ტვინში ნეიროპროტექტორული მოქმედების ფართო სპექტრს ავლენენ: ეფექტურად იცავენ ნეირონებს ტოქსინებით გამოწვეული დაზიანებისაგან, თრგუნავენ ტვინში მიმდინარე ანთებით პროცესებს და დადებითად მოქმედებენ მეხსიერებისა და დასწავლის, ზოგად კოგნიტურ პროცესებზე (Maher et al., 2000), ფლავონოიდებს აქვთ უნარი შებოჭონ რეაქტიული ჟანგბადი და აზოტის ნაერთები, შემაკავებლად იმოქმედონ არაქიდონის მჟავის კასკადურ ციკლზე და აზოტის ოქსიდის სინთეზზე (da Silva, 1998; Rice-Evans, 2001).

პრეპარატების ტვინის ფუნქციებზე ზემოქმედების ნატიფი მექანიზმების შესასწავლად მნიშვნელოვანია იმის განსაზღვრა, თუ რა გზას გაივლის ეს ნივთიერება ორგანიზმში სისტემურად შეყვანის შემდეგ, რადგან ნივთიერებათა დაკავშირება შეიძლება მრავალ დონეზე განხორციელდეს მათი დაკავშირების ლოკუსების მრავალფეროვნების შესაბამისად. გარდა ამისა, ამ დონეებზე ნივთიერებათა გარდაქმნა/დეგრადაციას თუ გავითვალისწინებთ, მაშინ გასაგებია, რომ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადალახვის მიუხედავად მათი ცენტრალური ეფექტების გამოხატვის შესაძლებლობა სუსტდება.

შესაბამისად, აუცილებელი ხდება დოზების გაზრდა, რაც თავის მხრივ მკურნალობის ხარჯებს ზრდის. ამასთან, დაკავშირებით მრავლობითი ლოკუსებიდან გამომდინარე, პრეპარატების გვერდითი არასასურველი ეფექტების გამოვლენის ალბათობაც იზრდება, ამდენად ნივთიერებათა სისტემურად შეყვანის დროს სამკურნალო პრეპარატების მიმართული ზემოქმედება შესაბამის პათოლოგიურ ლოკუსზე დამატებით ძალისხმევას მოითხოვს.

ქვერცეტინი ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული მცენარეული წარმოშობის ფლავონოიდების წარმომადგენელია, რომლის მიმართ მეცნიერთა ინტერესი განაპირობა მისმა მრავალრიცხოვანმა ბიოლოგიურმა შესაძლებლობებმა. ქვერცეტინის ანთების საწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული, ანტისიმსივნური აქტივობის მიუხედავად, მისი კლინიკაში გამოყენება ნაკლებად ხდება ცუდი ბიომედწევადობის გამო. ის შეიცავს თავისუფალი ფენოლის ჰიდროქსილის ჯგუფს, რომელიც ადვილად იჟანგება. ამასთან, ქვერცეტინი წყალში ცუდად ხსნადია, ასევე ცუდად იხსნება ცხიმში მისი ლიპოფილური ბენზოლის რგოლის და ჰიდროფილური ფენოლის ჰიდროქსილის გამო (Abraham & Acree, 2014). ასეთი პრობლემის თავიდან ასაცილებლად უნიკალურ ტექნოლოგიურ მიღწევას წარმოადგენს ნანონაწილაკები. ნივთიერებათა ტრანსპორტირებისთვის აქტიურად განიხილება ნანონაწილაკები, რომელთაც აქვთ უნარი დაიკავშირონ აღნიშნული პრეპარატები და მემბრანული ბარიერების გავლით განახორციელონ კონკრეტულ ლოკუსებზე ზემოქმედება.

ნანონაწილაკები არის სხვადასხვა ზომისა და შემადგენლობის. განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს მაგნიტური ნანონაწილაკები, რომელთა მართვაც შესაძლებელია გარეგანი მაგნიტური ველის ზემოქმედებით. ასეთი მაგნიტური ნანონაწილაკები შესაძლოა იყოს სამგავრი: რკინის, კობალტის და ნიკელის შემცველი. ცოცხალ ორგანიზმში განხორციელებული ექსპერიმენტებისთვის მიზანშეწონილია რკინა შემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება, რადგან ორგანიზმში ბუნებრივადაც მიმდინარეობს მუდმივად რკინის ჰომეოსტაზი. სხვა მეტალის შემცველობის მაგნიტური ნანონაწილაკის გამოყენებამ შესაძლოა მოახდინოს ტოქსიკური ეფექტი. რკინა-შემცველი ნანონაწილაკების (რნნ) გადაადგილების მართვა შესაძლებელია გარე სტატიკური მაგნიტური ველით (გსმვ), რომელსაც ახასიათებს კარგი ბიომედწევადობა. ამდენად, გამოითქვა მოსაზრება, რომ **გსმვ-ის** თავის ტვინზე ექსპოზიციით შესაძლებელია რნნ-თან დაკავშირებული ლიგანდების გადაადგილებაზე ზემოქმედება.

ლიტერატურის მონაცემებით ნანონაწილაკების წამლებთან დაკავშირებამ შეიძლება გაზარდოს მათი სტაბილურობა, რაც ამცირებს გარემოსთან წამლების კონტაქტს მათი ტრანსპორტირების დროს (Spencer et al., 2015). დღეისათვის ქვერცეტინ-დაკავშირებული მაგნიტური ნანონაწილაკების (ქ-მნნ) მართვით, რაც ხორციელდება ნანონაწილაკების ზომის, მუხტის და სხვა მაჩვენებლების მიხედვით, შესაძლებელია ვიმოქმედოთ შესაბამის სიმსივნურ უჯრედზე მიმართულად (Truong et al., 2015; Makadia & Siegel, 2011). ნანოტექნოლოგია წარმოადგენს სწრაფადგანვითრებად მულტიდისწიპლინურ დარგს, რომელიც აერთიანებს მეცნიერების სხვადასხვა სფეროში უახლოეს მიღწევებს. ეს დარგებია: ბიოლოგია, ქიმია, ფიზიკა, ინფორმაციული ტექნოლოგიები და მექანიკა. ბიოტექნოლოგიასა და გენეტიკაზე დაყრდნობილი ნანოტექნოლოგია წარმოადგენს მეცნიერების ყველაზე თანამედროვე სფეროს, რაც თავის განვითარებას პოულობს ნანომედიცინის დარგში (Dowling, 2004; Sweeney, 2015).

ნანოტექნოლოგია ცდილობს შექმნას წამლების მიმართული გადამტანი, რათა განხორციელდეს წამლების ზემოქმედება მაგალითად, მხოლოდ პათოლოგიურად შეცვლილ უჯრედებზე. ამით წამლების ზემოქმედების ეფექტურობა იზრდება და ამასთან ერთად მცირდება მათი გვერდითი ეფექტები (Mukherjee, 2013; Krishnamurthy, et al., 2015). არსებობს ნანონაწილაკებისთვის აუცილებელი საკვანძო ატრიბუტიკა, იმისთვის რომ ისინი ჩაითვალოს წამლების გადამტანებად. მაგალითად, სიმსივნეების შემთხვევაში გამოყენებულ ნანონაწილაკს უნდა ჰქონდეს უნარი მოახდინოს კონიუგაცია გარკვეულ ლიგანდთან, რომელიც სპეციფიკურია სიმსივნური უჯრედისთვის და უნდა იყოს შესაძლებელი წამლების გადატანის მართვა (Ediriwickrema, Saltzman, 2015; Lee et al., 2015; Cui et al., 2016). ნანონაწილაკები ასევე შესაძლოა კონიუგირებდნენ მონოკლონურ ანტისხეულებთან, ლაბორატორიულად შექმნილ მოლეკულებთან, რომელიც უტევს დეფექტურ სიმსივნურ უჯრედებს. მონოკლონური ანტისხეულები გავს იმ ანტისხეულებს, რომლებსაც ორგანიზმის იმუნური სისტემა ჩვეულებრივ გამოიმუშავებს მიკრობების, ვირუსებისა და მისთვის გენეტიკურად უცხო სხვა აგენტის წინააღმდეგ. მონოკლონური ანტისხეულის სიმსივნურ უჯრედთან დაკავშირების შემდეგ სიმსივნური უჯრედი ორგანიზმის იმუნური სისტემისთვის უფრო ადვილად დასანახი ხდება და იწყებს მის განადგურებას. ამასთან, ნანონაწილაკების მოდიფიცირებით შესაძლებელია განხორციელდეს ანტისიმსივნური პრეპარატების სიმსივნურ უჯრედებში ენდოციტოზი, რაც უზრუნველყოფს ანტისიმსივნური პრეპარატების მიმართულად, მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედზე ზემოქმედებას.

ჩვენს მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ ფლავონოიდი ქვერცეტინი, რომელიც ცნობილია თავისი ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო თვისებებით და დადებითად მოქმედებს ნეირონების ფუნქციონირებაზე, დასწავლა/მეხსიერებასა და ემოციურ მდგომარეობაზე, შესაძლოა რკინაშემცველ მაგნიტურ ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ფორმით მართული იყოს გარეგანი სტატიკური მაგნიტური ველით კონკრეტული ლოკუსისაკენ.

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სწორედ ქვერცეტინ დაკავშირებული რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების (ქ-რმნ) გავლენის შეფასება მაგნიტური ველის (1ტესლა სიძლიერის) უნილატერალური ექსპოზიციის პირობებში ქცევითი ეფექტებზე და მორფოლოგიური კორელატების იდენტიფიკაცია.

-

თავი II ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 . ჰიპოკამპის აგებულება და მისი როლი დასწავლა/მეხსიერებაში

2.1.1 მეხსიერების ფენომენი

მეხსიერება ქცევის წარმართველ, ტვინის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს. ქცევის განხორციელებისთვის ადამიანი მუდმივად იყენებს წარსულში მიღებულ გამოცდილებას. შესაბამისად, გარემოში მიმდინარე ცვლილებათა დამახსოვრებით, ჩვენ ცოდნის დაგროვების უნარი გვაქვს და ამ ცოდნას, ადეკვატური ქცევის რეალიზაციისა ან აზროვნებისათვის ვიყენებთ. ამრიგად მეხსიერების საშუალებით ხდება დასწავლა, მეხსიერება და დასწავლა ერთმანეთისაგან განუყოფელია.

მეხსიერების დაკარგვა ადამიანის დეპერსონალიზაციას იწვევს და ართულებს ადამინთა კომუნიკაციას. დასწავლის და მეხსიერების დეფიციტი დაუნის სინდრომის, დისლექსიის, ალცჰაიმერის, ჰანტინგტონისა და სხვა დაავადებათა დროს აღინიშნება.

განასხვავებენ მეხსიერების ორ ძირითად ფორმას: 1. იმპლიციტური, პროცედურული ანუ არადეკლარაციული მეხსიერება, რომელიც უზრუნველყოფს ჩვევებისა და რეფლექსების უნარის შექმნას. 2. ექსპლიციტური, ეპიზოდური ანუ დეკლარაციული მეხსიერება, რომელიც სახელების, აზრებისა და სემანტიკური დატვირთვის მქონე მოვლენების ეპიზოდების დამახსოვრებას უზრუნველყოფს. მეხსიერება - დასწავლის საფუძველი სინაფსური კავშირებია და წარმოადგენს ნერვულ წრეებს შორის კავშირს. ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოყალიბებისთვის საჭიროა ნერვულ წრეებს შორის კავშირის გამყარება, რასაც ხელს უწყობს ჰიპოკამპი. ჰიპოკამპი აუცილებელ რგოლს წარმოადგენს კომპლექსური მოვლენების აღქმის ორგანიზაციაში მონაწილე ნერვულ წრეებს შორის კავშირების გამყარებისთვის. ჰიპოკამპის ფუნქციას წარმოადგენს განსხვავებული ფუნქციის ნერვულ წრეებს შორის, აღქმის პროცესში ჩამოყალიბებული ფუნქციური კავშირების გამყარება. ამასთან, ასეთი კავშირების გამყარების შემდეგ მათ ფუნქციონირებაზე ჰიპოკამპი გავლენას აღარ ახდენს. ხერხემლიან ცხოველებს, რომელთა ცნს-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სტრუქტურა ჰიპოკამპია, ახასიათებთ როგორც პროცედურული, ასევე დეკლარაციული მეხსიერება. ჰიპოკამპის დაზიანებით ადამიანში ვითარდება „ანტერიოგრადული ამნეზია“, რაც დასწავლის, ახლის დამახსოვრების უნარის დაკარგვას იწვევს და არა არსებული მეხსიერების წაშლას ანუ „რეტროგრადულ ამნეზიას“.

ჰიპოკამპი არ წარმოადგენს ხანგრძლივი მეხსიერების ან ხანგრძლივი მეხსიერებიდან გახსენებისათვის აუცილებელ სტრუქტურას. ჰიპოკამპი არ წარმოადგენს ხანმოკლე მეხსიერების სუბსტრატს. ამ სტრუქტურის დაზიანების მქონე ადამიანებს არ აღენიშნებათ დიალოგის წარმართვის უნარის დაქვეითება. ჰიპოკამპი ჩართულია ხანმოკლე მეხსიერების ხანგრძლივ მეხსიერებად გარდაქმნის პროცესში. ხანმოკლე მეხსიერება-დინამიკური ნეირონული აქტივობით, ხოლო ხანგრძლივი მეხსიერება - სინაფსში მიმდინარე პლასტიკური ცვლილებებით განისაზღვრება.

ჰიპოკამპური ფორმაციის დაზიანება სივრცითი კავშირების დასწავლისა და იმ მოვლენათა გარჩევის უნარს თრგუნავს, რომლებსაც დროის სხვადასხვა მონაკვეთში ჰქონდა ადგილი. დეფიციტის არსი, სხვადასხვა გამღიზიანებლებს შორის არსებული კონტექსტუალურ განსხვავებათა დასწავლის უნარის დაკარგვაში მდგომარეობს. ცხოველებზე ჩატარებული ცდებით ჰიპოკამპში გამოვლენილია ისეთი ნეირონები, რომლებიც ცხოველის გარკვეულ ადგილზე ყოფნის დროს აქტივდება. ეს კი იმაზე მიუთითებს, რომ ჰიპოკამპში ფუნქციონირებს ნერვული წრეები, რომლებიც ობიექტების ერთმანეთის მიმართ განლაგების შესახებ ინფორმაციას ინახავს. უპირატესად, ამგვარი ინფორმაცია ჰიპოკამპს თხემის წილიდან მიეწოდება.

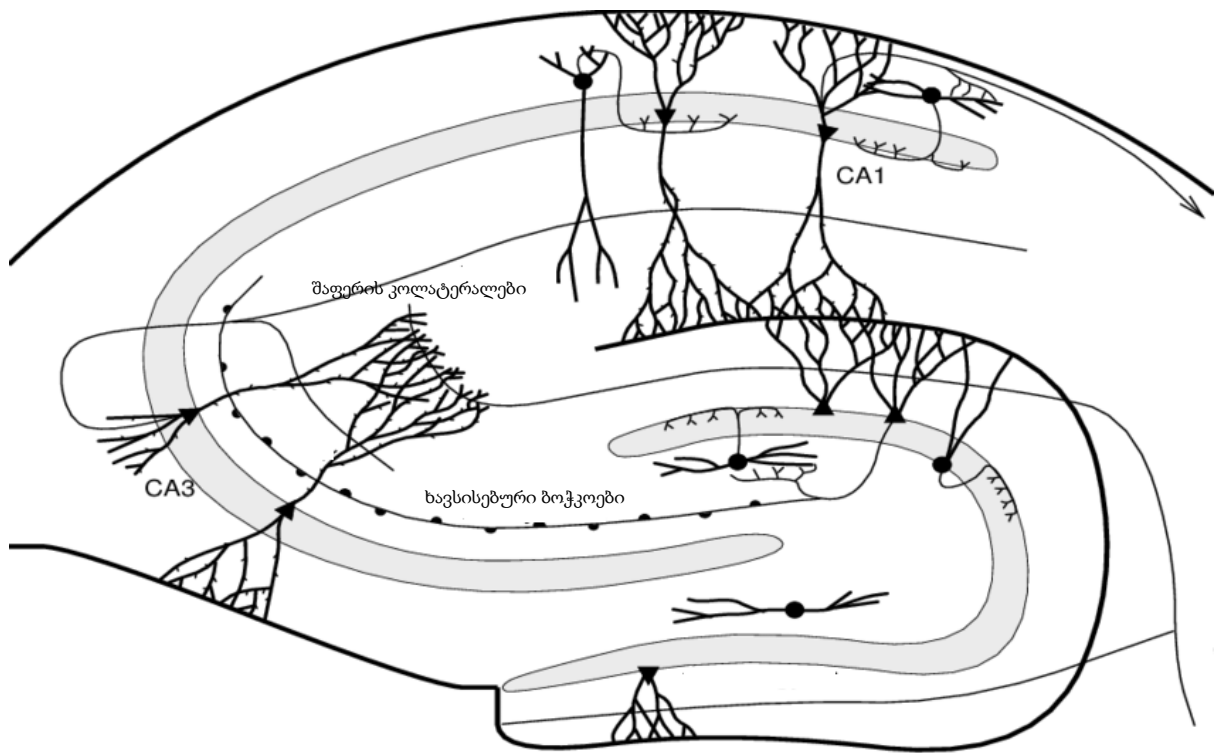
2.1.2 ჰიპოკამპის ანატომია

ჰიპოკამპური ფორმაცია მოიცავს ენტორინალურ ქერქს, სუბიკულური ქერქის სამ ქვედანაყოფს, საკუთრივ ჰიპოკამპს და დაკბილულ ფასციას. ჰიპოკამპს ამონის რქასაც უწოდებენ. აქედან წარმოდგება მისი შემადგენელი ველების - CA1, CA2, CA3, CA4 - დასახელება. ადამიანის ტვინში ჰიპოკამპი განთავსებულია საფეთქლის წილის მედიალურ მიდამოში. ჰიპოკამპურ ფორმაციასა და ნეოკორტექსს შორის საზღვარს რინალური ნაპრალი ქმნის, რომლის მედიალურად ჯერ ენტორინალური ქერქი, შემდეგ კი სუბიკულური კომპლექსი, საკუთრივ ჰიპოკამპი და დაკბილული ფასცია მდებარეობს. ონტოგენეზში ენტორინალური ქერქის ნეირონების აქსონები დაკბილული ფასციისაკენ იზრდება და ე.წ. “პერფორირებული გზა” ყალიბდება, რომელიც ჰიპოკამპის ნეოკორტიკალურ შესავალს წარმოადგენს. ენტორინალური ქერქის ნეირონები, “პერფორირებული გზის” საშუალებით გატარებულ ინფორმაციას დაკბილული ფასციის გრანულურ უჯრედებს გადასცემს. გრანულური უჯრედები თავის აქსონებს აგზავნიან CA3 ველში, სადაც ისინი პირამიდულ უჯრედებზე პროექცირდება. ამ აქსონებით შექმნილ გზას ხავსისებული ბოჭკოების სისტემას

უწოდებენ. CA3 ველში განთავსებული ნეირონების აქსონები ერთი მხრივ ჰიპოკამპს გარეთ, გამჭირვალე ძგიდის ლატერალური მიდამოსაკენ მიემართება, ხოლო მათი კოლატერალები შაფერის კოლატერალების სისტემას ქმნის და CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებზე პროეცირდება (სურათი 1). CA1 ველის პირამიდული უჯრედების აქსონები ერთი მხრივ ფოჩისა და თალის სისტემაში ერთიანდება და ამ გზით ქერქვეშა სტრუქტურებზე (გამჭირვალე ძგიდის ლატერალური მიდამო, მიმართული ბირთვები და წინა თალამუსი) პროეცირდება, ხოლო მეორე მხრივ, ენტორინალური ქერქის ნეირონებს უკავშირდება. ამ უკანასკნელით, ჰიპოკამპის შიგნით ნერვული წრე იკვრება. ჰიპოკამპი ახალი ქერქის თითქმის ყველა ასოციაციურ ველზე გავლენებს ენტორინალურ ქერქზე გავლით ახორციელებს. ჰიპოკამპის ქერქვეშა გამოსავალი გაერთიანებულია ფოჩისა და თალის სისტემაში. ამ სისტემაში გაერთიანებული ეფერენტული აქსონები ძირითადად, სუბიკულური კომპლექსიდან იღებს სათავეს. ჰიპოკამპის ქერქვეშა შესავალი გამჭირვალე ძგიდის მედიალურ მიდამოზე გაივლის და მასში გაერთიანებულია რაფეს ბირთვების სეროტონინერგული, ლურჯი ლაქას ნორადრენერგული და აგრეთვე, გამჭვირვალე ძგიდის მედიალური მიდამოს ქოლინერგული ნეირონების აქსონები. ამ აფერენტულ პროექციებში მოქმედი სამივე ნეირორეგულატორი მნიშვნელოვან გამააქტივებელ გავლენას ახდენს ჰიპოკამპურ ფორმაციაზე. ჰიპოკამპური ფორმაცია აფერენტებს ნუშისებრი კომპლექსიდანაც იღებს. ეს იმპულსაცია ჰიპოკამპურ ფორმაციას ენტორინალური ქერქის გავლით აღწევს. ასეთი აფერენტული და ეფერენტული კავშირების საშუალებით, ჰიპოკამპი, ერთი მხრივ, კომპლექსურ იმფორმაციას იღებს, ხოლო მეორეს მხრივ, ზემოქმედებას ახდენს კომპლექსური სურათებისა თუ თანმიმდევრულად განვითარებული მოვლენების შემადგენელი ცალკეული კომპონენტების დამახსოვრების უზრუნველსაყოფად მის მიღმა არსებულ ნერვულ წრეებზე.

ნათელია, რომ თუ ჰიპოკამპის აფერენტული კავშირები დაირღვევა, მასში ვერ შეაღწევს აღქმის პროცესში ჩამოყალიბებული, ცალკეულ ნერვულ წრეებს შორის დამყარებული კავშირების შესახებ ინფორმაცია, ხოლო ეფერენტული კავშირების დაზიანებისას, თუმცა იგი მიიღებს და „დამახსოვრებს“ ამ იმფორმაციას, მაგრამ ჰიპოკამპს მიღმა არსებულ ნერვულ წრეებს შორისი კავშირების გამყარება ვერ მოხერხდება. სწორედ ამით უნდა აიხსნას, თალის გადაჭრის შემდეგ, სივრცითი დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევა და მამილარული ბირთვების დაზიანებისას კორსაკოვის სინდრომის განვითარება. სხვა სიტყვებით, რადგან მამილარული ბირთვები ჰიპოკამპის ეფერენტული პროექციების სამიზნეს წარმოადგენს, მათი დაზიანებისას ჰიპოკამპის ფუნქციობის შედეგი, ნერვულ

წრებში შორისი კავშირების ფუნქციონირებაზე გავლენას ვერ ახდენს. მთლიანობაში, ჰიპოკამპში ჩაკეტილი ნერვული წრის სახით, აგზნების იმპულსების „რევერბერაციის“ ნერვული სუბსტრატის სახითაა წარმოდგენილი. ვარაუდობენ, რომ ამ ნერვულ წრეებში განვითარებული პლასტიკური ცვლილებების საშუალებით, „დეკლარაციული“ მეხსიერების ორგანიზაციისათვის აუცილებელი, იმ კონკრეტულ ანალიზატორებს შორისი კავშირების „დამახსოვრება“, ხდება, რომლებიც აღქმის პროცესში, ფრაგმენტებისაგან კომპლექსური სურათის ან მოვლენის შექმნას უზრუნველყოფს. შესაბამისად, ჰიპოკამპი მის მიღმა არსებული ნერვული კავშირების გამყარების ფუნქციას ასრულებს. ამასთან, იგი ერთმანეთთან კი არ აკავშირებს ქერქში იმ უბნებს, რომლებიც ცალკეული ფრაგმენტების დამახსოვრებას უზრუნველყოფს, არამედ მხოლოდ, მათ შორის აღქმის პროცესში ჩამოყალიბებული კავშირების დამყარებას ახდენს. აქედან გამომდინარე, საფეთქლის მედიალური მიდამოს სისტემა „დეკლარაციული“ მეხსიერების ორგანიზაციისათვის საჭიროა ხანგრძლივად, მაგრამ მხოლოდ განსაზღვრულ მომენტში. კომპლექსური მოვლენის ხანგრძლივად დამახსოვრებას კი, ქერქის იმ უბნების ნერვული წრეების სინაფსებში განვითარებული მოვლენები განსაზღვრავს, რომლებშიც აღქმული იმფორმაციის პირველადი დამუშავება ხდება (ნანიეშვილი 2003).



სურათი 1. ჰიპოკამპში საგიტალურ ჭრილში

2.2 ნანონაწილაკების მრავალფეროვნება და გამოყენება

თანამედროვე მეცნიერებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია მცირე ზომის (1-100ნმ-მდე) ნაწილაკების შესწავლა - გამოყენებას, რომელთაც ნანონაწილაკებს უწოდებენ. მათ მიმართ ყურადღების გაზრდა დაკავშირებულია იმ შესაძლებლობებთან, რომელთა გამოყენებითაც გაადვილდება დაავადებათა კვლევა და მკურნალობა. მცირე ზომა საშუალებას აძლევს ნანონაწილაკს გადალახოს ისეთი ბიოლოგიური ბარიერები, როგორცაა: სისხლძარღვთა კედლები და ჰემატოენცეფალური. აქედან გამომდინარე, მას შეუძლია ყველა ტიპის ქსოვილში შეღწევა. კვლევებმა ცხადყო, რომ უჯრედი მაქსიმალურად შთანთქავს ნანონაწილაკებს.

ნანონაწილაკები მრავალგვარია, მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია მაგნიტური ნანონაწილაკები, რადგან მათი მოძრაობის მართვა შესაძლებელია გარეგანი მაგნიტური ველის ზემოქმედებით. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ნანონაწილაკებს აქვთ უნარი დაიკავშირონ სხვადასხვა ნივთიერება და გადაადგილდნენ მასთან ერთად. უჯრედის მიერ ნანონაწილაკების შთანთქვა გაცილებით მაღალია, როდესაც მაგნიტური ველი მოქმედებს მათზე. აქედან გამომდინარე, *in-vivo* ცდებისთვის ყველაზე ხელსაყრელია მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება (Lu et al., 2007; Johnson et al., 2003).

ნანონაწილაკები უნიკალურნი არიან ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ტრანსპორტირებისთვის. აღნიშნული განპირობებულია მათი ზომით, რომელიც ბიოლოგიური სტრუქტურის ზომებს ემთხვევა. მცირე ზომის ყოველი ნაწილაკი ფლობს მხოლოდ ერთ მაგნიტურ დომენს და პარამაგნიტურ საკუთრებას. ხოლო დიდ მაგნიტურ ნაწილაკს აქვს მრავლობითი ფერომაგნიტური დომენი და განმეორებადი პარამაგნიტური დომენები (Lu et al., 2007). ძალა რომელიც მაგნიტურ ველს მბავს გარედან, მაგნიტურ ნაწილაკზე მერყეობს 10-12 ან 10-9 ნიუტონს შორის, ეს არის ძალის ის დონე, რომელიც აუცილებელია მაგნიტური ნანონაწილაკის უჯრედში შესაღწევად (Grass et al., 2006). მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება ხელსაყრელია ბიომედიცინაში მათი თვისებებიდან გამომდინარე: 1. მცირე ზომა. იგი არის უფრო პატარა ვიდრე უჯრედი (10-100მკმ), ვირუსი (20-450ნმ), ცილა (5-50 ნმ) ან გენი (2 ნმ სიგანე და 10-100ნმ სიგრძე); 2. ნანონაწილაკები არის მაგნიტური, რაც ნიშნავს, რომ შესაძლებელია მანიპულირება გარეგანი მაგნიტური ველის გრადიენტით. ეს მაგნიტური ველი ჩვეულებრივ შეღწევადია ადამიანის ქსოვილში, მისი საშუალებით შესაძლოა როგორც მათი, ასევე მასთან დაკავშირებული ნაერთების ტრანსპორტირება და დაკავშირება სხეულის კონკრეტულ უბანთან. ნანონაწილაკს შეუძლია იმოქმედოს როგორც ჰიპერთერმულმა აგენტმა, მიიტანოს ტოქსიკური ნივთიერება

თერმული ენერგიით სხეულის მონიშნულ ადგილზე, მაგალითად: სიმსივნესთან და ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის დროს გააძლიეროს თერმული აგენტი.

მაგნიტური ნანონაწილაკები შეიცავს მეტალის იონებს, ესენია: რკინა, კობალტი და ნიკელი. მედიცინაში უპირატესობა რკინის შემცველ მაგნიტურ ნანონაწილაკებს ენიჭებათ, რადგან ადამიანის ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს რკინის ჰომეოსტაზი, უჯრედულ დონეზე ხდება ჭარბი რკინის ელიმინაცია, აქედან გამომდინარე რკინა უფრო მეტად მისაღებია ორგანიზმისთვის და მას არ აქვს ტოქსიური გავლენა ორგანიზმზე ნიკელისა და კობალტისაგან განსხვავებით.

2.2.1 რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკები

დღესდღეობით რკინის ნანონაწილაკები ყველაზე კარგად შესწავლილი მაგნიტური ნანონაწილაკებია. როდესაც მიაღწიეს 128 ნმ-ზე მცირე ზომის რკინის ნანონაწილაკების დამზადებას (Grass et al., 2007), ისინი გახდნენ სუპერ პარამაგნიტურნი, რომელთაც აღმოაჩნდათ უნარი აგლომერაციის თავიდან აცილებისა, იქამდე სანამ დამტკიცდებოდა მათი მაგნიტური ქცევა გარეგანი მაგნიტური ველის ზემოქმედებისას. აღსანიშნავია ასევე, რომ გარეგანი მაგნიტური ველის გამორთვის შემდეგ, ნაწილაკების უკან დაბრუნება არ ხდება. როგორც არამაგნიტური ქანგის ნანონაწილაკების, ზედაპირი რკინის ნანონაწილაკებისაც ხშირად არის მოდიფიცირებული სილიკონის ან ფოსფორმჟავის დერივატებით, რაც მათ მატებს სტაბილიზაციას ხსნარში (Gnanaprakash et al., 2006). რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზი ხორციელდება რკინის მარილების ნალექიდან (Lu et al., 2007). ამჟამად მიმდინარეობს რკინის ოქსიდის მიკრო და ნანონაწილაკების სინთეზი სერიულად, რომელთაც გააჩნიათ ფუნქციონალური ჯგუფის ზედაპირი. ფუნქციონალური ჯგუფის ზედაპირის შერჩევა შესაძლოა და სწორედ ეს განაპირობებს ნაწილაკის ლიგანდთნ სპეციფიკურ დაკავშირებას. ძალზე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ რმნ-ის ზედაპირზე აბსორბირებული ცილოვანი ლიგანდი გადალახავს ჰიდროფობულ ბარიერს და ამასთანავე ინარჩუნებს თავის კონფორმაციას და უნარს რომ დაუკავშირდეს სამიზნე რეცეპტორს, ამოიცნოს რეცეპტორის ცილა-ლიგანდური დომენი.

2.2.2 მაგნიტური ნანონაწილაკი მეტალის გარსით

მაგნიტური ნანონაწილაკის მეტალის ბირთვი შესაძლოა დაიფაროს ჟანგის თხელი ფენით, ზედაპირები პოლიმერებით და ძვირფასი მეტალებით (Grass et al., 2006). ჟანგბადიან გარემოში CO ნანონაწილაკები ფორმირდებიან ანტი-ფერომაგნიტური COO შრეებით ზედაპირზე. ამჟამად მიმდინარეობს კვლევები სინთეზური და შეცვლილი ეფექტების ტენდენციის ამ CO ბირთვის COO გარსით ნანონაწილაკების ოქროს გარსით დაფარვის შესასწავლად (Gnanaprakash et al., 2007). ნანონაწილაკები მაგნიტური გულით შეიცავენ ერთ-ერთს - რკინას ან კობალტს. რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების უპირატესობები ელემენტალურ ნანონაწილაკთან შედარებით შემდეგია:

- მაღალი მაგნიტიზმი;
- მაღალი სტაბილურობა მჟავაში, ტუტეში და ორგანულ გამხსნელში.

2.2.3 მშრალი მაგნიტური ნაწილაკები

მშრალი მაგნიტური ნანონაწილაკები, რომელიც წარმოდგენილია ფხვნილის სახით სხვადასხვა ფერისაა: წითელი, შავი, ნაცრისფერი, ყვითელი და სხვა. შესაძლოა მაღალი დონის ნაწილაკების დათვალიერება, შედარება და შერჩევა. აგრეთვე მნიშვნელოვანია მათი ზომა. მშრალი მაგნიტური ნანონაწილაკების ზომა მერყეობს ფართო დიაპაზონში. მაღალი ხარისხის ნანონაწილაკი არის 50 ნანომეტრის, სამჯერ უფრო პატარა და 20 ჯერ უფრო მსუბუქია, ვიდრე უხეში დაუმუშავებელი ნაწილაკი (150ნმ). ეს მათ ანიჭებს უფრო მეტ მგრძობელობას მცირე ძალის მაგნიტური ველების მიმართ.

2.2.4 თხევადი მაგნიტური ნანონაწილაკები

მაგნიტური ნანონაწილაკები იწარმოება აგრეთვე ხსნარის სახით. ხსნარი შეიძლება იყოს წყალი ან ზეთი. კვლევებმა აჩვენა, რომ ხსნარის სახით ნანონაწილაკები მეტად მგრძობიარენი არიან, ვიდრე მშრალი ნანონაწილაკები, რადგან ხსნარი უზრუნველყოფს ნაწილაკების უფრო მეტ მოძრაობას და შესაძლებელს ხდის უფრო მცირე ნაწილაკების გამოყენებას ადვილად ადსორბირებისთვის, რედუცირებისა და ელიმინაციისთვის. თხევადი

ნანონაწილაკები აგრეთვე ხელსაყრელია დიდ სივრცეში ნანონაწილაკების თანაბრად გადანაწილებისთვის. თხევადი ნანონაწილაკების გამოყენებით მიღებული შედეგები რამდენადმე განსხვავებულია მშრალი ფხვნილოვანი ნანონაწილაკების გამოყენებით მიღებული შედეგებისგან. პირველი არის ის, რომ ორივეს ხილვა და ფლუორესცენცია შესაძლებელია. მეტად ფლუორესცენციული ნაწილაკი ფერომაგნიტური რკინის ოქსიდია, რომელიც არის შავი ან ყავისფერი ფერის. ფლუორესცენციული ნაწილაკი დაფარულია პიგმენტით, რომელიც ანათებს ულტრაიისფერი სინათლის ზემოქმედებისას. ნაწილაკი, რომელიც მწვანე-ყვითლად ფლუორესცენცირებს, არის ყველაზე გავრცელებული, გადასატანად უპირატესია თვალისთვის, მაგრამ სხვა ფლუორესცენციული ფერები მეტად ხელსაყრელია. თხევად მეთოდში გამოყენებული ნაწილაკები ტიპურად 10ნმ და უფრო პატარაა, სინთეზირებული რკინის ოქსიდის ნაწილაკი 0,1 ნმ-ია. მისი მცირე ზომა არაა სასარგებლო, რადგან ის ხსნარში წარმოქმნის ნალექს. თუმცა, ჯამში მათი სუსტი მაგნეტიზმით, რკინის ოქსიდის ნაწილაკები წარმოქმნიან ძირითადად კლასტერებს სუსპენზიის გარეთ და არა ცალკეულ ნაწილაკებს. ეს საშუალებას გვაძლევს ადვილად დავინახოთ და ვაკონტროლოთ მასალის კონცენტრაცია.

2.2.5 მაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზი

კო-პრეციპიტაცია არის მარტივი და მოსახერხებელი გზა, რათა განხორციელდეს რკინის ოქსიდების (ან Fe_2O_3 ან $\gamma-Fe_2O_3$) სინთეზი, წყალში ხსნადი მარილების ხსნართან ინერტული ატმოსფეროს პირობებში ოთახის ტემპერატურაზე ან უფრო მაღალ ტემპერატურაზე. ზომა, ფორმა და შემადგენლობა მაგნიტური ნანონაწილაკების, მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული გამოყენებული მარილის ტიპზე (მაგ. ქლორიდები, სულფატები, ნიტრატები), Fe^{2+}/Fe^{3+} -ის თანაფარდობაზე, რეაქციის ტემპერატურაზე, pH -ის მაჩვენებელსა და იონურ ძალაზე, ასევე შერევის სიჩქარეზე საბაზისო ხსნართან. კო-პრეციპიტაციური მიდგომა გამოიყენება უფრო ინტენსიურად, რათა განხორციელდეს ნანონაწილაკების კონტროლირებადი ზომების და მაგნიტური თვისებების წარმოება (Smith et al., 2006; Athanassiou et al., 2010).

2.2.6 მაგნიტური ნაწილაკებით უჯრედების სასიგნალო გზების აქტივაცია

ზოგადად, ფიზიკურმა ძალამ შესაძლოა იმოქმედოს როგორც რეგულატორულმა სიგნალმა (პარალელს ავლებენ ენდოკრინულ სისტემასთან). ძალამ, ისე როგორც ჰორმონებმა ან ზრდის ფაქტორებმა, შესაძლოა გავლენა იქონიოს და მიმართულება მისცეს უჯრედების განვითარებასა და ფუნქციონირებას, მის გენების ექსპრესიაში ცვლილებების შეტანის გზით. პროცესი იწყება მექანორეცეპტორებით, რომელსაც მოყვება პროტეინკინაზას ან ფოსფატაზას აქტივაცია უჯრედშიდა არეში. ზოგადად, სიგნალი გულისხმობს ტრანსკრიპციის ფაქტორების აქტივაციას, რომლებიც არეგულირებენ სამიზნე გენების ექსპრესიას. მუტაციები უჯრედგარე სიგნალინგში, ასევე მუტაციები მექანოტრანსდუქციურ გზებში იწვევს შეცდომებს სიგნალის ინტერპრეტაციაში. აღსანიშნავია, რომ მექანოტრანსდუქციური ცვლილებები ყოველთვის უჯრედშიგნით არ ვლინდება. ფიზიკურმა ძალამ შესაძლოა გააქტიუროს გზა, რომელიც იწვევს უჯრედული ფუნქციების აქტივაციას, როგორცაა მიგრაცია, კონტრაქცია, ან სეკრეცია. არაერთი დაკვირვებით დადგინდა, რომ მექანიზმი იმისა თუ როგორ ახორციელებს ფიზიკური ძალა ბიოქიმიურ ცვლილებებს, ბოლომდე ცნობილი არ არის. თუმცა, აღსანიშნავია რომ შეუძლია რეცეპტორის კომფორმაციის ცვლილებაც.

მაგნიტურ ნაწილაკებს შეუძლიათ გადალახონ ბარიერები, ცალსახად სხვა ტექნიკის გამოყენებით, რომელიც განსხვავდება უკვე შესწავლილისგან. ნაწილაკები გვთავაზობენ მეტ კონტროლს, იმ თვალსაზრისით რომ მათი გამოყენებით მარტივია ძალის კონტროლი, მიმართულების კონტროლი. ლიგანდი განთავსდება „მძივის“ ზედაპირზე, ამ დროს იზღუდება ლიგანდის დაკავშირება სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორთან, რაც გამორიცხავს პარალელურად სხვადასხვა სასიგნალო გზის ჩართვას. მაგნიტურ ველში ნაწილაკი იწყებს ბრუნვით მოძრაობას, ველი კი აძლევს მიმართულებას და ამგვარად ნაწილაკი აღმოჩნდება უჯრედის ზედაპირზე. ნაწილაკის ფიზიკური ბუნებიდან გამომდინარე, ის არ ხასიათდება ლიგანდ-რეცეპტორული კავშირებით, სწორედ ეს ბრუნვითი მოძრაობა უზრუნველყოფს უჯრედულ რეცეპტორთან დამაკავშირებელი ძალის წარმოქმნას. ეს ძალა შეიძლება იყოს მაღალსიხშიროვანი, რომლის მოდულირება შესაძლებელია ელექტრომაგნიტური კოეფიციენტებით, რომელიც წარმოქმნის ველს და ახორციელებს ზემოქმედებას უჯრედზე (Ajay et al., 2015).

2.2.7. მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება

2.2.7.1. ჰიპერთერმია (გაცხელება/გადახურება)

ტემპერატურის ზრდა ლოკალურად (ჩვეულებრივ 43 გრადუსამდე) შეიძლება იქნას გამოყენებული შერჩევითად ავთვისებიანი უჯრედების დანგრევისათვის. ასეთ მიდგომას ეწოდება ჰიპერთერმია. მკურნალობის ეს მეთოდი შესაძლოა ეფექტური აღმოჩნდეს მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენებისას. ამ იდეის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ მაგნიტურ მასალას შეუძლია გაცხელდეს მაგნიტური ველის გავლენით. გაცხელების მექანიზმი ფერომაგნიტური მასალისთვის მოიცავს გარკვეულ შუალედებს. სუპერმაგნიტური ნაწილაკების შემთხვევაში გათბობა შეიძლება მოხდეს თავად ნაწილაკების ბრუნვით ან ბრუნვით, რომელიც განპირობებული იქნება ატომის მაგნიტური თვისებებით.

შესწავლილია მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება ჰიპერთერმიაში, ჩვენ შეგვიძლია მიზანმიმართულად დავუკავშიროთ ნანონაწილაკი სამიზნე რეგიონს და შემდეგ ავწიოთ მისი ტემპერატურა გარეგანი მაგნიტური ველის ზემოქმედებით. უმეტესად ჰიპერთერმული შეყვანისთვის გამოიყენება რკინის ოქსიდის მაგნიტური ნანონაწილაკები. მაგნიტური ჰიპერთერმია ეყრდნობა ფერო ან სუპერპარამაგნიტური ნაწილაკების დანერგვას სიმსივნურ ქსოვილში. მაგნიტური ველის ზემოქმედების ქვეშ, მაგნიტური ენერჯია გარდაიქმნება თერმულ ენერჯიად, რომელიც ანადგურებს სიმსივნურ ქსოვილს. სიმსივნე-სპეციფიკური დამჭერი აგენტები უნდა შეიცავდნენ ანტისხეულებს, ჰორმონებს და სხვა ეგზო- და ენდოგენურ ნივთიერებებს.

2.2.7.2 წამლის მიწოდება

წამლის მიწოდების ინოვაციური მიდგომა გულისხმობს ლაბილური და აქტიური ინგრედიენტების დაცვას, წამლის ზუსტ კონტროლს და არასამიზნე საიტების მინიმუმამდე დაყვანას. ძირითადი უპირატესობა ფერომაგნიტური მასალების და მაგნეტიტის არის ის, რომ შესაძლებელია „in vivo” აპლიკაციის განხორციელება. სხვა მასალებმა, როგორცაა კობალტი და ნიკელი, შეიძლება გამოიწვიონ ქანგვითი სტრესი ან გრძელვადიანი ცვლილებები ფერმენტულ კინეტიკაში. აქედან გამომდინარე, მათი გამოყენება უნდა იქნეს შეზღუდული ბიომედიცინური აპლიკაციებისას. მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება, როგორც წამლის გადამტანების, მიზნობრივ თერაპიაში იძლევა დიდ შესაძლებლობებს

სიმსივნის მკურნალობისას. მსგავსი მიდგომის შმთხვევაში მცირდება გვერდითი ეფექტების გამოვლენა ქიმიოთერაპიისას. მიზნობრივი თერაპიის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ მაგნიტის საშუალებით სხეულის კონკრეტულ ნაწილში შესაძლებელია განხორციელდეს შეყვანილი წამლის აკუმულირება. 1978 წელს, პირველად გამოიყენეს მაგნიტური ნაწილაკები ამ მიზნით.

დროზე დამოკიდებული გადატანა ფეროფლუიდების, როგორც მიტოქსანტების გადამტანების, უკვე გამოკვლეულია. ნანონაწილაკების მარკირება განახორციელეს რადიოაქტიური იზოტოპით - ^{59}Fe (Grass et al., 2006). ამასთან, ელექტრონულ მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ ფეროფლუიდები აკუმულირდა არამხოლოდ სიმსივნურ ქსოვილში, არამედ თითოეულ სიმსივნურ უჯრედებშიც.

ცოტა ხნის წინ, გამოქვეყნდა კვლევა, რომელიც იუწყება რომ პირველად განხორციელდა მიზნობრივი თერაპია აეროზოლით. აეროზოლის წვეთები შეიცავდა სუპერ პარამაგნიტური რკინის ოქსიდის ნანონაწილაკებს რომელიც კომბინირებული იყო მიზანმიმართულ მაგნიტურ ველთან (Gnanaprakash et al., 2006). სტანდარტული თერაპია ციტოტოქსიკური წამლებით, გულისხმობს წამლის მაღალ კონცენტრაციას, ეს კი ნაწილობრივ სირთულესთან ასოცირდება ფილტვის სიმსივნის დროს (Gnanaprakash et al., 2007). ამ თვალსაზრისით, სასურველია წამლის მიზანმიმართული აკუმულირება სასურველ ლოკაციაზე, გვერდითი, არასასურველი ეფექტების ასარიდებლად. *in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ მაგნიტური აეროზოლის ტრანსპორტი და დეპონირება განხორციელდა (Ayyappan et al., 2009).

ბოლო კლინიკური კვლევებიდან ჩანს, რომ რკინის ნანონაწილაკების გამოყენებისას იზრდება ენდოთელური უჯრედების გამტარიანობა, რომელსაც ჟანგვითი სტრესი განაპირობებს. ეს ფენომენი გვთავაზობს მომხიბვლელ შესაძლებლობას კონკრეტული სიმსივნის მკურნალობისას.

2.3. ფლავონოიდები

ნეიროდეგენერაციულ დარღვევათა წინააღმდეგ ეფექტური საშუალებების კვლევამ გამოავლინა ფლავონოიდების - მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტების ნეიროპროტექტორული ბუნება. კვების რაციონში არსებული ფლავონოიდები, გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, რაც განპირობებულია მათი ლიპოფილურობით ასევე მათი ურთიერთობით, სპეციფიურ გადამტან მოლეკულებთან. ასეთ მოლეკულას წარმოადგენს მაგალითად P-გლუკოპროტეინი (Lin, Yamazaki, 2003). ცხოველებზე ჩატარებულმა

ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ვენაში შეყვანილი ფლავონოიდები აღწევს თავის ტვინს (Peng et al., 1998). უკანასკნელი ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით (Vauzour et al., 2008) ფლავონოიდები თავის ტვინში ნეიროპროტექტორული მოქმედების ფართო სპექტრს ავლენენ. ისინი ეფექტურად იცავენ ნეირონებს ტოქსინებით გამოწვეული დაზიანებისაგან, თრგუნავენ ტვინში მიმდინარე ანთებით პროცესებს და დადებითად მოქმედებენ მეხსიერებისა და დასწავლის ზოგად კოგნიტურ პროცესებზე (Maher et al., 2000). ფლავონოიდებს აქვთ უნარი შებოჭონ რეაქტიული ჟანგბადი და აზოტის ნაერთები, შემაკავებლად იმოქმედონ არაქიდონის მჟავის კასკადურ ციკლზე და აზოტის ოქსიდის სინთეზზე (da Silva, 1998; Rice-Evans, 2001).

ქვერცეტინი არის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერება, რომელსაც ანტიოქსიდანტური აქტივობის გამო ფართოდ გამოიყენებენ მცენარეულ მედიცინასა და ტრადიციულ ჩინურ მედიცინაში. ბოლო წლებში ქვერცეტინის ანტიოქსიდანტური აქტივობა კარგად იქნა შესწავლილი, მათ შორის მისი გავლენა გლუტათიონზე (GSH), ფერმენტულ აქტივობაზე, ტრანსდუქციის სასიგნალო გზაზე და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებზე (ROS), რომელიც გამოწვეულია ტოქსიკოლოგიური და გარემო ფაქტორებით. ქიმიური კვლევები ქვერცეტინზე ძირითადად ფოკუსირებულია მის ანტიოქსიდანტურ აქტივობაზე, მეტალის იონებთან და სხვა მოლეკულბთან კომპლექტზე.

ქვერცეტინი მიეკუთვნება პოლიფენოლურ ფლავინოიდებს (Rauf et al., 2018). ის უხვად არის წარმოდგენილი კომბოსტოში, ხახვში, ცირცელში, ვაშლში, წითელ ყურძენში (Almeida et al., 2018; Anand et al., 2016), ბროკოლში და ალუბალში, ასევე ჩაისა და წითელ ღვინოში. თანამედროვე სწავლება გვაჩვენებს, რომ ქვერცეტი არის პრევენციის საშუალება სხვადასხვა დაავადებებისა, როგორც არის ოსტეოპოროზი, კიბო, სიმსივნე, ფილტვების და გულსისხლძარღვთა დაავადებები. ქვერცეტინის ანტიოქსიდანტური ეფექტი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს დაავადებების მკურნალობასა და პრევენციაში (Boots et al., 2008). უფრო მეტიც, იმის გამო რომ მას აქვს მაღალი ხსნადობა და ბიოთავსებადობა, აგრეთვე ძლიერი ანტიოქსიდანტური აქტივობა, იგი კომბინირებული ფორმით, ახალ პრეპარატებთან გამოიყენება ადამიანის ჯანმრთელობაზე ზრუნვისთვის (Xie et al 2019 ; Anandam et al., 2014).

2.3.1 ქვერცეტილის გავლენა ფერმენტულ აქტივობაზე

ქვერცეტილის მოლეკულაში OH ჯგუფი ფენოლის რგოლის გვერდით, დაკავშირებულია მნიშვნელოვან ამინომჟავას ნაშთებთან. ამგვარად მას აქვს ძლიერი ინჰიბიტორული ეფექტები ფერმენტ - აცეტილქოლინესთერაზას (AChE) და ბუტირილქოლინესთერაზაზე (BChE). ეს უკანასკნელი დაკავშირებული არიან ჟანგვით თვისებებთან (Ademosun et al., 2016). ქვერცეტინი ამცირებს მანგანუმით გამოწვეულ ანტიოქსიდანტურ ფერმენტულ აქტივობას, ზრდის აცეტილქოლინესთერაზას აქტივობას, უზრუნველყოფს ჰიდროგენპეროქსიდაზას გენერაციას და ლიპიდური პეროქსიდაციის დონეს თავვებში.

ცხოველებში რომელთაც აღენიშნებათ იშემიური დაზიანება, ქვერცეტინი აძლიერებს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ექსპრესიის დონეს, ისეთების როგორცაა Cu/Zn SOD, Mn SOD, კატალაზა (CAT) და გლუტათიონ პეროქსიდაზა, ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ის მნიშვნელოვნად იცავს ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებს დაზიანებისგან. ამგვარად, ქვერცეტინი შესაძლოა იყოს ნეიროპროტექტორული თვისებების მქონე იშემიების დროს (Chen et al., 2017). ამასთან, მეტაბოლურად ყველაზე აქტიური ქსოვილი ორგანიზმში - ძვალი განიცდის მუდმივ და რთულ ცვლილებებს მთელი ცხოვრების მანძილზე. კერძოდ, ოსტეობლასტები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს ამ ციკლში. ოსტეობლასტების ძირითადი ფუნქციაა წარმოქმნან ახალი ძვლოვანი უჯრედები და ხელი შეუწყონ ძვლოვანი სტრუქტურის ჩამოყალიბებას. ოსტეობლასტების დაზიანებამ შესაძლოა განაპირობოს სხვადასხვა დისფუნქცია. მწვევლებში დაბალია ძვლოვანი მასა და მისი სტაბილურობა. ცნობილი გახდა, რომ ქვერცეტინს შესწევს უნარი ხელი შეუწყოს მოტეხილობის შეხორცებას მწვევლებში, თავისუფალი რადიკალების მოშორებით, ასევე ჰემო-ოქსიგენაზას და სუპეროქსიდის მუტაზას ექსპრესიის გაძლიერებას, რომელნიც იცავენ ოსტეობლასტებს (Braun et al., 2011).

ქვერცეტინი წმენდს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეულ, ლიპოპოლისაქარიდებით ინდუცირებულ ენდოტოქსემიისას ქსოვილს, რაც მნიშვნელოვანია გულის დაზიანების თავიდან ასაცილებლად. ლიპოპოლისაქარიდები (LPS) უზრუნველყოფენ ჰისტოპათოლოგიურ და ბიოქიმიურ დაზიანებებს მიოკარდიუმის ენდოტოქსემიურ მოდელში. თავგების ექსპერიმენტალურ მოდელში შეჰყავდათ ლიპოპოლისაქარიდები, რამაც აჩვენა მნიშვნელოვანი ზრდა მალონალდეჰიდის (MDA) დონისა და შემცირდა SOD და CAT -ის აქტივობა გულის ქსოვილში. ამის საპირისპიროდ, ქვერცეტინის შეყვანისას გაიზარდა SOD-ის და CAT-ის დონე და შემცირდა

მალონალდეჰიდის დონე, რომელიც გაიზარდა ლიპოპოლისაქარიდების შეყვანისას, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ქვერცეტინი მნიშვნელოვნად აძლიერებს ანტიოქსიდანტური თავდაცვითი სისტემის მოქმედებას (Akkoyun et al., 2016).

2.3.2 ქვერცეტინის გავლენა სასიგნალო ტრანსდუქციის გზაზე

სასიგნალო ტრანსდუქციის გზაზე ქვერცეტინი ავლენს შემდეგ ეფექტებს: აქტივაცია, ინჰიბირება, აფრეგულაცია ან დაუნრეგულაცია. ამ გზით ქვერცეტინს შეუძლია გააუმჯობესოს სხეულის ანტიოქსიდანტური მდგომარეობა და აღადგინოს დაზიანება, მაგალითად ზურგის ტვინის დაზიანება, ათეროსკლეროზი, ტყვიით ან კადმიუმით მოწამვლა. ტრანსდუქციის სასიგნალო გზაზე ზეგავლენა გამოიხატება შემდეგში: ქვერცეტინი მოდულირებას ახდენს ფერმენტის ან ანტიოქსიდანტური სუბსტრატზე რათა გაიზარდოს ანტიოქსიდანტური თვისებები, რითაც ხორციელდება პრევენცია დაავადების განვითარების. სწავლებამ გვაჩვენა, რომ დაცვითი მექანიზმი ქვერცეტინის ზურგის ტვინის ძლიერი დაზიანებისას განპირობებულია მისი ინჰიბიტორული გავლენით p38 MARK/INOS სასიგნალო გზაზე, ასევე დაუნრეგულაცია MDA დონის და აფრეგულაცია SOD ის აქტივობის ხელსუწყობს ანტიოქსიდანტურ აქტივობას (Song et al., 2013). აღმოჩენილია რომ ფსორიაზისას ქვერცეტინი ახდენს დაზიანების აღდენას NIK და NF- κ B ექსპრესიის დაუნრეგულაციით ასევე IKK და ReLB-ით, და TRAF3 -ის აფრეგულაციით. ის ასევე ზრდის აქტივობას GSH, CAT და SOD-ის, ამცირებს MDA -ს დონეს კანის უჯრედებში (Chen et al., 2017). სასიგნალო გზებს არეგულირებს რამდენიმე ფერმენტი რომელნიც ზრდიან ანტიოქსიდანტურ აქტივობას, რაც ერთერთი ჟანგვითი სტრესისგან დაცვაა. ქვერცეტინი შეცვლის oxLDL-აინდუცირებას შემცირებას AMPKს აქტივაციის და oxLDL აინდუცირებას მომატებას NADPH ოქსიდაზას ექსპრესიის, აქედან გამომდინარე შენარჩუნდება AKT/eNOS ფუნქცია და ითრგუნება NF- κ B სიგნალის ტრანსდუქცია (Hung et al., 2015). უფრო მეტიც მას შეუძლია დაეხმაროს ჟანგვას ან გაზარდოს ანტიოქსიდანტური ფუნქცია, სასიგნალო გზის მოდულაციით. მაგალითისთვის ქვერცეტინი აკონტროლებს ათეროსკლეროზის განვითარებას ფრუქტოზის შემცველობით კვების რაციონში, ROS-ინჰიბირებით და იზრდება PI3K/AKT. ის აგრეთვე ხელს უწყობს ფუნქციის აღდგენას ტვინის იშემიის შემდეგ ანტიოქსიდანტური სიგნალის ტრანსდუქციის ხელშეწყობით, იზრდება რეზისტენტობა აპოპტოზისადმი და ტრანსფორმირებადი TGF β -2/PI3K/AKT გზა (Lu et al., 2017 ; Du et al., 2017). ადამიანში ქვერცეტინს აგრეთვე შეუძლია პრევენცია, მკურნალობა დაავადებების ან

მოწამვლის, სასიგნალო ტრანსდუქციის გზის მეშვეობით, რასაც ახორციელებს ანტიოქსიდანტური თვისებების გაზრდით.

2.3.3 ქვერცეტილის ანტიოქსიდანტური აქტივობა in vivo

ქვერცეტილი ზრდის ორგანიზმის ანტიოქსიდანტურ უნარს, გლუტათიონის დონის რეგულირების გზით, როცა ორგანიზმში წარმოიქმნება ჟანგბადის აქტიური ფორმები (ROS), მაშინ სუპეროქსიდის მუტაზა „ატყვევებს“ O_2^- ს და იყენებს გლუტათიონს, როგორც წყალბადის დონორს. ცხოველური და უჯრედული კვლევები ცხადყოფს, რომ ქვერცეტილის შეყვანა ორგანიზმში, თირკმლის იმემიისას ზრდის გლუტათიონის დონეს და ამგვარად ანტიოქსიდანტურ ეფექტებს (Kinaci et al., 2012). როცა ქვერცეტილი შეგვყავს დიდი დოზით, იგი მოქმედებს გლუტათიონის დონეზე, H_2O_2 გარდაიქმნება წყლად (H_2O), გლუტათიონი იჟანგება და გარდაიქმნება GSSG (დაჟანგული გლუტათიონის დისულფიდად). გლუტათიონ რედუქტაზა აკატალიზებს GSSG-ის შემცირებას ღვიძლში, სისხლის წითელ უჯრედებში და გლუტათიონის წარმოქმნას. ამგვარად ზემოქმედებს გლუტათიონის დინამიურ ბალანსზე.

სხვადასხვა კვლევებით დგინდება, რომ ქვერცეტილი ჟანგვითი სტრესის დროს ანტიოქსიდანტური დონეების რეგულირების საშუალებით იცავს ტვინს, ნეირონებს და სხვა უჯრედებს დაზიანებისაგან (Kale et al., 2018; Veith et al., 2017). არსებობს მტკიცებულებები რომელიც ცხადყოფს ქვერცეტილის ნეიროპროტექტორულ ბუნებას (Ossola et al., 2009). In vivo კვლევებით გამოვლინდა, რომ ქვერცეტილს შეუძლია ნეიროპროტექტორული ეფექტის შექმნა და ოქსიდაციური სტრესის ანტაგონისტურად მოქმედება. მაგალითისთვის ქვერცეტილის ორალურად მიღებამ (0,5 მგ/კგ-ზე) მღრნელებში განაპირობა მათი დაცვა ნეიროტოქსინისაგან, რომელიც იწვევდა სხვადასხვა სახის ინსულტს (Ishisaka et al., 2011; Das et al., 2008). მას აქვს ასევე ნეიროპროტექტორული გავლენა ინტრაცერებრალური ჰემორაგიის დროს თავებში. ქვერცეტილი აგრეთვე აუმჯობესებს კოგნიტურ უნარებს ალცაიმერის დაავადების დროს (Sabogal-Guáqueta et al., 2015).

იმის გამო რომ ქვერცეტილი წყალში ცუდად ხსნადია და დაბალიამისი ბიოშელწევადობა, შეიქმნა მოდიფიცირებული სტრუქტურა, გაზრდილი წყალში ხსნადობით და ბიოშელწევადობით. ამგვარად გაიზარდა მისი ანტიოქსიდანტური აქტივობა (Chen et al., 2005).

ქვერცეტილის მოდიფიკაციის პროცესში გამოყოფილია ორი ტიპი: სახელდობრ ქვერცეტილის დერივაცია და რეკომბინაცია სხვა აქტიურ ჯგუფთან. დერივაციის

საშუალებით ქვერცეტილის სტრუქტურა იცვლება და უმჯობესდება მისი ხსნადობა, ხოლო რეკომბინაციით ერთდროულად მოქმედების ეფექტი განპირობებულია აქტიური ჯგუფის და ქვერცეტილის თვისებებით. ბიოლოგიური აქტივობა და ფარმაკოლოგიური მოქმედება ქვერცეტილის მნიშვნელოვანად მატულობს კომპლექსის ფორმირების შემდგომ, რამდენიმე მეტალთან ან იონურ კომპლექსთან. შესაბამისად ბევრი მკვლევარი ცდილობდა გაუმჯობესებინა ქვერცეტილის ფორმირების მეთოდი, მისი ანტიოქსიდანტური აქტივობის გაუმჯობესებისთვის.

2.3.4 ქვერცეტილის კომპლექსი მეტალებთან და სხვა მოლეკულებთან

მეტალის იონთან კომპლექსში მყოფი ქვერცეტილის ანტიოქსიდანტური თვისებები უმჯობესდება, რაც მას საშუალებას აძლევს უფრო მარტივად დაჟანგოს თვისუფალი რადიკალები, სხვა ფლავონოიდებთან შედარებით მისი გამწმენდი უნარი ძლიერდება, როდესაც კომბინირებულია შემდეგ მეტალებთან: ვანადიუმი (Roy et al., 2018), სპილენძი, მაგნეზიუმი (Ghosh et al., 2015), რკინა, რუთენიუმი (Roy et al., 2018), კობალტი და კადმიუმი (Song et al., 2013). ქვერცეტილის კომპლექსის ანტიოქსიდანტური აქტივობა არის მნიშვნელოვნად მაღალი, ვიდრე სუფთა ქვერცეტილის. უფრო მეტად ეს კომპლექსი გამოიყენება მედიცინაში. ვანადიუმის და ქვერცეტილის კომპლექსი ასუსტებს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეს p53 და AKT/mTOR რეგულაციით და უჯრედული პროლიფერაციის დაუნრეგულაციასთან ერთად იზრდება აპოპტოზის შემთხვევები. რუთენიუმ-ქვერცეტილის კომპლექსი აინდუცირებს აპოპტოზს სიმსივნური უჯრედების კოლონიაში p53 ის საშუალებით და ამაღლებს ანტიანგიოგენურ აქტივობას სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის ინჰიბირებით. თუმცა როდესაც ქვერცეტილი არის კომბინირებული ტყვიის (Ravichandran et al., 2014) და ტერბიუმის (Mehta et al., 2017) მეტალთან, მისი თავისუფალი რადიკალებისგან გაწმენდისა და ანტიოქსიდანტური აქტივობის უნარი შემცირებულია.

ქვერცეტილი არ ზრდის აქტივობას SOD, CAT, GSH-PX ARPE-19 უჯრედებში H_2O_2 ით და არაეფექტურად ამცირებს რაოდენობას ROS და MDA APRE-19 უჯრედებში. თუმცა ქვერცეტილი-ფოსფოლიპიდის კომპლექსი მნიშვნელოვნად ზრდის აქტივობას ფერმენტისა და მნიშვნელოვნად ამცირებს ROS და MDA დონეს. ეს მონაცემები გვაჩვენებს რომ ანტიოქსიდანტური აქტივობა ქვერცეტილი-ფოსფოლიპიდური კომპლექსის არის შედარებით უფრო მაღალი, ვიდრე სუფთა ქვერცეტილისა. წყალში ცუდი ხსნადობა ქვერცეტილის

ზღუდავს მის გამოყენებას. ამიტომ ქვერცეტინ-ფოსფორიპირდურმა კომპლექსმა გააუმჯობესა მისი ხსნადობა წყალში. რაც ზრდის მის ადსორბციას, კუჭნაწლავის ტრაქტის გავლით და ბიოშელწევადობას (Singh et al., 2012; Xu et al., 2016). ქვერცეტინის ბიოშელწევადობა აგრეთვე იზრდება სტრუქტურული მოდიფიკაციით, გლუკოზიდ-სულფატთან შერწყმისას. გამოკვლევებმა ცხადყო რომ ქვერცეტინის ორალურად შეყვანის შემდეგ 93,3% მეტაბოლიზირდება ნაწლავების საშუალებით, ხოლო მხოლოდ 3,1% მეტაბოლიზირდება ღვიძლში. განსხვავებული ვითარებაა როდესაც მისი სტრუქტურა მოდიფიცირებულია გლიკოზიდ-სულფატთან შერწყმით. მეტაბოლიტები და მასთან დაკავშირებული ნაწილაკები რეცირკულირებენ ნაწლავსა და ღვიძლში. აღნიშნული წარმოადგენს ინდიკატორს თავისუფალი ქვერცეტინის ბიოშელწევადობის გაუმჯობესებისა კორპორაციის შექმნის შემთხვევაში, რომელიც მომავალში გაზრდის ანტიოქსიდანტურ აქტივობას ქვერცეტინისა.

რამოდენიმე იონური კომპლექსი როგორცაა გლუკან-ქვერცეტინის შერწყმა (Oliver et al., 2018), კალციუმფოსფატ-ქვერცეტინი ნანოკოპლექსი (Patra et al., 2017) და ქვერცეტინ-გერმანიუმის ნანონაწილაკები (Guo et al., 2014), მათ აქვთ უფრო მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა ვიდრე თავისუფალ ქვერცეტინს.

2.3.5 ქვერცეტინის გავლენა სიმსივნეზე

ქვერცეტინის გავლენა აღმოჩენილია ეპითელური და ინტერლობულარული ქსოვილის ავთვისებიან სიმსივნეებზე.

ქვერცეტინი გამოიყენება კიბოს პრევენციისთვის, ის ახდენს პრევენციას სხვადასხვა სახეობების სიმსივნეების: ფილტვის, პროსტატის, ღვიძლის, მკერდის, მსხვილი ნაწლავის და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეების. მისი ანტისიმსივნური თვისებების შუამავლობით ირთვება სხვადასხვა მექანიზმები, უჯრედის სასიგნალო გზები და ფერმენტული აქტივობა, რომ დაინჰიბირდეს კარცეროგენი.

ცნობილია, რომ ROS ხელს უწყობს სიმსივნის გენეზისს. ძუძუმწოვრების უჯრედებისათვის პროტეინ კინაზა C წარმოადგენს რეგულატორს, უჯრედების ზრდასა და დიფერენცირებაში. მისი აქტივობა ნაწილობრივ დამოკიდებულია ROS-ის სიგნალზე. პროტეინკინაზა C აინჰიბირებს უჯრედების პროლიფერაციას, ახანგრძლივებს და აინდუცირებს აპოპტოზს სიმსივნურ უჯრედებსში. ქვერცეტინი თავიდან ირიდებს

სიმსივნის განვითარებას P53-ის აპრეგულაციით, რომელიც არის საუკეთესო საერთო ინაქტივატორი სიმსივნის სუპრესორი. ის ზრდის ექსპრესიას BAX-ის, რთავს P53 -ს და აღებს პრო-აპოპტოზურ გენს HepG2 უჯრედებში (Maurya and Vinayak 2015).

ქვერცეტინი შეიძლება გამოყენებულ იქნას, მიზანმიმართულ სასიგნალო მოლეკულად პროსტატის სიმსივნის დროს (Sharmila et al., 2014). ასევე დადასტურებულია, რომ ცხოველებში რომელთაც აქვთ პროსტატის სიმსივნე, ქვერცეტინით მკურნალობის დროს აღინიშნება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების და აპოპტოზის ცილების მატება. უფრო მეტი, ქვერცეტინი მნიშვნელოვნად წვეს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დონეს, მათ შორის GSH, SOD და CAT და აინჰიბირებს L პეროქსიდს. ამგვარად კვლევებზე დაყრდნობით დადასტურებულია რომ ქვერცეტინის მიღება ყოველდღიურად სწორი კვების რაციონით ამცირებს კანის კიბოს განვითარების რისკს.

2.3.6 ქვერცეტინის ეფექტები გულის დაავადებების დროს

ანტიოქსიდანტური ბუნებიდან გამომდინარე, ქვერცეტინს აქვს თერაპიული ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისას. მაგალითად, გულის იშემიურმა დაავადებამ შეიძლება გამოიწვიოს მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტი (AML). კვლევებმა აჩვენა, რომ ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვნადაა ჩართული მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებაში. ქვერცეტინი მნიშვნელოვნად ამცირებს მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკს, ზრდის SOD-ის CAT-ის აქტივობას და არეგულირებს ანტი-ანთებით, ანტი-აპოპტოზურ პროცესებს, რათა ეფექტურად იქნას დაცული მიოკარდიუმი დაზიანებისგან(Li et al., 2016).

გარდა ამისა, ქვერცეტინი გულის უზკმარისობისას იცავს იშემიური დაავადებებისა და ანთებებისგან. ქვერცეტინი ხელს უწყობს ჟანგბადის აქტიური ფორმების განეიტრალებას, ამცირებს ტრამვით გამოწვეული Ca^{2+} -ის დონეს, ზრდის TNF- α -ს და იცავს მიოკარდიუმის უჯრედებს გადატვირთვით გამოწვეული დაზიანებებისგან. ასე რომ, ქვერცეტინი ხელს უშლის ჟანგვითი სტრესის განვითარებას (Jing et al., 2016).

2.3.7 ქვერცეტილის ეფექტები დეპრესიისას

დეპრესია ფსიქიკური დაავადებაა, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის ფიზიკურ და ფსიქიკურ ჯანმრთელობაზე. ქრონიკული სტრესი დაკავშირებულია დეპრესიასთან და შფოთვისთან. კვლევები გვიჩვენებს, რომ ქვერცეტილით მკურნალობა მნიშვნელოვნად წვეს, ამცირებს ჟანგვით და ანთებით პროცესებს და იცავს ნეირონებს დაზიანებისგან. ჟანგვითი სტრესის დროს ის აკონტროლებს ჟანგვითი სტრესის მარკერების-TBARS და აზოტის ოქსიდის დონეს, ამასთანავე ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კატალაზას და პრო- ანთებითი ციტოკინების რაოდენობას ჰიპოკამპში (Mehta et al., 2017).

იძულებითი ცურვის ტესტის ცხოველურ მოდელებში ქვერცეტილი ამცირებს უძრავობის ხანგრძლივობას, მატულობს გრუმინგების ხანგრძლივობა, იმატებს SOD-ის აქტივობა და ლიპიდური ჰიდროპეროქსიდის (LOOH) დონე ჰიპოკამპში, რაც თავის მხრივ, უზრუნველყოფს ანტიდეპრესანტულ ეფექტებს (Holzmann et al., 2015). აღნიშნული მიუთითებს იმაზე, რომ ქვერცეტილი ხელს უშლის სტრესის განვითარებას და აძლიერებს ორგანიზმის ანტიოქსიდანტურ აქტივობას.

2.3.8 ქვერცეტილის ეფექტები სხვადასხვა დარღვევების დროს

არაერთმა კვლევამ ცხადყო, რომ ქვერცეტილს აქვს უნარი სხვადასხვა დაავადების მიმდინარეობაზე იმოქმედოს დადებითად. განკურნოს ნევროზული ენტეროკოლიტი (NEC) , დიაბეტი და ფილტვების დაზიანება. ნევროზული ენტერიკოლიტის შემთხვევაში ქვერცეტილი ახორციელებს მთელი ანტიოქსიდანტური სტატუსის მოდულირებას, სისხლის შრატში არეგულირებს MDA -ს და GSH- ის დონეს (Yazici et al., 2018).

(მეორე ტიპის დიაბეტში კვლევები გვიჩვენებს, რომ ქვერცეტილი უკუკავშირშია დიაბეტთან). ქვერცეტილს შეუძლია აღმოფხვრას იდიოპათური პულმონალური ფიბროზი (IPF), ფილტვის ჟანგვა- აღდგენითი ბალანსის აღდგენის, ასევე ანთებითი პროცესის დათრგუნვის გზით (Veith et al., 2017). ქვერცეტილი იცავს ფილტვებს დაზიანებისაგან, ამცირებს ჟანგვითი სტრესის მარკერებს და ზრდის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობას (Farrag et al., 2018).

თავი III

მეთოდика

კვლევაში გამოყენებული იყო ქცევითი და მორფოლოგიური ექსპერიმენტები. ქცევით ექსპერიმენტში განხორციელდა ქვერცეტიინდაკავშირებული მაგნიტური ნანონაწილაკის გავლენის შესწავლა მაგნიტური ველის გარეშე და მაგნიტური ველის თანაობისას უნილატერალური ექსპოზიციის პირობებში (მარჯვენა, მარცხენა მხარეს) ხდებოდა ემოციურობისა და დასწავლა-მეხსიერების შეფასება ღია ველისა და T ლაბირინთის დახმარებით. მორფოლოგიურ კვლევაში განხორციელდა მაგნიტური ნანონაწილაკების ვიზუალიზაცია და რაოდენობრივი განსაზღვრა მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციის პირობებში (მარჯვენა, მარცხენა), ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველებში, დაკბილულ ფასციაში და დიდი ტვინის ქერქში.

3.1 ცდის ობიექტი

საკვლევ ობიექტს წარმოადგენდა ველური ჯიშის ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვა წონით 100-120 გრამი. ცდებში გამოყენებული იყო ორივე სქესის ცხოველები.

3.2. ქცევითი ექსპერიმენტი

შესასწავლ ცხოველებში გამოყავით 8 სერია: 1. შეგვეყავდა მხოლოდ ფიზიოლოგიური ხსნარი; 2. შეგვეყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი და ხორციელდებოდა მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიცია მარჯვნივ; 3. ხორციელდებოდა ნანონაწილაკების შეყვანა; 4. ხდებოდა მაგნიტური ნანონაწილაკების შეყვანა მაგნიტური ველის ქსპოზიციით მარჯვნივ; 5. შეგვეყავდა მხოლოდ ქვერცეტიინი; 6. შეგვეყავდა ქვერცეტიინი და ხორციელდებოდა მაგნიტური ველის ექსპოზიცია მარჯვნივ; 7. შეგვეყავდა ქვერცეტიინ-დაკავშირებული ნანონაწილაკი; 8. შეგვეყავდა ქვერცეტიინ-დაკავშირებული ნანონაწილაკი და მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიცია ხორციელდებოდა მარჯვნივ.

ცხოველებში მაგნიტური ველის ექსპოზიციით თუ ექსპოზიციის გარეშე განხორციელდა სამჯერადი ინექცია (დღეგამოშვებით) საკვლევი ნივთიერებების (ფიზიოლოგიური ხსნარი, მნნ, ქვერცეტინი, ქ-მნნ).

შეყვანიდან ორი დღის შემდეგ ვაფასებდით ვირთაგვების ქცევით პარამეტრებს, ღია ველისა და T ლაბირინთის ტესტით, სადაც ვაფასებდით მათ ემოციურობას, შიშის დონეს და მებხიერება/დასწავლას სწორი რეაქციების რაოდენობის მიხედვით.

3.2.1 ღია ველი

ღია ველში ვირთაგვების ემოციურობისა და შიშის დონის შესაფასებლად ექსპერიმენტები გრძელდებოდა 5 დღის მანძილზე.

კაბინა წარმოადგენს 1,5 მეტრი დიამეტრის მრგვალ პლასტმასის ყუთს, რომლის იატაკი დაფარულია შავი რეზინით. იგი დაყოფილია ლითონის სალტეებით 12 გარე და 6 შიგა კვადრატად და ცენტრად (სურ. 2). ვირთაგვას ვათავსებდით ღია ველში 5 წუთის მანძილზე, ავლრიცხავდით ვერდიკალური დგომების, გარე და შიგა კვადრატების, ცენტრში გამოსვლების, გრუმინგების და ფეკალური ბოლუსების რაოდენობას, ცენტრში გაჩერების და გრუმინგების ხანგრძლივობას. ვირთაგვები რომლებსაც ჰქონდათ მაღალი კვლევითი აქტივობა, გრუმინგებისა და ფეკალური ბოლუსების ნაკლები რაოდენობა, ასევე თუ გამოირჩეოდნენ ცენტრში ხშირი გამოსვლით და გაჩერებით, მივაკუთვნეთ დაბალემოციურ ჯგუფს. ხოლო ვირთაგვები რომელნიც გამოირჩეოდნენ დაბალი კვლევითი აქტივობით ხშირი დეფეკაციით და ხანმოკლე გრუმინგებით - მაღალ ემოციურთა ჯგუფს.

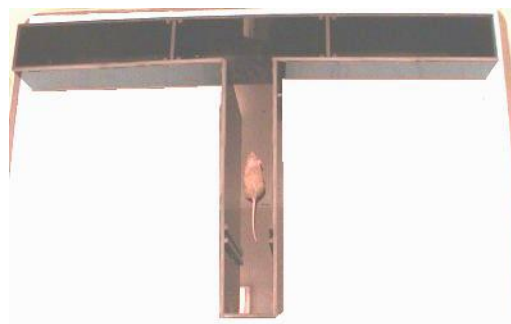
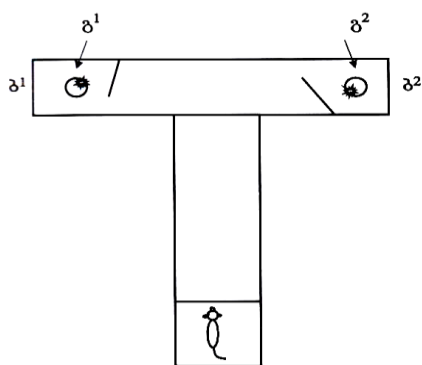


სურათი 2. ღია ველი

3.2.2 სივრცითი მეხსიერების შესწავლა T მაგვარ ლაბირინთში

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

თითო ცხოველზე დღეში ტარდებოდა ათი სინჯი. სინჯთაშორის ინტერვალი იყო 30-40 წამი. მიმართულების მონაცვლეობა ხდებოდა გელერმანის ცხრილის მიხედვით. კრიტერიული მაჩვენებელი იყო ერთი შეცდომა 10 სინჯიდან. ექსპერიმენტები გრძელდებოდა 11 დღის განმავლობაში.



ა.

სურათი 3. T- ლაბირინთი სქემატურად (მარცხნივ) და ორიგინალში (მარჯვნივ)

ა - სასტარტო განყოფილება; ბ1 და ბ2 – განშტოებები, გ1 და გ2 საკვებურები

3.3 მორფოლოგიური ექსპერიმენტი

მორფოლოგიური ანალიზი განხორციელდა თეთრი ვირთაგვების მარცხენა და მარჯვენა ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველებსა და დაკბილულ ფასციამი რმნ-ს რაოდენობრივი და ვიზუალური გამოვლენისთვის.

მორფოლოგიური ექსპერიმენტისთვის მასალის აღება ხდებოდა იმ ვირთაგვების თავის ტვინიდან რომელთაც სისტემურად შეყვანილი ქონდათ ქვერცეტი დაკავშირებული რმნ. ვირთაგვები წარმოდგენილნი იყვნენ ორ ჯგუფად. ორივე ჯგუფზე განხორციელდა მაგნიტური ველის ექსპოზიცია უნილატერალურად (მარჯვენა, მარცხენა ჰიპოკამპალურ დონეზე). ქ-რმნ აპლიკაციის დროს ცხოველები იყვნენ ანესტეზირებულნი (კალიფსოლი) და სტერეოტაქსულ აპარატში ჩამაგრებულნი. ჩამაგრებიდან ქ-რმნ შეყვანამდე ხდებოდა მაგნიტური ველის ექსპოზიცია უნილატერალურად 30 წუთის განმავლობაში. აპლიკაციის შემდგომ ცხოველებს ვაყოვნებდით მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გავლენის ქვეშ 80-120 წუთი. რის შემდეგაც ხდებოდა დეკაპიტაცია და თავის ტვინის ფიქსაცია ბუენის საფიქსაციო სითხეში (პიკრინის მჟავა, ფორმალინი, ყინულოვანი ძმარმჟავა 3:1:0.2) ბუენის საფიქსაციო სითხის გამოყენების მიზანი იყო ეთილის სპირტის წილის შემცირება საფიქსაციო ხსნარში და შესაბამისად ქსოვილის შეჭმუჭვნის მინიმიზაცია. ამავე დროს, როგორც ლიტერატურიდან ცნობილია ბუენის სითხე წარმოადგენს არა მარტო საუკეთესო ციტოლოგიურ საფიქსაციო სითხეს, იგი კარგად ინახავს რკინას (Роскин Г.И., 1951; Волкова О.В., Елецкий Ю.К.).

- ფიქსაციის შემდეგ მასალის გადატანა ხდებოდა აღმავალი სიმაგრის სპირტებში (70°, 80°, 96°),
- შემდეგ ეტაპზე ხდებოდა მასალის გაუწყლოვნება (სპირტ-ქლოროფორმი, სუფთა ქლოროფორმში);
- გატარება ქლოროფორმ-პარაფინის ფაფებში (42° და 56° თერმოსტატში) და ჩაყალიბება პარაფინ-ცვილის ნარევიში;
- ჩაყალიბებული ბლოკებიდან მიკროტომზე ვამზადებდით 7-10 მიკრონიან ანათლებს.
- მინერალური რკინის შემცველობის დადგენის მიზნით ანათლების შეღებვას ვახდენდით პერლსის მეთოდით „პრუსიული ლურჯის“ გამოვლინებით (2%-იანი კალიუმის ფეროციანიდისა და 2%-იანი HCL-ის ნარევი. დამატებით ანათლებს ვღებავდით ნეიტრალურ წითელში უჯრედული სტრუქტურების გამოსავლინებლად).

- მასალის ნაწილის შეღებვა ხდებოდა აგრეთვე ნისლის მეთოდით (კრეზილ-ვიოლეტით) ნერვული უჯრედების გამოსავლინებლად და ბიომერის მეთოდით მიმოხილვითი პრეპარატების მისაღებად.

პერლსის მეთოდის და ასევე შეღებვისათვის საჭირო ქიმიური ნაერთების რეაქციის ხარისხის შემოწმების მიზნით ვახდენდით ელენტის (ორგანო, სადაც რკინის შემცველობა ბუნებრივად მაღალია) პარაფინიანი ანათლების მომზადებას და შეღებვას.

პერლსის მეთოდით შეღებილი ანათლებში რკინის შემცველობის ვიზუალიზაციის და რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლების დადგენა ხდებოდა ცალ-ცალკე, ცხოველების ორ ჯგუფში: 1. მაგნიტური ველის მარჯვენა მხარის ექსპოზიციის და 2. მაგნიტური ველის მარცხენა მხარის ექსპოზიციის ჯგუფის ცხოველებში. რკინაშემცველი ჩანართების დათვლას ვაწარმოებდით თავის ტვინის ოთხ მიდამოში: ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველებში, დაკბილული ფასციაში (გარე და შიდა შრეებში და ჰილუსში) და ასევე დიდი ტვინის ქერქში. ორივე ჯგუფის ცხოველებში მაგნიტური ველის გავლენის დადგენის მიზნით რკინაშემცველ ჩანართებს ვითვლიდით აგრეთვე იმავე ანათალზე კონტრალატერალური ინტაქტური ჰიპოკამპის სტრუქტურებში და ქერქში.

თავი IV

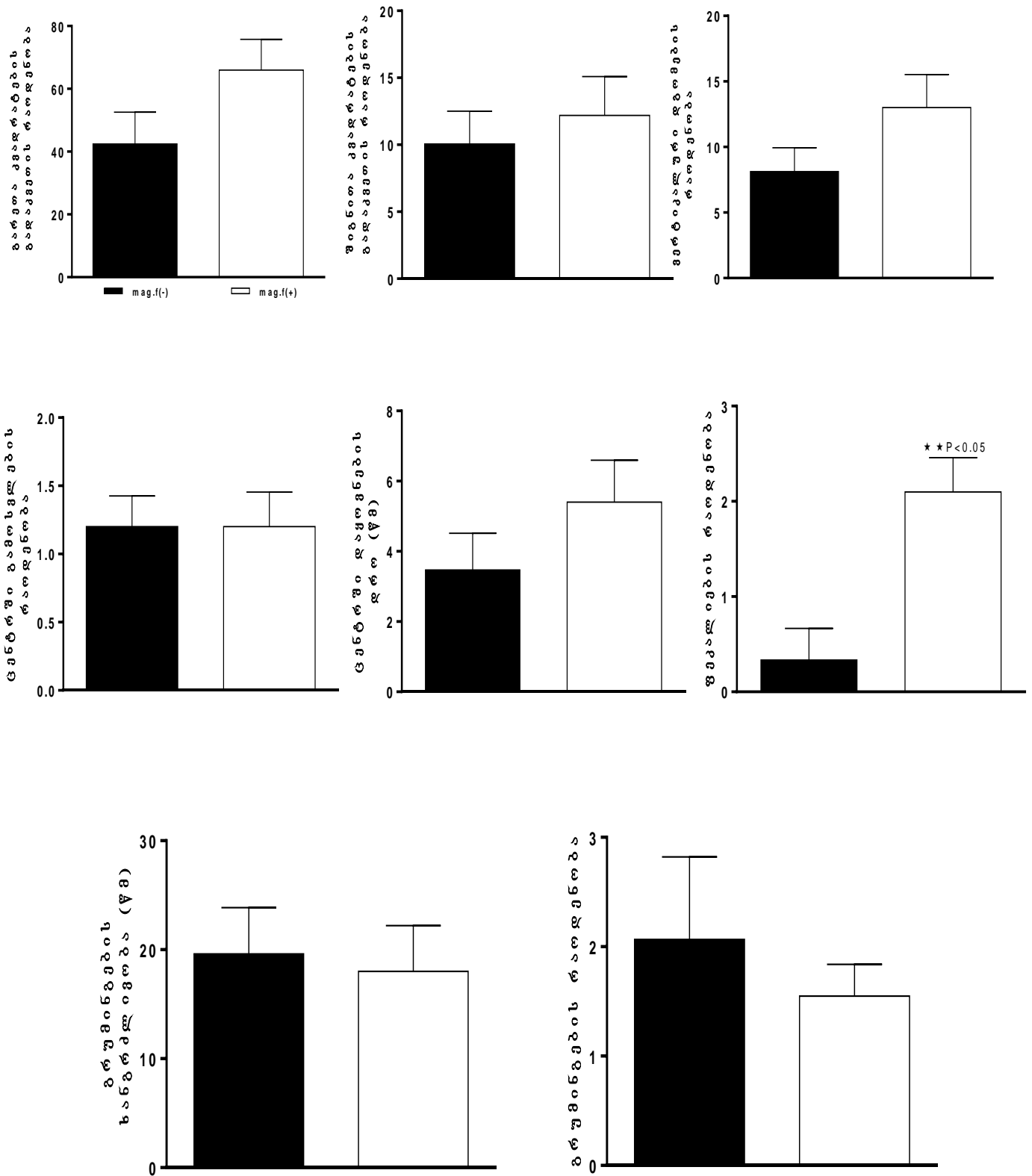
შედეგები

4.1 ღია ველის ტესტის მონაცემები

კვლევის ძირითად მიზანს წამოადგენდა ქ-მნნ-ს გავლენის შესწავლა ცხოველის ქცევით მახასიათებლებზე (ფეკალიების რაოდენობა, ცენტრში გამოსვლების რაოდენობა, გარეთ კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, შიგნითა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, ცენტრში დაყოვნების ხანგრძლივობა, გრუმინგების რაოდენობა, გრუმინგების ხანგრძლივობა) მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში.

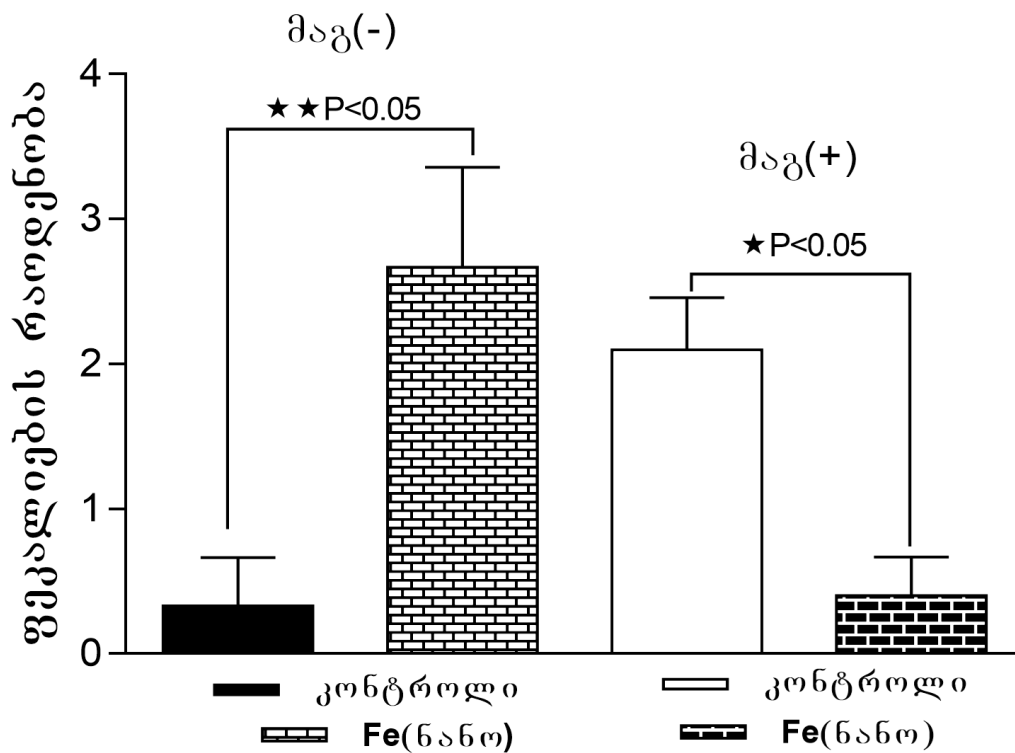
ექსპერიმენტის პირველ ეტაპზე განხორციელდა მაგნიტური ველის ნაწინაწილაკების და ქვერცეტიანის გავლენის შესწავლა ცხოველის ქცევაზე. მომდევნო ეტაპზე კი ნაწინაწილაკების და ქვერცეტიანის გავლენის შეფასება მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში. მესამე ეტაპზე ქ-მნნ-ს გავლენის შეფასება მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში და მის გარეშე.

კვლევამ აჩვენა რომ მაგნიტური ველი არ იწვევს ცვლილებებს ღია ველის ტესტის შვიდ კომპონენტში (შიგნით აკვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, გარეთა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, ცენტრში გამოსვლების რაოდენობა, ცენტრში დაყოვნების ხანგრძლივობა, ვერტიკალური დგომების რაოდენობა, გრუმინგების რაოდენობა, გრუმინგების ხანგრძლივობა). რაც შეეხება მერვე კომპონენტს კონტროლთან მიმართებაში (ფეკალიების რაოდენობა) იყო მომატებული, თუმცა აღნიშნული ცვლილება არ არის სტატისტიურად სარწმუნო (სურათი 4)

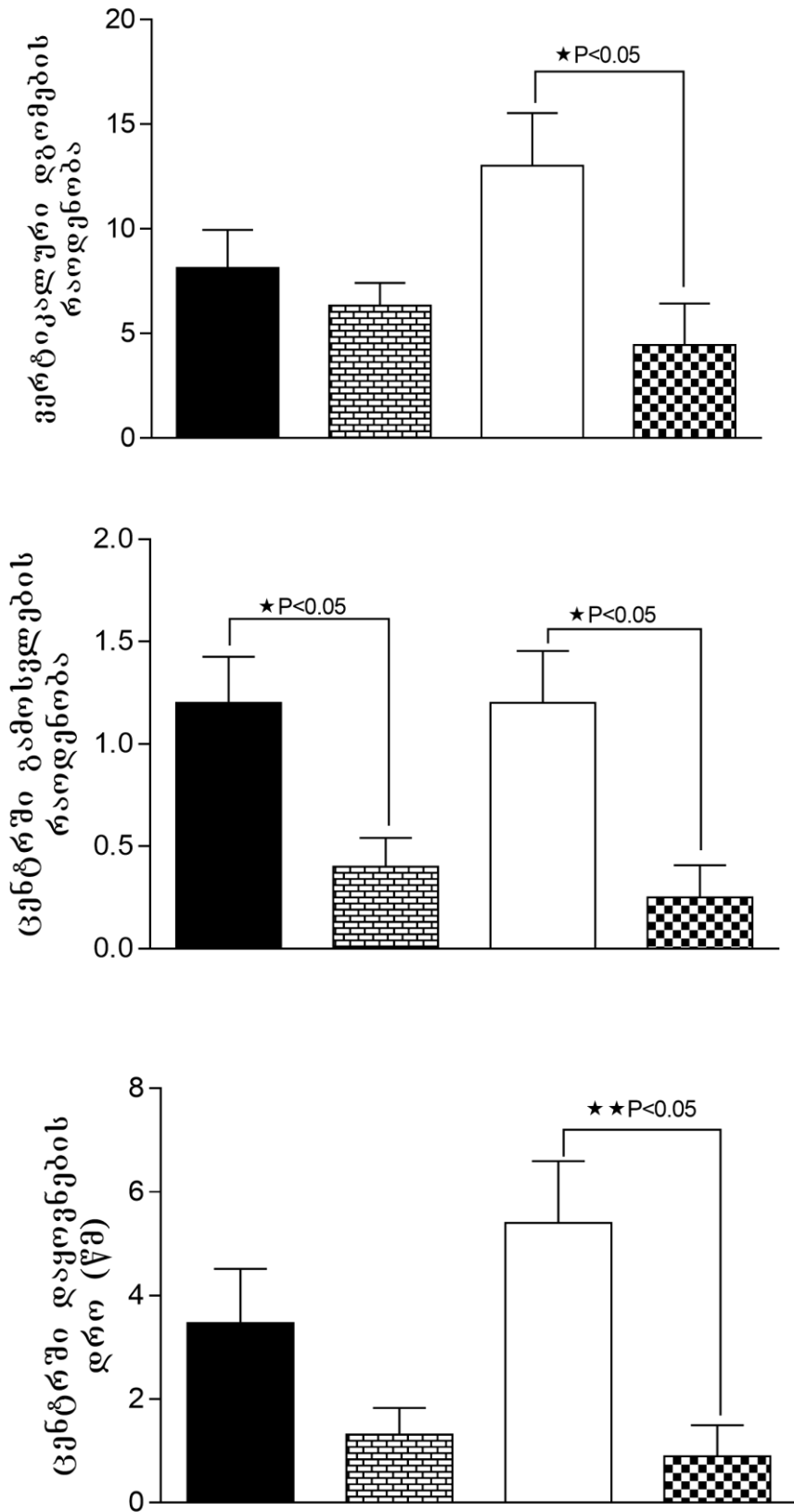


სურათი 4. მაგნიტური ველის გავლენა ვირთაგვების ქცევით მახასიათებლებზე ღია ველში. ჰისტოგრამებზე მოცემულია საშუალო მაჩვენებლები საშუალო სტანდარტული გადახრებით საკონტროლო ცხოველებში (მაგნიტური ველის გარეშე, შავი სვეტები) და მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში (თეთრი სვეტები).

მნნ-ის ეფექტები ქცევით პარამეტრებზე არ გამოვლინდა, გარდა ერთი მაჩვენებლისა - დეფეკაციის სიხშირე. ამასთან, ეფექტები დეფეკაციის მაჩვენებელზე მაგნიტურ ველის ექსპოზიციის შემთხვევაში საპირისპირო აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში: თუ კონტროლში ის იწვევდა დეფეკაციის სიხშირის გაზრდას, მაგნიტური ველის ფონზე აღინიშნა - შემცირება (სურათი 5, 6). ამ შემთხვევაშიც შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ კონტროლში მნნ-ით გამოწვეული დეფეკაციის გახშირება რკინის პერიფერიულ ეფექტებზე დაკავშირებული, ხოლო ამ მაჩვენებლის შემცირება მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში შეიძლება განპირობებული იყოს მნნ-ის უფრო მეტი სიძლიერით ტვინის სტრუქტურებისკენ გადაადგილებით.

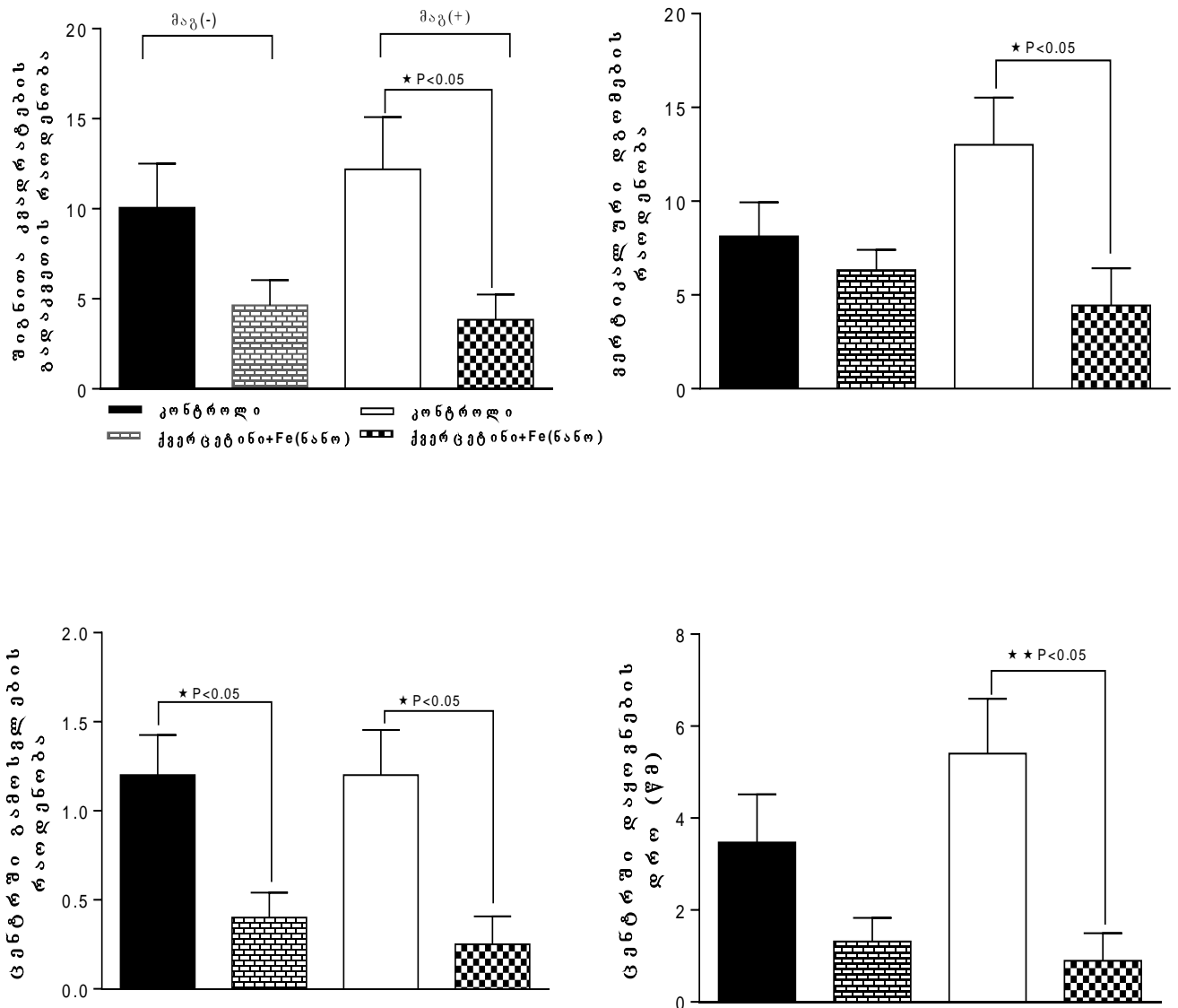


სურათი 5. მაგნიტური ველის გავლენა მნნ-ის ეფექტებზე. ჰისტოგრამებზე გამოხატულია ფეკალიების რაოდენობის საშუალო მნიშვნელობები საშუალო სტანდარტული გადახრებით. საკონტროლო (მაგნიტური ველის გარეშე შავი სვეტი) და მნნ მაგნიტური ველის ექსპოზიციით (კუბოკრული სვეტი).



სურათი 6. მაგნიტური ველის გავლენა მნნ-ს ევექტებზე. მაგნიტრი ველის ექსპოზიციის გარეშე (1-2 სვეტი) და მაგნიტური ველის ექსპოზიციით (3-4 სვეტი).

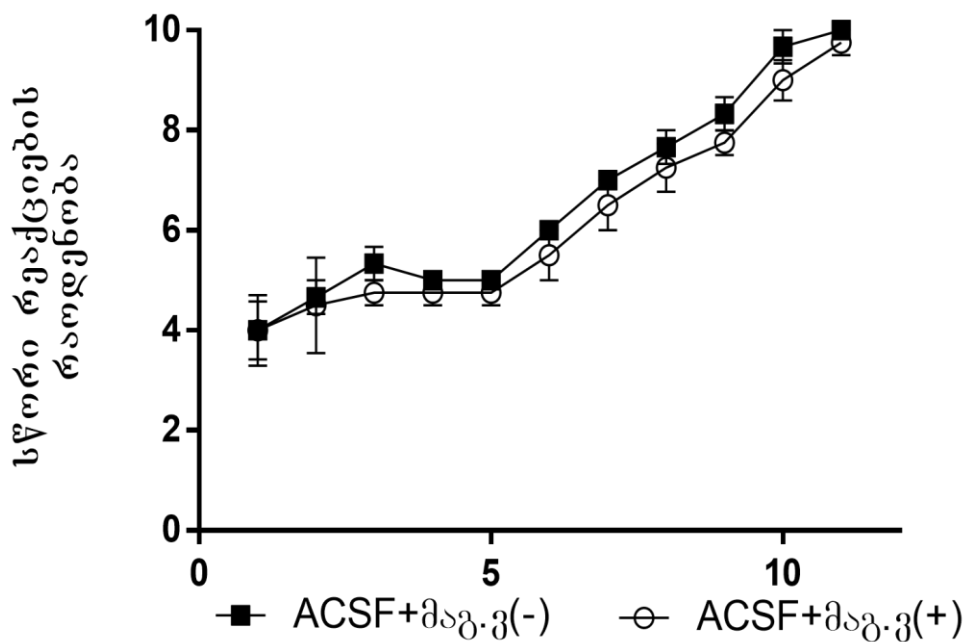
ღია ველში შესასწავლი რვა პარამეტრიდან მხოლოდ ოთხში (შიგნითა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, ცენტრში გამოსვლების რაოდენობა, ცენტრში დაყოვნების დრო, ვერტიკალური დგომების რაოდენობა) აღინიშნება ქ-მნნ-ით განპირობებული ცვლილებები კონტროლთან მიმართებაში, რომელიც გამოხატული იყო მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გარეშე. მაგნიტური ველის გავლენით კი ეს მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოა (სურათი 7).



სურათი 7. ქ-მნნ-ის ეფექტები ვირთავების ქცევით მახასიათებლებზე ღია ველში ნორმასა (პირველი 2 სვეტი) და მაგნიტური ველის ექსპოზიციის (მე-3, მე-4 სვეტები) პირობებში. ჰისტოგრამები გამოხატავს ქცევითი აქტივობების საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

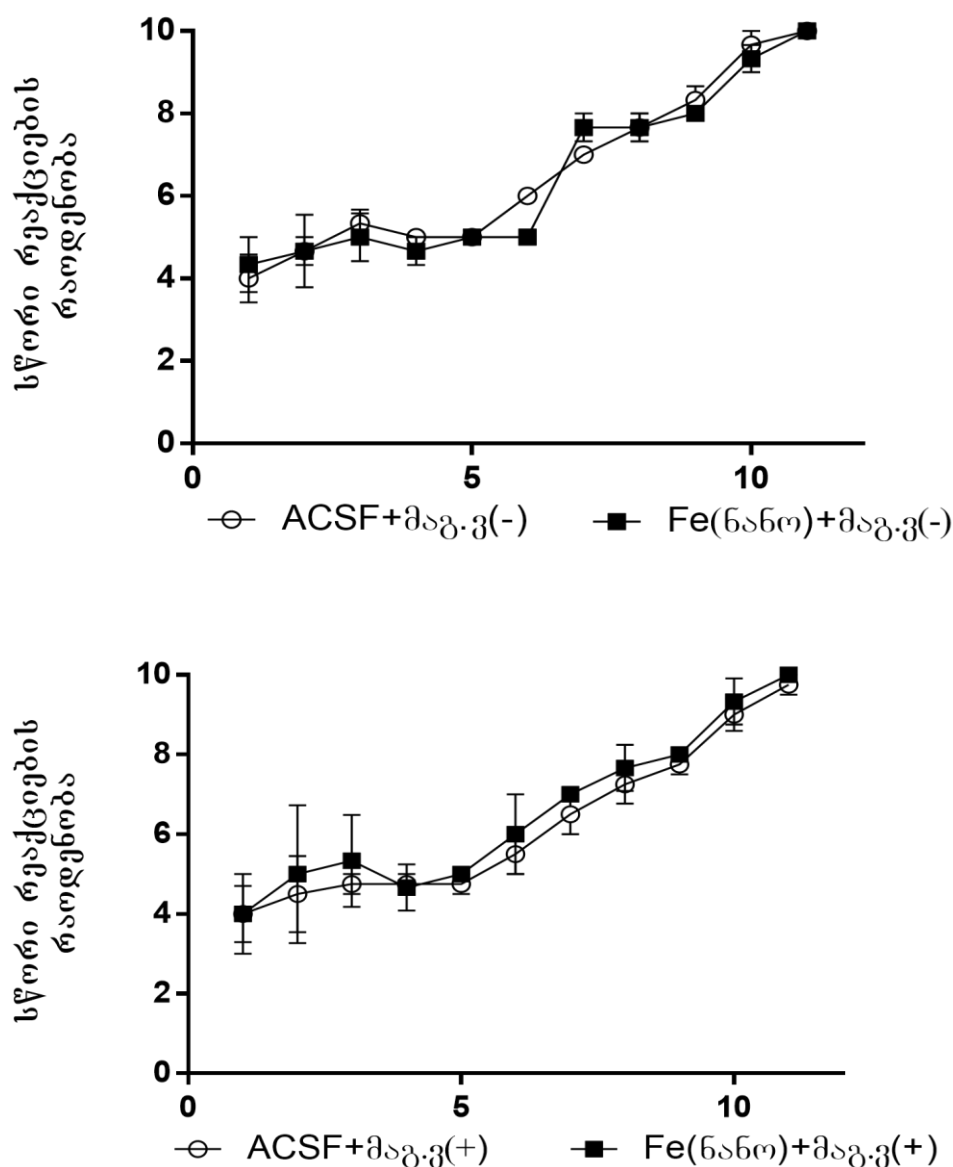
4.2 T ლაბირინთის ტესტის შედეგები

ექსპერიმენტმა გამოავლინა, რომ მაგნიტური ველი ცხოველის დასწავლა/ მესხიერებაზე გავლენას არ ახდენს (სურათი 8).



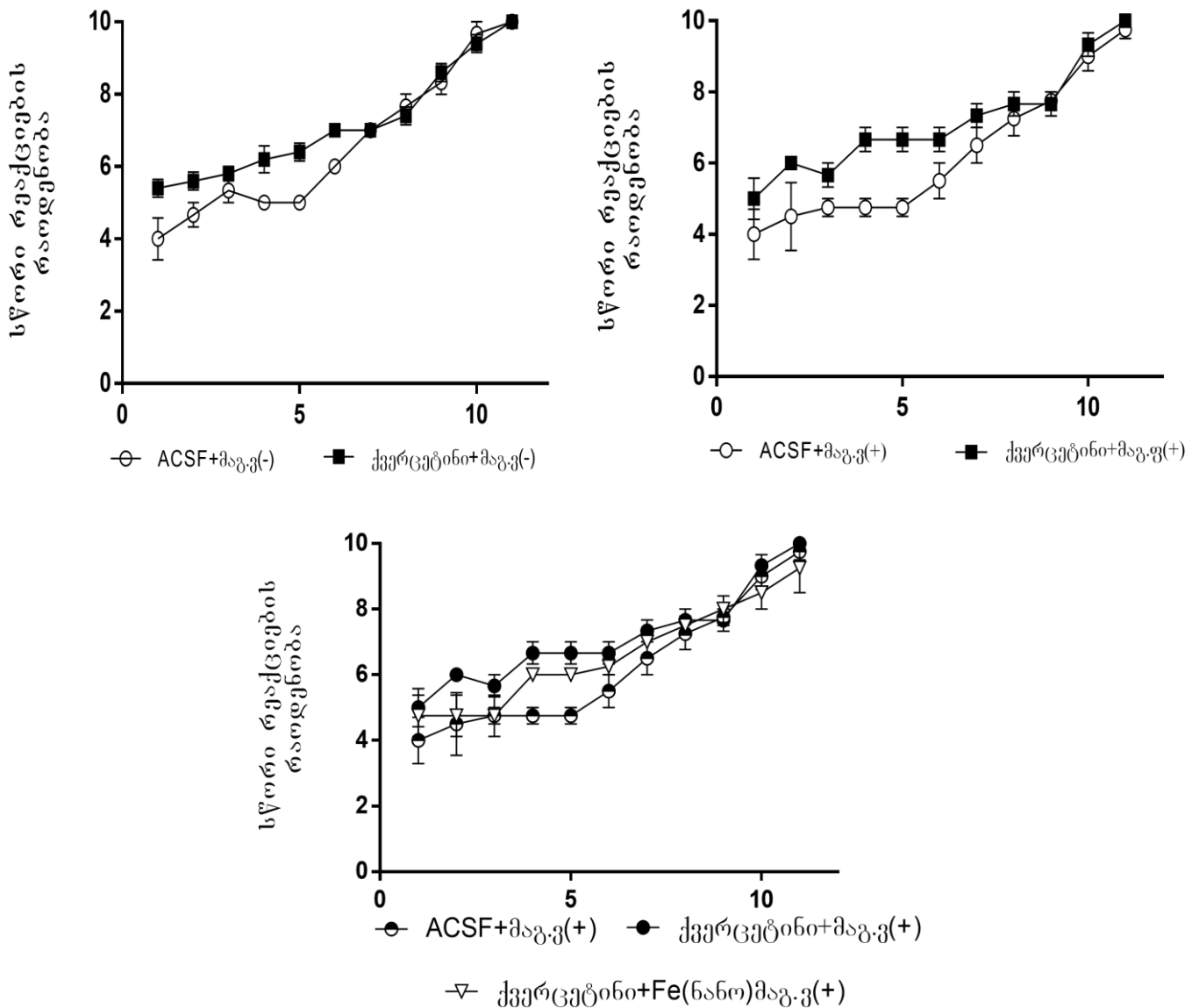
სურათი 8. მაგნიტური ველის გავლენა დასწავლის მაჩვენებლებზე T-ლაბირინთში. მოცემულია სუმა რუდი, რომელიც გამოხატავს ვირთაგვებში სწორი რეაქციების რაოდენობის დინამიკას საკონტროლო და მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციით ვირთაგვებში. მოცემულია საშუალო მაჩვენებლები საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

რაც შეეხება რკინაშემცველი მაგნიტური ნანონაწილაკების გავლენას დასწავლა/მეხსიერების მაჩვენებლებზე, არ გამოვლინდა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის პირობებში და მის გარეშეც (სურათი 9).



სურათი 9. მნ-ის ეფექტები მაგნიტური ველის გარეშე და მისი ექსპოზიციის პირობებში. მოცემულია სუბარული მრუდები, რომელიც გამოხატავს სწორი რეაქციების რაოდენობის დინამიკას დასწავლის ტესტში საკონტროლო და მნ-ის ინექციით ვირთაგვებში. მოცემულია საშუალო მნიშვნელობები საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

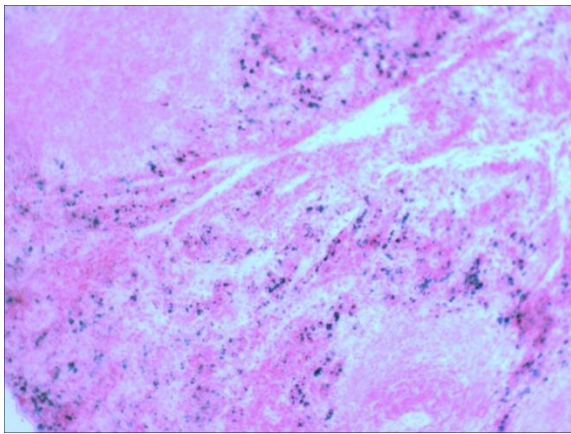
რაც შეეხება ქვერცეტილის ეფექტებს დასწავლის ტესტის ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ქვერცეტინი როგორც დამოუკიდებლად, ისე მაგნიტურ-ნაონაწილაკთან დაკავშირებული, იწვევს დასწავლის მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდას. ეს გამოიხატა სწორი რეაქციების რაოდენობის მომატებით დასწავლის პირველ პერიოდში. უნდა აღინიშნოს, რომ განსხვავება ქვერცეტილისა და ქ-მნ-ს ეფექტებს შორის არ იყო (სურათი 10).



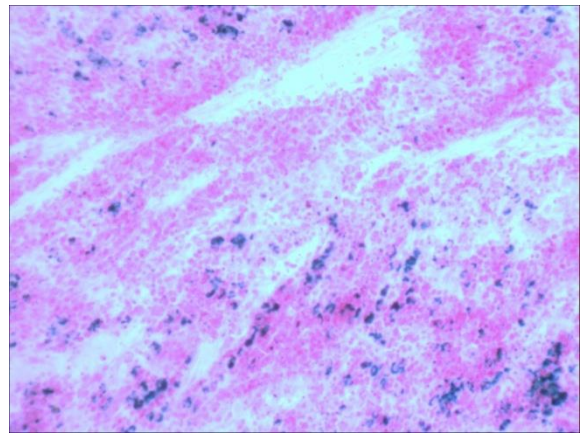
სურათი 10. მნ-ის და ქ-მნ-ის ეფექტები მაგნიტური ველის გარეშე და მისი ექსპოზიციის პირობებში. მოცემულია სუმატული მრუდები, რომელიც გამოხატავს სწორი რეაქციების რაოდენობის დინამიკას დასწავლის ტესტში სხვადასხვა სერიის ცდებში (წარწერები მოცემულია გრაფიკებზე). მოცემულია საშუალო მნიშვნელობები საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

4.3 მორფოლოგიური ექსპერიმენტის შედეგები

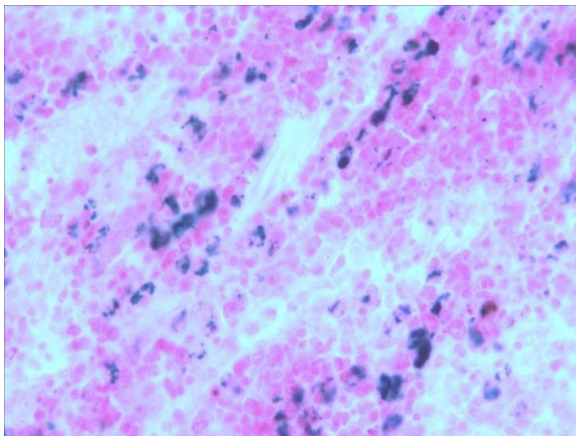
მორფოლოგიური ექსპერიმენტებში პერლსის მეთოდის და ასევე შეღებვისათვის საჭირო ქიმიური ნაერთების რეაქციის ხარისხის შემოწმების მიზნით ანათლების შეღებვა წარმატებით განხორციელდა. ვიზუალურად გამოვლინდა ელენტაში რკინის ჩანართები (პრუსიული ლურჯი, სურათი 11)



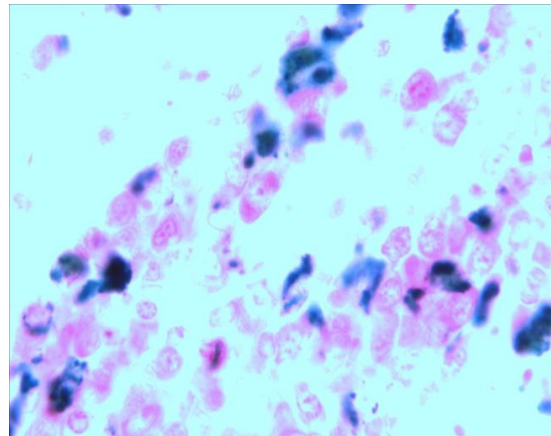
ა



ბ



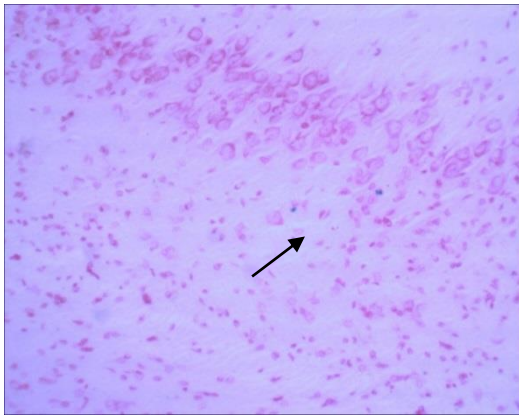
გ



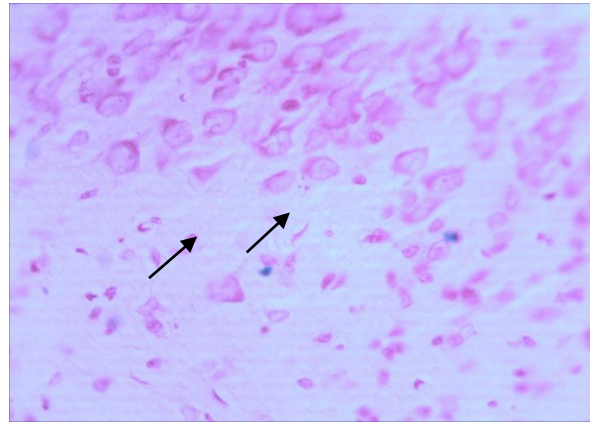
დ

სურათი 11. რეაქცია რკინის შემცველობაზე ელენტაში. 7-მიკრონიანი პარაფინიანი ანათლები. უბნები რკინაშემცველი ჩანართებით შეღებილია ლურჯ ფერში, უჯრედის ბირთვები წითლად, ციტოპლაზმა ვარდისფერში. გადიდება - ა - 10X10, ბ - 10X20, გ - 10X40, დ - 10X100.

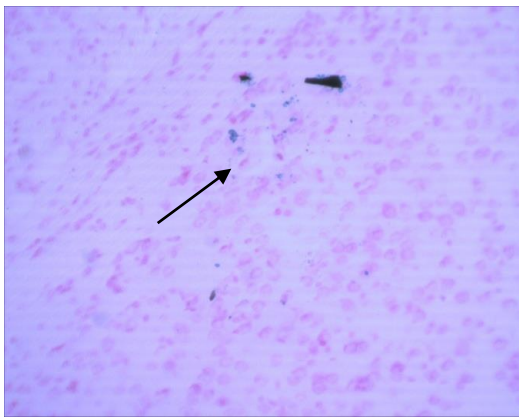
რკინის შემცველობის ვიზუალიზაცია განხორციელდა ასევე ნორმაში (სურათი 12).



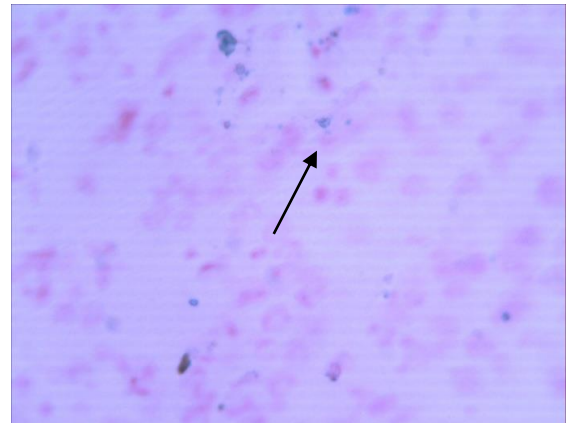
ა



ბ



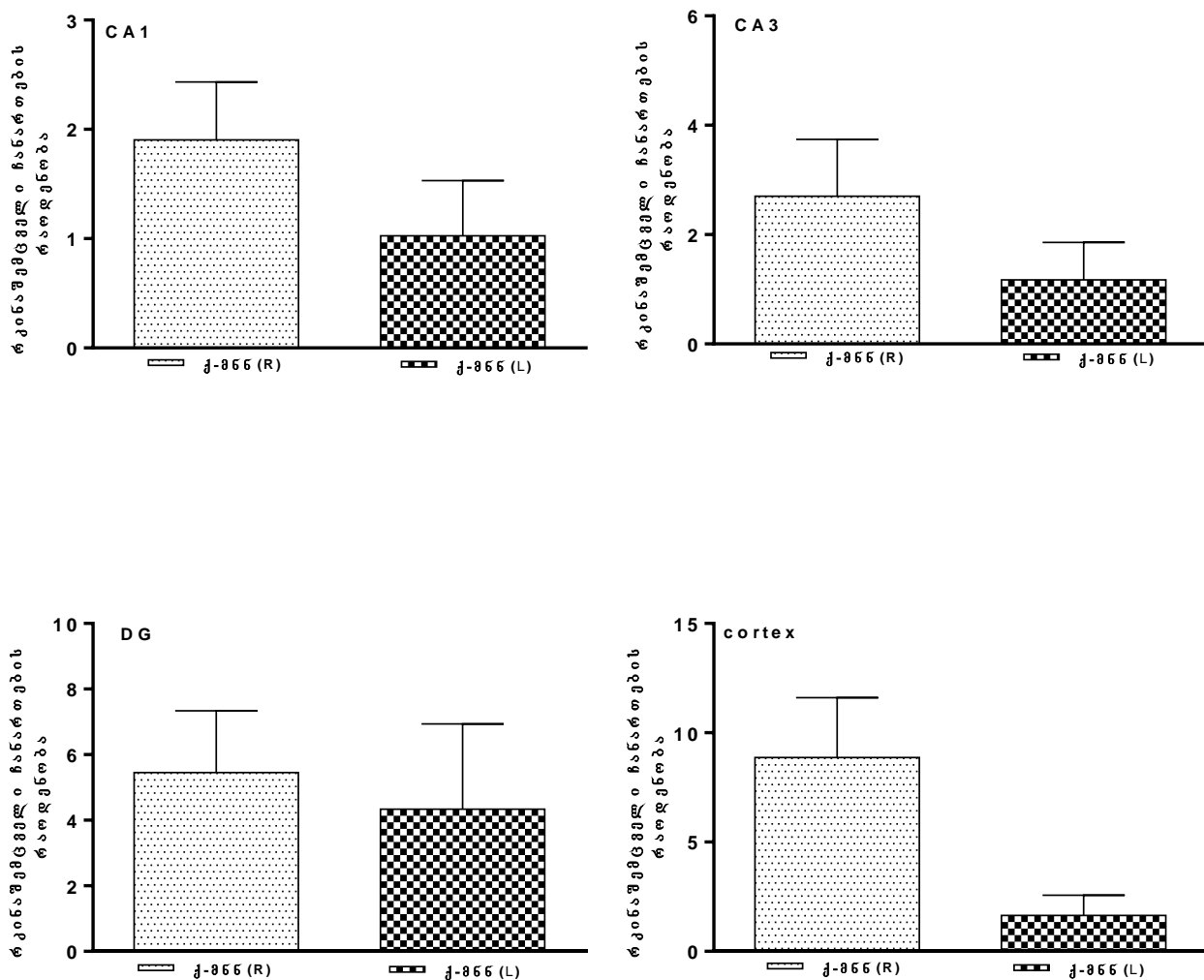
გ



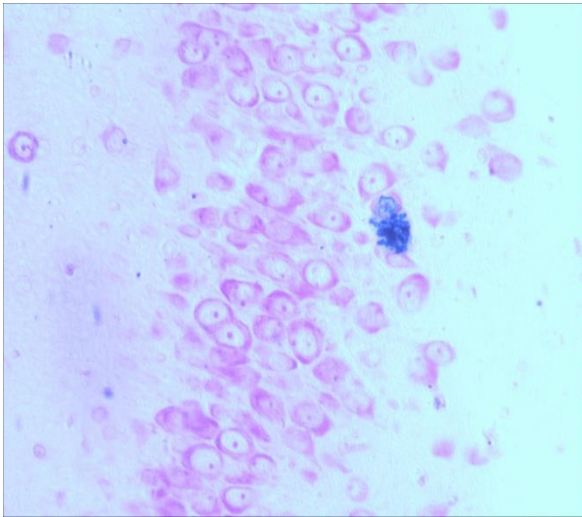
დ

სურათი 12. რკინაშემცველი ჩანართები ნორმაში: ა, ბ - ჰიპოკამპის CA3 ველში, გადიდება 10X10 და 10X20 შესაბამისად; გ, დ - ქერქის და CA1 ველის საზღვარზე (ნაჩვენებია ისრებით). გადიდება 10X10 და 10X20 შესაბამისად.

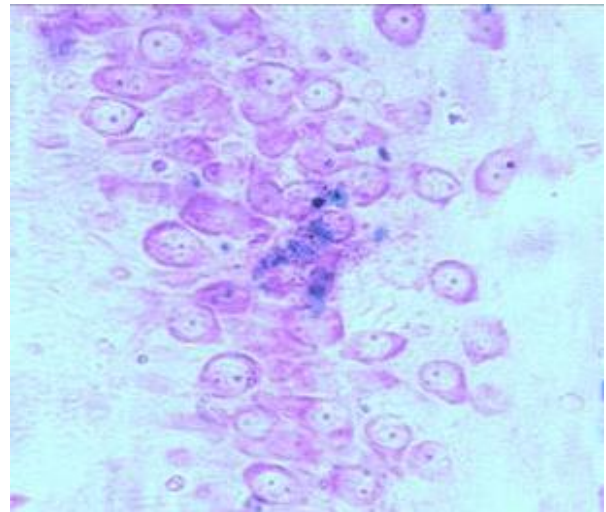
კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ შესწავლილი 47 ანათლიდან მარჯვენა მხარის მაგნიტური ველის ექსპოზიციის შედეგად აშკარად გამოხატულია რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი ზრდის ტენდენცია ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველში, დაკბილულ ფასციასა და დიდი ტვინის ქერქში კონტრალატერარულ მხარესთან მიმართებაში (სურათი 13, ცხრილი 1).



სურათი 13. მაგნიტური ველის მარჯვნივ ექსპოზიცია (თეთრი სვეტი) და მარცხენა (კუბოკრული სვეტი) ინტატური მხარე. ჰისტოგრამებზე მოცემულია რკინაშემცველი ჩანართების საშუალო მაჩვენებლები, საშუალო სტანდარტული გადახრებით.



ა



ბ

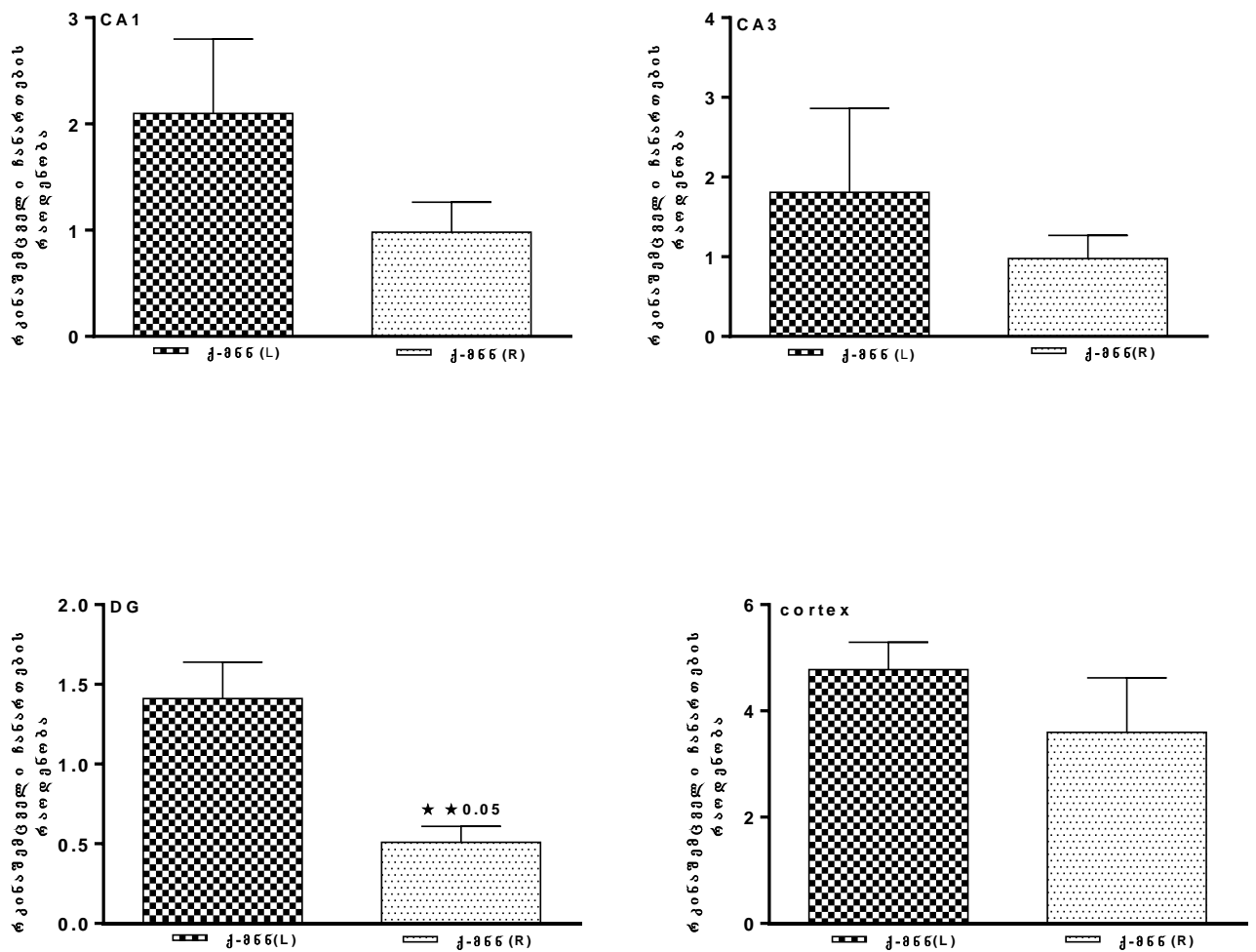
სურათი 14. რკინაშემცველი ჩანართები ჰიპოკამპის CA3 ველში სხვადასხვა ანათალზე მარჯვენა მხარის ექსპოზიციის პირობებში. ა - გადიდება 10X20, ბ - 10X40

ცხრილი 1

მაგნიტური ველის მარჯვნივ ექსპოზიციის შედეგად რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლები ახალ ქერქში, ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველში და დაკბილულ ფასციაში

სტრუქტურა	მარჯვენა მხარე(+)	მარცხენა მხარე(-)
ახალი ქერქი	445	161
ჰიპოკამპის CA1 ვლი	76	31
ჰიპოკამპის CA3 ველი	106	38
დაკბილული ფასცია	224	223

ასევე შესწავლილი 47 ანათალიდან გამოვლინდა, რომ მაგნიტური ველის მარცხენა მხარის ექსპოზიციის შემთხვევაში ჰიპოკამპის CA1, CA3 და ქერქში შეინიშნება რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ზრდის ტენდენცია კონტრლატერალურ მხარესთან მიმართებაში. ხოლო დაკბილულ ფასციაში ეს მაჩვენებლები სატატისტიკურად სარწმუნოა (სურათი 15, ცხრილი 2).



სურათი 15. მაგნიტური ველის, ჰიპოკამპის მარცხენა მხარეს ექსპოზიცია (კუბოკრული სვეტი) და მარჯვენა ინტაქტურ მხარე (თეთრი სვეტი). ჰისტოგრამებზე მოცემულია საშუალო მაჩვენებლები, საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

ცხრილი 2

მაგნიტური ველის მარცხნივ ექსპოზიციის შედეგად რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი მაჩვენებლები ახალ ქერქში; ჰიპოკამპის CA1,CA3 ველში და დაკბილულ ფასციაში

სტრუქტურა	მარჯვენა მხარე(-)	მარცხენა მხარე(+)
ახალი ქერქი	146	227
ჰიპოკამპის CA1 ვლი	37	74
ჰიპოკამპის CA3 ველი	29	54
დაკბილული ფასცია	35	92

თავი V

დასკვნები

მაგნიტური ველი (1ტესლა), ისევე როგორც მაგნიტური ნანონაწილაკები დამოუკიდებლად არ ცვლის ცხოველთა ქცევას.

ქვერცეტინი, როგორც დამოუკიდებლად, ისე მაგნიტურ ნანონაწილაკთან დაკავშირებული, იწვევს დასწავლის მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდას, რაც გამოიხატა სწორი რეაქციების რაოდენობის მომატებით დასწავლის პირველ პერიოდში. ამასთან ქვერცეტილისა და ქ-რმნ სერიის მონაცემებს შორის განსხვავება არ აღინიშნება.

მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციისას რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივი ზრდა აღინიშნება ტვინის ექსპოზიციის მხარეს.

შესწავლილი სტრუქტურებიდან მაგნიტური ველის გავლენა რკინაშემცველი ჩანართების რაოდენობრივ მაჩვენებლებზე კონტრალატერალურ მხარესთან მიმართებაში სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა დაკბილულ ფასციაში მარცხნივ ექსპოზიციის პირობებში.

ლიტერატურის სია :

1. ნანეიშვილი თემური, კცევის ფსიქოფიზიოლოგია. 2003.
2. Ademosum A.O., Oboh F., Ayeni P.O. Antioxidative Properties and Effect of Quercetin and Its Glycosylated Form (Rutina) on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Activities. *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2016, 21, Np11-Np17.
3. Akkoyun D.C., Akyuz A., Dogan M., Erboğa M., Aktas C., Caglar V., Uygur R., Topcu B., Yilmaz A., Guel A. Quercetin Inhibits Heart Injury in Lipopolysaccharide-induced Endotoxemic Model by Suppressing the Effects of Reactive Oxygen Species. *Anal. Quant. Cytopatol. Histopatol.* 2016, 38, 183-188.
4. Almeida A.F., Borge G.I.A., Pskula M., Tudose A., Tudoreanu L., Valentova K., Williamson G., Santos C.N. Bioavailability of Quercetin in Humans with a Focus on Interindividual Variation. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018, 17, 714-731.
5. Anandam S., Selvamuthukumar S. Fabrication of cyclodextrin nanosponges for quercetin delivery: Physicochemical characterization, photostability, and antioxidant effects. *J. Mater. Sci.* **2014**, 49, 8140–8153.
6. Anand David A.V., Arulmoli R., Parasuraman S. Overview of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn. Rev.* 2016, 10, 84–89.
7. Athanassiou EK, Evagelos K, Grass RN, Stark WJ. Chemical Aerosol Engineering as a Novel Tool for Material Science: From Oxides to Salt and Metal Nanoparticles, *Aerosol. Sci. Tech.*, 44 (2), 2010, 161–72.
8. Ayyappan S., Philip J., Raj B. Solvent polarity effect on physical properties of CoFe₂O₃ nanoparticles, *J. Phys. Chem. C*, 113, 2009, 590–596.
9. Boots A.W., Haenen G., Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 585, 325–337.
10. Braun K.F., Ehnert S., Freude T., Egana J.T., Schenck T.L., Buchholz A., Schmitt A., Siebenlist S., Schyschka L., Neumaier M. et al. Quercetin protects primary human osteoblasts exposed to cigarette smoke through activation of the antioxidative enzymes HO-1 and SOD-1. *Sci. World J.* **2011**, 11, 2348–2357.
11. Chen B.H., Park J.H., Ahn J.H., Cho J.H., Kim I.H., Lee J.C., Won M.H., Lee C.H., Hwang I.K., Kim J.D. et al. Pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes. *Neural Regen. Res.* **2017**, 12, 220–227.
12. Chen H., Lu C., Liu H., Wang M., Zhao H., Yan Y., Han L. Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway. *Int. Immunopharmacol.* **2017**, 48, 110–117.

13. Chen X., Yin O.Q.P., Zuo Z., Chow M.S.S. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites. *Pharm. Res.* **2005**, 22, 892–901.
14. Da Silva E.L., Piskula M.K., Yamamoto N. et al. *FEBS Lett.*, 1998,430: 405–408.
15. Das S., Mandal A.K., Ghosh A., Panda S., Das N., and Sarkar S. “Nanoparticulated quercetin in combating age related cerebral oxidative injury,” *Current Aging Science*, vol. 1, no. 3, pp. 169-174,2008.
16. Du L., Hao M., Li C.,Wu W.,Wang W., Ma Z., Yang T., Zhang N., Isaac A.T., Zhu X. et al. Quercetininhibited epithelial mesenchymal transition in diabetic rats, high-glucose-cultured lens,and SRA01/04 cellsthrough transforming growth factor-beta2/phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.***2017**, 452, 44–56.
17. Ezzati Nazhad Dolatabadi J., Mokhtarzadeh A., Ghareghoran S.M., Dehghan G. Synthesis, Characterization and Antioxidant Property of Quercetin-Tb (III) Complex. *Adv. Pharm. Bull.* **2014**,4,101–104.
18. Farrag Y., Ide W., Montero B., Rico M., Rodriguez-Llamazares S., Barral L., Bouza R. Preparation of starch nanoparticles loaded with quercetin using nanoprecipitation technique. *Int. J. Biol.Macromol.* **2018**,114, 426–433.
19. Ghosh N., Chakraborty T., Mallick S., Mana S., Singha D., Ghosh B., Roy S. Synthesis,characterization and study of antioxidant activity of quercetin-magnesium complex.*Spectrochim.Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.***2015**, 151, 807–813.
20. Gnanaprakash G., Ayyappan S., Jayakumar T., Philip J., Raj BA.Simple method to produce magnetic nanoparticles withenhanced alpha to gamma-Fe₂O₃ phase transition temperature. *Nanotechnology*, 17, 2006, 5851–5857.Bibcode:2006 Nanot..17.5851G.
21. Gnanaprakash G., AyyappanS Jayakumar T., Philip J., Raj B.Effect of Digestion Time and Alkali Addition Rate on thePhysical Properties of Magnetite Nanoparticles, *J. Phys.Chem. B*, 111, 2007,7978–7986.
22. Grass RN., Robert N., Athanassiou EK., Stark WJ. CovalentlyFunctionalized Cobalt Nanoparticles as a Platform forMagnetic Separations in Organic Synthesis, *Angew. Chem.Int. Ed.*, 46 (26), 2007,4909–12.
23. Grass RN., Robert N., Stark WJ. Gas phase synthesis of fcccobaltnanoparticles, *J. Mater. Chem.*, 16(16), 2006, 1825.
24. Guo Y.J., Yang F., Zhang L., Pi J., Cai J.Y., Yang P.H. Facile synthesis of multifunctional germaniumnanoparticles as a carrier of quercetin to achieve enhanced biological activity. *Chem.Asian J.* **2014**, 9,2272–2280.
25. Holzmann I., da Silva L.M., Correa da Silva J.A., Steimbach V.M., de Souza M.M. Antidepressant-likeeffect of quercetin in bulbectomized mice and involvement of the antioxidant defenses, and the glutamatergicand oxidonitrergic pathways. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2015**, 136, 55–63.

26. Hung C.H., Chan S.H. Chu P.M., Tsai K.L. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound byactivation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation. *Mol. Nutr. Food Res.* **2015**, 59, 1905–1917.
27. Ishisaka A., Ichikawa S., Sakakibara S. et al. “Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 51, no. 7, pp. 1329–1336, 2011.
28. Jing Z.H., Wang Z.R., Li X.J., Li X.T., Cao T.T., Bi Y., Zhou J.C., Chen X., Yu D.Q., Zhu L. et al. Protective Effect of Quercetin on Posttraumatic Cardiac Injury. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 30812.
29. Johnson Stephanie H., Johnson C.L, May S.J., Hirsch S., Cole M.W., Spanier J.E. (2010). Au core-multi- shell Nanocrystals, *Journal of Materials Chemistry*, 20 (3), 2003.
30. Kale A., Pi skin, Ö., Ba,s Y., Aydın B.G., Can M., Elmas Ö., Büyükuysal Ç. Neuroprotective effects Of Quercetin on radiation-induced brain injury in rats. *J. Radiat. Res.* **2018**, 59, 404–410.
31. Kinaci M.K., Erkasap N., Kucuk A., Koken T., Tosun M. Effects of quercetin on apoptosis, NF- κ B and NOS gene expression in renal ischemia/reperfusion injury. *Exp. Ther. Med.* **2012**, 3, 249–254
32. Li B., Yang M., Liu J.W., Yin G.T. Protective mechanism of quercetin on acute myocardial infarction in rats. *Genet. Mol. Res.* **2016**, 15, 15017117.
33. Lu AH, Salabas EL, Schüth F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (8), 2007, 1222–1244.
34. Lu X.L., Zhao C.H., Yao X.L., Zhang H. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 85, 658–671.
35. Maurya A.K., Vinayak M. Anticarcinogenic action of quercetin by downregulation of phosphatidylinositol3-kinase (PI3K) and protein kinase C (PKC) via induction of p53 in hepatocellular carcinoma (HepG2) cellline. *Mol. Biol. Rep.* **2015**, 42, 1419–1429.
36. Maurya A.K., Vinayak M. Modulation of PKC signaling and induction of apoptosis through suppression of reactive oxygen species and tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1): Key role of quercetin in cancer prevention. *Tumour Biol.* **2015**, 36, 8913–8924.
37. Mehta V., Parashar A., Udayabanu M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress. *Physiol. Behav.* **2017**, 171, 69–78.
38. Oliver S., Yee E., Kavallaris M., Vittorio O., Boyer C. Water Soluble Antioxidant Dextran-Quercetin Conjugate with Potential Anticancer Properties. *Macromol. Biosci.* **2018**, 18, e1700239.
39. Ossola B., Kääriäinen T.M., and Männistö P.T. “The multiple faces of quercetin in neuroprotection,” *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 8, no. 4, pp. 397–409, 2009.

40. Patra M., Mukherjee R., Banik M., Dutta D., Begum N.A., Basu T. Calcium phosphate-quercetin nanocomposite (CPQN): A multi-functional nanoparticle having pH indicating, highly fluorescent and anti-oxidant properties. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2017**, 154, 63–73.
41. Rauf A., Imran M., Khan I.A., Ur-Rehman M., Gilani S.A., Mehmood Z., Mubarak M.S. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother. Res.* 2018, 32, 2109–2130.
42. Ravichandran R., Rajendran M., Devapiriam D. Structural characterization and physicochemical properties of quercetin-Pb complex. *J. Coord. Chem.* **2014**, 67, 1449–1462.
43. Roy S., Banerjee S., Chakraborty T. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events. *Biometals* **2018**, 31, 647–671.
44. Roy S., Das R., Ghosh B., Chakraborty T. Deciphering the biochemical and molecular mechanism underlying the in vitro and in vivo chemotherapeutic efficacy of ruthenium quercetin complex in colon cancer. *Mol. Carcinog.* **2018**, 57, 700–721.
45. Sabogal-Guáqueta A.M., Muñoz-Manco J.I., Ramírez-Pineda J.R., Lamprea-Rodriguez M., Osorio E., and Cardona-Gómez G.P. “The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice,” *Neuropharmacology*, vol. 93, pp. 134–145, 2015.
46. Sharmila G., Athirai T., Kiruthiga B., Senthilkumar K., Elumalai P., Arunkumar R., Arunakaran J. Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of Sprague-Dawley rats. *Nutr. Cancer* **2014**, 66, 38–46.
47. Singh D., Rawat M.S., Semalty A., Semalty M. Quercetin-phospholipid complex: An amorphous pharmaceutical system in herbal drug delivery. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2012**, 9, 17–24.
48. Smith N., Raston C.L., Saunders M., Woodward R.
<http://www.nsti.org/publications/Nanotech/2006/pdf/567>
49. Song Y., Liu J., Zhang F., Zhang J., Shi T., Zeng Z. Antioxidant effect of quercetin against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the p38MAPK/iNOS signaling pathway. *Life Sci.* **2013**, 92, 1215–1221.
50. Trifunski S., Ardelean D. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Co (II) and Cd(II) Complexes with Quercetin. *Rev. Chim.* 2016, 67, 2422–2424.
51. Veith C., Drent M., Bast A., van Schooten F.J., Boots A.W. The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 336, 40–48.
52. Xie X., Shen Q., Cao L., Chen Y., Ma L., Xiao Q., Yu C., Fu Z. Depression caused by long-term stress regulates premature aging and is possibly associated with disruption of circadian rhythms in mice. *Physiol. Behav.* **2019**, 199, 100–110.

53. Xu X.R., Yu H.T., Yang Y., Hang L., Yang X.W., Ding S.H. Quercetin phospholipid complex significantly protects against oxidative injury in ARPE-19 cells associated with activation of Nrf2 pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2016, 770, 1–8.
54. Yazici S., Ozcan C.U., Hismiogullari A.A., Sunay F.B., Ozcan T., Berksoy E.A., Aksoz E. Protective Effects of Quercetin on Necrotizing Enterocolitis in a Neonatal Rat Model. *Am. J. Perinatol.* 2018, 35, 434–440.
55. Zargar S., Siddiqi N.J., Al Daihan S.K., Wani T.A. Protective effects of quercetin on cadmium fluoride-induced oxidative stress at different intervals of time in mouse liver. *Acta Biochim. Pol.* 2015, 62, 207–213.
56. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техникой. 1971. Ст. 271.
57. Роскин Г.И., Микроскопическая техника. 1951. Ст. 446.