

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თამარ ქიმერიძე

კაინის მჟავით გამოწვეულ ეპილეფსიაზე რკინის ნანონაწილაკებთან დაკავშირებული ქვერცეტინის მოქმედების ეფექტურობის შესწავლა ვირთაგვებში

სამაგისტრო პროგრამა - ბიოლოგია (ნეირობიოლოგია)

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია

ბიოლოგიის მაგისტრის აკადემიური

ხარისხის მოსაპოვებლად

სამაგისტრო ნაშრომის ხელმძღვანელები :

ნანული დორეული, ბ.მ.დ. სრული პროფესორი

ბუციკო ჩხარტიშვილი, ასისტენტ პროფესორი

თბილისი, 2019

შინაარსი

თავი I - შესავალი

თავი II - ლიტერატურული მიმოხილვა

თავი III - მეთოდები

თავი IV - კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

თავი V - დასკვნები

გამოყენებული ლიტერატურა

ს ა რ ჩ ე ვ ი

თავი I	7
შესავალი	7
თავი II . ლიტერატურული მიმოხილვა.....	9
2.1 ეპილეფსია. ეპილეფტოგენეზისთვის დამახასიათებელი სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები	9
2.2 თავის ტვინის ეპილეფტოგენური სტრუქტურა - ჰიპოკამპი.....	11
2.3 ქვერცეტინი, მისი გავლენა სხვადასხვა პათოლოგიაზე.....	18
2.4 მაგნიტური ნანონაწლაკები და მათი გამოიყენება ბიომედიცინაში	22
2.5 მაგნიტური ნანონაწლაკებით უჯრედების სასიგნალო გზების აქტივაცია	24
თავი III. მეთოდოლოგია	26
3.1 ქცევითი ექსპერიმენტი	26
3.1.1 ღია ველი	27
3.1.2 T ლაბირინტი	28
3.2 ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდოლოგია.....	29
თავი IV. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა.....	30
4.1 ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგები	30
4.1.1 ღია ველის მონაცემები	30
4.1.2. T ლაბირინტის მონაცემები.....	34
4.2 ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგები.....	35
მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ქვერცეტინი ამცირებს ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობას, მაგრამ ზრდის განმუხტვების სიხშირე. მაშინ როცა ქ-მნნ ორივე პარამეტრის მიმართ მოქმედებს დამთრგუნველად(სურ. 15).	41
.....	41
.....	41
თავი V. დასკვნები	42
გამოყენებული ლიტერატურის სია	43

ანოტაცია

ნეიროდეგენერაციულ დარღვევათა წინააღმდეგ ეფექტური საშუალებების კვლევამ გამოავლინა ფლავონოიდების - მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტების ნეიროპროტექტორული ბუნება. ქვერცეტინი ფლავონოიდების ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული წარმომადგენელია, რომლის მიმართ მეცნიერთა ინტერესი განაპირობა მისმა მრავალრიცხოვანმა ბიოლოგიურმა შესაძლებლობებმა. ქვერცეტინის ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული, ანტისიმსიმნური აქტივობის მიუხედავად, მისი კლინიკაში გამოყენება ნაკლებად ხდება ცუდი ბიოშელწევადობის გამო. პრობლემების თავიდან ასაცილებლად უკანასკნელი ტექნოლოგიური მიღწევაა ნანონაწილაკები, რომლებიც უკავშირდებიან რა წამლებს, ზრდიან მათ სტაბილურობას, რითიც ამცირებენ წამლების კონტაქტს გარემოსთან მათი ტრანსპორტირების დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვერცეტინისა და ქ-მნნ-ის ეფექტების განსაზღვრა ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტში კანინის მჟავას (კმ) ინტრაჰიპოკამპური აპლიკაციით გენერირებულ ეპილეფტიფორმულ აქტივობაზე და ქვევით ექსპერიმენტებში კმ-ის ეპილეფსიური სტატუსით (კმ-ეს) განპირობებულ მეხსიერების დარღვევაზე.

ცდები განხორციელდა ზრდასრულ 10-12 კვირის თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე. კეტამინით ანესთეზირებულ და სტერეოტაქსულ აპარატში ფიქსირებულ ვირთაგვებში აღვრიცხავდით კმ-ის ინტრაჰიპოკამპური ინექციით გამოწვეულ ეპილეფტიფორმულ აქტივობას და ვაფასებდით ქვერცეტინის/ქ-მნნ-ის წინასწარი სისტემური ადმინისტრაციის (კუდის ვენაში ინექცია) ეფექტებს ეპილეფტიფორმული აქტივობის ხანგრძლივობასა და გენერაციის სიხშირეზე. ქვერცეტინის/ქ-მნნ-ის ეფექტები ასევე შეფასდა კმ-ეს-ით განპირობებულ ქვევით დარღვევებზე ღია ველსა და T-ლაბირინთში. ჰიპოკამპის ნეირონული აქტივობის რეგისტრაცია და ანალიზი მიმდინარეობდა კომპიუტერული პროგრამით Chart 5.5, მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება კი განხორციელდა PRIZM პროგრამით.

ელექტროფიზიოლოგიურმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ქ-მნნ გარე სტატისტიკური მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს ამცირებს სუმარული ნეირონული აქტივობის ამპლიტუდას და იწვევს განმუხტვების რაოდენობის გაზრდას ფონური აქტივობის მაჩვენებლებთან მიმართებაში. მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ფონზე ქ-მნნ-ის წინასწარი სისტემური ადმინისტრაცია იწვევს კმ-ით გენერირებული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების როგორც ხანგრძლივობის, ისე სიხშიროვანი მაჩვენებლების შემცირებას.

ქვერცეტინი დამოუკიდებლად ამცირებს ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობას, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ზრდის განმუხტვების სიხშირეს. ქცევითმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ მაგნიტური ველი, ისევე როგორც მაგნიტური ნაწილაკები (ქვერცეტინის გარეშე) არ იწვევს ცვლილებებს დასწავლის მაჩვენებლებში. გარე მაგნიტური ველით მართული ქ-მნნ საკონტროლო ვირთაგვებში აადვილებს დასწავლას, ხოლო კმ-ეს-ით ვირთაგვებში იწვევს ეპილეფსიით განპირობებული მეხსიერების დარღვევის კორექციას.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ქვერცეტინის მაგნიტურ ნაწილაკებთან დაკავშირება და გარე მაგნიტური ველით ქ-მნნ-ის მართვა ზრდის ქვერცეტინის ეფექტურობას ეპილეფსიური სტატუსით გამოწვეული დარღვევების წინააღმდეგ.

Annotation

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 and the interest of scientists towards it contributed to numerous biological abilities of Quercetin. Many of its pharmacological effects are known: anti-inflammatory, anti-bacterial, anticancer, 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.

The goal of the research was in electrophysiological experiment to determine quercetin and q-mnp effects on epileptiform activity, generated by an intra hippocampal application of kainic acid (KA) and the memory disorders due to epileptic status of KA in behavioral experiments.

The experiments were carried out on adult 10-12 week old white laboratory rats. In the rats anesthetized with ketamine and placed in the stereotaxic chamber an epileptiform activity, induced by KA intra hippocampal injection were registered and the effects of preliminary systemic administration into caudal vein on the duration and generation frequency were estimated. Quercetin/q-mnp effects on behavioral disorders due to KA were also evaluated in the open field and T-maze. The registration and analysis of neuronal activity of the hippocampus were done using a computer program Chart 5.5. The statistical processing of the data obtained was performed using the PRIZM program.

The electrophysiological experiments have shown that q-mnp reduces the amplitude of total neuronal activity on the side of an external static magnetic field and evokes the increase of discharge number regarding the indices of background activity. At the background of exposure of magnetic field a preliminary systemic administration of q-mnp evokes the decrease in the duration of KA generated epileptiform discharges, as well as frequency indices. Quercetin independently reduces the duration of epileptiform discharges, but statistically reliably increases the frequency of discharges. The behavioral experiments have shown that a magnetic field as well as magnetic nanoparticles (without quercetin) do not evoke the changes in learning indices. Q-mnp managed by external magnetic field makes the learning easier in control rats, while in KA managed rats it evokes the correction of memory disorder due to epilepsy.

Based on the obtained data we can conclude that the connection of quercetin to magnetic nanoparticles and the management of q-mnp by means of external magnetic field increase the effectiveness of quercetin against the disorders evoked by epileptic status.

თავი I

შესავალი

ნეიროდეგენერაციულ დაავადებაათა შორის ეპილეფსია თავის ტვინის ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული პათოლოგიაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია პერიოდულად განმეორებადი კრუნჩხვები. ტემპორალური წილის ეპილეფსიის კლინიკური სურათია პროგრესირებადი სპონტანური განმეორებითი ეპილეფსიური გულყრები, ხოლო ამ დაავადებით განპირობებული ტვინის პათოლოგია მოიცავს ჰიპოკამპის ნეირონების კვდომას. გულყრები ზრდასრულ ჰიპოკამპში ნეიროგენეზის აქტივაციასაც განაპირობებს. ყველა ზემოაღნიშნულ პლასტიკურ ცვლილებებთან ერთად აღინიშნება კოგნიტური და ფსიქიკური პროცესების დარღვევებიც. ანტიეპილეფსიური საშუალებებით რეგულარული მკურნალობა გარკვეულწილად უზრუნველყოფს დაავადების კონტროლს, თუმცა ტემპორალური წილის ეპილეფსიის დაახლოებით 35% რეზისტენტული ტიპის ეპილეფსიაა. ამ ფაქტიდან გამომდინარე, ძალზედ მნიშვნელოვანია იმ ახალი თერაპევტული მიდგომების ძიება, რომელიც შეამცირებს განმეორებადი ეპილეფსიური გულყრების სიხშირესა და სიძლიერეს, მოახდენს ეპილეფსიური სტატუსით განპირობებული კოგნიტური და ფსიქიკური დარღვევების შესუსტებას. ეს კი საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ ანტიეპილეფსიური ან ამ დაავადების მოდულირებისათვის შესაძლო ახალი სამიზნეები.

ეპილეფსიის პათოგენეზში ჩართულია ჭარბი გლუტამატით განპირობებული ტოქსიკურობა, კრუნჩხვითი აქტივობის შემდეგ კი ნერვული უჯრედების კვდომაში მნიშვნელოვანი როლი ანთებით პროცესებს აკისრია. ეპილეფსიის პათოგენეზში ოქსიდაციური სტრესისა და ამ დროს განვითარებული ანთებითი პროცესების მექანიზმების რკვევისას აქტიურად გამოიყენება კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსის ცხოველური მოდელები (კმ-ეს). კმ-ეს იწვევს უჯრედულ დონეზე მიმდინარე ცვლილებებს, როგორცაა კალციუმის იონების ჭარბი უჯრედშიდა გადაადგილება, რეაქტიული ჟანგბადისა და აზოტის ნაერთების წარმოქმნა. კაინის მჟავას ადმინისტრაცია თავის ტვინში ამცირებს საერთო ოქსიდანტურ სტატუსს, რაც იმის მიმანიშნებელია, რომ აგზნებით გამოწვეულ ტოქსიკურობაში მონაწილეობს ოქსიდაციური სტრესი. ეპილეფსიის დაავადებაში ოქსიდაციური სტრესის როლის გათვალისწინებით ნათელია, რომ ანტიოქსიდანტებითა და ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობას

შეუძლია შეასუსტოს ან დაბლოკოს იმ ნეიროდეგენერაციული დარღვევების განვითარება, რაც დაკავშირებულია ჭარბი გლუტამატით გამოწვეულ ტოქსიკურობასთან.

ნეიროდეგენერაციულ დარღვევათა წინააღმდეგ ეფექტური საშუალებების კვლევამ გამოავლინა ფლავონოიდების - მცენარეული წარმოშობის ანტიოქსიდანტების ნეიროპროტექტორული ბუნება. ქვერცეტინი ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული წარმომადგენელია, რომლის მიმართ მეცნიერთა ინტერესი განაპირობა მისმა მრავალრიცხოვანმა ბიოლოგიურმა შესაძლებლობებმა. ქვერცეტინის ანთების საწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული, ანტისიმსიმური აქტივობის მიუხედავად, მისი კლინიკაში გამოყენება ნაკლებად ხდება ცუდი ბიოშელწევადობის გამო. პრობლემების თავიდან ასაცილებლად უკანასკნელი ტექნოლოგიური მიღწევაა ნანონაწილაკები, რომლებიც უკავშირდებიან რა წამლებს, ზრდიან მათ სტაბილურობას, რითიც ამცირებენ წამლების კონტაქტს გარემოსთან მათი ტრანსპორტირების დროს. ძალზედ მნიშვნელოვანია ნანონაწილაკ - დაკავშირებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გადაადგილების მართვა, მნიშვნელოვანია იმის განსაზღვრა, თუ რა გზას გაივლის ეს ნივთიერება ორგანიზმში სისტემური შეყვანის შემდეგ, რადგან ნივთიერებათა დაკავშირება შეიძლება მრავალ დონეზე განხორციელდეს მათი დაკავშირების ლოკუსების მრავალფეროვნების შესაბამისად. ლიტერატურის მონაცემებით ცნობილია, რომ მაგალითად მაგნიტური ნანონაწილაკების გადაადგილების მართვა შესაძლებელია გარე სტატიკური მაგნიტური ველით, რომელსაც ახასიათებს კარგი ბიოშელწევადობა.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვერცეტინისა და ქ-მნ-ის ეფექტების განსაზღვრა ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტში კაინის მჟავას (კმ) ინტრაჰიპოკამპური აპლიკაციით გენერირებულ ეპილეფტიფორმულ აქტივობაზე და ქვერცეტინით ექსპერიმენტებში კმ-ის ეპილეფსიური სტატუსით (კმ-ეს) განპირობებულ მეხსიერების დარღვევაზე.

თავი II . ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 ეპილეფსია. ეპილეფტოგენეზისთვის დამახასიათებელი სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები

ეპილეფსია ქრონიკული ნევროლოგიური დაავადებაა, რომელიც მსოფლიო მოსახლეობის 1%-ში გვხვდება. ეპილეფსიის უფრო ხშირი გამოვლინებები აღინიშნება ახალშობილებსა და მოხუცებულ ასაკში (Pitkänen and Sutula, 2002). ეპილეფსია განიხილება, როგორც თავის ტვინის დაავადება, რომელსაც ახასიათებს მიდრეკილება განმეორებადი გულყრებისადმი. ეპილეფსიის დროს თავის ტვინში მიმდინარე ელექტრული პროცესების დისბალანსი იწვევს განმეორებად განმუხტვებს (Fisher et al., 2005). ეპილეფსიური ნერვული წრეების ჩამოყალიბება (ეპილეპტოგენეზი) ასოცირებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) სხვადასხვა დონეზე (მოლეკულური, უჯრედული და ნეირონული წრეები) მიმდინარე მრავლობით პლასტიკურ ცვლილებასთან (Pitkänen and Sutula, 2002). ეპილეპტოგენეზისათვის დამახასიათებელია ცვლილებები ნეირონულკავშირებში, ნეიროდეგენერაციები, ნეიროგენეზი, გლიოზი, აქსონური სპრაუტინგი, დენდრიტული პლასტიკურობა, ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაზიანება, ექსტრაუჯრედული მატრიქსის რეორგანიზაცია, ასევე ინდივიდუალური ნერვული უჯრედების მოლეკულური არქიტექტურის რეორგანიზაცია (Pitkänen and Lukasiuk, 2011). ეპილეპტოგენეზის კულმინაციაა ქრონიკული სპონტანური კრუნჩხვითი აქტივობის ჩამოყალიბება, ანუ ეპილეფსია. გულყრებთან და ეპილეფსიასთან დაკავშირებული ასეთი პლასტიკური ცვლილებები ფუნქციურ ზეგავლენას ახდენს სისტემების სხვადასხვა დონეზე და განაპირობებს ეპილეფსიასთან შეჭიდულ კოგნიტურ და ფსიქიკურ დარღვევებს. რიგ შემთხვევებში დარღვევები პროგრესირებენ და ავლენენ კორელაციას კრუნჩხვების გაძლიერებასთან (Elger et al., 2004). ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელი ასეთი ტიპის ნევროლოგიური, ფსიქოლოგიური თუ ქცევითი სიმპტომების გამომწვევი მიზეზები მრავალგვარია; ძირითადად, ადგილი აქვს ბიოლოგიური, გარემოს და ფსიქოსოციალური ფაქტორების კომპლექსურ მოქმედებას.

ეპილეფსიის გამომწვევი მიზეზები მრავალფეროვანია, ეს შეიძლება იყოს მაგ., ტვინის ტრამეები, ინსულტები, ტვინის ინფექციები, გენეტიკური ცვლილებები, უმეტეს შემთხვევაში მისი გამოწვევის ეთიოლოგია უცნობია, ეპილეფსიური შეტევები ვითარდება არანორმალური ძლიერი ჰიპერსინქრონული ნეირონული აქტივობით თავის ტვინში

(Fisher et al., 2005). ეპილექსიური აქტივობის გამოვლინების მთავარ მიზეზს უნდა წარმოადგენდეს ამაგზნებელ და შემაკავებელ ნეირომედიატორებს შორის დისბალანსი (Fisher et al., 2005). ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით ეპილექსიური შეტევების გამოვლენის სიხშირე უფრო მეტია მოუმწიფებელ ტვინში, ვიდრე მომწიფებულში, რაც ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში აგზნებითი პროცესებისაგან განსხვავებით თავის ტვინის შემაკავებელი სისტემის ნაკლებ გამოხატულებით აიხსნება (Holmes and Ben-Ari, 2001). თუმცა ნაჩვენებია, რომ მოუმწიფებელი ტვინი უფრო მეტ რეზისტენტობას ავლენს ეპილექსიური შეტევით განპირობებული ტვინის დაზიანებების მიმართ, ვიდრე მომწიფებული (Baram et al., 2002; BenAri and Holmes, 2006).

სხვადასხვა ფორმის ეპილექსიის დროს თავის ტვინის აღნაგობაში ვითარდება სხვადასხვა ტიპის ცვლილებები, უმნიშვნელოვანესი სტრუქტურულ კორელატს თავის ტვინის ეპილექტოგენურ უბნებში ნეირონების დაღუპვა წარმოადგენს. აღნიშნული სტრუქტურული ცვლილებები ჰიპოკამპსა და ახალ ქერქში პირველ რიგში ეპილექსიური სტატუსის დროს, რიგ შემთხვევებში კი, ერთეული და ხანმოკლე კრუნჩხვების საპასუხოდაც ვლინდება. კრუნჩხვებით გამოწვეულ ნეირონების დაღუპვას უნდა უკავშირდებოდეს საფეთქლის წილის ეპილექსიისა და ჰიპოკამპური სკლეროზისთვის დამახასიათებელი პროგრესული ეპილექტოგენეზი და მეხსიერების დისფუნქცია.

ნეიროიმიჯინგისა და კლინიკური კვლევების თანახმად, ეპილექსიით დაავადებულ მრავალ პაციენტს ეპილექტოგენურ კერაში ნეირონების დაღუპვა არ აღენიშნათ მიუხედავად მკვეთრად გამოხატული ნევროლოგიური და ქცევითი დეფიციტისა. კლინიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, გამოითქვა მოსაზრება, რომ უჯრედების დაღუპვა ეპილექსიით დაავადებულთა მხოლოდ გარკვეულ სუბპოპულაციას ახასიათებს. ამგვარად, ეპილექსიისთვის დამახასიათებელი პათოლოგიური ცვლილებები ყოველთვის არ ასოცირდება უჯრედების დაკარგვასთან (Elger et al. 2004). ასეთი მონაცემების საფუძველზე, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ეპილექსიის დროს, უჯრედების დაღუპვის გამომწვევი მექანიზმების გარდა, პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში ირთვება ტვინის დაზიანების სხვა, უფრო ნატიფი მექანიზმები. ასეთი მექანიზმები გავლენას უნდა ახდენდნენ ნეირონების სტრუქტურასა და ფუნქციაზე, და სავარაუდოდ,

მონაწილეობას იღებდნენ ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელი კოგნიტური დეფიციტის განვითარებაში.

უკანასკნელ პერიოდში ეპილეფსიის საკითხების კვლევასა და მკურნალობაში მკვიდრდება ახალი სტრატეგია, რომელიც ეფუძნება შემდეგ ცნობილ მოსაზრებას: კრუნჩხვით აქტივობას რეაქტიული სინაპტოგენეზის გარდა, განაპირობებს ნეირონული დეგენერაციის უწყვეტი მდგომარეობა. შესაბამისად, ეპილეფსიის მკურნალობის ოპტიმიზაციისთვის უმნიშვნელოვანესია არამარტო იმის დადგენა, თუ რამდენად წარმატებით ახდენს ესა თუ ის ანტიეპილეფსიური საშუალება ეპილეფსიისათვის დამახასიათებელი მოლეკულური და ელექტროფიზიოლოგიური ცვლილებების ან კრუნჩხვების პრევენციას, არამედ ასევე იმის გაშუქება, თუ როგორია მისი ეფექტი კრუნჩხვებით განპირობებულ უჯრედების დაზიანება/დაღუპვაზე (Wong, 2005). საკითხის ასეთი დაყენება კი მოითხოვს ეპილეფსიის მექანიზმების, ასევე ეპილეფსიის მექანიზმების ჩართული სტრუქტურებისა და ნეირომედიატორული სისტემების უფრო ნატივ შესწავლას.

2.2 თავის ტვინის ეპილეფსიის სტრუქტურა - ჰიპოკამპი

ჰიპოკამპი ანუ როგორც მას უწოდებენ “ამონისრქა” მრავალი წელია წარმოადგენს მნიშვნელოვან კვლევის ობიექტს ნეირობიოლოგებისათვის. ის მოთავსებულია თავის ტვინის ქერქ ქვეშ, ტემპორალური წილის არეში, ვერტიკალურ ჭრილში თალამუსსა და ქერქს შორის ნუშისებური სტრუქტურის წინ.

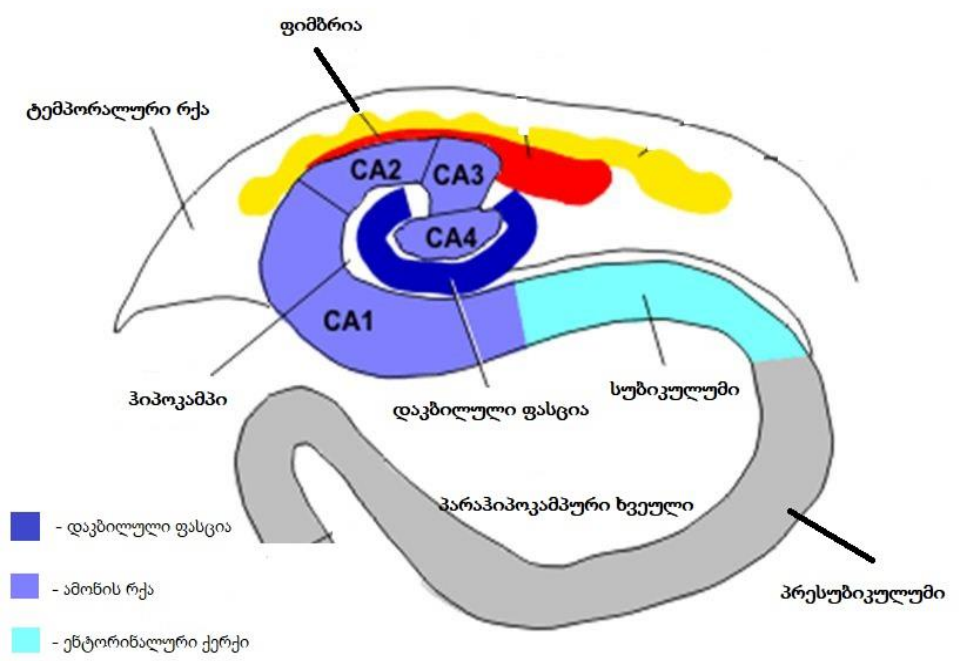
ჰიპოკამპალური ფორმაცია წარმოადგენილია სამი სტრუქტურით: ენტორინალური ქერქი, დაკბილული ფასცია და სუბიკულუმი. ამიგდალასთან ერთად ჰიპოკამპი შედის ლიმბურ სისტემაში.

ჰიპოკამპისთვის ახალი ქერქის უბნებიდან ინფორმაციის გამშვებს წარმოადგენს ენტორინალური ქერქი. ეს სტრუქტურაა ინფორმაციის ადრესატი ჰიპოკამპიდანაც. ძირითადი კავშირები ჰიპოკამპში მოდის ტემპორალური წილიდან და გამჭვირვალე ძგიდიდან (სეპტალური ბირთვი). ჰიპოკამპში პირამიდული ნეირონების აქსონებით ორი ძირითადი ტრაქტი იქმნება: ფიმბრია და ფორნიქსი, რომლებიც ჰიპოკამპს ჰიპოთალამუსსა და სხვა ქერქქვეშა სტრუქტურებთან აკავშირებს.

ჰიპოკამპის მიმართ ინტერესი განაპირობა აგებულების თავისებურებამ, მისმა შიდა თუ გარე კავშირებმა და რაც მთავარია, მისმა მონაწილეობამ თავის ტვინის ინტეგრაციულ

და პლასტიკურ პროცესებში. ჰიპოკამპის მიმართ ინტერესი რათქმუნდა განსაზღვრა მისმა მონაწილეობამ მეხსიერებასა და დასწავლის პროცესებში, აგრეთვე იმ ფაქტმა, რომ ჰიპოკამპი მაღალმგრძობიარეა კრუნჩხვების მიმართ. ჰიპოკამპს აქვს ყველაზე დაბალი კრუნჩხვების გამოწვევის ზღურბლი მთელ თავის ტვინში.

ჰიპოკამპის შენება ძალზე მარტივია. აღნიშნულია მისი სეგმენტური აგებულება. სეგმენტები თავის მხრივ ერთიანდებიან ჰიპოკამპის 4 ველში: CA1 - CA4. ამათგან CA4 ესაზღვრება დაკბილულ ფასციას, ხოლო CA1- კი სუბიკულუმს (სურ.1). ვერტიკალური მიმართულებით ჰიპოკამს, ისე როგორც ქერქს, ლამინარული ანუ შრეობრივი აგებულება აქვს. ჰიპოკამპის უჯრედული აგებულების შესწავლისას, აღმოჩნდა რომ მთავარ უჯრედულ ელემენტს წარმოადგენს დიდი პირამიდები, რომლებიც სტრუქტურის შიგნით მეტად მოწესრიგებულადაა განლაგებული და ქმნის პირამიდულ შრეს - stratum pyramidale.



სურათი 1. ჰიპოკამპის სტრუქტურული ორგანიზაცია.

პირამიდული ნეირონები ჰიპოკამპში ამოზრუნებულია და მისი ფუძიდან გამომავალი მიელინიზირებული აქსონი, რომელიც ჰიპოკამპის ეფერენტულ გზას წარმოადგენს, მიემართება ჰიპოკამპის გვერდითი პარაკუქისკენ 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 ქმნის როგორც ბაზალურ, ისე აპიკალურ დენდრიტებთან.

ჰიპოკამპი პირამიდული უჯრედების გარდა სხვა უჯრედებითაცაა წარმოდგენილი. ეს უჯრედები მოკლე აქსონებით, რომლებიც მხოლოდ შიდა ჰიპოკამპალურ კავშირებს ამყარებს, ძირითადად მონაწილეობს ჰიპოკამპის საკუთარ აქტივობაში. ასეთი უჯრედები ყველა შრეში გვხვდება. მათ შორის აღსანიშნავია ე.წ. კალათისებური უჯრედები, რომლებიც ძირითადად *str. oriens*-შია წარმოდგენილი. პირამიდული უჯრედების სომაზე არსებული სინაფსები სწორედ ამ კალათისებური უჯრედების აქსონებითაა შექმნილი.

ენტორინალური ქერქიდან აფერენტული კავშირებით ინფორმაცია დაკბილული ფასციის მოლეკულურ შრეს გადაეცემა. აქ განლაგებულია დაკბილული ფასციის ძირითადი უჯრედების - გრანულარული უჯრედების დენდრიტული განშტოებები. აქვე ხდება სხვა აფერენტული კავშირების გადართვაც. გრანულარული უჯრედების აქსონები ქმნიან ე.წ. ხავსისებური ბოჭკოების სისტემას, რომელიც, მიემართება რა ჰიპოკამპის CA-3 ველისკენ, სინაფსურ კონტაქტებს ქმნიან აქ განლაგებულ პირამიდული უჯრედების აპიკალური დენდრიტების ბაზალურ ნაწილზე. თავის მხრივ ამ უჯრედების აქსონები ქმნიან შაფერის კოლატერალების სისტემას, რომლის საშუალებითაც ინფორმაცია გადაეცემა CA-1 ველს. ასეთი სამ სინაფსური გზა ენტორინალურ ქერქში იწყება მეორე შრეში, გარდა ამისა ცნობილია მონოსინაპსური გზა ენტორინალური ქერქის მესამე შრიდან პირდაპირ CA-1 ველთან. აქედან ინფორმაცია პირდაპირ ან სუბიკულუმის გავლით უკან ენტორინალურ ქერქში ბრუნდება. ტრანსფორმაცია, რომელსაც ადგილი აქვს ინფორმაციის ასეთი ბრუნვისას ქერქსა და ჰიპოკამპს შორის, მნიშვნელოვანია ამ ინფორმაციის ხანგრძლივ მეხსიერებაში შემონახვისთვის.

ჰიპოკამპისთვის მნიშვნელოვანია ასოციაციურ-კომისურული კავშირები, რომელიც უზრუნველყოფს ინფორმაციის მართვას ექსკლუზიურად მხოლოდ ლამინარული (შრეობრივი) მიმართულებით. ასოციაციურ-კომისურული კავშირები შექმნილია ჰილუსის ხავსისებური უჯრედების და აქსონების კოლატერალებით. უმეტესობა ამ აქსონებისა ქმნის ძირითადად ასიმეტრულ ამაგზნებელ კავშირებს გრანულარული უჯრედების დენდრიტების ქაცვებზე. ამ სინაფსებში მედიატორად გვევლინება გლუტამატი. თავად ხავსისებური უჯრედები მჭიდრო ამაგზნებელ კავშირებს ღებულობენ გრანულარული უჯრედებიდან, უკუქცევითი ამაგზნებელი გზებით ეს უკანასკნელნი ინფორმაციას აგზავნიან როგორც იგივე სეპტო-ტემპორალურ დონეზე განლაგებულ გრანულარული უჯრედების პროქსიმალურ დენდრიტებთან, აგრეთვე დაკბილული ფასციის სხვა დონეზე განლაგებულ გრანულარულ უჯრედებთანაც. ამასთან, კავშირები იქმნება შემაკავებელ (გამამინოერბოსმჟავა (გაემ) ერგულ) უჯრედებთანაც, რომელთა აგზნება მათთან დაკავშირებული გრანულარული უჯრედების შეკავებას განაპირობებს, ანუ ასოციაციურ კომისურული კავშირები ფუნქციონირებენ, როგორც წინ ქცევითი ამაგზნებელი ან როგორც ორსინაფსური წინქცევითი შემაკავებელი კავშირები.

ჰიპოკამპთან აფერენტებით დაკავშირებულია ჰიპოთალამუსიც. ეს გზა ძირითადად იწყება ჰიპოთალამუსში, მამილარული სხეულების მახლობლად. სხვადასხვა მონაცემებით ჰიპოთალამუსი ჰიპოკამპზე ანხორციელებს მკაცრ შემაკავებელ გავლენას (Segal and Landis, 1974a, Pasquier and Reinoso-Suarez, 1976). აღნიშნულია ასევე კავშირები ჰიპოკამპსა და თალამუსის წინა ბირთვებს შორის (Swanson, 1978). ჰიპოკამპი აგრეთვე ღებულობს კავშირებს მედიალური და დორსალური ნაკერის ბირთვებიდან და ლურჯი ლაქადან (Segal and Landis, 1974a; Pickel, Segal and Bloom, 1974; Moore and Halaris, 1975). ნორადრენერგული კავშირები ლურჯი ლაქადან უკავშირდება ჰიპოკამპსა და დაკბილულ ფასციას. ჰიპოკამპის ფუნქციონირებისთვის მნიშვნელოვანია აგრეთვე დოფამინერგული კავშირებიც ვენტრალური ტემენტუმიდან, რომელიც ჰიპოკამპს ძირითადად ენტორინალური ველის გავლით აღწევს. სეროტონინერგული კავშირები ჰიპოკამპთან კი წარმოდგენილია აფერენტებით დორსალური და მედიალური რაფეს ბირთვებიდან (Blackstad, 1977; Swanson, 1978). კავშირები სეპტუმიდან ძირითადად ქოლინერგულია, თუმცა ბევრი სეპტალური უჯრედი, რომლებიც აქსონებს აგზავნიან დაკბილულ ფასციაში შეიცავენ გლუტამინის მჟავა დეკარბოქსილაზას და გაემ-ერგულია. ასეთი უჯრედები ცნობილია, რომ კავშირს ამყარებენ დაკბილული ფასციის არაპირამიდულ გაემ-ერგულ უჯრედებთან. სეპტუმის გაემ უჯრედები არაა ინტერნეირონები, ისინი გრძელი

აქსონებიანი პროექციული ნეირონებია, რომლებიც გაემ-ს იყენებენ როგორც ნეირომედიატორს. ჰიპოკამპი აფერენტული გზებით მიღებულ ინფორმაციას ამუშავებს და გადასცემს მასთან ეფერენტებით დაკავშირებულ სტრუქტურებს. ზემოთ აღნიშნული სტრუქტურებიდან ჰიპოკამპს ზოგიერთთან აქვს კარგად გამოხატული ორმხრივი კავშირები. მაგალითად, კარგადაა ცნობილი რეციპროკული კავშირი სეპტუმთან. რაც შეეხება სხვა კავშირებს, დადგენილია, რომ ეფერენტები ჰიპოკამპიდან გამოდის ფორნიქსში, მიემართება წინ კორძიანი სხეულისკენ, აქედან ნაწილი ქმნის კომისურულ გზას, ნაწილი პოსტკომისურული ფორნიქსის გავლით უკავშირდება მამილარულ სხეულებს და წინა თალამუსის ბირთვებს. დადგენილია კავშირები პრეოპტიკურ უბანთან, ლატერალურ ჰიპოთალამუსსა და სეპტალურ ბირთვთან.

ჰიპოკამპის მორფოლოგიაში მნიშვნელოვანია მისი კომისურალური კავშირები, რომლებიც ორი მხარის ჰიპოკამპს ერთმანეთს უკავშირებს. ეს გზები გაივლის კორძიან სხეულს. აღსანიშნავია კავშირები ჰიპოკამპის ორ სიმეტრიულ უბანს შორის, თუმცა არსებობს ჰეტეროტროპული კავშირებიც. მაგალითად, ერთი მხარის ენტორინალური ველიდან კავშირი კონტრალატერალური მხარის ჰიპოკამპის გარკვეულ უბანთან. აფერენტების დაკავშირების ლოკუსები ჰიპოკამპში კარგადაა შესწავლილი. ცნობილია, მაგალითად, რომ ენტორინალური ველიდან პერფორირებული გზით შემოსული ინფორმაციის მნიშვნელოვანი ნაწილი გადაირთვება str.lacunosum-moleculare-ში. ამასთან, ლატერალური და მედიალური ენტორინალური ველიდან ჰიპოკამპში მოსული ინფორმაცია განსხვავებულ შრეებშია განაწილებული. ამასთან, აფერენტები ძირითადად აპიკალურ დენდრიტებთან ქმნის სინაფსურ კავშირებს. კარგადაა შესწავლილი კავშირი დაკბილული ფასციის გრანულარულ უჯრედებთანაც. აქაც, სინაფსური კავშირები ძირითადად წარმოქმნილია დენდრიტების ქაცვებთან.

შედარებით ნაკლები ინფორმაციაა სეპტუმიდან აფერენტების ჰიპოკამპში ლოკალიზაციის შესახებ. აღნიშნავენ კავშირებს str. oriens და str. radiatum-თან (Raisman, Cowan, and Powell, 1966). კომისურალური გზა (ძირითადად ჰომოტიპური კავშირები) ცნობილია, რომ მთავრდება str. oriens და str. radiatum-ში (Blacckstad, 1956). რაც შეეხება ჰეტეროტროპულ კომისურალურ აფერენტებს ენტორინალური ქერქიდან (მაგ.: იფსილატერალური ენტორინალური - ჰიპოკამპალური კავშირი), ისინი ბოლოვდება str.lacunosum-moleculare-ში. ხავსისებური ბოჭკოები (გრანულარული უჯრედების აქსონები) დაკავშირებულია CA-3 ველის პირამიდული უჯრედების დენდრიტების ქაცვებთან (Hamlyn, 1962). კალათისებური უჯრედების აქსონები კი სინაფსებს ქმნის

პირამიდული უჯრედების სომაზე (Blackstad and Flood, 1963). ამ უკანასკნელთა აქსონების უკუქცევითი კოლატერალები კი დაკავშირებულია პირამიდული უჯრედების ბაზალურ და აპიკალური დენდრიტებთან. მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ ჰიპოკამპის CA-3 ველისპირამიდული უჯრედების აქსონები ქმნის ამაველ გზას (შაფერის კოლატერალები) ამავე სტრუქტურის CA-1 ველის პირამიდული უჯრედებისთვის. ეს გზა, რომელიც გაივლის რადიალურ შრეს, სინაფსებით მთავრდება CA-1 ველის პირამიდული უჯრედების აპიკალურ დენდრიტებზე და წარმოქმნის ამაგზნებელ გლუტამატურ კავშირებს. ორივე შიდა ჰიპოკამპალური გზა: ხავსისებური ბოჭკოები და შაფერის კოლატერალები, გლუტამატერგულია, ისევე როგორც ენტორინალური გზა. CA-3 ველის ნეირონები წარმოქმნიან როგორც იფსილატერალურ ისე კომისურულ კავშირებს. ეს ნეირონები კავშირებს ქმნიან ძირითადად პირამიდულ ნეირონებთან, თუმცა ცნობილია მათი კავშირები ინტერნეირონების გლუვ დენდრიტებთან. ჰიპოკამპის დაკბილულ ფასციასთან წარმოდგენილია მხოლოდ ერთი ძლიერი ჰიპოთალამური პროექცია, რომელიც იწყება სუპრამამილარული უბნიდან. ეს გზა კავშირების ძალიან ვიწრო ზოლს ქმნის მოლეკულურ შრეში. დაკბილულ ფასცია ნორადრენერგულ კავშირებს ღებულობს ძირითადად ლურჯი ლაქადან. კავშირები წარმოდგენილია პოლიმორფულ შრეში. სეროტონინერგული პროექციები, რომელიც ნაკერის ბირთვებიდან იწყება, აგრეთვე მჭიდრო სინაფსურ კავშირებს ქმნის პოლიმორფული შრის უჯრედებთან. ნაჩვენებია, რომ სეროტონინერგული ბოჭკოები ძირითადად იმ ინტერნეირონებს უკავშირდებიან დაკბილულ ფასციაში, რომლებიც აინერვირებენ გრანულარული უჯრედების დისტალურ დენდრიტებს. აქვე უნდა აღვნიშნოს ის ფაქტიც, რომ უჯრედების უმეტესობა, რომლებიც ნაკერის ბირთვებიდან პროექციებს აგზავნიან ჰიპოკამპში არასეროტონინერგულია. დაკბილული ფასცია ღებულობს, აგრეთვე, არა დიდი სიმჭიდროვით დიფუზურად განლაგებულ დოფამინერგულ კავშირებს ძირითადად ვენტრალური სახურავის დოფამინერგული უჯრედებიდან.

დაკბილული ფასცია არ აინერვირებს თავის ტვინის სხვა სტრუქტურებს. თავად ჰიპოკამპის შიგნით იგი მხოლოდ CA-3 ველს უკავშირდება ხავსისებური ბოჭკოებით. ყოველი უჯრედი ღებულობს კავშირს დაკბილული ფასციის დაახლოების 50 გრანულარული უჯრედიდან და ყოველი ხავსისებური ბოჭკო დაახლოებით 14 პირამიდულ უჯრედთან ქმნის კავშირს. ხავსისებური ბოჭკოების CA-3 ველის უჯრედების დენდრიტებთან წარმოქმნილ სინაფსებში მოქმედი მედიატორი გლუტამატია. თუმცა ცნობილია, რომ ამ სინაფსებში ნეირო-მოდულატორის როლს თამაშობენ ოპიატური

პეპტიდები დინორფინი და ენკეფალინი. უკანასკნელ წლებში ხავსისებური ბოჭკოებისთვის ნაჩვენებია გაემ-ზე იმუნორეაქტიულობა. თუმცა არაა გარკვეული აქ გაემ მონაწილეობს სინაფსურ ტრანსმისიაში თუ ასრულებს მეტაბოლურ როლს.

70-იანი წლების შუა პერიოდამდე ფიქრობდნენ, რომ ჰიპოკამპის CA1/CA3 ველი საწყისს აძლევს ყველა სუბკორტიკალურ კავშირს ბაზალურ წინა ტვინთან და დიენცეფალონთან. მაგრამ, 1975 წელს სვანსონმა და კოლეგებმა (Swanson and Cowan, 1975) აჩვენეს, რომ უმეტესობა ამ პროექციებისა სათავეს იღებს სუბიკულუმში. CA-3 ველიდან ერთადერთი სუბკორტიკალური კავშირი არის სეპტალური პროექციები. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ თითქმის CA-3 ველის ყველა ნეირონი უკავშირდება როგორც CA-1 ველის უჯრედებს, ისე ლატერალური სეპტალური ბირთვის ნეირონებს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთი ნეირონი, რომელიც სეპტუმს CA-3 ველიდან უკავშირდება არის გაემ-ერგული. თავად CA-3 ველი, ისევე როგორც დაკბილული ფასცია, სუბკორტიკალურ პროექციებს ღებულობს სეპტუმიდან. სეპტალური პროექციები ძირითადად სათავეს იღებს მედიალური სეპტალური ბირთვიდან და ბროკას დიაგონალური სარტყელიდან. როგორც დაკბილულ ფასციაში, ასევე CA-3-ში გაემ-ერგული პროექციები სეპტუმიდან კავშირს ამყარებს CA-3 ველის გაემ-ერგულ ინტერნეირონებთან.

CA-3 ველი ნორადრენერგულ კავშირებს ღებულობს ლურჯი ლაქადან, ძირითადი კონტაქტები წარმოდგენილია *str. lacidum* და *str. lacunosum-moleculare*-ში. მხოლოდ მცირედი კავშირებია ამ ველის სხვა შრეებში. სეროტონინერგული კავშირები უფრო დიფუზურადაა ველის შრეებში გადანაწილებული. ძალიან მცირეა დოფამინერგული პროექციები. სეროტონინერგული კავშირები ძირითადად წარმოდგენილი უნდა იყოს ინტერნეირონებზე, რომელთა აქსონები აინერვირებს პირამიდული უჯრედების დისტალურ დენდრიტებს.

CA-2 ველი ძალიან ვიწრო ზოლია. მნიშვნელოვანი მომენტი ამ ველთან დაკავშირებით ისაა, რომ აღმოჩენილია ინტენსიური შეღებვა აცეტილქოლინესთერაზაზე და კიდევ უფრო ინტენსიურია შეღებვა კალციუმ-შემბოჭავ ცილებზე (პარვალბუმინებზე), ვიდრე ჰიპოკამპის სხვა ველებში. სწორედ ამ ფაქტით ხსნიან CA-2 ველის რეზისტენტობას ეპილეფსიის მიმართ. კალციუმ-შემბოჭავი ცილები განიხილებიან პროტექტორებად იშემიით ან აგზნებით გამოწვეული ტოქსიურობით განპირობებული უჯრედების კვდომის წინააღმდეგ.

CA-2 ველის კავშირებს წარმოადგენს ერთის მხრივ აფერენტები CA-3 ველიდან და სუპრამამილარული უბნიდან, აგრეთვე ჰისტამინური პროექციები ტუბერომამილარული ბირთვიდან.

CA-1 ველის პირამიდული ნეირონები CA-3 პირამიდული ნეირონებისგან განსხვავებით არ იძლევა მძლავრ კოლატერალურ კავშირებს და აგრეთვე სუსტადაა გამოხატული ასოციაციური კავშირებიც. პირამიდული ნეირონების აქსონები მიმართულია ან ალვეუსის ან სუბიკულუმის მიმართულებით. შემთხვევითი კოლატერალები გვხვდება str. Oriens და პირამიდული უჯრედების შრეში. ეს კოლატერალები კავშირებს ამყარებს CA-1 ველის უჯრედების ბაზალურ დენდრიტებთან. გარდა იმისა, რომ სუსტადაა გამოხატული ასოციაციური კავშირები CA-1 ველიდან, ბოლო პერიოდამდე საერთოდ არ იყო ცნობილი კომისურალური პროექციები ამ ველიდან. დღეისათვის ნაჩვენებია მცირერიცხოვანი კავშირები კონტრალატერალურ CA-1 ველთან. მსგავსი, მაგრამ სუსტად გამოხატული ვიდრე CA-3 ველში, კავშირებია წარმოდგენილი სეპტუმიდან. ისე როგორც CA-3 ველი, CA-1 ველიც ღებულობს სუსტ ნორადრენერგულ და სეროტონინერგულ პროექციებს. ეს ველი კავშირებს ღებულობს აგრეთვე ნუშისებური კომპლექსიდანაც. ნაკლებ საყურადღებოა თალამუსის კავშირები. ცნობილია, რომ წინა თალამუსი ძირითადად უკავშირდება სუბიკულუმს და პრესუბიკულუმს.

CA-1 ველიდან აქსონები ძირითადად str. oriens-და str.alveus -ის გავლით მიემართება სუბიკულუმში და ამ გზას ტოპოგრაფიული ორგანიზაცია გააჩნია. ამასთან ჰიპოკამპიდან CA-1 ველის აქსონების საშუალებით ინფორმაცია ბრუნდება უკან ენტორინალურ ქერქში და სინაფსებს ქმნის ქერქის შედარებით ღრმა შრეების უჯრედებთან.

2.3 ქვერცეტიანი, მისი გავლენა სხვადასხვა პათოლოგიაზე

ქვერცეტიანი არის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერება რომელსაც ანტიოქსიდანტური აქტივობის გამო ფართოდ გამოიყენებენ მცენარეულ მედიცინაში და ტრადიციულ ჩინურ მედიცინაში. ბოლო წლებში ქვერცეტიანის ანტიოქსიდანტური აქტივობა კარგად იქნა შესწავლილი, მათ შორის მისი გავლენა გლუტათიონზე (GSH), ფერმენტულ აქტივობაზე, ტრანსდუქციის სასიგნალო გზაზე და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებზე (ROS), რომელიც გამოწვეულია გარემოს ტოქსიკოლოგიური ფაქტორებით.

ქიმიური კვლევები ქვერცეტიზზე ძირითადად ფოკუსირებულია მის ანტიოქსიდატურ აქტივობაზე.

ქვერცეტინი მიეკუთვნება პოლიფენოლურ ფლავინოიდებს. ის უხვად არის წარმოდგენილი კომბოსტოში, ხახვში, ცირცელში, ვაშლში, წითელყურძენსი, ბროკოლში და ალუბალში ასევე ჩაისა და წითელ ღვინოში. თანამედროვე სწავლება გვაჩვენებს რომ ქვერცეტინი არის პრევენციის საშუალება სხვადასხვა დაავადებებისა, როგორც არის ოსტეოპოროზი, სიმსივნე, ფილტვების და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები. ქვერცეტინის ანტიოქსიდატური ეფექტი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს დაავადებების მკურნალობასა და პრევენციაში.

ქვერცეტინი ზრდის ორგანიზმის ანტიოქსიდატურ უნარს, გლუტათიონის დონის რეგულირების გზით, როცა ორგანიზმში წარმოიქმნება ჟანგბადის აქტიური ფორმები (ROS), მაშინ სუპეროქსიდისმუტაზა „ატყვევებს“ O₂-ს და იყენებს გლუტათიონს, როგორც წყალბადის დონორს. ცხოველური და უჯრედული კვლევებიც ხადაყოფს, რომ ქვერცეტინის შეყვანა ორგანიზმში, თირკმლის იშემიისას ზრდის გლუტათიონის დონეს და ამგვარად ანტიოქსიდატურ ეფექტებს თავებში. როცა ქვერცეტინი შეგვყავს დიდი დოზით, იგი მოქმედებს გლუტათიონის დონეზე, H₂O₂ გარდაიქმნება წყლად (H₂O), გლუტათიონი იჟანგება და გარდაიქმნება GSSG (დაჟანგული გლუტათიონის დისულფიდად). გლუტათიონ რედუქტაზა აკატალიზებს GSSG-ის შემცირებას ღვიძლში და სისხლის წითელ უჯრედებში და გლუტათიონის წარმოქმნას. ამგვარად ზემოქმედებს გლუტათიონის დინამიურ ბალანსზე.

რესპირატორული დაზიანება განპირობებულია გარემოში არსებული უმცირესი ნაწილაკებით, მაგალითად ტყვიის ნაწილაკებით, რომელიც თავის მხრივ ხელს უწყობს ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნას, ასევე აინჰიბირებს მიტოქონდრიალური გენების ექსპრესიას. გაირკვა, რომ აღნიშნული პრობლემის გადაჭრისთვის შესაძლებელია ქვერცეტინიდ გსმოყენებს წარმატებით, ასევე ირკვევა, რომ ქვერცეტინი ხასიათდება ანტი-ანთებითი თვისებებით (Jin et al., 2016).

კანი არის ორგანიზმის უდიდესი ორგანო, რომელიც წინააღმდეგობას უწევს გარემოს ზემოქმედებას, თუმცა ულტრაიისფერი გამოსხივება მაინც ზემოქმედებს, წარმოიქმნება ჟანგბადის აქტიური ფორმები და დისბალანსი იქმნება ენდოგენურ ანტიოქსიდატურ სისტემაში, ეს თავის მხრივ, გავლენას ახდენს უჯრედულ პროცესებზე. კვლევებით დგინდება რომ ქვერცეტინი ხელს უშლის ულტრაიისფერი რადიაციით განპირობებულ რადიაციულ დაზიანებას და უზრუნვეყოფს ROS-ის მოცილებას,

ამლიერებს უჯრედის მემბრანას და მიტოქონდრიას. გარდა ამისა, ის აფერხებს უჯრედული მემბრანის ცვალებადობას და მიტოქონდრიული მემბრანის დეკოლარიზაციას. ამიტომ ქვერცეტილის გამოყენება ხელს უშლის დისბალანსს და გამოიყენება ულტრაიისფერი გამოსხივებით განპირობებული კანის დაზიანების პრევენციისთვის (Zhu et al., 2017).

ქვერცეტინი აღმოფხვრის ოქსიდაციურ დაზიანებას, ამცირებს ROS-ის დონეს და ზრდის GSH-ის დონეს. სხვა კვლევებით დასტურდება, რომ ქვერცეტინი ხელს უწყობს ანტიოქსიდანტური გენების (A549) ექსპრესიას უჯრედში (Zerin et al., 2013). კუჭ-ნაწლავის ეპითელიუმის დაზიანებისას, რომელიც განპირობებულია ანგზადის აქტიური ფორმებით, ისეთით როგორცაა მაგალითად H_2O_2 , ქვერცეტინით მკურნალობა შესაძლებელია წარმატებული აღმოჩნდეს. უფრო მეტიც, ქვერცეტინი იცავს სპერმას ჟანგბადის აქტიური ფორმებისაგან და ზოგადად მამრობით სასქესო უჯრედებს დაზიანებისაგან (Tvrda et al., 2016).

სხვადასხვა კვლევებით დგინდება, რომ ქვერცეტინი ანტიოქსიდანტური დონეების რეგულირების საშუალებით იცავს ტვინს, ნეირონებს და სხვა უჯრედებს დაზიანებისაგან, რომელიც განპირობებულია ჟანგბადის სტრესით (Kale et al., 2018). ბიოფლავინოიდები ამცირებენ თავისუფალ რადიკალებს (Zargan et al., 2015). ქვერცეტინი ხასიათდება ჰეპატოპროტექტორული თვისებებითაც, თავებში (რომელიც გამოწვეულია ბუტილ ჰიდროგენის პეროქსიდით (Kalantari et al., 2018). ქვერცეტინს შეუძლია დათრგუნოს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა, რომელიც განპირობებულია ნიკოტინით და თამბაქოს მოხმარებით (Yarahmadi et al., 2017).

მისი 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, რომ ეფექტურად იქნას დაცული მიოკარდიუმი დაზიანებისგან (Li et al., 2016).

გარდა ამისა, ქვერცეტინი იცავს გულს იშემიური დაავადებებისგან, ასევე ანთებებისგან. ქვერცეტინი ხელს უწყობს ჟანგბადის აქტიური ფორმების განეიტრალებას, ტრამვით გამოწვეული Ca^{2+} -ის დონეს ამცირებს, ზრდის TNF- α -ს და იცავს გადატვირთვით

გამოწვეული დაზიანებებისგან გულის მიოკარდიუმის უჯრედებს. ასე რომ, ქვერცეტინი ხელს უშლის ჟანგვითი სტრესის განვითარებას (Jing et al., 2016).

დეპრესია არის ფსიქიკური დაავადება, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის ფიზიკურ და ფსიქიკურ ჯანმრთელობაზე. ქრონიკული სტრესი დაკავშირებულია დეპრესიასთან და შფოთვისთან. კვლევები გვიჩვენებს, რომ ქვერცეტინით მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს ანთებით პროცესებს და იცავს ნეირონებს დაზიანებისგან ჟანგვითი სტრესის მარკერების (როგორცაა აზოტის ოქსიდი), ანტიოქსიდანტების (როგორცაა კატალაზა) და პრო-ანთებითი ციტოკინების რაოდენობის კონტროლის გზით ჰიპოკამპში (Mehta et al., 2017). სხვა კვლევებში ნაჩვენებია ქვერცეტინის ანტიდეპრესანტული ეფექტები.

იძულებითი ცურვის ტესტში (ცხოველური მოდელები), ქვერცეტინი ამცირებს უძრავობის დროს, იმატებს გრუმინგების ხანგრძლივობა, იმატებს SOD-ის აქტივობა და ლიპიდური ჰიდროპეროქსიდის (LOOH) დონე ჰიპოკამპში, ეს თავის მხრივ, უზრუნველყოფს ანტიდეპრესანტულ ეფექტებს (Holzmann et al., 2015). ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ ქვერცეტინი ხელს უშლის სტრესის განვითარებას და აძლიერებს ორგანიზმის ანტიოქსიდანტურ სტატუსს.

არაერთმა კვლევამ ცხადყო, რომ ქვერცეტინს აქვს უნარი სხვადასხვა დაავადების მიმდინარეობაზე იმოქმედოს დადებითად - განკურნოს ისეთი პათოლოგიები, როგორცაა ნეკროზული ენტეროკოლიტი (NEC), დიაბეტი და ფილტვების დაზიანება. ნეკროზული ენტეროკოლიტის შემთხვევაში ქვერცეტინი ახორციელებს მთელი ანტიოქსიდანტური სტატუსის მოდულირებას, სისხლის შრატში არეგულირებს MDA-ს და GSH-ის დონეს (Yazici et al., 2018).

ქვერცეტინს შეუძლია აღმოფხვრას იდიოპათური პულმონალური ფიბროზი (IPF), ფილტვის ჟანგვა-აღდგენითი ბალანსის აღდგენის, ასევე ანთებითი პროცესის დათრგუნვის გზით (Veith et al., 2017). ქვერცეტინი იცავს ფილტვებს დაზიანებისაგან, ამცირებს ჟანგვითი სტრესის მარკერებს და ზრდის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობას (Farrag et al., 2018).

კომბინირებული ქვერცეტინი მეტალის იონთან ზრდის ფლავინოიდების ეფექტურობას, რაც მათ საშუალებას აძლევს უფრო მარტივად დაჟანგონ თავისუფალი რადიკალები ფლავინოიდებთან შედარებით. ამრიგად, ნაჩვენებია, რომ ქვერცეტინი მეტალის იონებთან კომპლექსში ავლენს ძლიერ ანტიოქსიდანტურ აქტივობას. ქვერცეტინის გამწმენდი უნარი არის ძლიერი, როდესაც კომბინირებულია შემდეგ

მეტალებთან: ვანადიუმი, სპილენძი, მაგნეზიუმი, რკინა, რუთენიუმი, კობალტი და კადმიუმი.

2.4 მაგნიტური ნანონაწილაკები და მათი გამოიყენება ბიომედიცინაში

ნანონაწილაკი ნაწილაკია, რომლის ზომა 1-100ნმ-ის ფარგლებში მერყეობს. მაგნიტური ნანონაწილაკები წარმოადგენენ ნანონაწილაკების იმ კლასს, რომლის მართვაც შესაძლებელია მაგნიტური ველით. ასეთი ნანონაწილაკი ჩვეულებრივ შეიცავს მაგნიტურ ნაწილს რომელიც შეიძლება იყოს რკინა, ნიკელი, კობალტი.

ნანონაწილაკების როლი სულ უფრო მეტად მნიშვნელოვანი ხდება ბიომედიცინაში. დეტალურად, მაგნიტური ნანონაწილაკები გახდა მნიშვნელოვანი საშუალება მოლეკულურ დიაგნოსტიკაში, ინ-ვივო გამოსახულებაში და გაუმჯობესებს დაავადებების მკურნალობა, საბოლოო მიზანია აწარმოონ მრავალი თერაპიული მეთოდი ნანონაწილაკებით. მათი პატარა ზომა საშუალებას აძლევს ნანონაწილაკს გადალახოს ისეთი ბიოლოგიური ბარიერები, როგორცაა სისხლძარღვების კედლები, ჰემატოენცეფალური ბარიერი, მაშასადამე უზრუნველყოფს შეღწევას ქსოვილში. ყველა ბიოსამედიცინო კვლევის თანახმად ნანონაწილაკების მაქსიმალური შთანთქმა ხდება უჯრედის მიერ. ნანონაწილაკები ზრდიან უჯრედის მიერ შთანთქმის პროცესს თუ ვიმოქმედებთ მაგნიტური ველით, ასევე იზრდება ტვინის მიტანის სიჩქარეც. მათი მაგნეტიზაცია არ არის მრავალმნიშვნელოვნად შემცირებული ნანოსკალაზე. ძალა, რომელიც მაგნიტურ ველს ძაბავს გარედან, მერყეობს 10-12 ან 10-9 ნიუტონს შორის, რომელიც არის საკმარისი უჯრედებში შესაღწევად. მექანიკური ტრანსპორტისთვის რკინის ოქსიდის ნაწილაკი უფრო ხშირად გამოიყენება, ვიდრე სხვა მაგნიტური მასალა როგორც არის კობალტი ან ნიკელი. ნანონაწილაკების წარმოება ხორციელდება კომერციულად და მზადდება სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფის ზედაპირით. მასალის ბიოთავსებადობა არის მნიშვნელოვანი, რკინის ოქსიდი საუკეთესოა მაგნიტური მასალიდან, კობალტთან ან ნიკელთან შედარებით, რადგან რკინის ჰომოსტაზი მკაცრად კონტროლდება, უჯრედს აქვს უნარი ჭარბი რკინის მოცილებისა. მაგნიტური ნანონაწილაკების შემოთავაზება მიმზიდველი პერსპექტივაა ბიომედიცინისთვის შემდეგი თვალსაზრისით: 1) მათი კონტროლირებადი ზომა, შესაძლებელია სასურველი დიამეტრის მქონე ნანონაწილაკების სინთეზი; 2) ნანონაწილაკი არის მაგნიტური, რაც ნიშნავს რომ შესაძლებელია მანიპულირება გარეგანი მაგნიტური ველის გრადიენტით. ეს მაგნიტური ველი

ჩვეულებრივ შეღწევადია ადამიანის ქსოვილში. ამ გზით ისინი შეძლებენ მიიტანონ შეფუთული, მაგალითად ანტი სიმსივნური წამალი, ან რადიონუკლეოტიდური ატომები და დაუკავშირონ სხეულში ისეთ წარმონაქმნს, როგორცაა სიმსივნე. გარდა ამისა, ნანონაწილაკს შეუძლია იმოქმედოს როგორც ჰიპერთერმულმა აგენტმა - მიიტანოს ტოქსიკური ნივთიერება, თერმული ენერგიით სხეულის იმ მონიშნულ ადგილზე როგორცაა სიმსივნე, ან როგორც ხდება ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის დროს - გააძლიეროს თერმული აგენტი. ამ მკურნალობას ჭირდება დიდი დრო,თუმცა არის მიზანმიმართული, რაც საბოლოო შედეგის თვალსაზრისით მომგებიანია და იცავს ჯანმრთელ ქსოვილს დაზიანებისაგან.

რკინის ნანონაწილაკები არის ყველაზე კარგად შესწავლილი მაგნიტური ნანონაწილაკები დღესდღეისობით. ისინი გახდნენ სუპერ პარამაგნიტურნი რომელნიც თავს არიდებდნენ თავისით აგლომერაციას. გარეგანი მაგნიტური ველის გათიშვით ნარჩენების უკან დაბრუნება ნულის ტოლია. რკინის ნანონაწილაკების ზედაპირი არის ხშირად მოდიფიცირებული, სილიკონის ან ფოსფორმჟავის დერივატებით რაც მათ მატებს სტაბილიზაციას უნარს ხსნარში.

განარჩევნ მშრალ და თხევად მდგომარეობაი მყოფ მაგნიტურ ნანონაწილაკს (მნნ). მშრალი მაგნიტური ნანონაწილაკების შექმნა სესაძლებელია სხვადასხვა ფერის (წითელი, შავი, ნაცრისფერი, ყვითელი და ა.შ). ასე რომ შესაძლოა მაღალი დონის ნაწილაკები დაათვალიეროთ, შეადაროთ და აირჩიოთ.ზომა მაგნიტური ნაწილაკების არის აგრეთვე ძალიან მნიშვნელოვანი.მშრალი მაგნიტური ნანონაწილაკების ზომა მერყეობს ფართო დიაპაზონში. მაღალი ხარისხის ნანონაწილაკი არის 50 ნანომეტრის დიამეტრისმქონე იგი სამჯერ უფრო პატარა და 20 ჯერ უფრო მსუბუქია ვიდრე უხეში დაუმუშავებელი ნაწილაკი (150ნმ) და საშუალებას იძლევა განვახორციელოთ უფრო ნატიფი ბიომედიცინური პროცედურები.

მაგნიტური ნანონაწილაკები არის აგრეთვე ხსნარის სახით, რომელიც შეიძლება იყოს წყალში ან ზეთში გახსნილი.შემოწმებებმა აჩვენა რომნანონაწილაკები ხსნარის სახით მეტად მგრძნობიარენი არიან, ვიდრე მშრალი ნანონაწილაკები იმიტომ, რომ ხსნარი უზრუნველყოფს ნაწილაკების უფრო მეტ მოძრაობას და შესაძლოა უფრო მცირე ნაწილაკების გამოყენება ადვილად ადსორბირებისთვის, რედუცირებისა და ელიმინაციისთვის.თხევადი მეთოდის მაგნიტური ნანონაწილაკების შედეგები რამდენადმე განსხვავებულია მშრალი ფხვნილოვანი ნანონაწილაკების შედეგებისგან: პირველი,ორივე - ხილვა და ფლუორესცენცია არის შესაძლებელი.ფერომაგნიტური

რკინის ოქსიდი მეტად ფლუორესცენციული ნაწილაკია, რომელიც არის შავი ან ყავისფერი ფერის. ფლუორესცენტული ნაწილაკი დაფარულია პიგმენტით რომელიც ანათებს ულტრაიისფერი სინათლის ზემოქმედებისას. ნაწილაკი, რომელიც ფლუორესცენციურებს მწვანე-ყვითლად არის ყველაზე გავრცელებული გადასატანად უპირატესი, მგრძობიარე თვალისთვის, მაგრამ სხვა ფლუორესცენტული ფერები არის მეტად ხელსაყრელი. სველ მეთოდში გამოყენებული ნაწილაკები არის ძირითადად 10 ნმ დიამეტრის და უფრო პატარა, სინთეზირებული რკინის ოქსიდის ნაწილაკი 0,1 ნმ-ია. მისი მცირე ზომა არაა განსაკუთრებით სასარგებლო რადგან ის ხსნარში წარმოქმნის ნალექს. თუმცა ჯამში მათი სუსტი მაგნეტიზმით, რკინის ოქსიდის ნაწილაკები წარმოქმნიან ძირითადად კლასტერებს, სუსპენზიის გაართვ ცალკეული ნაწილაკების წარმოქმნისგან განსხვავებით. ეს შესაძლებელს ხდის რომ დავინახოთ და მასალის კონცენტრაციის კონტროლი განვახორციელოთ. თხევადი ნაწილაკები არის აგრეთვე მიქსი გრძელი, სუსტი და გლობულარული ნაწილაკების.

2.5 მაგნიტური ნაწილაკებით უჯრედების სასიგნალო გზების აქტივაცია

ზოგადად, ფიზიკურმა ძალამ შესაძლოა იმოქმედოს როგორც რეგულატორულმა სიგნალმა (პარალელს ავლებენ ენდოკრინულ სისტემასთან). ძალამ , როგორც ჰორმონებმა ან ზრდის ფაქტორებმა, შესაძლოა გავლენა იქონიოს და მიმართულება მისცეს უჯრედების განვითარებას და მათ ფუნქციებს, მისი გენების ექსპრესიაში ცვლილებების შეტანის გზით. პროცესი იწყება მექანორეცეპტორებით, რომელსაც მოყვება პროტეინკინაზას ან ფოსფატაზას აქტივაცია უჯრედშიგნით. ზოგადად, სიგნალი გულისხმობს ტრანსკრიპციის ფაქტორების აქტივაციას, რომლების 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 უჯრედული ფუნქციების აქტივაციას, როგორცაა მიგრაცია, კონტრაქცია, ან სეკრეცია. არაერთი დაკვირვებით დადგინდა, რომ მექანიზმი იმისა თუ როგორ ახორციელებს ფიზიკური ძალა გამოიწვიოს ბიოქიმიური ცვლილებები, 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 პიზიკური 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.

თავი III. მეთოდика

3.1 ქცევითი ექსპერიმენტი

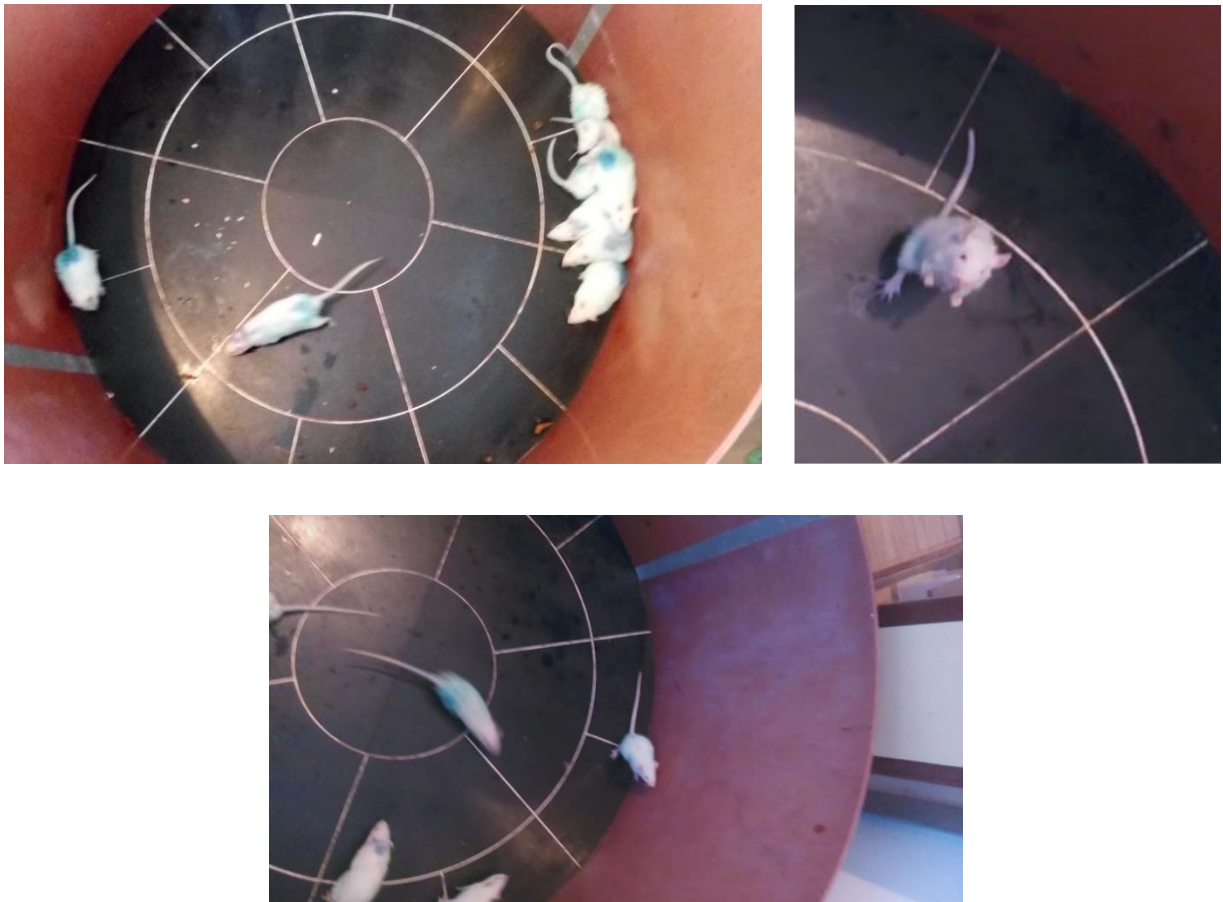
ქცევითი ექსპერიმენტები განხორციელდა კაინის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსის მქონე 10-12 კვირის ვირთაგვებზე. ეპილეფსიური სტატუსის ცხოველური მოდელების მისაღებად გამოვიყენეთ ფარმაკოლოგიური მიდგომა: კაინის მჟავას ერთჯერადი ინტრაპერიტონიალური ინექცია დოზით 12-15მგ/კგ. შემდგომ ქცევით ექსპერიმენტებში გამოყენებულ იქნა მხოლოდ ის ვირთაგვები, რომელშიც კაინის მჟავას ინექციით გამოვლინდა ეპილეფსიური სტატუსისთვის დამახასიათებელი ყველა ქცევითი კორელატი (რასინის შკალის მიხედვით), რაც ვლინდებოდა საფეხურებრივად შემდეგში: 1. აბსენსის-მსგავსი უმოძრაობა; 2. სახის ავტომატიზმი - გადაჭარბებული ზედა ტუჩის მოძრაობა, რასაც ხშირად თან ახლდა მომატებული ნერწყვის გამოყოფა, ასევე „სველი ძაღლის“ ბერტყვის ქცევა; 3. რხევა სახის კუნთების ავტომატიზმითა და წინა კიდურების კლუნუსით; განმეორებადი რხევებით და კიდურების კლუნუსითა და ვარდნით, წონასწორობის რეფლექსების მოშლით და 5. გენერალიზებული ტონურ-კლონური შეტევები ლატერალური ვარდნებით ან შეხტომებით და გენერალიზებული კონვულსიებით (სურ.2). აღნიშნული კონცენტრაციით კმ ავლენდა ლეტალურ ეფექტებსაც ვირთაგვების დაახლოებით 30%-ში. ეპილეფსიური სტატუსის გამოწვევიდან 2-3 დღის შემდეგ ვაკვირდებოდით ვირთაგვების ქცევას ღია ველში და ვსწავლობდით დასწავლა-მეხსიერების მაჩვენებლებს T-ს მაგვარ ლაბორინტში.

შემდგომი ქცევითი ექსპერიმენტებისთვის მომზადდა ცხოველთა ჯგუფები: 1. (კმ-ეს)+ფიზიოლოგიური ხსნარი; 2. (კმ-ეს)+ქვერცეტინი; 3. (კმ-ეს)+ქმნნ. ეს უკანასკნელი თავის მხრივ 2 ჯგუფად გავყავით: გარე სტატიკური მაგნიტური ველის ექსპოზიციით (1 ტესლა სიძლიერის) ტემპორალური წილის პროექციაზე და მაგნიტური ველის გარეშე.

კეტამინით ანესთეზირებულ და სტერეოტაქსულ აპარატში ფიქსირებულ კმ-ეს-ით ვირთაგვებში ქვერცეტინის ან ქმნნ ინექცია განხორციელდა 3-ჯერ (დღეში ერთხელ, დღეგამოშვებით) კუდის ვენაში. ერთჯერადი ინექციისთვის გამოვიყენეთ ქვერცეტინი (SIGMA) 25მგ/კგ დოზით (გახსნილი 300მკლ DMSO-ში) და ქმნნ (იგივე დოზით ქვერცეტინი დაკავშირებული რკინაშემცველ მნნ-თან (Iron oxide (II,III)MNN – SIGMA)).

3.1.1 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 იატაკიც დაფარულია შავი რეზინით. იგი დაყოფილია ლითონის სალტეებით 12 გარე, 6 შიგა კვადრატად და ცენტრად (სურ. 2). ღია ველში თითოეულ ცხოველს ვათავსებდით 5 წუთის განმავლობაში, ამ დროის მანძილზე ფასდებოდა მათი ემოციური სტატუსი და მოტორული აქტივობა. შეფასება ხდებოდა 8 კომპონენტის მიხედვით. ვითვლიდით ცენტრში გამოსვლების რაოდენობას და ხანგრძლივობას, გრუმინგების რაოდენობას და ხანგრძლივობას, ვერტიკალურ დგომებს, დეფეკაციის რაოდენობას, გარეთა და შიდა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობას.



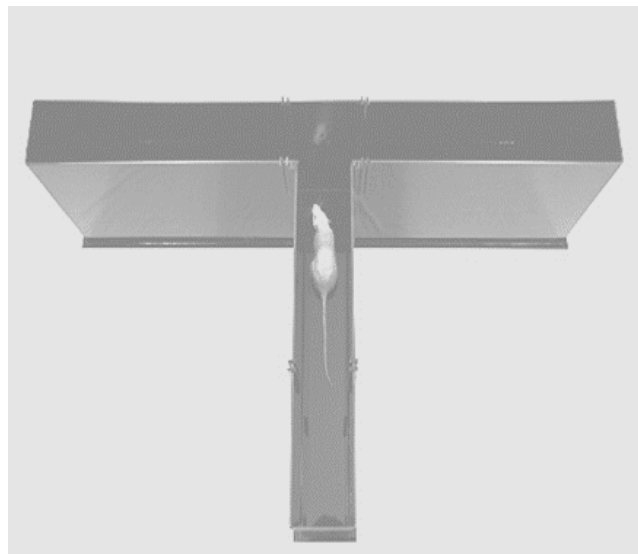
სურ.2 ღია ველი. კაინის მავას ეპილეფსიის მოდელი ვირთაგვებში. კოორდინაციის დარღვევა, მლოცველის პოზა, „ველური ძაღლის“ სირბილი.

3.1.2 T ლაბირინთი

საექსპერიმენტო ცხოველებზე ღია ველში დაკვირვების შემდეგ ტარდებოდა ტესტი ტებს T-ს მაგვარ ლაბირინთში, სადაც ვაფასებდით ვირთაგვების სივრცით მეხსიერებას. T-ს მაგვარი ლაბირინთი შედგება დერეფნის (სიგრძე 1მ) და 2 განშტოებისგან (სიგრძე-1მ) (სურ. 3). დერეფნის დასაწყისში მოთავსებულია ასაწევი კარით გამოყოფილი სასტარტო განყოფილება, განშტოებების დასაწყისში მოძრავი კარებია, ხოლო განშტოებების ბოლოებში-საკვებურები. ცდის მსვლელობისას, სასტარტო კაბინაში მოთვსებულ ცხოველს ეძლეოდა საშუალება ემოძრავა დერეფანში და ერთ-ერთ განშტოებაში ლეზულობდა 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 ათი სინჯი. სინჯთაშორის ინტერვალი იყო 30-40 წამი, მიმართულების მონაცვლეობა ხდებოდა გელერმანის ცხრილის მიხედვით. ექსპერიმენტი გრძელდებოდა 11 დღის განმავლობაში.

T-ს მაგვარ ლაბირინთში ექსპერიმენტული კვლევების დასრულების შემდეგ ხდებოდა თავის ტვინის ექსტირპაცია შემდგომი მორფოლოგიური კვლევებისათვის.



სურ. 3 T ლაბირინთი

3.2 ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდика

ჩვენი კვლევის მიზანს ასევე წარმოადგენდა In vivo ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტში შეგვეფასებინა ჰიპოკამპის ფარმაკოლოგიური სტიმულაციით (კაინის მჟავას ინტრაჰიპოკამპური ინექცია) გამოწვეულ ეპილეფტიფორმულ აქტივობაზე ქვერცეტიინდაკავშირებული რკინის მაგნიტური ნანაონაწილაკის სისტემური (კუდის ვენაში ინექცია) შეყვანის ეფექტები და შეგვედარებინა ქვერცეტიინის ეფექტებთან.

ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ ორივე სქესის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვები. ვირთაგვებს უკეთდებოდათ კეტამინის ნარკოზი (კალიფსოლი 300მკლ გლუტამატური NMDA - რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტი). ვამაგრებდით სტერეოტაქსულ აპარატში (სურ.4), ფიქსაციის ლოკუსები და ასევე საოპერაციო ზონა მუშავდებოდა ადგილობრივად ნოვოკაინის ნარკოზით.

სარეგისტრაციო ელექტროდებისათვის კოორდინატები იყო შემდეგი:

- CA1: AP-3.8, L-2.8, H-2.8მმ კონსტანტანის მეტალის ტრიპოლარული ელექტროდები. ჩანერგვა ხდებოდა ბილატერალურად სიმეტრიულ წერტილებში, ელექტროდების ფიქსაცია ხდებოდა ქალას ძვლებზე კბილის ცემენტით.
- CA3: AP-3.8; L-4.2, H-4მმ ქემიტროდით კაინის მჟავას ინტრაჰიპოკამპური ინექციისთვის (5-ჯერადი ინექცია 15 წთ-იანი ინტერვალებით, 1მკლ ფიზიოლოგიური ხსნარში გახსნილი იყო 7.5მკგ კმ).

სუმა რული ელექტრული აქტივობის რეგისტრაცია მიმდინარეობდა უნიპოლარულად. ექსპერიმენტებში ვიყენებდით რეგისტრაციისა და ანალიზის კომპიუტერულ პროგრამას Chart5.5-ს. სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოვიყენეთ პროგრამა -PPRIZM.



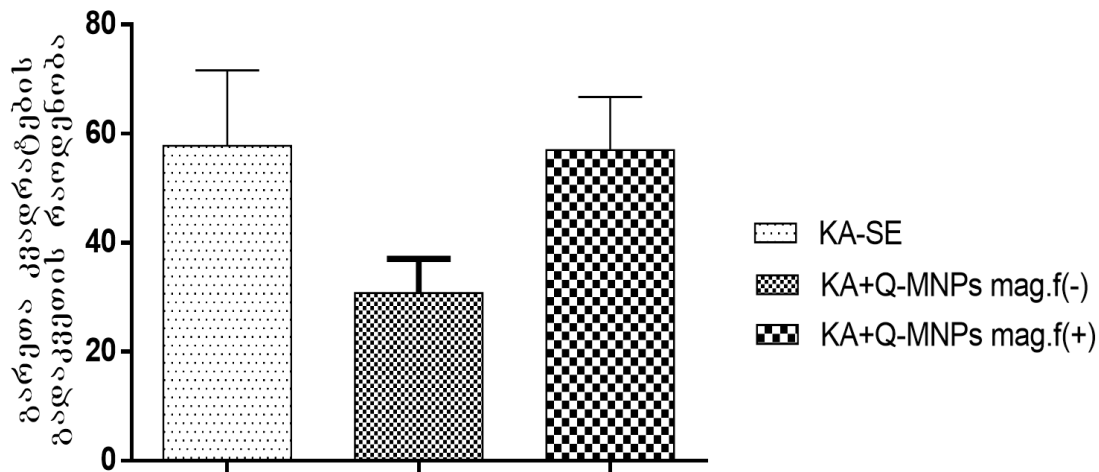
სურ. 4 სტერეოტაქსულ აპარატში ჩამაგრებული ექსპერიმენტული ვირთაგვა

თავი IV. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

4.1 ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგები

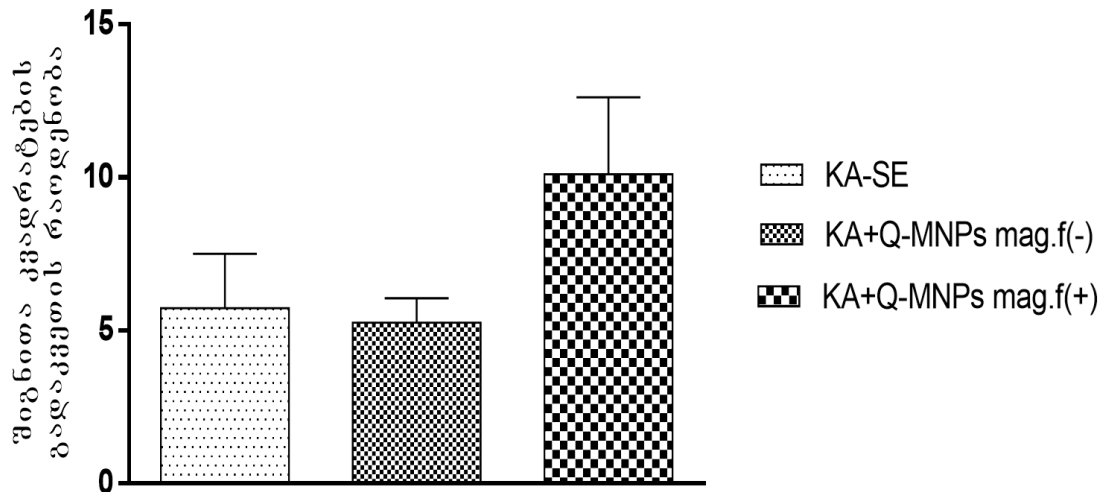
4.1.1 ღია ველის მონაცემები

ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ კანის მჟავა იწვევს ქცევითი მახასიათებლების სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს, მათ შორის დასწავლის მაჩვენებლების გაუარესებას. ქვერცეტილის სისტემური შეყვანა არაეფექტური იყო ეპილეფსიის სტატუსით გამოწვეულ მეხსიერების დარღვევასთან მიმართებაში. ქვერცეტილ-დაკავშირებული მნნ-ის კუდის ვენაში ინექციის შემთხვევაში აღინიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა დასწავლის ტესტში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება სწორი რეაქციების რაოდენობაში აღინიშნა მხოლოდ გარე მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ფონზე ქმნ-ის ადმინისტრაციისას, რაც იძლევა იმის საფუძველს, რომ ვივარაუდოთ მაგნიტური ველის საშუალებით ქმნ-ის გადაადგილების მართვა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ლოკუსისკენ.



სურათი 5. ქ-მნნ-ის ეფექტები ღია ველში. ჰისტოგრამები გამოხატავს გარეთა კვადრატების გადაკვეთის საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით ექსპერიმენტების 3 სერიაში: 1. კმ-ეს; 2. (კმ-ეს)+ქ-მნნ მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გარეშე და 3. (კმ-ეს)+ქ-მნნ მაგნიტური ველის ექსპოზიციით.

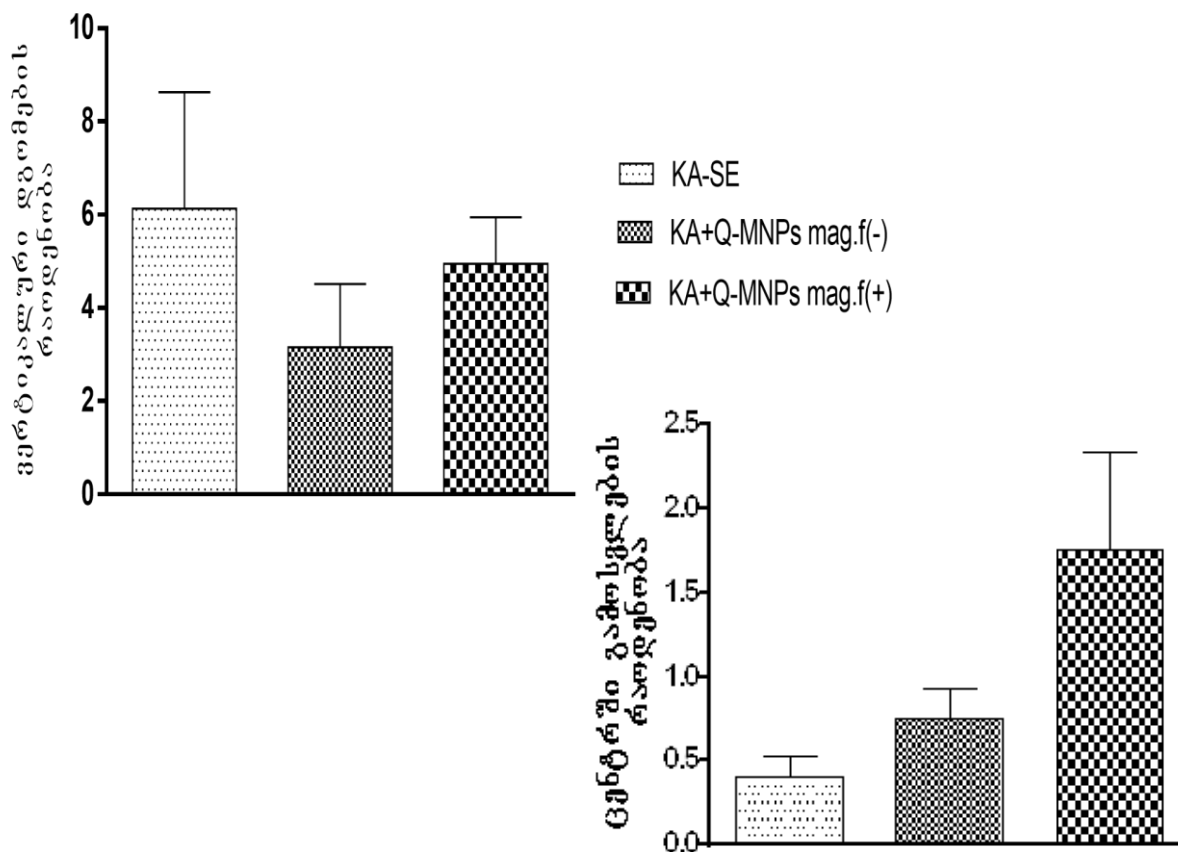
ჰისტოგრამები გამოხატავს ეპილეფსიის სტატუსის მქონე ცხოველების სახვადასხვა ჯგუფში გარეთა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობას. ეს ჯგუფებია: 1. ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციით, რათა გამოგვერიცხა ჩხვლეტის ეფექტები (პირველი ჰისტოგრამა); 2. ქ-მნნ-ის ინექციით, პროცესი ხორციელდებოდა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გარეშე (მეორე სვეტი); 3. ცხოველების გარეთა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობა, რომლებშიც შეგვყავდა ქ-მნნ და ვანხორციელებდით მაგნიტური ველის უნილატერალურ ექსპოზიციას (მესამე სვეტი). აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ პირველ ჰისტოგრამასთან მიმართებით გამოხატული ცვლილებები არაა სტატისტიკურად სარწმუნო.



სურათი 6. ქ-მნნ-ის ეფექტები ღია ველში. ჰისტოგრამები გამოხატავს შიგნითა კვადრატების გადაკვეთის საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

ჰისტოგრამები გამოხატავს ეპილეფსიის სტატუსის მქონე ცხოველების სახვადასხვა ჯგუფში შიგნითა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობას. მონაცემები ჰისტოგრამებზე იმ ცხოველთა ჯგუფის მონაცემებია, რაც აღწერილია გარეთა კვადრატების გადაკვეთის რაოდენობასთან მიმართებაში. ქ-მნნ-ის ინექცია მაგნიტური ველის ექსპოზიციის შემთხვევაში იწვევდა საშუალო მაჩვენებლის გაზრდას, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის აღნიშნული ცვლილება.

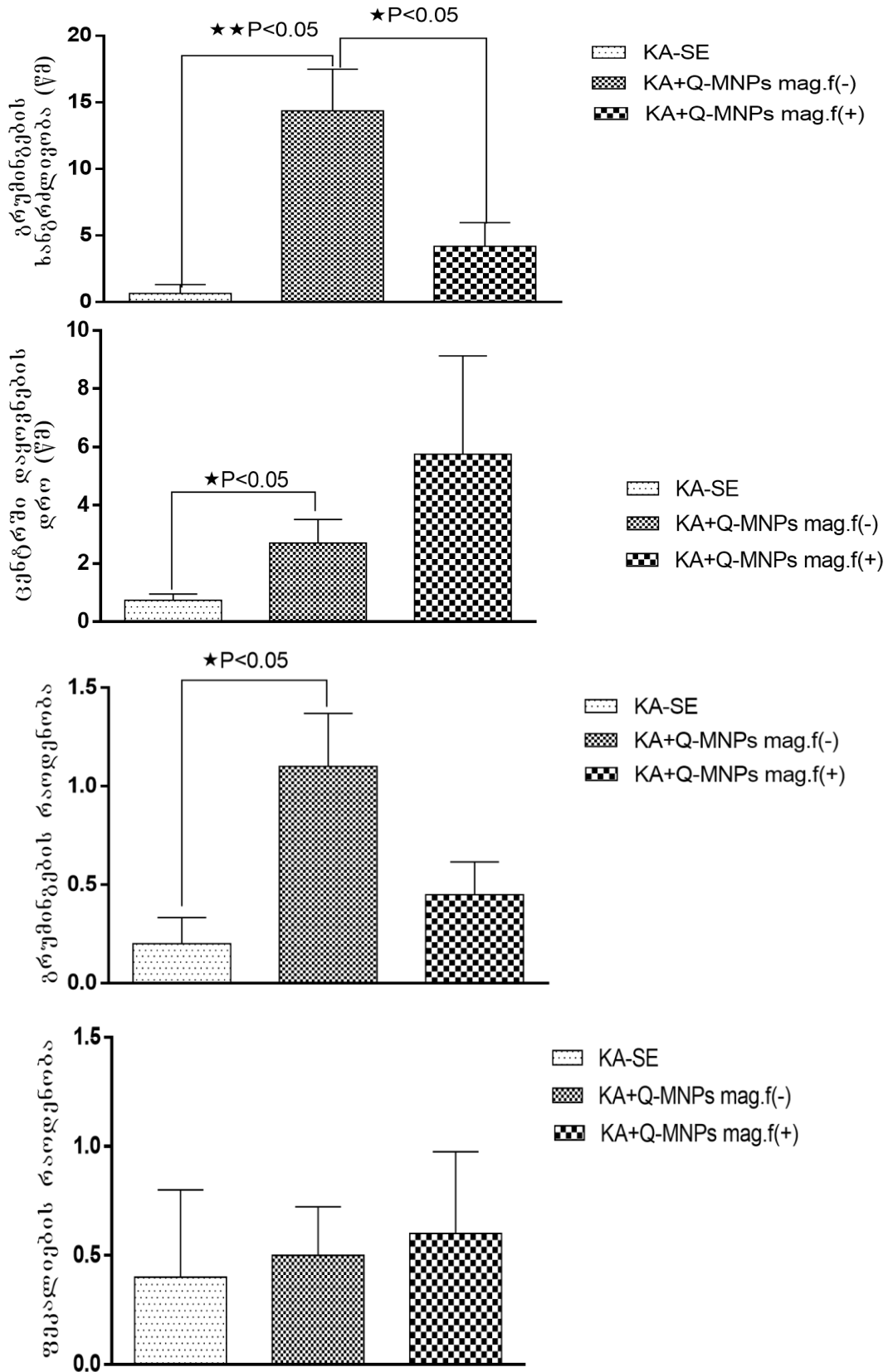
ასევე არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ის ცვლილებები, რაც აღნიშნა ღია ველის ტესტში ვერტიკალური დგომებისა და ცენტრში გამოსვლის მაჩვენებლების ცვლილებასთან მიმართებაში (სურ. 7).



სურათი 7. ქ-მნნ-ის ეფექტები ღია ველში. ჰისტოგრამები გამოხატავს ვერტიკალური დგომების (ზედა გრაფიკი) და ცენტრში გამოცვლების რაოდენობებს (ქვედა გრაფიკი) საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით.

აღსანიშნავია, რომ ქვერცეტინით და ქ-მნნ-ით გამოხატული ცვლილებები ზოგადად მოტორულ აქტივობაში რ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

ღია ველში ასევე გავანალიზეთ ვირთაგვების ემოციური სტატუსის მაჩვენებლებზე ქვერცეტინისა და ქ-მნნ-ს ეფექტები, კერძოდ შეფასდა ცენტრში დაყოვნების დრო, გრუმინგების რაოდენობა და ხანგრძლივობა. აღმოჩნდა, რომ როგორც ქვერცეტინის, ასევე ქ-მნნ სისტემური შეყვანა ზრდიდა აღნიშნულ მაჩვენებელს, ამასთან ქვერცეტინით გამოწვეული ეფექტები იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

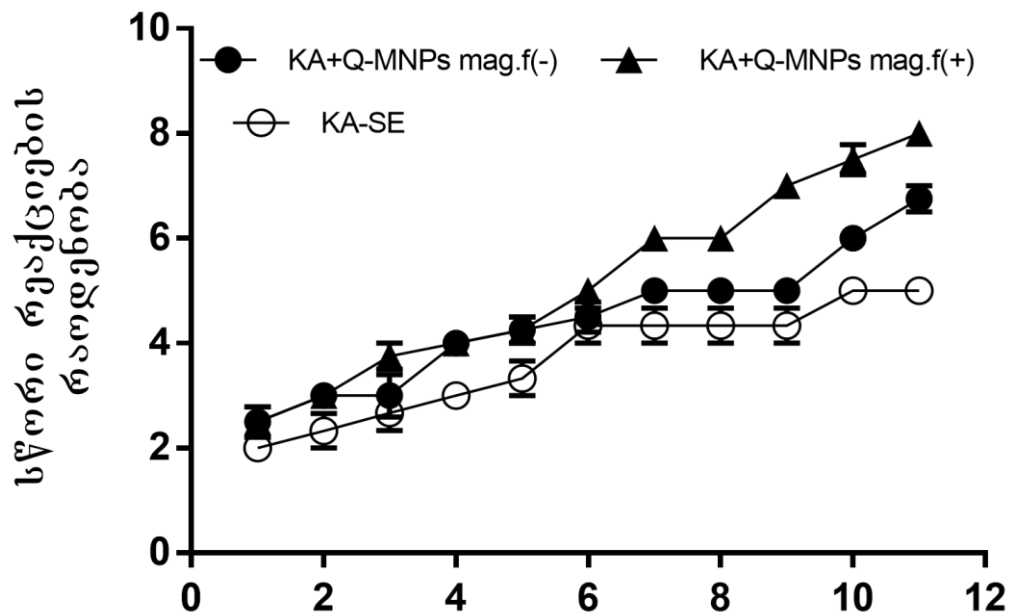


სურათი 8. ქვერცეტივით და ქ-მნნ-ის გამოწვეული ცვლილებები ემოციური სტატუსის მაჩვენებლებში

კანის მჟავას ეპილეფსიური სტატუსით ცხოველებში ქვერცეტივით გამოწვეული ცვლილებები ემოციური სტატუსის უმეტეს პარამეტრთან მიმართებაში აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო, რაც ანტიოქსიდანტურ სტატუსზე ქვერცეტივის პერიფერიული ზოგადი დადებითი მოქმედებით შეიძლება აიხსნას.

4.1.2. T ლაბირინთის მონაცემები

დასწავლის ტესტში შევისწავლეთ სხვადასხვა ჯგუფის ვირთაგვების დასწავლის მაჩვენებლები, აღვრიცხავდით სწორი რეაქციების რაოდენობის დინამიკას 11 დღიან პერიოდში.



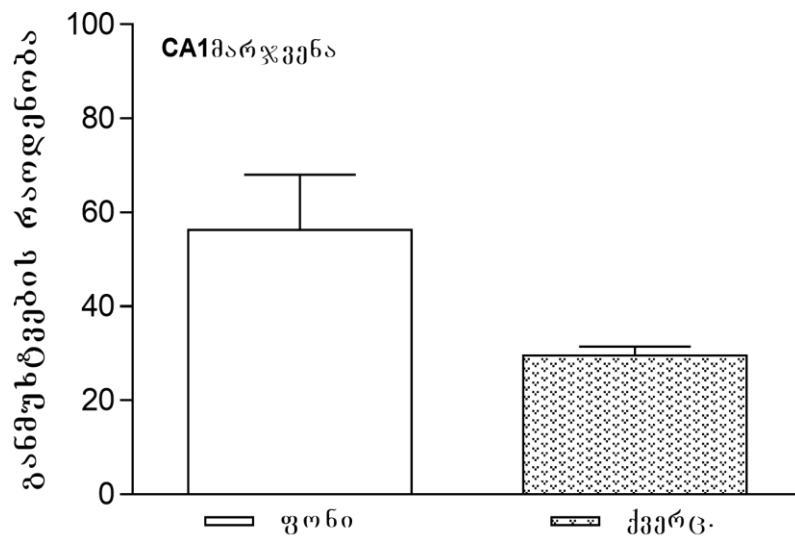
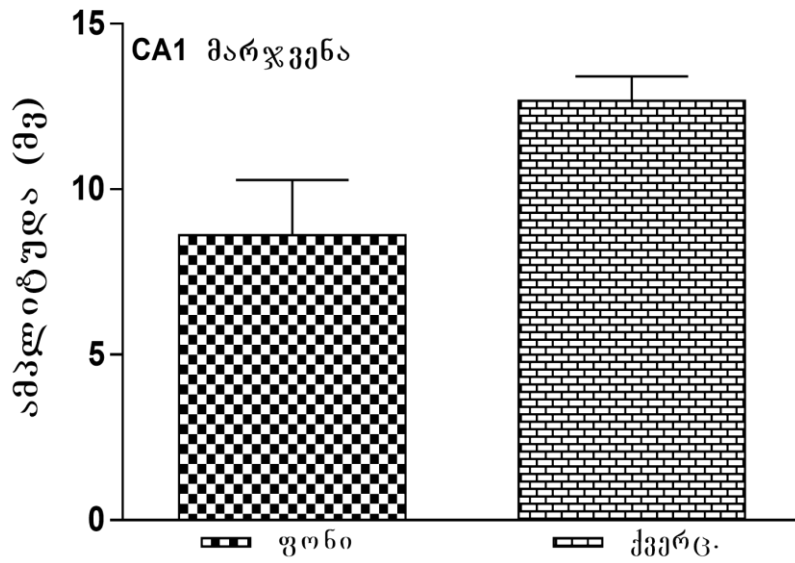
სურათი 9. ქვერცეტივ-დაკავშირებული მაგნიტური ნანონაწილაკების გავლენა სწორი რეაქციების რაოდენობაზე დასწავლის ტესტში მაგნიტური ველის ექსპოზიციით ან მის გარეშე.

მოცემულ სუმა რულ მრუდებზე წარმოდგენილია სწორი რეაქციების რაოდენობის მაჩვენებელი, შემდეგი სამი ჯგუფის ცხოველებში : 1) ცხოველები, რომლებშიც შეგვყავდა კაინის მჟავა და ფიზიოლოგიური ხსნარი (KA-SE); 2) ცხოველები, რომლებშიც შეგვყავდა კაინის მჟავა, ქ-მნ და პროცესი მიმდინარეობდა მაგნიტური ველის ექსპოზიციის გარეშე (KA+ Q-MNPs mag.f (-)); 3) ცხოველები, რომლებშიც შეგვყავდა კაინის მჟავა, ქ-მნ და ვანხორციელებდით მაგნიტური ველის ექსპოზიციას (KA+ Q-MNPs mag.f (+)). პირველი ჯგუფის ცხოველებთან მიმართებაში აშკარაა დასწავლა- მესხიერების პარამეტრის გაუმჯობესება მეორე და მესამე ჯგუფის ცხოველებში, განსაკუთრებით დასწავლის მეორე პერიოდში, მაგრამ აქვე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტი, რომ სწორი რეაქციების რაოდენობა მესამე ჯგუფის ცხოველებში აშკარად მატულობს.

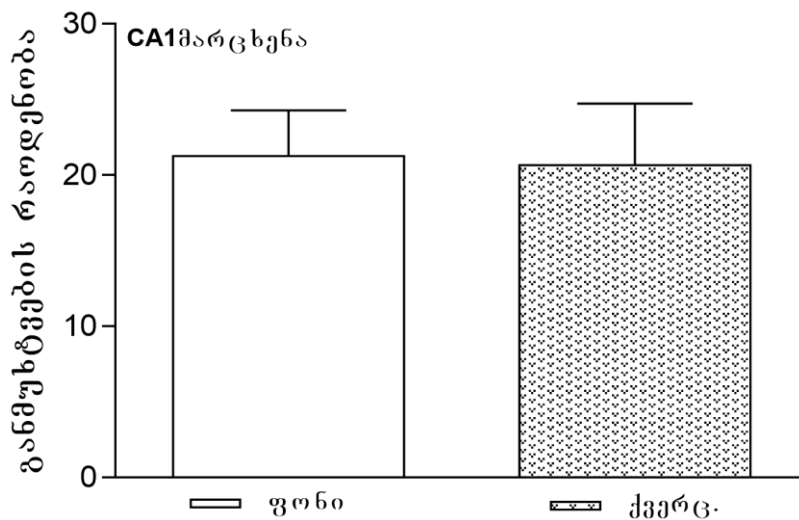
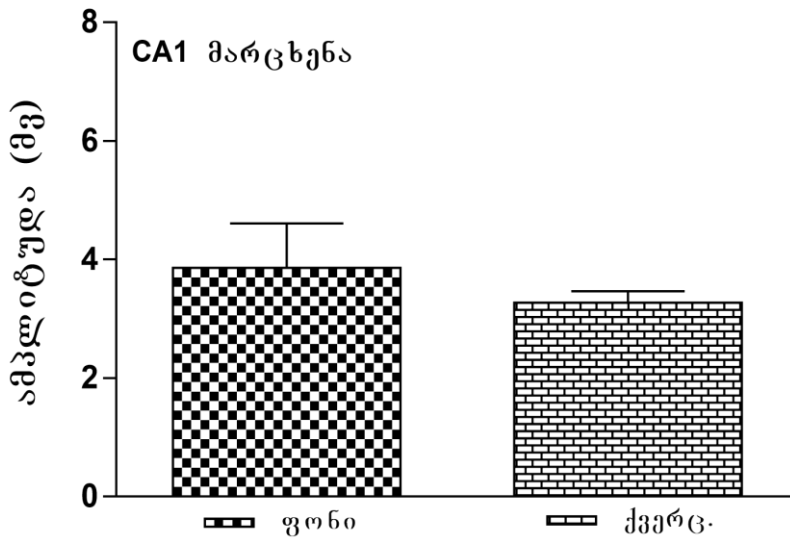
4.2 ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგები

ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში ჰიპოკამპის ორივე მხარეს CA1 ველში აღვრიცხავდით სუმა რულ ნეირონულ აქტივობას. ქირურგიული ოპერაციის დამთავრებიდან 1 სთ-ის შემდეგ ვიწყებდით ფონური აქტივობის რეგისტრაციას ანესტეზირებულ ვირთაგვებში. რეგისტრაცია ხორციელდებოდა 1 საათის მანძილზე 15წუთიანი ინტერვალებით. ანალიზს ექვემდებარებოდა 2 წმ-იანი მონაკვეთები, სადაც ფასდებოდა 2მვ-ზე მეტი ამპლიტუდის პასუხების რაოდენობა და გასაშუალებული მნიშვნელობი. ჰისტოგრამების სახით წარმოდგენილია დამუშავებული მონაცემები, რომლებიც გამოხატავს საშუალო მნიშვნელობებს საშუალო სტანდარტული გადახრებით (SEM).

მე-10 და 11-ე სურათები წარმოადგენს ამპლიტუდებისა და განმუხტვების სიხშირის მაჩვენებლებს ფუნჯურ ნეირონულ აქტივობასა და ქვერცეტილის კუდის ვენაში ადმინისტრირებისას. შევაფასეთ მარჯვენა (სურ.10) და მარცხენა (სურ.11) ჰიპოკამპში ქვერცეტილის გავლენები.

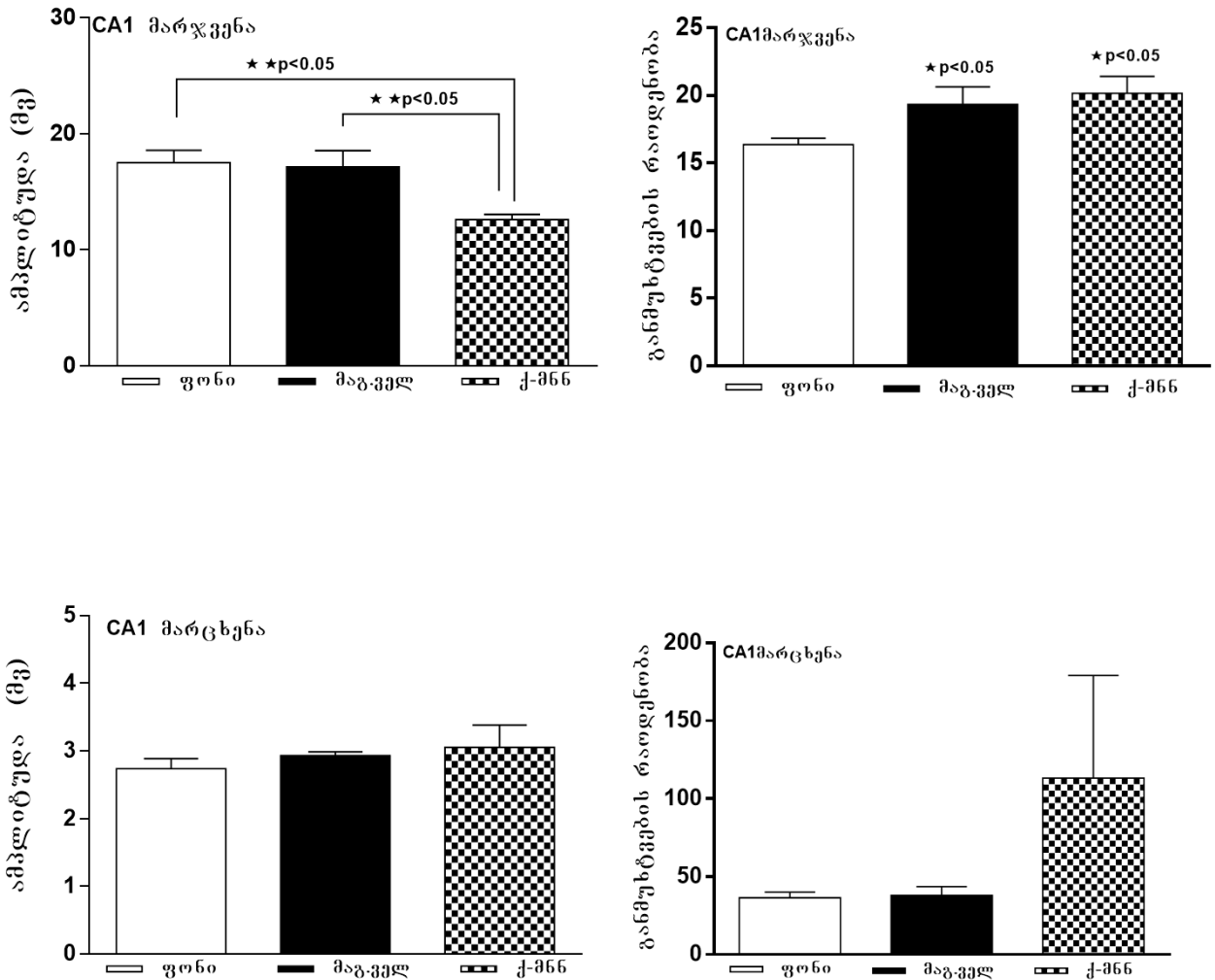


სურ.10 ქვერცეტინის გავლენა მარჯვენა ჰიპოკამპის ფონურ ნეირონულ აქტივობაზე. მარცხნივ მოცემულია ფონთან მიმართებაში ამპლიტუდის ცვლილებები, მარჯვნივ განმუხტვების რაოდენობის ცვლილება. ჰისტოგრამები გამოხატავს საშუალო მნიშვნელობებს+საშუალო სტანდარტული განმუხტვებით



სურ. 11 ქვერცეტინის გავლენა მარცხენა ჰიპოკამპის ფონურ ნეირონულ აქტივობაზე. მარცხნივ მოცემულია ფონთან მიმართებაში ამპლიტუდის ცვლილებები, მარჯვნივ განმუხტვების რაოდენობის ცვლილება. ჰისტოგრამები გამოხატავს საშუალო მნიშვნელობებს+საშუალო სტანდარტული განმუხტვებით ქვერცეტინის ეფექტები შევადარეთ ქვერცეტინ-მნნ-ის ადმინისტრაციის ეფექტებს. მე-12 და მე-13 სურათებზე მოცემულია ქ-მნნ და მაგნიტური ველის გავლენა ჰიპოკამპის CA1-ველის ფონურ ნეირონულ აქტივობაზე მაგნიტური ველის მარჯვენა (სურ.12) და მარცხენა (სურ. 13) ტემპორალური წილის პროექციაზე ექსპოზიციის პირობებში.

მაგნიტური ველი (მარჯვნივ)

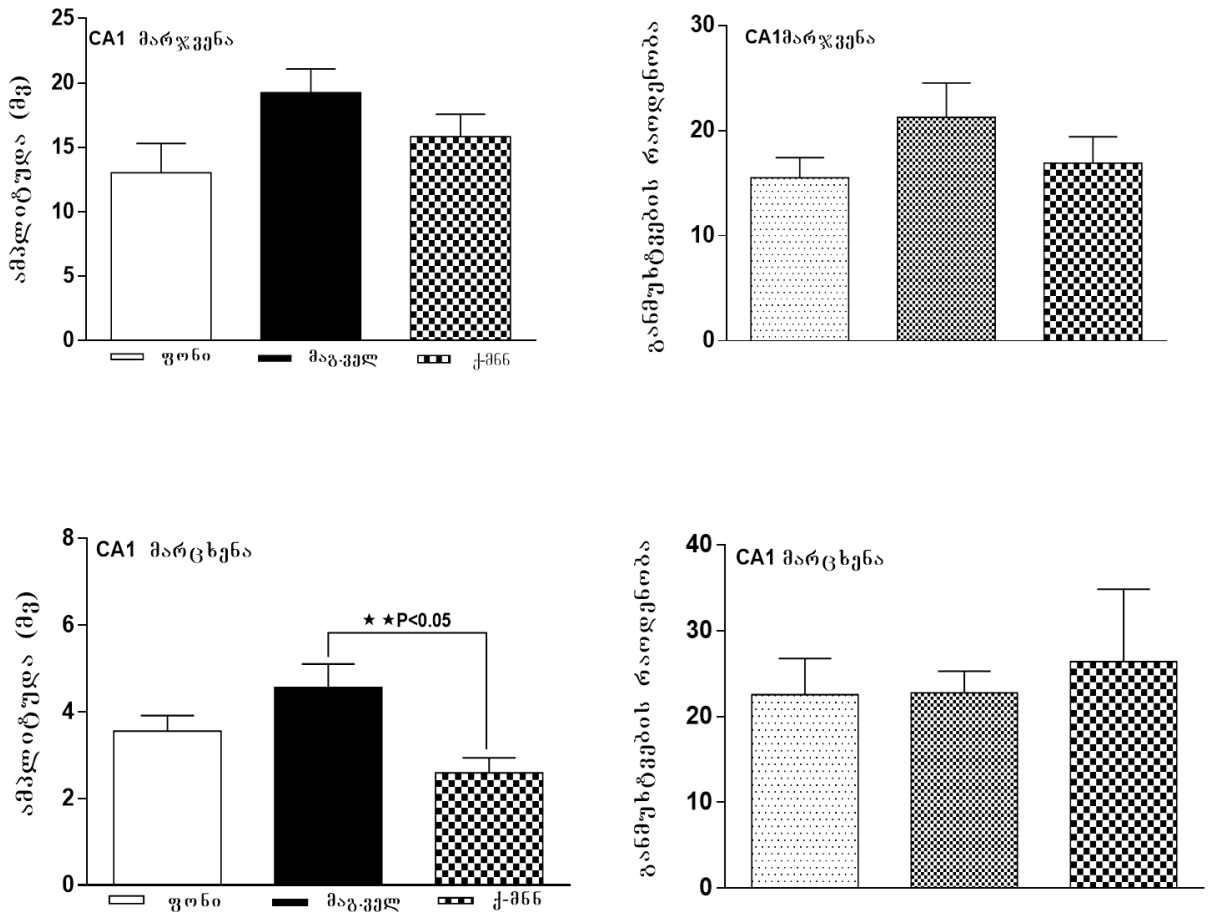


სურათი 12. ქ-მნნ და მაგნიტური ველის ეფექტები ჰიპოკამპის ნეირონულ აქტივობაზე.

გრაფიკებზე ასახულია მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციისას (მარჯვნივ), ამპლიტუდური მაჩვენებლები და განმუხტვების რაოდენობა. აღსანიშნავია, რომ ქ-მნნ-ის შეყვანისას ამპლიტუდური მაჩვენებელი მცირდება, ხოლო განმუხტვების რაოდენობა იზრდება, ფონთან და მაგნიტური ველის ექსპოზიციასთან შედარებით (მარჯვენა მხარეს). რაც შეეხება მარცხენა მხარეს, ამ შემთხვევაში ქ-მნნ-ის შეყვანისას ამპლიტუდური

მაჩვენებელი თითქმის არ იცვლება, ხოლო განმუხტვების რაოდენობა იზრდება ფონთან და მაგნიტური ველის ზემოქმედებასთან შედარებით.

მაგნიტური ველი (მარცხნივ)

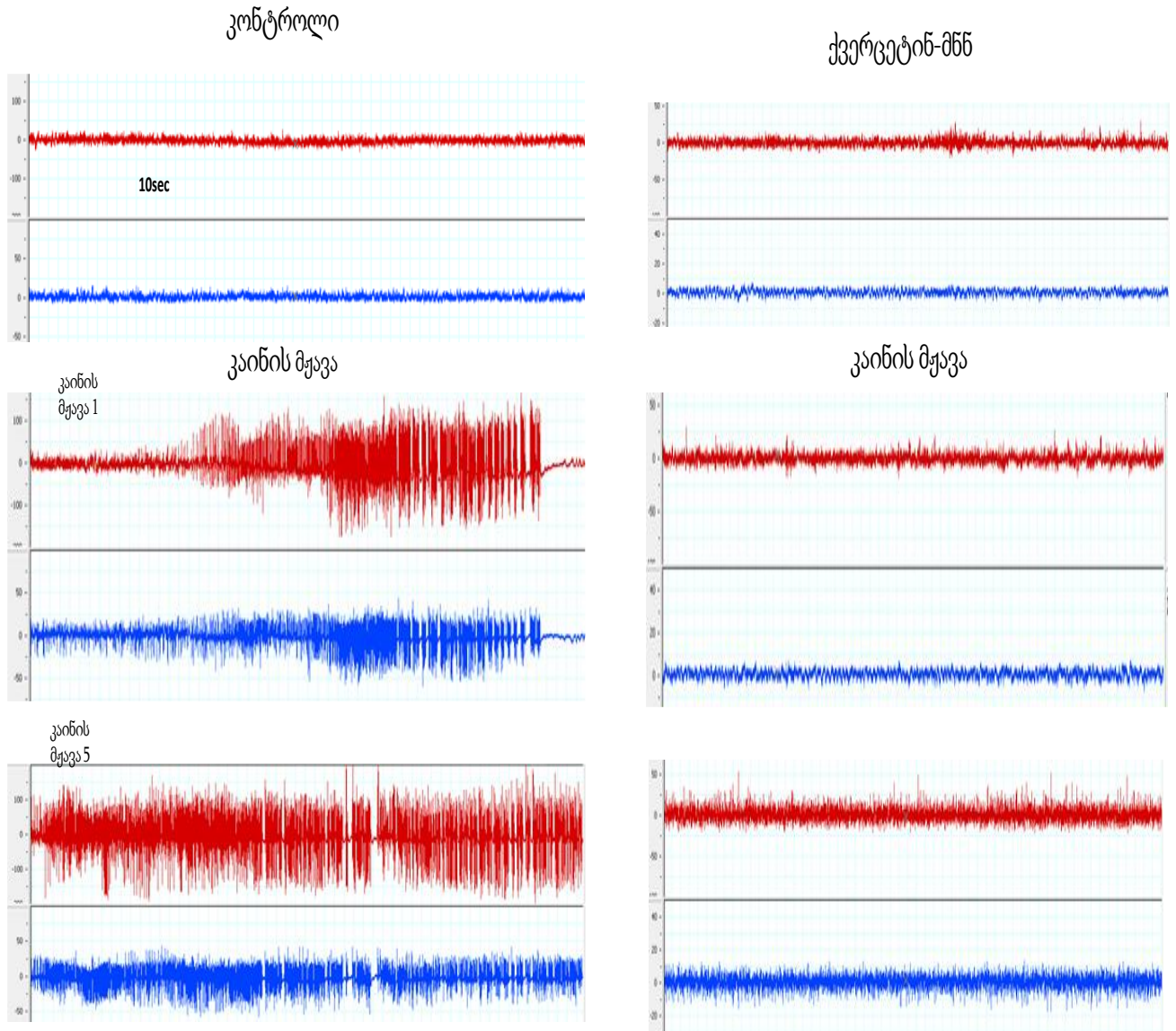


სურათი 13. 15-მნ და მაგნიტური ველის ეფექტები ჰიპოკამპის ნეირონულ აქტივობაზე.

გრაფიკებზე ასახულია მაგნიტური ველის უნილატერალური ექსპოზიციისას (მარცხნივ) ამპლიტუდური მაჩვენებლები და განმუხტვების რაოდენობა. აღსანიშნავია რომ ექსპოზიციის მხარეს აღინიშნება ამპლიტუდური მაჩვენებლის შემცირება 15-მნ-ის შეყვანისას, ხოლო განმუხტვების რაოდენობა კლებულობს, რასაც ვერ ვიტყვით კონტრალატერალურ მხარეზე, სადაც 15-მნ-ის შეყვანისას მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნება.

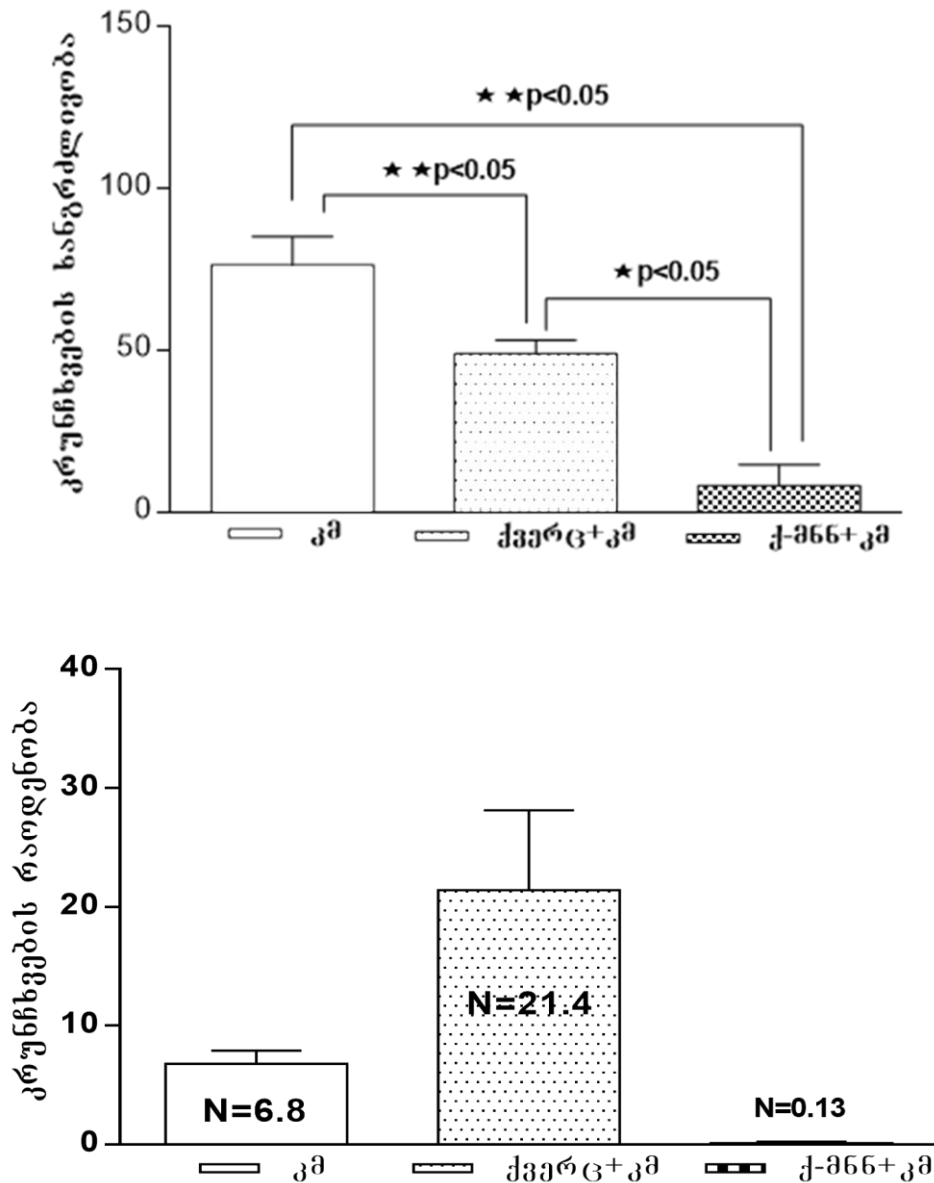
ცდების შემდგომ სერიებში ქვერცეტინის და 15-მნ-ის ეფექტები შევაფასეთ კანინის მუცლას ინტრაჰიპოკამპური აპლიკაციით განპირობებულ ეპილეფტიფორმულ განმუხტვების მახასიათებლებზე.

სურათი 14 წარმოადგენს ჰიპოკამპის ნეირონული აქტივობის ორიგინალურ ჩანაწერებს ორი სერიის ექსპერიმენტიდან. მარცხნის მოცემულია ჩანაწერები: კაინის მჟავის აპლიკაცია განხორციელდა წინასწარი ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანის ფონზე, მარჯვნივ კმ-ინ აპლიკაცია წინ უძღოდა ქ-მნნ-ის შეყვანა



სურ. 14. ქ.მნნ-ის წინასწარი ადმინისტრაციის ეფექტები კმ-ით გამოწვეულ ეპილეპტიფორმულ აქტივობაზე.

მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ქვერცეტინი ამცირებს ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობას, მაგრამ ზრდის განმუხტვების სიხშირე. მაშინ როცა ქ-მნნ-ს ორივე პარამეტრის მიმართ მოქმედებს დამთრგუნველად(სურ. 15).



სურ. 15. ქვერცეტინის და ქ-მნნ-ის გავლენა ჰიპოკამპში კმ-ით განპირობებულ ეპილეფტიფორმული აქტივობის ხანგრძლივობასა და განმუხტვების რაოდენობაზე.

თავი V. დასკვნები

- ქცევითმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ კანის ჟავას ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ცხოველებში ქ-მნ-ის შეყვანა გარე სტატიკური მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ფონზე იწვევს ეპილეფსიით გამოწვეული დარღვეული მეხსიერების კორექციას.
- ელექტროფიზიოლოგიურმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ქ-მნ გარე სტატიკური მაგნიტური ველის ექსპოზიციის მხარეს ამცირებს სუბარული ნეირონული აქტივობის ამპლიტუდას და იწვევს განმუხტვების რაოდენობის გაზრდას ფონური აქტივობის მაჩვენებლებთან მიმართებაში.
- მაგნიტური ველის ექსპოზიციის ფონზე ქ-მნ-ის წინასწარი სისტემური ადმინისტრაცია იწვევს კმ-ით გენერირებული ეპილეფტიფორმული განმუხტვების როგორც ხანგრძლივობის, ისე სიხშიროვანი მაჩვენებლების შემცირებას.
- ქვერცეტინი დამოუკიდებლად ამცირებს ეპილეფტიფორმული განმუხტვების ხანგრძლივობას, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ზრდის განმუხტვების სიხშირეს.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ქვერცეტინის მაგნიტურ ნაწილაკებთან დაკავშირება და გარე მაგნიტური ველით ქ-მნ-ის მართვა ზრდის ქვერცეტინის ეფექტურობას ეპილეფსიური სტატუსით გამოწვეული დარღვევების წინააღმდეგ.

გამოყენებული ლიტერატურის სია

1. Baram T.Z., Eghbal-Ahmadi M., Bender R.A. Is neuronal death required for seizure-induced epileptogenesis in the immature brain? *Prog Brain Res.* 2002, 135: 365-375.
2. Ben-Ari Y., Holmes G.L. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 1055-1063.
3. Blackstad T.W., Flood P.R. Ultrastructure of hippocampal axo-somatic synapses *Nature.* 1963, 11;198:542-3.
4. 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.
5. Fisher R., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46 (4): 470–472.
6. Hamlyn L.H. The fine structure of the mossy fibre endings in the hippocampus of the rabbit. *J Anat.* 1962; 96:112-20.
7. Holzmann, I.; da Silva, L.M.; Correa da Silva, J.A.; Steimbach, V.M.; de Souza, M.M. Antidepressant-like effect of quercetin in bulbectomized mice and involvement of the antioxidant defenses, and the glutamatergic and oxidonitrergic pathways. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2015**, 136, 55–63.
8. Jin, X.; Su, R.; Li, R.; Song, L.; Chen, M.; Cheng, L.; Li, Z. Amelioration of particulate matter-induced oxidative damage by vitamin c and quercetin in human bronchial epithelial cells. *Chemosphere* **2016**, 144, 459–466.
9. 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.
10. Kalantari, H.; Forouzandeh, H.; Khodayar, M.J.; Siahpoosh, A.; Saki, N.; Kheradmand, P. Antioxidant and hepatoprotective effects of Capparis spinosa L. fractions and Quercetin on tert-butyl hydroperoxide- induced acute liver damage in mice. *J. Tradit. Complement. Med.* **2018**, 81, 120–127.
11. Kale, A.; Pişkin, Ö.; Baş, 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, 404–41.

12. 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.
13. 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.
14. Patrícia Ramos, Agostinho Santosb, Nair Rosas Pinto, Ricardo Mendes, Teresa Magalhãesb, Agostinho Almeida. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of age-related changes and anatomical region differences.
15. Pitkänen A., Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.*, 2011; 10(2):173-186.
16. Pitkänen A., Sutula T.P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. - *Lancet Neurol.*, 2002; 1:173-181.
17. Raisman G., Cowan W.M., Powell T.P. An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus *Brain*. 1966; 89(1):83-108.
18. Segal M., Landis S. Afferents to the hippocampus of the rat studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase, *Brain Res.* 1974 ; 20;78(1):1-15.
19. Swanson G.D., Whipp BJ, Kaufman R.D., Aqleh K.A., Winter B., Bellville J.W. Effect of hypercapnia on hypoxic ventilatory drive in carotid body-resected man, *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978; 45(6):871-7.
20. Swanson L.W., Cowan W.M. Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. *Science.* 1975 Jul 25;189(4199):303-4.
21. Swanson L.W., Cowan W.M. Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. *Science.* 1975 Jul 25;189(4199):303-4.
22. Tvrda, E.; Tusimova, E.; Kovacik, A.; Paal, D.; Libova, L.; Lukac, N. Protective Effects of Quercetin on Selected Oxidative Biomarkers in Bovine Spermatozoa Subjected to Ferrous Ascorbate. *Reprod. Domest. Anim.* **2016**, *51*, 524–537.
23. 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.
24. Yarahmadi, A.; Zal, F.; Bolouki, A. Protective effects of quercetin on nicotine induced oxidative stress in 'HepG2 cells'. *Toxicol. Mech. Methods* **2017**, *27*, 609–614.

25. 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.
26. Zargar, S.; Siddiqi, N.J.; Ansar, S.; Alsulaimani, M.S.; El Ansary, A.K. Therapeutic role of quercetin on oxidative damage induced by acrylamide in rat brain. *Pharm. Biol.* **2016**, *54*, 1763–1767.
27. Zerin, T.; Kim, Y.S.; Hong, S.Y.; Song, H.Y. Quercetin reduces oxidative damage induced by paraquat via modulating expression of antioxidant genes in A549 cells. *J. Appl. Toxicol.* **2013**, *33*, 1460–1467.
28. Zheng W, Monnot AD. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2012;*133*(2):177-88.
29. Zhu, X.B.; Li, N.; Wang, Y.L.; Ding, L.; Chen, H.J.; Yu, Y.H.; Shi, X.J. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. *Oncol. Rep.* **2017**, *37*, 209–218.