

ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული  
ეფექტები ვირთაგვას კოგნიტურ ფუნქციებზე და კოგნიტურ ფუნქციებში  
ჩართული ლიმბური კომპონენტის, ჰიპოკამპის, ნატიფ აღნაგობასა და  
პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე

ნინო ფოჩხიძე

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე სიცოცხლის  
შემსწავლელი მეცნიერებების დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების  
მოთხოვნების შესაბამისად*

პროგრამა: უჯრედული ნეირომეცნიერება

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მზია (ია) ჟვანია  
პროფესორი, ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი

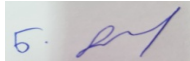
ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი.

თბილისი, 2023

## განაცხადი

მე, ნინო ფოჩხიძე, წარდგენილი კვლევის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ჩემს მიერ შესრულებული სადისერტაციო ნაშრომი ორიგინალურია და არ შეიცავს სხვა მეცნიერების მიერ გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ ისეთ მასალას, რომელიც არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

ნინო ფოჩხიძე



20 აპრილი, 2023

## აბსტრაქტი

შესწავლილია ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები ახალგაზრდა და ზრდასრული მამრი ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებზე და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული ლიმბური კომპონენტის, ჰიპოკამპის CA1 ველის ნატიფ აღნაგობასა და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე.

გამოყენებული იქნა შემდეგი ექსპერიმენტული მოდელი: ახალგაზრდა [P (პოსტნატალური დღე) 35-40] და ზრდასრული (P125-130) ლაბორატორიული ვირთაგვები 40 დღის განმავლობაში, დღეში 5-10 წუთი (გვერდითი მდგომარეობის მიღებამდე) იმყოფებოდნენ 2000 პპმ კონცენტრაციის ტოლუოლის ორთქლის ზემოქმედების ქვეშ (სწორედ ასეთ მდგომარეობას ნარკოლოგები განიხილავენ, როგორც „ტოლუოლით თრობასთან“ მიახლოებულს). ტოლუოლის აღნიშნული კონცენტრაცია ზომიერ კონცენტრაციად არის მიჩნეული (შედარებისთვის: ტოლუოლის ადიქტები ნარკოტიკული თრობის მდგომარეობის მიღწევის მიზნით, ყოველდღიურად 4000-8000 პპმ ტოლუოლს სუნთქავენ, ტოლუოლის ოკუპაციური ზემოქმედება კი, ძირითადად, 100-500 პპმ-ის ფარგლებში მერყეობს), თუმცა ცნობილია, რომ ასეთ ზომიერ კონცენტრაციასაც კი, განსაკუთრებით მისი ქრონიკული გამოყენების შემთხვევებში, ორგანიზმში მთელი რიგი პათოლოგიების გამოწვევა შეუძლია.

კვლევა იწყებოდა 40-დღიანი ზემოქმედების დამთავრებიდან 24 საათის შემდეგ (ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი ეფექტი) და 90 დღის გავლის შემდეგ (ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შორეული ეფექტი).

კოგნიტურ ფუნქციებზე მყისიერი და შორეული ეფექტები ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველებზე შეფასდა. კერძოდ, შესწავლილი იქნა: (1) სივრცითი მეხსიერება - მორისის ავზის ტესტის გამოყენებით, და (2) ამოცნობის მეხსიერება - ღია ველის შესაბამისი ტესტის გამოყენებით.

რაც შეეხება ტოლუოლის ზემოქმედებას ჰიპოკამპის ნატიფ აღნაგობაზე, კვლევის ეს ნაწილი ახალგაზრდა ცხოველებზე ჩატარდა. კერძოდ, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, აღწერილი იქნა ის ალტერაციები, რომელსაც აღნიშნული ზემოქმედება ჰიპოკამპის CA1 ველის სხვადასხვა ტიპის ნეირონების, გლიური უჯრედების და სინაფსების ულტრასტრუქტურაში იწვევს.

და ბოლოს: ელექტრონული მიკროსკოპის შესაბამისი მორფომეტრიული მიდგომებით აღწერილი იქნა ის ცვლილებები, რომელსაც ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება ჰიპოკამპის CA1 ველის ხორკლებსა და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე განლაგებული სინაფსების (ცნობილია, რომ ჰიპოკამპში ასეთი სინაფსების აბსოლუტური უმრავლესობა ამაგზნებელია) რიგ კომპონენტებში იწვევს. კერძოდ, ჩატარდა პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობისა და ფართობის, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობისა და ფართობის, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის და სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების ანალიზი.

ქცევითი და ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის შედეგად გამოვლინდა შემდეგი:

- ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა და ზრდასრული მამრი ვირთაგვების სივრცით და ამოცნობის მეხსიერებაზე. ორივე ეფექტი ზომიერი, ამოცანა- და ასაკდამოკიდებულია.

- ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურაზე. ორივე ეფექტი, ძირითადად, მსგავსია და მეტწილად ნეირონების, გლიური უჯრედების და პრესინაფსური ტერმინალების ზომიერ ცვლილებებში ვლინდება.

- ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ხორკლებსა და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე განლაგებული სინაფსების რიგი კომპონენტების რაოდენობრივ პარამეტრებზე. კერძოდ: (1) მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში სარწმუნოდ გაიზარდა, შორეული ეფექტის შემთხვევაში კი, სარწმუნოდ შემცირდა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი და სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე, (2) ორივე ეფექტის შემთხვევაში, სარწმუნოდ იზრდება პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი.

- ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ხორკლებსა და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე განლაგებული სინაფსების ვეზიკულების რაოდენობაზე. კერძოდ, სარწმუნოდ შემცირდა ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და რეციკლირებული ვეზიკულების რიცხვი; ამასთანავე, უცვლელი დარჩა სინაფსის აქტიური ზონის უშუალო სიახლოეს განლაგებული (ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფის განსაკუთრებულ მზადყოფნაში მყოფი) ვეზიკულების რაოდენობა. ასეთი ელექტრონულ-მიკროსკოპული მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოკამპის ნეიროტრანსმისიაში ცვლილებები ვითარდებიან, რაც ნეირონების შედარებით შენარჩუნებული აღნაგობის ფონზე მიმდინარეობს.

**საძიებო სიტყვები:** ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება. ზრდასრული და ახალგაზრდა ვირთაგვები. მყისიერი და შორეული ეფექტები. სივრცითი და ამოცნობის მეხსიერება. ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა. ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრია.

## Abstract

**In the present research, we elucidate short- and long-term effects of chronic toluene exposure on cognitive functions and the ultrastructure/presynaptic architecture of hippocampal CA1 area in adolescent and adult male rats.** The following experimental model was used: adolescent [P (postnatal days) 35-40] and adult (P125-130), during 40 days, 5-10 minutes per day were exposed to toluene vapor at the concentration of 2000 ppm. Such concentration is considered as moderate (for comparison: everyday dose of toluene inhaled by toluene chronic abusers is 4000-8000 ppm; on the other hand, during occupational activities the individuals may be exposed to 100-500 ppm of toluene). However, even this moderate concentration – especially, in the case of chronic use – may provoke various pathological conditions.

Short-term effect of chronic toluene exposure was assessed 24 hours after toluene treatment. Long-term effect of toluene chronic exposure was evaluated 90 days after the end of toluene treatment (after 90 days' toluene-free period)

Short- and long-term effects of chronic toluene exposure on cognitive functions was described in animal of both-age groups. (i) Spatial memory – using Morris water maze test, and (ii) Recognition memory – using corresponding test in the open field - were evaluated.

Short- and long-term effects of chronic toluene exposure on the ultrastructure of hippocampal CA1 area was described in young animals. Specifically, using transmission electron microscope, ultrastructural alterations in neurons, glial cells and synapses were described.

Finally: Using special electron-microscopic morphometric approaches, short-term effect of chronic toluene exposure on different components of axo-spine and axo-dendritic synapses of the hippocampal CA1 area in adolescent animals was assessed. Specifically, the number and area of presynaptic terminals, the length of active zone of synapses, the number

and area of presynaptic mitochondria, total number of synaptic vesicles and the number of vesicles in functionally different vesicle clusters were measured.

The results of behavioral and electron-microscopic studies are the following:

- Chronic exposure to 2000 ppm of toluene provokes significant short- and long-term effects on spatial and recognition memory in adolescent and adult rats. Both effects are moderate, task- and age-dependant.

- Chronic exposure to 2000 ppm of toluene provokes significant short- and long-term effects on the ultrastructure of hippocampal CA1 area in adolescent rats. Both effects are almost the same and moderate.

- Chronic exposure to 2000 ppm of toluene provokes significant short- and long-term effects on some components of axo-spine and axo-dendritic synapses in the hippocampal CA1 area of adolescent rats. Specifically: (i) In the case of short-term effect, the area of presynaptic terminals and the length of active zone were significantly increased. In the case of long-term effect, both parameters were significantly decreased. (ii) Short- and long-term effects both are associated with significant increase of the area of presynaptic mitochondria.

- Chronic exposure to 2000 ppm of toluene provokes significant short-term effect on the number of synaptic vesicles of axo-spine and axo-dendritic synapses in hippocampal CA1 area of adolescent rats. Specifically, significant decrease of total number of synaptic vesicles and the number of vesicles in recycled pool was revealed. No significant alterations were observed in the number of vesicles located in readily releasable pool. Such electron-microscopic data indicate that as a result of chronic toluene exposure, moderate alterations in the neurotransmission of the hippocampus have been developed. At the same time, the cells in the hippocampus are mainly preserved.

**Key words:** Toluene chronic exposure. Adolescent and adult rats. Short- and long-term effects. Spatial and recognition memory. The ultrastructure of hippocampal CA1 area. The morphometry of axo-spine and axo-dendritic synapses of hippocampal CA1 area.

## მადლობა

გულითადი მადლიერება მინდა გამოვხატო იმ ადამიანების მიმართ, რომლებმაც მომცეს შესაძლებლობა და დამეხმარნენ შემესრულებინა სადოქტორო ნაშრომი. სასიამოვნო მოვალეობად ვთვლი, განსაკუთრებული მადლობა გადავუხადო ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის, სადოქტორო პროგრამა: „უჯრედული ნეირომეცნიერება“-ის ხელმძღვანელს, ემერეტუს პროფესორს და ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის, თავის ტვინის ულტრასტრუქტურის და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიის ხელმძღვანელს, ბიოლოგიის აკადემიურ დოქტორს მზია ჟვანიას, რომლის უშუალო სამეცნიერო ხელმძღვანელობით შესაძლებელი გახდა წინამდებარე კვლევის შესრულება.

ნაშრომზე მუშაობის პროცესში არა ერთმა ადამიანმა გამიწია დახმარება, რომელთაც მინდა მადლობა გადავუხადო.

✚ უღრმესი მადლობა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორებს და ადმინისტრაციას და ასევე გულთბილი მადლობა ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის, თავის ტვინის ულტრასტრუქტურის და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიის წარმომადგენლებს, სადოქტორო პროგრამის განხორციელებაში მხარდაჭერისათვის, ხელშეწყობისთვის, დახმარებისათვის, თანამშრომლობისთვის, დათმობილი დროისა და გულისხმიერი დამოკიდებულებისათვის.

✚ განსაკუთრებული მადლობა მინდა გადავუხადო სადოქტორო ნაშრომის სამეცნიერო ხელმძღვანელს, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ემერეტუს პროფესორს, ქალბატონ მზია ჟვანიას უანგაროდ სწავლისთვის, ზრუნვისთვის, იმისთვის რომ, მისი დოქტორანტი და გუნდის წევრი ვარ – ეს ჩემთვის ძალიან



დიდი პატივია. ვინატრებდი საქართველოს უმრავლეს ღმერთმა ისეთი პროფესორები, როგორც ქალბატონი მზია ჟვანიაა, რომელიც ესე თავდადებით ზრუნავს მომავალ თაობაზე და დიდ კვალს ამჩნევს საქართველოს და არა მარტო საქართველოს ნეირომეცნიერების განვითარებას. ქალბატონი მზია კვლევის ყველა ეტაპზე აქტიურად იყო ჩართული და მაძლევდა შესაბამის უკუკავშირს. უღრმესი მადლობა მას კვლევის იდეის ფორმირების პროცესში გაწეული დახმარებისთვის, ნაშრომზე მუშაობის პროცესში უწყვეტი მხარდაჭერისა და ხელშეწყობისათვის, მუდმივი ყურადღებისა და თანადგომისათვის.

✚ აგრეთვე გულთბილ მადლობას ვუხდით ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის, თავის ტვინის ულტრასტრუქტურის და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიის თანამშრომელს ნადეჟდა ჯაფარიძეს მხარდაჭერისათვის, თავდაუზოგავი შრომისა და კვლევის განხორციელების თითოეულ ეტაპში აქტიური მონაწილეობისთვის, ჩემთვის დიდი გამოცდილებაა მის გვერდში მუშაობა და პრაქტიკის გავლა უახლესი მეთოდების სწავლების პროცესში.

✚ მინდა დიდი მადლობა გადავუხადო პროფესორ იოსებ ტიზაპის, ჰოვარდის უნივერსიტეტის პროფესორს, რომელიც კვლევის ყველა ეტაპზე აქტიურად იყო ჩართული ჩემს განვითარებაში.

✚ გულთბილი მადლობა ჩემს პირველ პედაგოგებს გასაოცარი სიწმინდის ადამიანებს ბატონ თემურ ნანეიშვილს და ქალბატონ მანანა დამნიანს. რომელბმაც მეცნიერების კეთება შემაყვარეს და სამომავლო გზა დამილოცეს. ყოველივე ეს დიდ ნდობასთან ერთად დიდ პასუხიმგებლობასაც მაკისრებს. სწორედ მათთან მუშაობისას გადავდგი პირველი ნაბიჯები პრაქტიკულ და

მეცნიერულ საქმიანობაში. მათი უშუალო ხელმძღვანელობითა და კონსულტაციებით, დავიცავი სამაგისტრო ნაშრომი.

დაუვიწყარია ის დიდი გულის სითბო და მამაშვილური დამოკიდებულება, რომელსაც ბატონი თემური ჩემ მიმართ იჩენს. ასე ექცევა ყველას, თუ საქმის სიყვარულს და შრომის ერთგულებას შეამჩნევს. ვისაც კი ბატონ თემურთან მუშაობის ბედნიერება გვერგო წილად, მუდამ დიდი მაღლიერებით ვიგონებთ მასთან გატარებულ წლებს, მის მზრუნველობას, ამაგს, მომთხოვნელობას და, საჭიროებისამებრ, სიმკაცრესაც.

მისი ლექციები ყოველთვის გამოირჩეოდა მაღალი აკადემიურობით და სავსებით ასახავდა მეცნიერების განვითარებაში არსებულ მიღწევებს.

თავს ბედნიერად ვგრძნობ, რომ მყავს ასეთი მასწავლებლები აკადემიკოს თემურ ნანეიშვილის, ქალბატონი მზია ჟვანიას, ნადეჟდა ჯაფარიძის და ქალბატონ მანანა დაშნიანის სახით. თუ მკითხავთ, რითია ეს ადამიანები გამორჩეულები და განსაკუთრებულნი, ყოველგვარი გაზვიადების გარეშე გიპასუხებთ – უპირველეს ყოვლისა, ისინი გახლავთ ნამდვილი პედაგოგები, ამ ხელოვნების თანდაყოლილი ნიჭით დაჯილდოებული ადამიანები. მეოცე საუკუნის საქართველოს გამორჩეული მეცნიერები. მათ უმცროს თაობას გვასწავლეს შრომის დაფასება და სიყვარული. ამ წლებში მიღებულმა გამოცდილებამ მტკიცე საფუძველი დაუდო ჩემს მომავალ საქმიანობას და მომცა საშუალება, მიმეღწია იმისთვის, რასაც მივაღწიე.

მადლობა შოთა რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს გრანტის მიღების შესაძლებლობისთვის (PHDF\_40/116, DP2016\_17).

სადისერტაციო ნაშრომი ეძღვნება ჩემს ხელმძღვანელს, ქალბატონ მზია ჟვანიას დიდი პატივისცემით და მოწიწებით, რომელსაც ფასდაუდებელი წვლილი მიუძღვის ჩემი როგორც მეცნიერის განვითარებაში და „კარგ“ ახალგაზრდა მეცნიერად ჩამოყალიბებაში.

## სარჩევი

სარჩევი .....	XI
ცხრილების ჩამონათვალი.....	XV
გრაფიკების და ილუსტრაციების ჩამონათვალი .....	XVI
შესავალი .....	1
1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	7
1.1. ტოლუოლის ზოგადი დახასიათება .....	7
1.1.1. ფიზიკური და ქიმიური მახასიათებლები. წარმოება და გავრცელება .....	7
1.1.1.1. ტოლუოლი ჰაერში .....	8
1.1.2. კონვერტაციის კოეფიციენტები .....	10
1.1.3. ორგანიზმზე მოქმედების გზები .....	10
1.1.3.1. ჰაერი .....	10
1.1.3.2. თამბაქო .....	10
1.1.3.3. სასმელი წყალი .....	11
1.1.3.4. საკვები .....	11
1.1.4. ტოქსიკოკინეტიკა .....	11
1.1.4.1. აბსორბცია .....	12
1.1.4.2. ორგანიზმში გავრცელება .....	12
1.1.4.3. მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია .....	13
1.1.5. ტოლუოლის ბიომარკერები .....	15
1.1.6. ორგანიზმის ფიზიოლოგია და ტოლუოლის ფარმაკოკინეტიკური მოდელები..	16
1.2. ტოლუოლი და ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ეფექტები.....	17
1.2.1. ტოლუოლის ზემოქმედების „არაცენტრალური“ ეფექტები.....	17
1.2.1.1. ღვიძლი და თირკმელები .....	17
1.2.1.2. ოტოტოქსიურობა .....	19
1.2.1.3. კარცინოგენური ეფექტი .....	19

1.2.1.4. ტოლუოლის რეპროდუქციული, ტერატოგენული და განვითარებასთან დაკავშირებული ეფექტები .....	20
1.3. ტოლუოლის ურთიერთქმედება სხვა ქიმიურ ნივთიერებებთან .....	21
1.4. ტოლუოლის ზემოქმედება: ცენტრალური ნერვული სისტემა. ზოგადი დახასიათება .....	22
1.4.1. ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები .....	24
1.5. ტოლუოლი - მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერება .....	26
1.6. ტოლუოლის ექსპოზიცია და ჰიპოკამპი .....	29
1.7. ტოლუოლის ექსპოზიცია - სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში .....	33
2. მასალა და მეთოდები .....	35
2.1. ცხოველები .....	35
2.2. ცხოველების ჯგუფები .....	35
2.3. ტოლუოლის ექსპოზიცია .....	37
2.4. ქვევითი ტესტები .....	39
2.4.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი - სივრცითი მეხსიერების შეფასება.....	39
2.4.1.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი.....	42
2.4.2. ღია ველის ტესტი - ობიექტის ამოცნობის მეხსიერება .....	42
2.4.2.1. ღია ველის ტესტი: საგნების ამოცნობის მეხსიერება - სტატისტიკური ანალიზი.....	45
2.5. ელექტრონული მიკროსკოპია .....	46
2.5.1. მასალის მომზადება .....	46
2.5.2. სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების მორფომეტრიული ანალიზი.....	48
2.5.3. სინაფსების რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი.....	50
3. შედეგები .....	52
3.1. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება .....	52
3.1.1. ინფორმაციის შეძენის ფაზა - დრო .....	52
3.1.2. ინფორმაციის შეძენის ფაზა - გავლილი დისტანცია .....	54

3.1.3. მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ).....	58
3.1.3.1. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო.....	58
3.1.3.2. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - გავლილი დისტანცია.....	60
3.1.4. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ).....	65
3.1.4.1. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო .....	65
3.1.4.2. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - გავლილი დისტანცია .....	67
3.2. ღია ველის ტესტი. საგნების ამოცნობის მეხსიერება .....	71
3.2.1. ლოკომოტორული აქტივობა და გარემოში ჰაბიტუაცია .....	71
3.2.2. ობიექტის კვლევა და ობიექტის მიმართ ჰაბიტუაცია .....	75
3.2.3. სივრცითი სიახლე .....	78
3.2.4. ობიექტის ცვლილება/ახალი ობიექტი .....	80
3.3. ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა.....	82
3.3.1. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები..	82
3.3.2. ჰიპოკამპის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრია. საკონტროლო მასალა და მყისიერი და შორეული ეფექტები .....	93
3.3.2.1. პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა (mcm <sup>2</sup> ) .....	94
3.3.2.2. პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი .....	95
3.4.2.3. სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე .....	95
3.3.2.4. პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი .....	97
3.3.2.5. პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა .....	97
3.4.6. სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა .....	98
4. მიღებული შედეგების განსჯა .....	100
4.1. ტოლუოლის კონცენტრაცია .....	100
4.2. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება კოგნიტურ ფუნქციებზე .....	102
4.2.1. სივრცითი მეხსიერების შეფასება მორისის ავზის ტესტით .....	103

4.2.2.	ამოცნობის მახსიერების შეფასება ღია ველში .....	103
4.3.	ასაკი და ტოლუოლის ზემოქმედება .....	106
4.4.	ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და მახსიერების სისტემები.....	108
4.5.	ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და ჰიპოკამპის CA1 ველი.....	109
4.6.	ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და ჰიპოკამპის პრესინაფსური არქიტექტონიკა .....	112
	შედგები.....	122
	გამოყენებული ლიტერატურის სია .....	124

## ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება. ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დრო .....	52
ცხრილი 2. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება. ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დისტანცია .....	55
ცხრილი 3. მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ) .....	58
ცხრილი 4. მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ) .....	61
ცხრილი 5. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება - დრო (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ) .....	65
ცხრილი 6. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება - დისტანცია (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ) .....	69



## გრაფიკების და ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1. ტოლუოლის მიწოდების და ექსპერიმენტების ჩატარების სქემა.....	38
სურათი 2. მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება.....	40
სურათი 3. ობიექტის ამოცნობის მეხსიერების შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება .....	45
სურათი 4. ჰიპოკამპის CA1 ველი. სინაფსურ ტერმინალში სინაფსური ვეზიკულების განლაგება სინაფსის აქტიურ ზონასთან მიმართებაში.....	50
სურათი 5. სივრცითი დასწავლის შეფასება მორისის წყლის ავზში - ბაქანის საპოვნელად საჭირო დრო წამებში (წმ).....	54
სურათი 6. სივრცითი დასწავლის შეფასება მორისის წყლის ავზში - ბაქანის საპოვნელად საჭირო დისტანცია .....	57
სურათი 7. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ქცევა სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში .....	60
სურათი 8. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გავლილი დისტანცია .....	63
სურათი 9. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან ინფორმაციის შეძენიდან 24 საათის შემდეგ. სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გატარებული დრო .....	67
სურათი 10. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გავლილი მანძილი .....	70
სურათი 11. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების ლოკომოტორულ აქტივობაზე .....	72
სურათი 12. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი	

მამრი ვირთაგვების გარემოსადმი ჰაბიტუაციაზე .....74

სურათი 13. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების კვლევით აქტივობაზე. ღია ველის ტესტი. ობიექტის კვლევა.....76

სურათი 14. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების კვლევით აქტივობაზე. ღია ველის ტესტი. ჰაბიტუაციის ინდექსი..  
.....77

სურათი 15. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების ქცევაზე, სივრცითი ცვლილებები: საგნის/ობიექტის გადაადგილება ..... 79

სურათი 16. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ვისტარის ხაზის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე: ობიექტის ჩანაცვლება.....81

სურათი 17. ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი ეფექტი.....87

სურათი 18. ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შორეული ეფექტი.....92

სურათი 19. ჰიპოკამპის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრიული ანალიზი. ახალგაზრდა ვირთაგვას ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეიროპილის ფრაგმენტი.....94

სურათი 20. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის (ა) პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე, (ბ) პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე და (გ) სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები.....96

სურათი 21. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი

ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობასა და ფართობზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები .....97

სურათი 22. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობაზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები.....99

## შესავალი

ტოლუოლი, ასევე ცნობილი როგორც ტოლუენი, მეთილბენზენი ან ფენილ მეთანი, წყალში სუსტად ხსნადი, უფერული, არომატული ნახშირწყალბადი და აქროლადი ინჰალანტია. მცირე რაოდენობით ტოლუოლი ნედლ ნავთობში არსებობს. ის ასევე კოქსის წარმოების მეორადი პროდუქტია. ტოლუოლს ფართოდ იყენებენ როგორც გამხსნელს, საღებავების, ფისების, ტიპოგრაფიული მასალის, წებოს, წებოს შემცველი პროდუქტების, კოსმეტიკური და ადჰეზიური საშუალებების ინდუსტრიაში, ასევე როგორც საწყის მასალას რიგი ქიმიკატების სინთეზისა და საწვავის წარმოებაში. ზოგიერთ საყოფაცხოვრებო საგნებში (საღებავები, წებო, სხვ.) ტოლუოლის შემცველობა მაღალია და შესაძლებელია 12%-ს აღწევდეს. ტოლუოლი გარემოს ერთ-ერთი განსაკუთრებით მძლავრი დამაბინძურებელია.

მრავალრიცხოვანი კვლევების თანახმად, ტოლუოლის გარკვეული კონცენტრაციები - >200 კპმ - ორგანიზმში სხვადასხვა ტიპის სტრუქტურულ, ბიოქიმიურ, მოლეკულურ და ფუნქციურ ეფექტებს იწვევენ. ტოლუოლის კონცენტრაციაზე და ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე, ასევე ორგანიზმის სქესზე, ასაკზე, ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე, ცხოვრების ნირზე და რიგ სხვა ფაქტორებზე დამოკიდებულით, ასეთი ეფექტები შესაძლებელია სხვადასხვა პათოლოგიების განვითარების მიზეზი იყოს.

განსაკუთრებით აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ტოლუოლის შემცველ აქროლად სუბსტანციებს ადიქციური ნივთიერებებისთვის დამახასიათებელი თვისებები გააჩნიათ. კერძოდ, მოქმედებენ რა დაჯილდოების მეზოკორტიკოლიმბურ დოფამინერგულ სისტემაზე, ისინი დოფამინის ჭარბ გამოყოფას იწვევენ. ტოლუოლის გარკვეული კონცენტრაციების შესუნთქვის შემთხვევაში, ინდივიდში შესაძლებელია დისოციაციური და ეიფორიული ეფექტების განვითარდნენ. ასეთ ეფექტებს ხშირად „ტოლუოლით თრობის“ მდგომარეობას უწოდებენ. ვინაიდან ტოლუოლის შემცველი ნივთიერებების აბსოლუტური უმრავლესობა ადვილად

მისაწვდომი და იაფფასიანია, ასეთი მდგომარეობის მიღწევის მიზნით, ტოლუოლს ხშირად იყენებენ სხვადასხვა ასაკის ინდივიდები, განსაკუთრებით კი, თინეიჯერები. ამასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია, რომ ტოლუოლის ზრდასრული მცნოსველების აბსოლუტურმა უმრავლესობამ პირველი გამოცდილება სწორედ თინეიჯერობის ასაკში მიიღეს. ამასთანავე, თუ ადრე ტოლუოლის მცნოსავები მეტწილად დაბალი ეკონომიკის ქვეყნების მაცხოვრებლები იყვნენ, ამჟამად მათი რიცხვი მაღალგანვითარებულ ქვეყნებშიც საგრძნობლად გაიზარდა. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ „ნარკოტიკული თრობის“ მდგომარეობის მიღწევის მიზნით, ტოლუოლს ხშირად სუნთქავენ სხვადასხვა ასაკის ქალბატონები (ზოგიერთ ქვეყნებში მათი რაოდენობა მამაკაცი მცნოსველების რაოდენობას მნიშვნელოვნად აჭარბებს), რაც უარყოფითად მოქმედებს რეპროდუქციულ სისტემაზე და შთამომავლობაზე. და ბოლოს, უნდა აღინიშნოს, რომ ამჟამად, როდესაც მსოფლიოში მთელი რიგი ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლების რიცხვი პროგრესულად მცირდება, ინჰალანტების მომხმარებლების რაოდენობა ასევე პროგრესულად იზრდება. ამგვარად, ტოლუოლის ადიქცია მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში უმნიშვნელოვანესი სოციალური და სამედიცინო პრობლემაა.

მაგრამ ზემოთქმულის მიუხედავად, მიჩვევის პოტენციალის მქონე სხვა ნივთიერებებთან შედარებით, ტოლუოლის, ისევე, როგორც სხვა ინჰალანტების ცენტრალური ეფექტები გაცილებით მცირედ არის გაშუქებული. პირველ რიგში, ეს ახალგაზრდა ორგანიზმს ეხება, მიუხედავად იმისა, რომ, როგორც აღინიშნა, ტოლუოლის ქრონიკული მომხმარებლების განსაკუთრებით ფართო ჯგუფს სწორედ თინეიჯერები შეადგენენ. მაგრამ, თუ გავითვალისწინებთ ახალგაზრდა და ზრდასრული ორგანიზმების ცენტრალურ ნერვულ სისტემებს შორის არსებულ განსხვავებას, უდავო ხდება, რომ სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში ტოლუოლის ზემოქმედების ეფექტები განსხვავებული უნდა იყოს. ამგვარად, ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული გაშუქებისთვის უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს

სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად განვითარებული მრავალფეროვანი ცვლილებების გამოვლენა და შედარება.

კიდევ ერთი არანაკლებ უმნიშვნელოვანესი საკითხი ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შორეული ეფექტების განსაზღვრა, ანუ იმ ცვლილებების ცოდნაა, რომლებიც ორგანიზმში ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან გარკვეული დროის გავლის შემდეგ (კვირები, თვეები, წლები) ვლინდებიან. მაგრამ თუ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების რიგი მყისიერი ეფექტები შედარებით ცნობილია, შორეული ეფექტები მხოლოდ ერთეულ კვლევებში, მხოლოდ ზრდასრულ ორგანიზმებში და მხოლოდ ნაწილობრივად არიან გაშუქებული.

ტოლუოლის ეფექტების კვლევებთან მიმართებაში, საყურადღებოა კიდევ ერთი ფაქტი: მკვლევარები ძირითადად ფოკუსირებული არიან ქცევით, ბიოქიმიურ და მოლეკულურ ალტერაციებზე. ამასთანავე, მხოლოდ ერთეულ კვლევებშია აღწერილი ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ცენტრალურ ნევრულ სისტემაში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებები. ასეთი ცვლილებების ცოდნა კი აუცილებელია, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ნებისმიერი პათოლოგიის მკურნალობა, მისთვის დამახასიათებელი ფუნქციური, ბიოქიმიური და მოლეკულური დეფექტების ცოდნასთან ერთად, სტრუქტურული გადახრების უზუსტეს ანალიზს მოითხოვს. ამასთანავე, ნანომედიცინის განვითარებასთან ერთად, განსაკუთრებული ყურადღება იმ უნატიფეს სტრუქტურულ (ულტრასტრუქტურულ) ალტერაციებს ეთმობა, რომლებიც გარკვეული პათოლოგიების დროს, თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების ნანოდონეზე ვითარდებიან. გასათვალისწინებელია ასევე ისიც, რომ მთელი რიგი პათოლოგიების გარკვეულ სტადიებზე მიკროსტრუქტურული ცვლილებები ან ქცევითი დარღვევები ჯერ არ ვლინდებიან, თუმცა ულტრასტრუქტურის დონეზე უკვე აღინიშნებიან გარკვეული პროგრესირებადი გადახრები, რომლებიც დაავადების განვითარების წინაბორბელად შეიძლება ჩაითვალოს. უდავოა, რომ სწორედ ამ საწყის ეტაპზე

მკურნალობის დაწყება განსაკუთრებით მრავლისმომტანი უნდა იყოს. მაგრამ ტოლუოლის ზემოქმედებით გამოწვეული ულტრასტრუქტურული ცვლილებები არც ერთ კვლევაში აღწერილი არ არის.

და ბოლოს: იმ მცირერიცხოვან კვლევებში, რომლებშიც ტოლუოლის, როგორც ადიქციური პოტენციალის მქონე ნივთიერების, ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად განვითარებული სტრუქტურული დარღვევებია აღწერილი, ყურადღება ძირითად დაჯილდოების მეზოკორტიკოლიმბური წრის სტრუქტურებს ეთმობა. მაგრამ თავის ტვინში არსებობს მთელი რიგი სისტემები, რომლებიც, დაჯილდოების სისტემის კომპონენტებთან ერთად, ადიქციის პოტენციალის მქონე ნივთიერებების მიჩვევას განაპირობებენ. ამ მხრივ უმნიშვნელოვანესია მეხსიერების სისტემები და ასეთი სისტემების ერთ-ერთი წამყვანი კომპონენტი, ჰიპოკამპი. ამგვარად, მიგვაჩნია, რომ ტოლუოლის ზემოქმედებაზე საპასუხოდ მეხსიერების სისტემების კომპონენტებში, მათ შორის, ჰიპოკამპში, განვითარებული პასუხების ცოდნა აუცილებელია.

ზევით ჩამოთვლილია ტოლუოლის ზემოქმედებასთან დაკავშირებული რამოდენიმე ასპექტი, რომელთა შესწავლა დამატებით კვლევებს მოითხოვს. ჩვენს ექსპერიმენტულ ნაშრომში ზოგიერთ მათგანზე შევჩერდით. კერძოდ:

კვლევის მთავარი მიზანი ახალგაზრდა და ზრდასრული ლაბორატორიული ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებსა და ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი (ქრონიკული ზემოქმედების შეწყვეტისთანავე) და შორეული ეფექტების (ქრონიკული ზემოქმედების შეწყვეტიდან რამოდენიმე თვის შემდეგ) გაშუქება იყო. შესაბამისად, ჩამოვყალიბეთ შემდეგი ამოცანები:

- (1) ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტების შესწავლა ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების კოგნიტურ ფუნქციებზე. კერძოდ, შესაბამისი ტესტების გამოყენებით - მორისის წყლის ავზში და ღია ველში - ობიექტის ამოცნობასა და სივრცით

მეხსიერებაში განვითარებული ცვლილებები ავლწერეთ. ვინაიდან სხვადასხვა კოგნიტურ ფუნქციებზე გარკვეული ადიქციური ნივთიერებები განსხვავებულად მოქმედებენ (განხილულია ქვევით), არ გამოვრიცხეთ, რომ მეხსიერების ორ აღნიშნულ ფორმაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტი ასევე განსხვავებული იქნებოდა. ასევე ვვარაუდობდით, რომ ტოლუოლის კოგნიტური ეფექტები სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში განსხვავებული უნდა ყოფილიყო (ახალგაზრდა და ზრდასრული ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემების სპეციფიურობის გათვალისწინებით).

(2) **ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტების შესწავლა ახალგაზრდა ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურასა და სინაფსოარქიტექტონიკაზე.** ცნობილია, რომ ჰიპოკამპი სივრცითი მეხსიერების ფორმირებასა და ობიექტის ამოცნობაში (სხვა კოგნიტურ ფუნქციებში მონაწილეობის გარდა) ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს. რაც შეეხება კონკრეტულად CA1 ველის არჩევანს: განსაკუთრებული ინტერესი აღნიშნული უბნის მიმართ ჩვენი ჯგუფის ადრეულ მონაცემებს დაეფუძნა. კერძოდ, ნაჩვენები იქნა, რომ ტოლუოლის 2000 პპმ ქრონიკულ ზემოქმედებაზე საპასუხოდ, ჰიპოკამპის სხვადასხვა დანაყოფებს შორის, განსაკუთრებით გამოხატული ციტოარქიტექტონიკული და ნეირონოარქიტექტონიკული მყისიერი და შორეული ალტერაციები სწორედ CA1 ველში განვითარდა (Zhvania et al., 2012)

ეს ამოცანა ორ ქვეამოცანას მოიცავდა. პირველი ქვეამოცანის ფარგლებში, ავლწერეთ CA1 ველის სხვადასხვა ტიპის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების და ნეიროპილის ულტრასტრუქტურა (ელექტრონულ-მიკროსკოპული თვისობრივი ანალიზი), ხოლო მეორე ქვეამოცანის შესრულებისას, ჩავატარეთ აღნიშნული ველის აქსო-დენდრიტული და აქსო-ხორკლოვანი (ამაგზნებელი) სინაფსების რიგი კომპონენტების რაოდენობრივი ანალიზი (ელექტრონულ-



მიკროსკოპული მორფომეტრია). კერძოდ, მორფომეტრიული ანალიზის შესაბამისი მეთოდების გამოყენებით, გაზომილი იქნა:

- პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა,
- პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი,
- სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე,
- პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა,
- პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი,
- სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა,
- სინაფსის აქტიური ზონისგან სხვადასხვა მანძილით დაშორებული (ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული) სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა.

ჩვენს კვლევაში ტოლუოლის ქრონიკული ეფექტების შესასწავლად, ტოლუოლის 2000 კგმ კონცენტრაცია გამოვიყენეთ. ცნობილია, რომ ტოლუოლის ასეთი კონცენტრაცია ადამიანებში ნარკოტიკული თრობის მსგავს მდგომარეობას იწვევს, ექსპერიმენტულ ცხოველებში კი, მთელი რიგი ცვლილებების განვითარებასთან ასოცირდება (მოყვანილია ქვევით). ჩვენს ჯგუფში შესრულებული ადრეული კვლევების თანახმად, ტოლუოლის ასეთი კონცენტრაციის ქრონიკული გამოყენებისას, ვისტარის ხაზის სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვებში სარწმუნოდ იცვლება დასწავლის პროცესი და ჰიპოკამპის ველების ციტო- და ნეირონოარქიტექტონიკა (Bikashvili et al., 2012; Zhvania et al., 2012). წარდგენილი ნაშრომი აღნიშნული კვლევის გაგრძელებაა.

## 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1.1. ტოლუოლი. ზოგადი დახასიათება

### 1.1.1. ფიზიკური და ქიმიური მახასიათებლები. წარმოება და გავრცელება

ტოლუოლი, ტოლუენი, მეთილბენზოლი ან ფენილმეთანი ( $C_6H_5CH_3$ ) არომატული, არაკოროზიული, აქროლადი სითხეა. ტოლუოლის წყალში ხსნადობა 535 მგ/ლ-ში შეადგენს (Von Burg, 1983). სუნის ზღურბლი საშუალოდ 11 კპმ-ია (parts per million) (American Industrial Hygiene Association, 1989). ადრეული მონაცემების თანახმად, მსოფლიოში ტოლუოლის ყოველწლიური პროდუქცია 10 მილიონ ტონას აღემატებოდა და მხოლოდ აშშ-ში 3 მილიონს შეადგენდა (Toluene. Geneva, World Health Organization, 1985. Environmental Health Criteria, No. 52). თუმცა, 2021 წლის პროგნოზის მიხედვით (ეფუძნება ტოლუოლის მსოფლიო პროდუქციის 5 წლის მონაცემებს), 2023 წლის დასასრულისთვის მისი ყოველწლიური წარმოება 30,22 მილიონ ტონას მიაღწევს.

ტოლუოლის წარმოების ორი ძირითადი წყარო (1) ნავთობის კატალიზური კონვერტაცია და ალიფატური ჰიდროკარბონების არომატიზაცია და (2) კოქსის წარმოების მეორადი პროდუქტებია (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991). ძირითადი ნაწილი ბენზოლის და ტოლუენ-ქსილენის ნარევეშია, ასეთ ნარევეს ბენზინში ოქტანის დონის ასამაღლებლად იყენებენ. გარდა ამისა, ტოლუოლი ფართოდ იყენებენ როგორც გამხსნელს, საღებავების, ფისების, ტიპოგრაფიული მასალის, წებოს, წებოს შემცველი პროდუქტების, კოსმეტიკური და ადჰეზიური საშუალებების ინდუსტრიაში, ასევე როგორც საწყის მასალას რიგი ქიმიკატების სინთეზსა და საწვავის წარმოებაში (Toluene – Chemical Safety Facts, 2022). მთელ რიგ საყოფაცხოვრებო საგნებში (საღებავები, წებო, ლაქი, სხვ.) ტოლუოლის

შემცველობა 12%-ს აღწევს (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991).

ტოლუოლის ატმოსფერული ემისიები სხვადასხვა წყაროებს უკავშირდებიან (ტოლუოლის წარმოება, მარკეტინგი, ბენზინის გამოყენება, სხვ.). რიგ ქვეყნებში ასეთი ემისიები განსაკუთრებით მაღალია. მაგალითად, ადრეული მონაცემების თანახმად, მხოლოდ აშშ-ში ტოლუოლის ყოველწლიური ემისიები დაახლოებით 450 მეტრულ ტონას აღემატება (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991). თუმცა მსოფლიოს მასშტაბით ტოლუოლის ემისიების რაოდენობრივი შეფასება რთულია, ვინაიდან სხვადასხვა ქვეყნებში მისი გამოყენება და წყაროების გავრცელება მნიშვნელოვნად ვარიირებს. ტოლუოლის ემისიების განსაკუთრებით დიდი წვლილი საწვავს უკავშირდება (Fishbein, 1985), თუმცა, ვინაიდან ტოლუოლი აქროლადი და წყალში სუსტად ხსნადია, ბუნებრივ წყალში მოხვედრისას, მისი დიდი ნაწილი ატმოსფეროში თავისუფლდება. თავის მხრივ, დახურულ სივრცეში ტოლუოლის ემისიების მიზეზი, მეტწილად, საღებავების, გამხსნელების და თამბაქოს არაპროფესიული წარმოებაა.

აღსანიშნავია, რომ ტოლუოლი ტროპოსფეროს განსაკუთრებით გავრცელებული ნახშირწყალბადია. ჰაერში მისი დისპერსია დიდწილად მეტეოროლოგიურ პირობებზე და ატმოსფეროს რეაქტიულობაზეა დამოკიდებული. ტროპოსფეროში ტოლუოლის გამონთავისუფლების ძირითად მექანიზმად ჰიდროქსილ რადიკალებთან მის რეაქციას განიხილავენ (Health assessment document for toluene. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1983). ზამთრის პერიოდში ჰაერში ტოლუოლის „სიცოცხლის ხანგრძლივობა“ შესაძლებელია რამოდენიმე თვე იყოს, ზაფხულში - რამოდენიმე დღე. ჰაერის რიგ სხვა დამაბინძურებლებთან ერთად, ტოლუოლი მნიშვნელოვნად ხელს უწყობს სმოგის წარმოქმნას.

#### 1.1.1.1. ტოლუოლი ჰაერში

მართალია, ტოლუოლის ჰაერში არსებობას ხშირად მისი შემცველი მრავალფეროვანი კომერციული და საყოფაცხოვრებო ნივთების წარმოებას და გამოყენებას უკავშირებენ, ძირითადი წყარო მაინც მანქანების გამონაბოლქვია (Edgerton et al., 1989)..საშუალო კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად ვარირებს. მაგალითად, ადრეული, 24-საათიანი დაკვირვების თანახმად, აშშ-ს მეგაპოლისების ცენტრალურ უბნებში ეს რიცხვი 8-62 მგ/მ<sup>3</sup> (30-234 პპბ - ppb/pars per billion) შეადგენს (Edgerton et al., 1989). მონაცემების სხვა ჯგუფის თანახმად, აშშ-ს თერთმეტ დიდ ქალაქში, ჰაერში ტოლუოლის საერთო კონცენტრაცია დაახლოებით 20 მგ/მ<sup>3</sup>-ა (75 პპბ). გაცილებით მცირეა მისი ჰაერში შემცველობა მცირე ქალაქებში (3 – 22 მგ/მ<sup>3</sup>) (Deole et al, 2004; Perez-Rial et al., 2009; Yang et al., 2020). თუმცა ასეთი „მცირე“ რაოდენობაც გარკვეული რისკის მატარებელია (Yang et al., 2020).

მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში ტოლუოლის ჰაერში შემცველობა განსაკუთრებით მაღალი შიდა სივრცეშია; პირველ რიგში - იმ ადგილებში, სადაც ტოლუოლის შემცველ პროდუქციას ამზადებენ ან ქრონიკულად თამბაქოს ეწევიან. შედარებით ადრეული მონაცემების თანახმად, ნიდერლანდებში, გარე და შიდა სივრცეებში ტოლუოლის შეფარდება 1/8-თან, ხოლო იტალიის ქალაქ ტურიში 1/9-თან არის (Lebret et al, 1986). შიდა სივრცეში ტოლუოლის მაღალ შემცველობაზე უახლესი მონაცემებიც მიუთითებენ. მაგალითად, ევროპის რამოდენიმე ქვეყანაში, დახურულ გარემოში, ჰაერში ტოლუოლის საერთო შემცველობა 77.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  - 252  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ფარგლებში შეიძლება მერყეობდეს (Robert et al., 2021 a,b). გარე სივრცესთან შედარებით, შიდა სივრცეში ტოლუოლის კონცენტრაცია გაცილებით მაღალია ჩრდილოეთ ინდოეთშიც. თავის მხრივ, დახურულ სივრცეში ტოლუოლის ყველაზე დაბალი შემცველობა აშშ-ს რიგ ტერიტორიებზეა. მაგალითად, ტეხასის ოთხ სკოლაში, 96-საათიანი დაკვირვების შედეგად, ტოლუოლის მხოლოდ 1.16 - 4.25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  - კონცენტრაცია გამოვლინდა. განსხვავებულია ტოლუოლის ჰაერში განაწილება ზონების მიხედვითაც. მაგალითად, ის მაქსიმალურია ინდუსტრიულ ზონებში (70.9

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), შედარებით მცირე - გზების სიახლოეს ( $30.0 \mu\text{g m}^{-3}$ ) და სასოფლო-სამეურნეო ზონებში ( $17.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) და მინიმალური საცხოვრებელი ტერიტორიების მახლობლად ( $11.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Masih et al., 2021).

### 1.1.2. კონვერტაციის კოეფიციენტები

1 პპმ (ჰაერში,  $25^\circ\text{C}$ ) =  $3.76 \text{ mg}/\text{m}^3$

1  $\text{mg}/\text{m}^3$  = 0.266 ppm

### 1.1.3. ორგანიზმზე მოქმედების გზები

#### 1.1.3.1. ჰაერი

როგორც აღინიშნა, ჰაერის ტოლუოლით დაბინძურების უმნიშვნელოვანესი წყარო მანქანების გამონაბოლქვია (Edgerton et al., 1989). ამიტომ ბენზინგასამართ სადგურებში დასაქმებული პერსონალი, ასევე ინდივიდები, რომლებიც ბენზინის წარმოების და ბენზინგასამართ სადგურებთან უშუალო სიახლეს ცხოვრობენ, ტოლუოლის განსაკუთრებით მაღალ (ოკუპაციურ) ზემოქმედებას განიცდიან (Meek and Chan, 1994). დიდი ალბათობით იგივე შესაძლებელია ითქვას იმ პირებზეც, რომლებიც ტოლუოლის ან ტოლუოლის შემცველი საგნების პროდუქციაში ყოველდღიურად არიან ჩართული.

#### 1.1.3.2. თამბაქო

ტოლუოლი თამბაქოს ბოლის მთავარი კომპონენტია. ამიტომ ტოლუოლის გარკვეული კონცენტრაცია ჰაერში თამბაქოს ბოლიდანაც ვრცელდება. თუმცა, თამბაქოს ტიპზე დამოკიდებულებით, ეს კონცენტრაცია განსხვავებული შეიძლება

იყოს (Jafari et al., 2020; Ghobadi et al., 2022). ამასთანავე, სიგარეტის ძირითად ბოლთან შედარებით, მისი შემცველობა გაცილებით მაღალი გვერდით ნაკადშია. უფილტრო სიგარეტის ძირითად ბოლში მისი რაოდენობა 100-200 მგ-ა, ხოლო ძირითადი ნაკადი/გვერდითი ნაკადი შეფარდება 1/3-თან შეადგენს. თამბაქოდან ტოლუოლის ზემოქმედებას აქტიური და პასიური მწვევლები განიცდიან (Caron-Beaudoin et al., 2017). თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ თამბაქოს მოწევა ორგანიზმიდან ტოლუოლის და ჰიპურის მჟავას ელიმინაციის პროცესს აჩქარებს (Wang et al., 1995).

### 1.1.3.3. სასმელი წყალი

სასმელ წყალში ტოლუოლის შემცველობა მეტწილად მცირეა. მაგალითად, აშშ-ში ტოლუოლის დონე წყალში საშუალოდ 10  $\mu\text{g}/\text{l}$  ნაკლებია, ხოლო კანადაში ცალკეული ადამიანის მიერ წყლის ყოველდღიური მოხმარების ულუფაში ტოლუოლის რაოდენობა სხეულის წონაზე 0.12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -ს შეადგენს (Meek and Chan, 1994). შესაბამისად, მცირეა სასმელი წყლისგან ტოლუოლის ორგანიზმზე ზემოქმედება. გამონაკლისი ტოლუოლით განსაკუთრებით დაბინძურებული წყალია - პირველ რიგში, ბენზინის ან ტოლუოლის შემცველი პროდუქტების წარმოებების უშულო სიახლოვს (Chemical and Engineering News, April 10, 1995).

### 1.1.3.4. საკვები

ძირითადად უმნიშვნელოა ტოლუოლის ორგანიზმზე ზემოქმედება საკვების მხრიდანაც. მაგალითად, თევზის პროდუქტებიდან ასეთი გავლენა, ყოველდღიურად, შესაძლებელია 0.1-0.2 მგ/კგ-ს შეადგენდეს (MEEK and CHAN, 1994).

## 1.1.4. ტოქსიკოკინეტიკა

#### 1.1.4.1. აბსორბცია

ორგანიზმის მიერ ტოლუოლის აბსორბცია უშუალოდ რესპირატორული ტრაქტით ხდება. შთანთქმის სიჩქარე, სხვადასხვა ფაქტორებზე დამოკიდებულებით, საშუალოდ 0.16-1.6 მგ/წთ-ია (Molhave and Redersen, 1984; Pezzagno et al., 1988). ინჰალაციის შედეგად ორგანიზმში დარჩენილი ტოლუოლის საშუალო პროცენტული რაოდენობა 36-85%-ს ფარგლებში მერყეობს (Molhave and Pedersen, 1984), თუმცა ინჰალაციის შეწყვეტისთანავე, ეს რიცხვი პროგრესულად მცირდება. ფიზიკური აქტივობა ზრდის ორგანიზმის მიერ ტოლუოლის აბსორბციის სიჩქარეს და ხელს უწყობს ორგანიზმიდან მის ელიმინაციას (Astrand, 1985). ქიმიურ ინდუსტრიაში დასაქმებულ ისეთ ინდივიდებში, რომლებსაც ტოლუოლის შემცველ პროდუქციის წარმოებასთან მინიმალური საქმე აქვთ, სისხლში ტოლუოლის დონე 3 მგ/ლიტრზე მცირეა. კიდევ უფრო მცირეა ეს რიცხვი ადამიანებში, რომლებიც ბუნების სიახლოვეს ცხოვრობენ (Hajimiragha et al., 1989; Wang et al., 1995) ან ტოლუოლის ოკუპაციურ ზემოქმედებას არ განიცდიან (1-1,5 პპბ) (Ashley et al., 1994; Antoine et al., 1986). თუმცა განსხვავებული შედეგები შესაძლებელია მასალის შეგროვების და მისი ანალიზის სხვადასხვა პროცედურებს უკავშირდებოდეს.

პულმონალურ აბსორბციასთან შედარებით, ტოლუოლის კანქვეშა აბსორბცია გაცილებით ნელია (კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემები) (Boman et al., 1995; Mcdougal et al., 1990; Monster et al., 1993; Skowronski et al., 1989). ამასთანავე, თუ ვირთავვას კანში, ტოლუოლის შეღწევადობა, სხვა გამხსნელებთან შედარებით, ზომიერია, ადამიანის კანში მისი შეღწევადობა მინიმალურია (Boman et al., 1995). მოხალისეებზე მიღებული მონაცემების თანახმად, ოკუპაციურ პირობებში ტოლუოლის კანიდან აბსორბცია საათში დაახლოებით 0.5 მგ/სმ<sup>3</sup> -შეადგენს (Monster et al., 1993).

#### 1.1.4.2. ორგანიზმში გავრცელება

ცხოველებზე მიღებული მონაცემების თანახმად, შესუნთქული ტოლუოლის მნიშვნელოვანი რაოდენობა თეთრ ადიპოზურ ქსოვილში, თირკმელზედა ჯირკვალში, კანში, თირკმლებში, ღვიძლში, ფილტვებში და თავის ტვინში ვრცელდება (Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 1987; Filey et al., 2004; Miyaura and Isono, 1987). გარდა ამისა, ორსული თავგების მიერ შესუნთქული ტოლუოლის ეფექტები ნაყოფზეც ვლინდება (Chien et al., 2005; Gantous and Danielson, 1986). ტოლუოლის ტრანსპლაცენტარული გადაცემა ადამიანშიც აღწერეს (Goodwin, 1988; Miller et al., 2012; Win-Shwe et al., 2012). ტოლუოლის ინჰალაციის შემთხვევაში, თავის ტვინის უბნებიდან ტოლუოლის განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაციები ტვინის ღეროშია (Ameno et al., 1992; Kanter, 2008; Demir, 2017), რასაც აღნიშნულ დანაყოფში სისხლის მიმოქცევის განსაკუთრებულ სპეციფიკას და ლიპიდების ასევე განსაკუთრებულ გავრცელებას უკავშირებენ.

#### 1.1.4.3. მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია

ადამიანებსა და ლაბორატორიულ ცხოველებში ტოლუოლის მეტაბოლიზმის მთავარი გზა ციტოქრომ P450, ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას და ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას მონაწილეობით, გვერდითი ჯაჭვის ოქსიდაციას უკავშირდება. შედეგად იქმნება ბენზოლის მჟავა, რომელიც, გლიცინის მჟავასთან კონიუგაციის შემდეგ, შარდის მთავარ მეტაბოლიტად, ჰიპურის მჟავად გარდაიქმნება. სხვა მეტაბოლიტები ორთო- და პარა-კრეზოლია. ტოლუოლის ზემოქმედებისთვის სპეციფიური კიდევ ერთი (მცირე) მეტაბოლიტი S-ბენზილ-N-აცეტილ-L-ცისტეინია (Takahashi et al., 1994; Lovreglio et al., 2010). *In vitro* მონაცემების თანახმად, ადამიანში ტოლუოლის მეტაბოლიზმი, ვირთაგვებთან შედარებით, გაცილებით ჩქარია (Chapman et al., 1990). პირველი შუალედური პროდუქტის, ბენზილის ალკოჰოლის



ბენზოალდეჰიდში კონვერსია, პირველ რიგში, ციტოქრომ P450-ს მონაწილეობას უკავშირდება.

ადამიანებში ტოლუოლის აბსორბირებული დოზის 70-80% ბენზოის მჟავაში კონვერტირდება, 7-20% კი, ჰაერის ამოსუნთქვისას, შეუცვლელად გამოიყოფა (Carlsson, 1982). სუნთქვის პროცესში ტოლუოლის ნახევარგამოყოფის საშუალო პერიოდი 25 წუთია (Benoit et al., 1985).

ტოლუოლის მეტაბოლიზმში მთელი რიგი ენზიმები მონაწილეობენ. მათი ექსპრესია ინდივიდის დიეტაზე, ასაკზე, რასაზე, სქესზე, და შესაძლებელია, რიგ სხვა ფაქტორებზეა დამოკიდებული (Nakajima and Wang, 1994; Kawamoto et al., 1994). განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა 2-ს მიაკუთვნებენ. P450 ცალკეული იზოფორმების გავლენა ტოლუოლის მეტაბოლიზმზე უცნობია, ვინაიდან ტოლუოლის კონცენტრაციები სამუშაო ადგილებზე ან ჰაერში ასეთი იზოფორმების ინდუცირებისთვის საკმარისი არ არის (Nakajima and Wang, 1994).

ტოლუოლის დონე, რომელიც კონიუგაციის უნარს აღემატება, მსუბუქი სამუშაოს შესრულებისას დაახლოებით 780 პპმ-ია, მძიმე სამუშაოს შემთხვევაში - 270 პპმ. კონიუგაციის უნარი სავარაუდოდ გლიცინის მისაწვდომობას უკავშირდება.

ტოლუოლის ბიოტრანსფორმაციაში მთელი რიგი ნივთიერებები ინტერფერირებენ. მაგალითად, ტოლუოლის და ბენზოლის თანაადმინისტრირება ვირთაგვებში ჰიპურის მჟავას ექსკრეციის შემცირებასთან ასოცირდება, ხოლო ეთანოლი ტოლუოლის მეტაბოლიზმის კონკურენტულ ინჰიბიტორად განიხილება (Baelum et al., 1993; Toluene. Geneva, World Health Organization, 1985). ამასთანავე, არ ვლინდება მეტაბოლური ურთიერთქმედება ტოლუოლსა და ქსილენებს შორის (Lapare et al., 1993; Huang et al., 1994), მიუხედავად იმისა, რომ თამბაქო ორივე ნივთიერების მეტაბოლიზმზე შემაკავებლად მოქმედებს (Tardif et al., 1991).

ადამიანში ტოლუოლის ელიმინაცია განსაკუთრებით ნელი ადიპოზური ქსოვილიდან და ძვლის ტვინიდ არის (Chemical and engineering news, 1995).

მაგალითად, ადიპოზური ქსოვილის რაოდენობაზე დამოკიდებულებით, ელიმინაციის ნახევარ-პერიოდი 0.5-დან 2.7 დღეს შეადგენს.

#### 1.1.5. ტოლუოლის ბიომარკერები

ტოლუოლის ძირითად ბიომარკერად შარდში ჰიპურის მჟავას შემცველობა განიხილება (Droz et al., 1987; Hu et al., 2019). თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ ასეთი ბიომარკერი ტოლუოლის მხოლოდ მცირე კონცენტრაციების შემთხვევებში, ზემოქმედების განსაკუთრებული პირობების დროს და ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას სპეციფიური გენოტიპების ჩართულობის შემთხვევებში ვლინდება. გასათვალისწინებელია ასევე ისიც, რომ ჰიპურის მჟავას კონცენტრაციის ფართო ინტერინდივიდუალური ვარიაციები ახასიათებს. გარდა ამისა, ჰიპურის მჟავას დონე ადვილად მოდიფიცირდება ბენზოსის მჟავას, მისი პრეკურსორების ან რიგი სხვა ქიმიური ნივთიერებების, მაგალითად, ბენზოლის და სტირენის მიერ (Foo et al., 1988). მნიშვნელოვანია ასევე ზემოქმედების პირობები (Kawai et al., 1993; Bafnum et al., 1987) და ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას სპეციფიური გენოტიპი (Kawamoto et al., 1994). ტოლუოლის ზემოქმედებისთვის არ არის სპეციფიური არც შარდში კრეატინინის დონე, ვინაიდან ამ შემთხვევაში სქესთან და თამბაქოს მოწევასთან დაკავშირებული მნიშვნელოვანი ინდივიდთაშორისი განსხვავებები ვლინდება (Alessio et al., 1985).

ტოლუოლის შემდეგი მეტაბოლიტი, ორთო-კრეზოლი, ტოლუოლის მეტაბოლიზმის მხოლოდ 0.1%-ს შეადგენს (Ng et al., 1990). თუმცა მის სპეციფიურობასთან, და შესაბამისად, როგორც ტოლუოლის ბიომარკერთან დაკავშირებით, გარკვეული კითხვები არსებობს. კერძოდ, ორთო-კრეზოლის დონეზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მოწევა, სქესი, ალკოჰოლის მოხმარება და ფიზიკური აქტივობა. გარდა ამისა, ჰიპურის მჟავასთან შედარებით, ორთო-კრეზოლის მონიტორინგი რთულია (Inque et al., 1994; Bafnum, 1987). გაცილებით ინფორმაციულია ტოლუოლის დონის ვენურ სისხლში განსაზღვრა, თუმცა ამ

შემთხვევაშიც გასათვალისწინებელია თამბაკოს და/ან ალკოჰოლის შესაძლო მოხმარება, ვარჯიში, სქესი და ასაკი (Kawai et al., 1994; Brugnone et al., 1995). უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია სისხლში ტოლუოლის სტაბილურობა. მაგალითად, 24°C- ან უფრო დაბალ ტემპერატურაზე შენახულ სისხლის ნიმუშებში, ერთი კვირის შემდეგ ტოლუოლის შემცველობა 25%-ით მცირდება (Saker et al., 1991). აღსანიშნავია ასევე, რომ ტოლუოლის დონე სისხლში და ჰაერში ერთმანეთთან სარწმუნოდ კორელირებს, ხოლო ჰიპურის მჟავასთან მიმართებაში კორელაცია არ ვლინდება (Mizunuma et al., 1994). ვინაიდან ზემოქმედების შეწყვეტისთანავე ტოლუოლის დონე სისხლში ჩქარა მცირდება, მისი სისხლში გაზომვა შეწყვეტისთანავე არის რეკომენდირებული. მონიტორინგის კიდევ ერთი საშუალება ტოლუოლის ამოსუთქულ ჰაერში გასაზღვრაა, თუმცა ამ შემთხვევაში შედეგზე გავლენა შეიძლება მოახდინოს ჰაერის შეგროვების მეთოდმა და დრომ (Monster et al., 1993). ალვეოლებში ტოლუოლის დონეზე გავლენას ახდებს ფიზიკური ვარჯიშიც. გარდა ამისა,, ვინაიდან ფილტვებიდან ამოსუნთქული ტოლუოლი მალე ქრება, ხოლო მისი ნახევარსიცოცხლის პერიოდი ძალიან მცირეა, ასეთი ანალიზიც ზემოქმედების შეწყვეტიდან უმაღლ უნდა მოხდეს, თუმცა ამ შემთხვევაშიც, მხოლოდ უკანასკნელი ზემოქმედების შედეგი გამოვლინდება.

ზევით მოყვანილია მხოლოდ ზოგიერთი მიდგომა, რომელთა საშუალებით ორგანიზმში ტოლუოლის დონის განსაზღვრაა შესაძლებელი.

#### **1.1.6. ორგანიზმის ფიზიოლოგია და ტოლუოლის ფარმაკოკინეტური მოდელები**

არსებობს ფარმაკოკინეტური მოდელები, რომელთა გამოყენებით, რიგი ქიმიური ნივთიერებების (მაგალითად, ბენზოლის) გავრცელებასა და მეტაბოლიზმზე ტოლუოლის ეფექტების განსაზღვრაა შესაძლებელი (Purcell et al., 1990). კიდევ ერთი მოდელი ტოლუოლის და *m*-ქსილენის ურთიერთქმედებას ეფუძნება (Lapare et al.,

1993; Sato et al, 1991). სწორედ ასეთ მოდელებზე დადგინდა ამოსუნთქულ ჰაერში ტოლუოლის კონცენტრაციის გაზომვის შესაძლებლობა.

## 1.2. ტოლუოლი და ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ეფექტები

მრავალრიცხოვანი კვლევების თანახმად, ტოლუოლის ის კონცენტრაციები, რომლებიც მნიშვნელოვნად აღემატებიან ატმოსფეროში არსებულ ან სამუშაო ადგილებზე დაშვებულ ტოლუოლის კონცენტრაციებს, ორგანიზმში გარკვეულ, სტრუქტურულ, ბიოქიმიურ, მოლეკულურ და ფუნქციურ ეფექტებს იწვევენ. ასეთი ეფექტები ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე, ტოლუოლის კონცენტრაციაზე, ორგანიზმის სქესზე, ასაკზე, ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე, ცხოვრების ნირზე და რიგ სხვა ფაქტორებზეა დამოკიდებული. ზოგიერთი ასეთი ეფექტი განხილულია ქვევით.

### 1.2.1. ტოლუოლის ზემოქმედების „არაცენტრალური“ ეფექტები

#### 1.2.1.1. ღვიძლი და თირკმელები

თირკმელებზე და ღვიძლზე ტოლუოლის ეფექტებთან დაკავშირებით, ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები არსებობს. კერძოდ:

*ცხოველებზე* მიღებული მონაცემების თანახმად, ტოლუოლის მცირე დოზების შემთხვევებში აღნიშნულ ორგანოებში ტოქსიური ეფექტი არ ვლინდება ან ის მინიმალურია. მაგალითად, ტოლუოლის შედარებით დაბალი კონცენტრაციები (30 და 300 პპმ) ვირთაგვას ღვიძლში მცირე ჰისტოლოგიური და ბიოქიმიური ცვლილებებს იწვევენ. ამასთანავე, არ იცვლება ღვიძლის წონა და ოქსიდაზების ფუნქცია, ხოლო თირკმელებში ალტერაციები საერთოდ არ ვითარდება (Poon et al., 1994). ამის საწინააღმდეგოდ, ტოლუოლის 4000 პპმ-ს ქრონიკული ექსპოზიციის

შემთხვევაში, თირკმლებში მილაკების ნეკროზი და გაჯირჯება ვითარდება (Gibson and Hardisty, 1983). ამასთანავე, მკვეთრად იცვლება ღვიძლის ანტიოქსიდანტური თვისებები და რიგი ბიოქიმიური და ჰისტოლოგიური პარამეტრები (Arkoub et al., 2022).

*კლინიკური შედეგები.* ტოლუოლის ქრონიკულ მომხმარებლებში ხშირია დისტალური ტუბულარული აციდოზი (Kamajima et al., 1994). ასეთი დარღვევა იმ ჩვილებშიც კი აღინიშნება, რომელთა დედები ორსულობაში ტოლუოლის ქრონიკული მომხმარებლები იყვნენ (Lindemann, 1991). სიმპტომები მოიცავენ გულის რევასთან დაკავშირებულ შეგრძნებებს და კუნთების სისუსტეს, რასაც რინალური აციდოზით გამოწვეულ ელექტროლიტების ბალანსის დარღვევას უკავშირებენ. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ ქალბატონებში ქვედა კიდურების კუნთების სისუსტეს, რინალური მილაკების დაზიანებას და მეტაბოლურ აციდოზს ტოლუოლის მწვავე ზემოქმედებაც კი იწვევს (Kamajima et al., 1994). თუმცა, აღსანიშნავია ისიც, რომ ტოლუოლის ტოქსიურობის კვლევისას, აპოპტოზის უმნიშვნელოვანესი მარკერი, ცასპაზა-3, განსაკუთრებით გამოხატული ნეოკორტექსში და ნათხეშში აღმოჩნდა, თირკმლის მილაკებში კი, თითქმის არ აღინიშნა (El-Nabi and Shehata, 2008). ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია ტოლუოლის ღვიძლზე ზემოქმედებასთან დაკავშირებითაც. კერძოდ, თუ რიგი კვლევების თანახმად, ტოლუოლის ექსპოზიცია ღვიძლის ტოქსიურობასთან არ ასოცირდება (Chemical and engineering news, April 10, 1995; Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 1987), სხვა კვლევებში, ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შემთხვევებში, მამაკაცებში ჰეპატური რეტოკულოენდოთელიური დარღვევებია აღწერილი (Shiomi et al., 1993). მეტიც: არსებობს მონაცემები, რომელთა თანახმად, ტოლუოლის ოკუპაციური კონცენტრაციებიც კი, თირკმლებზე და ღვიძლზე გამოხატულ ეფექტს ახდენენ. მაგალითად, შირაქის ბენზინგასამართი სადგურების ატმოსფეროში, რომელშიც ბენზოლის და ანალოგიური ქიმიკატების მნიშვნელობა უსაფრთხოების ზღურბლს

არ აღემატება, დასაქმებული ინდივიდების თირკმლების და ღვიძლის ადრეული დისფუნქციის სუბკლინიკური და პათოლოგიის წინა ნიშნები აღინიშნა (Neghab et al., 2015). ანალოგიურად: ჩინელი მეცნიერების მიერ ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის, ბენზოლის, ქსილენის და ეთილბენზოლის ოკუპაციური ზემოქმედება ინდივიდების სისხლზე, ღვიძლსა და თირკმლებზე ფუნქციურ ეფექტს ახდენს (Cao et al., 2018). ამიტომ გამოითქვა მოსაზრება, რომ ბენზინგასამართ სადგურებში დასაქმებული ინდივიდებისთვის ჯანმრთელობის დაცვის/დაავადებების პრევენციის სპეციალური პროგრამების შემუშავებაა საჭირო.

#### **1.2.1.2. ოტოტოქსიურობა**

ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემების თანახმად, ტოლუოლი შესაძლებელია ოტოტოქსიური იყოს (Hemmativaghef et al., 2020; Li et al., 2021; Vyskocil et al., 2012). ის შეიძლება გამოვლინდეს როგორც ტოლუოლის შესუნთქვის, ასევე მისი კანქვეშ შეყვანის შემთხვევებში (Hoet and Lison, 2008; Lin et al., 2021; Nakhoda et al., 2019). კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება ვირთაგვებში სმენით დეგენერაციას აჩქარებს და აძლიერებს (Chang et al., 2006). თუმცა სხვა მონაცემების თანახმად, ტოლუოლის საშუალო კონცენტრაციები სმენის დაქვეითებასთან არ ასოცირდებიან (Lund and Kristiansen, 2008).

#### **1.2.1.3. კარცინოგენური ეფექტი**

ადრეული კვლევების თანახმად, ტოლუოლს შესაძლებელია კარცინოგენოგენული ეფექტი ჰქონდეს (Bolognesi et al., 2001). მაგალითად, ვირთაგვას ღვიძლში, ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად, სიმსივნის სუპრესორი გენის, p53-ის, ჰიპერფოსფორილიზაცია აღინიშნა (Dees and Travis, 1994). ეს ყურადსაღებია, ვინაიდან აღნიშნული გენის შემცირებული უნარი დათრგუნოს გენეტიკური

შეცდომა, სიმსივნის განვითარების საწინდარი შეიძლება იყოს. თუმცა, გაცილებით მრავალრიცხოვანია მონაცემები, რომლებიც ტოლუოლის კარცინოგენული ეფექტის წინააღმდეგ მეტყველებენ (IRIS, 1987; Connor et al., 1985; Kim et al., 2021; Prueitt et al., 2013). ტოლუოლის ოკუპაციური კონცენტრაციების შესაძლო კარცინოგენული ეფექტი ამჟამადაც მთელი რიგი კვლევების საგანია.

#### **1.2.1.4. ტოლუოლის რეპროდუქციული, ტერატოგენული და განვითარებასთან დაკავშირებული ეფექტები**

ტოლუოლის რეპროდუქციულ, ტერატოგენულ და განვითარებასთან დაკავშირებულ ეფექტებთან დაკავშირებით, მკვეთრად ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია. კერძოდ, მთელი რიგი კვლევები ასეთ ეფექტებზე მიუთითებენ (Alrezaki et al., 2021; Bowen and Hannigan, 2006; Hannigan and Bowen, 2010;). კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ ორსული ვირთაგვების მიერ ტოლუოლის ზომიერი კონცენტრაციების ქრონიკული ინჰალაცია შთამომავლობის დაგვიანებულ ზრდას და ჩონჩხის ანომალიებს იწვევს (Bowen and Hannigan; 2006; Hannigan and Bowen, 2010). იგივე ზომიერი კონცენტრაციები ვირთაგვას სასქესო ორგანოებში აპოპტოზსა და აუტოფაგიასთან ასოცირებულ, სასქესო ორგანოების სტრუქტურულ და ფუნქციურ დარღვევებს განაპირობებენ (Harratth et al., 2022). ტოლუოლის უარყოფითი ეფექტი აღწერილია ასევე ხარის და ცხენის საკვერცხეების გრანულოზურ უჯრედებში (Fabova et al., 2022; Tarko et al., 2020), ხოლო Donryu ხაზის მამრ ვირთაგვებში (ახასიათებს ალდეჰიდ ოქსიდაზების პოლიმორფიზმი) გერმინალური უჯრედების გამოხატული დეგენერაცია და სათესლეების შემცირებული ზომები გამოვლინდა (Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 1987). აღსანიშნავია ასევე, რომ ორსული თაგვების მიერ ტოლუოლის ზომიერი კონცენტრაციების (400-1000 კპმ) შესუნთქვის შემთხვევებში, იზრდება მცირეწონიანი და ექსტრამალეების მქონე ემბრიონების და ნაყოფების რიცხვი (Courtney et al., 1986;

Shigeta et al., 1981 a,b). თავის მხრივ, თავის გამეტების უჯრედებზე ჩატარებულ *in vitro* კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, მცირდება სპერმას მოტილობა და ინჰიბირდება ექსტრაკორპორალური განაყოფიერება; შემცირებულია ასევე ემბრიონის სიცოცხლისუნარიანობა (Yelian and Dukelow, 1992).

ამისგან განსხვავებით, რეპროდუქციული პარამეტრების მინიმალური ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები გამოვლინდა ვირთაგვებში, რომლებიც შეუღლებამდე, შეუღლების შემდეგ, ნაყოფის ტარების ან ახალშობილების რძით კვების დროს, ტოლუოლის მცირე ან საშუალო კონცენტრაციებს (100, 500 და 2000 კპმ; 6 საათი/7 დღე) ყნოსავდნენ (API Medical Research Publication No. 32-32854). ტოქსიურობა, ემბრიოტოქსიურობა, ფეტოტოქსიურობა ან ტერატოგენურობა ასევე არ აღინიშნა ხელოვნურად განაყოფიერებულ ჰიმალაის კურდღლებში, რომლებიც ორგანოგენეზის პერიოდში ტოლუოლის 100-500 კპმ ზემოქმედების ქვეშ ქრონიკულად იმყოფებოდნენ (Klimisch et al., 1992). უარყოფითი ეფექტები არ გამოვლინდა არც იმ ვირთაგვების სპერმაში, რომლებსაც ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციები, რამოდენიმე დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონეულად მიეწოდებოდათ (Dennie et al., 1986). ტოლუოლი არ ახდენდა ასევე ეფექტს სათესლეების წონასა და ჰისტოპათოლოგიაზე (Kanter, 2011).

### **1.3. ტოლუოლის ურთიერთქმედება სხვა ქიმიურ ნივთიერებებთან**

ლაბორატორიულ ცხოველებზე მიღებული უახლესი მონაცემების თანახმად, ტოლუოლი რიგი ქიმიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმთან და ქიმიზმთან ინტერფერირებს (ეთანოლი, ქსილენი, ჰექსანი, სტირენი, სხვ.) (Guo et al., 2020; Kosuri et al., 2022). თუმცა სხვა შემთხვევებში (მაგალითად, მეთანოლის და ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციების ნარევი) ინტერაქტიული ეფექტი არ ვლინდება (Poon et al., 1994). მაგალითად, მოხალისეებზე ნაჩვენებია, რომ ეთანოლის და 80 კპმ ტოლუოლის



რამოდენიმე საათიანი ექსპოზიცია იგივე ტიპის სუბიექტურ სიმპტომებს იწვევს, რასაც მხოლოდ 80 კპმ ტოლუოლის ზემოქმედება (Iregren et al., 1986).

#### 1.4. ტოლუოლის ზემოქმედება: ცენტრალური ნერვული სისტემა. ზოგადი მიმოხილვა

მიუხედავად იმისა, რომ ტოლუოლი ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემებზე მოქმედებს, მის მიმართ განსაკუთრებით მოწვლადი ცენტრალური ნერვული სისტემა აღმოჩნდა. ამ მხრივ აღსანიშნავია ბოლო წლების კვლევები, რომელთა თანახმად, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ტოლუოლი რთავს იგივე უჯრედულ მექანიზმებს, რომლებზეც მიჩვევის პოტენციალის მქონე ნივთიერებები მოქმედებენ. კერძოდ, ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად, აქტივირდება ადიქციის მთავარი სუბსტრატი - დაჯილდოების მეზოლიმბური დოფამინერგული სისტემა და მასთან დაკავშირებული თავის ტვინის რიგი სტრუქტურები (Apawu et al., 2015; Beckley et al., 2016; Wayman and Woodward, 2018). ამგვარად, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ტოლუოლს მიჩვევის პოტენციალი გააჩნია.

ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ტოლუოლის ტოქსიურობა, ძირითადად, მისი ინჰალაციის - ოკუპაციური ზემოქმედების ან შეგნებული მოხმარების შემთხვევებშია აღწერილი. ამასთანავე, მნიშვნელობა უფრო ქცევით ეფექტებს ენიჭება, ვინაიდან სუბიექტურ სიმპტომებს დიდწილად სიტუაციური ფაქტორები (ასაკი, სქესი, ორგანიზმის ფიზიოლოგიური მდგომარეობა, ალკოჰოლის და სხვა ქიმიური ნივთიერებების მოხმარება, სხვ.) განაპირობებს და არა ტოლუოლის ექსპოზიციის „მიზეზი-შედეგობრივი“ ურთიერთობა.

აღსანიშნავია, რომ ტოლუოლის „ადიქციური ბუნება“ და ტოქსიურობა არა მარტო ქრონიკული, არამედ, რიგ შემთხვევებში, მწვავე ექსპოზიციის შედეგადაც ვლინდება. ამასთანავე ეფექტები, სხვადასხვა ფაქტორებზე და სიტუაციაზე დამოკიდებულებით, განსხვავებული შეიძლება იყოს. განსაკუთრებით ხშირი

კოგნიტური დარღვევებია (Hormes et al., 1986; Filley et al., 2004; Tormoehlen et al., 2014; Zhvania et al., 2022). ზოგიერთი ეფექტი ზემოქმედების შეწყვეტისთანავე ქრება, სხვა ნევროლოგიური დეფექტები კი მყარია. ტოლუოლის ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე, კონცენტრაციაზე და ზევით ჩამოთვლილ ფაქტორებზე დამოკებულებით, შესაძლებელია განვითარდეს ცერებრალური, ცერებელარული და ტვინის ღეროს ატროფია, ატაქსია, კუნთების დისკოორდინაცია, თავის ტვინის რიგ უბნებში ნეირონების დეგენერაცია და დისპერსონიფიკაცია (Hernandez-Alvarez et al., 2020; Lau et al., 2021; Ramcharan et al., 2014).

ტოლუოლით აფექტირებული თავის ტვინის უბნების გამოსავლენად განსაკუთრებით ხშირად მაგნიტურ რეზონანსს და კომპიუტერულ ტომოგრაფიას იყენებენ (Shamshir et al., 2019; Suzuki et al., 2009; Talibov et al., 2014), თუმცა ალტერაციები, მაგალითად, ნელ-ტალღოვანი დარღვევები ან თავის ტვინის ღეროს რიგ სტრუქტურებში ელექტრული პოტენციალის ცვლილებები, შესაძლებელია ელექტროენცეფალოგრამაზეც გამოვლინდეს. ზოგიერთი კლინიცისტი ასეთ ცვლილებებს ტოლუოლით გამოწვეული ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანების ადრეულ ნიშნებად მიიჩნევს (Chapman et al., 1998; Guo et al., 2022; Su et al., 2022).

მაგრამ, როგორც აღინიშნა, ზომიერი ქრონიკული ტოქსიური ენცეფალოპათიის ნიშნები იმ ინდივიდებშიც შეიძლება გამოვლინდეს, რომლებიც ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციების ზემოქმედების ქვეშ მათდა უნებურად მოხდნენ (ე.წ. ოკუპაციური მოწამლვა) (Seo and Kim, 2018; Tormoehlen et al., 2014). მაგალითად, არამწველი და არამსმელი ქალბატონები, რომლებიც ქრონიკულად განიცდიდნენ ტოლუოლის ოკუპაციურ ზემოქმედებას, ტოლუოლის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით, ქცევით დარღვევებს ავლენდნენ. ამასთანავე, ექსპოზიციის ხანგრძლივობა მეტწილად ნაკლებად მნიშვნელოვანი იყო (Cattaneo et al., 2010; Perez-Rial et al., 2009). თავის მხრივ, ოკუპაციური მოწამლვა, კერძოდ, ფსიქომოტორული ცვლილებები ტოლუოლის 13 და 88 პპმ ქრონიკული

ზემოქმედების შედეგადაც არის აღწერილი (Seeber et al., 2005; Shin et al., 2022). ტოლუოლის დაბალი კონცენტრაციების (75 და 150 კპმ) ქრონიკული ზემოქმედების შემთხვევებში იზრდება ასევე ძილის დარღვევების (Rios et al., 2021; Terah-Perez et al., 2020) და თავის ტკივილის მქონე ინდივიდების რიცხვი (Thekathuek et al., 2015).

#### 1.4.1. ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები

ვირთაგვებზე და თავებზე ჩატარებული კვლევების თანახმად, ტოლუოლის საშუალო კონცენტრაციების ქრონიკული ინჰალაცია (1000 – 2000 კპმ) ქცევით ცვლილებებს და თავის ტვინის რიგ ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ ალტერაციებს იწვევს (Zhvania et al., 2012; Bikashvili et al., 2012; O’Leary-Moore et al., 2007; MacIver, 2009; Nimitlilai et al., 2016). ასეთი და უფრო მაღალი კონცენტრაციებით გამოწვეული ალტერაციების რევერსია ჩარევის გარეშე მეტწილად არ ხდება. თუმცა არარევერსიული და ხანგრძლივი პათოლოგიები აღწერილია ტოლუოლის უფრო მცირე კონცენტრაციების და ხანმოკლე ზემოქმედებების შემთხვევებშიც. მაგალითად, ვირთაგვებში 2000 კპმ-ის 7-დღიანი ინჰალაცია ატაქსიას, პროსტრაციას და ტრემორს იწვევს, რაც ტოლუოლის შეწყვეტიდან 26 კვირის შემდეგაც ვლინდება (HESD Publication No. 28-31210). მეტიც: ტოლუოლის 500 კპმ-ის 5-კვირიანი ზემოქმედება (8-16 საათი დღეში) ვირთაგვას ჰიპოკამპში დარღვეულ ელექტრულ აქტივობასთან და უჯრედების დაღუპვასთან ასოცირდება; ასეთი პათოლოგიები ზემოქმედების შეწყვეტიდან გარკვეული დროის გავლის შემდეგაც მკვეთრად გამოხატულია (Naalsund, 1985). თუმცა ასეთი კვლევების დიდ ნაწილში არ არის გათვალისწინებული ისეთი მნიშვნელოვანი არაპირდაპირი ფაქტორები, როგორცაა ორგანიზმის ფიზიოლოგია, ასაკი, გარემოს პირობები და სხვ. ამასთანავე, დასახელებულია მთელი რიგი ქიმიური საშუალებები, რომელთა საშუალებით ტოლუოლის ზემოქმედებით გამოწვეული უარყოფითი ეფექტების აღდგენა შესაძლებელი (Braunscheidel et al., 2022; Chan et al., 2012, 2015; Hamid et al., 2022).

როგორც მიჩვევის პოტენციის მქონე ნოვითიერება, ტოლუოლი ექსპერიმენტული ცხოველების თავის ტვინის რიგ უბნებში კატექოლამინების, პირველ რიგში კი, დოფამინის ცვლილებებს იწვევს (Callan et al., 2017; Demir et al., 2017; Funada et al., 2006). სხვადასხვა უბნებში ასეთი ალტერაციები განსხვავებულად გამოხატულია. თუმცა კატექოლამინების ცვლილებები ტოლუოლის მცირე კონცენტრაციების ზემოქმედების შემთხვევებშიც არის აღწერილი. მაგალითად, ვირთაგვას თავის ტვინში კატექოლამინების ხანგრძლივი ალტერაციები 80-ჰჰმ კონცენტრაციის 7-დღიანი ნეონატალური ექსპოზიციის შემთხვევაში გამოვლინდა. ტოლუოლის მცირე დოზები კატექოლამინების ცვლილებებს ზრდასრულ ცხოველებშიც იწვევენ; ასეთი ცვლილებები სისხლში ჰორმონების დონის და ჰისტოპათოლოგიური ალტერაციების გარეშეც შეიძლება განვითარდეს (Von Euler et al., 1989). ასევე: ტოლუოლის 80 ჰჰმ-ის 4-კვირიანი ზემოქმედების შემთხვევაში, ზრდასრული მამრი ვირთაგვების სისხლში პროლაქტინის მაღალი დონე იქნა აღწერილი, რაც დოფამინის რეცეპტორების შეცვლილ ფუნქციასთან კორელირებდა (von Euler et al., 1994). იმუნოციტოქიმიურ კვლევებშიც, ტოლუოლ-ექსპოზირებული ცხოველების შავ ნივთიერებაში, შუა ტვინის სახურავსა და სტრიატუმში დოფამინის და ჰიდროქსიტრიფტამინის რეცეპტორების დოზა-დამოკიდებული კონფორმაციული ცვლილებებია აღწერილი. აღსანიშნავია, რომ ასეთი ცვლილებები ტოლუოლის მწვავე ექსპოზიციის დროსაც ვლინდებიან (Lo et al., 2009; Nimitvilai et al., 2016).

ცნობილია ასევე ტოლუოლის ზემოქმედება ლიპიდებზე. კერძოდ, ადრეულ და უახლეს კვლევებში შესუნთქულ ტოლუოლსა და ლიპიდების გადანაწილებას შორის პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულებაა აღწერილი (Filley et al., 2004; Kyrklund et al., 1987; Lee et al., 2022; Shin et al., 2022). სწორედ ლიპიდებზე ზემოქმედებას უკავშირდება ის ფაქტი, რომ თავის ტვინში ტოლუოლის ფართო მწვავე და ქრონიკული ეფექტები, პირველ რიგში, თავის ტვინის ღეროსა და თეთრ ნივთიერებაში ვითარდებიან - უბნებში, სადაც მიელინიზირებული ბოჭკოების

განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაცია (Filley et al., 2004; Kanter, 2008; Kiriu et al., 1990).

ვინაიდან ტოლუოლის ზემოქმედებაზე თავის ტვინის ფუნქციურად განსხვავებული უბნები რეაგირებენ, სხვადასხვა სახის თანმხლები ქცევითი ცვლილებების განვითარება გასაკვირი არ არის (Bikashvili et al., 2012; Kang et al., 2005; Soares et al., 2020; Zhvania et al., 2022). ქცევითი პასუხები სხვადასხვა ფაქტორებზე, მათ შორის, ტოლუოლის მიწოდების ტიპზეა დამოკიდებული. მაგალითად, ადრეულ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის 1000 პპმ-ის ერთჯერადი ზემოქმედება არ ცვლის ვირთაგვების განრიდების ქცევას (Wada et al., 1988), თუმცა, 900 პპმ- და ნაკლებიც კი, კონცენტრაციის ქრონიკული შესუნთქვისას ასეთი ეფექტი ვლინდება (Pryor et al., 1983). აღსანიშნავია ასევე, რომ ტოლუოლის ანალოგიური კონცენტრაციების ქრონიკული შესუნთქვა ვირთაგვებში სივრცითი მეხსიერების დისფუნქციას და დოფამინ-მედიტირებული ლოკომოტორული აქტივობის ზრდას იწვევს (von Euler et al., 1993, 2000; Malloul et al., 2017), ხოლო ვირთაგვებში, რომლებიც 1000 პპმ-ის ზემოქმედების ქვეშ 11 კვირის განმავლობაში, ყოველდღიურად 11 საათი იმყოფებოდნენ, მნიშვნელოვნად დაერღვათ ვესტიბულო-ოკულომოტორული ფუნქცია (Herpin et al., 2008; Niklasson et al., 1995; Nysten et al., 1991). დასწავლის პრობლემები 2000 პპმ-ის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ჩვენი ჯგუფის კვლევებშიც გამოვლინდა (Bikashvili et al., 2012). არსებობს ასევე სხვა მრავალი შრომები, სადაც კოგნიტური ფუნქციების მნიშვნელოვანი დეფექტები ტოლუოლის 1000, 4000, 8000, 12000 პპმ-ის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად არის აღწერილი (Bowen and McDonald, 2009; Bowen et al., 2009; Braunscheidel et al., 2017).

ზევით ციტირებულია მხოლოდ მცირე ნაწილი იმ კვლევებისა, რომლებშიც ტოლუოლის ზემოქმედების ცენტრალური ეფექტებია გაშუქებული.

## 1.5. ტოლუოლი - მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერება

როგორც ზევით აღინიშნა, ტოლუოლის სხვადასხვა კონცენტრაციების შესუნთქვისას, ეიფორიის განვითარებაა შესაძლებელი (Balster et al., 2009; Gigengack, 2014; Camara-Lemarroy et al., 2015; Braunscheidel et al., 2020). ვინაიდან ტოლუოლის შემცველი საგნები იაფფასიანი და ადვილად მისაწვდომია, ტოლუოლი მიჩვევის პოტენციის მქონე ერთ-ერთ პირველ საშუალებად განიხილება, რომელსაც ახალგაზრდები/თინეიჯერები ეიფორიული თრობის მიღწევის მიზნით იყენებენ. აშშ ადიქციის ეროვნული ინსტიტუტის (The National Institute on Drug Abuse) 2013 წლის მონაცემების თანახმად, 12-16 წლის 21.7 მილიონმა ამერიკელმა სიცოცხლეში ერთხელ მაინც ტოლუოლით თრობის გამოცდილება მიიღო (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013), თუმცა ამჟამად ეს რიცხვი გაცილებით მაღალია (Johnston et al., 2018). მიუხედავად ამისა, მიჩვევის პოტენციალის მქონე სხვა ნივთიერებებთან შედარებით, ორგანიზმზე ინჰალანტების, მათ შორის, ტოლუოლის გავლენა ნაკლებად არის შესწავლილი (Braunscheidel et al., 2020; Bowen et al., 2018; Woodward and Beckley, 2014; Zhvania et al., 2022).

კარგად ცნობილია, რომ ტოლუოლის და სხვა აქროლადი ნივთიერებების ყნოსვის ნეგატიური ეფექტები თავის ტვინის დაჯილდოების წრის მთავარი სტრუქტურების - პრეფრონტალური ქერქის, შავი ნივთიერების, აკუმბეალური ბირთვის და ვენტრალური სახურავის ქიმიზმზე, აღნაგობასა და ფუნქციაზე ვლინდება. ზოგიერთ ასეთ სტრუქტურაში, პირველ რიგში კი, აკუმბეალურ ბირთვსა და ვენტრალურ სახურავში, ტოლუოლი დოპამინის ჭარბ სინთეზს იწვევს (ადიქციის უმნიშვნელოვანესი მახასიათებელი) (Beckley et al., 2011, 2016; Braunscheidel et al., 2017; Wayman and Woodward, 2018; Wu et al., 2018; Cruz et al., 2019). ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ ტოლუოლის „დამაჯილდოებელი“ პოტენციალი მეზოლიმბური წრის აქტივობას ეფუძნება. თუმცა, როგორც ადრეულ, ასევე შედარებით ახალ პრეკლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ტოლუოლის „ადიქციური“ ეფექტი განიხილება, მეტწილად ტოლუოლის პასიური მიწოდების პარადიგმას იყენებდნენ, რაც ადამიანის მიერ ტოლუოლის, როგორც მიჩვევის პოტენციალის მქონე ნივთიერების ნებაყოფლობითი

მოხმარების ზუსტ სურათს არ ასახავს (Funada et al., 2002; Gerasimov et al., 2003; Lee et al., 2006; Wayman and Woodward, 2018; Wu et al., 2018).

ტოლუოლის ადიქციური ბუნების მოდელირება ადრეულ კვლევებში იწყება. კერძოდ, „squirrel“ მაინუმები, სპეციალური ჩაფხუტის საშუალებით, ტოლუოლის ორთქლის თვითადმინისტრირებაზე იყვნენ ტრენირებული (Weiss et al., 1979). თუმცა აღმოჩნდა, რომ ასეთი კვლევა ხანგრძლივ დროს და ფინანსურ რესურსებს მოითხოვდა; ამიტომ ანალოგიური ცდები აღარ ჩატარდა. მეორე კვლევაში თავის, 30 წუთის განმავლობაში, ტოლუოლის ინექცია ინტრავენურად უკეთდებოდა (Blokhina et al., 2004). ასეთი ცდებიც აღარ განმეორდა, ვინაიდან (1) მოდელი არ იყო შესაბამისობაში ადამიანისთვის დამახასიათებელ ტოლუოლის ადმინისტრირებასთან, (2) ტოლუოლს, როგორც გამხსნელს, ვენის მნიშვნელოვანი დაზიანება შეუძლია, (3) ასეთ მოდელზე არ შეიძლება ადიქციის ძირითადი ასპექტების - მიჩვევის, აბსტინენციის, ნარკოტიკის მოხმარების ესკალაციის, ნარკოტიკისადმი გამოხატული სწრაფვის და რელაფსის - შესწავლა, ვინაიდან აღნიშნულ პროცესებზე დაკვირვება ტოლუოლის ადმინისტრირების რამოდენიმე სესიას მოითხოვს. გაცილებით მაღალინფორმაციულია მიდგომები, რომლებიც ადიქციის მოდელირების ოქროს სტანდარტს - ტოლუოლის თვითადმინისტრირებას ეფუძნებიან (Braunschidel et al., 2017; Sanchis-Segura and Spaganel, 2006). ასეთი პარადიგმას მიხედვით, მღრღნელები და უმდაბლესი პრიმატები კვირების განმავლობაში, დღეში რამდენჯერმე, ქრონიკულად იმპლანტირებული კათეტერის მეშვეობით, გარკვეული ნივთიერების ორალურ ან ინტრავენურ თვითადმინისტრირებას ახდენენ. ასეთ პროცესს მოჰყვება დამატებითი კვლევები - რეციდივის, სრული აღდგენის ან სხვა ცვლილებების გამოვლენის მიზნით.

მაგრამ მღრღნელებში ინჰალანტების თვითადმინისტრირების მოდელების შემუშავება რთულია. პირველ რიგში, ძნელია (1) ინჰალანტების აქროლადი ბუნების გამო, მათი კონცენტრაციების გაკონტროლება და (2) სუნთან დაკავშირებული საწყისი ავერსიული ეფექტების გამოთიშვა. ამიტომ ტოლუოლის ნებაყოფლობითი

თვითადმინისტრირების ჰიპოთეზის დასამტკიცებლად, მღრღნელებისთვის შეიქმნა სპეციალური ინჰალაციური კამერა - დანაყოფებით აქტიური და პასიური შესუნთქვისთვის, მინიშნებებით, ორთქლის ნაკადის უზრუნველყოფით და პროგრამულად კონტროლირებადი სარქველებით. ჰაბიტუაციის და ტოლუოლის თვითადმინისტრირების ტრენირების შემდეგ, ვირთაგვები ცდილობდნენ მიეღოთ ტოლუოლის ორთქლის ისეთი კონცენტრაციები, რომლებიც დაჯილდოების ეფექტებთან ასოცირდებიან. ამასთანავე, გამოხატულ უპირატესობას ისინი ტოლუოლის ორთქლს, და არა ჰაერს ანიჭებდნენ. ცხოველებში ასევე გამოვლინდა ტოლუოლის ძებნასთან დაკავშირებული საწყისი აქტივობა, რაც ყველა სახის ადიქციური ნივთიერებებისთვის არის დამახასიათებელი (Braunscheidel et al., 2020). ამგვარად, დადასტურდა ტოლუოლის ადიქციური ბუნება. ასეთი მოდელი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს ტოლუოლით განპირობებული სხვა ტიპის ცვლილებების გასაშუქებლადაც.

## 1.6. ტოლუოლის ექსპოზიცია და ჰიპოკამპი

როგორც აღინიშნა, ტოლუოლი უარყოფით გავლენას ახდენს სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და ზემოქმედების ხანგრძლიობასა და კონცენტრაციაზე დამოკიდებულით, მასში სხვადასხვა ცვლილებებს იწვევს (Filley et al., 2004; Zhvania et al., 2014, 2022). ამასთანავე, ვინაიდან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ტოლუოლი მოქმედებს იგივე უჯრედულ მექანიზმებზე, რომლებზეც სხვა ადიქციური ნივთიერებები მოქმედებენ - პირველ რიგში კი, ადიქციის მთავარი სუბსტრატის, მეზოკორტიკოლიმბური დოფამინერგული სისტემის კომპონენტებზე (Apawu et al., 2020; Kim et al., 2020) - განსაკუთრებით კარგად ტოლუოლის ეფექტები სწორედ ასეთ კომპონენტებშია შესწავლილი. მაგრამ ადიქციის მექანიზმების გაშუქებისას, სულ უფრო ყურადღების ცენტრშია მეხსიერებასა და სხვა კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული ლიმბური სტრუქტურები (Liu et al., 2019). კერძოდ, იზრდება



იმ კვლევების რაოდენობა, რომლებშიც სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებების წარდგენა, თავის ტვინის დოფამინერგული სტრუქტურების გარდა, იმ უბნების აქტივაციასთან ასოცირდება, რომლებიც ადიქციის და მეხსიერების პროცესებში თითქმის თანაბრად არიან ჩართული (Zhvania et al., 2012). შესაბამისად, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ადიქციას, დასწავლასა და მეხსიერებას ერთი და იგივე ნერვული სუბსტრატი შეიძლება ჰქონდეს. ამიტომ მეზოკორტიკოლიმბური კომპონენტების გარდა, უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს მეხსიერებასთან ასოცირებული სტრუქტურების, მათ შორის, ლიმბური ჰიპოკამის და ამიგდალას ანალიზი. მართლაც, აღმოჩნდა, რომ მინიშნებებზე დაფუძნებული ადიქციური ნივთიერებების მოპოვებასა და მიღებაში ორივე უბანი კრიტიკულ როლს ასრულებენ (Gardner, 2011; Volkow et al., 2019). კერძოდ, ჰიპოკამში ჩართულია ადიქციური ნივთიერებების კონტექსტუალური სტიმულებით განპირობებულ მოხმარებაში (Belujon and Grace, 2011 a). შესაბამისად, გაჩნდა აზრი, რომლის თანახმად ადიქციური ნივთიერებების მიღების შედეგად ადიქციის სუბსტრატში განვითარებულ ხანგრძლივ ცვლილებებს დიდწილად ჰიპოკამში განაპირობებს (Belujon and Grace, 2011 b.; Gould, 2010). ამგვარად, ჰიპოკამში უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს, არა მარტო კოგნიტურ ფუნქციებში მონაწილეობის, არამედ ადიქციის თვალსაზრისითაც. ასეთი შეხედულების სასარგებლოდ მთელი რიგი მორფოლოგიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური კვლევები მეტყველებენ. მაგალითად, უკვე შედარებით ადრეულ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ადიქციის მთავარი სუბსტრატის - მეზოკორტიკოლიმბური სტრუქტურების დოფამინერგულ ნეირონებში დოფამინის დონის და ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებები ჰიპოკამის უჯრედების აქტივობის ალტერაციების პარალელურად ვითარდებიან (Brandon et al., 2003; Gerasimov et al., 2002). ჰიპოკამის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, უჯრედების დალუპვის ჩათვლით, აღწერილია ნიკოტინის, ალკოჰოლის, კოკაინის, მეტამფეტამინის და სხვა ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარების შემთხვევებშიც (Bale et al., 2007). ასეთი მონაცემები მყარი დოკუმენტაციაა იმისა, თუ

რამდენად მნიშვნელოვანია ადიქციისთვის დასწავლა, მეხსიერება და სინაფსური პლასტიურობა.

აღსანიშნავია, რომ ჰიპოკამპის მოლეკულური, ბიოქიმიური და მორფოლოგიური ალტერაციები ტოლუოლის მოქმედების შემთხვევებშიც არის აღწერილი (Bale et al., 2007; Demir et al., 2017; Zhvania et al., 2012). ამასთანავე, შესაძლებელია, რომ ჰიპოკამპის ცვლილებები ტოლუოლის ოკუპაციურმა დოზამ (Win-Shwe et al., 2010) ან მწვავე ზემოქმედებამ გამოიწვიოს. ერთეულ კვლევებში ჰიპოკამპის ალტერაციები აღწერილი იყო ტოლუოლის ქრონიკული მოხმარების შეწყვეტიდან გარკვეული დროის გავლის შემდეგაც. მაგალითად, ჩვენი ჯგუფის მიერ სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვებზე შესრულებულ მორფოლოგიურ კვლევაში ჰიპოკამპის უჯრედების დაღუპვა და პირამიდული ნეირონების აღნაგობის შეცვლა აღწერილია, როგორც 2000 კგმ- ტოლუოლის 40-დღიანი ზემოქმედების შეწყვეტისთანავე, ასევე ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ. ორივე შემთხვევაში ტოლუოლის ასეთი ეფექტი ასაკდამოკიდებული აღმოჩნდა (Zhvania et al., 2012). ჰიპოკამპის ტოლუოლის ადიქციაში მონაწილეობის თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია ქცევითი მონაცემებიც (Bikashvili et al., 2012; Callan et al., 2017;). მაგალითად, ჩვენს ჯგუფში აღწერილია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციით გამოწვეული დასწავლის და სივრცითი მეხსიერების დარღვევები (Bikashvili et al., 2012; Zhvania et al., 2022) - ანუ იმ პროცესების ცვლილებები, რომლებშიც ჰიპოკამპი კრიტიკულ როლს ასრულებს. ასეთი მონაცემები ტოლუოლის ადიქციაში ჰიპოკამპის მნიშვნელოვან როლზე მიუთითებენ.

მაგრამ ზევით მოყვანილი კვლევების მიუხედავად, ტოლუოლის ჰიპოკამპზე მოქმედებასთან დაკავშირებით, მთელი რიგი საკითხები შემდგომ გაშუქებას მოითხოვს. კერძოდ, თუ შედარებით ფართოა ინფორმაცია იმ ცვლილებების შესახებ, რომლებსაც ტოლუოლის ექსპოზიცია ჰიპოკამპის ნეიროქიმიაში და მოლეკულურ დონეზე იწვევს (Demir et al., 2017; Hamid et al., 2022; Swenson et al., 2022; Win-Shwe et al., 2012), უკიდურესად მცირეა მონაცემები ტოლუოლის ზემოქმედებაზე საპასუხოდ

ჰიპოკამპის აღნაგობაში განვითარებული ალტერაციების თაობაზე. ასეთი ცვლილებების არსებობა კი რეალობაა, თუ გავითვალისწინებთ თუნდაც ჩვენი ჯგუფის ადრეულ კვლევებს, რომლებშიც ტოლუოლის 2000 კპმ ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ვერცხლით იმპრეგნაციის გოლჯის მეთოდით, სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 და CA 3 ველების მოდიფიცირებული არქიტექტონიკა, კერძოდ, პირამიდული ნეირონების დენდრიტული ხის და ხორკლების ალტერაციებია აღწერილი.

**თავის მხრივ, სრულიად არ არის შესწავლილი ტოლუოლის ეფექტი ჰიპოკამპის ნატიფ აღნაგობაზე - ულტრასტრუქტურაზე.** ასეთი ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზი კი აუცილებელია, თუ გავითვალისწინებთ, რომ მთელ რიგ შემთხვევებში, სხვადასხვა პათოლოგიური ზემოქმედებების გარკვეულ სტადიებზე, დარღვევები ოპტიკური მიკროსკოპის დონეზე შესაძლებელია არ აღინიშნოს, თუმცა გამოვლინდეს გამოხატული ულტრასტრუქტურული ალტერაციები (Shi et al., 2015; Song et al., 2018). შესაძლებელია ასევე, რომ ასეთი ნატიფი ალტერაციები წინ უსწრებდეს ქცევით დეფიციტს. ასეთ შემთხვევებში ულტრასტრუქტურული დარღვევები შესაძლებელია განხილული იქნეს, როგორც პრეკლინიკური პათოლოგიები. ამგვარად, მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ჰიპოკამპის ნატიფ აღნაგობაზე ტოლუოლის ზემოქმედების გაშუქება, ამასთანავე, არა მხოლოდ მყისიერი ეფექტის, არამედ ასევე შორეული ეფექტის შესწავლა, ანუ იმის გამოვლენა, თუ რამდენად შეცვლილია ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან გარკვეული დროის - დღეების, თვეების - გავლის შემდეგ, რამდენად შესაძლებელია კომპენსატორული პროცესების განვითარება, პოტენციური ცვლილებების სრული აღდგენა და სხვ. ტოლუოლის ეფექტების ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა მით უფრო საინტერესოა, თუ გავითვალისწინებთ, რომ მთელი რიგი ადიქციური ნივთიერებების (ნიკოტინი, მორფინი, ჰეროინი, სხვ.) ქრონიკული მოხმარება თავის ტვინის რიგი უბნების ულტრასტრუქტურულ პათოლოგიებთან ასოცირდება (Elgayar et al., 2022; Heidari et al., 2013; Luo et al., 2022).

და ბოლოს: ამ საკითხის უშუალო გაგრძელებაა ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით, ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოკამპის ცალკეულ სტრუქტურულ ერთეულებში (ნეირონი, გლიური უჯრედები, სინაფსები, სხვ.) პოტენციური რაოდენობრივი ცვლილებების შეფასება.

### 1.7. ტოლუოლის ექსპოზიცია - სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმები

როგორც აღინიშნა, ნარკოტიკული თრობის მიღების მიზნით, ტოლუოლის ორთქლს სხვადასხვა ასაკის ინდივიდები, პირველ რიგში კი, ახალგაზრდები და თინეიჯერები სუნთქავენ. აღსანიშნავია, რომ 2017 წლის მონაცემების თანახმად, მსოფლიოში ტოლუოლის მყნოსველების 13.1-16.1%-ს თინეიჯერები შეადგენდნენ (შედარებისთვის: მარიჰუანას ახალგაზრდა მომხმარებლები დაახლოებით იგივე რაოდენობას შეადგენენ). მნიშვნელოვანია ისიც, რომ ტოლუოლის ზრდასრული მყნოსველების ძირითადმა ნაწილმა პირველი გამოცდილება ასევე ახალგაზრდობის/თინეიჯერობის ასაკში მიიღეს. ამასთანავე, ტოლუოლის ახალგაზრდა მომხმარებლები მრავალია, არა მარტო დაბალი ეკონომიკის (როგორც ადრე მიიჩნევდნენ), არამედ ეკონომიურად მაღალ განვითარებულ ქვეყნებშიც (Tardelli et al., 2021). მიუხედავად ამისა, სხვა ადიქციური ნივთიერებების ეფექტებთან შედარებით, ტოლუოლის შედეგები ახალგაზრდა ინდივიდებში კარგად გაშუქებული არ არის. ამასთანავე, შედარებით უკეთ შესწავლილია ასეთი ეფექტები ზრდასრულ ორგანიზმებში (Bikashvili et al., 2012; Bowen and McDonald, 2009; O’Leary et al., 2009; Win-Shwe et al., 2012; Zhvania et al., 2012,2022). მაგრამ უდავოა, რომ მრავალი ფაქტორის გამო (ნეიროპლასტიურობის სხვადასხვა დონე, ჰორმონალური ფონი, ცენტრალური ნერვული სისტემის განსხვავებული განვითარება და სხვ.), სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმები მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერებებზე, მათ შორის ტოლუოლზე, განსხვავებულად უნდა რეაგირებდნენ. აღსანიშნავია ასევე, რომ იმ

მცირერიცხოვან კვლევებში, რომლებშიც ტოლუოლის ზემოქმედების ასაკ-დამოკიდებული ეფექტებია აღწერილი, ძირითადი ფოკუსი მხოლოდ მყისიერ ეფექტზეა გაკეთებული. რაც შეეხება შორეულ ეფექტებს, ანუ ეფექტებს, რომლებიც სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შეწყვეტიდან რამოდენიმე თვის/წლის შემდეგ შეიძლება გამოვლინდნენ, ეს საკითხი მხოლოდ ერთეულ შრომებშია გაშუქებული, მონაცემებიც კი, ტოლუოლის ასაკ-დამოკიდებულ მყისიერ და შორეულ ეფექტებზე მიუთითებენ (Cruz et al., 2020; O’Leary et al., 2009). მაგალითად, ასაკ-დამოკიდებულია ტოლუოლის მწვავე ზემოქმედების შედეგად, ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებში გამოვლენილი მოტორული და ნევროლოგიური ფუნქციების მყისიერი და შორეული ალტერაციები (Samuel-Herter et al., 2014). კიდევ ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ასაკთან ერთად იზრდა ცხოველების მგრძობელობა ტოლუოლის მიმართ და გაცილებით გამოხატული ხდება პასუხების ვარიაბელობა. ჩვენი ჯგუფის მიერ ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლევებში ასევე აღწერილია დასწავლასა და ჰიპოკამპის აღნაგობაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ასაკდამოკიდებული ეფექტები (Bikashvili et al., Zhvania et al., 2012).

ზევით მოყვანილი მონაცემებიდან უდავო ხდება, რომ ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული ცოდნისთვის სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლით გამოწვეული მრავალგვარი ეფექტების უნიკალური პროფილების გამოვლენა უმნიშვნელოვანესია.

## 2. მასალა და მეთოდები

### 2.1. ცხოველები

კვლევაში გამოყენებული იქნა ახალგაზრდა [P (პოსტანატალური დღე) 35-40] და ზრდასრული (P125-130) ლაბორატორიული მამრი ვირთაგვები, ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ვივარიუმიდან.

ექსპერიმენტების დაწყებამდე და ექსპერიმენტების მიმდინარეობისას, ცხოველები იმყოფებოდნენ სამ-სამი, პოლიპროპილენის გალიებში (20 სმ x 30 სმ x 20 სმ). გალიები განთავსებული იყო კლიმატ-კონტროლირებად ოთახში (საშუალო ტემპერატურა - 20-22 °C, ნესტიანობა - 55-60%, სინათლე-სიბნელის ციკლი -12:12 სთ). წყალი და საკვები ცხოველებს მიეწოდებოდათ შეუზღუდავად. ტოლუოლის ექსპოზიციამდე 5 დღით ადრე, დღეში 5 წუთი, ჰაბიტუაციის მიზნით, ვახდენდით ყოველი ცხოველის „ჰენდლინგს“.

ცხოველების შენახვა და ქცევითი და ელექტრონულ-მიკროსკოპული პროცედურები თანხვედრაში იყო ევროპის საბჭოს 2010/63/EU დირექტივებთან ცხოველებზე სამეცნიერო კვლევების ჩატარებასთან დაკავშირებით (პროტოკოლი # N02/27.05.2022; ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ცხოველების დაცვის კომიტეტი).

### 2.2. ცხოველების ჯგუფები

როგორც აღინიშნა, კოგნიტურ ფუნქციებზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერ და შორეულ ეფექტებს ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში ვიკვლევდით, ხოლო ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა ახალგაზრდა ცხოველებში შევისწავლეთ. ორივე შემთხვევაში გამოყენებული იყო ტოლუოლის 2000 პპმ კონცენტრაცია (კონცენტრაციის და

ჰიპოკამპის ველის არჩევანი დასაბუთებულია ზევით). საკონტროლო ცხოველები იყვნენ ექსპერიმენტული ცხოველების თანატოლები; ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ნაცვლად, მათ ტოლუოლის 0 კონცენტრაცია (ჰაერი) მიეწოდებოდათ.

ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველები ტოლუოლის (0/2000 პპმ) ზემოქმედების ქვეშ 40 დღის განმავლობაში იმყოფებოდნენ. მყისიერი ეფექტს ვაფასებდით ვახდენდით ტოლუოლის 0/2000 პპმ 40-დღიანი მიწოდების შეწყვეტისთანავე და მიწოდების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ (შესაბამისად, 40+0 და 40+24 სთ). შორეულ ეფექტს ვსწავლობდით ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ (40+90 დღე) (სურათი 1ა და ბ). იმ ცხოველებს შორის, რომლებშიც ტოლუოლის ეფექტების შესწავლა ზემოქმედების შეწყვეტისთანავე და ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ მოხდა, განსხვავება არ აღინიშნა, ამიტომ ქვევით მყისიერი ეფექტი განხილულია 40+1 ჯგუფის ცხოველებზე.

კვლევაში ასევე არ შევიტანეთ ტოლუოლის ერთჯერადი ზემოქმედების შედეგები (ქცევითი ანალიზი ჩატარდა ერთჯერადი ზემოქმედებიდან 24 საათის შემდეგ), ვინაიდან განსხვავება ასეთ შედეგებსა და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს შორის სარწმუნო არ იყო.

ამგვარად, კვლევაში გამოყენებული იქნა შემდეგი ცხოველები:

#### **ახალგაზრდა ვირთაგვები**

- **საკონტროლო ცხოველები** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 0 კონცენტრაციის მყისიერ და შორეულ ეფექტებს სივრცით მეხსიერებაზე, ამოცნობის მეხსიერებაზე და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა/სინაფსოარქიტექტონიკაზე.
- **ექსპერიმენტული ცხოველები, ჯგუფი I** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 2000 პპმ კონცენტრაციის მყისიერ ეფექტს სივრცით მეხსიერებაზე, საგნის ამოცნობის მეხსიერებაზე და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა/სინაფსოარქიტექტონიკაზე.
- **ექსპერიმენტული ცხოველები, ჯგუფი II** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 2000 პპმ

კონცენტრაციის შორეულ ეფექტს სივრცით მეხსიერებაზე, საგნის ამოცნობის მეხსიერებაზე, და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურაზე.

### **ზრდასრული ვირთაგვები**

- **საკონტროლო ცხოველები** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 0 კონცენტრაციის ეფექტს სივრცით მეხსიერებაზე, ამოცნობის მეხსიერებაზე, და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა/სინაფსოარქიტექტონიკაზე.
- **ექსპერიმენტული ცხოველები, ჯგუფი III** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 2000 კკმ კონცენტრაციის მყისიერ ეფექტს სივრცით მეხსიერებაზე, საგნის ამოცნობის მეხსიერებაზე, და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურაზე.
- **ექსპერიმენტული ცხოველები, ჯგუფი IV** - ვიკვლევდით ტოლუოლის 2000 კკმ კონცენტრაციის შორეულ ეფექტს სივრცით მეხსიერებაზე და საგნის ამოცნობის მეხსიერებაზე.

### **2.3. ტოლუოლის ექსპოზიცია**

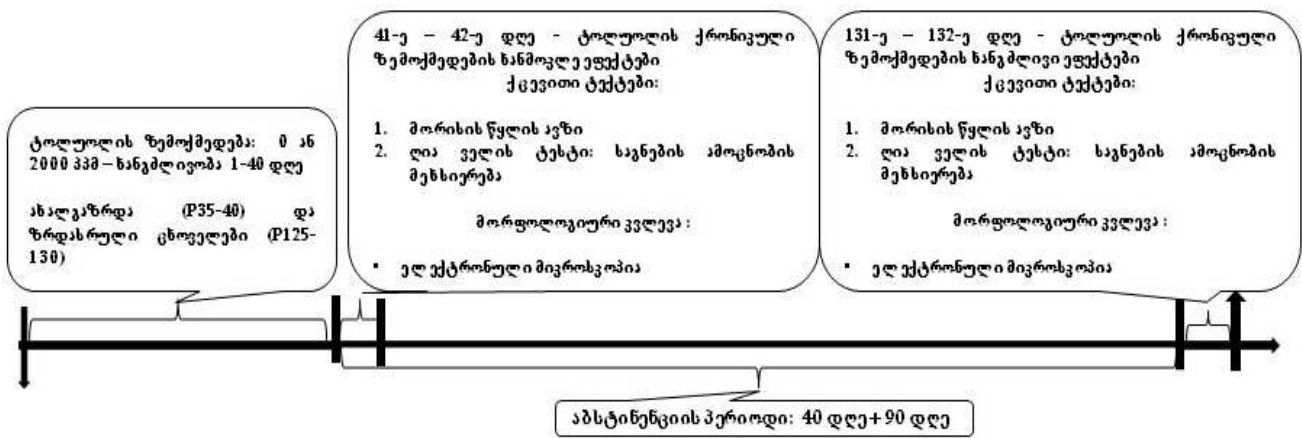
ტოლუოლის ექსპოზიციას ვახდენდით ყოველდღიურად, ერთსა და იმავე დროს (09.00 – 11.00), ოთახის ტემპერატურაზე (23°C) და დღის განათებაზე. ტოლუოლის ექსპოზიციამდე ერთი დღით ადრე, ექსპოზიციისთვის განკუთვნილ კამერაში, ვახდენდით ყოველი ცხოველის 5-წუთიან ჰაბიტუაციას. ტოლუოლი შეძენილი იყო Sigma Aldrich-დან, CAS No-108-88-3.

ტოლუოლის ექსპოზიცია ხდებოდა ამწოვ კარადაში მოთავსებულ, ცილინდრის ფორმის, მინის კამერაში. კამერის სახურავზე განლაგებული იყო ორთქლის დიფუზორი, მასთან დაკავშირებული ვენტილატორით (Bowen et al., 2018). დიფუზორში თავსდებოდა ტოლუოლის ის რაოდენობა, რომელიც საჭირო იყო ჰაერში 2000 კკმ-ის პროდუცირებისთვის. რაოდენობა გამოთვლილი იყო წინასწარ, შესაბამისი ფორმულით და შემოწმებული High-performance liquid chromatography-ით.



ვენტილატორის საშუალებით ტოლუოლის ორთქლი კამერაში ვრცელდებოდა. ყოველი ექსპერიმენტული ცხოველი თავსდებოდა კამერაში ცალ-ცალკე; ტოლუოლის ზემოქმედებას ის განიცდიდა 5-10 წუთის განმავლობაში, ე.წ. გვერდითი მდგომარეობის მიღებამდე. ნარკოლოგების მიერ ასეთი მდგომარეობა ფასდებოდა, როგორც ნარკოტიკულ თრობასთან მიახლოებული. ტოლუოლის კონცენტრაციას ვამოწმევდით ორთქლის მიწოდების დამთავრებისთანავე. ამ დროისთვის ტოლუოლის საშუალო კონცენტრაცია კამერაში უმნიშვნელოდ იყო შეცვლილი (1-1.5% ფარგლებში). საკონტროლო ცხოველების შემთხვევაში, ტოლუოლი დიფუზორში არ თავსდებოდა, თუმცა ვენტილატორი 3-5 წუთის განმავლობაში ჩართული იყო. ტოლუოლის ყოველი ექსპოზიციის შემდეგ, გალიაში დაბრუნებამდე, ცხოველი, 1 საათის განმავლობაში იზოლირებული იყო სხვა ვირთაგვებისგან, რათა სრულად გამჭრალიყო ტოლუოლის სუნნი.

ყოველი ქცევითი ტესტისთვის, თითოეული საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფიდან გამოყენებული იქნა 15-15 ცხოველი, ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევისთვის - ყოველი ჯგუფიდან, შემთხვევითობის პრინციპით - 5-5 ცხოველი.



სურათი 1. ტოლუოლის მიწოდების და ექსპერიმენტების ჩატარების სქემა. ა - კოგნიტური ფუნქციების შესწავლა, ბ - ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა.

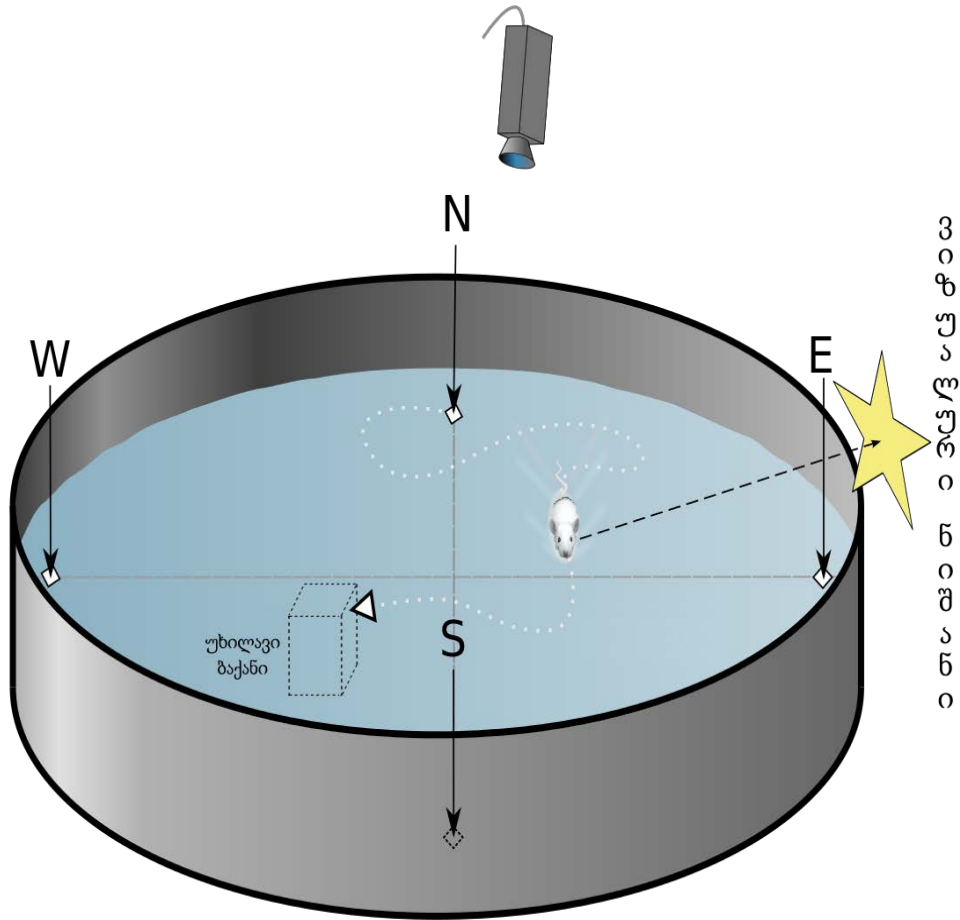
მყისიერი ეფექტი შესწავლილი იქნა ტოლუოლის 0/2000 პპმ 40-დღიანი მიწოდების შეწყვეტისთანავე და შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ; შორეული ეფექტი - 0/2000 პპმ-ის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ.

## 2.4. ქვევითი ტესტები

### 2.4.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი - სივრცითი მეხსიერების შეფასება

ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგვების სივრცით მეხსიერებაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტების შესაფასებლად, მორისის წყლის ავზის ტესტის „ფარული ბაქანის“ ადაპტირებული ვერსია გამოვიყენეთ (Lobzhanidze et al., 2020; Lomidze et al., 2021; Vorhees & Williams, 2006).

ექსპერიმენტი ტარდებოდა ბგერაუმტარ ოთახში. რომელშიც იყო რამოდენიმე სივრცითი მინიშნება: კარი, ფანჯარა, კარადა, კედლის საათი და კედლის პოსტერები. მორისის ავზი წარმოადგენდა წრიულ დანადგარს, რომლის ზომები იყო: დიამეტრი - 1.5 მ, სიღრმე - 0.5 მ. ავზი შევსებული იყო ონკანის წყლით ( $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ ). წყალს დამატებული ჰქონდა თეთრი არატოქსიური საღებავი, რომელიც წყალს გაუმჭვირვალეს ხდიდა. ორი წარმოსახვითი ხაზი აუხს ოთხ სექტორად ჰყოფდა. ყოველი სექტორი პირობითად აღნიშნული იყო, როგორც ჩრდილოეთი (N), სამხრეთი (S), აღმოსავლეთი (E) და დასავლეთი (W). კომპასის მიმართულებებთან ასეთ აღნიშვნებს საერთო არ ჰქონდათ. ისინი ასახავდნენ: S – ექსპერიმენტატორის პოზიციას, N – ექსპერიმენტატორის საწინააღმდეგო პოზიციას, E – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარჯვნივ და W – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარცხნივ (Vorhees and Williams, 2006). სამხრეთ-დასავლეთის სექტორში (SW), წყლის ზედაპირიდან 1.3 სმ-ის ქვეშ, განლაგებული იყო 4.5 სმ დიამეტრის უხილავი ბაქანი (სურათი 2).



სურათი 2. მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება

ვართავვას ქცევა მორისის ავზში ფიქსირდებოდა აუზის ზევით განლაგებული და კომპიუტერთან მიერთებული ვიდეოკამერით.

ტესტი მოიცავდა ინფორმაციის შეძენის (acquisition) და ინფორმაციის „ამოღების“ (retrieval) ფაზებს.

ინფორმაციის შეძენის ფაზა შედგებოდა ორი სესიისგან. ყოველი სესია გულისხმობდა აუზში ცხოველის ოთხჯერ გაშვებას. ექსპერიმენტი იწყებოდა ოთხი სხვადასხვა პოზიციიდან, სახით კედლისკენ, ცხოველის აუზში მოთავსებით: E, N, S, W სექტორებიდან - პირველი სესიის დროს, და N, S, W, E სექტორებიდან - მეორე სესიის დროს. ამგვარად, ყოველი სესიის დროს, პოზიციების თანმიმდევრობა

იცვლებოდა (Vorhees and Williams, 2006). ყოველი სესიის განმავლობაში, ცხოველს ჰქონდა საშუალება მაქსიმუმ 60 წამი გადაადგილებულიყო წყალში, რათა SW სექტორში განლაგებული, წყლით დაფარული ბაქანი ეპოვა და ასულიყო მასზე. ბაქანის პოვნის შემთხვევაში, გალიაში გადაყვანამდე, ცხოველი ბაქანზე 30 წამის განმავლობაში რჩებოდა. თუ ცხოველი ბაქანს ვერ პოულობდა, ბაქანის პოვნაში მას ფაქიზად „ვეხმარებოდით“. ასეთი ცხოველიც ბაქანზე 30 წამი იმყოფებოდა, შემდეგ კი, მას გალიაში ვაბრუნებდით. **ამგვარად, ინფორმაციის შეძენის ფაზის დროს, ყოველ ვირთაგვას ფარული ბაქანის მოსაძებნად რვა საშუალება (4-4 თითო სერიაში) ჰქონდა.**

**ინფორმაციის „ამოღების“ შეფასება ხდებოდა ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ. ამ ფაზების დროს, აუზში ბაქანი აღარ იყო. მიზანი იყო გაგვერკვია, თუ რამდენად ახსოვს ვირთაგვას ბაქანის ადგილსამყოფელი, ანუ ვირთაგვას უნდა ეპოვა ის სექტორი, სადაც ინფორმაციის შეძენის ფაზის დროს ბაქანი იყო განლაგებული. პირველი ფაზის მსგავსად, აღნიშნული ფაზაც იწყებოდა ვირთაგვას წყალში მოთავსებით - სახით, აუზის კედლისკენ. ამასთანავე, დროის ორივე წერტილში (30 წუთის და 24 საათის შემდეგ) ექსპერიმენტი სხვადასხვა სექტორებიდან იწყებოდა. კერძოდ, 30 წუთის შემდეგ, ის თავსდებოდა სექტორში, სადაც ადრე ბაქანი იმყოფებოდა („სამიზნე“ სექტორი), ხოლო 24 საათის შემდეგ - სამიზნე სექტორის მოპირდაპირე - ე.წ. საწინააღმდეგო სექტორში. ორივე შემთხვევაში ინფორმაციის „ამოღება“ (ბაქანის განლაგების ცოდნა) ფასდებოდა 60-წამიანი ერთჯერადი მცდელობით. როგორც აღინიშნა, ვირთაგვას ქცევა ფიქსირდებოდა აუზის ზევით განლაგებული ვიდეოკამერით, რომელიც კომპიუტერთან იყო მიერთებული. ფასდებოდა: (1) სამიზნე სექტორის ძებნის პროცესში გავლილი დისტანცია და (2) სამიზნე და საწინააღმდეგო სექტორებში გატარებული დრო. თუ საწინააღმდეგო სექტორთან შედარებით, ვირთაგვა სარწმუნოდ მეტ დროს „სამიზნე“ სექტორში ატარებდა, ეს ნიშნავდა, რომ მან ბაქანის ადგილსამყოფელი დაიმახსოვრა.**

#### 2.4.1.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა VassarStats პროგრამა (<http://vassarstats.net>). იმის გასარკვევად, თუ როგორია „ტოლუოლის ექსპოზიციის“ (ფაქტორი 1) და „ასაკის“ (ფაქტორი 2) ეფექტები ცხოველების ქცევით მახასიათებლებზე, ასევე, თუ როგორია ფაქტორთა ურთიერთზემოქმედება, გამოვიყენეთ მონაცემთა ორფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი - ANOVA. ანალიზი მიმდინარეობდა ფაქტორების შემდეგი ქვედონეების გათვალისწინებით: (ა) „ასაკის“ შემთხვევაში - ახალგაზრდები და ზრდასრულები, ხოლო (ბ) „ტოლუოლის ექსპოზიციის“ შემთხვევაში - კონტროლი, მყისიერი და შორეული ეფექტი. სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში, იმისთვის, რომ დაგვედგინა, თუ რა განაპირობებს აღნიშნულ განსხვავებას, ვიყენებდით Tukey's HSD ტესტს. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ  $p$ -ს მნიშვნელობა 0.05-ზე მცირე იყო. მონაცემები მოცემულია, როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (standard error of the mean, SEM).

#### 2.4.2. ღია ველის ტესტი - ობიექტის ამოცნობის მეხსიერება

ტესტი გულისხმობდა ობიექტის ამოცნობის მეხსიერების შეფასებას. პარალელურად ფასდებოდა ცხოველის ლოკომოტორული აქტივობა და ჰაბიტუაცია. გამოყენებული იქნა ხის მასალისგან დამზადებული, კვადრატული ფორმის ღია ველის კამერა. კამერის ზომები იყო 65 x 65 x 75 სმ. კამერა ნათდებოდა ერთი მეტრით დაშორებული 60-ვატიანი ნათურით. თეთრი საღებავით კამერის იატაკი დაყოფილი იყო თანაბარი ზომის 16 კვადრატად (სურათი 3). გარემომცველი სივრციდან კამერა იზოლირებული იყო 1.5 მეტრი სიგრძის თეთრი ფერის ქსოვილით. ასეთი იზოლაციის გამო, ცხოველის ყურადღება მაქსიმალურად იყო მიმართული შიდა მიკროგარემოზე. ცხოველთა ქცევის მონიტორინგს ვახდენდით კომპიუტერთან დაკავშირებული

ვიდეოსისტემის საშუალებით. ექსპერიმენტი მოიცავდა ხუთ სამწუთიან სესიას (სესიები I, II, III, IV, V). სესიებს შორის იყო 24-საათიანი დაყოვნების პერიოდი.

ყოველი სესია იწყებოდა ცხოველის ფრთხილი მოთავსებით კამერის ცენტრში. პირველ, მეორე და მესამე სესიაში ღია ველის კვადრატებში განლაგებული იყო ერთმანეთისგან განსხვავებული, მინის, პლასტიკატის ან მეტალისაგან დამზადებული 4 საგანი: „ა“, „ბ“, „გ“ და „დ“ (სურათი 3). საგნებს ბიოლოგიური მნიშვნელობა ცხოველებისთვის არ ჰქონდათ. საგნების წონა გამორიცხავდა ცხოველის მიერ მათი გადაადგილების შესაძლებლობას. ამგვარად, პირველი სამი სესიის განმავლობაში ცხოველი ღია ველში ჰაბიტუაციას გადიოდა და საგნებს „ეცნობოდა“. მეოთხე სესიაში ობიექტ „ბ“-ს ვუცვლიდით ადგილს, ხოლო მეხუთე სესიაში ნაცნობი „გ“ ობიექტის ნაცვლად, ცხოველს წარედგინებოდა ახალი, მისთვის სრულიად უცნობი „ე“ ობიექტი. ყოველი სესიის დროს, ფიქსირდებოდა ლოკომოტორული აქტივობის საბაზისო დონე და ობიექტის ამოცნობასთან დაკავშირებული სხვა აქტივობები. კერძოდ:

ლოკომოტორული აქტივობის ანალიზი ეფუძნებოდა იმ ხაზების რაოდენობას, რომელსაც ცხოველი ღია ველში გადაადგილებისას ჰკვეთდა. თუ პირველ და მესამე სესიებს შორის გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობა მცირდებოდა, ასეთ შემცირებას განვიხილავდით, როგორც გარემოსთან ჰაბიტუაციის მანიშნებელს. შესაბამისად, ჰაბიტუაციის ინდექსი ანგარიშდებოდა მე-3 სესიის დროს გადაკვეთილი ხაზების რიცხვის გამოკლებით პირველი სესიის დროს გადაკვეთილი ხაზების რიცხვიდან. თავის მხრივ, ჰაბიტუაციის მატება ჰაბიტუაციის გაზრდილ ინდექსში აისახებოდა. ლოკომოტორული აქტივობის/ჰაბიტუაციის გარდა, ფიქსირდებოდა ასევე დრო, რომელსაც ყოველი ცხოველი ცალკეული ობიექტის „შესწავლაზე“/კვლევაზე ხარჯავდა. ტერმინი „ობიექტის კვლევა“ ქვეშ ვგულისხმობდით დროს იმ მონაკვეთს, რომლის განმავლობაში ცხოველის ცხვირი უშუალოდ იყო მიდებულ ობიექტზე ან ცხვირსა და ობიექტს შორის მანძილი 2 სმ-ს არ აღემატებოდა. ვანგარიშობდით ყველა ობიექტის კვლევაზე დახარჯულ ჯამურ დროს.

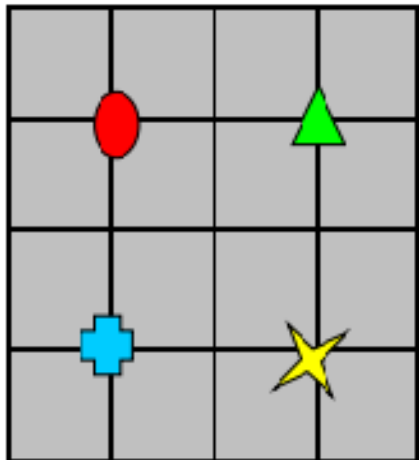
ამოცნობის მეხსიერების ორი ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორი - ცხოველის პასუხი მეოთხე სესიაში ობიექტის სივრცით ცვლილებაზე და მეხუთე სესიის დროს ახალი ობიექტის წარდგენაზე - ფასდებოდა შესაბამისი დისკრიმინაციული ინდექსების - DID (ობიექტის გადაადგილების დისკრიმინაციული ინდექსი) და DIN (სიახლის დისკრიმინაციული ინდექსი)-ის გამოთვლით (Dix and Aggleton, 1999). კერძოდ:

სივრცით ცვლილებაზე პასუხის ანალიზს ვახდენდით მეოთხე სესიის განმავლობაში, ცხოველის მიერ გადაადგილებულ ობიექტთან გატარებული დროის მონაკვეთის შედარებით, იმ დროის საშუალო მაჩვენებელთან, რომელსაც ცხოველი იგივე სესიის ფარგლებში სამ დანარჩენ/ადგილშეუცვლელ ობიექტთან კონტაქტში ატარებდა. შესაბამისად, **ობიექტის გადაადგილების დისკრიმინაციული ინდექსი (DID)** გამოსათვლელად, გამოვიყენეთ შემდეგი განტოლება:  $DID = tD/tND + tD$ , სადაც  $tD$  იყო გადაადგილებული ობიექტის კვლევაზე დახარჯული დრო, ხოლო  $tND$  - დრო, რომელიც დანარჩენი/ადგილშეუცვლელი ობიექტების კვლევაზე დაიხარჯა.

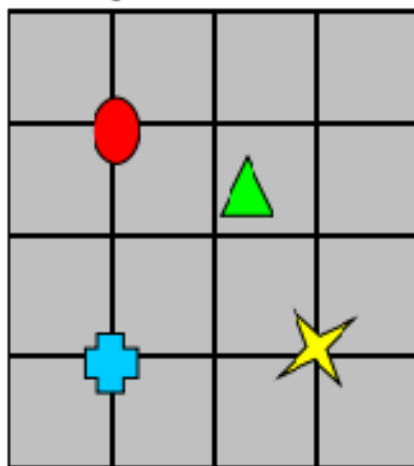
**სიახლის დისკრიმინაციის ინდექსის (DIN)** გამოთვლა ხდებოდა ფორმულით:  $DIN = tN/tF + tN$ , სადაც  $tN$  არის დრო, რომელიც დაიხარჯა ახალი ობიექტის კვლევაზე, ხოლო  $tF$  - იმ დროის საშუალო, რომელიც ცხოველმა ნაცნობი ობიექტების კვლევაზე მოანდომა.

ტესტის შესრულებისას, ყნოსვის ფუნქციის მნიშვნელობის გამორიცხვის მიზნით, თითოეული სესიის შემდეგ, ექსპერიმენტში გამოყენებულ ობიექტებს იდენტური, ახალი, ობიექტებით ვცვლიდით, ხოლო ღია ველის იატაკს ვასუფთავებდით 20%-იანი ეთანოლის წყალხსნარით და ქსოვილით ვამშრალავდით.

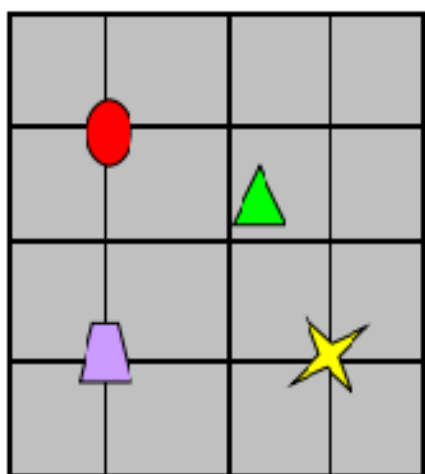
I, II და III სესია



IV სესია



V სესია



სურათი 3. ობიექტის ამოცნობის მეხსიერების შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება

2.4.2.1. ღია ველის ტესტი: საგნების ამოცნობის მეხსიერება - სტატისტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზს ვახდენდით კომპიუტერული პროგრამის, VassarStats-ის (<http://vassarstats.net>) საშუალებით. იმის გასარკვევად, თუ როგორია „ტოლუოლის ექსპოზიციის“ (ფაქტორი 1) და „ასაკის“ (ფაქტორი 2)



ეფექტები ცხოველების ქცევით მახასიათებლებზე, ასევე, თუ როგორია ფაქტორთა ურთიერთზემოქმედება, გამოვიყენეთ მონაცემთა ორფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი - ANOVA. ანალიზი მიმდინარეობდა ფაქტორების შემდეგი ქვედონეების გათვალისწინებით: (ა) „ასაკის“ შემთხვევაში - ახალგაზრდები და ზრდასრულები, ხოლო (ბ) „ტოლუოლის ექსპოზიციის“ შემთხვევაში - კონტროლი, მყისიერი და შორეული ეფექტი. ფაქტორის სარწმუნო ეფექტის გამოვლენისას, იმის დასადგენად, თუ რა განაპირობებს აღნიშნულ განსხვავებას, გამოვიყენეთ Tukey's HSD ტესტი. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ p-ს მნიშვნელობა 0.05-ზე მცირე იყო. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო სიდიდე  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (standard error of the mean, SEM).

## 2.5. ელექტრონული მიკროსკოპია

ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები ახალგაზრდა ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურასა და სინაფსოარქიტექტონიკაზე ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით შეფასდა.

### 2.5.1. მასალის მომზადება

მასალა კონვენციური მეთოდით მომზადდა (Lobzhanidze et al. 2019, 2020; Zhvania et al., 2021, 2022). კერძოდ, პენტობარბიტალის ინტრაპერიტონიული ინექციის ქვეშ (100 მგ/კგ), მოხდა ცხოველების ტრანსკარდიალური პერფუზია: თავდაპირველად, 0.9% NaCl ხსნარით, შემდეგ კი, 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარზე დამზადებული 4% პარაფორმალდეჰიდის და 2.5% გლუტარალდეჰიდის ნარევით (500 მლ, pH – 7.4, პერფუზიის წნევა – 120 მმ Hg). თავის ტვინის ქალაღან ექსტირპაცია მოვახდინეთ პერფუზიიდან 60 წუთის შემდეგ. ექსტირპირებული ტვინი, შემდგომი ფიქსაციისთვის, 2 საათით, იგივე საპერფუზიო სითხეში მოთავსდა. პოსტფიქსაციის

შემდეგ ჰიპოკამპის CA1 ველის შემცველი ქსოვილი დავაქუცმაცეთ უმცირეს ნაჭრებად და მოვახდინეთ მათი ორსაათიანი ოსმიფიკაცია ოსმიუმის ტეტროქსიდის 2%-იან ხსნარში. პოსტფიქსაციის შემდეგ ქსოვილის ნაჭრები გავრეცხეთ ფოსფატური ბუფერის 0.1 M ხსნარში, დავამუშავეთ აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში, აცეტონის ხსნარებში, სხვადასხვა პროცენტობის აცეტონის და დიურკუპანის ნარევეებში და ჩავაყალიბეთ დიურკუპანში (მანუფაქტურის პროტოკოლის მიხედვით - Electron Microscopy Sciences, USA; [www.emsdiasum.com](http://www.emsdiasum.com)). ჩაყალიბებული მასალიდან, ულტრატომ Leica EM UC7 საშუალებით, მივიღეთ 40-45 ნმ სისქის ულტრათხელი ანათლები. ანათლები მოვათავსეთ 200-დანაყოფიან სპილენძის ბადეებზე (Electron Microscopy Sciences, USA; [www.emsdiasum.com](http://www.emsdiasum.com)) და შევღებეთ ურანილ-აცეტატის და ტყვიის ციტრატის ხსნარებით. ანათლები შევისწავლეთ ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპში JEM 1400 (JEOL, Japan). სხვადასხვა ანათლებზე ერთი და იგივე სტრუქტურული კომპონენტის (ნეირონის, სინაფსის, გლიური უჯრედის) განმეორებითი ანალიზის გამორიცხვის მიზნით, ვიკვლევდით ყოველ მეხუთე ანათალს: ჯამში - 20 ანათალს ყოველი ცხოველიდან.

ყოველ ანათალზე აღწერილი იქნა ჰიპოკამპის CA1 უბნის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების, პერიკაპილარული სივრცის და უჯრედშორისი სივრცის ულტრასტრუქტურა. გარდა ამისა, ელექტრონული მიკროსკოპის შესაბამისი მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით, შევისწავლეთ ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსოდენდრიტული და აქსოხორკლოვანი (ამაგზნებელი) სინაფსების არქიტექტონიკა. კერძოდ, გავზომეთ პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა და ფართობი, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა და ფართობი, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობა: სინაფსის აქტიური ზონისგან 0-80 ნმ-ით (readily released pool - RRP), 80-200 ნმ-ით (recycling pool - RecP) და > 200 ნმ-ით დაშორებული (resting pool - ResP) სინაფსური ვეზიკულების რიცხვი.

## 2.5.2. სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების მორფომეტრიული ანალიზი

ზევით ჩამოთვლილი პარამეტრების მორფომეტრიული ანალიზი ჩატარდა 300 მიკროგრაფზე (600 dpi tiff ფაილები, მასშტაბი - 500 ნმ): ყოველი ჯგუფიდან (კონტროლი - მყისიერი ეფექტი - შორეული ეფექტი) აღებული იქნა 100 მიკროგრაფი, ყოველი ცხოველიდან 20 ანათალი. ელექტრონულ მიკროგრაფებზე ცალკეული პარამეტრების გასაზომად გამოყენებული იქნა კომპიუტერული პროგრამა ImageJ, ვერსია 1.44, The National Institute of Mental Health (Lobzhanidze et al., 2019, 2020; Lomidze et al., 2020).

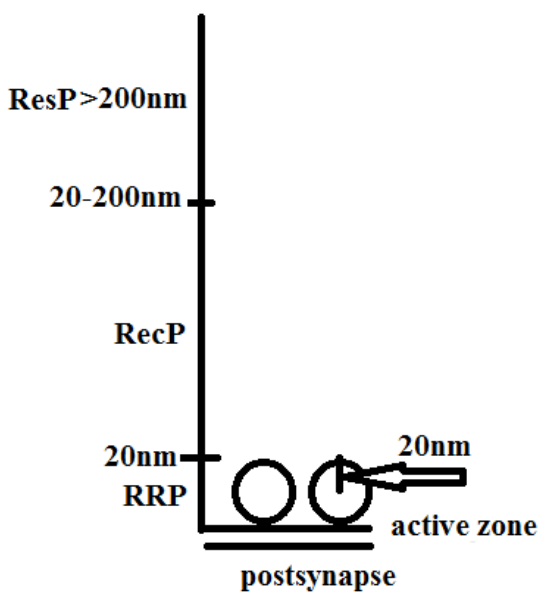
*პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობას* ფართობის ერთეულზე ვითვლიდით. კერძოდ, ყოველ მიკროგრაფზე არსებული პრესინაფსური ტერმინალების რიცხვი იყოფოდა მიკროფოტოგრაფის ფართობზე.

*პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რაოდენობის განსაზღვრისას*, მიკროგრაფებზე არსებული პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რიცხვი იყოფოდა იგივე მიკროგრაფზე არსებული პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე.

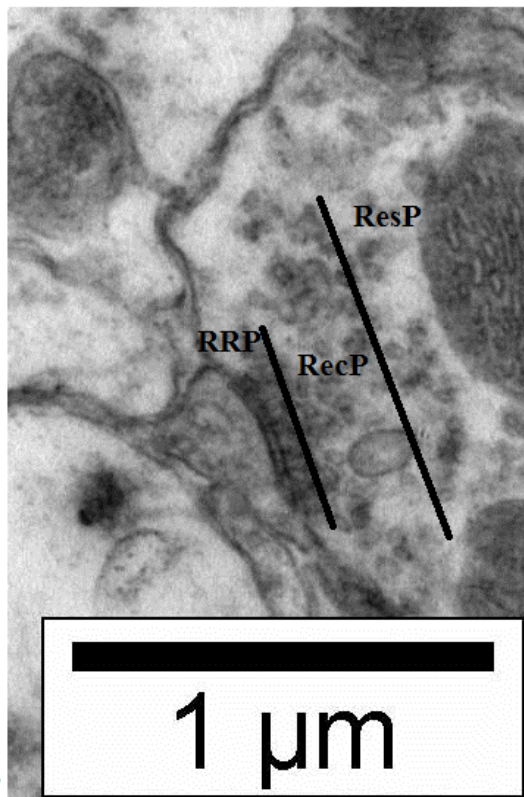
*პრესინაფსური ტერმინალების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის* გასაზომად, ცალკეულ მიკროგრაფზე, პროგრამის free hand line ოფციის საშუალებით, ვახდენდით ყოველი პრეტერმინალის და მიტოქონდრიის შემოხაზვას. კომპიუტერული პროგრამის შესაბამისი პროცედურების საშუალებით, საჭირო რაოდენობრივ პარამეტრებს ვიღებდით.

*სინაფსის აქტიური ზონის იდენტიფიკაციას შემდეგ მახასიათებლებს ვეყუძნებოდით:* (1) პრესინაფსური და პოსტსინაფსური მემბრანების მკვეთრად საპირისპიროდ განლაგება, (2) პრესინაფსური მემბრანას სიახლოვეს სინაფსური ვეზიკულების კლასტერების არსებობა, (3) პოსტსინაფსურ კომპონენტში მკვეთრად გამოხატული პოსტსინაფსური მემბრანას ასიმეტრია (Sudhof, 2012).

სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის გარდა, კანგარიშობდით ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობას. ვეზიკულების ასეთი გაერთიანებები ეფუძნებოდა Denker & Rizzoli, (2010) და Rizzoli & Betz (2005)-ის მიერ შემოთავაზებულ კლასიფიკაციას - მათ გადანაწილებას სინაფსის აქტიური ზონის მიმართებაში. კერძოდ, განიხილებოდა: (1) ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 0-80 ნმ-ის მანძილით იყვნენ დაშორებული ანუ პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული, ნეიროტრანსმიტერის გამოსაყოფად მზადყოფი ვეზიკულები - readily released pool/docking vesicles, RRP; (2) ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 80-200 ნმ-ით იყვნენ დაშორებული ანუ ე.წ. რეციკლირებული ვეზიკულები - recycling pool, RecP, და (3) დანარჩენი ვეზიკულები ანუ ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 200 ნმ-ზე მეტი მანძილით იყვნენ დაშორებული - ე.წ. სარეზერვო“ ვეზიკულები: resting pool - ResP (სურათი 4).



A.



B.

სურათი 4. ჰიპოკამპის CA1 ველი. სინაფსურ ტერმინალში სინაფსური ვეზიკულების განლაგება სინაფსის აქტიურ ზონასთან მიმართებაში.

### 2.5.3. სინაფსების რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი.

რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზისათვის ვიყენებდით კომპიუტერულ პროგრამა VassarStats (<http://vassarstats.net>). კერძოდ, პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობისა და ფართობის, პრესინაფსური მიტოქონდრიების და ფართობის, ასევე სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისთვის ვიყენებდით ორფაქტორიან დისპერსიულ ანალიზს (Two-way ANOVA). კერძოდ, ვიკვლევდით „ტოლუოლის ზემოქმედების“ (კონტროლი, მყისიერი და შორეული ეფექტი), „ასაკის“ (ზრდასრული და ახალგაზრდა ცხოველები), და აღნიშნული ფაქტორების ურთიერთქმედების ეფექტებს. განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში, ვიყენებდით Tukey HSD ტესტს. თავის მხრივ, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების სტატისტიკური ანალიზი მიმდინარეობდა ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის მეთოდით (one-way ANOVA). სარწმუნო ზემოქმედების შემთხვევაში, ჯგუფთაშორისი მრავალჯერადი შედარებებისათვის ვიყენებდით Tukey HSD ტესტს. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ  $p$ -ს მნიშვნელობა 0.05-ზე მცირე იყო. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო სიდიდე  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (standard error of the mean, SEM).

### 3. შედეგები

#### 3.1. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება

##### 3.1.1. ინფორმაციის შექმნის ფაზა - დრო

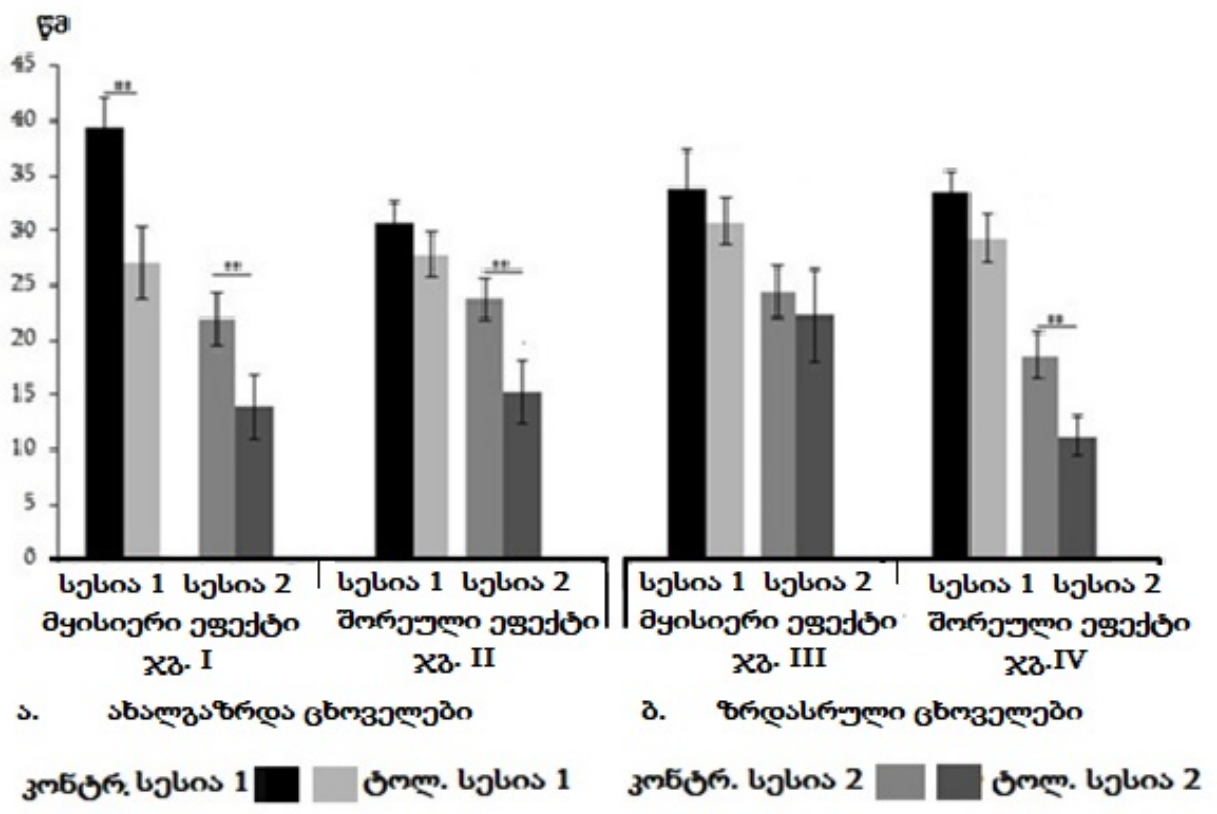
ორივე სესიის დროს, ექსპერიმენტულ ცხოველებში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ასაკდამოკიდებული სარწმუნო ცვლილებები გამოვლინდა [ $F(3,259)=35.84$ ,  $p<0.001$ ]. კერძოდ, *მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, ორივე სესიის შემთხვევაში აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ მხოლოდ ახალგაზრდა ცხოველებში შემცირდა (სურათი 5 ა, ცხრილი 1). *შორეული ეფექტის შემთხვევაში* კი, ორივე სესიაში ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები ტესტს ერთნაირად

ასრულებდნენ: საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, ბაქანის საპოვნელად ნაკლებ დროს ხარჯავდნენ (სურათი 5 ა, ბ).

**ცხრილი 1. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება. ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დრო**

ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დრო (წმ), კონტროლი vs. ტოლუოლი				
სავარჯიშო სესიები	სესია 1		სესია 2	
ცხოველთა ჯგუფები	კონტროლი	ექსპერიმენტული ცხოველები	კონტროლი	ექსპერიმენტული ცხოველები
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი, (ჯგუფი I)	<b>39.39±2.7</b>	<b>26.97±1.88</b>	<b>21.93±3.54</b>	<b>13.94±1.85</b>
	p<0.01		p<0.01	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი, (ჯგუფი II)	31.11±3.33	28.15±2.03	<b>24.08±2.14</b>	<b>15.61±2.22</b>
	p>0.05		p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები, მყისიერი ეფექტი, (ჯგუფი III)	34.06±2.4	30.99±1.92	24.62±2.38	22.41±2.12
	p>0.05		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები, შორეული ეფექტი, (ჯგუფი IV)	33.67±2.88	29.53±2.81	<b>18.80±4.2</b>	<b>11.47±1.74</b>
	p>0.05		p < 0.01	
ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დრო (წმ), ტოლუოლი (სესია 1) vs. ტოლუოლი (სესია 2)				
სავარჯიშო სესიები	სესია 1		სესია 2	
ცხოველთა ჯგუფები	ტოლუოლი		ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები:	<b>26.97±1.88</b>		<b>13.94±1.85</b>	

მეისიერი ეფექტი, (ჯგუფი I)	p<0.05	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი, (ჯგუფი II)	28.15±2.03	15.61±2.22
	p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები, მეისიერი ეფექტი, (ჯგუფი III)	30.99±1.92	22.41±2.12
	p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები, შორეული ეფექტი, (ჯგუფი IV)	29.53±2.81	11.47±1.74
	p<0.01	





სურათი 5. სივრცითი დასწავლის შეფასება მორისის წყლის ავზში - ბაქანის საპოვნელად საჭირო დრო წამებში (წმ). ახალგაზრდა (ა) და ზრდასრული (ბ) ცხოველების ქცევა პირველი და მეორე სესიის დროს. კონტრ. - საკონტროლო ჯგუფი; ტოლ. - ექსპერიმენტული ჯგუფი. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.01$ . ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფში.

### 3.1.2. ინფორმაციის შეძენის ფაზა - დისტანცია

სტატისტიკურმა ანალიზმა „ზემოქმედების“ [ $F(3,259)=4.25$ ,  $p < 0.01$ ], „ასაკის“ [ $F(3, 259)=44.27$ ,  $p < 0.001$ ] და „ზემოქმედება x ასაკი“ ურთიერთქმედების [ $F(3,259)=6.83$ ,  $p < 0.001$ ] სარწმუნო ეფექტები გამოავლინა.

*მეისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, ორივე სესიის დროს, ახალგაზრდა და ზრდასრული ექსპერიმენტული ცხოველები, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ბაქანის საპოვნელად მცირე დისტანციას გადიოდნენ, თუმცა სარწმუნო სხვაობა მხოლოდ ახალგაზრდა ცხოველებში, პირველი სესიის დროს აღინიშნა (ცხრილი 2, სურათი 6 ა, ბ).

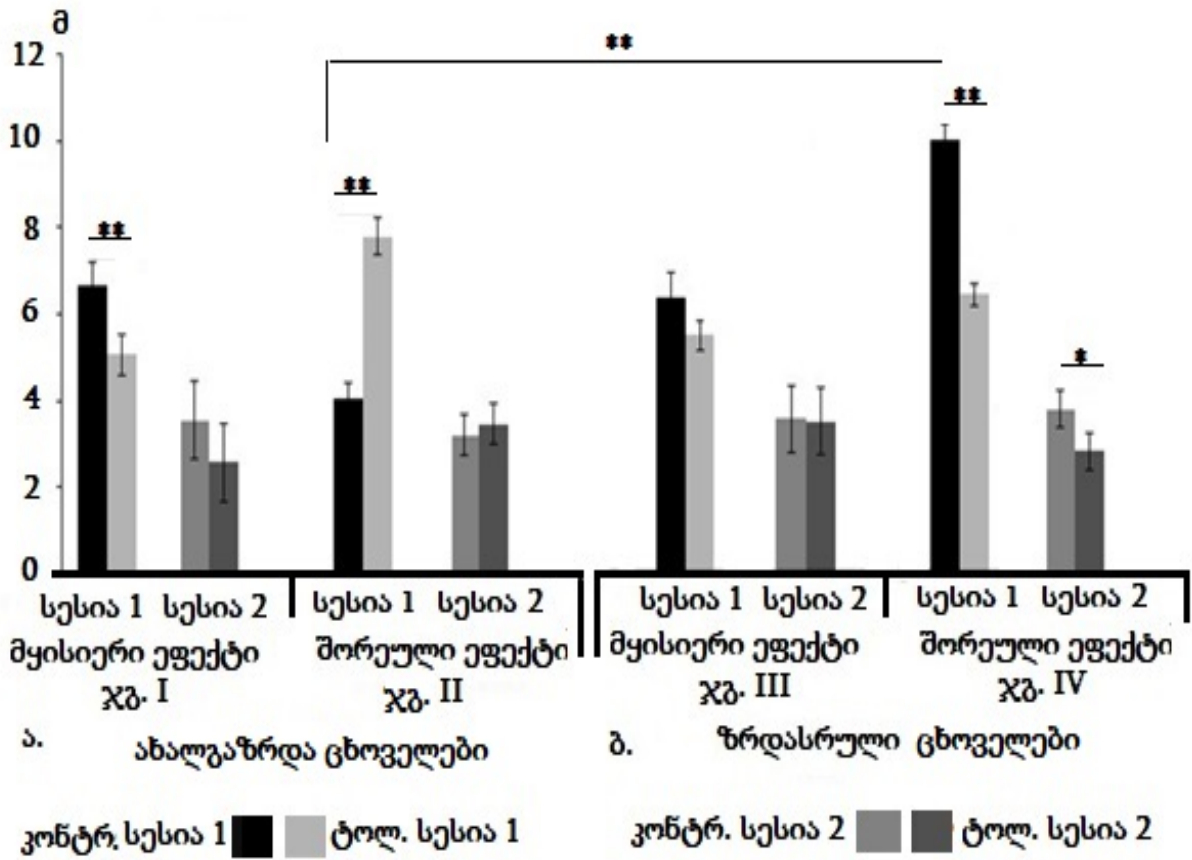
*შორეული ეფექტის შემთხვევაში*, ახალგაზრდა და ზრდასრულმა ცხოველებმა განსხვავებული შედეგები აჩვენეს. კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველები, პირველი სესიის დროს, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სამიზნე კვადრატის საპოვნელად სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას გადიოდნენ, ზრდასრულ ვირთაგვებში კი, აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ შემცირდა. აღსანიშნავია ასევე, რომ პირველი სესიის დროს, ზრდასრულ ცხოველებში საკონტროლო მაჩვენებელი, ახალგაზრდა ცხოველების საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი იყო. განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის მეორე სესიის დროსაც გამოვლინდა. კერძოდ, აღნიშნული პარამეტრი ახალგაზრდა საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში თითქმის მსგავსი იყო, თუმცა

ზრდასრულ ექსპერიმენტულ ცხოველებში, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, ის სარწმუნოდ შემცირდა ( $p < 0.05$ ) (ცხრილი 2, სურათი 6 ა, ბ).

**ცხრილი 2. მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების შეფასება. ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დისტანცია**

ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დისტანცია (წმ), კონტროლი vs. ტოლუოლი				
სავარჯიშო სესიები	სესია 1		სესია 2	
ცხოველთა ჯგუფები	კონტროლი	ტოლუოლი	კონტროლი	ტოლუოლი
ახალგაზრდა ცხოველები: მეისიერი ეფექტი, (ჯგუფი I)	<b>6.65±0.55</b>	<b>5.05±0.38</b>	3.54±0.56	2.58±0.34
	<b>p&lt;0.01</b>		p>0.05	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი, (ჯგუფი II)	<b>4.04±0.38</b>	<b>7.79±0.61</b>	3.20±0.51	3.46±0.55
	<b>p&lt;0.01</b>		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები, მეისიერი ეფექტი, (ჯგუფი III)	6.28±2.4	5.4±0.43	3.47±0.36	3.41±0.25
	p>0.05		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები, შორეული ეფექტი, (ჯგუფი IV)	<b>9.93±0.9</b>	<b>6.35±0.48</b>	<b>3.76±0.77</b>	<b>2.78±0.44</b>
	<b>p&lt;0.01</b>		<b>p&lt;0.05</b>	
ინფორმაციის შექმნის ფაზა: დრო (წმ), ტოლუოლი (სესია 1) vs. ტოლუოლი (სესია 2)				
სავარჯიშო სესიები	სესია 1		სესია 2	
ცხოველთა ჯგუფები	ტოლუოლი		ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები: მეისიერი ეფექტი, (ჯგუფი I)	5.05±0.38		2.58±0.34	
	<b>p &lt; 0.01</b>			
ახალგაზრდა ცხოველები:	<b>7.79±0.61</b>		<b>3.46±0.55</b>	

შორეული ეფექტი, (ჯგუფი II)	p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები, მყისიერი ეფექტი, (ჯგუფი III)	5.4±0.43	3.41±0.25
	p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები, შორეული ეფექტი, (ჯგუფი IV)	6.35±0.48	2.78±0.44
	p<0.01	



სურათი 6. სივრცითი დასწავლის შეფასება მორისის წყლის ავზში - ბაქანის საპოვნელად საჭირო დისტანცია. ახალგაზრდა (ა) და ზრდასრული (ბ) ცხოველების ქცევა პირველი და მეორე სესიის დროს. კონტრ. - საკონტროლო ჯგუფი; ტოლ. - ექსპერიმენტული ჯგუფი. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.01$ . ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფში.

ამგვარად, მიღებული მონაცემების თანახმად, პირველ სესიასთან შედარებით, მეორე სესიის დროს, ორივე ასაკის ცხოველები, გარკვეული ქცევითი სპეციფიურობის მიუხედავად, ბაქანის საპოვნელად ნაკლებ დროს საჭიროებდნენ და ნაკლებ დისტანციას გადიოდნენ. ამგვარად, მეორე სესიის დროს ბაქანის მდებარეობა მათ უკვე დასწავლილი ჰქონდათ.

### 3.1.3. მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე მესხიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ)

#### 3.1.3.1. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო

აღნიშნული პარამეტრის კვლევისას, „ზემოქმედების“ [ $F(3,259)=94.75$ ,  $p < 0.0001$ ] და „ზემოქმედება x ასაკი“ ურთიერთქმედების სარწმუნო ეფექტები გამოვლინდა [ $F(3,259)=2.57$ ,  $p < 0.01$ ].

*მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში სხვადასხვა დროის განმავლობაში იმყოფებოდნენ. კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველები, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სამიზნე კვადრატში სარწმუნოდ მცირე დრო ( $p < 0.05$ ), ხოლო საწინააღმდეგო კვადრატში - სარწმუნოდ მეტი დრო გაატარეს ( $p < 0.01$ ) (ცხრილი 3, სურათი 7 ა). ამისგან განსხვავებით, ზრდასრული ექსპერიმენტული ცხოველები, სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გატარებული დროის მიხედვით,

საკონტროლო ცხოველებისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ (ცხრილი 3, სურათი 7 ბ).

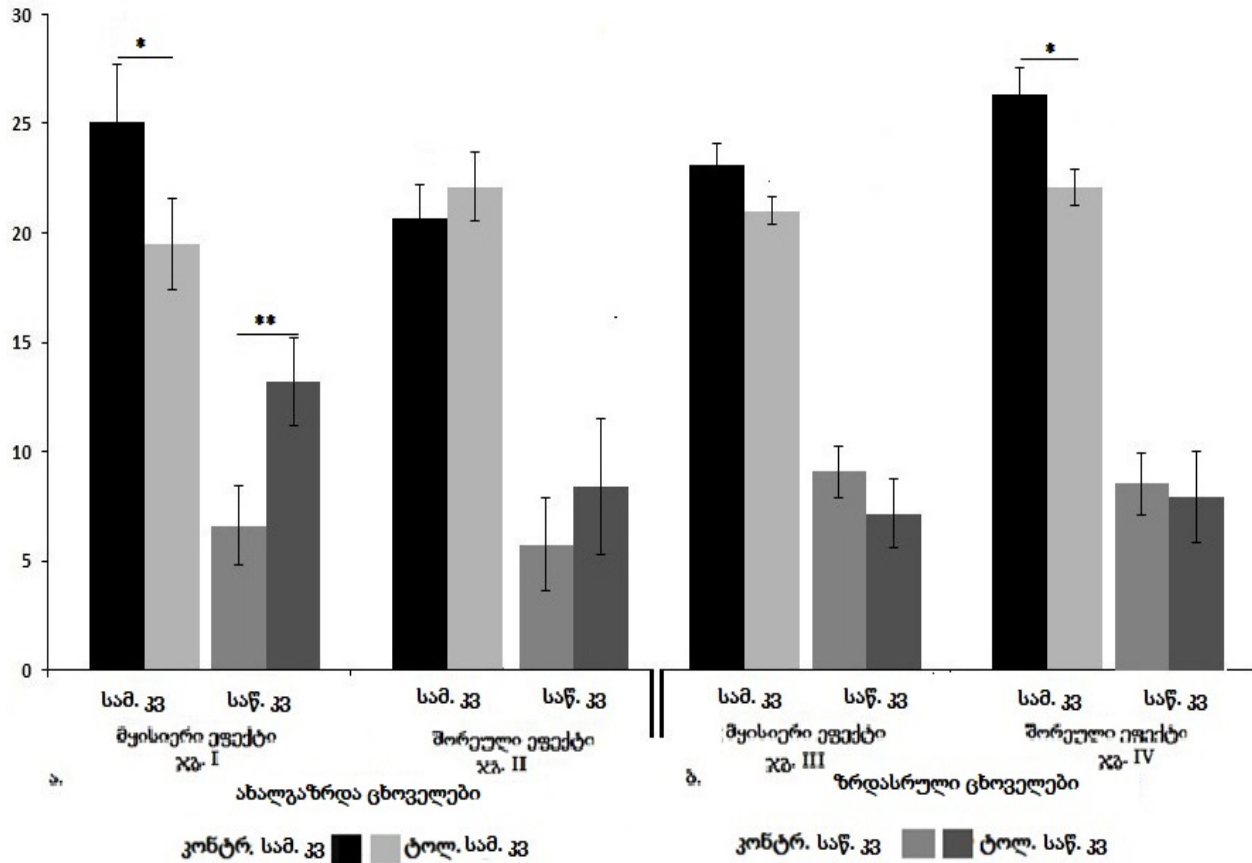
ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო (წმ), კონტროლი vs. ტოლუოლი

თავის მხრივ, *შორეული ეფექტის კვლევისას*, საწინააღმდეგო სექტორში ახალგაზრდა და ზრდასრულ ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (სურათი 7 ა, ბ).

**ცხრილი 3. მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ)**

აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
ცხოველთა ჯგუფები	კონტროლი	ტოლუოლი	კონტროლი	ტოლუოლი
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	<b>25.04±2.66</b>	<b>19.52±1.53</b>	<b>6.6±1.03</b>	<b>13.17±1.24</b>
	<b>p&lt;0.05</b>		<b>p&lt;0.01</b>	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	20.66±2.09	22.1±1.58	5.73±0.62	8.38±0.82
	p>0.05		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	23.1± 1.81	21.01±2.12	9.08±1.18	7.17±1.4
	p>0.05		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	<b>26.33±2</b>	<b>22.08±3.12</b>	8.61±1.58	7.99±2.07
	<b>p&lt;0.05</b>		p>0.05	
<b>ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო (წმ), ტოლუოლი (სექტორი IV) vs. ტოლუოლი (სექტორი I)</b>				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი, ტოლუოლი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	<b>19.52±1.53</b>		<b>13.17±1.24</b>	
	<b>p&lt;0.05</b>			
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	<b>22.1±1.58</b>		<b>8.38±0.82</b>	
	<b>p&lt;0.01</b>			
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	<b>21.01±2.12</b>		<b>7.17±1.4</b>	
	<b>p&lt;0.01</b>			
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	<b>22.08±3.12</b>		<b>7.99±2.07</b>	
	<b>p&lt;0.01</b>			

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, 30 წთ - დრო(წმ)



სურათი 7. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ქცევა სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში. ა - ახალგაზრდა ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში დახარჯული დრო. ბ - ზრდასრული ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში დახარჯული დრო. კონტრ. - კონტროლი, ტოლ. - ტოლუოლი, სამ.კვ - სამიზნე კვადრატი, საწ. კვ - საწინააღმდეგო კვადრატი. \* $p<0.01$ , \*\* $p<0.01$ . ცხოველების რაოდენობა=12/ჯგუფში.

3.1.3.2. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - გავლილი დისტანცია

აღნიშნული პარამეტრის კვლევისას, გამოვლინდა „ზემოქმედების“ [F(3,259)=90.24, p<0.0001], „ასაკის“ [F(3,259)= 9.75, p<0.0001] და „ზემოქმედება x ასაკი“ ურთიერთქმედების [F(3,259)=6.77, p<0.0001] სარწმუნო ეფექტები.

*მეისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში შემდეგი პასუხები გამოვლინდა: ახალგაზრდა ექსპერიმენტული ცხოველები სამიზნე კვადრატში, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე დისტანციას გადიოდნენ (p<0.05), ხოლო საწინააღმდეგო კვადრატში - სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას (p<0.05) (ცხრილი 4, სურათი 8 ა).

ახალგაზრდა ექსპერიმენტული ცხოველების მსგავსად, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სამიზნე კვადრატში სარწმუნოდ მცირე დისტანციას ზრდასრული ექსპერიმენტული ცხოველებიც გადიოდნენ (p<0.05). თუმცა, ახალგაზრდა ცხოველებისგან განსხვავებით, სარწმუნოდ მცირე იყო მათ მიერ საწინააღმდეგო კვადრატში გავლილი დისტანციაც (p<0.05) (ცხრილი 4, სურათი 8 ბ).

*შორეული ეფექტის შემთხვევაში*, ორივე ასაკის ცხოველები მსგავს პასუხს ავლენდნენ. კერძოდ, საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით, სარწმუნოდ გაზრდილი იყო სამიზნე კვადრატში გავლილი დისტანცია, თუმცა ახალგაზრდა ცხოველებში ეს სხვაობა უფრო მაღალი იყო (p<0.01), ვიდრე ზრდასრულ ცხოველებში (p<0.05) (ცხრილი 4, სურათი 8 ბ).

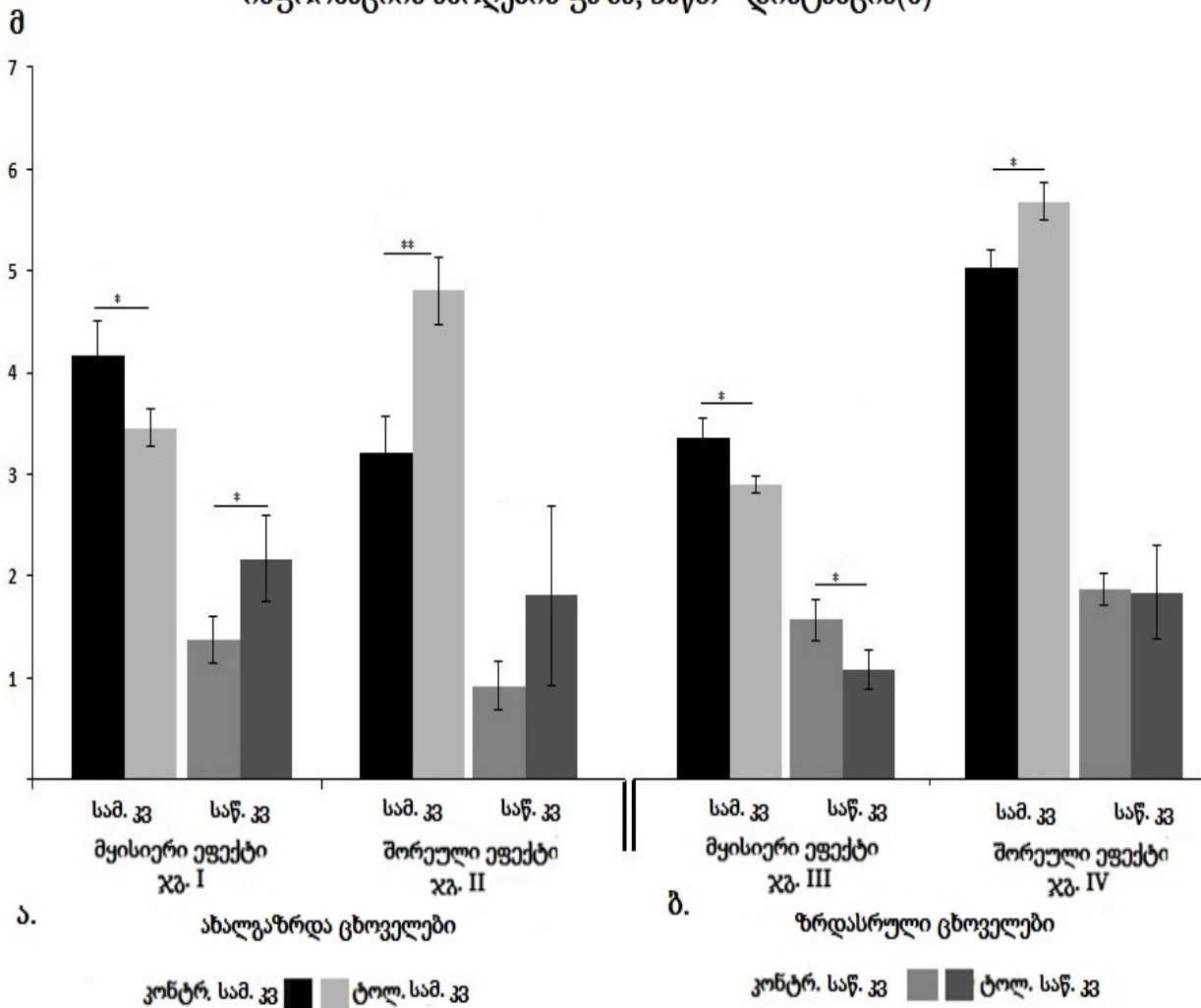
**ცხრილი 4. მორისის წყლის აგზში ხანმოკლე მესხიერების შეფასება (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ). ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გავლილი დისტანცია.**

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, 30 წთ - დისტანცია (მ), კონტროლი vs. ტოლუოლი				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
	კონტროლი	ტოლუოლი	კონტროლი	ტოლუოლი
ახალგაზრდა ცხოველები:	<b>4.16±0.35</b>	<b>3.46±0.36</b>	<b>1.38±0.19</b>	<b>2.17±0.17</b>



მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	<b>p&lt;0.05</b>		<b>p&lt;0.01</b>	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	<b>3.22±0.18</b>	<b>4.81±0.33</b>	0.92±0.09	1.81±0.18
	<b>p&lt;0.01</b>		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	<b>3.36± 0.23</b>	<b>2.9±0.24</b>	<b>1.57±0.2</b>	<b>1.08±0.15</b>
	<b>p&lt;0.05</b>		<b>p&lt;0.05</b>	
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	<b>5.03±0.42</b>	<b>5.68±0.88</b>	1.87±0.2	1.84±0.46
	<b>p&lt;0.05</b>		p>0.05	
<b>ინფორმაციის ამოღების ფაზა, 30 წთ - დისტანცია (მ)</b>				
<b>ტოლუოლი (სექტორი IV) vs. ტოლუოლი (სექტორი I)</b>				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
ცხოველთა ჯგუფები	ტოლუოლი		ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	3.46±0.36		2.17±0.17	
	p>0.05			
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	4.81±0.33		1.81±0.18	
	p>0.05			
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	2.9±0.24		1.08±0.15	
	p>0.05			
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	5.68±0.88		1.84±0.46	
	p<0.01			

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, 30წთ - დისტანცია(მ)



სურათი 8. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გავლილი დისტანცია. ა - ახალგაზრდა ცხოველები, ბ - ზრდასრული ცხოველები. კონტრ. - კონტროლი, ტოლ. - ტოლუოლი, სამ. კვ - სამიზნე კვადრატი, საწ. კვ - საწინააღმდეგო კვადრატი. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.01$ . ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფში.

*მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველები შემდეგ პასუხებს ავლენდნენ: ახალგაზრდა ექსპერიმენტული ცხოველები სამიზნე კვადრატში, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე დისტანციას გადიოდნენ ( $p < 0.05$ ), საწინააღმდეგო კვადრატში კი, სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას ( $p < 0.05$ ) (ცხრილი 4, სურათი 8 ა).

ახალგაზრდა ექსპერიმენტული ცხოველების მსგავსად, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სამიზნე კვადრატში სარწმუნოდ მცირე დისტანციას ზრდასრული ექსპერიმენტული ცხოველებიც გადიოდნენ ( $p < 0.05$ ). თუმცა, ახალგაზრდა ცხოველებისგან განსხვავებით, სარწმუნოდ მცირე იყო მათ მიერ საწინააღმდეგო კვადრატში გავლილი დისტანციაც ( $p < 0.05$ ) (ცხრილი 4, სურათი 8 ბ).

*შორეული ეფექტის შემთხვევაში*, ორივე ასაკის ცხოველები მსგავს პასუხს ავლენდნენ. კერძოდ, საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით, სარწმუნოდ გაზრდილი იყო სამიზნე კვადრატში გავლილი დისტანცია, თუმცა ახალგაზრდა ცხოველებში სხვაობა უფრო მაღალი იყო ( $p < 0.01$ ), ვიდრე ზრდასრულ ცხოველებში ( $p < 0.05$ ) (ცხრილი 4, სურათი 8 ბ).

ამგვარად, ინფორმაციის მიღების 30 წუთის შემდეგ (ხანმოკლე მეხსიერება) როგორც ახალგაზრდა, ასევე ზრდასრული ცხოველები, ტოლუოლის მყისიერი და შორეული ეფექტების შემთხვევაში საწინააღმდეგო კვადრატში, სამიზნე კვადრატთან შედარებით, ნაკლებ დროს ატარებენ და შემცირებულ მანძილს გადიან, რაც მათ მიერ ბაქანის მდებარეობის დასწავლასა და დამახსოვრებაზე მიუთითებს (ცხრილი 4).

**3.1.4. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ)**

**3.1.4.1. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო**

*მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში*, ახალგაზრდა და ზრდასრულმა ცხოველებმა განსხვავებული შედეგები აჩვენეს. კერძოდ: ზრდასრული ექსპერიმენტული ცხოველები, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სამიზნე კვდრატში სარწმუნოდ მეტ დროს ატარებდნენ ( $p < 0.05$ ), რაც ახალგაზრდა ცხოველებში არ აღინიშნა (ცხრილი 5, სურათი 9 ა, ბ). ამისგან განსხვავებით, ზრდასრულმა ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, საწინააღმდეგო კვადრატში სარწმუნოდ ნაკლები დრო გაატარეს ( $p < 0.05$ ), ახალგაზრდა ცხოველებში კი, სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (ცხრილი 5, სურათი 9 ა, ბ).

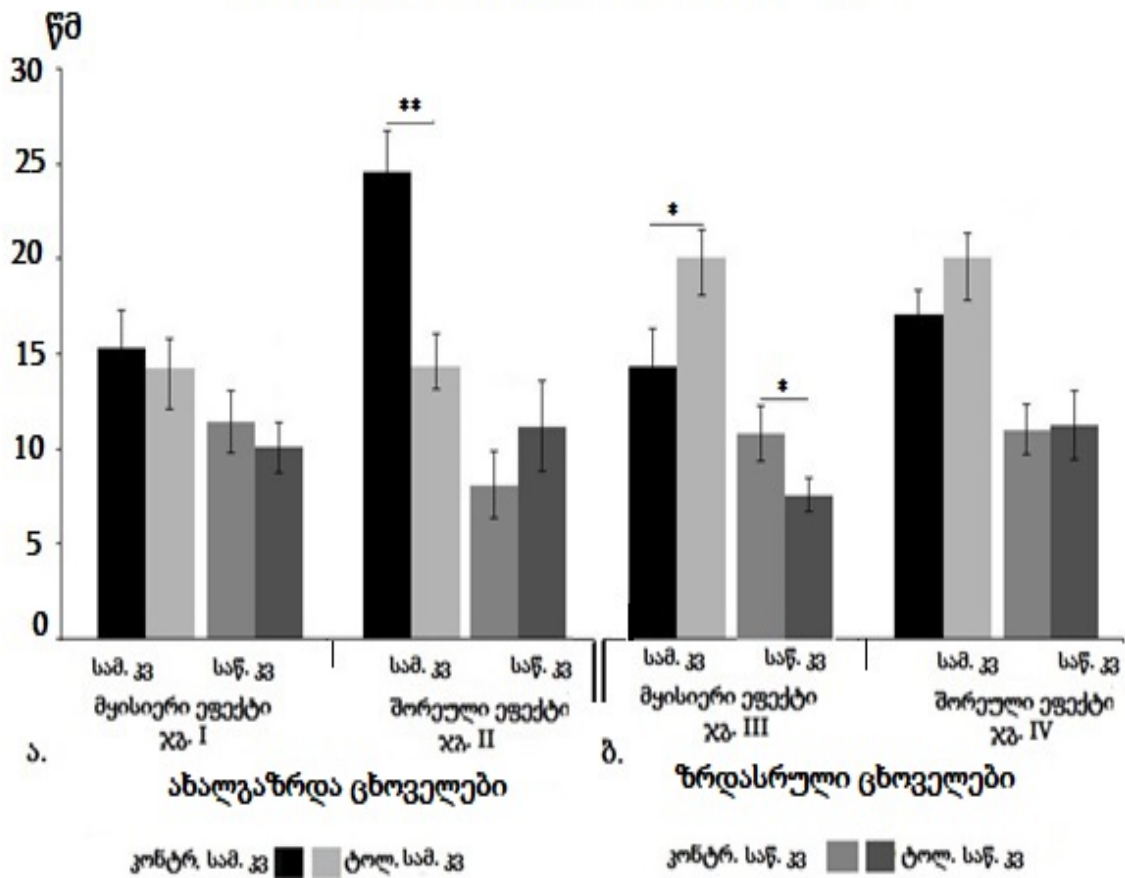
მყისიერი ეფექტის მსგავსად, განსხვავებული იყო ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების შედეგები *შორეული ეფექტის შემთხვევაშიც*. კერძოდ: ახალგაზრდა ექსპერიმენტული ცხოველები, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, სამიზნე კვადრატში სარწმუნოდ ნაკლებ დროს ატარებდნენ ( $p < 0.01$ ), ზრდასრულ ცხოველებში კი, სარწმუნო ეფექტი არ გამოვლინდა (სურათი 9 ა, ბ).

**ცხრილი 5. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ)**

ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო (წმ), კონტროლი vs. ტოლუოლი		
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი	საწინააღმდეგო (I) სექტორი

ცხოველთა ჯგუფები	კონტროლი	ტოლუოლი	კონტროლი	ტოლუოლი
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	15.3±2.03	14.2±2.21	11.41±1.93	10.07±1.35
	p>0.05		p>0.05	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	<b>24.56±2.11</b>	<b>14.3±1.18</b>	8.1±2.03	11.18±2.21
	p<0.01		p>0.05	
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	<b>14.36±1.62</b>	<b>20.1±1.76</b>	<b>10.89±1.45</b>	<b>7.66±1.32</b>
	p<0.05		p<0.05	
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	17.04±1.3	20.03±2.39	11.01±0.89	11.24±1.84
	p>0.05		p>0.05	
<b>ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დრო (წმ), ტოლუოლი (სექტორი IV) vs. ტოლუოლი (სექტორი I)</b>				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
ცხოველთა ჯგუფები	ტოლუოლი		ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	<b>14.2±2.21</b>		<b>10.07±1.35</b>	
	p<0.01			
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	<b>14.3±1.18</b>		<b>11.18±2.21</b>	
	p<0.05			
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	<b>20.1±1.76</b>		<b>7.66±1.32</b>	
	p<0.01			
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	<b>20.03±2.39</b>		<b>11.24±1.84</b>	
	p<0.01			

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, 24 სთ - დრო



სურათი 9. მებსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან ინფორმაციის შეძენიდან 24 საათის შემდეგ. სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გატარებული დრო. ახალგაზრდა (ა) და ზრდასრული (ბ) ცხოველები; კონტრ. - კონტროლი, ტოლ. - ტოლუოლი, სამ.კვ - სამიზნე კვადრატი, საწ. კვ - საწინააღმდეგო კვადრატი. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.01$ . ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი.

3.1.4.2. ინფორმაციის ამოღების ფაზა - გავლილი დისტანცია

აღნიშნულ პარამეტრზე გამოვლინდა „ზემოქმედების“ [F(3,259)= 15.88, p<0.0001], „ასაკის“ [F(3,259)= 21.47, p<0.0001] და „ზემოქმედება“ x „ასაკი“ ურთიერთქმედების სარწმუნო ეფექტები [F(3,259)=4.42, p<0.0001]. კერძოდ:

*მეისიერი ეფექტის შემთხვევაში, ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების პასუხები განსხვავებულია. კერძოდ, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, ექსპერიმენტული ზრდასრული ცხოველები სამიზნე კვადრატში სარწმუნოდ გრძელ, ხოლო საწინააღმდეგო კვადრატში სარწმუნოდ მცირე დისტანციას გადიოდნენ (p<0.05). ახალგაზრდა ცხოველებში კი, არც ერთ კვადრატში განსხვავება ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ცხოველებს შორის, არ გამოვლინდა (ცხრილი 6, სურათი 10 ა, ბ).*

*შორეული ეფექტის შემთხვევაში, სამიზნე კვადრატში ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ქცევა განსხვავებული იყო. კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველებში სამიზნე კვადრატში განსხვავება არ იყო, თუმცა ზრდასრული ცხოველები საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ ნაკლებ დისტანციას გადიოდნენ. განსხვავებული ეფექტი იყო საწინააღმდეგო კვადრატში: ახალგაზრდა ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ გაიზარდა (p<0.01), ხოლო ზრდასრულ ცხოველებში - სარწმუნოდ შემცირდა (p<0.05) (ცხრილი 6, სურათი 10 ა, ბ).*

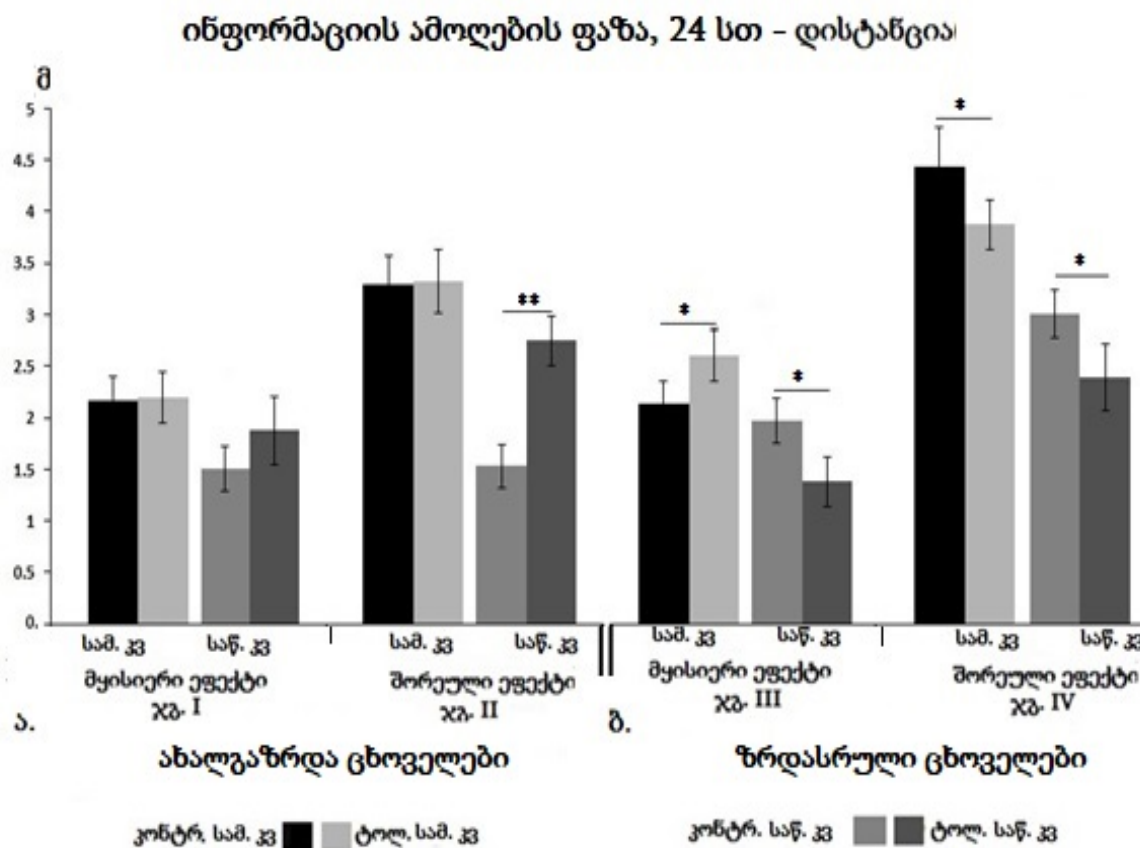
ამგვარად, ტესტის შესრულებისას გამოვლენილი გარკვეული განსხვავებების მიუხედავად, ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ, ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველები საწინააღმდეგო კვადრატში, სამიზნე კვადრატთან შედარებით, ნაკლებ დროს ატარებდნენ და ნაკლებ დისტანციას გადიოდნენ. სავარაუდოდ ამის მიზეზია ის, რომ ცხოველებს ახსოვთ, რომ საწინააღმდეგო კვადრატი „მოსასვენებელი“ ბაქანით მათ ვერ უზრუნველყოფდა.

ცხრილი 6. მორისის წყლის ავზში ხანგრძლივი მეხსიერების შეფასება (ინფორმაციის შექმნის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ)

ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დისტანცია (მ), კონტროლი vs. ტოლუოლი				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
ცხოველთა ჯგუფები	კონტროლი	ტოლუოლი	კონტროლი	ტოლუოლი
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	2.17±0.23	2.2±0.27	1.5±0.22	1.88±0.25
	p>0.05		p>0.05	
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	3.3±0.25	3.32±0.31	<b>1.53±0.25</b>	<b>2.75±0.36</b>
	p>0.05		<b>p&lt;0.01</b>	
ზრდასრული ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	<b>2.13±0.22</b>	<b>2.6±0.21</b>	1.97±0.22	1.38±0.23
	<b>p&lt;0.05</b>		<b>p&lt;0.05</b>	
ზრდასრული ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	4.44±0.33	3.88±0.24	<b>3.01±0.24</b>	<b>2.39±0.32</b>
	p<0.05		<b>p&lt;0.05</b>	
<b>ინფორმაციის ამოღების ფაზა - დისტანცია(მ), ტოლუოლი (სექტორი IV) vs. ტოლუოლი (სექტორი I)</b>				
აუზის სექტორები	სამიზნე (IV) სექტორი		საწინააღმდეგო (I) სექტორი	
ცხოველთა ჯგუფები	ტოლუოლი		ტოლუოლი	
ახალგაზრდა ცხოველები: მყისიერი ეფექტი (ჯგუფი I)	2.2±0.27		1.88±0.25	
	p>0.05			
ახალგაზრდა ცხოველები: შორეული ეფექტი (ჯგუფი II)	3.32±0.31		2.75±0.36	
	p<0.05			
ზრდასრული ცხოველები:	2.6±0.21		1.38±0.23	



მეისიერი ეფექტი (ჯგუფი III)	p<0.01	
ზრდასრული ცხოველები:	3.88±0.24	2.39±0.32
შორეული ეფექტი (ჯგუფი IV)	p<0.01	



სურათი 10. მეხსიერების შეფასება ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 24 საათის შემდეგ. ახალგაზრდა (ა) და ზრდასრული (ბ) ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გავლილი მანძილი. კონტრ. - კონტროლი, ტოლ. - ტოლუოლი, სამ.კვ - სამიზნე კვადრატი, საწ. კვ - საწინააღმდეგო კვადრატი. \*p<0.01, \*\*p<0.01. ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი.

## 3.2. ღია ველის ტესტი. საგნების ამოცნობის მეხსიერება

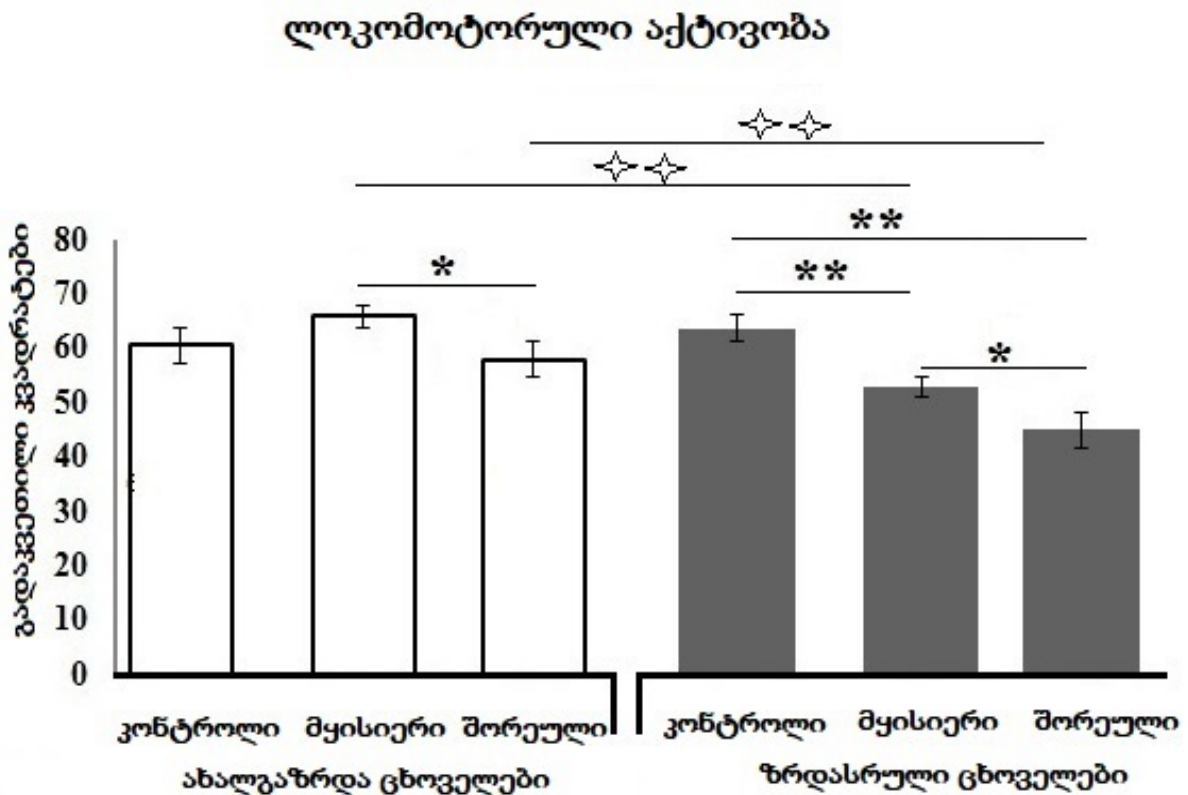
### 3.2.1. ლოკომოტორული აქტივობა და გარემოში ჰაბიტუაცია

ლოკომოტორული აქტივობის პირველ სესიაში შეფასებისას, „ასაკის“ [F(1,47)=14.51,  $p<0.001$ ], ტოლუოლის ზემოქმედების“ [F(1,47)=7.59,  $p<0.01$ ] და „ასაკი x ზემოქმედება“ [F(1,47)=5.48,  $p<0.01$ ] ურთიერთქმედების სარწმუნო ეფექტები გამოვლინდა. კერძოდ:

გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მხრივ, ორივე ასაკის საკონტროლო ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (ახალგაზრდა ცხოველები -  $60.5\pm 3.34$ , ზრდასრული ცხოველები -  $62.5\pm 2.46$ ,  $p>0.05$ ) (სურათი 11), თუმცა ტოლუოლის ზემოქმედებიდან, როგორც 24 საათის (მყისიერი ეფექტი,) ასევე 90 დღის შემდეგ (შორეული ეფექტი), ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ახალგაზრდა ცხოველების მიერ გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობა სარწმუნოდ დიდი იყო (მყისიერი ეფექტი: ახალგაზრდა ცხოველები -  $65.9\pm 2$ , ზრდასრული ცხოველები -  $51.8\pm 1.9$ ,  $p<0.01$ , შორეული ეფექტი: ახალგაზრდა ცხოველები -  $58\pm 3.4$ , ზრდასრული ცხოველები -  $44\pm 3.2$ ,  $p<0.01$ ). გარდა ამისა, პირველ სესიაში სარწმუნო განსხვავება აღინიშნა: (1) ახალგაზრდა ცხოველებში - მყისიერ და შორეულ ეფექტებს შორის. კერძოდ, მყისიერ ეფექტთან შედარებით, შორეული ეფექტის დროს, აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ შემცირდა (მყისიერი ეფექტი -  $65.9\pm 2$ , შორეული ეფექტი -  $58\pm 3.4$ ,  $p<0.05$ ), (2) ზრდასრულ ცხოველებში - (ა) მყისიერ და შორეულ ეფექტებს შორის. კერძოდ, მყისიერ ეფექტთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა შორეული ეფექტის მაჩვენებელი (მყისიერი ეფექტი -  $51.8\pm 1.9$ , შორეული ეფექტი -  $44\pm 3.2$ ,  $p<0.01$ ), (ბ) საკონტროლო ცხოველებსა და იმ ცხოველებს შორის, რომელთა ტესტირება ტოლუოლის ექსპოზიციიდან 24 საათის მოხდა. კერძოდ, სარწმუნოდ შემცირდა მყისიერი ეფექტის მაჩვენებელი (შორეული ეფექტი -  $62.5\pm 2.46$ , მყისიერი ეფექტი -  $51.8\pm 1.9$ ,  $p<0.01$ ;) და (გ) საკონტროლო ცხოველებსა და იმ ცხოველებს შორის, რომელთა ტესტირება ტოლუოლის ექსპოზიციიდან 90 დღის შემდეგ მოხდა; კერძოდ, ამ შემთხვევაშიც სარწმუნოდ შემცირდა

შორეული ეფექტის მაჩვენებელი (საკონტროლო ცხოველები -  $62.5 \pm 2.46$ , შორეული ეფექტი -  $44 \pm 3.2$ ,  $p < 0.01$ ) (სურათი 11).

ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის ეფექტი ლოკომოტორულ აქტივობაზე განსაკუთრებით გამოხატული ზრდასრულ ცხოველებშია. ასეთ ცხოველებში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ლოკომოტორული აქტივობა სარწმუნოდ მცირდება ტოლუოლის ზემოქმედებიდან, როგორც 24 საათის, ასევე 90 დღის შემდეგ. შორეული ეფექტის შემთხვევაში, ლოკომოტორული აქტივობის შემცირება ახალგაზრდა ცხოველებშიც აღინიშნა, თუმცა ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ასეთი შემცირება ნაკლებად გამოხატულია.



სურათი 11. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების ლოკომოტორულ აქტივობაზე. მონაცემები მოცემულია როგორც

საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით;  $\star p < 0.05$ ,  $\star \star p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი

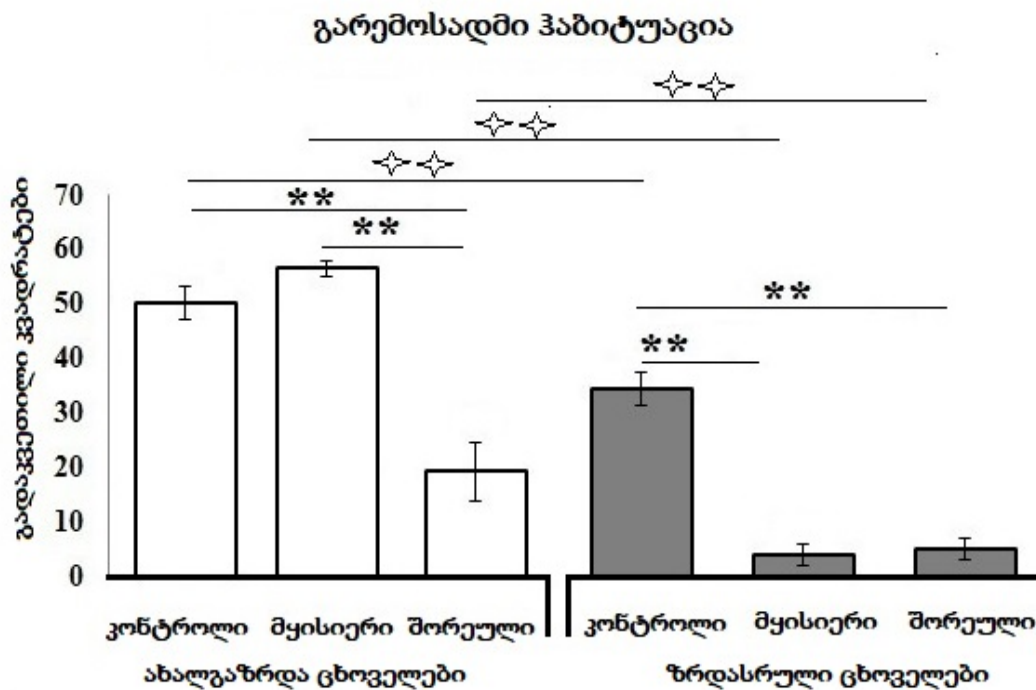
პირველ სესიაში ასევე გამოვლინდა გარემოს ჰაბიტუაციაზე ასაკის [F(1,47)=98.85,  $p < 0.00$ ], ტოლუოლის ზემოქმედების [F(1,47)=40.28,  $p < 0.001$ ] და აღნიშნული ორი ფაქტორის ურთიერთქმედების სარწმუნო ეფექტები [F(1,47)=20.51,  $p < 0.001$ ]. კერძოდ:

(ა) საკონტროლო ცხოველებს შორის, აღნიშნული ინდექსი სარწმუნოდ დიდი ახალგაზრდა ვირთაგვებში იყო (ახალგაზრდა ცხოველები -  $50.3 \pm 3.14$ , ზრდასრული ცხოველები -  $34.5 \pm 3.03$ ,  $p < 0.01$ ). (ბ) ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ახალგაზრდა ცხოველებში ჰაბიტუაციის ინდექსი უფრო მაღალი იყო, როგორც მყისიერი (ახალგაზრდა ცხოველები -  $56.5 \pm 1.44$ , ზრდასრული ცხოველები -  $3.9 \pm 3.4$ ,  $p < 0.01$ ), ასევე შორეული ეფექტების შემთხვევებში (ახალგაზრდა ცხოველები -  $19.3 \pm 5.32$ , ზრდასრული ცხოველები -  $5 \pm 2.4$ ,  $p < 0.01$ ). (გ) ახალგაზრდა ცხოველებში არ იყო სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და ტოლუოლის ექსპოზიციიდან 24 საათის შემდეგ ტესტირებულ ცხოველებს შორის (საკონტროლო ცხოველები -  $50.3 \pm 3.1$ , მყისიერი ეფექტი -  $56.5 \pm 1.4$ ,  $p > 0.05$ ). თავის მხრივ, ჰაბიტუაციის სარწმუნო შემცირება აღინიშნა (დ) საკონტროლო ცხოველების შედარებისას 90 დღის შემდეგ ტესტირებულებთან (საკონტროლო ცხოველები -  $50.3 \pm 3.1$ , შორეული ეფექტი -  $19.3 \pm 5.3$ ,  $p < 0.01$ ) და (ე) 24 საათის შემდეგ და 90 დღის შემდეგ ტესტირებულ ცხოველებს შორის (მყისიერი ეფექტი -  $56.5 \pm 1.4$ , შორეული ეფექტი -  $19.3 \pm 5.3$ ,  $p < 0.01$ ) (სურათი 12).

ჰაბიტუაციის ინდექსი განსხვავებული იყო ასევე ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის. კერძოდ, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ინდექსი

შემცირდა (ვ) ტოლუოლის ექსპოზიიდან 24 საათის შემდეგ ტესტირებულ (საკონტროლო ცხოველები -  $34.5 \pm 3.03$ , მყისიერი ეფექტი -  $3.9 \pm 3.4$ ,  $p < 0.01$ ) და (ზ) ტოლუოლის ექსპოზიის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ ტესტირებულ ცხოველებში (საკონტროლო ცხოველები -  $34.5 \pm 3.03$ , შორეული ეფექტი -  $5 \pm 2.4$ ,  $p < 0.01$ ) (სურათი 12).

ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ზრდასრულ ცხოველებში, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, გარემოსადმი ჰაბიტუაცია გაცილებით ნელა ხდება. ტოლუოლის ექსპოზიის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ, ის მაქსიმალურად შემცირებულია. მართალია, შორეული ეფექტის შემთხვევაში ჰაბიტუაცია ახალგაზრდა ცხოველებშიც მნიშვნელოვნად მცირდება, მაგრამ ამ შემთხვევაშიც, მისი ინდექსი, ზრდასრული ცხოველების ჰაბიტუაციის ინდექსს სარწმუნოდ აღემატება.

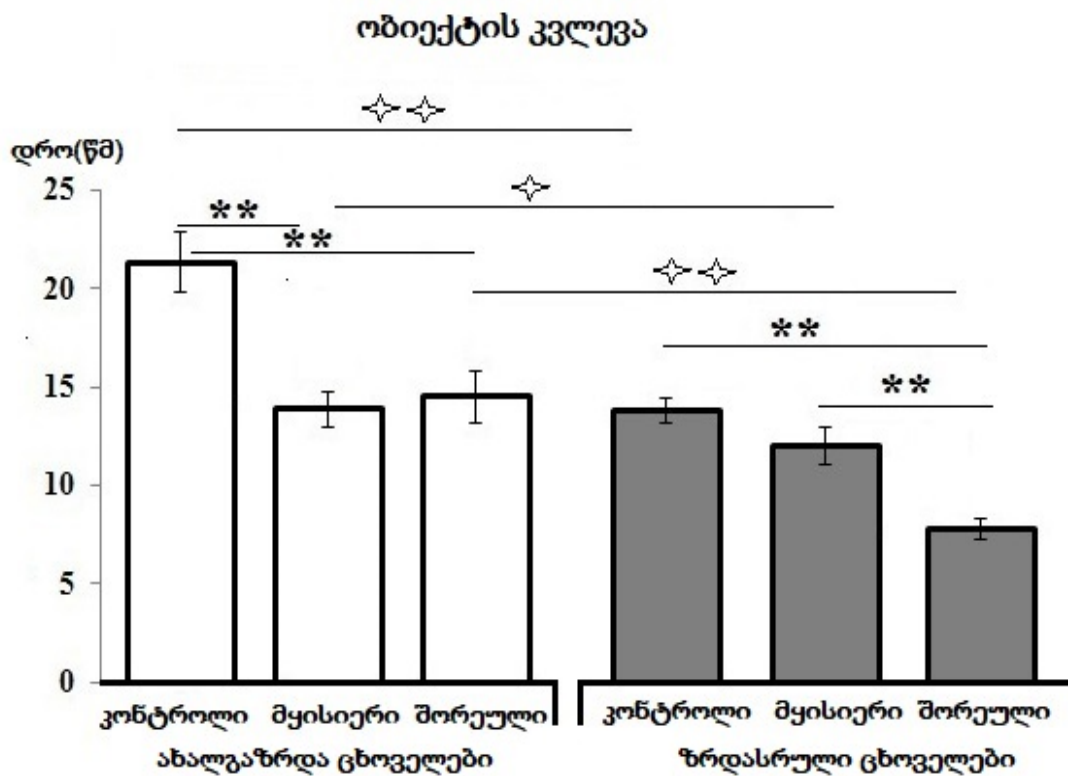


სურათი 12. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების გარემოსადმი ჰაბიტუაციაზე. პირველი სესიის შედეგები. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით; ✧  $p < 0.05$ , ✧✧  $p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი

### 3.2.2. ობიექტის კვლევა და ობიექტის მიმართ ჰაბიტუაცია

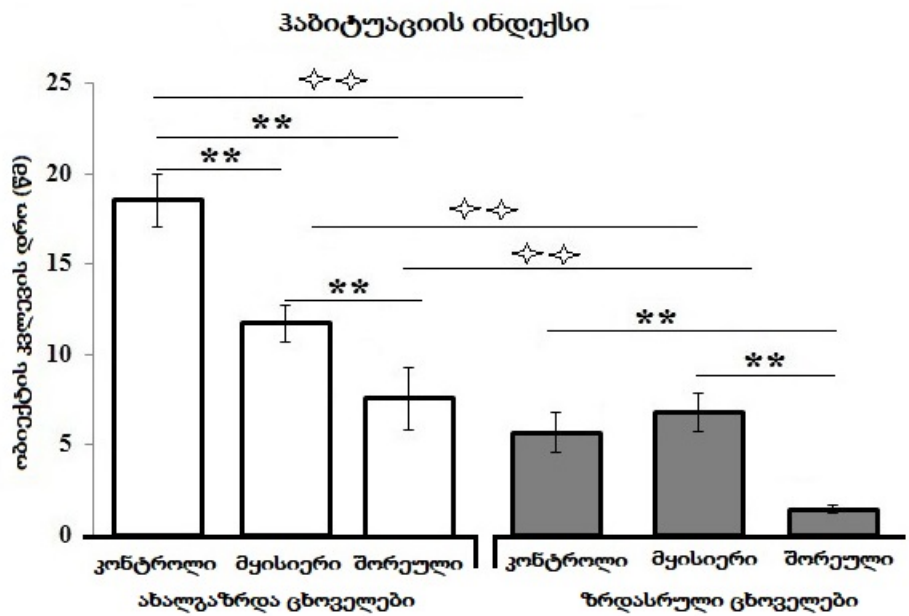
სურათი 13-ზე ასახავს ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერ და შორეულ ეფექტებს ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების მიერ ობიექტის კვლევაზე: პირველი სესიის მონაცემები. აღმოჩნდა, რომ ობიექტის კვლევაზე სარწმუნო ეფექტს ახდენს ასაკი [ $F(1,47)=39.82$ ;  $p < 0.001$ ], ტოლუოლის ექსპოზიცია [ $F(1,47)=20.89$ ;  $p < 0.001$ ] და „ასაკი x ტოლუოლის ზემოქმედება“ ურთიერქმედება [ $F(1,47)=4.28$ ;  $p < 0.05$ ]. Post hoc ტესტით გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება სხვადასხვა ასაკის საკონტროლო ჯგუფებს შორის (ახალგაზრდა ცხოველები -  $21.8 \pm 1.5$ , ზრდასრული ცხოველები -  $14.3 \pm 0.7$ ,  $p < 0.01$ ). ამასთანავე, როგორც ზემოქმედებიდან 24 საათის, ასევე ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ, ზრდასრული ცხოველები, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ობიექტის კვლევის დაბალ მაჩვენებლებს ავლენდნენ (მყისიერი ეფექტი: ახალგაზრდა ცხოველები -  $14.31 \pm 0.91$ , ზრდასრული ცხოველები -  $12.44 \pm 0.96$ ,  $p < 0.05$ ; შორეული ეფექტი: ახალგაზრდა ცხოველები -  $14.81 \pm 1.3$ , ზრდასრული ცხოველები -  $8.1 \pm 0.53$ ,  $p < 0.01$ ) (სურათი 13).



სურათი 13. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების კვლევით აქტივობაზე. ღია ველის ტესტი. ობიექტის კვლევა (დრო, გატარებული ობიექტის კვლევისას პირველი სესიის დროს). მყისიერი - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის დამთავრებიდან 24 საათის შემდეგ, შორეული - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით; ✧  $p < 0.05$ , ✧✧  $p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი.

სურათი 14. ასახავს ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველებში ობიექტის ჰაბიტუაციაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული

ეფექტების კვლევის შედეგებს: პირველი სესიის მონაცემები. ნაჩვენები იქნა, რომ აღნიშნულ პარამეტრზე სარწმუნო ეფექტს ახდენს ცხოველების ასაკი [F(1,47)=67.04; p<0.001], ტოლუოლის ექსპოზიცია [F(1,47)=21.71; p<0.001] და ფაქტორების: „ასაკი x ტოლუოლი“ ურთიერთქმედება [F(1,47)=6.17; p=0.004]. კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველებში, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ მაღალი იყო, როგორც საკონტროლო ჯგუფში (ახალგაზრდა ცხოველები - 18.5±1.5, ზრდასრული ცხოველები - 5.65±1.1, p<0.01) ასევე მყისიერი (ახალგაზრდა ცხოველები - 11.7±1.0, ზრდასრული ცხოველები - 6.8±1.1, p<0.01) და შორეული (ახალგაზრდა ცხოველები - 7.6±1.7, ზრდასრული ცხოველები - 1.2±0.3, p<0.01) ეფექტების შემთხვევებში (სურათი 14).



სურათი 14. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების კვლევით აქტივობაზე. ღია ველის ტესტი. ჰაბიტუაციის ინდექსი (აღწერილობითი ტექსტში). მყისიერი - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის დამთავრებიდან 24 საათის შემდეგ. შორეული - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის



შემდეგ. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით; ✧  $p<0.05$ , ✧✧  $p<0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა =12/ჯგუფი

გარდა ამისა, ახალგაზრდა ცხოველებში, აღნიშნული პარამეტრი, კონტროლთან შედარებით, შემცირდა ტოლუოლის ზემოქმედების შეწყვეტიდან, როგორც (ა) 24 საათის (კონტროლი -  $18.5\pm 1.5$ , მყისიერი ეფექტი -  $11.7\pm 1.0$ ,  $p<0.01$ ), ასევე (ბ) 90 დღის შემდეგ (კონტროლი -  $18.5\pm 1.5$ , შორეული ეფექტი -  $7.6\pm 1.7$ ,  $p<0.01$ ). სარწმუნო განსხვავება ასევე გამოვლინდა მყისიერ და შორეულ ეფექტებს შორის (მყისიერი ეფექტი -  $11.7\pm 1.0$ , შორეული ეფექტი -  $7.6\pm 1.7$ ,  $p<0.01$ ).

თავის მხრივ, ზრდასრულ ცხოველებში, რომლებიც ტესტირებული იყვნენ ტოლუოლის ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ, ჰაბიტუაციის ინდექსი შემცირდა, როგორც (ა) კონტროლთან შედარებით (კონტროლი -  $5.65\pm 1.1$ , შორეული ეფექტი -  $1.2\pm 0.3$ ,  $p<0.01$ ), ასევე (ბ) ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ (მყისიერი ეფექტი -  $6.8\pm 1.1$ , შორეული ეფექტი -  $1.2\pm 0.3$ ,  $p<0.01$ ) (სურათი 14).

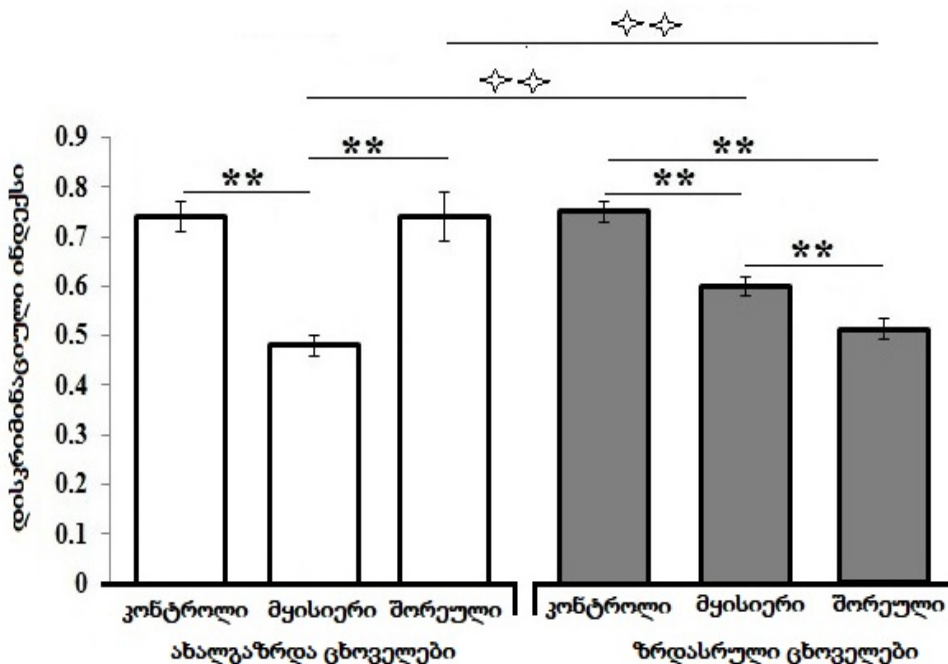
### 3.2.3. სივრცითი სიახლე

როგორც აღინიშნა, მეოთხე სესიის დროს ერთ-ერთი საგნის მდებარეობა შეიცვალა. სურათი 15-ზე გამოსახულია ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტების კვლევის შედეგები ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების სივრცით სიახლეზე ანუ საგნის/ობიექტის გადაადგილებაზე (მე-4 სესიის შედეგები). ასეთი პარამეტრი განიხილება, როგორც საგნის გადაადგილების დისკრიმინაციული ინდექსი (displacement discrimination index - DID). აღმოჩნდა, რომ მასზე სარწმუნო ეფექტს ახდენს ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია [ $F(1,47)=24.62$ ;  $p<0.001$ ] და „ასაკი x ტოლუოლი“ ურთიერთქმედება [ $F(1,47)=18.83$ ;  $p<0.001$ ]. ამასთანავე, არ

ვლინდება „ასაკის“ ეფექტი [F(1,47)=1.45; p=0.24],

ზრდასრულ ცხოველებში, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, აღნიშნული ინდექსი სარწმუნოდ გაზრდილია ტოლუოლის ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ (ახალგაზრდა ცხოველები -  $0.48 \pm 0.02$ , ზრდასრული ცხოველები -  $0.6 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ), თუმცა ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 თვის შემდეგ ის იევ სარწმუნოდ იკლებს (ახალგაზრდა ცხოველები -  $0.74 \pm 0.05$ , ზრდასრული ცხოველები -  $0.51 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ). თავის მხრივ, ახალგაზრდა ცხოველებში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ინდექსი მცირდება ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ (კონტროლი:  $0.74 \pm 0.03$ , მყისიერი ეფექტი:  $0.48 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ), 90 თვის შემდეგ კი, სარწმუნოდ იზრდება და საკონტროლო დონეს აღწევს (კონტროლი:  $0.74 \pm 0.0$ ; შორეული ეფექტი:  $0.74 \pm 0.05$ ,  $p > 0.05$ ). ასეთი მონაცემები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ, ახალგაზრდა ცხოველებში საწყისი დარღვევის აღდგენა ხდება (სურათი 15).

სივრცითი ცვლილება: საგნის გადაადგილება



სურათი 15. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მამრი ვირთაგვების ქცევაზე, სივრცითი ცვლილებები: საგნის/ობიექტის გადაადგილება. მყისიერი ეფექტი - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის დამთავრებიდან 24 საათის შემდეგ. შორეული ეფექტი - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით;  $\blacklozenge p < 0.05$ ,  $\blacklozenge \blacklozenge p < 0.01$  - შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი.

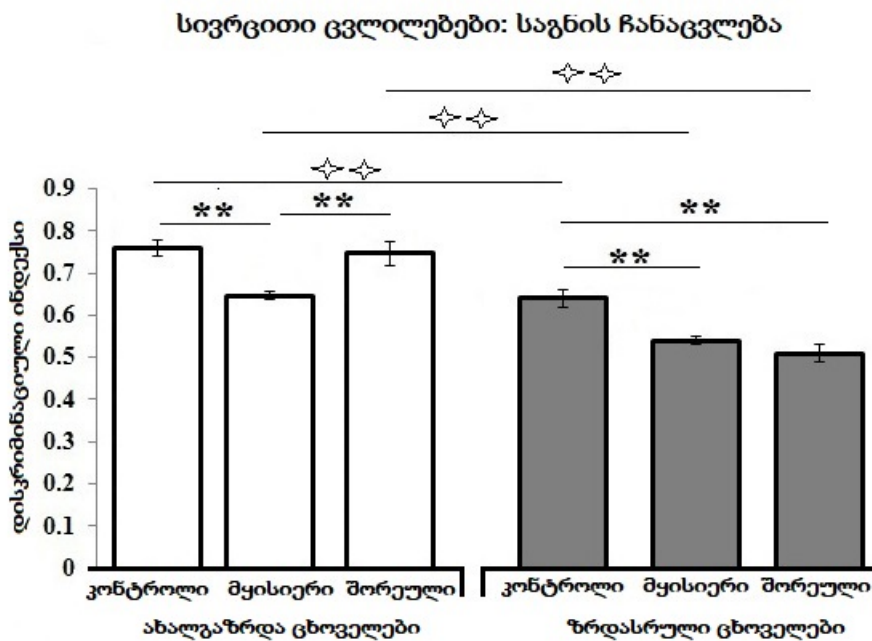
### 3.2.4. ობიექტის ცვლილება/ახალი ობიექტი

მეხუთე სესიაში, ერთ-ერთი „არაგადაადგილებული“ ობიექტი ახალი საგნით შეიცვალა. ამგვარად, ამ სესიაში ობიექტის სიახლის დისკრიმინაციულ ინდექსს ვიკვლევდით (აღწერილია ზევით). აღნიშნულ პარამეტრზე გამოვლინდა ასაკის  $[F(1,47)=110.73, p < 0.001]$ , ტოლუოლის ექსპოზიციის  $[F(1,47)=17.18 p < 0.001]$  და „ასაკი x ტოლუოლი“ ურთიერთქმედების  $[F(1,47)=9.55, p=0.004]$  სარწმუნო ეფექტები. კერძოდ, აღინიშნა სარწმუნო განსხვავება (ა) ახალგაზრდა და ზრდასრულ საკონტროლო ცხოველებს შორის (ახალგაზრდა ცხოველები -  $0.76 \pm 0.0$ , ზრდასრული ცხოველები -  $0.64 \pm 0.02, p < 0.01$ ), (ბ) ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის, რომელთა ტესტირება ტოლუოლის ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ (ახალგაზრდა ცხოველები -  $0.65 \pm 0.01$ , ზრდასრული ცხოველები -  $0.54 \pm 0.01, p < 0.01$ ) და (გ) 90 დღის შემდეგ (ახალგაზრდა ცხოველები -  $0.75 \pm 0.03$ , ზრდასრული ცხოველები -  $0.51 \pm 0.02, p < 0.01$ ) (სურათი 16).

აღსანიშნავია, რომ ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში ობიექტის სიახლის დისკრიმინაციულ ინდექსის ცვლილება განსხვავებულად მიმდინარეობდა:

ახალგაზრდა ცხოველებში, საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, აღნიშნული პარამეტრი ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ სარწმუნოდ შემცირდა (კონტროლი -  $0.76 \pm 0.02$ , მყისიერი ეფექტი -  $0.65 \pm 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), 90 დღის შემდეგ კი, მყისიერის ეფექტთან შედარებით, სარწმუნოდ მოიმატა (მყისიერი ეფექტი -  $0.65 \pm 0.01$ ; შორეული ეფექტი -  $0.75 \pm 0.03$ ,  $p < 0.01$ ). **ზრდასრულ ცხოველებში** კი, ობიექტის სიახლის დისკრიმინაციული ინდექსის შემცირება უფრო სტაბილური აღმოჩნდა და აღნიშნა ზემოქმედების შეწყვეტიდან, როგორც 24 საათის (კონტროლი -  $0.64 \pm 0.02$ , მყისიერი ეფექტი -  $0.54 \pm 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), ასევე 90 დღის შემდეგ (კონტროლი -  $0.64 \pm 0.02$ , შორეული ეფექტი -  $0.51 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ) (სურათი 16).

ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლისგან თავისუფალი საკმაოდ ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში აღნიშნული პარამეტრის აღდგენა მხოლოდ ახალგაზრდა ცხოველებში ხდება.



სურათი 16. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ვისტარის ხაზის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე: ობიექტის ჩანაცვლება. კონტროლი

(კონტროლი), მყისიერი - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის დამთავრებიდან 24 საათის შემდეგ. შორეული - ცხოველები ტესტირებულია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შიგნით; ✧  $p < 0.05$ , ✧ ✧  $p < 0.01$  შედარება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ჯგუფებს შორის, ცხოველების რაოდენობა = 12/ჯგუფი.

### 3.3. ჰიპოკამპის CA1 ველი. ულტრასტრუქტურა

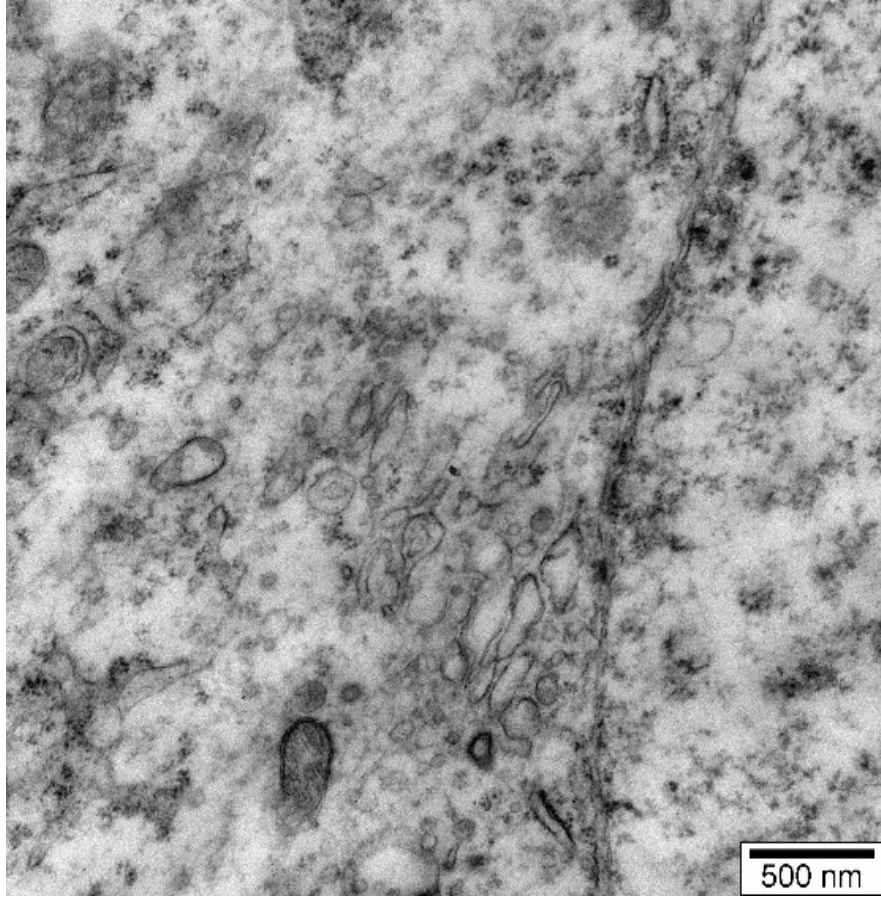
#### 3.3.1. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები

ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურაზე ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები თითქმის მსგავსი იყო, თუმცა მცირედენი „უპირატესობით“ თვისობრივი ალტერაციები მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში აღინიშნა. კერძოდ, „ნახევრად-რაოდენობრივი“ (Semi-quantitative) ანალიზის შედეგების მიხედვით, მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში, ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები აღინიშნა დათვალიერებული ნეირონების (სავაუდოდ პირამიდული ტიპის უჯრედები) დაახლოებით 15%-ში, ხოლო შორეული ეფექტის შემთხვევაში - 12%-ში. მოდიფიკაციების დიდი ნაწილი ზედაპირული ან ზომიერი იყო: ძირითადად ვლინდებოდა ენდოპლაზმური ბადის კომპონენტების ზომიერი გაჯირჯვება/დესტრუქცია. ამასთანავე, ხშირად შენარჩუნებული იყო სხვადასხვა ლოკალიზაციის, მათ შორის, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურა (სურათი 17 ა, ბ, გ, დ, ე, ვ, თ). მნიშვნელოვნად დაზიანებული მიტოქონდრიები, მაგალითად, დარღვეული გარეთა მემბრანით (მიტოქონდრიების არარეპარირებადი პათოლოგია) გაცილებით იშვიათი იყო (სურათი 17 ა). ამასთანავე, მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში, შეცვლილი ნეირონების 12%-მდე, ხოლო შორეული

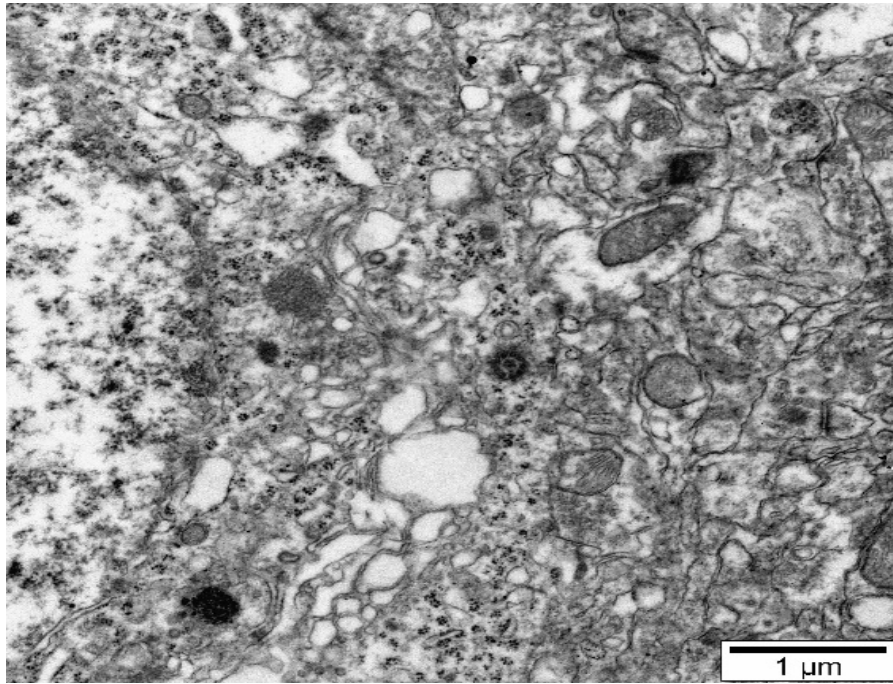
ეფექტის დროს, 7%-ში - არარევერსიული პათოლოგიები აღინიშნა. ასეთ პათოლოგიებს შორის იყო დიდი ზომის ციტოპლაზმური ვაკუოლები, რიგი ორგანოების გამოხატული ვაკუოლიზაცია ან მნიშვნელოვანი დესტრუქცია, მაღალსმიოფილური ნეირონები, ქრომატოლიზირებული ნეირონები ან ნეირონები ფართო მიელინისმაგვარი ჩანართებით (სურათი 17 ბ, ვ, ზ, თ; სურათი 18 დ, ე, ზ). თუმცა, ამ შემთხვევებშიც მიტოქონდრიებს მეტწილად ნორმალური აღნაგობა ჰქონდათ (სურათი 17 ა, ბ, ვ, თ; სურათი 18 დ, ე, ვ, ზ). აღსანიშნავია ასევე, რომ საკონტროლო მასალასთან შედარებით, ტოლუოლით ექსპოზირებული ცხოველების ნეირონების ციტოპლაზმაში გაცილებით ხშირი იყო მულტივეზიკულური სხეულები (სურათი 17 ბ, დ; სურათი 18 დ).

ორივე ეფექტის შემთხვევაში აქსო-დენდრიტული (დენდრიტების წვრილ ტოტებზე) და აქსო-ხორკლოვანი სინაფსების უმრავლესობას ნორმალური აღნაგობა ჰქონდა, თუმცა ასევე აღინიშნა მეტწილად ზომიერად დაზიანებული პრესინაფსური ტერმინალები: გაჯირჯვებული ფორმები მცირერიცხოვანი, ერთეული ან არატიპური (პოლიმორფული ან შებრტყელებული) სინაფსური ვეზიკულებით (სურათი 18 ვ).

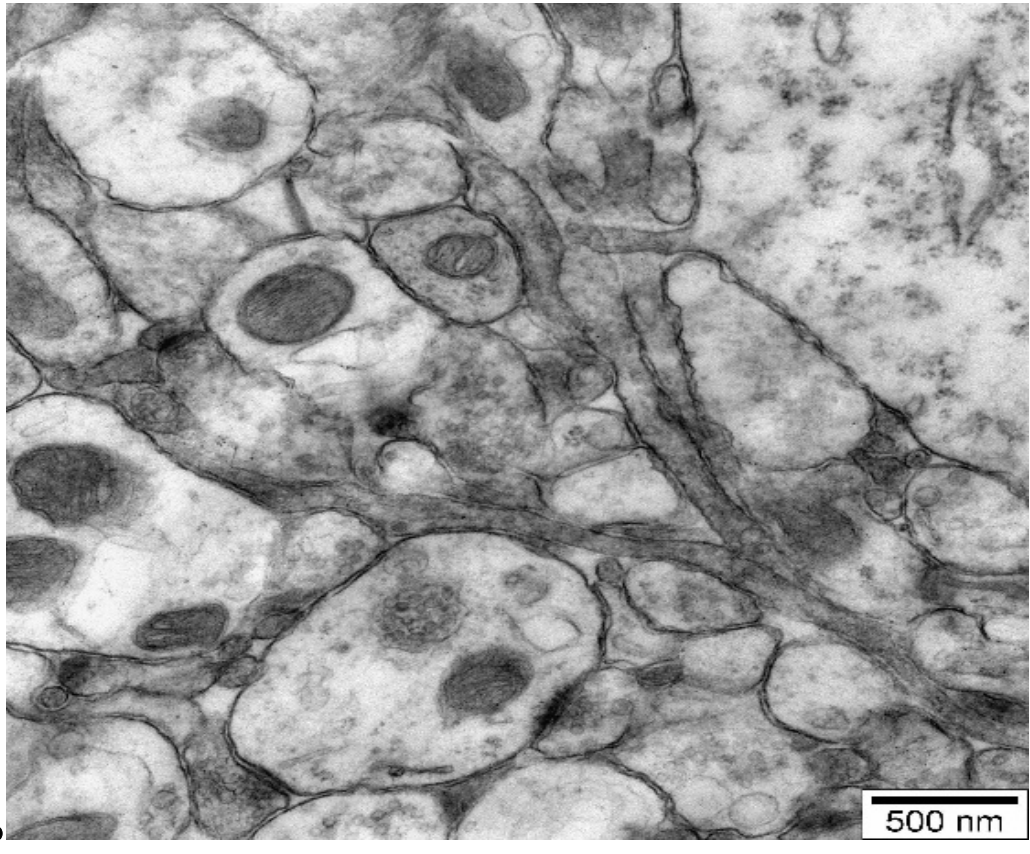
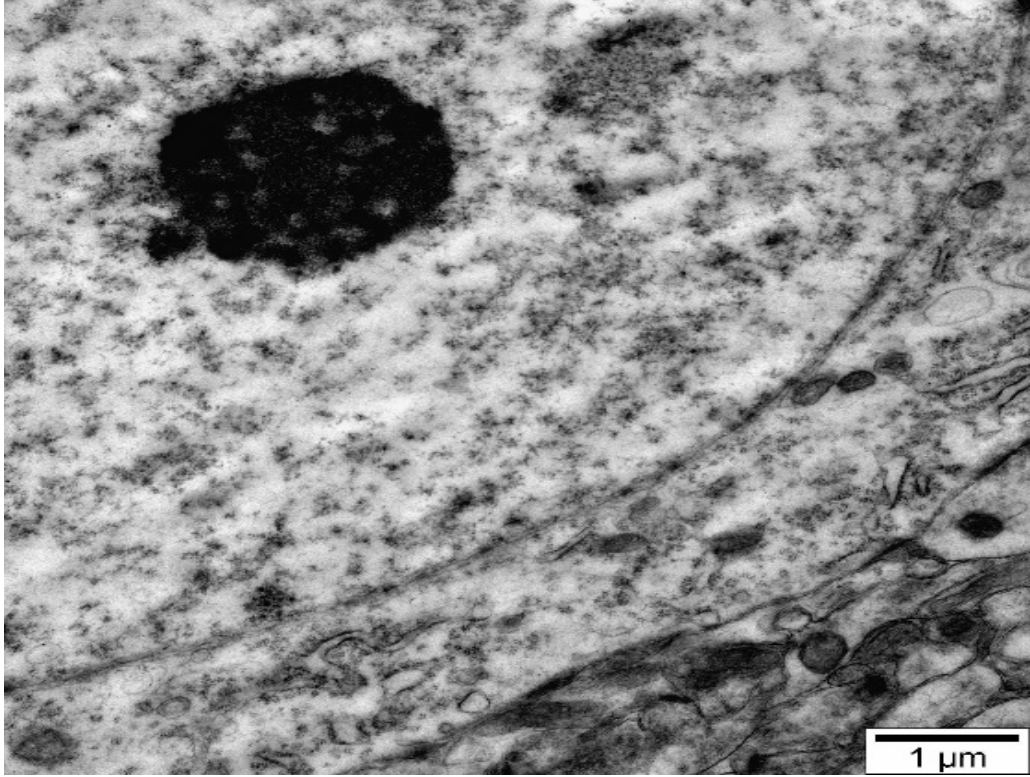
ასევე ორივე ეფექტის დროს გამოვლინდა მცირერიცხოვანი, ზომიერად ან მნიშვნელოვნად დემიელინიზირებული აქსონები და ნეირონებსა და გლიურ უჯრედებში - სხვადასხვა ზომის მიელინის და ვაკუოლის ტიპის ჩანართები (სურათები 17 ა, გ, დ, ე, თ; 18 გ, დ, ე).



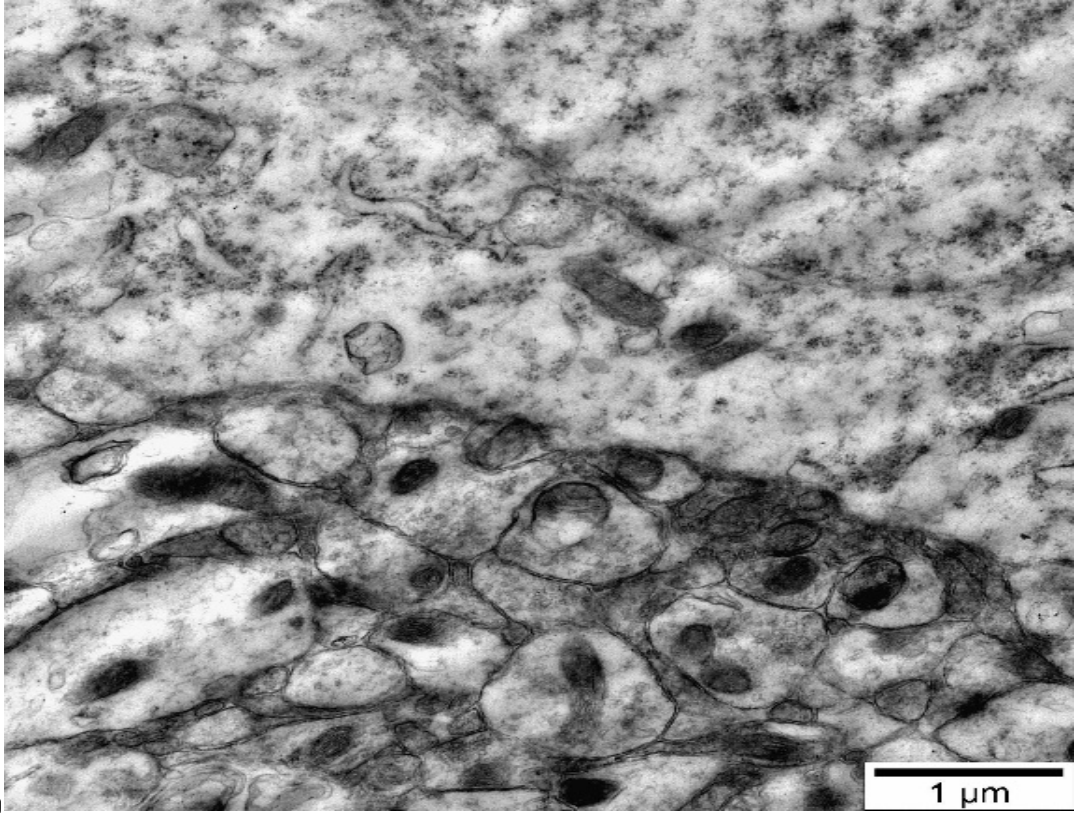
δ



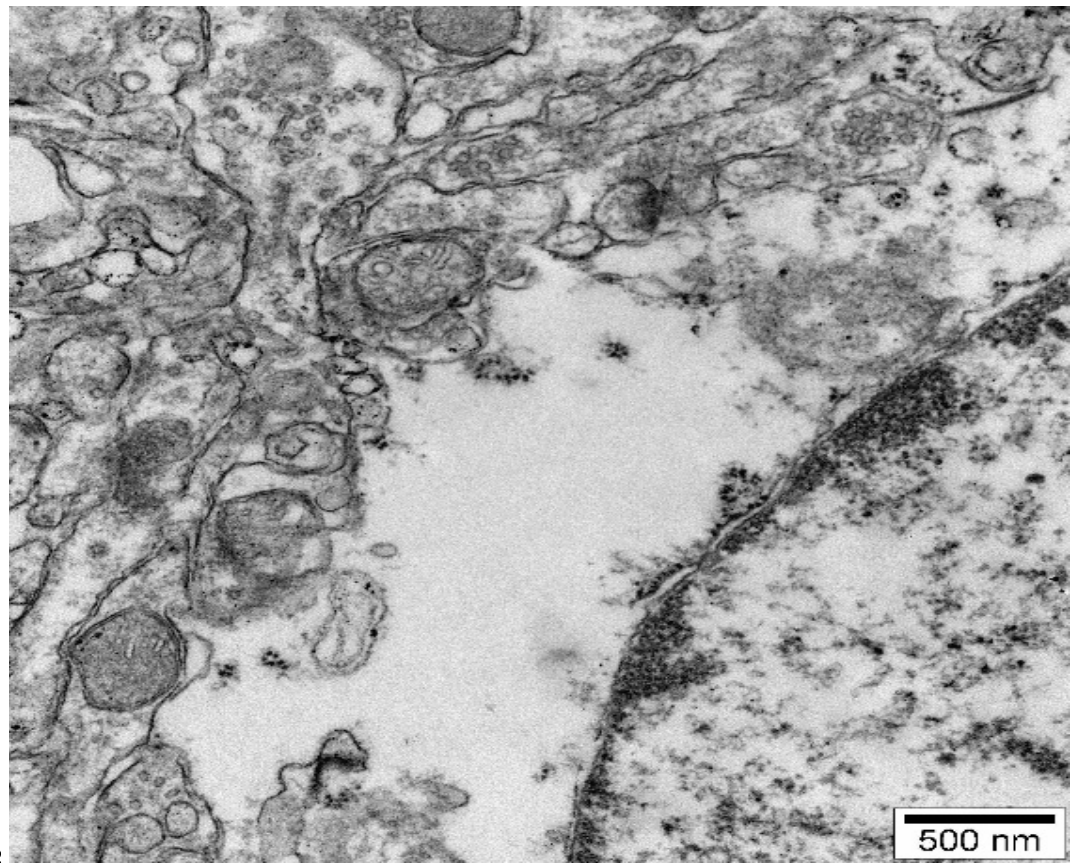
δ



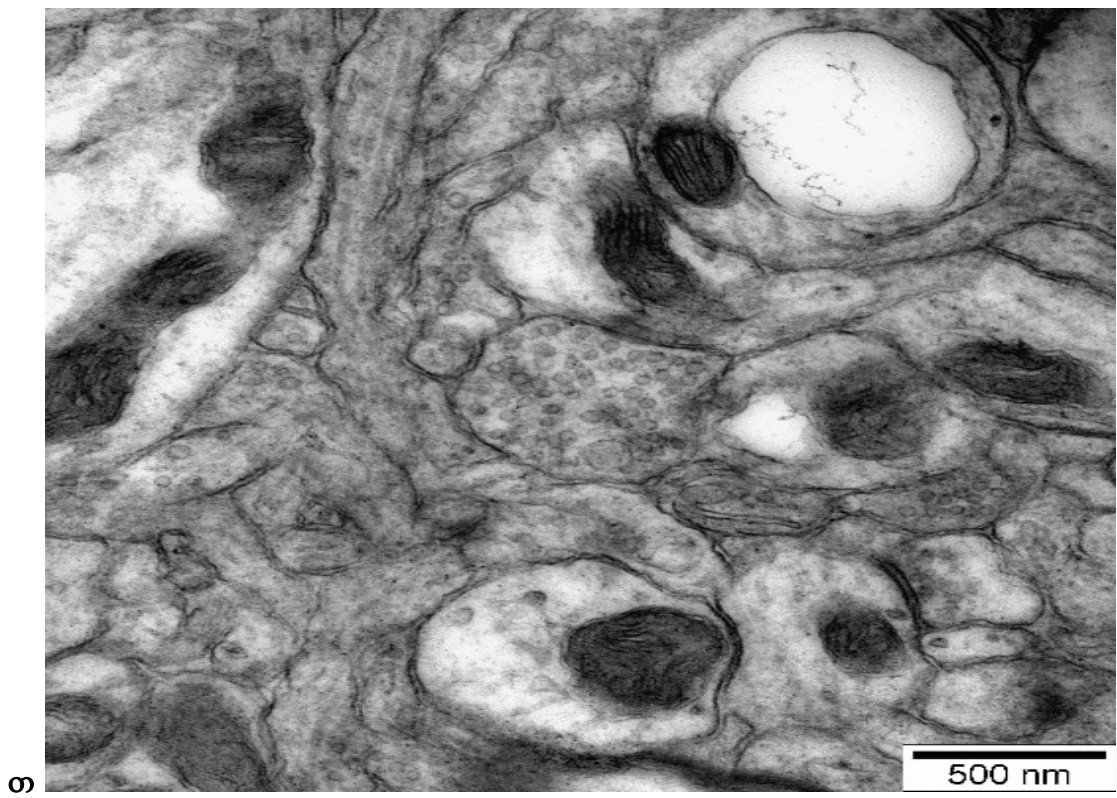
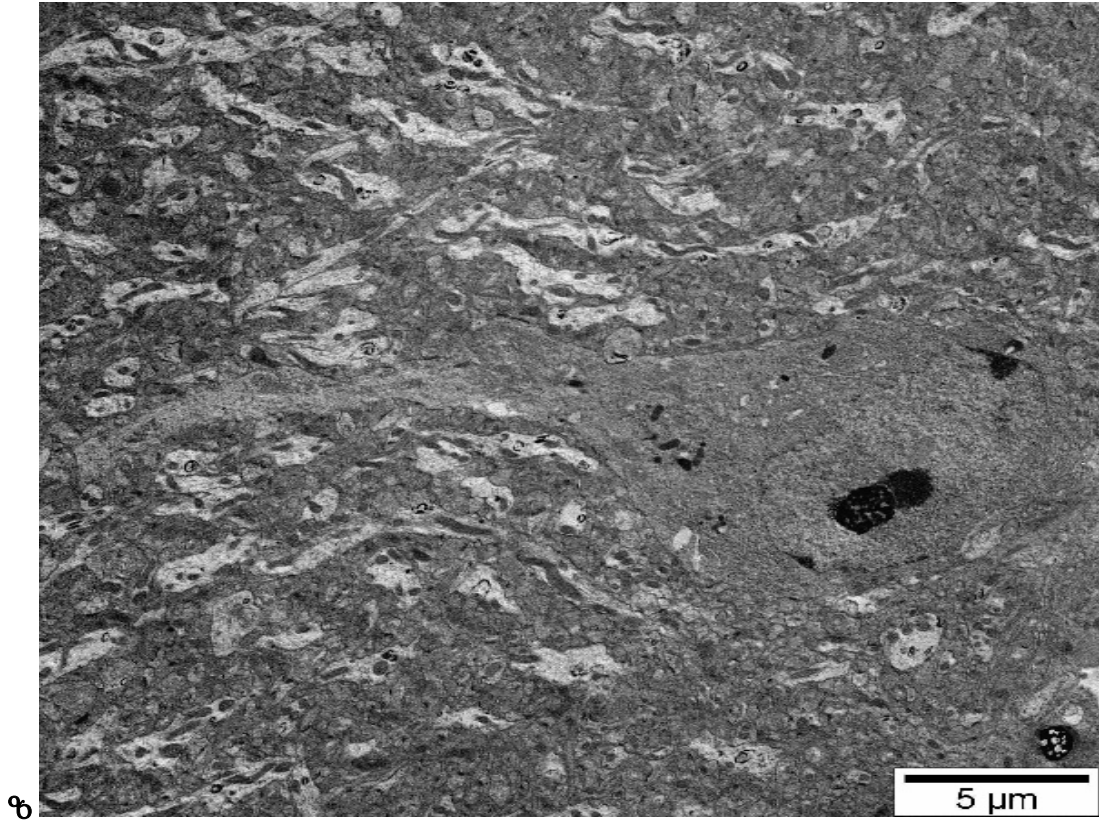




0



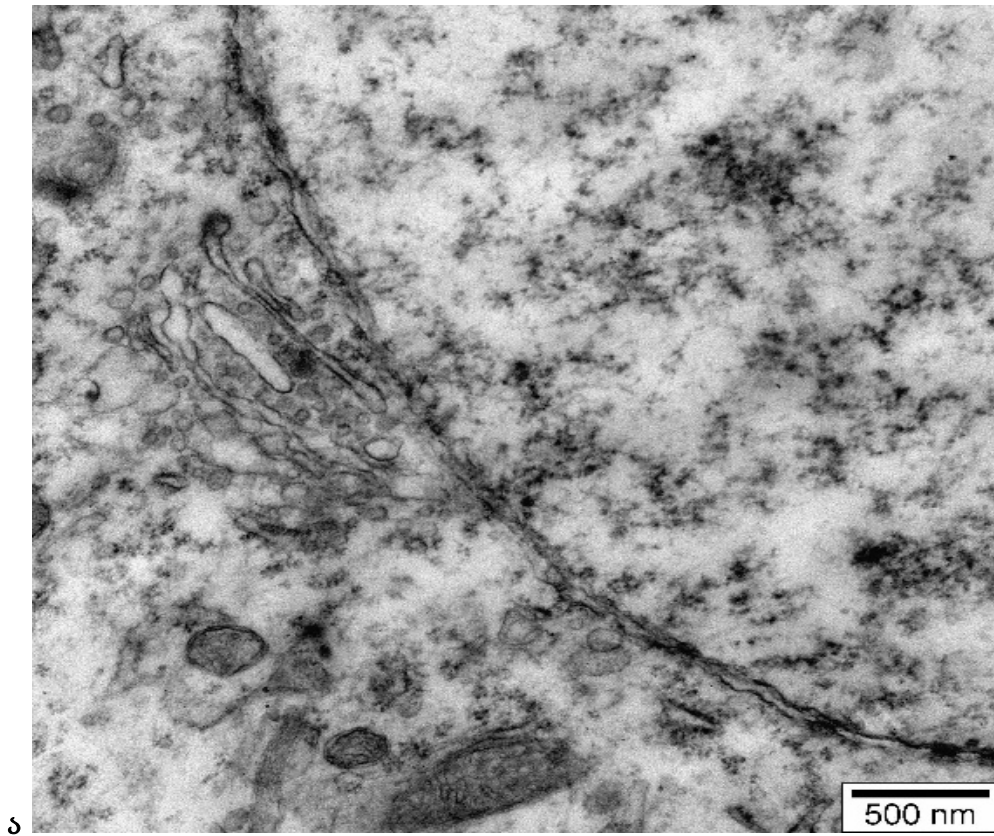
3

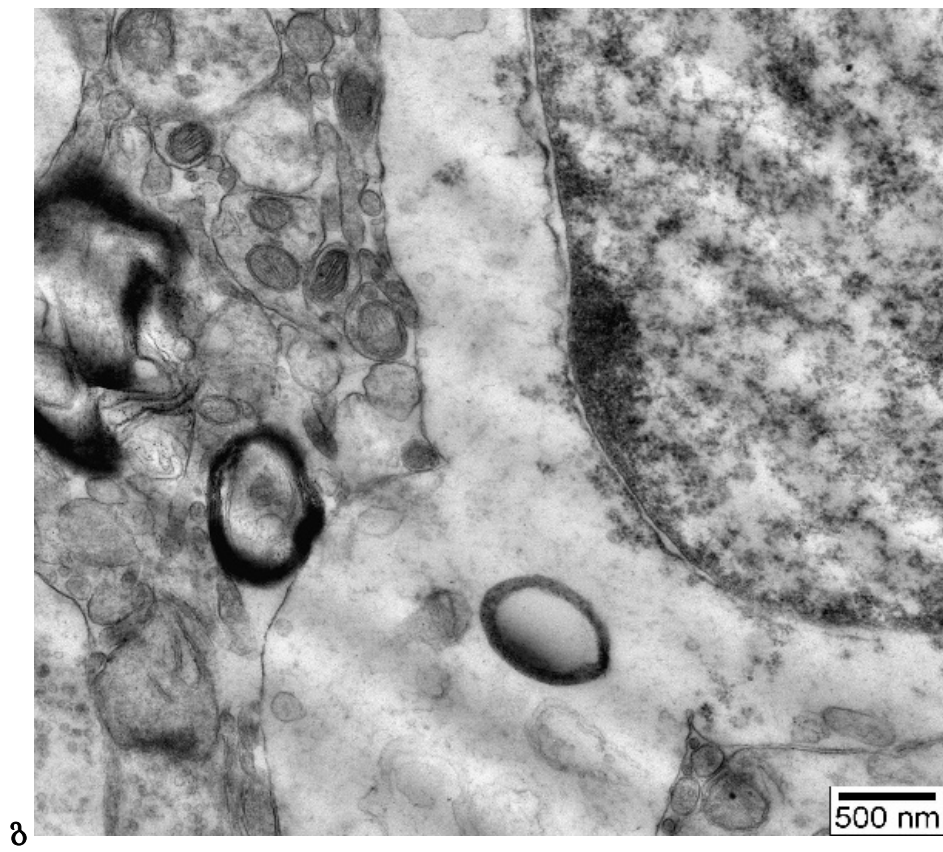
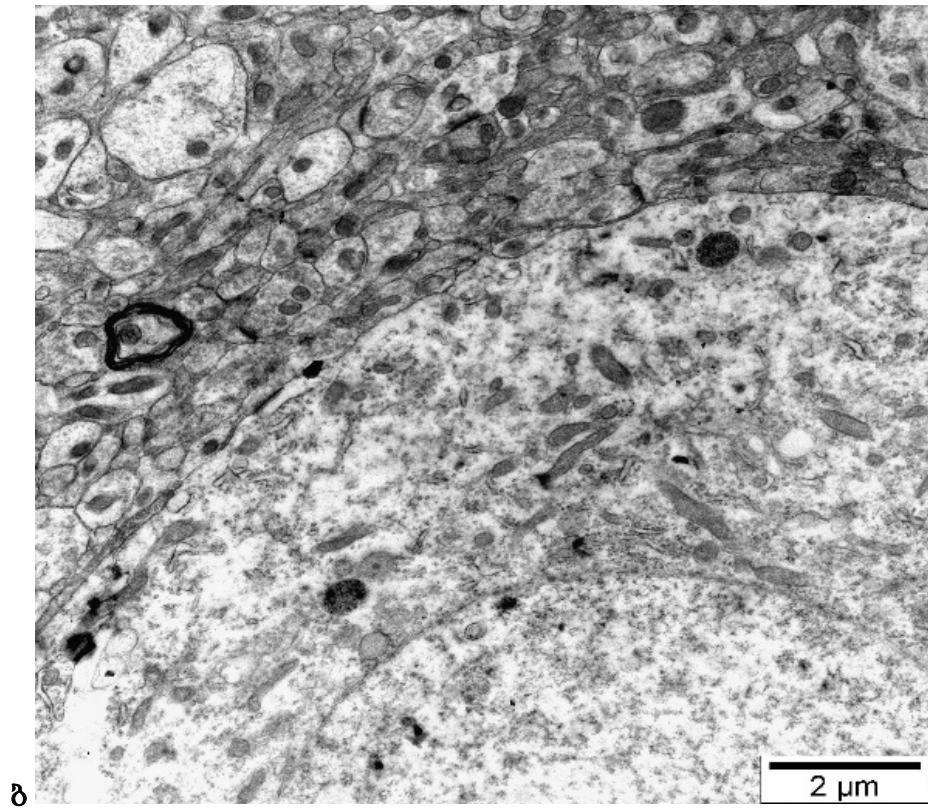


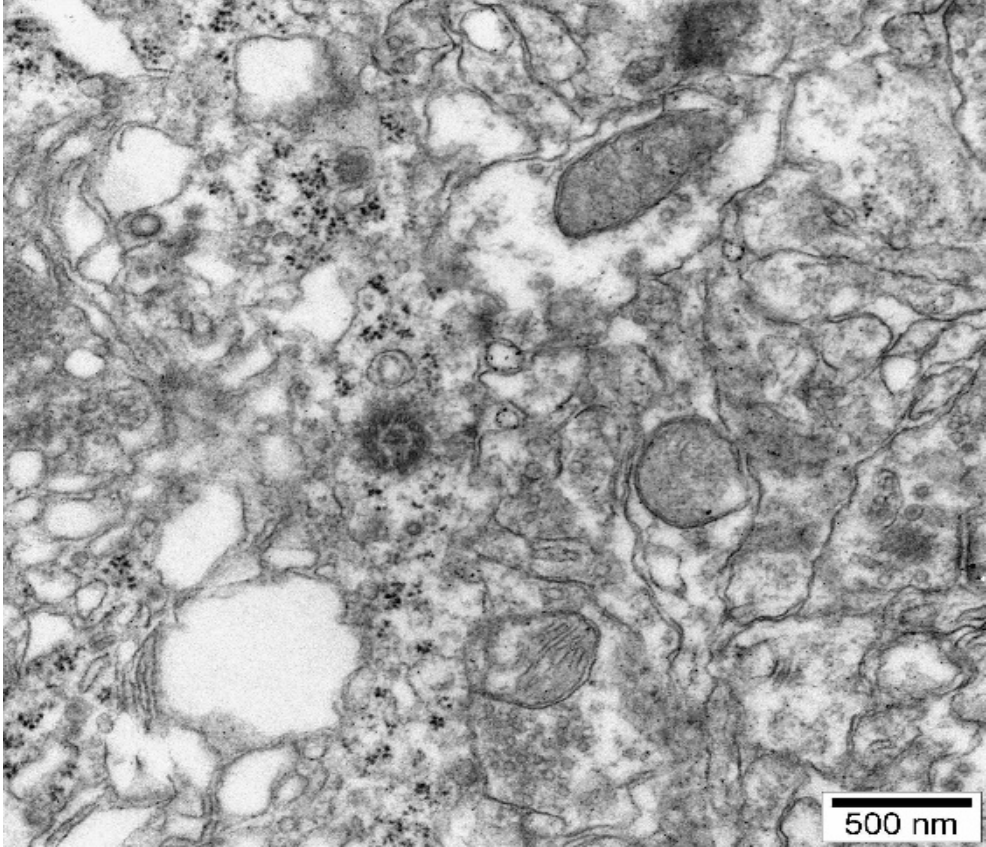
სურათი 17. ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მყისიერი ეფექტი.

ა. **ნეირონის ფრაგმენტი.** ციტოპლაზმაში, ქრომატოლიზის საწყისი ნიშნებით, გრანულარული ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის ზომიერად გაფართოებული ცისტერნები და მულტივეზიკულური სხეულებია. ერთ-ერთი მიტოქონდრიას გარეთა მემბრანა ნაწილობრივ დარღვეულია. **ბ. ნეირონის და ნეიროპილის ფრაგმენტი.** ნეირონის ციტოპლაზმაში მულტივეზიკულური და მკვეთრად ვაკუოლიზირებული ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის ცისტერნებია. ნეიროპილის მიტოქონდრიების აბსოლუტური უმრავლესობას გააჩნია ნორმალური აღნაგობა. **გ. ნეირონის და ნეიროპილის ფრაგმენტები.** ციტოპლაზმაში საწყისი ქრომატოლიზის ნიშნებია. მცირერიცხოვანი ორგანელები ზომიერად გაფართოებულია. ციტოპლაზმასა და ნეიროპილში მიტოქონდრიები ნორმალურია. **დ. ნეიროპილი და ნეირონის ფრაგმენტი.** ქრომატოლიზირებულ ციტოპლაზმაში გრანულარული ენდოპლაზმური ცისტერნები ზომიერად გაფართოებულია. ნეიროპილის ყველა მიტოქონდრია ნორმალურია. დენდრიტებში და პრესინაფსური ტერმინალებში მცირე ზომის ვაკუოლებია. ცენტრალურ დენდრიტში მულტივეზიკულური სხეულია. **ე. ნეიროპილი და ნეირონის ფრაგმენტი.** ქრომატოლიზირებულ ციტოპლაზმაში გრანულარული ენდოპლაზმური ბადის ზომიერად გაფართოებული ცისტერნები და მულტივეზიკულური სხეულია. ციტოპლაზმას და ნეიროპილის მიტოქონდრიების უმრავლესობას გააჩნია ნორმალური აღნაგობა. **ვ. ნეიროპილის და მკვეთრად ქრომატოლიზირებული (არარევერსირებადი) ნეირონის ფრაგმენტები.** გამჭვირვალე ციტოპლაზმაში მულტივეზიკულური სხეული და გადაგვარებული მიტოქონდრიაა. ნეიროპილში ყველა მიტოქონდრია ნორმალურია. ბირთვის გარეთა მემბრანა ლოკალურად დარღვეულია. **ზ. მაღალოსმიოფილური (მუქი) ნეირონი და ნეიროპილის ფრაგმენტი.** ზომიერად გაჯირჯვებული ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებით. ბირთვის

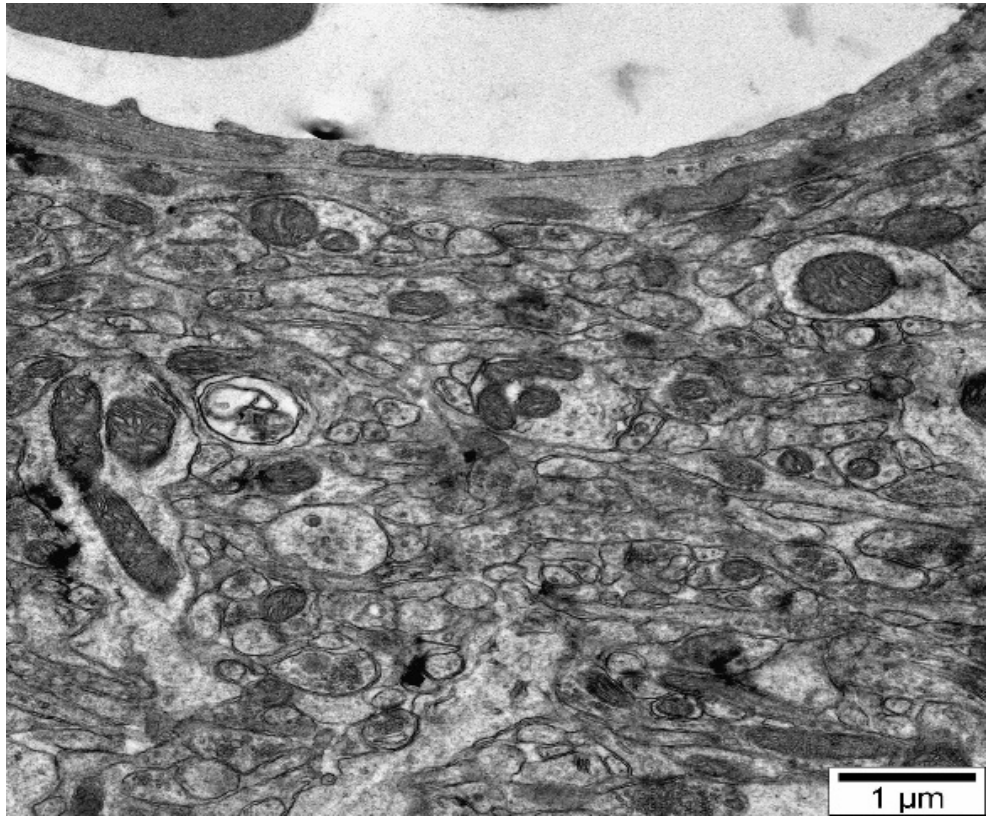
კონტურები შეცვლილია. ნეიროპილში ყველა მიტოქონდრია ნორმალურია. თ. ნეიროპილის ფრაგმენტი. მიტოქონდრიები და სინაფსური ტერმინალების ულტრასტრუქტურა ნორმალურია. ორ დენდრიტში სხვადასხვა ზომის ვაკუოლებია. ცხოველების რაოდენობა = 5/ჯგუფი.



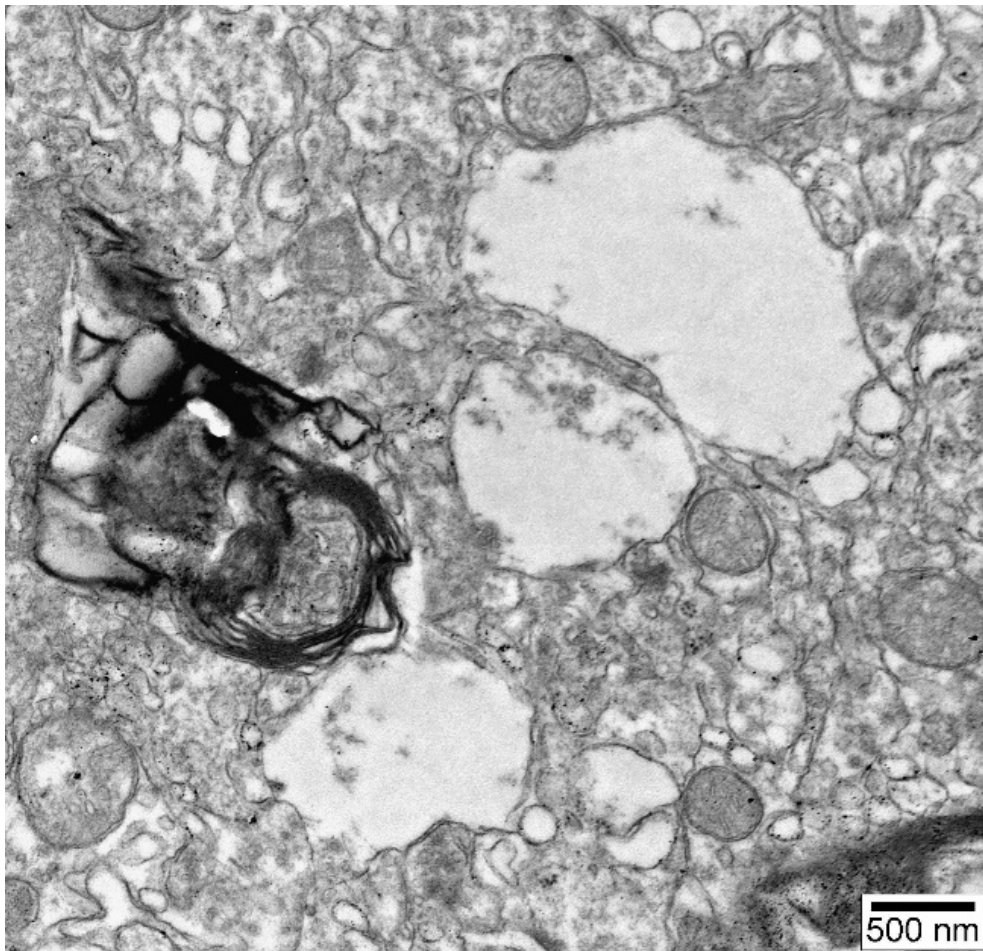




8



9



3

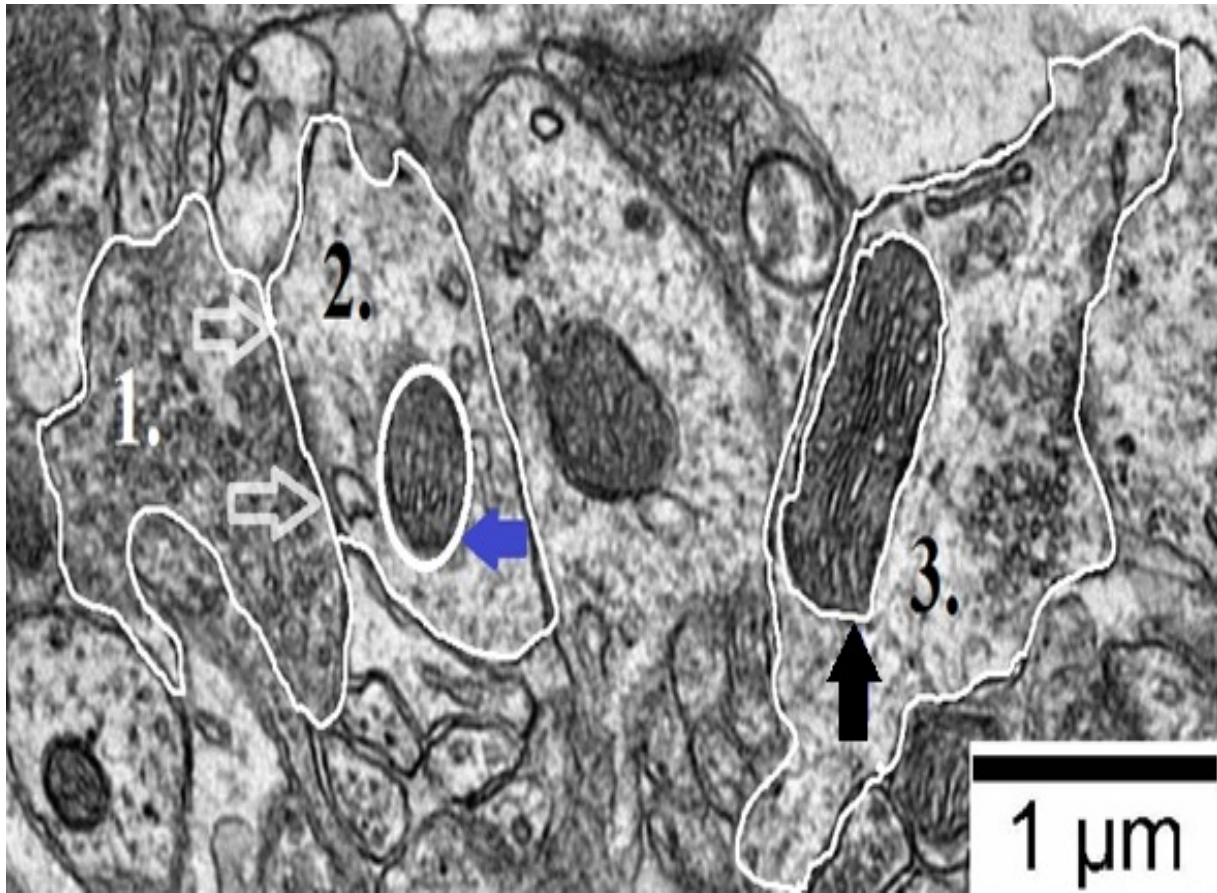
სურათი 18. ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურა. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შორეული ეფექტი.

ა. ნეირონის ფრაგმენტი ზომიერი ქრომატოლიზით. გრანულარული ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის ცისტერნები ზომიერად გაფართოებულია. მიტოქონდრიები ნორმალურია. ალინიშნება მცირე ზომის ვაკუოლები და მემბრანისმაგვარი ჩანართები. ბ. ნეირონის და ნეიროპილის ფრაგმენტები. ციტოპლაზმაში ზომიერი კეროვანი ქრომატოლიზია. ციტოპლაზმური ორგანელების და ნეიროპილის მიტოქონდრიების აბსოლუტურ უმრავლესობაში ულტრასტრუქტურა შენარჩუნებულია. ნეიროპილში მიელინიზირებული ბოჭკოს გარსი უმნიშვნელოვოდ დესტრუქტურირებულია. გ.

ნეირონის ფრაგმენტი ტოტალური ქრომატოლიზით (არარევერსირებადი პათოლოგია). ციტოპლაზმაში დიდი ზომის მიელინისმაგვარი ჩანართია (ციტოპლაზმას ლიპოპროტეინული კომპლექსის დაშლის ნიშანი) და მცირე ზომის მემბრანის ტიპის სტრუქტურებია. ნეიროპილის ყველა მიტოქონდრიას გააჩნია ნორმალური ულტრასტრუქტურა. ნეიროპილში მიელინის ბოჭკოს გარსი მნიშვნელოვნად დესტრუქტურირებულია. **დ. ნეირონის და ნეიროპილის ფრაგმენტები.** ციტოპლაზმური ორგანელების უმრავლესობა ვაკუოლიზირებული ან მნიშვნელოვნად დესტრუქტურირებულია. აღინიშნება მულტივეზიკულური სხეულები. მიტოქონდრიები მეტწილად ნორმალური ან ზომიერად დესტრუქტურირებულია. პრესინაფსური ტერმინალების ულტრასტრუქტურა შენარჩუნებულია, თუმცა აღინიშნება სინაფსური ტერმინალების ზომიერი პოლიმორფიზმი. რიბოსომები მრავალრიცხოვანია, რაც რეპარაციული პროცესების განვითარების შესაძლებლობაზე მიუთითებს. **ე. პერიკაპილარული სივრცის ახლომდებარე ნეიროპილის ფრაგმენტი.** სტრუქტურული ერთეულების აბსოლუტური უმრავლესობის აღნაგობა ნორმალურია. ერთ-ერთ დენდრიტში მიელინისმაგვარი დაოსმიოფილური ჩანართებია. **ვ. ნეიროპილის ფრაგმენტი მკვეთრად ვაკუოლიზირებული დენდრიტებით და გაჯირჯვებული ფართო პრესინაფსური ტერმინალით.** მიტოქონდრიების აბსოლუტური უმრავლესობა ნორმალურია, თუმცა სხვა ორგანელების ულტრასტრუქტურა მნიშვნელოვნად დარღვეულია. ნეიროპილში მულტივეზიკულური სხეულები, დიდი ზომის მიელინის ტიპის ჩანართი და ბოჭკო მიელინის გარსის მნიშვნელოვანი დესტრუქციით.

**3.3.2. ჰიპოკამპის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრია. საკონტროლო მასალა და მყისიერი და შორეული ეფექტები**





სურათი 19. ჰიპოკამპის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრიული ანალიზი. ახალგაზრდა ვირთაგვას ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეიროპილის ფრაგმენტი. 1, 3 - პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, 2 - პოსტინაფსური დანაყოფის ფართობი. პროფილი 1 - სინაფსის აქტიური ზონა (თეთრი ისრები); პროფილი 2 - პოსტინაფსური მიტოქონდრია (ლურჯი ისარი), პროფილი 3 - პრესინაფსური მიტოქონდრია (შავი ისარი).

### 3.3.2.1. პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა ( $\text{mcm}^2$ )

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, აღნიშნულ პარამეტრზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია ეფექტს არ ახდენს [ $F(2,73) = 4.65, p=0.12$ ]. Tukey's HSD ტესტის მიხედვით, საკონტროლო მასალასთან შედარებით, ფართობის ერთეულზე

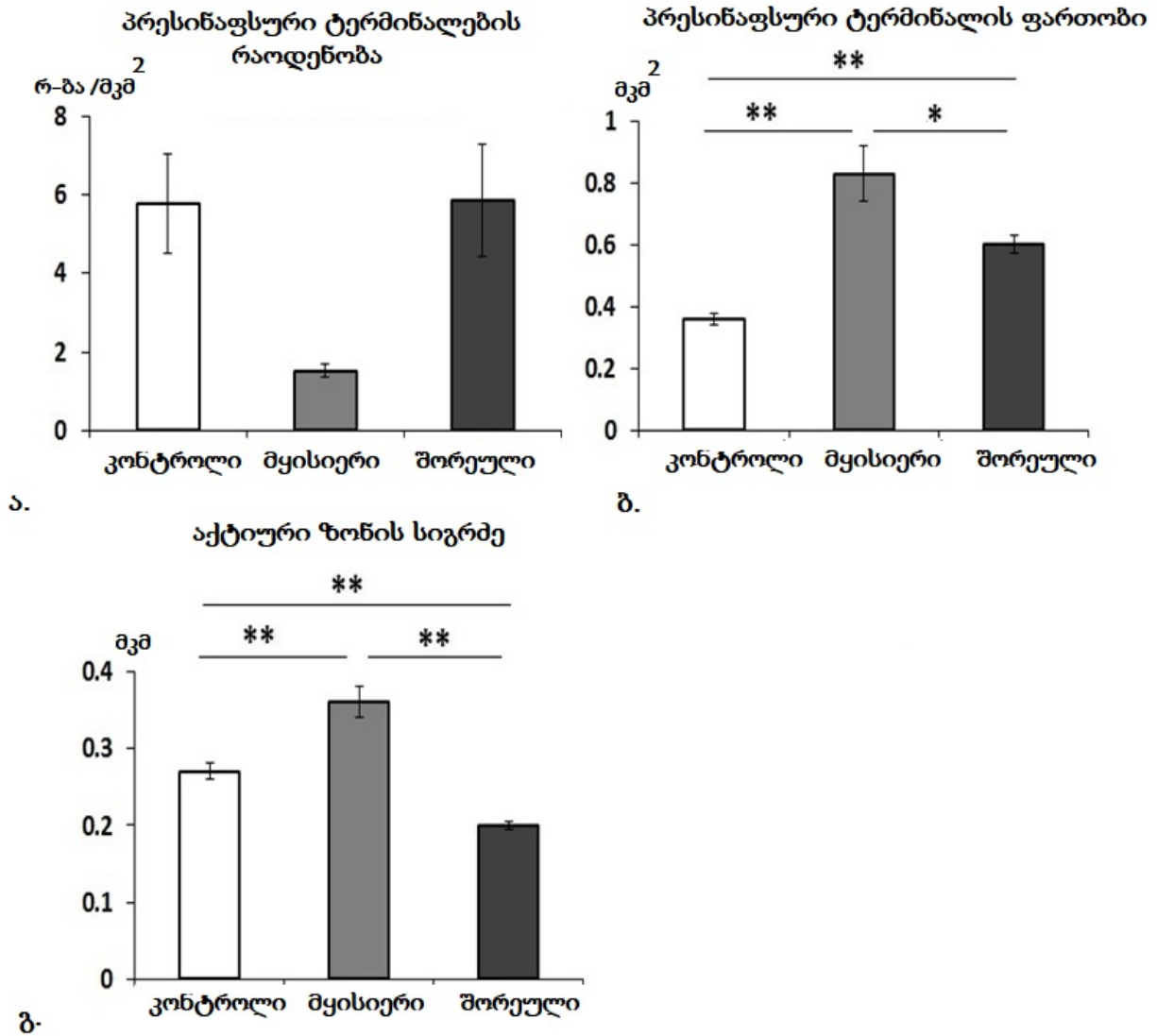
პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა სარწმუნოდ არ იცვლება ზემოქმედების შეწყვეტიდან, არც 24 საათის (კონტროლი:  $5.77 \pm 1.25$ , მყისიერი ეფექტი -  $1.51 \pm 0.0.16$ ,  $p > 0.05$ ) და არც 90 დღის შემდეგ (კონტროლი:  $5.77 \pm 1.25$ , შორეული ეფექტი -  $5.85 \pm 1.44$ ,  $P.0.05$ ) (სურათი 20 ა).

### 3.3.2.2. პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი.

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო ეფექტს ახდენს პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე [ $F(2,306) = 14.68$ ,  $p < 0.0001$ ]. Tukey's HSD ტესტის თანახმად, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით ( $0.356 \pm 0.024$ ), პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი სარწმუნოდ იზრდება, როგორც მყისიერი (კონტროლი -  $0.356 \pm 0.024$ , მყისიერი ეფექტი -  $0.832 \pm 0.09$ ,  $p < 0.01$ ), ასევე შორეული ეფექტის შემთხვევაში (კონტროლი -  $0.356 \pm 0.024$ , შორეული ეფექტი -  $0.609 \pm 0.04$ ),  $p < 0.01$ ). თავის მხრივ, მყისიერ ეფექტთან შედარებით, შორეული ეფექტის შემთხვევაში, აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ შემცირებულია (მყისიერი ეფექტი -  $0.832 \pm 0.09$ , შორეული ეფექტი -  $0.609 \pm 0.04$ ,  $p < 0.05$ ) (სურათი 20 ბ).

### 3.3.2.3. სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე.

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო ეფექტს ახდენს სინაფსების აქტიური ზონის სიგრძეზე [ $F(2, 323) = 48.56$ ,  $p < 0.0001$ ]. წყვილთაშორისმა შედარებამ გამოავლინა შემდეგი განსხვავება: კონტროლი vs. მყისიერი ეფექტი -  $0.270 \pm 0.012$  mcm vs.  $0.357 \pm 0.027$ ,  $p < 0.01$ ; კონტროლი vs. შორეული ეფექტი -  $0.270 \pm 0.012$  mcm vs.  $0.194 \pm 0.005$  mcm,  $p < 0.01$ ; მყისიერი ეფექტი vs. შორეული ეფექტი -  $0.357 \pm 0.027$  mcm vs.  $0.194 \pm 0.005$  mcm,  $p < 0.01$  (სურათი 20 გ).

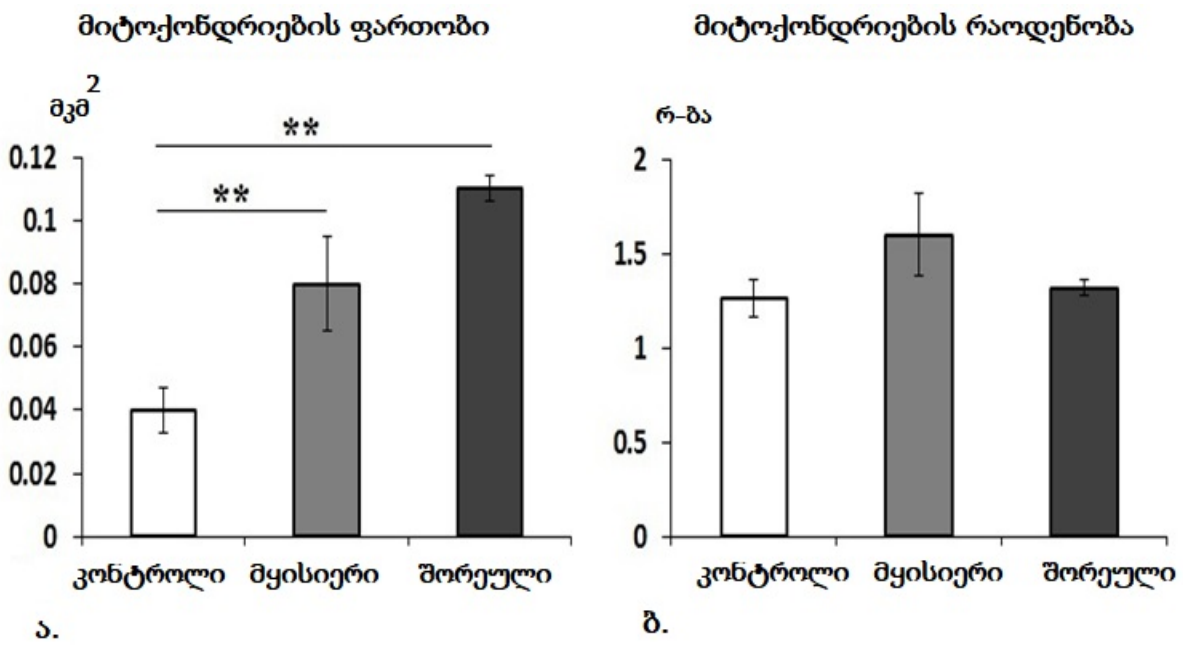


სურათი 20. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მეისიერი და შორეული ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის (ა) პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე, (ბ) პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე და (გ) სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები. ვერტიკალურ ღერძზე: ა - პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა ფართობის ერთეულზე (რ-ბა/მკმ<sup>2</sup>), ბ - პრესინაფსური პროფილის ფართობი (მკმ<sup>2</sup>), გ - აქტიური ზონის სიგრძე (მკმ), \* p<0.05, \*\* p<0.01. კონტროლი - საკონტროლო ცხოველები, მეისიერი - ტოლუოლის ქრონიკული

ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი, შორეული – ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი. ცხოველების რაოდენობა = 5/ჯგუფი.

**3.3.2.4. პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი.** ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო ეფექტს ახდენს პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობზე [F(2,329)=12.85, p<0.0001]. Tukey HSD ტესტმა შემდეგი სარწმუნო განსხვავებები გამოვლინდა: კონტროლი vs. მყისიერი ეფექტი: 0.041±0.007 vs. 0.087±0.016, p<0.01; კონტროლი vs. შორეული ეფექტი: 0.041±0.007 vs. 0.116±0.001, p<0.01; მყისიერი ეფექტი vs. შორეული ეფექტი - 0.087±0.016 vs. 0.116±0.001, p>0.05 (სურათი 21 ა).

**3.3.2.5. პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა.** ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მონაცემების მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობაზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენს [F(2,329)=2.23, p=0.109]. სარწმუნო ეფექტი არ აღინიშნა, ტოლუოლის ზემოქმედების შეწყვეტიდან არც 24 საათის, და არც 90 დღის შემდეგ (სურათი 21 ბ).



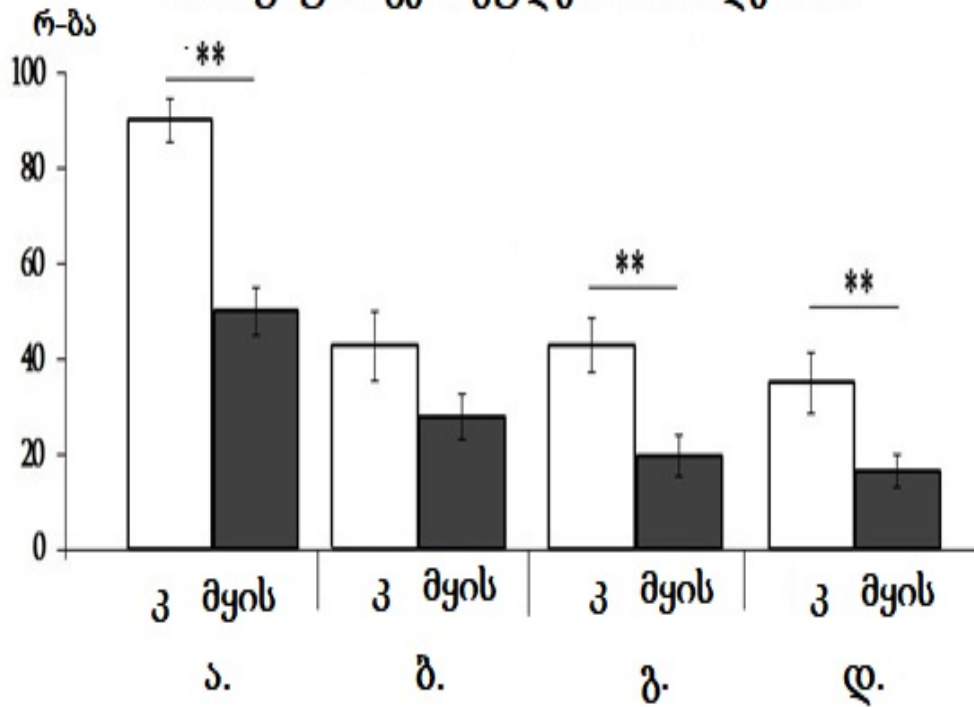
სურათი 21. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობასა და ფართობზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები. კონტროლი - საკონტროლო ცხოველები, მყისიერი - ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი, შორეული - ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი. ვერტიკალურ ღერძზე: ა - პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი (მკმ<sup>2</sup>), \*\*p<0.01. ბ - პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა. ცხოველების რაოდენობა = 5/ჯგუფი.

### 3.4.6. სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს თანახმად, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო ეფექტს ახდენს პრესინაფსური ტერმინალებში არსებული სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობაზე [F(1,203) = 17.93, p<0.001] და ვეზიკულების რიგ ავზებში არსებული ვეზიკულების რაოდენობაზე [F(1,84) = 25.57, p<0.0001].

კერძოდ: Tukey HSD ტესტის მიხედვით, კონტროლთან შედარებით, ზემოქმედების შეწყვეტიდან 24 საათის შემდეგ სარწმუნოდ შემცირდა სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა (კონტროლი - 90.17±4.5, მყისიერი ეფექტი - 50.08±4.89, p<0.01), რეციკლირებული ვეზიკულების რაოდენობა (კონტროლი - 44.35±3.30, მყისიერი ეფექტი - 20±2.57, p<0.01) და “დანარჩენი” (resting) ვეზიკულების რაოდენობა (კონტროლი - 36.4±3.01, მყისიერი ეფექტი - 14.74±1.62, p<0.01), ხოლო უშუალოდ პრესინაფსურ მემბრანასთან განლაგებულ ვეზიკულებზე ტოლუოლის ზემოქმედების ეფექტი არ გამოვლინდა (სურათი 22).

## სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა



სურათი 22. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მეისიერი ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველის სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობაზე. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები. კ - საკონტროლო ცხოველები, მეის - ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მეისიერი ეფექტი. ა - ვეზიკულების საერთო რაოდენობა; ბ - უშუალოდ პრესინაფსურ მემბრანასთან განლაგებული ვეზიკულების რაოდენობა, გ - რეციკლირებული ვეზიკულების რაოდენობა; დ - დანარჩენი ვეზიკულების რაოდენობა.  $**p < 0.01$ . ცხოველების რაოდენობა = 5/ჯგუფი.

## 4. მიღებული შედეგების განსჯა

ჩვენს მიერ ჩატარებული ქვევითი და ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის შედეგების თანახმად, 2000 კპმ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია

(1) მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებზე, კერძოდ - სივრცით მეხსიერებაზე და ამოცნობის მეხსიერებაზე. ასეთი ეფექტები ამოცანა- და ასაკდამოკიდებულია.

(2) მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ულტრასტრუქტურაზე. ორივე ეფექტი მეტწილად ზომიერია და მსგავსა, თუმცა რაოდენობრივი ალტერაციები შედარებით გამოხატული მყისიერი ეფექტის შემთხვევაშია.

(3) მყისიერ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული და აქსო-ხორკლოვანი სინაფსების რიგ პარამეტრებზე. კერძოდ, სარწმუნოდ შეიცვალა პრესინაფსური ტერმინალების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე და სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და მათი ფუნქციურად განსხვავებულ ავზებში გადანაწილება.

ქვევით აღნიშნული შედეგების განსჯაა მოცემული.

### 4.1. ტოლუოლის კონცენტრაცია

ლიტერატურის მიმოხილვაში მოყვანილი ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემების თანახმად, ტოლუოლის კონცენტრაცია, რომლის ზემოქმედებასაც ინდივიდი ან ექსპერიმენტული ცხოველი განიცდის, ეფექტების განვითარებაში განსაკუთრებით კრიტიკულია. მეტიც: როგორც აღინიშნა, რიგი კვლევების თანახმად, ტოლუოლის ეფექტები გაცილებით უფრო დამოკიდებულია ტოლუოლის კონცენტრაციაზე, ვიდრე ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე: მნიშვნელოვანი

დარღვევები შეიძლება განვითარდნენ ისეთ ინდივიდებშიც კი, რომლებიც ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციის ერთჯერადი ზემოქმედების ქვეშ მათგან უნებურად მოხდნენ (ოკუპაციური მოწამვლა) (Cattaneo et al., 2010; Perez-Rial et al., 2009). თუმცა, შესუნთქული ტოლუოლის მიმართ სხვადასხვა ინდივიდებს განსხვავებული სენსიტურობა აქვთ. კერძოდ, უდავოა, რომ განსაკუთრებით გამოხატული პათოლოგიები უვითარდებათ ტოლუოლის ქრონიკულ ადიქტებს, რომლებიც ეიფორიის მისაღწევად ყოველდღიურად ტოლუოლის 5000-12,000 კპმ-ის კონცენტრაციას საჭიროებენ (Filey et al., 2004). მაგრამ „არაქრონიკული ინდივიდები“, რომლებიც იგივე მიზნით წებოს ორთქლს დროგამოშვებით ყნოსავენ, ხშირად ტოლუოლის გაცილებით მცირე კონცენტრაციებს - 800-1200 კპმ-ს საჭიროებენ. თუმცა ასეთი „მცირე“ კონცენტრაციების შემთხვევებშიც ინდივიდებს შესაძლებელია განუვითარდეს სმენის და ფერადი მხედველობის დეფექტები, კოგნიტური დისფუნქციები, ნერვ-კუნთოვანი დარღვევები ან ნეიროტოქსიური სიმპტომებიც კი.

ჩვენს კვლევაში ტოლუოლის კონცენტრაცია 2000 კპმ-ს შეადგენდა. ასეთი კონცენტრაცია შესაძლებელია განხილული იქნეს, როგორც საშუალო. ამასთანავე, კლინიკური თვალსაზრისით, ის ახლოა ტოლუოლის იმ დოზასთან, რომელიც ადამიანებში ეიფორიას იწვევს (Kim et al., 2020). აღსანიშნავია, რომ აშშ-ს ოკუპაციური უსაფრთხოების და ჯანმრთელობის ადმინისტრაცია ტოლუოლის ასეთ კონცენტრაციას განიხილავს, როგორც სიცოცხლისა და ჯანმრთელობისთვის საშიშს. ცნობილია, რომ ის იწვევს რიგი ნეიროტრანსმიტერების ალტერაციებს (მაგალითად, საფეხურებრივად მცირდება აცეტილქოლინი და იზრდება გამა-ამინო-ერბოს მჟავა) (Bale et al., 2005, 2007), კოგნიტურ დისფუნქციებს (მაგალითად, ცვლილებებს „escape-avoidance“ ქცევაში) (Benignuset al., 2007), გლუკოზას მეტაბოლიზმის და გენური ექსპრესიის ცვლილებებს (Apawu et al., 2020; Shiffer et al., 2006). აღნიშნული დოზის ქრონიკული ზემოქმედებით გამოწვეული ქცევითი და სტრუქტურული ეფექტები ჩვენი ჯგუფის მიერ, სხვადასხვა ასაკის ვისტარის ხაზის ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლევებშიც არის აღწერილი. კერძოდ, გამოვლინდა დასწავლის (მრავალხიდიანი



ლაბირინთის ტესტი) და ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ციტოარქიტექტონიკის ასაკდამოკიდებული ცვლილებები (Bikashvili et al., 2012; Zhvania et al., 2012).

წარმოდგენილი მონაცემები, არიან რა თანხვედრაში ჩვენი ჯგუფის მიერ ადრე მიღებულ შედეგებთან, მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის აღნიშნული (ზომიერი) კონცენტრაციის ქრონიკული ზემოქმედება ასაკ-დამოკიდებულ მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ვირთაგვების კოგნიტურ სფეროზე (ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები) და კოგნიტურ პროცესებსა და ადიქციაში ჩართული ერთ-ერთი მთავარი ლიმბური წარმონაქმნის - ჰიპოკამპის ნატიფ აღნაგობაზე (ახალგაზრდა ცხოველები). ის ფაქტი, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების კოგნიტური ეფექტები ასაკდამოკიდებულია, კიდევ ერთი დასტურია იმისა, რომ ქრონიკული ტოლუოლით გამოწვეული უარყოფითი შედეგების აღმოფხვრაზე მიმართული ინტერვენციული მცდელობების გამოყენებისას, ასაკის ფაქტორის გათვალისწინება აუცილებელია. გარდა ამისა, ვიღებთ რა მხედველობაში იმ ფაქტს, რომ ჰიპოკამპი არ არის ერთადერთი მნემონიკური სტრუქტურა, რომელიც ადიქციის პროცესებში მონაწილეობს, საჭიროდ მიგვაჩნია, ტოლუოლის ზომიერი კონცენტრაციების ზემოქმედების პირობებში მეხსიერებასა და ადიქციაში ჩართული თავის ტვინის სხვა უბნების მიკრო-/ულტრასტრუქტურის გაშუქება.

#### 4.2. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება კოგნიტურ ფუნქციებზე

როგორც აღინიშნა, ჩვენს კვლევაში კოგნიტური ფუნქციების შესასწავლად ქცევის ორი ტესტი - ღია ველში ახალი ობიექტის ამოცნობის და მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების აღწერის მიდგომები გამოვიყენეთ. გარდა იმისა, რომ ორივე ტესტის ეფექტები ასაკდამოკიდებული აღმოჩნდა, გამოვლინდა, რომ 2000 კპმ ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია ორ აღნიშნულ კოგნიტურ პროცესზე განსხვავებულად მოქმედებს. ასეთი სელექციის მიზეზი, პირველ რიგში, ცალკეულ კოგნიტურ პროცესში თავის ტვინის განსხვავებული სტრუქტურების ჩართულობას

უნდა უკავშირდებოდეს *(განხილულია ქვევით)*. ეს ფაქტი კი მიუთითებს, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ტოლუოლის ეფექტების შეფასებისას, ცალკეულ კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული თავის ტვინის უბნებში განვითარებული პასუხების გაშუქება.

#### 4.2.1. სივრცითი მეხსიერების შეფასება მორისის ავზის ტესტით

მონაცემებიდან გამოვლინდა, რომ სივრცით მეხსიერებაზე აღნიშნული ზემოქმედების ეფექტები განსხვავებულია, არა მარტო ცხოველების ასაკზე, არამედ ამოცანის ტიპზე დამოკიდებულებით (ინფორმაციის შექმნა, ინფორმაციის „ამოღება“) *(ყველა შემთხვევაში მეხსიერების შეფასება სამიზნე და საწინააღმდეგო კვადრატებში გატარებული დროის და გავლილი დისტანციის მონაცემებს ეფუძნებოდა)*. კერძოდ:

ხანმოკლე მეხსიერებაზე ტოლუოლის მყისიერი და შორეული ეფექტები, პირველ რიგში, ახალგაზრდა ცხოველებში აღინიშნა (საკონტროლო თანატოლებთან შედარებით, ბაქანის საპოვნელად ისინი მეტ დროს საჭიროებდნენ და გრძელი დისტანციას გადიოდნენ), ხანგრძლივ მეხსიერებაზე კი, ტოლუოლის ამოცანა-სპეციფიური ეფექტები ზრდასრულ ვირთაგვებში იყო. ასეთი „ამოცანა-სპეციფიურობის“ მიზეზის გარკვევა დამატებით კვლევებს მოითხოვს (სავარაუდოდ, მოლეკულურ-ბიოლოგიურს). თუმცა, ამ ეტაპზე უკვე შესაძლებელია ითქვას, რომ სხვადასხვა ამოცანების შესრულებისას გამოვლენილი განსხვავებების მიუხედავად, აღნიშნული ზემოქმედება ორივე ასაკის ცხოველების სივრცით მეხსიერებაზე მინიმალურ ეფექტს ავლენს: საბოლოო ჯამში ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგვები სწავლობენ ბაქანის ადგილსამყოფელს და ამ ინფორმაციას იმახსოვრებენ.

#### 4.2.2. ამოცნობის მეხსიერების შეფასება ღია ველში

ჩვენს მიერ გამოყენებული ღია ველის ტესტი, საგნის ამოცნობის მეხსიერების შეფასების გარდა, გარემოსადმი ჰაბიტუაციის და ლოკომოტორული აქტივობის შეფასებაა შესაძლებელი. მონაცემები კიდევ ერთი დასტურია იმისა, რომ 2000 კპმ ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია კოგნიტურ ფუნქციებზე ნეგატიურ გავლენას ახდენს. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ სივრცით ცვლილებებზე და ახალი ობიექტის წარდგენაზე საპასუხოდ, ზრდასრულ ცხოველებში ხანგრძლივი ნეგატიური ცვლილებები ვითარდება (ვლინდებიან შორეული ეფექტის შემთხვევაშიც), ახალგაზრდა ცხოველებში კი, ასეთი გადახრები მეტწილად მყისიერი ეფექტის შემთხვევაშია, ხოლო ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის დროს, დარღვევების ნაწილობრივი აღდგენა ხდება. აღსანიშნავია ისიც, რომ ისეთი პარამეტრები, როგორცაა გარემოსთან ჰაბიტუაცია, ინდექსი, ობიექტის კვლევის ხანგრძლივობა და პასუხი ახალი საგნის წარდგენაზე, ზრდასრულ ცხოველებში, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, გაცილებით უფრო შეცვლილია.

აღსანიშნავია, რომ ჩვენი ჯგუფის ადრეულ კვლევებში, ტოლუოლის ზემოქმედების იგივე მოდელის გამოყენებისას, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში ცვლილებების განვითარების გარკვეულწილად მსგავსი ტენდენცია გამოიკვეთა (Bikashvili et al., 2012; Zhvania et al., 2012). კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველებში დასწავლის და ჰიპოკამპის ციტოარქიტექტონიკის ალტერაციები შედარებით გამოხატული მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში იყო, ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაში კი, ალტერაციები არ პროგრესირებდნენ ან თითქმის ნორმას უბრუნდებოდნენ. ამის საპირისპიროდ, ზრდასრულ ცხოველებში ქცევითი და მორფოლოგიური ცვლილებების განვითარება ხანგრძლივი აბსტინენციის პირობებშიც გრძელდებოდა.

თუმცა საპირისპირო სურათია ლოკომოტორული აქტივობის მიმართებაში, როდესაც განსაკუთრებით გამოხატული დარღვევები ახალგაზრდა ცხოველებში, შორეული ეფექტის შემთხვევაში იყო. ამგვარად, მართალია, ჩვენ არ გამოვრიცხავთ

ლოკომოტორულ აქტივობას, საგნის ამოცნობას ან სხვა კოგნიტურ ფუნქციებს შორის პოტენციური კავშირის არსებობას, მაგრამ ჩვენი მონაცემები ამას არ ადასტურებენ (ახალგაზრდა ცხოველებში ობიექტის კვლევის ცვლილებები მეტწილად მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში იყო, ლოკომოტორული აქტივობის ცვლილებები კი, შორეული ეფექტის დროს). ამასთან დაკავშირებით, განსაკუთრებით საინტერესოდ მიგვაჩნია ერთი ტიპის ქცევის (მაგალითად, ლოკომოტორული აქტივობის) მეორე ტიპის ქცევაზე (მაგალითად, კვლევით აქტივობაზე) პოტენციური გავლენის შესწავლა.

საბოლოო ჯამში, ჩვენი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის ზომიერი კონცენტრაციის ქრონიკულ ზემოქმედებას ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში სხვადასხვა ხანგრძლივობის და ხარისხის კოგნიტური და სხვა ქცევითი ცვლილებების გამოწვევა შეუძლია. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ ზრდასრულ ცხოველებში ალტერაციების დიდი ნაწილი ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაშიც გრძელდება, რაც ახალგაზრდა ცხოველებში შედარებით იშვიათია (*შესაძლო მიზეზები განხილულია თავში: 4.3*). ასეთი მონაცემები კი, კიდევ ერთი დასტურია იმისა, რომ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედებით გამოწვეული უარყოფითი შედეგების აღმოსაფხვრელად მკურნალობის დიფერენცირებული სტრატეგიებია საჭირო.

სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში ქცევის განსხვავებული ცვლილებები (მაგალითად, სენსიტიზაციის განვითარება ლოკომოციის მასტიმულიზირებელ სტიმულზე საპასუხოდ, რისკთან დაკავშირებული ან კვლევითი აქტივობების ალტერაციები) და ბიოქიმიური მოდიფიკაციები სხვა ადიქციური ნივთიერებების, მათ შორის, ამფეტამინის, კოკაინის და მეთილფენიდატის ზემოქმედების შემთხვევებშიც ვლინდება (Bergstrom et al., 2008; Brandon et al., 2003; Laviola et al., 1995). ტოლუოლის ასაკ-დამოკიდებული ცვლილებები კი, მხოლოდ ერთეულ კვლევებშია აღწერილი (Batis et al., 2010; Bowen et al., 2018). მაგალითად, ახალგაზრდა ვირთაგვები, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ტოლუოლის საწყისი ზემოქმედების მიმართ ნაკლებ სენსიტიურობას, ხოლო განმეორებითი

ზემოქმედებისას, ნაკლებ სენსიტიზაციას ავლენენ (Bowen et al., 2007; Ennaceur and Delacour, 1988). ამასთანავე, ტოლუოლის ოკუპაციური დოზის გამოყენებისას, ობიექტის ამოცნობის მეხსიერება უფრო ზრდასრულ ცხოველებში ირღვევა (Hsieh et al., 2020; Win-Shwe and Fujimaki, 2012).

### 4.3. ასაკი და ტოლუოლის ზემოქმედება

ასაკთან დაკავშირებული პასუხების დიქტომიის ასახსნელად სხვადასხვა მოსაზრებების მოყვანაა შესაძლებელი, თუმცა ყველა შემთხვევაში მთავარი ფაქტორი ახალგაზრდა და ზრდასრული ორგანიზმების თავის ტვინის განვითარების განსხვავებული პროფილებია. კერძოდ, ცნობილია, რომ ახალგაზრდა ორგანიზმის თავის ტვინი ჯერ კიდევ განვითარებადია, რაც ნეირონების შემდგომ „გასხვლას“ და ნეირონული წრეების - რეცეპტორული სისტემების ჩათვლით - ალტერაციებს გულისხმობს. გაცილებით გამოხატულია ნეიროგენეზიც. ამგვარად, ახალგაზრდა ორგანიზმის თავის ტვინი ზრდასრული ორგანიზმის მომწიფებულ ტვინთან შედარებით, გაცილებით ლაბილურია. ამიტომ ზემოქმედებებზე ის მეტწილად, უფრო მარტივად რეაგირებს და ალტერაციებიც ხშირად ზომიერია (Del Maschio et al., 2018; Larsen and Luna, 2018; Martinez-Morga and Martinez, 2017). ტოლუოლთან მიმართებაში, აღსანიშნავია მისი სპეციფიური ურთიერთქმედება რიგ რეცეპტორებთან, მათ შორის, დოფამინის, GABAA და N-მეთილ-D-ასპარტატთან (NMDA) - გლუტამატის იონოტროპულ რეცეპტორებთან, რომლებიც ახალგაზრდა და ზრდასრულ თავის ტვინში განსხვავებულად არიან წარმოდგენილი (Bale et al., 2005; Cruz et al., 2020; Peters and Naneix, 2022). იგივე შესაძლებელია ითქვას იმ პეპტიდებზეც, რომლებზეც ინჰალანტები უშუალოდ მოქმედებენ (Drastikova et al., 2021; Reynolds et al., 2021; Bassetti, 2022; Sato et al., 2022). უმნიშვნელოვანესია ასევე ასაკთან დაკავშირებული განსხვავებებები ტოლუოლის მეტაბოლიზმსა და ფარმაკოკინეტიკაში. კერძოდ, ახალგაზრდა ცხოველებში, ზრდასრულ ვირთაგვებთან

შედარებით, გაცილებით მაღალია ტოლუოლის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებლები ჰეპატური ენზიმების დონე. შესაბამისად, აღნიშნული პროცესები სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში განსხვავებული უნდა იყოს (Nakajima et al., 1994; Sanchez-Serrano et al., 2011). აღსანიშნავია განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების აქსონების მიელინიზაციის დონეშიც, მითუმეტეს თუ გავითვალისწინებთ, რომ ტოლუოლი განსაკუთრებულ ზემოქმედებას ლიპიდებზე, მათ შორის, მიელინზე ახდენს. ცნობილია, რომ მიელინიზაციის დონე სინაფსურ პლასტიურობასთან და თავის ტვინის მომწიფებასთან უშუალო კავშირშია (Arain et al., 2013; Fields, 2005; Miller et al., 2012; Xin and Chan, 2020). მიელინიზაცია კი, განსაკუთრებით გამოხატული ახალგაზრდა ტვინშია, რაც მნიშვნელოვნად ხელს უნდა უწყობდეს მის მაღალ ნეიროპლასტიურობას (Arain et al., 2013; Fields, 2005; Miller et al., 2012; Xin and Chan, 2020). თავის მხრივ, მაღალმა ნეიროპლასტიურობამ ახალგაზრდა ცხოველებში ტოლუოლის რიგი ხანგრძლივი ეფექტების განვითარების პრევენცია შეიძლება გამოიწვიოს.

თუმცა ახალგაზრდა თავის ტვინის ნეიროპლასტიურობასთან დაკავშირებით, გასათვალისწინებელია შემდეგი მოსაზრებაც: ზოგიერთ ონტოგენეზურ პროცესებზე ადიქციაში ჩართული დოფამინური და ენდოკანაბინოიდური სისტემები ფართო ეფექტებს ახდენენ (Manzanares et al., 2018; Peters and Naneix, 2022). საინტერესოა, თუ როგორ ურთიერთობენ აღნიშნული სისტემები გაემ- და გლუტამატის ნეირონებთან, როგორ იცვლება ეს ურთიერთობა ადიქციურ ნივთიერებებზე საპასუხოდ და რამდენად განაპირობებს ასეთი ურთიერთობა ზრდასრულობაში, ადიქციასთან დაკავშირებულ ხანგრძლივ ნეირობიოლოგიურ და ქცევით ცვლილებებს.

და ბოლოს: ტოლუოლის ზემოქმედებაზე სხვადასხვა ასაკის ცხოველების დიფერენცირებული პასუხები შესაძლებელია ასევე უკავშირდებოდეს ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგვების განსხვავებულ რეაქციას ტოლუოლის მოხსნაზე, რაც ზემოქმედების დასრულებიდან უკვე 24 საათის შემდეგ გამოვლინდა. ყურადსაღებია

ასევე ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ცხოველების ასაკი და წონა, რომელთა ცვლილებები სრული ექსპერიმენტის განმავლობაში მუდმივად მიმდინარეობს (Callan et al., 2016), აღნიშნული საკითხი სპეციალურ, ფართო კვლევას მოითხოვს.

#### 4.4. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და მეხსიერების სისტემები

კარგად ცნობილია თავის ტვინში მეხსიერების სხვადასხვა სისტემების არსებობა, რომლებიც ადიქციასთან დაკავშირებულ პროცესებში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ (White, 1996; White and McDonald 2002; Squire, 2004; White et al., 2013). ასეთი სისტემების ყოველი სტრუქტურული რგოლი, მათ შორის, ჰიპოკამპი, ამიგდალა და დორსალური სტრიტუმი, სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებების მიღებასთან დაკავშირებული მეხსიერების უნიკალურ კომპონენტებს კოდირებენ, ამგვარად, ადიქციასთან დაკავშირებულ პროცესებში ყოველი ასეთი რგოლი მისთვის განკუთვნილ როლს ასრულებს (David et al., 2018; Goodman and Packard, 2016; Shifano et al., 2022; Vergero-Garcia et al., 2019). ამასთანავე, გარკვეულ ადიქციურ ნივთიერებას მეხსიერების რამოდენიმე სისტემის კომპონენტების მოდულირება შეუძლია.

ჩვენს მიერ შესწავლილი ჰიპოკამპი უმნიშვნელოვანესია კოგნიტური/სივრცითი მეხსიერების ფორმირებაში. რაც შეეხება ადიქციას, ჰიპოკამპი უმნიშვნელოვანესია იმ ექსპლიციტური ცოდნის კოდირებაში, რომელიც სიგნალსა და მოვლენას შორის ურთიერთკავშირს ასახავს. ამასთანავე, ჰიპოკამპი უშუალოდ ქცევით რეაქციებს არ კოდირებს. უფრო სწორი იქნება ითქვას, რომ ჰიპოკამპის მიერ შეძენილი ინფორმაცია შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს ისეთი ქცევის გენერირებისთვის, რომელიც ადიქციურ ნივთიერებაზე პასუხის განსამტკიცებლად არის აუცილებელი. თავის მხრივ, დორსალური სტრიატუმის მიერ კოდირდება ასოციაცია წამლის მიღებასთან დაკავშირებულ სტიმულსა და ქცევით პასუხებს შორის. ამგვარად, ადიქციური ნივთიერების მიღებასთან ასოცირებული სიგნალის წარდგენამ შესაძლებელია ისეთი ქცევითი რეაქციის ავტომატური აქტივაცია,

რომელიც ხელს შეუწყობს ასეთი ნივთიერების შემდგომ მიღებას (მაგალითად, ექსპერიმენტულ ცხოველებში სათანადო პედალის/ბერკეტის დაჭერა). რაც შეეხება ამიგდალას, ის კოდირებს პავლოვის ე.წ. „ასოციაციურ დამოკიდებულებას“, რომელიც განაპირობებს ასოციაციას ნეიტრალურ სიგნალსა და ადიქციური ნივთიერების მიღებასთან დაკავშირებულ „ჯილდოს“ შორის. ასეთი „ასოციაციის“ გამო, ცხოველი შემდგომში განმაპირობებელ სტიმულზე რეაგირებს ისე, როგორც თავდაპირველად, ნარკოტიკულ საშუალებაზე. ამგვარად, ასეთი სტიმულით აქტივირდება შესაბამისი ემოციური პასუხები, შიდა აფექტური მდგომარეობის ჩათვლით, და შესაბამისი ქცევა.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული გაშუქებისთვის არ არის საკმარისი დაჯილდოების მეზოკორტიკოლიმბური წრის კომპონენტების შესწავლა: უმნიშვნელოვანესია ასევე იმ სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების ცოდნა, რომელსაც ტოლუოლის ზემოქმედება თავის ტვინის მეხსიერების სისტემების კომპონენტებში იწვევს.

#### **4.5. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და ჰიპოკამპის CA1 ველი**

ვინაიდან ჰიპოკამპი კოგნიტურ ფუნქციებსა და ადიქციაში ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს (Ruisotto and Contador, 2019; Volkow and Morales, 2015; Volkow et al., 2019), არ არის გასაკვირი, რომ ტოლუოლით გამოწვეული ხანგრძლივი კოგნიტური ალტერაციები ჰიპოკამპის აღნაგობის ასევე ხანგრძლივ ალტერაციებთან ასოცირდებიან (Kutlu and Gould, 2016; Ujickova et al., 2022).

წარმოდგენილ ელექტრონულ-მიკროსკოპულ კვლევაში ტოლუოლის ზემოქმედების ულტრასტრუქტურული ეფექტები ახალგაზრდა ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველში ავლწერეთ. ჩვენი განსაკუთრებული ინტერესი აღნიშნული ასაკობრივი ჯგუფის მიმართ, განპირობებული იყო კარგად ცნობილი ფაქტით: ტოლუოლის ქრონიკული მომხმარებლების აბსოლუტური უმრავლესობა



ახალგაზრდები და თინეიჯერები არიან, ხოლო ტოლუოლის ზრდასრულმა მენოსავებმა პირველი გამოცდილება ასევე, მეტწილად ახალგაზრდობის ასაკში მიიღეს. რაც შეეხება ველის არჩევანს, ამ შემთხვევაში გავითვალისწინეთ შემდეგი: ჩვენს ჯგუფში ადრე მიღებული შედეგების თანახმად, სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების მიმართ, ჰიპოკამპის ველებს შორის განსაკუთრებით მოწვლადი CA1 ველი აღმოჩნდა (Zhvania et al., 2012). ადამიანში ჰიპოკამპის აღნიშნული უბანი - ე.წ. ზომერის (Sommer) სექტორი - მრავალ ზემოქმედებაზე (ჰიპოქსია, იშემია, სხვ.) განსაკუთრებით რეაგირებს. არის მოსაზრება, რომ ადამიანში ის ჩართულია ავტობიოგრაფიული მონაცემების, დეტალების და ეპიზოდური მეხსიერების ფორმირებაში (ეპიზოდური მეხსიერების დეფიციტი ზომერის სექტორში უჯრედების რაოდენობის შემცირებასა და მისი შრების გათხელებათან ასოცირდება) (La et al., 2019; Low et al., 2019; Wang et al., 2019). CA1 ველის მნიშვნელოვანი სტრუქტურული ალტერაციები აღწერილია ტემპორალური წილის ეპილეფსიის, ალცჰეიმერის და პარკინსონის დაავადებების, ასევე მეხსიერების დეფექტებთან ასოცირებული სხვა დარღვევების დროს (Becker et al., 2021; Cramer et al., 2022; ; Gulyaeva 2021; La et al., 2019; Sosulina et al., 2021). რიგ ექსპერიმენტულ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ მეხსიერების დეფიციტის შემცირებას სწორედ CA1 ველზე სპეციფიური ზემოქმედება იწვევს. მაგალითად, Keap1-tat ცილის მეშვეობით, აღნიშნულ ველში გლობალური იშემიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ჩახშობა დასწავლისა და მეხსიერების ფუნქციის გაუმჯობესებასთან ასოცირდება. სხვა მონაცემების თანახმად, იშემიით გამოწვეული კოგნიტური ფუნქციების დეფიციტის აღდგენა ღეროვანი უჯრედების CA1 ველში ჩანერგვით და მათი ფოტომოდულაციით არის შესაძლებელი (Guo et al., 2021).

ჰიპოკამპის CA1 ველის ასეთი მოწვლადობა სრულად ახსნილი არ არის, თუმცა მას ახასიათებს ისეთი თავისებურებები, რომელთა გათვალისწინება აღნიშნული ფენომენის გასაგებად აუცილებელია (პირამიდულ უჯრედებს შორის არსებული ელექტრული სინაფსების შედარებით დიდი რაოდენობა, რაც ასეთ

ნეირონებში გახანგრძლივებულ მოქმედების პოტენციალს განაპირობებს; კალციუმის იონების დამაკავშირებელი ცილების სპეციფიური ნაკრები, და სხვ.) (Fairless et al., 2019; Sosulina et al., 2021; Toth and Magloczky, 2014).

ჩვენთვის განსაკუთრებით საინტერესო იყო ის ფაქტი, რომ ახალგაზრდა ცხოველებში ორივე ეფექტის დროს, თითქმის მსგავსი ცვლილებები აღინიშნა, თუმცა გარკვეული თვისობრივი „უპირატესობა“ მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში იყო. ამგვარად, ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაში ახალგაზრდა ცხოველებში ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები არა მარტო არ პროგრესირებდნენ, არამედ შემცირდნენ კიდევ. აღსანიშნავია, რომ ტოლუოლის სტრუქტურული ეფექტების დაახლოებით მსგავსი დინამიკა ჩვენი ჯგუფის მიერ შესრულებულ ადრეულ კვლევებშიც გამოვლინდა: ტოლუოლის იგივე კონცენტრაციის გამოყენებისას, ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა ცხოველებში ჰიპოკამპის CA1 ველის ციტოარქიტექტონიკის გამოხატული ალტერაციები მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში იყო (ტოლუოლის 40-დღიანი ზემოქმედების შეწყვეტიდან მეორე დღეს), ხოლო შორეული ეფექტის შემთხვევაში (ტოლუოლის 40-დღიანი ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ), სტრუქტურული დეფექტები შედარებით შემცირდა. იგივე კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ახალგაზრდა ცხოველებისგან განსხვავებით, ზრდასრულ ვირთაგვებში სტრუქტურული ცვლილებები, ვლინდებოდნენ რა ორივე ორივე ეფექტის დროს, განსაკუთრებით გამოხატული ზემოქმედების შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ იყვნენ. ამგვარად, ჩვენი მონაცემების მსგავსად, ამ შემთხვევაშიც, ახალგაზრდა ცხოველებში სტრუქტურული ცვლილებები არ პროგრესირებდა ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაში, რაც, სხვა მიზეზებთან ერთად, ახალგაზრდა ორგანიზმის ცენტრალური ნერვული სისტემის მაღალპლასტიურობასთან და კომპენსატორული პროცესების განვითარების მაღალ უნართან უნდა იყოს დაკავშირებული (განხილულია ზევით).

ჩვენს მასალაზე ექსპერიმენტული ცხოველების CA1 ველის ნეირონებში მულტივეზიკულური სხეულების მომრავლება აღინიშნა. აღსანიშნავია, რომ რიგი ნევროლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის, პარკინსონის, ალცჰეიმერის, ჰანტინგტონის დაავადებების დროს, ასევე ადიქციური ნივთიერებების ზემოქმედების შედეგად, ასეთი სხეულების რიცხვი იზრდება (Gomes et al., 2020; Penge et al., 2020; Wang et al., 2020).

მულტივეზიკულური სხეულები უჯრედის ნორმალური ფუნქციობისთვის აუცილებელია, თუმცა მათი როლი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი განვითარების და დაბერების პროცესებში, ასევე გამოწვევ პირობებზე უჯრედის რეაქციის ფორმირებაშია. კერძოდ, განვითარებად, განვითარებულ და „დაბერებულ“ უჯრედებში ასეთი სხეულები ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაზე მიმართულ, ადაპტაციურ პასუხებში მონაწილეობენ. არ ვრიცხავთ, რომ ჩვენს შემთხვევაშიც ასეთი ორგანელების რიცხვის მატება ზემოაღნიშნულს უკავშირდება. სხვა შეხედულებების თანახმად, მულტივეზიკულური სხეულები კრიკიტული მნიშვნელობის მორფოგენეზური მოვლენების სპეციალიზირებულ სასიგნალო პლატფორმას (Traub, 2010) ან რეციკლირებულ ენდოსომებს წარმოადგენენ (Von Bartheld and Altick, 2011). ვარაუდობენ ასევე, რომ აღნიშნული ორგანელები უკავშირდებიან პლაზმურ მემბრანას ექსტრაცელულარული ვეზიკულების გამოყოფის მიზნით, ან ლიზოსომებთან შერწყმის შედეგად, დეგრადირდებიან (Fei et al., 20219). თუმცა ყოველი ასეთი შეხედულება შემდგომ დამტკიცებას მოითხოვს.

#### **4.6. ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედება და ჰიპოკამპის პრესინაფსური არქიტექტონიკა**

უკანასკნელ წლებში ქიმიური სინაფსის პრესინაფსური ტერმინალების სტრუქტურულ-მოლეკულური აღნაგობის შესწავლას განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ. პრესინაფსური ტერმინალები, რომელთა მთავარი ფუნქცია

სინაფსური ვეზიკულების რეგულირებადი ტრეფიკის ხელშეწყობაა, მაღალორგანიზებულება, რაც მათი ძირითადი კომპონენტების - სინაფსის აქტიური ზონის, პრესინაფსური მიტოქონდრიების და ვეზიკულების უზუსტეს ფუნქციონებაში ვლინდება. სწორედ აღნიშნული კომპონენტების მიერ ზედმიწევნით შესრულებული აქტივობები განაპირობებენ ქიმიურ ტრანსმისიას - სინაფსურ ვეზიკულებში არსებული ინფორმაციის (ტრანსმიტერის) ნეირონიდან ნეირონზე გადატანას და პოსტსინაფსურ ნეირონში შესაბამისი ელექტრული პროცესების აღმოცენებას - პროცესების, რომლებსაც ორგანიზმის ყველა ტიპის აქტივობა ეფუძნება. სინაფსური ვეზიკულების ტრეფიკში და, შესაბამისად ინფორმაციის გადატანაში მრავალი ცილები და ცილოვანი კომპლექსები, მათ შორის, სინაფსინები (ნეირონსპეციფიური ფოსფოპროტეინები - სინაფსური ვეზიკულების „სასიცოცხლო ციკლის“ მთავარი რეგულატორები), SNARE, Munc18-1, Synaptotagmin-1, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ცილები და სინაფსის აქტიურ ზონაში შემავალი უჯრედული ადჰეზიის ტრანსსინაფსური მოლეკულები მონაწილეობენ. მათი მონაწილეობა რთული და ნატიფია, თუმცა მხოლოდ ნაწილობრივ გაშუქებული. ამასთანავე, თუ რომელიმე ცილის/ცილოვანი კომპლექსების მონაწილეობა ირღვევა, ირღვევა ინფორმაციის გადაცემაც, რასაც ნევროლოგიური პათოლოგიების განვითარება შეიძლება მოჰყვეს. ამიტომ ნევროლოგიური დეფექტების მკურნალობისას, სინაფსების შესაბამისი სტრუქტურულ-ფუნქციურ-მოლეკულური დარღვევების ცოდნა უმნიშვნელოვანესია. სინაფსების სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენის წამყვანი მიდგომები ელექტრონული მიკროსკოპია და ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიაა.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის ჩატარებისას, ფოკუსირებული ვიყავით პრესინაფსური ტერმინალების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობასა და ფართობზე, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე და სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობასა და ფუნქციურად

განსხვავებულ კლასტერებში მათ გადანაწილებაზე. აღმოჩნდა, რომ (1) მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში სარწმუნოდ იზრდება პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი და სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე, ხოლო შორეული ეფექტის შემთხვევაში ორივე პარამეტრი სარწმუნოდ მცირდება (2) ორივე ეფექტის შემთხვევაში სარწმუნოდ იზრდება პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი, (3) მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში, სარწმუნოდ მცირდება სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და რეციკლირებული ვეზიკულების რიცხვი, თუმცა უცვლელი რჩება სინაფსის აქტიური ზონის უშუალო სიახლოეს განლაგებული (ტრანსმიტერის გამოყოფის განსაკუთრებულ მზადყოფნაში მყოფი) ვეზიკულების რაოდენობა. ყოველი ასეთი ცვლილება ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად ნეიროტრანსმისიაში მიმდინარე ალტერაციებზე უნდა მიუთითებდეს. კერძოდ:

**პრესინაფსური მიტოქონდრიები.** კარგად ცნობილია ის უმნიშვნელოვანესი როლი, რომელსაც პრესინაფსური მიტოქონდრიები ნეიროტრანსმისიისთვის საჭირო ენერჯის სინთეზსა და სინაფსების პლასტიურობაში ასრულებენ. ცნობილია ასევე, რომ პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფენოტიპი (რაოდენობა, მორფოლოგია, დინამიკა, ლოკალიზაცია და სხვ.) დიდწილად ნეირონის ტიპზე, მის აქტივობაზე და ორგანიზმის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზეა დამოკიდებული (Annesley and Fisher, 2019; Devine and Fisher, 2019; Podolak et al., 2022; Subramanian and Jonas, 2021). ამგვარად, პრესინაფსური მიტოქონდრიების (და საერთოდ, მიტოქონდრიების) ფენოტიპზე დაფუძნებით, ნეირონის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება შესაძლებელი (Liang, 2021; Rossi and Pekkurnaz, 2019). უახლესი კვლევებით განმტკიცებული შეხედულების თანახმად, სინაფსის აქტივობის უმნიშვნელოვანესი განმსაზღვრელი სწორედ პრესინაფსური მიტოქონდრიებია. თუ არ ჩავთვლით ურთულესი პროცესების შედეგად, ატფ-ს დაუყოვნებლივ გამოყოფას და ჟანგვით ფოსფორილირებას, პრესინაფსური ტერმინალები, შედარებით ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, ოპტიმიზირებენ მიტოქონდრიების მოცულობასა და სიმკვრივეს ენერჯის საკუთარი მოთხოვნების შესაბამისად. ამგვარად, პრეტერმინალებში

მაღალი სინაფსური აქტივობით, მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურა ჩქარი მეტაბოლიზმისთვის არის მორგებული. ასეთ პრეტერმინალებში რესპირატორული ცილის, ციტოქრომ-*c*-ს დონე გაცილებით მაღალია, ხოლო მიტოქონდრიების ოპტიმიზაცია მათი მოცულობის მატებაში ვლინდება (Cserep et al., 2018; Justs et al., 2022; Thomas et al., 2019). ცნობილია ასევე, რომ პრესინაფსური მიტოქონდრიები ახდენენ კალციუმის ლოკალური კონცენტრაციების ბუფერირებას, ამგვარად, ტრანსმისიის დროს არეგულირებენ სინაფსური ვეზიკულების პრესინაფსურ მემბრანასთან შერწყმას. ამიტომ ვარაუდობენ, რომ უჯრედის ტიპისგან დამოუკიდებლად, არსებობს მყარი კორელაცია მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურას, მის მოლეკულურ ანაბეჭდს და სინაფსის ფუნქციურ მდგომარეობას შორის. შესაბამისად, სინაფსის აქტივობის ცვლილებამ პრესინაფსური მიტოქონდრიების ისეთი ალტერაციები უნდა გამოიწვიოს, რომლებიც შესაბამისობაში იქნებიან პრეტერმინალის ფაქტიურ მეტაბოლურ მოთხოვნებთან. მაგალითად, ორგანიზმის განვითარების პარალელურად, კალიქსის პრესინაფსური მიტოქონდრიების მოცულობის მატებაა აღწერილი, რაც მიუთითებს, რომ მზარდ ორგანიზმში მოჭარბებული ინფორმაციის გადამუშავება მაღალ „firing rates“-ს მოითხოვს. სმენის ცენტრალურ სტრუქტურებში პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის ზრდა მაღალი ინტენსიობის ქრონიკულ ხმაურზე საპასუხოდაც არის აღწერილი (Zhvania et al., 2022). ამის საპირისპიროდ, ასაკის მნიშვნელოვან მატებასთან ერთად, რაც რიგი ნეირონების ფუნქციის შემცირებასთან ასოცირდება, პრესინაფსური მიტოქონდრიების მოცულობის სარწმუნო შემცირება გამოვლინდა (Lomidze et al., 2021). ამგვარად, სინაფსური აქტივობის ცვლილებებს პრესინაფსური მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურული პლასტიურობის ტრიგერირება შეუძლიათ.

პრესინაფსური მიტოქონდრიების მორფომეტრიული ალტერაციების შესწავლა კიდევ უფრო საინტერესო ხდება, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ასეთი ორგანოები არა მარტო უჯრედის სხვადასხვა პროცესებისთვის (ტრანსმისიის

ჩათვლით) ენერჯის მთავარი მიმწოდებლები არიან, არამედ ასევე ჟანგბადის აქტიური ფორმების ძირითად წყაროს წარმოადგენენ. მაგალითად, ალცჰეიმერის დაავადების პრეკლინიკურ სტადიებზე, ჰიპოკამპის მოსვემებულ მდგომარეობაში მყოფ და დეპოლარიზებულ პრეტერმინალებში, მიტოქონდრიული აქტივობის შემცირების პარალელურად, იზრდება ოქსიდაციური სტრესის მარკერები და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ზომები (Quiroz-Baez et al., 2013).

აღსანიშნავია, რომ ადიქციის ინიციაციაში მიტოქონდრიებს და მიტოქონდრიულ დნმ-ს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ. კერძოდ, ოქსიდაციური სტრესი ჩართულია მორფინის, კოკაინის და რიგი სხვა ნივთიერებების ადიქციაში (Berrios-Carcamo et al., 2020; Zeng et al., 2020). ისინი აძლიერებენ ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების პროდუქციას და ხელს უწყობენ ოქსიდაციური სტრესის გენერაციას, რაც, თავის მხრივ, მიტოქონდრიული და ბირთვული გენების ექსპრესიაზე ვლინდება (Sadakierska-Chudy et al., 2014). ამიტომ გამოითქვა მოსაზრება, რომ ადიქციური ნივთიერებებით გამოწვეული უარყოფითი ეფექტების აღმოფხვრის უმნიშვნელოვანესი სამიზნე მიტოქონდრიები და ოქსიდაციურ სტრესთან ასოცირებული პროცესები შეიძლება იყოს.

ამგვარად, მყისიერი და შორეული ეფექტების შემთხვევებში მიტოქონდრიების სარწმუნოდ გაზრდილი ფართობი გააქტიურებულ ნეიროტრანსმისიაზე ან ოქსიდაციური სტრესის გენერაციაზე უნდა მიუთითებდეს. თუმცა, ვინაიდან პრესინაფსური მიტოქონდრიების დეგენერაციული ცვლილებები (ოქსიდაციური სტრესის ერთ-ერთი მახასიათებელი) ჩვენს მასალაში იშვიათი იყო, ასეთი ცვლილება უფრო ნეიროტრანსმისიის გააქტიურებას უნდა უკავშირდებოდეს.

სინაფსის აქტიური ზონა. ჩვენს კვლევაში სინაფსის აქტიური ზონის ალტერაციები ორ ფაზად მიმდინარეობდა: კონტროლთან შედარებით, მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში, ის სარწმუნოდ იზრდება, შორეული ეფექტის შემთხვევაში კი, მცირდება. ცნობილია, რომ აქტიური ზონის ფუნქცია მოქმედების პოტენციალის ნეიროტრანსმიტერის სიგნალში გარდაქმნა (Michel et al., 2015; Sudhof, 2012) და

ხანმოკლე და ხანგრძლივ პლასტიურობაში მონაწილეობა (Monday et al., 2018; Sudhof, 2012; Wei et al., 2022). ასევე ცნობილია მკაცრი კორელაცია, რომელიც აქტიური ზონის მორფოლოგიასა და სინაფსის ეფექტურობას შორის არსებობს: ფართო აქტიური ზონა, ძირითადად, ფუნქციურად მძლავრ სინაფსთან ასოცირდება ანუ სინაფსთან, რომელსაც მძლავრი ელექტრული დენების პროდუცირება შეუძლია, ხოლო მოკლე აქტიური ზონა - „სუსტ“ სინაფსთან (Michel et al., 2015; Sudhof et al., 2012; Vencatesan et al., 2020). ამგვარად, შესაძლებელია დაშვება, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედებიდან 24 საათის შემდეგ, ახალგაზრდა ცხოველების ჰიპოკამპის ნეირონული წრეების გააქტიურება ხდება. აღნიშნული მონაცემები თანხვედრაშია პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის მატებასთან, რაც ასევე ნეიროტრანსმიის გააქტიურებაზე უნდა მიუთითებდეს. თავის მხრივ, ტოლუოლისგან თავისუფალი სამთვიანი პერიოდის გასვლის შემდეგ აქტიური ზონის შემცირება კომპენსატორული პროცესების განვითარებასთან შეიძლება იყოს დაკავშირებული.

**აქტიური ზონის ცვლილებების მსგავსი ტენდენცია გამოვლინდა სინაფსური პრეტერმინალების ფართობის მიმართებაშიც:** მყისიერი ეფექტის დროს, აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ იზრდება, ხოლო შორეული ეფექტის შემთხვევაში, მცირდება. მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში, პრეტერმინალის ფართობის გაზრდა შესაძლებელია მათი ნაწილის გაჯირჯვებასთან არის დაკავშირებული - სტრუქტურულ ცვლილებასთან, რომელიც ელექტრონულ მიკროგრაფებზე კარგად ვლინდება. აღსანიშნავია, რომ ასეთი სტრუქტურული ცვლილება მეტწილად მცირერიცხოვან სინაფსურ ვეზიკულებთან ასოცირდება. თავის მხრივ, აღნიშნული ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები, მიტოქონდრიების ფართობის და აქტიური ზონის მოდიფიკაციებთან ერთად - სინაფსის ფუნქციაში განვითარებულ ცვლილებებებზე უნდა მიუთითებდეს. შორეული ეფექტის შემთხვევაში, ელექტრონულ მიკროფოტოგრაფებზე ასეთი პრეტერმინალები გაცილებით იშვიათია, რაც ასახვას პრეტერმინალების ფართობის სარწმუნო შემცირებაში



ჰპოვებს. სავარაუდოდ, ამის მიზეზი ტოლუოლისგან თავისუფალი სამთვიანი პერიოდის განმავლობაში კომპენსატორული პროცესების განვითარებაა.

**სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობრივი ცვლილებები.** კვლევაში ვაჩვენეთ, რომ ახალგაზრდა ცხოველების ჰიპოკამპში, მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში სარწმუნოდ მცირდება სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და ცალკეულ ფუნქციურ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რიცხვი. პრესინაფსური ტერმინალების უმცირესი სფერული ორგანოები - ვეზიკულები, საკუთარ ცილებთან, პირველ რიგში კი, სინაფსინებთან ასოციაციაში, ნეიროტრანსმიტერების შენახვასა და გამოყოფაში წამყვან როლს ასრულებენ (Hilfiker et al., 1999). ამიტომ სხვადასხვა ზემოქმედებების დროს, მათ რაოდენობრივ და მორფოლოგიურ ანალიზს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ.

მრავალი კვლევებით დადგინდა, რომ სინაფსური ვეზიკულების რიცხვის ცვლილება ნეიროტრანსმისის პროცესთან პირდაპირ დამოკიდებულებაშია. მართალია, ვეზიკულების რიცხვი აქსონურ ტერმინალებში არსებული ნეიროტრანსმიტერების რაოდენობის უზუსტესი განმსაზღვრელი ვერ იქნება, მაგრამ, ვეზიკულების ფუნქციიდან გამომდინარე (ნეიროტრანსმიტერის შენახვა და გამოყოფა), მათი და ვეზიკულური ცილების რაოდენობრივი ალტერაციები ნეიროტრანსმიტერის რაოდენობრივი ცვლილების პროპორციულად უნდა მოხდეს. კერძოდ, პოსტინაფსურ ნეირონში ნეიროტრანსმიტერის დიდი რაოდენობის გადასატანად მრავალი ვეზიკულაა საჭირო, ხოლო ვეზიკულების მცირე რაოდენობა ნეიროტრანსმიტერის მცირე რაოდენობასთან და მის მცირე ტრანსფერთან ასოცირდება. აღსანიშნავია, რომ რიგი პათოლოგიების, მათ შორის, კოგნიტური დარღვევების დროს, სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობის შემცირება სინაფსინების დონის შემცირებასთან ასოცირდება (Baldelli et al., 2007; Kim et al., 2017; Corradi et al., 2008). სინაფსინები ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გადანაწილებაში (Shupliakov et al., 2011).

რიგი ადიქციური ნივთიერებები სინაფსინების ექსპრესიის ცვლილებებს იწვევენ (Di Giulio et al., 1995; Drastihova et al., 2021). მაგალითად, მორფინის ქრონიკული ზემოქმედებისას და ზემოქმედებისგან თავისუფალი რამოდენიმე თვიანი პერიოდის შემდეგ, კოგნიტურ ფუნქციებზე პასუხისმგებელ უბნებში (თავის ტვინის ქერქი, ჰიპოკამპი, სტრიატუმი) სარწმუნოდ იცვლება სინაფსური ვეზიკულების (სინაფსინ-1, SV2a, Rab3), აქტიური ზონის (Bassoon, Piccolo, Rims1) და პოსტსინაფსური სიმკვრივის (კადერინი 13, კატენინები, Arhgap35, Shank3, Arhgef7) ცილები. ცნობილია ასევე, რომ ადიქციური ნივთიერებები დინამიურად არეგულირებენ სინაფსის აქტიური ზონის სიმკვრივეს, ხოლო მათი ხანგრძლივი ზემოქმედების შემთხვევაში, მცირდება, როგორც აღნიშნული პარამეტრი, ასევე სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (Angarita et al., 2022; Sasase et al., 2019). ერთეულ კვლევებში გარკვეულწილად მსგავსი ცვლილებები ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგადაც არის აღწერილი. მაგალითად, ჰიპოკამპის კულტურირებულ ნეირონზე ტოლუოლის ზემოქმედების შემთხვევაში, სინაფსინის და დენსინ-180 (პოსტსინაფსური სიმკვრივის ცილა) იმუნოშეღებვის მკვეთრი შემცირება და მათი კოლოკალიზაციის ცვლილებებია გამოვლენილი. იგივე კვლევაში სინაფსური ცილების „დაუნ“-რეგულაცია ვესტერნ-ბლოტინგის ანალიზითაც დადასტურდა (Lin et al., 2009). ამგვარად, უკვე შედარებით ადრეულ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლი სინაფტოგენუზთან ინტერფერირებს, კერძოდ, მოქმედებს ძირითადი სინაფსური ცილების ექსპრესიასა და ლოკალიზაციაზე, რაც კონკრეტულ შემთხვევაში სინაფსის ფუნქციის შემცირებასთან უნდა ასოცირდებოდეს (Lin et al., 2009). ამასთანავე, აღნიშნულ კვლევაში ასეთი ცვლილებები, ძირითადად, შენარჩუნებული უჯრედების ფონზე მიმდინარეობდა. აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევაშიც, ელექტრონულ-მიკროსკოპულ დონეზე, სინაფსური ვეზიკულების სარწმუნო დაკლების პარალელურად, არარევერსიულად გადაგვარებული უჯრედების მხოლოდ მცირე რაოდენობა გამოვლინდა. ჩვენი ჯგუფის მიერ ადრეულ, ოპტიკო- მიკროსკოპულ კვლევაში ასევე ნაჩვენებია იქნა, რომ

იგივე მოდელის გამოყენებისას, ახალგაზრდა ცხოველების ჰიპოკამპის აღნიშნულ ველში პირამიდული უჯრედების მხოლოდ მცირე რაოდენობა ილუპება, არაპირამიდული ნეირონები კი, მეტწილად შენარჩუნებულია (Zhvania et al., 2012). წარმოდგენილმა ელექტრონულ-მიკროსკოპულმა კვლევამ კიდევ ერთხელ დაადასტურა, რომ ტოლუოლის ზემოქმედების აღნიშნული მოდელი მეტწილად პირამიდულ ნეირონებზე მოქმედებს და სინაფსური გადაცემის ალტერაციებს იწვევს. ამასთანავე, ვინაიდან კვლევაში შესწავლილი იქნა აქსო-ხორკლოვანი და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე ლოკალიზებული სინაფსები, რომლებიც ჰიპოკამპში მეტწილად ამაგზნებელ ფორმებს წარმოადგენენ, შესაძლებელია დავუშვათ, რომ ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად, ალტერაციები ამაგზნებელ, გლუტამატერგულ სინაფსებში ვითარდებიან. თავის მხრივ, ცნობილია, რომ მოქმედების პოტენციალის განმუხტვები ტოლუოლის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული არიან. ამგვრად, ტოლუოლის უფრო მაღალმა დოზებმა (4000, 8000 კკმ და სხვ.) სინაფსების მორფოლოგიაში სრულიად სხვა ცვლილებები შეიძლება გამოიწვიოს. ამას ადასტურებს ელექტროფიზიოლოგიური კვლევები, რომელთა თანახმად, ტოლუოლის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად, მნიშვნელოვნად იცვლება ნეირონების ელექტროფიზიოლოგია (Cruz et al., 2019). ამიტომ საინტერესო უნდა იყოს სინაფსების მორფოლოგიაზე ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციების ზემოქმედების შესწავლა.

**ჩატარებულმა კვლევამ დასაბამი მთელ რიგ კითხვებს მისცა. მათი დიდი ნაწილი განსჯაშია განხილული. განსაკუთრებით ხაზს ვუსვამ რამოდენიმე ასპექტს, რომელთა გაშუქება უკვე დაწყებული ან გათვალისწინებულია:**

- სინაფსებზე ტოლუოლის ზემოქმედების თვალსაზრისით, უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს სინაფსური ვეზიკულების, პრესინაფსური მიტოქონდრიების და პრესინაფსური ტერმინალების მოცულობის შესწავლა, რაც სერიული ანათლების სამგანზომილებიან რეკონსტრუქციას გულისხმობს.

- კვლევაში ტოლუოლის ზემოქმედების მყისიერი და შორეული ეფექტები მამრ ვირთაგვებზე ავლწერეთ. მაგრამ უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს ასევე აღნიშნული ეფექტების მდედრ ვირთაგვებზე გაშუქება: ტოლუოლის ქრონიკულ მყნოსველებს შორის, მდედრები მრავალრიცხოვან ჯგუფს შეადგენენ, ზოგიერთ ქვეყნებში კი, მათი რაოდენობა მამაკაცი მყნოსველების რიცხვს მნიშვნელოვნად აჭარბებს.
- ელექტრონულმა მიკროსკოპიამ მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვცა ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად ჰიპოკამპის სტრუქტურული ელემენტების აღნაგობაში უნატიფესი ცვლილებების განვითარების თაობაზე. შემდეგ ეტაპზე ფასეული უნდა იყოს ატომურ-ძალოვან-მიკროსკოპული კვლევა, რომელიც საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ ტოლუოლის ზემოქმედების შედეგად **ცოცხალ** ნეირონში განვითარებული ნანოალტერაციები.
- კვლევაში ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო--დენდრიტულ (ამაგზნებელ) სინაფსებში განვითარებული ულტრასტრუქტურული და მორფომეტრიული ცვლილებებია აღწერილი. მაგრამ ტოლუოლი სხვა სისტემებთანაც, მათ შორის, შემაკავებელ, გაემ-ერგულ სისტემასთან ურთიერთქმედებს. გაემ-ერგული სინაფსები ჰიპოკამპში მეტწილად ნეირონების სომაზე და დენდრიტების მსხვილ ტოტებზე არიან (Edelmann and Lessmann, 2018). ამიტომ საინტერესო უნდა იყოს აქსო-სომატურ სინაფსებზე ტოლუოლის ზემოქმედების შესწავლა. ამაგზნებელ და შემაკავებელ სინაფსებზე ტოლუოლის ეფექტების გაშუქებას ელექტრონული იმუნოციტოქიმიის შესაბამისი მეთოდების გამოყენებით ვაპირებთ.

## შედეგები

- ტოლუოლის 2000 კპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა და ზრდასრული ლაბორატორიული მამრი ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებზე, კერძოდ, სივრცით და ამოცნობის მეხსიერებაზე. ორივე ეფექტი ზომიერი, ამოცანა- და ასაკდამოკიდებულია. სივრცით და ამოცნობის მეხსიერებაზე ტოლუოლის განსხვავებული ეფექტები, ნაწილობრივ მაინც, აღნიშნულ კოგნიტურ ფუნქციებში თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების ჩართულობით უნდა იყოს განპირობებული.

- ტოლუოლის 2000 კპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ნატიფ აღნაგობაზე. ორივე ეფექტი, ძირითადად, მსგავსია და მეტწილად ზომიერია, თუმცა, თვისობრივი მოდიფიკაციების მხრივ, გარკვეული „უპირატესობა“ მყისიერი ეფექტის შემთხვევაშია. ის ფაქტი, რომ ტოლუოლისგან თავისუფალი 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაში ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები, არა მარტო არ პროგრესირებენ, არამედ მცირდებიან კიდევ, ამ პერიოდის დროს, კომპენსატორული პროცესების შესაძლო განვითარებასთან შეიძლება იყოს დაკავშირებული, რასაც ახალგაზრდა ორგანიზმის მაღალი ნეიროპლასტიურობა უნდა განაპირობებდეს.

- ტოლუოლის 2000 კპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ და შორეულ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ხორკლებსა და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე განლაგებული სინაფსების პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობზე. პირველი ორი პარამეტრის ცვლილებები მყისიერი და შორეული ეფექტების შემთხვევაში განსხვავებულია, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი კი, ორივე ეფექტის დროს იზრდება. ასეთი რაოდენობრივი მოდიფიკაციები ნეიროტრანსმისიაში განვითარებულ ალტერაციებზე უნდა მიუთითებდნენ. დიდი ვარაუდით: მყისიერი ეფექტის

შემთხვევაში - გაზრდილ ტრანსმისიაზე, შორეული ეფექტის შემთხვევაში კი - კომპენსატორული პროცესების განვითარებაზე.

- ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაცია სარწმუნო მყისიერ ეფექტს ახდენს ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის ხორკლებსა და დენდრიტების წვრილ ტოტებზე განლაგებული სინაფსების ვეზიკულების რაოდენობაზე. კერძოდ, სარწმუნოდ მცირდება ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და რეციკლირებული ვეზიკულების რიცხვი. სინაფსური ვეზიკულების ასეთი ცვლილებებიც მყისიერი ეფექტის შემთხვევაში გაზრდილ ნეიროტრანსმისიათან უნდა იყვნენ ასოცირებული. ჰიპოკამპის სინაფსოარქიტექტონიკაზე დაყრდნობით, ასეთი მოდიფიცირებული სინაფსები ამაგზნებელ ფორმებს უნდა განეკუთვნებოდნენ, თუმცა აღნიშნული მოსაზრება სპეციალურ ელექტრონულ-მიკროსკოპულ იმუნოციტოქიმიურ ანალიზს მოითხოვს.

საბოლოო ჯამში, ელექტრონულ-მიკროსკოპული შედეგები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის 2000 პპმ-ის ქრონიკული ინჰალაციის შემთხვევაში, მყისიერი და შორეული ალტერაციები ჰიპოკამპის CA1 ველის სინაფსების რიგი პარამეტრების რაოდენობრივ ცვლილებებში უფრო ვლინდება, ვიდრე აღნიშნული ველის ნატიფ აღნაგობაში. თავის მხრივ, სინაფსების ასეთი მოდიფიკაციები ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შედეგად, ჰიპოკამპის აღნიშნული დანაყოფის ნეირონულ ქსელებში განვითარებულ ალტერაციებზე მიუთითებენ.

- ის ფაქტი, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ზემოქმედების ყველა აღნიშნული ეფექტი ასაკდამოკიდებულია, კიდევ ერთი დასტურია იმისა, რომ ქრონიკული ტოლუოლით გამოწვეული უარყოფითი შედეგების აღმოფხვრაზე მიმართული ინტერვენციული მცდელობების გამოყენებისას, ასაკის ფაქტორის გათვალისწინება აუცილებელია.

## გამოყენებული ლიტერატურა

Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 1987 (WHO Regional Publications, European Series, No. 23)

Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55(2):99-106. doi: 10.1007/BF00378371.

Alrezaki A, Aldawood N, Mansour L, Ahmed M, Sirotkin AV, Alwasel S, Harrath AH. Toluene Can Disrupt Rat Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis and Induce Both Autophagy and Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2021 Nov 9;10(11):1153. doi: 10.3390/biology10111153.

Ameno K, Kiriu T, Fuke C, Ameno S, Shinohara T, Ijiri I. Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Archives of Toxicology*, 66: 153–156 (1992).

AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. Notice of intended changes – toluene, trimethylamine, and vinyl acetate. *Applied occupational and environmental hygiene*, 6: 966–977 (1991).

Angarita GA, Worhunsky PD, Naganawa M, Toyonaga T, Nabulsi NB, Li CR, Esterlis I, Skosnik PD, Radhakrishnan R, Pittman B, et al. Lower prefrontal cortical synaptic vesicle binding in cocaine use disorder: An exploratory <sup>11</sup>C-UCB-J positron emission tomography study in humans. *Addict Biol*. 2022 Mar;27(2):e13123. doi: 10.1111/adb.13123.

Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. *Cells*. 2019 Jul 5;8(7):680. doi: 10.3390/cells8070680. PMID: 31284394; PMCID: PMC6678092.

ANTOINE, S.R., DELEON, I.R. & O'DELL-SMITH, R.M. Environmentally significant volatile organic pollutants in human blood. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 36: 364–371, (1986).

Apawu AK, Callan SP, Mathews TA, Bowen SE. Repeated toluene exposure leads to neuroadaptation in dopamine release mechanisms within the nucleus accumbens core. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 Dec 1;408:115260. doi: 10.1016/j.taap.2020.115260.

Apawu AK, Mathews TA, Bowen SE. Striatal dopamine dynamics in mice following acute and repeated toluene exposure. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(1):173-84. doi: 10.1007/s00213-014-3651-x.

Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776.

Arkoub FZ, Hamdi L, Kahalerras L, Hamoudi M, Khelili K. Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antioxidant potential of *Punica granatum* L. against toluene-induced liver injuries in rats. *Vet World*. 2022 Feb;15(2):374-382. doi: 10.14202/vetworld.2022.374-382.

ASHLEY, D.L. et al. Blood concentrations of volatile organic compounds in a nonoccupationally exposed US population and in groups with suspected exposure. *Clinical chemistry*, 40: 1401–1404 (1994).

Astrand I. Uptake of solvents from the lungs. *British journal of industrial medicine*, 42: 217–218 (1985).

Baelum J, Mølhav L, Honoré Hansen S, Døssing M. Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand J Work Environ Health*. 1993 Feb;19(1):55-62. doi: 10.5271/sjweh.1503. PMID: 8465173.

BAELUM, J. et al. Toluene metabolism during exposure to varying concentrations combined with exercise. *International archives of occupational and environmental health*, 59: 281–294 (1987).

Baier D, Müller T, Mohr T, Windberger U. Red Blood Cell Stiffness and Adhesion Are Species-Specific Properties Strongly Affected by Temperature and Medium Changes in Single Cell Force Spectroscopy. *Molecules*. 2021 May 8;26(9):2771. doi: 10.3390/molecules26092771.



Baldelli P, Fassio A, Valtorta F, Benfenati F. Lack of synapsin I reduces the readily releasable pool of synaptic vesicles at central inhibitory synapses. *J Neurosci.* 2007 Dec 5;27(49):13520-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3151-07.2007. PMID: 18057210; PMCID: PMC6673103.

A.S. Bale, M.D. Jackson, Q.T. Qrantz, V.A. Benignus, B.J. Bushnell, T.J. Shafer, V.K. Boyes, Evaluating the NMDA-glutamate receptor as a site for toluene action in vivo, *Toxicol. Sci.* 98 (2007) 159–166.

Bale AS, Tu Y, Carpenter-Hyland EP, Chandler LJ, Woodward JJ. Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience.* 2005;130(1):197-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.040. PMID: 15561435

Balster, R. L., Cruz, S. L., Howard, M. O., Dell, C. A., and Cottler, L. B. (2009). Classification of abused inhalants. *Addiction* 104, 878–882. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02494.x

D. Basseti. Keeping the Balance: GABAB Receptors in the Developing Brain and Beyond. *Brain Sci.* (2022) Mar 22;12(4):419. doi: 10.3390/brainsci12040419.

J.C. Batis, J.H. Hannigan, S.E. Bowen, Differential effects of inhaled toluene on locomotor activity in adolescent and adult rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 96 (4) (2010) 438–448.

Becker S, Granert O, Timmers M, Pilotto A, Van Nueten L, Roeben B, Salvatore G, Galpern WR, Streffer J, Scheffler K, Maetzler W, Berg D, Liepelt-Scarfone I. Association of Hippocampal Subfields, CSF Biomarkers, and Cognition in Patients With Parkinson Disease Without Dementia. *Neurology.* 2021 Feb 9;96(6):e904-e915. doi: 10.1212/WNL.0000000000011224. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219138

Beckley, J. T., Randall, P. K., Smith, R. J., Hughes, B. A., Kalivas, P. W., and Woodward, J. J. (2016). Phenotype-dependent inhibition of glutamatergic transmission on

nucleus accumbens medium spiny neurons by the abused inhalant toluene. *Addict. Biol.* 21, 530–546. doi: 10.1111/adb.12235

Beckley, J. T., Woodward, J. J. (2011). The abused inhalant toluene differentially modulates excitatory and inhibitory synaptic transmission in deep-layer neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 36, 1531–1542. doi: 10.1038/npp.2011.38

<sup>a</sup>Belujon P, Grace AA. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan;1216:114-21. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05896.x. PMID: 21272015; PMCID: PMC3141575.

<sup>b</sup>Belujon P, Grace AA. Reorganization of striatal inhibitory microcircuits leads to pathological synchrony in the Basal Ganglia. *Neuron.* 2011 Sep 8;71(5):766-8. doi: 10.1016/j.neuron.2011.08.012. PMID: 21903070; PMCID: PMC3190228.

V.A. Benignuset, W.K. Boyes, E.M. Kenyon, P.J. Bushnell, Quantitative comparison of the acute neurotoxicity of toluene in rats and humans, *Toxicol. Sci.* 100 (1) (2007) 146–155.

BENOIT, F.M., et al. Breath analysis by API/MS – human exposure to volatile organic solvents. *International archives of occupational and environmental health*, 55: 113–120 (1985).

H.C. Bergstrom, C.G. McDonalds, H.T. French, R.F. Smith, Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex, *Synapse* 62 (2008) 31–38.

Berríos-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 4;9(9):830. doi: 10.3390/antiox9090830. PMID: 32899889; PMCID: PMC7555323

Bikashvili TZ, Chilachava LR, Gelazonia LK, Japaridze NJ, Zhvania MG, Lordkipanidze TG, Okuneva VG. Effect of chronic inhalation of toluene on behavior of rats

of various age groups in multi-branched maze. *Bull Exp Biol Med.* 2012 Mar;152(5):587-9. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-012-1582-2. PMID: 22803140.

Blokhina EA, Dravolina OA, Bepalov AY, Balster RL, Zvartau EE. Intravenous self-administration of abused solvents and anesthetics in mice. *Eur J Pharmacol.* 2004 Feb 6;485(1-3):211-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.11.068. PMID: 14757143.

Bolognesi C, Baur X, Marczyński B, Norppa H, Sepai O, Sabbioni G. Carcinogenic risk of toluene diisocyanate and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate: epidemiological and experimental evidence. *Crit Rev Toxicol.* 2001 Nov;31(6):737-72. doi: 10.1080/20014091111974. PMID: 11763481.

BOMAN, A. HAGELTHORN, G. & MAGNUSSON, K.. Percutaneous absorption of organic solvents during intermittent exposure in guinea pigs. *Acta dermatologica et venereologica*, 75: 114–119 (1995).

Bowen SE, Charlesworth JD, Tokarz ME, Wright MJ Jr, Wiley JL. Decreased sensitivity in adolescent vs. adult rats to the locomotor activating effects of toluene. *Neurotoxicol Teratol.* 2018 Nov-Dec;29(6):599-606. doi: 10.1016/j.ntt.2007.08.001. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17869480; PMCID: PMC2156189.

Bowen SE, Hannigan JH. Developmental toxicity of prenatal exposure to toluene. *AAPS J.* 2006;8(2):E419-24. doi: 10.1007/BF02854915. PMID: 16808045; PMCID: PMC3231560.

Bowen SE, Hannigan JH, Cooper PB. Abuse pattern of gestational toluene exposure alters behavior in rats in a "waiting-for-reward" task. *Neurotoxicol Teratol.* 2009 Mar-Apr;31(2):89-97. doi: 10.1016/j.ntt.2008.11.002. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19041938.

Bowen SE, Hannigan JH, Davidson CJ, Callan SP. Abstinence following toluene exposure increases anxiety-like behavior in mice. *Neurotoxicol Teratol.* 2018 Jan-Feb;65:42-50. doi: 10.1016/j.ntt.2017.12.010. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29292231.

Bowen SE, McDonald P. Abuse pattern of toluene exposure alters mouse behavior in a waiting-for-reward operant task. *Neurotoxicol Teratol.* 2009 Jan-Feb;31(1):18-25. doi: 10.1016/j.ntt.2008.09.002. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18832024; PMCID: PMC2643065.

C.L. Brandon, M. Marinelli, F.G. White, Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat midbrain dopamine neurons, *Biol. Psychiatry* (2003) 1333–1344.

Braunscheidel, K. M., Gass, J. T., Mulholland, P. J., Floresco, S. B., and Woodward, J. J. (2017). Persistent cognitive and morphological alterations induced by repeated exposure of adolescent rats to the abused inhalant toluene. *Neurobiol. Learn. Mem.* 144, 136–146. doi: 10.1016/j.nlm.2017.07.007

Braunscheidel KM, Okas MP, Floresco SB, Woodward JJ. Cannabinoid receptor type 1 antagonists alter aspects of risk/reward decision making independent of toluene-mediated effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 May;239(5):1337-1347. doi: 10.1007/s00213-021-05914-8. Epub 2021 Jul 22. PMID: 342

Braunscheidel KM, Wayman WN, Okas MP, Woodward JJ. Self-Administration of Toluene Vapor in Rats. *Front Neurosci.* 2020 Aug 18;14:880. doi: 10.3389/fnins.2020.00880. PMID: 32973434; PMCID: PMC7461949.

BRUGNONE, F. et al. Blood toluene as a biological index of environmental toluene exposure in the “normal” population and in occupationally exposed workers immediately after exposure and 16 hours later. *International archives of occupational and environmental health*, 66: 421–425 (1995).

Callan SP, Apawu AK, Mathews TA, Bowen SE. Toluene's effects on activity and extracellular dopamine in the mouse are altered by GABA<sub>A</sub> antagonism. *Neurosci Lett.* 2017 Apr 24;647:67-71. doi: 10.1016/j.neulet.2017.03.004. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288863.

S.P. Callan, J.M. Kott, J.P. M.K. McCarthy, B.B. Baltes, S.E. Bowen. Changes in developmental body weight as a function of toluene exposure: A meta-analysis of animal studies. *Hum Exp Toxicol.* 2016 Apr;35(4):341-52. doi: 10.1177/0960327115591377.

Camara-Lemarroy, C. R., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R., and González-González, J. G. (2015). Acute toluene intoxication-clinical presentation, management and prognosis: a prospective observational study. *BMC Emerg. Med.* 15:19. doi: 10.1186/s12873-015-0039

Cao YM, Gao WM, Liu J. [Study on the health effects of occupational exposure to low concentrations of benzene]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2018 Jun 20;36(6):435-438. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.06.010.

CARLSSON, 1982. Exposure to toluene: Uptake, distribution and elimination in man. *Scandinavian journal of work & environmental health*, 8: 43–55 (1982).

Caron-Beaudoin É, Ayotte P, Aker A, Blanchette C, Ricard S, Gilbert V, Avard E, Lemire M. Exposure to benzene, toluene and polycyclic aromatic hydrocarbons in Nunavimmiut aged 16 years and over (Nunavik, Canada) - Qanuilirpitaq 2017 survey. *Environ Res.* 2022 Apr 15;206:112586. doi: 10.1016/j.envres.2021.112586.

Cattaneo A, Taronna M, Consonni D, Angius S, Costamagna P, Cavallo DM. Personal exposure of traffic police officers to particulate matter, carbon monoxide, and benzene in the city of Milan, Italy. *J Occup Environ Hyg.* 2010 Jun;7(6):342-51. doi: 10.1080/15459621003729966. PMID: 20379897.

Chan MH, Chung SS, Stoker AK, Markou A, Chen HH. Sarcosine attenuates toluene-induced motor incoordination, memory impairment, and hypothermia but not brain stimulation reward enhancement in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Dec 1;265(2):158-65. doi: 10.1016/j.taap.2012.10.004. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23067721; PMCID: PMC3509804.

Chan MH, Tsai YL, Lee MY, Stoker AK, Markou A, Chen HH. The group II metabotropic glutamate receptor agonist LY379268 reduces toluene-induced enhancement of brain-stimulation reward and behavioral disturbances. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Sep;232(17):3259-68. doi: 10.1007/s00213-015-3973-3. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26044619; PMCID: PMC4536139.

Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1283-6. doi: 10.1289/ehp.8959.

CONNOR, T.H. et al. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicology letters*, 25: 33–40 (1985)

Corradi N, Charest C. Some like it toxic. *Mol Ecol*. 2011 Aug;20(16):3289-90. doi: 10.1111/j.1365-294x.2011.05186.x. PMID: 21977500.

CHAPMAN, D.E. et al. Metabolism and covalent binding of [<sup>14</sup>C]toluene by human and rat liver microsomal fractions and liver slices. *Drug metabolism and disposition*, 18: 929–936 (1990).

Chapman CA, Xu Y, Haykin S, Racine RJ. Beta-frequency (15-35 Hz) electroencephalogram activities elicited by toluene and electrical stimulation in the behaving rat. *Neuroscience*. 1998 Oct;86(4):1307-19. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00092-x. PMID: 9697135.

Chemical and engineering news, April 10, 1995

Chien TH, Chan MH, Tang YC, Chen HH. Toluene exposure during the brain growth spurt reduces behavioral responses to noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in adult rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Nov;182(4):468-74. doi: 10.1007/s00213-005-0137-x. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16136300.

CONNOR, T.H. et al. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicology letters*, 25: 33–40 (1985)

COURTNEY, K.D. et al. A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 6: 145–154 (1986)

Cramer T, Gill R, Thirouin ZS, Vaas M, Sampath S, Martineau F, Noya SB, Panzanelli P, Sudharshan TJJ, Colameo D, Chang PK, Wu PY, Shi R, Barker PA, Brown SA, Paolicelli RC, Klohs J, McKinney RA, Tyagarajan SK. Cross-talk between GABAergic postsynapse and microglia regulate synapse loss after brain ischemia. *Sci Adv*. 2022 Mar 4;8(9):eabj0112. doi: 10.1126/sciadv.abj0112. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35245123; PMCID: PMC8896802.

Cruz SL, Armenta-Reséndiz M, Carranza-Aguilar CJ, Galván EJ. Minocycline prevents neuronal hyperexcitability and neuroinflammation in medial prefrontal cortex, as well as memory impairment caused by repeated toluene inhalation in adolescent rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020 May 15;395:114980. doi: 10.1016/j.taap.2020.114980. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234516.

Cruz SL, Torres-Flores M, Galván EJ. Repeated toluene exposure alters the synaptic transmission of layer 5 medial prefrontal cortex. *Neurotoxicol Teratol.* 2019 May-Jun;73:9-14. doi: 10.1016/j.ntt.2019.02.002. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30826315.

Cserép C, Pósfai B, Schwarcz AD, Dénes Á. Mitochondrial Ultrastructure Is Coupled to Synaptic Performance at Axonal Release Sites. *eNeuro.* 2018 Jan 29;5(1):ENEURO.0390-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0390-17.2018. PMID: 29383328; PMCID: PMC5788698.

David V, Béracochéa D, Walton ME. Editorial: Memory Systems of the Addicted Brain: The Underestimated Role of Cognitive Biases in Addiction and Its Treatment. *Front Psychiatry.* 2018 Feb 19;9:30. doi: 10.3389/fpsy.2018.00030. PMID: 29515466; PMCID: PMC5825901.

Dees C, Travis C. Trichloroacetate stimulation of liver DNA synthesis in male and female mice. *Toxicol Lett.* 1994 Feb 15;70(3):343-55. doi: 10.1016/0378-4274(94)90129-5. PMID: 8284802.

Del Maschio N, Sulpizio S, Gallo F, Fedeli D, Weekes BS, Abutalebi J. Neuroplasticity across the lifespan and aging effects in bilinguals and monolinguals. *Brain Cogn.* 2018 Aug;125:118-126. doi: 10.1016/j.bandc.2018.06.007. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29990701.

Demir M, Cicek M, Eser N, Yoldaş A, Sisman T. Effects of Acute Toluene Toxicity on Different Regions of Rabbit Brain. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2017;2017:2805370. doi: 10.1155/2017/2805370. Epub 2017 Mar 26. PMID: 28458992; PMCID: PMC5385213.

Denker A, Rizzoli SO. Synaptic vesicle pools: an update. *Front Synaptic Neurosci.* 2010 Oct 5;2:135. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00135. PMID: 21423521; PMCID: PMC3059705.

DENNIE, D. et al. Dominant lethal mutations in Sprague Dawley rats. *Ohio journal of science*, 86: 34 (1986).

Deole S, Phadke KM, Kumar A. Benzene, toluene and xylene (BTX) pollution in ambient air: a case study. *J Environ Sci Eng*. 2004 Jan;46(1):15-20. PMID: 16649588.

Devine MJ, Kittler JT. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Jan 19;19(2):63-80. doi: 10.1038/nrn.2017.170. PMID: 29348666.

Di Giulio AM, Tenconi B, Malosio ML, Vergani L, Bertelli A, Gorio A. Perinatal morphine. I: Effects on synapsin and neurotransmitter systems in the brain. *J Neurosci Res*. 1995 Nov 1;42(4):479-85. doi: 10.1002/jnr.490420406. PMID: 8568934

Dix SL, Aggleton JP. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res*. 1999 Mar;99(2):191-200. doi: 10.1016/s0166-4328(98)00079-5. PMID: 10512585.

Drastichova Z, Hejnova L, Moravcova R, Novotny J. Proteomic Analysis Unveils Expressional Changes in Cytoskeleton- and Synaptic Plasticity-Associated Proteins in Rat Brain Six Months after Withdrawal from Morphine. *Life (Basel)*. 2021 Jul 13;11(7):683. doi: 10.3390/life11070683. PMID: 34357055; PMCID: PMC8304287.

DROZ, P.O. et al. Biological monitoring and health surveillance of rotogravure printing workers exposed to toluene. In: Ho, M.H. & Dillon, H.K., ed. *Biological monitoring of exposure to chemicals*. 1987, pp. 111–131.

Drinking water criteria document for toluene. US Environmental Protection Agency, 1990 (EPA Report No. ECAO-CIN-408. Final Draft).

Edelmann E, Lessmann V. Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks. *Cell Tissue Res*. 2018 Sep;373(3):711-727. doi: 10.1007/s00441-018-2800-7.

EDGERTON, S.A. et al. Inter-urban comparison of ambient volatile organic compounds concentrations in U.S. cities. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 39: 729–732 (1989)



Elgayar SAM, Hussein OA, Mubarak HA, Ismaiel AM, Gomaa AMS. Testing efficacy of the nicotine protection of the substantia nigra pars compacta in a rat Parkinson disease model. Ultrastructure study. *Ultrastruct Pathol.* 2022 Jan 2;46(1):37-53. doi: 10.1080/01913123.2021.2015499. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001795.

El-Nabi Kamel MA, Shehata M. Effect of toluene exposure on the antioxidant status and apoptotic pathway in organs of the rat. *Br J Biomed Sci.* 2008;65(2):75-9. doi: 10.1080/09674845.2008.11732801. PMID: 19055109.

Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988 Nov 1;31(1):47-59. doi: 10.1016/0166-4328(88)90157-x. PMID: 3228475.

Fabová Z, Tarko A, Harrath AH, Alwasel S, Kotwica J, Sirotkin AV. Tribulus terrestris can suppress the adverse effect of toluene on bovine and equine ovarian granulosa cells. *Reprod Domest Anim.* 2022 Nov;57(11):1307-1318. doi: 10.1111/rda.14204. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35789053.

Fairless R, Williams SK, Diem R. Calcium-Binding Proteins as Determinants of Central Nervous System Neuronal Vulnerability to Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 30;20(9):2146. doi: 10.3390/ijms20092146. PMID: 31052285; PMCID: PMC6539299.

Fei X, Li Z, Yang D, Kong X, Lu X, Shen Y, Li X, Xie S, Wang J, Zhao Y, Sun Y, Zhang J, Ye Z, Wang J, Cai Z. Neddylation of Coro1a determines the fate of multivesicular bodies and biogenesis of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2021 Oct;10(12):e12153. doi: 10.1002/jev2.12153.

Fields RD. Myelination: an overlooked mechanism of synaptic plasticity? *Neuroscientist.* 2005 Dec;11(6):528-31. doi: 10.1177/1073858405282304.

Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Jan;63(1):1-12. doi: 10.1093/jnen/63.1.1. PMID: 14748556

FISHBEIN, L. An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. II. Toluene. *Science of the total environment*, 42: 267–288 (1985).

FOO, S.C., PHOON, W.O. & KHOO, N.Y. Toluene in blood after exposure to toluene. *American Industrial Hygiene Association journal*, 49: 255–258 (1988).

Funada M, Sato M, Aoo N, Wada K. [Role of the monoamine system in the brain on the development of psychological dependence on toluene]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2006 Feb;41(1):31-8. Japanese. PMID: 16619847.

Funada, M., Sato, M., Makino, Y., and Wada, K. (2002). Evaluation of rewarding effect of toluene by the conditioned place preference procedure in mice. *Brain Res. Protoc.* 10, 47–54. doi: 10.1016/s1385-299x(02)00182-4

Gerasimov, M. R., Collier, L., Ferrieri, A., Alexoff, D., Lee, D., Gifford, A. N., et al. (2003). Toluene inhalation produces a conditioned place preference in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 477, 45–52. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.08.022

Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:22-60. doi: 10.1159/000324065. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21508625; PMCID: PMC4549070.

GHANTOUS, H. & DANIELSSON, B.R.G. Placental transfer and distribution of toluene, xylene, and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biological research on pregnancy*, 7: 98–103 (1986).

Ghobadi H, Rostami R, Saranjam B, Aslani MR, Fazlzadeh M, Ghaffari HR. Urinary concentrations of BTEX in waterpipe smokers and nonsmokers: Investigating the influence of conventional activities and multiple factors. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022 Aug;241:113717. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113717. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35679732.

Gibson JE, Hardisty JF. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1983 Jul-Aug;3(4):315-9. doi: 10.1016/s0272-0590(83)80146-8. PMID: 6628894.

Gigengack, R. (2014). My body breaks. I take solution.” Inhalant use in Delhi as pleasure seeking at a cost. *Int. J. Drug Policy* 25, 810–818. doi: 10.1016/j.drugpo. 2014.06.003

Gomes AR, Sangani NB, Fernandes TG, Diogo MM, Curfs LMG, Reutelingsperger CP. Extracellular Vesicles in CNS Developmental Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 11;21(24):9428. doi: 10.3390/ijms21249428.

Goodman J, Packard MG. Memory Systems and the Addicted Brain. *Front Psychiatry.* 2016 Feb 25;7:24. doi: 10.3389/fpsy.2016.00024.

GOODWIN, T.M. Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 71: 715–718 (1988).

Gould TJ. Addiction and cognition. *Addict Sci Clin Pract.* 2010 Dec;5(2):4-14. PMID: 22002448; PMCID: PMC3120118

Gulyaeva AA, Gorbalyenya AE. A nidovirus perspective on SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:24-34. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.015. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33413979; PMCID: PMC7664520.

Guo W, Surya SG, Babar V, Ming F, Sharma S, Alshareef HN, Schwingenschlögl U, Salama KN. Selective Toluene Detection with Mo<sub>2</sub>CT<sub>x</sub> MXene at Room Temperature. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020 Dec 23;12(51):57218-57227. doi: 10.1021/acsami.0c16302. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33289555.

Guo D, Zhan C, Liu J, Wang Z, Cui M, Zhang X, Su X, Pan L, Deng M, Zhao L, Liu J, Song Y. Alternations in neural oscillation related to attention network reveal influence of indoor toluene on cognition at low concentration. *Indoor Air.* 2022 Jul;32(7):e13067. doi: 10.1111/ina.13067. PMID: 35904384.

Hamid OIA, Domouky AM, El-Fakharany YM. Molecular evidence of the amelioration of toluene induced encephalopathy by human breast milk mesenchymal stem cells. *Sci Rep.* 2022 Jun 2;12(1):9194. doi: 10.1038/s41598-022-13173-6. PMID: 35654991; PMCID: PMC9163168.

Harrath AH, Alrezaki A, Jalouli M, Al-Dawood N, Dahmash W, Mansour L, Sirotkin A, Alwasel S. Benzene exposure causes structural and functional damage in rat ovaries: occurrence of apoptosis and autophagy. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Oct;29(50):76275-76285. doi: 10.1007/s11356-022-21289-5. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666417.

Health assessment document for toluene. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1983.

Haghpanah T, Afarinesh M, Divsalar K. A review on hematological factors in opioid-dependent people (opium and heroin) after the withdrawal period. *Addict Health*. 2010 Winter-Spring;2(1-2):9-16.

HAJIMIRAGHA, H. et al. Levels of benzene and other volatile aromatic compounds in the blood of non-smokers and smokers. *International archives of occupational and environmental health*, 61: 513–518 (1989).

Hannigan JH, Bowen SE. Reproductive toxicology and teratology of abused toluene. *Syst Biol Reprod Med*. 2010 Apr;56(2):184-200. doi: 10.3109/19396360903377195. PMID: 20377315.

Heidari MH, Amini A, Bahrami Z, Shahriari A, Movafag A, Heidari R. Effect of Chronic Morphine Consumption on Synaptic Plasticity of Rat's Hippocampus: A Transmission Electron Microscopy Study. *Neurol Res Int*. 2013;2013:290414. doi: 10.1155/2013/290414. Epub 2013 Nov 28. Erratum in: *Neurol Res Int*. 2017;2017:4153

Hemmativaghef E. Exposure to lead, mercury, styrene, and toluene and hearing impairment: evaluation of dose-response relationships, regulations, and controls. *J Occup Environ Hyg*. 2020 Nov-Dec;17(11-12):574-597. doi: 10.1080/15459624.2020.1842428. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275083.

Hernández-Álvarez DM, Pacheco L, Velasco-Segura R, Pérez de la Mora M, Tejeda-Romero C, González-García N. Default Mode Network Efficiency Is Correlated With Deficits in Inhibition in Adolescents With Inhalant Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 26;11:209. doi: 10.3389/fpsy.2020.00209. PMID: 32273856; PMCID: PMC7113382.

Herpin G, Gauchard GC, Vouriot A, Hannhart B, Barot A, Mur JM, Zmirou-Navier D, Perrin PP. Impaired neuromotor functions in hospital laboratory workers exposed to low levels of organic solvents. *Neurotox Res.* 2008 May-Jun;13(3-4):185-96. doi: 10.1007/BF03033502. PMID: 18522898.

Hilfiker S, Pieribone VA, Czernik AJ, Kao HT, Augustine GJ, Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999 Feb 28;354(1381):269-79. doi: 10.1098/rstb.1999.0378. PMID: 10212475; PMCID: PMC1692497.

Hoet P, Lison D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. *Crit Rev Toxicol.* 2008;38(2):127-70. doi: 10.1080/10408440701845443.

HORMES, J T., FILLEY, C.M. & ROSENBERG, N.L.K. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology*, 36: 698-670 (1986).

Hsieh CP, Chen H, Chan MH, Chen L, Chen HH. N,N-dimethylglycine prevents toluene-induced impairment in recognition memory and synaptic plasticity in mice. *Toxicology.* 2020 Dec 15;446:152613. doi: 10.1016/j.tox.2020.152613. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33086094.

Hu C, Yang Z, Yan F, Sun B. Extraction of the toluene exposure biomarkers hippuric acid and methylhippuric acid using a magnetic molecularly imprinted polymer, and their quantitation by LC-MS/MS. *Mikrochim Acta.* 2019 Feb 1;186(3):135. doi: 10.1007/s00604-019-3239-6. PMID: 30707398.

HUANG, M.-Y. et al. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I. Metabolism in occupational and environmental medicine, 51: 42-46 (1994).

Huisjes R, Bogdanova A, van Solinge WW, Schiffelers RM, Kaestner L, van Wijk R. Squeezing for Life - Properties of Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol.* 2018 Jun 1;9:656. doi: 10.3389/fphys.2018.00656.

GIBSON, J.E. & HARDISTY, J.F. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundamental and applied toxicology*, 3: 315-319 (1983).

INQUE, O.K. et al. Effects of smoking and drinking habits on urinary o-cresol excretion after occupational exposure to toluene vapor among Chinese workers. *American journal of industrial medicine*, 25: 697–708 (1994)

IREGREN, A. et al. Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scandinavian journal of work & environmental health*, 12: 128–136 (1986)

IRIS. Toluene: carcinogenicity assessment for lifetime exposure. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1987. 100

Jafari AJ, Asl YA, Momeniha F. Determination of metals and BTEX in different components of waterpipe: charcoal, tobacco, smoke and water. *J Environ Health Sci Eng*. 2020 Feb 18;18(1):243-251. doi: 10.1007/s40201-020-00459-y. PMID: 32399236; PMCID: PMC7203304.

Johnston, L. D., Malley, P. M. O., Miech, R. A., Bachman, J. G., and Schulenberg, J. E. (2018). *Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975–2017*. Ann Arbor, MI: The University of Michigan.

Justs KA, Lu Z, Chouhan AK, Borycz JA, Lu Z, Meinertzhagen IA, Macleod GT. Presynaptic Mitochondrial Volume and Packing Density Scale with Presynaptic Power Demand. *J Neurosci*. 2022 Feb 9;42(6):954-967. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1236-21.2021. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34907026; PMCID: PMC8824500.

KAMAJIMA, M. et al. Metabolic acidosis and renal tubular injury due to pure toluene inhalation. *Archives of environmental health* 49: 410–413 (1994).

Kang SK, Rohlman DS, Lee MY, Lee HS, Chung SY, Anger WK. Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005 May;19(3):645-50. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.049. PMID: 21783537.

Kanter M. Protective effects of *Nigella sativa* on the neuronal injury in frontal cortex and brain stem after chronic toluene exposure. *Neurochem Res*. 2008 Nov;33(11):2241-9. doi: 10.1007/s11064-008-9702-0. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18427986.

Kanter M. Thymoquinone reestablishes spermatogenesis after testicular injury caused by chronic toluene exposure in rats. *Toxicol Ind Health*. 2011 Mar;27(2):155-66. doi: 10.1177/0748233710382541. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837561

KAWAI, T.T. et al. Comparative evaluation of blood and urine analysis as a tool for biological monitoring of n-hexane and toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 65: S123–S126 (1993).

KAWAI, T. et al. Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 66: 309–315 (1994).

KAWAMOTO, T. et al. Distribution of urinary hippuric acid concentrations by ALDH2 genotype. *Occupational and environmental medicine*, 51: 817–821 (1994).

Kim, J., Lim, J., Moon, S.H., Liu, K.H., Choi, H.J. (2020) Toluene Inhalation Causes Early Anxiety and Delayed Depression with Regulation of Dopamine Turnover, 5-HT 1A Receptor, and Adult Neurogenesis in Mice. *Biomol. Ther. (Seoul)* 28, 282-291. doi: 10.4062/biomolther.2020.055.

Kim S, Park E, Song SH, Lee CW, Kwon JT, Park EY, Kim B. Toluene concentrations in the blood and risk of thyroid cancer among residents living near national industrial complexes in South Korea: A population-based cohort study. *Environ Int*. 2021 Jan;146:106304. doi: 10.1016/j.envint.2020.106304. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33395946.

Kiriu T, Ameno K, Fuke C, Ameno S, Ijiri I. [The distribution of toluene in the brain and its effects on the brain catecholamines in acute toluene poisoning]. *Nihon Hoigaku Zasshi*. 1990 Feb;44(1):25-33. Japanese. PMID: 2366393.

KLIMISCH, H.-J., HELLWIG, J. & HOFMANN, A. Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. *Archives of toxicology*, 66: 373–381 (1992).

Kosuri ER, Bhanti M, Jaywant M, Han M, Wang X, Obeng M. A GC-MS/MS method for trace level quantification of six nitrosamines impurities (NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA,

NDPA, and NDBA) in commercially used organic solvents: Dichloromethane, Ethyl acetate, Toluene, and o-Xylene. *J Pharm Sci.* 2022 Nov 30:S0022-3549(22)00536-6. doi: 10.1016/j.xphs.2022.11.024. Epub ahead of print. PMID: 36462706.

Kutlu, M.G., Gould, T.J. (2016) Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learn. Mem.* 23, 515-33. doi: 10.1101/lm.042192.116.

Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid K. Brain lipid changes in rats exposed to xylene and toluene. *Toxicology.* 1987 Aug;45(2):123-33. doi: 10.1016/0300-483x(87)90098-9. PMID: 3603578.

La C, Linortner P, Bernstein JD, Ua Cruadhlaioich MAI, Fenesy M, Deutsch GK, Rutt BK, Tian L, Wagner AD, Zeineh M, Kerchner GA, Poston KL. Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101824. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101824. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31054380; PMCID: PMC6500913.

LAPARE, S., TARDIF, R. & BRODEUR, J. Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. *International archives of occupational and environmental health*, 64: 569–580 (1993).

G. Laviola, W. Adriani, S. Morley-Fletcher, M.V. Terranova, Peculiar response of adolescent mice to acute and chronic stress and to amphetamine: evidence of sex differences, *Behav. Brain Res.* 130 2002) 117–125.

G. Laviola, R.D. Wood, C. Kuhn, R. Francis, L.P. Spear, Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275 (1995) 345–357.

Larsen B, Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Nov;94:179-195. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30201220; PMCID: PMC6526538.



Lau YH, Mawardi AS, Zain NR, Viswanathan S. Toluene-induced leukodystrophy from glue sniffing. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):439-441. doi: 10.1136/practneurol-2021-002942. Epub 2021 May 26. PMID: 34039751.

LEBRET, E. et al. Volatile organic compounds in Dutch homes. *Environment international*, 12: 323–332 (1986)

Lee, D. E., Gerasimov, M. R., Schiffer, W. K., and Gifford, A. N. (2006). Concentration-dependent conditioned place preference to inhaled toluene vapors in rats. *Drug Alcohol Depend*. 85, 87–90. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006. 03.013

Lee I, Park H, Kim MJ, Kim S, Choi S, Park J, Cho YH, Hong S, Yoo J, Cheon GJ, Choi K, Park YJ, Moon MK. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds is associated with a risk of obesity and diabetes mellitus among Korean adults: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Int J Hyg Environ Health*. 2022 Mar;240:113886. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113886. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34864598.

Li XD, Tu HW, Hu KQ, Liu YG, Mao LN, Wang FY, Qu HY, Chen Q. Effects of Toluene on the Development of the Inner Ear and Lateral Line Sensory System of Zebrafish. *Biomed Environ Sci*. 2021 Feb 20;34(2):110-118. doi: 10.3967/bes2021.016. PMID: 33685569.

Liang Y. Mitochondrial support and local translation of mitochondrial proteins in synaptic plasticity and function. *Histol Histopathol*. 2021 Oct;36(10):1007-1019. doi: 10.14670/HH-18-345. Epub 2021 May 25. PMID: 34032272.

Lin HM, Liu CY, Jow GM, Tang CY. Toluene disrupts synaptogenesis in cultured hippocampal neurons. *Toxicol Lett*. 2009 Jan 30;184(2):90-6. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.10.027. Epub 2008 Nov 7.

Lin X, Luo J, Tan J, Yang L, Wang M, Li P. Experimental animal models of drug-induced sensorineural hearing loss: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Sep;9(17):1393. doi: 10.21037/atm-21-2508. PMID: 34733945; PMCID: PMC8506545.

Lindemann, R. Congenital renal tubular dysfunction associated with maternal sniffing of organic solvents. *Acta paediatrica scandinavica*, 80: 882–884 (1991).

Liu J, Qiang Y, Alvarez O, Du E. Electrical Impedance Characterization of Erythrocyte Response to Cyclic Hypoxia in Sickle Cell Disease. *ACS Sens.* 2019 Jul 26;4(7):1783-1790. doi: 10.1021/acssensors.9b00263.

Lo PS, Wu CY, Sue HZ, Chen HH. Acute neurobehavioral effects of toluene: involvement of dopamine and NMDA receptors. *Toxicology.* 2009 Nov 9;265(1-2):34-40. doi: 10.1016/j.tox.2009.09.005. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19765629.

Lobzhanidze G, Lordkipanidze T, Zhvania M, Japaridze N, MacFabe DF, Pochkidze N, Gasimov E, Rzaev F. Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior. *Micron.* 2019 Oct;125:102732. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31437571.

Lobzhanidze G, Japaridze N, Lordkipanidze T, Rzayev F, MacFabe D, Zhvania M. Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism. *Int J Dev Neurosci.* 2020 Apr;80(2):139-156. doi: 10.1002/jdn.10011. Epub 2020 Feb 25. PMID: 31997401.

Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, Rzayev F, Gasimov E. Age-related behavioral and ultrastructural changes in the rat amygdala. *Dev Neurobiol.* 2020 Nov;80(11-12):433-442. doi: 10.1002/dneu.22788. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33098201.

Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, Rzayev F, Lordkipanidze T. Aging affects cognition and hippocampal ultrastructure in male Wistar rats. *Dev Neurobiol.* 2021 Sep;81(6):833-846. doi: 10.1002/dneu.22839. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34047044.

Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L, Fracasso ME, Doria D, Drago I, Basso A, D'Errico MN, Bartolucci GB, Violante FS, Soleo L. Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low

concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Mar;83(3):341-56. doi: 10.1007/s00420-009-0469-7. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19830448.

Low A, Foo H, Yong TT, Tan LCS, Kandiah N. Hippocampal subfield atrophy of CA1 and subicular structures predict progression to dementia in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):681-687. doi: 10.1136/jnnp-2018-319592. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30683708.

Lund SP, Kristiansen GB. Hazards to hearing from combined exposure to toluene and noise in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 2008;21(1):47-57. doi: 10.2478/v10001-008-0008-x.

Luo Y, Liao C, Chen L, Zhang Y, Bao S, Deng A, Ke T, Li Q, Yang J. Heroin Addiction Induces Axonal Transport Dysfunction in the Brain Detected by In Vivo MRI. *Neurotox Res*. 2022 Aug;40(4):1070-1085. doi: 10.1007/s12640-022-00533-3.

Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L, Fracasso ME, Doria D, Drago I, Basso A, D'Errico MN, Bartolucci GB, Violante FS, Soleo L. Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Mar;83(3):341-56. doi: 10.1007/s00420-009-0469-7.

MacIver MB. Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Sep;34(10):2296-304. doi: 10.1038/npp.2009.57.

Malloul H, Mahdani FM, Bennis M, Ba-M'hamed S. Prenatal Exposure to Paint Thinner Alters Postnatal Development and Behavior in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2017 Sep 11;11:171. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00171.

Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:108-121. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.013.

Martinez-Morga M, Martinez S. Plasticidad neural: la sinaptogenesis durante el desarrollo normal y su implicacion en la discapacidad intelectual [Neuroplasticity:

synaptogenesis during normal development and its implication in intellectual disability]. *Rev Neurol*. 2017 Feb 24;64(s01):S45-S50. Spanish.

Masih A, Dwiwedi S, Lal JK. Source characterization and health risks of BTEX in indoor/outdoor air during winters at a terai precinct of North India. *Environ Geochem Health*. 2021 Aug;43(8):2985-3003. doi: 10.1007/s10653-021-00822-4.

MCDUGAL, J.N. et al. Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundamental and applied toxicology*, 14: 29–308 (1990).

MEEK, M.E. & CHAN, P.K.L. Toluene: Evaluation of risks to human health from environmental exposure in Canada. *Environmental carcinogenesis and ecotoxicology review*, C12: 507–515 (1994).

Michel K, Müller JA, Oprea AM, Schoch S. The presynaptic active zone: A dynamic scaffold that regulates synaptic efficacy. *Exp Cell Res*. 2015 Jul 15;335(2):157-64. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.02.011.

Miller DJ, Duka T, Stimpson CD, Schapiro SJ, Baze WB, McArthur MJ, Fobbs AJ, Sousa AM, Sestan N, Wildman DE, Lipovich L, Kuzawa CW, Hof PR, Sherwood CC. Prolonged myelination in human neocortical evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 9;109(41):16480-5. doi: 10.1073/pnas.1117943109.

MIYAURA, S. & ISONO, H. Tissue distribution of toluene in rats after toluene inhalation. *Eisei kagaku*, 33: 337–341 (1987)

MIZUNUMA, K. et al. Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 66: 309–315 (1994)

MØLHAVE, L. & PEDERSEN, O.F. Measurements of alveolar concentrations of toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 54: 65–71 (1984).

Monday HR, Younts TJ, Castillo PE. Long-Term Plasticity of Neurotransmitter Release: Emerging Mechanisms and Contributions to Brain Function and Disease. *Annu Rev Neurosci*. 2018 Jul 8;41:299-322. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-062155.

MONSTER, A.C. et al. Evaluation of biological monitoring parameters for occupational exposure to toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 65: S159–S162, (1993)

NAALSUND, L.U. Changes in neurobiological parameters in the brain after toluene inhalation. *Second Nordic Neurochemical Symposium, Copenhagen, August 21–25, 1985.*

NAKAJIMA, T. & WANG, R.-S. Minireview: Induction of cytochrome P450 by toluene. *International journal of biochemistry*, 26: 1333–1340 (1994). Chapter 5.14 Toluene Air Quality Guidelines - Second Edition ã WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000 16 16 49.

Nakhooda F, Sartorius B, Govender SM. The effects of combined exposure of solvents and noise on auditory function - A systematic review and meta-analysis. *S Afr J Commun Disord*. 2019 May 9;66(1):e1-e11. doi: 10.4102/sajcd.v66i1.568.

Neghab M, Hosseinzadeh K, Hassanzadeh J. Early Liver and Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to Sub-Threshold Limit Value Levels of Benzene, Toluene, and Xylenes in Unleaded Petrol. *Saf Health Work*. 2015 Dec;6(4):312-6. doi: 10.1016/j.shaw.2015.07.008.

NG, T. P. et al. Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene. *International archives of occupational and environmental health*, 62: 43–46, 1990.

Niklasson M, Stengård K, Tham R. Are the effects of toluene on the vestibulo and opto-ocular motor system inhibited by the action of GABAB antagonist CGP 35348? *Neurotoxicol Teratol*. 1995 May-Jun;17(3):351-7. doi: 10.1016/0892-0362(94)00075-o.

Nimitvilai S, You C, Arora DS, McElvain MA, Vandegrift BJ, Brodie MS, Woodward JJ. Differential Effects of Toluene and Ethanol on Dopaminergic Neurons of the Ventral Tegmental Area. *Front Neurosci*. 2016 Sep 22;10:434. doi: 10.3389/fnins.2016.00434.

Nylén P, Larsby B, Johnson AC, Eriksson B, Höglund G, Tham R. Vestibular-oculomotor, opto-oculomotor and visual function in the rat after long-term inhalation exposure to toluene. *Acta Otolaryngol*. 1991;111(1):36-43. doi: 10.3109/00016489109137352.

Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. Fairfax, VA, American Industrial Hygiene Association, 1989

O'Leary, M.R. Galoway, A.P. McMechan, S. Irtencauf, J.H. Hannigan, S.E. Bowen, Neurochemical changes after acute binge toluene inhalation in adolescent and adult rats: a high-resolution magnetic resonance spectroscopy study, *Neurotoxicol. Teratol.* 31 (2009) 382–389.

O'Leary-Moore SK, Galloway MP, McMechan AP, Hannigan JH, Bowen SE. Region-dependent alterations in glutamate and GABA measured by high-resolution magnetic resonance spectroscopy following acute binge inhalation of toluene in juvenile rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2007 Jul-Aug;29(4):466-75. doi: 10.1016/j.ntt.2007.03.062.

Penge X, Yang L, Ma Y, Li Y, Li H. Focus on the morphogenesis, fate and the role in tumor progression of multivesicular bodies. *Cell Commun Signal.* 2020 Aug 8;18(1):122. doi: 10.1186/s12964-020-00619-5.

Pérez-Rial D, López-Mahía P, Muniategui-Lorenzo S, Prada-Rodríguez D. Temporal distribution, behaviour and reactivities of BTEX compounds in a suburban Atlantic area during a year. *J Environ Monit.* 2009 Jun;11(6):1216-25. doi: 10.1039/b819370c.

Peters KZ, Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period. *Front Neural Circuits.* 2022 Nov 1;16:939235. doi: 10.3389/fncir.2022.939235.

PEZZAGNO, G. et al. Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: Effect of the work load. *American Industrial Hygiene Association journal*, 49: 546–552 (1988)

Podolak A, Liss J, Kiewisz J, Puksza S, Cybulska C, Rychlowski M, Lukaszuk A, Jakiel G, Lukaszuk K. Mitochondrial DNA Copy Number in Cleavage Stage Human Embryos-Impact on Infertility Outcome. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Jan 9;44(1):273-287. doi: 10.3390/cimb44010020.

POON, R. et al. Inhalation toxicity study of methanol, toluene, and methanol/toluene mixtures in rats: effects of 28-day exposure. *Toxicology and industrial health*, 10: 231–245 (1994).

Prueitt RL, Rhomberg LR, Goodman JE. Hypothesis-based weight-of-evidence evaluation of the human carcinogenicity of toluene diisocyanate. *Crit Rev Toxicol*. 2013 May;43(5):391-435. doi: 10.3109/10408444.2013.790877.

PRYOR, G.T. et al. Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in rats exposed to toluene. *Neurobehaviour, toxicology and teratology*, 5: 53–57 (1983).

PURCELL, K.J. et al. In vivo metabolic interactions of benzene and toluene. *Toxicology letters*, 52: 141–152 (1990)

Quiroz-Baez R, Flores-Domínguez D, Arias C. Synaptic aging is associated with mitochondrial dysfunction, reduced antioxidant contents and increased vulnerability to amyloid- $\beta$  toxicity. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Mar;10(3):324-31. doi: 10.2174/1567205011310030012.

Ramcharan K, Ramesar A, Ramdath M, Teelucksingh J, Gosein M. Encephalopathy and Neuropathy due to Glue, Paint Thinner, and Gasoline Sniffing in Trinidad and Tobago-MRI Findings. *Case Rep Neurol Med*. 2014;2014:850109. doi: 10.1155/2014/850109.

L.M. Reynolds, C. Flores. Mesocorticolimbic Dopamine Pathways Across Adolescence: Diversity in Development. *Front. Neural. Circuits* (2021) Sep 8;15:735625. doi: 10.3389/fncir.2021.735625

Rios L, Paggiaro AO, Fernandes RAQ. Quality of life, lifestyle, and working environment of women in the footwear industry. *Rev Bras Med Trab*. 2021 Mar 3;18(4):390-398. doi: 10.47626/1679-4435-2020-517. PMID: 33688320; PMCID: PMC7934172.

Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jan;6(1):57-69. doi: 10.1038/nrn1583. PMID: 15611727.

Robert L, Guichard R, Klingler J, Cochet V, Mandin C. Indoor air quality in shopping and storage areas. *Indoor Air*. 2021 Jul;31(4):1238-1251. doi: 10.1111/ina.12783.

Robert L, Guichard R, Klingler J. Work Exposure to VOC in Storage Areas of Retail Stores. *Ann Work Expo Health*. 2021 Apr 22;65(3):319-331. doi: 10.1093/annweh/wxaa103. PMID: 33147326.

Rossi MJ, Pekkurnaz G. Powerhouse of the mind: mitochondrial plasticity at the synapse. *Curr Opin Neurobiol*. 2019 Aug;57:149-155. doi: 10.1016/j.conb.2019.02.001.

Ruisoto, P., Contador, I. (2019) The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiol. Behav*. 202, 62-68. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.01.022.

Saker, E.G., Eskew, A.E. & Panter, J.W. Stability of toluene in blood: its forensic relevance. *Journal of analytical toxicology*, 15: 246–249 (1991).

Sadakerska-Chudy A, Filip M. A comprehensive view of the epigenetic landscape. Part II: Histone post-translational modification, nucleosome level, and chromatin regulation by ncRNAs. *Neurotox Res*. 2015 Feb;27(2):172-97. doi: 10.1007/s12640-014-9508-6.

Samuel-Herter SR, Slaght SL, McKay BE. Age-dependent time courses of recovery for motor functions following acute toluene intoxication in rats. *Dev Psychobiol*. 2014 May;56(4):657-73. doi: 10.1002/dev.21134. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23765908.

Sánchez-Serrano SL, Cruz SL, Lamas M. Repeated toluene exposure modifies the acetylation pattern of histones H3 and H4 in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2011 Feb 11;489(3):142-7. doi: 10.1016/j.neulet.2010.12.004. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21146589.

Sanchis-Segura, C., and Spanagel, R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict. Biol*. 11, 2–38. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00012.x

Sasase H, Izumi S, Deyama S, Hinoi E, Kaneda K. Acute Cocaine Reduces Excitatory Synaptic Transmission in Pyramidal Neurons of the Mouse Medial Prefrontal Cortex. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(8):1433-1436. doi: 10.1248/bpb.b19-00318. PMID: 31366880.

SATO, A. et al. A simulation study of physiological factors affecting pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *British journal of industrial medicine*, 48: 342–347 (1991)



J.R. Sato, C.E.Jr. Biazoli, A. Zugman, P.M. Pan, A.P.A. Bueno APA, L.M.Moura, A. Gadelha, F.A. Picon, E.Jr. Amaro, G.A. Salum, et al. Long-term stability of the cortical volumetric profile and the functional human connectome throughout childhood and adolescence. *Eur. J. Neurosci.* (2021) 54, 6187-6201. doi: 10.1111/ejn.15435.

Schiffer, W.K., Lee, D.E., Alexoff, D.L., Ferrieri, R., Brodie, J.D., Dewey, S.L. (2006) Metabolic correlates of toluene abuse: decline and recovery of function in adolescent animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 186, 159-67. doi: 10.1007/s00213-006-0359-6.

Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, van Thriel C, Zupanic M. Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50ppm? *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005 May;19(3):635-43. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.029. PMID: 21783536.

Seo S, Kim J. An aggravated return-to-work case of organic solvent induced chronic toxic encephalopathy. *Ann Occup Environ Med.* 2018 Apr 27;30:27. doi: 10.1186/s40557-018-0232-1. PMID: 29719722; PMCID: PMC5923194.

Shamshir A, Dinh NP, Jonsson T, Sparrman T, Ashiq MJ, Irgum K. Interaction of toluene with polar stationary phases under conditions typical of hydrophilic interaction chromatography probed by saturation transfer difference nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Chromatogr A.* 2019 Mar 15;1588:58-67. doi: 10.1016/j.chroma.2018.11.028. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30704776.

L. Shi, K. Liu, H. Wang, Y. Zhang, Z. Hong, M. Wang, X. Wang, X. Jiang, S. Yang, Noise induced reversible changes of cochlear ribbon synapses contribute to temporary hearing loss in mice, *Acta Otolaryngol.* 35 (2015) 1093–1102, <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1061699>.

Schifano F, Catalani V, Sharif S, Napoletano F, Corkery JM, Arillotta D, Fergus S, Vento A, Guirguis A. Benefits and Harms of 'Smart Drugs' (Nootropics) in Healthy Individuals. *Drugs.* 2022 Apr;82(6):633-647. doi: 10.1007/s40265-022-01701-7. Epub 2022 Apr 2. Erratum in: *Drugs.* 2022 Apr 27; PMID: 35366192.

SHIGETA, S., AIKAWA, H. & MISAWA, T. Effects of toluene exposure on mice fetuses. *Journal of toxicology science*, 6: 254–255 (1981).

SHIGETA, S., AIKAWA, H. & MISAWA, T.. Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. *Tokai journal of experimental and clinical medicine*, 7: 265–270 (1981).

Shih HT, Yu CL, Wu MT, Liu CS, Tsai CH, Hung DZ, Wu CS, Kuo HW. Subclinical abnormalities in workers with continuous low-level toluene exposure. *Toxicol Ind Health*. 2011 Sep;27(8):691-9. doi: 10.1177/0748233710395348. Epub 2011 May 4. PMID: 21543466.

Shin SS, Yang EH, Lee HC, Moon SH, Ryoo JH. Association of metabolites of benzene and toluene with lipid profiles in Korean adults: Korean National Environmental Health Survey (2015–2017). *BMC Public Health*. 2022 Oct 14;22(1):1917. doi: 10.1186/s12889-022-14319-x. PMID: 36242012; PMCID: PMC9569087.

SHIOMI, S. et al. Absence of hepatic uptake of Tc-99m phytate in a man with chronic toluene hepatotoxicity. *Clinical nuclear medicine*, 18: 655–656 (1993)

Shupliakov O, Haucke V, Pechstein A. How synapsin I may cluster synaptic vesicles. *Semin Cell Dev Biol*. 2011 Jun;22(4):393-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.07.006. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21798362.

SKOWRONSKI, G.A., TURKALL, R.M. & ABDEL-RAHMAN, M.S. Effects of soil on percutaneous absorption of toluene in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 26: 373–384 (1989).

Soares MV, Charão MF, Jacques MT, Dos Santos ALA, Luchese C, Pinton S, Ávila DS. Airborne toluene exposure causes germline apoptosis and neuronal damage that promotes neurobehavioural changes in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Pollut*. 2020 Jan;256:113406. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113406. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31662251.

H. Song, L.M. Konan, J. Cui, C.E. Johnson, M. Langenderfer, D. Grant, T. Ndam, A. Simonyi, T. White, U. Demirci, D.R. Mott, D. Schwer, G.K. Hubler, I. Cernak, R.G. DePalma, Z. Gu, Ultrastructural brain abnormalities and associated behavioral changes in mice after

low-intensity blast exposure, *Behav. Brain Res.* 347 (2018) 148–157, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.007>.

Sosulina L, Mittag M, Geis HR, Hoffmann K, Klyubin I, Qi Y, Steffen J, Friedrichs D, Henneberg N, Fuhrmann F, Justus D, Keppler K, Cuello AC, Rowan MJ, Fuhrmann M, Remy S. Hippocampal hyperactivity in a rat model of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2021 Jun;157(6):2128-2144. doi: 10.1111/jnc.15323. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33583024.

Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* (2004) 82(3):171–7. doi:10.1016/j.nlm.2004.06.005

Su X, Zhang X, Pei J, Deng M, Pan L, Liu J, Cui M, Zhan C, Wang J, Wu Y, Zhao L, Wang Z, Liu J, Song Y. Working memory-related alterations in neural oscillations reveal the influence of in-vehicle toluene on cognition at low concentration. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Oct 24. doi: 10.1007/s11356-022-23627-z. Epub ahead of print. PMID: 36274073.

Subramanian S, Jonas EA. Mitochondria: powerhouses of presynaptic plasticity. *J Physiol.* 2021 Mar;599(5):1363-1364. doi: 10.1113/JP281040. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33428213; PMCID: PMC7942974.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2013). Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH H-48. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

Südhof TC. The presynaptic active zone. *Neuron.* 2012 Jul 12;75(1):11-25. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.012. PMID: 22794257; PMCID: PMC3743085.

Südhof TC. Calcium control of neurotransmitter release. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Jan 1;4(1):a011353. doi: 10.1101/cshperspect.a011353. PMID: 22068972; PMCID: PMC3249630.

Suzuki S, Suzuki K, Hirata K. Pictures in clinical medicine. Brain magnetic resonance imaging in chronic trichloroethylene and toluene exposure. *Intern Med.* 2009;48(10):861-2. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1920. Epub 2009 May 15. PMID: 19443986.

Swenson W, Davidson CJ, Thakur C, Bowen SE. Acute exposure to abuse-like concentrations of toluene induces inflammation in mouse lungs and brain. *J Appl Toxicol*. 2022 Jul;42(7):1168-1177. doi: 10.1002/jat.4285. Epub 2022 Jan 26. PMID: 34993988.

TAKAHASHI, S. et al. Determination of S-benzyl-N-acetyl-L-cysteine by gas chromatography/mass spectrometry as a new marker of toluene exposure. *Journal of analytical toxicology*, 18: 78–80 (1994).

Talibov M, Lehtinen-Jacks S, Martinsen JI, Kjærheim K, Lyng E, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kauppinen T, Kyrrönen P, Pukkala E. Occupational exposure to solvents and acute myeloid leukemia: a population-based, case-control study in four Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*. 2014 Sep;40(5):511-7. doi: 10.5271/sjweh.3436. Epub 2014 May 19. PMID: 24840289.

TARDIF, R., PLAA, G.L. & BRODEUR, J. Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 70: 385–393 (1991)

Tarko A, Fabová Z, Kotwica J, Valocký I, Alrezaki A, Alwasel S, Harrath AH, Sirotkin AV. The inhibitory influence of toluene on mare ovarian granulosa cells can be prevented by fennel. *Gen Comp Endocrinol*. 2020 Sep 1;295:113491. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113491. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298694.

Terán-Pérez G, Arana Y, Paredes L, Atilano-Barbosa D, Velázquez-Moctezuma J, Mercadillo RE. Diverse sleep patterns, psychiatric disorders, and perceived stress in inhalants users living on the streets of Mexico City. *Sleep Health*. 2020 Apr;6(2):192-196. doi: 10.1016/j.sleh.2019.11.005. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31879094.

Thetkathuek A, Jaidee W, Saowakhontha S, Ekburanawat W. Neuropsychological Symptoms among Workers Exposed to Toluene and Xylene in Two Paint Manufacturing Factories in Eastern Thailand. *Adv Prev Med*. 2015;2015:183728. doi: 10.1155/2015/183728. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26290757; PMCID: PMC4531158.

Thomas CI, Keine C, Okayama S, Satterfield R, Musgrove M, Guerrero-Given D, Kamasawa N, Young SM Jr. Presynaptic Mitochondria Volume and Abundance Increase during Development of a High-Fidelity Synapse. *J Neurosci*. 2019 Oct 9;39(41):7994-8012. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0363-19.2019. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455662; PMCID: PMC6786813.

Toluene annual production capacity globally 2023 | Statista

Toluene – Chemical Safety Facts.2022. [www.chemicalsafetyfacts.org/chemicals/toluene/](http://www.chemicalsafetyfacts.org/chemicals/toluene/)

Toluene. Geneva, World Health Organization, 1985 (Environmental Health Criteria, No. 52)

Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: A review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Jun;52(5):479-89. doi: 10.3109/15563650.2014.923904. PMID: 24911841.

Tóth K, Maglóczy Z. The vulnerability of calretinin-containing hippocampal interneurons to temporal lobe epilepsy. *Front Neuroanat*. 2014 Sep 29;8:100. doi: 10.3389/fnana.2014.00100. PMID: 25324731; PMCID: PMC4179514.

Traub ML, Santoro N. Reproductive aging and its consequences for general health. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1204:179-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05521.x. PMID: 20738289.

Twenty-six-week inhalation toxicity study of toluene in the rat. Washington, DC, American Petroleum Institute, 1981 (HESD Publication No. 28-31210)

Two-generation inhalation reproduction/fertility study on a petroleum derived hydrocarbon with toluene. Summary. Washington, DC, American Petroleum Institute, 1985 (API Medical Research Publication No. 32-32854)

Ujcikova, H., Roubalova, L., Lee, Y.S., Slaninova, J., Brejchova, J., Svoboda, P. (2022) The Dose-Dependent Effects of Multifunctional Enkephalin Analogs on the Protein Composition of Rat Spleen Lymphocytes, Cortex, and Hippocampus; Comparison with

Changes Induced by Morphine. *Biomedicines*. Aug 14;10(8):1969. doi: 10.3390/biomedicines10081969.

Venkatesan S, Subramaniam S, Rajeev P, Chopra Y, Jose M, Nair D. Differential Scaling of Synaptic Molecules within Functional Zones of an Excitatory Synapse during Homeostatic Plasticity. *eNeuro*. 2020 Apr 23;7(2):ENEURO.0407-19.2020. doi: 10.1523/ENEURO.0407-19.2020.

Verdero-Garcia A, Garcia-Fernandez G, Dom G. Cognition and addiction . *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep;21(3):281-290. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/gdom. PMID: 31749652; PMCID: PMC6829168.

Volkow, N.D., Michaelides, M., Baler, R. (2019) The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol. Rev.* 99, 2115-2140. doi: 10.1152/physrev.00014.2018.

Volkow, N.D., Morales, M. (2015) The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.046.

Von Bartheld CS, Altick AL. Multivesicular bodies in neurons: distribution, protein content, and trafficking functions. *Prog Neurobiol*. 2011 Mar;93(3):313-40. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.003.

VON BURG, R. Toxicology update: toluene. *Journal of applied toxicology*, 13: 441–446 (1983).

Von Euler G, Fuxe K, Hansson T, Eneroth P, Gustafsson JA. Persistent effects of neonatal toluene exposure on regional brain catecholamine levels and turnover in the adult male rat. *Toxicology*. 1989 Jan;54(1):1-16. doi: 10.1016/0300-483x(89)90074-7.

von Euler G, Ogren SO, Eneroth P, Fuxe K, Gustafsson JA. Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology*. 1994 Fall;15(3):621-4. PMID: 7854597.

von Euler G, Ogren SO, Li XM, Fuxe K, Gustafsson JA. Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor

activity and dopamine D2 agonist binding in the rat. *Toxicology*. 1993 Mar 19;77(3):223-32. doi: 10.1016/0300-483x(93)90162-l.

von Euler M, Pham TM, Hillefors M, Bjelke B, Henriksson B, von Euler G. Inhalation of low concentrations of toluene induces persistent effects on a learning retention task, beam-walk performance, and cerebrocortical size in the rat. *Exp Neurol*. 2000 May;163(1):1-8. doi: 10.1006/exnr.1999.7288.

Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1(2):848-58. doi: 10.1038/nprot.2006.116. PMID: 17406317; PMCID: PMC2895266.

Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, Lemay F, Gendron M, Gagnon F, Majidi NE, Boudjerida A, Lim S, Emond C, Viau C. A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. *Toxicol Ind Health*. 2012 Oct;28(9):796-819. doi: 10.1177/0748233711425067.

WADA, H., HOSOKAWA, T. & SAITO, K. Repeated toluene exposure and changes of response latency in shock avoidance learning. *Neurotoxicology and teratology*, 10: 387– 391 (1988)

WANG, G. et al. Reference values for blood toluene in the occupationally nonexposed general population. *International archives of occupational and environmental health*, 65: 201–203 (1995)

Wang G, Wang Y, Liu N, Liu M. The role of exosome lipids in central nervous system diseases. *Rev Neurosci*. 2020 Oct 25;31(7):743-756. doi: 10.1515/revneuro-2020-0013. PMID: 32681787

Wang N, Zhang L, Yang H, Luo X, Fan G. Do multiple system atrophy and Parkinson's disease show distinct patterns of volumetric alterations across hippocampal subfields? An exploratory study. *Eur Radiol*. 2019 Sep;29(9):4948-4956. doi: 10.1007/s00330-019-06043-9.

Wayman WN, Woodward JJ. Chemogenetic Excitation of Accumbens-Projecting Infralimbic Cortical Neurons Blocks Toluene-Induced Conditioned Place Preference. *J Neurosci*. 2018 Feb 7;38(6):1462-1471. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2503-17.2018.

Wei Z, Wei M, Yang X, Xu Y, Gao S, Ren K. Synaptic Secretion and Beyond: Targeting Synapse and Neurotransmitters to Treat Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jul 25;2022:9176923. doi: 10.1155/2022/9176923.

Weiss, B., Wood, R. W., and Macys, D. A. (1979). Behavioral toxicology of carbon disulfide and toluene. *Environ. Health Perspect*. 30, 39–45. doi: 10.1289/ehp.793039

White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction* (1996) 91(7):921–50. doi:10.1111/j.1360-0443.1996.tb03586.

White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem* (2002) 77(2):125–84. doi:10.1006/nlme.2001.4008

White NM, Packard MG, McDonald RJ. Dissociation of memory systems: the story unfolds. *Behav Neurosci* (2013) 127(6):813–34. doi:10.1037/a0034859

Win-Shwe TT, Fujimaki H. Acute administration of toluene affects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice. *J Appl Toxicol*. 2012 Apr;32(4):300-4. doi: 10.1002/jat.1693.

Win-Shwe TT, Kunugita N, Yoshida Y, Nakajima D, Tsukahara S, Fujimaki H. Differential mRNA expression of neuroimmune markers in the hippocampus of infant mice following toluene exposure during brain developmental period. *J Appl Toxicol*. 2012 Feb;32(2):126-34. doi: 10.1002/jat.1643.

Woodward, J. J., and Beckley, J. (2014). Effects of the abused inhalant toluene on the mesolimbic dopamine system. *J. Drug Alcohol Res*. 3:235838. doi: 10.4303/jdar/235838

Wu, C. Y., Tsai, Y. L., Hsieh, C. P., Wang, T. C., Chan, M. H., and Chen, H. H. (2018). Attenuation of toluene-induced brain stimulation reward enhancement and behavioral disturbances by N-acetylcysteine in mice. *Toxicology* 408, 39–45. doi: 10.1016/j.tox.2018.06.011.



Xin W, Chan JR. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Dec;21(12):682-694. doi: 10.1038/s41583-020-00379-8.

S. Yang X, Zhong L, Tong X. Benzene homologues contaminants in a former herbicide factory site: distribution, attenuation, risk, and remediation implication. *Environ Geochem Health*. 2020 Jan;42(1):241-253. doi: 10.1007/s10653-019-00342-2.

Yelian FD, Dukelow WR. Effects of a DNA-specific fluorochrome, Hoechst 33258, on mouse sperm motility and fertilizing capacity. *Andrologia*. 1992 May-Jun;24(3):167-70. doi: 10.1111/j.1439-0272.1992.tb02632.x.

Zeng XS, Geng WS, Wang ZQ, Jia JJ. Morphine Addiction and Oxidative Stress: The Potential Effects of Thioredoxin-1. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 21;11:82. doi: 10.3389/fphar.2020.00082.

Zhvania MG, Chilachava LR, Japaridze NJ, Gelazonia LK, Lordkipanidze TG. Immediate and persisting effect of toluene chronic exposure on hippocampal cell loss in adolescent and adult rats. *Brain Res Bull*. 2012 Feb 10;87(2-3):187-92. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.021. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22119731.

Zhvania MG, Japaridze N, Tizabi Y, Lomidze N, Pochkhidze N, Lordkipanidze T. Age-related cognitive decline in rats is sex and context dependent. *Neurosci Lett*. 2021 Nov 20;765:136262. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136262. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560192.

Zhvania MG, Pochkhidze N, Dashniani M, Tizabi Y, Japaridze N, Burjanadze M, Chilachava L. Short- and long-term effects of chronic toluene exposure on recognition memory in adolescent and adult male Wistar rats. *Brain Res Bull*. 2022 Nov;190:116-121. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.09.016.