

მიო-ინოზიტოლი და ეპილეპტოგენეზის შეფერხება: გენთა ექსპრესიის
ცვლილებების შესწავლა

მარიამ ბასილიძე

სამაგისტრო ნაშრომი წარმოდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტის მოლეკულური
ბიომეცნიერების მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნის შესაბამისად

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებები: მოლეკულური ბიომეცნიერებები

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ლია წვერავა (ასისტენტ პროფესორი)

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი 2026

განაცხადი

„როგორც წარდგენილი სამაგისტრო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად“.

სამაგისტრო პროექტი დაფინანსდა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ: MR-25-361

მარიამ ბასილიძე

(15.06.2026)

აბსტრაქტი

ეპილეფსია ეს არის ფართოდ გავრცელებული ქრონიკულ ნერვოლოგიური დაავადება, რომელიც ხასიათდება განმეორებადი ეპილეფსიური კრუნჩხვებით. ეპილეფსიის განვითარებას კი წინ უძღვის ეპილეპტოგენეზის პროცესი, რაც მოიცავს მოლეკულურ, უჯრედული დონის ცვლილებებს, რომლებიც ნორმალურ ტვინს გარდაქმნის ეპილეფსიურად. მიუხედავად თანამედროვე მედიკამენტოზური და ქირურგიული მკურნალობის მეთოდებისა, პაციენტთა დაახლოებით 30% რეზისტენტულია არსებული საშუალებების მიმართ.

დღესდღეობით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმ ბიოქიმიური ნაერთების იდენტიფიკაციას, რომლებიც შეაფერხებს ეპილეპტოგენეზის პროცესს და თვალსაჩინოს გახდის იმ მოლეკულურ-ბიოქიმიური პროცესებს, რომლებიც წინ უძღვის ეპილეფტოგენეზის ჩამოყალიბებას. ვინაიდან არ არსებობს ფარმაკოლოგიური საშუალება, რომელიც დაავადების განვითარებას შეაფერხებს ან შეამსუბუქებს. აღნიშნული კვლევითი პროექტის მთავარ მიზანს წარმოადგენდა სწორედ ისეთი პრეპარატის შესწავლა, რომელსაც დადებითი გავლენა ექნება ეპილეფტოგენეზზე. ასეთ მნიშვნელოვან სამიზნედ გვევლინება მيو-ინოზიტოლი (მيو). იგი განიხილება როგორც პერსპექტიული ანტიეპილეფტოგენური ნაერთი. ამიტომაც, რათა უკეთესად მოგვეხდინა აღნიშნული ნაერთის შესწავლა სამაგისტრო ნაშრომის ფარგლებში შევისწავლეთ განსხვავებულად ექსპრესირებული გენების რაოდენობრივი ცვლილებები, როგორც ჰიპოკამპში ასევე ნეოკორტექსში, რეალური დროის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით. აღნიშნულ გენებს განეკუთვნება HCN1, LYPD6, SEMA3C. აღსანიშნავია, რომ ეს განსხვავებულად ექსპრესირებული გენები ასევე შეირჩა მათი ბიოლოგიური ფუნქციიდან და ეპილეფსიასთან მათი კავშირის გამო. HCN1-ის გენის დისფუნქცია იწვევს ნეირონების ჰიპერაგზნებადობას და ზრდის ეპილეფსიური შეტევების რისკს. LYPD6 გენი კი ააქტივებს ისეთ სასიგნალო გზას, რომელიც მნიშვნელოვანია ჰიპოკამპში დაკბილული ფასციის გრანულური უჯრედების

ნეირონების განვითარებისთვის. რაც შეეხება SEMA3C ის ჩართულია ტვინის ნორმალურ განვითარებასა და ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში.

კვლევის განსახორციელებლად საწყის ეტაპზე მოხდა ვირთაგვებში კაინის მჟავით (კმ) ეპილეფსიური სტატუსის გამოწვევა. მომდევნო ეტაპზე მოვახდინეთ ვირთაგვების ჯგუფებში გადანაწილება. 1. კაინის მჟავა + ფიზიოლოგიური ხსნარი (კმ+ფიზ) - რომლებსაც გაუკეთდათ ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექცია. 2. კაინის მჟავა+მიო-ინოზიტოლი (კმ+მიო 60მგ/კგ), რომელთაც გაუკეთდათ მიო-ინოზიტოლი დღეში ორჯერ 28 დღის განმავლობაში. ასევე 3. საკონტროლო ჯგუფი (კონტ+ფიზ) - ჯანმრთელი ვირთაგვები, რომელთაც დამუშავდნენ ფიზიოლოგიური ხსნარით. 28 დღიანი დამუშავების შემდეგ, კიდევ 28 დღე ვაკვირდებოდით. 56 დღის განმავლობაში კი განხორციელდა 24 სთ-იანი ვიდეო-მონიტორინგი, რომელიც აუცილებელია კრუნჩხვითი სიხშირისა და ხანგრძლივობის შეფასებისთვის. 56-ე დღეს განხორციელდა დეკაპიტაცია. შესაბამისი ტვინის ქსოვილების ექსტირპაცია. ამოკვეთილი უბნების ჰომოგენიზაცია და ჯამური რნმ-ის გამოყოფა. საბოლოოდ კი შევისწავლეთ გენთა ექსპრესიის ცვლილებები რეალურ დროში პოლიმერაზული ჟაჭვური რეაქციით.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ეპილეფსიური მდგომარეობის დროს კმ+ფიზ ჯგუფში HCN1 გენის ექსპრესია სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო მიო-ინოზიტოლით 28 დღიანი დამუშავებით HCN1-ის ექსპრესიის დონე საკონტროლო ჯგუფისგან სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა. ეს ცვლილებები ეხებოდა მხოლოდ ჰიპოკამპს.

ხოლო LYPD6 გენის ანალიზით დადგინდა, რომ კაინის მჟავის შეყვანამ (კმ+ფიზ) გამოიწვია LYPD6 გენის ექსპრესიის შემცირება კმ+ფიზ ჯგუფის ჰიპოკამპში, ხოლო კმ+მიო (60მგ/კგ) ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა LYPD6-ის ექსპრესია კმ+ფიზ ჯგუფთან შედარებით.

საინტერესოა, რომ წინა გენებისგან განსხვავებით Sema3c გენის ანალიზმა აჩვენა, რომ კმ+ფიზ ჯგუფში Sema3c გენის ექსპრესია სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზრდილია საკონტროლო და კმ+მიო ჯგუფთან შედარებით. მიო-ინოზიტოლით 28 დღიანმა

დამუშავებამ სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა Sema3c-ის ჭარბი ექსპრესია დააბრუნა იგი საწყის საკონტროლო დონეზე. ნეოკორტექსში სამივე გენის შემთხვევაში ჯგუფებს შორის სტატისტიკურ ცვლილებებს ადგილი არ ჰქონია.

ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ვირთაგვებისა და მიო-ით დამუშავებული ჯგუფების ერთმანეთთან შედარებით გენთა ექსპრესიის ცვლილებების შესწავლით მივიღეთ მნიშვნელოვანი მონაცემები მიო-ს ანტიეპილეფტოგენური თვისებების შესახებ, რომელიც დაგვჩვენა გავვეღრმავებინა თეორიული ცოდნა. ამას კი მიღებული შედეგებიც მოწმობს, ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ვირთაგვებისა და მიო-ინოზიტოლით დამუშავებული ჯგუფების გენთა ექსპრესიის პროფილების შედარებითი ანალიზით, რამაც გამოავლინა მიო-ინოზიტოლის გამოკვეთილი ანტიეპილეფტოგენური და ნეიროპროტექტორული თვისებები, კერძოდ შესწავლილი გენების: HCN1, LYPD6, SEMA3C ექსპრესიის ნორმალიზებით.

აღნიშნული მონაცემები კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს, მიო-ინოზიტოლის ანტიეპილეფტოგენურ მოქმედებას, რომელსაც შეუძლია დაავადების განვითარების ადრეულ ეტაპზევე (ეპილეფტოგენეზის ფაზაში) მოახდინოს საკვანძო მოლეკულური მექანიზმების მოდულაცია და თავიდან აიცილოს ტვინის ქსოვილის შემდგომი პათოლოგიური ტრანსფორმაცია.

საძიებო სიტყვები: ეპილეფსია, ეპილეფტოგენეზი, მიო-ინოზიტოლი, HCN1, LYPD6, SEMA3C გენები.

Abstract

Epilepsy is a common chronic brain neurological disorder characterized by recurrent epileptic seizures. The development of epilepsy is preceded by epileptogenesis, a process involving molecular and cellular changes that transform a normal brain into an epileptic one. Despite modern pharmacological and surgical treatment methods, approximately 30% of patients remain resistant to existing remedies.

Nowadays, great importance is attached to the identification of biochemical compounds that can inhibit the process of epileptogenesis and elucidate the molecular-biochemical processes that precede its establishment, given that there is currently no pharmacological agent capable of preventing or mitigating the development of the disease. The main objective of this research project was precisely to study a compound that would exert a positive influence on epileptogenesis. Myo-inositol emerges as such a significant target and is considered a promising antiepileptogenic compound. Therefore, to better investigate this preparation within the scope of this Master's thesis, we studied the quantitative changes in differentially expressed genes in both the hippocampus and the neocortex using Real-Time Polymerase Chain Reaction. These genes include HCN1, LYPD6, and SEMA3C. Notably, these differentially expressed genes were selected based on their biological functions and their association with epilepsy. Dysfunction of the HCN1 gene leads to neuronal hyperexcitability and increases the risk of epileptic seizures. The LYPD6 gene activates a signaling pathway important for the development of granule cell neurons in the dentate gyrus of the hippocampus. As for SEMA3C, it is involved in normal brain development and the functioning of the nervous system.

To conduct the study, status epilepticus was initially induced in rats using kainic acid. In the next stage, the rats were divided into groups: 1. Kainic acid + saline (KA+Sal) – which received injections of physiological saline. 2. Kainic acid + Myo (KA+Myo 60 mg/kg) – which received myo-inositol twice a day for 28 days. 3. Control group (Cont+Sal) – healthy rats that received physiological saline. Following the 28-day treatment, the animals were observed for an

additional 28 days. Throughout the 56 days, 24-hour video monitoring was performed, which is essential for assessing seizure frequency and duration. On the 56th day, decapitation was performed. Extirpation of the respective brain tissues was carried out, followed by homogenization of the excised regions and total RNA extraction. Finally, we studied the changes in gene expression using Real-Time Polymerase Chain Reaction.

The obtained results showed that during the epileptic state, particularly in the KA+Sal group, HCN1 gene expression decreased statistically significantly compared to the control group, whereas with the 28-day myo-inositol treatment, the expression level of HCN1 did not differ statistically significantly from the control group. These changes pertained to the hippocampus.

Analysis of the LYPD6 gene revealed that the administration of kainic acid (KA+Sal) caused a decrease in LYPD6 gene expression in the hippocampus of the KA+Sal group, while in the KA+Myo (60 mg/kg) group, LYPD6 expression increased statistically significantly compared to the KA+Sal group.

Interestingly, unlike the previous genes, the analysis of the Sema3c gene showed that in the KA+Sal group, Sema3c gene expression was statistically significantly increased compared to both the control and KA+Myo groups. The 28-day treatment with myo-inositol statistically significantly reduced the over-expression of Sema3c, returning it to the control level. In the neocortex, no statistically significant changes were observed between the groups.

By studying the changes in gene expression comparing rats with status epilepticus and the myo-inositol treated groups, we obtained important data regarding the antiepileptogenic properties of myo-inositol, which helped us deepen our theoretical knowledge. This is further evidenced by the obtained results through the comparative analysis of gene expression profiles between rats with status epilepticus and the myo-inositol treated groups, which revealed distinct antiepileptogenic and neuroprotective properties of myo-inositol, specifically through the normalization of the expression of the studied genes: HCN1, LYPD6, and SEMA3C.

These result once again proved the antiepileptogenic action of myo-inositol, which is capable of modulating key molecular mechanisms at the very early stage of disease development (during

the epileptogenesis phase) and preventing subsequent pathological transformation of brain tissue.

Keyword: Epilepsy, Epileptogenesis, Myo-inositol, HCN1, LYPD6, SEMA3C .