

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ქიმიური ბიოლოგიის ინსტიტუტი

ლელა ჩილაჩავა

ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი
მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის აღნაგობაზე და
მეხსიერებასა და დასწავლაზე

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

ხელმძღვანელი: ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი, ია ჟვანია

2012

თავი I: შესავალი; საკითხის დაყენება -----	6
თავი 2: ლიტერატურის მიმოხილვა-----	13
2.1. ადიქცია: ნეირობიოლოგიური მექანიზმები -----	13
2.2. ტოლუოლის ზოგადი დახასიათება -----	16
2.3. ტოლუოლი - ადიქციური ნივთიერება-----	22
2.4. ტოლუოლის ინჰალაციის ეფექტი ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნაგობაზე (კლინიკური და ექსპერიმენტული მასალა)---	24
2.4.1. კლინიკური დიაგნოსტიკით გამოვლენილი სტრუქტურული ცვლილებები -----	24
2.4.2. ექსპერიმენტულ მასალაზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი. ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურული ცვლილებები-----	26
2.5. ადიქციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი-----	26
2.6. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი-----	30
2.7. ადიქცია და მეხსიერება-----	32
2.8. ტოლუოლის ადიქცია და ჰიპოკამპი-----	33
თავი 3: მასალა და კვლევის მეთოდები -----	35
3.1. ცხოველები-----	35
3.2. ცხოველების ქრონიკული ინტოქსიკაცია ტოლუოლის ორთქლით-	35

3.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტის შეწავლა: ცხოველთა ჯგუფები-----	36
3.4. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში-----	38
3.4.1. ლაბირინთის აღწერა-----	38
3.4.2. ლაბირინთული სესიის აღწერა-----	39
3.4.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი-----	40
3.5 ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის უჯრედების რაოდენობაზე-----	41
3.5.1. ჰისტოლოგიური პროცედურები-----	41
3.5.2. უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი-----	42
3.5.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი-----	42
3.6. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების აღნაგობაზე-----	43
3.6.1. ჰისტოლოგიური პროცედურები-----	44
3.6.2. ნეირონების აღნაგობის ანალიზი-----	45
3.6.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი-----	47
თავი 4: მიღებული შედეგები-----	48
4.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში-----	48
4.1.1. მოზარდი ვირთაგვები-----	48
4.1.1.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი----	48

4.1.1.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი---	48
4.1.2. ზრდასრული ვირთაგვები-----	50
4.1.2.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი----	50
4.1.2.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი---	51
4.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის უჯრედების რაოდენობაზე-----	54
4.2.1. CA1 ველი-----	54
4.2.1.1. მოზარდი ვირთაგვები-----	54
4.2.1.2. ზრდასრული ვირთაგვები-----	56
4.2.2. CA3 ველი-----	58
4.2.2.1. მოზარდი ვირთაგვები-----	58
4.2.2.2. ზრდასრული ვირთაგვები-----	60
4.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველის პირამიდული ნეირონების აღნაგობაზე-----	62
4.3.1. ჰიპოკამპის CA1 ველი-----	62
4.3.1.1. დენდრიტების საერთო სიგრძე -----	62
4.3.2. CA3 ველი-----	65
თავი 5: მონაცემები და მონაცემების განსჯა-----	67
5.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მოდელი: გამოყენებული დოზა-----	68
5.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე და აღნაგობაზე-----	69

5.2.1.პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებები-----	72
5.2.2.ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი: რა განაპირობებს მას ? -----	73
5.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის განსხვავებული ეფექტები ჰიპოკამპის ველებზე-----	78
5.4. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების დენდრიტული ხის აღნაგობაზე -----	81
5.5. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ქცევაზე მრავალსგლიან ლაბირინთში-----	84
თავი 6: რეზიუმე ინგლისურ ენაზე-----	87
ბიბლიოგრაფია-----	92

თავი 1: შესავალი; საკითხის დაყენება

ტოლუოლის და ტოლუოლის შემცველი სხვა ინჰალანტების (აქროლადი ნივთიერებების) ქრონიკული მოხმარება სამედიცინო, ნეირობიოლოგიური და სოციალური თვალსაზრისით, უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. კერძოდ, ტოლუოლის ქრონიკული მოხმარება ასოცირდება მნიშვნელოვან ტოქსიურ ეფექტებთან, ნევროლოგიურ და ნეიროფსიქოლოგიურ დარღვევებთან და თავის ტვინის თეთრი და რუხი ნივთიერებების დიფუზურ და ნატიფ ცვლილებებთან. მიუხედავად ამისა, უკანასკნელ დეკადაში, როდესაც მსოფლიოში საგრძნობლად შემცირდა სხვა ადიქციური ნივთიერებების მომხმარებელთა რიცხვი, ინჰალანტების მომხმარებლების რაოდენობა, პირიქით, მნიშვნელოვნად გაიზარდა (Jonston et al., 2009). ახალგაზრდებში ტოლუოლის ადიქცია ჩამორჩება მხოლოდ ნიკოტინის, ალკოჰოლის და მარიჟუნას გამოყენებას. ინჰალანტებისადმი ასეთი გამოხატული "სწრაფვა", პირველ რიგში, განპირობებულია მათი ადვილი ხელმისაწვდომობით, დაბალი ფასებით და იმ სწრაფი ჰალუცინოგენური/ეიფორიული ეფექტით, რომელიც ინჰალანტების შესუნთქვით მიიღწევა. სწორედ ამ მიზეზების გამო, ინჰალანტების "აქტიურ" მყოსველებს შორის, განსაკუთრებით მრავალრიცხოვან ჯგუფს მოზარდები შეადგენენ (Funada et al., 2008; Crew, Boettiger, 2009). თავის მხრივ, ინჰალანტების ზრდასრული მომხმარებლების აბსოლუტურ უმრავლესობას (70%-მდე) ასევე შეადგენენ ინდივიდები, რომლებმაც ინჰალანტების ყნოსვა მოზარდობის ასაკში დაიწყეს. ამგვარად, სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად, ტოლუოლისადმი მიჩვევის მთავარი ეპიგენეტიური ფაქტორი „პირველი გამოცდილების“ ასაკი უნდა იყოს.

მაგრამ ტოლუოლის "შეგნებული" მოხმარების გარდა, რიგ შემთხვევებში, მისი გარკვეული რაოდენობით უნებლიე შესუნთქვა უხდებათ ზოგიერთ სპეციფიურ წარმოებებში - განსაკუთრებით, დაბალი განვითარების ქვეყნებში - დასაქმებულ პერსონალს, რომლებიც ინჰალანტების შემცველი რიგი იაფფასიანი საგნების: წებოს, პლასტიკატის, სხვადასხვა სახის საღებავების და გამხსნელების, აეროზოლების, ფრჩხილების ლაქის და ზოგიერთი სხვა სამომხმარებლო საგნების დამზადებაში არიან

ჩართული. ტოლუოლი ასევე არის ბუნებრივი ნავთობის შემცველი რიგი პროდუქტების შემადგენლობაში და თუ ამ საგნების/პროდუქტების მიღების ან გადამუშავების პროცესში უსაფრთხოების ზომები სათანადოდ დაცული არ არის, ადამიანი შეიძლება „პასიური მცნოსველი“ გახდეს. განსაკუთრებით არასასიამოვნოა ის ფაქტი, რომ ასეთ „პასიურ მცნოსველებს“ შორის, ხშირია ქალბატონები, მათ შორის, ორსულები. ამ შემთხვევაში ინჰალანტების პასიური ყნოსვის უარყოფითი ეფექტი, დედის ორგანიზმის გარდა, ნაყოფზეც ვლინდება.

უკანასკნელ დეკადაში სულ უფრო მეტი მომხრე ჰყავს ჰიპოთეზას, რომლის თანახმად, განსაკუთრებით გავრცელებულ ინჰალანტებს გააჩნიათ სხვა ადიქციური (მიჩვევის პოტენციის მქონე) ნივთიერებების მსგავსი უჯრედული მექანიზმები და ამ ნივთიერებების მსგავსი მოქმედება. პირველ რიგში, ეს დაჯილდოების მეზოკორტიკოლიმბური დოფამინერგული წრის ჩართვას, მის აქტივაციას და შემდგომში, ამ წრეში პათოლოგიური ალტერაციების განვითარებას გულისხმობს. დოფამინური სისტემის გარდა, ყველა სახის ინჰალანტის ზომიერი დოზით მიღების შემთხვევაში, ვლინდება ასევე GABAA, 5HT 3 და გლიცინის რეცეპტორების აქტივაცია და NMDA რეცეპტორების შეკავება, თუმცა ინჰალანტების მაღალი კონცენტრაციების ექსპოზიციის შედეგად, შეიძლება არასპეციფიური ურთიერთმოქმედება განვითარდეს. ტოლუოლი ერთ-ერთია იმ ინჰალანტებს შორის, რომელთა ადიქციური ბუნება ეჭვს არ იწვევს: სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად, ტოლუოლი ახდენს ადიქციის მთავარი სუბსტრატის - მეზოკორტიკოლიმბური დოფამინერგული დაჯილდოების სისტემის აქტივაციას (Gerasimov et al., 2003; Riegel et al., 2004; Riegel et al., 2007; Win-Shwe et al., 2010). ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ მიუთითებს, თუ რამდენად მნიშვნელოვანი და აქტუალურია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტების კვლევა. მაგრამ, სხვა ადიქციურ ნივთიერებებთან შედარებით, ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის საკითხები გაცილებით ნაკლებად არის შესწავლილი. პრეკლინიკური შრომების უმრავლესობა, ძირითადად, ფოკუსირებულია ტოლუოლის და ტოლუოლის შემცველი სხვა ნივთიერებების ქრონიკული ექსპოზიციის მწვავე შედეგების გამოვლენაზე, ამასთანავე, ხშირად ყურადღების გარეშე რჩება ის შესაძლო შორეული ეფექტები, რომლებიც ორგანიზმში ტოლუოლის აბსტინენციიდან რამოდენიმე თვის ან წლის

შემდეგ შეიძლება განვითარდეს. შედეგად, არ არის ღრმად შესწავლილი ის ნეიროფარმაკოლოგიური და ტოქსიკოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციით გამოწვეული ცვლილებების აბსტინენციასთან დაკავშირებულ პოტენციურ რევერსიას. გარდა ამისა, პრეკლინიკური და კლინიკური მონაცემების სწორ ინტერპრეტაციას ხელს უშლის ის ფაქტი, რომ ტოლუოლის ან ტოლუოლის შემცველი სხვა ნივთიერებების მცნოსველები ხშირად სხვა ადიქციურ ნივთიერებებსაც იყენებენ, ამიტომ, რიგ შემთხვევებში, არ არის ადვილი იდენტიფიცირება, თუ რომელი ადიქციური ნივთიერებითაა განპირობებული ასეთი ინდივიდების ორგანიზმში განვითარებული ესა თუ ის უარყოფითი ეფექტი/ეფექტები. ამასთანავე, თუ შედარებით მრავალრიცხოვანია მონაცემები იმ ქცევითი დარღვევების და ბიოქიმიური ეფექტების შესახებ, რომლებსაც ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია დაჯილდოების წრის სტრუქტურებში იწვევს, თითქმის არ არის შესწავლილი ტოლუოლის ექსპოზიციის შესაძლო ეფექტი თავის ტვინის აღნიშნული სტრუქტურების და მათთან ფუნქციურად დაკავშირებული წარმონაქმნების აღნაგობაზე; ასეთი ალტერაციების გამოვლენა კი, ფასეული იქნება ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული გაშუქებისთვის. .

მაგრამ ტოლუოლის ეფექტების კვლევისას, აუცილებლად გასათვალისწინებელია ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტი: როგორც ზევით აღინიშნა, ტოლუოლის "მცნოსველები" სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებს განეკუთვნებიან. ამასთანავე, ცნობილია, რომ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ცენტრალური ნერვული სისტემა განსხვავებულად არის განვითარებული; განსხვავებულია, ასევე, მისი პლასტიური თვისებებიც. აქედან გამომდინარე, ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული გაგებისთვის აუცილებელია ტოლუოლით გამოწვეული ალტერაციების შედარებითი ანალიზი სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში. ამ მიმართულებით კი, შესრულებულია განსაკუთრებით მცირერიცხოვანი შრომები; თავის მხრივ, ეს შრომებიც, ძირითადად, ტოლუოლით გამოწვეულ ქცევით ან ბიოქიმიურ ალტერაციებს ეხება (Bowen, McDonald, 2009; O'Leary et al., 2007, 2009; Win-Shwe et al., 2010). ამასთანავე, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ტოლუოლის ეფექტის კვლევა სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნაგობაზე ჩატარებული არ არის.

უკანასკნელ პერიოდში ადიქციის განვითარებაში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას დასწავლას და მეხსიერებას ანიჭებენ. კერძოდ: ფაქტებით დამტკიცებული ერთ-ერთი თანამედროვე მოსაზრების თანახმად, ადიქციას, ადიქციური ნივთიერებების საკუთრივ განმამტკიცებელი ეფექტის გარდა, სხვა ფაქტორებიც განაპირობებენ. ერთ-ერთი ასეთი ფაქტორი დასწავლაა ან ადიქციური ნივთიერებების უნარი გავლენა მოახდინონ ადიქციასთან დაკავშირებულ დასწავლასა და მეხსიერების პროცესებზე. იზრდება იმ მონაცემების რიცხვი, რომელთა თანახმად, ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარება ასოცირდება თავის ტვინის ისეთი წარმონაქმნების აქტივაციასთან, რომლებიც ჩართული არიან, როგორც ადიქციის, ასევე მეხსიერების პროცესებში (Backstrom and Hyitia, 2007; Belujon et al., 2011; Fuchs et al., 2005; Kam et al., 2010). ასეთი მონაცემების საფუძველზე, გაჩნდა ვარაუდი, რომ ადიქციას და დასწავლასა და მეხსიერებას საერთო ნერვული სუბსტრატი უნდა ჰქონდეთ. ასეთ პოტენციურ სუბსტრატად მეზოკორტიკოლიმბური სისტემის და მათთან დაკავშირებული სტრუქტურები, მათ შორის, ჰიპოკამპი მოიაზრება. ადიქციური ნივთიერებები აღნიშნული სუბსტრატის აღნაგობაში სპეციფიურ ცვლილებებს განაპირობებენ. სწორედ ასეთი ცვლილებების განვითარებით უნდა აიხსნას ის გარემოება, რომ ადიქციური ნივთიერებები, როგორც უჯრედის, ასევე ქცევის დონეზე, ადიქციის ხელშემწყობ, ხანგრძლივ და არაადაპტირებად ცვლილებებს იწვევენ (Bergstrom et al., 2008; Brandon et al., 2001; Campbell et al., 2000; Fuchs et al., 2005).

ჰიპოკამპის მონაწილეობაზე ადიქციის განვითარებაში მრავალი მონაცემი მიუთითებს. ეს ფაქტი უნდა უკავშირდებოდეს ჰიპოკამპის უმნიშვნელოვანეს როლს დასწავლასა და მეხსიერებაში (Fuchs et al., 2005; Gould, 2006; Vorel et al., 2001). განსაკუთრებით კრიტიკულია მისი (და ნუშისებრი სხეულის) მნიშვნელობა ადიქციური ნივთიერებების განპირობებულ მოხმარებაში (Arguello et al., 2008, Arguello et al., 2009; Eisch and Harturg, 2006; See, 2002). კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ ჰიპოკამპის გზები ჩართულია კონტექსტუალური სტიმულით განპირობებული ადიქციური ნივთიერების მოპოვებაში (Fuchs et al., 2005; Belujon and Grace, 2011; Garcia-Fuster et al., 2009). აღწერილი იქნა ასევე

ჰიპოკამპის მონაწილეობა ადიქციაში ჩართული უბნების კავშირების ინტენსიფიკაციაში (გამდიერებაში), რაც იძლევა საფუძველს დაშვებისთვის, რომ ადიქციური ნივთიერებების გავლენით, ჰიპოკამპის ფუნქციაში ხანგრძლივი ალტერაციები უნდა განვითარდნენ (Belujon and Grace, 2011; Gould, 2006; See, 2002). მონაცემების შემდეგი ჯგუფის თანახმად, ჰიპოკამპის უჯრედების მანიპულაციები იწვევენ ადიქციური ნივთიერებების პათოფიზიოლოგიაში ჩართული მეზოლიმბური სისტემის სტრუქტურების დოფამინის დონის და დოფამინერგული უჯრედების ფუნქციურ ცვლილებებს (Brandon et al., 2003; Eisch and Hartung, 2006; Gerasimov et al., 2002; Riegel et al., 2004). ასეთი თავისებურებების გამო, ჰიპოკამპს, ადიქციის მექანიზმების გაშუქების თვალსაზრისით, ფრიად საინტერესო სტრუქტურად მიიჩნევენ.

არსებობს რიგი ნეიროანატომიური მონაცემები იმ ნატიფი სტრუქტურული ცვლილებების თაობაზე, რომლებსაც სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებები ჰიპოკამპში იწვევენ. კერძოდ, ჰიპოკამპის სტრუქტურული ალტერაციები, ნეირონების სპეციფიური ტიპის: ძირითადი - *პირამიდული უჯრედების* დაღუპვის და დენდრიტული ხის რეორგანიზაციის ჩათვლით, აღწერილია ნიკოტინის, ალკოჰოლის, კოკაინის, მეტამფეტამინის და სხვა ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარების შემთხვევებში (Bale et al., 2007; Garcia-Fuster et al., 2009; McDonald et al., 2005). ეს ალტერაციები, რომლებიც, ძირითადად, ასოცირდებიან ჰიპოკამპ-დამოკიდებული დასწავლის სიგნალირების მოდიფიკაციებთან, წარმოადგენენ მყარ მტკიცებულებას იმისა, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია დასწავლა, მეხსიერება და სინაფსური პლასტიურობა ამ ნივთიერებების ადიქციაში (Belujon 2011; Gould, 2006; Oshiro et al., 2007; von Euler et al., 2000).

უახლოეს წარსულში ჰიპოკამპში აღწერილი იქნა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შედეგად, განვითარებული რიგი მოლეკულური და ბიოქიმიური ცვლილებები (Ahmed et al., 2008; Bale et al., 2005; Bale et al., 2007; Ladefoged et al. 2004; Gelazonia et al., 2006; Win-Shwe et al., 2010). ასეთი მონაცემები ნათლად მიუთითებენ ჰიპოკამპის ჩართვაზე

ტოლუოლის ადიქციაში. ამასთანავე, ძალიან მწირია მონაცემები იმ შესაძლო ალტერაციების თაობაზე, რომელსაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია ჰიპოკამპის აღნაგობაში იწვევს. როგორც ეს სხვა ადიქციური ნივთიერებების შემთხვევაში აღინიშნებოდა, ჰიპოკამპში ტოლუოლის ეფექტი, პირველ რიგში, პირამიდულ უჯრედებზე გამოვლინდა (Gelazonia et al. 2006). ცხადია, ერთეული მორფოლოგიური კვლევები კონკრეტული დასკვნის გამოტანის საშუალებას არ იძლევიან; ამასთანავე, ისინი მიუთითებენ აღნიშნული საკითხის შემდგომი კვლევის აუცილებლობაზე.

მაგრამ ჰიპოკამპის აღნაგობაზე ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შესაძლო ეფექტს უშუალოდ უკავშირდება რიგი კითხვები, მათ შორის: (ა) რამდენად ხანგრძლივია ეს ალტერაციები: ანუ ქრებიან ისინი ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე ან არსებობენ (შესაძლებელია პროგრესირებენ?) ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტიდან საკმაოდ დიდი ხნის შემდეგ, მაგალითად, რამოდენიმე თვის აბსტინენციის პერიოდის შემდეგ; (ბ) შეესაბამება თუ არა ჰიპოკამპის სტრუქტურულ ალტერაციებს დარღვევები დასწავლასა და მეხსიერებაში. ამასთანავე, იმის გათვალისწინებით, რომ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმები, რიგი ფაქტორების გამო, ადიქციური ნივთიერებების მიმართ, განსხვავებულ მგრძნობელობას ავლენენ, განსაკუთრებით საინტერესო უნდა იყოს ტოლუოლის ადიქციის ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებების (სტრუქტურული და ქცევითი პროფილების) გამოვლენა.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, დავსახე მიზნად გამეშუქებინა: (1) ვლინდება თუ არა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და/ან შორეული ეფექტი სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ჰიპოკამპის აღნაგობაზე; ხოლო ასეთი ეფექტის არსებობის შემთხვევაში, გამერკვია: (2) არის თუ არა სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ჰიპოკამპის აღნაგობა ერთნაირად მგრძნობიარე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტების მიმართ, ანუ მსგავსია თუ განსხვავებული ის შესაძლო სტრუქტურული ცვლილებები, რომლებსაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში იწვევს; (3) ასოცირდება თუ არა ჰიპოკამპის მყისიერი და/ან შორეული ცვლილებები ასევე მყისიერ და/ან შორეულ ცვლილებებთან დასწავლასა და მეხსიერებაში, ხოლო ამგვარი ასოციაციის არსებობის შემთხვევაში: (4) მსგავსია თუ განსხვავებული ეს ეფექტები სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში.

სამუშაო ჰიპოთეზა იყო: ადიქციური ნივთიერების, ტოლუოლის, ქრონიკული მოხმარება გავლენას უნდა ახდენდეს მეზოკორტიკოლიმბური წრის წარმონაქმნის, ჰიპოკამპის აღნაგობაზე, კერძოდ, (სხვა ცვლილებებთან ერთად) იწვევდეს ადიქციაში ჩართული ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების დაღუპვას და/ან მათი აღნაგობის ცვლილებებს. სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად, ტოლუოლის აღნიშნული ეფექტიც ხანგრძლივი უნდა იყოს (ადიქციური ნივთიერებებისათვის დამახასიათებელი მიჩვევის პოტენციალის განვითარებიდან გამომდინარე), ამგვარად, შესაძლებელია, ვლინდებოდეს ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის, როგორც შეწყვეტისთანავე (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი), ასევე შეწყვეტიდან საკმაოდ დიდი ხნის შემდეგ (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი). ამასთანავე, ახალგაზრდა და ზრდასრული ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარების და პლასტიურობის სხვადასხვა დონის გათვალისწინებით, ვვარაუდობდი, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტები სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში განსხვავებული უნდა იყოს. ასევე ვთვლიდი, რომ, ჰიპოკამპის შესაძლო სტრუქტურულ დარღვევებს, როგორც ახალგაზრდა, ასევე ზრდასრულ ცხოველებში, თან უნდა ახლდეს დარღვევები დასწავლასა და მეხსიერებასთან დაკავშირებულ ქცევაში (ნაწილობრივად, დასწავლის და მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის უმნიშვნელოვანესი როლიდან გამომდინარე).

შესაბამისად, ჩამოყალიბებული იქნა შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტის შესწავლა მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე;
2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტის შესწავლა ვირთაგვას ჰიპოკამპის CA1

ველის ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების აღნაგობაზე;

3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტის შესწავლა მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში

აღნიშნული საკითხებიდან არც ერთი ადრე გაშუქებული არ იყო

თავი 2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. ადიქცია: ნეირობიოლოგიური მექანიზმები

ადიქცია ბიოლოგიის და მედიცინის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ადიქციისგან განკურნვა დიდ თანხებთანაა დაკავშირებული, მაგრამ ცნობილი საშუალებები ხშირად მაინც არ იძლევიან დადებით შედეგს. ამის მიზეზი - ადიქციის ბიოლოგიური საფუძვლების არასაკმარისი ცოდნაა. ამიტომ მსოფლიოს სხვადასხვა ლაბორატორიებში ამ საკითხების ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს.

ტერმინი "ადიქცია" გულისხმობს ნარკოტიკული (ადიქციური) ნივთიერებების მოხმარებაზე კონტროლის დაკარგვას და/ან მათ კომპულსიურ მოხმარებას, მიუხედავად იმ ნეგატიური შედეგებისა, რომლებსაც ადიქციური ნივთიერებები ორგანიზმში იწვევენ. ადიქცია ვითარდება ასეთი ნივთიერებების განმეორებითი ან ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად (Koob, Nestler, 1997; Nestler, 2005). ადიქციის განვითარებისას, მნიშვნელოვანია გენეტიკური ფაქტორი და ის ფსიქოლოგიური ან/და სოციალური კონტექსტი, რომელიც აღნიშნული ნივთიერებების მოხმარებასთან ასოცირდება (Allmassy, 2004; Kendler et al., 2003). ჩამოყალიბების შემდეგ, ადიქცია შეიძლება იყოს ხანგრძლივი: ხშირად ინდივიდი ნარკოტიკის/ნარკოტიკების დანებებიდან წლების და დეკადების შემდეგაც კი, მათი მოხმარების დაუძლეველ სურვილს ავლენს. ამის მიზეზია ის, რომ ადიქცია თავის

ტვინში მდგრად ცვლილებებს იწვევს. სწორედ ამ ცვლილებებთან უნდა იყოს დაკავშირებული ის ხანგრძლივი ქცევითი დარღვევები, რომლებიც ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკულ მომხმარებლებს ახასიათებთ (Boudreau, Wolf, 2005; Chandler, Mulholland, 2007; Nestler 2005). აღსანიშნავია, რომ უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც ადიქციისთვის დამახასიათებელ სტაბილურ ძვრებს განაპირობებენ, ანალოგიურია იმ მექანიზმებისა, რომლებიც საფუძვლად უდევს სხვა სახის ნეიროპლასტიურობისთვის დამახასიათებელ ხანგრძლივ ძვრებს (Hyman et al., 2006; Kalivas, Hu, 2006). ეს კი იმის მანიშნებელია, რომ თავის ტვინში არსებობს გარკვეული გზები, რომლებიც სხვადასხვა ზემოქმედებებზე საპასუხოდ, მის ადაპტაციას განაპირობებენ.

ცნობილია ზოგიერთი ადიქციური ნივთიერების "ცილა-სამიზნე". მაგალითად, ოპიატები ოპიატური რეცეპტორების აგონისტებია (Nestler, 2001); კოკაინი თრგუნავს დოფამინის და სხვა მონოამინური ნეიროტრანსმიტერების ტრანსპორტერების ფუნქციას (Backstrom, Hytia, 2006, 2007; Hotsenpiller et al., 2001); ამფეტამინი, დოფამინური რეცეპტორების არაპირდაპირი აგონისტი, არაპირდაპირი გზით ასტიმულირებს დოფამინის გამოყოფას (Hollander, Carelli 2005; Kourrich et al., 2007; Robinson Kolb, 2003). მაგრამ, მიუხედავად განსხვავებული საწყისი აქტივობისა, ყოველი ადიქციური ნივთიერების მოხმარების შედეგად, თავის ტვინში, ძირითადად, მსგავსი პროცესები ვითარდებიან (Nestler, 2001; Robinson, Kolb 2003; Simon et al., 2002). პირველ რიგში, აღსანიშნავია მეზოლიმბური დოფამინური სისტემის ალტერაციები.

მეზოლიმბური დოფამინური სისტემა და მისი სამიზნეები თავის ტვინში ონტოგენეზში ადრე ვითარდებიან. ის იმ მოტივაციური სისტემის ნაწილია, რომელიც არეგულირებს პასუხებს, როგორც ბუნებრივ ჯილდოებზე და განმამტკიცებლებზე (კვება, წყლის დალევა, სასმელი, სექსუალური ქცევა, სოციალური ურთიერთობები), ასევე ადიქციურ ნივთიერებებზე (Morgensom, Yim 1991). ამასთანავე, ადიქციური ნივთიერებები აფექტირებენ ამ სისტემას უფრო ძლიერ, ვიდრე ბუნებრივი განმამტკიცებლები (Nestler, 2005; O'Brien et al., 1998). ვარაუდობენ, რომ ადიქციის ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი აღნიშნული სისტემის სპეციფიური ნეირონების განმეორებითი სტიმულაციაა, რაც განმტკიცების და მოტივაციური მდგომარეობების მექანიზმებში ფუნქციურ ცვლილებებს

იწვევს (Kendler et al., 2003; Nestler, 2001). მაგალითად: ტოლერანტობა განსაზღვრავს ნარკოტიკული ნივთიერების მოხმარების ესკალაციას, დამოკიდებულება - დისფორიას და ნარკოტიკის შეწყვეტის საწყის სტადიებზე, რეციდივის მაღალ შესაძლებლობას, სენსიტიზაცია - რეციდივის მაღალ რისკს ნარკოტიკის ქრონიკული მოხმარების შეწყვეტიდან ხანგრძლივი დროის შემდეგ (Nestler, 2005). ამასთანავე, ნარკოტიკების ქრონიკული მოხმარება და რელაფსი შეიძლება განპირობებული იყოს იმ სიგნალებით, რომლებიც წარსულში ნარკოტიკების მიღებასთან ასოცირდებიან (ნარკოტიკული პარაფერნალია) ან ადგილი, სადაც ინდივიდი ადრე ნარკოტიკს იღებდა) ან სტრესით (Kendler et al., 2003; O'Brien et al., 1998). სიგნალების ეფექტს საბოლოო ჯამში განაპირობებს ჯაჭვი: ვენტრალური სახურავი - აკუმბეალური ბირთვი (Hollander, Carelli, 2005; Ikemotto, Panksepp, 1999; Kallivas, Volkow, 2005), ასევე მათთან დაკავშირებული სტრუქტურები - ჰიპოკამპი, ნუშისებრი სხეული, ნეოკორტექსი, რომლებიც განაპირობებულ და დასწავლილ პასუხებს განსაზღვრავენ (Crombag et al., 2005; Seumans, Yang, 2004).

ყველა ადიქციური ნივთიერების მოხმარებისას, ანალოგიური მექანიზმი ოპერირებს. პირველ რიგში, ადგილი აქვს თავის ტვინის ვენტრალური სახურავის დოფამინური ნეირონების აქტივაციას და აკუმბეალურ ბირთვსა და რიგ სხვა ლიმბურ სტრუქტურებში (მაგ, პრეფრონტალურ ქერქში) დოფამინის ჭარბ გამოყოფას (Boudreau, Wolf, 2005; Ikemotto, Panksepp, 1999; Morgenson, Yim, 1991). ზოგიერთი ადიქციური ნივთიერება ახდენს მეზოლიმბური დოფამინური სისტემის აქტივაციას უშუალოდ ვენტრალურ სახურავზე და აკუმბეალურ ბირთვზე მოქმედებით: ენდოგენური ოპიატური გზების იმიტირებით (ოპიატები) ან აქტივირებით (ნიკოტინი, ალკოჰოლი) (Bergstrom et al., 2008; Boudreau, Wolf, 2005; Carpenter-Hylland, Chandler, 2006). სხვა გზა გააჩნიათ კანაბინოიდებს და ფენციკლიდინებს (Nestler 2001). მაგრამ, საბოლოო ჯამში, ყველა ადიქციური ნივთიერება მოქმედებს მეზოკორტიკოლიმბური სისტემის ნეირონების სპეციფიურ ტიპზე (მაგალითად: აკუმბეალურ ბირთვში ასეთი ნეირონები საშუალო ზომის ხორკლიანი უჯრედებია; ჰიპოკამპში და პრეფრონტალურ ქერქში - მეტწილად, პირამიდული ნეირონები) და მსგავს სუბარულ ეფექტს, ძირითადად, აღნიშნული ნეირონების აქტივობის დათრგუნვას, იწვევს (Hollander, Carelli, 2007; Kalivas, Hu, 2006).

ამასთანავე, შესაძლებელია, რომ ოპიოიდური, კანაბინოიდური, და ზოგიერთი დოფამინური რეცეპტორი ერთსა და იმავე ნეირონზე იყოს (Nestler, 2001; Peoples et al., 2007). როგორც აღინიშნა, ყველა ადიქციური ნივთიერება ქცევის განმტკიცებას განაპირობებს (Carpenter-Hyland, Woodward, 2005; Chandler, Mulholland 2007), თუმცა უცნობი რჩება, რა გზით იწვევს ადიქციური ნივთიერებებით გამოწვეული სპეციფიური ნეირონების ეფექტი ასეთ განმტკიცებას (Coob et al., 2004; Backstrom, Hyittia, 2007).

2.2. ტოლუოლის ზოგადი დახასიათება

იმ აქროლად ორგანულ გამხსნელებს შორის, რომლებიც ჰალუცინოგენურ და/ან ეიფორიულ ეფექტს იწვევენ, განსაკუთრებით ხშირად ტოლუოლი გამოიყენება. ტოლუოლის მცირე რაოდენობით შესუნთქვის შემთხვევაშიც კი ჩქარი და სპეციფიური ეფექტი ვითარდება.

ტოლუოლი (სინონიმები: მეთილბენზინი, მეთილბენზოლი და ფენილმეთანი) წარმოადგენს უფერო, ადვილად აალებად და აქროლად, მკვეთრი მოტკბილო სუნის მქონე, არომატულ ნახშირწყალბადს. როგორც ნარკოტიკი, ტოლუოლი ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესანტია. ბუნებაში ტოლუოლი მოიპოვება დაუმუშავებელ ნავთობში და ტოლუს ბალზამის ხეში; წარმოიქმნება ბენზინის და სხვა საწვავის დაუმუშავებელი მასალისგან, ხისა და ქვის ნახშირისგან კოქსის მიღების პროცესში, ასევე მეორადი პროდუქტის სახით, ვინილბენზოლის (სტიროლის) დამუშავებისას. სხვა ინჰალანტების მსგავსად, ტოლუოლი მრავალი საოჯახო მოხმარების საგნების, მათ შორის, სპრეით აღჭურვილი სხვადასხვა საღებავების, ლაქის, წებოს, სხვა ადჰეზიური საშუალებების, მელანის, საწმენდი სითხეების, პლასტიკური საგნების, კორექციული ან ლაქის მოსაშორებელი სითხის აუცილებელი კომპონენტია. ამგვარად, ის ფართოდ გამოიყენება აღნიშნული საგნების დამზადებისას. ხშირია ასევე მისი გამოყენება სხვა წარმოებებში: ბეჭდვის, ტყავის, კაუჩუკის, სამშენებლო მასალის დამუშავებისას, მოტორულ, ავიაციის და ქიმიურ ინდუსტრიაში და სხვ. (Sharp, Rosenberg, 1997).

მხოლოდ აშშ-ში ყოველწლიურად მიიღება და გამოიყენება ტოლუოლის 3 მილიონ ტონაზე მეტი.

ეიფორიის ეფექტის მისაღწევად, ტოლუოლის ინჰალაციის განსაკუთრებით გავრცელებული ფორმა სპრეით აღჭურვილი საღებავების ორთქლის შესუნთქვაა (Sharp, Rosenberg, 1997). გამოიყენება ასევე ტოლუოლით დასველებული ნაჭრის სახესთან მიღება და პლასტიკურ პარკში მოთავსებული ტოლუოლის შემცველი პროდუქტის ორთქლის შესუნთქვა. ნარკოტიკული თრობის ეფექტი ასევე მიიღწევა სითხის დალევით ან კანთან კონტაქტის მეშვეობით. ამასთანავე, სხვა აქროლადი ნივთიერებების მსგავსად, ტოლუოლის მწვავე ან ქრონიკული ინჰალაცია შეიძლება სამუშაო გარემოდან მოხდეს. ამიტომ განვითარებულ ქვეყნებში მოქმედებს სამუშაო პირობების მარეგულირებელი შეზღუდვები, კერძოდ, ტოლუოლის "უსაფრთხო" დოზაა OSHA (Occupational Safety and Health Administration)-ს მიხედვით - 8-საათიანი სამუშაო დღის ან 40-საათიანი კვირის შემთხვევაში: მაქსიმუმ 200 პპმ, NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) მიხედვით - მაქსიმუმ 100 პპმ, ხოლო ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists) მიხედვით - 50 პპმ.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ვინაიდან ტოლუოლის შემცველი საგნების დიდი ნაწილი იაფფასიანი და ყოველდღიური მოხმარებისაა, ინდივიდისთვის მისი ზოვნა საკმაოდ მარტივია. ამ მიზეზების გამო, ტოლუოლის მომხმარებლებს შორის მოზარდები ჭარბობენ. ამასთანავე, ზრდასრულ მომხმარებელთა აბსოლუტურ უმრავლესობას ასევე შეადგენენ ინდივიდები, რომლებმაც ტოლუოლის ყნოსვა მოზარდობის ასაკში დაიწყეს. ამგვარად, როგორც სხვა ადიქციური ნივთიერებების შემთხვევაში, ტოლუოლისადმი მიჩვევის მთავარ ეპიგენეტურ ფაქტორად „პირველ გამოცდილებას“ ასახელებენ. ამასთან დაკავშირებით, ზოგიერთ მაღალგანვითარებულ ქვეყნებში, ტოლუოლის შემცველი პროდუქტების/საგნების გაყიდვაზე შემოტანილია ასაკობრივი შეზღუდვები.

ტოლუოლის შეგნებულ და შეუგნებელ "მყნოსველთა" კლინიკური, "ნეიროიმეიჯინგის" და ნეიროპათოლოგიური კვლევების საფუძველზე, მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყნებში მიღებულია გარკვეული ინფორმაცია იმ ნეიროტოქსიური ეფექტების შესახებ, რომლებსაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია ადამიანის ორგანიზმში იწვევს.

მაღალინფორმაციულია ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველებზე, მეტწილად, მღრღნელებზე მიღებული მონაცემები.

ქვევით განხილულია ტოლუოლის ადამიანის ორგანიზმზე მოქმედების ზოგიერთი ზოგადი მახასიათებლები, ხოლო ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი (კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემები) მოცემულია სპეციალურ თავში (თავი 2.4).

ტოლუოლის ფარმაკოდინამიკა: ვარაუდობენ, რომ ტოლუოლი, აქროლადი გამხსნელების აბსოლუტური უმრავლესობის მსგავსად, ორგანიზმზე შემდეგი სამი მექანიზმით მოქმედებს: (1) გავლენას ახდენს მემბრანის ფოსფოლიპიდურ ბი-შრეზე და სხვადასხვა იონურ არხებს აზიანებს, (2) ალტერნატიულად: გავლენას ახდენს მემბრანასთან დაკავშირებულ ენზიმებზე ან ცვლის ენდოგენური სუბსტრატების რეცეპტორული საიტების სპეციფიურობას; (3) პროდუცირებს ტოქსიკურ მეტაბოლიტებს, რომლებიც ცვლიან ჰეპატურ მიკროსომალურ სისტემას და, შესაძლებელია, უკავშირდებიან რნმ-ის და დნმ-ის მოლეკულებს. ცნობილია, რომ ტოლუოლი თრგუნავს ნეირონულ აქტივობას და რევერსიულად ზრდის GABA A რეცეპტორებით განპირობებულ სინაფსურ ნაკადებს, ასევე 1-გლიცინ რეცეპტორ-აქტივირებული იონური არხების ფუნქციას. ტოლუოლი ასევე შემაკავებლად მოქმედებს გლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე NMDA რეცეპტორების მეშვეობით და იწვევს დოფამინერგული ტრანსმისიის ცვლილებას (Bale et al., 2002; Beckstead et al., 2000).

ტოლუოლის ფარმაკოკინეტიკა: ორალური მიღების შემთხვევებში, ტოლუოლი კარგად ადსორბირდება ფილტვებით, შესუნთქვის დროს კი, ადსორბცია განსაკუთრებით ჩქარია. სისხლში ტოლუოლი ვლინდება შესუნთქვიდან 10 წთ-ის განმავლობაში. როგორც მაღალხსნადი ლიპიდი, ტოლუოლი ჩქარა აკუმულირდება ადიპოზურ ქსოვილში, ქსოვილებში ცხიმის მაღალი შემცველობით და მაღალვასკულირიზებულ ქსოვილებში. განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაციებია ღვიძლში, თირკმელში, ლიპიდებით მდიდარ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, კერძოდ, თავის ტვინში, სისხლში (Benignus 1981). ცხიმოვან ქსოვილში ის შედარებით დიდი ხნის განმავლოვაში "ჩერდება": ნახევარდაშლის პერიოდი 0.5-3 დღეა (Sullivan et al., 2001). სისხლში ტოლუოლის

ნახევარდღის საწყისი პერიოდი საშუალოდ 4,5 სთ-ა (მერყეობს 3-6 საათს შორის), ხოლო ტერმინალური ფაზა საშუალოდ 72 სთ-ა. ინჰალირებული ტოლუოლი დიდწილად (დოზის 80%-მდე) მეტაბოლიზირდება ღვიძლში ორი ენზიმის, ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას და ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას საშუალებით ბენზოის მჟავაში გარდაქმნით (Greenberg 1997). ბენზოის მჟავა შემდეგ კონიუგირდება (ა) გლიცინით, რის შედეგად წარმოიქმნება ჰიპურინის მჟავა (80%) ან (ბ) გლიუკურონის მჟავათი - ბენზოილგლიუკურონიდად (20%). ორივე ნივთიერება წყალში ხსნადია და ადვილად ელიმინირდება თირკმლების საშუალებით (Benignus 1981). ჰიპურინის მჟავა ტოლუოლის მთავარი მეტაბოლიტია: ინჰალირებული ტოლუოლის 70% გამოიყოფა შარდთან ერთად, ჰიპურინის მჟავას სახით, ტოლუოლის ექსპოზიციიდან 12 საათის განმავლობაში. 4-20% გამოიყოფა უცვლელად, ფილტვების მეშვეობით, ხოლო 0.1 % უცვლელად - შარდთან ერთად.

მოლეკულური ურთიერთქმედება/რეცეპტორების ქიმია: ციტოქრომ P450 2E1 იზოფორმების საშუალებით ტოლუოლი ბენზილ-ალკოჰოლად მეტაბოლიზდება. გაცილებით ნაკლებად - 2B6, 2C8, 1A2 და 1A1 იზოფორმების მეშვეობით - o და p-კრეზოლებად. კონკურენტული ადმინისტრირების შემთხვევაში აღნიშნული იზოენზიმების პოტენციურ ინჰიბიტორებს შეუძლიათ შეამცირონ ტოლუოლის ელიმინაციის ხარისხი, ხოლო პოტენციური ინდუქტორების გავლენით, ელიმინაციის დონე შესაძლებელია, პირიქით, გაიზარდოს.

ტოლუოლის ქრონიკული მოხმარების შედეგად, ინდივიდებში ვითარდება რიგი ფსიქოლოგიური, ფიზიოლოგიური და სხვა ეფექტები, კერძოდ, კლინიკაში აღწერილია: თავბრუსხვევა, ეიფორია, წონასწორობის დაკარგვის (უმდგრადობის) შეგრძნება, კონცენტრირების შემცირებული უნარი, შენელებული რეაქცია, დროის და სივრცის დარღვეული აღქმა, არეულობა, სისუსტე, დაღლა, ჰალუცინაციები, შფოთვა, გაღიზიანება, აგზნება; ცხვირის, ხახის და თვალების გაღიზიანება, თავის ტკივილი, ნისტაგმი, შენელებული, დარღვეული მეტყველება, მეხსიერების დარღვევები, ატაქსია, დარღვეული ფერადი მხედველობა, უძილობა, გულისრევა, რესპირატორული დეპრესია,

კონვულსიები, ორგანოების მნიშვნელოვანი დაზიანებები, კომა, სიკვდილი და სხვა ეფექტები.

ტოლუოლის ყველა ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია. კერძოდ, საშუალო დოზების (100-2 000 ppm) ექსპოზიციის შემთხვევაში, აღწერილია ეიფორია, თავბრუსხვევა, შეკავება, ალკოჰოლით გამოწვეული სიმთვრალის მსგავსი შეგრძნებები, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, ლეტარგია, შენელებული აზროვნება და მეტყველება, მეხსიერების დარღვევა, ყურადღების დეფიციტი, კოორდინაციის დარღვევა, შენელებული რეაქციები, დაღლა, სედატიურის მსგავსი ეფექტი, კონფუზია, კოგნიტური ფუნქციის და ვიზუალური პერცეფციის დარღვევა, შენელებული სიარული, კუნთების დაღლა, ინსომნია. უფრო ძლიერი ინტოქსიკაცია (10 000-30 000 ppm) იწვევს ტრემორს, არითმიას, პარალიზს, გონების დაკარგვას, კომას, სიკვდილს. დიდი დოზების ექსპოზიციას ასევე შეუძლია გამოიწვიოს პარანოიდალური ფსიქოზი, საფეთქლის წილის ეპილეფსია, მენტალური ჩამორჩენა და მხედველობის მნიშვნელოვანი დარღვევები.

მეორადი ეფექტი: ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შედეგად, შეიძლება განვითარდეს თავის ტვინის, ღვიძლის და თირკმლების ტრანზიტული ან ქრონიკული დაზიანება. სიკვდილი შეიძლება განაპირობოს გულის გაჩერებამ, ასფიქსიამ ან ასპირაციამ. გარდა ამისა, სპეციფიური ფარმაკოლოგიის გამო, ტოლუოლს, წყალთან ეგზოთერმული რეაქციის მეშვეობით, შეუძლია გამოიწვიოს ლორწოვანი გარსის გაღიზინება. თავის მხრივ, ეს განაპირობებს გულისრევას, ცრემლდენას, თვალების წვას, ხველებას, მკერდის ტკივილს, ინტერსტიციალურ ედემას, თირკმლის ტოქსიურობას ტუბულარულ აციდოზთან ერთად.

მწვავე ინჰალაციის ეფექტების ხანგრძლივობა: შესუნთქვისთანავე, კაპილარებით მდიდარი ფილტვების ზედაპირი ხელს უწყობს ტოლუოლის ჩქარ აბსორბციას და მისი კონცენტრაცია სისხლში უმაღლეს იზრდება. ასევე ძალიან სწრაფად ტოლუოლი აღწევს თავის ტვინს; შესაბამისად, სწრაფად ვითარდება ეფექტები. ტოლუოლის მწვავე ინჰალაციის ეფექტები, ძირითადად, რამოდენიმე საათი გრძელდება.

ტოლერანტობა, დამოკიდებულება, აბსტინენციის (withdrawal) ეფექტები: ვირთაგვაში აღწერილია ტოლერანტობა ტოლუოლის ეფექტების მიმართ. ტოლუოლს შესწევს უნარი გამოიწვიოს ფიზიკური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება და მისი მიჩვევის უნარი მნიშვნელოვანია. ფიზიკური დამოკიდებულების ნიშნები ვლინდება აბსტინენციის შემთხვევაშიც.

სხვა ნარკოტიკულ საშუალებებთან ურთიერთქმედება: ვარაუდობენ, რომ ტოლუოლს, სხვა გამხსნელების და ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესანტების მიმართ, სინერგისტული ან მაპოტენცირებელი ეფექტი გააჩნია. მაგალითად, ეთანოლის მწვავე მოხმარება შემაკავებლად მოქმედებს ტოლუოლის ელიმინაციაზე, რაც სისხლში და ქსოვილებში მის მომატებულ კონცენტრაციებს განაპირობებს. ამის მიზეზად ალკოჰოლის დეჰიდროგენაზას მიმართ კონკურენციას მიიჩნევენ.

ტოლუოლით გამოწვეული მწვავე ტოქსიურობის გამოვლენა ლაბორატორიულ პირობებში ხშირად რთულია: კლინიკების უმრავლესობაში არ არის შესაძლებლობა ჩატარდეს შარდის ტესტი ჰიპურინის მქადაზე. ტესტები ტოლუოლის და რიგი სხვა ინჰალანტების ექსპოზიციაზე, რაოდენობრივი ანალიზის და სკრინინგის ჩათვლით, შესაძლებელია მსოფლიოს მხოლოდ მცირერიცხოვან ლაბორატორიებში. რთულია ასევე ნიმუშის ტრანსპორტირება, რაც ტოლუოლის განსაკუთრებით მაღალაქროლად ბუნებასთან არის დაკავშირებული: აუცილებელია ნიმუშის სპეციფიური გაყინვა, მის გასაგზავნად საჭირო პარკის სპეციალური დამუშავება, სპეციალური ტიუბების გამოყენება და ა.შ. მაგრამ ყველა აუცილებელი პირობის დაცვის შემთხვევაშიც კი, ლაბორატორიული ტესტების პასუხები მალე ხელმისაწვდომი ვერ ხდება. ამიტომ ტოლუოლით მწვავე ტოქსიურობის დიაგნოზი, ძირითადად, ეფუძნება კლინიკურ ისტორიას, რიგი ნევროლოგიური სიმპტომების და ნარკოტიკული თრობის ზევით ჩამოთვლილი სპეციფიური ნიშნების გათვალისწინებით (Sharp, Rosenberg, 1997). ტოლუოლის მიჩვევის ე.წ. "არაკლინიკურ" ნიშნებს ასევე განეკუთვნება "ნახატები" სხეულზე და ტანისამოსზე, სუნთქვისას "ქიმიური" სუნი, წითელი თვალები, ახლომახლო მიმოფანტული საღებავების ან გამხსნელების სპრეები და ბოთლები, სიმთვრალისთვის დამახასიათებელი სახის გამომეტყველება და გაშეშება.

ტოლუოლის მოქმედების მთავარი სამიზნე ცენტრალური ნერვული სისტემა (Benignus 1981; Greenberg 1997), ვლინდება როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ეფექტები. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ქრონიკული ენცეფალოპათია, რომელიც ასოცირდება ტოლუოლის ქრონიკულ მოხმარებასთან. კერძოდ, კლინიკური, ნეიროფსიქოლოგიური და მაგნიტური რეზონანსის კვლევების თანახმად, ტოლუოლის ქრონიკული მომხმარებლები ხასიათდებიან თავის ტვინის თეთრი ნივთიერების მეტ-ნაკლებად სპეციფიური, პერმანენტური დაზიანებებით და არასპეციფიური, მაგრამ მყარი ნევროლოგიური და ქცევითი ხასიათის დარღვევებით (Bowen et al., 2006; Filley, 1998, Filley et al., 2004) (აღწერილია თავში: 2.4).

.

2.3. ტოლუოლი - ადიქციური ნივთიერება

როგორც აღინიშნა, ახალგაზრდების მიერ ინჰალანტების, პირველ რიგში კი, ტოლუოლის მოხმარება ჩამორჩება მხოლოდ ნიკოტინის, ალკოჰოლის და მარიჟუანას ადიქციას. ტოლუოლს ახასიათებს გამოხატული ეიფორიოგენული და ჰალუცინოგენური ეფექტები და ყველა მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერებებისთვის დამახასიათებელი თავისებურება - მეზოლიმბური დაჯილდოების წრის დოფამინური ნეირონების აქტივაცია. ეს თავისებურება ნათლად მიუთითებს ტოლუოლის ადიქციურ ბუნებაზე. სავარაუდოდ, ტოლუოლის მიჩვევის პოტენციალს საფუძვლად უნდა ედოს მის მიერ აღნიშნული წრის წარმონაქმნებში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებები (Riegel, French, 2002). აღსანიშნავია, რომ სხვა მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერებების მსგავსად, დოფამინური ნეირონების აქტივაციას იწვევს ტოლუოლის როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ინჰალაცია (Riegel, French, 2002). მაგალითად, ინჰალაციის გზით ტოლუოლის ერთჯერადი 11 000 ppm დოზის მიღების შემთხვევაში, ვირთაგვებში აქტივირდება შუა ტვინის ვენტრალური სახურავის დოფამინური ნეირონები (Riegel, French, 2002). ვენტრალური სახურავის დოფამინერული და არადოფამინერული ნეირონების აქტივაცია აღინიშნება ასევე ვირთაგვას ცოცხალი ანათლების ტოლუოლით (23-822 მკ/მოლი) პერფუზიით დროს; ამასთანავე, მსგავსი ეფექტი არ ვლინდება

ვენტრალური სახურავის ახლომდებარე სტრუქტურებში (Riegel et al., 2007). თავის მხრივ, ვენტრალური სახურავის ნეირონები არ არიან სენსიტური გლუტამატის ანტაგონისტების - CGS19755 და CNQX მიმართ (Fu et al., 2000). ვირთაგვებზე ასევე აღწერილია ტოლუოლის სისტემური შეყვანით გამოწვეული, დოზაზე დამოკიდებული ლოკომოტორული ჰიპერაქტივობა; ეს ჰიპერაქტივობა მცირდება ორგანიზმში დოფამინის რეცეპტორების D2 ანტაგონისტის, რემოქსიპრიდის წინასწარი შეყვანით ან აკუმბეალური ბირთვის 6-ჰიდროქსიდოფამინით დაზიანების შემთხვევაში (Lo et al., 2009). ტოლუოლის ადიქციურ ბუნებაზე მიუთითებს შემდეგი მონაცემებიც: ტოლუოლის ინექციიდან უკვე 2 საათის შემდეგ, ვირთაგვას აკუმბეალურ და კუდიან ბირთვებში იზრდება დოფამინის დონე და იცვლება დოფამინის მეტაბოლიტის, dopak-ის უტილიზაცია (Riegel et al., 2004). გარდა ამისა, ორივე სტრუქტურაში - თუმცა დროში განსხვავებულად - პროდუცირდება ნიტროზოთიროზინი. ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, ერთის მხრივ, ტოლუოლის კომპლექსურ მოქმედებაზე ნეიროტრანსმიტერებზე, მეორე მხრივ, ტოლუოლით გამოწვეულ ნეიროტოქსიურობაში პეროქსინიტრიტის შესაძლო მონაწილეობაზე (Riegel et al., 2004). ტოლუოლის ადიქციური ბუნების სასარგებლოდ მეტყველებენ ასევე ტოლუოლის გავლენით ცხოველების მიერ პირობითი ადგილის პრეფერენციის კვლევების მონაცემები. მაგალითად, ტოლუოლის მიმართ პოზიტიური გამოცდილება აღწერილია თაგვებში (ტოლუოლის დაჯილდოების ეფექტი) (Funada et al., 2002; Funada et al., 2008). ანალოგიურად: ადგილის პრეფერენცია ვლინდება ვირთაგვებშიც; ამასთანავე ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის განმამტკიცებელი ეფექტი პირდაპირდამოკიდებულია ტოლუოლის კონცენტრაციაზე და მიწოდების ტიპზე (Lee et al., 2006; Buschner et al., 2007). აღმოჩნდა ასევე, რომ ტოლუოლის დიდი დოზების მიწოდების შემთხვევაში, ადგილის პრეფერენცია უფრო გამოხატულია, თუ ცხოველი ინტოქსიცირებული არ არის (Gerasimov et al., 2003).

2.4. ტოლუოლის ინჰალაციის ეფექტი ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნაგობაზე (კლინიკური და ექსპერიმენტული მასალა)

ამჟამად კლინიკაში ადიქციური ნივთიერებების, მათ შორის ტოლუოლის ექსპოზიციით გამოწვეული ცვლილებების შესასწავლად, იყენებენ სხვადასხვა მაღალინფორმაციულ ტექნიკურ საშუალებებს. კერძოდ, ფუნქციური იმეიჯინგის რიგი მეთოდების (მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპია, ფუნქციური მაგნიტური რეზონანსის იმეიჯინგი, ერთი ფოტონის ემისიური ტომოგრაფია და სხვა) გამოყენებით, შესაძლებელია რეგიონალური ცერებრალური სისხლის ნაკადის, ცერებრალური აქტივობის და ნეიროფარმაკოლოგიური პარამეტრების, მათ შორის, ამა თუ იმ რეცეპტორების რაოდენობის და ნეიროტრანსმიტერების დონის განსაზღვრა. ამგვარად, ასეთი მიდგომები უმნიშვნელოვანესია ადიქციური ნივთიერებების ექსპოზიციით გამოწვეული ფუნქციური ან მეტაბოლური დარღვევების დეტექციისთვის. თავის მხრივ, იმეიჯინგის რიგი კონვენციური მეთოდებით (კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტური რეზონანსი, ანგიოგრაფია, ჰისტოლოგია, ელექტრონული მიკროსკოპია და სხვ.) შესაძლებელია აღნიშნული ნივთიერებებით გამოწვეული სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენა. ასეთი სტრუქტურული ცვლილებები შეიძლება იყოს მწვავე ან ქრონიკული ტოქსიურობის შედეგი, რევერსიული ან ირევერსიული, ყოველი ადიქციური ნივთიერებისთვის სპეციფიური ან არასპეციფიური. ამასთანავე, ვინაიდან კლინიკური სიმპტომები ხშირად არასპეციფიური და სხვა ეთიოლოგიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების მსგავსია, ხოლო სწორი და ადრეული დიაგნოზი უმნიშვნელოვანესია თავის ტვინის შემდგომი დაზიანების პრევენციისთვის, წამყვანი როლი სწორედ სპეციფიური სტრუქტურული ცვლილებების დროულ გამოვლენას ენიჭება.

2.4.1. კლინიკური დიაგნოსტიკით გამოვლენილი სტრუქტურული ცვლილებები

ზევით აღინიშნა, რომ ტოლუოლით მწვავე ინტოქსიკაცია კლინიკურად ვლინდება რიგი რევერსიული, ქცევითი ხასიათის ცვლილებებში, როგორიცაა ეიფორია, თავის ტკივილი,

ატაქსია და სხვ. ამასთანავე, მწვავე ფაზის დროს, სტრუქტურული იმეჯინგის მეთოდებით სტრუქტურული ცვლილებები გამოვლენილი არ არის. ამის საპირისპიროდ, ტოლუოლის ქრონიკულ მომხმარებლებში ვლინდება ირევერსიული ნევროლოგიური დარღვევები შესაბამისი სტრუქტურული ალტერაციებით (King, 1982; Lazar et al., 1983; Geibpraserta et al., 2010), კერძოდ, ადამიანებში ტოლუოლის ქრონიკული ტოქსიკური ენცეფალოპათია მოიცავს პათოლოგიურ ცვლილებებს ნათხემის და ქერქის თეთრ ნივთიერებაში. ასეთ პათოლოგიურ ცვლილებებს ხშირად თან ერთვის დემიელინოზაცია და გლიოზი და შესაბამისად, ნათხემის დისფუნქცია, ფსიქიატრიული დარღვევები, სპასტიურობა, კოგნიტური დარღვევები, მეორადი პარკინსონის დაავადება, ყურადღების დეფიციტის სიმპტომები, ვიზუალურ-სივრცითი ჩვევების შემცირება, ფრონტალური წილის დისფუნქცია, მეხსიერების დარღვევები, სმენის და მხედველობის დაკარგვა, კრანიალური ნერვების აბნორმალურობა (Aydin et al., 2009). შესაძლებელია, განვითარდეს ტვინის ატროფია, პირველ რიგში ნათხემის, კერძოდ, პურკინიეს უჯრედების დაღუპვა/დაზიანება, ასევე უჯრედების დაზიანება ვაროლის ხიდში და ჰიპოკამპში. მცირერიცხოვანი მონაცემები ოპტიკური ნერვის ატროფიაზე მიუთითებენ.

მაგნიტური რეზონანსით ცვლილებები მეტწილად ვლინდება 4-7 წლის ქრონიკული მოხმარების შემდეგ. ცვლილებების დიდი ნაწილი მეტწილად ირევერსიულია; ეს იმის მანიშნებელია, რომ მათ განვითარებას ძირითადად განაპირობებს ტოლუოლის აკუმულაციური ტოქსიკური ეფექტი. დიფუზური T2, ძირითადად პერივენტრიკულურ რუხ ნივთიერებაში, ნახევრადოვალურ ცენტრში, ნათხემში, შიდა კაფსულაში, და ვაროლის ხიდშია. როგორც აღინიშნა, თეთრი ნივთიერების აღნიშნული ცვლილებები ასოცირდებიან შესაბამის ნევროლოგიურ დეფიციტთან და კოგნიტურ დარღვევებთან (Aydin et al., 2003). დამახასიათებელია ასევე პარაკუჭების დილატაცია, კორძიანი სხეულის შეთხელება და ჰიპოკამპის, ნათხემის, ახალი ქერქის და ტვინის ღეროს დიფუზური ატროფია. 30-50% შემთხვევაში, T2 ჰიპოინტენსიობა აღინიშნება ასევე თალამუსში და ბაზალურ განგლიებში. ვარაუდობენ, რომ ასეთი ცვლილებები კავშირშია რკინის აქსონალური ტრანსპორტის მოშლასთან, რაც იწვევს რკინის მეორად აკუმულაციას ან ტოლუოლის "დანაწევრებას" ტვინის ლიპიდებში (Yamanouchi et al., 1995; Aydin et al., 2002; Under et al., 1994; Kamran, Baksjhi, 1997).

2.4.2. ექსპერიმენტულ მასალაზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი. ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურული ცვლილებები

ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტი ცენტრალური ნერვული სისტემის ცალკეული უბნების აღნაგობაზე აღწერილია მცირერიცხოვან შრომებში, ძირითადად, ზრდასრულ ცხოველებზე - მღრღნელებზე. კერძოდ: საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ნაჩვენებია ვირთაგვას ახალი ქერქის და ჰიპოკამპის ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების სარწმუნო დაკარგვა (Gelazonia et al., 2006). გარდა ამისა, იცვლება ახალი ქერქის პირამიდული უჯრედების დენდროარქიტექტონიკა: საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირდება პროქსიმალური (პარიეტალური ქერქი) და ბაზილარული (ფრონტალური/ოქსიპიტალური ქერქი) დენდრიტების რამიფიცირების ხარისხი (Pascual et al., 2010).

2.5. ადიქციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი

ზემოთ აღინიშნა, რომ ადიქციური ნივთიერებების მომხმარებლები სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებს განეკუთნებიან, თუმცა, მათ შორის ახალგაზრდები და მოზარდები ჭარბობენ. თავის მხრივ, ზრდასრულ ადიქტებს შორისაც, დიდ პროცენტს შეადგენენ ინდივიდები, რომლებმაც ადიქციური ნივთიერებების გამოყენება მოზარდობის ან ახალგაზრდობის ასაკში დაიწყეს. გარდა ამისა, არც თუ ისე იშვიათად, ადიქციური ნივთიერებების მომხმარებლები, ნებით თუ უნებლიედ, ორსული ქალბატონები ხდებიან, ამ შემთხვევებში კი, ადიქციური ნივთიერებების უარყოფითი ეფექტი, გარკვეულწილად, ჩვილზეც ვრცელდება. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ადიქციის მკვლევარების დიდი ნაწილის ყურადღების ცენტრშია უმნიშვნელოვანესი საკითხი: როგორ რეაგირებენ გარკვეული ადიქციური ნივთიერების მოხმარებაზე სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმები ანუ

არის თუ არა ტოლუოლზე პასუხი ასაკ-დამოკიდებული? ზემოთ ჩამოთვლილი მიზეზების გამო, განსაკუთრებულ ყურადღებას სწორედ მოზარდი ორგანიზმი იპყრობს.

ცნება "მოზარდი ორგანიზმი" გარკვეულწილად, ილუზორულია: ორგანიზმის განვითარება ჩვილობის პერიოდის დამთავრების შემდეგ, საკმაოდ დიდი ხნის განმავლობაში გრძელდება და ხშირად ძნელია განსაზღვრა, თუ სად თავდება განვითარების ესა თუ ის ეტაპი და იწყება შემდეგი. ამასთანავე, აღმოჩნდა, რომ მოზარდობის პერიოდის ტემპორალური საზღვრები სხვადასხვა სახეობებში განსხვავებულია ანუ ყოველ კონკრეტულ სახეობაში ამ პერიოდს დროის განსხვავებული მონაკვეთი შეესაბამება. ადამიანშიც კი, "სიყრმის პერიოდის" საზღვრები ძნელად გამოსავლენია (Spear, 1995). თავის მხრივ, ცნობილია, რომ გარკვეული ასაკობრივი ჯგუფის ინდივიდებს ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარების სპეციფიური დონე ახასიათებს; კერძოდ, მოზარდი ორგანიზმის ცენტრალური ნერვული სისტემა, ზრდასრულ ორგანიზმთან შედარებით, გაცილებით უფრო პლასტიურია, მოზარდ ორგანიზმში ჯერ კიდევ მიმდინარეობს არსებითი ცვლილებები რეცეპტორებში, ნეიროენდოკრინულ კონტროლში, შუბლის წილის, ჰიპოკამპის და თავის ტვინის რიგი სხვა სტრუქტურების ანატომიაში, აღსანიშნავია ასევე, რომ სხვადასხვა ცხოველებში ასეთი ცვლილებები დროში განსხვავებულად ვითარდებიან (McDonalds et al., 2002).

მაგრამ, მიუხედავად მოზარდობის პერიოდის საზღვრების ასეთი ილუზორობისა, მეცნიერების აბსოლუტური უმრავლესობის აზრით, ტერმინი "მოზარდი ორგანიზმი" გულისხმობს დროის მონაკვეთს გონადოტროპინის დღე-ღამის ციკლის მომწიფების ყველაზე ადრეულ დეტექციასა და რეპროდუქციის უნარის ჩამოყალიბებას შორის. ვირთაგვებში ეს პერიოდი მოიცავს დროის მონაკვეთს პოსტნატალური განვითარების 28-ე და მე-60 დღეებს შორის: P28-P60. კერძოდ, P28-P30 ის პერიოდია, როდესაც შესაძლებელი ხდება გონადოტროპინის დღე-ღამის ციკლის მომწიფების განსაკუთრებით ადრეული დეტექცია, P35-P38-თვის მდედრებში რეპროდუქციის უნარი ვლინდება, ხოლო მამრებში იგივე უნარი P60-ე დღისთვის ვლინდება (Spear 1995; McDonalds et al., 2002).

მოზარდი და ზრდასრული ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემის პლასტიურობის და განვითარების განსხვავებული დონის გამო, გაჩნდა ვარაუდი, რომ ეს ორგანიზმები ადიქციური ნივთიერებების მოხმარებაზე საპასუხოდ განსხვავებულ სენსიტურობას უნდა ავლენდნენ. შესაბამისად, გარკვეული ადიქციური ნივთიერება სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში განსხვავებულ ცვლილებებს უნდა იწვევდეს. ერთ-ერთი შეხედულების თანახმად, ადიქციური ნივთიერებების მიმართ, განსაკუთრებით სენსიტური მოზარდი ორგანიზმია (ცენტრალური ნერვული სისტემის მაღალი პლასტიურობის გამო). შესაბამისად, ნარკოტიკის მოხმარების შემთხვევაში, უფრო ხანგრძლივი, ფუნქციურად მნიშვნელოვანი და სტაბილური ეფექტი სწორედ მოზარდებში უნდა გამოვლინდეს [დარღვევების სტაბილურობა, სხვა ფაქტორებთან ერთად, გულისხმობს სინაფსური კავშირების მყისიერ რეორგანიზაციას, რასაც ხელს უნდა უწყობდეს ახალგაზრდა ორგანიზმისთვის დამახასიათებელი, პლასტიურობის განსაკუთრებით მაღალი დონე (Crew et al., 2007; Giedd et al., 1999; Shoshet et al., 2005; Plazcek et al., 2009)]. ასეთი ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი, პირველ რიგში, ადიქციის მექანიზმებში ჩართული თავის ტვინის სტრუქტურების და ქცევის განსხვავებულ ცვლილებებში უნდა გამოვლინდეს. მაგრამ ამ მოსაზრების დადასტურებას ან უარყოფას მნიშვნელოვნად ხელს უშლის ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტების კვლევისას ავტორები, მეტწილად, ფოკუსირებული არიან ერთ ასაკობრივ ჯგუფზე (მოზარდები, ზრდასრულები, ჩვილები), ხოლო სხვადასხვა ავტორების მონაცემების შედარება, ყველასთვის გასაგები მიზეზების გამო (მონაცემები შეიძლება მიღებული იყოს სხვადასხვა სახეობების ან ერთი და იგივე სახეობის სხვადასხვა ხაზის ცხოველებზე; განსხვავებული შეიძლება იყოს ადიქციური ნივთიერების მიწოდების პირობები, დოზა, ხანგრძლივობა, ცხოველების ასაკი და სხვ.) ძირითადად, მიზანშეწონილი არ არის.

თავის მხრივ, განსაკუთრებით მცირერიცხოვანია შრომები, რომელთა მიზანი სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნაგობაზე გარკვეული ადიქციური ნივთიერების ეფექტის შესწავლაა. ამასთანავე, მიუხედავად მცირერიცხოვნობისა, ასეთ შრომებში მკაფიოდ ნაჩვენებია, რომ *გარკვეული ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარების გავლენით, მოზარდი და ზრდასრული ცხოველების თავის ტვინში სტრუქტურული ცვლილებები ვითარდებიან. ზოგიერთ*

შემთხვევებში ასეთი ცვლილებები სპეციფიურ ქცევით ალტერაციებთან ასოცირდებიან. ამასთანავე, განსაკუთრებით აღსანიშნავია ერთეული მონაცემები, რომელთა თანახმად, კონკრეტულ ადიქციურ ნივთიერებაზე საპასუხოდ, მოზარდ და ზრდასრული ცხოველებში განსხვავებული სტრუქტურული და/ან ქცევითი ხასიათის ცვლილებები ვლინდება.

ასაკ-დამოკიდებული სტრუქტურული ცვლილებები, ძირითადად, დაჯილდოების მეზოკორტიკოლიმბური წრის წარმონაქმნებში ვლინდება. კერძოდ, პირველ რიგში, იცვლება ამ წარმონაქმნებში არსებული უჯრედების სპეციფიური ტიპის - ადიქციის მექანიზმებში განსაკუთრებით ჩართული ნეირონების აღნაგობა. ასეთ უჯრედებს განეკუთვნება: აკუმბეალური ბირთვის ნიჟარაში და ცენტრალურ ნაწილში (გული) - საშუალო ზომის ხორკლიანი ნეირონები, პრელიმბურ ქერქში და ჰიპოკამპში - პირამიდული ნეირონები და სხვ.

ადიქციური ნივთიერებების გავლენით, აღნიშნული უჯრედული ტიპების ასაკ-დამოკიდებული სტრუქტურული ცვლილებების და მათთან ასოცირებული ქცევითი ალტერაციების მაგალითებია: (1) ნიკოტინის ქრონიკული ექსპოზიციის შედეგად, ზრდასრულ და პუბერტატულ პერიოდში მყოფ ვირთაგვებში ფსიქომოტორული სენსიტიზაცია ვითარდება; ნიკოტინის განმამტკიცებელი ფენომენის მიმართ, მოზარდი ცხოველები, ზრდასრულებთან შედარებით, გაცილებით მაღალ სენსიტიურობას ავლენენ (Briellmaier et al., 2007). (2) მორფინის ქრონიკული მიღების შემთხვევაში, მოზარდი ვირთაგვების პრელიმბური და მხედველობის ქერქის მე-3 შრის პირამიდულ ნეირონებში სარწმუნოდ მცირდება დენდრიტების საერთო სიგრძე. აღნიშნული სტრუქტურული ცვლილებები ჭარბ მოტორულ აქტივობასთან ასოცირდებიან. მოზარდ ვირთაგვებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში ეს ფენომენი გაცილებით სუსტადაა გამოხატული (Ballestros-Yanez et al., 2007).

(3) ნიკოტინის ქრონიკული ადმინისტრირების შემთხვევაში, მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების პრელიმბური და პრეფრონტალური ქერქის პირამიდულ უჯრედებში და აკუმბეალური ბირთვის საშუალო ზომის ხორკლიან ნეირონებში ვითარდება დენდრიტების განსხვავებული და ხანგრძლივი ცვლილებები. დენდრიტული ალტერაციები გაცილებით გამოხატულია ზრდასრულ ცხოველებში. რიგ შემთხვევებში ისინი ასევე ხანგრძლივ ქცევით დარღვევებთან ასოცირდებიან. ქცევითი დარღვევები,

სტრუქტურული ცვლილებების მსგავსად, განსაკუთრებით გამოხატულია ზრდასრულ ცხოველებში: ნიკოტინის შეწყვეტიდან საკმაოდ ხანგრძლივი დროის გავლის შემდეგაც, ისინი გადიან ლაბირინთს მნიშვნელოვანი დარღვევებით (Bergstrom et al., 2008). (4) ნიკოტინის ქრონიკული ადმინისტრირების გავლენით, მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების აკუმულური ბირთვის საშუალო ზომის ხორკლიან ნეირონებში სარწმუნოდ იზრდება დენდრიტების სიგრძე და დენდრიტული სეგმენტების რაოდენობა. მოზარდ ცხოველებში ასეთი ცვლილებები ნიკოტინის შეწყვეტიდან 3.5 თვის შემდეგ ვლინდებიან, ზრდასრულ ცხოველებში - 3 კვირის შემდეგ (McDonald et al., 2005). (5) ალკოჰოლის ქრონიკული ადმინისტრირების შემთხვევაში, 35-დღიანი ვირთაგვების წინა პერიფორმულ და ენტორინალურ ქერქში უჯრედების ნაწილი ილუპება და სარწმუნოდ იზრდება გადაგვარებული (დაზიანებული) უჯრედების რიცხვი; პარალელურად მცირდება ხანგრძლივი პოტენციაცია და NMDA რეცეპტორებით განპირობებული სინაფსური აქტივობა (Crew et al., 2009). ზრდასრულ ცხოველებში ასეთი ცვლილებები, მართალია, აღინიშნება, მაგრამ გაცილებით ნაკლები ხარისხით. ეთანოლის მიმართ, განვითარებადი და განვითარებული ცენტრალური ნერვული სისტემის ასეთ განსხვავებულ მგრძნობელობას, პირველ რიგში, მოზარდების და ზრდასრულების ჰიპოკამპსა და სხვა ლიმბურ სტრუქტურებში, NMDA რეცეპტორების განსხვავებულ ექსპრესიას უკავშირებენ.

ზემოთ მოყვანილი მაგალითები მკაფიოდ მიუთითებენ, სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერების ქრონიკულ ექსპოზიციაზე საპასუხოდ, მოზარდი და ზრდასრული ორგანიზმების პასუხების შედარებითი კვლევის აუცილებლობაზე.

2.6. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი

ექსპერიმენტულ ცხოველებში ტოლუოლის მწვავე და ქრონიკული ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი შესწავლილია მცირერიცხოვან შრომებში (როგორც აღინიშნა, ტოლუოლის ეფექტის თაობაზე გაცილებით მრავალრიცხოვანი მონაცემები მიღებულია ზრდასრულ ცხოველებზე; ასევე, შედარებით ხშირია კვლევები, რომლებშიც

განხილულია ტოლუოლით ინტოქსიცირებული ცხოველების შთამომავლობაში განვითარებული პათოლოგიური ძვრები). ამ შრომებში, ძირითადად, აღწერილია ტოლუოლის სხვადასხვა დოზებით გამოწვეული ბიოქიმიური და ქცევითი ალტერაციები (Schiffer W.K., et al., 2006, Bowen 2009; Bowen et al., 2007). მაგალითად, მოზარდ და ზრდასრულ ვირთაგვებში ტოლუოლის დიდი დოზების (8 000-16 000 ppm) სხვადასხვა ხანგრძლივობით ექსპოზიციის შემთხვევაში, იცვლება ლოკომოტორული აქტივობა; ამასთანავე, აღნიშნული აქტივობის ცვლილებები ასაკ-დამოკიდებულია. კერძოდ, მოზარდი ცხოველები ავლენენ უფრო ჭარბ ლოკომოტორულ აქტივობას, რაც ვლინდება ინჰალაციის როგორც დაწყებისთანავე, ასევე შემდგომ სტადიებზე. ამისგან განსხვავებით, ზრდასრულ ცხოველებში ლოკომოტორული აქტივობა უფრო გამოხატულია ტოლუოლის ყნოსვისგან "თავისუფალ" პერიოდში. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ასაკ-დამოკიდებული განსხვავება ვლინდება არა მარტო ქრონიკული, არამედ მწვავე და ხანმოკლე ექსპოზიციის დროსაც (Bowen 2009). კიდევ ერთ შრომაში, ვირთაგვებში ტოლუოლის ერთჯერადი ექსპოზიციის შემთხვევაში, აღწერილია დოზა-დამოკიდებული სენსიტურობა, ხოლო განმეორებითი ექსპოზიციის დროს - ტოლერანტობა. ორივე ეფექტი ასაკ-დამოკიდებულია, თუმცა, ლოკომოტორულ აქტივობასთან შედარებით, ასაკობრივი განსხვავება ნაკლებად გამოხატულია (Bowen 2006). თავის მხრივ, კლინიკური მასალის საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის ეფექტის პრევენციას მნიშვნელოვნად განაპირობებს ფარმაკოლოგიური და ფსიქოსოციალური ფაქტორები, ამასთანავე, განსაკუთრებული მნიშვნელობა სწორედ ინდივიდების ასაკს ენიჭება (Batis 2010). რაც შეეხება ტოლუოლის ეფექტს სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნაგობაზე, სპეციალური კვლევები ამ მიმართულებით ჩატარებული არ არის.

2.7. ადიქცია და მეხსიერება

უკანასკნელ პერიოდში მნიშვნელოვნად გაიზარდა იმ მონაცემების რიცხვი, რომელთა თანახმად, ადიქციის განვითარებაში, ადიქციური ნივთიერებების საკუთრივ განმამტკიცებელი თვისებების გარდა, რიგი სხვა ფაქტორებიც მონაწილეობენ. ერთ-ერთი ასეთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი არის მეხსიერება ან ადიქციური ნივთიერებების უნარი გავლენა მოახდინონ ადიქციის თანმხლებ დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებზე. ადიქციასთან ასოცირებულ მეხსიერებისა და დასწავლის დარღვევებს მრავალი კლინიკისტი და მეცნიერი იკვლევს (Hyman 2005; Jacobsen et al., 2006; Nawata et al., 2010; Zarrindast et al., 2011). ვინაიდან მეხსიერების და დასწავლის პროცესებში ერთ-ერთ წამყვან როლს ჰიპოკამპი ასრულებს, ადიქციის კვლევისას დიდი ყურადღება ეთმობა ჰიპოკამპში მიმდინარე ცვლილებების (ბიოქიმიური, მოლეკულური და სტრუქტურული) და ჰიპოკამპ-დამოკიდებული მეხსიერების შესწავლას. უახლესი მონაცემების თანახმად, ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარება მართლაც ასოცირდება ადიქციის და მეხსიერების პროცესებში ჩართული სტრუქტურების, მათ შორის, ჰიპოკამპის აქტივაციასთან (Backstrom and Hyitia, 2007; Belujon et al., 2011; Kam et al., 2010). კერძოდ, ზოგიერთი ადიქციური ნივთიერებების ექსპოზიციის შემთხვევებში (მაგალითად, კოკაინი, მორფინი), აღწერილია ჰიპოკამპის აქტივობის ცვლილებები, ჰიპოკამპ-დამოკიდებული მეხსიერების დარღვევები (Davis et al., 2008; Sudar et al., 2011) და ჰიპოკამპის რიგი სტრუქტურული ცვლილებები, მათ შორის, უჯრედების დაღუპვა და ნეიროგენეზის მოშლა (Sudar et al., 2011; Taffe et al., 2010). ასეთ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოითქვა მოსაზრება, რომ სწორედ ადიქციური ნივთიერებების უნარი მოახდინონ ნეგატიური ეფექტი დასწავლისა და მეხსიერების ნერვულ სუბსტრატებზე, უნდა წარმოადგენდეს საფუძველს ამ ნივთიერებების ადიქციით გამოწვეული ხანგრძლივი და უარყოფითი ქცევითი და უჯრედული ცვლილებების განვითარებისთვის (Bergstrom et al., 2008; Campbell et al., 2000; Fuchs et al., 2005).

2.8. ტოლუოლის ადიქცია და ჰიპოკამპი

სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად, ჰიპოკამპში სხვადასხვა სახის ბიოქიმიურ, მოლეკულურ და სტრუქტურულ ცვლილებებს ტოლუოლის მწვავე და ქრონიკული ექსპოზიციაც იწვევს (Yucel et al., 2008; Chen et al., 2011; Perrine et al., 2011; Win-Swee et al., 2011). კლინიკაში აღწერილია ტოლუოლით გამოწვეული ჰიპოკამპ-დამოკიდებული მეხსიერების დარღვევები ან ტოლუოლის ადიქციასთან დაკავშირებული სიგნალების მეხსიერებიდან "ამოღების" (retrieval) სირთულეები; ცვლილებები გამოვლინდა ექსპერიმენტულ მასალაზეც. ტოლუოლის ერთჯერადი და ქრონიკული ექსპოზიციით გამოწვეული ჰიპოკამპის და მეხსიერების ცვლილებების რამოდენიმე კონკრეტული მაგალითია: (1) ტოლუოლით ჰიპოკამპის სტიმულაციამ შეიძლება განაპირობოს აღნიშნული ადიქციური ნივთიერების გამოცდილების/გამოყენების კონტექსტსა და მის მოხმარებას შორის არსებული კოდირებული ასოციაციის "ამოკითხვა" (მონაცემების ინდიკაცია) (Yucel et al., 2008). (2) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია ნეგატიურ ეფექტს ახდენს ჰიპოკამპის ზოგიერთი ძირითადი სინაფსური ცილების ექსპრესიასა და ლოკალიზაციაზე. ამგვარად, ხელი ეშლება სინაფსების ნორმალურ ფორმირებას და ფუნქციობას (Li et al., 2009). (3) ახალდაბადებული ვირთაგვები, რომელთა დედები ორსულობის პერიოდში ინტოქსიცირებული იყვნენ ტოლუოლით, ჰიპოკამპის უჯრედების აპოპტოზის განსაკუთრებით მაღალი დონით ხასიათდებოდნენ (Dalgaard et al., 2001). (4) ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპში, ტოლუოლის ქრონიკული ინტოქსიკაციის შედეგად, ადგილი აქვს ნეიროტროფინ-დაკავშირებული გენის ექსპრესიის "up-" რეგულაციას (Whin-Shwee et al., 2010). (5) ზრდასრული თაგვები, ტოლუოლის ერთჯერადი ინექციის შემთხვევაშიც კი, ავლენენ უცნობი და ნაცნობი საგნების სუსტ დისკრიმინაციას; ისინი ასევე ხასიათდებიან ჰიპოკამპში NMDA რეცეპტორების NR2B mRNA სუბერთეულების შემცირებული ექსპრესიით (Whin-Shwee et al., 2011). (6) ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპში ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია იწვევს ჰიპოკამპის უჯრედების სარწმუნო შემცირებას (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი) (Gelazonia et al., 2006). (7) თაგვებში, ადრეულ ასაკში ტოლუოლის ექსპოზიცია იწვევს მეხსიერებასთან დაკავშირებული

გენების პერსისტენტულ ალტერაციებს, შემდგომში კი, მეხსიერების დეფიციტს. ამის მიზეზი უნდა იყოს ტოლუოლით განპირობებული სინაფსების სტრუქტურის და ფუნქციის მოდულაციები [Whin-Shwee et al., 2010]. (8) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის გავლენით, შესაძლებელია მეხსიერებასთან დაკავშირებული გენების "up-რეგულაცია" რნმ-ის დონეზე [Ahmed, 2007; Whin-Shwee et al., 2010]. (9) ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპში, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შედეგად, ვლინდება ასტროციტების აქტივაცია და მათი მორფოლოგიური ცვლილებები [Pascual et al., 2004]. (10) ტოლუოლის ზეგავლენით, ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპში მნიშვნელოვანი ალტერაციებია უჯრედულ მემბრანებში (MacIver 2009; Backley, Woodward 2011).

ზემოთ მოყვანილი მაგალითები ნათლად მიუთითებენ ტოლუოლის ადიქციაში ჰიპოკამპის მონაწილეობაზე. ამასთანავე, მხოლოდ ერთეულ შრომებშია შესწავლილი ტოლუოლის ექსპოზიციით გამოწვეული ჰიპოკამპის სტრუქტურული ალტერაციები (Gelazonia et al., 2006); მაგრამ ამ ერთეულ შრომებშიც აღწერილია ტოლუოლის გავლენა მხოლოდ ზრდასრული ორგანიზმის (ვირთაგვა) ჰიპოკამპის აღნაგობაზე, ამასთანავე, გაშუქებულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მხოლოდ მყისიერი ეფექტი და არაფერი არ არის ცნობილი იმის შესახებ, თუ რამდენად ხანგრძლივია ეს ეფექტი, ანუ ვლინდება თუ არა ის აბსტინენციის პერიოდში - ტოლუოლის დანებებიდან შედარებით ხანგრძლივი დროის გავლის შემდეგ (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი). ასევე უცნობი რჩება ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და/ან შორეული გავლენა მოზარდი ცხოველების ჰიპოკამპზე. ორივე საკითხი, ტოლუოლის ადიქციის მექანიზმების სრული გაშუქებისთვის უმნიშვნელოვანესია. ამგვარად, სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ჰიპოკამპის აღნაგობაზე ტოლუოლის ინჰალაციით გამოწვეული მყისიერი და შორეული ცვლილებების შესწავლა და ამ ცვლილებებთან ასოცირებული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მიმდინარე შესაძლო ალტერაციების გამოვლენა ამაჟამადაც განსაკუთრებით აქტუალურია.

თავი 3. მასალა და კვლევის მეთოდები

3.1. ცხოველები:

ექსპერიმენტები ჩატარებული იყო ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ქიმიური ბიოლოგიის ინსტიტუტში და ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის (ყოფილი ცოცხალი სამყაროს შემსწავლელი ცენტრი და ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი) ნეიროანატომიის დეპარტამენტში.

გამოყენებული იყო ვისტარის ხაზის მამრი ვირთაგვები. ექსპერიმენტების დაწყებისთვის ცხოველთა ასაკი იყო 25-27 (მოზარდი ვირთაგვები) და 90-95 დღე (ზრდასრული ვირთაგვები). ცხოველთა შენახვის და ექსპერიმენტული კვლევის პირობები შეთანხმებული იყო ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ლაბორატორიულ ცხოველებზე მუშაობის კომიტეტთან.

3.2. ცხოველების ქრონიკული ინტოქსიკაცია ტოლუოლის ორთქლით

მოზარდი და ზრდასრული ექსპერიმენტული ვირთაგვები იზოლირებულად თავსდებოდნენ ტოლუოლის ორთქლით (2 000 ppm) გაჯერებულ მინის დახურულ ექსიკატორში. ექსიკატორში ცხოველი იმყოფებოდა გვერდითი მდებარეობის მიღებამდე: საშუალოდ, 3-5 წუთი. ეს მდგომარეობა ფასდებოდა, როგორც ადამიანის ნარკოტიკულ თრობასთან მიახლოებული (Лежава и др., 1981). ექსიკატორიდან ამოღებისას, ცხოველი უბრუნდებოდა ნორმალურ მდგომარეობას 0-10 წუთის განმავლობაში. **ყოველი ცხოველი ტოლუოლის ორთქლს სუნთქავდა 40 დღის განმავლობაში.** ყოველდღიურად ექსპერიმენტები ტარდებოდა ერთსა და იმავე დროს (11.00-13.30).

მოზარდი და ზრდასრული საკონტროლო (ინტაქტური) ვირთაგვები, ექსპერიმენტული ცხოველების მსგავსად, 40 დღის განმავლობაში, ასევე ერთსა და იგივე დროს (11.00-13.30), 3-5 წუთით იზოლირებულად თავსდებოდნენ მინის დახურულ ექსიკატორში, მაგრამ ამჯერად ექსიკატორის ჰაერი ტოლუოლის ორთქლით გაჯერებული არ იყო.

სეანსებს შორის, ასევე აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაში, ექსპერიმენტული და საკონტროლო ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის ნორმალურ კონტროლირებად გარემოში (ტემპერატურა: 20-22°C, სინესტე: 55-60%; სინათლე: 07.30-19.30). საკვებს და წყალს ისინი ჩვეულებისამებრ იღებდნენ.

3.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტის შესწავლა: ცხოველთა ჯგუფები

ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ვირთაგვებში ტოლუოლის ქრონიკული (40-დღიანი) ინჰალაციის მყისიერი ეფექტის გამოსავლენად, ლაბორინტში ქცევის შესწავლა და ჰიპოკამპის აღნაგობის მორფოლოგიური კვლევები (CA1 და CA3 ველებში პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი) იწყებოდა 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან მომდევნო დღესვე, ხოლო შორეული ეფექტის გამოსავლენად - 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ.

გარდა ამისა, ზრდასრულ ვირთაგვებში შესწავლილი იყო ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი - შესაბამისად, 40-დღიანი ინჰალაციის დამთავრებისთანავე და აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის შემდეგ - ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული უჯრედების აღნაგობაზე (ვერცხლით იმპრეგნაციის მეთოდი).

ამგვარად, სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებული იყო ცხოველების შემდეგ ჯგუფებზე:

მოზარდი ვირთაგვები:

- საკონტროლო (ინტაქტური) ვირთაგვები (ლაბირინთში ქცევა და პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი);
- ექსპერიმენტული ვირთაგვები ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტის შესასწავლად (ლაბირინთში ქცევა და პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი);
- ექსპერიმენტული ვირთაგვები ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტის შესასწავლად (ლაბირინთში ქცევა და პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი);

ზრდასრული ვირთაგვები:

- საკონტროლო ვირთაგვები (ლაბირინთში ქცევა, პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი; პირამიდული უჯრედების არქიტექტონიკა);
- ექსპერიმენტული ვირთაგვები ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტის შესასწავლად (ლაბირინთში ქცევა, პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი; პირამიდული უჯრედების არქიტექტონიკა);
- ექსპერიმენტული ცხოველები ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტის შესასწავლად (ლაბირინთში ქცევა, პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი; პირამიდული უჯრედების არქიტექტონიკა);

3.4. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში

იმის გასარკვევად, იწვევს თუ არა ტოლუოლის ქრონიკული (40-დღიანი) ინჰალაცია მყისიერ და შორეულ ეფექტს მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების დასწავლასა და მეხსიერებაში, ვიკვლევდი საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ქცევას მრავალსვლიან ლაბირინთში.

კერძოდ, როგორც აღინიშნა ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტის გამოსავლენად, სხვადასხვა ასაკის ექსპერიმენტული და საკონტროლო ცხოველები იწყებდნენ ლაბირინთულ სესიას ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის დამთავრებიდან მომდევნო დღეს, ხოლო შორეული ეფექტის გამოსავლენად - 40-დღიანი ინჰალაციის დამთავრებიდან 90 დღის შემდეგ (აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის შემდეგ).

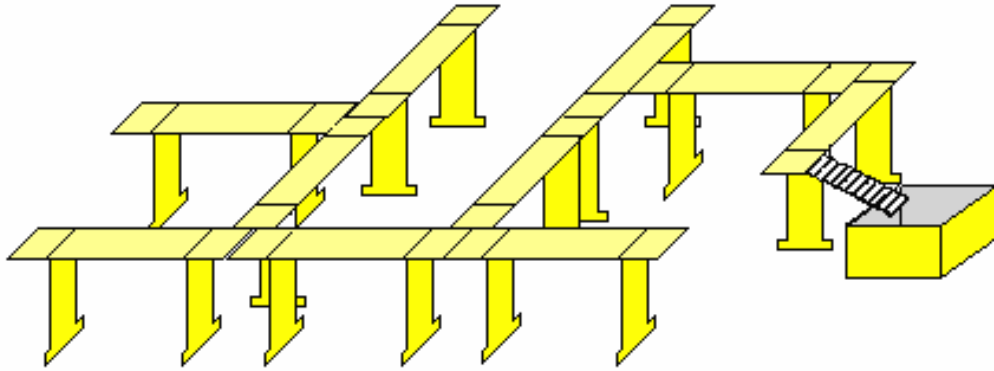
3.4.1. ლაბირინთის აღწერა

ლაბირინთი ერთ-ერთი საუკეთესო საშუალებაა სხვადასხვა ფაქტორების ზეგავლენის გამოსავლენად და შესაფასებლად, რომელსაც ადგილი აქვს დასწავლასა და მეხსიერების პროცესებში.

ეს მეთოდი პირველად XX საუკუნის დასაწყისში გამოიყენეს და იგი დღესაც წარმატებით გამოიყენება ნეირობიოლოგიური კვლევებისათვის (Митагвария, 1983; Азин и др., 1995)

ჩემს მიერ გამოყენებული მრავალსვლიანი ლაბირინთი წარმოადგენდა 30 სმ სიმაღლის ღერძებზე განლაგებული იდენტური სიგრძის სექციებისგან შემდგარ კონსტრუქციას, რომლის ბოლო ბაქანთან მოთავსებული იყო ბუდე-ყუთი (სურ. 1). ლაბირინთული

სესიები ტარდებოდა ოთახში, სადაც პრაქტიკულად არ იყო ე.წ. "გარეთა ნიშნები" (external cues): ფანჯარა, კედლის საათი, უშუალოდ ლაბირინთის ზევით დაკიდული ნათურა და სხვ.



სურათი 1. მრავალსვლიანი ლაბირინთის კონსტრუქცია

3.4.2. ლაბირინთული სესიის აღწერა

სხვადასხვა ასაკის საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ლაბირინთული სესია გრძელდებოდა 10 დღის განმავლობაში, 11.00-დან 14.30-მდე. ყოველდღიურად, ვირთაგვა გადიოდა ლაბირინთს ხუთჯერ, შემდეგისდაგვარად, ერთსა და იმავე დროს. სასტარტო ბაქნიდან ბუდემდე ოპტიმალური ტრაექტორიით მოძრაობას ცხოველი სწავლობდა „მცდელობათა და შეცდომების“ მეთოდით. ლაბირინთის გავლის წინ, ლაბირინთთან ადაპტაციის მიზნით, ყოველი ცხოველი რამოდენიმე წუთით თავსდებოდა ბუდე-ყუთში, შემდეგ კი სასტარტო ბაქანზე და ვაკვირდებოდი ცხოველის მიერ გავლილი გზის ტრაექტორიას სასტარტო ბაქნიდან ბუდემდე. დასწავლის პროცესი ფასდებოდა (1) იმ შეცდომების რაოდენობით (ჩიხურ სექციებში შესვლა), რომელსაც ვირთაგვა უშვებდა ლაბირინთის გავლისას ბუდეში დაბრუნებამდე და (2) დროის იმ

მონაცემების მიხედვით, რომელსაც ვირთაგვა საჭიროებდა ლაბირინთის გასავლელად და ბუდეში დასაბრუნებლად.

დასწავლის პროცესი მიმდინარეობდა საკვებით განმტკიცების გარეშე. ეს პროცესი შემდეგში მდგომარეობს: ლაბირინთის ყოველი განშტოების გავლა (როდესაც ცხოველი დგას მიმართულების არჩევანის წინაშე) ცხოველისათვის წარმოადგენს გამღიზიანებელს შემდგომი მოძრაობისათვის. ჩიხში მოხვედრისას (შეცდომის დაშვებისას) ცხოველი იძულებულია უკან დაბრუნდეს; ეს, მკვლევართა უმრავლესობის აზრით, ცხოველის მიერ აღიქმება, როგორც დასჯა შეცდომის დაშვებისათვის, რაც სავარაუდოა, აიძულებს ცხოველს თავი აარიდოს ჩიხურ განშტოებებს და განაგრძოს სწორი მიმართულების ძიება. როდესაც ცხოველი მიაღწევს ბუდეს და ამით თავიდან იცილებს მისთვის უჩვეულო (არაეთოლოგიურ) პირობებს, იგი ამას აღიქვამს, როგორც მოთხოვნის დაკმაყოფილებას (სწორედ ეს წარმოადგენს ლაბირინთში მოძრაობის მოტივაციას).

ყოველ ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ჯგუფში შესწავლილი იყო 6 ვირთაგვა.

3.4.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მონაცემების (ლაბირინთის გავლაზე დახარჯული დრო და ლაბირინთის გავლისას დაშვებული შეცდომების რიცხვი) სტატისტიკური დამუშავებისთვის გამოყენებული იყო ერთფაქტორიანი ცვლადთა სტატისტიკური ანალიზის მეთოდი (ANOVA). მონაცემები წარმოდგენილია (თავი 4: საკუთარი მონაცემები), როგორც საშუალო +/- სტანდარტული შეცდომა - SE (mean +/- standard error (SE)). სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა განსხვავება: $p < 0.05$. სარწმუნო ეფექტის შემთხვევაში, t -ტესტის (t -test) საშუალებით, ხდებოდა ჯგუფებს შორის შესაძლო განსხვავების გამოვლენა.

3.5. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის უჯრედების რაოდენობაზე

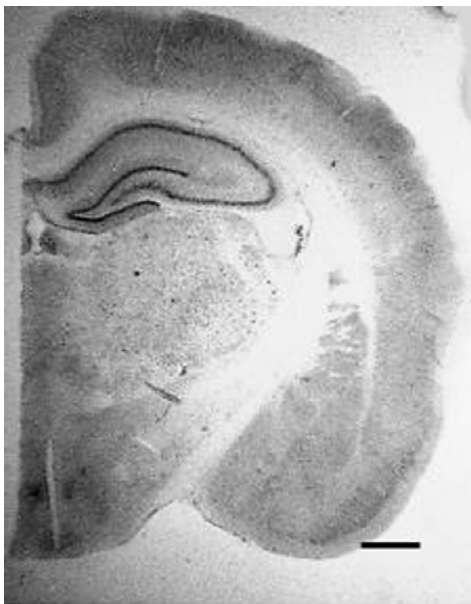
იმის გასარკვევად, ვლინდება თუ არა ტოლუოლის ქრონიკული (40-დღიანი) ინჰალაციის მყისიერი და/ან შორეული ეფექტები მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე, ვატარებდი ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივ ანალიზს. კერძოდ: მყისიერი ეფექტის გამოსავლენად, ჰიპოკამპს ვიკვლევდი ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან მომდევნო დღეს, ხოლო შორეული ეფექტის გამოსავლენად - 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ.

ყოველ ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ჯგუფში შესწავლილი იყო 4 ცხოველი.

3.5.1. ჰისტოლოგიური პროცედურები

სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფების ექსპერიმენტული და საკონტროლო ვირთაგვების პერფუზია ხდებოდა ინტრაკარდიალურად, 4%-იანი ქლორალჰიდრატით (60 მგ/კგ-ზე) ინტრაპერიტონიალური ნარკოზის ქვეშ. საწყის ეტაპზე, 2წთ განმავლობაში, საპერფუზიო აპარატის საშუალებით, შეგვყავდა NaCl-ის 0,9% ხსნარი (30მლ/წთ), შემდეგ, 15წთ-ის განმავლობაში, 4% ფორმალინის ხსნარი 0,1M Na-ის ფოსფატურ ბუფერზე, PH=7,4 (30მლ/წთ). პერფუზიის დამთავრებისთანავე, ტვინი ექსტირპირდებოდა ქალიდან, პოსტფიქსირდებოდა იგივე ფიქსატორში, 4სთ-ის განმავლობაში. ჰიპოკამპიდან ვამზადებდი ბლოკებს, საიდანაც, გამყინავი მიკროტომის საშუალებით, ვიღებდი 30 μ m სისქის კორონალურ ანათლებს, ბრეგმადან 2.28 mm - 3.48mm-ის ფარგლებში (Paxinos,

Watson, 2005). მიღებულ ანათლებს ვლუბადი ნისლის კონვენციური მეთოდით, კრეზილვიოლეტის გამოყენებით, რათა დამედგინა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში პირამიდული უჯრედების შესაძლო რაოდენობრივი ცვლილებები (როგორც ცნობილია, ნისლის მეთოდი ერთ-ერთი საუკეთესო საშუალებაა ციტოარქიტექტონიკული ველების საზღვრების გამოსავლენად და ცალკეულ ველებში უჯრედების რაოდენობის შესაფასებლად). ყოველი საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველისგან, ჰიპოკამპის ყოველი ველისთვის ვირჩევდი ერთი და იგივე დონის 6-10 ანათალს (სურ. 2)



სურათი 2. ჰიპოკამპის ერთ-ერთი იმ დონეთაგანი, სადაც ხდებოდა პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი. გადიდება $\times 3.6$; მასშტაბი = $1.4 \mu\text{m}$

3.5.2. უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი

უჯრედების რაოდენობრივ ანალიზს ვატარებდი ოპტიკური მიკროსკოპის 2-განზომილებიანი სათვლელი ბადის ($250 \times 250 \mu\text{m}$) გამოყენებით, გადიდებაზე $\times 400$. ჰიპოკამპის ანათლებზე ვითვლიდი ნეირონების ცენტრალურ პროფილებს მკვეთრად გამოყოფილი ბირთვით და ბირთვაკით: ჰიპოკამპის CA1 ველში - მხედველობის 5, ერთმანეთის "არაგადამფარავ" არეში, ხოლო ჰიპოკამპის CA3 ველში - მხედველობის 3

არეში. ჯამში, ყოველ ცხოველში შესწავლილი იყო 30 მხედველობის არე. ყოველი ველის დათვლილი უჯრედების ცენტრალური პროფილების გასაშუალოებულ რიცხვს ვიყენებდი სტატისტიკური ანალიზისთვის, რათა უჯრედების რაოდენობის ცვლილებების საფუძველზე დამედგინა ყოველი კონკრეტული ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ანატომიური დაზიანების ხარისხი. ანათლებს ვაანალიზებდი ოპტიკური მიკროსკოპის Leica MM AF გამოყენებით.

3.5.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზისთვის სხვადასხვა ასაკის საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებზე მიღებულ რიცხობრივ მონაცემებს ვამუშავებდი ერთფაქტორიანი ცვლადთა სტატისტიკური ანალიზის მეთოდით (ANOVA). ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია, როგორც საშუალო $\pm$ სტანდარტული შეცდომა - SE (mean $\pm$ standard error (SE) (თავი 4: მიღებული შედეგები). სტატისტიკურად სარწმუნოდ ვთვლიდი განსხვავებას: $p < 0.05$. სარწმუნო ეფექტის შემთხვევაში, t -ტესტის (t -test) საშუალებით, ვახდენდი ჯგუფებს შორის შესაძლო განსხვავების გამოვლენას.

3.6. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების აღნაგობაზე

ტოლუოლის ეფექტი პირამიდული უჯრედების აღნაგობაზე ფასდებოდა ზრდასრულ ვირთაგვებზე ვერცხლით იმპრეგნაციის გოლჯის მეთოდის ერთ-ერთი მოდიფიკაციის გამოყენებით. ცნობილია, რომ ვერცხლით იმპრეგნაციის გოლჯის მეთოდი განსაკუთრებით მაღალინფორმაციული საშუალებაა ნეირონის არქიტექტონიკის გამოსავლენად. როგორც ქცევის და უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის

შემთხვევებში, ამ კვლევაშიც, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერ ეფექტს ვსწავლობდი ტოლუოლის 40-დღიანი ექსპოზიციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს, ხოლო შორეული ეფექტის გამოსავლენად - 40-დღიანი ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ.

3.6.1. ჰისტოლოგიური პროცედურები

საკონტროლო და ექსპერიმენტული ვირთაგვების ინტრაკარდიალურ პერფუზიას ვახდენდი, 4%-იანი ქლორალჰიდრატით (60 მგ/კგ-ზე) ინტრაპერიტონეალური ნარკოზის ქვეშ. საწყის ეტაპზე, 2წთ განმავლობაში, საპერფუზიო აპარატის საშუალებით, შეგვყავდა NaCl-ის 0,9% ხსნარი (30მლ/წთ), შემდეგ, 15წთ-ის განმავლობაში, 4% პარაფორმალდეჰიდის ხსნარი 0,1M Na-ის ფოსფატურ ბუფერზე, PH=7,4 (30მლ/წთ). ექსტირპაციის შემდეგ, თავის ტვინს ვჭრიდი დაახლოებით 2მმ-ის სისქის ბლოკებად და 2 დღით ვათავსებდი იგივე ფიქსატორში. შემდეგ ბლოკები 1 კვირით თავსდებოდა 2,5% კალიუმის ბიქრომატის ხსნარში (ოთახის ტემპერატურა, სიბნელე). შედეგის მომდევნო ეტაპზე ბლოკები ირეცხებოდა 0,75% ვერცხლის ნიტრატის ხსნარში და 1 კვირით ვტოვებდი აღნიშნულ ხსნარში (ოთახის ტემპერატურა, სიბნელე). შემდეგ ვრეცხავდით ბლოკებს 2-3ჯერ 20% ეთანოლში და ვიღებდი 120 მიკრონის სისქის ჰიპოკამპის ანათლებს კრიოსტატზე.

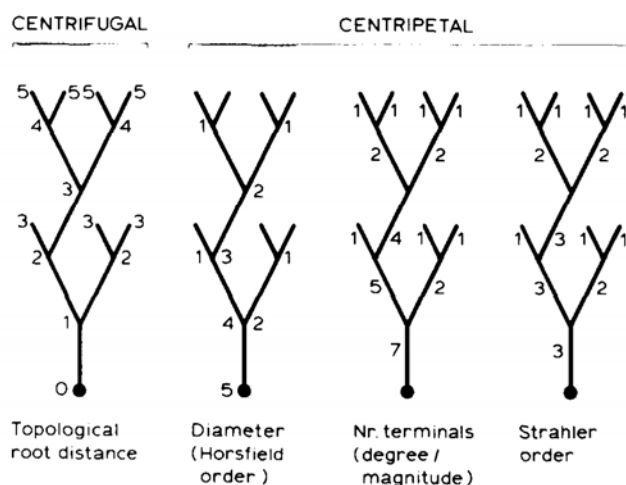
თითო ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ასაკობრივი ჯგუფიდან შესწავლილი იყო 4 ცხოველი.

3.6.2. ნეირონების აღნაგობის ანალიზი

დენდრიტული დატოტიანების მორფომეტრული ანალიზი:

CA1 და CA3 ველების პირამიდული ნეირონების აღნაგობაში მიმდინარე შესაძლო ცვლილებების გამოსავლენად, ვატარებდი მაქსიმალურად სრულად იმპრეგნირებულ უჯრედებზე დენდრიტული დატოტიანების მორფომეტრულ ანალიზს 2-განზომილებიან სიბრტყეში.

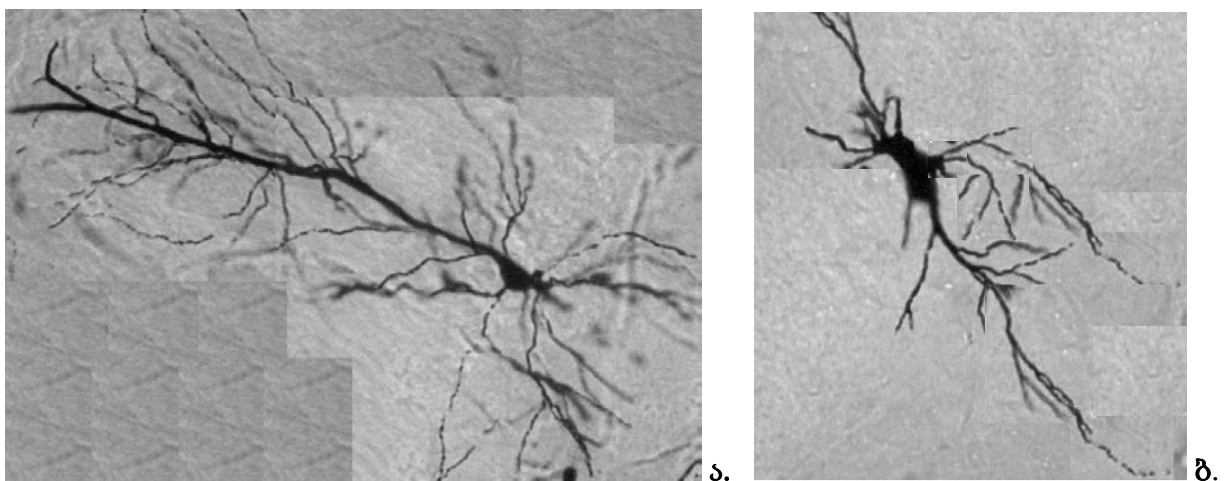
არსებობს დენდრიტული მორჩების კლასიფიკაციის ორი სქემა: ცენტრიდანული - ცენტრიფუგალური (ცენტრიდან პერიფერიისაკენ) და ცენტრისკენული - ცენტრიპეტალური (პერიფერიიდან ცენტრისაკენ). ცენტრიდანული სქემის შემთხვევაში, კლასიფიკაცია იწყება სომიდან - დენდრიტული ფესვებიდან და ნუმერაცია იზრდება პერიფერიისაკენ, ხოლო ცენტრისკენული სქემის შემთხვევაში პირიქით - პერიფერიიდან სომისაკენ (სურ. 3) (Uylings et al., 1986).



სურათი 3. დენდრიტული კლასიფიკაციის სქემები (Uylings et al., 1986).

ჩემს კვლევაში ვიყენებდი დენდრიტული კლასიფიკაციის ცენტრიფუგალურ სქემას. კერძოდ, ამ სქემის გამოყენებით, 2D (ორ-განზომილებიან) სიბრტყეში ვზომავდი 1, 2, 3, 4 და უფრო მაღალი (>4) რიგის დენდრიტული სეგმენტების რაოდენობას და სიგრძეს. არბორიზაციის დასახასიათებლად ვიყენებდი შემდეგ მახასიათებლებს: 1. ნეირონის დენდრიტული სეგმენტების რაოდენობა რიგითობის მიხედვით; 2. ნეირონის დენდრიტული სეგმენტების სიგრძე რიგითობის მიხედვით; 3. ნეირონის დენდრიტული სეგმენტების საერთო სიგრძე; 4. ნეირონის დენდრიტული სეგმენტების საერთო რაოდენობა.

გაზომვები ტარდებოდა კომპიუტერული პროგრამით „Image J” (National Institute of Health). ამ მიზნისთვის ვიყენებდი იმ ნეირონების ციფრულ გამოსახულებას (გადიდება: $\times 100$. მასშტაბი: 1 პიქსელი = 0.43 მკმ), რომლებიც მაქსიმალურად იყვნენ იმპრეგნირებული და რომელთა დენდრიტული ტოტები მინიმალურად ან საერთოდ არ ფარავდნენ სხვა ნეირონების დატოტიანებას (სურ. 4).



სურათი 4. ზრდასრული ვირთაგვას CA1 (ა) და CA3 (ბ) ველის ვერცხლით იმპრეგნირებული პირამიდული ნეირონი.

3.6.3. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

მიღებულ შედეგებზე ცდის პირობების ზეგავლენის შესაფასებლად რიცხოვრივი მონაცემები მუშავდებოდა ერთფაქტორიანი ცვლადთა ანალიზის სტატისტიკური მეთოდით (ANOVA). F-სიდიდის სტატისტიკური სარწმუნოების ანუ ცვლად სიდიდეებზე ცდის პირობების სარწმუნო ეფექტის შემთხვევაში მონაცემთა ჯგუფებს შორის დაგეგმილი შედარება t - ტესტით ხდებოდა. მისი შედეგები წარმოდგენილია საშუალო სიდიდეს $\pm$ სტანდარტული შეცდომა (თავი4: მიღებული შედეგები). სტატისტიკურად სარწმუნო იყო სხვაობა, როდესაც $p < 0.05$.

თავი 4. მიღებული შედეგები

4.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში

4.1.1. მოზარდი ვირთაგვები

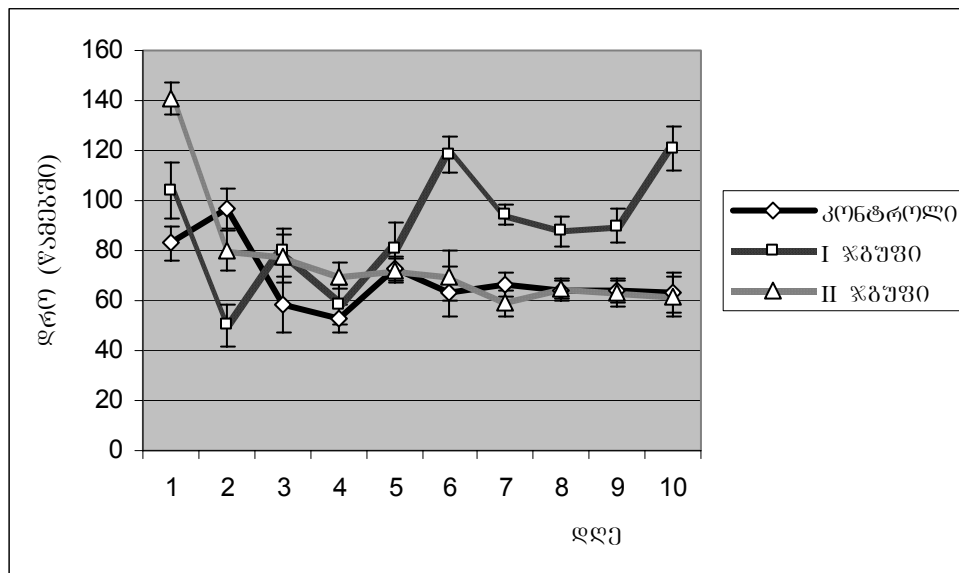
4.1.1.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი

ვირთაგვები, რომლებმაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია 25-27 დღის ასაკში დაიწყეს, ხოლო ლაბირინთული სესია, ტოლუოლის 40-დღიანი ექსპოზიციის დამთავრების მომდევნო დღეს, ლაბირინთის გავლისთვის საჭიროებდნენ გაცილებით მეტ დროს (88, 5 წმ), ვიდრე მათი საკონტროლო თანატოლები (69, 1 წმ). ($p < 0.05$) (სურ.5, ჯგუფი I). ამასთანავე, ლაბირინთის გავლისას, ისინი უშვებდნენ სტატისტიკურად სარწმუნოდ დიდი რაოდენობის შეცდომებს (2,4), ვიდრე საკონტროლო ცხოველები (1,1) ($p < 0.001$) (სურ.6, ჯგუფი I).

4.1.1.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი

ვირთაგვები, რომლებმაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია 25-27 დღის ასაკში დაიწყეს, ხოლო ლაბირინთული სესია - ტოლუოლის 40-დღიანი ექსპოზიციის დამთავრებიდან 90 დღის შემდეგ, ლაბირინთის გავლისთვის საჭიროებდნენ საშუალოდ თითქმის იგივე დროს (76,3 წმ), რასაც მათი საკონტროლო თანატოლები (69,1 წმ) (სურ.5; ჯგუფი II), იგივე შეიძლება ითქვას ლაბირინთის გავლისას დაშვებულ შეცდომებზე. ამ

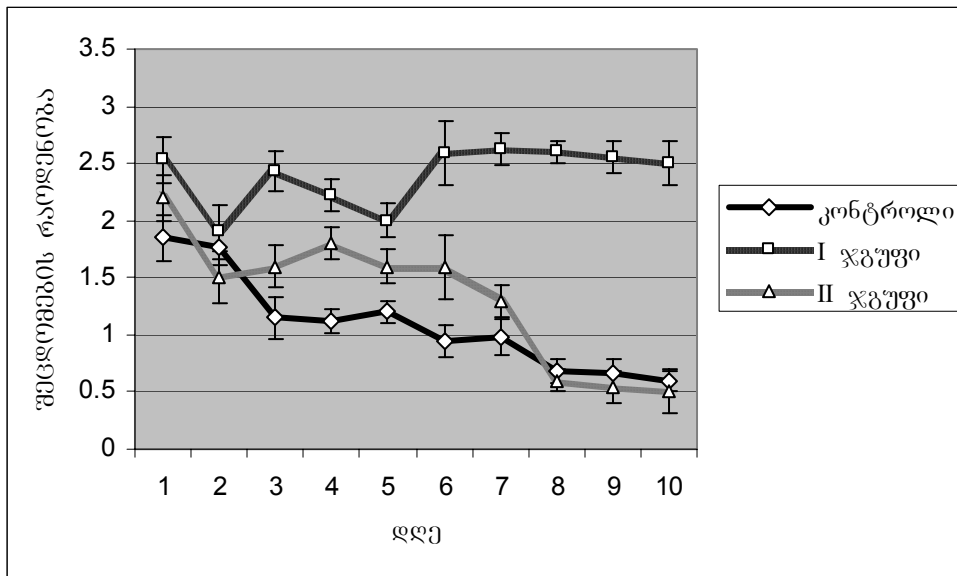
ჯგუფის საექსპერიმენტო ვირთაგვები უშვებდნენ თითქმის ისეთივე რაოდენობის შეცდომებს (1,1), რასაც საკონტროლო ცხოველები (1,33) (სურ. 6, ჯგუფი II).



სურათი 5. დრო, რომელსაც საჭიროებდნენ ლაბირინთის გავლისთვის საკონტროლო და ექსპერიმენტული მოზარდი ვირთაგვები.

ჯგუფი I - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი)

ჯგუფი II - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი)



სურათი 6. იმ შეცდომების (ლაბირინთის ჩიხებში შესვლა) საშუალო მაჩვენებელი, რომლებსაც უშვებენ ლაბირინთის გავლისას საკონტროლო და ექსპერიმენტული მოზარდი ვირთაგვები.

ჯგუფი I - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი)

ჯგუფი II - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი)

4.1.2. ზრდასრული ვირთაგვები

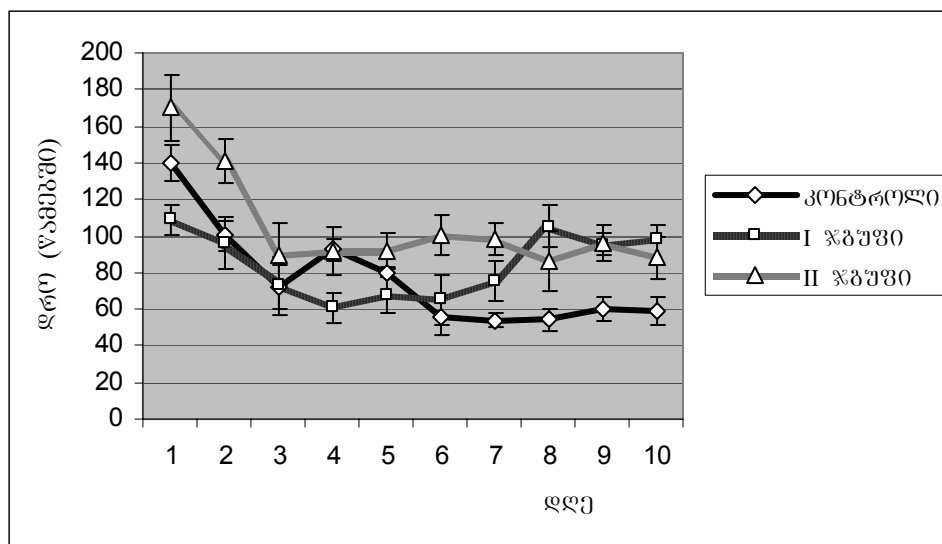
4.1.2.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი

ვირთაგვები, რომლებმაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია 90-95 დღის ასაკში დაიწყეს, ხოლო ლაბირინთული სესია - 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს, ლაბირინთის გავლისთვის საჭიროებდნენ საშუალოდ იგივე დროს (84,5 წმ), რასაც

მათი საკონტროლო თანატოლები (76,9 წმ) (სურ.7, ჯგუფი I). ამასთანავე, ლაბირინთის გავლისას ისინი უშვებდნენ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მეტ შეცდომებს (1,03), ვიდრე საკონტროლო ცხოველები (0,43) ($p<0,01$) (სურ.8, ჯგუფი I).

4.1.2.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი

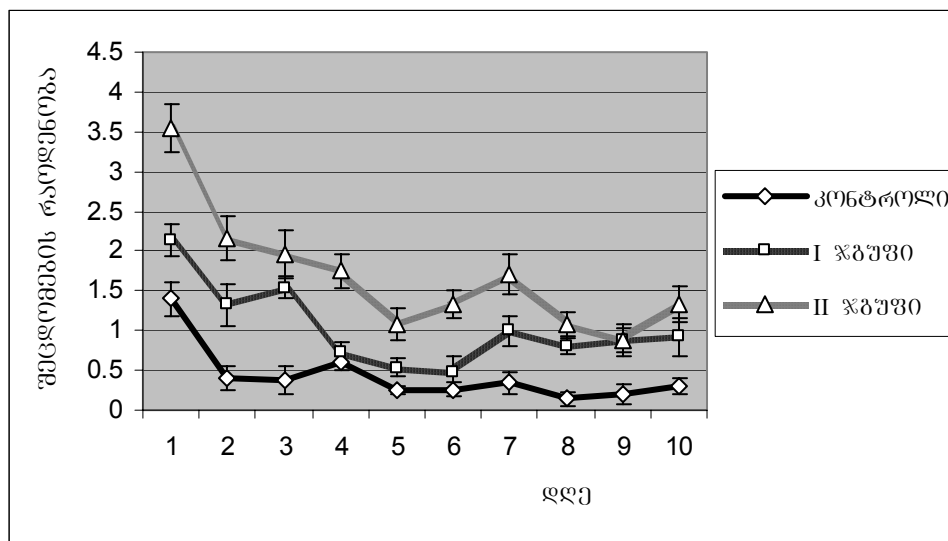
ვირთაგვები, რომლებმაც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია 90-95 დღის ასაკში დაიწყეს, ხოლო ლაბირინთული სესია - 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ, ლაბირინთის გასავლელად საჭიროებდნენ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მეტ დროს (105,4 წმ), ვიდრე საკონტროლო თანატოლები (76,9 წმ) ($p<0,05$) ან თანატოლები, რომლებსაც ლაბირინთის სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (84,5) ($p<0,05$) (სურ.7, ჯგუფი II). ისინი ასევე უშვებდნენ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მეტი რაოდენობის შეცდომებს (1,68), ვიდრე საკონტროლო თანატოლები (0,4) ($p<0,005$) ან თანატოლები, რომლებმაც ლაბირინთის სესია ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (1,03) ($p<0,05$) (სურ. 8, ჯგუფი II).



სურათი 7. დრო, რომელსაც საჭიროებდნენ ლაბირინთის გავლისთვის საკონტროლო და ექსპერიმენტული ზრდასრული ვირთაგვები.

ჯგუფი I - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი)

ჯგუფი II - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი)



სურათი 8. იმ შეცდომების (ლაბირინთის ჩიხებში შესვლა) საშუალო მაჩვენებელი, რომლებსაც უშვებენ ლაბირინთის გავლისას საკონტროლო და ექსპერიმენტული ზრდასრული ვირთაგვები.

ჯგუფი I - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტის მომდევნო დღეს დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი)

ჯგუფი II - ვირთაგვები, რომლებმაც ლაბირინთული სესია ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ დაიწყეს (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი)

4.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის უჯრედების რაოდენობაზე

4.2.1. CA1 ველი

4.2.1.1. მოზარდი ვირთაგვები

ცხოველთა საკვლევი ჯგუფებიდან მიღებული მონაცემების ერთფაქტორიანი ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) მიხედვით, ექსპერიმენტული პირობები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოქმედებდნენ (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტები) მოზარდი ვირთაგვების CA1 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე [$F_{3, 12} = 20.65$; $p = 0.000$] (ცხრილი 1).

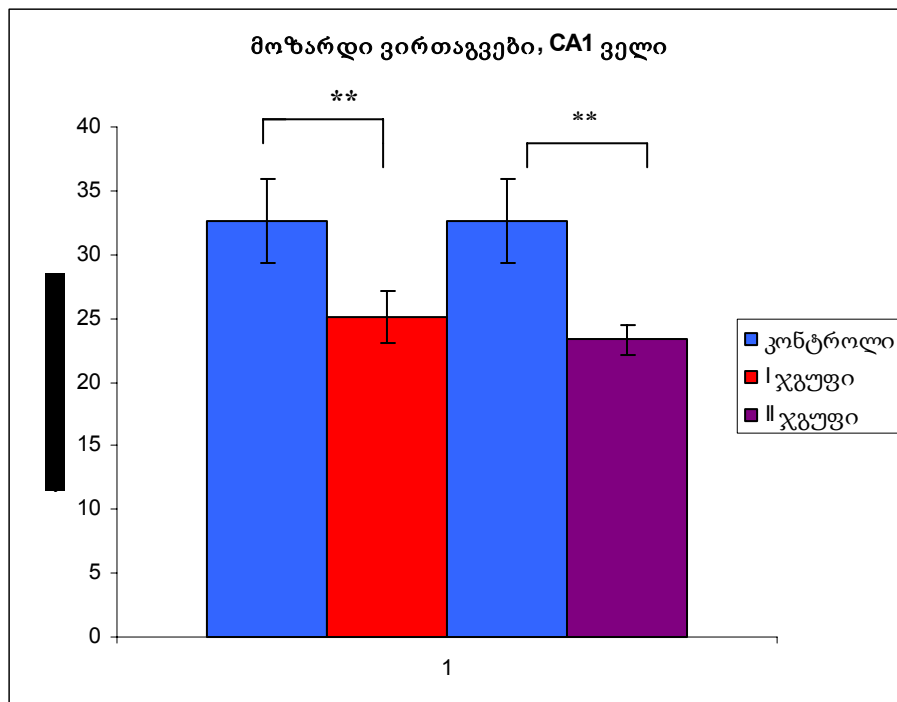
საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, უჯრედების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება აღინიშნებოდა როგორც ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტისთანავე (მყისიერი ეფექტი) (25%, $p = 0.009$), ასევე ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ (შორეული ეფექტი) (40%, $p = 0.01$). ამასთანავე, ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის (ანუ იმ ცხოველებს შორის, რომელთა კვლევა მიმდინარეობდა ტოლუოლის ექსპოზიციის შეწყვეტის მომდევნო დღიდან და ტოლუოლის ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ) სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა: შორეული და მყისიერი ეფექტი თითქმის მსგავსი იყო (ცხრილი 2).

ცხრილი 1: ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტის ზეგავლენა მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე. ერთფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) შედეგები: F - ცვლადთა შეფარდება; P - ალბათობა.

	მოზარდები		ზრდასრულები	
	F _{3, 12}	P	F _{3, 12}	P
CA1 ველი	20.65	0.000	32.56	0.000
CA3 ველი	9.59	0.006	5.26	0,031

ცხრილი 2. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე. *t* - ტესტის შედეგები მოცემულია საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ სტანდარტული შეცდომა; კ - ცხოველების საკონტროლო ჯგუფი; ე - ექსპერიმენტული ცხოველების ჯგუფი; † - საკონტროლო ჯგუფთან შედარების შედეგი; ‡ - მყისიერი ეფექტთან შედარების შედეგი, P - ალბათობა.

CA 1ველი								
	მოზარდი ვირთაგვები				ზრდასრული ვირთაგვები			
	მყისიერი ეფექტი		შორეული ეფექტი		მყისიერი ეფექტი		შორეული ეფექტი	
	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი
უჯრედების რაოდენობა	51.74 $\pm$ 3.3	36.92 $\pm$ 2.0 p=0.019†	51.74 $\pm$ 3.3	30.90 $\pm$ 1.2 p=0.01† p=0.064 ‡	76.05 $\pm$ 2.3	60.43 $\pm$ 0.88 p=0.008†	76.05 $\pm$ 2.3	45.46 $\pm$ 3.9 p=3.70 † p=0.034‡

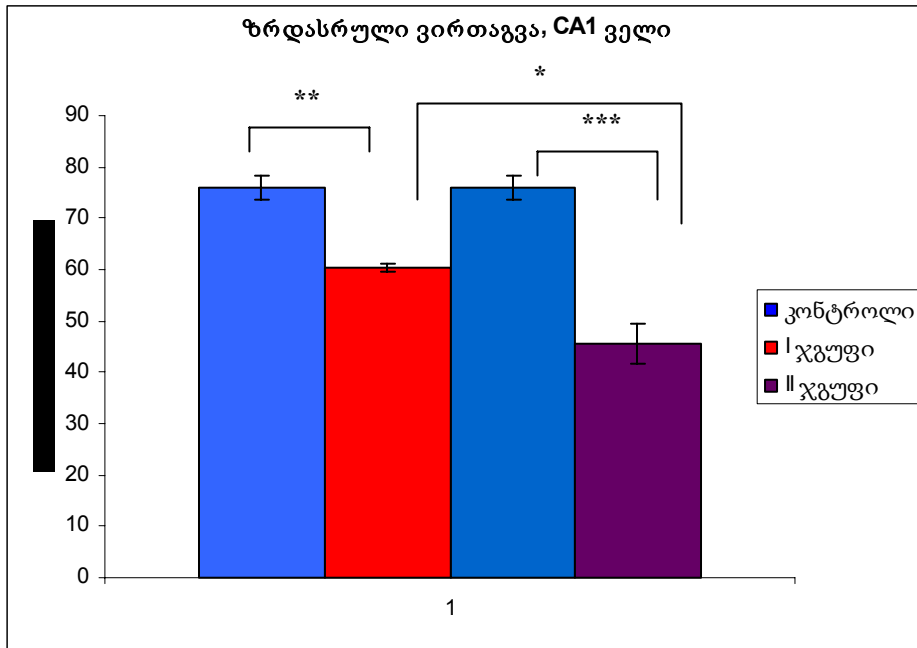


სურათი 9. ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის მცისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე: რაოდენობრივი ანალიზის მონაცემები. ** - $p \leq 0.01$.

4.2.1.2. ზრდასრული ვირთაგვები

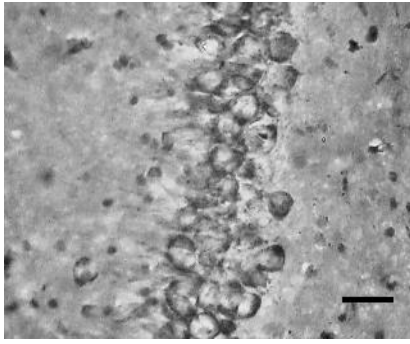
მოზარდი ვირთაგვების მსგავსად, ზრდასრული ვირთაგვების CA1 ველშიც, ერთფაქტორიანი ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) საშუალებით, გამოვლინდა ექსპერიმენტული პირობების (ტოლუოლის ექსპოზიციის მცისიერი და შორეული ეფექტი) სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტი პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე [$F_{3,12}=32.56$; $p=0.000$] (ცხრილი1.). ისევე, როგორც მოზარდებში, ზრდასრულ ვირთაგვებშიც პირამიდული უჯრედების რაოდენობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება აღინიშნებოდა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე (21%, $p=0.008$) და ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ (40%, $p=0.003$). ამასთანავე, ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის (ანუ იმ ცხოველებს შორის, რომელთა კვლევა

მიმდინარეობდა ტოლუოლის ექსპოზიციის შეწყვეტის მომდევნო დღიდან და ტოლუოლის ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ) გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება: უფრო გამოხატული იყო ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შორეული ეფექტი (ცხრილი 2).

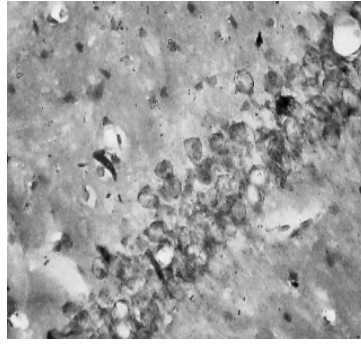


სურათი 10. ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე: რაოდენობრივი ანალიზის მონაცემები. * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.005$.

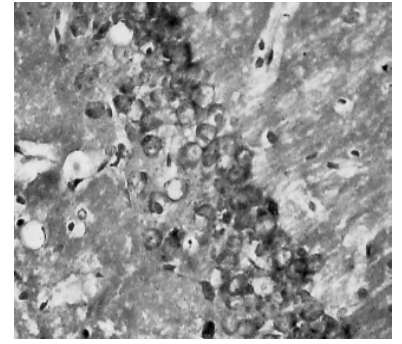
ამგვარად: როგორც მოზარდი, ასევე ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე გამოვლინდა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის, როგორც მყისიერი, ასევე შორეული ეფექტი (სურ. 9,10, 11). ორივე ეფექტი ასაკ-დამოკიდებულია: მოზარდ ვირთაგვებში მყისიერი და შორეული ეფექტი თითქმის მსგავსია (ჯგუფებს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა); ზრდასრულ ვირთაგვებში კი, უფრო გამოხატულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი.



ა



ბ



გ

სურათი 11. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდულ უჯრედებზე: ა - კონტროლი, ბ - მცისიერი ეფექტი, გ - შორეული ეფექტი; მასშტაბი = 25 μ m.

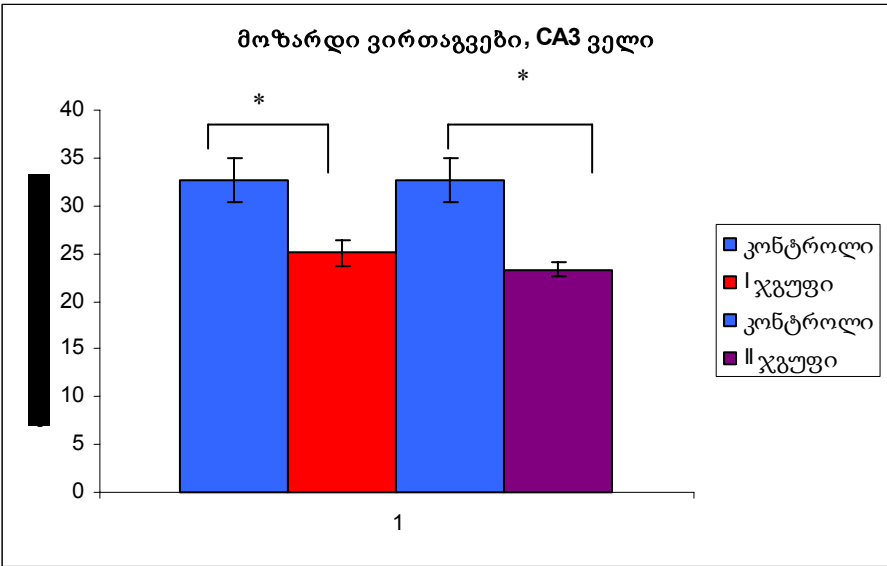
4.2.2. CA3 ველი

4.2.2.1. მოზარდი ვირთაგვები

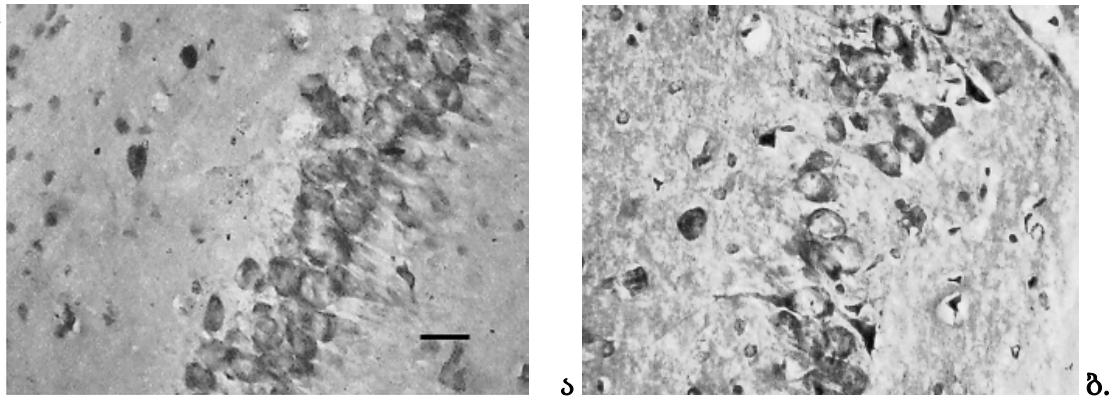
ერთფაქტორიანი ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) მიხედვით, ექსპერიმენტული პირობები (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მცისიერი და შორეული ეფექტები) სტატისტიკურად სარწმუნო ზეგავლენას ახდენს $[F_{3,12}=9.59; p = 0,006]$ (ცხრილი 1) CA3 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე. კერძოდ, CA1 ველის მსგავსად, CA3 ველშიც, პირამიდული უჯრედების სარწმუნო შემცირება (23%-ით, $p=0,037$) აღინიშნებოდა როგორც ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე, ასევე ექსპოზიციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ (28%-ით, $p = 0,03$). ამასთანავე, მოზარდი ცხოველების CA1 ველის მსგავსად, ჰიპოკამპის ამ უბანშიც მცისიერი და შორეული ეფექტი თითქმის მსგავსი იყო (ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის, სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა) (ცხრილი 3; სურ.12, 13)

ცხრილი 3. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე. t - ტესტის შედეგები მოცემულია საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ სტანდარტული შეცდომა; კ - ცხოველების საკონტროლო ჯგუფი; ე -ექსპერიმენტული ცხოველების ჯგუფი; † - საკონტროლო ჯგუფთან შედარების შედეგი; ‡ - მყისიერ ეფექტთან შედარების შედეგი.

CA3ველი								
მოზარდი ვირთაგვები					ზრდასრული ვირთაგვები			
	მყისიერი ეფექტი		შორეული ეფექტი		მყისიერი ეფექტი		შორეული ეფექტი	
	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი	კონტროლი	ექსპერიმენტი
უჯრედების რაოდენობა	32.74 $\pm$ 2.3	25.08 $\pm$ 1.4 $p = 0.037$ †	32.74 $\pm$ 2.3	23.30 $\pm$ 0.68 $p=0.03$ † $p = 0.32$ ‡	45.22 $\pm$ 3.3	41.20 $\pm$ 2.2 $p =0.358$ †	45.22 $\pm$ 3.3	33.83 $\pm$ 1.8 $p = 0.039$ † $p = 0.049$ ‡



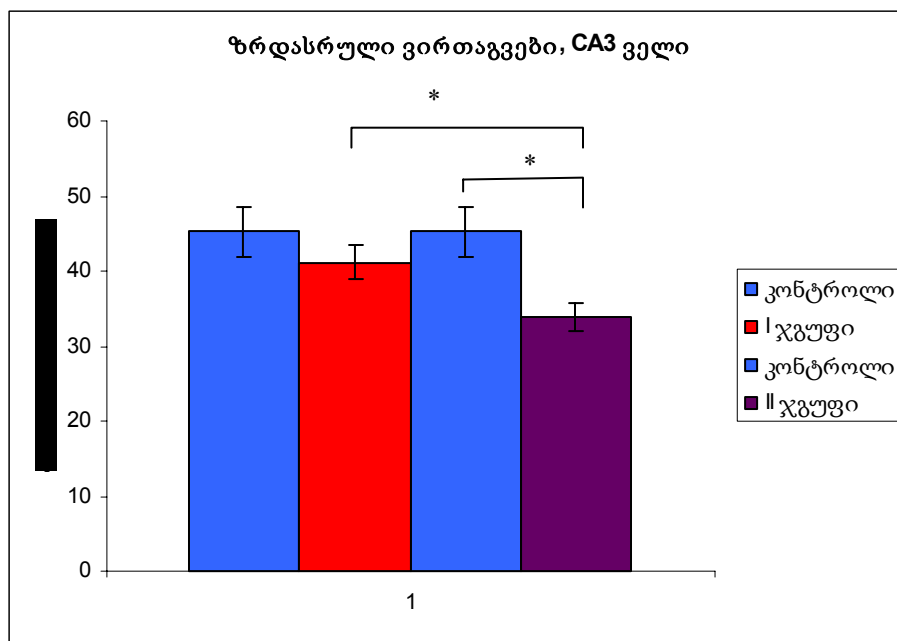
სურათი 12. ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი მოზარდი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე.
* - $p\leq0.05$.



სურათი 13. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი მოზარდი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდულ უჯრედებზე: ა - კონტროლი, ბ - შორეული ეფექტი; მასშტაბი = 25 μm .

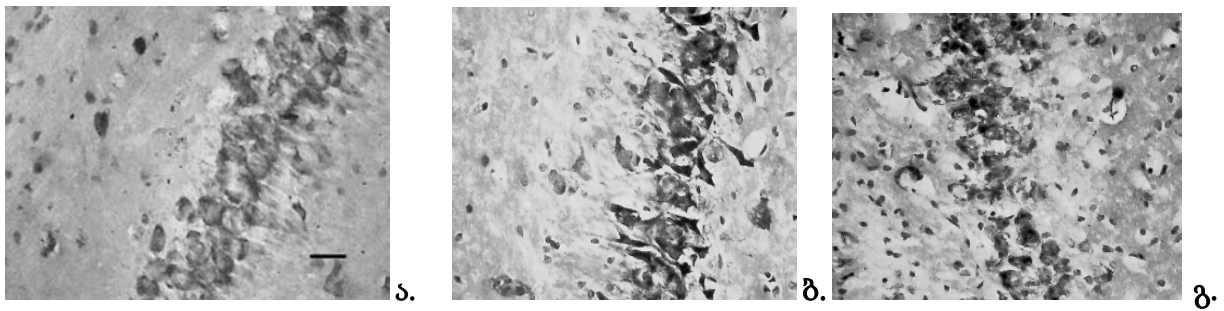
4.2.2.2. ზრდასრული ვირთაგვები

ერთფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) თანახმად, ექსპერიმენტული პირობების ეფექტი (ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მცისიერი და შორეული ეფექტები) ზრდასრული ვირთაგვების CA3 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე, CA1 ველთან შედარებით, გაცილებით მცირედ გამოხატულია [$F_{3,12}= 5,26$; $p=0,031$] (ცხრილი 1). საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოა მხოლოდ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შორეული ეფექტი ანუ ეფექტი ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ (25%, $p=0,039$). სარწმუნო განსხვავება აღინიშნება ორივე ექსპერიმენტულ ჯგუფებს (მცისიერი და შორეული ეფექტი) შორის (18%, $p=0,049$) (სურ. 14; ცხრილი 3).



სურათი 14. ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე: რაოდენობრივი ანალიზის მონაცემები. * - აღნიშნულია $p \leq 0.05$.

ამგვარად: მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი CA1 ველთან შედარებით, ნაკლებად გამოხატულია. მოზარდ ცხოველებში, CA1 ველის მსგავსად, ვლინდება, როგორც მყისიერი, ასევე შორეული ეფექტი, ამასთანავე, ეფექტებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნება, ანუ, ორივე ეფექტი თითქმის მსგავსია. თავის მხრივ, ზრდასრულ ვირთაგვებში ვლინდება ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მხოლოდ შორეული ეფექტი (სურ.14, 15).



სურათი 15. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდულ უჯრედებზე: ა - კონტროლი, ბ - მყისიერი ეფექტი, გ - შორეული ეფექტი; მასშტაბი = 25 μ m.

4.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველის პირამიდულ ნეირონების აღნაგობაზე

4.3.1. ჰიპოკამპის CA1 ველი

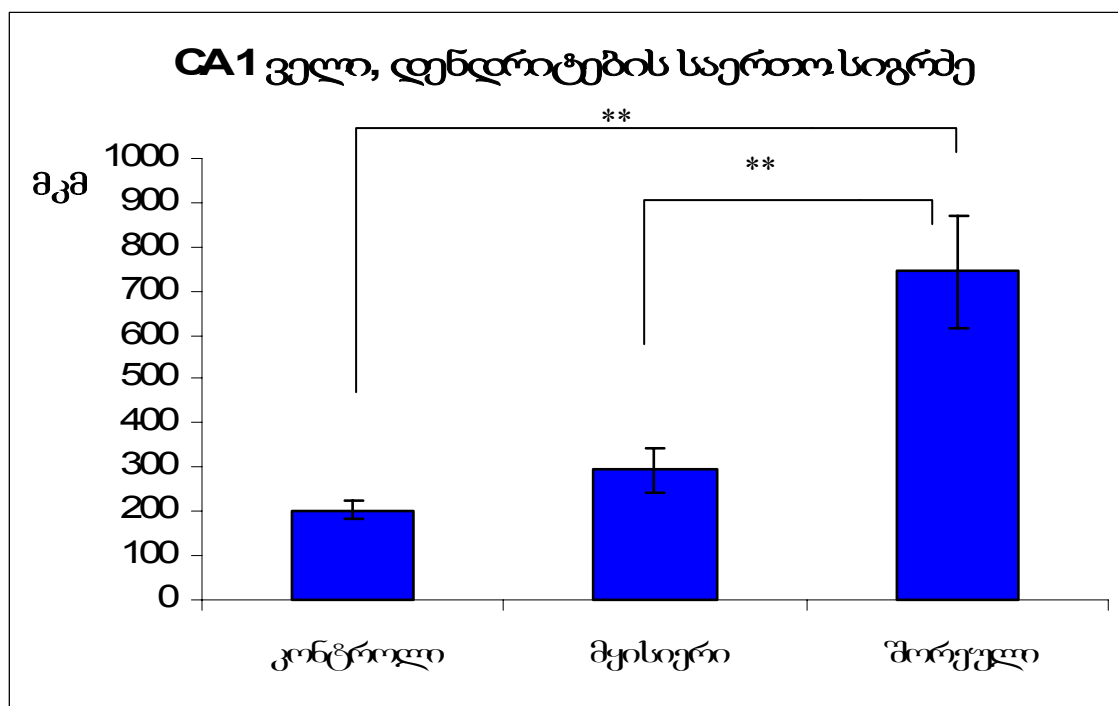
4.3.1.1. დენდრიტების საერთო სიგრძე

საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფების (მყისიერი და შორეული ეფექტი) მონაცემთა ერთფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) შედეგების მიხედვით, ტოლუოლით 40 დღიანი ინტოქსიკაციის სარწმუნო ეფექტი გამოვლინდა CA1 ველის პირამიდულ უჯრედების დენდრიტების საერთო სიგრძეზე (დსს) ($F_{3,32} = 5.82$, $p = 0.022$) (ცხრილი 4, სურ.18). საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, დსს 2.5-ჯერ ($p < 0.05$) მეტია შორეული ეფექტის და 52%-ით - მყისიერი ეფექტის ექსპერიმენტულ ჯგუფებში ($p < 0.05$) სარწმუნო განსხვავება ასევე აღინიშნა ორივე ექსპერიმენტული ჯგუფის (მყისიერი და შორეული ეფექტები) შედარებისას ($P = 0.009$)(სურ.16).

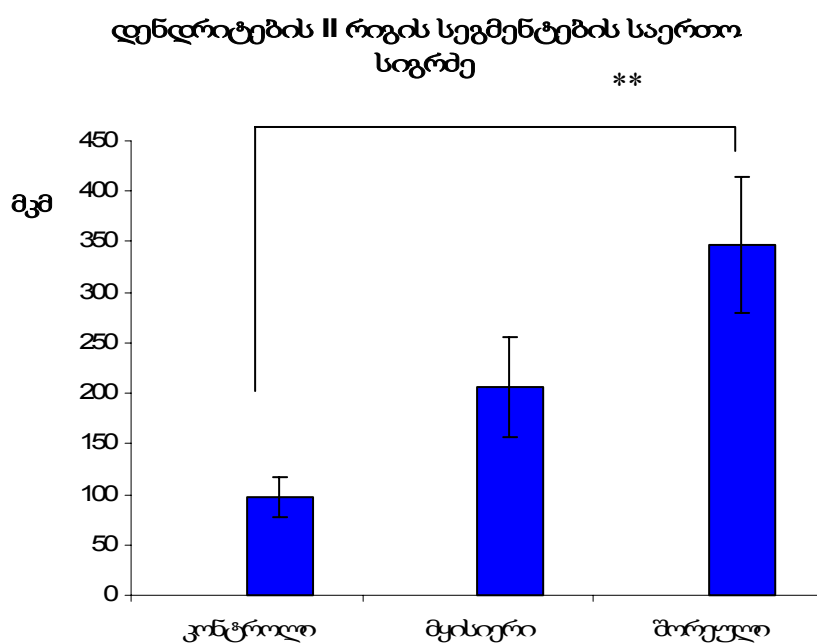
CA1 ველის ნეირონების სიგრძე მატულობს ძირითადად დენდრიტების II რიგის სეგმენტების ხარჯზე, ვინაიდან მხოლოდ ამ რიგის სეგმენტების საერთო სიგრძე სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($F_{3,32}=5.68$, $p=0.024$) იცვლება ტოლუოლით ინტოქსიკაციის პირობებში (ცხრილი 4). კერძოდ, II რიგის დენდრიტული სეგმენტების საერთო სიგრძე იზრდება 2.5-ჯერ ($p < 0.05$) შორეული ეფექტის ექსპერიმენტულ ჯგუფში კონტროლთან შედარებით (სურ.17).

ცხრილი 4. ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდული უჯრედების აღნაგობაზე. ერთფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) შედეგები: F - ცვლადების შეფარდება; P - ალბათობა; დსს - დენდრიტების საერთო სიგრძე; დIრსრ - დენდრიტების პირველი რიგის სეგმენტების რაოდენობა; დIIრსრ - დენდრიტების მეორე რიგის სეგმენტების რაოდენობა; დIრსსს - დენდრიტების I რიგის სეგმენტების საერთო სიგრძე; დIIრსსს - დენდრიტების II რიგის სეგმენტების საერთო სიგრძე.

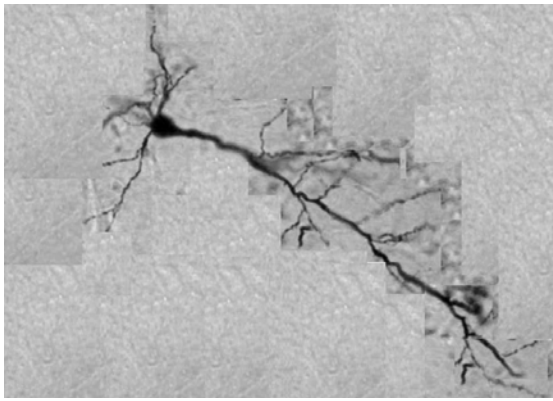
სტრუქტურა	დსს		დIრსრ		დIრსსს		დIIრსრ		დIIრსსს	
	$F_{3,32}$	P	$F_{3,32}$	P	$F_{3,32}$	P	$F_{3,32}$	P	$F_{3,32}$	P
CA1 ველი	<u>5.82</u>	<u>0.022</u>	1.11	0.299	0.05	0.833	2.02	0.166	<u>5.68</u>	<u>0.024</u>
CA3 ველი	0.51	0.48	1.86	0.19	0.02	0.882	2.14	0.16	1.21	0.284



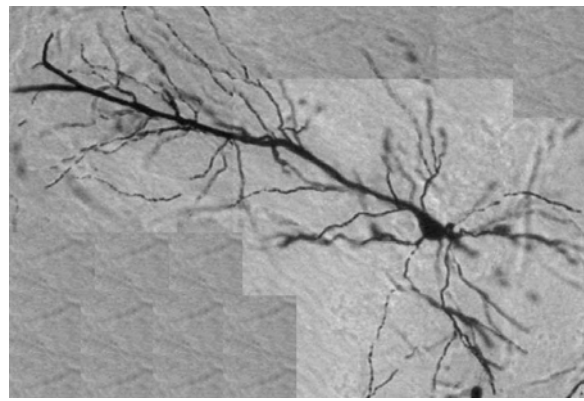
სურათი 16. დენდრიტული სეგმენტების საერთო სიგრძე: აბსცისთა ღერძზე - ცხოველთა ჯგუფები, ორდინატთა ღერძზე - სიგრძე მიკრონებში. ** - $p < 0.01$.



სურათი 17. დენდრიტული სეგმენტების საერთო სიგრძე: აბსცისთა ღერძზე - ცხოველთა ჯგუფები, ორდინატთა ღერძზე - სიგრძე მიკრონებში. ** - $p < 0.01$.



ა.

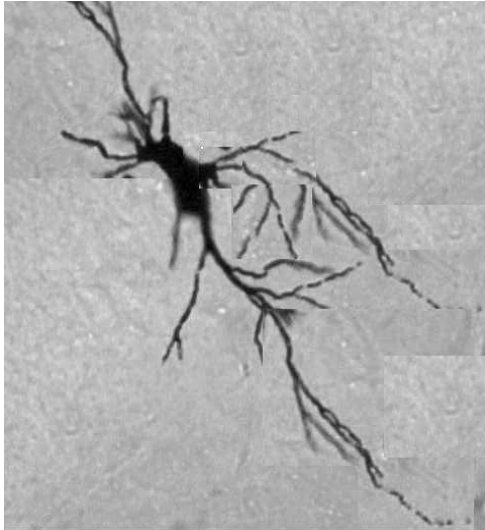


ბ.

სურათი 18. ზრდასრული ვირთაგვას CA1 ველის ვერცხლით იმპრეგნირებული პირამიდული ნეირონები. ტოლუოლით ინტოქსიკაციის მყისიერი (ა) და შორეული ეფექტი (ბ).

4.3.2. CA3 ველი

ზრდასრული ცხოველების საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფების (მყისიერი და შორეული ეფექტი) მონაცემთა ერთფაქტორიან ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) შედეგების მიხედვით, ტოლუოლით 40 დღიანი ინტოქსიკაციის სარწმუნო ეფექტი არ გამოვლინდა CA3 ველის პირამიდული უჯრედების დენდრიტების საერთო სიგრძეზე (დსს) ($F_{3,32} = 0.51$; $p=0.481$) (ცხრილი 4, სურ.19). ამიტომ რიგითობის მიხედვით, დენდრიტული ტოტების მორფომეტრული ანალიზი ჩატარებული არ იყო.



სურათი 19. ზრდასრული ვირთაგვას CA3 ველის ვერცხლით იმპრეგნირებული პირამიდული ნეირონი. ტოლუოლით ინტოქსიკაციის მყისიერი ეფექტი.

ამგვარად, ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონის ორგანოზომილებიანი აღნაგობის კვლევისას ვლინდება, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტით განპირობებულია ნეირონების აღნაგობის ცვლილებები, კერძოდ, დენდრიტული ტოტების ზრდა, ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპის ველებიდან, პირამიდული ნეირონების რაოდენობრივი ცვლილებების მსგავსად, განსაკუთრებით CA1 ველში ვლინდება.

თავი 5. მონაცემების განსჯა

უდავოა, რომ ადიქციური ნივთიერებების თავის ტვინზე მოქმედების ნეიროანატომიის, ნეიროფიზიოლოგიის, ნეიროქიმიის და ნეიროფარმაკოლოგიის ცოდნა აუცილებელია ცალკეული ნივთიერებებით გამოწვეული დარღვევების ფარმაკოთერაპიული მკურნალობის ოპტიმიზაციისთვის და ახალი სტრატეგიების შემუშავებისთვის. ზოგიერთი ამ სტრატეგიათაგანი განსაკუთრებით პერსპექტიულია. მაგრამ თუ შედარებით მრავალრიცხოვან კვლევებში განხილულია ადიქციური ნივთიერებების შედეგად თავის ტვინში მიმდინარე რიგი ნეიროფიზიოლოგიური, ნეიროქიმიური და მოლეკულური ცვლილებები, გაცილებით მცირერიცხოვანია მონაცემები ადიქციის მექანიზმებში ჩართული თავის ტვინის წარმონაქმნების სტრუქტურული ცვლილებების შესახებ. ერთ-ერთი ადიქციური ნივთიერება, რომლის გავლენა თავის ტვინის აღნაგობაზე განსაკუთრებით სუსტად არის შესწავლილი, ფართოდ გავრცელებული ინჰალანტი ტოლუოლია. ნებით თუ უნებლიედ, მისი შესუნთქვა ხშირია სხვადასხვა ასაკის ინდივიდების, განსაკუთრებით კი, მოზარდების მიერ. სწორედ ამიტომ მოზარდ და ზრდასრულ ვირთაგვებში შევისწავლე ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ადიქციაში ჩართული ერთ-ერთი წარმონაქმნის - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ძირითადი უჯრედების, პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე და აღნაგობაზე; ასევე აღვწერე ცვლილებები, რომლებიც ტოლუოლის ექსპოზიციის შედეგად, მოზარდ და ზრდასრულ ვირთაგვებში ქცევის დონეზე (მრავალსვლიანი ლაბირინთის გავლის მაგალითზე) გამოვლინდა.

ჩემი კვლევის მთავარი შედეგები შეიძლება შემდეგნაირად ჩამოყალიბდეს:

(1) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების აღნაგობაში (პირამიდული ნეირონების რაოდენობა) მყისიერ და შორეულ ეფექტებს იწვევს;

(2) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების აღნაგობაზე (პირამიდული ნეირონების რაოდენობა) ასაკ-დამოკიდებულია;

(3) ჰიპოკამპის ველებიდან ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატული CA1 ველშია;

(4) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია იწვევს მყისიერ და შორეულ ეფექტს მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების დასწავლასა და მეხსიერებაზე (მრავალსვლიანი ლაბირინთის გავლის მაგალითზე);

(5) ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის მყისიერი და შორეული ეფექტი ვირთაგვების დასწავლასა და მეხსიერებაზე (მრავალსვლიანი ლაბირინთის გავლის მაგალითზე) ასაკ-დამოკიდებულია;

განსასჯელად სწორედ ეს შედეგებია გამოტანილი.

5.1. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მოდელი: გამოყენებული დოზა

სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციით გამოწვეული მრავალგვარი კლინიკური და ექსპერიმენტული ცვლილებები, დიდწილად, დოზა-დამოკიდებულია. ჩემს მიერ გამოყენებული ტოლუოლის ინჰალაციის ყოველდღიური დოზა შეადგენდა 2 000 ppm-ს (1 ppm = ნივთიერების 1 მილიგრამი 1 ლიტრ წყალში). კლინიკაში და ექსპერიმენტულ კვლევებში 2 000 ppm განიხილება, როგორც საშუალო დოზა (ტოლუოლის დიდ დოზებად მიჩნეულია 6 000 – 10 000/12 000 ppm, მცირე დოზებად - 100 - 1 000 ppm). ამასთანავე, ოკუპაციური უსაფრთხოების და ჯანმრთელობის ადმინისტრირების (Occupational Safety and Health Administration) სხვადასხვა მონაცემების თანახმად, 2 000 ppm ჯანმრთელობისთვის და სიცოცხლისთვის

საშიშ დოზას წარმოადგენს (Balster, 1998: Byrne et al., 1991; Evans, Balster 1991), კლინიკურად, ეს დოზა ძალიან ახლოა ინჰალანტის იმ რაოდენობასთან, რომელიც ადამიანში ეიფორიას (ნარკოტიკულ თრობას) იწვევს. კერძოდ: ცნობილია, რომ ეიფორია, ძირითადად ვითარდება 800 - 1 500 ppm-ს გამოყენებისას, მაგრამ სხვადასხვა ორგანიზმი ავლენს მეტ ან ნაკლებ სენსიტიურობას ინჰალირებული ტოლუოლის ეფექტის მიმართ. ვინაიდან ტოლუოლის ინჰალაციის შემთხვევებში სასურველი ეფექტი სწორედ ეიფორიული მდგომარეობისას მიიღწევა, ადამიანები ხშირად სუნთქავენ ტოლუოლს 800-1 500 ppm-ის ან 2 000 ppm-ის ფარგლებში. მაგალითად, ინდივიდები, რომლებიც ნარკოტიკული თრობის მისაღწევად, წებოს სპეციალური დამუშავების შედეგად სუნთქავენ ტოლუოლს, აღწევენ ეიფორიას 500 - 1 500 ppm-ის დონეზე. ამისგან განსხვავებით, ქრონიკული მენოსველები ტოლუოლის 5 000 - 12 000 ppm იყენებენ. ამასთანავე, ცნობილია, რომ უკვე 1 000 - 1 500 ppm-ის ქრონიკული ინჰალაციის შემთხვევაში, ზრდასრულ ცხოველებში სხვადასხვა ალტერაციები ვითარდება. კერძოდ, სპეციფიური ცვლილებებია დაჯილდოების მეზოლიმბურ დოფამინურ სისტემაში, ასევე რიგ სხვა ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებში; მაგალითად, საფეხურებრივად მცირდება აცეტილქოლინი და ასევე საფეხურებრივად იზრდება გამა-ამინოჰერბოს მჟავა (Bale et al., 2005; Bale et al., 2007). გამოხატული ალტერაციებია ქცევაშიც (მაგალითად, ითრგუნება განრიდებითი ქცევა) (Benignus et al., 2007). ამგვარად, სავსებით დასაშვებია იყოს, რომ ქრონიკული ინჰალაციის შემთხვევაში, ჩვენს მიერ გამოყენებული დოზა: 2 000 ppm - ჰიპოკამპის აღნაგობაში და ქცევაში გარკვეულ ცვლილებებს გამოიწვევდა.

5.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების რაოდენობაზე და აღნაგობაზე

ცნობილია, რომ დეტალურ ნეიროანატომიურ ანალიზს ძალუძს მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვაწოდოს იმ სტრუქტურული ცვლილებების შესახებ, რომლებიც ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული ექსპოზიციის საპასუხოდ, დაჯილდოების

მეზოლიმბურ სისტემაში და მასთან დაკავშირებულ სტრუქტურებში ვითარდებიან. ერთ-ერთი ასეთი სტრუქტურა ჰიპოკამპია - ლიმბური წარმონაქმნი, რომელიც დასწავლასა და მეხსიერებაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. ჰიპოკამპის მნიშვნელოვანი სტრუქტურული ცვლილებები, უჯრედების დაღუპვის ჩათვლით, აღწერილია ნიკოტინის, ალკოჰოლის, კოკაინის, მეტამფეტამინის და რიგი სხვა ადიქციური ნივთიერებების ქრონიკული მოხმარების საპასუხოდ (Bale et al., 2007; Garcia-Fuster et al., 2009; McDonald et al., 2005). ასეთი ცვლილებები, რომლებიც ხშირად ასოცირდებიან დარღვევებთან ჰიპოკამპ-დამოკიდებულ მეხსიერებასა და დასწავლა-დამოკიდებულ უჯრედულ სიგნალიზაციაში, წარმოადგენენ დამაჯერებელ დოკუმენტაციას იმ განსაკუთრებულ როლზე, რომელსაც დასწავლა, მეხსიერება და სინაფსური პლასტიურობა აღნიშნული ნივთიერებების ადიქციაში ასრულებენ (Belujon 2011; Gould, 2006; Oshiro et al., 2007; von Euler et al., 2000).

რაც შეეხება ჰიპოკამპზე ტოლუოლის ეფექტს, ადრეულ კვლევებში ის ნაკლებად იყო გაშუქებული. შესაძლებელია, ამის ერთ-ერთი მიზეზი იყო ის, რომ ვირთაგვების ტოლუოლით ინტოქსიკაციის სხვადასხვა მოდელებზე (ტოლუოლის ინჰალაცია და ტოლუოლის ორალური მიღება), ტოლუოლის მაღალი კონცენტრაციებით გამოწვეული ცვლილებები, ძირითადად, აღწერილი იყო ლიპიდებით განსაკუთრებით მდიდარ ტვინის ღეროს სტრუქტურებში, მაგალითად, მოგრძო ტვინში და ხიდში (Ameno et al., 1992; Gospe, Calaban 1988); ამასთანავე, თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში, ანუ წარმონაქმნებში, სადაც მიელინის შედარებით ნაკლებადაა წარმოდგენილი, ტოლუოლი გაცილებით მცირედ გროვდებოდა (Ameno et al., 1992). ანალოგიური იყო აუტოფსიურ მასალაზე მიღებული შედეგებიც (Ameno et al., 1992). კიდევ ერთ, ადრეულ ექსპერიმენტულ კვლევაში, მართალია, აღწერილი იყო ტოლუოლის ეფექტი ჰიპოკამპის აღნაგობაზე, მაგრამ კვლევა შედარებით ზედაპირული იყო, ვინაიდან, ავტორების აზრით, ჰიპოკამპი არ განეკუთვნებოდა თავის ტვინის იმ უბნებს, რომლებიც ადამიანებში, ტოლუოლის მოხმარების მთავარ სამიზნეს წარმოადგენდა. ამასთანავე, არსებობს შრომები, სადაც ნაჩვენებია, რომ ტოლუოლის ინტოქსიკაციის შედეგად, წარმოქმნილი რეაქტიული ოქსიგენის დონე განსაკუთრებით მაღალი ჰიპოკამპშია (Mattia et al., 1991, 1993); თუმცა ამ შრომებშიც, ავტორების მიერ შესწავლილი და ერთმანეთთან შედარებულია მხოლოდ სამი სტრუქტურის: ნათხემის, ჰიპოკამპის და სტრიატუმის

სინაფტოსომური ფრაქციები. ანალოგიურად, კორბოსა და მისი ჯგუფის მიერ (Korbo et al., 1996) აღწერილია ტოლუოლის გავლენით, ზრდასრული ვირთაგვების პირამიდული უჯრედების დაღუპვა მთელ ჰიპოკამპში და არა მის ცალკეულ, მორფოლოგიურად და ფუნქციურად განსხვავებულ დანაყოფებში. თითქმის იმავდროულად, ზღვის გოჭის ჰიპოკამპის ანათლებზე ნაჩვენებია ტოლუოლით გამოწვეული სინაფსური ტრანსმისიის მნიშვნელოვანი შეკავება, მაგრამ მორფოლოგიური ალტერაციები ასეთ ფუნქციურ ცვლილებებთან არ ასოცირდება (Ikeuchi, Hirai, 1994). ოდნავ მოგვიანებით, ზრდასრულ ვირთაგვებზე, აღწერილია ტოლუოლის ექსპოზიციით გამოწვეული, პურკინიეს უჯრედების და ჰიპოკამპის აღნაგობის მხოლოდ ზედაპირული ცვლილებები (Gotohda et al., 2002).

ამგვარად, აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით არსებული შედარებით ადრეული მონაცემები არასრული, ზედაპირული ან ზოგიერთ შემთხვევაში ურთიერთგამომრიცხავიც კი იყო.

უკანასკნელ პერიოდში, ადიქციის მექანიზმებში მეხსიერების მნიშვნელოვანი როლის დამტკიცების შემდეგ, ჰიპოკამპის კვლევებმა ტოლუოლის ექსპოზიციის პირობებში, უფრო ფართო მასშტაბი მიიღეს. შედეგად, თანამედროვე მეთოდულების გამოყენებით, გამოვლინდა რიგი მოლეკულური და ბიოქიმიური ცვლილებები, რომლებსაც ზრდასრული ცხოველების ჰიპოკამპში ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია იწვევს (Ahmed et al., 2008; Bale et al., 2005; Bale et al., 2007; Ladefoged et al., 2004; Win-Shwe et al., 2010). ზრდასრული ვირთაგვას ჰიპოკამპში პირამიდული უჯრედების სარწმუნო დაღუპვა ტოლუოლის ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე, აღწერილია გელაზონიას და სხვ. მიერ (Gelazonia et al., 2006). ერთობლიობაში, ასეთი მონაცემები მიუთითებენ ტოლუოლის ადიქციაში ჰიპოკამპის ჩართულობაზე. მაგრამ მიუხედავად ამისა, ტოლუოლის ეფექტი ჰიპოკამპის აღნაგობაზე სრულფასოვნად აღწერილი მაინც არ არის. პირველ რიგში, ამ მიმართულებით შესრულებული კვლევები განსაკუთრებით მცირერიცხოვანია. მეორე: ამ მცირერიცხოვან შრომებშიც ავტორები ფოკუსირებული არიან ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მხოლოდ მყისიერ ეფექტზე, ანუ უჯრედების იმ ცვლილებებზე, რომლებიც ვლინდებიან ჰიპოკამპში ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტისთანავე. ამგვარად, ყურადღების გარეშეა ტოლუოლის ექსპოზიციის "შესაძლო" შორეული ეფექტი ანუ ის ეფექტი, რომელიც შეიძლება

გამოვლინდეს ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შეწყვეტიდან შედარებით ხანგრძლივი დროის (მაგალითად, რამოდენიმე თვის) შემდეგ. გარდა ამისა, როგორც ზევით აღინიშნა, დღემდე არ არის შესწავლილი ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტი (როგორც შორეული, ასევე მყისიერი) მოზარდი ორგანიზმის ჰიპოკამპის აღნაგობაზე. ამასთანავე, უდავოა, რომ სწორედ სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციით გამოწვეული სტრუქტურული ცვლილებების სწორედ უნიკალური პროფილის გაშუქება უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს ტოლუოლის მოქმედების მექანიზმების სრული გაგებისთვის. ჩემი კვლევის მთავარი მოტივაცია სწორედ ეს იყო. ვინაიდან, როგორც ზევით აღინიშნა (თავი 2: ლიტერატურის მიმოხილვა), ადიქციის მექანიზმებში ჰიპოკამპის ნეირონებიდან, პირველ რიგში, პირამიდული ნეირონებია ჩართული, სწორედ აღნიშნული უჯრედების შესწავლაზე შევჩერდი.

5.2.1. პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებები

კვლევის მონაცემების თანახმად, ტოლუოლის 2 000 ppm დოზის 40-დღიანი ექსპოზიცია იწვევს სარწმუნო ცვლილებებს მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის ძირითადი უჯრედების რაოდენობაში. კერძოდ, ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველების CA1 და CA3 უბნებში აღინიშნა პირამიდული ნეირონების რიცხვის შემცირება. ჩემს მიერ გამოყენებული უჯრედების დათვლის მეთოდის შესაბამისად, უჯრედების რიცხვის შემცირება ნეირონების დაღუპვასთან უნდა იყოს დაკავშირებული (იხ. თავი 3: მასალა და მეთოდები). აღსანიშნავია, რომ ასეთი ეფექტი გამოვლინდა, როგორც 40-დღიანი ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე, ასევე ინჰალაციის შეწყვეტიდან 90 დღის შემდეგ. ამგვარად, როგორც მოზარდ, ასევე ზრდასრულ ვირთაგვებში, ჰიპოკამპის ველების აღნაგობაზე (პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე) გამოვლინდა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის, როგორც მყისიერი, ასევე შორეული ეფექტი. განსაკუთრებით აღსანიშნავია შემდეგი ფაქტი: ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შედეგად, ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ძირითადი უჯრედების - პირამიდული ნეირონების, რაოდენობრივი ცვლილებები მოზარდ და ზრდასრულ ცხოველებში განსხვავებულია,

ანუ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ჰიპოკამპის ნეირონების დალუპვაზე ასაკ-დამოკიდებულია.

სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში ჩემს მიერ აღწერილი ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების რაოდენობრივი ცვლილებები შეიძლება შემდეგნაირად შევაჯამო: მოზარდი ვირთაგვების CA1 და CA3 ველებში პირამიდული უჯრედების რაოდენობის სარწმუნო და მკვეთრი შემცირება აღინიშნა უკვე ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტისთანავე ანუ, მოზარდ ცხოველებში კარგად გამოხატულია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი; ამასთანავე, შორეული ეფექტი მყისიერი ეფექტის თითქმის მსგავსი იყო; ანუ სარწმუნო განსხვავება ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერ და შორეულ ეფექტებს შორის, არ გამოვლინდა. ეს კი იმის მანიშნებელია, რომ 90-დღიანი აბსტინენციის პერიოდის განმავლობაში, ძირითადი უჯრედების დალუპვის პროცესი არ პროგრესირებს. ამის საპირისპიროდ, ზრდასრულ ცხოველებში, ტოლუოლის მყისიერ ეფექტთან შედარებით, უფრო გამოხატული შორეული ეფექტი აღმოჩნდა. გამოვლინდა ასევე სარწმუნო განსხვავებაც მყისიერ და შორეულ ეფექტებს შორის. ეს ფაქტი კი, იმის მანიშნებელია, რომ ზრდასრულ ცხოველებში ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების დალუპვის პროცესი პროგრესირებს 90-დღიანი აბსტინენციის პერიოდშიც.

ამგვარად, ჩემი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციით გამოწვეული ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივ ცვლილებებს, დიდწილად განაპირობებს ასაკი, რომლის დროსაც ცხოველებმა ტოლუოლის ქრონიკული მოხმარება დაიწყეს.

5.2.2. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი: რა განაპირობებს მას ?

ასაკ-დამოკიდებული ცვლილებები ქცევით და ბიოქიმიურ დონეზე, აღწერილია რიგი სხვა ადიქციური ნივთიერებების, მაგალითად, ამფეტამინის, კოკაინის,

მეთილფენიდატის ქრონიკული ექსპოზიციის შემთხვევებშიც. კერძოდ, ამ წამლების გავლენით, მოზარდ და ზრდასრულ ცხოველებში მეზოკორტიკოლიმბურ სტრუქტურებში განსხვავებულად იცვლება დოფამინის დონე, რისკის შემცველი ან კვლევითი აქტივობა, ლოკომოტორულ სტიმულანტურ ეფექტზე საპასუხოდ, სპეციფიურად ვითარდება სენსიტიზაცია და სხვ. (Brandon et al., 2001; Brandon et al., 2003; Campbell et al., 2000; Laviola et al., 2002; Laviola et al., 1995).

ამასთანავე, ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის კვლევისას, ყურადღება ფოკუსირებული იყო, ძირითადად, დოზაზე, ცხოველების ტიპზე და სქესზე. შესაძლო განსხვავებას ეფექტებში, მეტწილად, სწორედ ამ პარამეტრებს უკავშირებდნენ. მხოლოდ უკანასკნელ პერიოდში გაჩნდა შრომები, სადაც აღწერილია ტოლუოლის ასაკზე დამოკიდებული ეფექტი (Bowen et al., 2009, 2010). კერძოდ, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შედეგად, მოზარდ ვირთაგვებში, ზრდასრულ ვირთაგვებთან შედარებით, აღწერილია გაცილებით მცირედ გამოხატული ნეიროქიმიური პასუხები, სენსიტიურობა (Bowen et al., 2007; O'Leary et al., 2009) და ლოკომოტორული აქტივობა (Batis et al., 2010). აღმოჩნდა ასევე, რომ, ქრონიკული ექსპოზიციის გარდა, სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვებში განსხვავებულ ნეიროქიმიურ ალტერაციებს (N-აცეტილ-ასპარტატის, ქოლინ-შემცველი ნივთიერებების, კრეატინის, გლუტამატის, გაემ-ის, გლუტამინის) ტოლუოლის მაღალი დოზის (8 000 - 12 000 ppm) მწვავე ინჰალაციაც კი, იწვევს. მაგალითად: პროტონური მაგნეტური რეზონანსის სპექტროსკოპიის ერთ-ერთი მაღალინფორმატული მეთოდის (high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy) გამოყენებით, ზრდასრულ ვირთაგვებში ტოლუოლის მწვავე ექსპოზიციის პირობებში, აღწერილი იქნა: სტრიატუმში - ქოლინის და გაემ-ის, ფრონტალურ ქერქში კი - ქოლინის, გაემ-ის, გლუტამინის და N-აცეტილ-ასპარტატის შემცირებული დონე. მოზარდ ვირთაგვებში ასეთი ალტერაციები, მართალია, ვითარდებიან, მაგრამ გაცილებით ნაკლები ხარისხით. შემდეგი, ასაკთან დაკავშირებული ტოლუოლის ეფექტი - მოზარდ ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ვირთაგვებში ლაქტატის სარწმუნო მატებაა (O'Leary et al., 2009). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, ტოლუოლის ეფექტის განვითარებასთან დაკავშირებულ ვარიაბელობა/ლაბილობაზე, თუმცა არც ერთ შრომაში ამ ფენომენის სრული ახსნა მოცემული არ არის: მონაცემების სრულ შეფასებას, პირველ რიგში, ხელს უნდა უშლიდეს სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში ტოლუოლის ეფექტის კვლევების ძალიან მწირი რაოდენობა. ამასთანავე, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ტოლუოლის ქრონიკული

ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი ჰიპოკამპის ან ადიქციაში ჩართული თავის ტვინის რომელიმე სხვა წარმონაქმნის აღნაგობაზე ადრე აღწერილი არ იყო.

ზევით მოყვანილი ავტორების მსგავსად, ამ ეტაპზე ჩვენთვისაც მწელია გამოვიტანოთ კონკრეტული დასკვნა იმის შესახებ, თუ რა განაპირობებს კვლევაში აღწერილ ტოლუოლის ასაკ-დამოკიდებულ ეფექტს ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებზე. შესაძლებელია მხოლოდ გარკვეული მოსაზრებების მოყვანა. უპირველეს ყოვლისა: უდავოა, რომ აღნიშნულ განსხვავებას, არა ერთი, არამედ რიგი ფაქტორები უნდა განაპირობებდნენ.

ამ ფაქტორთაგან უმნიშვნელოვანესი ტოლუოლის ფარმაკოკინეტიკაში ასაკ-დამოკიდებული განსხვავება უნდა იყოს. კერძოდ, ცნობილია, რომ სხვადასხვა ასაკის ნორმალურ ვირთაგვებში ტოლუოლის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელი ბენზილ ალკოჰოლის და o- და p- კრეზოლების დონე განსხვავებულია. ასეთი განსხვავებით შესაძლებელია აიხსნას შემდეგი ცნობილი ფაქტი: ახალგაზრდა ვირთაგვებში ტოლუოლის მეტაბოლიზმი უფრო ჩქარა მიმდინარეობს (Nakajima and Wang, 1994; Sanchez-Serrano et al., 2011; Waxman et al., 1985). მაგრამ ასევე ყურადსადებია სხვა ლიტერატურული მონაცემებიც: სხვადასხვა ასაკის ცხოველები, მათ შორის, მოზარდი და ზრდასრული მღრღნელები ავლენენ განსხვავებულ სენსიტურობას არა მარტო ტოლუოლის, არამედ ცენტრალური ნერვული სისტემის რიგი სხვა ისეთი დეპრესანტების მწვავე ეფექტის მიმართაც, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური მექანიზმი ტოლუოლის ფარმაკოკინეტიკისგან სრულიად განსხვავებულია (Bowen et al., 2007; Bowen, McDonald, 2009). ამგვარად, ტოლუოლის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი მხოლოდ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის ფარმაკოკინეტიკაში არსებული განსხვავებით არ უნდა აიხსნას. ამ მოვლენაში სხვა ფაქტორებიც უნდა მონაწილეობდნენ.

შემდეგი, არანაკლებ მნიშვნელოვანი ფაქტორია - განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე მყოფი ორგანიზმების ცენტრალური ნერვული სისტემის განსხვავებული პროფილები. პირველ რიგში, ეს მოზარდი ცხოველების თავის ტვინის უნიკალურ პროფილს ეხება.

როგორც აღინიშნა, მოზარდობის ანუ პუბერტატული პერიოდის ტემპორალური საზღვრები გონადოტროპინის განსაკუთრებით მაღალი დონის საწყისი დეტექცია და

შთამომავლობის შექმნის უნარის გაჩენაა. სხვადასხვა სახეობების ცხოველებში მოზარდობას სხვადასხვა ტემპორალური საზღვრები შეესაბამება. კერძოდ, ვირთაგვებში ის ორი კვირის - P28-P42 - პერიოდს მოიცავს (Spear, 2000; Spear and Varlinskaya, 2005). მაგრამ მიუხედავად განსხვავებული ტემპორალური მახასიათებლებისა, ყველა ძუძუმწოვრებში "მოზარდობის პერიოდი" რიგი სპეციფიური ქცევითი, ბიოქიმიური და, სტრუქტურული თავისებურებებით ხასიათდება. კერძოდ, ქცევით დონეზე ვლინდება პრეფერენცია სიახლის მიმართ, მოჭარბებული რისკი, გამოხატული ორიენტაცია თანატოლებისკენ და მათთან ურთიერთკავშირი და სხვ.; მიმდინარეობენ ასევე განვითარებასთან დაკავშირებული, სპეციფიური ჰორმონალური ცვლილებები, ცვლილებები რეცეპტორებში, ნეირონების რიცხვის "ფიზიოლოგიური" ცვლილებები და თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების მეტ-ნაკლებად გამოხატული რეორგანიზაცია (Spear and Varlinskaya, 2005).

ერთ-ერთი სტრუქტურა, რომელშიც მოზარდობის პერიოდში განსაკუთრებით მრავალმხრივი და გამოხატული ცვლილებები ვლინდება, ჰიპოკამპია (Kempermann et al., 2004; Hattiangady B., Shetty A.K., 2008). ადიქციის თვალსაზრისით, ასეთი ცვლილებებიდან განსაკუთრებით აღსანიშნავია ალტერაციები რიგ ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებში, პირველ რიგში კი, დოფამინის სისტემაში და GABA (A) და NMDA რეცეპტორებში (Sans et al., 2000), ვინაიდან ცნობილია, რომ სხვადასხვა მიჩვევის პოტენციის მქონე ნივთიერებების და ინჰალანტების ერთ-ერთი საერთო მექანიზმი სწორედ აღნიშნული ნეიროტრანსმიტერული სისტემების სპეციფიური ცვლილებებია (Spear, 2000; Bale et al., 2005; Bale et al., 2007; Cruz et al., 2000; Frederick, Stanwood, 2009; Lubman et al., 2009). ტოლუოლიც ჰიპოკამპში სწორედ აღნიშნულ ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებთან ურთიერთმოქმედებს (Whin-Swee et al., 2007, 2010). აღსანიშნავია, რომ ე.წ. სენსიტიზაციის (ფენომენი, რომელსაც ადიქციაში წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება) თეორიის თანხმად, სენსიტიზაცია წარმოადგენს ნეირონულ ადაპტაციას დაჯილდოების დოფამინური წრის შიგნით (Spear, Warlinskaiya, 2005), ამ თეორიის საფუძველზე დაშვებული იქნა, რომ სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებებით გამოწვეული ასაკ-დამოკიდებული განსხვავებები სენსიტიზაციის განვითარებაში (თავი 2: ლიტერატურის მიმოხილვა), ნაწილობრივად დაკავშირებული უნდა იყოს სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში დოფამინური სისტემის და მასთან დაკავშირებული ტვინის წარმონაქმნების განვითარების განსხვავებულ დონესთან: პუბერტატულ პერიოდში

აღნიშნული სისტემის რეორგანიზაცია სრულად დამთავრებული არ არის. ამ ფაქტის გათვალისწინებით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის განსხვავებული ეფექტი ახალგაზრდა და ზრდასრულ ორგანიზმებში გასაკვირი არ უნდა იყოს. ასევე განსხვავებული უნდა იყოს ტოლუოლის ეფექტი სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმების GABA (A) და NMDA რეცეპტორებზე. მაგრამ ეს საკითხიც კარგად გაშუქებული არ არის: თანამედროვე კვლევებში, მართალია, აღწერილია ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შედეგად, ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში მყოფი ვირთაგვების NMDA და GABA(A) რეცეპტორებში განვითარებული მკაფიო პერსისტენტული ცვლილებები (Chan et al., 2010), მაგრამ თითქმის არ არის შესწავლილი, თუ რას იწვევს აღნიშნული ნივთიერება იგივე რეცეპტორებში მოზარდ და ზრდასრულ ცხოველებში (Whin-Swee et al., 2007, 2010).

რაც შეეხება ჩემს მიერ აღწერილი ეფექტის (ტოლუოლის გავლენით, ჰიპოკამპის პირამიდულ უჯრედებში მიმდინარე ასაკ-დამოკიდებული რაოდენობრივი ცვლილებები) ასახსნელად, სხვა მიმართულებების კვლევებთან ერთად, მნიშვნელოვნად მიმაჩნია ტოლუოლით განპირობებული უჯრედების დაღუპვის შესაძლო მექანიზმის/მექანიზმების (აპოპტოზი, ნეკროზი) გაშუქება და ამ მექანიზმის/მექანიზმების ასაკზე დამოკიდებული შესაძლო თავისებურებების გამოვლენა. რიგი მეცნიერების მიერ აღწერილია ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციით გამოწვეული, აპოპტოზის და/ან ნეკროზის ინდუქცია (Saavedra et al., 1996; Al-Ghamdi 2003; Dalgaard et al., 2001; Ladefoged et al., 2004). ამასთანავე, ავტორები აღნიშნავენ, რომ უჯრედების დაღუპვის მექანიზმი დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორებზე, როგორიცაა ტვინის უბანი, უჯრედების ტიპი, განვითარების პერიოდი, ექსპოზიციის ხანგრძლივობა, ექსპოზიციის მოდელი, ტოლუოლის დოზა და სხვ. (Saavedra et al., 1996; Al-Ghamdi 2003; Dalgaard et al., 2001; Ladefoged et al., 2004). აღსანიშნავია, რომ მოზარდი და ზრდასრული ცხოველების ტვინში აპოპტოზის და ნეკროზის განვითარებაში მონაწილე რიგი პეპტიდების ექსპრესია განსხვავებულია. ზოგიერთი ასეთი პეპტიდი, მაგალითად, p75NTR, TNF რეცეპტორების სუპეროჯახის წევრი, ტოლუოლით განპირობებულ უჯრედების დაღუპვაში მონაწილეობს (Pascual and al., 2004). ამ მონაცემების გათვალისწინებით, არ არის გამორიცხული, რომ ჩემს მიერ გამოვლენილი, ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციით გამოწვეული სხვადასხვა ასაკის

ორგანიზმებისთვის დამახასიათებელი ჰიპოკამპის ძირითადი უჯრედების დაღუპვის სპეციფიური პროფილი ნაწილობრივად მაინც განპირობებულია ასაკ-დამოკიდებული განსხვავებით p75NTR -ის და ტოლუოლით გამოწვეულ აპოპტოზსა და ნეკროზში ჩართული სხვა პეპტიდების ექსპრესიაში.

ამგვარად, მიმაჩნია, რომ სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლით გამოწვეული უჯრედების დაღუპვის მექანიზმების სრულმა გაშუქებამ მნიშვნელოვნად ხელი უნდა შეუწყოს ტოლუოლის ადიქციის პრობლემის ახსნას.

5.3. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის განსხვავებული ეფექტები ჰიპოკამპის ველებზე

ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების რაოდენობრივი ანალიზის პროცესში გამოვლინდა კიდევ ერთი საინტერესო ფაქტი: როგორც მოზარდ, ასევე ზრდასრულ ცხოველებში ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია ჰიპოკამპის ველებში განსხვავებულ ეფექტს იწვევს. კერძოდ, ორივე ასაკობრივ ჯგუფში პირამიდული უჯრედების შემცირება უფრო გამოხატული იყო CA1 ველში, შედარებით ნაკლებად - CA3 ველში. ამგვარად, შესაძლებელია ითქვას, რომ ტოლუოლის მიმართ აღნიშნული ველების პირამიდული ნეირონები განსხვავებულ მგრძნობელობას ავლენენ.

აღსანიშნავია, რომ ჯერ კიდევ ადრეულ შრომებში, შემდეგ კი, თანამედროვე კვლევებში, ნაჩვენები იქნა, რომ რიგი ექსპერიმენტული დაზიანებების, დარღვევების, პათოლოგიური და ფიზიოლოგიური მდგომარეობების დროს - მაგალითად, ასაკის მატებასთან ერთად, იშემიის, ინსულტების, ეპილეფსიის ზოგიერთი ფორმების დროს - ჰიპოკამპის ჩართულობის შემთხვევებში, ჰიპოკამპის სექტორებს შორის, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ალტერაციები სწორედ CA1 ველში, ე.წ. ზომერის სექტორში ვითარდებიან (Kreisman et al., 2000; Greco et al., 2011).

აღნიშნული გარემოება, დიდწილად, უნდა უკავშირდებოდეს აღნიშნული სექტორისთვის დამახასიათებელ რიგ სტრუქტურულ და ნეიროქიმიურ თვისებებს,

რომელთა დიდი ნაწილი უკვე ადრეულ კვლევებში იყო აღწერილი. მაგალითად, ცნობილია, რომ CA1 ველის პირამიდულ უჯრედებს, CA3 ველთან შედარებით, უფრო მცირე ზომები გააჩნიათ; გარდა ამისა, ერთმანეთთან ისინი უფრო მჭიდროდ არიან განლაგებული. შედეგად, სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, აღნიშნულ ველში 30-50%-ით მეტია "ფართობი-მოცულობის" შეფარდება, დაახლოებით 50%-ით მეტი - უჯრედების განლაგების სიმკვრივე და 50%-მდე ნაკლები - ინტერსტიციალური მოცულობა (Boss et al., 1987; McBain et al., 1990; Perez-Pinzon et al., 1995). გარდა ამისა, ასევე ადრეული მონაცემების თანახმად, CA3-თან შედარებით, აღნიშნულ ველს ახასიათებს N-მეთილ-D-ასპარტატის რეცეპტორების მაღალი სიმკვრივე (Cotman et al., 1987) და კალიუმის ATP-სენსიტიური დაბალი სიმკვრივე (Mourre et al., 1989); ორივე ფაქტორი მაქსიმალურად ხელს უწყობს CA1-ში დეპოლარიზაციას. გარდა ამისა, CA1 ველში სუქცინატ დეჰიდროგენაზას შედარებით დაბალი დონეა: ენზიმის, რომელიც ATP-ს აერობულ პროდუქციაში მონაწილეობს (Kuroiwa et al., 1996); შედეგად, როდესაც რაღაც მიზეზებით (მაგალითად, პოსტიშემიური მდგომარეობის დროს), სუქცინატ დეჰიდროგენაზას აქტივობა მცირდება, ჰიპოკამპის ველებიდან ეს განსაკუთრებით სწორედ CA1 ველში ვლინდება. CA3 ველთან შედარებით, CA1 ველისთვის ასევე დამახასიათებელია Na⁺-K⁺ ATPase-ს უფრო დაბალი აქტივობა (Haglund et al., 1985), ეს კი ხელს უნდა უწყობდეს CA3 ველში ტრანსმემბრანული იონური კონცენტრაციების გრადიენტების შენარჩუნებას და, შედეგად, დეპოლარიზაციისადმი რეზისტენტობას.

გარდა ამ შედარებით ძველი შრომებისა, ჰიპოკამპის CA1 ველის განსაკუთრებულ მგრძნობელობაზე შედარებით ახალი და უახლესი მონაცემებიც კი, მიუთითებენ. კერძოდ, CA1 ველის ერთ-ერთი სტრუქტურული თავისებურებაა, გაემ-შემცველ ინტერნეირონებს შორის, მრავალრიცხოვანი "gap-junction" ტიპის ელექტრული კავშირების არსებობა (Fukuda, Kozaka, 2000; Salesse et al., 2011). ქიმიურ სინაფსებთან ერთად, უჯრედების შესაძლო დალუპვაში ეს კავშირებიც შეიძლება მონაწილეობდნენ. აღსანიშნავია ასევე ის სარწმუნო განსხვავება, რომელიც უკანასკნელ პერიოდში, ნორმასა და პათოლოგიური მდგომარეობის დროს (იშემიური ინსულტი) CA1 და CA3 ველების პრესინაფსური ტერმინალების მიტოქონდრიების მორფოლოგიურ ორგანიზაციაში გამოვლინდა (მიტოქონდრიების მოცულობითი ფრაქცია, სიხშირე, ერთ პრესინაფსურ ტერმინალში მათი საერთო რაოდენობა, ტერმინალებში დაზიანებული მიტოქონდრიების რაოდენობა და სხვ.) (Radenovich et al., 2011). გამოითქვა მოსაზრება, რომ პათოლოგიის

პირობებში ჰიპოკამპის მეტაბოლური დისფუნქციის და სინაფსური პლასტიურობის ინდიკატორს სწორედ ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების პრესინაფსურ ტერმინალებში მიტოქონდრიების განსხვავებული განლაგება და პათოლოგიასთან დაკავშირებული სტრუქტურული ცვლილებები წარმოადგენენ. თუმცა, ავტორები არ განმარტავენ, თუ რა განაპირობებს ჰიპოკამპის სხვადასხვა ველების პრესინაფსური მიტოქონდრიების ამგვარ განსხვავებას.

გასათვალისწინებელია ასევე შემდეგი ფაქტი: ადიქციური პროცესების მსგავსად, სხვა პათოლოგიური პროცესების შემთხვევაშიც, ჰიპოკამპში ძირითადი ცვლილებები პირამიდულ უჯრედებში მიმდინარეობენ. თავის მხრივ, ინტერნეირონები შედარებით "დაცული" არიან ციტოტოქსიური კალციუმით გადატვირთვისგან მათში არსებული კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილების საშუალებით (ამ ცილების პოტენციური ბუფერული თვისებების გამო). ამ მხრივ, აღსანიშნავია პარვალბუმინი, კალციუმის ციტოზოლის ბუფერი, რომლებიც ჰიპოკამპის ინტერნეირონებში განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით არიან კონცენტრირებული (Sauer, Bartos, 2010).

ჰიპოკამპის ველებზე ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის განსხვავებული ეფექტის ასახსნელად, ყურადსაღებია ყველა ზემოჩამოთვლილი ფაქტი. ამასთანავე, კვლევის ამ ეტაპზე მნელია კონკრეტული მოსაზრების გამოთქმა, თუ რატომ ვლინდება ტოლუოლის განსაკუთრებული ეფექტი სწორედ CA1 ველის პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე. სავარაუდოდ, ასეთი ეფექტის განვითარებას რიგი სხვა, მათ შორის, დღეისთვის უცნობი ფაქტორებიც განსაზღვრავენ. ამასთანავე, უდავოა, რომ ტოლუოლის ადიქციის ბუნების სრული გაშუქებისთვის, ჰიპოკამპის CA1 ველის კონტრიბუციული ფაქტორის როლის გაგება უმნიშვნელოვანესია.

5.4. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების დენდრიტული ხის აღნაგობაზე

ამ კვლევის შესრულება იგეგმებოდა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედების რაოდენობის შემცირება განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად იყო გამოკვეთილი. რაოდენობრივი ანალიზის მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის შედეგად, ზრდასრული და მოზარდი ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების რაოდენობა განსაკუთრებით მცირდებოდა CA1 ველში (თავი 4: საკუთარი მონაცემები).

ამასთანავე, თუ მოზარდი ვირთაგვების აღნიშნულ ველში კარგად ვლინდებოდა უკვე მყისიერი ეფექტი, ხოლო შორეული ეფექტი მისგან მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა, ზრდასრულ ცხოველებში, მყისიერ ეფექტთან შედარებით, განსაკუთრებით გამოხატული შორეული ეფექტი იყო. ამ ფაქტის გათვალისწინებით, დავსახე დამატებითი ამოცანა: შევისწავლო ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შესაძლო მყისიერი და შორეული ეფექტი ზრდასრული ვირთაგვების CA1 და CA3 ველების პირამიდული ნეირონების აღნაგობაზე, ანუ გამოძევლინა, იწვევს თუ არა ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია გარკვეულ - შესაძლოა, ადაპტაციური ხასიათის ცვლილებებს აღნიშნული ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველების CA1 ველის [სადაც უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებები (უჯრედების დაღუპვა) განსაკუთრებით გამოხატულია] და/ან CA3 ველის [სადაც უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებები (უჯრედების დაღუპვა) შედარებით ნაკლებად გამოხატულია] "დარჩენილი" ნეირონების აღნაგობაში.

როგორც უკვე აღინიშნა, ადიქციის მექანიზმებში ჰიპოკამპის უჯრედებიდან, უპირველეს ყოვლისა, ძირითადი უჯრედები - პირამიდული ნეირონები მონაწილეობენ. ამიტომ კვლევაში ჩემი მთავარი ინტერესი მიმართული იყო სწორედ პირამიდულ ნეირონებზე. კერძოდ, პირველ რიგში, მინდოდა გამერკვია, ვლინდება თუ არა ამ ნეირონებზე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის "ლეტალური" ეფექტი, ანუ იწვევს თუ არა ტოლუოლი, რიგი სხვა ადიქციური ნივთიერებების მსგავსად (განხილულია - თავი 2: ლიტერატურული მონაცემები), ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების დაღუპვას. კვლევის შედეგების თანახმად, ამონის რქის ორივე ველში აღნიშნული ეფექტი მართლაც, აღინიშნა.

ამასთანავე, ცნობილია, რომ სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებების ზეგავლენით, ისევე, როგორც რიგი პათოლოგიური, ექსპერიმენტული ან ფიზიოლოგიური მდგომარეობების დროს, ცენტრალური ნერვული სისტემის რიგ დანაყოფებში, პირველ რიგში კი, მეზოლიმბოკორტიკალური წრის სტრუქტურების და მათთან დაკავშირებული წარმონაქმნების აღნაგობაში, "ლეტალური" ცვლილებების გარდა, ვითარდებიან ასევე ნეირონების "არალეტალური" ალტერაციები, რაც მათი დენდრიტული ხის, აქსონების, სინაფსების და სხვა არქიტექტონიკული მაჩვენებლების რეორგანიზაციას გულისხმობს. ადიქციის თვალსაზრისით, განსაკუთრებით აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ აღნიშნული ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდნენ პირველი ნეიროფარმაკოლოგიური ეფექტის, როგორც შეწყვეტისთანავე, ასევე შეწყვეტიდან საკმაოდ ხანგრძლივი დროის გავლის შემდეგაც (მეისიერი და შორეული ეფექტები). საგულისხმოა ასევე ის გარემოებაც, რომ სხვადასხვა ნივთიერებების ზეგავლენით, შესაძლებელია განსხვავებული, მათ შორის, ურთიერთსაწინააღდეგო ალტერაციები განვითარდნენ. ასეთი ალტერაციების მაგალითებია: (1) ოპიატების ქრონიკული მოხმარების შეწყვეტიდან ერთი თვის შემდეგ, ცენტრალური სახურავის დოფამინურ ნეირონებში მნიშვნელოვნად მცირდება დენდრიტების სიგრძე, დიამეტრი და სომას ზომები (Nestler, 2005). აღნიშნულ ცვლილებებს უკავშირებენ დოფამინის აქტივობის შემცირებას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უნდა უწყობდეს ოპიატების მიღების შეწყვეტის შემდეგ, დისფორიის განვითარებას (Nestler 2001, 2005); (2) ნიკოტინის ქრონიკული მოხმარება იწვევს პრელიმბური ფრონტალური ქერქის პირამიდული ნეირონების დენდრიტული ხის რეორგანიზაციას, კერძოდ, სარწმუნოდ იზრდება დენდრიტების სიგრძე და დენდრიტული სეგმენტების რაოდენობა (McDonald et al., 2005); (3) ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარების შედეგად, ჰიპოკამპში იცვლება ნეირონების ციტოჩონჩხის აღნაგობა (Romero et al., 2010); (4) ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარება თავის ტვინის დაჯილდოების ცენტრში, აკუმბეალურ ბირთვში იწვევს დენდრიტული ხორკლების რაოდენობრივ და სტრუქტურულ ალტერაციებს (Zhou et al., 2007); (5) მარილიანი მადის ინდუქციის შემთხვევაში, სარწმუნოდ იზრდება აღნიშნული ნეირონების დენდრიტული ტოტების და ხორკლების რაოდენობა; ვითარდება ასევე კროს-სენსიტიზაციის ეფექტები, რაც განაპირობებს ამფეტამინის მიმართ მომატებულ ფსიქოსტიმულანტურ პასუხს (Roitman et al., 2002).

მართალია, რიგ შემთხვევებში, ასეთი ანატომიური ალტერაციები ასოცირდებიან ფსიქომოტორულ სენსიტიზაციასთან - ქცევით ფენომენტთან, რომელსაც ადიქციის პროცესების გასაგებად, ევრისტიკული მნიშვნელობა გააჩნია (McDonald et al., 2005), მაგრამ მიზეზობრივი კავშირი მათ შორის დადგენილი არ არის. თავის მხრივ, სხვადასხვა ადიქციური ნივთიერებებით "არალეტალური" ცვლილებების ასეთი კომპლექსურობა მათი მარტივი ინტერპრეტაციის საშუალებას არ იძლევა: ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში გასათვალისწინებელია ცალკეული ნივთიერების ქიმიური ბუნება, მოქმედების მექანიზმი, ფარმაკოკინეტიკა და მრავალი სხვა ფაქტორი. ამასთანავე, უდავოა, რომ მათ განვითარებას განაპირობებს თავის ტვინის შესაბამის წარმონაქმნებში და მათთან დაკავშირებულ ნეირონულ წრეებში, კონკრეტული ადიქციური ნივთიერების გავლენით აღმოცენებული სპეციფიური პროცესები, მათ შორის, კომპენსატორული ხასიათის, ან პირიქით, მიმართული პათოლოგიური ცვლილებების განმტკიცებაზე.

ლიტერატურაში არ არის მონაცემები იმის შესახებ, იწვევს თუ არა ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების (როგორც ადიქციაში ჩართული უჯრედული ელემენტების) სტრუქტურულ ცვლილებებს. ეს საკითხი არც ჩემი ამჟამინდელი კვლევის საგანს წარმოადგენდა, თუმცა ექსპერიმენტები ამ მიმართულებით, ჩვენს მიერ უკვე დაწყებულია. ამჟამად კი, ავლწერე რა ტოლუოლის განსხვავებული ეფექტი ჰიპოკამპის სხვადასხვა ველების პირამიდული ნეირონების რაოდენობაზე (შედარებით გამოხატული ეფექტი CA1 ველში და შედარებით მცირედ გამოხატული ეფექტი CA3 ველში), ზრდასრული ცხოველების ორივე ველში ჩავატარე "დარჩენილი" ნეირონების დენდრიტული ხის ორგანოზომილებიანი მორფომეტრიული ანალიზი. კერძოდ, მაინტერესებდა გარკვევა, თუ როგორ "რეაგირებენ" უჯრედების ნაწილის დაღუპვაზე იმ ველების ნეირონები, სადაც უჯრედების დაღუპვის პროცესი (ა) განსაკუთრებით გამოხატულია ან (ბ) გამოხატულია შედარებით სუსტად.

მორფომეტრიული კვლევის შედეგების თანახმად, პირამიდული ნეირონების დენდრიტული ხის აღნაგობაზე გამოვლინდა მხოლოდ შორეული ეფექტი, და ჰიპოკამპის მხოლოდ ერთ სექტორში - CA1 ველში. აღსანიშნავია, რომ უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის მიხედვით, ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიცია პირამიდული უჯრედების გამოხატულ დაღუპვას სწორედ ამ სექტორში იწვევდა. ასევე, განსაკუთრებით გამოხატული იყო ექსპოზიციის შორეული ეფექტი. კერძოდ, აღნიშნულ ველში

დენდრიტული ხის რეორგანიზაცია დენდრიტების საერთო სიგრძის და მეორე რიგის დენდრიტების სიგრძის სარწმუნო მატებაში გამოვლინდა. აბსტინენციის პირობებში პირამიდული უჯრედების არქიტექტონიკის ასეთი ალტერაციები უნდა წარმოადგენდნენ თავისებურ "პასუხს" ამავე სექტორში ტოლუოლით გამოწვეული უჯრედების დაღუპვაზე: შესაძლებელია, ისინი ასახავენ კომპენსატორული პროცესების განვითარებას (რაც დენდრიტული ტოტების მიერ ახალი, "პოზიტური" კავშირების შექმნაში გამოვლინდება), თუმცა, არ არის გამორიცხული, რომ ასეთი რეორგანიზაცია, პირიქით, პათოლოგიური კონტაქტების შექმნას ანუ პათოლოგიური ცვლილებების განმტკიცებას ემსახურება. უფრო კონკრეტული აზრის ჩამოყალიბებისთვის, პირველ რიგში, აუცილებელია აღნიშნული ნეირონების სამგანზომილებიან აღნაგობაში პოტენციური ცვლილებების შესწავლა (ჩემი მომავალი კვლევის ამოცანა).

ჩატარებულ კვლევაში ფოკუსირებული ვიყავი ჰიპოკამპის ძირითად უჯრედებზე: პირამიდულ ნეირონებზე, რომელთა ჩართვა მეზოკორტიკოლიმბურ წრეში და, ამგვარად, ადიქციის მექანიზმებში მონაწილეობა კარგად არის ცნობილი (Monti et al., 2011; Lester 2011; Penton et al., 2011). ამასთანავე, ტოლუოლის ადიქციაში ჰიპოკამპის მონაწილეობის უფრო სრული გაშუქებისთვის აუცილებლად მიმაჩნია ასევე ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი და შორეული ეფექტების შესწავლა ჰიპოკამპის სხვა უჯრედების - ინტერნეირონების, დაკბილული ფასციის მარცვლოვანი უჯრედების და სუბიკულუმის ნეირონების როდენობასა და აღნაგობაზე.

5.5. ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ეფექტი ქცევაზე მრავალსვლიან ლაბირინთში

მრავალსვლიანი ლაბირინთის ტესტი ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესია, სხვადასხვა ფაქტორების გავლენით, დასწავლასა და მეხსიერებაში ცვლილებების გამოსავლენად.

ჩემს მიერ ნაჩვენები იყო, რომ ტოლუოლის 40-დღიანი ინჰალაციის შემდეგ, მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვები, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ასრულებენ

ლაბირინთის ტესტს გამოხატული დარღვევებით. ამასთანავე, ჰისტოლოგიური კვლევის მსგავსად, ქცევის დონეზეც, ტოლუოლის ინჰალაციის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტი გამოვლინდა.

კერძოდ, აღმოჩნდა რომ მოზარდი ვირთაგვები გამოხატულ დარღვევებს (საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ლაბირინთის გასავლელად საჭიროებდნენ სარწმუნოდ მეტ დროს და უშვებდნენ მეტ შეცდომებს) ავლენდნენ ქრონიკული ინჰალაციის დამთავრებისთანავე, ხოლო აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის შემდეგ მათი ქცევა ლაბირინთში თითქმის საკონტროლო ცხოველების მსგავსი იყო. ამგვარად: მოზარდ ცხოველებში ვლინდებოდა, ძირითადად, ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მხოლოდ მყისიერი ეფექტი. ასეთი მონაცემების საფუძველზე, შესაძლებელია გამოითქვას მოსაზრება, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის ექსპოზიციის შედეგად, მოზარდი ვირთაგვების თავის ტვინის სისტემებში ჰიპერსენსიტიურობა აღნიშნული ნივთიერების მიმართ არ ვითარდება.

ამის საწინააღმდეგოდ, ზრდასრულ ცხოველებში პათოლოგიური ალტერაციები გამოხატული იყო, არა მარტო ტოლუოლის ინჰალაციის შეწყვეტისთანავე (ლაბირინთის გავლისას, ცხოველები უშვებდნენ სარწმუნოდ მეტ შეცდომებს, ვიდრე მათი საკონტროლო თანატოლები), არამედ აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის შემდეგ. მეტიც: უკანასკნელ შემთხვევაში ტოლუოლის შორეული ეფექტი, მყისიერ ეფექტთან შედარებით, კიდევ უფრო გამოხატული იყო (საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ცხოველები უშვებდნენ არა მარტო სარწმუნოდ მეტ შეცდომებს, არამედ საჭიროებდნენ მეტ დროს ლაბირინთის გასავლელად). ამგვარად: ზრდასრულ ცხოველებში ვლინდებოდა ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის, როგორც მყისიერი, ასევე შორეული ეფექტი. ეს კი მიუთითებს იმაზე, რომ ზრდასრულ ცხოველებში პათოლოგიური პროცესი პროგრესირებს ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის შეწყვეტიდან რამოდენიმე თვის შემდეგაც. შესაძლებელია, ეს გამოხატავს ზრდასრულ ცხოველებში ტოლუოლისადმი სენსიტიურობის განვითარებას.

აღსანიშნავია გარკვეული თანხვედრა იმ ცვლილებებს შორის, რომლებიც სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში ლაბირინთის გავლისას და ჰიპოკამპის უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგად აღინიშნა, ანუ მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვები მრავალსვლიანი ლაბირინთის გავლისას, ხასიათდებოდნენ მეტწილად იგივე მიმართულების ცვლილებებით, რა მიმართულების ცვლილებებიც ჰიპოკამპის

პირამიდული ნეირონების რაოდენობაში გამოვლინდა. კერძოდ: ორივე შემთხვევაში მოზარდ ცხოველებში განსაკუთრებით კარგად გამოხატული იყო ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაციის მყისიერი ეფექტი, ხოლო შორეული ეფექტი მყისიერი ეფექტისგან თითქმის არ განსხვავდებოდა (პირამიდული უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები) ან საკონტროლო ცხოველების ეფექტს უახლოვდებოდა (ქცევა მრავალსვლიან ლაბირინთში). თავის მხრივ, ზრდასრულ ცხოველებში, როგორც დარღვევები ქცევაში, ასევე პირამიდული ნეირონების რაოდენობრივი ცვლილებები პროგრესირებდნენ აბსტინენციის 90-დღიანი პერიოდის განმავლობაშიც (აღსანიშნავია, რომ ამ ასაკის ცხოველებში პირამიდული ნეირონების დენდრიტული ალტერაციები, ასევე, აბსტინენციის პერიოდის შემდეგ განვითარდა).

ზევით უკვე განხილული იყო ზოგიერთი ფაქტორი, რომელთა როლი ტოლუოლის ასაკ-დამოკიდებული ეფექტის განვითარებაში აუცილებლად გასათვალისწინებელია. ასეთ ფაქტორებს შორის, დასახელებული იყო სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში ტოლუოლის განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკა, ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარების სხვადასხვა დონე, და მისი განსხვავებული პლასტიური თვისებები. იგივე ფაქტორები გასათვალისწინებელია ქცევის დონეზეც გამოვლენილი ასაკ-დამოკიდებული ეფექტის მიმართებაშიც.

ამასთანავე, ჩვენს მიერ აღწერილი ქცევითი და სტრუქტურული ალტერაციების ასეთი თანხვედრა იძლევა საფუძველს დაშვებისთვის, რომ სწორედ ტოლუოლით გამოწვეული ჰიპოკამპის უჯრედების დაღუპვა წარმოადგენს მატერიალურ საფუძველს იმ დარღვევებისთვის, რომლებიც აღნიშნული ადიქციური ნივთიერების გავლენით, სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვების მიერ მრავალსვლიან ლაბირინთის გავლისას, დასწავლასა და მეხსიერებაში გამოვლინდა.

ამგვარად, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს მიერ ჩატარებული ქცევითი ექსპერიმენტები არ იძლევიან საფუძველს კატეგორიულად ვიმსჯელოთ, თუ რა სახის მეხსიერების დარღვევა/დარღვევებთან გვაქვს საქმე, მაინც შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ მეხსიერების აღნიშნული ფორმა ჰიპოკამპ-დამოკიდებულია.

ჩემს კვლევაში განხილული იყო ტოლუოლის ადიქციასთან დაკავშირებული კერძო საკითხი: ტოლუოლის მყისიერი და შორეული ეფექტი სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვების ჰიპოკამპის აღნაგობაზე და დასწავლასა და მეხსიერებაზე (მრავალსვლიან ლაბირინთში

ქცევის მაგალითზე). მონაცემები მიუთითებენ, რომ ტოლუოლის ქრონიკული ინჰალაცია იწვევს ცვლილებებს ჰიპოკამპის აღნაგობაში და დასწავლასა და მეხსიერებასთან დაკავშირებულ ქცევაში. ამგვარად, მონაცემები წარმოადგენენ კიდევ ერთ დასაბუთებას იმისა, რომ ჰიპოკამპი, დასწავლისა და მეხსიერების სუბსტრატი, აქტიურად ჩართულია ტოლუოლის ადიქციაში. ამასთანავე, ტოლუოლის ქრონიკული ექსპოზიციის ეფექტი ასაკ-დამოკიდებულია. ტოლუოლის ადიქციის ბუნების გასაგებად, საჭიროა აღნიშნული ასაკ-დამოკიდებული ეფექტის შემდგომი მრავალმხრივი კვლევა.

თავი 6. რეზიუმე ინგლისურ ენაზე

Immediate and persistent effect of toluene chronic exposure on hippocampal cell loss and learning and memory in adult and adolescent rats

Abuse of toluene-containing volatile inhalants has become widespread among adolescents, young people and children. Besides, because toluene is usually used as an industrial solvent in manufacturing of chemical pharmaceuticals and multiple commonly used household and commercial products, it has the highest potential for abuse for adult workers also. The long-term exposure to toluene vapor has a severe impact on central nervous system of children, adolescents and adults, resulting to numerous neurological, neurobiological and behavioral impairments (Bowen and McDonald, 2009; Filley et al., 2004; Funada et al., 2008). But, compared with other abusive substances, relatively few experiments have been done exploring the alterations provoked by toluene at different levels of the organism of different age. Thus, while some studies have assessed outcomes of chronic misuse of toluene-containing substances in adults, there are few data on its effects in younger animals (Bowen and McDonald, 2009; Win-Shwe et al., 2010). Besides the biggest part of investigations concerning toluene's addictive nature has focused on its immediate effect, while persisting effect (months or years after withdrawal) isn't well known.

Hippocampus is considered to be critical for cue-elicited drug-seeking taking (Arguello et al., 2009; Eisch and Hartung, 2006). The hippocampal pathways are highly implicated in drug-seeking that is elicited by contextual stimuli (Fuchs et al., 2005; Belujon and Grace, 2011); the hippocampus participates in strengthening connections in the areas that are involved in addiction, suggesting that drug-induced changes in the hippocampal function could produce long-lasting functional changes in these areas (Belujon and Grace, 2011; Gould, 2006); manipulation of hippocampal cells alters dopamine levels and firing rates of dopaminergic cells in the areas of mesolimbic system – neural substrate that could contribute to the pathophysiology of drug abuse (Brandon et al., 2003; Eisch and Hartung, 2006). These properties of the hippocampus make this structure as an intriguing area in regard to addiction.

Recently molecular and biochemical changes provoked by toluene in the hippocampus were described (Ahmed et al., 2008; Bale et al., 2007; Win-Shwe et al., 2010). However it remains uncertain whether such exposure provokes structural alterations in the hippocampus of animals of different age or, in the case of such alterations, is the structure of the hippocampus of adults and adolescents differentially susceptible to this exposure. Another interesting question is to clarify if possible structural changes in the hippocampus are associated with alterations in learning and memory. We suggest that studying a unique profile of structural changes in organisms of different age, may provide valuable information regarding the mechanism of action of toluene.

The present experiments are designed to clarify immediate and persisting effect of toluene chronic exposure on (i) the pyramidal cell loss (this kind of neurons are known to be actively involved in the addiction of various drugs) of the CA1 and CA3 areas of the hippocampus in adolescent and adult rats and (ii) learning and memory (based on the behavior of these animals in multibranch maze). Both questions were never reported before.

Male Wistar rats of two age groups: 28-30 d as adolescent and 90-100 d as adult were used. Each rat was placed separately in Plexiglas chamber and exposed to toluene vapors during 40 days, at the dose 2 000 ppm for 3-4 minutes. Clinically this dose is compatible to the inhaled exposure which produces euphoria (desirable effect) in humans. This dose is also known to alter the brain neurotransmitter levels (for example: to gradually decrease acetylcholine and increase GABA)

(Bale et al., 2007) and some types of behavior (for example, diminishes avoidant behavior) (Benignus et al., 2007).

For the purpose to clarify the immediate effect of toluene chronic exposure the animals were investigated on the next day after the end of toluene exposure, while for to reveal persisting effect, rats were studied 90 d after the end of exposure. The age-matched control rats were exposed for 3-4 min to fresh air in the same chamber for 40 d and were studied the next day and 90 d after.

In order to identify the spatial distribution of hippocampal pyramidal cell loss, the 30 μm thick, consecutive coronal sections collected between 2.28 mm and 3.48 mm from bregma were stained for Nissl. Totally 6-10 sections/animal of similar hippocampal levels within each group were selected. The neurons with distinct nucleus and nucleolus were counted in 5 non-overlapping fields with 2-dimensional counting grid in CA1 and 3 fields in CA3 at the magnification $\times 40$ under optical microscope Leica MM AF. The one-way ANOVA of quantitative data was performed. In the case of significant effect planned comparisons were carried out using t -tests.

The maze test was performed during 10 days. The learning and memory of rats was assessed according (i) the number of errors made by rats (entrance in deadlocks) while searching for optimal way to nest-box and by (ii) the time needed for passing the entire maze. The one-way ANOVA of quantitative data was performed.

The results indicate that toluene chronic exposure affects both, the number of pyramidal cells and behavior of rats in maze. In both cases the effect was age-dependent.

Hippocampal cell loss. Among hippocampal areas in both aging groups the most prominent cell loss was observed in the CA1 versus CA3. On the other hand, each area is characterized by its own peculiarities of cell loss. In particular: In the CA1 area of adolescent and adult rats both, immediate and persisting effects were presented. But in adolescent rats significant difference between effects wasn't demonstrated, while in adult rats the persistent effect was more prominent and difference between effects was observed. Like the CA1, in the CA3 of adolescent rats both effects were presented and both effects were almost the same (no difference between aging groups was revealed); however in adult rats significant effect was demonstrated only 90 d after withdrawal.

Behavior of rats in maze: Behavior in maze of adolescent and adult rats revealed some age-dependent alterations in learning and memory. Thus, in adolescent rats that begin maze session immediately after the end of toluene exposure spend in maze significantly more time and made significantly more mistakes than control animals. But if adolescents begin maze session 90 d after the end of toluene exposure, their behavior was almost “normal” (significant difference between behavior of control and experimental rats wasn’t observed). Adult rats that begin maze session immediately after the end of toluene exposure, spend in the maze almost the same time as control animals, but made significantly more mistakes. On the other hand, the adult rats that begun maze session 90 d after the end of toluene exposure, needed for maze passing significantly more time and made significantly more mistakes than control adults and adults that begun maze session immediately after the end of exposure.

In whole, the results of histological and behavioral studies point out to some coincidence of structural and behavioral alterations in animals of each aging group. Thus, in adolescent rats the more significant structural and behavioral effects develop immediately after toluene chronic exposure, while in adult rats the effect persist 90 days after withdrawal. Such coincidence gives the possibility for suggestion that observed in our study alterations in learning and memory are hippocampus-dependent. This research is also additional confirmation that hippocampus – the neural substrate for learning and memory, may contribute to the path physiology of toluene abuse in organisms of different age. However future evaluation of age-dependent difference is needed to fully understand the nature of toluene addiction.

Based on our data, we have made the following conclusions:

- (1) Toluene chronic exposure provokes immediate and persisting effect on the structure of the hippocampal CA1 and CA3 areas (provokes pyramidal cell loss) in adolescent and adult rats;
- (2) The immediate and persisting effect of toluene chronic exposure on hippocampal CA1 and CA3 structure (the number of pyramidal cells) is age-dependent;

- (3) Among the hippocampal areas the immediate and persisting effect of toluene chronic exposure is more prominent in the CA1;
- (4) Toluene chronic exposure provokes immediate and persistent effect on the learning and memory in adult and adolescent rats (based on the behavior of rats in multibranch maze);
- (5) The immediate and persisting effect of toluene chronic exposure on the learning and memory is age-dependent (based on the behavior of rats in the multibranch maze).

ბიბლიოგრაფია

1. Ahmed S., Win-Shwe T.T., Yamamoto S., Tsukahara S., Kunugita N., Arashidani K., Fujimaki H. (2007) Increase hippocampal RNA expression of neuronal synaptic plasticity related genes in mice chronically exposed to toluene at low level human occupational exposure. *Neurotoxicology*. 82, 261-267
2. Al-Ghamdi S.S., Raflery M.J., Yaqoob M.M. (2003) Organic solvent-induced proximal tubular cell toxicity via caspase-3 activation. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41, 7, 941-945
3. Allmassy L. (2003) Quantitative risk factors as indices of alcoholism susceptibility. *Ann. Med.* 35, 337-343
4. Ameno K., Kiri T., Fuke C. et al. (1992) Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Arch Toxicol.* 66, 153-166
5. Arguello A.A., Harburg G.C., Schonborn J.R., Mandvam C.D., Yamaguchi M., Eisch A.J. (2008) Time course of morphine's effects on adult hippocampal subgranular zone reveals preferential inhibition of cells in S phase of the cell cycle and a subpopulation of immature neurons. *Neuroscience*. 157, 1, 70-79
6. Arguello A. A., Fischer S.J., Schonborn J.R., Markus R.W., Breakken R.A., Eisch A.J. (2009) Effect of chronic morphine on the dentate gyrus neurogenic microenvironment. *Neuroscience*. 159, 3, 1003-1010
7. Aydin K., Sencer S., Demir T., et al. (2002) Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 23, 1173-1179
8. Aydin K., Sencer S., Ogel K. (2003) Single-voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse. *Magn. Reson. Imaging.* 21, 777-785.
9. Aydin K., Kircan S., Sarwar S., Okur O., Balaban E. (2009) Small gray matter volume in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1964, 3925
10. Backstrom B., Hyitia P. (2007) Involvement of AMPA/kainite, NMDA and mGlu5 receptor in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology.* 192, 71-80
11. Backstrom P., Hyitia P. (2006) Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonist attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacol.* 31, 778-786
12. Bale A.S., Tu Y., Carpenter-Hyland Y.P., Chandler L.J., Woodward J.J. (2005) Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience*. 130, 197-206
13. Bale A.S., Jackson M.D., Qrantz Q.T., Benignus V.A., Bushnell B.J., Shafer T.J., Boyes V. K. (2007) Evaluating the NMDA-glutamate receptor as a site for toluene action in vivo. *Toxicol. Sci.* 98, 59-166
14. Ballesteros-Yanez I., Ambrosio E., Benavides-Piccione R. et al. (2007) The effects of morphine self-administration on cortical pyramidal cell structure in addiction-prone Lewis rats. *Cortex.* 7, 238-249.
15. Bale A.S., Smothers S.T., Woodward J.J. (2002) Inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by the abused solvent toluene. *Br. J. Pharmacol.* 137, 375-383
16. Balster R. (1998) Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alc. Dep.* 51, 1-2, 207-214

17. Batis J.C., Hannigan J.H., Bowen S.E. (2010) Differential effects of inhaled toluene on locomotor activity in adolescent and adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 96, 4, 438-448
18. 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, 7, 1531-1542
19. Beckstead M.J., Weiner J.L., Eger II E.I., Gong D.H., Mihic S.J. (2000) Glycine and Gamma-aminobutyric acid (A) receptor is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol.* 57, 1199-1205
20. Belujon P., Grace, A.A. (2011). Hippocampus, amygdale and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 1216, pp. 114-121
21. Benignus V.A. (1981) Health effects of toluene. A review. *Neurotoxicology*, 2, 567-588
22. Benignus V.A., Boyes W.K., Kenyon E.M., Bushnell P.J. (2007) Quantitative comparisons of the acute neurotoxicity of toluene in rats and humans. *Toxicol. Sci.* 100, 1, 46-155
23. Bergstrom H.C., McDonalds C.G., French H.T., Smith R.F. (2008) Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex. *Synapse.* 62. 31-38
24. Bergstrom H.C., McDonald C.G., French H., Lawhead M., Smith R.F. (2008) Selective structural plasticity in pyramidal neurons from the prelimbic cortex after continuous nicotine administration in adolescent and adult rats. *Synapse.* 62, 1, 31-39
25. Bikashvili T.Z., Chilachava L.R., Gelazonia L.K., Zhvania M.G., Japaridze N.J. (2009). Effect of toluene chronic exposure on the process of learning in rats. In: *The Modern problem of integration, activity and plasticity of nervous system.* L.A. Orbeli Institute of Physiology National Academy of Science of Armenia, Yerevan, 70-73.
26. Borne J., Riascos R., Cuellar H., Vargas D., Rojas R. (2005) Neuroimaging in drug and substance abuse Part II: Opioids and Solvents. *Top Magn. Reson. Imaging.* 16, 3, 239-245.
27. Boss B.D., Tulejski K., Stanfield B.B., Cowan W.M., 1987. On the number of neurons in fields CA1 and CA3 of the hippocampus of Sprague-Dawley and Wistar rats. *Brain Res.*, 406, 280-287
28. Boudreau A.C., Wolf M.E. (2005) Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 25, 9144-9155
29. Bowen S.E., Charlesworth J.D., Tokarz M.E., Wright M.J., Wiley Jr., Willey J.L. (2007) Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the locomotor activating effects of toluene. *Neurotoxicol. Teratol.* 29, 6, 599-606
30. Bowen S.E., Batis J.C., Paez-Martinez N., Cruz S.L. (2006) The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol Teratol.* 28, 6, 636-647
31. Bowen S.E., McDonald P. (2009) Abuse pattern of toluene exposure alters mouse behavior in a waiting-reward operating task. *Neurotoxicol. Teratol.* 31, 18-25
32. Brandon C.L., Marinelli M., White F.G. (2001) Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology.* 25, 651-661
33. Brandon C.L., Marinelli M., White F.G. (2003) Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat midbrain dopamine neurons. *Biol. Psychiatry.* 1333-1344

34. Brown R.W., Kolb B. (2001) Nicotine sensitization increased dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res.* 899, 94-100
35. Brielmaier J.M., McDonald C.O., Smith R. (2007) Immediate and long-term behavioral effects of a single nicotine injection in adolescent and adult rats. *Neurotoxicol Teratol.* 29, 1, 74-80
36. Bushnell P.J., Oshiro W.M., Samsam T.E., Benignus T.E., Krantz Q.T., Kenyon E.M. (2007) A Dosimetric analysis of the acute behavioral effects of inhaled toluene in rats. *Toxicol Sci.* 99, 1, 181-189
37. Byrne A., Kirby B., Zibin T., Ensminger S. (1991) Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Can J Psych.* 36, 10, 735-738
38. Campbell J.O., Wood R.D., Spear L.P. (2000) Cocaine and morphine-induced place conditioning in adolescent and adult rats. *Physiol. Behav.* 68, pp. 487-493
39. Chan M-H., Tang Y-C., Chien T-H., Chen H-H. (2008) Toluene exposure during the brain growth sprout reduces behavioral responses to nicotine in young adult rats: a potential role for nicotinic acetylcholine receptors in fetal solvent syndrome. *Toxicol Sci.* 101, 2, 286-293
40. Chandler I.J., Mulholland J.J. (2007) The Thorny side of addiction: adaptive plasticity and dendritic spines. *The Scientific World Journal.* 7, S2, 9-21 [Toxicological Science toxsci.oxfordjournals.org](http://ToxicologicalScience.toxsci.oxfordjournals.org)
41. Chen H.H., Lin Y.R., Chan M.H. (2011) Toluene exposure during brain growth spurt and adolescence produces differential effects on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated currents in rat hippocampus. *Toxicol. Lett.* 205, 3, 336-340
42. Carpenter-Hylland E.P., Chandler L.J. (2006) Homeostatic plasticity during alcohol exposure promoted enlargement of dendritic spines. *European J. of Neurosci.* 24, 3496-3506
43. Carpenter-Hylland E.P., Chandler L.J. (2007) Adaptive plasticity of NMDA receptors and dendritic spines: implication of enhanced vulnerability of the adolescent brain to alcohol addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86, 200-20
44. Carpenter-Hylland E.P., Woodward J.J. (2005) Long-term potentiation and cognitive drug discovery. *Curr. Opin. Investig. Drug.* 6, 25-34
45. Cotman C.W., Monaghan D.T., Otterson O.P., Stom-Mathisen J. (1987) Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. *Trends Neurosci.* 10, 273-280
46. Crew F.T., Boettiger Ch.A. (2009) Impulsivity, frontal lobe and risk for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 93, 3, 237-247
47. Crew F., He J., Hodge C. (2007) Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 86, 189-199
48. Crombag H.S., Gorny G., Li Y., Kolb B., Robinson T.E. (2005) Opposite effects of amphetamine self-administration experience on dendritic spines in the medial and orbital prefrontal cortex. *Cerebral Cortex.* 15, 341-348
49. Cruz S., Balster R.L., Woodward J.J. (2000) Effect of volatile solvents on recombinant on N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Br. J. Pharmacol.* 131, pp. 1303-1308
50. Dalgaard M., Hossaini A., Hougaard K.S., Hass U., Ladefoged O. (2001) Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Arch. Toxicol.* 75, 2, 103-109

51. Davis A., Gould T. (2008) Associative learning, the hippocampus and drug addiction. *Current Drug abuse reviews*. 1, 9-19
52. Evans E., Balster R. (1991) CNS depressant effects of volatile organic solvents. *Neurosci Biobehav Rev*. 15, 2, 233-241
53. Filley C. M. Halliday W., Kleinschmidt- DeMaster B. K. (2004) The effect of toluene on the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 1, 1-12
54. Filley C.M. (1998) The Behavioral neurology of cerebral white matter. 50, 1535-1540.
55. Frederick A.L., Stanwood G.D. (2009) Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Dev Neurosci*. 39, 12, 7-22
56. Fu Y., Matta Sh.G., Gao W., Brower V.C., Sharp B.M. (2000) Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: re-evaluation of the role of N-Methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 294, 2, 45-465
57. Fuchs A., Evans K.A., Ledford C.C. (2005) The role of the dorsomedial prefrontal cortex, basolateral amygdala and dorsal hippocampus in contextual reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 30, 296-300
58. Fukuda T., Kosaka T. (2000) Gap junctions linked the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus. *J. Neuroscience*. 20, 4, 1519-1528
59. Funada M., Akitake Y., Aoo N. (2008) Evaluation of the rewording effects of drugs by conditioned place preference (CPP) paradigm: properties of volatile organic solvents and uncontrolled newly abused drugs. *Nihon Arukoru Yacubutsu Iggakai Zasshi*. 28, 5, 692-696
60. Funada M., Aoo N., Wada K. (2008) Neurochemical mechanisms for development of psychological dependence on volatile organic solvents. *Nihon Shinkei Seishin Yakugaku Zasshi*. 28, 1, 7-10
61. Funada M, Sato M, Makino Y, Wada K. (2002) Evaluation of rewarding effect of toluene by the conditioned place preference procedure in mice. *Brain Res. Protoc*. 10, 1, 47-54
62. Garcia-Fuster G., Clinton S.M., Watson S.J., Ajil H. (2009) Effect of cocaine on Fas-associated protein with death domain in the rat brain: individual differential vulnerability to drug abuse. *Neuropsychopharmacology*. 34, 5, 1123-1134
63. Geibprasert S., Gallucci M., Krings T. (2010). Addictive Illegal Drugs: Structural Neuroimaging. *American Journal of Radiology*. 31, 803-808
64. Gelazonia L., Japaridze J., Svanidze I. (2006) Pyramidal cell loss in hippocampus of young rats exposed to toluene. *Georgian Med. News*. 135, 126-128
65. Gerasimov M.R., Schiffer W., Marsteller D., Ferrieri R., Alexoff D., Dewey S. (2002) Toluene inhalation produces regionally specific changes in extracellular dopamine. *Drug Alcohol Depend*. 65, 243-251
66. Gerasimov M.R., Collier L., Ferrieri A., Alexoff D., Lee D., Gifford A.N., Balster R.L. (2003) Toluene inhalation produces a conditioned place preference in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 477, 1, 45-52
67. Giedd J.H., Blumenthal J., Jeffries N.O. et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*. 2, 0, 86-863
68. Gospe S.M., Calaban M.J. (1988) Central nervous system distribution of inhaled toluene. *Fund. Appl. Toxicol*. 11, 540-545

69. Gotohda T., Tokonuga I., Kubo S. et al. (2002) Toluene inhalation induces glial cell line-derived neurotrophic factor, transforming growth factor and tumor necrosis factor in rat cerebellum. *Leg Med (Tokyo)*, 4, 21-28
70. Gould T.J. (2006) Nicotine and hippocampus-dependent learning. *Mol. Neurobiol.* 34, 2, pp. 93-107
71. Greenberg M.M. (1997) The central nervous system and exposure to toluene. A risk characterization. *Environ Res.* 72, 1-7
72. Greco K.M., Navarro C.S., Hunsaker M.R., Maezawa I., Shuler J.F., Tassone F., Delany M., Au J.W., Berman R.F., Jin L-W., Schumann C., Hagerman P.J., Hagerman R.J. (2011) Neuropathologic features in the hippocampus and cerebellum of three older men with fragile X syndrome. *Molecular Autism.* 2:2, doi:10.1186/2040-2392-2-251
73. Hagan I.G., Burney K. (2007) Radiology of recreational drug abuse. *Radiographics.* 27, 4, 919-940
74. Haglund M.M., Stahl W.L., Kunkel D.D., Schwartzkroin P.A. (1985) Developmental and regional differences in the localization of Na, K-ATPase activity in the rabbit hippocampus. *Brain Res.* 343, 198-203
75. Hattiangady B., Shetty A.K. (2008) Aging does not alter the number or phenotype of putative stem/progenitor cells in the neurogenic region of the hippocampus. *Neurobiol Aging.* 29, 129-147
76. Hollander J.A., Carelli R.M. (2005) Abstinence from cocaine self-administration heightens neural encoding of goal-directed behavior in the nucleus accumbens. *J. Neuropsychopharmacol.* 27, 3535-3539
77. Hotsenpiller G., Giorgetti M., Wolf M.E. (2001) Alterations in the behavior and glutamate transmission following presentation of stimuli previously associated with cocaine exposure. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1843-1855
78. Hyman S.E. (2005) Addiction: A Disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry*, 162, 1414-1422
79. Hyman S.E., Malenka R.C., Nestler E.J. (2006) Neural mechanism of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual Rev. Neurosci.* 29, 565-598
80. Ikemotto S., Panksepp J. (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward seeking. *Brain Res. Rev.* 31-6-41
81. Ikeuchi H., Harai I. (1994) Toluene inhibits synaptic transmission without causing gross morphological disturbances. *Brain Res.* 664, 266-270
82. Ito R., Hayen A. (2011) Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing. *The Journal of Neurosci.* 31, 16, 6001-6007
83. Jacobsen L.K., Slotkin T.A., Westerveld M., Einar-Mencl W., Pugh K.R. (2006) Visuospatial memory deficits emerging during nicotine withdrawal in adolescents with prenatal exposure to active maternal smoking. *Neuropsychopharmacology.* 31, 1550-1561
84. Johnston L.D., O'Malley P.M., Bachman J.C., Schulenberg J.E. (2009) Monitoring the future national survey results on drug use. (1975-2008) (National Institute on Drug Abuse. Bethesda, MD, Secondary School Student, NIH Publication, No. 09-7402, 1
85. Kalivas R.W., Hu X.T. (2006) Exciting inhibition in psychostimulant addiction. *Trends Neurosci.* 29, 610-616

86. Kalivas P.W., Volkow N.D. (2005) The neural basis of addiction: pathology of motivation and choice. *Am. J. of Psychiatry.* 162, 1403-1413.
87. Kam A.Y., Liao D., Loh A.H., Law P.Y. (2010) Morphine induces AMOA receptor internalization in primary hippocampal neurons via calcineurin-dependent dephosphorylation of GluR1 subunits. *J. Neurosci.* 30, 45, 15304-14316
88. Kamran S., Bakshi R. (1998) MRI in chronic toluene abuse: low signal in the cerebral cortex on T2-weighted images. *Neuroradiology*, 40, 519-521
89. Kempermann G., Jessberger S., Steiner B., Kronenberg G. (2004) Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* 27, 447-452
90. Kendler K.S., Prescott C.A., Myers J., Neale M.C. (2003) The Structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorder in men and women. 60, 929-937
91. King M.D. (1982) Neurological sequelae of toluene abuse. *Hum. Toxicol.* 1, 281-287
92. Koob G.F., Nestler E.J. (1997) Neurobiology of drug addiction. *Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 9, 480-497
93. Koob G.F., et al. (2004) Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 27, 739-749
94. Korbo L., Ladefoged O., Lam H.R. et al. (1996) Neuronal loss in hippocampus in rats exposed to toluene. *Neurotoxicology.* 17, 359-366
95. Kourrich S., Rothwell P.E., Klug J.R., Thomas M.J. (2007) Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 27, 7921-7928
96. Kreisman N.R., Soliman S., Gozal D. (2000) Regional differences in hypoxic depolarization and swelling in hippocampal slices. *Journal of Neurophysiology*, 83, 2, 1031-1038
97. Kuroiwa T., Terakado M., Yamaguchi T., Endo S., Ueki M., Okeda R. (1996) The pyramidal cell layer of sector CA1 shows the lowest succinate dehydrogenase activity in normal and postischemic gerbils. *Neurosci Lett.* 206, 117-120
98. Ladefoged O., Hougaard K.S., Hass U., Sorensen I.K., Lund S.P., Svendsen G.W., Lam H.R. (2004) Effects of combined prenatal stress and toluene exposure on apoptotic neurodegeneration in cerebellum and hippocampus of rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 94, pp. 169-176
99. Lamprecht R., Le Doux J. (2004) Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 45-54
100. Laviola G., Wood R.D., Kuhn C., Francis R., Spear L.P. (1995) Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 275, pp. 345-357
101. Laviola G., Adriani W., Morley-Fletcher S., Terranova M.V. (2002) Peculiar response of adolescent mice to acute and chronic stress and to amphetamine: evidence of sex differences. *Behavior Brain Res.* 130, pp. 117-125
102. Lazar R.B., Ho S.U., Melen O. (1983) Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology*, 33, 1337-1340
103. Lee D.E., Gerasimov M.R., Schiffer W.K., Gifford A. N. (2006) Concentration-dependent conditioned place preference to inhaled toluene vapors in rats. *Drug Alcohol Depend.* 85, pp. 87-90
104. Lester R.A. (2011) Cognitive mechanisms underlying relapse to nicotine. *Rev Neurosci.* 22, 4, 467-470
105. Lo P-Sh., Wu Ch-Y., Sue H-Z., Chen H-H. (2009) Acute neurobehavioral effects of toluene: involvement of dopamine and NMDA receptors. *Toxicology.* 265, 1-2, 34-40

- 106.Lubman D.I., Yucel M., Lawrence A.J. (2008) Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br. J. Pharmacol.* 154, 316-326
- 107.Maclver A. (2009) Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 34, 10, 2296-2304
- 108.Mattia C.J., Ali S.F., Bondy S.C. (1993) Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs. *Mol. Chem. Neuropathol.* 18, 313-328
- 109.Mattia C.J., LeBel C.P., Bondy S.C. (1991) Effects of toluene and its metabolites on cerebral reactive oxygen species generation. *Biochem Pharmacol.* 25, 779-882
- 110.McDonald C.G., Dailey D.K., Bergstrom H.C., Wheeler T.L., Eppolito A.M., Smith N., Smith R.F. (2005) Periadolescent nicotine administration produces enduring changes in dendritic morphology of medium spiny neurons from nucleus accumbens. *Neurosci. Lett.* 385, 63-167
- 111.McBain C.J., Travençolo S.F., Dindledine R. (1990) Regional variation of extracellular space in the hippocampus. *Science*. 249, 674-677
- 112.Meng Z., Zhou D., Wang J., Ma Y. (2010) Chronic morphine treatment decreased acoustic startle response and prepulse inhibition in rats. *Sci. China life Sci.* 53, 11, 1356-1369
- 113.Monti M.C., Almirón R.S., Bignante E.A., Ramirez O.A. (2010) Changes in hippocampal arc protein expression and synaptic plasticity by the presentation of contextual cues linked to drug experience. *Synapse*. 64,1, 39-46
- 114.Morgenson G., Yim C. (1991) Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: electrophysiological and behavioral studies. In: *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to addiction*. Willner P. and Scheel-Kruger J. Eds. Wiley, New York.
- 115.Mourre C., Ben-Ari Y., Bernardi H., Fosset M., Lazdunski M. (1989) Antidiabetic sulfonylureas: localization of binding sites in the brain and effects on the hyperpolarization induced by anoxia in hippocampal slices. *Brain Res.* 486, 159-164
- 116.Nakajima T., Wang R.S. (1994) Induction of cytochrome P450 by toluene, *Int. J. Biochem.* 26, pp. 1333-1340
- 117.Nawata Y., Hitranita T., Yamamoto T.A. (2010) Cannabinoid CB receptor antagonist ameliorates impairment of recognition memory on withdrawal from MDMA (Ecstasy). 2010. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2, 515-520
- 118.Nestler E.J. (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 119-128
- 119.Nestler E.J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.* 11, 1445-1449
- 120.O'Brien C.P., Childress A.R., Ehman R., Robbins S.J. (1998) Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J. Psychopharmacol.* 12, 15-22
- 121.O'Leary S.K., Galoway M.R., McMechan A.P., Irtencauf S., Hannigan J.H., Bowen S.E. (2009) Neurochemical changes after acute binge toluene inhalation in adolescent and adult rats: a high-resolution magnetic resonance spectroscopy study. *Neurotoxicol. Teratol.* 31, 382-389
- 122.O'Leary S.K., Galoway M.R., McMechan A.P., Hannigan J.H., Bowen S.E. (2007) Region-dependent alterations in glutamate and GABA measured by high-resolution magnetic resonance spectroscopy following acute binge inhalation of toluene in juvenile rats. *Neurotoxic. Teratol.* 29, 4, 466-475

- 123.Oshiro W.M., Krantz O.T., Bushnell P.J. (2007) Repeated inhalation of toluene by rats performing a signal detection task leads to behavioral tolerance on some performance measures. *Neurotoxicol. Teratol.* 29, 2, pp. 247-254
- 124.Pascual R., Bustamante C. (2010) Melatonin promotes distal dendritic ramifications in layer II/III cortical pyramidal cells of rats exposed to toluene vapors. *Brain Res.* 11355, 214-220
- 125.Pascual J., Moron L., Zarate J., Gutierrez A., Churrua I., Echevarria E. (2004) Toluene alters p75NTR expression in the rat brainstem. *Industrial Health.* 42, 75-78
- 126.Paxinos Ch., Watson G. (2005) The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th Ed., Elsevier Academic Press.
- 127.Penton R.E., Quick M.W., Lester R.A. (2011) Short- and long-lasting consequences of in vivo nicotine treatment on hippocampal excitability. *J. Neurosci.* 31, 7, 2584-2594
- 128.Peoples L., Kravitz A.V., Lynch K.G., Cavanaugh D.J. (2007) Accumbal neurons that are activated during cocaine self-administration are spared from inhibitory effects of repeated cocaine self-administration. *Neuropharmacol.* 32, 1141-1158
- 129.Perez-Pinzon M.A., Tao L., Nichols C. (1995) Extracellular potassium, volume fraction, and tortuosity in rat hippocampal CA1, CA3 and cortical slices during ischemia. *J. Neurophysiol.* 74, 565-573
- 130.Perrine S.A., O'Leary-Moore S.K., Galloway M.P., Hannigan J.H., Bowen S.E. (2011) Binge toluene exposure alters glutamate, glutamine and GABA in the adolescent rat brain as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Drug Alcohol Depend.* 115, 1-2, 101-106
- 131.Placzek A.N., Zhang T.A., Dani J.A. (2009) Age dependent nicotinic influences over dopamine neuro synaptic plasticity. *Biochem Pharmacol.* 78, 7, 686-692
- 132.Radenovic L., Korenic A., Maleeva G., Osadchenko I., Kovalenko T., Skibe G. (2010) Comparative ultrastructure analysis of mitochondria in the CA1 and CA3 hippocampal pyramidal cells following ischemia in mongolian gerbils. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology.* 294, 6, 105-1065
- 133.Riegel A.C., French E.D. (2002) Abused inhalants and central reward pathways: electrophysiological and behavioral studies in rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 965, 281-291
- 134.Riegel A.C., Ali S.F., Torinese S.G., French E.D. (2004) Repeated exposure to the abused inhalant toluene alters levels of neurotransmitters and generates peroxynitrite in nigrostriatal and mesolimbic nuclei in rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1025, 543-551
- 135.Riegel A.C., Zapata A., Shippenberg T.S., French E.D. (2007) The abused inhalant toluene increases dopamine release in the nucleus accumbens by directly stimulating ventral tegmental area neurons. *Neuropsychopharmacology.* 32, 7, 558-569
- 136.Robinson T.E., Kolb B. (2003) Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacol.* 47, 33-46
- 137.Robinson T.E., Kolb B. (1997) Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J. Neurosci.* 17, 8491-8497
- 138.Robinson T.E., Kolb B. (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine and cocaine. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1598-1604
- 139.Roitman M.F., Na E., Anderson G., Jones T.A., Bernstein I.L. (2002) Induction of a salt appetite alters dendritic morphology in nucleus accumbens and sensitizes rats to

- amphetamine. *J. Neurosci.* 22, 11, RC225
140. Romero A.M., Esteban-pretel G., Marin M.P., Ponsoda X., Ballesin R., Canales J.J., Renue-Piqueras J.R. (2010) Chronic ethanol exposure alters the levels, assembly and cellular organization of the active cytoskeleton and microtubules in hippocampal neuros in primary culture. *Toxicol Sci.* 118, 2, 602-612
 141. Saavedra H., De Marinis A., Palestini M. (1996) Neuronal changes induced by chronic toluene exposure in the cat. *Arch. Ital. Biol.* 134, 3, 217-225
 142. Salesse Ch., Mueller Ch.L., Chamberland S., Topolnik L. (2011) Age-dependent remodeling of inhibitory synapses onto hippocampal CA1 oriens-lacunosum. *The Journal of Physiology*, 589, 4885-4901
 143. Sullivan J.B., Van Ert M.D. (2001) Aromatic solvents .In: Sullivan J.B., Kruger G.R.
 144. Sanchez-Serrano S.L., Cruz S.L., Lamas M. (2011) Repeated toluene exposure modifies the acetylating pattern of histones H3 and H4 in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 489, 142-147
 145. Sans N., Petralia R.S., Wang Y-X., Blahos J., Hell J.W., Wenthold R.J. (2000) A Developmental change in NMDA receptor-associated proteins at hippocampal synapses. *The Journal of Neurosci.* 20, 3, 1260-1271
 146. Sauer J-F., Bartos M. (2010) Recruitment of early postnatal parvalbumin-positive hippocampal interneurons by GABAergic excitation. *The Journal of Neuroscience.* 30, 1, 110-115
 147. See R.E. (2002) Neural substrates of conditioned-cue relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol. Biochem.* 21, 517-529
 148. Seumans J.K., Yang C.R. (2004) The principal feature and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.* 74. 1-57
 149. Sharp C.W., Rosenberg N.L. (1997) Inhalants. In: Lowinson J.H., Ruiz R., Millman R.B., Langrod J.G.. eds. *Substance abuse. A Comprehensive textbook.* Baltimore: Williams and Wilkons. 246-264.
 150. Schiffer W.K., Lee D.E., Alexoff D.L., Ferrier R., Brodie J.D., Dewey S.L. (2006) Metabolic correlates of toluene abuse: decline and recovery of function in adolescent animals. *Psychopharmacology*, 186, 2, 159-167
 151. Schochet T.L., Kelley A.E., Landry C.F. (2005) Differential experimental of Arc mRNA and other plasticity-related genes induced by nicotine in adolescent rat forebrain. *Neuroscience.* 135, 1, 285-297
 152. Simon S.I., Richardson K., Dacey J., Glynn S., Domiedre C.P., Rawson R.A., Ling W.A. (2002) A comparison of pattern of methamphetamine and cocaine use. *J. Addict. Dis.* 21, 35-48.
 153. Spear L.P. (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci. Biobehavioral Rev.* 24, 417-463
 154. Spear L.P., Varlinskaya E. (2005) Adolescence. Alcohol sensitivity, tolerance and intake. *Recent Dev. Alcohol* 17, 143-159
 155. Sudar E., Croitoru O., Shaldubina A. et al. (2011) High cocaine dosage decreases neurogenesis in the hippocampus and impairs working memory. *Addiction Biology*, 16, 2, 251-260
 156. Taffe M.A., Kotzebue R.W., Crean R.D. et al. (2010) Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *PNAS.* 107, 24, 11104-1109

157. Terashi H., Nagata K., Saton Y., Hirata Y., Hatazawa J. (1997) Hippocampal hypoperfusion underlying dementia due to chronic toluene intoxication. *Rinsho Shinkeigaku.* 37, 11, 1010-1013
158. Uylings HB, Ruiz-Marcos A., van Pelt J. (1986) The metric analysis of three-dimensional dendritic tree patterns: a methodological review, *Journal of Neuroscience Methods*, 18:127-151
159. Under E., Alexander A., Fritz T. et al. (1994) Toluene abuse: physical basis for hypointensity of the basal ganglia on T2-weighted MR images. *Radiology*, 183, 473-476
160. von Euler M., Pham T.M., Hillefors M., Bielke B., Henriksson B., von Euler G. (2000) Inhalation of low concentrations of toluene induces persistent effects on a learning retention task, beam-walk performance and cerebrocortical size in rat. *Exp. Neurol.* 163, 1, 1-8
161. Vorel R., Liu X., Hayes R.J., Spector R.A., Gardner R.L. (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science.* 292, 1175-1178
162. Waxman D.J., Dannan G.A., Guengerich F.G. (1985) Regulation of rat hepatic cytochrome P-450: age-dependent expression, hormonal imprinting, and xenobiotic indelibility of sex-specific isoenzymes. *Biochemistry.* 24, 4409-4417
163. Win-Shwe T.T., Yoshida Y., Kunugita N., Tsukahara S., Fujimaki H. (2010) Does early life toluene exposure alter the expression of NMDA receptor subunits and signal transduction pathway in infant mouse hippocampus? *Neurotoxicology*, 31, 6, 647-653
164. Win-Shwe T.T., Fujimaki H. (2011) Acute administration of toluene affects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice. *J. App. Toxicol.* (Epub ahead of print)
165. Win-Shwe T.T., Mitsushima D., Nakajima D., Ahmed S., Yamamoto S., Tsukahara S., Kakeyama M., Goto S., Fujimaki H. (2007) Toluene induces rapid and reversible rise of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice. *Toxicol. Lett.* 168, 1, 75-82
166. Yamanouchi N., Okada S., Kodama K. et al. (1995) White matter changes caused by chronic solvent abuse. *American Journal of N Radiology*, 16, 1643-1749
167. Uylings H.B.M., Pelt J. (1986) Measures for quantifying dendritic arborizations. *Network: Comput Neural Syst.* 13, 397-414
168. Yucel M., Takagi M., Walterfang M., Lubman D.I. (2008) Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 5, 910-926
169. Zaidi S.A., Shaw A.N., Patel M.N., Shan V.V., Rajendran D., Shah B.P., Sinha S.N., Gandhi S.J., Saiyed H.N. (2007) Multi-organ toxicity and death following acute unintentional inhalation of paint thinner fumes. 45, 3, 287-289
170. Zarrindast M.R., Piri M., Nasehi M., Ebrahimi-Ghiri M. (2011) Nitric oxide in the nucleus accumbens is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine *Pharmacol Biochem Behav.* 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]. PMID:22133634
171. Zhou F.C., Antony B., Dunn K.W., Lindquist W.B., Xu Z., Deng P. (2007) Chronic alcohol drinking alters neuronal dendritic spines in the brain reward center nucleus accumbens. *Brain Res.* 11, 34, 148-161
172. Азин А.Л., Климин В.В., Митагвария Н.П., Бараташвили И.К. (1995) Регуляторные механизмы кровоснабжения коры головного мозга. Екатеринбург, «Наука».
173. Митагвария Н.П. (1983). Устойчивость циркуляторного обеспечения функций

головного мозга. Тбилиси, «Мецниереба».

174. Лежава Г.Г., Ханаева З.С. (1989) Нейрофизиологическое исследование влияния органических растворителей на центральную нервную систему. Вопросы наркологии . М.: Медицина, 2: 13-21.