ოპიოიდური სისტემის როლი თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში

თამარ ბასიშვილი

სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის მეცნიერებათა და ხელოვნების ფაკულტეტზე სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მანანა ნემსაძე, პროფ., ბმდ

თანახელმძღვანელი: ლია მაისურაძე, ბმდ

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2012

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის

მეცნიერებათა და ხელოვნების ფაკულტეტის

დეკანს, პროფ. ლელა ხომერიკს

ამავე ფაკულტეტის დოქტორანტის

თამარ ბასიშვილის

გ ა ნ ა ც ხ ა დ ი

ჩემი სადისერტაციო ნაშრომი "ოპიოიდური სისტემის როლი თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში" დამოუკიდებელი კვლევის შედეგია და არ შეიცავს პლაგიატს. სადისერტაციო თემაზე გამოქვეყნებულია სტატიები და აბსტრაქტები იმპაქტ-ფაქტორიან და რეფერირებად ჟურნალებში.

თ. ბასიშვილი

თბილისი, 18 ივნისი, 2012

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის

მეცნიერებათა და ხელოვნების ფაკულტეტის

დეკანს, პროფესორ ლელა ხომერიკს

ამავე ფაკულტეტის პროფესორის, ბმდ

მანანა ნემსაძის

და კვლევითი ცენტრის: თენგიზ ონიანის ძილ-ღვიძილის ციკლის შემსწავლელი ლაბორატორიის მკვლევრის, ბმდ

ლია მაისურაძის

გ ა ნ ა ც ხ ა დ ი

თამარ ბასიშვილის სადისერტაციო ნაშრომი "ოპიოიდური სისტემის როლი თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში" დამოუკიდებელი კვლევის შედეგია და არ შეიცავს პლაგიატს. წარმოდგენილი დისერტაცია აკმაყოფილებს ამ ტიპის ნაშრომებისათვის წაყენებულ მოთხოვნებს. სადისერტაციო თემაზე გამოქვეყნებულია სტატიები და აბსტრაქტები იმპაქტ-ფაქტორიან და რეფერირებად ჟურნალებში.

მ. ნემსაძე

ლ. მაისურაძე

თბილისი, 18 ივნისი, 2012

აბსტრაქტი

ოპიოიდური სისტემის როლი თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში

შესავალი: ოპიოიდური რეცეპტორები ფართოდ არის წარმოდგენილი თავის ტვინის იმ სტრუქტურებში, რომლებიც არეგულირებენ თავის ტვინის ინტეგრაციული მოქმედების ისეთ ფორმებს, როგორიცაა ძილ-ღვიძლის ციკლი (ძღც), მოტივაციურ-ემოციური ქცევა, დასწავლა და მეხსიერების პროცესები, და სხვა. ვარაუდობენ, რომ ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს მამოდულირებელი ზეგავლენა აქვს თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაზე. ოპიატები წარმოადგენენ ეფექტურ ტკივილის შემამსუბუქებელ საშუალებას. გარდა ამისა, ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს ენიჭებათ განსაკუთრებული როლი სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში. თუმცა, მონაცემები ოპიოიდური სისტემისა და ქცევის სხვადასხვა ფორმებს შორის ფუნქციური კავშირის შესახებ ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. წარმოდგენილი შრომა მიზნად ისახავდა ოპიოიდური აგონისტისა და ანტაგონისტების ეფექტების შესწავლას ვირთაგვების ძღც-ის ორგანიზაციაზე, მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე, დასწავლასა და მეხსიერების პროცესებზე.

მეთოდები: უჯიშო ზრდასრულ ვირთაგვებს ეეგ/ემგ ელექტროდები ქირურგიულად ენერგებოდათ, ქლორალჰიდრატის ანესთეზიის გამოყენებით. პოსტ-ოპერაციული რეაბილიტაციის შემდეგ, მიმდინარეობდა ძღც-ის 24 სთ-იანი პოლიგრაფული რეგისტრაცია. ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა ღია ველის მოწყობილობაში. დასწავლისა და მეხსიერების შესწავლა ხდებოდა აქტიური და პასიური განრიდების ტესტების გამოყენებით. საექსპერიმენტო ცხოველების სხვადასხვა ჯგუფში (n=226) ვახდენდით, პლაცებო, ნალტრექსონის (3 მგ/კგ), ნალოქსონისა (2.5 მგ/კგ) და მორფინის (2, 3 და 3.5 მგ/კგ) ინტრაპერიტონეალური ინექციას. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად მუშავდებოდა SPSS16 პროგრამით (ANOVA და სტიუდენტის t-კრიტერიუმი საჭიროების მიხედვით).

შედეგები: როგორც ნალტრექსონის, ასევე ნალოქსონის ინტრაპერიტონიალური ინექცია იწვევდა ღრმა ნელი ძილის ტოტალური ხანგრძლივობის სარწმუნო გაზრდას ($p<0.05$, $p<0.0001$ შესაბამისად), ფონურ მაჩვენებელთან შედარებით. მორფინის ორივე (2 და 3 მგ/კგ) დოზის გამოყენების შედეგად იზრდებოდა ღვიძილის საერთო ხანგრძლივობა ($p<0.01$; $p<0.05$, შესაბამისად) და მცირდებოდა ღრმა ნელი ძილის ხანგრძლივობა ($p<0.05$, $p<0.0005$, შესაბამისად), საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით. ოპიოიდური ანტაგონისტების ინექცია იწვევდა ვირთაგვების ლოკომოტორული აქტივობის დაქვეითებას ღია ველში ($F_{(2.25)}=7.370$, $p<0.005$), ასევე მცირდებოდა ცენტრში შესვლის სიხშირეც ($F_{(2.25)}=10.020$, $p<0.001$). მორფინის მოქმედებით აღნიშნული პარამეტრები დოზა-დამოკიდებულად, მაგრამ არასარწმუნოდ იზრდებოდა. აქტიური განრიდების გამომუშავება ირღვეოდა ($F_{(2.43)}=3.090$, $p<0.05$), როგორც ნალოქსონის ($p<0.01$), ასევე მორფინის ($p<0.05$) პრესეანსური ინექციის ფონზე. ოპიოიდური ანტაგონისტების პოსტსეანსური ინექცია აუმჯობესებდა აქტიური განრიდების რეაქციის შენახვას. ნალოქსონის ინექცია იწვევდა პასიური განრიდების რეაქციის შენახვის გადვილებას ($p<0.05$).

დასკვნები: ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის ინაქტივაცია, შესაძლოა ხელს უწყობს ძღც-ის მარეგულირებელი თავის ტვინის სტრუქტურების გააქტივებას, ამ სტრუქტურებში ლოკალიზებული ოპიოიდური რეცეპტორების ბლოკირების გზით. რაც შეეხება ოპიოიდური ანტაგონისტების მოქმედების ეფექტებს ვირთაგვების ქცევაზე ღია ველში, ნაწილობრივ განპირობებული უნდა იყოს ამ ნივთიერებების სედაციური მოქმედებით. მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის გაადვილება ოპიოიდური ანტაგონისტების ადმინისტრაციის ფონზე შესაძლოა მათი ძილის ხელშემწყობი ზემოქმედებით იყოს გამოწვეული.

ძირითადი საძიებო სიტყვები: ოპიოიდები; ნალტრექსონი; ნალოქსონი; მორფინი; ძილ-ღვიძილის ციკლი; სტრესი; მოტივაციურ-ემოციური ქცევა; დასწავლა და მეხსიერება.

Abstract

The role of opioid system in the brain integrative activity

Introduction: Opioid receptors are widely distributed in the brain structures involved in numerous forms of brain integrative activity, including sleep-wakefulness cycle (SWC), motivational-emotional behavior, memory processing, etc. It is suggested, that endogenous opioid peptides have modulatory influence on brain integrative activity. Opiates are the widely prescribed drugs for pain management. In addition, endogenous opioid peptides are involved in mediating stress responses. However, data on the functional relation between opioid system and different forms of behavior are controversial. The present study was aimed to study the effect of opioid agonist and antagonists on the SWC structure, motivational-emotional behavior and memory processing in the rats.

Methods: The inbred white adult rats were surgically implanted with EEG/EMG electrodes under the chloralhydrate anaesthesia. Following post-surgery recovery, 24-hours SWCs were polygraphically recorded. Motivational-emotional behavior of the experimental animals was studied using Open Field. Learning and memory processes were investigated using Active and Passive Avoidance Tests. Different groups of rats (n=226) were treated (i.p.) with Placebo, Naltrexone (3mg/kg), Naloxone (2.5mg/kg) or Morphine (2, 3 and 3.5mg/kg), and examined for the effect of the treatment on the SWC structure, motivational-emotional behavior and memory processing. Data were statistically processed with SPSS16 program (ANOVA and Student's t-test as appropriate).

Results: Injection of Naltrexone and Naloxone resulted in significant increases ($p<0.05$ and $p<0.0001$, respectively) of deep slow-wave sleep (DSWS) total duration. Following Morphine (2 and 3 mg/kg) administration, wakefulness increased ($p<0.01$; $p<0.05$, respectively), whereas DSWS decreased ($p<0.05$; $p<0.0005$, respectively) compared to the control condition. Opioid antagonists' administration led to decreases in locomotor activity ($F_{(2.25)}=7.370$, $p<0.005$) and in the number of entrances into the open field center ($F_{(2.25)}=10.020$, $p<0.001$), while Morphine injection resulted in dose-dependent, but not

significant increases in those parameters. The active avoidance acquisition was impaired ($F_{(2.43)}$=3.090, $p<0.05$) after pre-training administration of Naloxone ($p<0.01$) and of Morphine ($p<0.05$). The post-training injection of opioid antagonists facilitated ($F_{(2.46)}$=4.503, $p<0.01$) the retention of active avoidance reaction. Naloxone administration was followed by the improvement of passive avoidance reaction retention ($p<0.05$).

Conclusion: Inactivation of endogenous opioid system may promote activation of brain structures that regulate slow-wave sleep, via blocking opioid receptors located in those structures. As regards to the effect of opioid antagonists on the behavior in open field, it might be partially determined by sedative effect of Naloxone and Naltrexone. It is suggested, that the facilitation of memory consolidation following opioid antagonists' administration is related to their sleep-promoting action.

key words: opioids; naltrexone; naloxone; morphine; sleep-wakefulness cycle; stress; motivational-emotional behavior; learning and memory.

სარჩევი

განაცხადი	i
აბსტრაქტი	iii
სარჩევი	vii
სურათების ჩამონათვალი	viii
აბრევიატურის ჩამონათვალი	xiii
შესავალი	1
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა	8
თავი 1. ოპიოიდური სისტემა და ოპიატები	8
თავი 2. ძილ-ღვიძილის ციკლის ნეირობიოლოგიური მექანიზმები	21
თავი 3. ოპიოიდური სისტემის როლი ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში	43
თავი 4. ოპიოდური სისტემის როლი მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაში	49
თავი 5. ოპიოიდური სისტემის როლი დასწავლასა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაში	51
მეთოდოლოგია	55
შედეგები	62
დისკუსია/ინტერპრეტაცია	105
დასკვნები და რეკომენდაციები	129
ბიბლიოგრაფია	131

სურათების ჩამონათვალი

სურ. 1. 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე: ა, ბ, გ და დ. 65

სურ. 2. 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე: ა, ბ, გ და დ. 66

სურ. 3. 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე: ა, ბ, გ და დ. 67

სურ. 4. 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე: ა, ბ, გ და დ. 68

სურ. 5. 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ძღც-ს ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა და ბ. 69

სურ.6. 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა ძღც-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა და ბ. 69

სურ. 7. 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ძღც-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა და ბ. 70

სურ. 8. 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ძღც-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა და ბ. 70

სურ. 9. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 71

სურ. 10. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 72

სურ. 11. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ზნძ-იდან. 72

სურ. 12. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ზნძ-იდან. 73

სურ. 13. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნძ-დან. 73

სურ. 14. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნძ-დან. 74

სურ. 15. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 75

სურ. 16. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტობურ პერიოდზე ზნძ-დან. 75

სურ. 17. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნძ-დან. 76

სურ.18. 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. 76

სურ.19. 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. 77

სურ. 20. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. 77

სურ. 21. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ).

78

სურ. 22. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლო-
ბაში (ბ) 79

სურ. 23. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). 79

სურ.24. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ).

80

სურ. 25. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის

განმავლობაში (ბ). 81

სურ. 26. მორფინის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. 81

სურ. 27. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ).

82

სურ. 28. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ) 83

სურ. 29. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). 83

სურ. 30. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ).

84

სურ. 31. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). 85

სურ. 32. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). 85

სურ. 33. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 86

სურ. 34. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 86

სურ. 35. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. 87

სურ. 36. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ისა (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 88

სურ. 37. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ისა (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 88

სურ. 38. მორფინის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 89

სურ. 39. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 90

სურ. 40. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 90

სურ. 41. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 91

სურ. 42. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში 92

სურ. 43. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 92

სურ. 44. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. 93

სურ. 45. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ჰორიზონტალურ აქტივობაზე ღია ველში. 94

სურ. 46. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების თავის აწევის სიხშირეზე ღია ველში. 95

სურ. 47. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ვერტიკალურ აქტივობაზე ღია ველში. 96

სურ. 48. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვებში გრუმინგის სიხშირეზე ღია ველში. 97

სურ. 49. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ცენტრში შესვლის სიხშირეზე ღია ველში. 98

სურ. 50. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვებში ბოლუსების რაოდენობაზე ღია ველში. 99

სურ. 51. ნალოქსონისა და მორფინისა პრესეანსური ინექციის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებასა (ა) და შენახვაზე (დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ) (ბ). 100

სურ. 52. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის ინექციის გავლენა ვირთაგვებში ბოლუსების რაოდენობაზე აქტიური განრიდების გამომუშავების დღეს. 101

სურ. 53. ა - აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავება ვირთაგვების სამ ექსპერიმენტულ ჯგუფში. ბ - ოპიოიდური ანტაგონისტების პოსტსეანსური ინექციის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის შენახვაზე (დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ).

102

სურ. 54. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციაზე. 103

სურ. 55. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დამახსოვრებაზე. 104

სურ. 56. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ერთჯერადი ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დამახსოვრებაზე დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ. 104

აბრევიატურის ჩამონათვალი

ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა

ძღც - ძილ-ღვიძილის ციკლი

პძ - პარადოქსული ძილი

ზნძ - ზერელე ნელი ძილი

ღნძ - ღრმა ნელი ძილი

აკტჰ - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა

i.p. – ინტრაპერიტონეალური

i.c.v. - ინტრაცერებროვენტრიკულური

s.c. - კანქვეშ

მმჰ - მელნოციტ მასტიმულირებელი ჰორმონი

გაემ - გამაამინოერბოს მჟავა

cFos - ადრეული მოქმედების გენი

cDNA - კომპლემენტარული დნმ

სპზ - სუბპარავენტრიკულური ზონა

ვტმ - ვენტრალური ტეგმენტუმის მიდამო

ვლპბ - ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვი

შესავალი

ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მოქმედებისადმი ინტერესი ნეირომეცნიერების ყველა დარგში აღინიშნება. პრეკლინიკური კვლევები ტარდება ოპიოიდების მოქმედებაზე, დაწყებული მოლეკულური კვლევებიდან ცხოველების ქცევის ჩათვლით. ამ კვლევების უმთავრესი მიზანია ენდოგენური ოპიოიდური ნეიროპეპტიდების როლის განსაზღვრა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს). ენდოგენური ოპიოდური პეპტიდები მოქმედებს, როგორც ნეირომოდულატორები, რომლებიც ცვლის სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერის მოქმედებას ცნს-ში. ამ მოდულაციური მოქმედების შედეგად ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს ანალგეზიის გამოწვევის გარდა გავლენა უნდა ჰქონდეს თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაზე, კერძოდ ძილ-ღვიძილის ციკლზე, მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე, დასწავლასა და მეხსიერების პროცესებზე, ეპილეპტოგენეზსა და კრუნჩხვით პათოლოგიაზე, სტრესზე, პოსტტრავმული სტრესით გამოწვეულ დარღვევებზე, ერაუზალზე, დეპრესიაზე და ა.შ.

დღეისათვის დიდი ყურადღება ექცევა ტკივილის მექანიზმებისა და მისი შემსუბუქების ახალი და ადექვატური მკურნალობის სტრატეგიის ძიებას. აშშ კონგრესის მიერ 2001-2010 წლები ტკივილის კვლევისა და კონტროლის დეკადად გამოცხადდა (Public Law 106-386-OCT); კანონის გამოცემა განაპირობა კლინიკური თვალსაზრისით ტკივილის მნიშვნელობის შესახებ მონაცემების სიმრავლემ და ტკივილის არაადექვატურად მართვამ. ასე მაგალითად, აშშ-ში წელიწადში 15-დან 20 მილიონამდე ქირურგიული ოპერაცია ტარდება და მწვავე ტკივილის ადექვატური შემსუბუქება ამ პაციენტების მხოლოდ 25%-ში ხერხდება (Lydic and Baghdoyan, 2005). აღსანიშნავია, რომ ქრონიკული ტკივილის მქონე 50 მილიონზე მეტი ამერიკელიდან მხოლოდ 40% ახერხებს ტკივილის ადექვატურ შემსუბუქებას. 2001 წელს ჯანდაცვის ორგანიზაციის აკრედიტაციის გაერთიანებულმა კომისიამ (JCAHO) ჯანდაცვის ორგანიზაციებს აკრედიტაციისათვის მანდატები გადასცა, რათა მიიღონ JCAHO-ს "ტკივილის შეფასებისა და მართვის სტანდარტები" (Phillips, 2001). ამ სტანდარტის მიღება მოიცავს ტკივილის მკურნალობის სქემების ეფექტურობის დადასტურებას,

პაციენტებისა და მათი ოჯახების, აგრეთვე ჯანდაცვის მუშაკების ინფორმირებას ტკივილის შესახებ (Tormoehlen et al., 2011). ძილსა და ოპიატებს შორის ინვერსიული კავშირიდან გამომდინარე, ზემოაღნიშნული სტანდარტი უნდა ითვალისწინებდეს ოპიატების არასასურველ გვერდით ეფექტებსაც. მაგალითად, ბოლო დროს აშშ-ში აფთიაქების ქსელიდან ფართოდ მოხმარებადი არაოპიატური ანალგეტიკების (ციკლოოქსიგენაზა-2 ინჰიბიტორები) ამოღებამ შესაძლოა გაზარდოს ოპიატების გამოყენება ტკივილის სამართავად (Lydic and Baghdoyan, 2005). ტკივილის შესამსუბუქებლად ძირითადად ოპიატების გამოყენებამ კი შესაძალოა გაზარდოს მათი არასასურველი გვერდითი ეფექტების გამოვლენის რისკი თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაზე.

მორფინი და მისი მსგავსი ოპიატები, რომლებიც თავიანთ ეფექტებს μ-ოპიოდური რეცეპტორების საშუალებით ახორციელებს, ყველაზე ეფექტური და ფართოდ გამოყენებული ტკივილის სამკურნალო საშუალებაა. ამასთან, როგორც აღვნიშნეთ, ოპიატებს გააჩნია უამრავი გვერდითი ეფექტი ძილის დარღვევების ჩათვლით (Kay et al., 1979; Kay et al., 1975), რასაც შესაძლოა მნიშვნელოვანი კლინიკური ღირებულება ჰქონდეს. თავისთავად ტკივილიც ახდენს მნიშვნელოვან ზეგავლენას ძილზე (Witting et al., 1982; Pilowsky et al., 1985; Miaskowski and Lee, 1999; Raymond et al., 2004); იმავდროულად, ოპიატების ძილის სტრუქტურის შემცვლელ თვისებებს შესაძლოა დამატებითი წვლილი შეაქვს დაღლილობის შესახებ იმ პაციენტების ჩივილებში, რომლებიც გადიან ოპიატებით ქრონიკულ თერაპიას. გარდა ამისა, ცხოველებსა და ადამიანებზე ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ექსპერიმენტულად გამოწვეული ძილის დარღვევა იწვევს მტკივნეული გაღიზიანებისადმი ზღურბლის დაბლა დაწევას (Moldofsky and Scarisbrick, 1976; Onen et al., 2000; Onen et al., 2001; Kundermann et al., 2004). აქედან გამომდინარე, ოპიატების ზეგავლენას ძილზე შესაძლოა მნიშვნელოვნი როლი ჰქონდეს ტკივილის პროცესებისათვის.

ამგვარად, მიუხედავად იმისა, რომ ოპიატები ტკივილის შემსუბუქებას განაპირობებს, სავარაუდოა, რომ ძილის არქიტექტურის შემცვლელი თვისებების გამო, ოპიატებმა პარადოქსულად გამოიწვიონ მტკივნეულ სტიმულებზე ზღურბლის დაბლა დაწევა. ამას შედეგად უნდა მოჰყვეს ჩაკეტილი ჯაჭვი, რომლითაც ტკივილის

შემსუბუქების მიზნით სულ უფრო და უფრო მაღალი დოზებით ოპიატების გამოყენება ხდება საჭირო.

მწირია მონაცემები ოპიატური ანტაგონისტების გავლენაზე ძილ-ღვიძილის ციკლის არქიტექტურაზე. მაგალითად, მაღალი დოზებით ნალოქსონი (8 მგ ან უფრო მაღალი დოზით) ადამიანებში იწვევს პარადოქსულ ოპიატ-აგონისტურ მოქმედებას, გამოვლენილს პარადოქსული ძილის ლატენტობის პროლონგირებაში, რაც ნანახია ოპიატების შეყვანის დროსაც (Sitaram and Gillin, 1982). ავტორები ვარაუდობენ, რომ ენდორფინები გამოთავისუფლდება ნელტალღოვანი ძილის დროს და განაპირობებს ლურჯი ლაქის ნორადრენერგული უჯრედების განმუხტვის დათრგუნვას და ამგვარად მთელი რიგი პროცესების ჯაჭვის დაწყებას, რასაც შედეგად მოჰყვება პარადოქსული ძილის ჩართვა ჰობსონისა და მაკარლის (Hobson and McCarley, 1975) მოდელის მიხედვით. ზოგიერთი მონაცემით, ჯანმრთელ ცდის პირებში ნალოქსონის ინფუზიისას აღინიშნება პარადოქსული ძილის პროცენტული ხანგრძლივობისა და სიხშირის რედუქცია, პარადოქსული ძილის ლატენტობის გაზრდის ფონზე (Cianchetti et al., 1984).

ძილის ხარისხი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული წინამორბედ ღვიძილზე, რაც განსხვავებულ პატერნს ანიჭებს ძილის არქიტექტურას. მაგალითად, იმობილიზაციური სტრესი იწვევს, როგორც ნელ-ტალღოვანი, ასევე პარადოქსული ძილის მატებას (Vazquez-Palacios et al., 2004). ამავეე ავტორების მიერ ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლევაში 1.5 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექცია განაპირობებს იმობილიზაციური სტრესით ძილზე გამოწვეული ზემოთ აღნიშნული ეფექტების ბლოკირებას. თუმცა, ამავე შრომაში ისინი აღნიშნავენ, რომ ნალტრექსონის ინექცია ცხოველებში, რომლებმაც არ განიცადეს იმობილიზაციური სტრესი, არ ცვლის ძილის არქიტექტურას და მათ მიერ შესწავლილ პარამეტრებს.

ბოლო დროის ლიტერატურულ მონაცემებში ვარაუდობენ, რომ არასელექციური ოპიოიდური ანტაგონისტის, ნალტრექსონის დაბალი დოზებით გამოყენება სხვადასხვა ფორმის სიმსივნეებისა და ავტოიმუნური დაავადებების (რომლებსაც ძილის მნიშვნელოვანი დარღვევები ახლავს) პრევენციის/მკურნალობის შესაძლო გზაა (Brown and Panksepp, 2009).

სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების ასეთმა არაერთგავაროვნებამ განაპირობა ჩვენი დაინტერესება ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების როლით ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში.

ჩვენი ჰიპოთეზის თანახმად, რადგანაც ოპიატური აგონისტების შეყვანა განაპირობებს ძილის ტოტალურ დეპრივაციას და ამავე დროს, ოპიატურ ანტაგონისტებს გააჩნია ოპიოიდურ რეცეპტორებზე მაბლოკირებელი მოქმედება, მათი ინექციით უნდა მოხდეს, როგორც ოპიატების, ასევე ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მოქმედებით გამოწვეული ეფექტების რევერსირება და შედეგად ძილის განვითარებისათვის ხელშეწყობა.

ვარაუდობენ, რომ ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს ერთ-ერთი მთავარი როლი აკისრია სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში (Torda, 1978). ამ მოსაზრებას ადასტურებს ის გარემოება, რომ თავის ტვინის ოპიოიდური პეპტიდები გამოთავისუფლდება ისეთი სტრესული სიტუაციების დროს, რომელთა რიცხვში შედის არამტკივნეული ფიზიკური სტიმულაცია, მაგალითად, ახალი გარემოს ზემოქმედება (Katz and Gelbart, 1978; Rodgers and Deacon, 1979; Green et al., 1979; Ide et al., 2010 Kung et al., 2010; Bodnar, 2011).

სტრესულ სიტუაციებში ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს თავის ტვინში სხვადასხვა ნეიროანატომიური გზის ურთიერთქმედება. სტრესზე საპასუხოდ სპეციფიკური ნიეროტრანსმიტერული სისტემები იწვევს იმუნურ, ენდოკრინულ, მეტაბოლურ, ფიზიოლოგიურ და ქცევით ცვლილებებს. როდესაც ორგანიზმი განიცდის სტრესულ ზემოქმედებას ხდება ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების (უმთავრესად ენდორფინებისა და ენკეფალინების), კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ფაქტორისა და კატექოლამინების გამოთავისუფლება, რომლებიც მოქმედებს ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურაზე (Valentino and Van Bockstaele, 2008). არსებობს სარწმუნო მონაცემები, რომ ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს გააჩნია ორგანიზმის დამცავი მოქმედება სტრესზე პასუხების შესუსტებასა და დასრულებაში (Sher, 1998). მაშასადამე, ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები უნდა წარმოადგენდნენ ერთ-ერთ ძირითად მოდულატორულ სისტემას ორგანიზმის სტრესისადმი ადაპტაციაში. აუცილებელია ოპიოიდური სისტემისა და სტრესზე

პასუხების მარეგულირებელი მექანიზმების ყოველმხრივ შესწავლა იმისათვის, რომ უკეთ გავიგოთ, როგორც მწვავე სტრესის ხანმოკლედ დაძლევაზე, ასევე ქრონიკული სტრესის პირობებში გრძელვადიან ადაპტაციასა და აღდგენაზე პასუხისმგებელი მექანიზმები.

ახალ გარემოში მოხვედრისას ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაში ენდოგენური ოპიოდური პეპტიდების მონაწილეობა არ არის ბოლომდე დადგენილი. ნაჩვენებია, რომ ნალოქსონი (ოპიატური ანტაგონისტი) ახალ გარემოში მოხვედრისას ამცირებს თაგვების მოტორულ და კვლევით აქტივობას (Hughes, 1975; Bhargava, 1978; Katz and Gelbart, 1978; Bodnar, 2011). ზოგიერთმა მკლევარმა ვერ ნახა ცვლილებები ლოკომოტორულ აქტივობაში ნალოქსონის მწვავედ მაღალი დოზებით (2.5-10 მგ/კგ) გამოყენებისას (Amir et al., 1979), მაშინ როდესაც მკვლევრების სხვა ჯგუფმა აჩვენა ლოკომოტორული აქტივობის შემცირება ღია ველში ზოგიერთი დოზის გამოყენებისას, მაგრამ არა 2 მგ/კგ-ით მოქმედებისას (Green et al., 1979). კატცმა და გელბარტმა მიიღეს ღია ველში ნალოქსონის მოქმედებით თაგვების კვლევითი აქტივობის დოზა-დამოკიდებული შემცირება 2-8 მგ/კგ დოზების გამოყენებისას (Katz and Gelbart, 1978). ბოლო ორი შედეგი გარკვეულ წინააღმდეგობაშია მონაცემებთან (Rodgers and Deacon, 1979), რომელთა თანახმად, ნალოქსონი (0.5-1.0 მგ/კგ) იწვევდა ვირთაგვის ლოკომოტორული აქტივობის დოზა-დამოკიდებულ შემცირებას ღია ველში, ხოლო 4 მგ/კგ ისევე ეფექტური იყო, როგორც ყველაზე დაბალი დოზა, მაშინ, როდესაც 2 მგ/კგ ეფექტს არ იწვევდა. დოზა-პასუხის ასეთი ერთგვარად უჩვეულო დამოკიდებულების არსი არ არის ნათელი. ზემოაღნიშნული ურთიერთსაპირისპირო მონაცემებიდან გამომდინარე, სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების როლის დასადგენად მიზანშეწონილია ჩატარდეს კვლევები ოპიატური ანტაგონისტების ნალოქსონისა და ნალტრექსონის, და აგონისტის - მორფინის გამოყენებით. მიღებული შედეგების ანალიზი საშუალებას მოგვცემს შევაფასოთ ახალ გარემოში მოხვედრისას ემოციური კომპონენტისათვის ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მნიშვნელობა, რაც ინდივიდს პოტენციური საფრთხის პირობებში საბოლოოდ ამზადებს ერთის მხრივ, თავდაცვითი რეაქციისათვის, და მეორეს მხრივ, ახალი გარემო პირობებისადმი ადაპტაციისათვის.

წლების განმავლობაში დაგროვდა მონაცემები, რომლებიც ადასტურებს მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში სხვადასხვა ჰორმონული და ნეიროტრანსმიტერული სისტემის მონაწილეობას. გამოიყენება მთელი რიგი ექსპერიმენტული პარადიგმებისა ამ სისტემების მეხსიერებასთან დაკავშირებულ კომპლექსურ პროცესებში მონაწილეობის შესასწავლად. სხვადასხვა ნივთიერების, მათ შორის ოპიოიდური სისტემის აგონისტებისა და ანტაგონისტების ექსპერიმენტში გამოყენება მეხსიერების პროცესებში ჩართული ნერვული და ნეიროტრანსმიტერული მექანიზმების ფუნქციონირების გარკვევისა და შეფასების საშუალებას იძლევა (Squire and Davis, 1981; Castellano et al., 1996; Zhu et al., 2011).

ნაჩვენებია, რომ μ-, და δ- ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების ინექცია იწვევს რეტროგრადულ ამნეზიას (Itoh et al., 1994; Ukai et al., 1997). კლინიკური მონაცემების თანახმად, სელექციური ცვლილებები აღინიშნება დარღვეული მეხსიერების მქონე ალცჰეიმერით დაავადებული პაციენტების თავის ტვინის ლიმბური სისტემის გარკვეული სტრუქტურების μ-, δ- და κ- ოპიოიდურ რეცეპტორულ უბნებში (Hiller et al., 1987). მაშინ, როდესაც ოპიოიდური რეცეპტორების არასელექციური ანტაგონისტების (ნალოქსონი და ნალტრექსონი) პოსტსეანსური შეყვანა იწვევს ენდოგენური (β-ენდორფინი) და ეგზოგენური (მორფინი) ოპიოდებით გამოწვეული რეტროგრადული ამნეზიის ბლოკირებას (Izquierdo, 1979; Izquierdo, 1980a; Castellano and Pavone, 1985; Introini and Baratti, 1984; Schulteis et al., 1988; Castellano et al., 1996). გარდა ამისა, ნაჩვენებია ოპიოიდური პეპტიდებისა და ოპიატების ურთიერთქმედება მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციასთან დაკავშირებულ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერულ სისტემასთან (Martinez and Rigter, 1982a). მრავალ შრომაში აღწერილია ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მონაწილეობა ემოციებში, ერაუზალში, დასწავლასა და მეხსიერებაში. ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მესენჯერული-რნმ დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი ლიმბურ სისტემაში, რომელიც ცენტრალურ როლს ასრულებს ემოციებისა და მეხსიერების პროცესების რეგულაციაში (Hurd, 1996). მაქგაუ და თანამშრ. (McGaugh et al., 1996; Malin and McGaugh, 2006) მიუთითებენ ამიგდალას მნიშვნელოვან როლზე დასწავლილი ინფორმაციის შენახვაში, რაზეც გავლენა აქვს β-ადრენერგულ სისტემას.

თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების როლის შესასწავლად მიზანშეწონილია ცხოველური მოდელების გამოყენება. ამ მიმართულებით კვლევის განსახორციელებლად ოპიოიდური რეცეპტორების სტიმულაცია (ოპიატური აგონისტებით) და ბლოკირება (ოპიატური ანტაგონისტებით) ადამიანებზე არამიზანშეწონილია ეთიკური თვალსაზრისით, დამოკიდებულებისა და აღკვეთის სინდრომის განვითარების რისკის გამო. მიჩვევის პოტენციის მქონე წამლების შესასწავლად ფართოდ გამოიყენება და ვალიდურად ითვლება მღრღნელების ცხოველური მოდელი. ასეთი კვლევებით შესაძლებელია ოპიატების (აგონისტების, ანტაგონისტების) და ოპიოიდების ზეგავლენის დადგენა ვირთაგვების ძილ-ღვიძილის ციკლის სტრუქტურაზე, მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე, დასწავლასა და მეხსიერებაზე. გარდა ამისა, ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტები საშუალებას მოგვცემს კლინიკაში ტკივილის მკურნალობისას დაისახოს ოპიატების გამოყენების ახალი სრტატეგიები. აგრეთვე სხვადასხვა ფორმის ემოციური და კოგნიტური (დასწავლისა და მეხსიერების) დარღვევების მკურნალობისას, გათვალიწინებულ უნდა იქნას ენდოგენური ოპიოდური პეპტიდების მონაწილეობა ამ დარღვევების პათოგენეზში.

სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

თავი 1. ოპიოიდური სისტემა და ოპიატები

ოპიოიდური რეცეპტორებისა და ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების აღმოჩენა 1970-იან წლებში დიდი გარდატეხა იყო ნეირომეცნიერების ისტორიაში. ამის შემდეგ ინტენსიური კვლევები დაიწყო ოპიოიდური რეცეპტორებისა და პეპტიდების ლოკალიზაციის, სტრუქტურისა და მათი ფუნქციური მნიშვნელობის დასადგენად.

ოპიატებით კაცობრიობა ჯერ კიდევ ჩვენს წ.აღ.-მდე დაინტერესდა. ხაშხაშის ყაყაჩოს „opium poppy“ კულტივირება დაიწყეს მესოპოტამიაში ჩვ.წ.აღ-მდე 3400 წლის წინ. შუმერები მას “ბედნიერების მცენარეს” (“joy plant”) უწოდებდნენ. შუმერებისგან ამ მცენარის ეიფორიის გამომწვევი თვისებები შეიტყვეს ასირიელებმა და ხაშხაშის ყაყაჩოს შეგროვების ხელოვნება ბაბილონელებს გადასცეს, რომლებმაც თავის მხრივ თავიანთი ცოდნა ეგვიპტელებს გაუზიარეს. ეგვიპტელებმა დაიწყეს opium thebaicum-ის კულტივირება მათ დედაქლაქ თებეში ცნობილ ყაყაჩოს ველებზე. ოპიუმით ვაჭრობა გაძლიერდა თუტმოს IV-ის, ეხენატონისა და ტუტანხამონის ხელისუფლებაში მოსვლის შემდეგ. ვაჭრობის ქსელი მოიცავდა ფინიკიასა და მინოსს, საიდანაც გაავრცელეს ეს მცენარე ხმელთაშუა ზღვიდან საბერძნეთში, კართაგენსა და ევროპაში. კუნძულ კვიპროსის მაცხოვრებელბმა შემთხვევით აღმოაჩინეს ამ მცენარის შესაგროვებელი დანების ვარგისიანობა ქირურგიაში. 460 წ. ჩვ.წ.აღ-მდე “მედიცინის მამამ” – ჰიპოკრატემ გააცნობიერა ოპიუმის ნარკოტიკული და სისხლდენის შემაჩერებელი თვისებები, ასევე, მისი ეფექტურობა შინაგანი დაავადებების, ქალთა დაავადებებისა და ეპიდემიების სამკურნალოდ.

ბოლო 75 წლის განმავლობაში აღინიშნება ოპიატური წამლების ნერვულ სისტემაზე მოქმედების შესაცნობად კვლევების ექსპანსია. მათი უმეტესობა ჩატარებულია ისეთი ახალი, ძლიერი ანალგეტიკების შესაქმნელად, რომლებსაც არ ექნებათ მორფინის მსგავსი გვერდითი ეფექტები, რაც წარმოადგენს ოპიოიდების კვლევის მთავარ ამოცანას. მოლეკულურ და უჯრედულ დონეზე ოპიოიდური რეცეპტორების ჯგუფები კლონირებული და დახასიათებულია, მათი

ოლიგომერიზაციის პოტენციალი განსაზღვრულია. აღმოჩენილია ენდოგენური ოპიოიდური აგონისტების დიდი ოჯახი, იდენტიფიცირებულია სხვადასხვა მეორადი მესენჯერი და გაიზარდა ჩვენი ცოდნა იმ ადაპტაციური ცვლილებების შესახებ, რომელთაც იწვევს ოპიატური წამლების ხანგრძლივი მოხმარება (ტოლერანტობა და ფიზიკური დამოკიდებულება). გარდა ამისა, გაღრმავდა ცოდნა იმ პროცესების შესახებ, რომლებითაც ოპიატები იწვევენ ეიფორიას, რაც ოპიატების ბოროტად მომხმარებლებში ამ წამლებისადმი ინტენსიურ ლტოლვას აღძრავს.

მიუხედავად იმისა, რომ „opium poppy“-ის ექსტრაქტის ტკივილის შემამსუბუქებელი და ეიფორიული თვისებები საუკუნეების მანძილზე იყო ცნობილი, მხოლოდ 20-ე საუკუნეში მოხდა მნიშვნელოვანი გაღრმავება ჩვენი ცოდნისა იმის შესახებ, თუ როგორ იწვევს მორფინი და მისი მსგავსი ოპიატები მძლავრ და სელექციურ ეფექტებს ორგანიზმზე. ოპიოიდების კველევის უმთავრესი ამოცანაა ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის ბიოლოგიური საფუძვლების შეცნობა, ახალი ანალგეტიკური წამლების შექმნა, რომლებიც მოკლებულნი იქნებიან მორფინის მსგავს არასასურველ გვერდით ეფექტებს და ოპიოიდების ბოროტად მომხმარებლების მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება.

წლების განმავლობაში დაგროვდა უამრავი მონაცემი, რომელთაგან უმნიშვნელოვანესია ენდოგენური ოპიოიდური ლიგანდების აღმოჩენა, სხვადასხვა ოპიოიდური რეცეპტორის კლონირება და იმ მექანიზმების დადგენა, თუ როგორ იწვევს ოპიოიდები ანალგეზიასა და ეიფორიას. ამ მცდელობების შედეგად მნიშვნელოვანი ნაბიჯები გადაიდგა ოპიოიდური სისტემის ყოველმხრივ შეცნობის საქმეში, მაგრამ ჯერ კიდევ პასუხგაუცემელი რჩება მთელი რიგი მნიშვნელოვანი საკითხებისა.

საკითხი იმის შესახებ, რომ მორფინი და მისი მსგავსი ოპიოიდები განაპიროებებენ ანალგეზიას სპეციფიკურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების შედეგად წამოიჭრა 1950 წელს. ნაჩვენებია, რომ კოდეინის N-allyl-დერივატი ახდენს მორფინის რესპირატორულ-დეპრესანტული მოქმედების ანტაგონიზირებას. ამ აღმოჩენის მნიშვნელობა სრულად იქნა შეფასებული მხოლოდ მას შემდეგ, რაც მორფინის ჰომოლოგიური დერივატით (ნალორფინით) მოხდა მორფინის

ანალგეზიური ეფექტის ანტაგონიზირება ადამიანებში. ამან განაპირობა ბოლო დროს μ-ოპიოიდურ-რეცეპტორ-ნოკაუტირებული ხაზის თაგვების გამოყვანა, რითაც საბოლოოდ დადასტურდა, რომ მორფინით გამოწვეული ანალგეზია, დაჯილდოვება და ფიზიკური დამოკიდებულება μ-რეცეპტორების აქტივაციით არის განპირობებული.

1960 და 1970 წლებში მარტინმა და თანამშრ. (Martin, 1979) სხვადასხვა ტიპის ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობა ივარაუდეს, რადგანაც მათ მიერ გამოყენებული რიგი ოპიოიდებისა *in vivo* ამჟღავნებდა განსხვავებულ ფარმაკოლოგიურ პროფილებს. მათი ვარაუდით, ოპიოიდები ააქტივებენ სამ სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორს, რომლებსაც ეწოდათ μ, κ და σ რომელთა აგონისტებს შესაბამისად მორფინი, კეტოციკლაზოცინი და N-ალილნორმეტაზოცინი (SKF 10047) წარმოადგენენ.

δ-ოპიოიდური რეცეპტორების იდენტიფიცირებას მოჰყვა ოპიოიდური რეცეპტორების პირველი ენდოგენური ლიგანდების Met- და Leu-ენკეფალინების აღმოჩენა (Hughes et al., 1975), როდესაც ნაჩვენები იქნა, რომ აგონისტური აქტივობის პატერნი in vitro განსხვავდებოდა მათი პროტოტიპული ოპიოიდური ლიგანდის აქტივობისაგან (Lord et al., 1977). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ არასელექციური ოპიოიდური ანტაგონისტი, ნალოქსონი ნაკლებად ეფექტური იყო ენკეფალინით გამოწვეული თაგვის სათესლის გამომტანი სადინარის (vas deferens) ნერვის გაღიზიანების საპასუხო შეკუმშვის ინჰიბიციის ბლოკირებისას, ნორმორფინის ანტაგონიზმთან შედარებით.

1990 წელს, მოხდა μ-, δ და κ -რეცეპტორების მაკოდირებელი გენების კლონირება (MOR-1, DOR-1, KOR-1) და აღმოჩნდა, რომ კლონირებულ რეცეპტორებს ახასიათებდა G-ცილა შეუღლებული რეცეპტორების ტოპოლოგიური მახასიათებლები. მოგვიანებით, იდენტიფიცირებულ იქნა "ორფანული" ("orphan") რეცეპტორების მაკოდირებელი კომპლემენტარული-დნმ (cDNA). ამ რეცეპტორებს კლასიკური ოპიოიდურ რეცეპტორების მიმართ მაღალი ხარისხის ჰომოლოგია ახასიათებდათ (>60 %) (Henderson and McKnight, 1997). ამ რეცეპტორებს ეწოდა ოპიოიდური რეცეპტორის მსგავსი (ORL_1) და მათი სტრუქტურული ჰომოლოგიის

საფუძველზე გაერთიანებულ იქნა ოპიოიდური რეცეპტორების “ოჯახში”. უნდა აღინიშნოს, რომ ოპიოიდური რეცეპტორების მიმართ გამოყენებულმა ტერმინოლოგიამ ბოლო წლების განმავლობაში მრავალჯერ განიცადა რევიზია. ორიგინალურად ამ რეცეპტორებს აღმომჩენებმა სახელები ბერძნული ანბანის მიხედვით μ-, δ- და κ უწოდეს. ამის შემდგომ, IUPHAR-ის ნომენკლატურის კომიტეტის რჩევით მოხდა ცვლილება სახელებში OP_1(μ), OP_2(κ), OP_3(δ) და OP_4 (opioid receptor-like (ORL_1)). ამ ტერმინოლოგიის გამოყენება ხანმოკლე აღმოჩნდა და ნარკოტიკების კვლევის საერთაშორისო კონფერენციაზე მიღებულ იქნა MOR, DOR, KOR და NOR სახელები. სულ ახლახანს IUPHAR-ის ნომენკლატურულმა კომიტეტმა შეიმუშავა რეკომენდაცია MOP-, DOP-, KOP- და NOP- რეცეპტორების სახელწოდებების გამოყენების შესახებ.

ფარმაკოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოთქმულია ვარაუდი ახალი, მაგრამ ჯერ ბოლომდე შეუსწავლელი ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობის შესახებ, მათ რიცხვშია: ε-, ι-, λ- და ζ-რეცეპტორები. ბოლო დროს მათ შესწავლას დიდი ყურადღება არ დათმობია.

σ-რეცეპტორებს აღარ მიაკუთვნებენ ოპიოიდურ რეცეპტორებს, რადგანაც ისინი არ ამჟღავნებს, არც ოპიოიდური რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელ სტერეოსპეციფიკურობას და არც ოპიოიდური ანტაგონისტებით ბლოკირებას. ტერმინი “σ-რეცეპტორი” მაინც რჩება გამოყენებაში, თუმცა ის აღნიშნავს იონოტროპული NMDA-გლუტამატური რეცეპტორის კომპლექსში ფენციკლიდინის (PCP) დაკავშირების უბანს.

1970 წლის დასაწყისში გაჩნდა მოსაზრება, რომ ოპიოიდური რეცეპტორების ფუნქცია ტვინში არის არა ოპიუმის ალკალოიდების ან მისი ჯგუფის ნივთიერებების ფარმაკოლოგიური ეფექტების განპირობება, არამედ უნდა არსებობდეს ენდოგენური აგონისტები, რომლებიც ასრულებენ ფიზიოლოგიურ ფუნქციებს. ამ კონცეფციის ავტორების ჰანს კოსტერლიცისა და ჯონ ჰუჯის წარმატება ენდოგენური ოპიოიდების იდენტიფიცირებაში განაპირობა ტვინის ექსტრაქტებში მორფინის მსგავსი აქტივობის აღმოჩენამ ფუნქციური ბიოესეს (functional bioassay) გამოყენებისას და იმან, რომ მათ წინასწარ არ გააჩნდათ წარმოდგენა ენდოგენური

ლიგანდის შესაძლო სტრუქტურაზე. მათი ვარაუდით, ისინი უნდა ყოფილიყო მორფინის მსგავსი მცირე ზომის ლაბილური ბუნების ნეიროტრანსმიტერული ან ნეირომოდულატორული მოლეკულები (Kosterlitz, 1979). დაახლოებით ორი წელი დასჭირდა ღორის ტვინიდან საჭირო რაოდენობით მასალის იზოლაციას, რის შედეგადაც მოხდა ორი ერთმანეთთან დაკავშირებული ენდოგენური ოპიოიდის იდენტიფიკაცია. ერთ-ერთი მათგანია პენტაპეპტიდი ენკეფალინი (Huges et al., 1975), ეს სახელწოდება მომდინარეობს ბერძნული სიტყვიდან *en kephalos,* რაც ნიშნავს "*თავში*". ენკეფალინების აღმოჩენიდან მალევე იქნა ნაჩვენები, რომ ჰიპოფიზის ჰორმონის β-ლიპოტროპინის (61-91) ფრაგმენტი შეიცავდა [Met]-ენკეფალინის თანმიმდევრობას მის ამინობოლოზე, შემდგომში ნაჩვენებ იქნა, რომ ეს 31 ამინომჟავიანი ("C-ფრაგმენტი") მოლეკულა არის პოტენციური ოპიოიდური აგონისტი და ეწოდა β-ენდორფინი. თავიდან ივარაუდეს, რომ β-ენდორფინი იყო [Met]-ენკეფალინის პრეკურსორი. მათ სტრუქტურაში მნიშვნელოვანი განსხვავების გამო გაჩნდა მოსაზრება პრეკურსორ-პროდუქტის ურთიერთკავშირის შესახებ, და აღინიშნა, რომ β- ენდორფინი თავისთავად წარმოადგენს მნიშვნელოვან ოპიოიდურ პროდუქტს(Hughes, 1975).

ენკეფალინების აღმოჩენიდან ხუთი წლის განმავლობაში იყო აღმოჩენილი ოპიოიდური პეპტიდების სამი ოჯახი, სხვადასხვა პრეკურსორიდან წარმოქმნილი: პრო-ენკეფალინიდან, პრო-ოპიომელანოკორტინიდან, პრო-დინორფინიდან და ყველა ოპიოიდური პეპტიდის დაშლის პროდუქტი შეიცავდა ან [Met]-ენკეფალინის ან [Leu]-ენკეფალინის თანმიმდევრობას პირველი ხუთი ამინომჟავის სახით. ეს პეპტიდები ამჟღავნებდნენ განსხვავებულ აფინიტეტს μ-, δ- და κ- რეცეპტორების მიმართ და გააჩნდათ უმნიშვნელო აფინიტეტი ORL_1-რეცეპტორების მიმართ, მაგრამ არც ერთი მათგანი არ უკავშირდებოდა მხოლოდ ერთ რომელიმე ტიპის ოპიოიდურ რეცეპტორს (Corbett et al., 1993; Henderson and McKnight, 1997).

პრო-ოპიომელანოკორტინი წარმოადგენს მრავალფუნქციურ პრეკურსორს, რომლიდანაც წარმოიქმნება: ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტჰ), α-, γ- და β-მელანოციტ მასტიმულირებელი ჰორმონი (მმჰ), მაგრამ როგორც ჩანს, მხოლოდ ერთი ოპიოიდური პეპტიდი - β-ენდორფინი, თუმცა მისი ფრაგმეტი, როგორიცაა β-ენდორფინი (1-27), ასევე შესაძლოა ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი იყოს. β-

ენდორფინი არის ტვინიდან და ჰიპოფიზიდან გამოთავისუფლებული ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მედიატორი, იგი თანაბარ აქტივობას ავლენს μ- და δ-რეცეპტორების მიმართ, და გაცილებით დაბალ აფინიტეტს ამჟღავნებს κ-რეცეპტორების მიმართ (Corbett et al., 1993).

პროენკეფალინი შედგება [Met]-ენკეფალინის ოთხი ასლისაგან, [Leu]-ენკეფალინის ერთი ასლისაგან და ოქტაპეპტიდების - [Met]-ენკეფალილ-Arg-Gly-Leu-სა და ჰეპტაპეპტიდ [Met]-ენკეფალილ-Arg-Phe-ის თითო-თითო ასლისაგან, რომლებიც ქმნიან პრეკურსორის C-დაბოლოებას. [Met]- და [Leu]-ენკეფალინებს გააჩნიათ მაღალი აფინიტეტი δ-რეცეპტორების მიმართ, მაგრამ C-ტერმინალის დამატება განაპირობებს δ-რეცეპტორებისადმი სწრაფვის დაკარგვას (Corbett et al., 1993). პროენკეფალინი ფართოდ არის წარმოდგენილი ნეირონულ და არანეირონულ საიტებში და მათი პროცესინგი მნიშვნელოვნად განსხვავდება სხვადასხვა ქსოვილში. გარდა ამისა, პროენკეფალინიდან წარმოიქმნება რიგი სხვა ოპიოიდური პეპტიდებისა. ეს ოპიოიდური პეპტიდები ჩართულია მთელი რიგი ბიოლოგიური ფუნქციების შესრულებაში ანალგეზიის ჩათვლით. გოლდსტეინმა და თანაავტორებმა 1979 წელს ივარაუდეს "დინორფინის" არსებობა, პოტენციური ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდისა, რომელსაც N-ტერმინალში გააჩნია [Leu]-ენკეფალინის თანმიმდევრობა. დინორფინ-A აღწერილ იქნა 1981 წელს როგორც სრული ჰეპტადეკაპეპტიდი (Goldstein et al., 1981). ამის შემდეგ მოხდა სხვა ენდოგენური [Leu]-ენკეფალინ-შემცველი პეპტიდების იზოლაცია; ეს პეპტიდები მიიღება საერთო პრეკურსორის პროდინორფინისაგან. პროდინორფინის ოპიოიდურ ფრაგმენტებს გააჩნიათ მაღალი აფინიტეტი κ-რეცეპტორების მიმართ, მაგრამ მნიშვნელოვან აფინიტეტს ავლენენ μ- და δ-რეცპტორების მიმართაც (Corbett et al., 1993).

ენკეფალინების იზოლაციისა და დახასიათებიდან 25 წლის შემდეგ მოხდა ორი C-ტერმინალ ამინირებული ტეტრაპეპტიდის, ენდომორფინ-1 და ენდომორფინ-2-ის ტვინიდან ექსტრაგირება (Zadina et al., 1997). მათ გააჩნია N-ტერმინალზე განთავსებული თიროზინი, მაგრამ სტრუქტურულად კავშირი არა აქვთ ენკეფალინებთან. მათ ახასიათებთ მაღალი აფინიტეტი და სელექციურობა μ-

რეცეპტორებისადმი. მაგრამ ჯერ-ჯერობით მათი პრეკურსორის იდენტიფიცირება არ მომხდარა და კამათი მიმდინარეობს მათი ენდოგენურობის შესახებ.

ენდოგენური ოპიოიდების შესახებ კონცეფციაში გამოთქმულია ვარაუდი ისეთი სუბსტანციის არსებობის შესახებ, რომელიც არ არის დაკავშირებული ალკალოიდ მორფინთან. მიუხედავად ამისა ნაჩვენებია, რომ თავად მორფინი წარმოდგენილია ორგანიზმის ქსოვილებსა და სითხეებში, თუმცა *papaver somniferum*-თან შედარებით გაცილებით დაბალი კონცენტრაციით. ადრეული მოსაზრება, რომ "ენდოგენური" მორფინი არის საკვების (dietary) წარმოშობის უარყოფილ იქნა მას შემდეგ, რაც აღმოჩენილ იქნა ძუძუმწოვრების ქსოვილებში ისეთი პრეკურსორები როგორიცაა თებაინი და კოდეინი. უფრო მეტად საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ადამიანის ნეირობლასტომის SH-SY5Y უჯრედებს გააჩნია უნარი მორფინის სინთეზისა ისეთივე სახის ბიოსინთეზით, როგორც *opium poppy*-ში. ენდოგენური მორფინის ფიზიოლოგიური როლი ჯერ კიდევ არ არის ნათელი, მაგრამ ის წარმოდგენილია ნეირონებში და ექვემდებარება Ca^{2+}-დამოკიდებულ გამონთავისუფლებას, რაც მიუთითებს მის ნეიროტრანსმიტერობასა ან ნეირომოდულატორობაზე.

ყველა ოპიოიდური რეცეპტორი წარმოადგენს G-ცილა შეუღლებულ რეცეპტორს და მათ უჯრედულ ეფექტორებს უკავშირდება პირდაპირ Gi/Go ცილების საშუალებით. ამის გამო, ოპიოიდებით გამოწვეული პასუხების უმეტესობა არის პირშუშხას ტოქსინისადმი (Pertussis toxin) სენსიტიური. ინტაქტურ ცხოველებში ყოველი რეცეპტორი განაპირობებს ქცევის სხვადასხვა ფორმას (მაგ. μ-ეიფორიას, κ-დისფორიას, μ-სუპრასპინალურ ანალგეზიას, ხოლო ORL_1-სუპრასპინალური ოპიოიდური ანალგეზიის ანტაგონიზმს), რაც განპირობებულია არა რეცეპტორის ტიპით, რომელიც განაპირობებს განსხვავებულ უჯრედულ პასუხებს, არამედ ამ ოპიოიდური რეცეპტორების ანატომიური დისტრიბუციით (Milligan and Kostenis, 2006).

ვირთაგვის თავისა და ზურგის ტვინზე ადრე ჩატარებული იონოფორეზული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ მორფინი ააგზნებს ან აკავებს ერთეულ ნეირონებს. ნეირონების აგზნებადობის მორფინით ინჰიბიცია ძირითადად

ვლინდება პლაზმური მემბრანის კალიუმის არხების აქტივაციით. ცნობილია, რომ ოპიოიდური რეცეპტორები ააქტივებენ კალიუმის სხვადასხვა არხს, მათ რიცხვშია G-ცილა გააქტივებადი შიგნითკენ მიმმართველი (G-protein-actiavted inwardly rectifying), კალციუმ-აქტივირებადი, შიგნითკენ მიმმართველი, დენდროტოქსინ-სენსიტიური და M-ტიპის არხები (Williams et al., 2001). ისევე როგორც ყველა Gi/Go-დამოკიდებული რეცეპტორების ოჯახის წევრი, ნაჩვენებია, რომ ყოველი ოპიოიდური რეცეპტორი მაღალ ზღურბლიანი პოტენციალ-გააქტივებადი კალციუმის არხების ინჰიბიციას ახდენს. პარადოქსულია, მაგრამ ზოგიერთი ტიპის უჯრედში ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივება იწვევს თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის ზრდას უჯრედშიგნით მისი გამონთავისუფლებით უჯრედშიდა საცავებიდან ან კალციუმის შესვლის გაზრდით დიჰიდროპირიდინ-სენსიტიური მექანიზმის საშუალებით (Samways and Henderson, 2006).

ოპიატებით გამოწვეული ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების ინჰიბიცია ნაჩვენებ იქნა პერიფერიული ნერვული სისტემის მაგალითზე. ტრენდელენბურგმა პირველმა 1917 წელს აღნიშნა, რომ მორფინი თრგუნავს ზღვის გოჭის ნაწლავის პერისტალტიკის რეფლექსს, მაგრამ 40 წელი დასჭირდა იმის დასაბუთებას, რომ ეს გაპირობებული იყო აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების ინჰიბიციით. მოგვიანებით ასევე ნაჩვენებ იქნა, რომ მორფინი ამადროულად ახდენს ნორადრენალინის გამონთავისუფლების ინჰიბიციასაც (და შესაძლოა ატფ-ისაც) პოსტგანგლიური სიმპათიკური ნერვის დაბოლოებიდან, რომელიც აინერვირებს კატის ქუთუთოსა და თაგვის სათესლის გამომტან სადინარს (vas deferens) (Henderson et al., 1972).

კვლევის ადრეულ ეტაპზე ტვინის სრულყოფილად შესწავლას ცნს-ში ნეიროტრანსმისიის შესახებ ცოდნის არარსებობა აბრკოლებდა. ცნობილია, რომ ოპიატები თრგუნავენ აცეტილქოლინისა და ნორადრენალინის გამოთავისუფლებას ტვინის ქერქიდან. ეს გამოკვლევები წინ უსწრებდა ამინომჟავების აღიარებას ცნს-ის მთავარ ნეიროტრანსმიტერებად. დღეისათვის საკმარისი მონაცემებია იმის შესახებ, რომ გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლება ცნს-ში შესაძლებელია დაითრგუნოს ოპიატების ზემოქმედებით ოთხიდან ერთ-ერთი ტიპის ოპიოიდურ რეცეპტორზე (Williams et al., 2001). 1980 წლების ბოლოსა და 1990 წლების დასაწყისში

კამათობდნენ იმის შესახებ, თუ რა უფრო მნიშვნელოვანია ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების ინჰიბიციისათვის, გაზრდილი კალიუმის გამტარებლობა, თუ პოტენციალ-გააქტივებადი კალციუმის არხების ინჰიბიცია. ბოლო დროის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ოპიოიდურ რეცეპტორებს შეუძლია მოახდინოს ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების ინჰიბიცია ამ მექანიზმით. ამგვარად, ოპიატებს უნარი აქვთ დათრგუნონ ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლება ერთი ან რამოდენიმე მექანიზმით და ყოველი მექანიზმის შედარებითი მნიშვნელობა ვარირებს სინაპსიდან სინაპსამდე.

მიუხედავად იმისა, რომ ნერვულ სისტემაზე ოპიოიდების ინჰიბიტორული გავლენა დომინირებს, ტვინის ზოგიერთ უბანში, რომლებიც მნიშვნელოვანია სუპრასპინალური ანალგეზიისათვის (მაგ. პერიაქვედუქტური რუხი ნივთიერება (periaqueductal grey-PAG)) ან ეიფორიისათვის/დაჯილდოვებისათვის (მაგ. ვენტრალური ტეგმენტუმის მიდამო (ვტმ)) ოპიოიდები მოქმედებს ამაგზნებლად. თავდაპირველად საწინააღმდეგო მოსაზრებები არსებობდა შესაძლო მექანიზმების შესახებ (Henderson, 1983), მაგრამ დღეისათვის აღიარებულია, რომ ოპიოიდებით გამოწვეული აგზნება განპირობებულია ოპიოიდების არა პირდაპირი ამაგზნებელი მოქმედებით, არამედ განშეკავებით. როგორც ჩანს, ნეირონის აგზნება ოპიოიდებით შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერის (მაგ. გაემ) გამონთავისუფლების ინჰიბიციის შედეგია იმ ინტერნეირონებიდან, რომელიც პროეცირდება სამიზნე ნეირონზე. როსტროვენტრალურ მედულაში μ-რეცეპტორები ლოკალიზებულია პრესინაპსურად გაემ-ერგულ ინტერნეირონებზე და განაპირობებს განშეკავებას და გაზრდილ ნეირონულ აქტივობას, როდესაც პოსტსინაპსური ORL_1-რეცეპტორების აქტივაცია განაპირობებს ამ ბირთვის ნეირონული აქტივობის შეკავებას. ამგვარად, მარტივი განსხვავება ანატომიურ დისტრიბუციაში ხსნის, თუ რატომ იწვევენ სუპრასპინალურად μ-აგონისტები ანალგეზიას, როდესაც ORL_1 აგონისტები მოქმედებენ ამის საპირისპიროდ (ამცირებენ ოპიოიდურ ანალგეზიას).

ოპიოიდური რეცეპტორები, და ზოგადად სხვა Gi/Go-შეუღლებული რეცეპტორები აკავებენ ადენილილციკლაზას, უჯრედშიდა ცამფ-ის რაოდენობის შემცირებით. ეს ფენომენი ინტენსიურად გამოიყენება ოპიოიდურ რეცეპტორ-ეფექტორის ურთიერთდამოკიდებულების შესასწავლად, მაგრამ მისი

ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა უცნობი იყო. აფერენტული ნეირონების უმეტესობაში ცამფ ახდენს ჰიპერპოლარიზაციით-აქტივირებადი კათიონური არხების (Ih) აქტივაციის მოდულაციას (Williams et al., 2001). ცამფ-ის დონის შემცირებით ოპიატები ეფექტურად აკავებს ჰიპერპოლარიზაციით-აქტივირებად კათიონურ არხებს, ამცირებს პეისმეიკერულ აქტივობას და ამცირებს მოქმედების პოტენციალების სიხშირეს და ამგვარად ამცირებს ცნს-ისაკენ ნოციცეპტიური ინფორმაციის ნაკადს. ოპიატების აღკვეთის (withdrawal) დროს იმატებს ცამფ-ის დონე და პროტეინკინაზა A-ს გაზრდილი აქტივობა ზრდის ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას. ასეთ ვითარებაში ოპიატების მოქმედებით ადენილილციკლაზას შეკავება ამცირებს პროტეინკინაზა-A-ს მიერ გაპირობებული მოჭარბებული რაოდენობით ტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას.

ოპიატების აღკვეთას შედეგად მოჰყვება ცამფ-ის წარმოქმნის რებაუნდი. როგორ შეიძლება აიხსნას ადამიანებში გაზრდილი ცამფ-ის წარმოქმნა ოპიატების აღკვეთის დროს? მრავალ სინაპსში პროტეინკინაზა-A-ს გააქტივება პირდაპირი შედეგია ცამფ-ის წარმოქმნისა, რასაც შედეგად მოჰყვება გაზრდილი რაოდენობით ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება. ამგვარად, ოპიატებისადმი მგრძნობიარე სინაპსებში აღკვეთით-გამოწვეული ადენილილციკლაზას სუპერსენსიტიურობა უნდა იწვევდეს შედეგად ჭარბი რაოდენობით ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას (Williams et al., 2001). გარდა ამისა ოპიატების აღკვეთა განაპირობებს ტვინის მრავალი უბნის ჰიპერაგზნებადობას. ბოლო დროის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ოპიატების აღკვეთა ააქტივებს კათიონების ნაკადს პერიაქვედუქტური რუხი ნივთიერების (periaqueductal grey matter) ნეირონებში, რაც გაპირობებულია გაემ ტრანსპორტერ-1-ით, ხოლო მისი ექსპრესიისათვის კი საჭიროა პროტეინკინაზა-A-ს გააქტივება (Bagley et al., 2005). გაემ ტრანსპორტერ-1-ის ან პროტეინკინაზა-A-ს ინჰიბიცია ხელს უშლის აღკვეთით-გამოწვეულ ჰიპერაგზნებადობას და ამგვარად გაემ ტრანსპორტერ-1 შესაძლოა იყოს პოტენციური სამიზნე ოპიატების აღკვეთის სიმპტომების თერაპიული შემცირებისათვის.

მორფინის დამაჯილდოვებელი ეფექტებისათვის ვტმ-ს პროექციების მნიშვნელობა მიმდებარე ბირთვისკენ (nucleus accumbens) შემჩნეულ იქნა, როდესაც ექსპერიმენტის დროს ვირთაგვა აჭერდა ღილაკს მორფინის დოზის პირდაპირ ვტმ-

ში შეყვანის მიზნით. სავარაუდოა, რომ μ-აგონისტები იწვევენ ეიფორიას არაპირდაპირ მიმდებარე ბირთვში დოფამინის გამოთავისუფლების გაზრდით (Marsden, 2006). ისინი ამას ახორციელებენ ნაწილობრივ ვტმ-ში მდებარე ინტერნეირონებიდან გაემ-ის გამოთავისუფლების ინჰიბიციით, და ამგვარად, განშეაკავებენ ვტმ-ს დოფამინერგულ ნეირონებს, რომლებიც პროეცირდებიან მიმდებარე ბირთვზე. მეორეს მხრივ, κ-აგონისტებს გააჩნია დისფორიული მოქმედება, რადგანაც ისინი პირდაპირ აკავებენ დოფამინის გამოთავისუფლებას მიმდებარე ბირთვში ნერვული ტერმინალებიდან. მორფინი, მსგავსად კოკაინის, ამფეტამინისა და ნიკოტინისა, განაპიროებებს ხანგრძლივ პოტენციაციას ვტმ-ს დოფამინერგულ ნეირონებში გლუტამატერგული ტრანსმისიით, მექანიზმით, რომელიც ჯერ-ჯერობით არ არის ბოლომდე დადგენილი (Jones and Bonci, 2005). ვარაუდობენ, რომ ხანგრძლივი პოტენციაცია არის დასწავლისა და მეხიერების სინაპსური კორელატი და მისმა გამოწვევამ მიჩვევის პოტენციის მქონე წამლებით, შესაძლოა ახსნას ხანგრძლივად მიმდინარე ლტოლვა ამ წამლებისადმი, რაც ვლინდება წამლის ბოროტად მომხმარებლებში, მაშინაც კი, როდესაც ისინი აღარ მოიხმარენ ამ წამლებს.

75 წლის წინ ოპიოიდების/ოპიატების კვლევის სფეროში მამოძრავებელი ძალა, რომელმაც განაპირობა ახალი ნივთიერებების სინთეზი იყო მორფინის ალტერნატივის ძიება, რომელიც შეძლებდა მძლავრი ანალგეზიის გამოწვევას სუნთქვითი დეპრესიის თანმდევი ეფექტის გარეშე და არ ექნებოდა ბოროტად გამოყენების საფრთხე. კლინიკურ პრაქტიკაში ოპიოიდური წამლები გამოიყენებოდა ენდოგენური ოპიოიდური აგონისტებისა და ოპიოიდური რეცეპტორების დახასიათებამდე, მართლაც მრავალი მათგანი შეიქმნა ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობის პოსტულირებამდეც კი.

მორფინის სტრუქტურაში მოზრდილი ნაწილის ჩანაცვლება ანიჭებს მოლეკულას ანტაგონისტურ აქტივობას. ნალორფინი (N-allylnormorphine) იყო პირველი აგონისტ-ანტაგონისტი ოპიატი, რომელმაც განიცადა ინტენსიური კლინიკური ტესტირება. ადრეულ კლინიკურ გამოკვლევებში ხდებოდა კომბინირება ნალორფინისა და მორფინისა, რათა მიეღწიათ იდეალურ შედეგამდე - მორფინის მხოლოდ სასურველი ანალგეტიკური ეფექტების გამოსაწვევად (Houde, 1979; Martin,

1979). ამის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ ადამიანებში ნალორფინს გააჩნია გარკვეული ანალგეზიური ეფექტები - შემცირებული სუნთქვითი დეპრესია და ბოროტად გამოყენების პოტენცია. ამ აღმოჩენებს უდიდესი მნიშვნელობა ჰქონდა შემდგომ წარმატებულ წლებში ოპიატური წამლების შექმნის მიმართულებით, და მიუთითა, რომ საკითხი არაადიქტიური ანალგეტიკების შექმნაზე შესაძლოა გადაიჭრას "ნარკოტიკული აგონისტ-ანტაგონისტი წამლებით". შემდგომში ნაჩვენებ იქნა, რომ ნალორფინს მაღალი დოზებით გააჩნია დისფორიული და ფსიქოტომიმეტური ეფექტები და დღეისათვის მიღებულია, რომ იგი წარმოადგენს ანტაგონისტს μ-რეცეპტორებისადმი და აგონისტს κ-რეცეპტორების მიმართ. საყურადღებოა, რომ ტერმინი "ნარკოტიკული აგონისტ-ანტაგონისტები" შემოღებულ იქნა სხვადასხვა ოპიოიდური რეცეპტორის არსებობის აღმოჩენამდე და გამოიყენებოდა ამ წამლების *in vivo* მოქმედების აღწერისათვის. ამ კონტექსტში ეს ეხება, როგორც პარციალურ აგონისტებს ასევე იმ წამლებსაც, რომლებიც აგონისტები არიან ერთი ტიპის ოპიოიდური რეცეპტორის მიმართ, ხოლო ანტაგონისტები არიან სხვა ოპიოდური რეცეპტორების მიმართ.

შემგომში შეიქმნა ანტაგონისტები, რომლებსაც ჰქონდათ ან ძალიან დაბალი, ან საერთოდ არ გააჩნდათ აგონისტური თვისებები. ნალოქსონი წარმოადგენს ანტაგონისტს, რომელსაც შედარებით უფრო მაღალი აფინიტეტი გააჩნია μ-რეცეპტორების მიმართ, δ-და κ-რეცეპტორებთან შედარებით. ნალტრექსონს გააჩნია ნალოქსონის მსგავსი აქტივობა მაგრამ უფრო ხანგრძლივი მოქმედება და პერ-ორალურად მიღებისას მაღალი ეფექტურობა (Gold et al., 1982). ოპიატური ანტაგონისტების თერაპიული თვისებები ჯერ კიდევ შესწავლის პროცესშია, გარდა იმ თავისებურებისა, რომ ისინი გამოიყენება ანტიდოტის სახით ოპიატების გადაჭარბებული დოზით მიღების შემთხვევაში. მათ რიცხვში შედის ის ანტაგონისტები, რომლებიც ვერ გადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს: ასეთი წამლები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ოპიატებით გამოწვეული გულისრევისა და ყაბზობის დროს.

მნიშვნელოვანი წინსვლა იქნა მიღწეული ოპიატების ქიმიაში 1960 წელს ბენთლისა და ჰარდის მიერ (Casy and Parfit, 1986). მათი აზრით, უნდა შექმნილიყო ისეთი ოპიოიდური ლიგანდები, რომლებსაც ექნებოდათ მომატებული სიხისტე,

ისინი აღნიშნავდნენ, რომ მორფინის მოქნილობა საშუალებას აძლევს მას იმოქმედოს სხვადასხვა რეცეპტორზე და ამგვარად გამოიწვიოს არასასურველი ეფექტების ფართო სპექტრი. ამის შედეგად შეიქმნა არასელექციური აგონისტები და ანტაგონისტები ყველა ტიპის ოპიოიდური რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინიტეტით. ასეთი აგონისტების მაგალითს წარმოადგენს ეტორფინი, რომელსაც მორფინთან შედარებით რამოდენიმე ათასჯერ უფრო მაღალი აგონისტური პოტენცია გააჩნია. ეტორფინი წარმოადგენდა პოტენციურ ანალგეტიკს ადამიანებისათვის, მაგრამ მისი თერაპიული ინდექსი დაბალია მისი რესპირატორულ-დეპრესანტული მოქმედების გამო. რეკიტისა და კოლმანის ინოვაციური კვლევის წყალობით გარკვეული პროგრესი მოხდა ამ სფეროში, მათ მიერ ინტრაკუნთური და სუბლინგვალური გამოყენების ახალი ანალგეტიკის ბუპრენორფინის სინთეზით. მიუხედავად იმისა, რომ ის არის პარციალური აგონისტი μ-რეცეპტორებისათვის (ამავე დროს ის წარმოადგენს ანტაგონისტს κ-რეცეპტორებისათვის), ბუპრენორფინი არის მძლავრი ანალგეტიკი პოსტოპერაციული და სიმსივნური ტკივილების დროს (Houde, 1979).

მეისა და ედის ინოვაციურ შრომაზე დაყრდნობით და ბენზომორფანის შესწავლის შედეგად სიდნეი არჩერმა და თანამშრომლებმა შექმნეს პენტაზოცინი, წამალი, რომელსაც გააჩნია ბოროტად გამოყენების შემცირებული პოტენცია და განაპირობებს ადექვატური დონის ანალგეზიას მთელ რიგ კლინიკურ პირობებში (Houde, 1979; Harris, 1985). შემდგომ შრომებში აღნიშნულ იქნა დისფორია და ფსიქომიმეტური ეფექტები (Houde, 1979), რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს იმით, რომ პენტაზოცინი წარმოადგენს κ აგონისტს და μ ანტაგონისტს.

პრეკლინიკური მონაცემების საფუძველზე შეასაძლებელი გახდა, რომ პრეპარატის μ-აგონისტური აქტივობის საფუძველზე წინასწარ განისაზღვროს მისი ანალგეზიური პოტენცია ადამიანებში, რაც დადებით კორელაციაშია დამოკიდებულების განვითარებასთან (Harris, 1985). ასეთი მონაცემების საფუძველზე შაუმანმა, მეცნიერმა, რომელმაც შექმნა პეტიდინი, პესიმისტურად დაასკვნა, რომ "შეუძლებელია შეიქმნას ისეთი მორფინის-მსგავსი ანალგეტიკი რომელსაც არ ექნება არასასურველი ადიქტიური თვისებები".

მნიშვნელოვნად გაიზარდა ქიმიურად შექმნილი ოპიატური ანალგეტიკების კლასი ჯენსენის მიერ 1960 წელს 4-ანილინოპიპერდინების დამატებით (Casy and Parfitt, 1986). ამან განაპირობა არამარტო მძლავრი ოპიატური ანალგეტიკის ფენტანილის შექმნა, არამედ მთავარი ტრანკვილიზატორის ჰალოპერიდოლისაც. ჯენსენის აღმოჩენამ შესაძლებელი გახადა მაღალი პოტენციის მქონე ნაერთების შექმნა, შემლებისდაგვარად სელექციური და დაბალი ტოქსიურობის მქონე, და შედეგად ისეთი ფარმაკოდინამიკითა და ფარმაკოკინეტიკით, რომელიც თერაპიული მიზნებით გამოყენების საშუალებას იძლევა. ფენტანილი და მისი ანალოგები, კერძოდ კი სუფენტანილი შედის დღეისათვის ცნობილი ყველაზე მაღალი პოტენციის მქონე μ-აგონისტების რიცხვში და ძირითადად გამოიყენება ქირურგიაში ანესთეზიის მიზნით. ზოგიერთ შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება ხანმოკლე მოქმედებას და ამ თვალსაზრისით, მისი სხვა ანალოგი ალფენტანილი გამოიყენება. სულ ახლახანს შეიქმნა ფენტანილის "ულტრა-ხანმოკლე მოქმედების" ანალოგი, რთული ეთერის ფუნქციის ჩანაცვლებით, რაც საჭიროა ბიოლოგიური აქტივობისათვის (James et al., 1991). რემიფენტანილი მეტაბოლიზირდება სისხლისა და ქსოვილების ესთერაზების მიერ, გააჩნია საბოლოო ნახევარ-დაშლის პერიოდი 10 წუთზე ნაკლები და არ აკუმულირდება ქსოვილებში. აქედან გამომდინარე, ის იდეალურია ხანგრძლივი ინფუზიისათვის ქირურგიული ოპერაციების დროს.

უდიდესი წარმატებები არის მიღწეული ოპიოიდური სისტემის ფარმაკოლოგიაში, მიუხედავად ამისა, გასაოცარია, მაგრამ მნიშვნელოვანმა პროგრესმა ოპიოიდების "გრაალის თასის" ძიებაში ანუ ისეთი მძლავრი ანალგეტიკების შექმნაში, რომლებსაც არ ექნება მორფინის არასასურველი ეფექტები - ეს ამოცანა ვერ გადაჭრა. სავსებით შესაძლებელია, რომ ახალმა ტკივილის შემამსუბუქებელმა წამლებმა იმოქმედონ ოპიოიდურთან არადაკავშირებული მექანიზმით, მაგალითად როგორიცაა გაბაპენტინი, რომელიც თავდაპირველად შეიქმნა ანტიკონვულსანტად.

1916 წელს ნევროლოგმა ვენიდან, ბარონმა კონსტანტინ ფონ ეკონომომ, პაციენტებში აღწერა ახალი ტიპის ენცეფალიტი, რომელიც სპეციფიკურად ძილისა და ღვიძილის მარეგულირებელ ტვინის უბნებზე მოქმედებდა (Von Economo, 1930). ამ დაავადებას საბოლოოდ უწოდეს ლეთარგიული ენცეფალიტი ან ფონ ეკონომოს ძილის დაავადება. მიუხედავად იმისა, რომ ამ დაავადების გამომწვევი ვირუსის იდენტიფიცირება არ მომხდარა, ფონ ეკონომომ შეძლო ტვინის იმ უბნების იდენტიფიცირება, რომელთა დაზიანებაც იწვევდა ძღც-ში სპციფიკურ ცვლილებებს. მხოლოდ გასული ათწლეულის განმავლობაში იქნა სათანადოდ დაფასებული ეს ნაშრომი და აღმოჩნდა, რომ ძღც-ის მარეგულირებელი სისტემის ძირითადი კომპონენტები მდებარეობს სწორედ იმ უბნებში რომლთა იდენტიფიცირებაც მოახდინა ფონ ეკონომომ.

ღვიძილის მაკნტროლებელი სისტემები

ფონ ეკონომოს ლეთარგიული ენცეფალიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში აღინიშნებოდა გახანგრძლივებული ძილი. ბევრ მათგანს ეძინა 20 საათზე უფრო მეტი დღეში და იღვიძებდნენ მხოლოდ საკვების მისაღებად. მათი კოგნიტიური ფუნქცია ინტაქტური იყო, მაგრამ ისინი მალევე უბრუნდებოდნენ ძილს – ციკლს, რომელიც გრძელდებოდა მრავალი კვირა, სანამ არ აღდგებოდა ნორმალური ციკლი. ფონ ეკონომომ აღმოაჩინა, რომ ამ პაციენტებს დარღვეული ჰქონდათ კავშირი შუა ტვინსა და დიენცეფალონს შორის. აქედან გამომდინარე მან ივარაუდა, რომ აქ უნდა მდებარეობდეს ერაუზალის აღმავალი სისტემა, რომელიც სათავეს იღებს ტვინის ღეროში და წინა ტვინთან ერთად ღვიძილს განაპირობებს. მეორე მსოფლიო ომის შემდგომ, წლების განმავლობაში მკვლევრებმა მორუციმ და მეგუნმა და მათმა კოლეგებმა ექსპერიმენტულად აჩვენეს, რომ ეს განპირობებულია აღმავალი ღვიძლის სისტემით, რომელიც იწყება ხიდის როსტრალურ ნაწილში, გაივლის შუა ტვინის რეტიკულურ ფორმაციას და ამგვარად, "გამააქტივებელი აღმავალი რეტიკულური სისტემის" კონცეფციამ ფართო აღიარება მოიპოვა (Morruzzi and Magoun, 1949).

1970 და 1980 წლებში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა ნათელი მოჰფინა ამ გზების ბუნებას. ყველაზე მნიშვნელოვანი აღმოჩენა იყო ერაუზალის აღმავალი სისტემის უჯრედთა ჯგუფის განსაზღვრა და მათი ნეიროტრანსმიტერების იდენტიფიცირება. ამ გზას გააჩნია ორი მთავარი განყოფილება. პირველი ნაწილი წარმოადგენს აღმავალ გზას თალამუსში, რომელიც ააქტივებს თალამუსის სარელეო ნეირონებს, რომლებსაც გადამწყვეტი როლი აკისრიათ ტვინის ქერქში ინფორმაციის ტრანსმისიისათვის. მთავარი წყარო ტვინის ღეროდან აღმავალი შესავალისა თალამური-სარელეო ნეირონებისათვის, აგრეთვე თალამუსის რეტიკულური ბირთვისათვის არის აცეტილქოლინის მასინთეზირებელი უჯრედების ორი ჯგუფი: pedunculopontine (PPT) და laterodorsal tegmental nuclei (LDT) (Hallanger et al., 1987). PPT/LDT-ის ნეირონები უფრო სწრაფად განიმუხტებიან ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის დროს, რასაც ახლავს ქერქული დესინქრონიზაცია, კუნთური ტონუსის დაკარგვა და აქტიური სიზმრები (Strecker et al., 2000). ამ უჯრედებს გაცილებით ნაკლები აქტიურობა ახასიათებს ნელ-ტალღოვანი ძილის დროს, როდესაც აღინიშნება კორტიკალური სინქრონიზაცია. რეტიკულურ ბირთვზე მათი შესავალი გადამწყვეტია, რადგანაც ის მდებარეობს თალამუსის სარელეო ბირთვსა და ტვინის ქერქს შორის, რომელიც მოქმედებს ჭიშკრის მექანიზმის სახით, რომელსაც შეუძლია დაბლოკოს ტრანსმისია თალამუსსა და ტვინის ქერქს შორის, რაც მნიშვნელოვანია ღვიძილისათვის (McCormick, 1989). სხვა შესავლები თალამუსის შუა ხაზისა და ინტრალამინარულ ბირთვზე სათავეს იღებს ტვინის ღეროს ზემოთა ნაწილის უფრო მეტი უბნიდან: რეტიკულური ფორმაციიდან, PPT/LTD-იდან, მონოამინერგული სისტემიდან და პარაბრახიალური ბირთვიდან (Krout et al., 2002a). ვარაუდობენ, რომ თალამუსის შუა და ინტრალამინარული ბირთვები მონაწილეობენ კორტიკალურ ერაუზალში.

ერაუზალის აღმავალი სისტემის მეორე განყოფილება გვერდს აუვლის თალმუსს, ააქტივებს ნეირონებს ლატერალური ჰიპოთალამუსის მიდამოში, ბაზალურ წინა ტვინში, და ტვინის ქერქში (Saper, 1985; Jones, 2003). ეს გზა სათავეს იღებს ტვინის ღეროს ზემოთა ნაწილის მონოამინერგული ნეირონებიდან და კაუდალური ჰიპოთალამუსიდან, და მოიცავს ლურჯი ლაქის ნორადრენერგულ, ნაკერის ბირთვის დორსალურ და მედიალურ სეროტონინერგულ ნეირონებს,

დოფამინერგულ ვენტრალურ პერიაქვედუქტალურ რუხ ნივთიერებას და ჰისტამინერგულ ტუბერომამილარულ ნეირონებს. ტვინის ქერქის შესავალი გამდიდრებულია ლატერალური ჰიპოთალამუსის პეპტიდერგული ნეირონებით (შეიცავს მელანინ-მაკონცენტრირებელ ჰორმონს (მმჰ)) ან ორექსინ/ჰიპოკრეტინებს) და ბაზალური წინა ტვინის ნეირონებით (რომლებიც შეიცავენ აცეტილქოლინს ან გაემ-ს). ამ გზის გასწვრივი დაზიანება, განსაკუთრებით კი ლატერალური ჰიპოთალამუსისა და როსტრალური შუა ტვინისა, იწვევს უფრო კარგად გამოხატულ და ხანგრძლივ ძილიანობას ან კომას (Ranson, 1939; Gerashchenko et al., 2003). მონოამინერგული ბირთვების ნეირონები, რომლებიც ჩართულია ამ გზაში ხასიათდებიან განმუხტვის უფრო მაღალი სიხშირით ღვიძილის დროს, განმუხტვები მცირდება ნელ-ტალღოვანი ძილის დროს და ყველა მათგანი წყვეტს განმუხტვებს პარადოქსული ძილის დროს (Aston-Jones and Bloom, 1981; Steininger et al., 1999). ლატერალური ჰიპოთალამუსის ორექსინ-შემცველი ნეირონებიც ამის მსგავსად, უფრო მეტად აქტიურია ღვიძილის დროს (Estabrooke et al., 2001; Mileykovskiy et al., 2005; Lee et al., 2005a), როდესაც მმჰ-ის შემცველი ნეირონები აქტიურნი არიან პარადოქსული ძილის დროს (Verret et al., 2003). ბაზალური წინა ტვინის ნეირონების უმრავლესობა, ქოლინერგული ნეირონების უმეტესობის ჩათვლით, აქტივობას ავლენენ ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის დროს (Lee et al., 2005b).

ზემოთ აღწერილი სისტემების ანატომიური და ფუნქციური მახასიათებლებიდან ნათელია, რომ ფონ ეკონომოს მიერ აღწერილი წინა და შუა ტვინის დამაკავშირებელი უბნების დაზიანებებისას, ხდება აღმავალი გზის დაბლოკვა, რასაც მოსდევს კარგად გამოხატული და ხანგრძლივად დათრგუნული ერაუზალი.

ძილის ხელშემწყობი ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვი

ფონ ეკონომოს მეორე მთავარი აღმოჩენა იყო ის, რომ ლეთარგიული ენცეფალიტის მსხვერპლთა მცირე ჯგუფში აღინიშნებოდა საპირისპირო ეფექტები (Von Economo, 1930). ძილიანობის ნაცვლად მათ აღენიშნებოდათ ინსომნია და ეძინათ მხოლოდ რამოდენიმე საათი დღეში. ჩვეულებრივ ისინი განიცდიდნენ

უკიდურეს დაღლილობას, მაგრამ მათთვის დაძინება გაძნელებული იყო, ხოლო მათი ძილი ძალიან ხანმოკლე, და გაღვიძების შემდეგ ისინი ვეღარ ახერხებდნენ დაძინებას. ამ პაციენტებს დაზიანებები აღენიშნებოდათ ბაზალურ განგლიასა და მიმდებარე წინა ჰიპოთალამუსში. მოგვიანებით ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით იდენტიფიცირებულ იქნა ჰიპოთალამური უბნები ლატერალური პრეოპტიკური ბირთვის ჩათვლით, რომელთა დაზიანებაც იწვევდა მსგავს ინსომნიას (Nauta, 1946; McGinty and Sterman, 1968).

1980 და 1990 წლებში, მკვლევრებმა დაიწყეს შესწავლა მონოამინერგული უჯრედების ჯგუფის შესავლებისა, რომლებიც შესაძლოა პასუხისმგებელი ყოფილიყვნენ, ძილთან დაკავშირებით ამ უჯრედების განმუხტვის პატერნის შესამჩნევ, სტერეოტიპულ და კოორდინირებულ ცვლილებებზე. ნაჩვენებია, რომ უჯრედების ერთი ასეთი ჯგუფი ვლპბ (ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვი) პროექციებს აგზავნის ერაუზალში მონაწილე ჰიპოთალამუსისა და ტვინის ღეროს ყველა ძირითადი უჯრედების ჯგუფებისაკენ (Sherin et al., 1998). ვლპბ-ის ნეირონები ძირითადად აქტიურია ძილის დროს, და შეიცავენ შემაკავებელ ნეიროტრანსმიტერებს გალანინსა და გაემ-ს (Gaus et al., 2002; Sherin et al., 1998). ამ ნეირონებისგან შედგება ბირთვის შემჭიდროვებული (dense) კლასტერი და აგრეთვე უფრო მეტად დიფუზური განვრცობილი ნაწილი (Gaus et al., 2002; Sherin et al., 1998).

ეს გამოკვლევები მიუთითებს, რომ ფონ ეკონომოს პაციენტების ინსომნია შესაძლოა გამოწვეული იყო ვლპბ-ის დაზიანებით. ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ ცხოველებში სპეციფიკური უჯრედების დაზიანება ვლპბ-ში 50 %-ით ამცირებს როგორც ნელ-ტალღოვან, ასევე პარადოქსულ ძილს (Lu et al., 2002a; Lu et al., 2000). ვლპბ-ის კლასტერის დაზიანება იწვევს ძირითადად ნელ-ტალღოვანი ძილის რედუქციას, ხოლო განვრცობილი ვლპბ-ის (extended VLPO) დაზიანება არღვევს პარადოქსულ ძილს. განვრცობილი ვლპბ-ის ნეირონები, რომლებიც სავარაუდოა, რომ ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს პარადოქსული ძილის ჩართვაში, უზრუნველყოფენ ვლპბ-იდან მთავარ გამოსავალს ლურჯი ლაქისა და დორსალური ნაკერის ბირთვებისაკენ (Lu et al., 2002b). ამის საპირისპიროდ, ვლპბ-ის კლასტერი უფრო მეტად აინერვირებს ჰისტამინერგულ ნეირონებს, რომლებიც უნდა

მონაწილეობდნენ ღვიძილის ნელ-ტალღოვან ძილში გადასვლაში (Lu et al., 2002a; John et al., 2004).

ვლპბ ღებულობს აფერენტებს ყველა ძირითადი მონოამინერგული სისტემიდან (Chou et al., 2002). როგორც ნორადრენალინი, ასევე სეროტონინი აკავებს ვლპბ-ის ნეირონებს (Gallopin et al., 2000). ამ უკანასკნელს არ გააჩნია ჰისტამინური რეცეპტორები, მაგრამ ტუბერომამილარული ნეირონები ასევე შეიცავს გაემ-ს (Vincent et al., 1985), რომლებიც შემაკავებლად მოქმედებს ვლპბ-ის ნეირონებზე (Chamberlin et al., 2003), აგრეთვე მთელ რიგ პოტენციურ შემაკავებელ პეპტიდებს, როგორიცაა გალანინი და ენდომორფინი (Martin-Schild et al., 1999). მაშასადამე, ვლპბ შეიძლება შეკავდეს ერაუზალის მრავალი სისტემით, რომლებსაც ის აკავებს ძილის დროს.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ნეიროქიმიური საფუძველი

<u>აცეტილქოლინი</u>

დორსალური შუა ტვინი და ხიდში PPT და LDT შეიცავს ქოლინერგულ ნეირონებს, რომლებიც მჭიდროდ აინერვირებენ თალამუსს (განსკუთრებით თალამუსის მედიალურ და ინტრალამინარულ ბირთვებს), ლატერალურ ჰიპოთალამუსს და ბაზალურ წინა ტვინს (Armstrong et al., 1983; Woolf, 1991; Mesulam et al., 1983; Steriade et al., 1988; Jones and Cuello, 1989). ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის დროს, ეს ქოლინერგული ნეირონები ახდენს თალამუსის სარელეო ნეირონების დეპოლარიზაციას. ამგვარად ააქტივებს თალამოკორტიკალურ გადაცემას და პროდუცირებს სწრაფ კორტიკალურ რითმებს (Jasper and Tessier, 1971; Detari and Vanderwolf, 1987; Steriade et al., 1990; Williams et al., 1994). ამის საპირისპიროდ ნელ-ტალღოვანი ძილის დროს ქოლინერგული ნეირონები არის შედარებით ინაქტივირებული. ამგვარად, ქოლინერგული გადაცემა მჭიდროდ არის დაკავშირებული თალამოკორტიკალურ აქტივაციასთან.

ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგულ ნეირონებს მძლავრი პროექციები აქვს კორტექსზე, ჰიპოკამპსა და ამიგდალაზე. ამ ნეირონების განმუხტვის სიხშირე

მაღალია ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის დროს და დაბალია ნელტალღოვანი ძილის დროს. აქედან გამომდინარე, აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება კორტექსში ყველაზე მაღალია ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის დროს და ყველაზე დაბალია ნელტალღოვანი ძილის დროს (Marrosu et al., 1995).

პაციენტებს, რომლებსაც დაკარგული აქვთ ქოლინერგული ნეირონები ალცჰეიმერის დაავადების გამო, ასევე ნაკლებად მაღალი სიხშირის ეეგ აქტივობა აღენიშნებათ (Prinz et al., 1982). ეს დაკვირვებები ერთად გვიჩვენებს ქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელობას კორტიკალურ აქტივაციაში.

ნორადრენალინი

ნორადრენალინის მასინთეზებელი ნეირონები ლოკალიზებულნი არიან განცალკევებული ნეირონების ჯგუფების სახით, და ლურჯი ლაქა (locus coeruleus) არის საუკეთესო მაგალითი ამ რეგიონების დახასიათებისათვის. ლურჯი ლაქის ნეირონების ფართო პროექციები წვდება კორტექსს და ჰიპოკამპს, ისევე როგორც სუბკორტიკალურ მიდამოებს, როგორიც არის თალამუსი და ჰიპოთალამუსი (Morrison and Foote, 1986; Lewis et al., 1987). რიგი კვლევებისა მიუთითებს, რომ ნორადრენალინის ნეირონები მონაწილეობს ქცევითი მდგომარეობის რეგულაციაში, მაგალითად ლურჯი ლაქის ნეირონები არის ძალიან აქტიური ღვიძილის დროს, ნაკლებად აქტიურია ნელტალღოვანი ძილის დროს, და თითქმის ჩუმდება პარადოქსული ძილის დროს (Hobson et al., 1975; Foote et al., 1975; Aston-Jones and Bloom, 1981; Oniani, 1988). ნორადრენალინი გამონთავისუფლდება ღვიძილის დროს, და მანიპულაციები, რომლებიც ზრდის ლურჯი ლაქის ნეირონულ აქტივობას ან ნორადრენალინის ნეიროტრანსმისიას, ხელს უწყობს ღვიძილს (Berridge and Foote, 1991; Florin-Lechner et al., 1996; Berridge and Abercrombie, 1999). ამის საპირისპიროდ, ლურჯი ლაქის ინაქტივაცია ან ნორადრენალინის ანტაგონისტების ადმინისტრაცია ამცირებს სწრაფ ეეგ აქტივობას (De Sarro et al., 1987; Berridge et al., 1993; Berridge and España, 2000). ამის მსგავსად, თაგვებს რომლებსაც ნორადრენალინის ნაკლებობა აქვთ ეძინებათ უფრო სწრაფად მსუბუქი სტრესის შემდეგ და დაბალი დოზით ამფეტამინის შეყვანის შემდეგ საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით (Hunsley and

Palmiter, 2003). ამგვარად, ნორადრენალინი განაპირობებს კორტიკალურ აქტივაციას და ხელს უწყობს ღვიძილს, განსაკუთრებით სტრესის პერიოდებში.

ჰისტამინი

მთელი რიგი მონაცემებისა მიუთითებს, რომ ჰისტამინი (HA) ხელს უწყობს ღვიძილს. მხოლოდ უკანა ჰიპოთალამუსის ტუბერომამილარული ბირთვის (ტმბ) ნეირონები არის ნეირონული ჰისტამინის წყარო ტვინში, თუმცა ეს უჯრედები აინერვირებენ მთელ ნეიროღერძს (Panula et al., 1989; Inagaki et al., 1988). ტმბ-ის ნეირონული აქტივობა მაღალია ღვიძილის დროს, შედარებით უფრო დაბალია ნელტალღოვანი ძილის დროს და ძალიან დაბალი პარადოქსული ძილის დროს (Steininger et al., 1999; Ko et al., 2003). ექსტრაცელულარული ჰისტამინის დონე არის მაღალი ღვიძილის დროს, და წამლები, რომლებიც აძლიერებს ჰისტამინის გადაცემას ზრდის კორტიკალურ აქტივაციასა და ღვიძილს (Lin et al., 1988; Monti et al., 1986; Mochizuki et al., 1992). წამლები, რომლებიც აბლოკირებენ H_1 რეცეპტორებს, მაგალითად დიფენჰიდრამინი, ზრდის ნელ-ტალღოვან და პარადოქსულ ძილს, როგორც ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში, ასევე კლინიკურ პრაქტიკაში (Lin et al., 1988; Monti et al., 1986; Roehrs et al., 1984; Tasaka et al., 1989). მეორეს მხრივ, H_3-რეცეპტორების აგონისტები იწვევს ძილს, როგორც ჩანს ჰისტამინერგულ და სხვა ამინერგულ ნეირონებზე არსებული აუტოინჰიბიტორული H_2-რეცეპტორების სტიმულაციით; ამ კლასის სედატიური წამლები შესაძლოა მალე გახდეს კლინიკურად სასარგებლო (Monti et al., 1996). და ბოლოს, თაგვები რომლებიც ვერ ასინთეზებენ ჰისტამინს, აქტიური პერიოდის დასაწყისში იღვიძებენ უფრო ნელა და ხანგრძლივად ვერ ინარჩუნებენ ღვიძილს მსუბუქ სტრესულ გარემოში (Parmentier et al., 2002). ეს მონაცემები ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ ჰისტამინი ხელს უწყობს ღვიძილს, კერძოდ კი ღვიძილის დაწყებას და ისეთ მდგომარეობებს, რომლებსაც ესაჭიროება მაღალი ქცევითი ერაუზალი.

სეროტონინი

სეროტონინი (5-HT) ასევე არეგულირებს ქცევით მდგომარეობას. მედიალური და დორსალური ნაკერის ბირთვების (დნბ) ნეირონები არის მთავარი წყარო სეროტონინერგული ბოჭკოებისა, რომლებიც აინერვირებს ცნს-ის უმეტეს ნაწილს (Azmitia and Segal, 1978; Törk, 1990). სხვა უმეტესი ამინერგული ნეირონების მსგავსად, დნბ ნეირონები აქტიურია ღვიძილის დროს, ნაკლებ აქტიური არის ნელტალღოვანი ძილის დროს და ინაქტივირდებიან პარადოქსული ძილის დროს (Trulson and Jacobs, 1979; Puizillout et al., 1979; Portas et al., 1998).

5-HT სისტემის მოქმედების დეტალების შეცნობა იცვლებოდა, რადგანაც 5-HT ახდენს სხვადასხვა სახის ქცევის მოდულაციას და მოქმედებს რეცეპტორების მრავალი სუბტიპების გზით (Hoyer and Martin, 1997). ეს კომპლექსურობა საფუძვლად უდევს იმ გაუგებრობას, რომ 5-HT ხელს უწყობს, როგორც ღვიძილს ასევე ძილს. ადრეული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ 5-HT ზრდიდა ძილს და რომ 5-HT-ს სინთეზის ინჰიბიცია თრგუნავდა ნელტალღოვან და პარადოქსულ ძილს (Jouvet, 1972; Koella, 1969; Koe and Weissman, 1966). გარდა ამისა 5-HT_{1A} -რეცეპტორების აგონისტის ინექცია პირდაპირ დნბ-ში ხელს უწყობდა ძილს; მსგავსად შემაკავებელი პრესინაპსური აუტორეცეპტორების აქტივაციით განპირობებულისა და 5-HT-ის გამოთავისუფლების შემცირებით გამოწვეულისა (Monti and Jantos, 1992; Bjorvatn et al., 1997). მიუხედავად ამისა, შედარებით უფრო ბოლო დროის კვლევებში ნაჩვენებია, რომ 5-HT ხელს უწყობს ღვიძილს. 5-HT-ს გადაცემის გაზრდა 5-HT-ს პრეკურსორებით ან უკუმიტაცების ინჰიბიტორებით ზრდის მშვიდ ღვიძილს და ამცირებს პარადოქსულ ძილს (Ursin, 1976; Wojcik et al., 1980; Bjorvatn et al., 1990). ამის მსგავსად, 5-HT_{1A}-რეცეპტორების აგონისტების სისტემური შეყვანა ზრდის ღვიძილს ძირითადად პოსტსინაპსური 5-HT_{1A} რეცეპტორების აქტივაციით (Dzoljic et al., 1992; Driver et al., 1995; Boutrel et al., 2002). მსგავსი ეფექტები არის ნანახი 5-HT_{1B}, 5-HT_2 და 5-HT_3-ს აგონისტების შეყვანის შემთხვევაშიც (Dugovic et al., 1989; Ponzoni et al., 1993). კლინიკური თვალსაზრისით, დაბალი ხარისხის 5-HT გადაცემას შესაძლოა წვლილი შეაქვს ზოგიერთ დეპრესიულ პაციენტში ნანახ ჰიპერსომნიაში (McGrath et al., 2000). ამგვარად, ადრეული კვლევების საპირისპიროდ, რომლებიც მიუთითებდა ძილის განვითარებაში სეროტონინერგული სისტემის მონაწილეობაზე, ეხლანდელი მრავალი მონაცემი მიუთითებს, რომ 5-HT ხელს უწყობს ღვიძილს.

დოფამინი

დოფამინის (DA) გამომყოფი ნეირონები ჭარბად არის წარმოდგენილი შავ სუბსტანციაში (substantia nigra) და ვტმ-ში, ასევე უკანა ჰიპოთალამუსსა და ტვინის ღეროს რიგ ბირთვებში. მთლიანობაში ეს უჯრედები აინერვირებენ ცნს-ის უმეტეს ნაწილს, ფრონტალურ ქერქს, სტრიატუმს, ლიმბურ უბნებს, და თალამუსის ბევრ ნაწილს (Hillarp et al., 1966; Freeman et al., 2001), თუმცა ეს ნეირონები კარგად არის ორგანიზებული ქცევითი მდგომარეობების სარეგულაციოდ, დოფამინური სისტემის მნიშვნელობა ღვიძილის კონტროლისთვის მრავალი წლის განმავლობაში არ ყოფილა შესაბამისად შეფასებული. ეს გამოწვეული იყო ნაწილობრივ იმით, რომ დაკვირვებისას დოფამინის მასინთეზებელი ნეირონები არ ამჟღავნებენ მნიშვნელოვან ცვლილებებს განმუხტვის სიხშირეში ძღც-ის განმავლობაში (Trulson et al., 1981; Trulson et al., 1984). თუმცა, დოფამინის ექსტრაცელულარული დონე იზრდება ღვიძილის პერიოდის განმავლობაში (Trulson et al., 1985; Feenstra et al., 2000) და D_1, D_2 და D_3-რეცეპტორების აგონისტები ზრდის ღვიძილს და ამცირებს ნელტალღოვან და პარადოქსულ ძილს (Monti et al., 1990; Trampus et al., 1991; Trampus et al., 1993; Isaac and Berridge, 2003). თუმცა ჯერ არ არის ნათელი თუ რომელი დოფამინური რეცეპტორები უწყობენ ხელს ღვიძილს, ღვიძილ-აქტიური დოფამინური უჯრედების დაზიანება ვენრტალურ პერიაქვედუქტურ რუხ ნივთიერებაში იწვევს ღვიძილის შემცირებას (Lu et al., 2002a).

როგორც საბაზისო, ასევე კლინიკური გამოკვლევები გვიჩვენებს დოფამინის მნიშვნელობას ღვიძილის ხელშეწყობისათვის. ამინები, როგორიც არის დოფამინი გადაიტანება სინაპსური უბნიდან ამინტრანსპორტერებით, და ამფეტამინები ძირითადად ხელს უწყობს ღვიძილს დოფამინის გამოთავისუფლების გაზრდით და დოფამინ ტრანსპორტერების საშუალებით მისი უკუმიტაცების ბლოკირებით (Wisor et al., 2001). წამლები, რომლებიც აბლოკირებს D_1 და D_2 რეცეპტორებს, ტიპიური ანტიფსიქოტური წამლების ჩათვლით, როგორიც არის ჰალოპერიდოლი და ქლორპრომაზინი, ხშირად ხელს უწყობს ძილს (Branchey et al., 1979; Neylan et al., 1992; Ongini et al., 1993). გარდა ამისა, ძილიანობა არის ძალიან ზოგადი მოვლენა

დოფამინის დეფიციტის გამო პარკინსონით დაავადებულ პაციენტებში (Roth et al., 2003; Brodsky et al., 2003; Paus et al., 2003). ამ პაციენტებიდან რამდენიმეს ჰქონდა ძილის აპნოე ან კიდურების პერიოდული მოძრაობები ძილში, მაგრამ მრავალი სხვა პაციენტისთვის, მათი ძილიანობა, როგორც ჩანს დაკავშირებული იყო დოფამინის დეფიციტთან. ეს პრობლემა შეიძლება გაღრმავდეს დოფამინური რეცეპტორების აგონისტებით, რომლებიც უკავშირდება აუტოინჰიბიტორულ D_2/D_3 რეცეპტორებს დოფამინურ ნეირონებზე, და კიდევ უფრო ამცირებს დოფამინურ გადაცემას (Roth et al., 2003; Brodsky et al., 2003; Paus et al., 2003). ამგვარად, ფიზიოლოგიური და კლინიკური მონაცემები ნათლად გვიჩვენებს დოფამინის მნიშვნელობას ღვიძილის ხელშეწყობაში.

ორექსინ/ჰიპოკრეტინები

ორექსინების გამომყოფი ნეირონები ასრულებს არსებით როლს ღვიძილისა და ძილის სტაბილიზაციაში. ამაგზნებელ ნეიროპეპტიდებს ორექსინ-A და -B (ანუ ჰიპოკრეტინ-1 და -2) გამოიმუშავებს მხოლოდ ლატერალური და უკანა ჰიპოთალამუსის ნეირონები (Sakurai et al., 1998; Peyron et al., 1998; Chemelli et al., 1999). ეს უჯრედები პროეცირდება ცნს-ის უმეტეს ნაწილზე, და მძლავრად აინერვირებს LC-ს, დნბ-ს , ტმბ-ს, PPT-ს და ვტმ-ს (Sakurai et al., 1998; Peyron et al., 1998; Taheri et al., 1999; Nambu et al., 1999). c-Fos-ით და ცერებროსპინალურ სითხეებში ორექსინების დონის გამოსახვა მიუთითებს, რომ ორექსინების ნეირონები უფრო მეტად აქტიურნი არიან ღვიძილის დროს, კერძოდ კი გაზრდილი ერაუზალისა ან ლოკომოტორული აქტივობის პერიოდებში (Estabrooke et al., 2001; España et al., 2003; Zeitzer et al., 2003). ეს უჯრედები ამჟღავნებს უფრო დაბალ აქტივობას ნელტალღოვანი ძილის დროს, თუმცა ურთიერთგამომრიცხავია მონაცემები რამდენად არის ისინი აქტიური პარადოქსული ძილის დროს (Kiyashchenko et al., 2002). ორექსინების ცენტრალური ინექცია ზრდის ღვიძილს და თრგუნავს ნელტალღოვან და პარადოქსულ ძილს რამდენიმე საათით (Hagan et al., 1999; Bourgin et al., 2000; Methippara et al., 2000; Piper et al., 2000; España et al., 2001; Thakkar et al., 2001).

ბოლო დროის მრავალი გამოკვლევით ნაჩვენებია, რომ ორექსინების გადაცემის დეფიციტი იწვევს ნარკოლეფსიას. კატაპლექსიის მქონე ნარკოლეპტიკების დაახლოებით 90%-ში არ აღმოუჩენიათ ორექსინი მათ ცერებროსპინალურ სითხეში (Mignot et al., 2002), და ნარკოლეპტიკების ტვინში აღინიშნება ორექსინების ნეირონების შემცირება, რაც შესაძლოა განპირობებულია აუტოიმუნური პროცესით. თაგვებში, ვირთაგვებსა და ძაღლებში ორექსინების არარსებობა ან ორექსინების რეცეპტორების დისფუნქცია იწვევს ნარკოლეფსიის მსგავს სიმპტომებს ღვიძილის შენარჩუნების გაძნელებით და კატაპლექსიის უეცარი ეპიზოდებით (Chemelli et al., 1999; Lin et al., 1999).

ორექსინული ნეირონები ტონურად აქტივდება, შესაძლოა მეზობელი ინტერნეირონებიდან გამოთავისუფლებული გლუტამატით, და ორექსინი ზრდის ამ გლუტმატურ გადაცემას, აყალიბებს პოზიტიურ უკუკავშირს, რაც შეიძლება განამტკიცებს და უნარჩუნებს აქტივობას ორექსინულ ნეირონებს (Li et al., 2002). მოსალოდნელი იყო, რომ ამინები ააგზნებენ ორექსინულ ნეირონებს, მაგრამ ნორეპინეფრინი და სეროტონინი აკავებენ ამ უჯრედებს (Li et al., 2002; Yamanaka et al., 2003a). შესაძლოა ეს ერაუზალის სისტემები აქტიურია დროის სხვადასხვა პერიოდში; ნორეპინეფრინის ექსტრაცელულარული დონე მაღალია ღვიძილის ადრეულ პერიოდში, როდესაც ორექსინის დონე ყველაზე მაღალია დღის ბოლოს, შესაძლოა ის მოქმედებს, რათა შეეწინააღმდეგოს გაზრდილ ძილის დრაივს (Mitome et al., 1994; Zeitzer et al., 2003).

ორექსინების ნეირონებს უნიკალური მდებარეობა აქვთ ღვიძილის კოორდინაციისთვის; კვების, ლოკომოტორული აქტივობის, სხეულის ტემპერატურის და ავტონომური ფუნქციების კონტროლის ჩათვლით. მათი ფართო პროექციების საშუალებით, ორექსინების ნეირონები ზრდის სიმპათიკურ აქტივობას, სხეულის ტემპერატურას და ბევრ სხვა ნეიროენდოკრინულ პასუხებს. საკვების დეპრივაცია ზრდის ღვიძილს და ლოკომოტორულ აქტივობას ნორმალურ თაგვებში, რათა გაადვილდეს საკვების მოძიების ქცევა. ამის საპრისიპიროდ, თაგვებს, რომლებსაც არ გააჩნიათ ორექსინული ნეირონები არ ამჟღავნებენ ამ პასუხებს (Yamanaka et al., 2003b). ამგვარად, სხვა ფუნქციებს შორის, ორექსინული სისტემა

უნდა ეხმარებოდეს იმის უზრუნველყოფას, რომ ცხოველი მომზადებული შეხვდეს შიმშილს ან სხვა ჰომეოსტაზური სიგნალების ცვლილებას.

"აიწონა-დაიწონას ჩართვის" ("flip-flop switch") მექანიზმი

ურთიერთინჰიბიტორული სისტემა, რომლის ელემენტებს გააჩნია თვითგანმამტკიცებელი მექანიზმი, რომელთაგან ერთის აქტივაცია იწვევს მეორიდან ინჰიბიტორული შესავლების გამოთიშვას, და ამგვარად ახდენს თავისი აქტივობის დისინჰიბიციას, ელექტროინჟინრები უწოდებენ "აიწონა-დაიწონას ჩართვის" ("flip-flop switch") მექანიზმს. ასეთ სისტემებს შეუძლიათ გამოიწვიონ დისკრეტული მდგომარეობები მკვეთრი გადასვლებით (Saper et al., 2001). "აიწონა-დაიწონას" სისტემას გააჩნია უნარი თავიდან აიცილოს გარდამავალი სტადია, რადგანაც როდესაც ერთ-ერთი მხარის მდგომარეობა იწყება, ის გადასძლევს მეორე მხარეს და გადაწონის საპირისპირო მდგომარეობაში. ამ "აიწონა-დაიწონას" სისტემის მოდელით შესაძლოა აიხსნას, თუ რატომ არის ძილისა და ღვიძილის გადასვლები ხშირად შედარებით მკვეთრი (ჩაძინება და გაღვიძება ხდება უეცრად), და როგორც ადამიანები, ასევე ცხოველები გარდამავალ მდგომარეობაში ატარებენ დღე-ღამის მხოლოდ მცირე პერიოდს (ჩვეულებრივ <1-2%). ნათლად აღინიშნება ძილ-ღვიძილის სისტემის ადაპტაციური ფუნქცია, რომელიც უზრუნველყოფს სწრაფ და სრულ გადასვლას ერთი მდგომარეობიდან მეორეში, რადგანაც ცხოველისთვის სახიფათო იქნებოდა დაქვეითებული ყურადღება ღვიძილის დროს სხვადასხვა ქცევითი აქტების შესრულებისას, და ანალოგიურად არაეფექტური იქნებოდა ძილის პერიოდის ნახევრად ღვიძილის მდგომარეობაში გატარება.

ამავე დროს "აიწონა-დაიწონას გადართვის" მექანიზმით ასევე შესაძლებელია მოხდეს არასასურველი გადართვები მცირედი გაფრთხილებით. როდესაც მცირე დარღვევა/პერეტრუბაცია ანიჭებს ერთ-ერთ მხარეს უპირატესობას, ეს უეცრად გამორთავს საპირისპირო არსებულ მდგომარეობას (მაგალითად ჩაძინება მანქანის ტარების დროს ყურადღების უეცარი დაქვეითების გამო). აღსანიშნავია, რომ მათემატიკური მოდელებით ნაჩვენებია, როდესაც "აიწონა-დაიწონას" ნერვული მექანიზმის ერთ-ერთი მხარე სუსტდება, ჰომეოსტაზური ძალები იწვევენ ორივე

მდგომარეობისათვის გარდამავალი მდგომარეობის ჩართვას (Chou, 2003). შედეგად იზრდება, როგორც ღვიძილის, ასევე ძილის პერიოდებში გარდამავალი მდგომარეობის ხანგრძლივობა, მიუხედავად იმისა, თუ რომელი მდგომარეობაა შესუსტებული. ეს მართლაც კარგად ჩანს ვლპბ დაზიანებულ ცხოველებში, რომლებშიც ჩაძინება ორჯერ უფრო ხშირია ნორმალურ ცხოველებთან შედარებით, გაღვიძება კი გაცილებით უფრო ხშირია მათი ძილის ციკლში, და მთლიანობაში სძინავთ მხოლოდ დაახლოებით დროის ერთი მეოთხედის განმავლობაში (Lu et al., 2000) - ანუ ისინი იღვიძებენ და უჭირთ კვლავ ჩაძინება მათი ძილის ციკლის განმავლობაში, და ამავე დროს არიან ქრონიკულად დაღლილები, ეძინებათ სწრაფად და მოუსვენრები არიან მათი ღვიძილის ციკლის განმავლობაში, რაც ძალიან ჰგავს ფონ ეკონომოს პაციენტების მდგომარეობას. საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ხანდაზმულ ადამიანებსაც გააჩნიათ მსგავსი პრობლემები, თუმცა შესაძლოა უფრო დაბალი ხარისხით (Ancoli-Israel and Kripke, 1991), გარდა ამისა ნანახია, რომ ასაკთან დაკავშირებით ადამიანებში ვლპბ-ის ექვივალენტში ხდება ნეირონების რაოდენობის შემცირება (Hofman and Swaab, 1989; Byne et al., 2000).

ძილის ჰომეოსტაზური რეგულაცია

თუმცა ჯერ-ჯერობით ძილის დანიშნულება ბოლომდე გარკვეეული, მას ნათლად გააჩნია ტვინისათვის რეკუპერაციული ფუნქცია. სხვა ჰომეოსტაზური ფუნქციების მსგავსად, მაგალითად როგორიცაა სხეულის ტემპერატურა, რომელიც აღდგება დარღვევის შემდეგ, ძილის დეპრივაციას მოსდევს მისი აღდგენა, რომელიც პროპორციულია დაკლებული ძილისა.

თენგიზ ონიანის მიერ წარმოდგენილი მოდელის მიხედვით (Oniani, 1980), ძილის მექანიზმების ამოქმედება ღვიძილის დროს წარმოქმნილი ფაქტორების ზემოქმედებით ხდება. აღნიშნული ფაქტორები მიაღწევენ რა გარკვეულ დონეს, შესაძლოა სახიფათონი აღმოჩნდნენ ტვინის ჰომეოსტაზისათვის. ნორმალურ პირობებში მათ არ ძალუძთ ასეთი კრიტიკული დონის მიღწევა, ვინაიდან თავის ტვინს შესწევს უნარი დროულად განსაზღვროს ამ ფაქტორთა ხასიათი და მიმართულება და ისე გარდაქმნას თავისი მუშაობა, რომ ძილ-ღვიძილის ციკლის

ერთი ფაზა შეიცვალოს მეორეთი. თავის ტვინის მუშაობის ამ პრინციპით ხორციელდება ღვიძილის გადასვლა ძილის მდგომარეობაში. ამ პოზიციიდან გამომდინარე ძილის ფუნქციას ღვიძილის დროს დაგროვილი იმ ფაქტორების მოსპობა წარმოადგენს, რომლებიც პოტენციურად ტვინის ჰომეოსტაზის დარღვევისკენ არიან მიმართულნი. ამ ამოცანის შესასრულებლად ძილის სისტემის ხანგრძლივი მუშაობაა საჭირო, რომლის დროსაც, ერთი მხრივ, ხდება ღვიძილის დროს დაგროვილი ფაქტორების შემცირება, ხოლო მეორე მხრივ, ძილისთვის დამახასიათებელი ახალი ფაქტორების წარმოქმნა. თავის მხრივ ისინიც გარკვეულ კრიტიკულ სიდიდემდე მიღწევის შემდეგ სახიფათონი ხდებიან ტვინის ჰომეოსტაზისათვის, მაგრამ ხდება ამ ფაქტორებისადმი მგრძნობიარე ღვიძილის სისტემის ტრიგერული რგოლის აგზნება. ეს იწვევს ღვიძილის სისტემის აქტივაციას, რის შედეგადაც ძილის მდგომარეობა იცვლება ღვიძილით. ძილის დროს ანტიჰომეოსტაზური ფაქტორების იმ რაოდენობით წარმოქმნა, რომელიც საჭიროა ღვიძილის სისტემის ტრიგერული რგოლის ასაგზნებად, უფრო სწრაფად ხდება, ვიდრე ღვიძილის დროს წარმოქმნილი ფაქტორების მოსპობა. ტვინის ჰომეოსტაზის რეგულირების თვალთახედვით ნაადრევი გამოღვიძების თავიდან აცილებას ახორციელებს პარადოქსული ძილის, რომელიც ახანგრძლივებს ნელი ძილის მიმდინარეობას იმ დრომდე, ვიდრე არ მოხდება ღვიძილის დროს წარმოქმნილი ანტიჰომეოსტაზური ფაქტორების ინაქტივაცია (Oniani, 1980).

ბორბელისა და კოლეგების მიერ მოწოდებული ორ პროცესიანი მოდელი, მოიცავს ძილის, როგორც ჰომეოსტაზურ, ასევე ცირკადულ დრაივებს (Borbely and Tobler, 1985; Achermann and Borbely, 2003). ვარაუდობენ, რომ ჰომეოსტაზური გავლენა განპირობებული უნდა იყოს ზოგიერთი სტრუქტურით ან სუბსტანციით, რომლებიც "ძილის მოთხოვნილების" აკუმულაციას იწვევს გახანგრძლივებული ღვიძილის დროს და განმუხტავს ამ ჰომეოსტაზურ მოთხოვნილებას ძილის დროს. ნელ-ტალღოვან და პარადოქსულ ძილს შესაძლოა გააჩნდეთ განცალკევებული ჰომეოსტაზური მექანიზმები, და ძილის დეპრივაციის შემდგომ პერიოდში, ჩვეულებრივ ჯერ ნელ-ტალღოვანი ძილის მოჭარბება ხდება.

ეს ჰომეოსტაზური მექანიზმი ჯერ-ჯერობით გაურკვეველი რჩება. მაგალითად, ვლპბ-ის ნეირონები არ ახდენს "ძილის მოთხოვნილების" აკუმულაციას,

რადგანაც ისინი ინარჩუნებენ აქტივობის დაბალ დონეს ხანგრძლივი ძილის დეპრივაციის პერიოდის შემდეგაც, სანამ ცხოველი ნამდვილად არ დაიძინებს (Sherin et al., 1996; Lu et al., 2002a). ამ დროს ვლპბ-ის ნეირონები განიმუხტებიან ორჯერ უფრო სწრაფად ვიდრე ნორმალური ღვიძილის დროს (Mileykovskiy et al., 2005), რაც მიუთითებს, რომ ისინი თავად იმყოფებიან "ძილის მოთხოვნილებასთან" დაკავშირებული ჰომეოსტაზური ფაქტორების გავლენის ქვეშ.

ვარაუდობენ, რომ ადენოზინი წარმოადგენს "ძილის მოთხოვნილების" დაგროვების ჰომეოსტაზურ ფაქტორს (Radulovacki et al., 1984; Saper et al., 2001). გახანგრძლივებული ღვიძილის დროს ტვინში ენერგიის წარმომქმნელი სისტემების აქტივობა ქვეითდება, განილევა ტვინის გლიკოგენის რეზერვები და ქვეითდება ატფ-ის დონე (Shepel et al., 2005), რადგანაც გახანგრძლივებული ღვიძილის დროს ატფ იშლება ადფ-ად, ამფ-ად და საბოლოოდ ადენოზინად. ამის შედეგად ექსტრაცელულარული ადენოზინის დონე იზრდება ტვინის გარკვეულ უბნებში, მაგალითად ბაზალურ წინა ტვინში (Porkka-Heiskanen et al., 2000). კატებში ადენოზინის ან ადენოზინის A_1 რეცეპტორების აგონისტების ინექცია ბაზალურ წინა ტვინში (Strecker et al., 2000), ან ადენოზინის A_{2a} რეცეპტორების აგონისტების ინექცია ვლპბ-ის ახლოს იწვევს ძილს, ეს უკანასკნელი გარდა ამისა იწვევს Fos ექსპრესიას (ნეირონული აქტივობის მაჩვენებელი) ვლპბ-ის ნეირონებში (Scammell et al., 2001). ამავე დროს, ადენოზინმა შესაძლოა განშეაკავოს ვლპბ შემაკავებელი გაემ-ერგული შესავლის გამორთვით, პრესინაპსური A_{2a} რეცეპტორების საშუალებით (Chamberlin et al., 2003). ამგვარად, ძილის ჰომეოსტაზური დრაივის ერთი-ერთი შესაძლო მექანიზმი შეიძლება იყოს ძილის-ხელშემწყობი სუბსტანციის აკუმულაცია, რომელიც განაპირობებს ძილის-ხელშემწყობი უჯრედების აქტივობის ზრდას და ამცირებს ღვიძილის-ხელშემწყობი უჯრედების აქტივობას. აქედან გამომდინარე, ადენოზინი და შესაძლოა სხვა სომნოგენებიც განაპირობებენ ვლპბ-ის აქტივაციას, რაც აუცილებელია ძილის ეპიზოდის ჩართვისათვის.

ძილის ცირკადული რეგულაცია

ბორბელის თანხმად, არსებობს აგრეთვე ცირკადული გავლენა ძილსა და ღვიძილზე (პროცესი C), რომელიც განცალკევებულია ძილის ჰომეოსტაზური დრაივისაგან (პროცესი S) (Borbely and Tobler, 1985; Achermann and Borbely, 2003). ადამიანებზე ჩატარებულ გამოკვლევებში, როდესაც ადამიანებს ამყოფებდნენ ხელოვნურად შექმნილი 28 საათიანი "დღის" პირობებში, და მათ უფლება არ ჰქონდათ რეალური დროის განსაზღვრისათვის რაიმე ორიენტირის გამოყენებისა, დადასტურდა ძილის დრაივის მკაცრად 24 სთ-ნი ცირკადული რიტმი (Dijk and Czeisler, 1995). ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნათელი გახდა თუ როგორ ხდება ამ დრაივის შენარჩუნება.

სუპრაქიაზმური ბირთვი ასრულებს ტვინის "მთავარი საათის" ფუნქციას. სუპრაქიაზმური ბირთვის ნეირონები განიმუხტებიან 24 სთ-ნი ციკლით, რომელიც იმართება ტრანსკრიფციულ-ტრანსლაციური მექანიზმით (transcriptional-translational loop), და მოქმედებს მაშინაც, როდესაც ეს ნეირონები უჯრედულ კულტურაშია დისოცირებული (Reppert and Weaver, 2002; Jin et al., 1999). სუპრაქიაზმური ბირთვის დაზიანება არღვევს, როგორც ქცევით და ფიზიოლოგიურ პროცესებს, ისე ძილის ცირკადულ რიტმს, თუ ცხოველს არ ექნება გარემოს დროის განმსაზღვრელი სხვა დამატებითი ორიენტირი (Moore and Eichler, 1972). ნორმალურ მდგომარეობაში სუპრაქიაზმური ბირთვი დღის ნათელი პერიოდის განმავლობაში ირთვება რეტინით შემავალი სინათლით, ხოლო ღამით ბნელი ციკლის განმავლობაში ჰიპოფიზში სეკრეტირებული მელატონინით (Johnson et al., 1988; Cassone et al., 1986). სინათლის შესახებ სიგნალის მიწოდება ხდება რეტინის სპეციალიზებული განგლიური უჯრედებიდან, რომლებიც შეიცავენ ფოტოპიგმენტ მელანოფსინს (Gooley et al., 2003). დროის ეს სიგნალები ახდენენ "ტვინის საათი"-ისა და გარემოს დღე-ღამური ციკლის სინქრონიზაციას.

სუპრაქიაზმური ბირთვისა და ძილის ურთიერთკავშირის შესწავლა ბოლო დროის ინტენსიური გამოკვლევების საგანს წარმოადგენს. სუპრაქიაზმურ ბირთვს გააჩნია შედარებით მცირე რაოდენობით პროექციები ვლპბ-სა და ორექსინერგულ ნეირონებზე (Chou et al., 2002; Sakurai et al., 2005). თუმცა მისი გამოსავლების ძირითადი ნაწილი მიემართება მომიჯნავე სუბპარავენტრიკულური ზონისაკენ (სპზ) და ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვისაკენ. სპზ შედგება ვენტრალური

ნაწილისაგან, რომელიც მდებარეობს სუპრაქიაზმური ბირთვის ზემოთ და დორსალური ნაწილისაგან, რომელიც მდებარეობს პარავენტრიკულური ბირთვის ქვემოთ (Lu et al., 2001). ვენტრალური სპზ-ს სპეციფიკური უჯრედების დაზიანება არღვევს ძილისა და ღვიძილის ცირკადულ რიტმებს, აგრეთვე ლოკომოტორულ აქტივობას, მაგრამ უმნიშვნელო ეფექტები აქვს სხეულის ტემპერატურის რითმებზე. ამის საპირისპიროდ, დორსალური სპზ მკვეთრად არღვევს სხეულის ტემპერატურის ცირკადულ რიტმებს, მაგრამ არა ძილ-ღვიძილისა და ლოკომოტორულ აქტივობას (Lu et al., 2001). აქედან გამომდინარე, სუპრაქიაზმური ბირთვის პირდაპირი პროექციები ძილისა და თერმორეგულატორულ რეგიონებზე არ არის საკმარისად ძლიერი ამ ფუნქციების ცირკადული რიტმების შენარჩუნებისათვის, და აუცილებელია სპზ-ს სარელეო ნეირონები.

სპზ-ს გააჩნია შედარებით შეზღუდული რაოდენობით პროექციები ვლპბ-ზე, ორექსინულ ნეირონებზე და ძილ-ღვიძილის მარეგულირებელი სისტემის სხვა კომპონენტებზე (Chou et al., 2002; Sakurai et al., 2005; Deurveilher and Semba, 2005). ამ დროს მთავარი სამიზნე არის ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვი (Lu et al., 2001; Deurveilher and Semba, 2005). ეს რეგიონი ღებულობს შესავლებს სპზ-ის უფრო მეტი ნეირონიდან, ვიდრე სუპრაქიაზმური ბირთვი, და ამგვარად, სპზ ახდენს სუპრაქიაზმური ბირთვის გამოსავლების გაძლიერებას. ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის სპეციფიკური უჯრედების დაზიანება უკიდურესად არღვევს ძილისა და ღვიძილის ცირკადულ რიტმებს, აგრეთვე ლოკომოტორულ აქტივობას, კორტიკოსტეროიდების სეკრეციას და საკვების მიღებას (Chou et al., 2003). საინტერესოა, რომ იმ ცხოველებს, რომლებსაც დაზიანებული აქვთ ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვი სძინავთ ყოველდღე ერთი საათით მეტ ხანს და ახასიათებთ ნაკლები ლოკომოტორული აქტივობა, რაც მიუთითებს, რომ ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის გამოსავალი ძირითადად გააქტივებულია. ეს ეხება აგრეთვე კორტიკოსტეროიდების დონესაც, რომელიც ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის დაზიანების მქონე ცხოველებში შენარჩუნებულია ყველაზე დაბალ ფონურ დონეზე დღის განმავლობაში. სხეულის ტემპერატურა ინარჩუნებს ნორმალურ ცირკადულ ცვლილებებს, მაგრამ დაახლოებით 0.5°C-ით დაბალია საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით.

ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვი წარმოადეგნს ერთ-ერთ ყველაზე უფრო მდიდარ შესავალს ვლპბ-სა და ორექსინულ ნეირონებზე (Chou et al., 2002; Chou et al., 2003; Thompson et al., 1996) და გადამწყვეტ როლს ასრულებს სუპრაქიაზმური ბირთვიდან ძღც-ის მარეგულირებელ სისტემაზე გავლენების გადაცემაში (Thompson et al., 1996; Aston-Jones et al., 2001). ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის პროექციები ვლპბ-ზე ძირითადად შედგება გაემ-ის შემცველი ნეირონებისგან (რომლებიც ხელს უწყობენ ღვიძილს ძილის დათრგუნვის გზით) და პროექციები ლატერალურ ჰიპოთალამუსზე, რომლებიც სათავეს იღებენ გლუტამატისა და თირეოტროპინრილიზინგ ჰორმონის შემცველი ნეირონებიდან (სავარაუდოა, რომ ისინი ამაგზნებელია და განაპირობებს ღვიძილს) (Chou et al., 2003). ჰიპოთალამუსის დორსომედიალურ ბირთვს გააჩნია შედარებით მცირე რაოდენობით პროექციები ერაუზალის აღმავალი სისტემის ტვინის ღეროს კომპონენტებზე, მაგრამ ორექსინერგულ ნეირონებს გააჩნიათ ფართო პროექციები ამ სამიზნეებზე (Chemelli et al., 1999; Peyron et al., 1998; Thompson et al., 1996). ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის Fos პატერნის შესწავლით დადგენილია, რომ ის შეიცავს უმეტესწილად ღვიძლის დროს აქტიურ ნეირონებს, ძილის დროს აქტიურ ნეირონებთან შედარებით (Saper et al., 2005).

რისთვის უნდა სჭირდებოდეს ტვინს ასეთი კომპლექსური სამ-დონიანი გზა ძილისა და ქცევის სხვა ფორმების ცირკადული კონტროლისათვის? შესაძლოა ამას განაპირობებს ის ფაქტი, რომ როგორც ღამის, ასევე დღის ცხოველების უმეტესობაში სუპრაქიაზმური ბირთვი ყოველთვის გააქტივებულია დღე-ღამის ნათელ პერიოდში, ხოლო ვლპბ კი ყოველთვის გააქტივებულია ძილის პერიოდში (Sherin et al., 1996; Gaus et al., 2002). მაშასადამე, ღამის ცხოველებში დღის ცხოველებისგან განსხვავებით, უნდა არსებობდეს შემაფერხებელი წრედები, რომლებიც საშუალებას აძლევს ცირკადულ ციკლს ჩაირთოს საპირისპირო ფაზები, საპირისპიროდ მასინქრონიზებელი შესავალისა და ძილის-კონტროლის სისტემისა. სინამდვილეში, ცირკადული რიტმები ყველა ძუძუმწოვარში არ არის მთლიანად ფიქსირებული. მაგალითად, ღამურები ხშირად განიხილებიან, როგორც ტიპიურ ღამის ცხოველებად. ეს მიდგომა სწორია ღამურებისათვის ფინეთში ზაფხულში სადაც მთელი ღამის განმავლობაში დაფრინავენ მწერები, რომლებითაც ისინი იკვებებიან

და მტაცებელი ფრინველები, რომლებიც დაფრინავენ დღის განმავლობაში და აწუხებენ მათ. როდესაც გაზაფხულისა და შემოდგომის უფრო გრილ ამინდში მცირე რაოდენობით მწერები დაფრინავენ ღამით და მტაცებელმა ფრინველებმა მიგრაცია მოახდინეს სხვა კლიმატურ ქვეყნებში. წელიწადის ამ პერიოდებში ღამურების აქტივობის ციკლები იცვლება და ისინი საჭირო რაოდენობით საკვების მისაღებად აქტიურნი არიან დღის განმავლობაში, და მათი აქტივობის პატერნი მთლიანდ გადაირთვება დღის საათებში (Saper et al., 2005).

ამის მსგავსად, შესაძლებელია ლაბრატორიული ვირთაგვების მრავალი ცირკადული რიტმის შეცვლა დღის საათებში საკვების შეზღუდვით (Oniani, 1980). მაგალითად, თუ ცხოველს საკვების მიღების საშუალება ეძლევა დღე-ღამის ნათელი პერიოდის ბოლოში, ისინი ფხიზლობენ, აქტიურნი ხდებიან და აღენიშნებათ სხეულის ტემპერატურის მატება საკვების წარდგენამდე რამდენიმე საათით ადრე (Stephan, 2002). ქცევის ეს ფორმა ვლინდება, თუ საკვები სრულიად ამოღებულია 2 დღის განმავლობაში; ამგვარად ეს ცირკადული პატერნი არ არის დამოკიდებული გარეგან ფაქტორებზე. ამ ცხოველების ძღც-ის, აქტივობის, კვების, სხეულის ტემპერატურის და კორტიკოსტეროიდების რიტმები კორელაციაშია ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის გააქტივებასთან (მაგრამ არა სუპრაქიაზმურ ბირთვისა, რომელიც რჩება დახშული ნორმალური სინათლე-სიბნელის ციკლისადმი) ღვიძილის ახალ ციკლამდე. ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვის დაზიანება ხელს უშლის ქცევის ამ ფორმების ჩართვას (Saper et al., 2005). ამგვარად, როგორც ჩანს ჰიპოთალამუსის დორსომედიალური ბირთვი ახდენს სუპრაქიაზმური ბირთვიდან და სპზ-დან საათის შესახებ ინფორმაციის ინტეგრაციას კვებასთან, ტემპერატურასთან, სოციალურ და სხვა გარემოებებთან, რაც საშუალებას აძლევს ცხოველს მათი ქცევითი და ფიზიოლოგიური ციკლების ადაპტაცია მოახდინოს გარემოს პირობებთან, რათა გაიზარდოს მათი გადარჩენის შანსები.

ძილის ალოსტაზური რეგულაცია

ძილ-ღვიძილის ციკლის და ცირკადული რიტმების მარეგულირებელი სუბსტრატების შესახებ ცოდნის სწრაფი ექსპანსია წამოჭრის საკითხს იმასთან დაკავშირებით, თუ როგორ კონტროლდება ეს სისტემები კომპლექსურ და მუდმივად ცვლად გარემოში. თუმცა ჩვენ მხოლოდ ვიწყებთ ძილის ჰომეოსტაზური დრაივის შეცნობას, ერთი რამ ნათელია, რომ ძილის პატერნი და ცირკადული ციკლი შესაძლოა შეიცვალოს გარემო პირობებით, როგორიც არის საკვების ხელმისაწვდომობა ან გარემოს ტემპერატურა. ამის მსგავსად ძილის ცირკადული და ჰომეოსტაზური დრაივები შესაძლოა გადალახულ იქნას მხოლოდ ხანმოკლე დროით, როდესაც გარემო პირობები მოითხოვს ორგანიზმისგან სასწრაფო პასუხს.

1993 წელს მაქ ევენმა და სტელარმა შემოიღეს ტერმინი "ალოსტაზური" დრაივი (McEven and Stellar, 1993) იმ სიტუაციებისათვის, როდესაც "სხეულის ფიზიოლოგიური სისტემა ნაცვლად მუდმივობის შენარჩუნებისა განიცდის ფლუქტუაციას გარეგანი ძალების საჭიროებების შესაბამისად". ძალიან ცოტა რამ ვიცით იმის შესახებ, თუ როგორ ცვლის ან გადართავს გარეგანი ძალები ჰომეოსტაზურ და ცირკადულ სისტემებს. დადგენილია სიგნალების არსებობა ვისცერალური სენსორული სისტემიდან და კვების მარეგულირებელი სისტემიდან ერაუზალის სისტემისაკენ (Krout et al., 2002b; Elmquist et al., 1999; Elmquist et al., 1998; Saper, 2004). ვისცერალური შესავლები გადაეცემა სოლიტარული ტრაქტის ბირთვის საშუალებით, როგორიცაა კუჭის შევსება/გაჭიმვა, რომელსაც გააჩნია მასინქრონიზებელი, ძილის-გამომწვევი გავლენა (Schachter and Saper, 1998), როდესაც საჭირო რაოდენობით საკვების არარსებობა იწვევს ერაუზალს (Yamanaka et al., 2003b). თუმცა, ჩვენ ცოტა რამ ვიცით იმ მექანიზმების შესახებ, რომელთა საშუალებითაც მოქმედებს კოგნიტური და ემოციური სისტემები ძილის ან ცირკადული კონტროლის სისტემებზე. ბოლო დროის გამოკვლევებში გამახვილებულია ყურადღება კორტიკოლიმბური საიტების შესავლებზე სუპრაქიაზმურ ბირთვზე, ვლპბ-ზე და ორექსინულ ნეირონებზე, როგორიცაა: ინფრალიმბური ქერქი, ვენტრალური სუბიკულუმი, ლატერალური სეპტუმი და საბოლოო ზოლის ძირითადი ბირთვი (stria terminalis bed nucleus), როგორც შესაძლო გზები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლოა გამოვლინდეს ეს გავლენები.

ინსომნიის მქონე ადამიანების ძილის პოზიტრონ-ემისიური ტომოგრაფიული (PET) გამოკვლევებით აგრეთვე დასტურდება გაზრდილი აქტივობა კორტიკოლიმბურ საიტებში, მედიალური პრეფრონტალური ქერქისა და მედიალური საფეთქლის წილის ჩათვლით, იმ ადამიანების ძილთან შედარებით, რომლებსაც არ აწუხებთ ინსომნია (Nofzinger et al., 2004). ეს შესავლები შესაძლოა ინარჩუნებს ჰიპერერაუზალის მდგომარეობას, რომელსაც არსებითი მნიშვნელობა აქვთ განსაკუთრებულ მდგომარეობაში, მაგალითად როდესაც ექიმს უწევს ეღვიძოს ღამის განმავლობაში ავადმყოფის მოსავლელად. თუმცა, როდესაც ქცევითი სტრესის ან დეპრესიის დროს ერაუზალის სისტემა დაჯაბნის ძილის ჰომეოსტაზურ და ცირკადულ რეგულაციას, ამას შესაძლოა მოჰყვეს არასასურველი შედეგები და ორგანიზმის გამომფიტავი ინსომნია.

ძილზე და ცირკადულ სისტემებზე ალოსტაზური გავლენების ურთიერთქმედების შესწავლა არის მომდევნო ათწლეულის მთავარი გამოწვევა, რამდენადაც, ძილისა და ღვიძილის მაკონტროლებელი სისტემების შესწავლა ჯანმრთელობისა და კოგნიტური ფუნქციების გაუმჯობესების საშუალებას მოგვცემს. იმ ინდივიდებს, რომლებსაც სულ მცირე ხანგრძლივობის ძილის ნაკლებობას განიცდიან, დღის განმავლობაში აღენიშნებათ კოგნიტური ფუნქციების პროგრესული გაუარესება და C-რეაქტიული ცილის მატება, რომელიც წინამორბედია კარდიოვასკულარული დარღვევების განვითრების რისკის მომატებისა (Doran et al., 2001; Van Dongen et al., 2003; Meier-Evert et al., 2004). რამდენადაც ხანდაზმული ინდივიდების დღე-ღამის განმავლობაში ძილის ხანგრძლივობა დაახლოებით ნახევარი საათით უფრო მოკლეა, შესაძლოა მათი ზოგიერთი კოგნიტური ფუნქციის გაუარესება და კარდიოვასკულარული დაავადებების მატება აიხსნას ძილის შეზღუდვით (Prinz et al., 2004). ამის მსგავსად, მოზარდებში, რომლებსაც ადრე უწევთ გაღვიძება სკოლაში წასასვლელად, ღამის ცვლაში მომუშავეებში, და ჰოსპიტალში მომუშავე სამედიცინო პერსონალში, ძილის ნაკლებობით უარესდება შრომისუნარიანობა (Landrigan et al., 2004). საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში უძილობის შედეგები მიუთითებს, ძილისა და ღვიძილის დღე-ღამური ციკლების მარეგულირებელი მექანიზმების არასწორ რეჟიმში მუშაობის უდიდეს საფრთხეზე.

თავი. 3. ოპიოიდური სისტემის როლი ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში

სამეცნიერო მონაცემებიდან ჩანს, რომ ოპიოიდური პეპტიდები ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ძღც-ის რეგულაციაში, როგორც ადამიანებში, ასევე ცხოველებში. თუმცა, ოპიოიდურ პეპტიდებსა და ძილს შორის ურთიერთკავშირის მრავალი ასპექტი ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. ძილისა და ოპიოიდური პეპტიდების ურთიერთკავშირის შესახებ მრავალი მტკიცებულება მიღებულია ოპიოიდური რეცეპტორების ისეთი წამლებით სტიმულაციითა და ბლოკირებით, როგორიცაა მორფინი (μ-ოპიოდური რეცეპტორების აგონისტი) და ნალოქსონი (არასელექციური ოპიატური ანტაგონისტი).

მორფინი ოპიუმის ალკალოიდია, რომელსაც ეს სახელი 1803 წელს სერთერნერმა უწოდა ბერძნული სიზმრების ღმერთის სახელის მიხედვით. ელექტროფიზიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს სახელი არაადექვატურია. ინტრავენურად შეყვანილი მორფინი იწვევს ღვიძილის დოზა-დამოკიდებულად გაზრდასა და კუნთური ტონუსის მატებას, როდესაც დელტა ძილი, პარადოქსული ძილი და ძილის ეფექტურობა მცირდება ადამიანებში (Kay et al., 1969). ლევისმა და თანაავტორებმა (Lewis et al., 1970), აჩვენეს, რომ ჰეროინიც ასევე ამცირებს პარადოქსულ ძილს, აყოვნებს ძილის დადგომას (sleep onset) და ზრდის ღვიძილის ხანგრძლივობას. ამგვარად, ოპიოიდური რეცეპტორების სტიმულაცია იწვევს ინსომნიას ადამიანებში.

ყოფილ ადიქტებზე ადრე ჩატარებული მცირე რაოდენობის კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ოპიატები მიუხედავად სედაციური ეფექტებისა სინამდვილეში არღვევს ძილს (Kay , 1975; Kay et al., 1981; Kay et al., 1979; Pikworth et al., 1981; Staedt et al., 1996). ამ გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ოპიატები ზრდის, როგორც ღვიძილს ასევე ძილისა და ღვიძილის ჩართვების სიხშირეს (Kay et al., 1981), ამცირებს ძილის ტოტალურ დროს (Kay et al., 1981; Basishvili et al., 2012), ძილის ეფექტურობას (Kay et al., 1981; Pikworth et al., 1981), დელტა ძილსა (Kay et al., 1981; Pikworth et al., 1981), და პარადოქსულ ძილს (Kay et al., 1981; Kay et al., 1979; Rukhadze et al., 2003). სხვა კვლევებში, რომლებიც ჩატარებულია პოსტოპერაციულ პაციენტებზე, ოპიატების

ადმინისტრაციის შემდგომ ნაჩვენებია ნელ-ტალღოვანი ძილის შემცირება (Cronin et al., 2001).

თუ განვაზოგადებთ ამ ეფექტებს პაციენტების სხვა ჯგუფებზე, ოპიატების გამოყენებით განპირობებულმა ძილის დარღვევებმა შესაძლოა გამოიწვიოს სედაცია და დაღლილობა, რაც აღინიშნება კიდეც იმ პაციენტებში, რომლებიც გადიან ოპიატური თერაპიის კურსს (Reissig and Rybarczyk, 2005). თუმცა ოპიატების ეფექტების შესახებ ძილის არქიტექტურაზე ჩატარებული ამ შრომებიდან, ძნელია ოპიატების და თავად დაავადებებისგან გამოწვეული ეფექტების (მაგ. ნარკომანია/დამოკიდებულება, პოსტოპერაციული ტკივილები) დიფერენცირება. შოუსა და თანაავტორების მიერ შესწავლილია შვიდი ჯანმრთელი ცდის პირის ძილის არქიტექტურა მორფინის მწვავედ ინტრავენურად შეყვანისას (Shaw et al., 2005). მათ აჩვენეს, რომ მორფინი იწვევს ნელ-ტალღოვანი ძილის შემცირებას და პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირის მცირედ რედუქციას, მაგრამ, არ ზრდის გაღვიძებებს ან ერაუზალს. გარდა ამისა, ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად ნავარაუდევია, რომ ოპიატების ეფექტები პარადოქსულ ძილზე განპირობებულია μ-რეცეპტორებით (Cronin et al., 1995), საინტერესოა ისიც, რომ სხვადასხვა კლასის ოპიატური პეპტიდები შესაძლოა მოქმედებდეს განსხვავებულად.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კვლევის ამ სფეროში ჩატარებულია ძალიან მცირე რაოდენობით ექსპერიმენტები. ადამიანებზე ჩატარებული გამოკვლევების უმეტესობა, რომლებითაც მიღებულია ოპიატების ურთიერთსაწინააღმდეგო ეფექტები ძილზე, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ცდის პირების სხვადასხვა პოპულაციაზე, ნარკომანებსა და ყოფილ ნარკომანებზე (Kay, 1975; Kay et al., 1981; Kay et al., 1979; Pikworth et al., 1981; Staedt et al., 1996). ძველი ლიტერატურის მიმოხილვით სტატიაში, მური და დიმსდეილი (Moore and Dimsdale, 2002) აღნიშნავენ, რომ მორფინი და მისი მსგავსი წამლები თრგუნავს პარადოქსულ ძილს და ზრდის ღამის ღვიძილის ხანგრძლივობას (გაზრდილია ძილის ლატენტობა და გახშირებულია გაღვიძებები ღამის განმავლობაში). გარდა ამისა, ისინი განსაკუთრებულად არღვევს ნელ-ტალღოვან ძილს.

შოუსა და თანაავტორების (Shaw et al., 2005) მონაცემების თანახმად, ოპიატების ერთჯერადად ინექცია ჯანმრთელ ზრდასრულ ცდის პირებში ამცირებს ნელ-ტალღოვან ძილს, მაგრამ არ მოქმედებს ძილის ეფექტურობასა და ძილის ტოტალურ დროზე. დიმსდეილისა და თანამშრ. მონაცემები (Dimsdale et al., 2007) ეთანხმება ზემოთაღწერილ მონაცემებს პარადოქსული ძილის სარწმუნო შემცირების გარდა, რომელიც მათ არ აღუნიშნავთ პერ-ორალურად მორფინის ან ტრამადოლის შეყვანის შემდეგ. ოპიატების გავლენა პარადოქსულ ძილზე შესაძლოა იყოს დოზა-დამოკიდებული, რადგანაც მაღალი დოზებით ტრამადოლი - ოპიატი μ-აგონისტური და ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის უკუშთანთქმის ინჰიბიტორული თვისებებით - ამცირებს პარადოქსული ძილის ხანგრძლივობას, თუმცა მსგავსი ეფექტი არ აღინიშნება დაბალი დოზებით ტრამადოლის შეყვანის შემთხვევაში (Walder et al., 2001). შესაძლოა დიმსდეილისა და თანაავტორების ექსპერიმენტებში პარადოქსული ძილის ინჰიბიციის არარსებობა განპირობებული იყოს მორფინისა და ტრამადოლის დაბალი დოზებით.

ოპიატებზე ჩატარებული კვლევების უმეტესობას გააჩნია მთელი რიგი ეთიკური შეზღუდვებისა. რადგანაც პირველ რიგში მკვლევრებს არ შეუძლიათ განაზოგადონ, თუ რამდენად ვლინდება ასეთი ეფექტები ძილზე ოპიატების ქრონიკულად შეყვანის შემთხვევაში.

საინტერესოა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ ტოლერანტობა ვითარდება სხვადასხვა დონეზე; კერძოდ კი, ტოლერანტობა ოპიატების გვერდითი ეფექტების მიმართ როგორიცაა ყაბზობა, ვითარდება უფრო სწრაფად ვიდრე ტოლერანტობა მისი ანალგეტიკური თვისებების მიმართ (Bruera et al., 1989). ამავე დროს, უცნობია ვითარდება თუ არა და რამდენად სწრაფად ტოლერანტობა ოპიატების ეფექტებისადმი ძილზე. რადგანაც ერთჯერადად შეყვანილი ოპიატები არ იწვევს დაღლილობის (fatigue) სუბიექტური მახასიათებლების სარწმუნო ცვლილებებს, ხანგრძლივად ოპიატების მოხმარებისას ძილის არქიტექტურის ცვლილებებმა შესაძლოა განაპირობოს დაღლილობა, რაც ზოგადად აღინიშნება კიდევაც ოპიატებით მკურნალობის დროს. აღნიშნული კვლევების შეზღუდვა არის ის, რომ შეისწავლებოდა ძილის არქიტექტურის მხოლოდ ისეთი პარამეტრები, როგორიცაა ერაუზალები და სუნთქვითი მახასიათებლები.

რადგანაც, კლინიკურ კვლევებში ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის აქტივობის განსაზღვრა ამა თუ იმ ფიზიოლოგიური პროცესისათვის მნიშვნელოვან თავის ტვინის სტრუქტურაში რთული განსახორციელებელია, ამ მიმართულებით კვლევისათვის ხელსაყრელია ცხოველური მოდელების გამოყენება. მიჩვევის პოტენციის მქონე წამლები მოქმედებს, როგორც პოზიტიური ქცევის განმამტკიცებელი სტიმულები, რამაც განსაზღვრა ადიქციის კვლევისათვის დღეისათვის გამოყენებული ცხოველური მოდელების ვალიდურობა. ცნობილია ისიც, რომ ადამიანები და საექსპერიმენტო ცხოველები მონდომებით ახდენენ ამ წამლების თვით-ინექციას წამლის ხელმისაწვდომობის პირობებში. წამლის მიღების ქცევის განმტკიცების ადრეულ მოდელებში გამოიყენებოდა ოპერანტული (ინსტრუმენტული განპირობების) პარადიგმა პრიმატებში, მაგრამ დღეისათვის ყველა ამ მოდელში მღრღნელები გამოიყენება. სწორედ მღრღნელების მოდელისა და თანამედროვე ნეირობიოლოგიური მეთოდების გამოყენებამ, განაპირობა მნიშვნელოვანი წინსვლა ადიქციის ნეირობიოლოგიის კვლევაში (Carlezon, et al., 1998; Berke and Hyman, 2000; Nestler, 2008). მიუხედვად იმისა, რომ ძალიან რთულია მოიძებნოს ისეთი ცხოველური მოდელი, რომელიც სრულად იმეორებს ფსიქო-ნერვული დარღვევის სინდრომს, შესაძლებელია ამ ცხოველური მოდელის გამოყენება ამ დარღვევების სხვადასხვა სიმპტომის შესასწავლად (Geyer and Markou, 1995). ცხოველური მოდელების გამოყენებას კრიტიკული მნიშვნელობა აქვს ადიქციის კვლევაში წარმატებისათვის. ცხოველური მოდელების მთავარი უპირატესობა არის ადამიანის მდგომარეობის ტრანსლაციის შესაძლებლობა ცხოველურ მოდელზე (face validity) და ნეირობიოლოგიური პარამეტრების უკან ტრანსლაცია ადამიანებზე, მათი მოწყვლადობის წინასწარ განისაზღვრისათვის (predictive validity). ადიქციის ცხოველური მოდელების გამოყენებისას ტრანსლაციის მნიშვნელობაზე მიუთითებს ისეთი ახალი წამლების შექმნა, რომლებიც გამოიყენება წამლების ბოროტად მოხმარების სამკურნალოდ (Altshuler et al., 1980; Heyser, et al. 1998). მაგალითად, დიდი ხნის მანძილზე ცნობილი იყო, ოპიატური ანტაგონისტი ნალტრექსონისა და ნალოქსონის ინექციით ალკოჰოლის თვით-შეყვანის ბლოკირება (Altshuler et al., 1980; Gogichadze et al., 2009; Basishvili et al., 2005b), პრეკლინიკურმა

კვლევებმა განაპირობა ნალტრექსონის ეფექტურად გამოყენება დეტოქსიკაცია გავლილ ალკოჰოლიკებში რელაფსის (relapse) მოსახსნელად (O'Malley et al., 1992).

ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებიც აგრეთვე, ადასტურებს ოპიოიდური პეპტიდების მასტიმულირებელ როლს. ტვინის იმ უბნებში, რომლებიც მნიშვნელოვანია ძღც-ის რეგულაციისთვის ენკეფალინების, β-ენდორფინისა და დინორფინის შემცველობის დღე-ღამური ცვლილებები კორელირებს მღრღნელების ნათელ (მოსვენების) - ბნელ (აქტიურ) ციკლთან. ამგვარად, Met-ენკეფალინის კონცენტრაცია: წინა, მედიალურ და ბაზალურ ჰიპოთალამუსში; პრეოპტიკურ მიდამოსა და სტრიატუმში, მაქსიმალურია ბნელ პერიოდში და მცირდება მინიმალურ დონემდე ნათელ პერიოდში (Kumar et al., 1982; Tang et al., 1984). β-ენდორფინი ბნელი პერიოდის განმავლობაში კონცენტრაციის პიკს აღწევს აგრეთვე პრეოპტიკურ მიდამოში, ხიდში, მოგრძო ტვინში, ცერებელუმში და წინა ჰიპოფიზში (Kerdelhue et al., 1983). ანალოგიურად, იმუნორეაქტიული დინორფინის კონცენტრაცია ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზში ყველაზე მაღალია დღე-ღამის ბნელი ფაზის განმავლობაში (Przewlocki et al., 1983). ოპიოიდური პეპტიდების კონცენტრაციის დღე-ღამური ცვლილებები და ბნელ პერიოდში პიკის მიღწევა, მიუთითებს, რომ ისინი შესაძლოა ასრულებდეს მნიშვნელოვან როლს ცხოველების ღვიძილისათვის, რადგანაც ცნობილია, რომ ვირთაგვებში ბნელი პერიოდი იწვევს ძილის სუპრესიას/დათრგუნვას (Inoue et al., 1984; 1985).

ცხოველებზე ჩატარებული სხვა ექსპერიმენტებითაც დადასტურებულია, რომ ოპიოიდური რეცეპტორების სტიმულაციას ოპიოიდური პეპტიდებით ან ოპიატებით თან ახლავს ღვიძილის გაზრდა. β-ენდორფინის ან მორფინის ადმინისტრაცია ამცირებს, როგორც პარადოქსულ, ასევე ნელტალღოვან ძილს და ზრდის ღვიძილს ვირთაგვებსა და კატებში (Khazan et al., 1967; Echols and Jewett, 1972; King et al., 1981; Scherschlicht et al., 1982). (D-Ala2)-Met5-ენკეფალინამიდის (DALA), β-ენდორფინის და des-γ-ენდორფინის მიკროინექცია ვენტრალური ტეგმენტუმის მიდამოში იწვევს ქცევითი ღვიძილის სტიმულაციას, რაც გამოიხატება გაზრდილ ლოკომოტორულ აქტივობაში (Broekkamp and Phillips, 1979; Stinus et al., 1980). არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც, რომელთა თანახმადაც Met- და Leu-ენკეფალინების ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია არ იწვევს ეფექტებს (Riou et al.,

1981), რაც შესაძლოა აიხსნას იმ ფაქტით, რომ ეს პეპტიდები სწრაფად მეტაბოლიზირდება ცერებროსპინალურ სითხეში არსებული ენკეფალინაზით (Dzoljic et al., 1980). Met-ენკეფალინის უფრო რეზისტენტული ანალოგის DALA-ს გამოყენებით ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ნაჩვენებია, რომ იზრდება, როგორც ქცევითი, ასევე ეეგ ღვიძილი (Tortella et al., 1978; Dzoljic and Crucq, 1979). აღმოჩნდა, რომ DALA იწვევს ბიფაზურ ეფექტებს, რომელიც თავიდან გამოიხატება სტუპორში ღია თვალებით, რომელსაც თან ახლავს მაღალი ვოლტაჟის ნელი ტალღები და ერაუზალი გააქტივებული ეეგ პატერნით.

ყველა ეს მონაცემი მიუთითებს, რომ ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ღვიძილის შენარჩუნებაში ცხოველებსა და ადამიანში. მაგრამ, მიუხედავად ამისა, ოპიატებისა და ოპიოიდების გავლენა ერაუზალზე ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე ნათელი.

გარდა ამისა, საინტერესოა, რომ ფიზიოლოგიური დღე-ღამური ციკლის ძილის პერიოდის წინ ვირთაგვებს ახასიათებთ ინტენსიური გრუმინგი, რომელიც მცირდება დღე-ღამური ციკლის ერაუზალის ფაზის წინ (Bolles, 1960; Cooper, 1981). მორფინისა და სინთეზური ენკეფალინის RX 783030 ადმინისტრაციის შემდეგ გრუმინგის ეპიზოდების ხანგრძლივობა იზრდება, ხოლო ძილის ხანგრძლივობა კი მცირდება, ნალოქსონი კი ამცირებს გრუმინგს და ახანგრძლივებს ძილს (Echols and Jewett, 1972; Cooper, 1981). არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც, რომელთა თანახმად ნალოქსონს არ გააჩნია ეფექტები ძღც-ზე (King et al., 1981). აქედან გამომდინარეობს, რომ მექანიზმი, რომლითაც ოპიატები/ოპიოიდური პეპტიდები თრგუნავენ ძილს, მთლიანად ნათელი არ არის. მაგალითად, კუპერი ვარაუდობს, რომ ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის აქტივაცია აუარესებს იმ მექანიზმის მუშაობას, რომელიც პასუხისმგებელია გრუმინგიდან ძილში გადასვლაზე (Cooper, 1981).

ამგვარად, ლიტერატურაში ძალიან მწირია მონაცემები ოპიატური ანტაგონისტების ეფექტებზე ძღც-ის სტრუქტურაზე. რამდენიმე კვლევაა ჩატარებული კლინიკური და ბაზისური მიმართულებებით, შედეგები არის ურთიერთსაპირისპირო და ბევრი საკითხი საკამათოა.

აქედან გამომდინარე, ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის როლის დადგენა ძღც-ის რეგულაციაში ერთ-ერთი აქტუალური საკითხია, როგორც კლინკაში პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით, ასევე ფუნდამენტური მეცნიერებისათვის ძღც-ის ბაზისური მექანიზმების შეცნობისათვის.

თავი 4. ოპიოდური სისტემის როლი მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაში

ცნობილია, რომ ნალოქსონი ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების ეფექტების ანტაგონიზირებას იწვევს (Hughes, 1975; Watson et al., 1978). მოსალოდნელია, რომ მას ქცევითი ეფექტები ისეთ სიტუაციებზეც ჰქონდეს, როდესაც ენდოგენური ოპიოიდების გამოთავისუფლება ხდება. მაგალითად, ვარაუდობენ, რომ მათ ერთ-ერთი მთავარი როლი აკისრიათ სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში (Torda, 1978). ამ მოსაზრებას ადასტურებს ის გარემოება, რომ ტვინის ოპიოიდური პეპტიდები გამოთავისუფლდება ისეთ სტრესულ სიტუაციებშიც, რომელთა რიცხვში შედის არამტკივნეული ფიზიკური სტიმულაცია, მაგალითად ახალი გარემოს ზემოქმედება (Katz and Gelbart, 1978; Rodgers and Deacon, 1979; Green et al., 1979).

ნაჩვენებია, რომ ნალოქსონი ამცირებს თაგვების მოტორულ და კვლევით აქტივობას ახალ გარემოში მოხვედრისას (Bhargava, 1978; Hughes, 1975), მათგან, უკანასკნელი განისაზღვრება ღია ველში არსებულ სოროში თავის ჩაყოფით, ლოკომოტორული აქტივობისგან დამოუკიდებლად (Katz and Gelbart, 1978). თუმცა ნალოქსონის ეფექტები ვირთაგვების პასუხებზე ახალ გარემოში ნაკლებადაა ნათელი. ამირმა და თანაავტორებმა (Amir et al., 1979) ლოკომოტორულ აქტივობაზე ეფექტები ნალოქსონის მწვავე დოზებით (2.5-10 მგ/კგ) გამოყენებისას ვერ ნახეს. გრინმა და თანაავტორებმა (Green et al., 1979) აღმოაჩინეს ლოკომოტორული აქტივობის შემცირება ღია ველში რამოდენიმე დოზის გამოყენებისას, მაგრამ 2 მგ/კგ-ით მოქმედებისას ეფექტი არ იყო აღწერილი.

ცხოველების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე დაკვირვებისათვის გამოიყენება ჰოლის მიერ 1934 წ. (Hall, 1934) შემუშავებული ღია ველის მეთოდი, რომელიც

დღესაც ერთ-ერთ ყველაზე პოპულარულ ტესტად რჩება ცხოველების ქცევის შესასწავლად.

სამეცნიერო ლიტერატურის მონაცემებით, ღია ველით განპირობებული სტრესული გარემო ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების გამოთავისუფლებას უნდა იწვევდეს (Katz and Gelbart, 1978). ღია ველის ცენტრალურ მიდამოში გაზრდილი აქტივობა განიხილება, როგორც შფოთვის რეაქციის შემცირების მაჩვენებელი (Lee et al., 1987; Roth and Katz, 1979). კატცმა და გელბარტმა აჩვენეს ნალოქსონის მოქმედებით ღია ველში თაგვების კვლევით აქტივობის დოზა-დამოკიდებული შემცირება 2-8 მგ/კგ დოზების გამოყენებისას (Katz and Gelbart, 1978). ეს ორივე მონაცემი არის გარკვეულ წინააღმდეგობაში როჯერსისა და დეკონის (Rodgers and Deacon, 1979) მონაცემებთან, სადაც ნალოქსონი (0.5-1.0 მგ/კგ) იწვევდა ვირთაგვის ლოკომოტორული აქტივობის დოზა-დამოკიდებულ შემცირებას ღია ველში, ხოლო 2 მგ/კგ კი ეფექტს არ იწვევდა, მაშინ, როდესაც 4 მგ/კგ ისევე ეფექტური იყო, როგორც ყველაზე დაბალი დოზა. ასეთი ერთგვარად უჩვეულო დოზა-პასუხის მრუდის არსი არ არის ნათელი.

რამდენადაც ვირთაგვებში ნალოქსონი ამცირებს კვლევით აქტივობას, ისმის კითხვა: არის თუ არა ეს მხოლოდ არასპეციფიკური სედაციური ეფექტი, თუ ეს პრეპარატი უფრო მეტად მოქმედებს სპეციფიკურად კვლევითი ქცევის შემცირებაზე? ვარაუდობენ, რომ კვლევითი აქტივობის შემცირება არ უნდა იყოს მეორადი ანუ შემცირებული ლოკომოტორული აქტივობის შედეგი. ანალოგიური შედეგები ნანახი იქნა, როდესაც ნალოქსონი (1μg) მიკროინექციით შეჰყავდათ ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში, აღინიშნებოდა კვლევითი და არა ლოკომოტორული აქტივობის შემცირება (Rodgers and File, 1979). ნალოქსონის შესაძლო ზოგადი სედაციური ეფექტების გამო, სიფრთხილე უნდა გამოვიჩინოთ ამ პრეპარატით გამოწვეული შედეგების ინტერპრეტირებისას ახალი გარემოს ზემოქმედებით გამოწვეული სტრესის დროს გამოთავისუფლებული ოპიოიდური პეპტიდების ეფექტების ბლოკირებასთან დაკავშირებით.

ცნობილია, რომ ქოლინერგულ პროცესებს აქვს მოდულატორული გავლენა მღრღნელების ლოკომოტორულ აქტივობასა და კვლევით რეპერტუარზე.

დაგროვილია ლიტერატურული მონაცემები იმის თაობაზე, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული სისტემა შესაძლოა სხვა ქოლინერგულ სისტემებთან ერთად, მაგალითად ხიდის ფეხების ბირთვი (pedunculopontine nucleus), მონაწილეობს ქცევის ისეთი ფორმების მოდულაციაში, როგორიცაა კვლევითი აქტივობა (Brudzynski et al., 1988).

ამავე დროს ნაჩვენებია, რომ მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონები ღებულობენ აფერენტებს თავის ტვინის ღეროსა და შუა ტვინის იმ უბნებიდან, რომლებიც მონაწილეობენ ერაუზალში, მოტივაციასა და ვეგეტატურ ფუნქციებში (Dutar et al., 1995). როგორც ჩანს ამ ნეირონებში ხდება სუბკორტიკალური ინფორმაციის ინტეგრაცია და მათი პროექციები სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული გზით ახდენენ ჰიპოკამპის პასუხების მოდულაციას (Shen et al., 1996). ეს პროექციები ჩართულია მთელ რიგ ქცევით პროცესებში, როგორიცაა დასწავლა, შფოთვა, მოტივაცია, კვლევითი და კვებითი ქცევები (McNaughton and Gray, 2000).

ხოლო ლამპრეასა და თანაავტორების (Lamprea et al., 2003) თანახმად, სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული მექანიზმი მონაწილეობს სულ მცირე ორ მნიშვნელოვან ქცევით პროცესში: ერთი დაკავშირებულია ახალი გარემოს კვლევის მოტივაციასთან, მეორე კი სივრცითი ინფორმაციის დასწავლასა და დამახსოვრებასთან.

თავის მხრივ, სეპტოჰიპოკამპური ნეირონები იმყოფებიან ენდორფინული და კორტიკოტროპული ნეიროპეპტიდების კონტროლის ქვეშ. სეპტუმში β-ენდორფინის ადმინისტრაცია იწვევს ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის აწევას (Botticelli and Wurtman, 1982).

თავი 5. ოპიოიდური სისტემის როლი დასწავლასა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაში

წლების განმავლობაში დაგროვდა მონაცემები, რომლებიც ადასტურებს მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში სხვადასხვა ჰორმონული და

ნეიროტრანსმიტერული სისტემის მონაწილეობას. გამოიყენება მთელი რიგი ექსპერიმენტული პარადიგმებისა ამ სისტემების მეხსიერებასთან დაკავშირებულ კომპლექსურ პროცესებში მონაწილეობის შესასწავლად. სხვადასხვა ნივთიერების, მათ შორის ოპიოიდური სისტემის აგონისტებისა და ანტაგონისტების ექსპერიმენტში გამოყენება მეხსიერების პროცესებში ჩართული ნერვული და ნეიროტრანსმიტერული მექანიზმების ფუნქციონირების გარკვევისა და შეფასების საშუალებას იძლევა (Squire and Davis 1981; Castellano et al., 1996).

ნაჩვენებია, რომ μ- და δ- ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების ადმინისტრაცია იწვევს რეტროგრადულ ამნეზიას (Itoh et al., 1994, Ukai et al., 1997). გარდა ამისა, სელექციური ცვლილებები აღინიშნება დარღვეული მეხსიერების მქონე ალცჰეიმერით დაავადებული პაციენტების თავის ტვინის ლიმბური სისტემის გარკვეული სტრუქტურების μ-, δ- და κ- ოპიოიდურ რეცეპტორულ უბნებში (Hiller et al., 1987). ხოლო ოპიოიდური რეცეპტორების არასელექციური ანტაგონისტების (ნალოქსონი და ნალტრექსონი) პოსტსეანსური ადმინისტრაცია იწვევს ენდოგენური (β-ენდორფინი) და ეგზოგენური (მორფინი) ოპიოდებით გამოწვეული რეტროგრადული ამნეზიის ბლოკირებას (Izquierdo 1979; Izquierdo 1980a; Castellano and Pavone 1985; Introini and Baratti 1984; Schulteis et al., 1988; Castellano et al., 1996).

ნაჩვენებია, ოპიოიდური პეპტიდებისა და ოპიატების ურთიერთქმედება მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციასთან დაკავშირებულ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერულ სისტემასთან (Martinez and Rigter, 1982b). არსებული მონაცემების თანახმად, ცენტრალური β-ადრენერგული მექანიზმები ჩართულია ნალოქსონის ეფექტებში მეხსიერებაზე (Introini-Collison and Baratti, 1986). ზოგიერთ შრომაში მითითებულია ქოლინერგული სისტემისა და ოპიოიდების ურთიერთქმედება. ბარათიმ და თანამშრ. (Baratti et al., 1984) აჩვენეს ნალოქსონით გამოწვეული მეხსიერების გაუმჯობესების ანტაგონიზირება ატროპინით. ამავე ექსპერიმენტებში აღინიშნება ნალოქსონისა და მუსკარინული აგონისტის ოქსიტრემორინის მოქმედების ურთიერთპოტენცირება, თუმცა ცალ-ცალკე შეყვანისას იგივე დოზები არაეფექტურია. გარდა ამისა, გაემ-ერგული მექანიზმიც, როგორც ჩანს, ჩართულია ოპიოიდების ეფექტში მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაში (Castellano et al., 1989). რაც შეეხება დოფამინერგულ სისტემას,

თაგვებზე ჩატარებული პასიური განრიდების ექსპერიმენტებში (Castellano et al., 1994) მორფინის ეფექტებში მეხსიერების კვალის კონსოლდაციაზე მონაწილეობს დოფამინერგული, როგორც D_1 ასევე D_2 რეცეპტორები.

მთელი რიგი ავერსიული და არაავერსიული დასწავლის ფორმების დროს ვირთაგვის თავის ტვინში გამოთავისუფლდება ისეთი რაოდენობით β-ენდორფინი, რომელიც შეესაბამება ამ ნივთიერების ამნეზიის გამომწვევ დოზას (Izquierdo 1982). ეს მონაცემები მიუთითებს β-ენდორფინით, და შესაძლოა სხვა ოპიოიდებითაც, განპირობებული ფიზიოლოგიური ამნეზიური მექანიზმის არსებობაზე, რომელიც ჩვეულებრივ ეწინააღმდეგება მეხსიერების ოპტიმალურ რეჟიმში მუშაობას (Izquierdo 1982) და ამ ფიზიოლოგიური ამნეზიური მექნიზმის გადაჭარბებულ რეჟიმში მუშაობამ შესაძლოა გამოიწვიოს სრული ამნეზია. ეს მექანიზმი ურთიერთქმედებს სხვა სისტემებთან, რომლებსაც გავლენა აქვს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაზე (ცენტრალური დოფამინერგული და ნორადრენერგული სისტემები, აკტჰ, პერიფერიული ადრენალინი) და წარმოადგენს მათი აქტივობის მძლავრ მოდულატორს. ერთ-ერთი შესაძლო ფუნქცია ამ ამნეზიური მექანიზმისა არის დასწავლის პროცესში შემთხვევითად ნასწავლი იმ არასაჭირო ინფორმაციის სწრაფი დავიწყება, რომელიც ინტერფერირებს დასახული მთავარი ამოცანის შესრულებასთან.

β-ენდორფინით გამოწვეული დასწავლის გაუარესება შესაძლოა განპირობებულია აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების დათრგუნვით ცენტრალურ ქოლინერგულ სინაპსებში, რომლებიც კრიტიკულ როლს ასრულებენ მეხსიერების ფორმირებაში (Introini and Baratti, 1984).

მრავალ კვლევაში არის აღწერილი ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მონაწილეობა ემოციებში, ერაუზალში, დასწავლასა და მეხსიერებაში. ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მესენჯერული რნმ დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი ლიმბურ სისტემაში, რომელიც ცენტრალურ როლს ასრულებს ემოციებისა და მეხსიერების პროცესების რეგულაციაში (Hurd, 1996). ენდოგენური ოპიოიდური ნეიროპეპტიდები გამოთავისუფლდება ფიზიოლოგიური ერაუზალისა და სტრესის დროს, და განაპირობებს მეხსირების დეფიციტს (Hernandez et al., 1997; McGaugh and

Herz, 1972). ერაუზალის ზომიერად მომატების შემთხვევაში დასწავლა და მეხსიერება უმჯობესდება, ხოლო ერაუზალის დონის მკვეთრად მატება კი აუარესებს დასწავლასა და მეხსიერებას. ადამიანებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში მკვეთრად მომატებული ერაუზალის დონის შემთხვევაში ნალტრექსონი აუმჯობესებს დასწავლასა და მეხსიერებას პლაცებო ჯგუფთან შედარებით (Katzen-Perez et al., 2001).

მაქგაუსა და თანაავტორების (McGaugh et al., 1996; Malin and McGaugh, 2006) თანახმად, დასწავლილი ინფორმაციის შენახვაზე გავლენა აქვს β-ადრენერგულ სისტემასა და ამიგადალას. ადამიანებსა და ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების მონაცემების შეჯერებით, მათ ჩამოაყალიბეს ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც ამიგდალა, განსაკუთრებით კი მისი ბაზოლატერალური ბირთვი, ცენტრალურ როლს ასრულებს ემოციური, მომატებული ერაუზალის დროს გრძელვადიანი მეხსიერების მოდულაციასა და კონსოლიდაციაში. რამდენადაც, ოპიოიდური პეპტიდები და ოპიატები თრგუნავენ ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას, სავარაუდოა, რომ ოპიატურ აგონისტებსა და ანტაგონისტებს შესაძლოა გავლენა ჰქონდეს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაზე ამიგდალაში ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების მოდულაციით (McGaugh et al., 1996).

მეთოდოლოგია

ცხოველები და საექსპერიმენტო გარემო

ქრონიკული ექსპერიმენტების პირობებში ცდები ტარდებოდა ორივე სქესის, ზრდასრულ, უჯიშო ვირთაგვებზე (n=226), სხეულის მასით 200-300 გ რომლებიც მიჩვეული იყვნენ ბუნებრივ დღე-ღამურ ციკლს. ექსპერიმენტის განმავლობაში 2-3 ვირთაგვა ჯგუფებად ცხოვრობდა თავიანთ "საშინაო" გალიაში, ლაბორატორიულ პირობებში (ოთახის ტემპერატურა 21-23^{0}C), წყალი და საკვები მიეწოდებოდათ შეუზღუდავად.

ელექტროდების ჩანერგვა

ელექტროდების ქრონიკულად ჩანერგვის მიზნით ოპერაცია ვირთაგვებზე ქლორალჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (2 მლ/100გ, ინტრაპერიტონეალურად) ნარკოზის ქვეშ ტარდებოდა. ვირთაგვების ძილ-ღვიძილის ციკლის (ძღც) რეგისტრაციის მიზნით სტერეოტაქსული მეთოდის გამოყენებით უჟანგავი, ხრახნიანი ფოლადის ელექტროდები ინერგებოდა ბიპოლარულად ჰიპოკამპის ქერქულ პროექციებში და სენსომოტორულ ქერქში, პაქსინოსა და უოტსონის (Paxinos and Watson, 1982) ატლასის კოორდინატების მიხედვით. ელექტრომიოგრამის (ემგ) რეგისტრაციის მიზნით ვერცხლის ელექტროდები ინერგებოდა კისრის უკანა კუნთებში; ვერცხლის ინდეფერენტული ელექტროდი მაგრდებოდა ქალას ქედის ძვალზე. ელექტროდების ფიქსირება ქალაზე ხდებოდა სტომატოლოგიური ცემენტით ("აკრილოქსიდით"), მათი თავისუფალი ბოლოები ერჩილებოდა სპეციალურ პანელს, რომელშიც რეგისტრაციის დროს მოთავსებული იყო გამომყვანი ეკრანირებული კაბელის შესაბამისი ბოლო. ოპერაციის დროს და მომდევნო რამდენიმე დღის განმავლობაში ცხოველებს უტარდებოდათ ანტიბიოტიკური თერაპია. ოპერაციის შემდგომი სარეაბილიტაციო პერიოდისა (6-7 დღე) და ძღც-ის სრული სტაბილიზაციის (2-3 დღე) შემდეგ, ვიწყებდით ძღც-ის 24 საათიან პოლიგრაფულ რეგისტრაციას.

ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგისტრაციის მეთოდი და ანალიზი

ძღც-ის სტრუქტურის რეგისტრაციისათვის ვიყენებდით ამერიკული წარმოების პოლისმონოგრაფი (“Cadwell Easy EEG/PSG, Basic Sleep System, USA”). ძღც-ის სხავასხვა ფაზის იდენტიფიკაციის მიზნით ხდებოდა ახალი ქერქის, ჰიპოკამპისა და კისრის (კუნთური ტონუსის აღსარიცხავად) ელექტრული აქტივობის რეგსიტრაცია 24 სთ-ის განმავლობაში კომპიუტერული ტექნიკის გამოყენებით.

ძღც-ის ციკლის ფაზათა იდენტიფიცირება ხდებოდა, როგორც ქცევითი ასევე ეეგ პარამეტრების ცვლილებების მიხედვით: ღვიძილი - დაბალამპლიტუდიანი და მაღალი სიხშირის კორტიკალური ეეგ აქტივობით, ჰიპოკამპური თეტა აქტივობითა და მაღალამპლიტუდიანი ემგ აქტივობით; ზერელე ნელი ძილი (ზნძ) - კორტიკალურ ეეგ-ზე ძილის თითისტარებითა და იშვიათი დელტა ტალღებით, ღვიძილთან შედარებით დაბალი ემგ აქტივობით, ჰიპოკამპური თეტა რიტმის გარეშე. ღრმა ნელი ძილი (ღნძ) - კორტიკალურ ეეგ-ზე დელტა ტალღების დომინირებით, კუნთური ტონუსის დაქვეითების თანხლებით. პარადოქსული ძილი (პძ) - ემგ-ზე სრული ატონიით (გარდა შეკრთომებისა) ეეგ-ზე ჰიპოკამპური თეტა რიტმის დომინირებით. ზნძ-სა და ღნძ-ის ფაზად განიხილებოდა 120 წმ-იანი, ხოლო ფრაგმენტად - 120 წმ-ზე ნაკლები ხანგრძლივობის ეპიზოდები. პძ-ის ფაზად განიხილებოდა 60 წმ-ის ხანგრძლივობის, ხოლო ფრაგმენტად - 60 წმ-ზე ხანმოკლე ეპიზოდები. ძღც-ის რეგისტრაციისას განისაზღვრებოდა დროის მონაკვეთი პირველ პძ-სა (პძ1) და მეორე პძ-ს (პძ2) შორის - პძ1-პძ2 ციკლის ხანგრძლივობა.

ღია ველის მეთოდი

ვირთაგვების ქცევასა და ემოციურობაზე ოპიოიდური სისტემის გავლენის შესასწავლად გამოიყენებოდა ღია ველის მეთოდი (Hall, 1934). ღია ველს წარმოადგენდა მეტალის ცილინდრის ფორმის მოწყობილობა (დიამეტრით 100 სმ, სიმაღლით 40 სმ), რომლის იატაკი დაყოფილი იყო სეგმენტებად. ბნელ ოთახში მოთავსებული ღია ველის ცენტრი განათებული იყო იატაკიდან 120 სმ-ის სიმაღლეზე მოთავსებული ნათურით (100 ვტ).

როგორც პლაცებო (საკონტროლო), ასევე ნალოქსონის, ნალტრექსონის და მორფინის ინექციიდან 20 წუთის შემდეგ ვირთაგვები ღია ველის კედელთან ახლოს თავსდებოდნენ და 10 წუთის განმავლობაში ხდებოდა დაკვირვება ემოციური დაძაბულობის, ლოკომოტორული და კვლევითი აქტივობის მაჩვენებლებზე: გადაკვეთილი სეგმენტების რაოდენობა (ჰორიზონტალური აქტივობა), თავის აწევა, გრუმინგი, ვერტიკალური დგომები (ვერტიკალური აქტივობა), ცენტრში შესვლისა და ბოლუსების რაოდენობა.

დასწავლისა და მეხსიერების ტესტები:

აქტიური განრიდების გამომუშავება

დასწავლისა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაზე ოპიოიდური სისტემის გავლენის შესასწავლად გამოყენებული იყო ორმხრივი აქტიური განრიდების ტესტი. აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამომუშავება სრულდებოდა სპეციალურ (50X30X30 სმ) ორგანული მინისგან დამზადებულ გამჭვირვალე გალიაში, რომელიც 4 სმ სიმაღლის თეჯირით გაყოფილი იყო ორ თანაბარ ნაწილად. გალიის იატაკი წარმოადგენდა ლითონის ცხაურს, რომელშიც საჭიროებისამებრ სუსტი, მაგრამ ცხოველისათვის საგრძნობი დენის გატარება შეგვეძლო. თითოეული ცხოველისთვის ინდივიდუალურად დგინდებოდა გაღიზიანების ზღურბლი (0.5-1.2 mA). პირობით გამღიზიანებლს წარმოადგენდა 700 ჰც სიხშირის ტონი, რომელიც იზოლირებულად მოქმედებდა 5 წმ-ის განმავლობაში. თუ პირობითი გამღიზიანებლის ფონზე ვირთაგვა არ გადადიოდა მეორე განყოფილებაში, პირობით სიგნალს უუღლდება უპირობო გამღიზიანებელი – ელექტროდენით თათებზე მიყენებული მტკივნეული გაღიზიანება. მტკივნეული გაღიზიანების თავიდან ასაცილებლად ცხოველს შეეძლო გალიის მეორე განყოფილებაში გადახტომა. სინჯებს შორის ინტერვალი შეადგენდა 20-30 წმ. ამგვარად ცხოველს ვუმუშავებდით აქტიური განრიდების ორმხრივ რეაქციას, ანუ რეაქციას ორი არჩევანის პირობებში. აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავება ხდებოდა დასწავლის ერთ სეანსში (120 სინჯი). დასწავლის კრიტერიუმად მიჩნეული იყო 9 სწორი პასუხი (განრიდება ტონის საპასუხოდ, ელექტრული გაღიზიანების

გარეშე) 10 თანმიმდევრული სინჯიდან. ცხოველების სხვადასხვა ჯგუფში დასწავლის შედეგების შესადარებლად ძირითად პარამეტრად გამოყენებული იყო სინჯების ის რაოდენობა (120-დან), რომელიც სჭირდებოდა დასწავლის კრიტერიუმის (10 სინჯიდან 9 სწორი პასუხი) მისაღწევად. ტესტის დასწავლიდან 24 საათის შემდეგ ხდებოდა აქტიური განრიდების რეაქციის დამახსოვრების შემოწმება.

პასიური განრიდების ტესტი

პასიური განრიდების რეაქციის ტესტისთვის ვიყენებდით ორ განყოფილებიან სპეციალურ მოწყობილობას; რომლის ერთი განყოფილება (გამჭვირვალე, ორგანული მინისგან დამზადებული, ზომით 20X20X20 სმ) კარგად იყო განათებული, ამ განყოფილებაში არსებული მცირე ზომის ხვრელიდან ცხოველს ეძლეოდა შესაძლებლობა გადასულიყო მოწყობილობის უფრო პატარა ბნელ განყოფილებაში (10X5X10 სმ), რათა თავი დაეღწია განათებული გარმოსაგან - განეხორციელებინა თავდაცვითი რეაქცია. ბნელი განყოფილების იატაკი წარმოადგენდა ლითონის ცხაურს, რომელშიც შესაძლებელი იყო ელექტრული დენის გატარება. ვირთაგვები თავსდებოდნენ ნათელ განყოფილებაში (გასანათებლად გამოიყენებოდა 100 ვტ-იანი ნათურა). აღირიცხებოდა დრო, რომელიც ცხოველს ნათელი განყოფილებიდან ბნელში გადასასვლელად ესაჭიროებოდა. ბნელ განყოფილებაში ცხოველის გადასვლის შემდეგ კარი მყისიერად იხურებოდა, და ვირთაგვა თათებზე იღებდა მტკივნეულ ელექტრულ გაღიზიანებას. შემოწმების სეანსის დროს (დასწავლიდან 24 სთ-ში) პასიური განრიდების ტესტის დასწავლის (მტკივნეული გაღიზიანების დამახსოვრების) შესახებ ვმსჯელობდით იმ დროის ხანგრძლივობის მიხედვით, რომლის განმავლობაშიც ნათელ განყოფილებაში ხელმეორედ მოთავსებული ცხოველი ყოვნდებოდა. თუ ცხოველი ტესტირებისას 10 წთ-ის განმავლობაში არ შედიოდა ბნელ განყოფილებაში, ითვლებოდა, რომ ვირთაგვას ახსოვდა მტკივნეული გაღიზიანება და შესაბამისად, პასიური განრიდების ტესტი დამახსოვრებულად ითვლებოდა.

გამოყენებული ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები

პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში ხდებოდა 0.9 %-იანი ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა. საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებში გამოიყენებოდა ოპიოიდური ანტაგონისტები: ნალოქსონი (Naloxone Hydrochloride, Sigma) დოზით 2.5 მგ/კგ, ნალტრექსონი (Naltrexone Hydrochloride, Sigma) დოზით 3 მგ/კგ და მორფინი (Morphine Hydrochloride, რუსეთი) დოზით 2, 3 და 3.5 მგ/კგ. თითოეული ფარმაკოლოგიური ნივთიერების შეყვანა ინტრაპერიტონეალურად (i.p.) ხორციელდებოდა.

სტატისტიკური დამუშავება

ქცევითი ექსპერიმენტების მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა One-way ANOVA-ს გამოყენებით, SPSS16 პროგრამით. იმ შემთხვევაში თუ ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება ფიქსირდებოდა, ვიყენებდით Tukey post-hoc ტესტს, რათა გვენახა, თუ კონკრეტულად რომელ ჯგუფებს შორის ფიქსირდებოდა სარწმუნო განსხვავება. თუ რომელიმე პარამეტრის ანალიზის დროს დარღვეული იყო ცვლადთა ჰომოგენურობა, მაშინ ანალიზისთვის ვიყენებდით Welch ANOVA-ს და შესაბამისად ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავების შემთხვევაში ვიყენებდით Games-Howell post-hoc ტესტს. ძილ-ღვიძილის ციკლზე მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა სტიუდენტის *t*-კრიტერიუმით. ყველა შედეგი ნაჩვენებია, როგორც საშუალო მნიშვნელობა±საშუალო სტანდარტული შეცდომა (Mean±SEM). შედეგი სარწმუნოდ მიიჩნეოდა, როდესაც $p<0.05$.

კვლევის გეგმა

ამოცანა 1. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტებისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის გავლენის შესწავლა ვირთაგვების ძღც-ის სტრუქტურის დინამიკაზე (n=16):

1.1. ინტაქტური ცხოველების ძღც-ის სტრუქტურის დადგენა (24 სთ);

1.2. ნალოქსონის (2.5 მგ/კგ) ინექციის გავლენა ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ);

1.3. ნალტრექსონის (3 მგ/კგ) გავლენა ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ);

1.4. მორფინის სხვადასხვა დოზის (2 და 3 მგ/კგ) გავლენა ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ);

ამოცანა 2. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტებისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის გავლენის შესწავლა ვირთგავების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე (n=44):

2.1. მოტივაციურ-ემოციური ქცევა საკონტროლო-პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში;

2.2. ნალოქსონის (2.5 მგ/კგ) ინექციის გავლენა ვირთგავების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე;

2.3. ნალტრექსონის (3 მგ/კგ) ინექციის გავლენა ვირთგავების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე;

2.4. მორფინის სხვადასხვა დოზის (2 და 3.5 მგ/კგ) ინექციის გავლენა ვირთგავების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე.

ამოცანა 3-4. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტებისა და აგონისტის გავლენა დასწავლასა და მეხიერების კვალის კონსოლიდაციაზე:

აქტიური განრიდების ტესტი (n=95)

3.1. აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში;

3.2. ნალოქსონის (2.5 მგ/კგ) პრესეანსური ინექციის გავლენა დასწავლაზე;

3.5. მორფინის (2 მგ/კგ) პრესეანსური ინექციის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის დასწავლაზე.

3.3. ნალოქსონის (2.5 მგ/კგ) პოსტსეანსური ინექციის გავლენა მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაზე;

3.4. ნალტრექსონის (3 მგ/კგ) პოსტსეანსური ინექციის გავლენა დასწავლაზე.

პასიური განრიდების ტესტი (n=71)

4.1. პასიური განრიდების რეაქციის შესწავლა პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში;

4.2. ნალოქსონის (2.5 მგ/კგ) პრესეანსური ინექციის გავლენის შესწავლა პასიური განრიდების რეაქციის დასწავლაზე;

4.3. მორფინის სხვადასხვა დოზის (2 და 3.5 მგ/კგ) პრესეანსური ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დასწავლაზე.

შედეგები

ოპიოიდური სისტემის როლი ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში

ოპიოდური ანტაგონისტებისა და აგონისტის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძილ-ღვიძილის ციკლის სტრუქტურაზე: ცვლილებების დინამიკა.

სურათ 1, 2, 3 და 4 წარმოდგენილ ციკლოგრამებზე ნაჩვენებია ოპიოიდური ანტაგონისტების და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ერთჯერადი ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძილ-ღვიძილის ციკლის სტრუქტურაზე, 24 სთ-იან (ა და ბ) და 8 სთ-იან (გ და დ) დროის მონაკვეთში.

ძღც-ის სტრუქტურის ცვლილება ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში. ოპიოიდური ანტაგონისტების ერთჯერადი სისტემური ინექციის ძირითად ეფექტს ღნძ-ის ხანგრძლივობის სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდა წარმოადგენს. 3 მგ/კგ ნალტრექსონის მოქმედების ფონზე ღნძ შეადგენს 82.63±10.22 წთ-ს, ფონურ 46.29±2.09 წთ-თან შედარებით ($p<0.05$), ხოლო 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის შემთხვევაში კი - 67.46±7.67 წთ-ს, ფონურ 49.5±7.51 წთ-თან შედარებით $p<0.0001$ (სურ. 5. ა და სურ. 6. ა).

ორივე ანტაგონისტის ინექციის შედეგად ზნძ-ის ხანგრძლივობის გაზრდა არასარწმუნო იყო: ნალტრექსონის ინექციის შედეგად შეადგენს 35.12±1.99 წთ-ს, ფონში კი 29.63±2.29 წთ-ს. ნალოქსონის ინექციის ფონზე კი შეადგენს 40.17±3.75 წთ-ს, ხოლო ფონში კი 33±1.54 წთ.

ანტაგონისტების ინექციის შედეგად პძ-ის ხანგრძლივობის შემცირება არასარწმუნოა. ნალტრექსონის ინექციის შედეგად პძ-ის საერთო ხანგრძლივობა შეადგენს 26.38±5.12 წთ-ს, ფონურ ძღც-ში კი 25.75±2.02 წთ-ს. ნალოქსონის ინექციის შედეგად ეს მაჩვენებელი შეადგენს 13.12±3.3 წთ-ს ფონურ ძღც-ში კი 18.58±7.51 წთ.

ორივე ანტაგონისტის ინექციის შედეგად ღვიძილის მოცულობა პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში შემცირებულია, მაგრამ არასარწმუნოდ. ნალტრექსონის

შეყვანის ფონზე ღვიძილი შეადგენს 95.88±17.34 წთ, ფონურ 138.33±1.83 წთ-თან შედარებით, p=0.0716; ხოლო ნალოქსონის შემთხვევაში 119.33±8.08 წთ-ს, ფონურ 138.92±2.02 წთ-თან შედარებით, p=0.08393.

ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ოპიოიდური აგონისტის მორფინის სხვადასხვა დოზის შეყვანისას სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება ღნძ-ის მოცულობა. 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას ის შეადგენს 26.88±7.1 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენს 56.5±11.55 წთ-ს, p<0.05. 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად კი ეს მაჩვენებლი შეადგენს 15.13±2.19 წთ-ს, ფონურ 49.88±2.51 წთ შედარებით, p<0.0005.

აგონისტის როგორც ერთი, ისე მეორე დოზის ინექციის შემთხვევაში ზნძ-ის შემცირება სტატისტიკურად არასარწმუნოა. კერძოდ, 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას ზნძ შეადგენს 15.21±3.34 წთ-ს, ფონურ 44.5±5.1 წთ-თან შედარებით, p=0.07400. 3 მგ/კგ მორფინის ინექციისას კი 16.96±6.86 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 25.42±0.25 წთ-ს.

პძ-ის საერთო ხანგრძლივობა მცირდება ორივე ოპიოიდური აგონისტის სხვადასხვა დოზით ინექციის შემთხვევაში, 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას ის შეადგენს 14.42±2.79 წთ-ს, არასარწმუნოდ, ფონურ 21.21±2.43 წთ-თან შედარებით, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 12.29±5.85 წთ-ს, ფონურ 22.88±3.68 წთ-თან შედარებით, p<0.05.

მორფინის თითოეული დოზის შეყვანისას ღვიძილის ხანგრძლივობის მომატება სტატისტიკურად სარწმუნოა: რაც 2 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში შეადგენს 183.5±6.54 წთ-ს, ფონთან შედარებით - 117.79±14.22 წთ, p<0.01, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად - 195.63±14.89 წთ, ფონში კი 141.83±3.85 წთ, p<0.05 (სურ. 7. ა და სურ. 8. ა).

ძღც-ის სტრუქტურის ცვლილებება ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალტრექსონის ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ღნძ-ის ხანგრძზლივობა შეადგენს 43.08±0.75 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 41.37±1.37 წთ-ს. ნალოქსონის ინექციის შედეგად აღინიშნება ღნძ-ის საერთო ხანგრძლივობის შემცირების ტენდენცია და შეადგენს 31.92±3.75 წთ-ს, p=0.07, ფონურ 56.83±11.11 წთ-თან შედარებით.

ნალტრექსონის ინექციის შედეგად აღინიშნება ზნმ-ის საერთო ხანგრძლივობის შემცირების ტენდენცია და შეადგენს 20.92±2.74 წთ-ს ფონურ 38.58±1.88 წთ-თან შედარებით, p=0.06206. ნალოქსონის შეყვანის შემთხვევაშიც შემცირებულია ზნმ-ის ხანგრძლივობა, და შეადგენს 20.3±1.61 წთ-ს, ფონურ 37.98±1.19 წთ-თან შედარებით, p<0.0005.

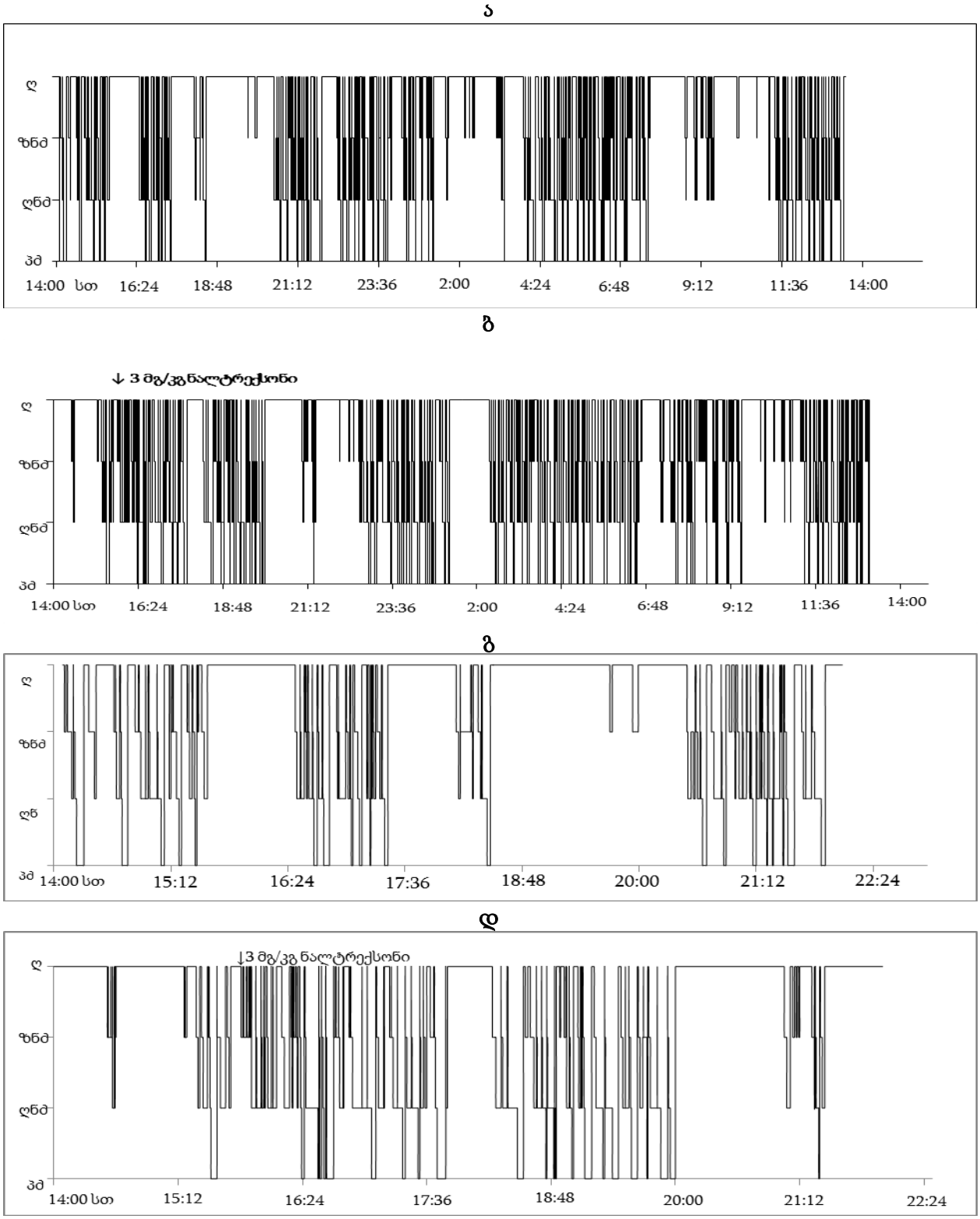
ნალტრექსონის მოქმედების ფონზე ღვიძილის ხანგრძლივობა შეადგენს 160.71±5.51 წთ-ს, ხოლო ფონში 142.5±4.47 წთ-ს (სურ. 5. ბ). ნალოქსონის ინექციის შედეგად ღვიძილის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად იზრდება ფონური 125.71±11.19 წთ-დან 171.58±8.37 წთ-მდე, p<0.0005 (სურ. 6. ბ).

ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში აღინიშნება ღნმ-ის რებაუნდი მხოლოდ 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად და შეადგენს 71.13±0.70 წთ-ს, ფონურ 51.21±4.31 წთ-თან შედარებით, p<0.05. 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას, კი ღრმა ნელი ძილი შეადგენს 44.5±0.29 წთ-ს, ფონურ 38.25±0.77 წთ შედარებით (არასარწმუნო ცვლილება).

2 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შედეგად ზნმ შეადგენს 27.25±1.35 წთ-ს, ფონში კი 27.25±1.35 წთ-ს. 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 35.29±3.15 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 40.08±1.01 წთ-ს.

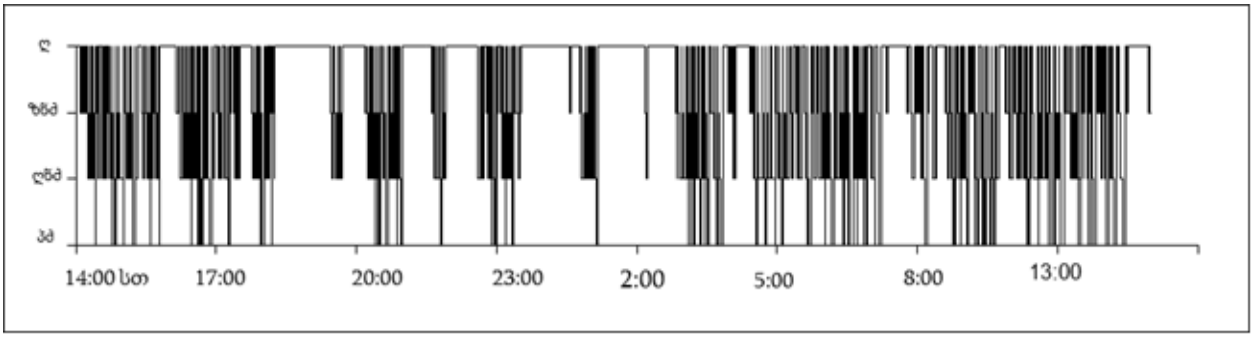
2 მგ/კგ მორფინის მოქმედების შედეგად პძ-ის ხანგრძლივობა შეადგენს 20.33±5.29 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 13.54±4.55 წთ-ს. 3 მგ/კგ მორფინის 28.33±1.97 წთ-ს, ფონში კი 29±5.39 წთ-ს.

ღვიძილის ხანგრძლივობა 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად შეადგენს 147.92±6.93 წთ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 158±7.43 წთ-ს (სურ. 7. ბ), ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას შეადგენს 105.25±1.88 წთ-ს ფონში კი 119.71±8.68 წთ-ს (სურ. 8. ბ).

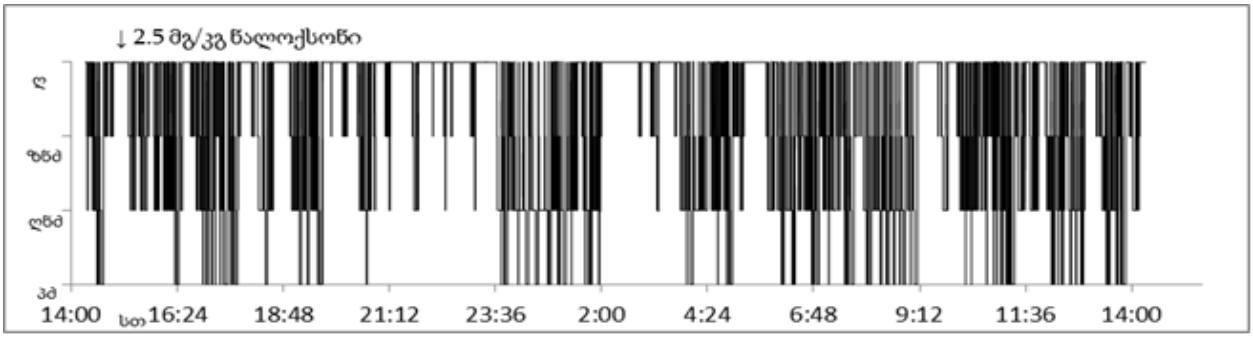


სურ. 1. ა- ვირთაგვის ფონური ძღც-ის 24 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ-ანი ციკლოგრამა); გ- ვირთავგვის ფონური ძღც-ის 8 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (8 სთ-ანი ციკლოგრამა). აღნიშვნები: ღ-ღვიძილი; ზნმ-ზერელე ნელი ძილი; ღნმ-ღრმა ნელი ძილი; პმ-პარადოქსული ძილი.

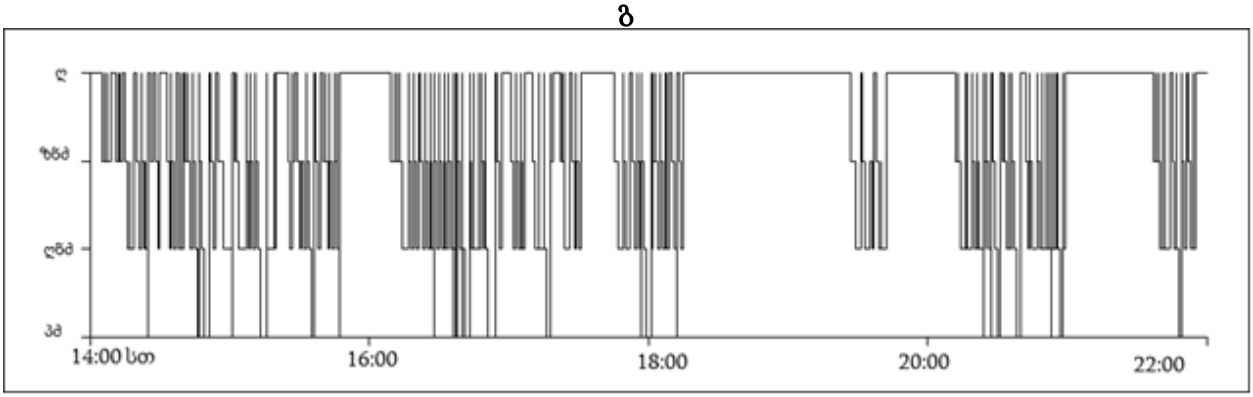
ა



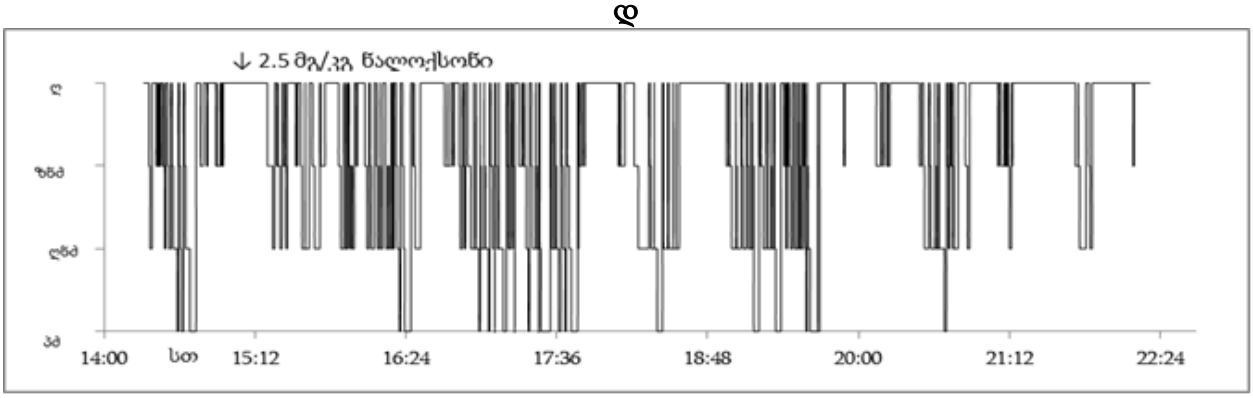
ბ



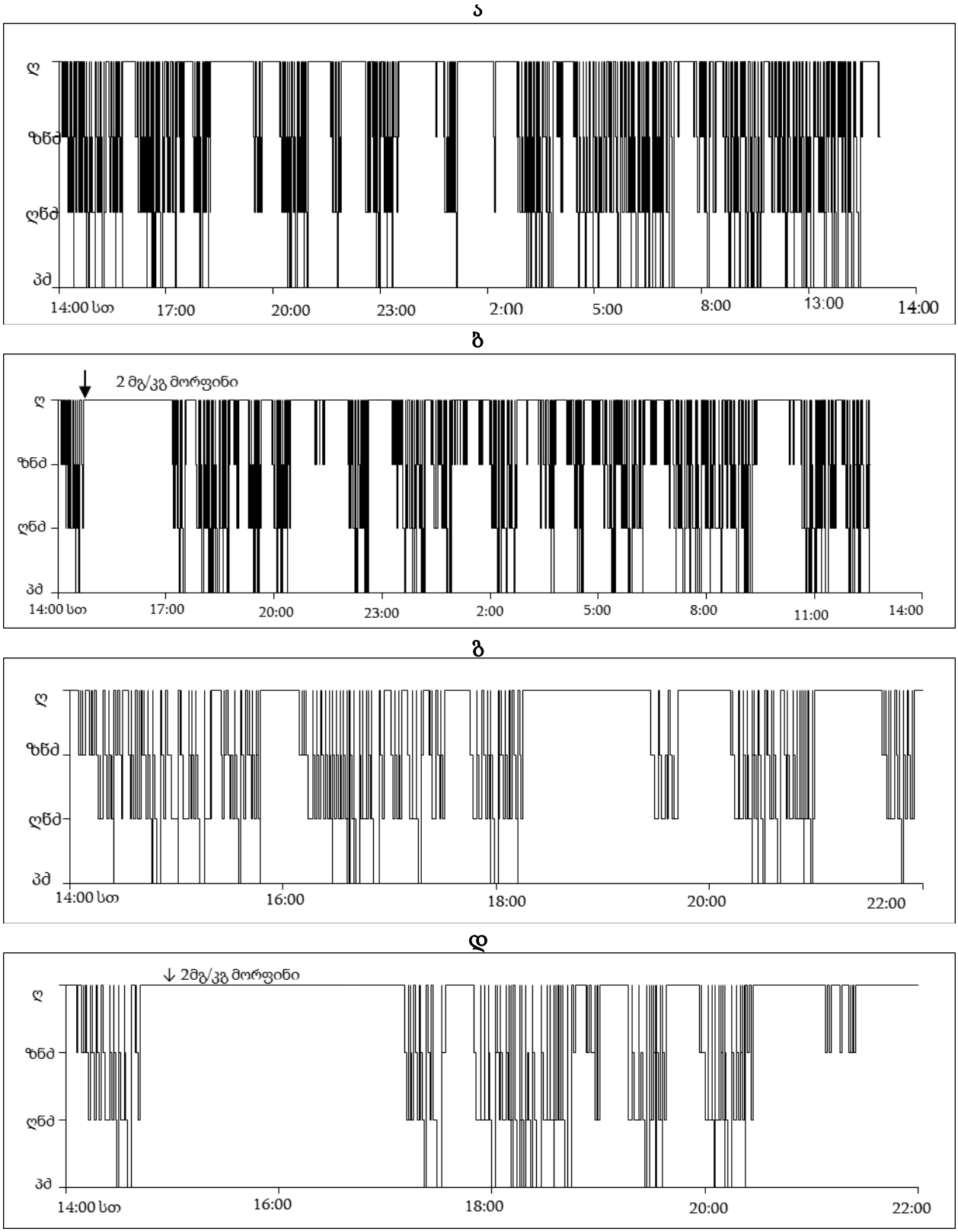
გ



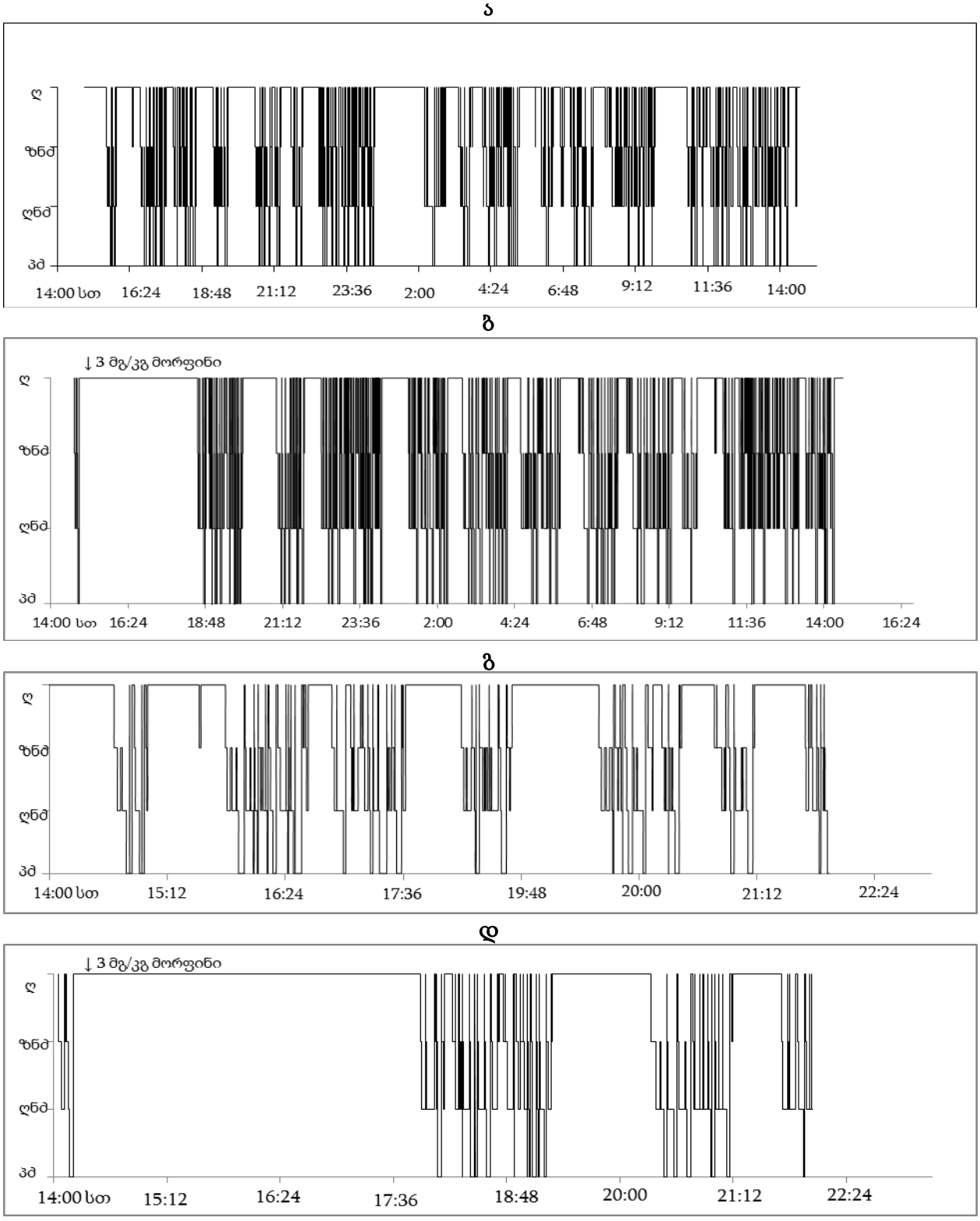
დ



სურ. 2. ა - ვირთაგვის ფონური ძღც-ის 24 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ - 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 საათიანი ციკლოგრამა); გ - ვირთავგვის ფონური ძღც-ის 8 სთ-ანი ციკლოგრამა; დ- 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (8 სთ-ანი ციკლოგრამა). აღნიშვნები: ღ-ღვიძილი; ზნძ-ზერელე ნელი ძილი; ღნძ-ღრმა ნელი ძილი; პძ-პარადოქსული ძილი.

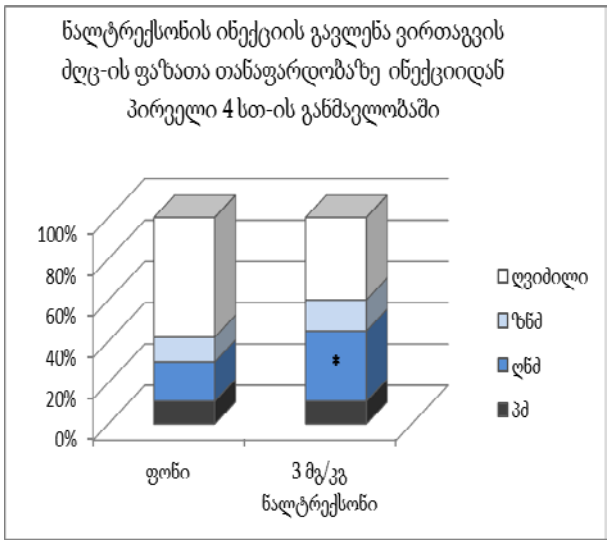


სურ. 3. ა- ვირთაგვის ფონური ძღც-ის 24 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ-ანი ციკლოგრამა); გ-ვირთავგვის ფონური ძღც-ის 8 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (8 სთ-ანი ციკლოგრამა). აღნიშვნები: ღ-ღვიძილი; ზნძ-ზერელე ნელი ძილი; ღნძ-ღრმა ნელი ძილი; პძ-პარადოქსული ძილი.

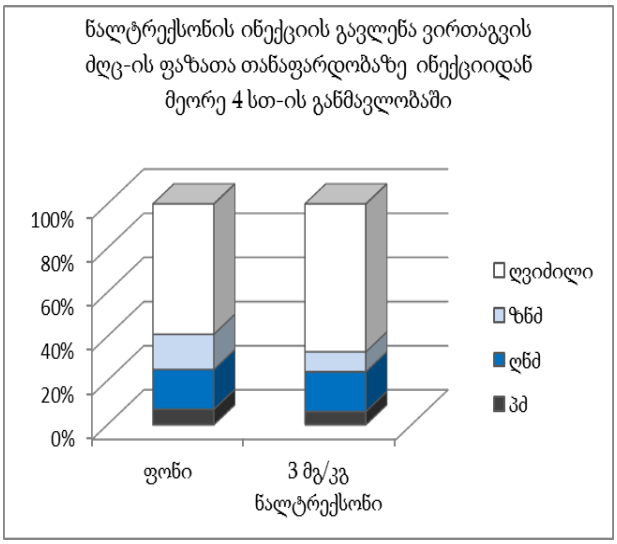


სურ. 4. ა- ვირთაგვის ფონური ძღც-ის 24 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (24 სთ-ანი ციკლოგრამა); გ-ვირთავგვის ფონური ძღც-ის 8 სთ-ანი ციკლოგრამა; ბ- 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ვირთაგვის ძღც-ის სტრუქტურაზე (8 სთ-ანი ციკლოგრამა). აღნიშვნები: ღ-ღვიძილი; ზნძ-ზერელე ნელი ძილი; ღნძ-ღრმა ნელი ძილი; პძ-პარადოქსული ძილი.

ა

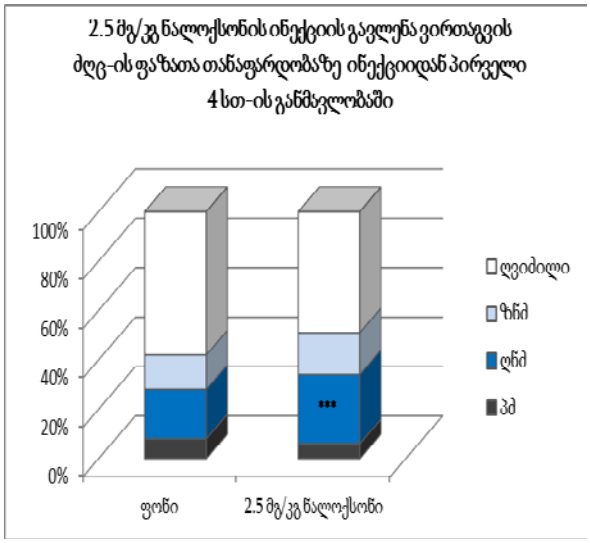


ბ

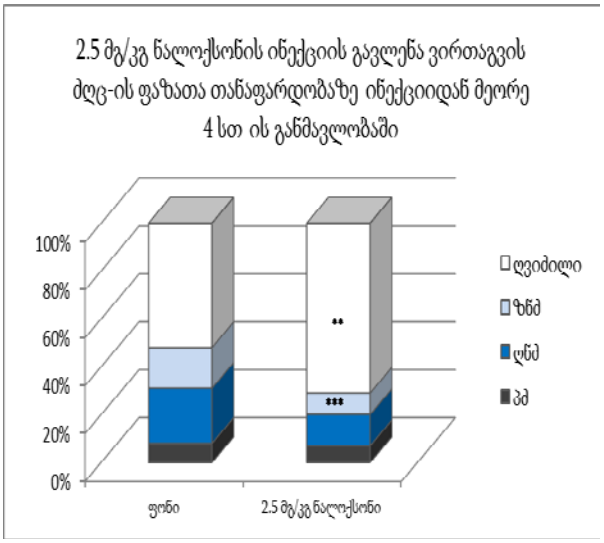


სურ. 5. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ძღც-ს ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა-ფონი: ღვიძილი-58%, ზნძ-12%, ღნძ-19%, პძ-11%; 3 მგ/კგ ნალტრექსონი: ღვიძილი-40%, ზნძ-15%, ღნძ-34%, პძ-11%. ბ- ფონი: ღვიძილი-59%, ზნძ-16%, ღნძ-17%, პძ-7%; 3 მგ/კგ ნალტრექსონი: ღვიძილი-67%; ზნძ-9%; ღნძ-18%; პძ-6%. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

ა

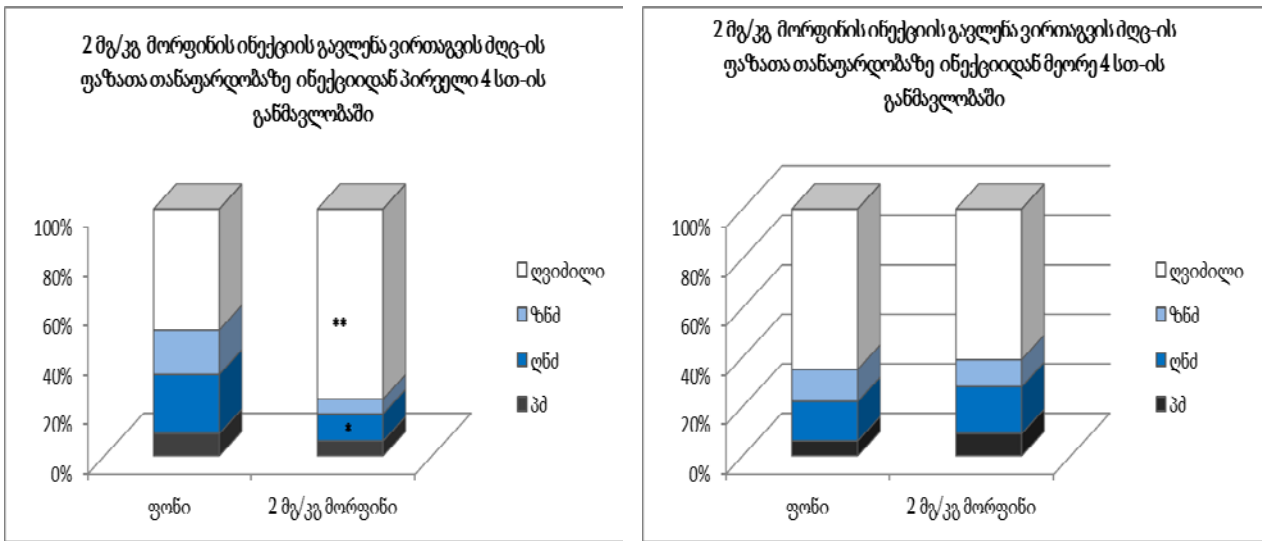


ბ

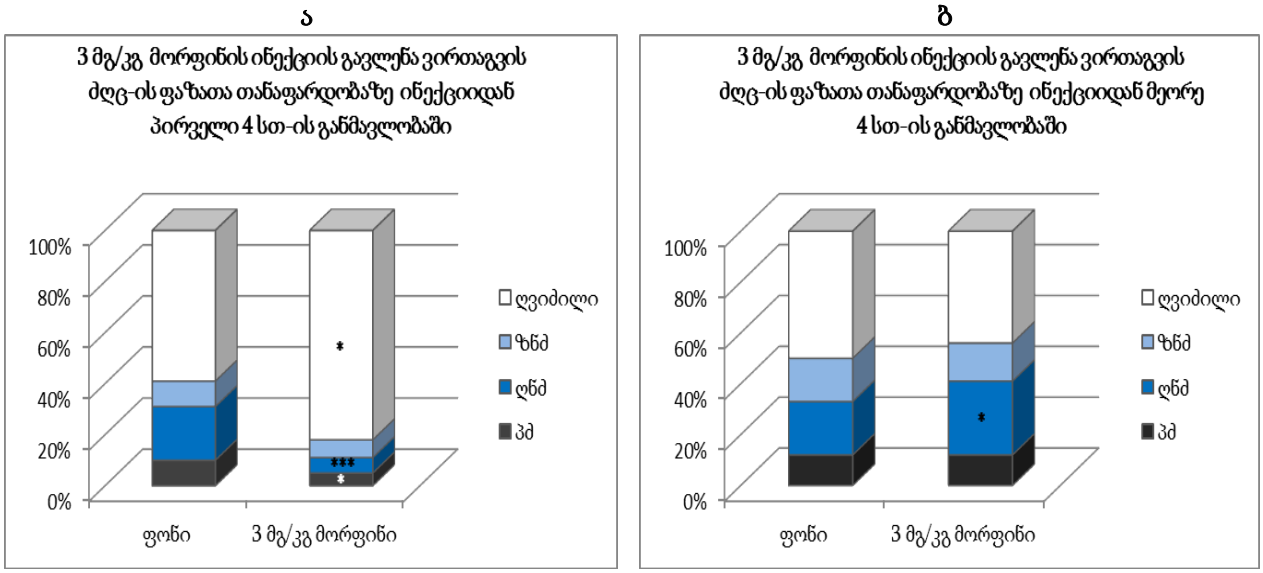


სურ. 6. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ძღც-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა - ფონი: ღვიძილი-58%, ზნძ-14%, ღნძ-20%, პძ-8%; 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი: ღვიძილი-49%, ზნძ-17%, ღნძ-28%, პძ-6%; ბ - ფონი: ღვიძილი-52%; ზნძ-17%; ღნძ- 23%; პძ-6% 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი: ღვიძილი-71%; ზნძ-9%; ღნძ-13%; პძ-7%. აღნიშვნები: ** - $p<0.005$; *** - $p<0.0001$.

ა ბ



სურ. 7. 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ძღვ-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა- ფონი: ღვიძილი-49%, ზნძ-18%, ღნძ-24%, პძ-9%; 2 მგ/კგ მორფინი: ღვიძილი-77%, ზნძ-6%, ღნძ-11%, პძ-6%; ბ- ფონი: ღვიძილი-65%, ზნძ-13%, ღნძ-16%, პძ-6%; 2 მგ/კგ მორფინი: ღვიძილი-61%, ზნძ-11%, ღნძ-19%, პძ-9%. აღნიშვნები: * - $p<0.05$; ** - $p<0.01$.

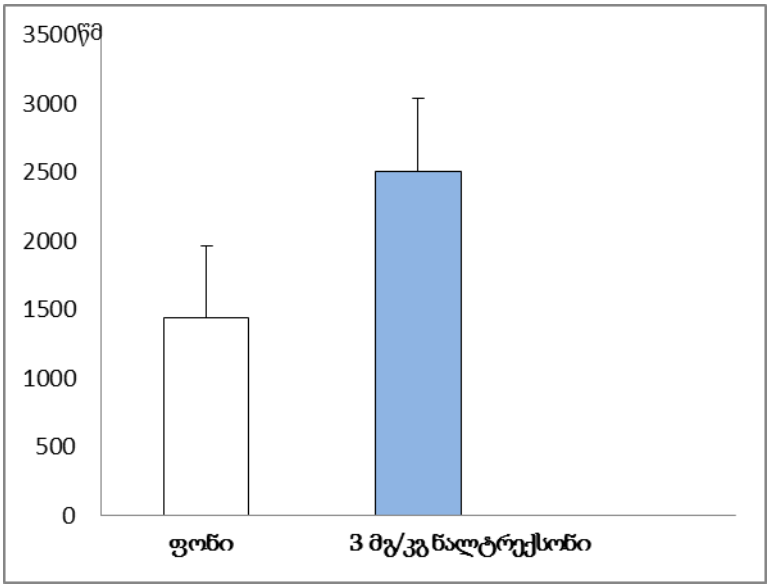


სურ. 8. 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის გავლენა ძღვ-ის ფაზათა თანაფარდობაზე დროის სხვადასხვა ინტერვალში: ა- ფონი: ღვიძილი-59%, ზნძ-10%, ღნძ-21%, პძ-10%; 3 მგ/კგ მორფინი: ღვიძილი-82%, ზნძ-7%, ღნძ-6%, პძ- 5%. ბ-ფონი: ღვიძილი-50%, ზნძ-17%, ღნძ-21%, პძ-12%; 3 მგ/კგ მორფინი: ღვიძილი-44%, ზნძ-15%, ღნძ-29%, პძ 12%. აღნიშვნები: * - $p<0.05$; *** - $p<0.0005$.

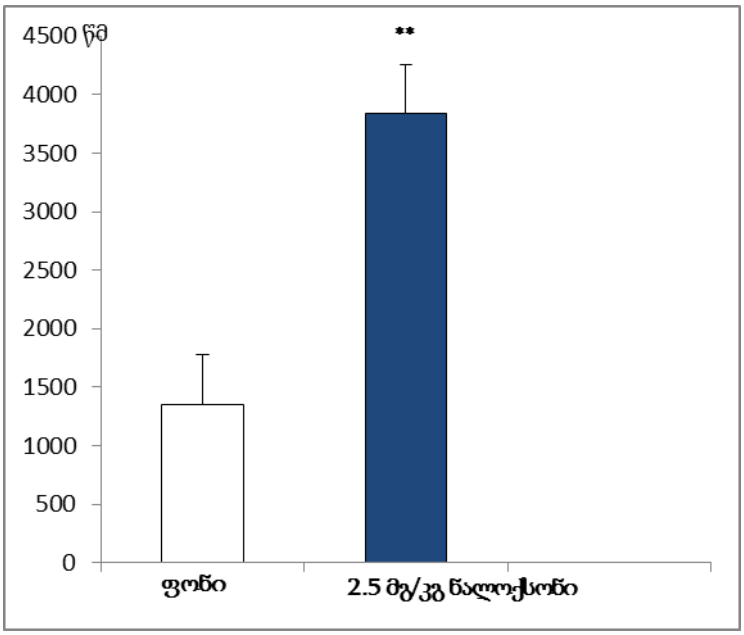
ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების მიხედვით, ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალოქსონის ერთჯერადი სისტემური შეყვანის შედეგად სარწმუნოდ არის გახანგრძლივებული პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი, როგორც ინექციიდან, ასევე ზნძ-ის და ღნძ-ის პირველი ეპიზოდების დადგომის მომენტიდან.

პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი ნალოქსონის ინექციიდან შეადგენს 3835±424.63 წმ-ს, ფონურ 1349.44±218.72 წმ-თან შედარებით, $p<0.005$, (სურ. 10); ნალტრექსონით ინექცირებულ ცხოველებში შეადგენს 2508.25±526.02 წმ-ს, ფონურ 1436.88±360.64 წმ-თან შედარებით (სურ. 9). პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი ზნძ-ის დადგომის მომენტიდან ასევე გახანგრძლივებულია ორივე ანტაგონისტის შეყვანის შედეგად, რაც სტატისტიკურ სარწმუნოობას აღწევს მხოლოდ ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში. პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტობა ნალოქსონის ინექციისას შეადგენს 2916.5±414.66 წმ-ს, ფონურ 1513.5±256.06 წმ-თან შეადარებით, $p<0.05$ (სურ. 12); ხოლო ნალტრექსონის შეყვანისას 2211.75±506.75 წმ-ს, ფონში კი 1436.88±360.64 წმ (სურ. 11).

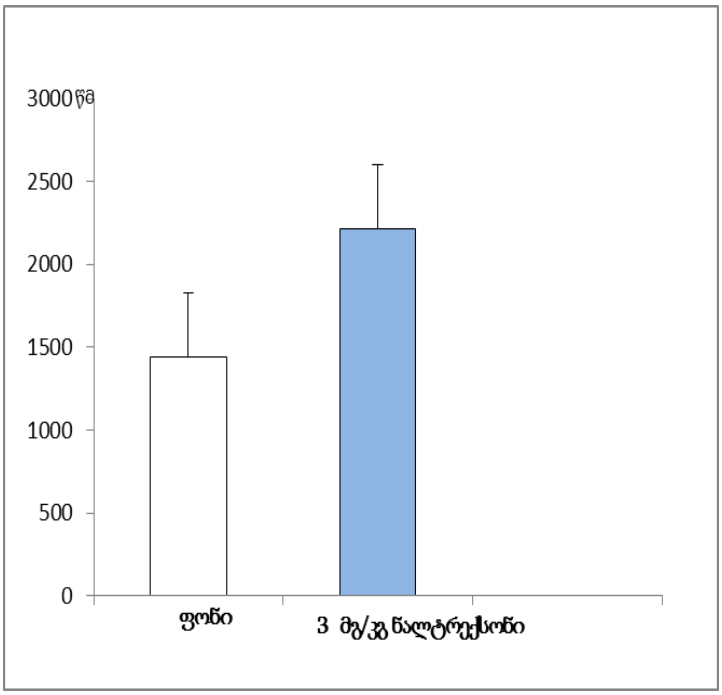
პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი ღნძ-ის დადგომის მომენტიდან სარწმუნოდ არის გახანგრძლივებული, როგორც ნალტრექსონის, ისე ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში. ნალტრექსონის შეყვანისას ეს მაჩვენებელი შეადგენს 1365±210.73 წმ-ს, ფონურ 530±217.72 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 13); ხოლო ნალოქსონის ინექციისას - 2401.67±397.181 წმ-ს, ფონურ 901.67±254.14 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 14).



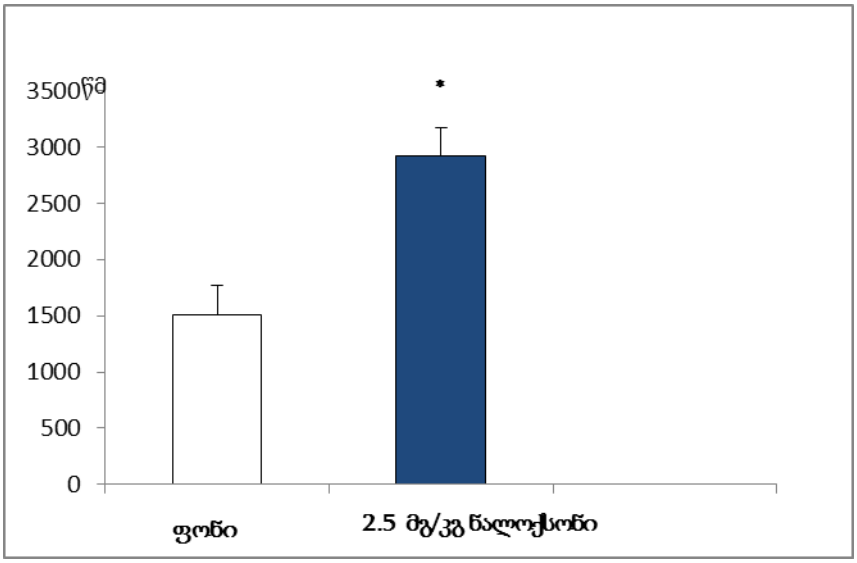
სურ. 9. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.



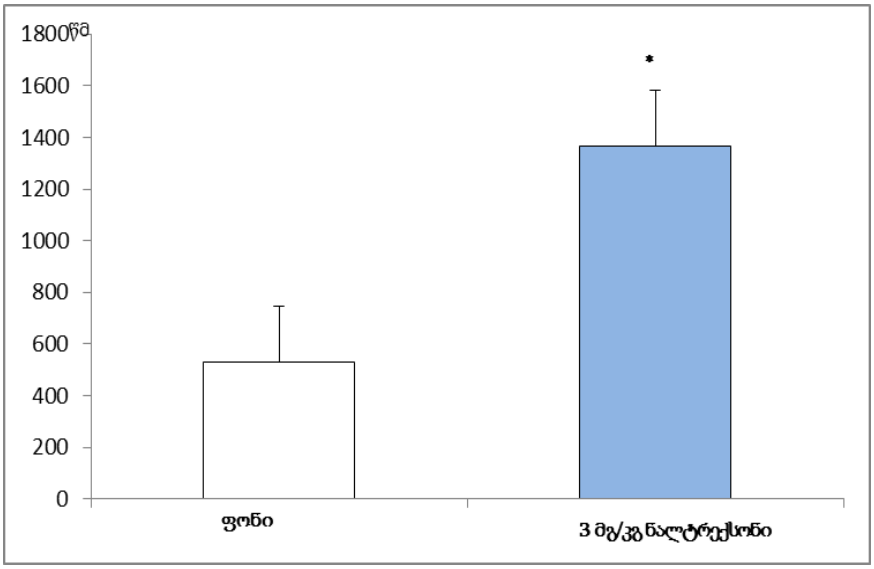
სურ. 10. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: ** - $p<0.005$.



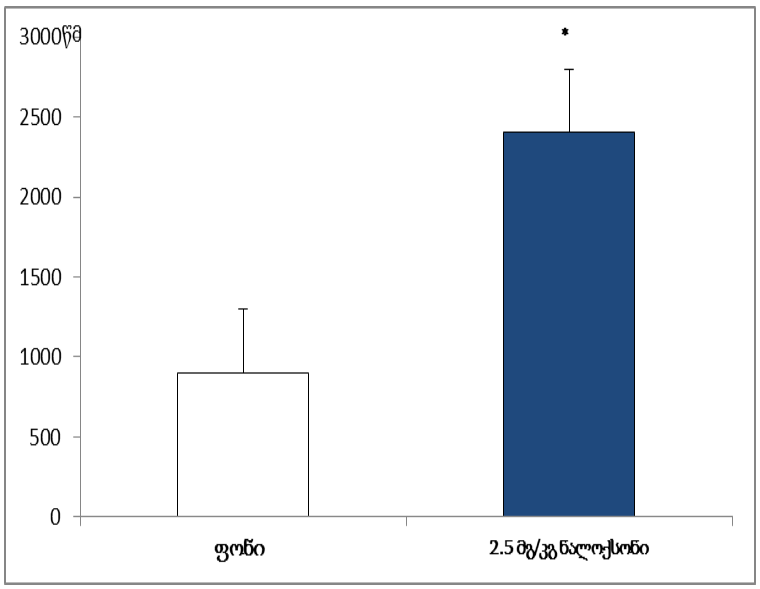
სურ. 11. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ზნძ-იდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი: ორდინატაზე დრო წმ-ში.



სურ. 12. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ზნძ-იდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



სურ. 13. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნძ-დან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

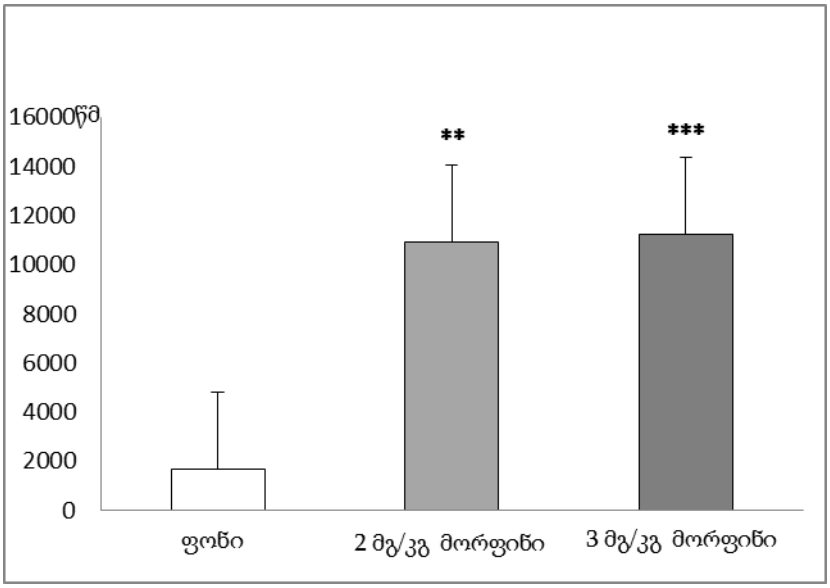


სურ. 14. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პირველი პმ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნმ-დან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

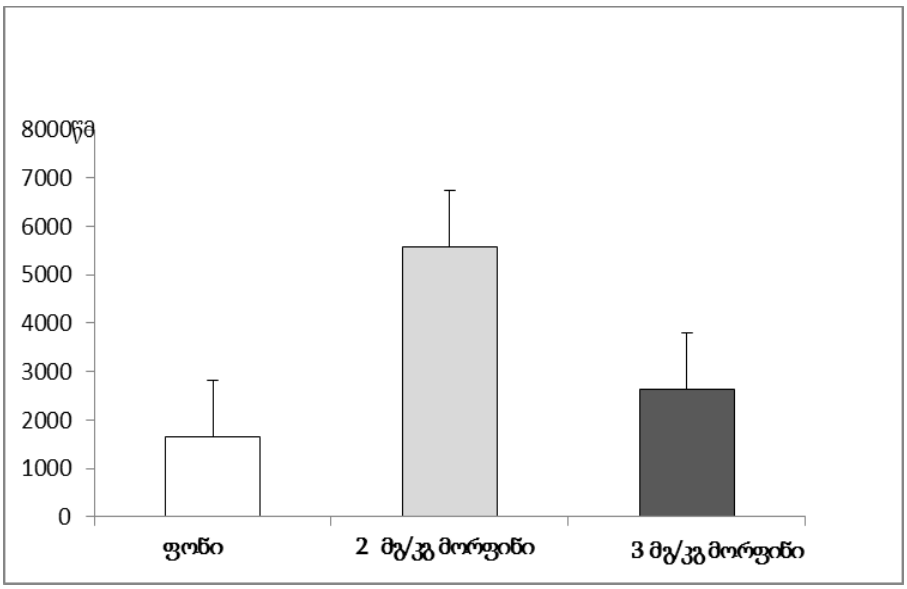
პირველი პმ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი სარწმუნოდ არის გაზრდილი ოპიოიდური აგონისტის ორივე დოზით შეყვანისას, ინექციის მომენტიდან. 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას ხანგრძლივდება 10917.67±916.54 წმ-მდე ($p<0.005$); 3 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში 11235±916.54 წმ-მდე, ($p<0.001$) ფონურ 1696.33±338.19 წმ-თან შედარებით (სურ. 15).

ზნმ-დან პირველი პმ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი არასარწმუნოდ იზრდება თითოეული დოზით აგონისტის შეყვანისას; 2 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში ის შეადგენს 5570±2898.30 წმ-ს, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 2633.75±1272.82 წმ-ს, ფონურ 1644.69±302.80 წმ-თან შედარებით (სურ. 16).

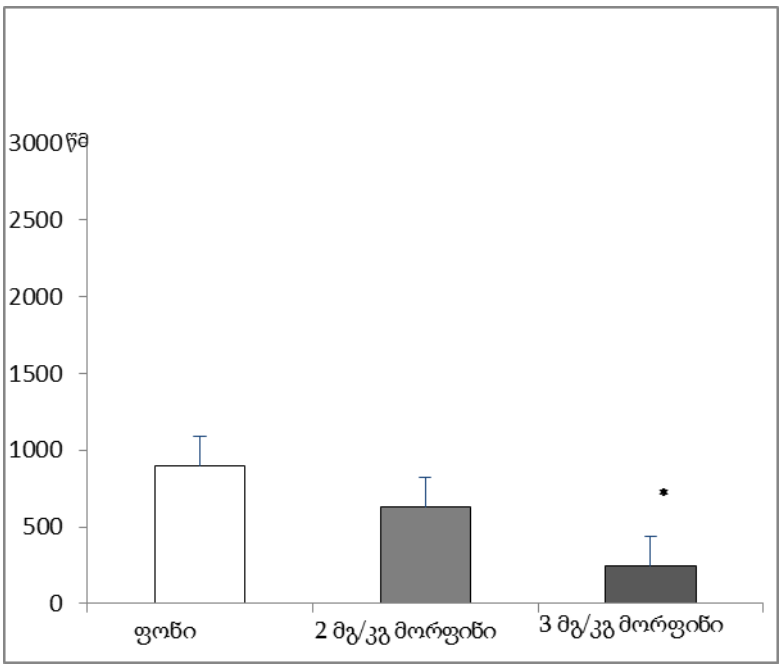
ღნმ-ს ხანგრძლივობის გათვალისწინებით პმ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი დოზა-დამოკიდებულად მცირდება და შეადგენს 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას 630±51.96 წმ-ს (არასარწმუნოდ განსხვავდება ფონთან შედარებით), ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას - 247.67±105.37 წმ-ს, ფონურ 901.67±254.14 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 17).



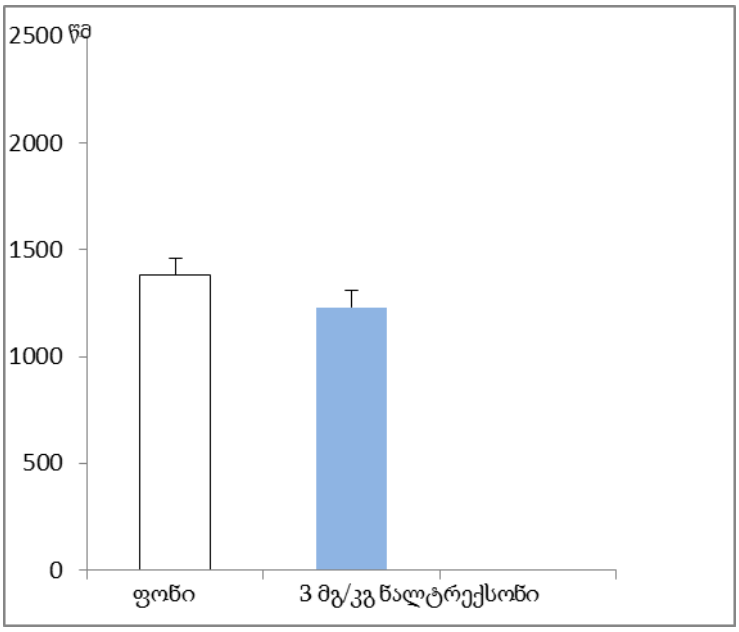
სურ. 15. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: ** - $p<0.005$; *** - $p<0.001$.



სურ. 16. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტობურ პერიოდზე ზნძ-დან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.



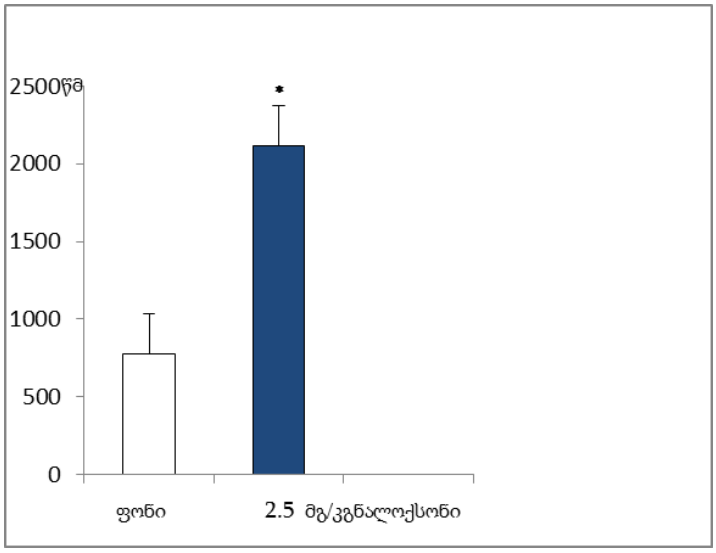
სურ. 17. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ღნძ-დან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



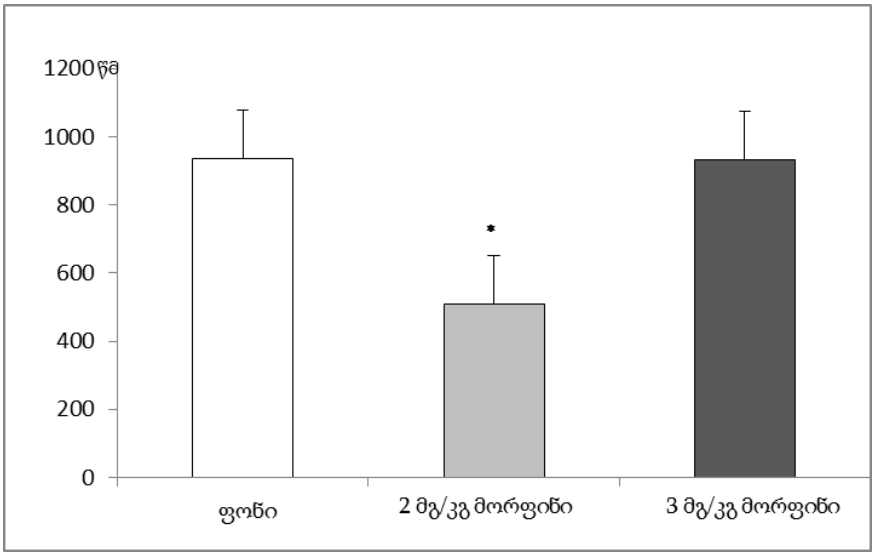
სურ.18. 3 მგ/კგ ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.

პძ1-პძ2 ციკლის ხანგრძლივობა სარწმუნოდ არის გახანგრძლივებული ნალოქსონის ინექციის შედეგად და შეადგენს 2113.25±367.45 წმ-ს, რაც ფონში

შეადგენდა 773.25±263.77 წმ-ს, p<0.05 (სურ. 19). ნალტრექსონის შეყვანისას პძ1-პძ2 ციკლის ხანგრძლივობა შეადგენს 1230±537.40 წმ-ს, ფონურ 1382.5±386.94 წმ-თან შედარებით (სურ. 18). ანტაგონისტებისგან განსხვავებით ოპიოიდური აგონისტის 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად სარწმუნოდ მცირდება და შეადგენს 507.67±15.88 წმ-ს, p<0.05; ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 932.4±217.91 წმ-ს, ფონურ 936±158.19 წმ-თან შედარებით (სურ. 20).



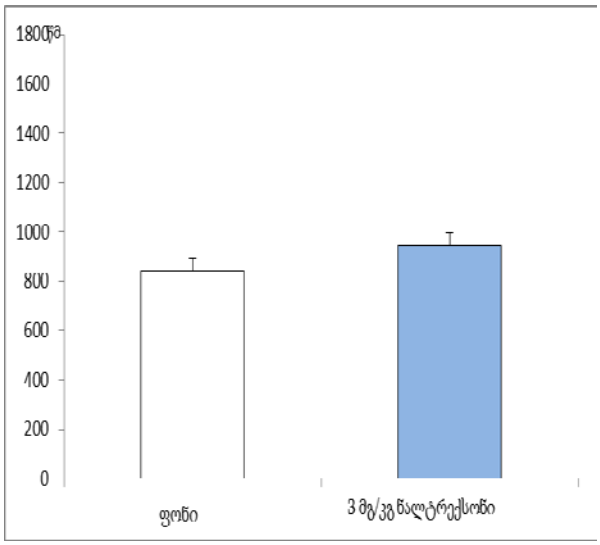
სურ.19. 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - p<0.05.



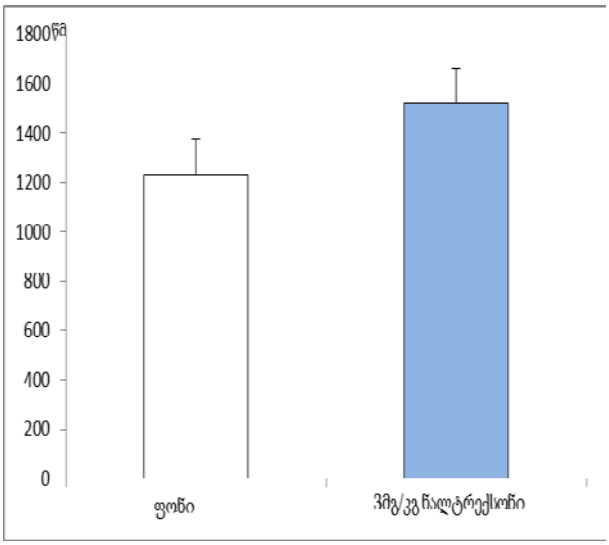
სურ. 20. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ1-პძ2 ციკლის საშუალო ხანგრძლივობაზე. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - p<0.05.

ოპიოიდური ანტაგონისტების შეყვანის შედეგად არ იცვლება პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტური პერიოდი ინექციიდან როგორც პირველი, ისე მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. კერძოდ, ეს მაჩვენებელი პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში შეადგენს ნალტრექსონის შემთხვევაში 944.65±86.81 წმ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 840.25±197.02 წმ-ს, ხოლო ნალოქსონის ინექციის შედეგად - 1541.5±436.94 წმ-ს, ფონში კი 1752.57±224.48 წმ-ს (სურ. 21. ა. და სურ. 22. ა). ნალტრექსონის ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტური პერიოდი შეადგენს 1517.75±213.76 წმ-ს, ფონურ 1232.59±45.56 წმ-თან შედარებით. ნალოქსონის შეყვანის შედეგად ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 2447.06±1360.27 წმ-ს, ფონში კი - 3651.31±1123.58 წმ-ს (სურ. 21. ბ და სურ. 22. ბ).

ა



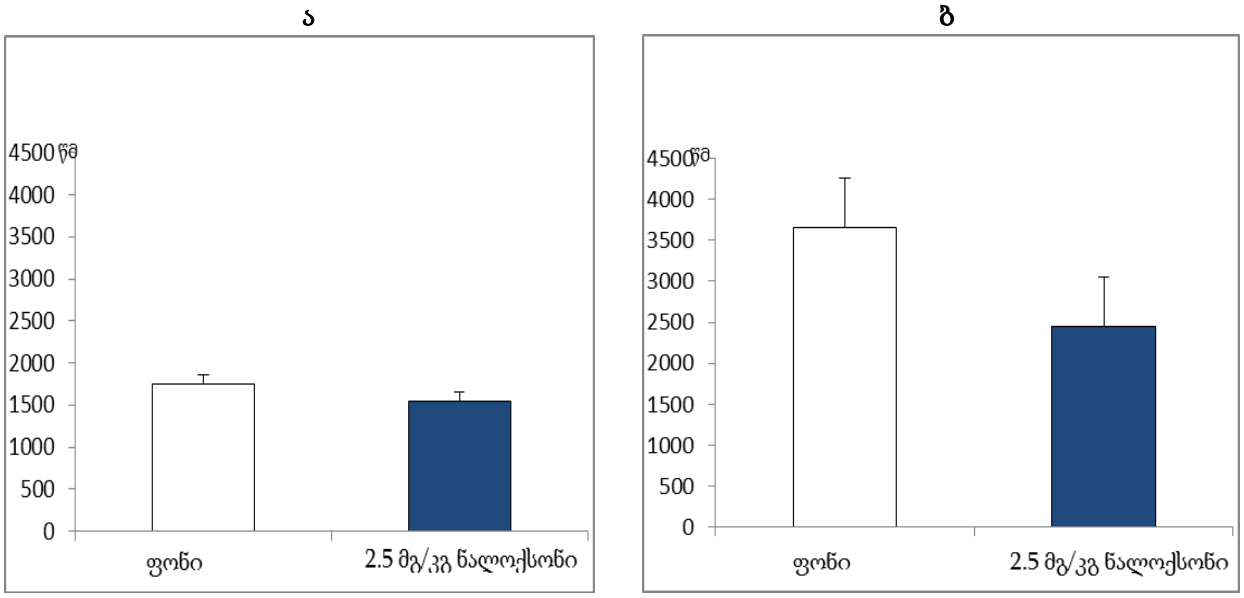
ბ



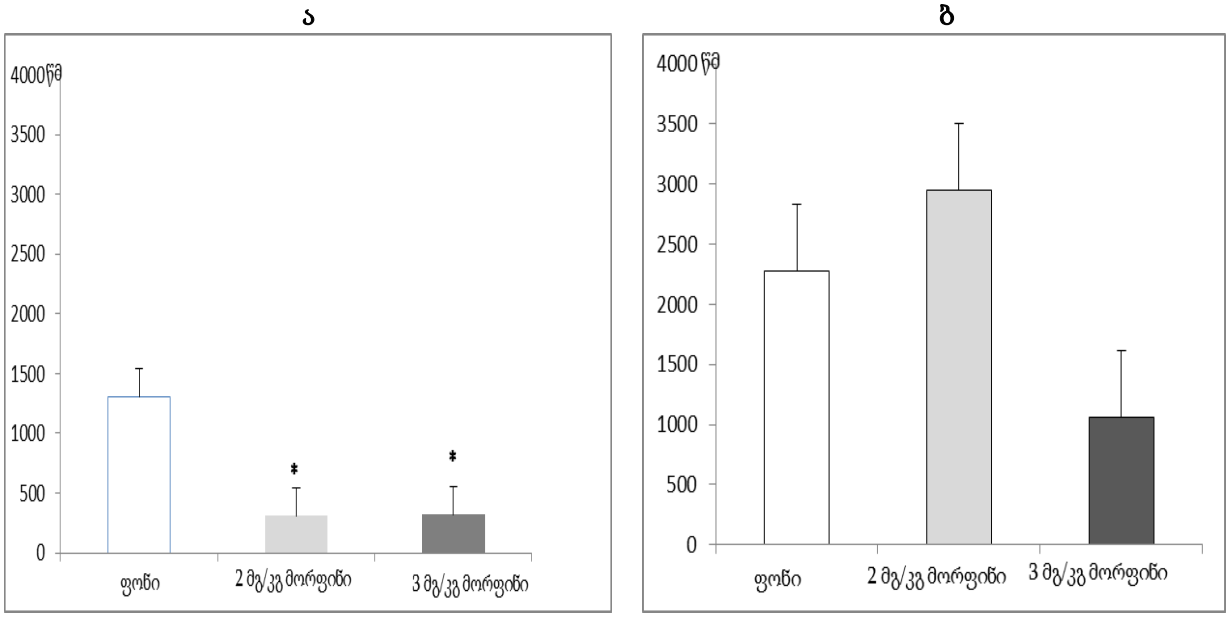
სურ. 21. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.

ოპიოიდური აგონისტის მორფინის ორივე დოზის ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში სარწმუნოდ არის შემცირებული პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტური პერიოდი და შეადგენს: 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას - 311.67±179.84 წმ-ს ($p<0.05$), ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად - 319.75±184.17 წმ-ს ($p<0.05$) ფონურ 1301.64±235.43 წმ-თან შედარებით (სურ. 23. ა). ინექციიდან მომდევნო 4 სთ-ის

განმავლობაში არასარწმუნოდ იცვლება პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტური პერიოდი და შეადგენს 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას - 2951.21±679.55 წმ-ს, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 1064.55±43.18 წმ-ს, ფონურ 2277.23±809.18 წმ-თან შედარებით (სურ. 23. ბ).



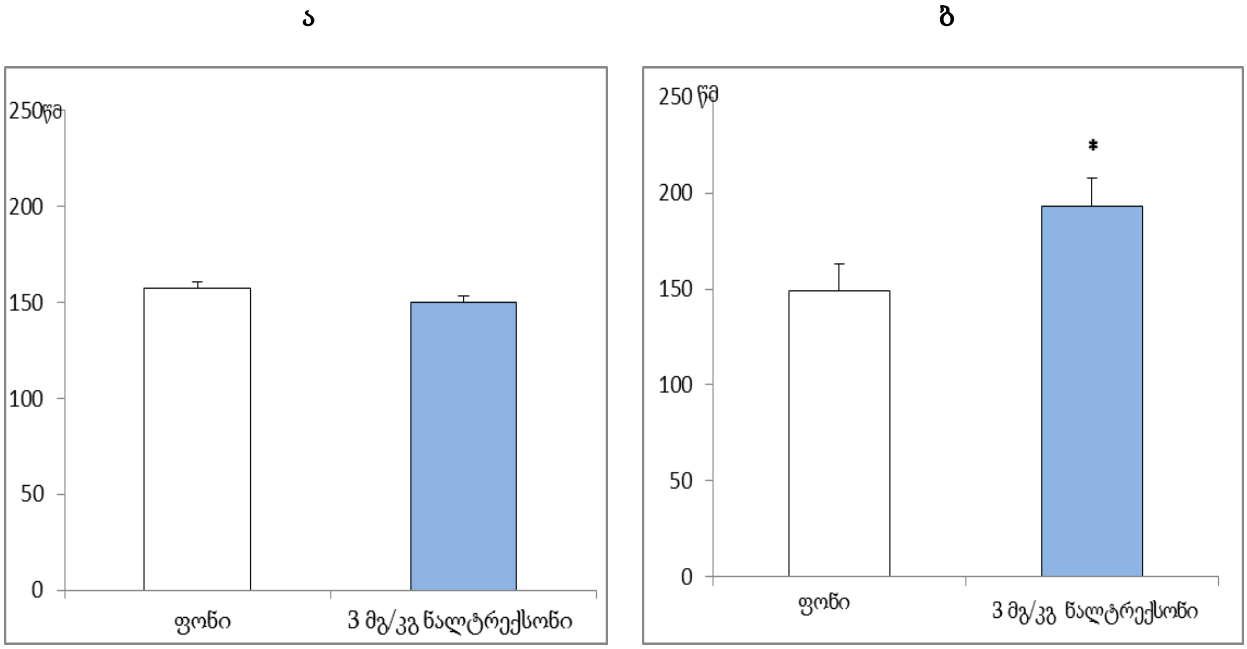
სურ. 22. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.



სურ. 23. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზათა დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: *- $p<0.05$.

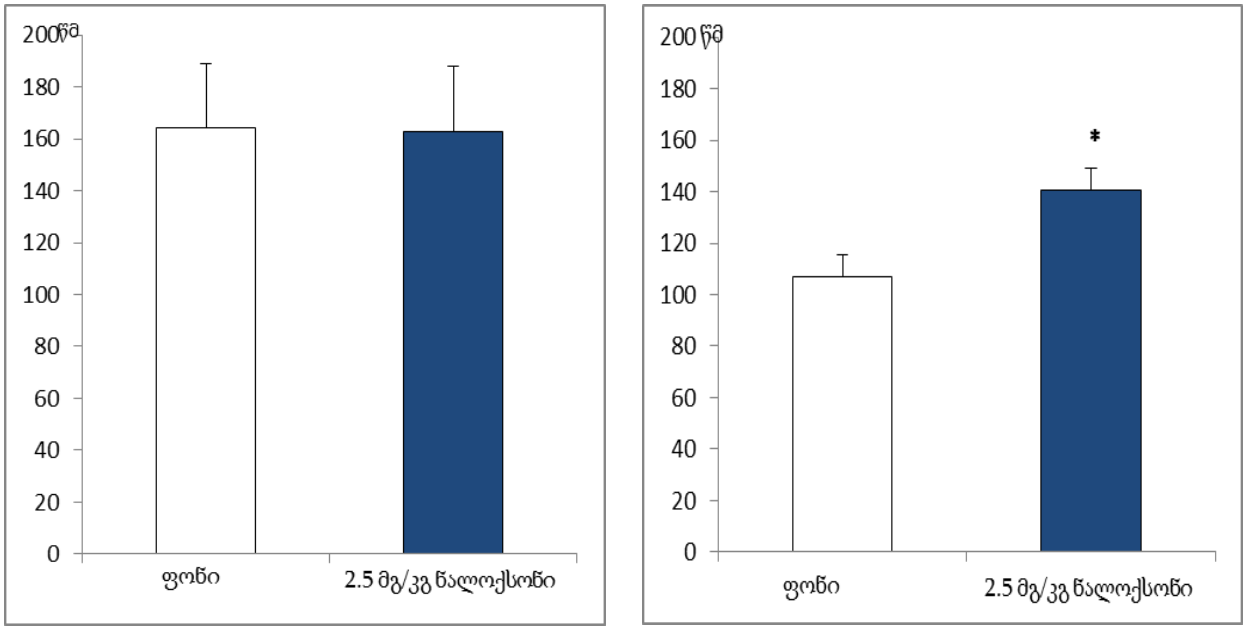
ოპიოიდური ანტაგონისტების ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში არ იცვლება პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობა, რაც ნალტრექსონის ინექციისას შეადგენს 149.76±5.12 წმ-ს, ფონში კი 157±16.18 წმ-ს (სურ. 24. ა), ნალოქსონის შემთხვევაში კი შეადგენს 162.83±7.09 წმ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 164.17±24.89 წმ-ს (სურ. 25. ა). ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ იცვლება ანტაგონისტების შეყვანიდან მეორე 4 საათის განმავლობაში. ნალტრექსონის შემთხვევაში ის შეადგენს 193.25±14.22 წმ-ს, ფონურ 148.83±3.61 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 24. ბ), ნალოქსონის ინექციისას კი 140.56±2.42 წმ-ს, ფონურ 107.03±8.3 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ 25. ბ).

ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში პძ-ის ფაზის საშუალო ხანგრძლივობა 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას შეადგენს 151.54±3.78 წმ-ს; 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შემთხვევაში კი 149.17±3.37 წმ-ს, ფონურ 182.59±14.59 წმ-თან შედარებით (სურ. 26).

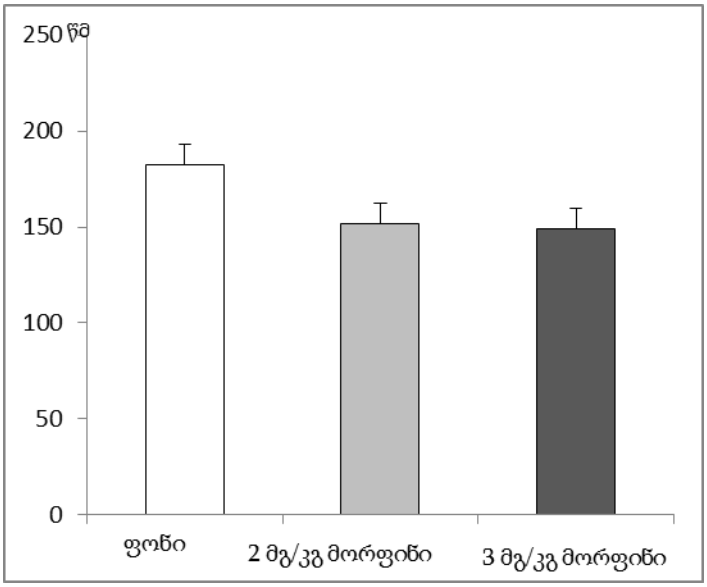


სურ. 24. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

ა ბ



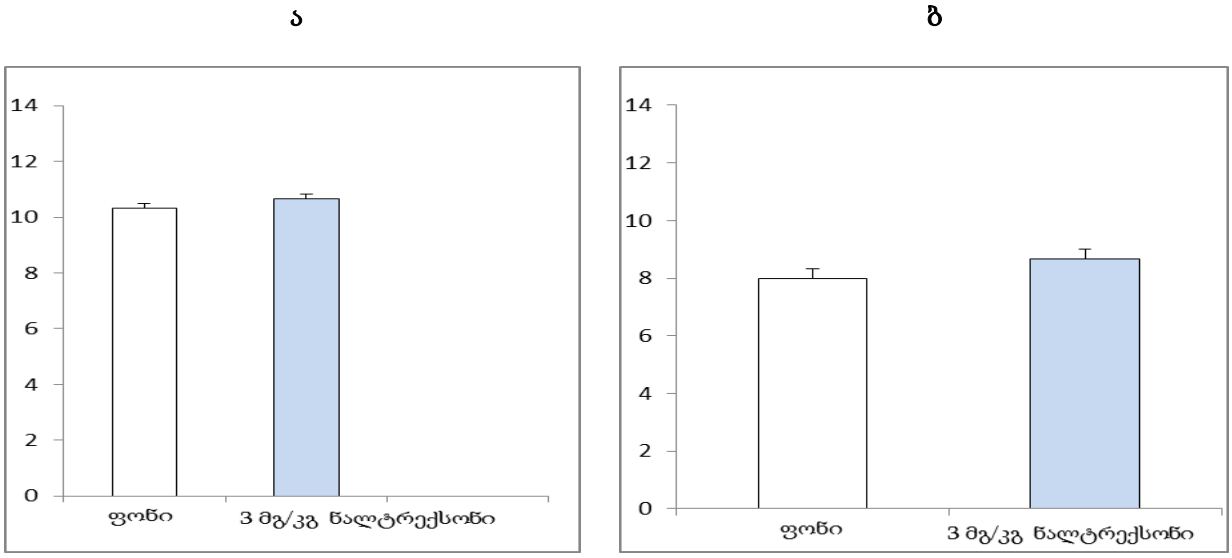
სურ. 25. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



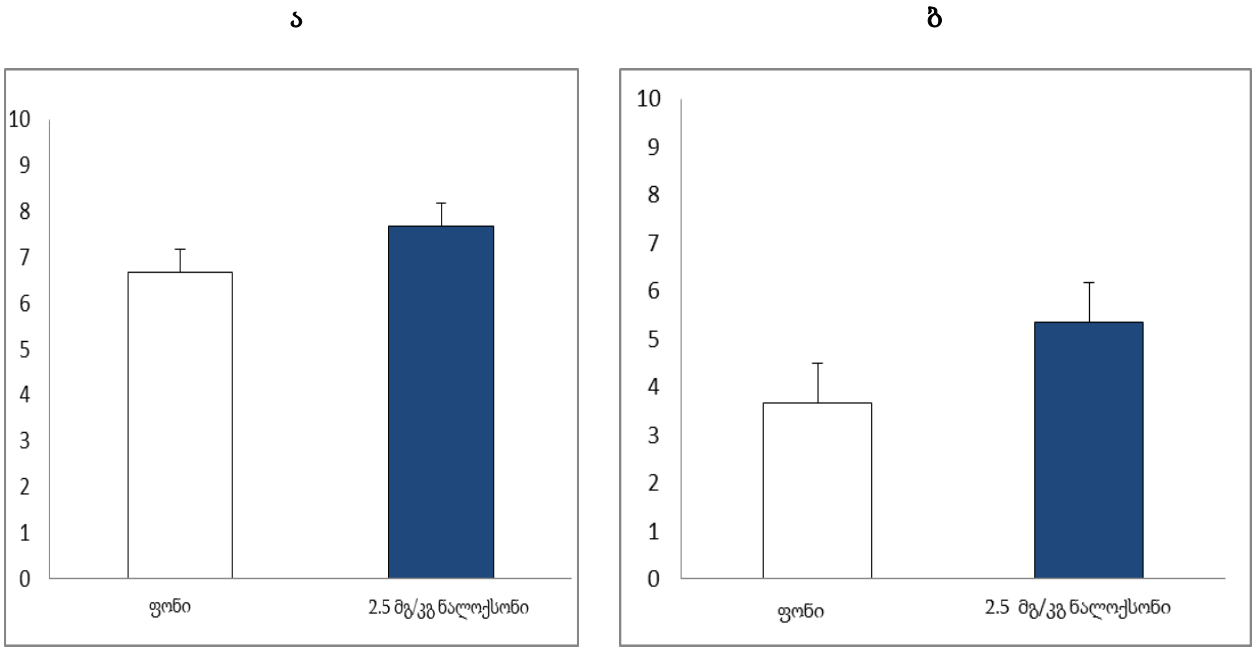
სურ. 26. მორფინის ინექციის გავლენა პძ-ის საშუალო ხანგრძლივობაზე ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.

პმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე არ იცვლება ოპიოიდური ანტაგონისტების ინექციის შედეგად არც პირველი, და არც მეორე 4 სთ-იან ძღც-ში. ნალტრექსონის ინექციიდან პირველი 4 საათის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი შეადგენს 10.67±2.4, რაც ფონში შეადგენდა 10.33±0.33 (სურ. 27. ა), ხოლო ნალოქსონის ინექციისას კი 7.67±2.19, ფონურ 6.67±0.67 შედარებით (სურ. 28. ა). ნალტრექსონის ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ეს მაჩვენებლი შედგენს 8.67±2.03, რაც ფონში შადგენდა 8±1.16 (სურ. 27. ბ), ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას კი -5.33±1.86, ფონურ 3.67±1.67 შედარებით (სურ. 28. ბ).

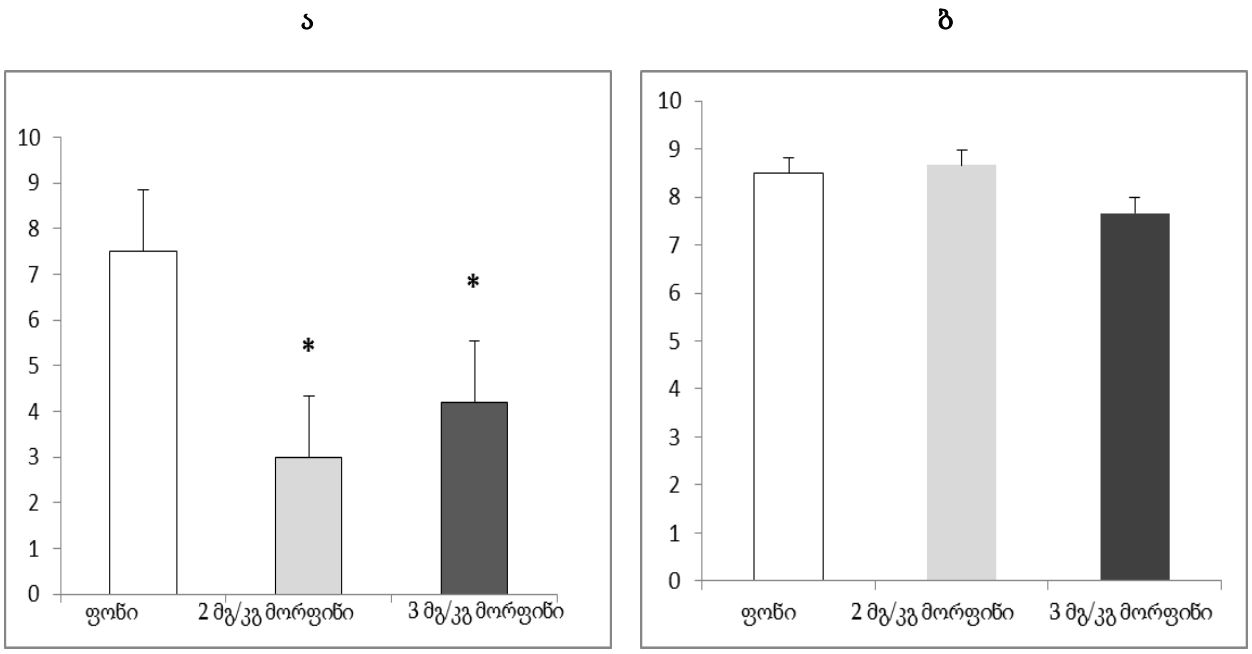
აგონისტის თითოეული დოზის ინექციამ გამოიწვია პმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირის სარწმუნოდ შემცირება პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში და შეადგენს: 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 3±1.22 ($p<0.05$), ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას შეადგენს 4.2±1.2 ($p<0.05$) ფონურ 7.5±0.56 შედარებით (სურ. 29. ა). მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში შეადგენს 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 8.67±2.60, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 7.67±2.60, ფონურ 8.5±2.9 შედარებით (სურ. 29. ბ).



სურ. 27. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პმ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: პმ-ის დადგომის სიხშირე.



სურ. 28. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: პძ-ის დადგომის სიხშირე.

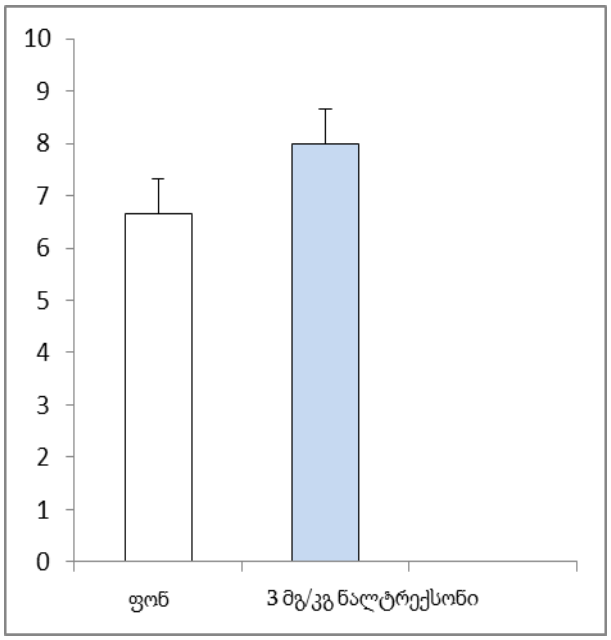


სურ. 29. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფაზის დადგომის სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: პძ-ის დადგომის სიხშირე. აღნიშვნები: * $p<0.05$.

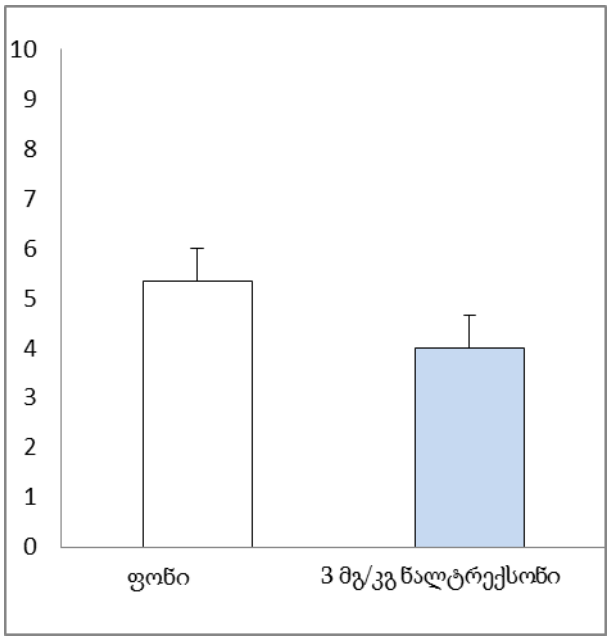
ფრაგმენტული პძ-ის სიხშირეც აგრეთვე არ იცვლება ანტაგონისტების ინექციის შედეგად არც პირველი, და არც მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. კოდ, ნალტრექსონის ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი შეადგენს 8±4.04, რაც ფონში შეადგენდა 6.67±4.7 (სურ. 30. ა), ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას კი 9.33± 0.67, ფონურ 8±2.08 შედარებით (სურ. 31. ა). ეს მაჩვენებელი ნალტრექსონის ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში შეადგენს 4±1.73, ფონში კი 5.33±2.85 (სურ. 30. ბ), ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას კი შეადგენს 4.33±2.4, ფონურ 8±4.73 შედარებით (სურ. 31. ბ).

ოპიოიდური აგონისტის, მორფინის თითოეული დოზის ინექციამ სარწმუნოდ შეამცირა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში. 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას ის შეადგენს 2±1.15 ($p<0.05$), 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას 2±0.71 ($p<0.02$), ფონში კი 6.5±1.34 (სურ. 32. ა). 2 მგ/კგ მოფინის ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 11±0.58, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 4±0.58, ფონურ 8.25±3.04 შედარებით (სურ. 32. ბ).

ა

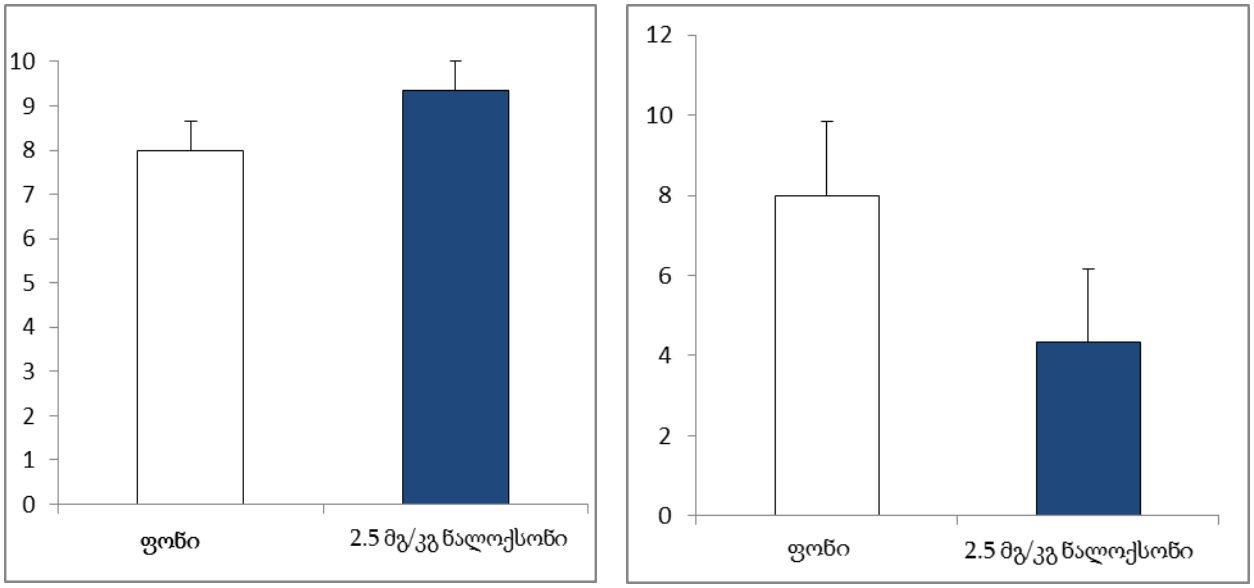


ბ



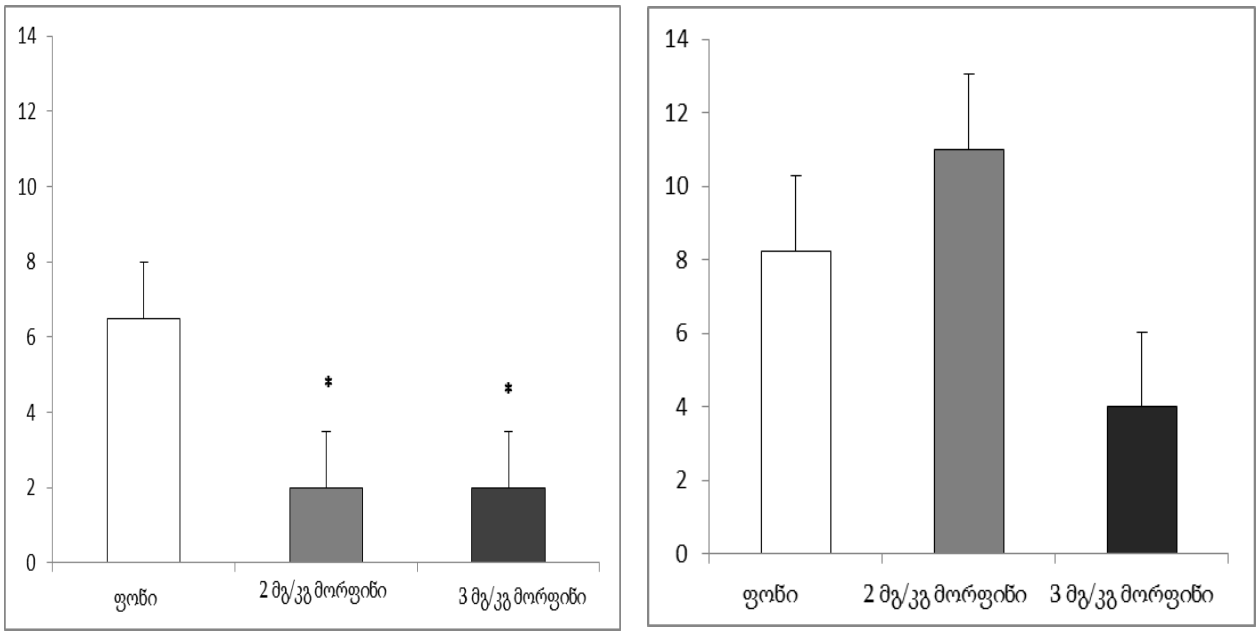
სურ. 30. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე.

ა ბ



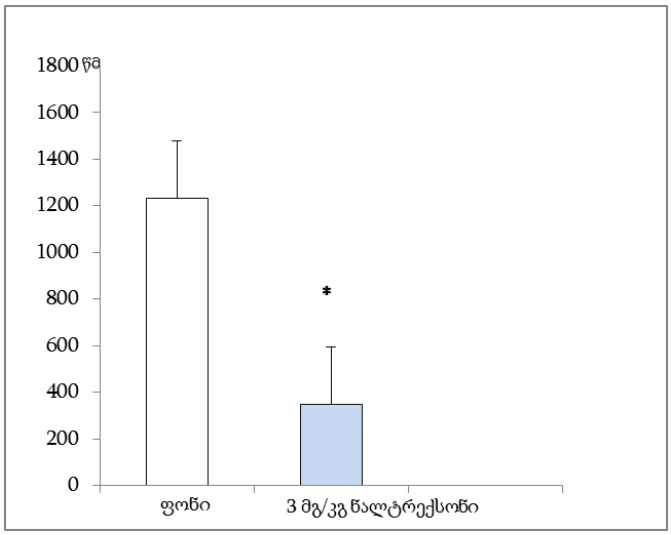
სურ. 31. ნალოქსონის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე.

ა ბ

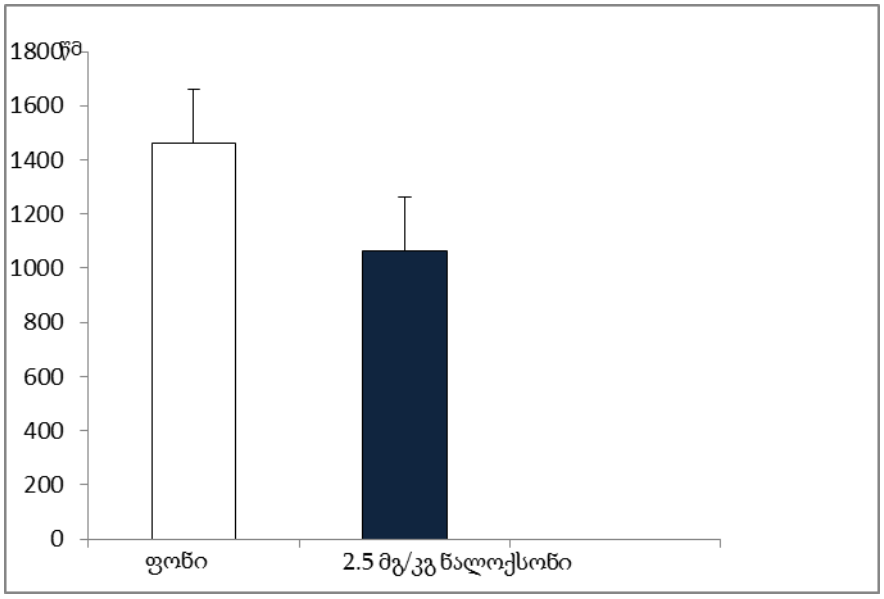


სურ. 32. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში (ა) და მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში (ბ). აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

ოპიოდური ანტაგონისტების ინექციის შედეგად მცირდება ღნმ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი, რაც სარწმუნოობას აღწევს მხოლოდ ნალტრექსონის ინექციის შემთხვევაში. ნალტრექსონის ინექციისას ის შეადგენს 348.25±35.49 წმ-ს, ფონურ 1230±248.18 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 33); ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას 1061.75±79.75 წმ-ს, ფონურ 1462±499.97 წმ-თან შედარებით (სურ. 34).

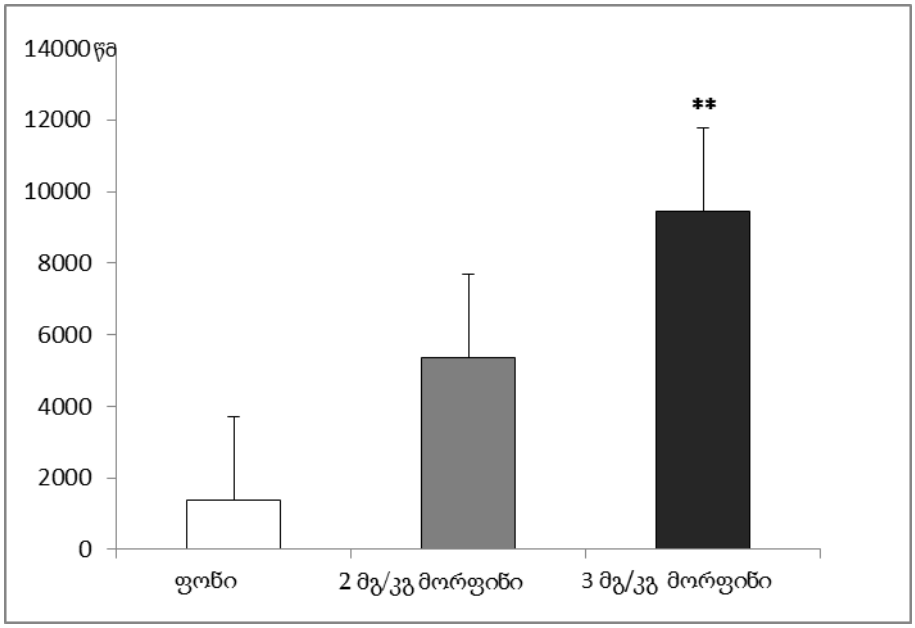


სურ. 33. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



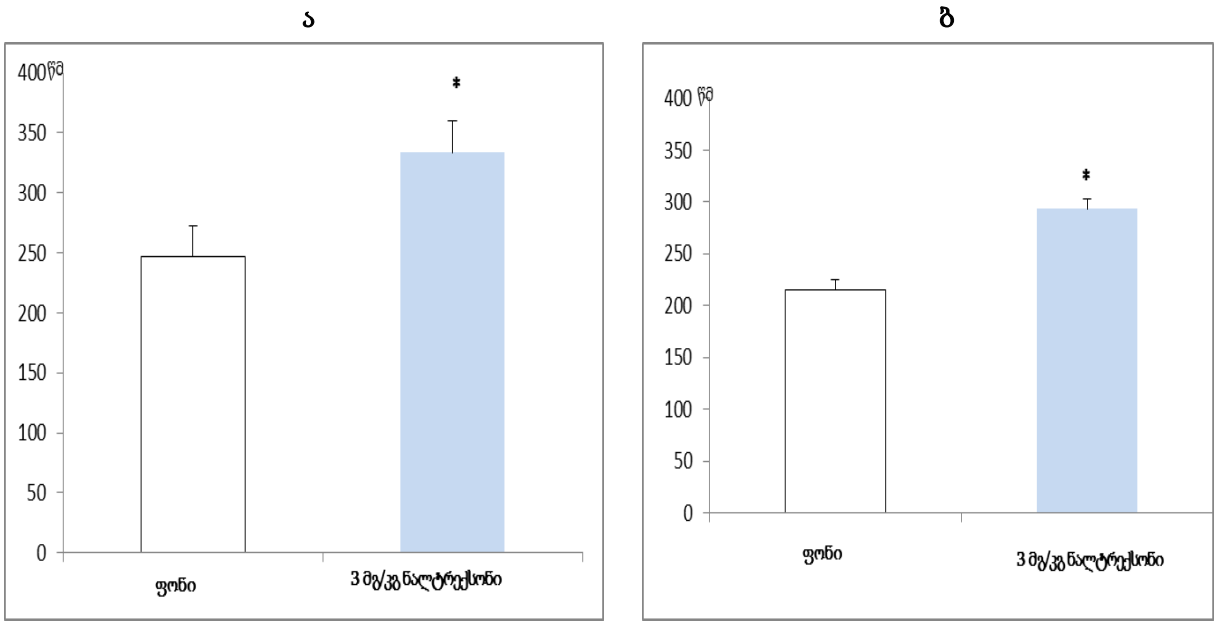
სურ. 34. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში.

ანტაგონისტებისგან განსხვავებით, მორფინის ინექციის შედეგად დოზა-დამოკიდებულად იზრდება ღნძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი, რაც სარწმუნოობას აღწევს მხოლოდ 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას. კერძოდ, 2 მგ/კგ მორფინის ინექციის შემთხვევაში ღნძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი შეადგენს 5347.67±1981.76 წმ-ს; 3 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში კი 9440±845.85 წმ-ს, $p<0.01$, ფონურ 1390±309.29 წმ-თან შედარებით (სურ. 35).

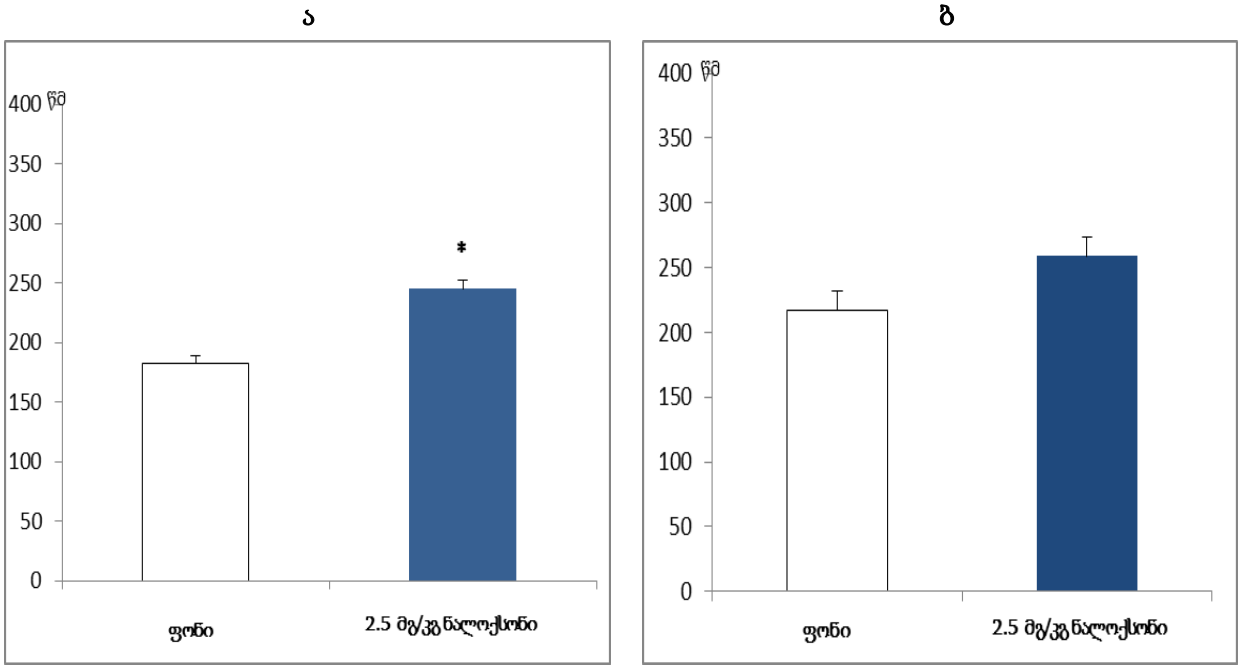


სურ. 35. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნძ-ის დადგომის ლატენტურ პერიოდზე ინექციიდან. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: ** - $p<0.01$.

ოპიოიდური ანტაგონისტების შეყვანიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ადგილი ჰქონდა ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობის გაზრდას. კერძოდ, ნალტრექსონის ინექციისას ეს მაჩვენებელი შეადგენს 333.92±8.01 წმ-ს, ფონურ 201.88±25.92 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 36. ა). ნალოქსონის შეყვანისას კი შეადგენს 245.29±12.57 წმ-ს, ფონურ 182.06±7.31 წმ-თან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 37. ა). ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობა ნალტრექსონის ინექციისას შეადგენს 292.95±9.5 წმ-ს, ფონში - 215.14±4.93 წმ-ს, $p<0.05$ (სურ. 36. ბ). ნალოქსონის ინექციისას შეადგენს 258.71±14.85 წმ-ს, ფონურ 216.67±9.61 წმ-თან შედარებით (სურ. 37. ბ).

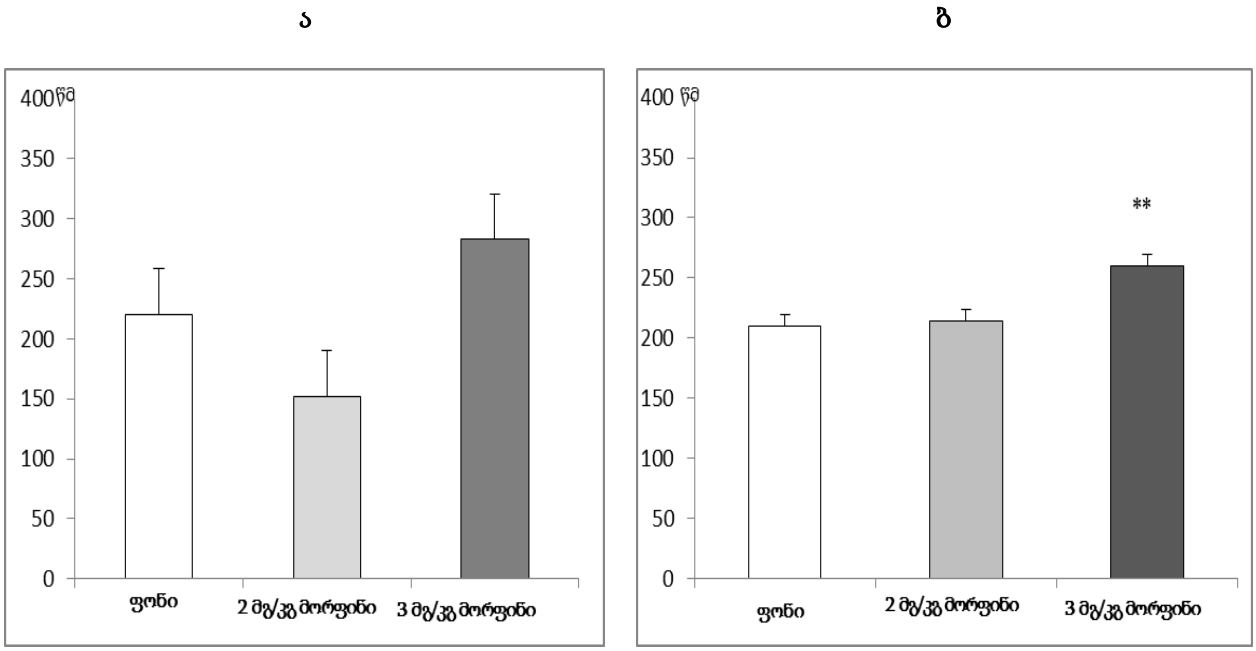


სურ. 36. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ისა (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



სურ. 37. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ისა (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

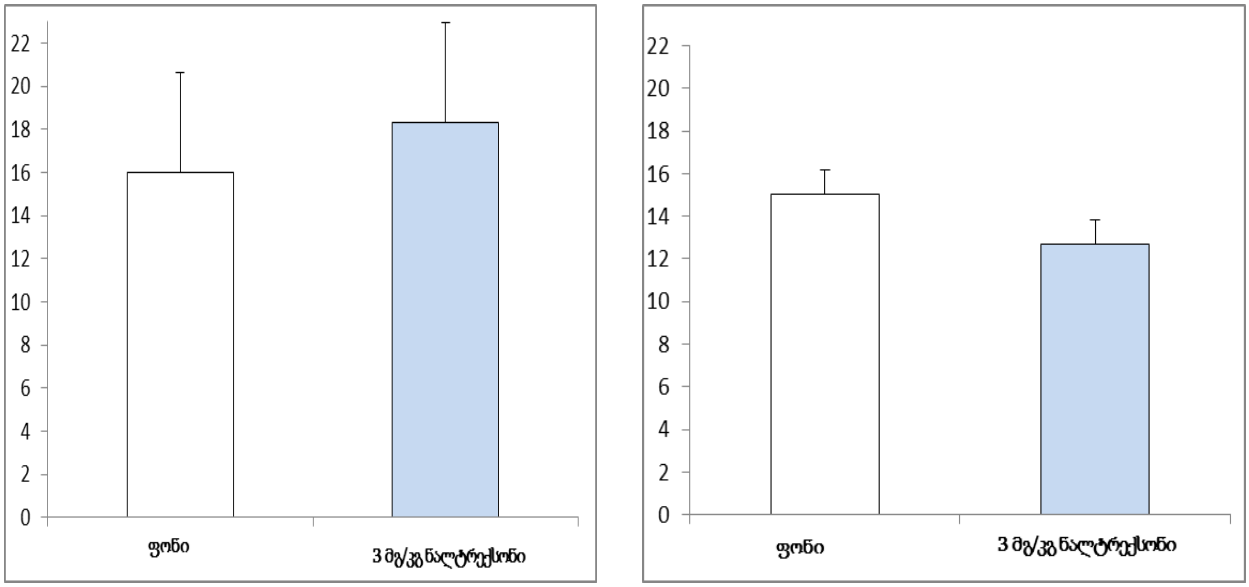
ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს: 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას 152.09±87.84 წმ-ს; 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 283.22±70.24 წმ-ს, რაც ფონში შეადგენდა 220.30±0.80 წმ-ს (სურ. 38 ა). ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას შეადგენს 213.94±11.13 წმ-ს; 3 მგ/კგ მორფინის ინექციის შემთხვევაში 260.08±6.32 წმ-ს, $p<0.005$, ფონურ 210.21±9.62 წმ-თან შედარებით (სურ. 38 ბ).



სურ. 38. მორფინის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობაზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: დრო წმ-ში. აღნიშვნები: ** - $p<0.005$.

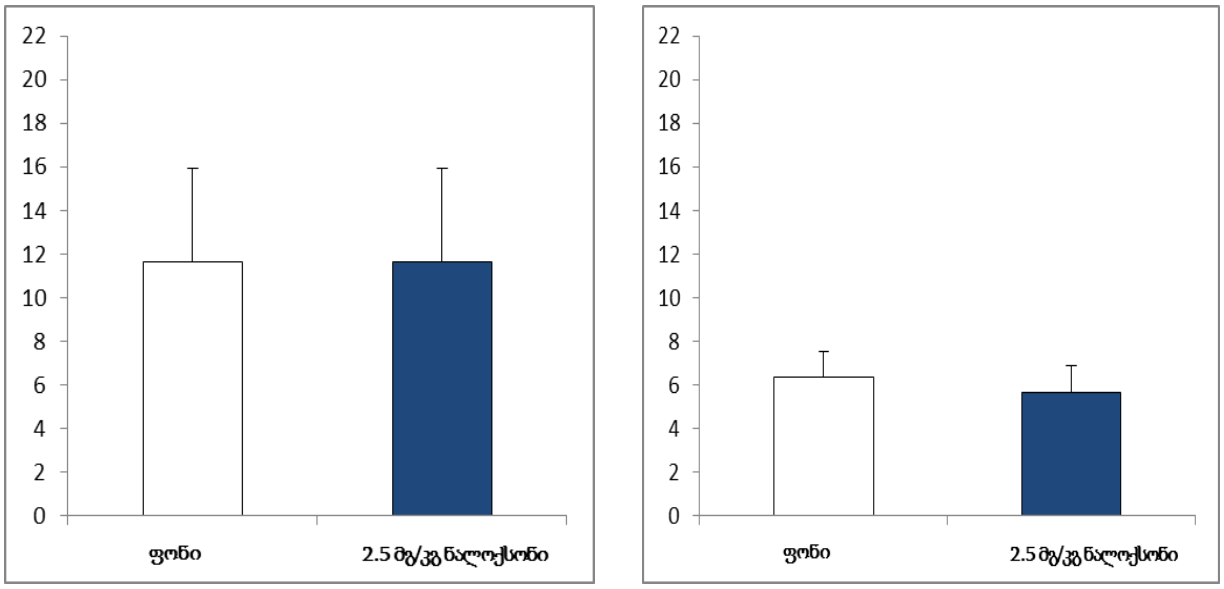
ღნძ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე არ იცვლება ანტაგონისტების ინექციის შედეგად. პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ნალტრექსონის ინექციისას შეადგენს 18.33±0.88, ფონში 16±4.62 (სურ. 39. ა); ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას - 11.34±2.91, ფონში 11.67±4.26 (სურ. 40. ა). მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ნალტრექსონის ინექციის შედეგად შეადგენს 12.67±2.60, ფონურ 15±3.46 შედარებით (სურ. 39. ბ); ხოლო ნალოქსონის ინექციისას კი 5.67±1.20, ფონურ 6.33±1.20 შეადარებით (სურ. 40. ბ).

ა ბ



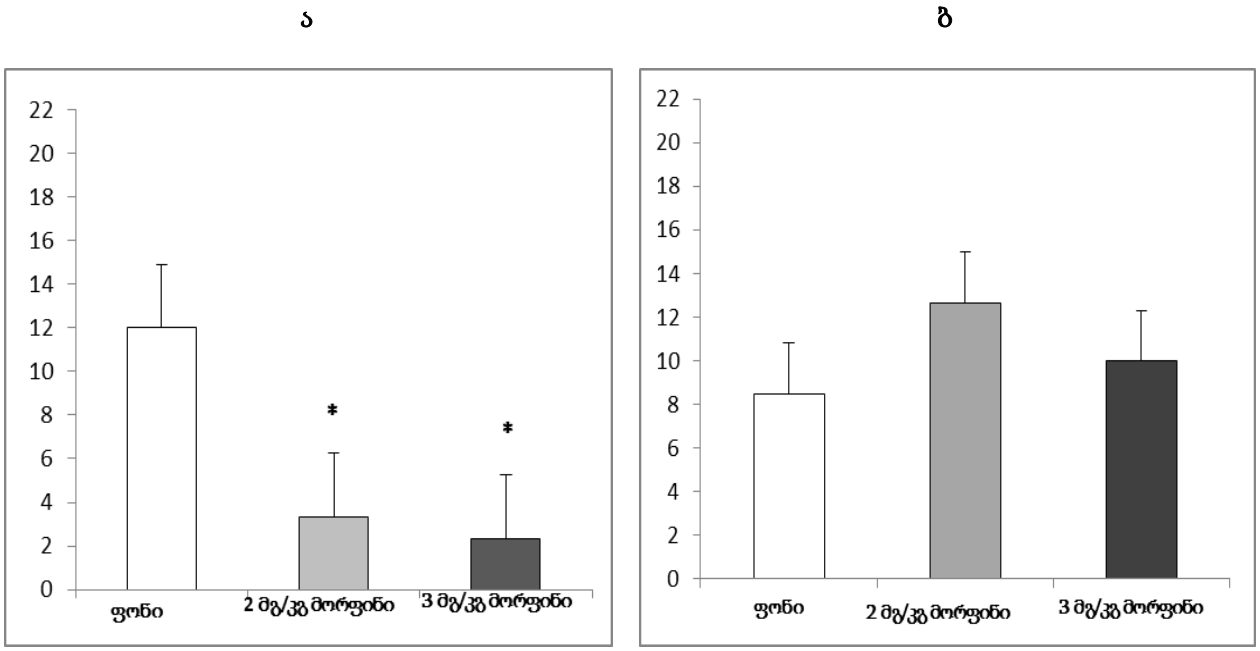
სურ. 39. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე.

ა ბ



სურ. 40. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე.

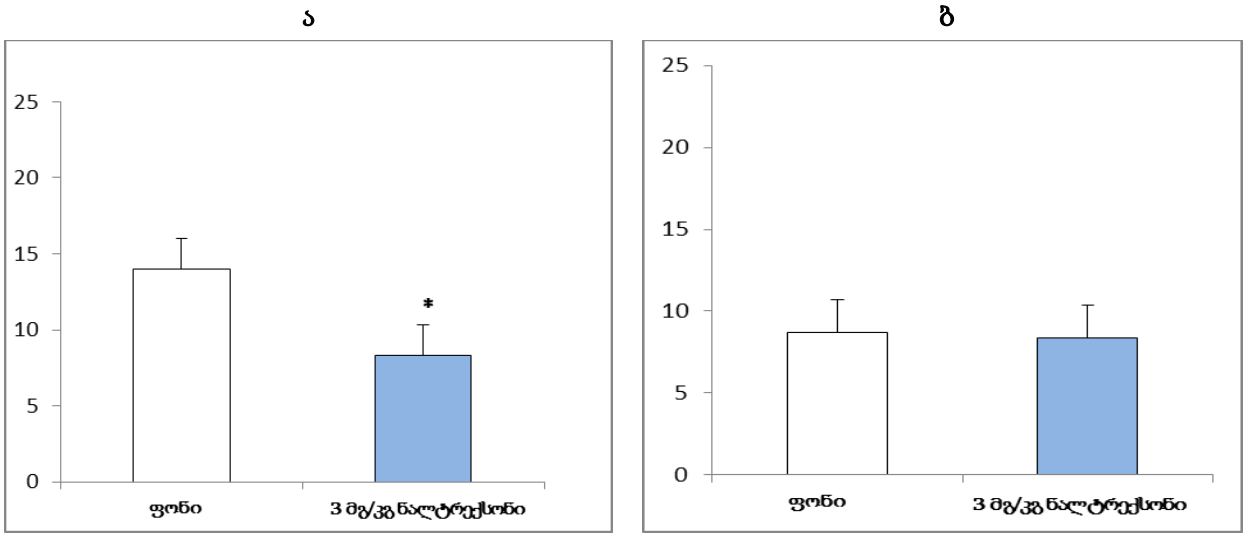
ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე სარწმუნოდ არის შემცირებული მორფინის ორივე დოზის ინექციის შემთხვევაში, ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში. 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე არის 3.33±2.03, $p<0.05$; 3 მგ/კგ მორფინის ინექციისას კი 2.33±0.33, $p<0.05$, ფონურ 12±2.92 შედარებით (სურ. 41. ა). ინექციიდან მეორე 4 სთ-იან მონაკვეთში ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები არ დაფიქსირებულა: 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას შეადგენს 12.67±0.88, ხოლო 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას - 10±2.31, ფონურ მაჩვენებელთან 8.5±1.94 შედარებით (სურ. 41. ბ).



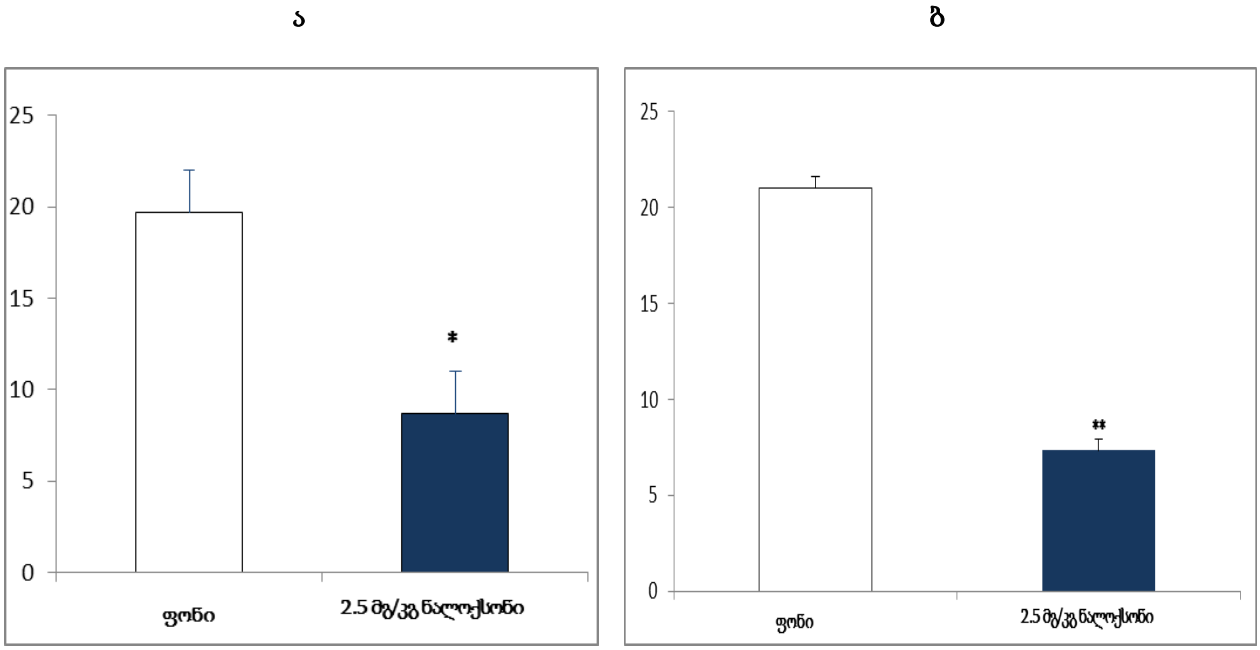
სურ. 41. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ღნმ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

ოპიოდური ანტაგონისტების ინექციის შედეგად, პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში სარწმუნოდ არის შემცირებული ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირე: ნალტრექსონის ინექციისას შეადგენს 8.33±2.03, ფონურ 14±1.16 შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 42. ა) და ნალოქსონის ინექციის შედეგად შეადგენს 8.67±2.3, ფონურ 19.67±0.33 შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 43. ა).

ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირე შემცირებულია, მხოლოდ ნალოქსონის ინექციის შედეგად: 7.33±0.33, ფონურ 21±0.58 შედარებით, $p<0.005$ (სურ. 43. ბ). ნალტრექსონმა არ გამოიწვია აღნიშნული პარამეტრის ცვლილება - 8.33±2.03, ფონში კი იყო 8.67±0.33 (სურ. 42. ბ).



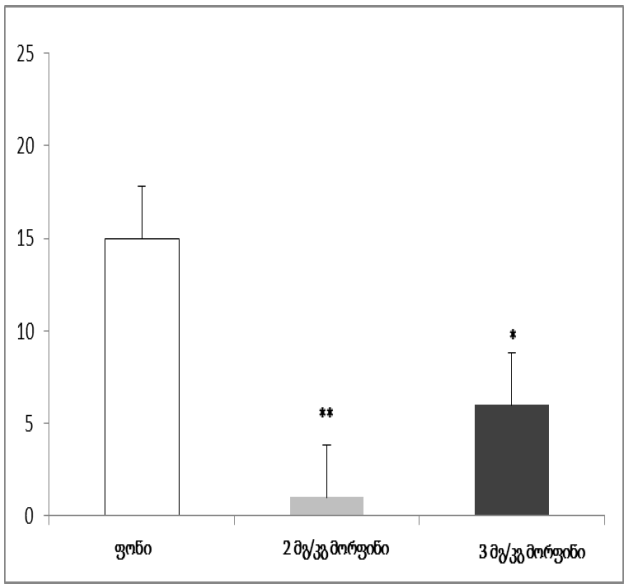
სურ. 42. ნალტრექსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; ორდინატაზე: ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



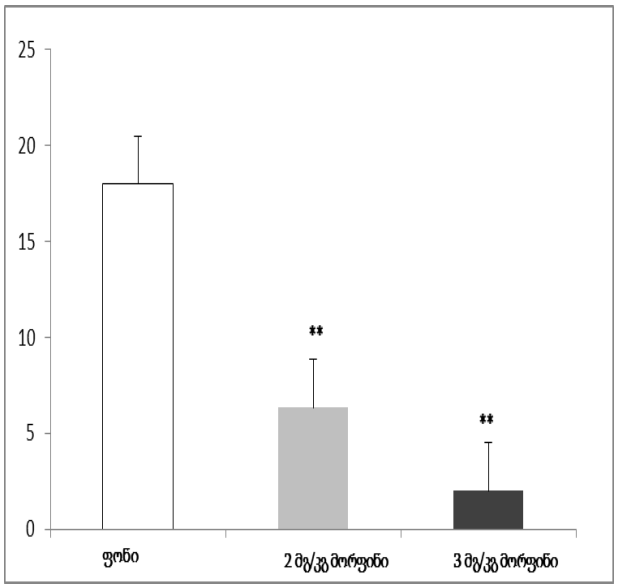
სურ. 43. ნალოქსონის ინექციის გავლენა ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინატაზე: ღნმ-ის ფრაგმენტების სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$; ** - $p<0.005$.

ჩვენს მიერ გამოყენებული ორივე დოზით მორფინის ინექციის შედეგად მნიშვნელოვნად მცირდება ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე ინექციიდან, როგორც პირველი, ასევე მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე 2 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში შეადგენს 1±0.58, ($p<0.01$) და 3 მგ/კგ მორფინის ინექციისას - 6±2.31 ($p<0.05$), ფონურ 15±2.79 შედარებით (სურ. 44. ა). მორფინის ინექციიდან მეორე 4 სთ-იან მონაკვეთში ასევე სარწმუნოდ და დოზა-დამოკიდებულად არის შემცირებული ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე და შეადგენს: 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას 6.33±2.03 ($p<0.01$) და 3 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 2 ($p<0.005$), ფონურ მაჩვენებელთან 18±2.49 შედარებით (სურ. 44. ბ).

ა



ბ

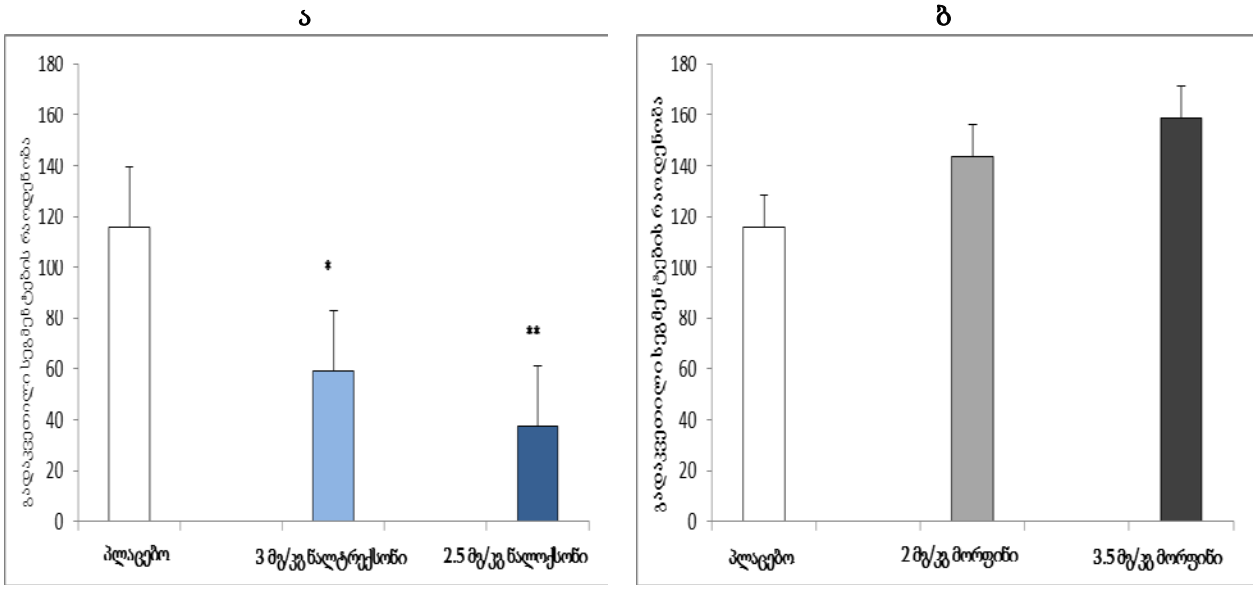


სურ. 44. მორფინის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეზე პირველი 4 სთ-ის (ა) და მეორე 4 სთ-ის (ბ) განმავლობაში. აბსცისაზე სვეტები: ფონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე. აღნიშვნები: ა: ** - $p<0.01$; * - $p<0.05$; ბ: ** -$p<0.01$; ** - $p<0.005$.

ოპიოიდური სისტემის როლი ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შეისწავლებოდა ოპიოიდური ანტაგონისტებისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე ღია ველში. ნანახი იქნა, რომ პლაცებო ჯგუფის (საკონტროლო) ცხოველებში გადაკვეთილი სეგმენტების რაოდენობა ღია ველში შეადგენს 116±20.02, 3 მგ/კგ ნალტრექსონის შეყვანისას - 59.3±10.91, ხოლო 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციისას კი - 37.63±9.17. ორივე ოპიოიდური ანტაგონისტის შეყვანით მცირდება ვირთაგვების ლოკომოტორული აქტივობა ღია ველში - $F_{(2.25)}=7.370$, $p<0.005$. პოსტ-ჰოკ ანალიზის საფუძველზე ჯგუფებს შორის განსხვავების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ გადაკვეთილი სეგმენტების რაოდენობა სარწმუნოდ არის შემცირებული როგორც ნალტრექსონის ($p<0.05$), ასევე ნალოქსონის ($p<0.01$) ინექციის შედეგად პლაცებო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით (სურ. 45. ა).

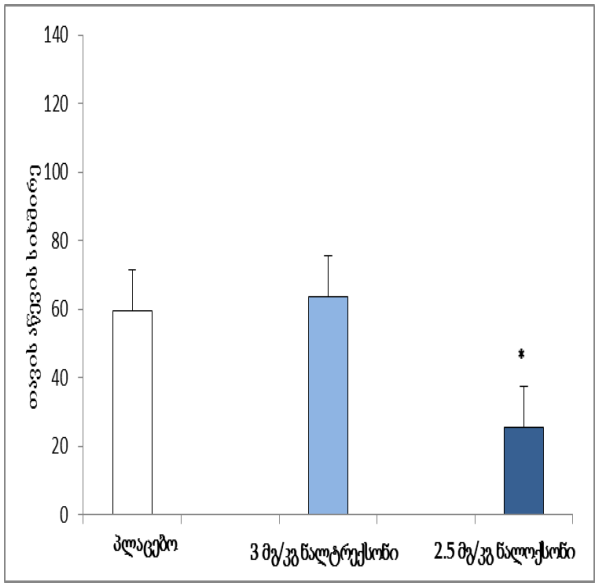
მორფინის ორივე დოზით ინექციისას ლოკომოტორული აქტივობა, რაც გამოიხატება გადაკვეთილი სეგმენტების რაოდენობაში, არასარწმუნოდ არის მომატებული ($F_{(2.23)}=0.636$, $p=0.538$). 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას ეს მაჩვენებელი შეადგენს 143.75±25.52, 3.5 მგ/კგ მორფინის შემთხვევაში - 158.5±37.88, ხოლო პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში 116±20.02 შედარებით (სურ. 45. ბ).



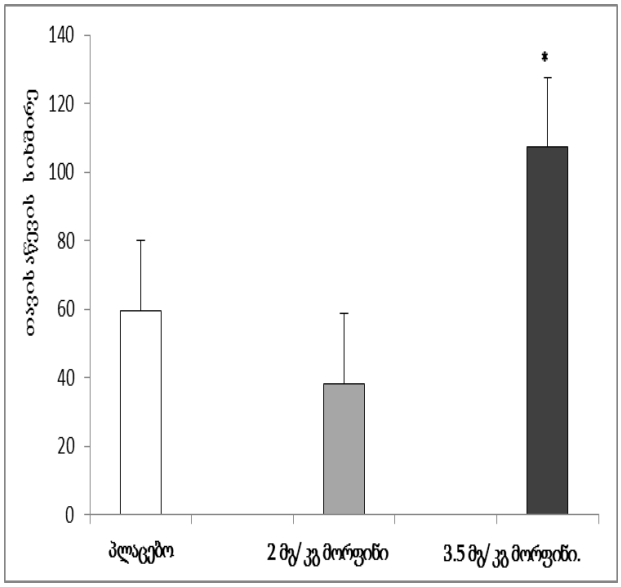
სურ. 45. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ჰორიზონტალურ აქტივობაზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: გადაკვეთილი სეგმენტების რაოდენობა. აღნიშვნები: * - $p<0.05$; ** - $p<0.01$.

შემდეგი პარამეტრი, რომელიც გაანალიზდა არის თავის აწევის სიხშირე. პლაცებო-ინექცირებულ ცხოველებში იგი შეადგენს 59.5±11.29, ნალტრექსონის შეყვანისას - 63.5±10.41, ხოლო ნალოქსონის ინექციის შედეგად კი შეადგენს 25.63±7.17. სტატისტიკურმა დამუშავებამ გვიჩვენა, რომ ანტაგონისტების შეყვანით მცირდება თავის აწვის სიხშირე $F_{(2.25)}=3.857$, $p<0.05$. პოსტ-ჰოკით გაანალიზების შედეგად გამოვლინდა, რომ მხოლოდ ნალოქსონ-ინექცირებულ ცხოველებში აღინიშნებაა თავის აწევის სარწმუნოდ შემცირება პლაცებო ჯგუფთან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 46.ა). რაც შეეხება მორფინის მოქმედების ეფექტს, აგონისტების შეყვანითაც სარწმუნო ცვლილება აღინიშნება თავის აწევის სიხშირეში $F_{(2.23)}=8.827$, $p<0.001$. 2 მგ/კგ მორფინ-ინექცირებულ ცხოველებში თავის აწევის სიხშირე შეადგენს 38.25±7.4, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციისას კი 107.25±14.44. ჯგუფებს შორის, კი მხოლოდ 3.5 მგ/კგ მოფინის შეყვანის შედეგად აღინიშნება თავის აწევის სარწმუნო მატება პლაცებო ჯგუფთან შედარებით, $p<0.05$ (სურ. 46. ბ).

ა



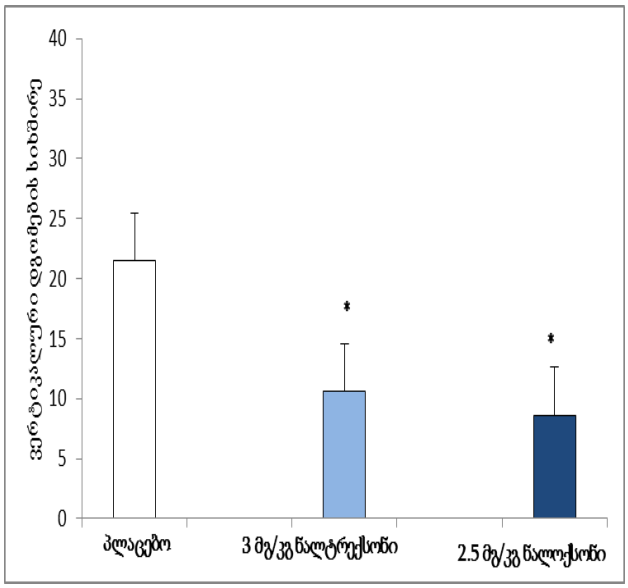
ბ



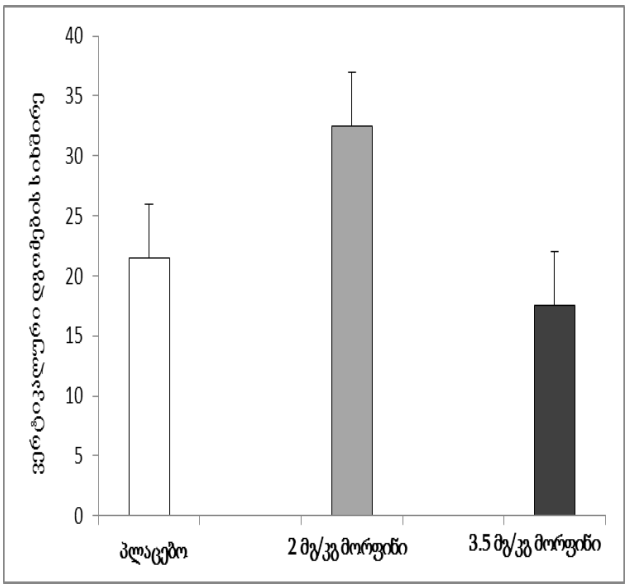
სურ. 46. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების თავის აწევის სიხშირეზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: თავის აწევის სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

ვერტიკალური დგომების სიხშირე პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში შეადგენს 21.5±3.95, ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში 8.63±2.27, ხოლო ნალტრექსონის შეყვანისას - 10.6±3.3. ორივე ოპიოიდური ანტაგონისტის შეყვანა სარწმუნოდ ამცირებს ვერტიკალური დგომების სიხშირეს $F_{(2.25)}=4.248$, $p<0.05$. როდესაც ჯგუფებს შორის განსხვავება იქნა შესწავლილი პოსტ-ჰოკ ანალიზით, აღმოჩნდა, რომ ვერტიკალური დგომების სიხშირე სარწმუნოდ განსხვავდებოდა პლაცებოსგან, როგორც ნალოქსონის ინექციის ($p<0.05$), ასევე ნალტრექსონის შეყვანის შემთხვევაში ($p<0.05$) (სურ. 47. ა). ოპიოიდური აგონისტის ორივე დოზით შეყვანისას კი არასარწმუნო ცვლილებები აღინიშნება ვერტიკალური დგომების სიხშირეში ($F_{(2.23)}=1.831$, $p=0.183$), და შეადგენს 2 მგ/კგ მორფინ-შეყვანილ ვირთაგვებში 32.5±8.33, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინ-შეყვანილ ცხოველებში კი 17.5±3.87, პლაცებო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით - 21.5±3.95 (სურ. 47. ბ).

ა



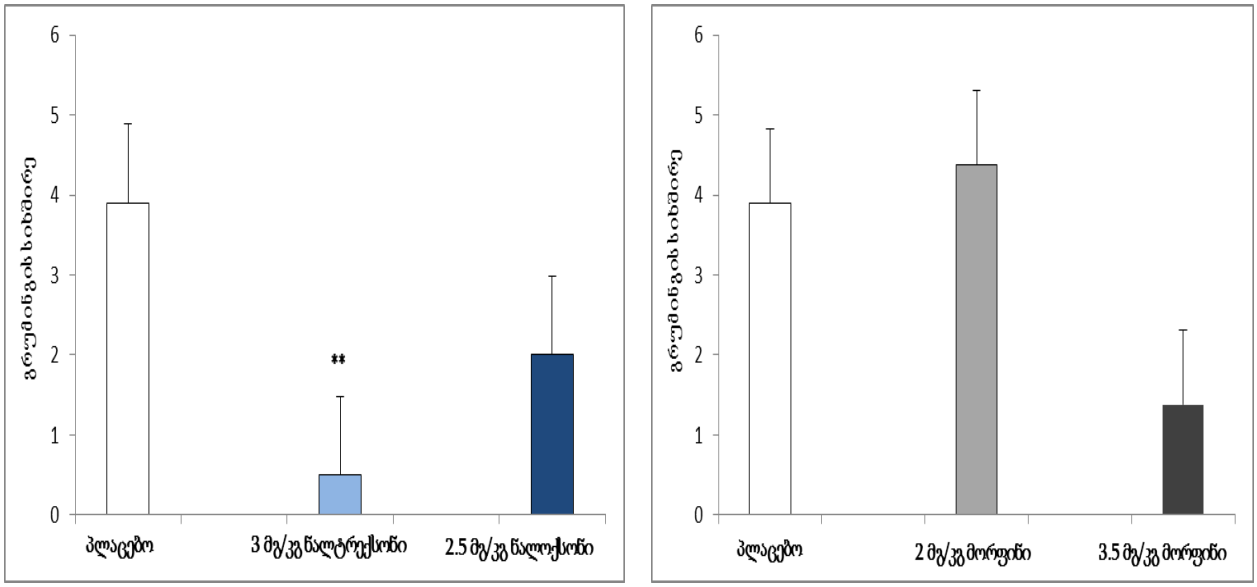
ბ



სურ. 47. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ვერტიკალურ აქტივობაზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ვერტიკალური დგომების სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$.

გრუმინგის სიხშირე პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში შეადგენს 3.9±0.89, ნალტრექსონის შეყვანის შემთხვევაში შეადგენს 0.5±0.17, ხოლო ნალოქსონის ინექციის შედეგად კი შეადგენს 2±0.71. სარწმუნო ცვლილება აღინიშნება ცვლადთა ანალიზის გამოყენების შედეგად $F_{(2.25)}=7.153$, $p<0.05$. პოსტ-ჰოკის გამოყენებით ნანახი იქნა, გრუმინგის სიხშირის სარწმუნოდ შემცირება ნალტრექსონის შეყვანის შედეგად პლაცებო ჯგუფთან შედარებით, $p<0.01$ (სურ. 48. ა). აგონისტის მოქმედების ფონზე არასარწმუნო ცვლილებები აღინიშნება ($F_{(2.23)}=1.948$, $p=0.165$) ორივე დოზის გამოყენების შემთხვევაში. 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას გრუმინგის სიხშირე შეადგენს 4.38±1.67, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 1.38±0.65 (სურ. 48. ბ).

ა ბ

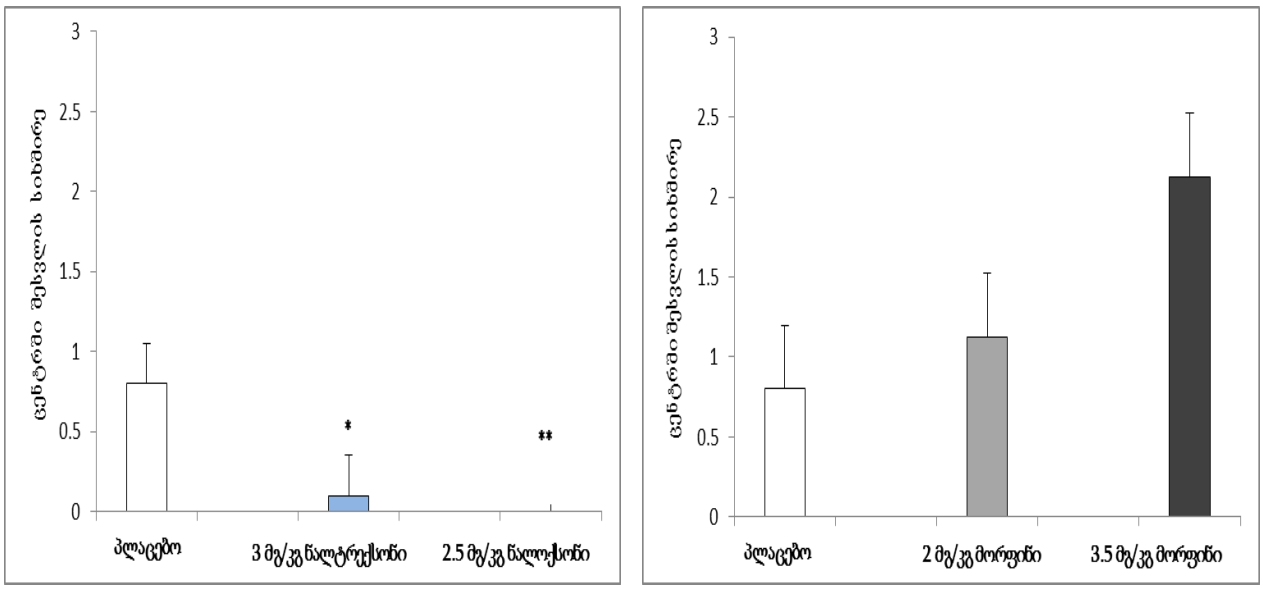


სურ. 48. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვებში გრუმინგის სიხშირეზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი;ორდინატაზე: გრუმინგის სიხშირე. აღნიშვნები: ** - $p<0.01$.

ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირე პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში შეადგენს 0.8±0.2, ნალტრექსონის ინექციისას შეადგენს 0.1±0.1, ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას კი - 0. ცვლადთა ანალიზის გამოყენებით დადგინდა, რომ სარწმუნოდ მცირდება ვირთაგვების ცენტრში შესვლის სიხშირე ოპიოდური ანტაგონისტების

გამოყენების შედეგად $F_{(2.25)}=10.020$, $p<0.001$. პოსტ-ჰოკის ანალიზის გამოყენებით აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ განსხვავდება პლაცებო ჯგუფისგან, როგორც ნალტრექსონის ($p<0.05$), ასევე ნალოქსონის ($p<0.01$) გამოყენების შედეგად (სურ. 49. ა). აღნიშნული პარამეტრი მორფინის ინექციისას დოზა-დამოკიდებულად, მაგრამ არასარწმუნოდ იზრდება ($F_{(2.23)}=0.911$, $p=0.416$). 2 მგ/კგ მორფინ-ინექცირებულ ცხოველებში შეადგენს 1.13±0.5, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინ-შეყვანილ ცხოველებში კი 2.13±1.23 (სურ. 49. ბ).

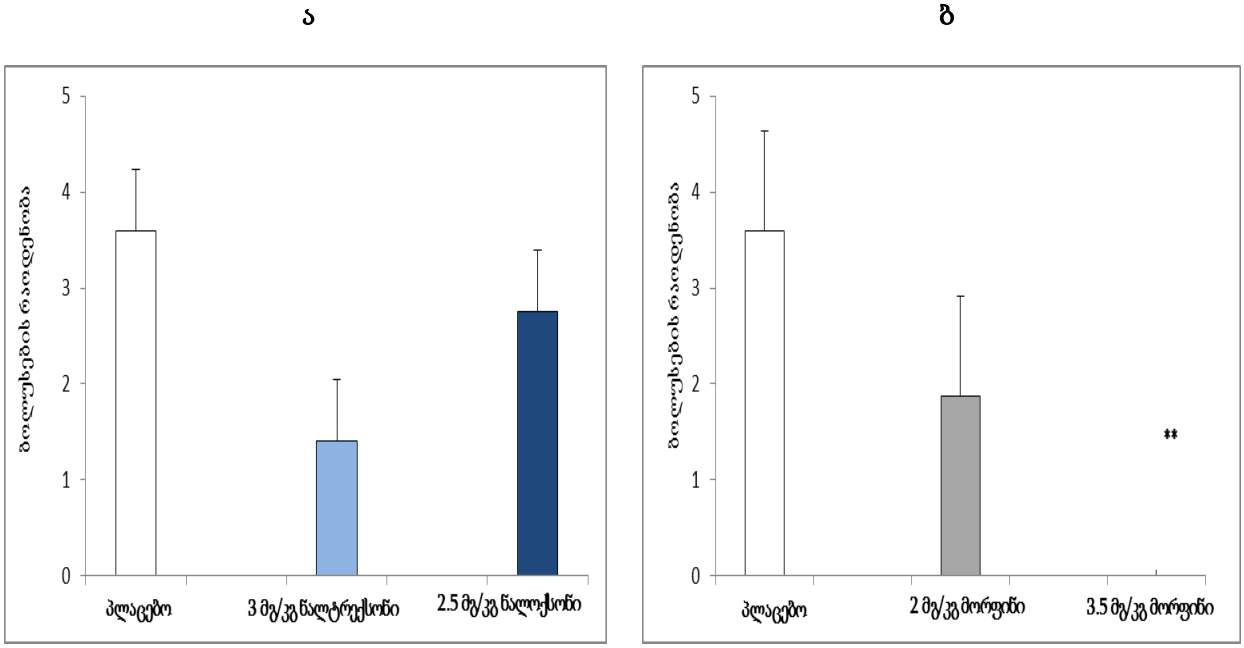
ა ბ



სურ. 49. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვების ცენტრში შესვლის სიხშირეზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ცენტრში შესვლის სიხშირე. აღნიშვნები: * - $p<0.05$; ** - $p<0.01$.

ანატაგონისტების შეყვანის შედეგად არასარწმუნოდ არის შემცირებული ბოლუსების რაოდენობა ($F_{(2.25)}=2.252$, $p=0.126$), რაც პლაცებო ჯგუფის ვირთაგვებში შეადგენს 3.6±0.87, ნალტრექსონ-ინექცირებულ ცხოველებში შეადგენს 1.4±0.6, ხოლო ნალოქსონის შეყვანისას კი 2.75±0.80. 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შედეგად ბოლუსების რაოდენობა შეადგენს 1.88±0.93, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შედეგად კი - 0. ცვლადთა ანალიზის გამოყენებით დადგინდა სარწმუნო ცვლილება მორფინის ინექციის შემთხვევაში $F_{(2.23)}=5.657$, $p<0.01$. პოსტ-ჰოკით გაანალიზებით კი

გამოვლინდა მორფინ-ინექცირებულ ცხოველებში ბოლუსების რაოდენობის დოზა-დამოკიდებული შემცირება, რაც არასარწმუნო იყო 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შედეგად კი $p<0.01$ (სურ. 50. ა და სურ. 50. ბ).



სურ. 50. ოპიოიდური ანტაგონისტებისა (ა) და აგონისტის სხვადასხვა დოზის (ბ) ინექციის გავლენა ვირთაგვებში ბოლუსების რაოდენობაზე ღია ველში. აბსცისაზე სვეტები: (ა) პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; (ბ) პლაცებო, 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ბოლუსების რაოდენობა. აღნიშვნები: ** - $p<0.01$.

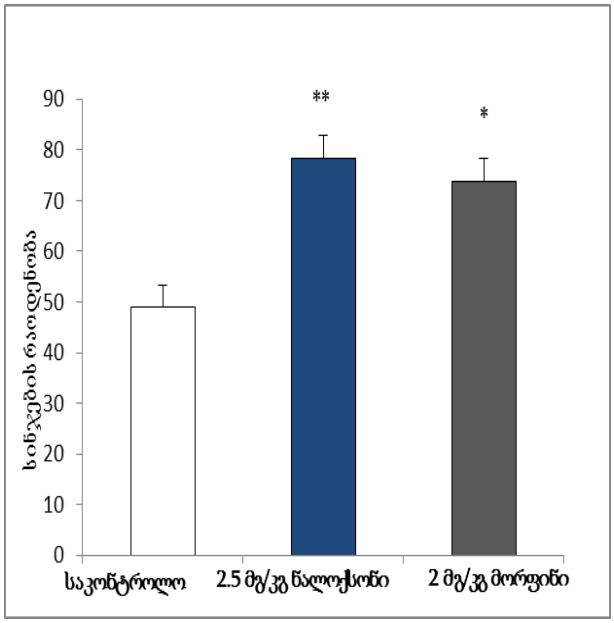
ოპიოიდური სისტემის როლი დასწავლასა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაზე

ა) ოპიოიდური ანტაგონისტებისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებაზე ვირთაგვებში

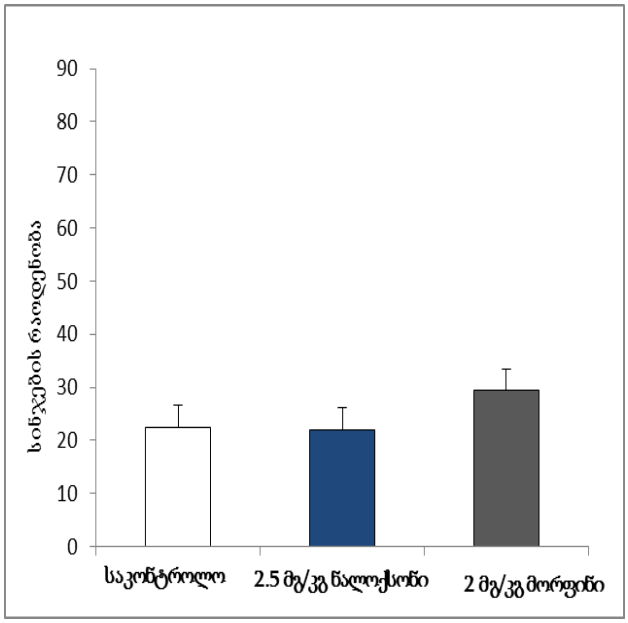
აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებისათვის საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს საშუალოდ ესაჭიროებოდათ პირობითი და უპირობო გამღიზიანებლის 48.9±4.21 შეუღლება, როდესაც პრესეანსურად 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის შეყვანისას - 78.31±7.68, ხოლო 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი 73.75±4.47. ცვლადთა ანალიზის გამოყენებით დადგინდა საკონტროლო და წამალ-ინექცირებულ ცხოველებს შორის

აქტიური განრიდების გამომუშავებისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობაში სარწმუნო განსხვავება $F_{(2.43)}=3.090$, $p<0.05$. პოსტ-ჰოკით გაანალიზების შედეგად აღმოჩნდა, რომ სარწმუნოდ არის გაუარესებული აქტიური განრიდების რეაქციის დასწავლა, როგორც ნალოქსონ-ინექცირებულ ($p<0.01$), ასევე მორფინ-ინექცირებულ ცხოველებში ($p<0.05$), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სურ. 51. ა). ამასთან, აღსანიშნავია, რომ მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის პროცესი არ დაირღვა, რაც დადასტურდა დასწავლილი აქტიური განრიდების რეაქციის შემოწმების დროს აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებიდან 24 სთ-ის გავლის შემდეგ, და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის შეყვანისას დასჭირდათ 22.06±2.34 სინჯი, 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას კი 29.35±4.11 სინჯი. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 22.5±3.34 სინჯს (სურ. 51. ბ).

ა

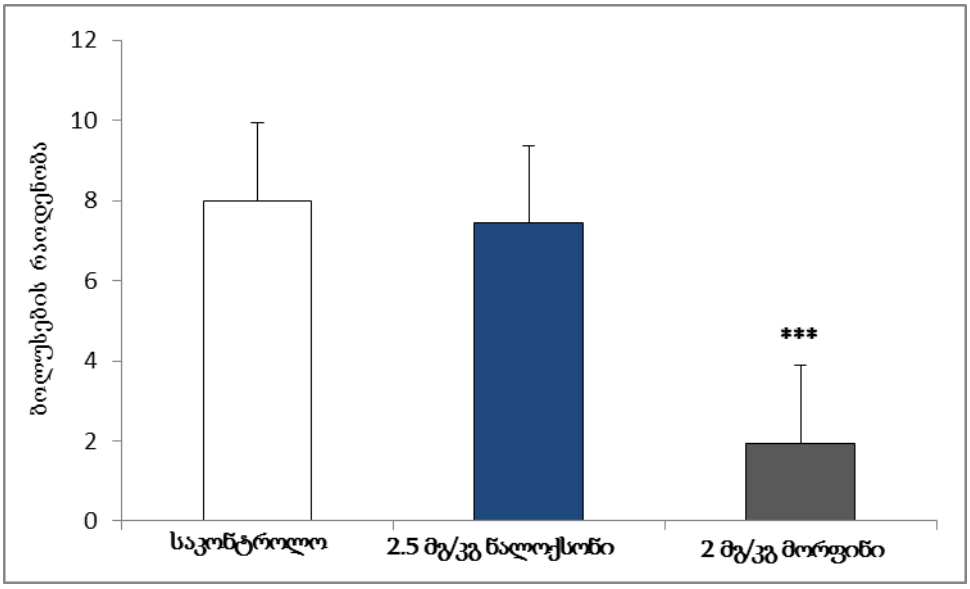


ბ



სურ. 51. ნალოქსონისა და მორფინისა პრესეანსური ინექციის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებასა (ა) და შენახვაზე (დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ) (ბ). აბსცისაზე სვეტები: საკონტროლო, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი და 2 მგ/კგ მორფინი; ორდინადატაზე: დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა. აღნიშვნები: * -$p<0.05$; ** -$p<0.01$.

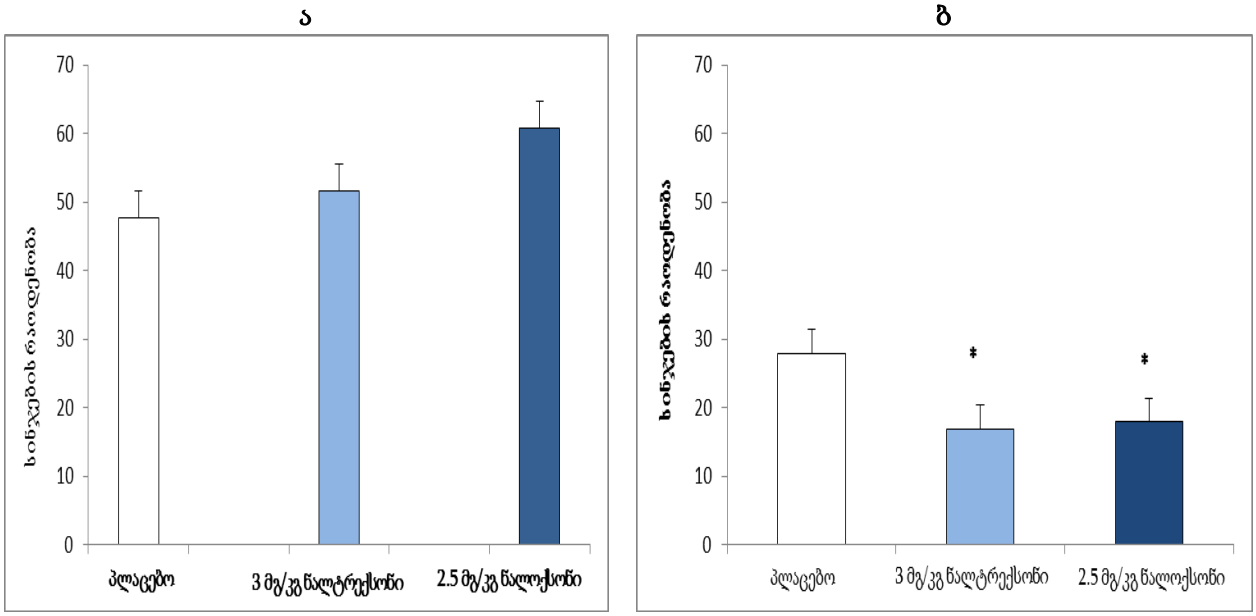
ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავების პერიოდში ბოლუსების რაოდენობა სარწმუნოდ მცირდება მხოლოდ მორფინის ინექციის შედეგად. 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში შეადგენს 7.44±0.89 ბოლუსს, 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას - 1.95±0.3, $p<0.0005$, საკონტროლო ჯგუფში კი 8±1.2 (სურ. 52).



სურ. 52. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის ინექციის გავლენა ვირთაგვებში ბოლუსების რაოდენობაზე აქტიური განრიდების გამომუშავების დღეს. აბსცისაზე სვეტები: საკონტროლო, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი და 2 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ბოლუსების რაოდენობა; აღნიშვნები: *** - $p<0.0005$.

დასწავლის სეანსის დღეს (ინექციამდე) აქტიური განრიდების რეაქციის დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა შეადგენდა: პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში - 47.65±3.38 სინჯს, მეორე ჯგუფის ცხოველებში, რომლებშიც პოსტსეანსურად იქნა შეყვანილი 3 მგ/კგ ნალტრექსონი - 51.62±9.16 სინჯს; მესამე ჯგუფის ცხოველებში, რომლებშიც პოსტსეანსურად მოხდა 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექცია კი 60.85±7.09 სინჯს (სურ. 53. ა). ტესტირების დღეს, დასწავლილი აქტიური განრიდების რეაქციის შენახვის შემოწმებისას კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა შეადგენდა: პლაცებო ჯგუფში 27.91±3.18 სინჯს; 3 მგ/კგ ნალტრექსონ-ინექცირებულ ცხოველებში 16.85±1.64 სინჯს, ხოლო 2.5 მგ/კგ ნალოქსონ-შეყვანილ ცხოველებში კი 17.92±1.16 სინჯს. ცვლადთა ანალიზის

გამოყენებით ნანახი იქნა, რომ ტესტირების დღეს საკონტროლო ჯგუფის, 3 მგ/კგ ნალტრექსონის და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის პოსტსეანსური ინექციისას კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა სარწმუნოდ განსხვავდება ჯგუფებს შორის $F_{(2.46)}=4.503$, $p<0.01$. პოსტ-ჰოკის გამოყენებით დადგინდა, რომ საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებს კრიტერიუმის მისაღწევად სჭირდებათ სინჯების უფრო ნაკლები რაოდენობა, როგორც ნალტრექსონ-ინექცირებულ ($p<0.05$), ასევე ნალოქსონ-შეყვანილ ($p<0.05$) ცხოველებში (პლაცებო ჯგუფთან შედარებით), რაც მიუთითებს ოპიატური ანტაგონისტების პოსტსეანსური ინექციით გამოწვეულ მეხიერების კვალის კონსოლიდაციის პროცესის გაადვილებაზე (სურ. 53. ბ).

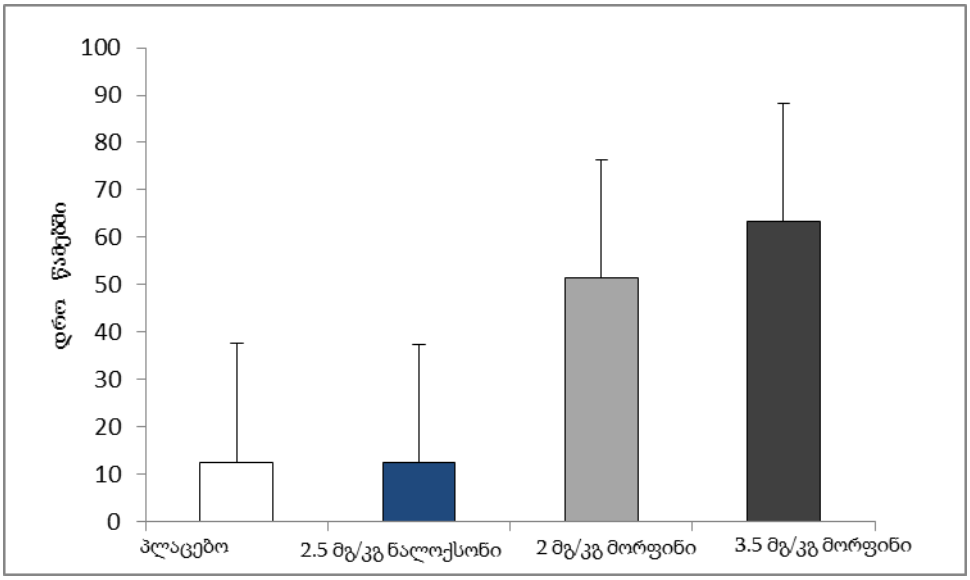


სურ. 53. ა - აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავება ვირთაგვების სამ ექსპერიმენტულ ჯგუფში. ბ - ოპიოიდური ანტაგონისტების პოსტსეანსური ინექციის გავლენა აქტიური განრიდების რეაქციის შენახვაზე (დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ). აბსცისაზე: სვეტები პლაცებო, 3 მგ/კგ ნალტრექსონი; 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი; ორდინადატაზე: დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა. აღნიშვნები: * -$p<0.05$.

ბ) ოპიოიდური ანტაგონისტებისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დასწავლაზე

პასიური განრიდების ტესტში ნალოქსონის პრესეანსური ინექციის შედეგად არ აღინიშნება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვილილება ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ლატენტურ პერიოდში: 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის

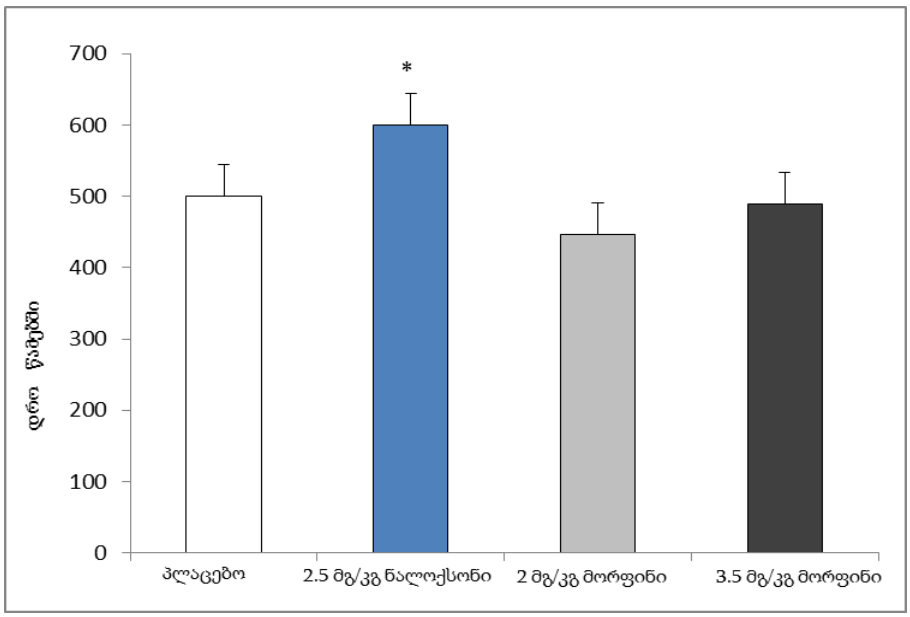
შემთხვევაში შეადგენს 12.33±3.74 წმ-ს, 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას - 51.32±25.3 წმ-ს და 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად - 63.23±25 წმ (p=0.06684), ფონურ (პლაცებო) 63.23±25 წმ-თან შედარებით (სურ. 54).



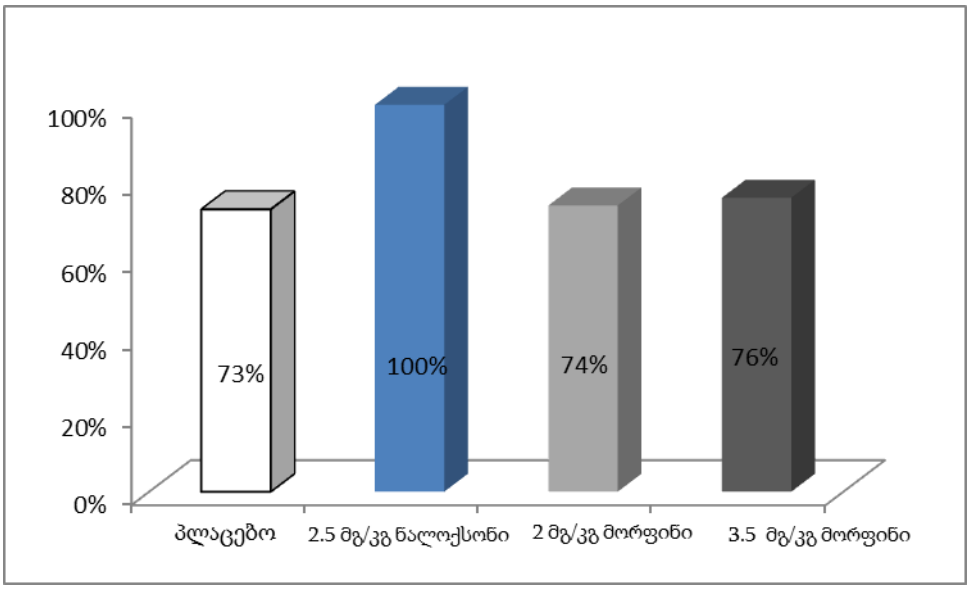
სურ. 54. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციაზე. აბსცისაზე სვეტები: პლაცებო, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: პირველ დღეს ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ლატენტური პერიოდი წმ-ში.

პასიური განრიდების დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ, ე.წ. შემოწმების სეანსის დროს აღმოჩნდა, რომ დასწავლილი პასიური განრიდების რეაქცია ნალოქსონ-ინექცირებული ცხოველების 100%-ს ახსოვს, 2 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შემთხვევაში 74%-ს, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 76% და პლაცებო ჯგუფის ცხოველების 73%-ს (სურ. 56).

აღსანიშნავია, რომ ნათელ განყოფილებაში დაყოვნების დრო, სარწმუნოდ არის გაზრდილი მხოლოდ 2.5 მგ/კგ ნალოქსონ-ინექცირებულ ცხოველებში შეადგენს 600±0 წმ-ს, $p<0.05$, 2 მგ/კგ მორფინის ინექციისას 446.89±60.44 წმ-ს, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინ-ინექცირებულ ცხოველებში - 489.69±61.64 წმ-ს, პლაცებო 500.08±44.09 წმ-თან შედარებით (სურ. 55).



სურ. 55. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დამახსოვრებაზე. აბსცისაზე სვეტები: პლაცებო, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ლატენტური პერიოდი (დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ) წმ-ში; აღნიშვნები: * - $p<0.05$.



სურ. 56. ოპიოიდური ანტაგონისტისა და აგონისტის სხვადასხვა დოზის ინექციის გავლენა პასიური განრიდების რეაქციის დამახსოვრებაზე დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ. აბსცისაზე სვეტები: პლაცებო, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონი, 2 მგ/კგ მორფინი, 3.5 მგ/კგ მორფინი; ორდინატაზე: ცხოველების რაოდენობა %-ში.

დისკუსია/ინტერპრეტაცია

ოპიოიდური სისტემის როლი ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების თანახმად ოპიოიდური ანტაგონისტების (ნალოქსონისა და ნალტრექსონის) შეყვანის ძირითად ეფექტს ღნძ-ის ხანგრძლივობის გაზრდა წარმოადგენს ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში. ხოლო, მორფინის თითოეული დოზის ინექციის შემთხვევაში აღინიშნება საპირისპირო ეფექტი, რაც ღნძ-ის შემცირებაში გამოიხატება. აღნიშნული შედეგები ეთანხმება გრეკოსა და თანაავტორების (Greco et al., 2008) მიერ მიღებულ შედეგებს, რომლებიც ახდენდნენ μ-ოპიოიდური რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის (CTAP-ის) ინექციას ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ ბირთვში, რის შედეგადაც ხდებოდა ძილის ხანგრძლივობის გაზრდა. რაც მიუთითებს, რომ μ-ოპიოიდური რეცეპტორების ენდოგენური აგონისტები (როგორიცაა მაგ. ენდომორფინი) მონაწილეობს „ერაუზალის“ შენარჩუნებაში ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ ბირთვის მეშვეობით. მათივე მონაცემების თანახმად, κ-ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტების ინფუზია ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ ბირთვში იწვევს მხოლოდ მსუბუქ ეფექტებს ძილზე, რაც მითითებს, რომ κ-ოპიოიდური რეცეპტორების ენდოგენური აგონისტები მხოლოდ შეზღუდულად მონაწილეობენ ძღც-ის რეგულაციაში ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში.

ანტაგონისტების ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში მხოლოდ ნალოქსონის გამოყენების შემთხვევაში აღინიშნება ღნძ-ის შემცირების ტენდენცია, მაშინ როდესაც ზნძ, სარწმუნოდაა შემცირებული. იმავდროულად, ნალოქსონის შეყვანისას ღვიძილის ხანგრძლივობაც გაზრდილია შესაბამის ფონურ მაჩვენებელთან შედარებით. აღნიშნული ცვლილებებს ადგილი არა აქვს ნალტრექსონის შეყვანის შემთხვევაში, რაც გამოწვეული უნდა იყოს ამ ნივთიერებების (ნალოქსონისა და ნალტრექსონის) განსხვავებული ფარმაკოდინამიკით. დროის ამავე მონაკვეთში მორფინის ინექცია განაპირობებს ღნძ-ის რებაუნდს, მხოლოდ 3 მგ/კგ დოზის გამოყენების შემთხვევაში. ოპიოიდური

ანტაგონისტების ინექციის შედეგად შემცირებულია ღნძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი, რაც სტატისტიკურ სარწმუნოობას აღწევს მხოლოდ ნალტრექსონის შეყვანის შემთხვევაში. ანტაგონისტებისგან განსხვავებით, მორფინის შეყვანის შედეგად დოზა-დამოკიდებულად არის გახანგრძლივებული ღნძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა მხოლოდ 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანის შემთხვევაში.

ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობა იზრდება ოპიოდური ანტაგონისტების შეყვანიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში. ნალტრექსონის ინექციისას ეს ეფექტი შენარჩუნებულია მეორე 4 სთ-ის განმავლობაშიც, რაც გამოწვეული უნდა იყოს ნალოქსონისგან განსხვავებით, ნლატრექსონის ხანგრძლივი მოქმედებით. ღნძ-ის ფაზათა დადგომის სიხშირეც სარწმუნოდ არის შემცირებული მორფინის თითოეული დოზის შეყვანიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში.

ოპიოიდური ანტაგონისტების ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში სარწმუნოდ არის შემცირებული ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირე. რაც გამოწვეული უნდა იყოს ნელი ძილის კონსოლიდაციით დროის აღნიშნულ მონაკვეთში. მორფინის თითოეული დოზის ინექცია იწვევს ღნძ-ის ფრაგმენტების სიხშირის შემცირებას ინექციიდან, როგორც პირველი, ასევე მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში. მორფინის აღნიშნული ეფექტი პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში გამოწვეულია ძილის დეპრივაციით, ხოლო მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში 3 მგ/კგ მორფინის შეყვანისას კი ღნძ-ის რებაუნდით.

ზემოთაღნიშნულ მკვლევართა ჯგუფისგან განსხვავებით, გრეისინგსა და სზეტოს (Grasing and Szeto, 1991) ჩატარებული აქვთ ეეგ სპექტრალური ანალიზი: მათ მიერ აჩვენეს, რომ ნალოქსონის ინტრავენური შეყვანის შედეგად იზრდება დელტა-ძილის მოცულობა, რაც შესაბამისობაშია ჩვენს შედეგებთან. ჩვენი ექსპერიმენტების მონაცემების თანახმად, ოპიატური აგონისტის - მორფინის ორივე დოზით (2 და 3 მგ/კგ) შეყვანა განაპირობებს ღვიძილის სტატისტიკურად სარწმუნო გახანგრძლივებას ინექციიდან პირველი 4 სთ-ის განმავლობაში, რაც ეთანხმება ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს. კერძოდ, ქცევითი ღვიძილის ფონზე ეეგ-ზე პერიოდულად აღირიცხება მაღალ-ამპლიტუდიანი დაბალი სიხშირის აქტივობა, რაც

აშკარად მიუთითებს ქცევითი და ეეგ მახასიათებლების დისოციაციაზე. მთელი რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ოპიატები იწვევს ღვიძილის გაზრდას (Kay et al., 1981; Basishvili et al., 2012), ძილის საერთო ხანგრძლივობის (Kay et al., 1981), დელტა-ძილისა (Kay et al., 1981; Pikworth et al., 1981), და ᲞᲫ-ს (Kay et al., 1981; Kay et al., 1979; Emukhvari et al., 2005) შემცირებას.

ცნობილია, რომ ძილსა და ღვიძილს შორის ჰომეოსტაზი შენარჩუნებულია მთელი რიგი ბირთვების ერთობლივი მოქმედების შედეგად. ცენტრალური წრედები, რომლებიც არეგულირებენ ერაუზალს, ქმნიან „აიწონა-დაიწონას“ მექანიზმს, სადაც ნებისმიერ მომენტში მხოლოდ ძილ- ან ღვიძილ-აქტიური ნეირონები განიმუხტებიან (Saper et al., 2010). ერაუზალის განმაპირობებელი ბირთვები უპირატესად მდებარეობს თავის ტვინის ისეთ სტრუქტურებში, როგორიცაა ხიდი, შუა ტვინი და ბაზალური წინა ტვინი, ხოლო ძილის ხელშემწყობი ბირთვები კი მდებარეობს უპირატესად ჰიპოთალამუსის პრეოპტიკურ უბანში (Oniani et al., 1984; Mgaloblishvili-Nemsadze and Mandzhavidze, 1985; Gvilia et al., 2006; Gvilia et al., 2010); ისინი რეციპროკული შემაკავებელი კავშირებით ახდენენ ურთიერთანტაგონიზებას. ამგვარად, ნორმალურ მდგომარეობაში ორგანიზმი პერიოდულად იმყოფება ღვიძილის, ან ძილის მდგომარეობაში, სწრაფად და სრულად გადადის ერთი მდგომარეობიდან მეორეში. მიუხედავად ამისა, ღვიძილის მდგომარეობიდან ძილში გადასვლის გადამრთველი მექანიზმი ჯერ კიდევ დასადგენია. ადენოზინი წარმოადგენს ნეირომოდულატორს, რომლის აკუმულირება ძირითადად ღვიძილის დროს ხდება თავის ტვინის განსაზღვრულ უბნებში, და აკმაყოფილებს ენდოგენური სომნოგენის ძირითად მოთხოვნებს (Porkka-Heiskanen et al., 1997).

ბაზალურ წინა ტვინსა და ხიდის რეტიკულურ ფორმაციაში ადენოზინის დონის ფლუქტუაცია ახდენს ძილისადმი მიდრეკილების მოდულაციას (Porkka-Heiskanen et al., 1997). ბაზალური წინა ტვინი წარმოადგენს ქერქში ძირითად ქოლინერგულ ამაგზნებელ შესავალს, რომელიც აუცილებელია სენსორული ინფორმაციისა და ცნობიერებისათვის. ბაზალური წინა ტვინის ნეირონების ჯგუფი უპირატესად ღვიძილის დროს განიმუხტება. ძილის დროს ბაზალური წინა ტვინის ე.წ. ღვიძილ-აქტიური ნეირონები შეკავებულია ენდოგენური ადენოზინის საშუალებით, რომელიც უკავშირდება G-ცილა შეუღლებულ ადენოზინის A_1

რეცეპტორებს. ადენოზინის დონის მატება ბაზალურ წინა ტვინში საკმარისია ძილის განვითარებისათვის. ამის მსგავსად, ადენოზინის რეცეპტორების აგონისტის მიკროინფუზია ხიდის რეტიკულურ ფორმაციაში ხელს უწყობს ძილს პრესინაპსური მოქმედებით ხიდის რეტიკულურ ფორმაციაში ქოლინერგული ტონური აქტივობის გაზრდით (Nelson et al., 2009). თუმცა, ადენოზინის სომნოგენური გავლენა არ შემოისაზღვრება მხოლოდ ბაზალურ წინა ტვინსა და ხიდის რეტიკულურ ფორმაციაზე მოქმედებით. მიუხედავად იმისა, რომ თავის ტვინის ღვიძილ-აქტიური ბევრი უბნის შეკავება ხდება ადენოზინით, ძილ-აქტიური ნეირონები ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ უბანში აიგზნება და განიმუხტება უფრო მაღალი სიხშირით ადენოზინის შეყვანის შედეგად, რომელიც აქ მოქმედებს A_{2A} რეცეპტორებზე (Porkka-Heiskanen and Kalinchuk, 2011; Kalinchuk et al., 2011).

შესაძლოა, ძილ- და ღვიძილ-აქტიური ნეირონების იგივე პოპულაციები ასევე პასუხისმგებელი იყოს ოპიატების ძილის დამრღვევ ეფექტებზე. რადგანაც, ოპიატებს, მაგალითად როგორიცაა მორფინი, შეუძლია, როგორც ძილის, ასევე ღვიძილის გამოწვევა (Greco et al., 2008). მოსალოდნელიცაა, რომ ოპიატების გავლენა ძილზე იყოს საიტზე, რეცეპტორზე და დოზაზე დამოკიდებული. ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვი ღებულობს ენდოგენურ μ და κ ოპიოიდერგულ პროექციებს, μ-რეცეპტორების აგონისტების ლოკალური შეყვანა იწვევს ძილის დარღვევას, მაშინ როდესაც κ-რეცეპტორების აგონისტების შეყვანა ხელს უწყობს ძილის განვითარებას (Greco et al., 2008). ერაუზალის ხელშემწყობი ბაზალური წინა ტვინისა და ხიდის რეტიკულური ფორმაციის უბნები ასევე მგრძნობიარეა ოპიატებისადმი. ძილის დარღვევა, რომლებიც აღინიშნება ოპიატების სისტემური შეყვანის შედეგად, დასტურდება ოპიატების მიკროინექციით ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა (Watson et al., 2007) და ბაზალური წინა ტვინის (Osman et al., 2005) უბნებში. ამგვარად, თანდათან გროვდება მონაცემები, ოპიატების გავლენის შესახებ ძილზე, როგორც ძილის, ასევე ღვიძილის ხელშემწყობ სტრუქტურებზე ზემოქმედებაზე (Basishvili et al., 2005a). ნელსონმა და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ ოპიატებით გამოწვეული ძილის დარღვევები უკავშირდება ადენოზინის შემცველობას ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა და ბაზალურ წინა ტვინში (Nelson et al., 2009). მორფინის ან ფენტანილის შეყვანა ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა და ბაზალურ წინა ტვინში განაპირობებს

ენდოგენური ადენოზინის შემცველობის მნიშვნელოვან შემცირებას, წამლის ინფუზიის უბანში. ხიდის რეტიკულურ ფორმაციაში ამგვარი შემცირება დამოკიდებულია μ-ოპიოიდურ რეცეპტორებზე აგონისტური მოქმედებით, რადგანაც ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალოქსონის (10μმ დოზით) შეყვანა აღკვეთს ადენოზინის დონის შემცირებას. გარდა ამისა, მორფინისა და ადენოზინის დეამინაზას ინჰიბიტორის ერითრო-9-(2-ჰიდროქსი-3-ნონილ)ადენინის (EHNA) ერთდროული შეყვანის შედეგად აღარ აღინიშნება ენდოგენური ადენოზინის დონის შემცირება (Nelson et al., 2009).

გარდა ამისა, ჰიპოთალამუსის ღვიძილის განმაპირობებელი ჰისტამინერგული ნეირონები წარმოადგენენ ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ ბირთვში ენდომორფინ1-ის წყაროს. გრეკოსა და თანაავტორების (Greco et al., 2008) მოსაზრების მიხედვით, ჰიპოთალამური ჰისტამინერგული ნეირონების პროექციები ვენტროლატერალურ პრეოპტიკურ ბირთვში, შესაძალოა, განაპირობებდეს ოპიატების ჰიპნოტურ პასუხს, მათი მაღალი დოზებით ზემოქმედებისას. აღნიშნული მონაცემებით შესაძლოა ვივარაუდოთ ენდოგენური μ-ოპიოიდური სისტემის ღვიძილის განმაპირობებელი ტონური ფუნქციის შესახებ. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ გარდა ჰიპოთალამუსის პრეოპტიკური უბნისა, ძღც-ის მარეგულირებელი სხვა სტრუქტურებიც მონაწილეობენ ამ პროცესებში; მაგალითად, ლურჯი ლაქის μ- ან κ-ოპიოიდური რეცეპტორების სტიმულაცია ხელს უწყობს ნძ-ის გავითარებას (Garzon et al., 1995). სოლიტარული ტრაქტის ბირთვში, μ-ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების მიკროინექცია, მორფინის ჩათვლით, იწვევს ნელ-ტალღოვან ძილს (Reinoso-Barbero and de Andres, 1995). შედარებით ახალი მონაცემების თანახმად, ტვინის ანათლებზე *in vitro* ექსპერიმენტები ჩატარების შედეგად ნაჩვენებია, რომ მორფინი საკმაოდ მძლავრად იწვევს ტუბერომამილარული ბირთვის, ერაუზალის ძირითადი ცენტრის, ნეირონების სტიმულაციას განშეკავების მექანიზმით. ამგვარი ეფექტი, შესაძლოა, განპირობებული იყოს ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვიდან გამომავალ გაემ-ერგულ ტერმინალებზე μ-ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობით (Eriksson et al., 2000), იმის გათვალისწინებით, რომ ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვი აგზავნის ძირითად გაემ-ერგულ პროექციებს ტუბერომამილარული ბირთვისკენ.

შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ოპიოიდური აგონისტებისა და ანტაგონისტების ეფექტები განპირობებული იყოს ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვით, რომელიც საკვანძო სტრუქტურას წარმოადგენს ქცევითი ძილის განვითარებისათვის. ლიტერატურაში არსებული უახლესი მონაცემების თანახმად, ვენტროლატერალური პრეოპტიკური ბირთვის ძილ-აქტიური ნეირონების დაახლოებით 85%-ში ვლინდება μ- ან δ- ოპიოიდური რეცეპტორების მრნმ-ის Fos ექსპრესია (Greco et al., 2008).

ნაშრომში წარმოდგენილი შედეგების მიხედვით, ოპიოიდური ანტაგონისტის, ნალოქსონის ერთჯერადი სისტემური შეყვანა იწვევს პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდის გაზრდას. ძღც-ში პირველი პძ-ის ლატენტობის მნიშვნელოვან გაზრდას აქვს ადგილი მეორე ოპიოდური ანტაგონისტის, ნალტრექსონის შეყვანის შემთხვევაშიც (ღნძ-ის დადგომისა და ინექციის მომენტიდან). პირველი პძ-ის დადგომის ლატენტური პერიოდი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის გაზრდილი ოპიოიდური აგონისტის, მორფინის ორივე დოზის შეყვანისას, ინექციის მომენტიდან დაანგარიშების შემთხვევაში. ადამიანებში და ცხოველებში პძ-ის ძილის დადგომის ლატენტობის გახანგრძლივებას ნალოქსონის ინფუზიის შედეგად ადასტურებს ლიტერატურაში არსებული მონაცემებიც (Sitaram and Gillin, 1982; Cianchetti et al., 1984; Netz et al., 1986; Basishvili et al., 2004).

პძ1-პძ2 ციკლი მნიშვნელოვნად გახანგრძლივებულია ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში, მაშინ როდესაც ოპიოიდური აგონისტის თითოეული დოზის შეყვანა იწვევს ამ მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას. მსგავსი შედეგი ნალოქსონზე აღწერილია ადამიანებზე, (Sitaram and Gillin, 1982), თუმცა პძ-ის დადგომის სიხშირის შემცირება ნალოქსონის შეყვანის შედეგად (Sitaram and Gillin, 1982), ჩვენი მონაცემებით არ დასტურდება.

მორფინის (2 და 3 მგ/კგ) ინექციის შედეგად მნიშვნელოვნად შემცირებულია როგორც პძ-ის ფაზათა დადგომის, ასევე პძ-ის ფრაგმენტების სიხშირეც. ნალოქსონის ზეგავლენა პძ-ზე რაც ვლინდება პძ-ის ლატენტობის გახანგრძლივებაში პარადოქსულია მაგრამ, მორფინის მსგავსია. ნალოქსონი შესაძლოა გავლენას ახდენდეს ძილ-ღვიძილში მონაწილე სხვა ნეიროტრანსმიტერულ უჯრედებზე

მდებარე ოპიოიდურ რეცეპტორებზე. ჰობსონისა და მაქკარლის მოდელის (Hobson and McCarley, 1977) მიხედვით, ხიდის ტეგმენტუმის გამაადვილებელი და ლურჯი ლაქის ადრენერგული ნეირონების რეციპროკული ურთიერთქმედების შედეგია პძ-ნძ-ის ციკლების დადგომის რეგულაცია. მთელი რიგი მონაცემებისა ადასტურებს ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობას ლუჯი ლაქიდან გამომავალი ნორადრენერგული ნეირონების სომასა და დენდირტებზე, და აგრეთვე ნერვულ ტერმინალებზე (Pert et al., 1976). ნალოქსონი მოქმედებს სწორედ ლურჯი ლაქის ნეირონებზე არსებულ μ-ოპიოიდურ რეცეპტორებზე.

იმ მექნიზმის დადგენით, რომლის საშუალებითაც ოპიატები არღვევს ძილს და ამავე დროს ოპიატებით გამოწვევული ადენოზინის დონის შემცირება ღვიძილის მამოდულირებელ ორ კრიტიკული მნიშვნელობის უბანში: ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა და ბაზალური წინა ტვინის უსახელო სუბსტანციაში (Nelson et al., 2009, Kalinchuk et al., 2011; Porkka-Heiskanen and Kalinchuk 2011), იმედს იძლევა, რომ შესაძლოა მომავალში გადაიჭრება ოპიატების გამოყენების შედეგად დარღვეული ძილის, ტკივილის გაძლიერებისა და კიდევ უფრო მაღალი დოზებით ოპიატების გამოყენების პრობლემები. რაც დასაშვებს ხდის, რომ ადენოზინის გამოყენებაზე დაფუძნებულმა თერაპიამ შესაძლოა შეამციროს ოპიატების ძილის დარღვევებთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები. თუმცა, თავდაპირველად, აუცილებელია აღნიშნული ჰიპოთეზის ექსპერიმენტული დადასტურება. კერძოდ, ტკივილის ზღურბლზე ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა და ბაზალურ წინა ტვინში ოპიატებისა და ადენოზინის ერთდროული შეყვანის გავლენის შემოწმების გზით ცხოველებში.

ოპიოდური სისტემის როლი ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე

ოპიოიდური რეცეპტორები სხვადასხვა სიმჭიდროვით, ფართოდ არის წარმოდგენილი, როგორც ცენტრალურ, პერიფერიულ და ავტონომურ ნერვულ სისტემებში, აგრეთვე რიგ ენდოკრინულ ქსოვილსა და სამიზნე ორგანოებში (Simon, 1977). ასეთი ფართო ლოკალიზაცია ადასტურებს ენდოგენური ოპიოიდური

პეპტიდების მონაწილეობას მთელი რიგი ფუნქციებისა და ქცევითი აქტების განხორციელებაში. არსებობს სარწმუნო მონაცემები, იმის შესახებ, რომ ენდოგენურ ოპიოიდურ პეპტიდებს გააჩნია ორგანიზმის დამცავი მოქმედება სტრესზე პასუხების შესუსტებასა და დასრულებაში (Sher, 1998).

β-ენდორფინულ სისტემასა და სტრესს შორის კავშირის არსებობა ნავარაუდევია კვლევებში, სადაც ნაჩვენებია β-ენდორფინის სტრესის შემდგომი ექსპრესია (Yamamoto et al., 2003; Areda et al., 2005) ისევე, როგორც გამოთავისუფლება (Hale et al., 2003; Marinelli et al., 2004). ბილკეი-გორზოსა და თანაავტორების (Bilkei-Gorzo et al., 2008) მონაცემების მიხედვით, თაგვებში შფოთვა იზრდება μ–ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების შეყვანის შედეგად (Kudryavtseva et al., 2004). μ–ოპიოიდური რეცეპტორების „გენეტიკური წაშლა“ იწვევს შფოთვის დონის შემცირებას (Filliol et al., 2000; Yoo et al., 2004). ამავე დროს, სტრესი ძუძუმწოვრებში ვეგეტატური სისტემის გააქტივებას, განაპირობებს სტრესის ჰორმონების გამონთავისუფლებასა და სხეულის ტემპერატურის აწევას (Veening et al., 2004).

ოპიატური ანტაგონისტების (ნალოქსონისა და ნალტრექსონის) და აგონისტის (მორფინის) სხვადასხვა დოზის შეყვანის გავლენის შესწავლამ ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციურ ქცევაზე ღია ველში საშუალება მოგვცა შეგვეფასებინა, იწვევს თუ არა ღია ველით გამოწვეული მსუბუქი სტრესი ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის აქტივაციას.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების თანახმად, ოპიოიდური სისტემის ანტაგონისტების (3 მგ/კგ ნალტრექსონისა და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის) ინექცია იწვევს ვირთაგვების ლოკომოტორული აქტივობის შემცირებას ღია ველში. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომ ნალოქსონის ზეგავლენით თაგვების მოძრაობითი და კვლევითი აქტივობის შემცირების შესახებ მათი ახალ გარემოში მოხვედრისას (Bhargava, 1978; Hughes, 1975; Katz and Gelbart, 1978, Basishvili et al., 2008). თუმცა, ამირმა და თანაავტორებმა (Amir et al., 1979) ვერ ნახეს ცვლილებები ლოკომოტორულ აქტივობაში ნალოქსონის მწვავე, მაღალი დოზების (2.5-10 მგ/კგ) გამოყენებისას. გრინმა და თანაავტორებმა (Green et al., 1979) აჩვენეს ლოკომოტორული აქტივობის შემცირება ღია ველში ზოგიერთი დოზის გამოყენებისას, თუმცა მსგავსი ეფექტი 2

მგ/კგ-ით მოქმედებისას ვერ ნახეს. ნალოქსონის 2-8 მგ/კგ დოზების გამოყენებისას კატცი და გელბარტი (Katz and Gelbart, 1978) აღწერენ ღია ველში თაგვების კვლევითი აქტივობის დოზა-დამოკიდებულ შემცირებას. ეს ორივე შედეგი გარკვეულ წინააღმდეგობაშია როჯერსისა და დეიკონის (Rodgers and Deacon, 1979) მონაცემებთან, რომელთა თანახმად, ნალოქსონი (0.5-1.0 მგ/კგ) იწვევს ვირთაგვის ლოკომოტორული აქტივობის დოზა-დამოკიდებულ შემცირებას ღია ველში, 4 მგ/კგ ისევე ეფექტური იყო, როგორც ყველაზე დაბალი დოზა, მაშინ, როდესაც 2 მგ/კგ არ იწვევდა მსგავს ეფექტს. მკვლევართა სხვა ჯგუფის მიერ აგრეთვე ნანახია, რომ ვირთაგვებში ნალოქსონის 0.8 და 3.2 მგ/კგ დოზის შეყვანა იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის სარწმუნოდ შემცირებას (Dokla, 1992).

ჩვენს ცდებში გამოყენებული დოზებით მორფინის შეყვანა არ იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის სარწმუნო გაზდრას. ზოგიერთი მკვლევარი მორფინის სხვადასხვა დოზით შეყვანას უკავშირებს, ლოკომოტორული აქტივობის შემცირებასა და კატაპლექსიას, ხოლო სხვა ავტორები მიუთითებენ მიუთითებენ მორფინის მოტორული აქტივობის გამაძლიერებელ მოქმედებაზე (იხ.: Schiorring and Hecht, 1979).

მთელი რიგი კვლევევებით დადგენილია ოპიოიდური რეცეპტორების, მეზოლიმბური და ნიგროსტრიატუმის დოფამინური გზებისა და გაემ-ის ერთობლივი მონაწილეობა ლოკომოტორულ აქტივობაში. ნიგროსტრიატუმის დოფამინური გზა მნიშვნელოვანია მოტორული პასუხების რეგულაციაში, მაგრამ როგორც ვაკარინოსა და ქორიგალის მიერ არის ნაჩვენები, ნალტრექსონის (0.3, 1, და 3 μგ) შეყვანა იწვევს ჰეროინით გამოწვეული ჰიპერაქტიურობის შემცირებას მხოლოდ მიმდებარე ბირთვში და არა შუა ტვინის პერიაქვედუქტურ რუხ ნივთიერებაში შეყვანის შემდეგ (Vaccarino and Corrigall, 1987). მკვლევართა სხვა ჯგუფის თანახმად, ლოკომოტორული აქტივობის სტიმულაცია დამოკიდებულია δ-ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივებაზე მიმდებარე ბირთვში, ხოლო ლოკომოტორული აქტივობის დაქვეითება უკავშირდება μ-ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივებას. აგმომა და ტარასკომ გამოთქვეს ვარაუდი გაემ-ის მონაწილეობის შესახებ აღნიშნულ ეფექტებში (Agmo and Tarasco, 1985).

ჩვენს ექსპერიმენტებში თავის აწევის სიხშირეს, ვიყენებდით კვლევითი აქტივობის ცვლილების შესაფასებელ ერთ-ერთ კრიტერიუმად. აღმოჩნდა, რომ თავის აწევა სარწმუნოდ გაიშვიათებულია მხოლოდ 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის შედეგად, ხოლო 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციის შემთხვევაში კი გახშირებულია.

მიღებული შედეგების თანახმად, ოპიოიდური ანტაგონისტების, ნალტრექსონისა და ნალოქსონის შეყვანა იწვევს ვერტიკალური დგომების სიხშირის შემცირებას. ხოლო ოპიოიდური აგონისტის, მორფინის 2 და 3.5 მგ/კგ დოზის შეყვანისას უმნიშვნელო ცვლილებები აღინიშნება ვერტიკალურ აქტივობაში. არნსტენისა და სეგალის მიერ ნაჩვენებია ვერტიკალური დგომების მნიშვნელოვანი, დოზა-დამოკიდებული შემცირება 0.5, 5 და 25 მგ/კგ ნალოქსონის შეყვანის შედეგად (Arnsten and Segal, 1979). რაც სავსებით ეთანხმება ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგებს.

ვირთაგვებში გრუმინგის სიხშირე, რომელიც განიხილება, როგორც სტრესულ სიტუაციებში ემოციური განმუხტვის ერთ-ერთ საშუალებად, ჩვენი მონაცემების თანახმად მნიშვნელოვნად მცირდება მხოლოდ ნალტრექსონის შეყვანის შედეგად. მორფინის ორივე დოზით შეყვანის შედეგად არასარწმუნო ცვლილებები აღინიშნება გრუმინგის სიხშირეში. გრინისა და თანაავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ 2 მგ/კგ ნალოქსონის i.p. შეყვანა იწვევს გრუმინგის სარწმუნოდ შემცირებას ღია ველში (Green et al., 1979, Basishvili et al., 2008). ჩვენი შედეგებიც ადასტურებს ზემოთაღნიშნულ მონაცემებს.

შიშის რეაქციის განსაზღვრის მიზნით, მიზანშეწონილად ითვლება, როგორც ღია ველის ცენტრში ვირთაგვების შესვლის სიხშირე, ასევე ბოლუსების რაოდენობის აღრიცხვა (Maisuradze et al., 2003). იქედან გამომდინარე, რომ ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ცენტრში შესვლის სიხშირე სარწმუნოდაა შემცირებული ოპიოიდური ანტაგონისტების შეყვანის შედეგად, ხოლო მორფინის ინექციისას დოზა-დამოკიდებულად, მაგრამ სტატისტიკურად არასარწმუნოდ გაზრდა. ჩვენი შედეგები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ნალტრექსონისა და ნალოქსონის ინექციის შედეგად ვირთაგვებში ცენტრში შესვლის სიხშირის შემცირება შიშის რეაქციის მატებით კი არ არის გამოწვეული, არამედ მისი სედაციური მოქმედებით.

რაც შეეხება, ბოლუსების რაოდენობას ის შემცირებულია, როგორც ოპიოიდური აგონისტების, ისე ანტაგონისტების შეყვანის შედეგად, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება მხოლოდ 3.5 მგ/კგ მორფინის ინექციის შედეგად აღინიშნება. ფაილისა და თანაავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ ნალოქონის 1, 2 და 4 მგ/კგ ნალოქსონის ინექცია იწვევს ღია ველში ბოლუსების რაოდენობის დოზა-დამოკიდებულად შემცირებას, რაც სარწმუნოობას აღწევს მხოლოდ 4 მგ/კგ ნალოქსონის გამოყენების შემთხვევაში (File, 1980).

ზემოაღნიშნული მონაცემების გასაანალიზებლად საინტერესოდ მივიჩნიეთ ლიტერატურაში არსებული მონაცემების განხილვა. ჰიპოთალამუსის წინა პრეოპტიკური უბანი, რომელიც მონაწილეობს სხეულის ტემპერატურის რეგულაციასა და სტრესით გამოწვეულ ჰიპერთერმიაში (Herman et al., 2004; Mcallen, 2004; Veening et al., 2004) მაღალი სიმჭიდროვით შეიცავს μ– და δ-ოპიოიდურ რეცეპტორებს (Moskowitz and Goodman, 1984). ეს უბანი აგრეთვე შეიცავს ენკეფალინებს (Abe et al., 1987), რომელთა ექსპრესიაც რეგულირდება გონადური სტეროიდული ჰორმონებით (Hammer et al., 1994). ნალტრექსონის მიკროინექცია ჰიპოთალამუსის წინა-პრეოპტიკურ უბანში იწვევს სტრესით განპირობებული ჰიპერთერმიის ბლოკირებას (Pae et al., 1985). ამ მონაცემების თანახმად, ენკეფალინები განაპირობებენ სტრესით გამოწვეულ ჰიპერთერმიას წინა პრეოპტიკური უბნის μ– და δ-ოპიოიდური რეცეპტორების აქტივაციით.

ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები უმეტესწილად ასოცირებულია ტკივილის დათრგუნვის მექანიზმებთან (Terenius, 1978), სავარაუდოა მათი ზოგადი მონაწილეობა სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში (Jacob and Ramabadran, 1978; Torda, 1978). ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების გამონთავისუფლება უკავშირდება სტრესული ზემოქმედებით განპირობებული ქცევების განხორციელებას. ლიმბური სისტემა ახდენს სტრესზე პასუხების დაწყებასა და ინტეგრირებას. ნუშისებრი კომპლექსი ლიმბური სისტემის შემადგენელ სხვა ელემენტებთან ერთად მკაცრი ურთიერთქმედების პირობებში ახდენს ახალი ინფორმაციის დამუშავებასა და ინტეგრირებას, და სტრესზე პასუხების დაწყებასა და ორგანიზებას (Akmaev et al., 2004). ამიგდალას ქერქული აფერენტები მონაწილეობენ სტრესზე ქცევით პასუხებში, როდესაც მრავალრიცხოვანი დაღმავალი გზები –

ვეგეტატურ პასუხებსა და რეფლექსებში. ლიმბური სისტემა მუდმივად აფასებს სენსორული სტიმულების ფართო სპექტრს და ჩართავს სტრესსზე პასუხს თუ სტიმული აღიქმება სახიფათოდ (Sah et al., 2003). ჰიპოთალამური პარავენტრიკულური ბირთვი, რომელიც შედის ლიმბურ სისტემაში, სხვა ლიმბური ელემენტების კონტროლის ქვეშ არეგულირებს სტრესზე ჰორმონალურ პასუხს. სავარუდოა, რომ ნეირომოდულატორები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სტრესზე ჰორმონალური პასუხების რეგულაციაში. β-ენდორფინის, ენკეფალინის და დინორფინის შემცველი მოდულატორული ინტერნეირონები წარმოდგენილია პარავენტრიკულურ ბირთვსა და ლიმბური სისტემის იმ უბნებში, რომლებიც ახდენენ პარავენტრიკულური ბირთვის აქტივობის მოდულაციას (Drolet et al., 2001; Herman et al., 2003). ამგვარად, ენდოგენური ოპიოდური პეპტიდები ახდენენ პარავენტრიკულური ბირთვის აქტივობის მოდულაციას პირდაპირი და არაპირდაპირი გზით. პარავენტრიკულურ ბირთვში ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების ექსპრესია იზრდება სტრესის შემდგომ, სტრესის გამომწვევი ფაქტორის ბუნების მიუხედავად (Palkovits, 2000; Reyes et al., 2003), რაც მიუთითებს მათ მონაწილეობაზე სტრესზე პასუხების რეგულაციაში. ფარმაკოლოგიური და გენეტიკური კვლევებიც ადასტურებს სტესზე პასუხების რეგულაციაში ოპიოიდების მონაწილეობას. δ-ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის შეყვანა (Saitoh et al., 2005), ან δ-ოპიოიდური რეცპტორების ან მათი ლიგანდის ენკეფალინის „გენეტიკური წაშლა“ (Filliol et al., 2000; Bilkei-Gorzo et al., 2004) განაპირობებს გაზრდილ ემოციურობას, ხოლო როდესაც დინორფინ/κ ოპიოიდური რეცეპტორების სისტემის აქტივობის დარღვევა კი სტრესზე პასუხების შესუსტებას (blunting) (McLaughlin et al., 2003). ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგები მიუთითებს სტრესზე ენდოკრინულ პასუხებში β-ენდორფინ/μ-ოპიოიდური რეცეპტორების სისტემის მოდულატორულ როლზე (Vaanholt et al., 2003; Contet et al., 2006). მაგალითად, თაგვებში ოპიოდური ანტაგონისტი - ნალოქსონი ახდენს კიდურის ელექტრული გაღიზიანებით გამოწვეული ანალგეზიის ბლოკირებას (Chesher and Chan, 1977), იწვევს ბნელ განყოფილებაში შესვლის ლატენტობის გაზრდას (Grevert and Goldtstein, 1977) და აგრეთვე ახალ გარემოში აქტივობის დათრგუნვას (Katz et al., 1978; Basishvili et al., 2006).

როგორც ჩანს, აუცილებელია ოპიოიდური სისტემის და სტრესზე პასუხების მარეგულირებელი მექანიზმების საფუძვლიანი და მრავალმხრივი შესწავლა, რათა უკეთ გავერკვიოთ, როგორც მწვავე (პერიოდული) სტრესის ხანმოკლედ დაძლევაზე, ასევე ქრონიკული სტრესის პირობებში გრძელვადიან ადაპტაციასა და აღდგენაზე პასუხისმგებელი მექანიზმების მოქმედებაში.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ქრონიკული სტრესის პირობებში ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის რეგულაციის უუნარობა შესაძლოა წვლილი შეაქვს სტრესთან დაკავშირებული პათოლოგიების განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი.

ოპიოიდური სისტემის როლი დასწავლასა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაში

მნიშვნელოვანია, რომ ჯერ კიდევ 1900 წელს მიულერმა და პილზეკერმა (Müller and Pilzecker, 1900) ჩამოყალიბეს „კონსოლიდაცია-პერსევერაციის“ ჰიპოთეზა, რომელიც შემდგომში განავითარეს სხვა მკვლევრებმა (Gerard, 1949; Hebb, 1949; McGaugh, 1966, 1983). კერძოდ, ჰებმა და გერარდმა (Gerard, 1949; Hebb, 1949), ყურადღება გაამახვილეს ჰიპოთეზის პერსევერაციულ ასპექტზე და ჩამოაყალიბეს ჰიპოთეზა მეხსიერების კონსოლიდაციის პროცესში რევერბერირებადი ნერვული წრეების მნიშვნელობის შესახებ. მაქგაუმ ყურადღება გაამახვილა ჰიპოთეზის კონსოლიდაციურ ასპექტზე, მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს, რომ დასწავლის შემდგომ პერიოდში კონსოლიდაციის პროცესი შესაძლოა მგრძნობიარე იყოს, როგორც რეტროგრადული ინჰიბიციისადმი, აგრეთვე გაადვილებისადმი (McGaugh, 1966, 1983). აღნიშნული მიმართულებით ჩატარებულმა კვლევებმა ხელი შეუწყო ენდოგენური ნეიროჰუმორული და ჰორმონული სისტემების: ცენტრალური ქოლინერგული (Brioni and Izquierdo, 1988; Davies, 1985), ნორადრენერგული (Gold and Delanoy, 1981), ოპიოიდური სისტემის (Izquierdo, 1979; Izquierdo, 1984; McGaugh, 1983; Basishvili et al., 2007) და პერიფერიული სტრესული ჰორმონების მამოდულირებელი

გავლენის აღმოჩენას მეხსიერებაზე (Izquierdo, 1984; McGaugh, 1983), და ჩამოთვლილ სისტემებს შორის ურთიერთქმედების მექანიზმების დადგენას.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები ცენტრალური დოფამინერგული და ნორადრენერგული სისტემების კრიტიკული, გამაადვილებელი როლის შესახებ მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციაში. გაირკვა, რომ ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები დოფამინისა და ნორადრენალინის გამოთავისუფლების ინჰიბიციას პრესინაფსურად განაპირობებენ (Snyder and Childers, 1979). აღნიშნული ფაქტი დაედო საფუძვლად ჩვენს ინტერესს ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების, როგორც მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის მამოდულირებელი ნივთიერებების მიმართ.

პირველი შრომები, სადაც ნაჩვენებია, რომ დაბალი დოზებით ნალოქსონის დასწავლის შემდგომი (პოსტსეანსური) შეყვანა აადვილებს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის პროცესს, ჩატარებულია ვირთაგვებზე ჯენსენისა და თანამშრ. (Jensen et al., 1978), და გალაგჰერისა და კეპის მიერ ვირთაგვებში (Gallagher and Kapp, 1978); ჯენსენსა და თანაავტორებს i.p. შეჰყავდათ ნალოქსონი გალაგჰერი და კეპი კი ახდენდნენ მის მიკროინექციას ამიგდალაში. დაახლოებით ერთი წლის შემდეგ ნანახი იყო ნალოქსონის უფრო მაღალი დოზებით გამოყენებისას მსგავსი გამაადვილებელი მოქმედება აქტიური განრიდების რეაქციაზე ვირთაგვებში. უნდა აღინიშნოს, რომ ოპიატების შეყვანის თანმდევი ამნეზიური ეფექტი, ნაჩვენები იყო კასტელანოს მიერ (Castellano, 1975).

ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების მიხედვით, როგორც 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის, ასევე 2 მგ/კგ მორფინის პრესეანსური ინექცია აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებამდე, იწვევს დასწავლის პროცესის გაუარესებას. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად ინექცირებულ ვირთაგვებს ესაჭიროებათ პირობითი და უპირობო გამღიზიანებლის უფრო მეტი შეუღლება აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებისას, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს. ოპიოიდური ანტაგონისტების - 3 მგ/კგ ნალტრექსონის და 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის პოსტსეანსური ინექციის შემთხვევაში, კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა სარწმუნოდ შემცირებულია ტესტირების (შემოწმების)

დღეს. მიღებული შედეგების ახსნა შესაძლებელია მდგომარეობაზე-დამოკიდებულების ჰიპოთეზით (state-dependency hypothesis): როგორც ჩანს ენდოგენური β-ენდორფინის (შესაძლოა სხვა ოპიოდებისაც) გამონთავისუფლება აუცილებელია აქტიური განრიდების (მრავალსინჯიანი ტესტის) გამომუშავებისათვის; თუ ნალოქსონის ან მორფინის შეყვანა ხდება დასწავლის სეანსამდე, გამომუშავების პროცესი გაუარესებულია. როგორც ჩანს, დასწავლის სეანსის განმავლობაში გამონთავისუფლებული ოპიოიდური პეპტიდები საკმარისია აქტიური განრიდების რეაქციის ნორმალური გამომუშავებისათვის (მათ გააჩნიათ მაქსიმალური ეფექტი). აღნიშნული ნივთიერებების დამატებითი, მცირე დოზის შეყვანა არ აუმჯობესებს გამომუშავებას. შემოწმების/ტესტირების სეანსის დროს, როდესაც ჩვეულებრივ აღარ ხდება β-ენდორფინის გამონთავისუფლება (Izquierdo, 1980b), დამატებითი დოზის ინექცია აუმჯობესებს ამოცანის შესრულებას „ხელახალი დასწავლის“ (relearning) გზით. იქიდან გამომდინარე, რომ შემოწმების სეანსის დროს არ აღინიშნება β-ენდორფინის გამონთავისუფლება, შემოწმების სეანსის წინ ნალოქსონის შეყვანას არ გააჩნია ეფექტი.

ენდოგენურ ოპიოიდებზე დასწავლის პროცესის დამოკიდებულება შესაძლოა განპირობებული იყოს მათ მიერ გამოწვეული ამნეზიით ან/და შესაძლებელია, მათი ამ მოქმედებისაგან განსხვავებული ფუნქციით. სხვადასხვა ამოცანის დასწავლის, და განსაკუთრებით მრავალსინჯიანი დასწავლის დროს, ცხოველები გაუცნობიერებლად განიცდიან მთელი რიგი დამატებითი ასოციაციური გარემოებების ზემოქმედებას, გარდა იმ ძირითად სპეციფიკურ ამოცანასთან დაკავშირებულისა, რომლის დასწავლაც ხდება. მაგალითად, ჰაბიტუაციის ამოცანის შესრულებისას ცხოველმა, შესაძლოა, ტონი ნებისმიერ ხელისშემშლელ გამღიზიანებელს ან პასუხს დაუკავშიროს, რამაც შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს ჰაბიტუაციაზე. განრიდების ამოცანის შესრულებისას, პავლოვისეული გარინდების რეაქციის (freezing) გაძლიერებამ, შესაძლოა, ასევე გავლენა იქონიოს განრიდების პასუხების ჩამოყალიბებაზე და ა.შ. იმისათვის, რომ ცხოველმა შეძლოს სპეციფიკური ამოცანის ადექვატურად დასწავლა, მან რაღაცნაირად უნდა მოახერხოს დასწავლის მაინტერფერირებელი და დამატებითი ფორმების ბლოკირება. ამის განხორციელების ერთი შესაძლო გზა არის პირობითი სტიმულის ჰიპოთეტური შემაკავებელი

თვისებებით ან პირობითი და უპირობო სტიმულების დაკავშირებით, რაც ჩამოყალიბებულია პავლოვისა და მისი თანამოაზრეების მიერ (Pavlov, 1927). მეორე შესაძლო გზა მდგომარეობს შემდეგში: ენდოგენური ამნეზიური სისტემის გააქტივება, ერთ-ერთი რომელიმე ან ყველა გამღიზიანებლით, რაც დასწავლის სეანსის დროს აღინიშნება. ამრიგად, გამომდინარეობს, რომ გამღიზიანებლის ეფექტი არსებითად დამოკიდებულია არაასოციაციურ გაუთვალისწინებელ გარემოებებზე, მათი გავლენა უნდა იყოს გენერალიზებული და არასპეციფიკური, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ძირითადი ამოცანა განიცდის მისთვის კონკურენტული სხვა ფაქტორების ზემოქმედებას. თუმცა დასწავლის სხვადასხვა პარადიგმა სპეციფიკურად არის შექმნილი, რათა ხელი შეუწყოს იმ ერთი მთავარი ამოცანის შესრულებას, სხვების უგულვებელყოფის ხარჯზე. ამგვარად, ან გამეორებისა და შემდგომი მრავალჯერადი დასწავლის გამო, ან მისი განსაკუთრებული ბიოლოგიური მნიშვნელობის გამო, ძირითადი ამოცანა უკეთ ინახება, ვიდრე დანაჩენები (Pavlov, 1927). ცხოველებში, რომელთაც შემოწმების სეანსის წინ შეყვანილი აქვთ β-ენდორფინი, ძირითადი ამოცანა გამოიკვეთება კიდევ უფრო ხანგრძლივად, და ახასიათებს ორი ფაქტორის კომბინაცია: ნივთიერების პროაქტიური ამნეზიური გავლენა ვლინდება უპირატესად დასწავლის შედარებით სუსტ ფორმებზე რის შედეგადაც უზრუნველყოფილია ძირითადი ამოცანის შესრულება და მისი დასწავლის სეანსის შემდგომი შენახვა (Izquierdo and Graudenz, 1980).

საყურადღებოა, რომ β-ენდორფინის მდგომარეობაზე-დამოკიდებულების, როგორც მისი ამნეზიური მოქმედების შედეგის, ასეთი უნიფიცირებული ინტერპრეტაცია, კიდევ უფრო განასხვავებს ან გამოაცალკევებს მდგომარეობაზე-დამოკიდებულების მექანიზმს დისოციაციური დასწავლის სხვა ცნობილი ფორმებისაგან. სხვა ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ მდგომარეობაზე-დამოკიდებულებას, სულაც არ არის აუცილებელი, რომ ამნეზიური მექანიზმით მოქმედებდნენ.

გამოთქმული ჰიპოთეზიდან გამომდინარეობს, რომ β-ენდორფინის (ან სხვა ოპიოიდების) უფრო მაღალი დოზები, ან იმავე დოზების უფრო სენსიტიურ ვირთაგვებში გამოყენება, შესაძლოა იწვევდეს პროაქტიურ ზეგავლენას აქტიური

განრიდების გამომუშავებაზე ამნეზიური ეფექტის გაძლიერებით. ნაჩვენებია, რომ 20 μg/kg β-ენდორფინის i.p. შეყვანა არღვევს, როგორც აქტიური განრიდების, ასევე ჰაბიტუაციის ამოცანის გამომუშავებას. ასეთი ეფექტი იბლოკება ნალოქსონით (1.6 mg/kg), მიუხედავად იმისა, რომ მას თავისთავად გააჩნია მეხსიერების დამრღვევი მოქმედება. რიგთერმა და თანაავტორებმა (Rigter et al., 1980) აჩვენეს, რომ ძალიან მაღალი დოზებით Met-ენკეფალინის (40 ან 400 μg/kg) ან Leu-ენკეფალინის (400 μg/kg) შეყვანა არღვევს ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებას ამერიკულ ფიშერის ხაზის ვირთაგვებში (F344). მსგავსი ეფექტი იქნა აღწერილი ამ ნივთიერებების გაცილებით დაბალი დოზების (1-10 μg/kg) გამოყენებისას, უფრო მეტად სენსიტიური ხაზის (Dutch Wistar) ვირთაგვებში (Martinez and Rigter, 1982a). ფიშერის ხაზის ცხოველებზე ნაჩვენებია, რომ Leu-ენკეფალინის ეფექტების ბლოკირებას პროპორციულად ნალოქსონის უფრო მაღალი დოზით გამოყენება ესაჭიროება (Rigter et al., 1980), ჰოლანდიურ ცხოველებში, კი ნალოქსონის დაბალი დოზებითაც კი არის შესაძლებელი Met-ენკეფალინის, მაგრამ არა Leu-ენკეფალინის ეფექტების ანტაგონიზირება.

აღნიშნულთან დაკავშირებით, საინტერესოა, რომ ფულგინითისა და ქანსელას (Fulginiti and Cancela, 1983) მონაცემების თანახმად დასწავლის სეანსის წინ 0.3 mg/kg ნალოქსონის i.p. ინექცია აუმჯობესებს აქტიური განრიდების რეაქციის გამომუშავებას ვირთაგვებში, მაგრამ არ ახდენს გავლენას დასწავლილი ამოცანის დამახსოვრებაზე - „შენახვაზე“, მაშინ როდესაც 0.1 და 3 mg/kg ნალოქსონი არ მოქმედებს უარყოფითად არც აქტიური განრიდების გამომუშავებაზე და არც შენახვაზე. ის ფაქტი, რომ დასწავლის სეანსის დასრულებისთანავე 0.3 mg/kg ნალოქსონის ინექცია აუმჯობესებს აქტიური განრიდების რეაქციის შენახვას, ხოლო 0.1 და 3 mg/kg დოზა არ იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს, შეესაბამება ჩვენს მიერ მიღებულ მონაცემებს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის გაადვილების შესახებ ოპიატური ანტაგონისტების (ნალოქსონისა და ნალტრექსონის) პოსტსეანსური ინექციის შედეგად.

ლიტერატურაში არსებობს შრომები სადაც ნაჩვენებია, რომ დაბალი დოზებით ოპიატების ეგზოგენურად შეყვანა იწვევს რეტროგრადულ ამნეზიას, ხოლო მორფინის ძალიან მაღალი დოზებით (30-100 mg/kg) ინექციას გააჩნია საპირისპირო

ეფექტი. 1977 წელს ბელუცისა და სტეინის (Belluzzi and Stein, 1977) მიერ ნაჩვენებია, რომ 200 μg/კგ Met-ენკეფალინის i.c.v. შეყვანისას ვირთაგვებში ერთ-ერთი ამოცანის (stepdown inhibitory avoidance) შესრულებისას მეხსიერების გაუმჯობესება. თუმცა მკვლევრების მიერ გამოყენებული ეს დოზა შეესაბამება ვირთაგვის თავის ტვინში დაახლოებით 10^3 Met-ენკეფალინის შემცველობას, და ამგვარად, ეფექტი ვერ ჩაითვლება ფიზიოლოგიურად. როგორც წესი, მეხსიერების პროცესებზე ზეგავლენის მქონე ნივთიერებების მოქმედებას შეესაბამება ამობრუნებული ლათინური U-ს ფორმის დოზა-პასუხის მრუდი, დოზების საკმაოდ ვიწრო დიაპაზონში (Izquierdo et al., 1982). ასეთი მაღალი დოზით ნებისმიერ წამალს შეუძლია გავლენა მოახდინოს ქცევაზე მთელი რიგი არაფიზიოლოგიური ეფექტებით, ტოქსიკური ზემოქმედებით, პირდაპირი ან არაპირდაპირი გავლენით მოტივაციაზე, პროაქტიური ეფექტებით, ზეგავლენით მეტაბოლიზმსა და ქცევაზე.

ნაშრომში წარმოდგენილი შედეგების განხილვისას, მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ ყურადღება გაგვემახვილებინა ვირთგავებზე ჩატარებულ იმ კვლევებზე, სადაც მიუთითებენ β-ენდორფინის როლზე დასწავლის შემდგომ მდგომარეობაზე-დამოკიდებულ ფიზიოლოგიურ როლზე (Izquierdo, 1980b, 1986). ვირთაგვებში ახალ გამოცდილებას მოსდევს β-ენდორფინის დაშლა თავის ტვინში; რასაც ადგილი აქვს მხოლოდ იმ შემთხვევებში, როდესაც ხდება ამოცანის შეცვლა, ან სხვა, ახალი სტიმულის წარდგენა. ახალი გამოცდილებით გამოწვეული β-ენდორფინის დაშლა არ არის დამოკიდებული სტიმულის ტიპზე, კიდურზე მიყენებულ ელექტრული გაღიზიანების სიხშირეზე, ამოცანის შესრულების ხანგრძლივობაზე, პასუხის თავისებურებაზე, სირთულეზე, არც დასწავლის ფორმაზე. ივან იზქუერდოს თავლსაზრისით β-ენდორფინის დაშლა ხდება არა ტკივილსა ან სტრესზე საპასუხოდ, არამედ არის პასუხი სიახლეზე. თუმცა, ჯერ კიდევ უცნობია, რამდენად არის β-ენდორფინის დაშლა დაკავშირებულია მხოლოდ სიახლის აღქმასთან, წარმოადგენს რეაქციას სიახლეზე თუ ამ რეაქციის ჰაბიტუაციას (Netto et al., 1986). ყურადსაღებია, რომ აღნიშნული ფენომენი აღარ ვლინდება თაღის დონეზე გადაჭრის შემდეგ, რაც ამართლებს ვარაუდს, იმის შესახებ, რომ სიახლის ამოცნობაში მონაწილეობს ჰიპოკამპური სისტემა (Gray, 1982), რომელიც თაღის საშუალებით β-

ენდორფინული სისტემის უჯრედების სხეულების შემცველ ჰიპოთალამუსის უბანში პროეცირდება (Netto et al., 1985).

თავის ტვინიდან გამონთავისუფლებული β-ენდორფინის დაშლა, შესაძლებელია აიხსნას პეპტიდის დეგრადაციით, რაც თან სდევს გამონთავისუფლებას; ხაზგასასმელია, რომ პოსტ-სეანსურად ნალოქსონის, ნალტრექსონის, ან სხვა ოპიოიდური ანტაგონისტის შეყვანა იწვევს დასწავლის ყველა ამოცანის შესრულების გაუმჯობესებას, რასაც თან სდევს β-ენდორფინის გამონთავისუფლება ან დაშლა, რადგანაც თავის ტვინის სხვა ოპიოიდები, ან არ გამონთავისუფლდება ამ ამოცანების შესრულებისას, ან არ გამოირჩევიან ამოცანაზე-დამოკიდებული ეფექტებით (Introini-Collison et al., 1987). გარდა ამისა, ნალოქსონის ეფექტი არ აღინიშნება თაღ-გადაჭრილი ცხოველებში, ან β-ენდორფინი უკვე განლეულია სხვა ამოცანის შესრულების გამო (Izquierdo and McGaugh, 1985).

საინტერესოა, რომ დასწავლის შემდგომი პერიოდის β-ენდორფინზე დამოკიდებულება და მისი შექცევადობა ნალოქსონის ინექციისას არის დროზე დამოკიდებული. არც β-ენდორფინის, და არც ნალოქსონის პოსტსეანსური შეყვანა, არ იძლევა ეფექტს იმ შემთხევაში, როდესაც მათი ინექცია დასწავლიდან 30 წუთის შემდეგ ხდება(Martinez et al., 1981; Baratti et al., 1984).

ცნობილია, რომ β-ენდორფინის ბოჭკოები პროეცირდება თავის ტვინის ისეთ უბანში, როგორიცაა ლურჯი ლაქა, მედიალური ჰიპოთალამური და თალამური უბნები, რომლებიც მონაწილეობენ მეხსიერების პროცესებში (Bloom and McGinty, 1981; Squire, 1987). ყურადსაღებია მონაცემებიც იმის შესახებ, რომ პოსტსეანსური β-ენდორფინის გამონთავისუფლება განაპირობებს ცენტრალური ნორადრენერგული ნეირონების ინჰიბიციას: პოსტსეანსურად შეყვანილი ნალოქსონი არაეფექტური აღმოჩნდა ისეთ ცხოველებში, რომელთაც დასწავლის წინ შეუყვანეს კატექოლამინების სინთეზის ბლოკატორები, როგორიცაა α-მეთილ-p-თიროზინი, ან ნორადრენერგული ნეირონების ტოქსინი, DSP-4, ან 6-ჰიდროქსიდოფამინი (Introini-Collison and Barrati, 1986).

თავის ტვინის სხვადსახვა უბნების დაზიანებით ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ნაჩვენებია, რომ მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის დროს სხვადასხვა სისტემა იღებს

მონაწილეობას. ძველი მეხსიერების, ჩვევების ან პროცედურული მეხსიერების „პროცესინგი“ ხდება დიენცეფალურ სტრუქტურებში, ან რიგ შემთხვევაში - ნათხემში, როდესაც ახალი მეხსიერების, ანუ დეკლარაციული მეხსიერების „პროცესინგში“ მონაწილეობას უნდა იღებდეს ისეთი სტრუქტურები, როგორიცაა ამიგდალა და ჰიპოკამპი (Izquierdo, 1989). აღნიშნული ორი სისტემა მჭიდროდ ურთიერთქმედებს მთელი რიგი აფერენტული და ეფერენტული კავშირებით, თუმცა ძნელი დასადგენია რამდენად ძლიერ გავლენას ახდენს ერთ-ერთი მათგანის დაზიანება მეორეზე. ამასთან ძალიან მნიშვნელოვანია ის ცვლილებებიც, რომლებიც ლურჯი ლაქის, ჰიპოთალამუსისა და ამიგდალას აქტივობაში ხდება. სავარაუდოა, რომ ორივე მათგანზე მოქმედებდეს ენოდგენური სისტემები, რომლებსაც ან მამოდულირებელი გავლენა აქვთ მეხსიერებაზე, β-ენდორფინული სისტემა, ნორადრენერგული სისტემა და ქოლინერგული სისტემა, ან წვილილი შეაქვთ ინფორმაციის დამახსოვრებაში (Izquierdo, 1989).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე ისმის კითხვა - რაში სჭირდება ორგანიზმს ასეთი ენდოგენური ამნეზიური მექანიზმის ფიზიოლოგიური აქტივობა? ერთ-ერთ პასუხად შესაძლოა მივიჩნიოთ „ეკონომიურობა“, რათა არ მოხდეს მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მიღებული ძალიან დიდი მოცულობის ინფორმაციის შემნახავი სისტემების დაკავება ორგანიზმისათვის არასაჭირო ინფორმაციით.

ძუძუმწოვრებში ემოციური დასწავლისა და მეხსიერების ნერვული სუბსტრატის შესწავლას მთელი რიგი შრომები მიეძღვნა (Oniani and Lortkipanidze, 1984; Le Doux, 1992; McGaugh et al., 1992; Gogichadze et al., 2008). ვირთაგვებში პასიური განრიდების პარადიგმა ძირითადად ძლიერი ემოციური დასწავლის მექნიზმების შესასწავლად გამოიყენება (Schneider et al., 2000). პასიური განრიდების ტესტის დასწავლით გამოწვეული ფიზიოლოგიური პროცესები ადამიანების შფოთვითი დარღვევებისთვის დამახასიათებელი მოვლენების მსგავსია (Davis, 1992; McGaugh et al., 1992). ერთსინჯიანი პასიური განრიდების ტესტის გამოყენების გზით, შესაძლებელია, მეხიერების კონსოლიდაციის ფაზის მოდულირება. მთელი რიგი მონაცემებით დასტურდება, რომ ამიგდალა, კერძოდ ბაზოლატერალური ამიგდალა, პასიური განრიდების დასწავლაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს (Ursin et al., 1981; Bucherelli et al., 1992; Ferry and McGaugh, 1999). გასათვალისწინებელია ის

გარემოებაც, რომ პასიური განრიდების დასწავლის მოდულაციაში ბაზოლატერალური ამიგდალა თავის ტვინის სხვა უბნებში მეხსიერების კვალის შენახვის გზით მონაწილეობს (მაგლითად, ჰიპოკამპში) (Introini-Collison and McGaugh, 1986; Introini-Collison et al., 1991). დადგენილია, რომ სომატური ტკივილის გადამცემ გზას კიდურებზე მიყენებული ტკივილის შესახებ ინფორმაცია გადააქვს ბაზოლატერალური ამიგდალასკენ დასწავლის სეანსის სინჯების პერიოდში (Shi and Davis, 1999). იმავდროულად, ბაზოლატერალური ამიგდალას ველის პოტენციალების ამპლიტუდის გაზრდა აღინიშნება შიშის განპირობების შედეგად - პროცედურა, რომელიც პასიური განრიდების დასწავლის მსგავსია. ანატომიური კვლევების საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ ამიგდალო-ჰიპოკამპური კავშირები სათავეს იღებს ბაზოლატერალურ ამიგდალაში და პროეცირდება მხოლოდ ვენტრალურ ჰიპოკამპში, იმ სტრუქტურაში რომელიც პასიური განრიდების რეაქციის დასწავლაში მონაწილეობს (Blozovski, 1979; Moser et al., 1993). როგორც ჩანს, დასწავლის სეანსის დროს, ტკივილის გადამცემი გზები გამააქტივებლად მოქმედებს ბაზოლატერალურ ამიგდალაზე, რომელსაც თავის მხრივ, გავლენა აქვს მეხიერების კვალის შენახვაზე ისეთი სტრუქტურების ნეირონული აქტივობის მოდულაციით როგორიცაა, მაგალითად, ჰიპოკამპი, და ამგვარად მონაწილეობენ მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის პროცესში. ძილისა და დასწავლის ურთიერთკავშირის დადგენის მიზნით ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ნაჩვენებია, რომ ჰიპოკამპში მეხსიერების „პროცესინგი“ მდგომარეობაზე-დამოკიდებულია (Yasui et al., 2005; Carr and Frank, 2012), თუმცა ჯერ კიდევ დასადგენია, რამდენად არსებობს მსგავსი მდგომარეობაზე-დამოკიდებული მეხსიერების „პროცესინგი“ ამიგდალაშიც. მთელი რიგი მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი კრიტიკულ როლს ასრულებს ძილ-ღვიძილის ქცევის მოდულაციაში (Mgaloblishvili-Nemsadze and Oniani, 1999; Mgaloblishvili-Nemsadze et al, 1999; Deboer et al., 1999). ამდენად, შესაძლებელია, რომ ძღც-ის სტრუქტურის ცვლილებები ემოციური დასწავლის შემდგომ პერიოდში გამოწვეული იყოს ამიგდალას ბაზოლატერალური და ცენტრალური ბირთვების აქტივობის შედეგად. ანატომიური და ფიზიოლოგიური კვლევების ჩატარების შედეგად ნაჩვენებია, რომ ამიგდალას ბაზოლატერალური და ცენტრალური ბირთვები რეციპროკულად, ურთიერთანტაგონისტურად არის

დაკავშირებული (Mgaloblishvili-Nemsadze, 1976; LeDoux, 1992). ამგვარად, ამ ორი ბირთვის აქტივობის შედეგი დამოკიდებულია მათი აქტივობების ბალანსზე. სიხშიროვანი ანალიზის მიხედვით ნაჩვენებია, რომ ფონური პძ-ის დროს მაღალსიხშიროვანი ეეგ აქტივობა უფრო მაღალია ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში, ვიდრე ბაზოლატერალურ ამიგდალაში. ასეთი თანაფადობა იცვლება ცხოველის მიერ ემოციურად დატვირთულ ამოცანის შესრულების შემდეგ. ამგვარი გადართვა შესაძლოა იყოს ემოციურად დატვირთული ან სტრესული ინფორმაციის შესრულების ან კონსოლიდაციის მექანიზმის შემადგენელი ნაწილი.

ონიანის თანახმად პძ-ის დეპრივაცია არ ახდენს გავლენას დასწავლილი პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელებაზე/შესრულებაზე ტესტირების სეანსის დროს (Oniani, 1984, 1997; Maisuradze et al., 2003). როგორც ჩანს, მეხსიერების პროცესინგი, შესაძლოა წარმატებით დასრულდეს ინტენსიური ემოციური დასწავლის შემდგომ განვითარებული პძ-ის ფრაგმენტის დროსაც, ხოლო დასწავლის სხვა ფორმების შემთხვევაში უფრო ხანგრძლივი ფაზა იყოს საჭირო. დატასა და თანაავტორების (Datta, 2000; Maisuradze et al., 2004) მიხედვით, სტრესული, ემოციური დასწავლის შედეგად მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნება ამიგდალას ბაზოლატერალური და ცენტრალური ბირთვების ლოკალურ ეეგ აქტივობაში პძ-ის დროს. ცვლილებები ვლინდება ამ ორი ბირთვის აქტივობის რევერსირებაში პძ-ის დროს და აგრეთვე, პძ-ის პროცენტული წილის უმნიშვნელოდ შემცირებაში. შესაძლოა, ეეგ აქტივობის ზემოთ აღნიშნული ცვლილებები ძილის იმ დარღვევების დამახასიათებელი იყოს, რომლებიც ხშირად აღინიშნება დასწავლის ემოციური ან სტრესული ფორმების შემდგომ.

კარგად არის ცნობილი ის ფაქტი, რომ პასიური განრიდების ტესტის გამოყენებისას მორფინის, როგორც დასწავლის სეანსის წინმსწრები, ასევე პოსტსეანსური შეყვანა აუარესებს, ერთის მხრივ ამოცანის დასწავლას, მეორე მხრივ დამახსოვრებას. პასიური განრიდების ტესტის გამოყენებისას, ვირთაგვებში i.p. შეყვანილი 5 მგ/კგ მორფინი, იწვევს დასწავლის სეანსის წინ იწვევს გახსენების გაძნელებას 24 სთ-ის შემდეგ შემოწმების სეანსის დროს (Khavandgar et al., 2002). დასწავლის სენასის დასრულებისთანავე s.c. შეყვანილი 5 და 7.5 მგ/კგ მორფინი აუარესებს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციას, რაც ვლინდება (ტესტირების

სეანსის დროს გაძნელებულია გახსენება), ხოლო 2.5 მგ/კგ მორფინის ინექცია კი არ არღვევს მას (Khajehpour et al., 2008).

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების თანახმად, დასწავლის სეანსის წინ 2 და 3.5 მგ/კგ მორფინის i.p. ინექცია ვირთაგვებში არ არღვევს პასიური განრიდების რეაქციის დასწავლას, რასაც მოწმობს დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ, შემოწმების სეანსისას ნათელ განყოფილებაში ცხოველის დაყოვნების დროის ხანგრძლივობა. აშკარაა, რომ მორფინის პრესეანსური ინექცია ჩვენს მიერ გამოყენებული დოზებით, არ აუარესებს დასწავლილი ინფორმაციის შემონახვას. ჩვენი მონაცემები შესაბამისობაშია ზემოთაღწერილ ლიტერატურულ მონაცემებთან. აღსანიშნავია, რომ ოპიოიდური სისტემის ანტაგონისტის, 2.5 მგ/კგ ნალოქსონის ინექციის შემთხვევაში, დასწავლიდან 24 სთ-ის შემდეგ სარწმუნოდ არის გაზრდილი ნათელ განყოფილებაში გატარებული დრო, რაც მიუთითებს ახალი ინფორმაციის დასწავლისა და შენახვის გაადვილებაზე.

ოპიოიდური აგონისტებისა და ანტაგონისტების პრესეანსური ინექციის ასეთი განსხვავებული ეფექტები აქტიური და პასიური განრიდების ტესტების გამოყენებისას შესაძლოა, განპირობებული იყოს იმ გარემოებით, რომ მრავალსინჯიანი ამოცანის შესრულებისას, ენდოგენურ ოპიოდურ სისტემა, მისი ამნეზიური მოქმედებით, უფრო მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ვიდრე ერთსინჯიანი პასიური განრიდების ტესტის შემთხვევაში. მაშინ როდესაც, ნალოქსონის ინექციით გამოწვეული პასიური განრიდების დასწავლის გაადვილების მიზეზი შეიძლება განპირობებული იყოს ცენტრალური ქოლინერგული და ადრენერგული სისტემების განთავისუფლებით ენდოგენური ოპიოიდების ტონური ინჰიბიციისაგან.

ძლიერი სტრესული ზემოქმედების შემდგომ β-ადრენერგული ბლოკატორისა და ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის ნალოქსონის (3 მგ/კგ დოზით) ინექციის მეხსიერების მამოდულირებელი გავლენა პასიური განრიდების შემდგომ სტრესის ინტენსივობაზე (ძლიერი სტრესი როგორადაც განიხილება პასიური განრიდების ტესტის კომბინირება ფორსირებული ცურვის ტესტთან) და არა მხოლოდ პასიური განრიდების ტესტის გამოყენებისას, მიუთითებს ენდოგენური

ადრენერგული და ოპიოიდერგული მეხსიერების მამოდულირებელი სისტემები სტრესულ სიტუაციებში მოქმედებს, როგორც მეხსიერების დამცავი ფაქტორები (Schneider et al., 2011).

მოსახლეობის დაახლოებით 2/3 თავისი ცხოვრების განმავლობაში ერთხელ მაინც განიცდის პოსტტრავმული სტრესული ფაქტორის ზემოქმედებას (Basishvili et al., 2011). როგორც, ადრენერგულ, ასევე ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტებს კლინიკურ მედიცინაში პოსტტრავმული სტრესული დარღვევების პოტენციური თერაპიული ეფექტების მქონე საშუალებად განიხილავენ (Albucher and Liberzon, 2002; Pitman et al., 2002). განსაკუთრებით იმ დარღვევებთან მიმართებაში, რომლებიც დაკავშირებულია სტრესული გამოცდილების მუდმივ გახსენებასთან. შნეიდერისა და თანაავტორების (Schneider et al., 2011) თანახმად, ამ ორი ანტაგონისტისთვის დამახასიათებელია შემასუსტებელი მოქმედება „უარყოფით/პათოლოგიურ“ მეხსიერებაზე, თუმცა მათი ეფექტურობა დამოკიდებულია სტრესულ გამოცდილებაზე.

სტრესულ მდგომარეობის ფონზე ადრენერგული და ოპიოიდური სისტემების ბლოკადა მამოდულირებელ მოქმედებას ახდენს მეხსიერებაზე. კერძოდ, ძლიერი სტრესის ფონზე ორგანიზმის ენდოგენური ადრენერგული (ამაგზნებელი) და ოპიოდური (შემაკავებელი) სისტემების თანადროული მოქმედება იწვევს მეხსიერებაზე გამაადვილებელ ზეგავლენას. შესაბამისად, ასეთი ტიპის მოდულაციას გარკვეული დამცველობითი ფუნქცია გააჩნია (Schneider et al., 2011).

დასკვნები და რეკომენდაციები

- ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგების ანალიზი მიუთითებს, რომ დაბალი დოზებით მორფინის სისტემურ შეყვანას მოჰყვება ძღც-ის არქიტექტურაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც გამოიხატება ძილის ტოტალურ დეპრივაციაში პირველ 4 სთ-იან დროის ინტერვალში და ძღც-ის სტრუქტურის შედარებითი სტაბილიზაციაში ინექციიდან მეორე 4 სთ-ის განმავლობაში.

- ოპიოდური ანტაგონისტების სისტემური შეყვანა განაპირობებს ღნძ-ის საერთო ხანგრძლივობის მატებას, ღნძ-ის ფაზათა საშუალო ხანგრძლივობის გაზრდისა და ღვიძილის შემცირების ხარჯზე, ინექციიდან პირველ 4 სთ-იან მონაკვეთში.

- ოპიოიდური ანტაგონისტების სისტემური შეყვანა იწვევს ლოკომოტორული და კვლევითი აქტივობის შემცირებას, მორფინი მხოლოდ 3.5 მგ/კგ დოზით იწვევს კვლევითი ქცევის აქტივაციას, რომელიც ვლინდება თავის აწევის სიხშირის გაზრდაში, რაც ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მოტივაციურ-ემოციური ქცევის რეგულაციაში მონაწილეობაზე მიუთითებს.

- ოპიოიდური ანტაგონისტის მოქმედების ფონზე აქტიური და პასიური განრიდების ტესტებში მიღებული დასწავლილი რეაქციების განხორციელების გაუმჯობესება მიუთითებს ოპიოიდური სისტემის შესაძლო მონაწილეობაზე დასწავლასა და მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის პროცესებში. კერძოდ, ძღც-ის მარეგულირებელი თავის ტვინის იმ სტრუქტურების, რომლებშიც ლოკალიზებულია ოპიოიდური რეცეპტორები და მათი ბლოკირების ხემშემწყობი ეფექტი ძილის განვითარებაზე, უნდა წარმოადგენდეს მეხსიერების კვალის კონსოლიდაციის გამაადვილებელ მექანიზმს.

- ჩვენი ექსპერიმენტების ფარგლებში აღწერილი ძღც-ის სტრუქტურის ცვლილებების ანალიზი მიუთითებს კლინიკაში ტკივილის შემსუბუქების მიზნით ოპიატების გამოყენების ახალი სრტატეგიების შემუშავების შესაძლებლობაზე, რომლებიც ორიენტირებული იქნება ოპიატების

მოქმედების ფონზე დარღვეული ძღც-ის სტრუქტურული ორგანიზაციის სტაბილიზაციაზე.

- სხვადასხვა ფორმის ემოციური და კოგნიტური დარღვევების მკურნალობისას გათვალიწინებულ უნდა იქნას ენდოგენური ოპიოდური პეპტიდების მონაწილეობა ამ დარღვევების პათოგენეზში.
- ამგვარად, ოპიოდური სისტემა ჩართულია თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაში და მას გააჩნია მამოდულირებელი გავლენა ძღც-ის მექანიზმების, ემოციური და კოგნიტური პროცესების ნეირობიოლოგიური მექანიზმების რეგულაციაში.

ბიბლიოგრაფია

1. Abe, J, H Okamura, S Makino, N Yanaihara, and Y Ibata. "Immunocytochemical distribution of [Met]enkephalin-Arg-Gly-Leu immunoreactivity in the rat diencephalon." *Brain research bulletin* 19, no. 6 (December 1987): 735-41.
2. Achermann, P, and AA Borbély. *"Mathematical models of sleep regulation" Frontiers* in Bioscience 8, no. 13 (May 2003): 683-693.
3. Agmo, A, and C Tarasco. "Interactions between naloxone and GABA in the control of locomotor activity in the rat." *Journal of neural transmission* 61, no. 3–4 (January 1985): 137-49.
4. Akil, H, S J Watson, E Young, M E Lewis, H Khachaturian, and J M Walker. "Endogenous opioids: biology and function." *Annual review of neuroscience* 7 (January 1984): 223-55.
5. Akmaev, I G, L B Kalimullina, and L A Sharipova. "The central nucleus of the amygdaloid body of the brain: cytoarchitectonics, neuronal organization, connections." *Neuroscience and behavioral physiology* 34, no. 6 (July 2004): 603-10.
6. Albucher, R C, and I Liberzon. "Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review." *Journal of psychiatric research* 36, no. 6 (2002): 355-67.
7. Altshuler, H L, P E Phillips, and D A Feinhandler. "Alteration of ethanol self-administration by naltrexone." *Life sciences* 26, no. 9 (March 3, 1980): 679-88.
8. Amir, S, M Solomon, and Z Amit. "The effect of acute and chronic naloxone administration on motor activation in the rat." *Neuropharmacology* 18, no. 2 (February 1979): 171-3.
9. Ancoli-Israel, S, and D F Kripke. "Prevalent sleep problems in the aged." *Biofeedback and self-regulation* 16, no. 4 (December 1991): 349-59.
10. Areda, T, S Kõks, MA Philips, E Vasar, A Karis, and T Asser. "Alterations in opioid system of the rat brain after cat odor exposure." *Neuroscience letters* 377, no. 2 (March 29, 2005): 136-9.
11. Armstrong, D M, C B Saper, A I Levey, B H Wainer, and R D Terry. "Distribution of cholinergic neurons in rat brain: demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase." *The Journal of comparative neurology* 216, no. 1 (May 1, 1983): 53-68.
12. Arnsten, A T, and D S Segal. "Naloxone alters locomotion and interaction with environmental stimuli." *Life sciences* 25, no. 12 (September 17, 1979): 1035-42.
13. Aston-Jones, G, and F E Bloom. "Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1, no. 8 (August 1981): 876-86.
14. Aston-Jones, G, S Chen, Y Zhu, and M L Oshinsky. "A neural circuit for circadian regulation of arousal." *Nature neuroscience* 4, no. 7 (July 2001): 732-8.
15. Azmitia, E C, and M Segal. "An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat." *The Journal of comparative neurology* 179, no. 3 (June 1, 1978): 641-67.
16. Bagley, E E, M B Gerke, C W Vaughan, S P Hack, and J C MacDonald. "GABA transporter currents activated by protein kinase A excite midbrain neurons during opioid withdrawal." *Neuron* 45, no. 3 (February 3, 2005): 433-45.
17. Baratti, C M, I B Introini, and P Huygens. "Possible interaction between central cholinergic muscarinic and opioid peptidergic systems during memory consolidation in mice." *Behavioral and neural biology* 40, no. 2 (March 1984): 155-69.

18. Basishvili, T, I Gvilia, N Darchia, I Rukhadze, and N Emukhvari. “Influence of opioid peptides on the rats normal sleep”. *Journal of Sleep Research* 13, S1 (September 2004):57.
19. Basishvili, T, N Emukhvari, I Rukhadze, O Mchedlidze, M Babilodze, E Chkhartishvili, and S Dzadzamia. ”The Effect of High Doses of Naloxone on the Sleep-Wakefulness Cycle. *Sleep Medicine* 6, S2 (2005a):S213.
20. Basishvili, T., M Gogichadze, I Rukhadze, and N Emukhvari. “Naloxone administration partially prevents Ethanol effects on the Sleep-Wakefulness Cycle in rats.” *European Neuropsychopharmacology*, 15, S1(2005b):S49.
21. Basishvili, T, M Mgaloblishvili-Nemsadze, M Gogichadze, N Lortkipanidze, N Oniani, and R Kashibadze. ”Influence of different doses of Naloxone on motivational-emotional behavior in rats.” *Procceedings Georgian Academy of Sciences Biological Series.* 32, no. 3(2006):449-455.(in georgian).
22. Basishvili, T G, M MMgaloblishvili-Nemsadze, M V Gogichadze, N D Lortkipanidze, N T Oniani, and L M Maisuradze. ”Influence of the endogenous opioid peptides on learning and memory in rats.” *Sleep Medicine* 116, S(2007):L0042.
23. Basishvili, T, M Nemsadze, M Gogichadze, N Oniani, N Emukhvari, M Datunashvili, M Babilodze, O Mchedlidze, and E Chkhartishvili. ”The Effects of Inactivation of Endogenous Opioid System on the Sleep-Wakefulness Cycle.” *Sleep* 33, S(2010):A9-10.
24. Basishvili, T, M Eliozishvili, L Maisuradze, N Lortkipanidze, N Nachkebia, T Oniani, I Gvilia, and N Darchia. “Insomnia in a Displaced Population is Related to War-Associated Remembered Stress.” *Stress and Health : journal of the International Society for the Investigation of Stress* (August 22, 2011). (Epub ahead of print) doi: 10.1002/smi.1421.
25. Basishvili, T, M Gogichadze, M Datunashvili, N Emukhvari, N Oniani, M Nemsadze. ”The effect of morphine on sleep-wakefulness cycle organization in rats.” *Sleep* 35, S (2012):S6.
26. Belluzzi, J D, and L Stein. “Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward.” *Nature* 266, no. 5602 (April 7, 1977): 556-8.
27. Berke, J D, and S E Hyman. “Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory.” *Neuron* 25, no. 3 (March 2000): 515-32.
28. Berridge, C W, and E D Abercrombie. “Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis.” *Neuroscience* 93, no. 4 (January 1999): 1263-70.
29. Berridge, C W, and R A España. “Synergistic sedative effects of noradrenergic alpha(1)- and beta-receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices.” *Neuroscience* 99, no. 3 (January 2000): 495-505.
30. Berridge, C W, M E Page, R J Valentino, S L Foote. “Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus.” *Neuroscience* 55, no. 2 (1993): 381-393.
31. Berridge, C W, and S L Foote. “Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11, no. 10 (October 1991): 3135-45.
32. Berridge, C W, M E Page, R J Valentino, and S L Foote. “Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus.” *Neuroscience* 55, no. 2 (July 1993): 381-93.
33. Bhargava, H N. “Effects of methionine-enkephalin and morphine on spontaneous locomotor activity: antagonism by naloxone.” *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 9, no. 2 (August 1978): 167-71.
34. Bilkei-Gorzo, A, I Racz, K Michel, A Zimmer, D Klingmüller, and A Zimmer. “Behavioral phenotype of pre-proenkephalin-deficient mice on diverse congenic backgrounds.” *Psychopharmacology* 176, no. 3–4 (November 2004): 343-52.

35. Bilkei-Gorzó, András, Martin Otto, and Andreas Zimmer. "Environmental modulation of anxiety-related neuronal activity and behaviors." *Behavioural brain research* 186, no. 2 (January 25, 2008): 289-92.
36. Bjorvatn, B, S Fagerland, T Eid, and R Ursin. "Sleep/waking effects of a selective 5-HT1A receptor agonist given systemically as well as perfused in the dorsal raphe nucleus in rats." *Brain research* 770, no. 1–2 (October 3, 1997): 81-8.
37. Bjorvatn, B, and R Ursin. "Effects of zimeldine, a selective 5-HT reuptake inhibitor, combined with ritanserin, a selective 5-HT2 antagonist, on waking and sleep stages in rats." *Behavioural brain research* 40, no. 3 (November 30, 1990): 239-46.
38. Bjorvatn, B. "Sleep-waking effects of a selective 5-HT 1A receptor agonist given systemically as well as perfused in the dorsal raphe nucleus in rats." *Brain Research* 770 (1997): 81-88.
39. Bloom, F.E. and J. F. McGinty. *Cellular distribution and function of the endorphins.* In *Endogenous peptides and learning and memory processes.* eds. Martinez, J. L Jr., R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter, and J. L. McGaugh (Eds.). New York: Academic Press, (pp. 199-230) 1981.
40. Blozovski, D. "PA-learning in young rats with dorsal hippocampal- and hippocampo-entorhinal atropine." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 10, no. 3 (March 1979): 369-72.
41. Bodnar, R J. "Endogenous opiates and behavior: 2010." *Peptides* 32, no. 12 (December 2011): 2522-52.
42. Bolles, R C. "Grooming behavior in the rat." *Journal of comparative and physiological psychology* 53 (June 1960): 306-10.
43. Borbely, A.A. and I. Tobler. *Brain Mechanisms of Sleep* edited by D.J. McGinty, New York:Raven Press, (pp 35–44),1985.
44. Botticelli, L J, and R J Wurtman. "Septohippocampal cholinergic neurons are regulated trans-synaptically by endorphin and corticotropin neuropeptides." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2, no. 9 (September 1982): 1316-21.
45. Bourgin, P, S Huitrón-Résendiz, A D Spier, V Fabre, B Morte, J R Criado, J G Sutcliffe, S J Henriksen, and L de Lecea. "Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20, no. 20 (October 15, 2000): 7760-5.
46. Boutrel, B, C Monaca, and M Hamon. "Involvement of 5-HT 1A Receptors in Homeostatic and Stress-Induced Adaptive Regulations of Paradoxical Sleep : Studies in 5-HT 1A Knock-Out Mice." *Neuroscience* 22, no. 11 (2002): 4686-4692.
47. Branchey, M H, D R Brebbia, T B Cooper, and G M Simpson. "Effects of loxapine on the sleep of chronic schizophrenics." *Psychopharmacology* 62, no. 2 (April 11, 1979): 201-6.
48. Brioni, J D, and I Izquierdo. "Retention enhancement by pre-test beta-endorphin and oxotremorine and its reversal by scopolamine." *Behavioral and neural biology* 50, no. 3 (November 1988): 251-4.
49. Brodsky, M A, J Godbold, T Roth, and C W Olanow. "Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study." *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18, no. 6 (June 2003): 668-72.
50. Broekkamp, C L, A G Phillips, and A R Cools. "Stimulant effects of enkephalin microinjection into the dopaminergic A10 area." *Nature* 278, no. 5704 (April 5, 1979): 560-2.
51. Brown, N, and J Panksepp. "Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life." *Medical hypotheses* 72, no. 3 (March 2009): 333-7.
52. Brudzynski, S M, M Wu, and G J Mogenson. "Modulation of locomotor activity induced by injections of carbachol into the tegmental pedunculopontine nucleus and adjacent areas in the rat." *Brain Research* 451, no. 1–2 (June 7, 1988): 119-25.

53. Bruera, E, K Macmillan, J Hanson, and R N MacDonald. "The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain." *Pain* 39, no. 1 (October 1989): 13-6.
54. Bucherelli, C, G Tassoni, and J Bures. "Time-dependent disruption of passive avoidance acquisition by post-training intra-amygdala injection of tetrodotoxin in rats." *Neuroscience Letters* 140, no. 2 (June 22, 1992): 231-4.
55. Byne, W, M S Lasco, E Kemether, A Shinwari, M A Edgar, S Morgello, L B Jones, and S Tobet. "The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density." *Brain Research* 856, no. 1–2 (February 21, 2000): 254-8.
56. Campbell, I G, L M Gustafson, and I Feinberg. "The competitive NMDA receptor antagonist CPPene stimulates NREM sleep and eating in rats." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 26, no. 3 (March 2002): 348-57.
57. Carlezon, W A, J Thome, V G Olson, S B Lane-Ladd, E S Brodkin, N Hiroi, R S Duman, R L Neve, and E J Nestler. "Regulation of cocaine reward by CREB." *Science (New York, N.Y.)* 282, no. 5397 (December 18, 1998): 2272-5.
58. Carr, M F, and L M Frank. "A single microcircuit with multiple functions: state dependent information processing in the hippocampus." *Current Opinion in Neurobiology* (April 3, 2012). (Epub ahead of print) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480878.
59. Cassone, V M, M J Chesworth, and S M Armstrong. "Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei." *Physiology & behavior* 36, no. 6 (January 1986): 1111-21.
60. Castellano, C, S Cabib, and S Puglisi-Allegra. "Psychopharmacology of memory modulation: evidence for multiple interaction among neurotransmitters and hormones." *Behavioural Brain Research* 77, no. 1–2 (May 1996): 1-21.
61. Castellano, C, V Cestari, S Cabib, and S Puglisi-Allegra. "The effects of morphine on memory consolidation in mice involve both D1 and D2 dopamine receptors." *Behavioral and Neural Biology* 61, no. 2 (March 1994): 156-61.
62. Castellano, C. "Effects of morphine and heroin on discrimination learning and consolidation in mice." *Psychopharmacologia* 42, no. 3 (June 19, 1975): 235-42.
63. Castellano, C, I B Introini-Collison, F Pavone, and J L McGaugh. "Effects of naloxone and naltrexone on memory consolidation in CD1 mice: involvement of GABAergic mechanisms." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 32, no. 2 (February 1989): 563-7.
64. Castellano, C, and F Pavone. "Dose- and strain-dependent effects of dermorphin and [D-Ala2-D-Leu5]enkephalin on passive avoidance behavior in mice." *Behavioral Neuroscience* 99, no. 6 (December 1985): 1120-7.
65. Casy, A.F., and R.T. Parfitt. *Opioid Analgesics*. New York:Springer Plenum Press, 1986.
66. Chamberlin, N L, E Arrigoni, T C Chou, T E Scammell, R W Greene, and C B Saper. "Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons." *Neuroscience* 119, no. 4 (January 2003): 913-8.
67. Chemelli, R M, J T Willie, C M Sinton, J K Elmquist, T Scammell, C Lee, J A Richardson, S C Williams , Y Xiong , Y Kisanuki, T E Fitch, M Nakazato, R E Hammer, C B Saper and M Yanagisawa. "Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation." *Cell* 98, no. 4 (August 20, 1999): 437-51.
68. Chesher, G B, and B Chan. "Footshock induced analgesia in mice: its reversal by naloxone and cross tolerance with morphine." *Life sciences* 21, no. 11 (December 1, 1977): 1569-74.
69. Chou, T C, A A Bjorkum, S E Gaus, J Lu, T E Scammell, and C B Saper. "Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus." *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22, no. 3 (February 1, 2002): 977-90.

70. Chou, T C, T E Scammell, J J Gooley, S E Gaus, C B Saper, and J Lu. “Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms.” *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 33 (November 19, 2003): 10691-702.
71. Chou, Thomas C. “Regulation of Wake-Sleep Timing: Circadian Rhythms and Bistability of Sleep-Wake States.” 82-99. Phd Thesis, Harvard University, 2003.
72. Cianchetti, C, C Masala, P Olivari, and G Giordano. “Sleep pattern alterations by naloxone. Partial prevention by haloperidol.” *Psychopharmacology* 83, no. 2 (January 1984): 179-82.
73. Contet, C, C Gavériaux-Ruff, A Matifas, C Caradec, M Champy, and B L Kieffer. “Dissociation of analgesic and hormonal responses to forced swim stress using opioid receptor knockout mice.” *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31, no. 8 (August 2006): 1733-44.
74. Cooper, S.J. *Endogenous opioid peptides and behavior switching.* In: *Theory in psychopharmacology*, Academic Press, 1981, vol. 1, pp. 304-322, 1981.
75. Corbett, A.D., S.J. Paterson, and H.W. Kosterlitz. *Selectivity of ligands for opioid receptors.* In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, 104/1, edited by A. Herz. pp. 645–679. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
76. Cronin, A J, J C Keifer, M F Davies, T S King, and E O Bixler. “Postoperative sleep disturbance: influences of opioids and pain in humans.” *Sleep* 24, no. 1 (February 1, 2001): 39-44.
77. Cronin, A, J C Keifer, H A Baghdoyan, and R Lydic. “Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist.” *British Journal of Anaesthesia* 74, no. 2 (February 1995): 188-92.
78. Datta, S. “Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20, no. 22 (November 15, 2000): 8607-13.
79. Davies, P. “A critical review of the role of the cholinergic system in human memory and cognition.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 444 (January 1985): 212-7.
80. Davis, M. “The role of the amygdala in fear and anxiety.” *Annual Review of Neuroscience* 15 (January 1992): 353-75.
81. Deurveilher, S, and K Semba. “Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state.” *Neuroscience* 130, no. 1 (January 2005): 165-83.
82. Dijk, D J, and C A Czeisler. “Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15, no. 5 Pt 1 (May 1995): 3526-38.
83. Dimsdale, J E, D Norman, D DeJardin, and M S Wallace. “The effect of opioids on sleep architecture.” *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3, no. 1 (February 15, 2007): 33-6.
84. Dokla, C P. “Naloxone reduces social locomotor activity in rats.” *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 43, no. 4 (December 1992): 1183-93.
85. Van Dongen, H P A, G Maislin, J M Mullington, and D F Dinges. “The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation.” *Sleep* 26, no. 2 (March 15, 2003): 117-26.
86. Doran, S M, H P Van Dongen, and D F Dinges. “Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability.” *Archives italiennes de biologie* 139, no. 3 (April 2001): 253-67.

87. LeDoux, J.E. *Emotion and the amygdala.* In *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction.* edited by J.P. Aggleton, New York: Wiley-Liss, (pp. 339–351), 1992.
88. Driver, H S, M J Flanigan, A J Bentley, H G Luus, C M Shapiro, and D Mitchell. "The influence of ipsapirone, a 5-HT1A agonist, on sleep patterns of healthy subjects." *Psychopharmacology* 117, no. 2 (January 1995): 186-92.
89. Drolet, G, E C Dumont, I Gosselin, R Kinkead, S Laforest, and J F Trottier. "Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response." *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 25, no. 4 (May 2001): 729-41.
90. Dugovic, C, A Wauquier, J E Leysen, R Marrannes, and P A Janssen. "Functional role of 5-HT2 receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat." *Psychopharmacology* 97, no. 4 (January 1989): 436-42.
91. Dutar, P, M H Bassant, M C Senut, and Y Lamour. "The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system." *Physiological reviews* 75, no. 2 (April 1995): 393-427.
92. Dzoljic, M R, and J B Crucq. "Enkephalin-induced hippocampal theta activity." *Sleep Research* 8(1979):93.
93. Dzoljic, M R, and A L van der Poel-Heisterkamp. "The role of the nucleus accumbens and nigrostriatum in enkephalin-induced myoclonus." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 13, no. 1 (July 1980): 103-6.
94. Dzoljic, M R, O E Ukponmwan, and P R Saxena. "5-HT1-like receptor agonists enhance wakefulness." *Neuropharmacology* 31, no. 7 (July 1992): 623-33.
95. Détári, L, and C H Vanderwolf. "Activity of identified cortically projecting and other basal forebrain neurones during large slow waves and cortical activation in anaesthetized rats." *Brain research* 437, no. 1 (December 22, 1987): 1-8.
96. Ebert, B, S Andersen, and P Krogsgaard-Larsen. "Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord." *Neuroscience letters* 187, no. 3 (March 10, 1995): 165-8.
97. Ebert, B, C Thorkildsen, S Andersen, L L Christrup, and H Hjeds. "Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists." *Biochemical pharmacology* 56, no. 5 (September 1, 1998): 553-9.
98. Echols, S D, and R E Jewett. "Effects of morphine on sleep in the cat." *Psychopharmacologia* 24, no. 3 (January 1972): 435-48.
99. Elmquist, J K, R S Ahima, C F Elias, J S Flier, and C B Saper. "Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 2 (January 20, 1998): 741-6.
100. Elmquist, J K, C F Elias, and C B Saper. "From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight." *Neuron* 22, no. 2 (February 1999): 221-32.
101. Emukhvari, N M, I R Rukhadze, M M Mgaloblishvili, E O Chidzhavadze, M R Babilodze, L M Maisuradze, N D Lortkipanidze, M D Eliozishvili, M V Gogichadze, N Dabrundashvili and T G Basishvili. "The role of opioid system in the regulation of the sleep-wakefulness cycle." *Zhurnal vysshеĭ nervnoĭ deiatelnosti imeni I P Pavlova* 55, no. 1 (January-February 2005): 100-9. (in russian)
102. Eriksson, K S, D R Stevens, and H L Haas. "Opposite modulation of histaminergic neurons by nociceptin and morphine." *Neuropharmacology* 39, no. 12 (September 2000): 2492-8.
103. España, R A, B A Baldo, A E Kelley, and C W Berridge. "Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action." *Neuroscience* 106, no. 4 (January 2001): 699-715.

104. España, R A, R J Valentino, and C W Berridge. “Fos immunoreactivity in hypocretin-synthesizing and hypocretin-1 receptor-expressing neurons: effects of diurnal and nocturnal spontaneous waking, stress and hypocretin-1 administration.” *Neuroscience* 121, no. 1 (January 2003): 201-17.
105. Estabrooke, I V, M T McCarthy, E Ko, T C Chou, R M Chemelli, M Yanagisawa, C B Saper, and T E Scammell. “Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21, no. 5 (March 1, 2001): 1656-62.
106. Farney, R J, J M Walker, T V Cloward, and S Rhondeau. “Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy.” *Chest* 123, no. 2 (February 2003): 632-9.
107. Feenstra, M G, M H Botterblom, and S Mastenbroek. “Dopamine and noradrenaline efflux in the prefrontal cortex in the light and dark period: effects of novelty and handling and comparison to the nucleus accumbens.” *Neuroscience* 100, no. 4 (January 2000): 741-8.
108. Ferry, B, and J L McGaugh. “Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task.” *Neurobiology of learning and memory* 72, no. 1 (July 1999): 8-12.
109. File, S E. “Naloxone reduces social and exploratory activity in the rat.” *Psychopharmacology* 71, no. 1 (January 1980): 41-4.
110. Filliol, D, S Ghozland, J Chluba, M Martin, H W Matthes, F Simonin, K Befort, C Gaveriaux-Ruff, A Dierich, M LeMeur, O Valverde, R Maldonado, and B L Kieffer. “Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses.” *Nature genetics* 25, no. 2 (June 2000): 195-200.
111. Florin-Lechner, S M, J P Druhan, G Aston-Jones, and R J Valentino. “Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus.” *Brain research* 742, no. 1–2 (December 2, 1996): 89-97.
112. Foote, S L, R Freedman, and A P Oliver. “Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex.” *Brain research* 86, no. 2 (March 21, 1975): 229-42.
113. Foote, S L, G Aston-Jones, and F E Bloom. “Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77, no. 5 (May 1980): 3033-7.
114. Freeman, A, B Ciliax, R Bakay, J Daley, R D Miller, G Keating, A Levey, and D Rye. “Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models.” *Annals of neurology* 50, no. 3 (September 2001): 321-9.
115. Frescka, E. and K.L. Davis. *The opioid model in psychiatric research.* In: Neuropeptides and Psychiatric Disorders. edited by C.B. Nemeroff, Washington, DC: American Psychiatric Press (pp 169-191), 1991.
116. Fulginiti, S, and L M Cancela. “Effect of naloxone and amphetamine on acquisition and memory consolidation of active avoidance responses in rats.” *Psychopharmacology* 79, no. 1 (January 1983): 45-8.
117. Gallagher, M, and B S Kapp. “Manipulation of opiate activity in the amygdala alters memory processes.” *Life sciences* 23, no. 19 (November 9, 1978): 1973-7.
118. Gallopin, T, P Fort, E Eggermann, B Cauli, P H Luppi, J Rossier, E Audinat, M Mühlethaler, and M Serafin. “Identification of sleep-promoting neurons in vitro.” *Nature* 404, no. 6781 (April 27, 2000): 992-5.
119. Garzón, M, S Tejero, A M Benéitez, and I de Andrés. “Opiate microinjections in the locus coeruleus area of the cat enhance slow wave sleep.” *Neuropeptides* 29, no. 4 (October 1995): 229-39.

120. Gaus, S E, R E Strecker, B A Tate, R A Parker, and C B Saper. "Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species." *Neuroscience* 115, no. 1 (January 2002): 285-94.
121. Gerashchenko, D, C Blanco-Centurion, M A Greco, and P J Shiromani. "Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats." *Neuroscience* 116, no. 1 (January 2003): 223-35.
122. Gerard, R W. "Physiology and psychiatry." *The American journal of psychiatry* 106, no. 3 (September 1949): 161-73.
123. Geyer, M.A., and A. Markou. Animal models of psychiatric disorders. In *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* eds.: Bloom, F.E., and D.J. Kupfer, New York: Raven Press, (pp 787–798) 1995.
124. Gogichadze, M, N Oniani, M Mgaloblishvili-Nemsadze, N Emukhvari, N Lortkipanidze, M Babilodze, E Chkhartishvili, O Mchedlidze, T Basishvili, M Datunashvili, R Kandelaki, I Chogovadze, and T Oniani. „Cogitive deficit in the animal model of depression." *Bulletin of Georgian National Academy of Sciences* 2, no. 4(2008):114-119.
125. Gogichadze, M, M Mgaloblishvili-Nemsadze, N Oniani, N Emukhvary, and T Basishvili. "Opioid system of the brain and ethanol." *Georgian medical news* 169 (April 2009): 60-5.
126. Gold P.E., and R.L. Delanoy. (1981). *ACTH modulation of memory storage processing.* In *Endogenous peptides and learning and memory processes*. eds.: Martinez, J.L., R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter, and J. L. McGaugh. New York: Academic Press, (pp. 79-98) 1981.
127. Gold, M S, C A Dackis, A L Pottash, H H Sternbach, W J Annitto, D Martin, and M P Dackis. "Naltrexone, opiate addiction, and endorphins." *Medicinal research reviews* 2, no. 3 (1982): 211-46.
128. Goldstein, A, W Fischli, L I Lowney, M Hunkapiller, and L Hood. "Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 78, no. 11 (November 1981): 7219-23.
129. Gooley, J J, J Lu, D Fischer, and C B Saper. "A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception." *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 18 (August 6, 2003): 7093-106.
130. Grasing, K, and H Szeto. "Naloxone causes a dose-dependent increase in total power and delta wave activity in the EEG of opioid-naive rats." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 259, no. 1 (October 1991): 464-9.
131. Gray, J.A. *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system.* Oxford: Clarendon Press, 1982
132. Greco, M, P M Fuller, T C Jhou, S Martin-Schild, J E Zadina, Z Hu, P Shiromani, and J Lu. "Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus." *Brain research* 1245 (December 15, 2008): 96-107.
133. Green, E J, R L Isaacson, A J Dunn, and T H Lanthorn. "Naloxone and haloperidol reduce grooming occurring as an aftereffect of novelty." *Behavioral and neural biology* 27, no. 4 (December 1979): 546-51.
134. Grevert, P, and A Goldstein. "Some effects of naloxone on behavior in the mouse." *Psychopharmacology* 53, no. 2 (July 18, 1977): 111-3.
135. Gulya, K. "The opioid system in neurologic and psychiatric disorders and in their experimental models." *Pharmacology & therapeutics* 46, no. 3 (January 1990): 395-428.
136. Gvilia, I, A Turner, D McGinty, and R Szymusiak. "Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep." *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26, no. 11 (March 15, 2006): 3037-44.

137. Gvilia, I. "Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles." *International review of neurobiology* 93 (January 2010): 1-21.
138. Hagan, J J, R A Leslie, S Patel, M L Evans, T A Wattam, S Holmes, C D Benham, S G Taylor, C Routledge, P Hemmati, R P Munton, T E Ashmeade, A S Shah, J P Hatcher, P D Hatcher, D N Jones, M I Smith, D C Piper, A J Hunter, R A Porter, and N Upton. "Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, no. 19 (September 14, 1999): 10911-6.
139. Hale, K D, D A Weigent, D K Gauthier, R N Hiramoto, and V K Ghanta. "Cytokine and hormone profiles in mice subjected to handling combined with rectal temperature measurement stress and handling only stress." *Life sciences* 72, no. 13 (February 14, 2003): 1495-508.
140. Hall, C S. "Emotional behavior in the rat: I. defecation and urination as measures of individual differences in emotionality." *Journal of Comparative Psychology* 18 (1934):385-403.
141. Hallanger, A E, A I Levey, H J Lee, D B Rye, and B H Wainer. "The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat." *The Journal of comparative neurology* 262, no. 1 (August 1, 1987): 105-24.
142. Hammer, R P, L Zhou, and S Cheung. "Gonadal steroid hormones and hypothalamic opioid circuitry." *Hormones and behavior* 28, no. 4 (December 1994): 431-7.
143. Harris, L S. "Nathan B. Eddy memorial award lecture." *NIDA Res. Monographs,* 67(1985):4–13.
144. Hebb, D.O. *The organization of behavior; a neuropsychological theory.* New York, NY: Wiley,1949.
145. Henderson, G, J Hughes, and H W Kosterlitz. "A new example of a morphine-sensitive neuro-effector junction: adrenergic transmission in the mouse vas deferens." *British journal of pharmacology* 46, no. 4 (December 1972): 764-6.
146. Henderson, G. "Electrophysiological analysis of opioid action in the central nervous system." *British medical bulletin* 39, no. 1 (January 1983): 59-64.
147. Henderson, G, and A T McKnight. "The orphan opioid receptor and its endogenous ligand--nociceptin/orphanin FQ." *Trends in pharmacological sciences* 18, no. 8 (August 1997): 293-300.
148. Herman, J P, H Figueiredo, N K Mueller, Y Ulrich-Lai, M M Ostrander, D C Choi, and W E Cullinan. "Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness." *Frontiers in neuroendocrinology* 24, no. 3 (July 2003): 151-80.
149. Hernández, L L, K L Watson, B M Fowler, K D Bair, and A K Singha. "Opioid modulation of attention-related responses: peripheral-to-central progression and development of mu influence as learning occurs." *Psychopharmacology* 132, no. 1 (July 1997): 50-60.
150. Heyser, C J, G Schulteis, P Durbin, G F Koob. „Chronic acamprosate eliminates the alcohol deprivation effect while having limited effects on baseline responding for ethanol in rats." *Neuropsychopharmacology* 18 (1998):125–133.
151. Hillarp, N A, K Fuxe, and A Dahlström. "Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca." *Pharmacological reviews* 18, no. 1 (March 1966): 727-41.
152. Hiller, J M, Y Itzhak, and E J Simon. "Selective changes in mu, delta and kappa opioid receptor binding in certain limbic regions of the brain in Alzheimer's disease patients." *Brain research* 406, no. 1–2 (March 17, 1987): 17-23.

153. Hobson, J A, and R W McCarley. "The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process." *The American journal of psychiatry* 134, no. 12 (December 1977): 1335-48.
154. Hobson, J A, R W McCarley, and P W Wyzinski. "Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups." *Science (New York, N.Y.)* 189, no. 4196 (June 4, 1975): 55-8.
155. Hofman, M A, and D F Swaab. "The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study." *Journal of anatomy* 164 (June 1989): 55-72.
156. Houde, R W. "Analgesic effectiveness of the narcotic agonist-antagonists." *British journal of clinical pharmacology* 7 Suppl 3 (January 1979): 297S-308S.
157. Hoyer, D, and G Martin. "5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome." *Neuropharmacology* 36, no. 4–5 (1997): 419-28.
158. Hughes, J. "Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine." *Brain research* 88, no. 2 (May 2, 1975): 295-308.
159. Hughes, J, T W Smith, H W Kosterlitz, L A Fothergill, B A Morgan, and H R Morris. "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity." *Nature* 258, no. 5536 (December 18, 1975): 577-80.
160. Hunsley, M S, and R D Palmiter. "Norepinephrine-deficient mice exhibit normal sleep-wake states but have shorter sleep latency after mild stress and low doses of amphetamine." *Sleep* 26, no. 5 (August 1, 2003): 521-6.
161. Hurd, Y L. "Differential messenger RNA expression of prodynorphin and proenkephalin in the human brain." *Neuroscience* 72, no. 3 (June 1996): 767-83.
162. Ide, S, I Sora, K Ikeda, M Minami, G R Uhl, and K Ishihara. "Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice." *Neuropharmacology* 58, no. 1 (January 2010): 241-7.
163. Inagaki, N, A Yamatodani, M Ando-Yamamoto, M Tohyama, T Watanabe, and H Wada. "Organization of histaminergic fibers in the rat brain." *The Journal of comparative neurology* 273, no. 3 (July 15, 1988): 283-300.
164. Inoué, S, K Honda, Y Komoda, K Uchizono, R Ueno, and O Hayaishi. "Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81, no. 19 (October 1984): 6240-4.
165. Inoue, S., K. Honda, and Y. Komoda. *Sleep promoting substances.* In *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. eds.: Wauquier, A., J.M. Gailard, J.M. Monti, and M. Radulovacki, New York: Raven Press, (pp. 305-318) 1985.
166. Introini, I B, and C M Baratti. "The impairment of retention induced by beta-endorphin in mice may be mediated by a reduction of central cholinergic activity." *Behavioral and neural biology* 41, no. 2 (July 1984): 152-63.
167. Introini-Collison, I B, and C M Baratti. "Opioid peptidergic systems modulate the activity of beta-adrenergic mechanisms during memory consolidation processes." *Behavioral and neural biology* 46, no. 2 (September 1986): 227-41.
168. Introini-Collison, I B, and J L McGaugh. "Epinephrine modulates long-term retention of an aversively motivated discrimination." *Behavioral and neural biology* 45, no. 3 (May 1986): 358-65.
169. Introini-Collison I B, L Cahill, C M Baratti, and J L McGaugh. 'Dynorphin induces task-specific impairment of memory." *Psychobiology* 15(1987):171-174.

170. Introini-Collison, I B, B Miyazaki, and J L McGaugh. "Involvement of the amygdala in the memory-enhancing effects of clenbuterol." *Psychopharmacology* 104, no. 4 (January 1991): 541-4.
171. Isaac, S O, and C W Berridge. "Wake-promoting actions of dopamine D1 and D2 receptor stimulation." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 307, no. 1 (October 2003): 386-94.
172. Itoh, J, M Ukai, and T Kameyama. "Dynorphin A-(1-13) potently improves the impairment of spontaneous alternation performance induced by the mu-selective opioid receptor agonist DAMGO in mice." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 269, no. 1 (April 1994): 15-21.
173. Izquierdo, I. "Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation." *Psychopharmacology* 66, no. 2 (November 1979): 199-203.
174. Izquierdo, I. "Effect of beta-endorphin and naloxone on acquisition, memory, and retrieval of shuttle avoidance and habituation learning in rats." *Psychopharmacology* 69, no. 1 (January 1980a): 111-5.
175. Izquierdo, I. "Effects of a low and a high dose of beta-endorphin on acquisition and retention in the rat." *Behavioral and neural biology* 30, no. 4 (December 1980b): 460-4.
176. Izquierdo, I, and M Graudenz. "Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and beta-adrenergic systems from tonic inhibition." *Psychopharmacology* 67, no. 3 (January 1980): 265-8.
177. Izquierdo, I. "The role of an endogenous amnesic mechanism mediated by brain beta-endorphin in memory modulation." *Brazilian journal of medical and biological research* 15, no. 2–3 (July 1982): 119-34.
178. Izquierdo, I., R.D. Dias, M.L. Perry, D.O. Souza, E. Elisabetsky, and M.A. Carrasco. *A physiological amnesic mechanism mediated by endogenous opioid peptides and its possible role in learning.* In *Neuronal Plasticity and Memory Formation.* eds.: Ajmone Marsan, C. and H. Matthies, New York:Raven Press, (pp 89-111) 1982.
179. Izquierdo I. *Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing.* In *Neurobiology of Learning and Memory.* eds.: Lynch, G., J.L. McGaugh, and N.M. Weinberger, New York: Guilford Press, (pp. 333-350), 1984.
180. Izquierdo, I, and J L McGaugh. "Effect of a novel experience prior to training or testing on retention of an inhibitory avoidance response in mice: involvement of an opioid system." *Behavioral and neural biology* 44, no. 2 (September 1985): 228-38.
181. Izquierdo I. "Memory consolidation: Not a useful hypothesis in the search for memory-enhancing drugs. *Trends in Pharmacological Sciences* no." 7 (1986): 476-477.
182. Izquierdo, I. "Different forms of post-training memory processing." *Behavioral and neural biology* 51, no. 2 (March 1989): 171-202.
183. Jacob, J J, and K Ramabadran. "Enhancement of a nociceptive reaction by opioid antagonists in mice." *British journal of pharmacology* 64, no. 1 (September 1978): 91-8.
184. James, M K, P L Feldman, S V Schuster, J M Bilotta, M F Brackeen, and H J Leighton. "Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 259, no. 2 (November 1991): 712-8.
185. Jasper, H H, and J Tessier. "Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep." *Science (New York, N.Y.)* 172, no. 3983 (May 7, 1971): 601-2.
186. Jensen R A, J L Jr Martinez, R B Messing, V Spiehler, B J Vasquez, B Soumireu-Mourat, K C Liang, and J L McGaugh. "Morphine and naloxone alter memory in the rat." *Neuroscience* no. 4, S(1978): S260.

187. Jin, X, L P Shearman, D R Weaver, M J Zylka, G J de Vries, and S M Reppert. "A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock." *Cell* 96, no. 1 (January 8, 1999): 57-68.
188. John, J, M F Wu, L N Boehmer, and J M Siegel. "Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior." *Neuron* 42, no. 4 (May 27, 2004): 619-34.
189. Johnson, R F, R Y Moore, and L P Morin. "Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract." *Brain research* 460, no. 2 (September 20, 1988): 297-313.
190. Jones, B E, and A C Cuello. "Afferents to the basal forebrain cholinergic cell area from pontomesencephalic--catecholamine, serotonin, and acetylcholine--neurons." *Neuroscience* 31, no. 1 (January 1989): 37-61.
191. Jones, B E. "Arousal systems." *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 8 (May 1, 2003): s438-51.
192. Jones, S, and A Bonci. "Synaptic plasticity and drug addiction." *Current opinion in pharmacology* 5, no. 1 (February 2005): 20-5.
193. Jouvet, M. "The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle." *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 64 (January 1972): 166-307.
194. Kalinchuk, A V, R W McCarley, T Porkka-Heiskanen, and R Basheer. "The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade." *Journal of neurochemistry* 116, no. 2 (January 2011): 260-72.
195. Katz, R J, B J Carroll, and G Baldrighi. "Behavioral activation by enkephalins in mice." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 8, no. 4 (April 1978): 493-6.
196. Katz, R J, and J Gelbart. "Endogenous opiates and behavioral responses to environmental novelty." *Behavioral biology* 24, no. 3 (November 1978): 338-48.
197. Katz, R J. "Naltrexone antagonism of exploration in the rat." *The International journal of neuroscience* 9, no. 1 (January 1979): 49-51.
198. Katzen-Perez, K R, D W Jacobs, A Lincoln, and R J Ellis. "Opioid blockade improves human recognition memory following physiological arousal." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 70, no. 1 (September 2001): 77-84.
199. Kay, D C, R B Eisenstein, and D R Jasinski. "Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep." *Psychopharmacologia* 14, no. 5 (January 1969): 404-16.
200. Kay, D C. "Human sleep during chronic morphine intoxication." *Psychopharmacologia* 44, no. 2 (October 31, 1975): 117-24.
201. Kay, D C, W B Pickworth, and G L Neider. "Morphine-like insomnia from heroin in nondependent human addicts." *British journal of clinical pharmacology* 11, no. 2 (February 1981): 159-69.
202. Kay, D C, W B Pickworth, G L Neidert, D Falcone, P M Fishman, and E Othmer. "Opioid effects on computer-derived sleep and EEG parameters in nondependent human addicts." *Sleep* 2, no. 2 (January 1979): 175-91.
203. Kerdelhue, B, M Karteszi, C Pasqualini, A Reinberg, E Mezey, and M Palkovits. "Circadian variations in beta-endorphin concentrations in pituitary and in some brain nuclei of the adult male rat." *Brain research* 261, no. 2 (February 21, 1983): 243-8.
204. Khajehpour, L, A Rezayof, and M R Zarrindast. "Involvement of dorsal hippocampal nicotinic receptors in the effect of morphine on memory retrieval in passive avoidance task." *European journal of pharmacology* 584, no. 2–3 (April 28, 2008): 343-51.
205. Khavandgar, S, H Homayoun, A Torkaman-Boutorabi, and M R Zarrindast. "The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory

of passive avoidance." *Neurobiology of learning and memory* 78, no. 2 (September 2002): 390-405.
206. Khazan, K, J R Weeks, and L A Schroeder. "Electroencephalographic, electromyographic and behavioral correlates during a cycle of selfmaintained morphine addiction in the rat." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 155, no. 3 (March 1967): 521-31.
207. King, C, J M Masserano, E Codd, and W L Byrne. "Effects of beta-endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behavior of cats." *Sleep* 4, no. 3 (September 1981): 259-62.
208. Kiyashchenko, L I, B Y Mileykovskiy, N Maidment, H A Lam, M F Wu, J John, J Peever, and J M Siegel. "Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22, no. 13 (July 1, 2002): 5282-6.
209. Ko, E M, I V Estabrooke, M McCarthy, and T E Scammell. "Wake-related activity of tuberomammillary neurons in rats." *Brain research* 992, no. 2 (December 5, 2003): 220-6.
210. Koe, B K, and A Weissman. "p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 154, no. 3 (December 1966): 499-516.
211. Koella, W P. "Serotonin and sleep." *Experimental medicine and surgery* 27, no. 1–2 (January 1969): 157-68.
212. Kong, J, P N Shepel, C P Holden, M Mackiewicz, A I Pack, and J D Geiger. "Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep." *Journal of Neurosciences* 22 (2002): 5581–5587.
213. Kosterlitz, H W. "Endogenous opioid peptides and the control of pain." *Psychological medicine* 9, no. 1 (February 1979): 1-4.
214. Krout, K E, J Kawano, T C Mettenleiter, and A D Loewy. "CNS inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat." *Neuroscience* 110, no. 1 (January 2002): 73-92.
215. Krout, K E, R E Belzer, and A D Loewy. "Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat." *The Journal of comparative neurology* 448, no. 1 (June 17, 2002): 53-101.
216. Kudryavtseva, N N, N P Bondar, and D F Avgustinovich. "Effects of repeated experience of aggression on the aggressive motivation and development of anxiety in male mice." *Neuroscience and behavioral physiology* 34, no. 7 (September 2004): 721-30.
217. Kumar, M S, C L Chen, D C Sharp, J M Liu, P S Kalra, and S P Kalra. "Diurnal fluctuations in methionine-enkephalin levels in the hypothalamus and preoptic area of the male rat: effects of pinealectomy." *Neuroendocrinology* 35, no. 1 (January 1982): 28-31.
218. Kundermann, B, J Spernal, M T Huber, J C Krieg, and S Lautenbacher. "Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers." *Psychosomatic medicine* 66, no. 6 (2004): 932-7.
219. Kung, J C, T C Chen, B C Shyu, S Hsiao, and A C Huang. "Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder." *Journal of biomedical science* 17 (January 2010): 29.
220. Lagos, P, C Scorza, J M Monti, H Jantos, M Reyes-Parada, R Silveira, and A Ponzoni. "Effects of the D3 preferring dopamine agonist pramipexole on sleep and waking, locomotor activity and striatal dopamine release in rats." *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 8, no. 2 (May 1998): 113-20.
221. Lamprea, M R, F P Cardenas, R Silveira, T J Walsh, and S Morato. "Effects of septal cholinergic lesion on rat exploratory behavior in an open-field." *Brazilian journal of medical and biological research* 36, no. 2 (February 2003): 233-8.

222. Landrigan, C P, J M Rothschild, J W Cronin, R Kaushal, E Burdick, J T Katz,and C M Lilly. "Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units." *The New England journal of medicine* 351, no. 18 (October 28, 2004): 1838-48.
223. Lee, E H, Y P Tang, and C Y Chai. "Stress and corticotropin-releasing factor potentiate center region activity of mice in an open field." *Psychopharmacology* 93, no. 3 (January 1987): 320-3.
224. Lee, M G, O K Hassani, A Alonso, and B E Jones. "Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25, no. 17 (April 27, 2005b): 4365-9.
225. Lee, M G, O K Hassani, and B E Jones. "Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25, no. 28 (July 13, 2005a): 6716-20.
226. Lewis, S A, I Oswald, J I Evans, M O Akindele, and S L Tompsett. "Heroin and human sleep." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 28, no. 4 (April 1970): 374-81.
227. Li, Y, X B Gao, T Sakurai, and A N van den Pol. "Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system." *Neuron* 36, no. 6 (December 19, 2002): 1169-81.
228. Lin, J S, K Sakai, and M Jouvet. "Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat." *Neuropharmacology* 27, no. 2 (February 1988): 111-22.
229. Lin, L, J Faraco, R Li, H Kadotani, W Rogers, X Lin, X Qiu, P J de Jong, S Nishino, and E Mignot. "The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene." *Cell* 98, no. 3 (August 6, 1999): 365-76.
230. Lord, J A, A A Waterfield, J Hughes, and H W Kosterlitz. "Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors." *Nature* 267, no. 5611 (June 9, 1977): 495-9.
231. Lu, J, M A Greco, P Shiromani, and C B Saper. "Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20, no. 10 (May 15, 2000): 3830-42.
232. Lu, J, Y H Zhang, T C Chou, S E Gaus, J K Elmquist, P Shiromani, and C B Saper. "Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21, no. 13 (July 1, 2001): 4864-74.
233. Lu J, A A Bjorkum, M Xu, S E Gaus, P J Shiromani, and C B Saper. "Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep." *Journal of Neuroscience* no. 22(2002a): 4568–4576.
234. Lu, J, T C Chou, and C B Saper. "Identification of wake-active neurons in the ventral periaqueductal gray (PAG)." Society for Neuroscience Meeting, Orlando, FL; Abstract Book (November 2-7, 2002b):871.8.
235. Lydic, R, and H A Baghdoyan. "Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control." *Anesthesiology* 103, no. 6 (December 2005): 1268-95.
236. Maisuradze, L, N Lortkipanidze, M Eliozishvili, N Oniani, and T Oniani."A qualitative and quantitative assessment of the sleep-wakefulness cycle architechturein the post-paradoxical sleep deprivation period." *Sleep Research Online* 5, no. 2(2003):59-66.
237. Maisuradze, L, N Lortkipanidze, N Oniani, M Eliozishvili, T Oniani, M Mgaloblishvili. "On interaction between the REM sleep need and learning." *Sleep* no. 2 S(2004):S139-140.
238. Malin, E L, and J L McGaugh. "Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, no. 6 (February 7, 2006): 1959-63.

239. Marinelli, P W, R Quirion, and C Gianoulakis. “An in vivo profile of beta-endorphin release in the arcuate nucleus and nucleus accumbens following exposure to stress or alcohol.” *Neuroscience* 127, no. 3 (January 2004): 777-84.
240. Marrosu, F, C Portas, M S Mascia, M A Casu, M Fà, M Giagheddu, A Imperato, and G L Gessa. “Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats.” *Brain research* 671, no. 2 (February 13, 1995): 329-32.
241. Marsden, C A. “Dopamine: the rewarding years.” *British journal of pharmacology* 147 Suppl (January 2006): S136-44.
242. Martin, W R. “History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists.” *British journal of clinical pharmacology* 7 Suppl 3 (January 1979): 273S-279S.
243. Martin-Schild, S, A A Gerall, A J Kastin, and J E Zadina. “Differential distribution of endomorphin 1- and endomorphin 2-like immunoreactivities in the CNS of the rodent.” *The Journal of comparative neurology* 405, no. 4 (March 22, 1999): 450-71.
244. Martinez, J.L., H. Rigter, R.A. Jensen, R.B. Messing, B.J. Vasquez, and J.L. McGaugh. *Endorphin and enkephalin effects on avoidance conditioning.* In *Endogenous peptides and learning and memory processes* eds.: Martinez, J.L.Jr., R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter, and J.L. McGaugh, New York: Academic Press, (pp. 305-324),1981.
245. Martinez, J.L.Jr. and H. Rigter. *Effects of encephalin and ACTH4-10 on avoidance conditioning.* In *Neuronal Plasticity and Memory Formation.* eds.: Ajmone Marsan C. and H. Matthies, New York:Raven Press, (pp 137-146), 1982a.
246. Martinez, J L, and H Rigter. “Enkephalin actions on avoidance conditioning may be related to adrenal medullary function.” *Behavioural brain research* 6, no. 3 (November 1982): 289-99b.
247. McAllen, R M. “Preoptic thermoregulatory mechanisms in detail.” *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 287, no. 2 (August 2004): R272-3.
248. McCormick, D A. “Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing.” *Trends in neurosciences* 12, no. 6 (June 1989): 215-21.
249. McEwen, B S, and E Stellar. “Stress and the individual. Mechanisms leading to disease.” *Archives of internal medicine* 153, no. 18 (September 27, 1993): 2093-101.
250. McGaugh, J L. “Time-dependent processes in memory storage.” *Science (New York, N.Y.)* 153, no. 3742 (September 16, 1966): 1351-8.
251. McGaugh, J., and M. Herz. *Memory consolidation.* San Francisco: Albion Publishing, 1972.
252. McGaugh, J L. “Hormonal influences on memory.” *Annual review of psychology* 34 (January 1983): 297-323.
253. McGaugh, J.L., I.B. Introini-Collison, L. Cahill, M. Kim, and K.C. Liang. *Involvement of the amygdala in neuromodulatory influence on memory storage.* In *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction.* edited by Aggleton J.P., New York: Wiley-Liss, (pp. 431–451), 1992.
254. McGaugh, J L, L Cahill, and B Roozendaal. “Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, no. 24 (November 26, 1996): 13508-14.
255. McGinty, D J, and M B Sterman. “Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat.” *Science (New York, N.Y.)* 160, no. 3833 (June 14, 1968): 1253-5.
256. McGrath, P J, J W Stewart, M N Janal, E Petkova, F M Quitkin, and D F Klein. “A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression.” *The American journal of psychiatry* 157, no. 3 (March 2000): 344-50.

257. McLaughlin, J P, M Marton-Popovici, and C Chavkin. “Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 13 (July 2, 2003): 5674-83.
258. McNaughton, N, and J A Gray. “Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety.” *Journal of affective disorders* 61, no. 3 (December 2000): 161-76.
259. Meier-Ewert, H K, P M Ridker, N Rifai, M M Regan, N J Price, D F Dinges, and J M Mullington. “Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk.” *Journal of the American College of Cardiology* 43, no. 4 (February 18, 2004): 678-83.
260. Mesulam, M M, E J Mufson, B H Wainer, and A I Levey. “Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6).” *Neuroscience* 10, no. 4 (December 1983): 1185-201.
261. Methippara, M M, M N Alam, R Szymusiak, and D McGinty. “Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness.” *Neuroreport* 11, no. 16 (November 9, 2000): 3423-6.
262. Mgaloblishvili-Nemsadze M.M. *The role of the amygdaloid complex in the regulation of wakefulness-sleep cycle.* In *Neurophysiology of emotion and wakefulness-sleep cycle.* edited by Oniani T., Tbilisi:Metsniereba, 2nd vol. (pp 81-95), 1976.
263. Mgaloblishvili, M M, and Sh D Mandzhavidze. “Dynamics of the neuronal activity of the amygdaloid complex of the rat brain in the sleep-wakefulness cycle.” *Neiřofiziologiia = Neurophysiology* 17, no. 6 (January 1985): 747-56.
264. Mgaloblishvili-Nemsadze, M, and T Oniani. “Influences of bilateral lesion of the dorsomedial amygdala on the motivational-emotional behavioral aspects of the sleep-wakefulness cycle.” *Proceedings of Georgian Academy of Sciences* 25, no 4-6 (1999): 405-419.
265. Mgaloblishvili-Nemsadze, M, T Oniani, E Chijavadze, and M Babilodze. “The role of dorsomedial amygdala in regulation of behavioral and electroencephalographic parameters in sleep-wakefulness cycle.” *Proceedings of Georgian Academy of Sciences* 25, no. 4-6 (1999):433-445.
266. Miaskowski, C, and K A Lee. “Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study.” *Journal of pain and symptom management* 17, no. 5 (May 1999): 320-32.
267. Mignot, E, G J Lammers, B Ripley, M Okun, S Nevsimalova, S Overeem, J Vankova, J Black, J Harsh, C Bassetti, H Schrader , S Nishino. “The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias.” *Archives of neurology* 59, no. 10 (October 2002): 1553-62.
268. Mileykovskiy, B Y, L I Kiyashchenko, and J M Siegel. “Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons.” *Neuron* 46, no. 5 (June 2, 2005): 787-98.
269. Milligan, G, and E Kostenis. “Heterotrimeric G-proteins: a short history.” *British journal of pharmacology* 147 S (January 2006): S46-55.
270. Mitome, M, S Honma, T Yoshihara, and K Honma. “Prefeeding increase in paraventricular NE release is regulated by a feeding-associated rhythm in rats.” *The American journal of physiology* 266, no. 4 Pt 1 (April 1994): E606-11.
271. Mochizuki, T, A Yamatodani, K Okakura, A Horii, N Inagaki, and H Wada. “Circadian rhythm of histamine release from the hypothalamus of freely moving rats.” *Physiology & behavior* 51, no. 2 (February 1992): 391-4.
272. Moldofsky, H, and P Scarisbrick. “Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation.” *Psychosomatic medicine* 38, no. 1 (n.d.): 35-44.

273. Monti, J M, T Pellejero, and H Jantos. "Effects of H1- and H2-histamine receptor agonists and antagonists on sleep and wakefulness in the rat." *Journal of neural transmission* 66, no. 1 (January 1986): 1-11.
274. Monti, J M, H Jantos, and M Fernández. "Effects of the selective dopamine D-2 receptor agonist, quinpirole on sleep and wakefulness in the rat." *European journal of pharmacology* 169, no. 1 (October 4, 1989): 61-6.
275. Monti, J M, M Fernández, and H Jantos. "Sleep during acute dopamine D1 agonist SKF 38393 or D1 antagonist SCH 23390 administration in rats." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 3, no. 3 (June 1990):153-62.
276. Monti, JM, and H Jantos. "Dose-dependent effects of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT on sleep and wakefulness in the rat." *Journal of sleep research* 1, no. 3 (September 1992): 169-175.
277. Monti, J M, H Jantos, A Ponzoni, and D Monti. "Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 15, no. 1 (July 1996): 31-5.
278. Moore, P, and J E Dimsdale. "Opioids, sleep, and cancer-related fatigue." *Medical hypotheses* 58, no. 1 (January 2002): 77-82.
279. Moore, R Y, and V B Eichler. "Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat." *Brain research* 42, no. 1 (July 13, 1972): 201-6.
280. Morrison, J H, and S L Foote. "Noradrenergic and serotoninergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys." *The Journal of comparative neurology* 243, no. 1 (January 1, 1986): 117-38.
281. Moruzzi, G, and H W Magoun. "Brain stem reticular formation and activation of the EEG." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1, no. 4 (November 1949): 455-73.
282. Moser, E, M B Moser, and P Andersen. "Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13, no. 9 (September 1993): 3916-25.
283. Moskowitz, A S, and R R Goodman. "Light microscopic autoradiographic localization of mu and delta opioid binding sites in the mouse central nervous system." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 4, no. 5 (May 1984): 1331-42.
284. Müller, G.E., and A. Pilzecker. "Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis." *Z. Psychol. Ergänzungsband* no. 1(1900):1–300.
285. Nauta, W J H. "Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study." *Journal of neurophysiology* 9 (July 1946): 285-316.
286. Nambu, T, T Sakurai, K Mizukami, Y Hosoya, M Yanagisawa, and K Goto. "Distribution of orexin neurons in the adult rat brain." *Brain research* 827, no. 1–2 (May 8, 1999): 243-60.
287. Nelson, A M, A S Battersby, H A Baghdoyan, and R Lydic. "Opioid-induced decreases in rat brain adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase." *Anesthesiology* 111, no. 6 (December 2009): 1327-33.
288. Nestler, E J. "Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 363, no. 1507 (October 12, 2008): 3245-55.

289. Netto, C A, E A Cavalheiro, M A Carrasco, N Volkmer, R D Dias, and I Izquierdo. "Response of the rat brain beta-endorphin system to novelty: importance of the fornix connection." *Behavioral and neural biology* 43, no. 1 (January 1985): 37-46.
290. Netto, C A, R D Dias, and I Izquierdo. "Differential effect of posttraining naloxone, beta-endorphin, leu-enkephalin and electroconvulsive shock administration upon memory of an open-field habituation and of a water-finding task." *Psychoneuroendocrinology* 11, no. 4 (January 1986): 437-46.
291. Netz, J, H A Medert, and J O Arndt. "The opiate antagonist naloxone does not arouse man from natural delta sleep." *Psychopharmacology* 90, no. 2 (January 1986): 263-7.
292. Neylan, T C, D P van Kammen, M E Kelley, and J L Peters. "Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs relapsed patients." *Archives of general psychiatry* 49, no. 8 (August 1992): 643-9.
293. Nofzinger, E A, D J Buysse, A Germain, J C Price, J M Miewald, and D J Kupfer. "Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia." *The American journal of psychiatry* 161, no. 11 (November 2004): 2126-8.
294. Olson, G A, R D Olson, and A J Kastin. "Endogenous opiates: 1995." *Peptides* 17, no. 8 (January 1996): 1421-66.
295. Onen, S H, A Alloui, A Eschalier, and C Dubray. "Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat." *Neuroscience letters* 291, no. 1 (September 8, 2000): 25-8.
296. Onen, S H, A Alloui, A Gross, A Eschallier, and C Dubray. "The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects." *Journal of sleep research* 10, no. 1 (March 2001): 35-42.
297. Ongini, E, E Bonizzoni, N Ferri, S Milani, and M Trampus. "Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor antagonist antipsychotics on sleep-wake patterns in the rat." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 266, no. 2 (August 1993): 726-31.
298. Oniani, T.N. *The Integrative function of the limbic system.* Tbilisi: Metsniereba", 1980.
299. Oniani, T., D. Adams, P. Molnar, L. Gvetadze, Sh. Mandjavidze, G. Beradze, M. Mgaloblishvili-Nemsadze, R. Korchinski, and P. Varazashvili. *Organization of unit activity of limbic structures in the sleep-wakekfulness cycle.* In: *Studies of mechanisms of nervous activity.* edited by Kostyuk P. G. Kiev:Nauka Publishing House, (pp 215-228), 1984.
300. Oniani, T N. "Does paradoxical sleep deprivation disturb memory trace consolidation?" *Physiology & behavior* 33, no. 5 (November 1984): 687-92.
301. Oniani, T N, and N D Lortkipanidze. "Some aspects of conditioned reflex activity during sleep." *Acta neurobiologiae experimentalis* 44, no. 5 (January 1984): 187-203.
302. Oniani, T.N. *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle.* Tbilisi: Metsniereba, 1988.
303. Oniani, T, N Lortkipanidze, L Maisuradze, and L Oniani. "Effect of paradoxical sleep deprivation on active avoidance learning." *Procedings of Georgian Academy of Sciences* 23, no. 1-6(1997):27-36
304. Osman, N I, H A Baghdoyan, and R Lydic. "Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systemically or by microdialysis to basal forebrain." *Anesthesiology* 103, no. 4 (October 2005): 779-87.
305. O'Malley, S S, A J Jaffe, G Chang, R S Schottenfeld, R E Meyer, and B Rounsaville. "Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study." *Archives of general psychiatry* 49, no. 11 (November 1992): 881-7.
306. Pae, Y S, H Lai, and A Horita. "Hyperthermia in the rat from handling stress blocked by naltrexone injected into the preoptic-anterior hypothalamus." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 22, no. 2 (February 1985): 337-9.

307. Palkovits, M. “Stress-induced expression of co-localized neuropeptides in hypothalamic and amygdaloid neurons.” *European journal of pharmacology* 405, no. 1–3 (September 29, 2000): 161-6.
308. Panula, P, U Pirvola, S Auvinen, and M S Airaksinen. “Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain.” *Neuroscience* 28, no. 3 (January 1989): 585-610.
309. Parmentier, R, H Ohtsu, Z Djebbara-Hannas, J L Valatx, T Watanabe, and J S Lin. “Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22, no. 17 (September 1, 2002): 7695-711.
310. Paxinos, G, and C Watson.*The rat brainin stereotaxic coordinates.* New York: Academic Press, 1982.
311. Paus, S, H M Brecht, J Köster, G Seeger, T Klockgether, and U Wüllner. “Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson’s disease.” *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18, no. 6 (June 2003): 659-67.
312. Pavlov, I.P. *Conditioned Reflexes.* London:Oxford University Press, 1927.
313. Pert, C B, M J Kuhar, and S H Snyder. “Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 73, no. 10 (October 1976): 3729-33.
314. Peyron, C, J Faraco, W Rogers, B Ripley, S Overeem, Y Charnay, S Nevsimalova, et al. “A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains.” *Nature medicine* 6, no. 9 (September 2000): 991-7.
315. Peyron, C, D K Tighe, A N van den Pol, L de Lecea, H C Heller, J G Sutcliffe, and T S Kilduff. “Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18, no. 23 (December 1, 1998): 9996-10015.
316. Phillips, C J. “The real cost of pain management.” *Anaesthesia* 56, no. 11 (November 2001): 1031-3.
317. Pickworth, W B, G L Neidert, and D C Kay. “Morphinelike arousal by methadone during sleep.” *Clinical pharmacology and therapeutics* 30, no. 6 (December 1981): 796-804.
318. Pilowsky, I, I Crettenden, and M Townley. “Sleep disturbance in pain clinic patients.” *Pain* 23, no. 1 (September 1985): 27-33.
319. Piper, D C, N Upton, M I Smith, and A J Hunter. “The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats.” *The European journal of neuroscience* 12, no. 2 (February 2000): 726-30.
320. Pitman, R K, K M Sanders, R M Zusman, A R Healy, F Cheema, N B Lasko, L Cahill, and S P Orr. “Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol.” *Biological psychiatry* 51, no. 2 (January 15, 2002): 189-92.
321. Ponzoni, A, J M Monti, and H Jantos. “The effects of selective activation of the 5-HT3 receptor with m-chlorophenylbiguanide on sleep and wakefulness in the rat.” *European journal of pharmacology* 249, no. 3 (November 16, 1993): 259-64.
322. Porkka-Heiskanen, T, R E Strecker, and R W McCarley. “Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study.” *Neuroscience* 99, no. 3 (January 2000): 507-17.
323. Porkka-Heiskanen, T, R E Strecker, M Thakkar, A A Bjorkum, R W Greene, and R W McCarley. “Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness.” *Science (New York, N.Y.)* 276, no. 5316 (May 23, 1997): 1265-8.
324. Porkka-Heiskanen, Tarja, and Anna V Kalinchuk. “Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis.” *Sleep medicine reviews* 15, no. 2 (April 2011): 123-35.

325. Portas, C M, B Bjorvatn, S Fagerland, J Grønli, V Mundal, E Sørensen, and R Ursin. "On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal raphe nucleus and frontal cortex over the sleep/wake cycle in the freely moving rat." *Neuroscience* 83, no. 3 (April 1998): 807-14.
326. Prinz, P N, E R Peskind, P P Vitaliano, M A Raskind, C Eisdorfer, N Zemcuznikov, and C J Gerber. "Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects." *Journal of the American Geriatrics Society* 30, no. 2 (February 1982): 86-93.
327. Prinz, P N. "Age impairments in sleep, metabolic and immune functions." *Experimental gerontology* 39, no. 11–12 (2004): 1739-43.
328. Przewłocki, R, W Lasón, A M Konecka, C Gramsch, A Herz, and L D Reid. "The opioid peptide dynorphin, circadian rhythms, and starvation." *Science (New York, N.Y.)* 219, no. 4580 (January 7, 1983): 71-3.
329. Puizillout, J J, G Gaudin-Chazal, A Daszuta, N Seyfritz, and J P Ternaux. "Release of endogenous serotonin from 'encéphale isolé' cats. II - Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness." *Journal de physiologie* 75, no. 5 (January 1979): 531-7.
330. Python, A, Z de Saint Hilaire, and J M Gaillard. "Effects of a D2 receptor agonist RO 41-9067 alone and with clonidine on sleep parameters in the rat." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 53, no. 2 (February 1996): 291-6.
331. Radulovacki, M, R M Virus, M Djuricic-Nedelson, and R D Green. "Adenosine analogs and sleep in rats." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 228, no. 2 (February 1984): 268-74.
332. Ranson, S W "Somnolence caused by hypothalamic lesions in monkeys." *Archives Neurological Psychiatry* no. 41(1939):1–23.
333. Raymond, I, S Ancoli-Israel, and M Choinière. "Sleep disturbances, pain and analgesia in adults hospitalized for burn injuries." *Sleep medicine* 5, no. 6 (November 2004): 551-9.
334. Reinoso-Barbero, F, and I de Andrés. "Effects of opioid microinjections in the nucleus of the solitary tract on the sleep-wakefulness cycle states in cats." *Anesthesiology* 82, no. 1 (January 1995): 144-52.
335. Reissig, J E, and A M Rybarczyk. "Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain." *The Annals of pharmacotherapy* 39, no. 4 (April 2005): 727-31.
336. Reppert, S M, and D R Weaver. "Coordination of circadian timing in mammals." *Nature* 418, no. 6901 (August 29, 2002): 935-41.
337. Reyes, T M, J R Walker, C DeCino, J B Hogenesch, and P E Sawchenko. "Categorically distinct acute stressors elicit dissimilar transcriptional profiles in the paraventricular nucleus of the hypothalamus." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 13 (July 2, 2003): 5607-16.
338. Rigter, H, T J Hannan, R B Messing, J L Martinez, B J Vasquez, R A Jensen, J Veliquette, and J L McGaugh. "Enkephalins interfere with acquisition of an active avoidance response." *Life sciences* 26, no. 5 (February 4, 1980): 337-45.
339. Riou, F, R Cespuglio, and M Jouvet. "Hypnogenic properties of the vasoactive intestinal polypeptide in rats." *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie* 293, no. 12 (November 30, 1981): 679-82.
340. Robinson, R W, C W Zwillich, E O Bixler, R J Cadieux, A Kales, and D P White. "Effects of oral narcotics on sleep-disordered breathing in healthy adults." *Chest* 91, no. 2 (February 1987): 197-203.
341. Rodgers, R J, and R M Deacon. "Effect of naloxone on the behaviour of rats exposed to a novel environment." *Psychopharmacology* 65, no. 1 (September 1979): 103-5.
342. Rodgers, R J, and S E File. "Exploratory behaviour and aversive thresholds following intra-amygdaloid application of opiates in rats." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 11, no. 5 (November 1979): 505-11.

343. Roehrs, T A, E I Tietz, F J Zorick, and T Roth. "Daytime sleepiness and antihistamines." *Sleep* 7, no. 2 (January 1984): 137-41.
344. Roth, K A, and R J Katz. "Stress, behavioral arousal, and open field activity - a reexamination of emotionality in the rat." *Neuroscience and biobehavioral reviews* 3, no. 4 (January 1979): 247-63.
345. Roth, T, D B Rye, L D Borchert, C Bartlett, D L Bliwise, C Cantor, J M Gorell, J P Hubble, B Musch, C W Olanow, C Pollak, M B Stern, and R L Watts. "Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists." *Sleep medicine* 4, no. 4 (July 2003): 275-80.
346. Rukhadze, I, N Emukhvari, T Basishvili, N Darchia, I Gvilia, O Mchedlidze, and M Gogichadze. "What is an antagonistic profile of naloxone against tramadol effects?" *Georgian Academy of Sciences Biological Series* no. 29, 5-6(2003):719-725.
347. Sah, P, E S L Faber, M Lopez De Armentia, and J Power. "The amygdaloid complex: anatomy and physiology." *Physiological reviews* 83, no. 3 (July 2003): 803-34.
348. Saitoh, A, Y Yoshikawa, K Onodera, and J Kamei. "Role of delta-opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats." *Psychopharmacology* 182, no. 3 (November 2005): 327-34.
349. Sakurai, T, A Amemiya, M Ishii, I Matsuzaki, R M Chemelli, H Tanaka, S C Williams, J A Richardson, G P Kozlowski, S Wilson, J R Arch, R E Buckingham, A C Haynes, S A Carr, R S Annan, D E McNulty, W S Liu, J A Terrett, N A Elshourbagy, D J Bergsma, and M Yanagisawa. "Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior." *Cell* 92, no. 4 (February 20, 1998): 573-85.
350. Sakurai, T, R Nagata, A Yamanaka, H Kawamura, N Tsujino, Y Muraki, H Kageyama, S Kunita, S Takahashi, K Goto, Y Koyama, S Shioda, and M Yanagisawa. "Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice." *Neuron* 46, no. 2 (April 21, 2005): 297-308.
351. Samways, D S K, and G Henderson. "Opioid elevation of intracellular free calcium: possible mechanisms and physiological relevance." *Cellular signalling* 18, no. 2 (February 2006): 151-61.
352. Saper, C B, T C Chou, and T E Scammell. "The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness." *Trends in neurosciences* 24, no. 12 (December 2001): 726-31.
353. Saper, C B. "Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamo-cortical projections." *The Journal of comparative neurology* 237, no. 1 (July 1, 1985): 21-46.
354. Saper, C.B. *Central autonomic System.* In The Rat Nervous System. edited by Paxinos, G., 3rd edition, San Diego:Elsevier Academic Press, (pp 761–794) 2004.
355. Saper, C B, P M Fuller, N P Pedersen, J Lu, and T E Scammell. "Sleep state switching." *Neuron* 68, no. 6 (December 22, 2010): 1023-42.
356. Saper, C B, J Lu, T C Chou, and J Gooley. "The hypothalamic integrator for circadian rhythms." *Trends in neurosciences* 28, no. 3 (March 2005): 152-7.
357. De Sarro, G B, C Ascioti, F Froio, V Libri, and G Nisticò. "Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms." *British journal of pharmacology* 90, no. 4 (April 1987): 675-85.
358. Scammell, T E, D Y Gerashchenko, T Mochizuki, M T McCarthy, I V Estabrooke, C A Sears, C B Saper, Y Urade, and O Hayaishi. "An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons." *Neuroscience* 107, no. 4 (January 2001): 653-63.

359. Schachter, S C, and C B Saper. "Vagus nerve stimulation." *Epilepsia* 39, no. 7 (July 1998): 677-86.
360. Scherschlicht, R, P Polc, J Schneeberger, M Steiner, and W Haefely. "Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by typical and atypical antidepressants." *Advances in biochemical psychopharmacology* 31 (January 1982): 359-64.
361. Schiørring, E, and A Hecht. "Behavioral effects of low, acute doses of morphine in nontolerant groups of rats in an open-field test." *Psychopharmacology* 64, no. 1 (June 28, 1979): 67-71.
362. Schneider, A M, N S Koven, K A Lombardo, D A Levin, and P E Simson. "Beta-adrenergic receptor blockade by propranolol enhances retention in a multitrial passive-avoidance procedure." *Behavioral neuroscience* 114, no. 6 (December 2000): 1256-60.
363. Schneider, A M, P E Simson, R K Atapattu, and L G Kirby. "Stress-dependent impairment of passive-avoidance memory by propranolol or naloxone." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 98, no. 4 (June 2011): 539-43.
364. Schulteis, G, J L Martinez, and V J Hruby. "Stimulation and antagonism of opioid delta-receptors produce opposite effects on active avoidance conditioning in mice." *Behavioral neuroscience* 102, no. 5 (October 1988): 678-86.
365. Shah, N.S., and A.G. Donald. *Endorphins and Opiate Antagonists in Psychiatric Research.* New York: Plenum Medical, 1982.
366. Shaw, I R, G Lavigne, P Mayer, and M Choinière. "Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study." *Sleep* 28, no. 6 (June 2005): 677-82.
367. Shen, J, C A Barnes, G L Wenk, and B L McNaughton. "Differential effects of selective immunotoxic lesions of medial septal cholinergic cells on spatial working and reference memory." *Behavioral neuroscience* 110, no. 5 (October 1996): 1181-6.
368. Shepel, P N, D Ramonet, P Stevens, and J D Geiger. "Purine level regulation during energy depletion associated with graded excitatory stimulation in brain." *Neurological research* 27, no. 2 (March 2005): 139-48.
369. Sher, L. "The role of the endogenous opioid system in the pathogenesis of anxiety disorders." *Medical hypotheses* 50, no. 6 (June 1998): 473-4.
370. Sherin, J E, J K Elmquist, F Torrealba, and C B Saper. "Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18, no. 12 (June 15, 1998): 4705-21.
371. Sherin, J E, P J Shiromani, R W McCarley, and C B Saper. "Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep." *Science (New York, N.Y.)* 271, no. 5246 (January 12, 1996): 216-9.
372. Shi, C, and M Davis. "Pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: lesion studies." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19, no. 1 (January 1, 1999): 420-30.
373. Simon, E J. "Opiate receptors in the central nervous system." *Current developments in psychopharmacology* 4 (January 1977): 33-69.
374. Sitaram, N, and J C Gillin. "The effect of naloxone on normal human sleep." *Brain research* 244, no. 2 (July 29, 1982): 387-92.
375. Snyder, S H, and S R Childers. "Opiate receptors and opioid peptides." *Annual review of neuroscience* 2 (January 1979): 35-64.
376. Squire, L R, and H P Davis. "The pharmacology of memory: a neurobiological perspective." *Annual review of pharmacology and toxicology* 21 (January 1981): 323-56.
377. Squire, L R. "The organization and neural substrates of human memory." *International journal of neurology* 21-22 (1987): 218-22.

378. Staedt, J, F Wassmuth, G Stoppe, G Hajak, A Rodenbeck, W Poser, and E Rüther. "Effects of chronic treatment with methadone and naltrexone on sleep in addicts." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 246, no. 6 (January 1996): 305-9.
379. Steininger, T L, M N Alam, H Gong, R Szymusiak, and D McGinty. "Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat." *Brain research* 840, no. 1–2 (September 4, 1999): 138-47.
380. Stephan, F K. "The 'other' circadian system: food as a Zeitgeber." *Journal of biological rhythms* 17, no. 4 (August 2002): 284-92.
381. Steriade, M, D Paré, A Parent, and Y Smith. "Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey." *Neuroscience* 25, no. 1 (April 1988): 47-67.
382. Steriade, M, S Datta, D Paré, G Oakson, and R C Curró Dossi. "Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10, no. 8 (August 1990): 2541-59.
383. Stinus, L, G F Koob, N Ling, F E Bloom, and M Le Moal. "Locomotor activation induced by infusion of endorphins into the ventral tegmental area: evidence for opiate-dopamine interactions." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77, no. 4 (April 1980): 2323-7.
384. Strecker, R E, S Morairty, M M Thakkar, T Porkka-Heiskanen, R Basheer, L J Dauphin, D G Rainnie, C M Portas, R W Greene, and R W McCarley. "Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state." *Behavioural brain research* 115, no. 2 (November 2000): 183-204.
385. Stringer, M, M K Makin, J Miles, and J S Morley. "d-morphine, but not l-morphine, has low micromolar affinity for the non-competitive N-methyl-D-aspartate site in rat forebrain. Possible clinical implications for the management of neuropathic pain." *Neuroscience letters* 295, no. 1–2 (December 1, 2000): 21-4.
386. Taheri, S, M Mahmoodi, J Opacka-Juffry, M A Ghatei, and S R Bloom. "Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues." *FEBS letters* 457, no. 1 (August 20, 1999): 157-61.
387. Tang, F, J Tang, J Chou, and E Costa. "Age-related and diurnal changes in Met5-Enk-Arg6-Phe7 and Met5-enkephalin contents of pituitary and rat brain structures." *Life sciences* 35, no. 9 (August 27, 1984): 1005-14.
388. Tasaka, K, Y H Chung, K Sawada, and M Mio. "Excitatory effect of histamine on the arousal system and its inhibition by H1 blockers." *Brain research bulletin* 22, no. 2 (February 1989): 271-5.
389. Teichtahl, H, A Prodromidis, B Miller, G Cherry, and I Kronborg. "Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study." *Addiction (Abingdon, England)* 96, no. 3 (March 2001): 395-403.
390. Terenius, L. "Endogenous peptides and analgesia." *Annual review of pharmacology and toxicology* 18 (January 1978): 189-204.
391. Thakkar, M M, V Ramesh, R E Strecker, and R W McCarley. "Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats." *Archives italiennes de biologie* 139, no. 3 (April 2001): 313-28.
392. Thompson, R H, N S Canteras, and L W Swanson. "Organization of projections from the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: a PHA-L study in the rat." *The Journal of comparative neurology* 376, no. 1 (December 2, 1996): 143-73.

393. Torda, C. “Effects of recurrent postnatal pain-related stressful events on opiate receptor-endogenous ligand system.” *Psychoneuroendocrinology* 3, no. 1 (January 1978): 85-91.
394. Tormoehlen, L M, J B Mowry, J D Bodle, and D E Rusyniak. “Increased adolescent opioid use and complications reported to a poison control center following the 2000 JCAHO pain initiative.” *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 49, no. 6 (July 2011): 492-8.
395. Tortella, F C, J E Moreton, and N Khazan. “Electroencephalographic and behavioral effects of D-ala2-methionine-enkephalinamide and morphine in the rat.” *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 206, no. 3 (September 1978): 636-43.
396. Trampus, M, N Ferri, M Adami, and E Ongini. “The dopamine D1 receptor agonists, A68930 and SKF 38393, induce arousal and suppress REM sleep in the rat.” *European journal of pharmacology* 235, no. 1 (April 22, 1993): 83-7.
397. Trampus, M, N Ferri, A Monopoli, and E Ongini. “The dopamine D1 receptor is involved in the regulation of REM sleep in the rat.” *European journal of pharmacology* 194, no. 2–3 (March 5, 1991): 189-94.
398. Trulson, M E, and B L Jacobs. “Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal.” *Brain research* 163, no. 1 (March 9, 1979): 135-50.
399. Trulson, M E, and D W Preussler. “Dopamine-containing ventral tegmental area neurons in freely moving cats: activity during the sleep-waking cycle and effects of stress.” *Experimental neurology* 83, no. 2 (February 1984): 367-77.
400. Trulson, M E, D W Preussler, and G A Howell. “Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats.” *Neuroscience letters* 26, no. 2 (October 23, 1981): 183-8.
401. Trulson, M E. “Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltammetric release of dopamine in the caudate of behaving cats.” *Brain research bulletin* 15, no. 2 (August 1985): 221-3.
402. Törk, I. “Anatomy of the serotonergic system.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 600 (January 1990): 9-35.
403. Ukai, M, A Takada, Y Sasaki, and T Kameyama. “Stimulation of delta1- and delta2-opioid receptors produces amnesia in mice.” *European journal of pharmacology* 338, no. 1 (October 29, 1997): 1-6.
404. Ursin, R. “The effects of 5-hydroxytryptophan and L-tryptophan on wakefulness and sleep patterns in the cat.” *Brain research* 106, no. 1 (April 16, 1976): 105-15.
405. Ursin, H., F. Jellestad, and I.G. Cabrera. *The amygdala, exploration and fear.* In *The amygdaloid complex.* edited by Ben-Ari Y., Amsterdam: Elsevier North Holland, (pp. 317–329), 1981.
406. Vaanholt, L M, F W Turek, and P Meerlo. “Beta-endorphin modulates the acute response to a social conflict in male mice but does not play a role in stress-induced changes in sleep.” *Brain research* 978, no. 1–2 (July 18, 2003): 169-76.
407. Vaccarino, F J, and W A Corrigall. “Effects of opiate antagonist treatment into either the periaqueductal grey or nucleus accumbens on heroin-induced locomotor activation.” *Brain research bulletin* 19, no. 5 (November 1987): 545-9.
408. Valentino, R J, and E Van Bockstaele. “Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress.” *European journal of pharmacology* 583, no. 2–3 (April 7, 2008): 194-203.
409. Veening, J G, J A Bouwknecht, H J J Joosten, P J Dederen, T J J Zethof, L Groenink, J van der Gugten, and B Olivier. “Stress-induced hyperthermia in the mouse: c-fos expression, corticosterone and temperature changes.” *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry* 28, no. 4 (July 2004): 699-707.

410. Verebey, K, J Volavka, and D Clouet. “Endorphins in psychiatry: an overview and a hypothesis.” *Archives of general psychiatry* 35, no. 7 (July 1978): 877-88.
411. Verret, L, R Goutagny, P Fort, L Cagnon, D Salvert, L Léger, R Boissard, P Salin, C Peyron, and P H Luppi. “A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep.” *BMC Neuroscience* 4 (September 9, 2003): 19.
412. Vincent, S R, T Hökfelt, and J Y Wu. “GABA neuron systems in hypothalamus and the pituitary gland. Immunohistochemical demonstration using antibodies against glutamate decarboxylase.” *Neuroendocrinology* 34, no. 2 (February 1982): 117-25.
413. Vázquez-Palacios, G, S Retana-Márquez, H Bonilla-Jaime, and J Velázquez-Moctezuma. “Stress-induced REM sleep increase is antagonized by naltrexone in rats.” *Psychopharmacology* 171, no. 2 (January 2004): 186-90.
414. Von Economo, C. “Sleep as a problem of localization.” *Journal of Nervous and Mental Disease* no. 71(1930):249–259.
415. Walder, B, M R Tramèr, and R Blois. “The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers.” *European journal of anaesthesiology* 18, no. 1 (January 2001): 36-42.
416. Walker, J.M., H. Khachaturian, and S.J. Watson. *Norepinephrine.* eds.: Ziegler, M.G. and C.R. Lake, Baltimore:Williams and Wilkins, (pp. 74-91), 1984.
417. Watson, C J, R Lydic, and H A Baghdoyan. “Sleep and GABA levels in the oral part of rat pontine reticular formation are decreased by local and systemic administration of morphine.” *Neuroscience* 144, no. 1 (January 5, 2007): 375-86.
418. Watson, S J, H Akil, C W Richard, and J D Barchas. “Evidence for two separate opiate peptide neuronal systems.” *Nature* 275, no. 5677 (September 21, 1978): 226-8.
419. Williams, J A, J Comisarow, J Day, H C Fibiger, and P B Reiner. “State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14, no. 9 (September 1994): 5236-42.
420. Williams, J T, M J Christie, and O Manzoni. “Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence.” *Physiological reviews* 81, no. 1 (January 2001): 299-343.
421. Wisor, J P, S Nishino, I Sora, G H Uhl, E Mignot, and D M Edgar. “Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21, no. 5 (March 1, 2001): 1787-94.
422. Wittig, R M, F J Zorick, D Blumer, M Heilbronn, and T Roth. “Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain.” *The Journal of nervous and mental disease* 170, no. 7 (July 1982): 429-31.
423. Wojcik, W J, C Fornal, and M Radulovacki. “Effect of tryptophan on sleep in the rat.” *Neuropharmacology* 19, no. 2 (February 1980): 163-7.
424. Woolf, N J. “Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord.” *Progress in neurobiology* 37, no. 6 (January 1991): 475-524.
425. Yamada, K, and T Nabeshima. “Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain.” *Behavioural brain research* 67, no. 2 (March 1995): 133-45.
426. Yamamoto, Masato, Teruhisa Komori, Takuya Matsumoto, Kai Zhang, Satoru Miyahara, Koji Shizuya, and Yuji Okazaki. “Effects of single and repeated prolonged stress on mu-opioid receptor mRNA expression in rat gross hypothalamic and midbrain homogenates.” *Brain research* 980, no. 2 (August 8, 2003): 191-6.
427. Yamanaka, A, Y Muraki, N Tsujino, K Goto, and T Sakurai. “Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic systems.” *Biochemical and biophysical research communications* 303, no. 1 (March 28, 2003a): 120-9.
428. Yamanaka, A, C T Beuckmann, J T Willie, J Hara, N Tsujino, M Mieda, M Tominaga, K Yagami, F Sugiyama, K Goto, M Yanagisawa, and T Sakurai. “Hypothalamic orexin neurons

regulate arousal according to energy balance in mice." *Neuron* 38, no. 5 (June 5, 2003b): 701-13.

429. Yasui, T, S Fujisawa, M Tsukamoto, N Matsuki, and Y Ikegaya. "Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1." *The Journal of physiology* 566, no. Pt 1 (July 1, 2005): 143-60.

430. Yoo, J H, S Y Lee, H H Loh, I K Ho, and C G Jang. "Altered emotional behaviors and the expression of 5-HT1A and M1 muscarinic receptors in micro-opioid receptor knockout mice." *Synapse (New York, N.Y.)* 54, no. 2 (November 2004): 72-82.

431. Zadina, J E, L Hackler, L J Ge, and A J Kastin. "A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor." *Nature* 386, no. 6624 (April 3, 1997): 499-502.

432. Zeitzer, J M, C L Buckmaster, K J Parker, C M Hauck, D M Lyons, and E Mignot. "Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness." *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 8 (April 15, 2003): 3555-60.

433. Zhu, F, C X Yan, Y Zhao, Y Zhao, P P Li, and S B Li. "Effects of pre-training morphine on spatial memory acquisition and retrieval in mice." *Physiology and behavior* 104, no. 5 (October 24, 2011): 754-60.