

მიოინოზიტოლის ინტრაჰიპოკამპალური ინექციის გავლენა კაინის მჟავით
გამოწვეული ეპილეფსიური აქტივობის ელექტროფიზიოლოგიურ
კორელატზე

ლადო შავაძე

*სამაგისტრო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო
უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და
მედიცინის ფაკულტეტზე მოლეკულური ბიომეცნიერებების
მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების
შესაბამისად*

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებები: მოლეკულური
ბიომეცნიერებები

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. ეკა ლეფსვერიძე

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2019

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

ლადო შავაძე

სარჩევი:

აბრევიატურის ჩამონათვალი:	iii
სურათების ჩამონათვალი.....	iv
აბსტრაქტი	v
შესავალი.....	1
ლიტერატურის მიმოხილვა.....	2
1. ეპილეფსიის განმარტება და კლასიფიკაცია.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
2. ეპილეფსიის გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მექანიზმები	4
2.1. ეპილეფსიის გენეტიკა.....	4
2.2. ეპილეფსიის ეპიგენეტიკა.....	5
2.2.1. დნმ-ის მეთილირება	6
2.2.2. ჰისტონების მოდიფიცირება.....	6
2.2.3. არამაკოდირებელი რნმ-ები.....	7
3. ანტიეპილეფსიური წამლების მოქმედების სამიზნეები	7
4. ეპილეფსიის კაინის მჟავის მოდელები.....	8
4.1. კაინის მჟავა.....	9
4.2. კაინის მჟავის რეცეპტორი.....	9
4.3. კაინის მჟავის ინტრაცერებრალური ინექცია	10
5. მიოინოზიტოლი, როგორც პოტენციური ანტიეპილეფსიური ნაერთი	11
5.1. ინოზიტოლები და მიოინოზიტოლი.....	11
5.2. მიოინოზიტოლი და ეპილეფსია.....	12
მეთოდები	16
საექსპერიმენტო ცხოველები	16
ვირთაგვების ოპერაცია.....	16
ეგ-ს რეგისტრაცია.....	19

ექსპერიმენტებში გამოყენებული რეაქტივების დოზები.....	21
მიღებული შედეგების დამუშავება და ანალიზი.....	21
შედეგები.....	22
შედეგების განხილვა.....	27
დასკვნა.....	28
გამოყენებული ლიტერატურის სია.....	29

აბრევიატურის ჩამონათვალი:

BDNF – ტვინის მიერ წარმოებული ნეიროტროფული ფაქტორი

CamKII - კალციუმ/კალმოდულინ დამოკიდებული კინაზა II

HMIT - H⁺/მიოინოზიტოლის კოტრანსპორტერი

HPLC – მაღალი გარჩევადობის თხევადი ქრომატოგრაფია

HSP - სიცხით შოკირებადი ცილა

ILAE-ს - საერთაშორისო ლიგა ეპილეფსიის წინააღმდეგ

NMDA – N-მეთილ D-ასპარტატი

SMIT – ნატრიუმ/მიოინოზიტოლის კოტრანსპორტერი

VDAC – პოტანციალ დამოკიდებული ანიონური არხი

აეწ - ანტიეპილეფსიური წამალი

გაემი - გამა-ამინო-ერბოს მჟავა

გსს - განმუხტვის საშუალო სიხშირე

ეეგ - ელექტროენცეფალოგრამა

ეს - ეპილეფსიური სტატუსი

კმ - კაინის მჟავა

მი - მიოინოზიტოლი

მრნმ - მესენჯერული რნმ

პტზ - პენტილენტეტრაზოლი

რნმ - რიბო-ნუკლეინის მჟავა

სქი - სქილოინოზიტოლი

ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა

ჰატ - ჰისტონ აცეტილ ტრანსფერაზა

ჰდა - ჰისტონ დეაცეტილაზა

სურათების ჩამონათვალი:

სურათი 1. სტერეოტაქსულ აპარატში დაფიქსირებული ვირთაგვას ოპერაციის პროცესი.....	18
სურათი 2. პირველი ჯგუფის ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევის დიზაინი.....	19
სურათი 3. მეორე ჯგუფის ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევის დიზაინი.....	20
სურათი 4. ეეგ-ს ტალღების სინქრონიზაცია.....	22
სურათი 5. სინქრონიზაციის ცალკეული ეპიზოდის რაოდენობა დინამიკაში, კაინის მჟავით დამუშავების შემდეგ.....	23
სურათი 6. სინქრონიზაციის ცალკეული ეპიზოდის ხანგრძლივობა დინამიკაში, კაინის მჟავით დამუშავების შემდეგ.....	24
სურათი 7. სინქრონიზაციის ცალკეული ეპიზოდის რაოდენობა დინამიკაში, კაინის მჟავითა და მიოინოზიტოლით დამუშავების შემდეგ.....	25
სურათი 8. სინქრონიზაციის ცალკეული ეპიზოდის ხანგრძლივობა დინამიკაში, კაინის მჟავითა და მიოინოზიტოლით დამუშავების შემდეგ.....	26

აბსტრაქტი

ეპილეფსია თანამედროვე ნეირომეცნიერების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი გამოწვევაა და მსოფლიო მოსახლეობის დაახლოებით 1 %-ში გვხვდება. ის ჰეტეროგენური სინდრომია და სპონტანური და განმეორებითი კრუნჩხვებით ხასიათდება. ეპილეფსიის სამკურნალოდ ფართოდ გამოიყენება განსხვავებული ფარმაკოლოგიური პრეპარატები, თუმცა პაციენტების დაახლოებით 20-30% აღნიშნული პრეპარატების მკურნალობას არ ექვემდებარება. შესაბამისად ეპილეფსიის სამკურნალო ეფექტური წამლის შექმნის საჭიროება დღესაც არ კარგავს აქტუალობას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი ფარმაკოლოგიური საშუალების შექმნა, რომელიც ეპილეფსიის სიმპტომებს უბრალოდ კი არ დათრგუნავს, არამედ შეცვლის ეპილეფტოგენუზის მიმდინარეობას და ამგვარად იმოქმედებს დაავადების ჩამოყალიბების პროცესზე და არა მხოლოდ შედეგზე.

ეპილეფსიის კვლევისთვის და პოტენციური ანტიეპილეფსიური პრეპარატების ზემოქმედების შესასწავლად ფართოდ იყენებენ ფარმაკოლოგიურ მოდელებს, რომელთა შორისაც არის კაინის მჟავის მოდელი. ნაჩვენებია, რომ კაინის მჟავა ტემპორალური წილის ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების ჩამოყალიბებით ხასიათდება.

ჩვენ კვლევაშიც სწორედ კაინის მჟავის მოდელი გამოვიყენეთ და შევისწავლეთ მიოინოზიტოლის (მი) გავლენა კაინის მჟავის ინტრაჰიპოკამპალური ინექციით გამოწვეული კრუნჩხვითი აქტივობის ელექტროფიზიოლოგიურ მახასიათებელზე.

მიოინოზიტოლის ანტიეპილეფსიური და ანტიეპილეფტოგენური თვისებები ბიოქიმიურ და მოლეკულურ ბიოლოგიურ კვლევებში უხვად არის შესწავლილი, თუმცა ნაკლებად არის მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა გავლენას ახდენს აღნიშნული პრეპარატი ეპილეფსიის ელექტროფიზიოლოგიურ მახასიათებელზე - ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ) ტალღების სინქრონიზაციაზე. შესაბამისად წარმოდგენილი კვლევა იძლევა მი-ის გავლენის უფრო კომპლექსურ სურათს, რაც

დამატებით მონაცემებს გვაძლევს აღნიშნული ნაერთის მოქმედების შესახებ და ამან შესაძლოა სამომავლოდ ხელი შეუწყოს მი-ის კვლევის გადატანას კლინიკურ ეტაპზე.

ჩვენი კვლევით ვნახეთ, რომ კაინის მჟავას ინტრაჰიპოკამპალური ინექცია იწვევდა ეგ-ს ტალღების სინქრონიზაციას (ანუ ჩნდებოდა გულყრის ელექტროფიზიოლოგიური კორელატი) და აღნიშნული სინქრონიზაციის ეპიზოდების ხანგრძლივობა გარკვეული დროის შემდეგ ამჟღავნებდა ზრდის ტენდენციას, მი-ის შეყვანა კი ამ ზრდის ტენდენციას აქრობდა. აღნიშნული მონაცემი უნდა მიუთითებდეს, რომ მი-ის ერთხელობრივ ინტრაჰიპოკამპალურ შეყვანას გააჩნია გარკვეული სუპრესორული მოქმედება კმ-ით გამოწვეულ გულყრებზე.

საძიებო სიტყვები: ეპილეფსია, კაინის მჟავა, მიოინოზიტოლი, ჰიპოკამპი.