

პროპიონის მჟავას სისტემური ზემოქმედების ეფექტი ახალგაზრდა
მამრი ვირთაგვების ქცევაზე და თავის ტვინის
სტრუქტურა/ულტრასტრუქტურაზე. ცხოველების პროპიონის მჟავას
აუტიზმის მოდელის შემდგომი განვითარება

გიორგი ლოზჟანიძე

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე, სიცოცხლის
შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების
მოთხოვნების შესაბამისად*

სადოქტორო პროგრამა: „უჯრედული ნეირომეცნიერება“

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მზია ჟვანია, პროფესორი, ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი

თანახელმძღვანელი: თამარ ლორთქიფანიძე, ასოცირებული პროფესორი,
აკადემიური დოქტორი ბიოლოგიაში

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი
თბილისი, 2020

განაცხადი

მე, წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ჩემი ნაშრომი ორიგინალურია და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ ადრე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ ისეთ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში სათანადო წესების შესაბამისად ციტირებული არ არის.

გიორგი ლობჯანიძე

03.05.2020

აბსტრაქტი

ცნობილია, რომ აუტისტური დარღვევების განვითარებას სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებსა და სინაფსურ ფუნქციებში ჩართული, კარგად კონსერვირებული გენური მუტაციები და გარემოს ფაქტორები განაპირობებენ. ერთ-ერთი წამყვანი რისკ-ფაქტორი ნაწლავის მიკრობული პოპულაციის მოლეკულური მეტაბოლიტი, პროპიონის მჟავაა. პროპიონის მჟავას სიჭარბით გამოწვეულ აუტიზმისმაგვარ ქცევით, იმუნურ და მეტაბოლურ დარღვევებს მდრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელზე იკვლევენ, რაც სხვადასხვა ასაკის მდრღნელებში პროპიონის მჟავას სხვადასხვა დოზების ქრონიკულ ინტრაცერებროვენტრიკულურ, ინტრაპერიტონეულ ან კანქვეშ ადმინისტრირებას გულისხმობს. წარდგენილი კვლევა შეიძლება განხილული იყოს, როგორც აღნიშნული მოდელის შემდგომი განვითარება: ქრონიკული ზემოქმედებისგან განსხვავებით, ახალგაზრდა მამრ ვირთაგვებში ვახდენდით პროპიონის მჟავას გაცილებით მცირე დოზის (175 მგ/კგ) ერთჯერად ინეცირებას. კვლევები ტარდებოდა ზემოქმედებიდან 1, 2, 24, 48 და 120 საათის შემდეგ. მიზანი იყო გამოგვევლინა, თუ რა ეფექტს ახდენს ასეთი ზემოქმედება ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებზე, ემოციურ სფეროზე, ლოკომოტორულ აქტივობაზე და აღნიშნულ ფუნქციებში ჩართული თავის ტვინის წარმონაქმნების - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის და მედიალური პრეფრონტალური ქერქის მიკრო- და ულტრასტრუქტურაზე. გარდა ამისა, აღნიშნული უბნების ელექტრონულ მიკროფოტოგრაფებზე ჩატარდა აქსო-დენდრიტული სინაფსების რიგი სტრუქტურული პარამეტრების (პრეტერმინალების ფართობი, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა, სხვადასხვა ვეზიკულურ ავზებში გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობა, პრეტერმინალური მიტოქონდრიების რაოდენობა) რაოდენობრივი ანალიზი. აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული ზემოქმედება ცვლის ცხოველების სოციალურ ქცევას, იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის ურთიერთსაწინააღმდეგო ალტერაციებს და განაპირობებს ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის მორფოლოგიურ მოდიფიკაციებს. ასეთი მოდიფიკაციების უმრავლესობა რევერსიულია, თუმცა უჯრედების მცირე ნაწილში ვითარდება არარევერსიული

მოდულიზაცია, როგორცაა აპოპტოზი, ქრომატოლიზი და უჯრედული ორგანელების მნიშვნელოვანი პათოლოგიები. გარდა ამისა, ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის სინაფსების ნაწილში აღინიშნა რიგი სტრუქტურული პარამეტრების რაოდენობრივი ცვლილებები, რომლებიც ნეიროტრანსმისიაში მიმდინარე ცვლილებებზე მიუთითებენ. ამგვარად, ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზის შედეგების თანახმად, პროპიონის მჟავას შედარებით მცირე დოზამაც კი, ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის ნეირონული ქსელების ალტერაციები შეიძლება გამოიწვიონ. კვლევის შედეგები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ორგანიზმში პროპიონის მჟავას ფიზიოლოგიური დონე ზოგიერთი საკვების, სასოფლო-სამეურნეო და ფარმაცოლოგიური საშუალებების მიღების გზით შეიძლება გაიზარდოს, ხოლო პროპიონის მჟავას ნაწილობრივი მეტაბოლიზატორები ინდივიდების გაცილებით დიდ ჯგუფს შეადგენენ, ვიდრე ამას ადრე ვარაუდობდნენ.

საძიებო სიტყვები: მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი; სოციალური ქცევა, ლოკომოტორული აქტივობა და კოგნიტური ფუნქციები; აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის წარმონაქმნების მიკროსტრუქტურა და ულტრასტრუქტურა; ვირთაგვა

Abstract

It is well known that autism is a complex disorder resulting from combination of genetic and environmental factors. One of the most significant risk factors of autism is propionic acid – a short-chain fatty acid, which is endogenous to human body as an intermediary of fatty acid metabolism and the end product of fermentation of some enteric gut bacteria. The rodent propionic model of autism is widely used for evaluation of the association between propionic acid and autism. Studies using this model show that intracerebroventricular, intraperitoneal or intracutaneous *chronic* administration of propionic acid in rodents produces various behavioral, immune, metabolic and other changes in rats that are consistent with those detected in human autism. Present research could be considered as a further development of rodent propionic acid model of autism. In opposite to other authors, *single* injection of relatively low dose of propionic acid (175 mg/kg) was used. The goal was to assess how such treatment affects cognitive functions, emotional state and locomotor activity in adolescent male rats. In addition, the structure/ultrastructure, as well as a number of quantitative peculiarities of axo-dendritic synapses (the area of presynaptic profiles, total number of synaptic vesicles, the number of vesicles in different vesicle pools, the number of presynaptic mitochondria) in hippocampal CA1 and CA3 area, central nucleus of amygdala and medial prefrontal cortex - brain regions involved in abovementioned functions were studied. The evaluation was performed 1, 2, 24, 48 and 120 hours after injection. The results revealed that such regime of treatment provokes the alterations in social behavior, locomotor activity and the morphology of the hippocampus and amygdala. The majority of ultrastructural changes are reversible, however, in some cells irreversible alterations, such as apoptosis, chromatolysis or pathological modifications of cytoplasmic organelles were described. In addition, in the part of axo-dendritic synapses of hippocampus and amygdala, quantitative changes of some structural parameters were revealed. These changes indicate to possible changes in neurotransmission. Therefore, electron microscopic data indicate, that even low dose of propionic acid is able to induce the alterations in neuronal networks of the hippocampus and amygdala. The data are especially important, taking into consideration that the physiological level of propionic acid could be increased from environment – by some food and agricultural

and pharmacological products. Moreover, partial metabolizers of propionic acid consist more numerous group than it was earlier thought.

Key Words: Rodent propionic acid model of Autism; Social behavior; locomotor activity and cognitive functions; The microstructure and ultrastructure of brain regions involved in Autism pathogenesis; Rat

მადლობა

ჩემი სადისერტაციო კვლევა შესრულდა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ქიმიური ბიოლოგიის ინსტიტუტში და ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის თავის ტვინის ულტრა- და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიაში. ინსტიტუტის და ცენტრის თანამშრომლების მხრიდან ყოველთვის მქონდა დიდი თანადგომა და პროფესიული მხარდაჭერა. ამიტომ განსაკუთრებულ მადლობას ვუხდით მათ.

განსაკუთრებული მადლობა ჩემი სადისერტაციო ნაშრომის და სადოქტორო პროგრამა „უჯრედული ნეირომეცნიერება“ ხელმძღვანელს, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორს, ქალბატონ მზია ჟვანიას. ქალბატონი მზია ჟვანია უშუალოდ ხელმძღვანელობდა და მეთვალყურეობდა კვლევის შესრულების ყოველ ეტაპს.

მადლობა ჩემი სადისერტაციო კვლევის თანახელმძღვანელს, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებულ პროფესორს, ქალბატონ თამარ ლორთქიფანიძეს მის მიერ გაწეული შრომისთვის. ჩემი ნაშრომის სათანადო დონეზე შესრულებაში ქალბატონმა თამარმა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა.

მადლობა შოთა რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს: ფონდისგან მიღებულმა დაფინანსებამ - დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამების საგრანტო პროექტის სახით, (PhD_F_17_147), მნიშვნელოვანი დახმარება გამიწია კვლევის სათანადო დონეზე შესრულებაში.

მადლობა კანადელ მეცნიერს, კანადის აუტიზმის შემსწავლელი Kilee Patchell-Evans Autism Research Group-ის დირექტორს და სამეცნიერო ხელმძღვანელს, ჩვენი სტატიების უცხოელ თანაავტორს, დოქტორ დერიკ მაკ-ფაბეს. პროფესორი მაკ-ფაბე პროპიონის მქავეს აუტიზმის მოდელის შემქმნელია. დოქტორ მაკ-ფაბესთან მუდმივი კონსულტაციები ყოველმხრივ მეხმარებოდა კვლევის ჩატარებაში.

მადლობა აზერბაიჯანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ელექტრონული მიკროსკოპიის ლაბორატორიის სპეციალისტებს, განსაკუთრებით კი, დოქტორ ფუად რზაევს, რომლის თანადგომის გარეშე ჩემი კვლევის ელექტრონულ-მიკროსკოპული ნაწილი ვერ შესრულდებოდა.

და ბოლოს, მადლობა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ყველა ლექტორს, რომლებიც დოქტორანტურის პერიოდში მასწავლიდნენ. მათგან მიღებული ცოდნა ფასდაუდებელია.

სარჩევი

სარჩევი.....	viii
გრაფიკების, სურათების და ცხრილების ჩამონათვალი.....	xi
გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი.....	xi
ცხრილების ჩამონათვალი.....	xiii
შესავალი.....	1
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	5
1.1. აუტიზმი. ზოგადი დახასიათება.....	5
1.2. აუტიზმი და სქესი.....	7
1.3. აუტიზმის რისკ-ფაქტორები.....	13
1.3.1. მიკრობიომი და აუტიზმი.....	13
1.3.1.1. მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები.....	13
1.3.1.2. მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების კავშირი აუტიზმთან.....	17
1.3.2. მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი.....	18
1.3.3. თავის ტვინის აღნაგობა და აუტიზმი.....	23
თავი 2. მასალა და მეთოდები.....	36
2.1. ცხოველები.....	36
2.2. ექსპერიმენტების დიზაინი.....	36
2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები.....	38
2.3.1. სოციალური ქცევა.....	38
2.3.2. დასწავლა და ხანმოკლე მეხსიერება.....	39
2.3.3. ემოციური სფერო.....	41
2.3.4. სივრცითი მეხსიერება და ხანმოკლე მეხსიერება.....	42
2.3.5. ლოკომოტორული აქტივობა.....	45
2.3.6. ქცევის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი.....	46
2.4. თავის ტვინის აღნაგობის ანალიზი.....	46
2.4.1. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ძირითადი ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი.....	46
2.4.2. ძირითადი და გლიური უჯრედების სტატისტიკური ანალიზი.....	47

2.4.3. ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველების, პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურული ანალიზი.....	48
2.4.4. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების ულტრასტრუქტურული რაოდენობრივი ანალიზი.....	49
2.4.5. ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი.....	50
თავი 3. კვლევის შედეგები.....	52
3.1. სოციალური ქცევა სამგანზომილებიან აპარატში.....	52
3.1.1. სოციალური ქცევის შეფასება ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავასა ინექციიდან 2 საათის შემდეგ.....	52
3.1.2. სოციალური ქცევის შეფასება ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავასა ინექციიდან 120 საათის შემდეგ.....	53
3.2. ემოციური ქცევის შეფასება.....	55
3.2.1. ემოციური ქცევა საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში.....	55
3.3. დასწავლის და ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება მრავალხიდიან ლაბირინთში.....	59
3.4. ლოკომოტორული აქტივობის შეფასება ღია ველში	60
3.5. სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის შეფასება მორისის წყლის ავზში.....	61
3.6. ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობების შეფასება ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში.....	65
3.7. ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, მედიალური პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა. ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის შედეგები.....	67
3.7.1. ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა.....	67
3.7.1.1. CA1 ველი.....	67
3.7.1.2. CA3 ველი.....	70
3.7.2. მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ულტრასტრუქტურა.....	70
3.7.3. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა.....	71

3.7.4. ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი.....	73
3.7.5. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების ულტრასტრუქტურული რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები.....	75
3.8. ბუტირის მჟავას ეფექტის შეფასება სივრცით მეხსიერებაზე და ლოკომოტორულ აქტივობაზე. მორისის წყლის ავზის ტესტი.....	78
თავი 4. მონაცემების განსჯა.....	84
დასკვნა.....	98
გამოყენებული ლიტერატურა.....	99

გრაფიკების, სურათების და ცხრილების ჩამონათვალი

გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1. ქცევითი და მორფოლოგიური კვლევების ჩატარების გრაფიკი.....	38
სურათი 2. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება.....	40
სურათი 3. შფოთვის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური სურათი.....	42
სურათი 4. კვლევაში გამოყენებული მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება....	44
სურათი 5. ლოკომოტორული აქტივობის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება.....	45
სურათი 6. სოციალური ქცევის შეფასება პროპიონის მჟავას ინექციიდან 2 საათის შემდეგ.....	53
სურათი 7. სოციალური ქცევის შეფასება პროპიონის მჟავას ინექციიდან 120 საათის შემდეგ.....	54
სურათი 8. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების მრავალხიდიან ლაბირინთში დასწავლის შედეგები.....	60
სურათი 9. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების ღია ველში ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები.....	61
სურათი 10. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები.....	64
სურათი 11. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში ძირითადი ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები.....	66
სურათი 12. ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების და კაპილარების/პერიკაპილარული სივრცის უტრასტრუქტურა. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია.....	69

სურათი 13. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების, კაპილარების/პერიკაპილარული სივრცის და ნეიროპილის ულტრასტრუქტურა. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია.....	72
სურათი 14. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სტრუქტურული პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია.....	74
სურათი 15. პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ეფექტი ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე.....	76
სურათი 16. პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ეფექტი ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის მიტოქონდრიების რაოდენობაზე.....	77
სურათი 17. ნუშისებრ სხეულში მიტოქონდრიის დიდი და პატარა დიამეტრების შეფარდებების შედარება.....	78
სურათი 18. ფოსფატური ბუფერით და ბუტირის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების მორისის წყლის ავზში სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები.....	81

ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების

ჯვარედინ ლაბირინთში ქცევის მონაცემები:

ზემოქმედებიდან 2 საათის შემდეგ.....56

ცხრილი 2. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების

ჯვარედინ ლაბირინთში ქცევის მონაცემები:

ზემოქმედებიდან 24 საათის შემდეგ.....57

ცხრილი 3. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების

ჯვარედინ ლაბირინთში ქცევის მონაცემები:

ზემოქმედებიდან 48 საათის შემდეგ.....58

შესავალი

აუტიზმის სპექტრის დარღვევები ნეიროგანვითარების დეფექტებთან ასოცირებული, სპეციფიური სინდრომების ჯგუფია. საკუთრივ აუტიზმი ამ ჯგუფის განსაკუთრებით გავრცელებული მდგომარეობაა. აუტიზმი შესაძლებელია ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს, თუმცა უმეტეს შემთხვევებში აუტიზმის სიმპტომები პოსტნატალური განვითარების ადრეულ სტადიებზე ჩნდებიან. აშშ-ის ფსიქიატრიული ასოციაციის მიერ წარდგენილი მენტალური დაავადებების დიაგნოსტიკური და სტატისტიკური სახელმძღვანელოს თანახმად (DSM-5), აუტიზმის მქონე ინდივიდები ხასიათდებიან სირთულეებით სხვა ინდივიდებთან კომუნიკაციებში, ემოციური დარღვევებით, გასტროინტესტინალური პრობლემებით და რიგი სხვა სიმპტომებით, რომლებიც ხელს უშლიან საზოგადოებაში მათ ნორმალურ ინტეგრაციას (Mintz 2017).

აუტიზმის სპექტრის დარღვევების განვითარება კარგად კონსერვირებული გენების მუტაციებს უკავშირდება. უკანასკნელი წლების ერთ-ერთ კვლევაში იდენტიფიცირებულია აუტიზმის პრედისპოზიციის 800-ზე მეტი გენი (Yin and Schaaf 2017), თუმცა მათი რაოდენობა გაცილებით მეტია. აუტიზმთან ასოცირებული გენები ჩართული არიან უმნიშვნელოვანეს ბიოლოგიურ პროცესებში, მათ შორის, ისეთ ნეირონ-სპეციფიურ აქტივობებში, როგორიცაა სინაფსოგენეზი, ნეიროტრანსმისია, ნეიროგენეზი, აქსოგენეზი და სხვ. მაგრამ მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორით გამოწვეული აუტისტური დარღვევები აუტისტური სპექტრის 10-20%-ს შეადგენენ. ამიტომ, მრავალრიცხოვანი კვლევების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ აუტისტური სინდრომების უმრავლესობა გენეტიკური, ეპიგენეტიკური და გარემოს ფაქტორების რთული ურთიერთქმედების შედეგია (Hamza et al. 2017; Ou et al. 2019). რისკ-ფაქტორებად *მიკრობიომის ცვლილებები*, ორსულობის დროს დედის ინფექციური დაავადებები, ანტიდეპრესანტების, თამბაქოს, ალკოჰოლის და სხვა რეკრეაციული საშუალებების ქრონიკული მოხმარება, კვებითი დარღვევები და განვითარებად ორგანიზმზე მრავალი სხვა არასასურველი გავლენები მოიაზრება. ისინი მოქმედებენ აუტიზმთან ასოცირებული რიგი გენების ექსპრესიაზე, ფუნქციურად უმნიშვნელოვანეს ნეირონულ კავშირებზე ან ახდენენ სხვა, ამჟამად უცნობი გზების

აქტივაციას (Frye et al. 2015; Hallmayer et al. 2011; MacFabe 2015). აუტიზმის რისკ-ფაქტორების მოქმედების მექანიზმებს ინტენსიურად იკვლევენ. უმნიშვნელოვანესი რისკ-ფაქტორი მიკრობიომის დარღვევებია.

ცნობილია მიკრობიომის წამყვანი როლი მასპინძელი ორგანიზმის მეტაბოლური, იმუნური და ქცევითი პროცესების მოდულაციასა და ნაწლავი-თავის ტვინის კომუნიკაციებში (Gao et al. 2018; Shi et al. 2017). აუტიზმთან მიმართებაში, განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ნაწლავის მიკრობული პოპულაციის მოლეკულური მეტაბოლიტების ერთ ჯგუფს - *მოკლეჯაჭვიან ცხიმოვან მჟავებს, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავას მიაკუთვნებენ* (Heimann et al. 2016; Jiao et al. 2018; MacFabe 2007) ორგანიზმში ის მრავალ დადებით ფუნქციას ასრულებს: არის სიმსივნის დამორგუნველი აგენტი, აფექტირებს აპოპტოზს, ამოდულირებს ნეიროენდოკრინულ სისტემას, ან შესაბამისი გენების რეგულაციის გზით, ანთების საწინააღმდეგო პროცესებში მონაწილეობს (Nøhr et al. 2013; Shilderink et al. 2013).

მაგრამ პროპიონის მჟავას ასეთი დადებითი ეფექტების მიუხედავად, ორგანიზმში მისი სიჭარბე მთელ რიგ დარღვევებთან ასოცირდება. კერძოდ, პროპიონის მჟავას ფიზიოლოგიურზე მაღალი დონე აღინიშნება აკნეს (Zouboulis et al. 2005), ღრძილების ანთების (Niederman et al. 1997), გაღიზიანებული სწორი ნაწლავის სინდრომის (Tana et al. 2010), ნეკროზთან ასოცირებული ენტეროკოლიტის (Wang et al. 2007) ან პროპიონული აციდემიის შემთხვევებში (Feliz et al. 2003). გარდა ამისა, პროპიონის მჟავა (და სხვა ანალოგიური მჟავები) ადვილად გადის ნაწლავი-თავის ტვინის და ჰემატოენცეფალურ ბარიერებს, შედის თავის ტვინში და ცენტრალური ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიაზე ფართო ეფექტს ახდენს (MacFabe et al. 2007. MacFabe, 2015). ამასთანავე, მრავალი კვლევების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ, პირველ რიგში, პროპიონის მჟავა, შემდეგ კი, სხვა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, მიკრობიომის ის მეტაბოლიტები არიან, რომელთა სიჭარბე ნაწლავის, თავის ტვინის, იმუნურ და მეტაბოლურ ფუნქციებში აუტიზმის ტიპის ცვლილებებს იწვევენ (MacFabe, 2013). *შესაბამისად, შემუშავდა მდრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი*, რომლის გამოყენებით შესაძლებელია პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის დარღვევებთან ასოცირებული, აუტიზმის ტიპის ცვლილებების გამოვლენა და მათი კომპლექსური შესწავლა. მოდელი გულისხმობს განვითარების სხვადასხვა

სტადიებზე მყოფ მღრღნელებში პროპიონის მჟავას ინტრაცერებროვენტრიკულური, ინტრაპერიტონეული, პერიორალური ან კანქვეშ ქრონიკული ადმინისტრირებით ორგანიზმში აღნიშნული მჟავას დაახლოებით იმ დონის მიღებას, რომელიც პროპიონის აციდემიისთვის არის დამახასიათებელი. ასეთი ზემოქმედების შემთხვევაში ორგანიზმში ვითარდება აუტიზმის მქონე ინდივიდებისთვის დამახასიათებელი რიგი სისტემების ჩქარი და მეტწილად რევერსიული ცვლილებები (Foley et al. 2014; Shultz et al. 2008).

მართალია, პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის დარღვევები ხშირად თანდაყოლილია, მაგრამ ორგანიზმში მისი დონის ცვლილება გარემოდანაც, გარკვეული საკვების, ასევე ფარმაკოლოგიური და აგრარული პროდუქტების მიღების გზითაც შეიძლება მოხდეს. აღსანიშნავია ასევე ისიც, რომ პროპიონის მჟავას ნაწილობრივი მეტაბოლიზატორები ინდივიდების გაცილებით ფართო ჯგუფს შეადგენენ, ვიდრე ამას ადრე ვარაუდობდნენ. ამგვარად, ორგანიზმში პროპიონის მჟავას სიჭარბით გამოწვეული ცვლილებების გამოვლენა უმნიშვნელოვანესია.

წარმოდგენილი კვლევა შესაძლებელია განხილული იქნეს, როგორც მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელის შემდგომი განვითარება: კვლევაში პროპიონის მჟავას რიგი ეფექტები პირველად არის გაშუქებული. პირველ რიგში: არსებულ კვლევებში, პროპიონის მჟავას შედარებით დიდი დოზა ორგანიზმში მრავალჯერადად იქნა ადმინისტრირებული. ამისგან განსხვავებით, ჩვენ შევისწავლეთ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე პროპიონის მჟავას გაცილებით მცირე დოზის ეფექტი, ვინაიდან ხშირად, გარემოდან, ორგანიზმში პროპიონის მჟავას მხოლოდ ძალიან მცირე მატება შეიძლება მოხდეს. ამიტომ ქრონიკული ზემოქმედების ნაცვლად, პროპიონის მჟავას გაცილებით მცირე დოზა ვირთაგვებში ერთჯერადად იქნა შეყვანილი. მეორე ასპექტი: ცნობილია, რომ პროპიონის მჟავას, ისევე როგორც აუტიზმის გამომწვევი სხვა ფაქტორების ეფექტები, შესაძლებელია სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში გამოვლინდეს. ამასთანავე, ვინაიდან აუტიზმი განვითარების მოშლასთან ასოცირდება, პროპიონის მჟავას მრავალფეროვანი შედეგები განსაკუთრებით კარგად მხოლოდ განვითარების საწყის სტადიებზეა გაშუქებული. ამიტომ წარმოდგენილ კვლევაში პროპიონის მჟავას ზემოქმედება მოზარდ ცხოველებზეა შესწავლილი. და ბოლოს: პროპიონის მჟავას ეფექტების

მრავალრიცხოვანი კვლევების მიუხედავად, მხოლოდ ერთეულ შრომებშია აღწერილი ის სტრუქტურული ცვლილებები, რომლებსაც პროპიონის მჟავა აუტიზმის პათოგენეზში ჩართულ თავის ტვინის უბნებში იწვევს. ამასთანავე, სრულიად არ არის გაშუქებული პროპიონის მჟავას ეფექტი აღნიშნული უბნების ნატიფ აღნაგობაზე/ულტრასტრუქტურაზე.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, წარმოდგენილ კვლევაში, ახალგაზრდა ვირთაგვებზე შესწავლილია პროპიონის მჟავას მცირე დოზის ერთჯერადი ზემოქმედების ეფექტი ახალგაზრდა მამრი ვირთაგვების სოციალურ ქცევაზე, ლოკომოტორულ აქტივობაზე, კოგნიტურ ფუნქციებზე და აღნიშნულ ფუნქციებში ჩართული თავის ტვინის რიგი წარმონაქმნების - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის და პრეფრონტალური ქერქის მიკროსტრუქტურაზე, ულტრასტრუქტურაზე და სინაფსებისა და პრეტერმინალური მიტოქონდრიების სხვადასხვა სტრუქტურულ პარამეტრებზე.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. აუტიზმი. ზოგადი დახასიათება

აუტიზმის სპექტრის დარღვევები ნეიროგანვითარების დეფექტებთან ასოცირებული, სპეციფიური სინდრომების ჯგუფია. საკუთრივ აუტიზმი ამ ჯგუფის ერთ-ერთი განსაკუთრებით გავრცელებული მდგომარეობაა. აუტიზმი შესაძლებელია ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს, თუმცა უმეტეს შემთხვევებში სიმპტომები პოსტნატალური განვითარების ადრეულ სტადიებზე - პირველი სამი წლის განმავლობაში ჩნდებიან. სწორედ ამიტომ მას განვითარებასთან დაკავშირებულ დარღვევად განიხილავენ. აშშ-ის ფსიქიატრიული ასოციაციის მიერ შემუშავებული მენტალური დაავადებების დიაგნოსტიკური და სტატისტიკური სახელმძღვანელოს თანახმად (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5), აუტიზმის მქონე ინდივიდები, პირველ რიგში, ავლენენ სირთულეებს სხვა ინდივიდებთან კომუნიკაციასა და ურთიერთობების დამყარებაში. მათ ასევე ახასიათებთ შეზღუდული ინტერესები, განმეორებითი ქცევა, სენსორული მომლილობები, ემოციური სფეროს დარღვევები, გასტროინტესტინალური სიმპტომები, კრუნჩხვები, და რიგი სხვა სიმპტომები, რომლებიც ხელს უშლიან აუტისტი ინდივიდების საზოგადოებაში ნორმალურ ინტეგრაციას (Mintz 2017). არსებობს აუტიზმის სხვადასხვა ვარიაციები, შესაბამისად, განსხვავებულია სხვადასხვა სიმპტომების სიმწვავეც. ასეთი მრავალფეროვნობის გამო, ასეთ მდგომარეობებს ერთ კონკრეტულ დაავადებად არ განიხილავენ და აერთიანებენ აუტისტური დაავადებების სპექტრის სახელწოდების ქვეშ. აუტიზმი ვლინდება ყველა ეთნიკურ, რასობრივ და ეკონომიკურ ჯგუფებში. ამასთანავე, მართალია, ამჟამად აუტიზმისგან სრული განკურნება ვერ ხერხდება, მაგრამ სპეციალური მკურნალობის და სამსახურების მეშვეობით, შესაძლებელია სიმპტომების შემცირება და ინდივიდების ფუნქციონირების უნარის გაუმჯობესება. პრობლემის მნიშვნელობიდან გამომდინარე, აუტიზმის პათოგენეზი მრავალი კვლევების საგანია.

როგორც აღინიშნა, აუტიზმის პირველი სიმპტომები შესაძლებელია პოსტნატალური განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე გამოვლინდეს (თუმცა საწყის

სტადიებზე ეს განსაკუთრებით ხშირია). არსებობს მოსაზრება, რომ აუტიზმის გვიანი გამოვლენა თავის ტვინის ნორმალური განვითარების რეგრესიასთან ასოცირდება (Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders, 2014; Backer and Backer 2015). ასეთი შემთხვევები განსაკუთრებით ხშირია ინდივიდებში, რომლებიც ნაკლებად განვითარებული ქვეყნებიდან მაღალგანვითარებული ეკონომიკის ქვეყნებში მიგრირებენ, მაგალითად, სომალის ექსპატრიატებში. თუ რა განაპირობებს ასეთ ეპიდემიოლოგიურ ფაქტებს, უცნობია. ამასთანავე, აუტიზმის გვიან გამოვლენასთან დაკავშირებული საკითხები აუტიზმის მკვლევარების განსაკუთრებული ინტერესის სფეროა.

უკანასკნელ წლებში აუტიზმის მქონე ინდივიდების რიცხვი მნიშვნელოვნად გაიზარდა. მე-20 საუკუნის შუა წლებში, როდესაც აუტიზმი პირველად აღწერეს, 10,000 ინდივიდიდან ასეთი დარღვევა მხოლოდ ერთს აღენიშნა, ამჟამად კი, მხოლოდ აშშ-ში ასეთი შეფარდება 1 : 68-თან არის. ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით, საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთ ქვეყნებში აუტიზმის სპექტრის დარღვევები განსაკუთრებით ხშირია. მაგალითად, სამხრეთ კორეაში ასეთი შეფარდება 1 : 30-თან შეადგენს.

აუტიზმის ტიპის დარღვევების ნეირობიოლოგიური ბაზა თავის ტვინის გარკვეული უბნების უჯრედულ და მოლეკულურ დევიაციებს გულისხმობს. არსებობს ცნება - „აუტისტური თავის ტვინი“, რომლის ქვეშ აუტიზმის პათოგენეზში ჩართულ თავის ტვინის მრავალრიცხოვან სტრუქტურებს მოიაზრებენ (Finding 2013). ამასთანავე, სულ უფრო მკვიდრდება შეხედულება, რომ აუტიზმი არ იფარგლება მხოლოდ გარკვეული, თუნდაც მრავალრიცხოვანი სტრუქტურების ჩართულობით, არამედ მთელ სხეულს მოიცავს. კერძოდ, გამოხატული სისტემური ცვლილებებია ორგანიზმის იმუნურ და მეტაბოლურ ფუნქციებში (Gladysz et al. 2018; Masi et al. 2017).

აუტიზმის სპექტრის დარღვევების, როგორც თანდაყოლილი მდგომარეობების, განვითარება კარგად კონსერვირებული გენების მუტაციებს უკავშირდება. შთამბეჭდავია აუტიზმის სპექტრის დარღვევების გენეტიკური ჰეტეროგენურობა. მაგალითად, უკანასკნელი წლების ერთ-ერთ კვლევაში იდენტიფიცირებულია აუტიზმის პრედისპოზიციის 800-ზე მეტი გენი (Yin and Schaaf 2017). აუტიზმთან ასოცირებული გენები ჩართული არიან ისეთ უმნიშვნელოვანეს

ბიოლოგიურ პროცესებში, როგორიცაა უჯრედების ზრდა, პროლიფერაცია, მიგრაცია, ქრომატინის რემოდელირება, გენური ტრანსკრიფციის რეგულირება და რიგი ნეირონ-სპეციფიური აქტივობები. მათ შორისაა სინაფსოგენეზი, სინაფსების ფუნქციონა, ნეიროგენეზი, აქსოგენეზი და სხვ. არის ასევე მრავალი სხვა გენი, რომლებიც აუტიზმში დიფერენცირებულად არიან ჩართული. მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში აღწერილია 3145 ასეთი გენი, რომელთაგან 1425 „up“-, ხოლო 1680 – “down“-რეგულირებადია (Ning et al. 2015). წამყვანი გენების და მათი მოლეკულური გზების ჩართვის გათვალისწინებით, აუტიზმის პათოგენეზთან დაკავშირებით, სხვადასხვა თეორიები ჩამოყალიბდა, მათ შორის, თეორია, რომელიც ეფუძნება თავის ტვინის ამაგზნებელი და შემაკავებელი აქტივობების ბალანსის დარღვევებს, თეორია ოლიგოგენურ ჰეტეროზიგოტობასთან დაკავშირებით, თეორია მდედრისთვის დამახასიათებელი პროტექტორული მექანიზმების თაობაზე და სხვ. (Hu et al. 2015; Jeon et al. 2018; Schaaf et al. 2011; Selten 2018). ამასთანავე, აუტიზმში ჩართული გენების მრავალფეროვნობის მიუხედავად, მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორით გამოწვეული აუტისტური დარღვევები აუტისტური სპექტრის 10-20%-ს შეადგენენ. 100%-ზე მცირეა მონოზიგოტურ ტყუპებში აუტიზმის განვითარების ალბათობაც (Hallmayer et al. 2011; Tick et al. 2016). შესაბამისად, გამოითქვა მოსაზრება, რომლის თანახმად, გენეტიკური მიდრეკილების შემთხვევაში, აუტიზმის განვითარებაში უმნიშვნელოვანეს როლს გარემოს ფაქტორები ასრულებენ. ასეთი მოსაზრება მრავალი კვლევებით დადასტურდა (Hamza et al. 2017; Ou et al. 2019).

1.2. აუტიზმი და სქესი

კლინიკური კვლევების თანახმად, აუტიზმის მქონე ინდივიდებს შორის დაახლოებით 4-ჯერ მეტი მამრობითი სქესის წარმომადგენლებია. არ არის ზუსტად ცნობილი, თუ რა განაპირობებს სქესთა შორის ასეთ განსხვავებას, თუმცა ამ საკითხთან დაკავშირებით მრავალი თეორია არსებობს.

განსაკუთრებით გავრცელებული შეხედულების თანახმად, მდედრები განვითარების საწყის სტადიებზევე აუტიზმისგან დაცული არიან: მათ გააჩნიათ

გაცილებით მეტი გენეტიკური პროტექტორული ფაქტორი, რომლებიც ამცირებენ აუტიზმის განვითარების ალბათობას (Hu et al. 2015; Jeon et al. 2018; Sarachana et al. 2011). შესაბამისად, აუტიზმისთვის დამახასიათებელი დეფიციტების განვითარებისთვის, ისინი უფრო ფართო ოჯახურ ეთიოლოგიას საჭიროებენ. ***პირველ რიგში, ასეთ ფაქტორად რეპროდუქციული სისტემის და მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებაზე პასუხისმგებელი, მდედრი ორგანიზმის მთავარი სასქესო ჰორმონი, ესტროგენი მოიაზრება*** (Fluegge 2017; McCarthy and Wright 2017).

ცნობილია ესტროგენის მრავალი დადებითი ეფექტი: ის იცავს თავის ტვინს ტრავმებით, ოქსიდაციური სტრესით ან სუპერაქტივირებული გლიით განპირობებული ნეირონების დაღუპვისგან, ცერებრალური იშემიისგან, პარკინსონის დაავადებისგან, პრემენოპაუზურ პერიოდში - კოგნიტური ფუნქციების დარღვევებისგან და სხვ. (Picillo et al. 2017; Thakkar et al. 2018). რაც შეეხება აუტიზმს, აღსანიშნავია შემდეგი: ნეიროტიპიურ ინდივიდებთან შედარებით, აუტისტური ინდივიდების თავის ტვინში მნიშვნელოვნად შემცირებულია გენებით ექსპრესირებული ესტროგენის ბეტა რეცეპტორის ცილა. თავის მხრივ, ესტროგენის პროტექტორულ ეფექტს დიდწილად სწორედ ამ ცილას უკავშირებენ (Crider et al. 2014; Wang et al. 2007). აუტისტ ინდივიდებში ასევე შემცირებულია ენზიმ არომატაზას დონე - გლიკოპროტეინის, რომელიც ტესტოსტერონის ესტროგენად კონვერტაციაშია ჩართული (Crider et al. 2014, 2018). აღსანიშნავია ასევე ისიც, რომ განვითარების ადრეულ სტადიებზე აუტიზმის მქონე ორივე სქესის ინდივიდებს ხშირად აღენიშნებათ მამაკაცის სასქესო ჰორმონის, ტესტოსტერონის მაღალი დონე (Xu et al. 2013).

ცნობილია ესტროგენის ბეტა რეცეპტორების მონაწილეობა თავის ტვინის მთელ რიგ პროცესებში, მათ შორის, ლოკომოციაში, შფოთვაში, დეპრესიაში, და კოგნიტურ ფუნქციებში (Lai et al. 2017; Tan et al. 2018). შესაბამისად, არის ვარაუდი, რომ აუტისტური ინდივიდების გარკვეული ჯგუფისთვის დამახასიათებელი ემოციური და კოგნიტური ფუნქციების დარღვევები ნაწილობრივ მაინც, აუტისტურ თავის ტვინში აღნიშნული რეცეპტორების შემცირებასთან არიან დაკავშირებული. აღსანიშნავია, რომ ასეთი შემცირება განსაკუთრებით ფრონტალურ ქერქში ვლინდება - უბანში, რომელიც აუტიზმის პათოგენეზში ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს

(Crider et al. 2014; Wang et al. 2016; Zettergren et al. 2016). ამის საპირისპიროდ, აუტიზმის დროს არ არის ხშირი სასქესო ქცევაში ჩართული ესტროგენის ალფა რეცეპტორების ცვლილებები (Wang et al. 2016; Zettergren et al. 2016).

აუტიზმის პათოგენეზში ესტროგენის ბეტა რეცეპტორების როლთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია აუტიზმის და თავგების ანთების მოდელებზე, შესაბამისი აგონისტების გამოყენებით, შესრულებული კვლევები (Bodo et Rissman 2006; Crider et al. 2018; Hanson A.M. et al. 2018). ზრდიან რა აღნიშნული რეცეპტორების ფუნქციას, ასეთმა აგონისტებმა აუტიზმის ნიშნების შემცირება უნდა გამოიწვიონ. აღმოჩნდა, რომ ბეტა რეცეპტორების აგონისტები მართლაც აუმჯობესებენ ნეიროპლასტიურობას და მეხსიერებას (Hanson A.M. et al. 2018; Sarvari et al. 2016) და ხელს უწყობენ აუტიზმისთვის დამახასიათებელი ისეთი სიმპტომების რევერსიას, როგორიცაა რეკლუზია, განმეორებითი ქცევა და სოციალური დეფიციტი (Bodo et Rissman 2006). შესაბამისად, კლინიცისტების ჯგუფის აზრით, აუტიზმის მქონე მამაკაცების სამკურნალოდ ეფექტური უნდა იყოს ისეთი თერაპიული პრეპარატები, რომლებიც მოახდენენ ესტროგენის რეცეფციის მოდულაციას ფემინიზაციის გამოწვევის გარეშე (Crider et al. 2014; Hanson A.M. et al. 2018).

მაგრამ, ასეთი ტიპის კვლევების მიუხედავად, ესტროგენის, როგორც მდედრებში აუტიზმის სპეციფიური პროტექტორული აგენტის როლის გაშუქება კვლავაც აქტუალურია.

აუტიზმთან მიმართებაში, სქესთაშორისი განსხვავების განხილვისას, ყურადსაღებია ასევე ნეიროტიპიურ მამრებსა და მდედრებში მიკროგლიას კოლონიზაციასა და ნეიროიმუნურ ფუნქციებში არსებული განსხვავება (Lenz and McCarthy 2015; Schwarz et al. 2012). აუტიზმის მიმართ მამრი და მდედრი ორგანიზმების განსხვავებულ მოწყვლადობას რიგი მეცნიერები ნაწილობრივ აღნიშნული ფაქტითაც ხსნიან. კერძოდ, ცნობილია მიკროგლიას უმნიშვნელოვანესი როლი თავის ტვინის ნორმალურ განვითარებაში. შესაბამისად, პრე- და ადრეული პოსტნატალური განვითარების საწყის სტადიებზე ნორმალური ნეიროიმუნური გარემოს ცვლილებებმა თავის ტვინის შესაძლო პათოლოგიაში თავისი წვლილი უნდა შეიტანონ. თავის მხრივ, მიკროგლიას და ნეიროიმუნურ ფუნქციებში სქესთაშორის განსხვავება მამრი და მდედრი ორგანიზმების სპეციფიურ დარღვევებში უნდა

აისახოს. ამასთანავე, არ არის ცნობილი, თუ რა იწვევს სქეს-დამოკიდებულ განსხვავებას მიკროგლიას და იმუნურ სიგნალირებაში.

კიდევ ერთი ყურადსაღები ფაქტი, რომელიც აუტიზმთან მიმართებაში სქესთაშორისი განსხვავების განხილვისას არის გასათვალისწინებელი, მამრების და მდედრების სპეციფიური მიკრობიომია. ცნობილია, რომ აუტიზმის უმნიშვნელოვანესი რისკ-ფაქტორი მიკრობიომის ცვლილებებია (Frye et al. 2017; Kang et al. 2017). ამასთანავე, მრავალ კვლევებში მამრი და მდედრი ორგანიზმების განსხვავებული მიკრობიომია აღწერილი (Coretti et al. 2017; Jasarevic et al. 2016). ასეთ განსხვავებას, ნაწილობრივ მაინც, მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მაპროდუცირებელ ბაქტერიებს უკავშირებენ (Foley et al. 2014; Frye et al. 2015; MacFabe et al. 2007). პროპიონის მჟავა რიგი ცილების, ნახშირბადის ატომების კენტი რაოდენობის მქონე ცხიმოვანი მჟავების და გადაუმუშავებელი ნახშირწყლების ფერმენტაციის ერთ-ერთი ძირითადი პროდუქტია. ორგანიზმში მისი სიჭარბე რიგ ნევროლოგიურ მდგომარეობებთან, მათ შორის, აუტიზმის განვითარებასთან ასოცირდება. აღმოჩნდა ასევე, რომ აუტიზმის მქონე ინდივიდების მიკრობიომში პროპიონის მჟავას და სხვა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მაპროდუცირებელი ბაქტერიების სიჭარბეა. თავის მხრივ, მღრღნელებში პროპიონის მჟავას ადმინისტრირებისას, აუტიზმის ტიპის ეფექტები სქესდამოკიდებულია და განსაკუთრებით გამოხატული მამრებშია (Foley et al. 2014; MacFabe et al. 2007). *პროპიონის მჟავას როლი აუტიზმის პათოგენეზში, როგორც კვლევის ძირითადი საკითხი, განხილულია ქვევით.*

მიკრობიომის პროფილში სქესთაშორისი განსხვავება აღწერილია ასევე BTBR T+tf/J თაგვებზე (Coretti et al. 2017). კერძოდ, პროსოციალური (C57BL/6j (C57)) თაგვებისგან განსხვავებით, ორივე სქესის ცხოველებში ვლინდება დისბიოზი, აუტიზმის ტიპის ქცევა, ნაწლავის განვლადობის და იმუნოლოგიური სტატუსის ალტერაციები. მამრ და მდედრ ცხოველებში ასეთი ალტერაციები განსხვავებულია, რასაც მათ მიკრობიომებში *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Sutterella*, *Dehalobac bacterium* და *Oscillospira genera*-ს სხვადასხვა დონეს უკავშირებენ.

აუტიზმის დროს მიკრობიომის სქესთაშორისი განსხვავების შესწავლა ამჟამად უმნიშვნელოვანესია. ასეთ განსხვავებას მეტწილად რამოდენიმე ფაქტორის

ურთიერთქმედებას უკავშირებენ, თუმცა ამ ეტაპზე არ არის ზუსტად დადგენილი, თუ რომლებია ეს ფაქტორები, ან რომელი მათგანია წამყვანი.

შემდეგი თეორია, რომელიც აუტიზმისთვის დამახასიათებელ სქესთაშორის განსხვავებას იხილავს, ემბრიოგენეზის დროს ნაყოფზე ტესტოსტერონის ეფექტს უკავშირდება (Auyeung et al. 2010; Knichmeyer et al. 2006; Pfaff and Rapin 2011). ასეთი თეორიის თანახმად, დედის ამნიონურ სითხეში ტესტოსტერონის სიჭარბე ჰქმნის პირობებს, რომელთა გავლენით განვითარებად თავის ტვინში გარკვეული სტრუქტურები განსაკუთრებულად ვითარდებიან. პოსტნატალური განვითარების გარკვეულ ეტაპებზე ასეთი სტრუქტურების ფუნქციური დომინირება აუტისტი ინდივიდებისთვის დამახასიათებელ ქცევაში უნდა გამოვლინდეს (Filova et al. 2013). ასეთი არჩევითობის შედეგი უნდა იყოს ანალიზის უნართან დაკავშირებული სისტემების ფუნქციის „გაუმჯობესება“ და კომუნიკაციისა და ემფატიის უნართან დაკავშირებული სისტემების ფუნქციის „შემცირება“ (Bos et al. 2016; Filova et al. 2013; Lombardo et al. 2012), რაც ორგანიზმში „მამაკაცის ნიშნების“ „მდედრის ნიშნებზე“ დომინირებაში ვლინდება („ანალიზი“ „ემფატიაზე“) (Filova et al. 2013). ტესტოსტერონის ასეთი ეფექტი, პირველ რიგში, მამრებში უნდა გამოვლინდეს, ვინაიდან ნორმალური განვითარების პირობებშიც კი, ტესტოსტერონის დონე, მათში გაცილებით მაღალია. ასეთი შეხედულება ეხმაურება ბარონ-კოჰენის “Extreme male brain” თეორიას, რომლის თანახმად, აუტისტურ თავის ტვინში უტირებულია მამაკაცის თავის ტვინისთვის დამახასიათებელი თვისებები (Baron-Cohen 2000). თავის მხრივ, პრენატალური ტესტოსტერონის მაღალი დონე კორელაციაშია აუტიზმისთვის დამახასიათებელ კიდევ ერთი ტიპის ქცევასთან: თვალებით შემცირებულ კონტაქტთან (Lutchmaya et al. 2002). აღსანიშნავია ასევე, რომ, ნეიროტიპიურ მდედრებთან შედარებით, აუტიზმის მქონე მდედრებში ხშირია ტესტოსტერონის მაღალ დონესთან ასოცირებული კლინიკური მდგომარეობები (Ingudomnukul et al. 2007). ამიტომ „ტესტოსტერონის თეორიის“ მიმდევრების აზრით, მამრებში აუტიზმის ტიპის მდგომარეობები ტესტოსტერონის მცირე ცვლილებებმაც კი უნდა გამოიწვიონ, ვინაიდან აღნიშნული ჰორმონის ფიზიოლოგიური დონე მათში ისედაც მაღალია. მამაკაცებში აუტიზმის დომინირების ასახსნელად, ამ ფაქტს განსაკუთრებულ ყურადღებას ანიჭებენ.

აუტისტ ინდივიდებში სქესთაშორის განსხვავების განხილვისას, გასათვალისწინებელია ასევე მამრებისა და მდედრების თავის ტვინის რამოდენიმე ნეიროანატომიური თავისებურება. მაგალითად, ნეიროტიპიურ მამრ ინდივიდებში, მდედრებთან შედარებით, თავის ტვინის და თეთრი ნივთიერების ზომები მეტწილად დიდია, რაც მამრების ყოველ ნახევარსფეროში უფრო ფართო კავშირების არსებობასთან ასოცირდება. ამასთანავე, აღსანიშნავია ისიც, რომ მდედრებთან შედარებით, მამრების თავის ტვინის რიგ უბნებში კორდიანი სხეული უფრო მცირეა. სწორედ აღნიშნული ფენომენი უნდა იყოს ერთ-ერთი (თუ არა ძირითადი) მიზეზი იმისა, თუ რატომ ასრულებენ განსხვავებულად ემფატიის ტესტებს მამაკაცები და ქალბატონები ან რატომ არის ქალბატონებში ემფატიისადმი მიდრეკილება განსაკუთრებით გამოხატული. კერძოდ, ცნობილია, რომ ემფატია თავის ტვინის მრავალი უბნიდან შემოსული ინფორმაციის გადამუშავებას მოითხოვს, რისთვისაც საჭიროა თავის ტვინის მრავალი უბნების აქტივაცია. ამასთანავე, მამრ ინდივიდებში კალოზალური სხეულის შედარებითი სიმცირის გამო, ნაკლებად გამოხატული უნდა იყოს თავის ტვინის გარკვეულ უბნებს შორის ინტერჰემისფერული ჰეტეროგენული კავშირები, და შესაბამისად, რიგი კონტრალატერალური უბნების აქტივაცია. თავის მხრივ, სპეციფიურ უბნებს შორის ჰემისფეროთა კავშირების სიმცირე აუტისტურ თავის ტვინშიც ვლინდება. და ბოლოს, აღსანიშნავია, რომ აუტიზმის მქონე მამრი ინდივიდების დაახლოებით 45%-ში კორდიანი სხეულის აგენეზია ვლინდება (Booth et al. 2011; Lu et al. 2013).

კიდევ ერთი სქესთაშორისი ნეიროანატომიური განსხვავება ნუშისებრ სხეულს ეხება. მდედრებთან შედარებით, ნეიროტიპიურ მამაკაცებში ეს სტრუქტურა უფრო ფართოა (Roper 2016; Yao et al. 2017). თავის მხრივ, აუტიზმის მქონე ბავშვებშიც, ვლინდება ნუშისებრი სხეულის დიდი ზომები და მისი კავშირების ფართო განვითარების ტენდენცია (Huang et al. 2016; Schoch et al. 2017). ასეთი სპეციფიურობა განსაკუთრებით გამოხატულია მამრებში, რასაც “Extreme male brain” თეორიის კიდევ ერთ დადასტურებად მიიჩნევენ. ნუშისებრი სხეული, როგორც სოციალური თავის ტვინის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი, მეტ-ნაკლებად ყველა სოციალურ აქტივობებშია ჩართული. შესაბამისად, აღნიშნული ნეიროანატომიური სპეციფიკა განსაკუთრებით ყურადსაღები უნდა იყოს იმ განსხვავების ასახსნელად, რომელიც

აუტისტ მამრებსა და მდედრებს შორის სოციალურ კომუნიკაციებში ვლინდება: სოციალური დეფიციტი განსაკუთრებით გამოხატული მამრ აუტისტებშია.

ზევით განხილულია იმ კვლევების მხოლოდ მცირე ნაწილი, რომლებშიც აუტიზმის სქესთაშორისი განსხვავებაა განხილული. აღნიშნული საკითხი ამჟამად ინტენსიური კვლევების საგანია.

1.3. აუტიზმის რისკ-ფაქტორები

როგორც აღინიშნა, აუტიზმის სპექტრის დარღვევების დიდი ნაწილი გენეტიკური, ეპიგენეტიკური და გარემოს ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგია (Hamza et al. 2017; Ou et al. 2019). პოტენციურ რისკ-ფაქტორებად მიკრობიომის ცვლილებები, ორსულობის დროს დედის ინფექციური დაავადებები, ანტიდეპრესანტების, თამბაქოს, ალკოჰოლის და სხვა რეკრეაციული საშუალებების ქრონიკული მოხმარება, კვებითი დარღვევები და განვითარებად ორგანიზმზე მრავალი სხვა არასასურველი გავლენები მოიაზრება. ისინი მოქმედებენ აუტიზმთან ასოცირებული გენების ექსპრესიაზე, ფუნქციურად უმნიშვნელოვანეს ნეირონულ კავშირებზე ან იწვევენ სხვა, ამჟამად უცნობი გზების აქტივაციას (Hallmayer et al. 2011; MacFabe 2015; Slattery et al. 2016). საკითხის მნიშვნელობიდან გამომდინარე, აუტიზმის რისკ-ფაქტორებს ინტენსიურად სწავლობენ. უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი მიკრობიომის დარღვევებია.

1.3.1. მიკრობიომი და აუტიზმი

1.3.1.1. მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები. ცნობილია მიკრობიომის წამყვანი როლი მასპინძელი ორგანიზმის მეტაბოლური, იმუნური და ქცევითი პროცესების მოდულაციასა და ნაწლავი-თავის ტვინის კომუნიკაციებში (Gao et al. 2018; Shi et al. 2017). მიკრობიომის ასეთი მნიშვნელობიდან გამომდინარე, მას „ფუნქციურ ორგანოსაც“ კი უწოდებენ. ასეთი ეკოსისტემა დაახლოებით 10-ჯერ ჭარბობს მასპინძელი უჯრედების საერთო რაოდენობას და 100-ჯერ - გენეტიკურ მასალას.

აუტიზთან მიმართებაში, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მიკრობული პოპულაციის მოლეკულური მეტაბოლიტების ერთი ჯგუფი - *მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები*.

ნაწლავის მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები ნახშირბადის ატომების კენტი რაოდენობის მქონე ცხიმოვანი მჟავების, და რიგი ცილებისა და ნახშირწყლების ბაქტერიული ფერმენტაციის შედეგად წარმოქმნილი სასიგნალო მოლეკულებია. მათ შორის განსაკუთრებით გავრცელებული ძმარმჟავა, ბუტირის მჟავა და პროპიონის მჟავაა (Heimann et al. 2016; Jiao et al. 2018). როგორც სუსტი ორგანული მჟავები, ისინი ადვილად იხსნებიან წყლიან და ლიპიდურ ფაზებში და პასიური და აქტიური ტრანსპორტით ადსორბირდებიან. აქტიური ტრანსპორტის შემთხვევაში, მათ გადატანაში ნაწლავის მონოკარბოქსილური ტრანსპორტიორები მონაწილეობენ. ამასთანავე, მჟავები, რომელთა მეტაბოლიზმი კოლონოციტებით არ ხდება (მეტწილად პროპიონის მჟავა), პორტალური ცირკულაციით ტრანსპორტირდებიან და სისტემურ ცირკულაციაში შესვლამდე, ღვიძლში მეტაბოლიზდებიან. ითვლება, რომ ჰეპატური გაწმენდის შედეგად, მცირდება აღნიშნული მჟავების ეფექტები მეტაბოლურ და რეგულაციურ სისტემურ გზებზე. ამასთანავე, მსხვილი ნაწლავის დისტალური ნაწილი, სადაც ნაწლავის მიკრობიომის ძირითადი ნაწილი “ბინადრობს”, გვერდს უვლის პორტალურ ცირკულაციას. შესაბამისად, სისტემური ცირკულაცია მისთვის ადვილად ხელმისაწვდომი ხდება (Al-Lahham et al. 2010; Boets et al. 2017; Zeng et al. 2019).

აღწერილია რიგი ეფექტები, რომლებსაც მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები კუჭ-ნაწლავის ფიზიოლოგიაში იწვევენ. მაგალითად, მათი გავლენით მცირდება კუჭის მოტილობა და იზრდება მისი შეკუმშვის სიხშირე (Cuche et Malbert 1999), იზრდება ნაწლავის გლუვი კუნთების კუმშვადობა (Mortensen et al. 1990), ნაწლავის არტერიები იჯირჯვებიან (Mitsui et al. 2005), ასტროციტები აქტივირდებიან (Mitsui et al. 2005), ნაწლავის ენტეროქრომატინული უჯრედები ჭარბად გამოჰყოფენ სეროტონინს (Mitsui et al. 2005; Reigstad et al. 2015), და სხვ. ცნობილია ასევე მათი მოქმედება ლიპიდურ პროფილზე, რის გამო წონის კონტროლში ამ მჟავებს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ (Jakobsdottir et al. 2013). და ბოლოს: ენტერულ ნერვულ და იმუნურ (T reg) სისტემებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპეციფიური რეცეპტორებია აღწერილი (Yoo and Mazmanian 2017), რაც ახალი ტიპის

ფარმაკოთერაპიული აგენტების შექმნის შესაძლებლობას იძლევა. გარდა ამისა, მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები მოქმედებენ ორგანიზმში, როგორც სიმსივნის დამთრგუნველი აგენტები, აფექტირებენ აპოპტოზს, ამოღულირებენ ნეიროენდოკრინულ სისტემას, შესაბამისი გენების რეგულაციის გზით ანთების საწინააღმდეგო პროცესებში მონაწილეობენ და რიგ სხვა დადებით ეფექტებს იწვევენ (Nauta et al. 2013; Nøhr et al. 2013; Shilderink et al. 2013).

მაგრამ მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მრავალი დადებითი ეფექტის მიუხედავად, ორგანიზმში მათი სიჭარბე მთელ რიგ დარღვევებთან ასოცირდება. პირველ რიგში, ეს პროპიონის მჟავას ეხება. კერძოდ, პროპიონის მჟავას ფიზიოლოგიაზე მაღალი დონე აღწერილია აკნეს (Zouboulis et al. 2005), ღრძილების ანთების (Niederman et al. 1997), გაღიზიანებული სწორი ნაწლავის სინდრომის (Tana et al. 2010), ნეკროზთან ასოცირებული ენტეროკოლიტის (Wang et al. 2007) ან თანდაყოლილი, ჰეტეროგენული ნეირომეტაბოლური პათოლოგიის - პროპიონული აციდემიის შემთხვევებში (Feliz et al. 2003). ამ უკანასკნელის დროს, ორგანიზმში პროპიონის მჟავას (და სავარაუდოდ სხვა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების) აკუმულაცია განვითარების ჩამორჩენასთან, კრუნჩხვებთან, ექსტრაპირამიდულ ცვლილებებთან, აციდოზთან, ჰიპერამონია-ანემიასთან, მოჭარბებულ ოქსიდაციურ სტრესთან, მიტოქონდრიულ დისფუნქციებთან და გასტროინტესტინალურ სიმპტომებთან ასოცირდება (Feliz et al. 2003). განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ პროპიონის მჟავა (და სხვა ანალოგიური მჟავები) ადვილად გადის ნაწლავი-თავის ტვინის და ჰემატოენცეფალურ ბარიერებს, შედის თავის ტვინის უჯრედებში და ცენტრალური ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიაზე ფართო ეფექტს ახდენს: ააქტიურებს მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების სპეციფიურ, G-ცილასთან დაკავშირებულ რეცეპტორებს, მოქმედებს ნეიროტრანსმიტერების სინთეზსა და ტრანსმისიაზე, უჯრედშორის pH-ზე, მიტოქონდრიების ფუნქციაზე, ლიპიდების მეტაბოლიზმზე, იმუნურ ფუნქციაზე, gap და tight კავშირებზე, გენების ექსპრესიაზე და სხვ. (MacFabe 2015). აღსანიშნავია, რომ ენტერული დანაყოფი ავტონომიური დანაყოფის ყველაზე დიდი ნაწილია; ადამიანში ის 200-600 მილიონამდე ნეირონს შეიცავს (Furness, 2006).

ამასთანავე, განსაკუთრებით საყურადღებოა შემდეგი: ცხიმოვანი მჟავების, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის დარღვევები, ხშირად თანდაყოლილია. მაგრამ, კოლონიური ბაქტერიული ფერმენტაციის გზით წარმოქმნის გარდა, ორგანიზმში მათი დაგროვება შესაძლებელია გარემოდანაც, გარკვეული საკვების და ფარმაკოლოგიური საშუალებების მიღების გზით. კერძოდ, პროპიონის მჟავას და მის ქიმიურ დერივატებს აქტიურად იყენებენ სოფლის მეურნეობაში და კვების ინდუსტრიაში (Al-Lahham et al. 2010; Lee et al. 2010): პროპიონის მჟავა ბუნებრივად არსებობს რიგ პროდუქტებში, მაგალითად, შვეიცარიულ ყველში და ცხოველების სილოსში; ნატრიუმის ან კალციუმის მარილების სახით, ის შედის ხორბლის და რძის პროდუქტების კონსერვანტების შემადგენლობაში (Lind et al. 2005); წარმოიქმნება პროპიონობაქტერიის კულტურაში სიმინდის ფრუქტოზას სიროფის სუბსტრატის დამატებით (შემდგომში ეს კულტურა საკვებში ინერგება) და ა.შ. გარდა ამისა, პროპიონის მჟავას ერთ-ერთ დერივატი, ინულინის პროპიონატი, ხშირად გამოიყენება ფარმაციაში, როგორც წონის დაკლების ეფექტური აგენტი (Chambers et al. 2014). კიდევ ერთი დერივატი, ნიტროპროპიონის მჟავა, რომელსაც მრავალი მცენარე და სოკო ჰქმნის, ბრინჯის და ლერწმის შაქრის პოტენციური დამაბინძურებელი და მიტოქონდრიული ტოქსინია (Francis et al. 2013). აღსანიშნავია ასევე, რომ მღრღნელების ნაწლავის ფლორაში პროპიონის მჟავას დონე ასპარტამის ზემოქმედების შედეგად იზრდება.

მაგრამ ასეთი ტიპის მონაცემების მიუხედავად, მასპინძელი ორგანიზმის ფიზიოლოგიაზე მოკლევადიანი ცხიმოვანი მჟავების, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავას სისტემური ეფექტები სათანადოდ შეფასებული არ არის. ამის მიზეზებია: (1) მეორადი ეფექტები, რომლებიც აღნიშნული მჟავების სინთეზის ადგილიდან ქსოვილის საკმაოდ ფართო ტერიტორიებზე შეიძლება გამოვლინდნენ, მათ შორის, საკვლევად შედარებით ძნელად მისაწვდომ უბნებში - მაგალითად, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის გარკვეულ ადგილებში, (2) მჟავების ჩქარი შთანთქმა მონოკარბოქსილატი ტრანსპორტიორების მიერ, (3) რიგ შემთხვევებში, მაგალითად, აციდოზური მდგომარეობების დროს, აღნიშნული მჟავების უჯრედშიდა აკუმულირება, (4) სხვა შემთხვევებში - მჟავების ჩქარი მეტაბოლიზმი, რის გამო მათი გამოვლენა და დონის დადგენა რთულია (MacFabe et al. 2013; Al-Lahham et al. 2010).

აღსანიშნავია ასევე, რომ ინდივიდები, რომლებიც მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავას, *ნაწილობრივი* (არასრული) „მეტაბოლიზატორები“ არიან, გაცილებით ფართო ჯგუფს შეადგენენ, ვიდრე ადრე ვარაუდობდნენ (MacFabe et al. 2015). ამგვარად, ორგანიზმზე მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლური დარღვევების ეფექტების კვლევა ამჟამადც აქტუალურია.

1.3.1.2. მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების კავშირი აუტიზმთან. ცნობილი შეხედულების თანახმად, არსებობს პოტენციური კავშირი დიეტურ, მეტაბოლურ, იმუნურ, ინფექციურ და კუჭ-ნაწლავის ფაქტორებსა და აუტიზმის სპექტრის დარღვევებს შორის (Dinan and Cryan 2017; Ding et al. 2017). კერძოდ, მრავალი კვლევა მიუთითებს, რომ აუტიზმის გამომწვევი გარემოს რიგი ფაქტორები, მათ შორის, საკეისრო კვეთა, “არასწორი” ჰოსპიტალიზაცია, ან ანტიბიოტიკების მიღების თანმხლები ადრეული ინფექციები, გავლენას ახდენენ განვითარებადი მიკრობიომის შემადგენლობაზე (Clemente et al. 2012; Niehus and Lord 2006). მიკრობიომის ცვლილებებიდან აუტიზმთან განსაკუთრებით მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის დარღვევები ასოცირდება. ამ საკითხთან დაკავშირებით მრავალი კვლევა არსებობს (*განხილულია ქვევით*). პირველ რიგში, აღსანიშნავია, რომ აუტიზმის მქონე ბავშვების მიკრობიომში, ნეიროტიპიურ ინდივიდებთან შედარებით, ცხიმოვანი მჟავების, მათ შორის, პროპიონის, აცეტილის, ბუტირის, იზობუტირის, ვალერის, იზოვალერის და კაპროის მჟავების, მაღალი კონცენტრაციებია (Wang et al. 2012). გარდა ამისა, ასეთი ბავშვების ფეკალიებში აუტიზმთან ასოცირებული პროპიონის მჟავას მწარმოებელი ბაქტერიების (*Clostridia*, *Sutterella*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*) სიჭარბეა (Finegold 2011). მაგალითად, თუ ნეიროტიპიურ ინდივიდებში *Clostridia*-ს მხოლოდ ორი სახეობაა, აუტისტ ბავშვებში ცხრა სახეობა აღინიშნება (Argou-Cardoso and Zeidan-Chulia, 2018; Starti et al. 2017). *Clostridia*-ს დონე სარწმუნოდ მაღალია აუტიზმის მქონე ინდივიდების მიკრობიომშიც (Li Q. et al. 2017; Liu et al. 2019; Pequegnat and Monteiro 2019).

სწორედ ასეთი მონაცემების საფუძველზე, გამოითქვა მოსაზრება, რომ, პირველ რიგში, პროპიონის მჟავა, შემდეგ კი, სხვა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, მიკრობიომის ის მეტაბოლიტები არიან, რომელთა სიჭარბე ორგანიზმში აუტიზმის ტიპის ცვლილებებს იწვევენ (MacFabe 2013).

1.3.2. მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი

ასეთი ცვლილებების გამოსავლენად, მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი შემუშავდა. მოდელი გულისხმობს განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე მყოფ მღრღნელებში პროპიონის მჟავას ინტრაცერებროვენტრიკულურ, ინტრაპერიტონეულ, პერიორალურ ან კანქვეშ ქრონიკულ ადმინისტრირებას, ორგანიზმში აღნიშნული მჟავას დაახლოებით იმ დონის მისაღწევად, რომელიც პროპიონის აციდემიის დროს აღინიშნება. ასეთი ზემოქმედების შედეგად, ცხოველებში აუტიზმის მქონე ინდივიდებისთვის დამახასიათებელი ქცევა და თავის ტვინის რიგი ფუნქციების ჩქარი ცვლილებები ვითარდება (MacFabe et al. 2007; 2013). მაგალითად, ქცევითი ცვლილებები პროპიონის მჟავას ინფუზიიდან უკვე 2-30 წუთში ჩნდებიან (Foley et al. 2014; MacFabe 2015). კერძოდ, ვლინდება რევერსიული, განმეორებითი, დისტონური ქცევა, რეტროპულსია, უპირატესობა გარკვეული ობიექტის მიმართ, ქცევითი პერსევერაციები, კრუნჩხვები, მათ შორის, ელექტროგრაფიული, და სხვ. გარდა ამისა, პროპიონის მჟავას განმეორებითი ადმინისტრირებისას, ვითარდება დამატებითი და რიგ შემთხვევებში, ურთიერთსაწინააღმდეგო ქცევითი ცვლილებები: ჰიპერაქტიურობა ან ჰიპოაქტიურობა, სოციალური დეფიციტის სხვადასხვა ფორმები, სივრცითი მეხსიერების დარღვევები, ობიექტის პრეფერენცია, აკუსტიკურ სტიმულზე საპასუხოდ შიშის მოჭარბებული რეაქცია, ლოკომოტორული აქტივობის განსხვავებული ალტერაციები და სხვ. (Foley et al. 2014; MacFabe 2015). ვარაუდობენ, რომ ასეთი ჩქარი და მეტწილად რევერსიული ცვლილებების პოტენციური მექანიზმი კომპლექსურია, მოიცავს რა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების ისეთ ეფექტებს, როგორიცაა გლუტამატის, სეროტონინის და დოპამინის კალციუმ-დამოკიდებული გამოყოფა, გაემ-რეცეპტორების შეკავება, აღნიშნული მჟავების სპეციფიური

რეცეპტორების (SCFAGPCR) ფუნქციის შეკავება, გლუტამატის რეცეპტორების მოჭარბებული მგრძნობელობა, კატეჟოლამინების მომატებული სინთეზი, უჯრედშიდა აციდიფიკაცია, მიტოქონდრიული დისფუნქცია და gap-კავშირების ცვლილებები (MacFabe, 2013, 2015; MacFabe et al. 2007; Shultz et al. 2008).

Gap-კავშირები, კონექსინებისგან შემდგარი მცირე უჯრედშორისი არხები, იონების და მცირე მოლეკულების გატარებას უზრუნველყოფენ. ისინი უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ პერიფერიული ნერვების, გულის კუნთის, საშარდე სისტემის, კუჭ-ნაწლავის და ცენტრალური ნერვული სისტემის უჯრედების დიფერენციაციაში და ნეირონების ფუნქციურ დისკრეტულ ჯგუფებს შორის ელექტრული აქტივობის სინქრონიზაციაში. აღსანიშნავია, რომ ნეირონებს შორის ასეთი ფუნქციური დაკავშირებები განსაკუთრებით გამოხატული თავის ტვინის განვითარების ადრეულ პერიოდში, კერძოდ კი, ნეირონული მიგრაციის სტადიებზეა. ამასთანავე, ელექტროტონური gap-კავშირები მრავალრიცხოვანია ასტროციტებს შორისაც. ისინი ჰქმნიან უჯრედშორის ფიზიოლოგიურ სინციტიუმს, რომელიც შთანთქავს და ახდენს კალციუმის, გლუტამატის და კალიუმის ბუფერირებას, ცენტრალური ნერვული სისტემის ექსტრაცელულარული მიკროგარემოს სტაბილიზაციის მიზნით (Anders 1988). მცირე მოლეკულებს, რომელთა შორის აპოპტოზური ფაქტორებია (კალციუმი, ნატრიუმი, ლიზოზოსომალური ფერმენტები, ინოზიტოლ ტრიფოსფატი და სხვ.), შესწევთ უნარი თავისუფლად გაიარონ გლიური gap-კავშირები (Frantseva et al. 2002; Perez Velazquez et al. 2003). ასეთი კავშირების დახურვამ ექსტრაცელულარული კალიუმის და გლუტამატის მატება, და, შესაბამისად, ნეირონების ჰიპერაგზონება უნდა გამოიწვიოს (Perez Velazquez et al. 2003). ამისგან განსხვავებით, ნეირონული gap-კავშირების დახურვას ნეიროპროტექტორული ეფექტი უნდა ჰქონდეს (Frantseva et al. 2002). მაგალითად, განვითარების პროცესში მას კორტიკალური pruning-ის ინჰიბირება შეიძლება მოჰყვეს, რაც შესაბამისობაშია აუტიზმის დროს, ნეირონების განლაგების მომატებულ სიმკვრივესთან (MacFabe et al. 2007).

ცნობილია Gap-კომუნიკაციების განსაკუთრებული როლი კუდიანი ბირთვის, პრეფრონტალური ქერქის, აკუმბენტალური ბირთვის და ჰიპოკამპის უჯრედების დაკავშირებაში. ყველა აღნიშნული სტრუქტურა სოციალურ ქცევაში, კრუნჩხვების

გენერაციაში და მოტორიკის დარღვევებში მონაწილეობს. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ მღრღნელებში Gap-დაკავშირებების ინჰიბიტორების ინტრასტრიატული ინექცია სტერეოტიპულ მოძრაობებს, ჰიპერლოკომოციას და მოტორული სექვენსირების ცვლილებებს იწვევს (Moore and Grace 2002; Juszczak and Swiergel 2009). თავის მხრივ, Gap-junctions-ნოკაუტირებულ თაგვებში ვლინდება თავის ტვინის დარღვეული განვითარება, გაზვიადებული რეაქცია ნეიროტოქსიურ ინსულტებზე საპასუხოდ, და რიგი სხვა სპეციფიური ქცევითი ცვლილებები (Wiencken-Barger et al. 2007). ამასთანავე, Gap-junctions-ების რიგი ბლოკატორები, მათ შორის, აქროლადი ანესთეტიკები, ეთანოლი, ოლეამიდი, კარბენოქსილონი და მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, მრავალ უჯრედულ სისტემებში tight-junctions-ების შეკავებასაც იწვევენ (Nagasawa et al. 2006; Miyoshi et al. 2008). შესაბამისად, გამოითქვა ვარაუდი, რომ აუტიზმის დროს, პლაცენტას, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და თავის ტვინის ბარიერული ფუნქციების დარღვევებში გარკვეული წვლილი tight-junctions-ების ფუნქციურ ცვლილებებსაც შეაქვთ (Liu et al. 2005).

აღსანიშნავია, რომ Gap-კავშირების ფუნქციაზე რიგი მოლეკულები, მათ შორის, დოპამინი, კალციუმი და ციტოკინები მოქმედებენ. თავის მხრივ, ასეთი მოლეკულების უმრავლესობაზე პროპიონის მჟავა აფექტირდება. შესაბამისად, პროპიონის მჟავა ნეირონებსა და ასტროციტებს შორის არსებულ gap-კავშირებზე ასეთი გზითაც მოქმედებს (MacFabe et al. 2007). ამგვარად, პროპიონის მჟავას ეფექტი თავის ტვინის განვითარებასა და ფუნქციაზე gap- და tight-კავშირების მეშვეობითაც უნდა მოხდეს.

ტრადიციული შეხედულების თანახმად, აუტიზმთან ასოცირებული გარემოს ფაქტორები ორგანიზმს მეტწილად პრენატალური განვითარების გარკვეულ სტადიებზე აფექტირებენ, ხოლო ცვლილებები, ძირითადად, პოსტნატალური ონტოგენეზის ადრეულ სტადიებზე ვლინდებიან. ამასთანავე, ცალკეული რისკ-ფაქტორები მოქმედებენ, როგორც იზოლირებულად, ასევე სხვა ფაქტორებთან სინერგეტიკაში (double-hit ჰიპოთეზა) (Patterson 2011). *ასეთი ტრადიციული შეხედულებისგან განსხვავებით, პროპიონის მჟავას აუტიზმის ტიპის ეფექტები შესაძლებელია სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში გამოვლინდნენ* (Foley et al. 2014; MacFabe 2015). მაგალითად, ორსული და განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე მყოფი

ორივე სქესის ვირთაგვებში პროპიონის მჟავას ადმინისტრირების შედეგად, აღინიშნა თვალების დაგვიანებული გახელა, შეცვლილი ლოკომოტორული აქტივობა და რიგი სხვა ქცევითი დარღვევები, რომელთა ხარისხი დამოკიდებული იყო ცხოველების სქესზე და ზემოქმედების დროზე (Foley et al. 2014). მაგალითად, პრენატალური ადმინისტრირების შემთხვევაში, შფოთვის ტიპის ქცევა ორივე სქესის ცხოველებში ერთნაირად შეიცვალა, ხოლო პოსტნატალური ზემოქმედებისას, ასეთი ცვლილება უფრო გამოხატული მდებარეობდა იყო. ამასთანავე, „double hit“ („ორმაგი დარტყმის“) ჰიპოთეზა ნაწილობრივ დადასტურდა იმ მდებარეობებზე, რომლებშიც პროპიონის მჟავა პრენატალურად და პოსტნატალურად ინეცირდებოდა: ღია ველში ისინი განსაკუთრებით გამოხატულ განმეორებით ქცევას ავლენდნენ.

ორგანიზმში მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების დონის მატება შესაძლოა ასევე იწვევდეს ანთებით პროცესებს, ოქსიდაციურ სტრესს და რიგ სხვა ბიოქიმიურ ცვლილებებს; ანალოგიური ცვლილებები აუტიზმის მქონე პაციენტებშიც ვლინდება (Chauhan and Chauhan 2006; James et al. 2009). მაგალითად, მღრღნელებში პროპიონის მჟავას, ბუტირის მჟავას და აცეტილის მჟავას 7-14-დღიანი ინფუზიის შედეგად, ჰიპოკამპსა და გარე კაფსულას თეთრ ნივთიერებაში რეაქტიული ასტროციტები და მიკროგლია გამოვლინდნენ. ასეთი ალტერაციები ხშირია აუტისტური სპექტრის დარღვევების მქონე პაციენტების აუტოფსიურ მასალაზეც. გარდა ამისა, პროპიონის მჟავას ინეცირების შედეგად, აღწერილია მეხსიერების ფორმირებაში მონაწილე ეპიგენეტიკური კონტროლის მთავარი ფაქტორის, მონოკარბოქსილატ ტრანსპორტიორ/ფოსფორილაციული ციკლური AMP მოპასუხე ელემენტის დამაკავშირებელი ცილას (monocarboxylate transporter/phosphorylated cyclic AMP respondent element binding protein) აქტივაცია, რაც ნეიროპლასტიურობის და ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის ფართო ეფექტების მანიშნებელია (MacFabe 2013; MacFabe et al. 2007; Shultz et al. 2008). კიდევ ერთ კვლევაში, აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული რიგი სტრუქტურების - ნეოკორტექსის, ჰიპოკამპის, თალამუსის, სტრიატუმის და ნათხემის ჰომოგენატებში აღწერილი იქნა ოქსიდაციური სტრესის ნიშნები და გლუტათიონის დარღვევები, მათ შორის, გაზრდილი ლიპიდური და პროტეინული ოქსიდაცია. ასეთი კვლევები მრავალრიცხოვანია.

აუტიზმის მსგავსად, მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, პირველ რიგში კი, პროპიონის მჟავა, ლიპიდების ფიზიოლოგიაზე მოქმედებს. კერძოდ, პროპიონის მჟავას გავლენით, თავის ტვინში იცვლება სფინგომიელინის, დიაცილ მონო და პოლიუჯერი, ფოსფატიდილქოლინის, ფოსფატიდილინოზიტოლის, ფოსფატიდილსერინის, პლაზმალოგენ ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის მოლეკულური სახეობები, ტოტალური, გრძელჯაჭვიანი, მოკლეჯაჭვიანი აცილკარნიტინების შეფარდება, დაკავშირებული და თავისუფალი კარნიტინების შეფარდება და სხვ. (MacFabe 2015). ლიპიდების ფიზიოლოგიის ასეთი ალტერაციები მემბრანის დენადობის, უჯრედული სიგნალირების, რედოქსის და მიტოქონდრიული/კარნიტინის ფუნქციების ცვლილებებში უნდა აისახოს (Thomas et al. 2010).

პროპიონის მჟავას ეფექტების კიდევ ერთი ფართო ჯგუფი - მიტოქონდრიული დისფუნქციები. მრავალრიცხოვანი კვლევების თანახმად, აუტიზმი შეიძლება ასოცირდებოდეს მიტოქონდრიული დაავადებებისთვის დამახასიათებელ გენეტიკურ და ბიოქიმიურ ცვლილებებთან, კერძოდ, ლაქტატის, პირუვატის, კარნიტინის ალტერაციებთან (Frye and Rossignol 2011; Frye et al. 2013). ამასთანავე, ვინაიდან ასეთი დაავადებების მაიდენტიფიცირებელი სპეციფიური გენური მუტაციები აუტიზმის დროს იშვიათია, ასეთ დარღვევებს მეტწილად გარემოს ფაქტორების მოქმედებას უკავშირებენ. ზევით უკვე ჩამოთვლილი იყო პროპიონის მჟავას ცხოველური მოდელებისთვის და აუტიზმის მქონე ინდივიდების ერთი ჯგუფისთვის დამახასიათებელი მიტოქონდრიების მსგავსი ლიპიდური ალტერაციები, მოკლეჯაჭვიანი და გრძელჯაჭვიანი აცილ-კარნიტინების პროფილების ცვლილებების ჩათვლით (Frye et al. 2013; MacFabe 2013; Thomas et al. 2010). საყურადღებოა ისიც, რომ აცილ-კარნიტინის ცვლილებების მქონე პაციენტებში ხშირია ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევები, რაც პროპიონის მჟავას მოდელზე მიღებული შედეგების მსგავსია (MacFabe et al. 2008). ასეთი მსგავსება განსაკუთრებით საინტერესოა, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ერთ შემთხვევაში მიტოქონდრიული დისფუნქციები შეძენილია. აღსანიშნავია ისიც, რომ არამიტოქონდრიული ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის ცვლილებები აუტიზმის მქონე ბავშვებში არ ვლინდება.

ელექტრონული ტრანსპორტის, ასევე ჰისტოლოგიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევების საფუძველზე, გამოითქვა მოსაზრება, რომ პროპიონის მჟავას მეტაბოლური ეფექტები ტრიკარბოქსილის მჟავას ციკლის დარღვევებს უკავშირდებიან (MacFabe et al. 2008). ამასთანავე, აუცილებელია შემდგომი კვლევები მღრღნელების პროპიონის მჟავას მოდელსა და აცილ-კარნიტინისა და ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევების მქონე აუტისტ პაციენტებს შორის დამატებითი პარალელების გამოსავლენად.

მსგავსება მღრღნელებში პროპიონის მჟავას ინეცირებით გამოწვეულ მრავალფეროვან ცვლილებებსა და აუტიზმისთვის დამახასიათებელ ალტერაციებს შორის, იძლევა საფუძველს დაშვებისთვის, რომ აღნიშნული მოდელი შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს მიკრობიომის დარღვევებთან ასოცირებული აუტიზმის მექანიზმების შესასწავლად და შესაბამისი სიმპტომატური და პრევენციული მკურნალობის შესამუშავებლად (Frye and Rossignol 2011; Frye et al. 2013; MacFabe 2013; Thomas et al. 2010).

1.3.3. თავის ტვინის აღნაგობა და აუტიზმი

აუტიზმის სპექტრის დარღვევების პათოფიზიოლოგიის სრული გაშუქებისთვის უმნიშვნელოვანესია იმ სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენა, რომლებიც აუტიზმის სხვადასხვა ფორმების დროს თავის ტვინის რიგ უბნებში ვითარდებიან.

აუტიზმის პათოგენეზში მრავალი სტრუქტურაა ჩართული, ნათხემის, ქვედა ოლივარული კომპლექსის, ჰიპოკამპის, ნუშისებრი კომპლექსის, ენტორინალური ქერქის, წინა და უკანა ცინგულარული ქერქის, პრეფრონტალური ქერქის დიდი ნაწილის, ტემპორალური წილის ფუზიფორმული ხვეულის და სხვათა ჩათვლით (Blatt 2012; Ha et al. 2015; Li D. et al. 2017). ყოველი მათგანი გარკვეული წილით, სოციალურ ქცევაში, კოგნიტურ ფუნქციებში და ემოციების ფორმირებაში მონაწილეობს. შესაბამისად, აუტიზმისთვის დამახასიათებელი სოციალური, კოგნიტური და ემოციური ცვლილებების ანატომიური საფუძველი სწორედ ამ უბნების შესაძლო სტრუქტურული ალტერაციები უნდა იყოს. ამგვარად, აუცილებელია კომპლექსური ცოდნა იმისა, თუ როგორ იცვლება აუტიზმის დროს აუტიზმის პათოგენეზში

ჩართული ცალკეული უბნები და მათი კავშირები. უმნიშვნელოვანესია ასევე ნეიროანატომიურ ცვლილებებსა და ქცევით დარღვევებს შორის კორელაციის გამოვლენა. ასეთი კორელაციის რამოდენიმე მაგალითია: ფუნქციური მაგნიტური რეზონანსური იმიჯინგის შედეგების თანახმად, აუტიზმის მქონე პაციენტებში სოციალური დეფიციტი ფრონტალურ ქერქსა და უკანა ცინგულარულ ქერქს შორის შემცირებულ კავშირებთან კორელირებს (Monk 2009); აუტიზმის მქონე პაციენტებისთვის დამახასიათებელი განმეორებითი ქცევა და შეზღუდული ინტერესები მარჯვენა პარაჰიპოკამპალურ ხვეულსა და უკანა ცინგულარულ ქერქს შორის კავშირების მძლავრ განვითარებასთან ასოცირდება (Blatt 2012; Monk 2009); შეზღუდული და განმეორებითი ქცევის პარალელურად, პაციენტებში კაუდალური ბირთვის გაფართოებული მოცულობა და მისი კავშირების ცვლილებები ვლინდება (Qiu et al. 2016). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ აუტიზმის ქცევითი მახასიათებლები აუტისტური თავის ტვინის სხვადასხვა წარმონაქმნების და მათი კავშირების მორფოლოგიის ცვლილებებთან კორელირებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ფართოდ შეუძლება პროპიონის მექანის გავლენით განვითარებული ქცევითი, მოლეკულური, და ბიოქიმიური ცვლილებები, მხოლოდ მცირერიცხოვან შრომებშია აღწერილი მისი ეფექტი აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის უბნების მიკროანატომიაზე და უცნობია, თუ რა ალტერაციებს იწვევს ის ასეთი უბნების ულტრასტრუქტურაში.

წარმოდგენილ კვლევაში ფოკუსირებული ვართ თავის ტვინის სამ წარმონაქმნზე: ჰიპოკამპზე (CA1 და CA3 ველები), ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვზე და მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქზე. სამივე სტრუქტურა სხვადასხვა ხარისხით სოციალურ ქცევაში (Adolphs 2009; Baez-Mendoza and Schultz 2013), კოგნიტურ ფუნქციებში, ემოციებში (Muller et al. 2018; Sneider et al. 2018) და აუტიზმის პათოგენეზში მონაწილეობს.

აუტისტურ თავის ტვინში ჰიპოკამპის, ნუშისებრი სხეულის, და პრეფრონტალური ქერქის სტრუქტურული ცვლილებები კარგად ცნობილია (Adorjan et al. 2017; Hanson K. et al. 2018; Qiu et al. 2016). კერძოდ, ნეიროტიპიურ და აუტიზმის მქონე ინდივიდებში ამ წარმონაქმნების განვითარება, ზომები და სხვა სტრუქტურული ნიშნები განსხვავებულია, რაც, განსაკუთრებით ხშირად შუბლის

წილში ვლინდება. თავის მხრივ, შუბლის წილის დეფიციტის მქონე ინდივიდებს და აუტისტ პაციენტებს მსგავსი კოგნიტური, ლინგვისტური, სოციალური და ემოციური ალტერაციები ახასიათებთ. აღსანიშნავია ასევე, რომ აუტისტ ბავშვებში აღმასრულებელ ფუნქციებში ჩართული პრეფრონტალური ქერქი ატიპიურად ვითარდება (Courchesne and Pierce 2005; O'Reilly et al. 2017); პირველ რიგში, ეს ბროდმანის 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, და 47-ე ველებს ეხება (Park et al. 2016).

ნეიროტიპიურ ინდივიდებთან შედარებით, აუტისტ ინდივიდებში განსხვავებულია ნუშისებრი სხეულის ზომებიც. მაგალითად, 7.5 – 12.5 წლის პაციენტებში გონებრივი ჩამორჩენის გარეშე, გამოვლინდა მარჯვენა და მარცხენა ნუშისებრი კომპლექსების ჭარბი მოცულობა, თუმცა თავის ტვინის საერთო მოცულობა არ შეიცვალა (Kim et al. 2010; Kleinhans et al. 2016; Murphy et al. 2012; Nordahl et al. 2012). თავის მხრივ, ცნობილია, რომ ნეიროტიპიურ ინდივიდებში აღნიშნული კომპლექსის მოცულობა 7.5-18.5 წლებში მატულობს. ამგვარად, ნორმალური გონებრივი განვითარების მქონე აუტისტ ბავშვებში ნუშისებრი კომპლექსის ზომები შესაძლებელია ისეთი იყოს, როგორც ტიპიური განვითარების შემთხვევაში, გაცილებით გვიანი ასაკისთვის არის დამახასიათებელი. აუტისტი ინდივიდების ასეთ სტრუქტურულ სპეციფიკას ემბრიოგენეზში მიმდინარე ცვლილებებს უკავშირებენ, თუმცა რიგი შეხედულებების მიუხედავად, არ არის ცნობილი, თუ რა იწვევს ასეთ ცვლილებებს. აღნიშნული საკითხი ამჟამადც აუტიზმის ნეიროანატომიის მკვლევარების განსაკუთრებული ინტერესის სფეროა.

ზოგიერთი მეცნიერი აუტიზმის განვითარებაში ნუშისებრ სხეულს განსაკუთრებულ როლს მიაკუთვნებს. კერძოდ, ბარონ-კოჰენის ცნობილი თეორიის, „აუტიზმი და ამიგდალა“ თანახმად, აუტიზმის სხვადასხვა ფორმების პათოგენეზში ყოველთვის ჩართულია ნუშისებრი სხეული და მასთან დაკავშირებული თავის ტვინის რიგი უბნები (Baron-Cohen et al. 2000). პოსტ-მორტემ მასალაზე, ცხოველურ მოდელებზე და ნეიროიმიჯინგის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებით, აუტისტურ თავის ტვინში მართლაც ხშირად ვლინდება ნუშისებრი სხეულის პათოლოგიები და ქცევითი დარღვევები, რომლებიც ამიგდალოტომიის მქონე პაციენტების ქცევითი ცვლილებების მსგავსია (Wang et al. 2014). მაგალითად, აუტისტ პაციენტებში, მათ შორის, ასპერგერის სინდრომის და შენარჩუნებული ინტელექტის ფორმის (High-

functioning autism) დროს, ხშირად ირღვევა სხვა ინდივიდის მზერიდან მენტალური ინფორმაციის იდენტიფიკაციის პროცესი, რაც, ნეიროტიკური ინდივიდებთან შედარებით, ნუშისებრი სხეულის გაცილებით სუსტ აქტივაციასთან კორელირებს. აღსანიშნავია ასევე, რომ ამიგდალოქტომიის მქონე პაციენტების დიდი ნაწილის მსგავსად, აუტიზმის მქონე ჩვილები ხშირად ატიპურად აღიქვამენ სხვა ინდივიდის სახეს (Valdizan et al. 2003), ხოლო ზრდასრულებში დარღვეულია თვალების ფიქსაცია (Tanaka and Sung 2016; Wang et al. 2018). ამასთანავე, არის საწინააღმდეგო მონაცემებიც. მაგალითად, პაციენტები ნუშისებრი სხეულის დაზიანებით, ზოგჯერ ვერ ახერხებენ სტიმულით განპირობებული სოციალური თვისებების აღქმას, თუმცა მზერის მოდულაცია მათ ინტაქტური აქვთ (Phelps and LeDoux 2005). თავის მხრივ, აუტისტ პაციენტებში მზერის მოდულაცია ხშირად დარღვეულია (Baruth et al 2010; Smith et al. 2015).

აუტისტური თავის ტვინის სხვა სტრუქტურების მსგავსად, ნუშისებრი კომპლექსიც აუტიზმის პათოგენეზში თავისი ფართო კავშირების მეშვეობით მონაწილეობს. კერძოდ, აუტიზმისთვის დამახასიათებელი სოციალური დარღვევები გაცილებით გასაგები ხდება, თუ ნუშისებრ სხეულს განვიხილავთ მასთან დაკავშირებულ სტრუქტურებთან კომპლექსში, მაგალითად, აკუმბეალური ბირთვის ცენტრალურ უბანთან ერთად. ეს უბანი სოციალური დაჯილდოების ნეირონულ საფუძველს განეკუთვნება. მისი დარღვევისას, ინდივიდებში დეპრესია და დაჯილდოების სტიმულის მიმართ გულგრილობა ვლინდება, რომლის ხარისხი დაზიანების ზუსტი ადგილის და ზომის პროპორციულია. აუტიზმის დროს აღნიშნული ფენომენების განვითარებას სწორედ ამ ქვედანაყოფის და მისი კავშირების დაზიანებას უკავშირებენ (Cho et al. 2017; Park et al. 2017).

ამასთანავე, მართალია, ნუშისებრ სხეულს გააჩნია ფართო კავშირები სენსორულ და ასოციაციურ უბნებსა და ავტონომიურ სისტემებთან, რომელთა მეშვეობით ის ვისცერალური, სენსორული და კოგნიტური ინფორმაციის მიღებასა და გადამუშავებაშია ჩართული (Zalla and Sperduti 2013; Pessoa 2010), აუტიზმის თვალსაზრისით, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი კარგად განვითარებული რეციპროკული, პირდაპირი და არაპირდაპირი კავშირები ვენტრალური მედიალური პრეფრონტალური ქერქის დანაყოფებთან, მათ შორის, ინსულარულ,

ორბიტოფრონტალურ და ლატერალურ პრეფრონტალურ ზონებთან (Park et al. 2018). ასეთი კავშირები უზრუნველყოფენ ნუშისებრი კომპლექსის ჩართულობას კონტექსტუალური ინფორმაციის მიღებაში, მის გადამუშავებაში და გადაწყვეტილების მიღებაში (Mosher et al. 2010). უმნიშვნელოვანესია ასევე აღნიშნული კავშირების როლი სოციალური ქცევის ფორმირებაში. ამიტომ აუტიზმის თეორიების უმრავლესობა ფრონტო-ამიგდალური ნეირონული ქსელების ჩართვას ეფუძნება (Solomon et al. 2009; Monk et al. 2010).

აღნიშნული ქსელების ასეთი ჩართულობა მრავალ კლინიკურ კვლევებშია აღწერილი. მაგალითად, დიფუზური სპექტრული ტომოგრაფიით, მეთოდით, რომელსაც ტრაქტების მთლიანობის აღსარიცხად იყენებენ, აუტიზმის მქონე პაციენტების ნუშისებრი სხეულის გარემომცველ უბნებსა და ქვედა სიგრძივი და ქვედა ფრონტო-ოქსიპიტალური კვანძების გასწვრივ, ანიზოტროპია ვლინდება (Cheung et al. 2009; Jou et al. 2011). ამ ტრაქტების საშუალებით, ნუშისებრი სხეული ფუზიფორმული ხვეულის სახის ზონას და ზედა ტემპორალურ ღარს უკავშირდება. ანიზოტროპია ასევე კავისებრი კონის იმ დანაყოფის გასწვრივ, რომლის მეშვეობით ერთმანეთს ორბიტოფრონტალური ქერქი და ტემპორალური წილის წინა ნაწილი, მათ შორის, ნუშისებრი სხეული, უკავშირდებიან (Radua et al. 2011).

ზევით უკვე აღინიშნა, რომ იმისდამიხედვით თუ აუტიზმის პათოგენეზში რომელი კავშირებია ჩართული, აუტიზმისთვის დამახასიათებელი სხვადასხვა დეფიციტები ვლინდება. მაგალითად, აუტიზმის მქონე ზრდასრულ ინდივიდებს, რომლებსაც დარღვეული აქვთ ფრონტალური, პარიეტალური და ოქსიპიტალური წილების ნეირონული ქსელების ინტეგრაცია, ყურადღების დეფიციტი და ჰიპერაქტიური სინდრომი ახასიათებთ (Solomon et al. 2009); აუტიზმის მქონე მოზარდებს, რომლებშიც თითქმის სრულად შენარჩუნებულია კოგნიტური ფუნქციები, თუმცა შეცვლილია ემოციური სფერო, დარღვეული აქვთ აფექტური ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართულ ნუშისებრ სხეულსა და პრეფრონტალურ ქერქს შორის არსებული კავშირები; სოციალური შფოთვა ფუზიფორმული ხვეულის სახის ზონის შემცირებულ აქტივობასთან და მარჯვენა ნუშისებრი სხეულისა და მარცხენა მედიალური ტემპორალური ხვეულის გაზრდილ აქტივობასთან ასოცირდება.

საინტერესოა ასევე მოსაზრება, რომლის თანახმად, აუტისტური სპექტრის პათოგენეზში ნუშისებრი სხეული ჰიპო-, ან ჰიპერაქტიურ მდგომარეობაში მონაწილეობს. „ჰიპოაქტიური მოდელი“ თანახმად, ნუშისებრი სხეული არ ახდენს სოციალური სტიმულების სწორ გადამუშავებას, ვინაიდან სტიმულები პრეფერენციულ ყურადღებას არ იპყრობენ (Dziobek et al. 2010; Schultz 2005). ამისგან განსხვავებით, „ჰიპერაქტიური მოდელი“ ითვალისწინებს სოციალური სტიმულებით ნუშისებრი სხეულის ავერსიულ ჰიპერაგზნებას, რის გამოც აღნიშნული სტიმულების აქტიური უგულებელჰყოფა ხდება (Dalton et al. 2005; Corden et al. 2008). ამასთანავე, ზოგიერთ პაციენტებში ნუშისებრი სხეულის ჰიპო- ან ჰიპერაქტივაცია ყოველთვის არ ვლინდება: მართალია, მზერის გარკვეული პოზიციის დროს, ნუშისებრი სხეულის აქტივობა მცირდება, მაგრამ მზერის ობიექტის შეცვლისას, ის ჰიპერაქტივირდება (Baron-Cohen et al. 2000; Kliemann et al. 2012). ნუშისებრი სხეულის აქტივობის თაობაზე ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია შფოთვისთან ასოცირებულ ქცევასთან მიმართებაშიც (South et al. 2011; Sterling et al. 2013). სავარაუდოდ, უფრო სწორია შეხედულება, რომლის თანახმად, აუტიზმის დროს ნუშისებრი სხეული რეაქტიულია, ხოლო პასუხები ვარიაბელურია. ვარიაბელობის მიზეზად ისევ ფრონტო-ამიგდალარული კავშირების შესაძლო დარღვევებს ვარაუდობენ, ვინაიდან ამ შემთხვევაში ნუშისებრი სხეულზე კენტრალური მედიალური პრეფრონტალური ქერქის მოდულატორული როლი მცირდება.

აღსანიშნავია, რომ მედიალური ტემპორალური სტრუქტურების, პირველ რიგში კი, ნუშისებრი სხეულის ადრეული დაზიანებისას, რეპერკურსიები სხვა ნეირონულ სისტემებზე ვლინდება. მაგალითად, დარღვეულად მწიფდება დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი (Bertolino et al. 1997) ან იცვლება სტრიატული დოპამინერგული ნეიროტრანსმისია (Saunders et al. 1998). ამგვარად, აუტიზმის დროს მედიალური ტემპორალური წილის ადრეულმა დისფუნქციამ კოგნიტური ამოცანების შესრულებისთვის აუცილებელი, პრეფრონტალური ქერქის არასწორი განვითარება უნდა გამოიწვიოს.

აუტიზმში ნუშისებრი სხეულის მონაწილეობასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია ასევე თალამო-ქერქული და თალამუსის სხვა კავშირების სპეციფიური ორგანიზაცია, რაც მის უმნიშვნელოვანეს სენსომოტორულ ფუნქციას უკავშირდება

(Nair et al. 2015). ტიპიურ ინდივიდებში ასეთი კავშირები ქერქის დიდ ტერიტორიაზე ვრცელდებიან, თუმცა აუტიზმის ზოგიერთი ფორმების დროს, მათი განვითარება შედარებით სუსტია. ამასთანავე, კლინიკური კვლევები აუტიზმის პათოგენეზში ასეთი კავშირების განსხვავებულ ჩართულობაზე მიუთითებენ. მაგალითად, რიგ შემთხვევებში ატიპიურად შემცირებულია თალამუსის კავშირები სუპრამოდალურ ასოციაციურ ქერქთან და ნუშისებრ სხეულთან და ატიპიურად გაზრდილია კავშირები ცინგულარულ ხვეულთან და მოტორულ და სმენის ქერქთან. სხვა კვლევებში თალამუსის კავშირები ჭარბობენ ლიმბურ (ნუშისებრი სხეულის ჩათვლით) და სენსომოტორულ უბნებში, ხოლო სუპრამოდალურ ასოციაციურ ზონებში გაცილებით ნაკლებად არიან წარმოდგენილი. აუტიზმის დროს, თალამუსის კავშირების ასეთ სპეციფიკას ლიმბური და სენსომოტორული უბნების შედარებით ადრეულ განვითარებას უკავშირებენ; თავის მხრივ, სხვა ქერქული უბნების და შესაბამისი თალამო-კორტიკალური კავშირების მომწიფება გაცილებით გვიან ხდება (Nair et al. 2015).

ჰიპოკამპი აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული მეორე უმნიშვნელოვანესი ლიმბური სტრუქტურაა. აუტიზმის დროს, ჰიპოკამპის მორფოლოგიური ცვლილებები პირველად პოსტმორტემ მასალაზე აღწერეს: CA ველებსა და სუბიკულუმში უჯრედების განლაგების მაღალი სიმკვრივე და ჰილუსის გაცილებით ბრტყელი სტრუქტურა გამოვლინდა (Bauman and Kemper 1985). შემდგომში ჰიპოკამპში (და აუტიზმის პათოგენეზში ჩართულ რიგ სხვა სტრუქტურებში) პირამიდული ნეირონების შემცირებული ზომები (Bauman and Kemper 1993), დენდრიტული ხის რედუქცია და დენდრიტული ხორკლების დისრეგულაცია აღწერეს (Philips and Pozzo-Miller 2015). გარდა ამისა, აუტიზმის პათოგენეზში გაემ-ერგული ნეირონების განსაკუთრებით მაღალი ჩართულობა თავდაპირველად სწორედ ჰიპოკამპში აღინიშნა, რაც შემდგომში აუტისტური თავის ტვინის სხვა სტრუქტურებშიც დადასტურდა (Chao et al. 2010; Sgadò et al. 2013). აღსანიშნავია ისიც, რომ აუტიზმის პათოგენეზში ჰიპოკამპის გაემ-ერგული ნეირონების სხვადასხვა პოპულაციები განსხვავებულად მონაწილეობენ. მაგალითად, დაკბილულ ფასციაში მცირდება კალბინდინ-იმუნორეაქტიული ნეირონების სიმკვრივე, CA1 ველში იზრდება კალრეტინინ- და პარვალბუმინ-იმუნორეაქტიული ნეირონების სიმკვრივე,

CA3 ველში კი, სიმკვრივის ზრდა მხოლოდ პარვალბუმინ-რეაქტიულ ნეირონებს ეხება. ამასთანავე, მართალია, აუტიზმისთვის დამახასიათებელ ქცევით და კოგნიტურ ალტერაციებში სხვადასხვა ტრანსმიტერული სისტემები არიან ჩართული (გლუტამატერგული, ქოლინერგული, დოპამინერგული, სეროტონინერგული და სხვ.), მეცნიერები უპირატესობას სწორედ გაემ-ერგულ სისტემას ანიჭებენ (Chao et al. 2010; Hou et al. 2018). ასეთი შეხედულება დაედო საფუძვლად აუტიზმის ასახსნელად, ამაგზნებელი და შემაკავებელი პროცესების დარღვეული ბალანსის თეორიას (Brix et al. 2015; Kim et al. 2019).

თავის მხრივ, აუტიზმის პათოგენეზში ჰიპოკამპის ჩართულობა *მაგნიტური რეზონანსის* კვლევებითაც დადასტურდა. კერძოდ, ცნობილია ჰიპოკამპის წამყვანი როლი დასწავლასა და მეხსიერებაში, მათ შორის, დეკლარაციულ მეხსიერებაში, *ეპიზოდური მეხსიერების ამოღების* ჩათვლით (Eichenbaum 2017). მართალია, ნეიროტიპიურ და აუტიზმის მქონე ინდივიდებში მეხსიერების კოდირების პროცესში ჰიპოკამპსა და ფრონტო-პარიეტალური უბნების ფუნქციური დაკავშირება მეტწილად მსგავსია, მაგრამ ეპიზოდური მეხსიერების „ამოღება“ მნიშვნელოვნად განსხვავებულია (Cooper et al. 2017). ჰიპოკამპის კავშირების ფუნქციური ალტერაციებია ასევე სოციალურად მნიშვნელოვანი ინფორმაციის აღქმისას. პირველ რიგში, ეს მეხსიერებაში, ემოციებში, მოტივაციებსა და ყურადღებაში ჩართულ წარმონაქმნებთან კავშირებს ეხება (Fernandez M. et al. 2018; Kana et al. 2017). აღსანიშნავია ასევე, რომ აუტისტ პაციენტებში მარცხენა ჰიპოკამპი ატიპიურად ვითარდება, რაც პოსტნატალური განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე ვლინდება (Shou et al. 2017).

აუტიზმის დროს სოციალური ურთიერთობების დეფიციტში გარკვეულ მნიშვნელობას სენსორულ დისრეგულაციებსაც აკუთვნებენ (მხედველობის, სმენის, ყნოსვის, გემოს, მულტისენსორული დარღვევები). ამ ფენომენში სხვადასხვა მექანიზმების ჩართულობას ვარაუდობენ (Fernandez M. et al. 2018; Kana et al. 2017).

მონაცემები, რომელთა თანახმად აუტიზმისთვის დამახასიათებელი ცვლილებების საფუძველი თავის ტვინის ფუნქციური ქსელების, პირველ რიგში კი, ქერქულ-ქერქული კავშირების დარღვევებია, რიგ თეორიებს დაედო საფუძვლად (Fishman et al.

2014, 2015; Kana et al. 2011; Nair et al. 2015). კერძოდ, ვარაუდობენ, რომ, აუტიზმის დროს (1) მეტწილად იცვლება შორს პროეცირებადი და არა ქერქის ახლომდებარე ტერიტორიების დამაკავშირებელი გზები; (2) კავშირები იცვლება მხოლოდ კომპლექსური კოგნიტური და სოციალური ფუნქციების შესრულებისას და არა მარტივი, სენსორული და პერცეპტუალური ამოცანების შესრულების დროს; (3) კავშირების ცვლილებებს შეიძლება ანატომიური დარღვევები იწვევდეს, მაგალითად, თეთრი ნივთიერების ფუნქციური პრობლემები; (4) თავის ტვინის წინა უბნებს შორის კავშირების შემცირებისას, თავის ტვინი ადაპტირდება კომპენსატორული სტრატეგიებით, მაგალითად, ამ შემთხვევაში აქტივირდება კავშირები ფრონტალურ უბნებსა და თავის ტვინის უკანა უბნებს შორის. ამასთანავე, თუ ასეთი სიჭარბე „გადამეტებულია“, შესაძლებელია აღინიშნოს იმ ამოცანების დეფიციტი, რომლებიც ფრონტო-პარიეტალურ ინტეგრაციას საჭიროებენ; (5) ფუნქციური კავშირების ცვლილებები შესაძლებელია მოსვენებულ მდგომარეობაშიც გამოვლინდეს (Kana et al. 2011). აღსანიშნავია, რომ სწორედ ქერქის კავშირების დარღვევებს უკავშირებენ აუტისტ ინდივიდებში “savant”-ის ფენომენის განვითარებას (Takahata and Kato 2008). კერძოდ, ვარაუდობენ, რომ ამ დროს ირღვევა ბალანსი ლოკალურ და გლობალურ კავშირებს შორის, რაც ფუნქციური სეგრეგაცია/ინტეგრაციის შეფარდების ცვლილებებს იწვევს. გლობალური კავშირების ცვლილებებმა, პარალელურ კორტიკალურ ქსელებზე მოქმედების გზით, ინტეგრირებული კოგნიტური პროცესების (მაგ. შემსრულებელი ფუნქციის და სოციალური კოგნიციის) დარღვევები უნდა გამოიწვიონ. თავის მხრივ, შემცირებული ინტერრეგიონული ურთიერთობების გამო, ლოკალურ ქერქულ უბნებში ნეირონული აქტივობის დეზინჰიბიცია ვითარდება. ამგვარად, ლოკალურ უბნებში ვლინდება ქერქული ქსელების ატიპური ორგანიზაცია, რისი შედეგიც დარღვეული განვითარება და პათოლოგიური მდგომარეობებია. თავის მხრივ, ასეთი დეზინჰიბიცია მარტივი კოგნიტური პროცესების ფასილიტაციას უნდა იწვევდეს. ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი პრეფრონტალურ ქერქსა და სხვა ქერქულ უბნებს შორის კავშირების დარღვევა უნდა იყოს, ვინაიდან პრეფრონტალური ქერქი სხვა უბნებზე მძლავრ შემაკავებელ კონტროლს ახდენს. ვარაუდობენ, რომ აუტისტ პაციენტებში „savant”-ის ფენომენს სწორედ აღნიშნული მექანიზმი იწვევს (Takahata and Kato 2008).

ზემოთმოყვანილი მონაცემები მიუთითებს, რომ აუტიზმის პათოგენეზში უმნიშვნელოვანესი აუტისტური თავის ტვინის სტრუქტურების ურთიერთდაკავშირების დარღვევებია. ამგვარად, აუტიზმის პათოგენეზის გასაგებად, აუტიზმის ნეიროანატომიის ცოდნა უმნიშვნელოვანესია.

პროპიონის მჟავას ეფექტი აუტისტური თავის ტვინს აღნაგობაზე

როგორც აღინიშნა, თავის ტვინის მორფოლოგიაზე პროპიონის მჟავას ეფექტი აღწერილია ერთეულ კვლევებში (თუმცა შესწავლილია მისი გავლენა ნეირონების ელექტროფიზიოლოგიაზე: Bonnet et al. 2000). კერძოდ, ჰიპოკამპსა და გარე კაფსულას მიმდებარე ნაწილში აღწერილია რეაქტიული ასტროგლიოზი (GFAP იმუნორეაქტიულობა) და აქტივირებული მიკროგლია (CD68 იმუნორეაქტიულობა), რაც ანთებითი პროცესების განვითარების მანიშნებელია. გარდა ამისა, ახალგაზრდა ვირთაგვებში პროპიონის მჟავას ორკვირიანი ადმინისტრირების შემთხვევაში, ჰიპოკამპის დაკბილულ ფასციაში გლიის ფიბრილარული ცილის მატება, ოქტამერ-დამაკავშირებელი ფაქტორი 4-ის ექსპრესიის შემცირება და გრანულარული უჯრედების დეზორგანიზაცია აღინიშნა, რასაც თან ახლდა აუტიზმის რიგი ფორმებისთვის დამახასიათებელი აგრესიული, იზოლაციური, პასიური ქცევა და შემცირებული კვლევითი აქტივობა (Choi et al. 2018). კიდევ ერთ კვლევაში, პროპიონის მჟავას ქრონიკული ადმინისტრირების შედეგად, ნუშისებრ სხეულში აპოპტოზის ნიშნები - Bcl-2 და Caspase-3 ექსპრესიის მატება, და შესაბამისი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები გამოვლინდა (Khalil et al. 2015). მართალია, ავტორები მხოლოდ აპოპტოზზე იყვნენ ფოკუსირებული, მაგრამ ეს არის ერთადერთი კვლევა, სადაც პროპიონის მჟავას ეფექტი ელექტრონული მიკროსკოპით აღწერეს. ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ პროპიონის მჟავას ზემოქმედება თავის ტვინის ნატიფ აღნაგობაზეც ირეკლება.

ელექტრონული მიკროსკოპია - უჯრედულ ელემენტებსა და ნეირონულ კავშირებში განვითარებული ულტრასტრუქტურული ცვლილებების კვლევა

მაღალი რეზოლუციის ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია უალტერნატივო, მაღალინფორმაციული საშუალებაა თავის ტვინის სხვადასხვა დანაყოფების სტრუქტურული ელემენტების (ნეირონი, გლია, სინაფსები, სხვა უჯრედშორისი კავშირები, უჯრედშორისი სივრცე) ნანომეტრის დონეზე შესასწავლად. სხვადასხვა ფიზიოლოგიური მდგომარეობების და პათოლოგიების შემთხვევებში, აღნიშნული ელემენტების კომპლექსური ანალიზი იძლევა ფართო სურათს თავის ტვინის ცალკეულ დანაყოფებში განვითარებული უნატიფესი სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების შესახებ. ამასთანავე, უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა არა მხოლოდ ცალკეული სტრუქტურული ელემენტების აღწერას, არამედ მათი უნატიფესი მახასიათებლების რაოდენობრივ ანალიზს. მაგალითად, მრავალრიცხოვანი კვლევებით დასტურდება, რომ სხვადასხვა ფაქტორების გავლენით, იცვლება სინაფსური ტრანსმისიის და ნეიროპლასტიურობის ისეთი ულტრასტრუქტურული კორელატები, როგორიცაა სხვადასხვა ლოკალიზაციის სინაფსების, სხვა უჯრედშორისი კონტაქტების, პრესინაფსური ტერმინალების, მიტოქონდრიების, აქტიური ზონის, ვეზიკულების, პოროსომული კომპლექსის სხვადასხვა სტრუქტურული მახასიათებლები (რაოდენობა, მოცულობა, ფართობი, სიგრძე, დიამეტრი, სიღრმე, გადანაწილება, სხვ.). ასეთი ცვლილებების გამოვლენა მხოლოდ ელექტრონული მიკროსკოპით არის შესაძლებელი.

კერძოდ, უახლეს ელექტრონულ-მიკროსკოპულ შრომებში სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობის და სხვადასხვა ავზებში გადანაწილების ცვლილებებს ნეიროტრანსმიტერების სინთეზსა და/ან ტრანსმისიის ალტერაციებს უკავშირებენ (Doussau et al. 2017; Kaeser and Regehr 2017; Santuy et al. 2018). ტრანსმიტერების გამოყოფით, სინაფსური ვეზიკულები ნეირონულ ქსელებში ინფორმაციის ნაკადს ინიცირებენ. ამ მიზნით ისინი დინამიურ ციკლში ირთებიან, რომლის ბოლო ეტაპი პლაზმურ მემბრანასთან მათი ნაწილობრივი შერწყმა და მემბრანისგან დაშორებაა. რთული მოლეკულური პროცესების ჩართვის შედეგად, ასეთი ციკლის დროს, ვეზიკულების სტრუქტურული და ფუნქციური მთლიანობა დაცულია. ამასთანავე,

ერთი შეხედვით ერთგვაროვანი, გამჭვირვალე სინაფსური ვეზიკულები სტიმულზე საპასუხოდ განსხვავებულ მობილიზაციას და ტრანსმიტერის გამოყოფის განსხვავებულ მზადყოფნას ავლენენ (Alabi and Tsien 2012; Denker and Rizzoli 2010; Rizzoli and Betz 2005). ამის გათვალისწინებით, სინაფსურ ვეზიკულებს სამ ძირითად ავზში აერთიანებენ. პირველი ავზის (readily releasable pool) მცირერიცხოვანი ვეზიკულები სტიმულაციის მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარენია. ისინი განლაგებული არიან პლაზმურ მემბრანასთან უშუალო სიახლოვეს და მზად არიან, ზომიერი სტიმულაციის შემთხვევაშიც კი, ტრანსმიტერის გამოყოფის მიზნით, დაუყოვნებლივ შეერწყან მას. მეორე ავზი (recycling pool) აერთიანებს პრეტერმინალის ვეზიკულების საერთო რაოდენობის 10-20%-ს. მისი შევსება ხდება მაშინ, როდესაც სტიმულაციის შედეგად, პირველი ავზი იფიტება. არსებობს შეხედულება, რომ ამ ავზში მეტწილად ის ვეზიკულებია, რომლებმაც უკვე გამოჰყვეს შიგთავსი, და ტრანსმიტერის ახალი პორციის მისაღებად მზად არიან. დანარჩენი, განსაკუთრებით მრავალრიცხოვანი ვეზიკულები სარეზერვო ავზს ჰქმნიან (reserve pool). მათი მობილიზაცია/გამოყენება მხოლოდ მაღალი სიხშირის სტიმულაციის დროს, მეორე ავზის სრული გამოფიტვის შემდეგ ხდება (Rizzoli and Betz 2005). ვეზიკულური ციკლის ყველა სტადიებზე - ვეზიკულური კლასტერების შექმნაში, ვეზიკულების აქტიური ზონისკენ გადაცემაში და ტრანსმიტერის სინქრონული გამოყოფის მოვლენებში, სინაფსინების იზოფორმები მონაწილეობენ. კერძოდ, ყველა პროცესი რეგულირდება სინაფსინების ფოსფორილაცია/დეფოსფორილაციის ციკლით, რაც ფოსფორილაციის მრავალ საიტს და გზებს მოიცავს.

ვეზიკულების ასეთი ჰეტეროგენურობის სტრუქტურული და მოლეკულური საფუძვლების კვლევა სინაფტოლოგიის უმნიშვნელოვანესი მიმართულებაა. მთავარი ამოცანა ვეზიკულების სტრუქტურასა და ფიზიოლოგიას შორის კავშირის გამოვლენა და ვეზიკულური ავზების ფუნქციურ რეგულირებას, სინაფსურ პლასტიურობასა და სინაფსების ძალას შორის დამოკიდებულების დადგენაა (Denker and Rizzoli 2010; Rizzoli and Betz 2005). თავის მხრივ, პრეტერმინალური მიტოქონდრიების სტრუქტურული ალტერაციები პრეტერმინალში მიმდინარე ენერგეტიკული პროცესების ცვლილებებს ასახავენ. მათი ანალიზი ტრანსმისიის ენერგეტიკაზე მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მომცემია.

წარმოდგენილი კვლევა, რომელიც ზევით მოყვანილ რიგ პოსტულატებს ეფუძნება, შესაძლებელია განხილული იქნეს, როგორც მდრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელის შემდგომი განვითარება: რიგი ასპექტები ჩვენს მიერ პირველად არის გაშუქებული. კერძოდ, არსებულ კვლევებში პროპიონის მჟავას ქრონიკული შეყვანით გამოწვეული აუტიზმის ტიპის ცვლილებებია აღწერილი. ამისგან განსხვავებით, ჩვენი ინტერესი იყო თავის ტვინის აღნაგობასა და ქცევაზე პროპიონის მჟავას გაცილებით მცირე დოზის მოქმედება, ვინაიდან საკვებთან, ფარმაცევტულ პრეპარატებთან ან აგრარულ პროდუქტებთან ერთად, ორგანიზმში პროპიონის მჟავა სხვადასხვა რაოდენობით შეიძლება შევიდეს. ამიტომ პროპიონის მჟავას მცირე დოზა ვირთაგვებში ერთჯერადად იქნა შეყვანილი. ამასთანავე, ჩვენი კვლევა ახალგაზრდა ცხოველებზეა ჩატარებული, მაშინ როდესაც არსებული მონაცემების დიდი ნაწილი განვითარების საწყის სტადიებზე მყოფ ცხოველებზეა მიღებული. და ბოლოს, კვლევაში პირველად არის აღწერილი პროპიონის მჟავას ეფექტი აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის რიგი უბნების ულტრასტრუქტურაზე.

თავი 2. მასალა და მეთოდები

2.1. ცხოველები

კვლევა ჩატარდა ვისტარის ხაზის მოზარდ მამრ ვირთაგვებზე (P30 – P35). ექსპერიმენტების დაწყებისთვის ცხოველების წონა შეადგენდა 95-115 გრამს. ცხოველები იმყოფებოდნენ სამ-სამნი, გისოსებიან პლასტმასის გალიებში, რომელთა ზომა იყო 48 x 36 x 16.5 სმ. ოთახში, სადაც განთავსებული იყო გალიები, კონტროლირდებოდა ტემპერატურა ($22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), ტენიანობა – 55-60%, სინათლე-სიბნელის ციკლი (12-12; სინათლის ციკლი - 09.00-დან). ცხოველებს ჰქონდათ თავისუფალი წვდომა საკვებსა და წყალთან.

2.2. ექსპერიმენტების დიზაინი

ექსპერიმენტის უშუალოდ დაწყების წინ, ცხოველები შემთხვევითად ნაწილდებოდნენ საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებში. ყოველ კონკრეტულ ექსპერიმენტში გამოყენებული ცხოველების რაოდენობა მითითებულია შესაბამის ქვეთავში.

ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებს უკეთდებოდათ პროპიონის მჟავას (Sigma-Aldrich, USA) ერთჯერადი ინტრაპერიტონეული ინექცია დოზით: 175 მგ/კგ, pH – 7.4. პროპიონის მჟავა განზავებული იყო 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარში. ასეთი pH შერჩეული იყო პროპიონის მჟავას ეფექტების შესწავლის მრავალრიცხოვანი მონაცემების საფუძველზე (Al-Lahham et al. 2010; MacFabe 2015; Foley et al. 2014). *pH - 7.4 ფიზიოლოგიური ბუფერის pH-თან ახლოა. ამიტომ, რიგი მონაცემების თანახმად, ასეთი pH-ის მქონე პროპიონის მჟავას ხსნარი ადვილად გადის ლიპიდურ ბარიერს, უშუალოდ ზემოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და სისტემურ ირიტაციულ ეფექტს ავლენს.*

ჩვეულებრივ, ადამიანის მსხვილ ნაწლავში პროპიონის მჟავას დონე დაახლოებით 20 mM/kg-ია (Al-Lahham et al. 2010). პროპიონის მჟავას ეფექტების

კვლევისას, მეცნიერები აღნიშნული ნივთიერების გაცილებით მაღალ დოზებს იყენებენ (250 - 500 მგ/კგ), რაც მის ფიზიოლოგიურ დონეს მნიშვნელოვნად აღემატება (Choi et al. 2018; Ossenkopp et al. 2012). ჩვენს მიერ გამოყენებული დოზა ამ დოზებზე გაცილებით მცირეა.

საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს ინტრაპერიტონეულად, იგივე დოზით ერთჯერადად უკეთდებოდათ 0.1 M ფოსფატური ბუფერის ხსნარი.

ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას ინეცირების გარდა, 11 ცხოველს, დოზით - 100 მგ/კგ, ინტრაპერიტონეულად გაუკეთდათ მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავას, ბუტირის მჟავას ერთჯერადი ინექცია. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ბუტირის მჟავას აღნიშნული დოზა ორგანიზმში რიგ მეტაბოლურ და იმუნურ ცვლილებებს იწვევს (Malago and Sangu, 2015).

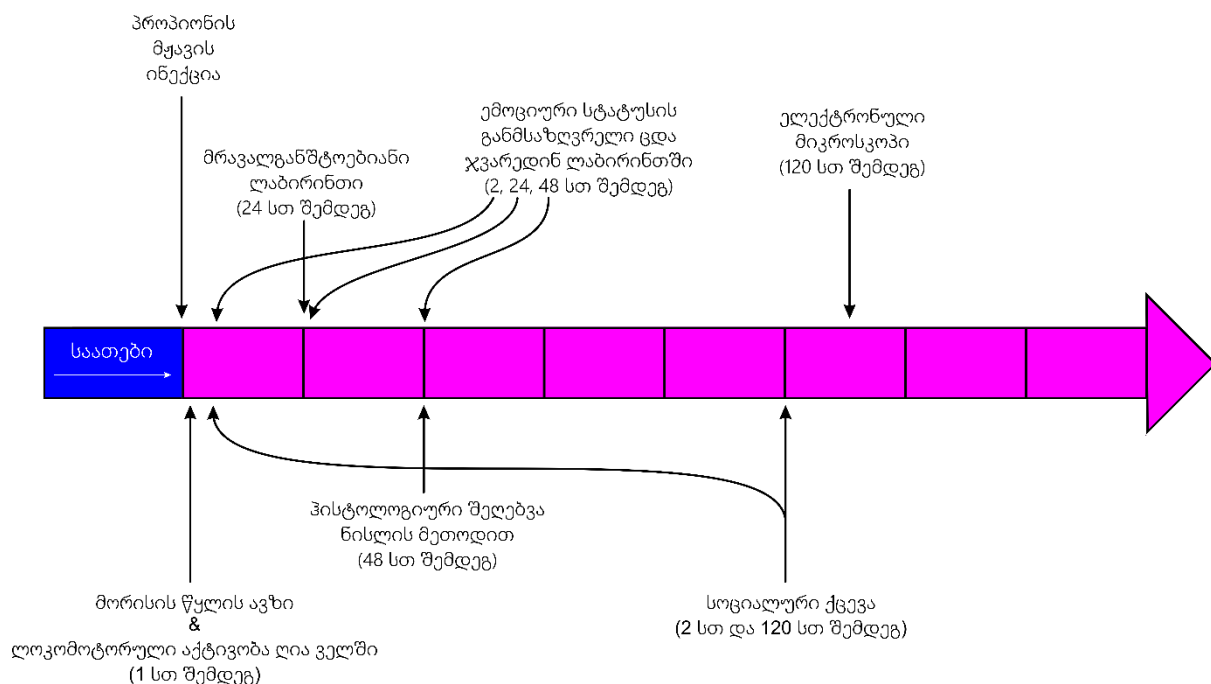
ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას ინეცირების შემდეგ, დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში (სურათი 1), შესწავლილი იყო ცხოველების ქცევა და თავის ტვინის რიგი უბნების მორფოლოგია. კერძოდ:

შესაბამისი ტესტების გამოყენებით, შესწავლილი იყო: სოციალური ქცევა, დასწავლა და ხანმოკლე მეხსიერება, ემოციური ქცევა, სივრცითი მეხსიერება და ლოკომოტორული ქცევა ღია ველში. ქცევითი ექსპერიმენტები 9.00-დან 12.00-საათამდე ტარდებოდა.

სინათლის მიკროსკოპიის დონეზე, ნისლის მეთოდის გამოყენებით, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში ჩატარდა ძირითადი ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი.

ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით, აღწერილი იქნა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა.

ჰიპოკამპის CA1 ველში (ელექტრონული მიკროსკოპიის მონაცემების თანახმად, ეს უბანი პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარე აღმოჩნდა) ჩატარდა აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა სტრუქტურული პარამეტრების და პრეტერმინალური მიტოქონდრიების რაოდენობრივი ანალიზი.



სურათი 1. ქცევითი და მორფოლოგიური კვლევების ჩატარების გრაფიკი

2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები

2.3.1. სოციალური ქცევა

სოციალურ ქცევას ვიკვლევდით ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას ინექციიდან 2 საათის და 120 საათის შემდეგ (სურათი 1). გამოყენებული იყო კონვენციური სამდანაყოფიანი აპარატის მოდიფიცირებული ვარიანტი (Crawley 2005; Nadler et al. 2004; Lee et al. 2018). კერძოდ: აპარატის ზომები იყო 45 x 10 x 21 სმ. აპარატის ერთ კუთხეში განთავსებული იყო მავთულისგან დამზადებული მცირე ზომის გალია: 10 x 10 x 10 სმ. გალია განკუთვნილი იყო უცნობი, კოსპეციფიური ვირთაგვისთვის (სოციალური სტიმული). გალიის აღნაგობა სუბიექტსა (საკონტროლო ან ექსპერიმენტული ცხოველი) და უცხო ვირთაგვას შორის მხედველობის, ყნოსვის, სმენის ან ტაქტილური კონტაქტების ჩამოყალიბების საშუალებას იძლეოდა. აპარატის მეორე ნაწილში განლაგებული იყო გამჭვირვალე გალია უსულო უცხო საგნისთვის - სათამაშოსთვის (ასოციალური სტიმული). მესამე დანაყოფი იყო ცენტრალური ზონა. სამდანაყოფიანი აპარატის ასეთი მოდიფიკაცია საშუალებას იძლევა ცხოველმა არ

დაკარგოს დრო დანაყოფებში შესვლაზე და მარტივად დაინახოს მისთვის სასურველი/არასასურველი უცხო ვირთაგვა ან უსულო ობიექტი. ყოველი ვადის შემთხვევაში, გამოყენებული იყო 12 საკონტროლო და 12 ექსპერიმენტული ცხოველი.

სესიის დაწყებისას, ყოველი ვირთაგვა 5 წუთით იზოლირებულად თავსდებოდა ცარიელი აპარატის ცენტრალურ ზონაში, აპარატთან ჰაბიტუაციის მიზნით. 5 წუთის შემდეგ, უცხო ვირთაგვა და უსულო საგანი თავსდებოდნენ მათთვის განკუთვნილ ადგილებში. შემდეგ ეტაპზე სუბიექტს ეძლეოდა საშუალება 10 წუთის განმავლობაში თავისუფლად ემოძრავა აპარატში და საკუთარი პრიორიტეტის შესაბამისად გამოეხატა ინტერესი (მისულიყო) სოციალურ ან ასოციალურ სტიმულთან. ცხოველის ქცევა ფიქსირდებოდა აპარატის ზევით განლაგებული ვიდეოკამერით, რომელიც მიერთებული იყო კომპიუტერთან.

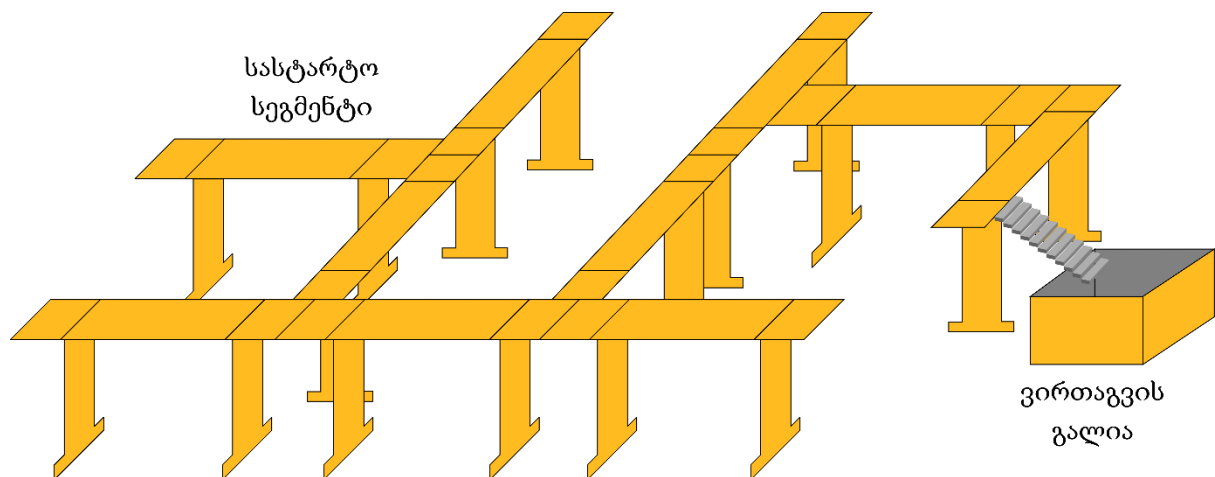
სოციალური ქცევა ფასდებოდა (1) სოციალურ და ასოციალურ სტიმულებთან კონტაქტების რაოდენობით. კონტაქტად ითვლებოდა ცხოველის მიახლოება უცხო ცხოველის ან უსულო საგნის შემცველ გალიასთან 4 სმ-ზე ნაკლებ მანძილზე; (2) უცხო ცხოველთან ან უსულო საგანთან 4 სმ-ის მანძილზე ან უფრო ახლოს გატარებული ჯამური დროის (წამებში) მიხედვით. ასეთი მიდგომით ფასდებოდა სუბიექტის სოციალური და ასოციალური მოტივაცია: *გამორჩეული ინტერესი სოციალური სტიმულის მიმართ*, ან პირიქით, *გამორჩეული ინტერესი უსულო ასოციალური სტიმულის მიმართ*.

ცნობილია, რომ „ნორმალური“ ვირთაგვა, როგორც სოციალური, ჯოგური ტიპის ცხოველი გაცილებით მეტ დროს ატარებს სხვა ვირთაგვასთან - სოციალურ სტიმულთან, ვიდრე ასოციალურ სტიმულთან. თუ საწინააღმდეგო სურათი ვლინდება, მაშინ ეს სოციალური ურთიერთობების დარღვევის მაჩვენებელია.

2.3.2. დასწავლა და ხანმოკლე მეხსიერება

დასწავლა და ხანმოკლე მეხსიერება ფასდებოდა ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას ინექციიდან 24 საათის შემდეგ (სურათი 1), მრავალხიდიან ლაბირინთში (რადიალური ლაბირინთის მოდიფიცირებული ვარიანტი). ლაბირინთი შედგებოდა ათი სეგმენტისგან, რომელთაგან ხუთი იყო დახშული, ხოლო დანარჩენი ხუთი - ღია.

ეს ათი სეგმენტი ერთმანეთთან შეერთების შედეგად ქმნიდნენ მრავალხიდიან ლაბირინთს. ერთ-ერთი ღია სეგმენტი ვირთაგვას მშობლიურ გალიაში მიდიოდა. თვითოეული სეგმენტის ზომები იყო 45 x 8 x 30.5 სმ, ხოლო მთლიანი სტრუქტურის/ლაბირინთის ზომები იყო 98 x 175 სმ. (სურათი 2). კვლევა ტარდებოდა 12 საკონტროლო და 12 ექსპერიმენტულ ცხოველზე.



სურათი 2. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება

ტესტი იწყებოდა ცხოველის მოთავსებით სასტარტო სეგმენტზე. ცხოველს უნდა გაეწყო ლაბირინთი, რათა დაბრუნებულიყო მშობლიურ გალიაში - განთავისუფლებულიყო არაეთიოლოგიური პირობებისგან. ყოველი ვირთაგვა ტესტს 10 დღის განმავლობაში ასრულებდა. ყოველდღიურად ლაბირინთს ის 5-ჯერ გადიოდა, თითო გავლაზე განკუთვნილი იყო 5 წუთი. პირველ დღეს ცხოველი სწავლობდა სასტარტო სეგმენტიდან გალიისკენ მიმავალ გზას (რიგ შემთხვევებში - ფაქიზი ბიძგით). შემდეგ დღეებში ვირთაგვა ლაბირინთში მოძრაობას დამოუკიდებლად იწყებდა.

დასწავლის და ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება ხდებოდა ორი პარამეტრის საფუძველზე: (1) იმ დროის (წამებში) დაფიქსირებით, რომელიც სჭირდებოდა ვირთაგვას სასტარტო სეგმენტიდან გალიამდე მისაღწევად, (2) იმ შეცდომების რაოდენობით, რომელსაც უშვებდა ვირთაგვა ლაბირინთის გავლისას - სასტარტო

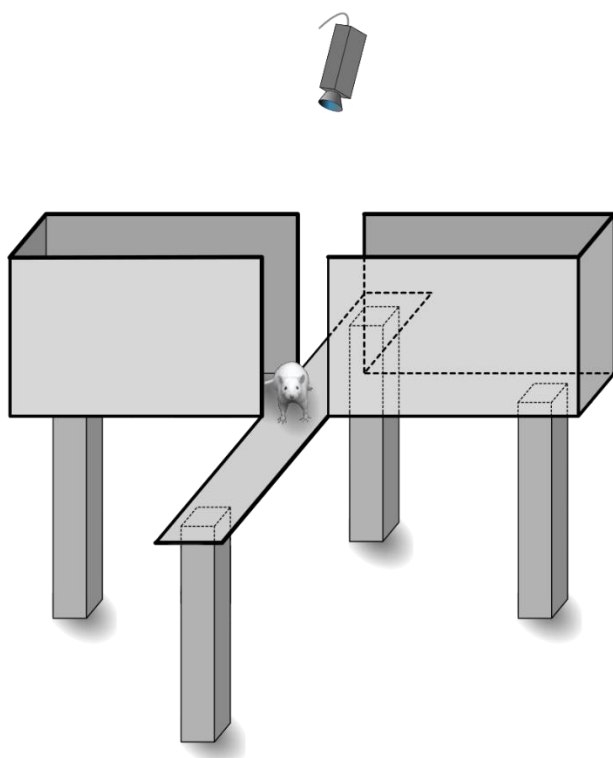
სეგმენტიდან გალიამდე მიღწევისას. შეცდომად მიჩნეული იყო ლაბირინთის „დახშულ“ ტოტში შესვლა და/ან უკან დაბრუნება.

2.3.3. ემოციური სფერო

ვირთაგვების ემოციური მდგომარეობა, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევა ფასდებოდა ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას შეყვანიდან 2, 24, და 48 საათის შემდეგ, ჯვარედინ ლაბირინთში (სურათი 1) (Balaan et al. 2019; Sungur et al. 2018). ლაბირინთი შედგებოდა ორი, ღია („ნათელი“) და ორი დახურული („ბნელი“) გადაჯვარედინებული ტოტისგან. თითოეული ტოტის ზომა იყო 45 x 15 x 30 სმ. ტოტების გადაჯვარედინების ადგილას განლაგებული იყო ლაბირინთის ცენტრალური ზონა (სურათი 3).

გამოყენებული იყო 12 საკონტროლო და ყოველი ვადისთვის 12 ექსპერიმენტული ცხოველი.

ემოციური სფეროს შესაფასებლად, ვირთაგვა გადიოდა ჯვარედინ ლაბირინთს ერთხელ, 5 წუთის განმავლობაში. ტესტი იწყებოდა ვირთაგვას მოთავსებით ლაბირინთის ცენტრალურ ზონაში. მას ეძლეოდა საშუალება თავისუფლად ემოძრავა ლაბირინთში. ვირთაგვას ქცევა ფიქსირდებოდა ლაბირინთის ზევით განლაგებული ვიდეოკამერით, რომელიც დაკავშირებული იყო კომპიუტერთან. ანალიზირდებოდა ქცევის შემდეგი პარამეტრები: ა) **ცენტრალური ზონა** – ცენტრალურ ზონაში შესვლის (ეპიზოდების) რაოდენობა და აღნიშნულ ზონაში გატარებული ჯამური დრო, ბ) **„ნათელი“ ტოტი** – „ნათელ“ ტოტში შესვლის (ეპიზოდების) რაოდენობა, აღნიშნულ ზონაში გატარებული ჯამური დრო, „ნათელი“ ტოტიდან „ბნელ“ ტოტში შეხედვის რაოდენობა, და გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა; გ) **„ბნელი“ ტოტი** – „ბნელ“ ტოტში შესვლის (ეპიზოდების) რაოდენობა, აღნიშნულ ზონაში გატარებული ჯამური დრო, „ბნელი“ ტოტიდან გამოხედვის რაოდენობა, ვერტიკალური დგომების რაოდენობა, გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა; დ) ბოლუსების რაოდენობა.



სურათი 3. შფოთვის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური სურათი

ტესტი ეფუძნება შემდეგს: ნორმალური ვირთაგვები, როგორც ცხოველები, რომლებიც პრიორიტეტს სიბნელეს ანიჭებენ (მკვეთრი სინათლე ვირთაგვისთვის სტრესოგენული ფაქტორი უნდა იყოს), ჩვეულებრივ გაცილებით მეტ დროს „ბნელ“ ტოტებში ატარებენ. ასეთი მდგომარეობიდან გადახრა, როგორიცაა ინტერესი „ნათელი“ ტოტების მიმართ ან მოჭარბებული გრუმინგი, ემოციური სფეროს ცვლილებებთან, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევასთან უნდა ასოცირდებოდნენ.

2.3.4. სივრცითი მეხსიერება და ხანმოკლე მეხსიერება

სივრცითი მეხსიერება და ხანმოკლე მეხსიერება ფასდებოდა ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას ადმინისტრირებიდან 1 საათის შემდეგ შემდეგ, მორისის წყლის ავზის „ფარული პლატფორმის“ მოდიფიცირებული ტესტის გამოყენებით (Vorhees and Williams, 2006; Wong et al. 2007; Ge et al. 2010). გამოყენებული იყო წრიული ავზი, რომლის დიამეტრი იყო 1.5 მ, ხოლო სიღრმე - 0.5 მ. ავზი შევსებული იყო წყლით,

რომლის ტემპერატურა იყო $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. წყალს დამატებული ჰქონდა არატოქსიური თეთრი საღებავი, რაც მას გაუმჭვირვალეს ხდიდა. აუზი განლაგებული იყო ბგერაგაუმტარ ოთახში, რომელიც შეიცავდა საკმაო რაოდენობის სივრცულ ნიშანს: კარს, ფანჯარას, კარადას, კედლის საათს, კედლის პოსტერებს, და სხვ. ორი წარმოსახვითი ხაზით აუზი გაყოფილი იყო ოთხ სექტორად. ყოველი სექტორის ბოლო შეესაბამებოდა 4 კარდინალურ წერტილს, რომელთა აღნიშვნები იყო ჩრდილოეთი (N), სამხრეთი (S), აღმოსავლეთი (E), და დასავლეთი (W). ამ აღნიშვნებს არ ჰქონდათ არაფერი საერთო კომპასის მიმართულებებთან, ისინი ასახავდნენ: S – ექსპერიმენტატორის პოზიციას, N – ექსპერიმენტატორის საწინააღმდეგო პოზიციას, E – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარჯვნივ, და W – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარცხნივ (Vorhees and Williams, 2006).

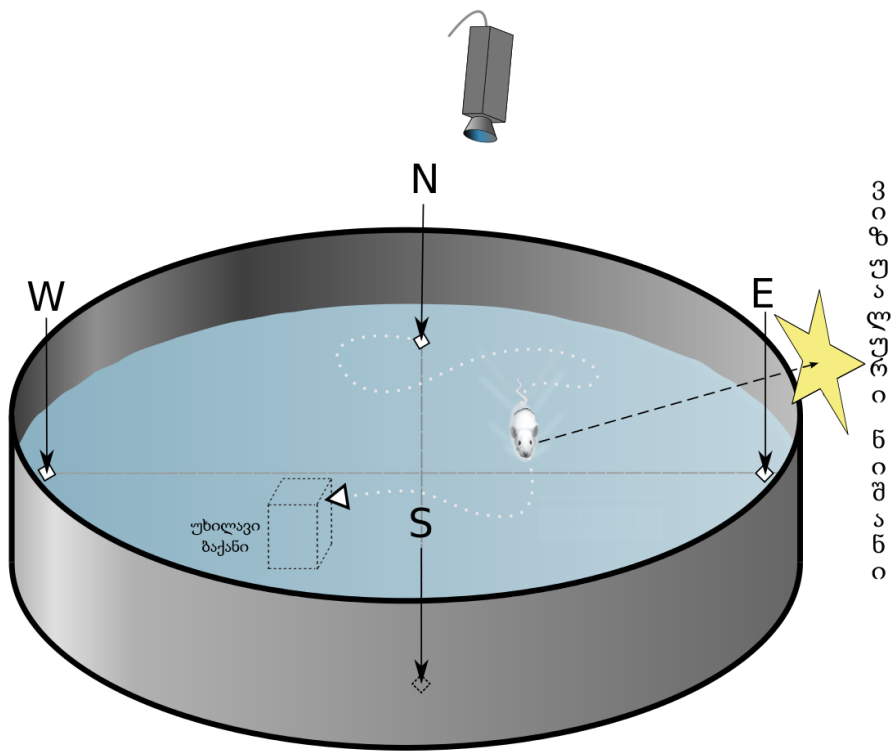
სამხრეთ-დასავლეთ სექტორში (SW), წყლის ზედაპირიდან 1.3 სმ-ის ქვეშ, განლაგებული იყო 4.5 სმ დიამეტრის „ფარული“ ბაქანი (სურათი 2).

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

პირველი ფაზა შედგებოდა ორი სესიისგან (trial), ყოველი სესია შედგებოდა ოთხი გაშვებისგან (release). ყოველი გაშვების დროს, ცხოველი თავსდებოდა წყალში, სახით აუზის კედლისკენ ოთხი სხვადასხვა პოზიციიდან: E, N, S, W (პირველი სესიის დროს) და N, S, W, E (მეორე სესიის დროს) (Vorhees and Williams, 2006). მას ეძლეოდა საშუალება 60 წმ-ის განმავლობაში ეპოვა ბაქანი და ამოსულიყო მასზე. თუ ვირთაგვა ბაქანს ვერ პოულობდა, ექსპერიმენტატორი ათავსებდა მას ბაქანზე 30 წამით, შემდეგ კი ცხოველი ბრუნდებოდა გალიაში. ამგვარად, პირველი ფაზის დროს, ყოველ ვირთაგვას ჰქონდა რვა საშუალება იმისათვის რომ მოეძებნა ბაქანი.

ინფორმაციის „ამოღება“ (retrieval) ფასდებოდა პირველი ფაზიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ. ამ დროს ბაქანი აუზში აღარ იყო. მეხსიერება მოწმდებოდა 60-წამიანი ერთჯერადი ცდით. კერძოდ, ვირთაგვა თავსდებოდა წყალში, სახით – აუზის კედლისკენ: 30 წუთის შემდეგ – A პოზიციიდან, ხოლო 24 საათის შემდეგ – B პოზიციიდან. (სურათი 4). ვირთაგვას ქცევა ფიქსირდებოდა აუზის ზევით დამაგრებული ვიდეოკამერით. ყურადღება ექცეოდა შემდეგ პარამეტრებს: ცურვის დროს გავლილ დისტანციას, წყალში გადაადგილების სიჩქარეს და დროს, რომელსაც

ატარებდა ვირთაგვა „სამიზნე“ სექტორში ანუ სექტორში, სადაც პირველი ფაზის დროს განლაგებული იყო ბაქანი. ვიდეოკამერიდან ინფორმაცია, Excel ფორმატის ფაილების სახით იწერებოდა კომპიუტერში. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა Minitab 17 პროგრამის საშუალებით.



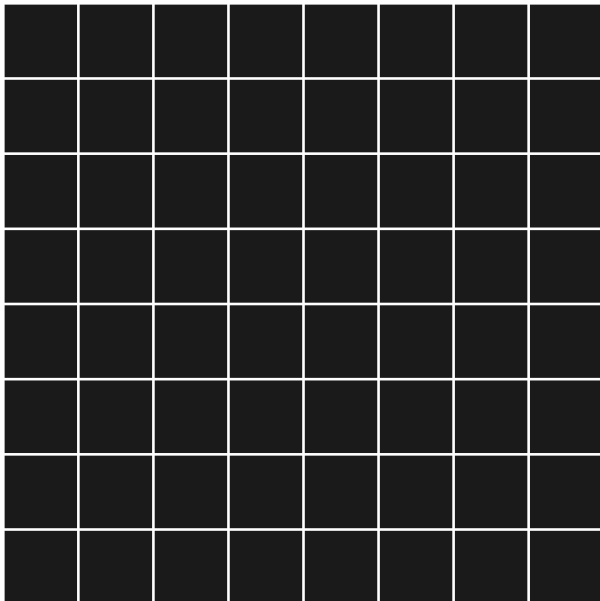
სურათი 4. კვლევაში გამოყენებული მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება

როგორც პროპიონის, ასევე ბუტირის მჟავას შემთხვევებში, გამოყენებული იყო 13-13 საკონტროლო და ექსპერიმენტული ვირთაგვა. ტესტის არსი მდგომარეობდა შემდეგში: პირველი ორი სესიის დროს (4-4 ყოველი გაშვებისას), ვირთაგვა ავზში სწავლობდა ბაქანის ადგილსამყოფელს, ხოლო 30 წუთის და 24 სთ-ის შემდეგ კი, ხდებოდა შემოწმება, თუ რამდენად დაიმახსოვრა ვირთაგვამ ბაქანის ადგილსამყოფელი. ამის გამოსავლენად, კომპიუტერული პროგრამით მოწმდებოდა, თუ რამდენად ხშირად მიდიოდა ვირთაგვა აუზის იმ (SW) სექტორში სადაც ადრე იყო ბაქანი და რა დროს (წამებში) ატარებდა ცხოველი ამ სექტორში. თუ სხვა სექტორებთან შედარებით, ვირთაგვა ყველაზე მეტ დროს სწორედ ამ სექტორში ატარებდა, ეს ნიშნავდა, რომ ცხოველმა ბაქანის ადგილსამყოფელი დაიმახსოვრა.

2.3.5. ლოკომოტორული აქტივობა

ვირთაგვების ლოკომოტორული აქტივობა ფასდებოდა ღია ველში, ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას ინექციიდან 1 საათის შემდეგ (სურათი 1). ღია ველს ჰქონდა კვადრატული ფორმა; მისი ზომები იყო 70 x 70 x 60 სმ. მუქი ზედაპირი დაქსელილი იყო თეთრი წვრილი ზოლებით (სურათი 5). გამოყენებული იყო 12 საკონტროლო და 12 ექსპერიმენტული ცხოველი.

ყოველი ცხოველი ასრულებდა ტესტს ერთჯერ, 10 წუთის განმავლობაში. ღია ველის ზევით დამაგრებული ვიდეოკამერა აფიქსირებდა ცხოველის მოტორულ აქტივობას, კერძოდ, თუ რამდენჯერ კვეთდა ის ოთხივე თათით თეთრ ზოლებს. ინფორმაცია, ვიდეოფაილების სახით გადაეცემოდა კომპიუტერს, სადაც ხდებოდა მისი შემდგომი დამუშავება სტატისტიკური პროგრამა **Minitab 17**-ით. კერძოდ, პროგრამა ადარებდა საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების მიერ, თეთრი ხაზების გადაკვეთების რაოდენობას.



სურათი 5. ლოკომოტორული აქტივობის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება

2.3.6. ქცევის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

ქცევის ტესტების რაოდენობრივი მონაცემების დამუშავება ხდებოდა პროგრამა Minitab-ში, 2-Sample t. test ალგორითმის გამოყენებით, განსხვავება საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$. შედეგები წარდგენილია $a \text{ mean} \pm \text{standard error of the mean (SEM)}$ სახით.

2.4. თავის ტვინის აღნაგობის ანალიზი

2.4.1. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ძირითადი ნეირონების და

გლიური უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი

პროპიონის მჟავას ეფექტი ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობაზე ფასდებოდა ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 48 საათის შემდეგ (სურათი 1), კრეზილვოლექტით შეღებილ პრეპარატებზე.

ჰქმნის რა უჯრედების ტრადიციულ მრავალფეროვან შეფერილობას, ასეთი შედეგა შესაძლებლობას იძლევა მოხდეს თავის ტვინის სხვადასხვა ველების, ქვევლების, სტრუქტურების, სუბსტრუქტურების იდენტიფიცირება. ამასთანავე, ვინაიდან ამ დროს ცალკეულ დანაყოფებში/ქვედანაყოფებში კარგად ვლინდება ძირითადი უჯრედები, ინტერნეირონები და გლიური უჯრედები, შესაძლებელი ხდება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი და რიგი სხვა მორფოლოგიური თავისებურებების დადგენა (ზომა, განლაგების სიმკვრივე და სხვ.). ასეთი კონვენციური მეთოდი განსაკუთრებით ხელსაყრელია სხვადასხვა ფიზიოლოგიური/პათოლოგიური პირობების გავლენით ცალკეული დანაყოფების ციტოარქიტექტონიკაში განვითარებული რაოდენობრივი ალტერაციების გამოსავლენად.

ყოველი ჯგუფიდან გამოყენებული იქნა 5 ცხოველი. კერძოდ: კეტამინის ნარკოზის ქვეშ (100 მგ/კგ), ცხოველებს უკეთდებოდათ ინტრაკარდიალური პერფუზია – თავდაპირველად ჰეპარინიზირებული 0.9% NaCl-ით, შემდეგ კი, 500 მლ 4% პარაფორმალდეჰიდით 0.1 M ფოსფატურ ბუფერზე (pH – 7.4, საპერფუზიო წნევა –

120 mm Hg). ქალაქიდან ამოღებული თავის ტვინიდან მზადდებოდა ნუშისებრი ბირთვის შემცველი ბლოკები. ბლოკებიდან, გამყინავი მიკროტომის საშუალებით, ვიღებდით 15 მიკრონის სისქის სერიულ ანათლებს. თავდაპირველად ანათლები მუშავდებოდა 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარზე დამზადებულ 30%-იანი საქაროზას ხსნარში. ანათლებს ვათავსებდით სასაგნე მინაზე, და ვახდენდით მათ დამუშავებას – თავდაპირველად, ქლოროფორმ/სპირტიან ხსნარში (1/1), შემდეგ კი, დაღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში (96% – 96% – 70% – 50%). სპირტებში დამუშავების შემდეგ, ყოველი მესამე ანათალი, კონვენციური მეთოდით იღებებოდა კრეზილვიოლეტის 1%-იანი ხსნარით (ქიმიური ფორმულა – $C_{19}H_{18}ClN_3O$), რის შემდეგ ისევ ხდებოდა ანათლების დამუშავება – გამოხდილ წყალში, აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში (50% – 70% – 96% – 96%) და ქსილოლში. ბოლო ეტაპზე ანათლები იფარებოდა კანადური ბალზამით.

ანათლების შესწავლა ხდებოდა ოპტიკური მიკროსკოპით Leica MM AF, x 400 გადიდებაზე. კერძოდ, ორივე ჯგუფის ცხოველებში ვირჩევდით ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ერთი და იგივე დონის შემცველ 60-60 ანათალს და ორგანოზომილებიანი ბადის ($250 \times 250 \mu m^2$) გამოყენებით, ვითვლიდით ძირითადად და გლიურ უჯრედებს, კარგად გამოხატული ბირთვით და ბირთვაკით. ბოლო ეტაპზე ხდებოდა მიღებული რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.

2.4.2. ძირითადი და გლიური უჯრედების სტატისტიკური ანალიზი

ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ძირითადი უჯრედების და გლიური უჯრედების რაოდენობაზე პროპიონის მჟავას ეფექტის გამოსავლენად, საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებზე მიღებული რაოდენობრივი მონაცემები მუშავდებოდა კომპიუტერული პროგრამით **Minitab**, 2-Sample t. test-ის გამოყენებით. ცვლილება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$. შედეგები წარდგენილია $a \text{ mean} \pm \text{standard error of the mean (SEM)}$ სახით.

2.4.3. ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველების, პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი

სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურული ანალიზი

პროპიონის მჟავას ეფექტი ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურაზე შეფასებული იქნა ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას შეყვანიდან 120 საათის შემდეგ (სურათი 1), ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით. მასალა ელექტრონული მიკროსკოპისთვის მზადდებოდა კონვენციური მეთოდით (Lobzhanidze et al. 2019, 2020; Zhvania et al. 2015). კერძოდ, ყოველი ჯგუფის ხუთ, შემთხვევითად არჩეულ ცხოველს, პენტობარბიტალის ინტრაპერიტონეული ინექციის ქვეშ (100 მგ/კგ), უკეთდებოდათ ტრანსკარდიალური პერფუზია – თავდაპირველად, 0.9% NaCl ხსნარით, შემდეგ კი, 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარზე დამზადებული 4% პარაფორმალდეჰიდის და 2.5% გლუტარალდეჰიდის ნარევით (500 მლ, pH – 7.4, პერფუზიის

წნევა

–

120 mm Hg). პერფუზიიდან 30 წუთის შემდეგ, ვახდენდით ქალაღან თავის ტვინის ექსტირპაციას და მის შემდგომ ფიქსაციას საპერფუზიო ხსნარში (2 საათი). ფიქსაციის შემდეგ, ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის შემცველ თავის ტვინის ნაჭრებს ვაქუცმაცებდით უმცირეს ნაჭრებად და ვახდენდით მათ პოსტფიქსაციას ოსმიუმის ტეტროქსიდის 2%-იან ხსნარში (120 წუთი). პოსტფიქსაციის შემდეგ ნაჭრები ირეცხებოდა 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარში და მუშავდებოდა აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში, აღმავალი კონცენტრაციის აცეტონში და აცეტონსა და დიურკუპანის ნარევებში. ბოლო ეტაპზე ტვინის ნაჭრებს ვაყალიბებდით დიურკუპანში. დიურკუპანში ჩაყალიბებული ნაჭრებიდან, ულტრატომ Leica EM UC7 ვიღებდით 45-50 ნმ სისქის ულტრათხელ ანათლებს, რომლებსაც ვათავსებდით 200-დანაყოფიან სპილენძის ბადეებზე და ვღებავდით ურანილ-აცეტატის და ტყვიის ციტრატის ხსნარებში. ანათლებს ვიკვლევდით ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპში JEM 1400 (JEOL, Japan). ყოველი ვირთავგადან შესწავლილი იქნა ყოველი მეხუთე ანათალი: ჯამში - 20 ანათალი ცხოველიდან. ულტრათხელ ანათლებზე აღწერილი იქნა ზევით ჩამოთვლილი უბნების ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების და პერიკაპილარული სივრცის ნატიფი აღნაგობა. გარდა ამისა,

ჰიპოკამპის CA1 ველში, რომელიც პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარე აღმოჩნდა, ჩატარებული იქნა აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი.

2.4.4. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების ულტრასტრუქტურული რაოდენობრივი ანალიზი

ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ელექტრონულ მიკროგრაფებზე შესწავლილი იქნა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რიგი რაოდენობრივი პარამეტრები.

კერძოდ, გაიზომა საკონტროლო ცხოველების 350 და ექსპერიმენტული ცხოველების 350 აქსონური პრეტერმინალის (70 პრეტერმინალი ყოველი ცხოველიდან) ფართობი. ამ მიზნით ვახდენდით აღნიშნული აქსონური ტერმინალების სკანირებას Adobe Photoshop CS3-ის scan plug-in-ის საშუალებით. დასკანირებულ სურათებს ვინახავდით 150 dpi რეზოლუციის tiff ფორმატის ფაილებში, ხოლო ფაილები, ზუსტი გაზომვისთვის, გადაგვქონდა ImageJ პროგრამაში (ვერსია 1.44, The National Institute of Mental Health). პრეტერმინალების ფართობის ანალიზს და საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველებიდან მიღებული მონაცემების შედარებას ვახდენდით სტატისტიკურ პროგრამა Minitab-ში, 2-Sample t-test ალგორითმის გამოყენებით. იგივე პრეტერმინალებში, აღნიშნული პროგრამის გამოყენებით, ჩატარდა პრეტერმინალური მიტოქონდრიების რაოდენობის ანალიზი. ჯგუფებს შორის განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$.

გარდა ამისა, საკონტროლო მასალის 25 და ექსპერიმენტული მასალის 25 სურათზე (5 სურათი თითო ცხოველიდან) გავზომეთ 100-100 პრეტერმინალური მიტოქონდრიას დიდი და მცირე დიამეტრები და მოვახდინეთ მათი შეფარდება. საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებში მიღებული რაოდენობრივი მონაცემების შედარებისთვის გამოვიყენეთ სტატისტიკური პროგრამა Minitab, 2-Sample t-test ალგორითმი. ჯგუფებს შორის განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$. ასეთი კვლევის აზრი ეფუძნება ცნობილ ლიტერატურულ მონაცემებს, რომელთა

თანახმად, მიტოქონდრიას ზომა/ფორმა (დიდი და მცირე დიამეტრების შეფარდება) იძლევა ინფორმაციას მიტოქონდრიული სტრესის ხარისხზე. კერძოდ, თუ ცალკეული მიტოქონდრიას დიდი და მცირე დიამეტრების შეფარდება დაახლოებით 1-ის ტოლია (მრგვალი, გაჯირჯვებული ფორმები), ამ შემთხვევაში საუბარია მიტოქონდრიას „მაქსიმალურ“ სტრესზე, ხოლო თუ შეფარდება 1-ზე გაცილებით დიდია (წაგრძელებული, გრძელი ფორმა) მაშინ სტრესი „მინიმალურია“ (Fernandez A. et al. 2019). ჯგუფებს შორის განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$. შედეგები წარდგენილია $a \text{ mean} \pm \text{standard error of the mean (SEM)}$ სახით.

2.4.5. ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა

პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი

როგორც აღინიშნა, სინაფსური პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარებულ იქნა ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი ინეცირებული ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტულ სინაფსებში. კერძოდ, აღწერილი იქნა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი; სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა; სხვადასხვა ლოკალიზაციის მქონე სინაფსური ვეზიკულების - სინაფსურ მემბრანასთან შერწყმული (docking), შერწყმისთვის მზადყოფნაში მყოფი (ready) და სხვა დანარჩენი ვეზიკულების (resting) რაოდენობა; პრესინაფსური მიტოქონდრიების და პრესინაფსურ მიტოქონდრიებში არსებული კრისტების რაოდენობა; სიმეტრიული და ასიმეტრიული სინაფსების რაოდენობა; პრესინაფსური ტერმინალები აქტიური ზონით („აქტიური“ სინაფსები) და აქტიური ზონის გარეშე.

აქსონური ტერმინალების ზედაპირის (ფართობის), ასევე პრესინაფსური მიტოქონდრიების, სიმეტრიული და ასიმეტრიული სინაფსების და აქტიური ზონის გარეშე აქსონური ტერმინალების რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარდა პროპიონის მჟავათი დამუშავებული თავის ტვინის 350 პრესინაფსურ ტერმინალზე, და იგივე რაოდენობის პრეტერმინალებზე ფოსფატური ბუფერით დამუშავებული თავის ტვინიდან (70 პრეტერმინალი ყოველი ცხოველიდან). კერძოდ, ვახდენდით აქსონური ტერმინალების სკანირებას Adobe Photoshop CS3-ის scan plug-in-ის გამოყენებით. დასკანერებული სურათები შენახული იქნა 150 dpi რეზოლუციის მქონე tiff ფორმატის

ფაილებში, ხოლო ფაილები, ზუსტი გაზომვისთვის, გადატანილი იქნა ImageJ პროგრამაში (ვერსია 1.44, The National Institute of Mental Health). სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის, ასევე სხვადასხვა ლოკალიზაციის ვეზიკულების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების კრისტების რაოდენობრივ ანალიზს ვახდენდით პროპიონის მჟავათი დამუშავებული თავის ტვინის 150 აქსონურ პროფილზე და ფოსფატური ბუფერით დამუშავებული თავის ტვინის 150 აქსონურ პროფილზე (30 პროფილი ყოველი ცხოველიდან) Adobe Photoshop-ის გამოყენებით. ამ მიზნით, კომპიუტერის ეკრანზე ვიღებდით შესაბამისი აქსონური ტერმინალების გაფართოებულ გამოსახულებას და პროგრამის ფუნქციის მეშვეობით ვახდენდით ყოველი სინაფსური ვეზიკულის და მიტოქონდრიების ყოველი კრისტის მარკირებას.

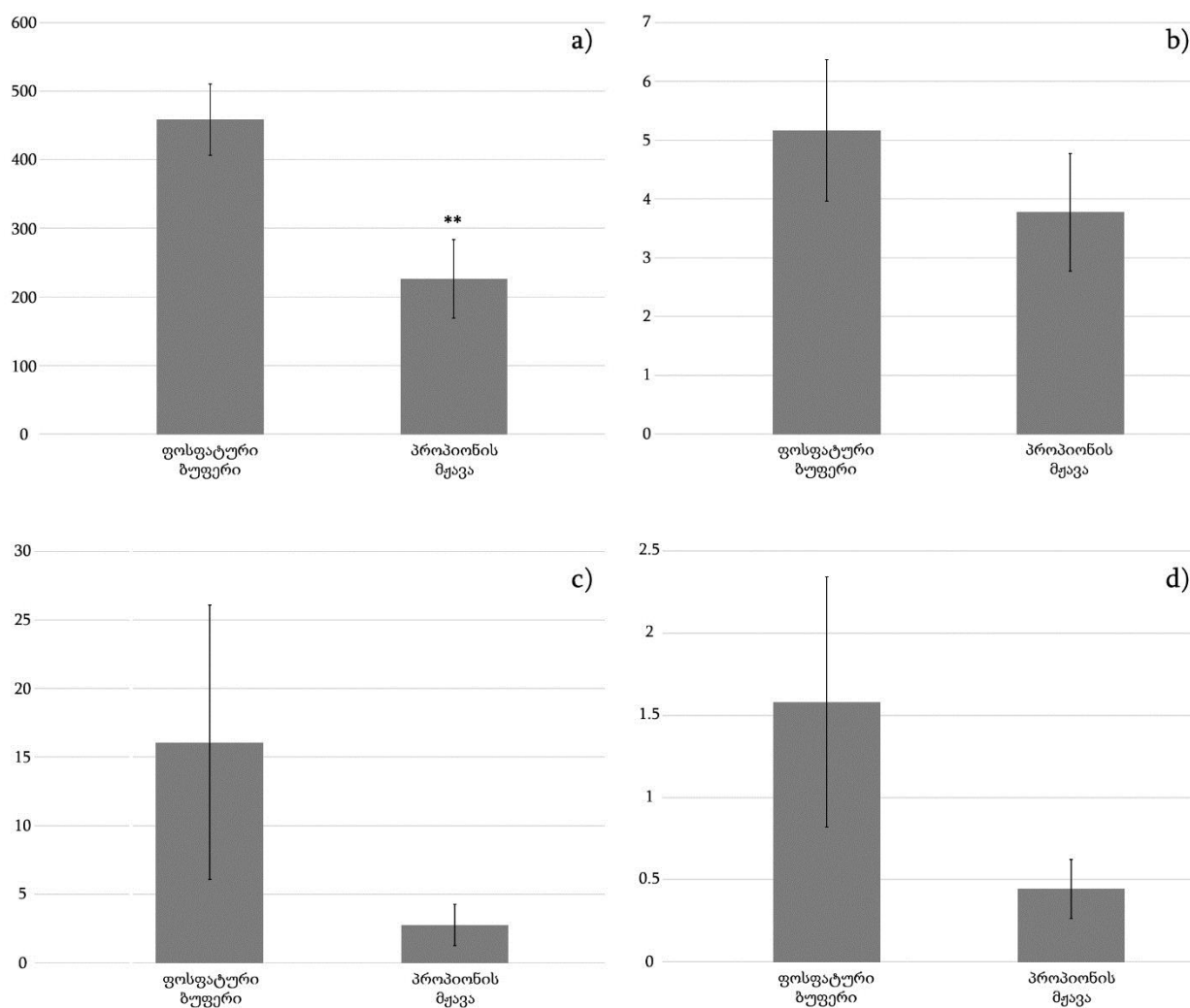
იმის დასადგენად, ახდენს თუ არა პროპიონის მჟავა ეფექტს აღნიშნულ პარამეტრებზე, გამოყენებული იქნა სტატისტიკური პროგრამა Minitab და ალგორითმი 2-Sample t. test. მიღებული შედეგი სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა, თუ $P < 0.05$. შედეგები წარდგენილია $a \text{ mean} \pm \text{standard error of the mean (SEM)}$ სახით.

თავი 3. კვლევის შედეგები

3.1. სოციალური ქცევა სამგანზომილებიან აპარატში

3.1.1. სოციალური ქცევის შეფასება ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავასა ინექციიდან 2 საათის შემდეგ

საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით, პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 2 საათის შემდეგ, ცხოველები სარწმუნოდ ნაკლებ დროს ატარებენ უცხო ვირთაგვასთან (სოციალური სტიმული) (459 ± 52 vs. 227 ± 57 , P-Value = 0.008); ამასთანავე, არ იყო განსხვავება უცხო ვირთაგვასთან ვიზიტების რაოდენობის მხრივ (5.17 ± 1.2 vs. 3.78 ± 1.0 , P-Value = 0.394). საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველები არ განსხვავდებოდნენ ასევე უცხო უსულო ობიექტთან (ასოციალური სტიმული) გატარებული დროის (16.1 ± 10 vs. 2.78 ± 1.5 , P-Value = 0.230) და მასთან ვიზიტების რაოდენობის მხრივ (1.58 ± 0.76 vs. 0.444 ± 0.18 , P-Value = 0.172) (სურათი 6). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 2 საათის შემდეგ, ვირთაგვები ავლენენ შემცირებულ ინტერესს სოციალური სტიმულის მიმართ, ამგვარად, მცირდება სოციალური მოტივაცია; ამასთანავე, ინტერესი ასოციალური სტიმულის მიმართ არ იცვლება.

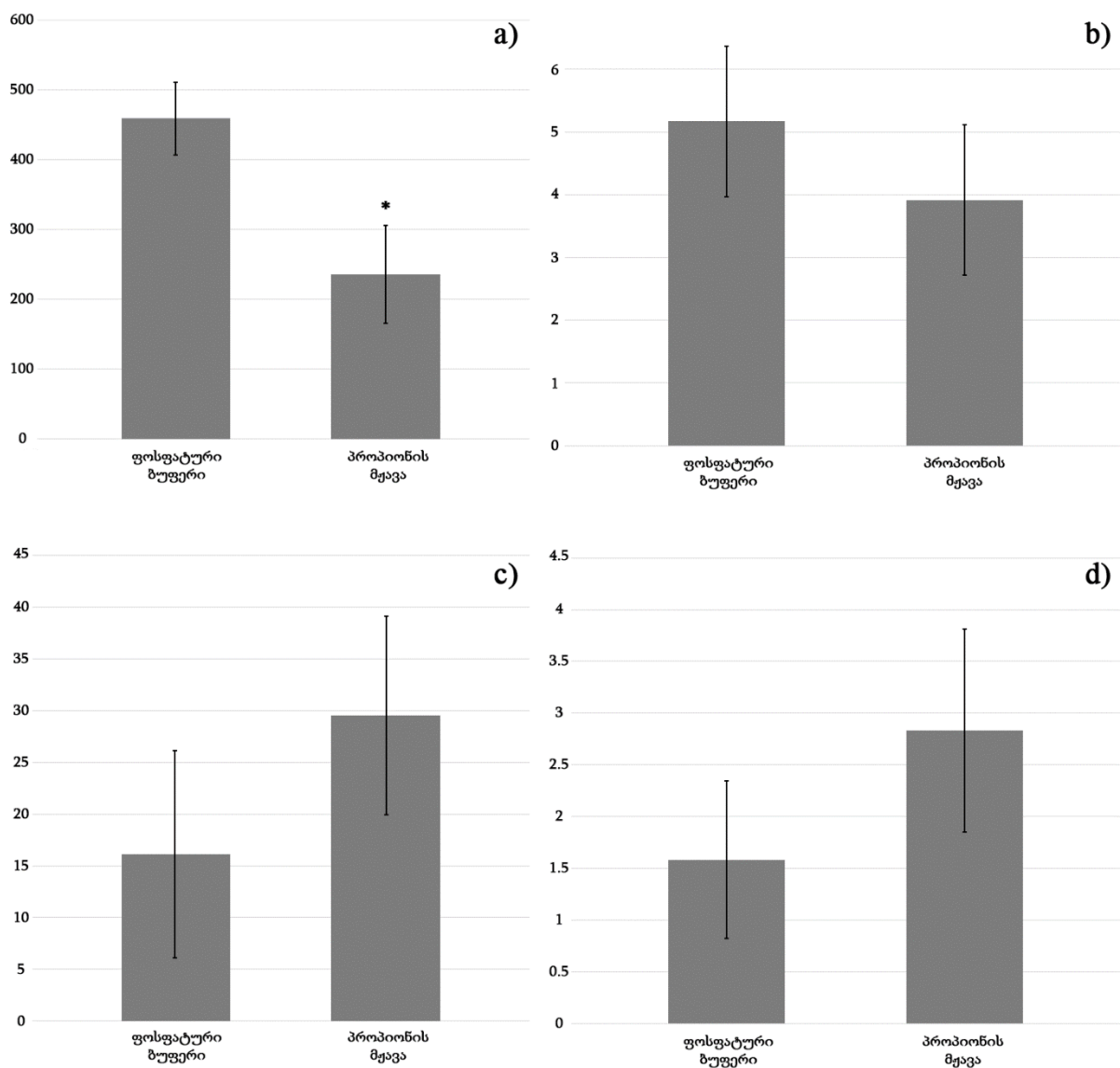


სურათი 6. სოციალური ქცევის შეფასება პროპიონის მჟავას ინექციიდან 2 საათის შემდეგ. წარმოდგენილია შემდეგი მონაცემები: a) სოციალურ სტიმულთან გატარებული ჯამური დრო, b) სოციალურ სტიმულთან ვიზიტების რაოდენობა, c) ასოციალურ სტიმულთან გატარებული ჯამური დრო, d) ასოციალურ სტიმულთან ვიზიტების რაოდენობა. * $P < 0.05$. (სოციალური სტიმული - უცნობი ვირთაგვა; ასოციალური სტიმული - უცხო ობიექტი)

3.1.2. სოციალური ქცევის შეფასება ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავასა ინექციიდან 120 საათის შემდეგ

პროპიონის მჟავას ინექციებიდან 120 საათის შემდეგ, ვირთაგვები ატარებენ სარწმუნოდ ნაკლებ დროს უცნობ ვირთაგვასთან (სოციალური სტიმული), ვიდრე

საკონტროლო ცხოველები (459 ± 52 vs 236 ± 70 ; $P=0.019$); ამასთანავე, არ არის სარწმუნო განსხვავება უცნობ ვირთაგვასთან ვიზიტების რაოდენობების მხრივ (5.17 ± 1.2 vs. 3.92 ± 1.2 ; $P=0.478$). ასევე არ გამოვლინდა განსხვავება უცხო ობიექტთან (ასოციალური სტიმული) გატარებული დროს (16.1 ± 10 vs. 29.5 ± 9.6 ; $P=0.35$) და მასთან ვიზიტების რაოდენობის მხრივ (1.58 ± 0.76 vs. 2.83 ± 0.98 ; $P=0.325$) (სურათი 7). ამგვარად, ისევე როგორც პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 2 საათის შემდეგ, 120 საათის შემდეგაც, ცხოველებში სარწმუნოდ მცირდება ინტერესი უცხო ცოცხალი ობიექტის მიმართ (სოციალური მოტივაცია) და უცვლელი რჩება ინტერესი უსულო საგნის მიმართ (ასოციალური მოტივაცია).



სურათი 7. სოციალური ქცევის შეფასება პროპიონის მჟავას ინექციიდან 120 საათის შემდეგ. წარმოდგენილია შემდეგი მონაცემები: a) სოციალურ სტიმულთან

გატარებული ჯამური დრო, b) სოციალურ სტიმულთან ვიზიტების რაოდენობა, c) ასოციალურ სტიმულთან გატარებული ჯამური დრო, d) ასოციალურ სტიმულთან ვიზიტების რაოდენობა, * $P < 0.05$. (სოციალური სტიმული - უცნობი ვირთაგვა; ასოციალური სტიმული - უცხო ობიექტი)

3.2. ემოციური ქცევის შეფასება

როგორც აღინიშნა, ემოციური ქცევა (შფოთვა) ფასდებოდა ჯვარედინ ლაბირინთში ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას შეყვანიდან 2, 24, და 48 საათის შემდეგ, შემდეგი პარამეტრების აღრიცხვით:

ცენტრი	ეპიზოდების რაოდენობა
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა
ნათელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა
	ბნელ ტოტში შეხედვა
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა
ბნელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა
	ბნელი ტოტიდან გამოხედვა
	ვერტიკალური დგომების რაოდენობა
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა
ბოლუსების რაოდენობა	

გამოვლინდა შემდეგი შედეგები:

3.2.1. ემოციური ქცევა საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში

მონაცემები ნაჩვენებია ქვევით მოყვანილ ცხრილებში:

ქცევითი აქტიურობა		კონტროლი	ექსპერიმენტი	სტანდარტული შეცდომა. კონტროლი	სტანდარტული შეცდომა. ექსპერიმენტი	P Value
ცენტრი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	1.67	0.24	0.37	0.507
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	9	43.11	3.3	28	0.260
ნათელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	0.36	0.78	0.2	0.36	0.340
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	23.73	45.22	23	25	0.532
	ბნელ ტოტში შეხედვა	0	0	0	0	0
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	0	0	0	0	0
ბნელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.45	1.11	0.25	0.26	0.352
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	267.27	207.22	26	38	0.213
	ბნელი ტოტიდან გამოხედვა	1.91	0.89	0.84	0.39	0.289
	ვერტიკალური დგომების რაოდენობა	12.1	5.44	3.3	1.6	0.093
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	2.00	0.43	1.1	0.604
ბოლუსების რაოდენობა		1.82	0.11	0.80	0.11	0.060

*ცხრილი 1. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ჯვარედინ ლაბირინთში
ქცვის მონაცემები: ზემოქმედებიდან 2 საათის შემდეგ*

ქცევითი აქტიურობა		კონტროლი	ექსპერიმენტი	სტანდარტული შეცდომა. კონტროლი	სტანდარტული შეცდომა. ექსპერიმენტი	P Value
ცენტრი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	1.27	0.24	0.14	0.751
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	9.0	8.18	3.3	1.9	0.833
ნათელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	0.36	0.36	0.2	0.2	1.000
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	23.73	31.55	23	21	0.804
	ბნელ ტოტში შეხედვა	0	0	0	0	0
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	0	0	0	0	0
ბნელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.45	1.09	0.25	0.09	0.193
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	267.27	260.27	26	23	0.840
	ბნელი ტოტიდან გამოხედვა	1.91	0.82	0.84	0.38	0.256
	ვერტიკალური დგომების რაოდენობა	12.1	4.91	3.3	1.2	0.063
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	2.55	0.43	0.61	0.131
ბოლუსების რაოდენობა		0	0.45	0.80	0.45	0.157

ცხრილი 2. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ჯვარედინ ლაბირინთში
ქცევის მონაცემები: ზემოქმედებიდან 24 საათის შემდეგ

ქცევითი აქტიურობა		კონტროლი	ექსპერიმენტი	სტანდარტული შეცდომა. კონტროლი	სტანდარტული შეცდომა. ექსპერიმენტი	P Value
ცენტრი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	1.73	0.24	0.41	0.454
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	9.0	17.9	3.3	6.3	0.227
ნათელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	0.36	0.91	0.2	0.37	0.214
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	23.73	31.45	23	16	0.784
	ბნელ ტოტში შეხედვა	0	0	0	0	0
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	0	0	0	0	
ბნელი ტოტი	ეპიზოდების რაოდენობა	1.45	1.91	0.25	0.48	0.410
	ეპიზოდების ხანგრძლივობა	267.27	239.72	26	19	0.397
	ბნელი ტოტიდან გამოხედვა	1.91	2.55	0.84	1.2	0.668
	ვერტიკალური დგომების რაოდენობა	12.1	12.09	3.3	2.4	1.000
	გრუმინგის ეპიზოდების რაოდენობა	1.36	2.73	0.43	0.86	0.180
ბოლუსების რაოდენობა		0	0.45	0.80	0.31	0.135

ცხრილი 3. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ჯვარედინ ლაბირინთში
ქცევის მონაცემები: ზემოქმედებიდან 48 საათის შემდეგ

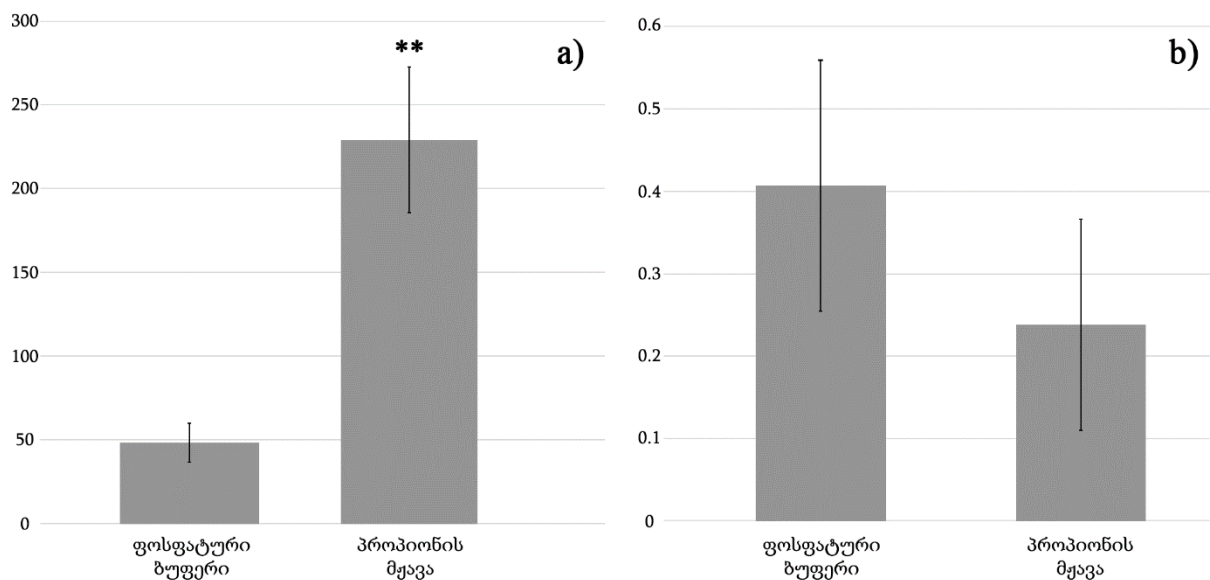
ამგვარად, პროპიონის მჟავას ინეცირებიდან 2, 24, და 48 საათის შემდეგ, ცხოველების ქცევა ჯვარედინ ლაბირინთში არ იცვლება (შფოთვის ტიპის ქცევა არ ვლინდება).

3.3. დასწავლის და ხანმოკლე მეხსიერების შეფასება მრავალხიდიან ლაბირინთში

როგორც აღინიშნა, დასწავლა და ხანმოკლე მეხსიერება მრავალხიდიან ლაბირინთში ფასდებოდა ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას შეყვანიდან 24 სთ შემდეგ. ფიქსირდებოდა: (1) დრო (წამებში), რომელიც სჭირდებოდა ვირთაგვას სასტარტო სეგმენტიდან გალიამდე მისაღწევად, (2) შეცდომების რაოდენობა (ლაბირინთის „დახშულ“ ტოტში შესვლა და/ან უკან დაბრუნება), რომელსაც უშვებდა ვირთაგვა სასტარტო სეგმენტიდან გალიამდე მიღწევამდე.

კვლევის შედეგების თანახმად, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ექსპერიმენტული ცხოველები მრავალხიდიან ლაბირინთში მოძრაობენ სარწმუნოდ ნელა (48.34444 ± 11.6 vs. 229.3222 ± 43.44444 , $p < 0.05$) (სურათი 8 a).

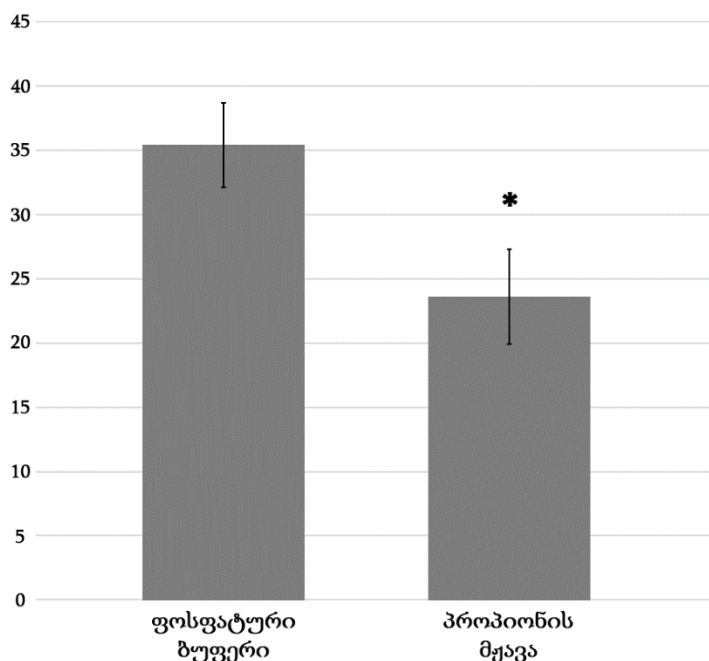
ამისგან განსხვავებით, საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის, მრავალხიდიანი ლაბირინთის გავლისას, დაშვებული შეცდომების რაოდენობის მხრივ, სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (0.406778 ± 0.151889 vs. 0.238189 ± 0.128444 ; $p > 0.05$) (სურათი 8 b). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ კვლევაში გამოყენებული პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მოდელი მრავალხიდიან ლაბირინთში დასწავლის პროცესზე გავლენას არ ახდენს.



სურათი 8. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების მრავალხიდიან ლაბირინთში დასწავლის შედეგები: a) ჯამური დრო, რომელსაც საჭიროებს ცხოველი საწყისი სეგმენტიდან მშობლიურ გალიამდე მისაღწევად, b) ლაბირინთის გავლისას დაშვებული შეცდომების (დახშულ ტოტებში შესვლა და/ან უკან დაბრუნება) ჯამური რაოდენობა

3.4. ლოკომოტორული აქტივობის შეფასება ღია ველში

ღია ველში ლოკომოტორული აქტივობის შეფასებისას (ფოსფატური ბუფერის ან პროპიონის მჟავას ინექციიდან 1 საათის შემდეგ), საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის, სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა. კერძოდ, ექსპერიმენტული ვირთაგვები ღია ველში მოძრაობდნენ გაცილებით ნელა (35.5 ± 3.3 vs. 23.6 ± 3.7 ; $P\text{-Value}=0.028$) (სურათი 9). ამგვარად, ჩვენი კვლევის თანახმად, პროპიონის მჟავას ზემოქმედების გამოყენებული მოდელი ღია ველში ვირთაგვების ლოკომოტორული აქტივობის შემცირებას იწვევს.



სურათი 9. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების ღია ველში ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები

3.5. სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის შეფასება მორისის წყლის ავზში

მორისის ავზში დასწავლა ხდებოდა ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 60 წუთის შემდეგ, ხოლო სივრცითი მეხსიერების შეფასება - დასწავლიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ. მეთოდის დაწვრილებითი აღწერა მოცემულია თავში: მასალა და მეთოდები.

კვლევის შედეგების თანახმად, როგორც საკონტროლო, ასევე ექსპერიმენტული ცხოველები, პირველ სესიასთან შედარებით, მეორე სესიის დროს, ბაქანის მოსაძებნად სარწმუნოდ მცირე დროს (წამებში) ხარჯავენ (საკონტროლო ცხოველები: 39.39 ± 2.7 vs. 21.9 ± 3.5 ; P-Value=0.001; დაკლება 44.5%; ექსპერიმენტული ცხოველები: 45.9 ± 3.4 vs. 27.5 ± 4.1 ; P-Value=0.002, დაკლება 40.1%) (სურათი 10 a), b). ამგვარად, ტესტის მიხედვით, ორივე ზემოქმედების შემდეგ, ვირთაგვები ბაქანის ადგილმდებარეობას სწავლობენ.

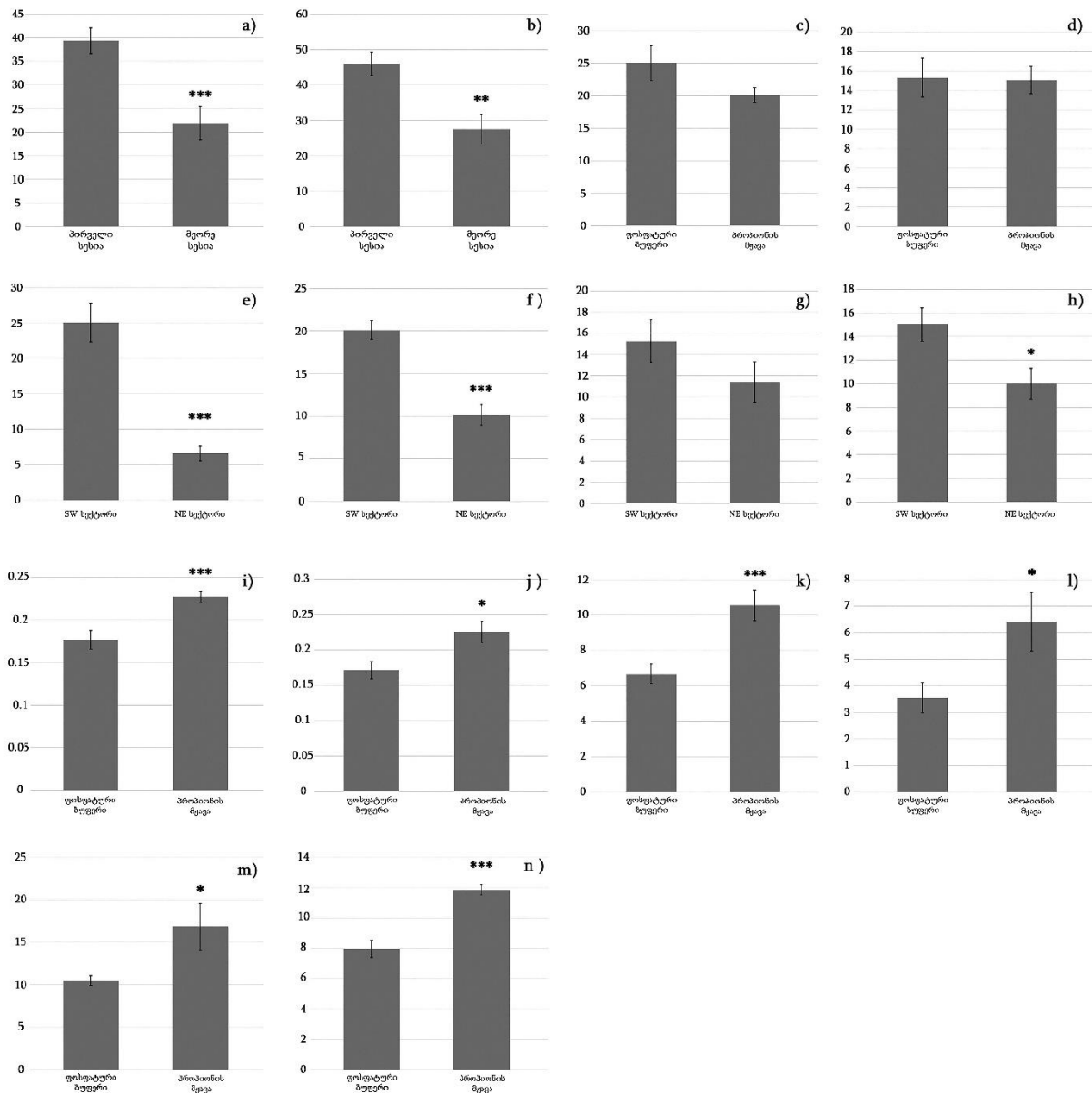
შემდეგ ეტაპზე - მეორე სესიიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ - შედარდა დრო, რომელიც საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა SW სექტორში გაატარეს, ანუ სექტორში, სადაც პირველი და მეორე სესიების დროს (დასწავლის პროცესი) ბაქანი იყო განლაგებული. არც ერთი ვადის შემთხვევაში, სარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა (30 წუთი: 25.05 ± 2.7 vs. 20.12 ± 1.1 ; P-Value=0.109; 24 საათი: 15.29 ± 2.0 vs. 15.04 ± 1.4 ; P-Value=0.918) (სურათი 10 c), d)).

შედარდა ასევე დრო, რომელიც საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ვირთაგვებმა მეორე სესიიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, SW საპირისპირო NE სექტორში გაატარეს. აღმოჩნდა, რომ 30 წუთის შემდეგ, ორივე ჯგუფის ცხოველები, SW სექტორთან შედარებით, NE სექტორში სარწმუნოდ ნაკლები დროის განმავლობაში იმყოფებოდნენ (საკონტროლო ცხოველები: 25.05 ± 2.7 vs. 6.60 ± 1.0 ; P-Value=0.000; ექსპერიმენტული ცხოველები: 20.12 ± 1.1 vs. 10.09 ± 1.2 ; P-Value=0.000). იგივე სურათი გამოვლინდა 24 საათის შემდეგაც, იმ განსხვავებით, რომ საკონტროლო ცხოველების შემთხვევაში სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (საკონტროლო ცხოველები: 15.29 ± 2.0 vs. 11.42 ± 1.9 ; P-Value=0.179; ექსპერიმენტული ცხოველები: 15.04 ± 1.4 vs. 10.00 ± 1.3 ; P-Value=0.014) (სურათი 10 e), f) g) h)). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ დასწავლის სესიების დამთავრებიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს ახსოვთ ბაქანის ადგილმდებარეობა. ამგვარად, მორისის წყლის ავზის ტესტის მიხედვით, კვლევაში გამოყენებული პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მოდელი ხანმოკლე და ხანგრძლივ სივრცით მეხსიერებაში ცვლილებებს არ იწვევს.

პირველი და მეორე სესიების დროს (დასწავლის ფაზა) შედარდა ასევე საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ცურვის სისწრაფე. აღმოჩნდა, რომ ორივე სესიის დროს, ექსპერიმენტული ცხოველები გადაადგილდებოდნენ წყალში სარწმუნოდ უფრო ჩქარა, ვიდრე საკონტროლო ვირთაგვები (პირველი სესია: 0.1768 ± 0.011 vs. 0.2273 ± 0.0067 , P-Value=0.001; მეორე სესია: 0.1715 ± 0.012 vs. 0.2254 ± 0.015 ; P-Value=0.01) (სურათი 10 i), j)).

და ბოლოს, ორივე სესიის დროს შედარდა საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების მიერ ცურვის დროს გავლილი მანძილი. როგორც ორივე სესიის დროს, ასევე სესიებიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, ექსპერიმენტული ვირთაგვები,

საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ დიდ მანძილს გადიოდნენ (პირველი სესია: 6.65 ± 0.55 vs. 10.54 ± 0.87 , P-Value=0.001; მეორე სესია: 3.54 ± 0.56 vs. 6.42 ± 1.1 ; P-Value=0.028; სესიებიდან 30 წუთის შემდეგ: 10.49 ± 0.58 vs. 16.83 ± 2.7 ; P-Value=0.040; სესიებიდან 24 საათის შემდეგ: 7.96 ± 0.57 vs. 11.84 ± 0.33 ; P-Value=0.000) (სურათი 10 k), l) m) n)). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ კვლევაში გამოყენებული პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მოდელი სარწმუნოდ ზრდის მორისის ავზში ვირთაგვების ლოკომოტორულ აქტივობას.



სურათი 10. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების მორისის წყლის აგზში სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები: a) დრო, რომელიც დასჭირდა ფოსფატური ბუფერით დამუშავებულ ვირთაგვებს პირველი და მეორე სესიის დროს, ბაქნის მოსაძებნად, b) დრო, რომელიც დასჭირდა პროპიონის მჟავით დამუშავებულ ვირთაგვებს პირველი და მეორე სესიის დროს, ბაქნის მოსაძებნად, c) დრო, რომელიც გაატარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) სექტორში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, d) დრო, რომელიც გაატარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) სექტორში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, e) დრო, რომელიც გაატარეს

ფოსფატური ბუფერით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, f) დრო, რომელიც გაატარეს პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, g) დრო, რომელიც გაატარეს ფოსფატური ბუფერით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, h) დრო, რომელიც გაატარეს პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, i) პირველი სესიის დროს, ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების ცურვის სიჩქარე, j) მეორე სესიის დროს, ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ვირთაგვების ცურვის სიჩქარე, k) მანძილი, რომელიც დაფარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა პირველი სესიის დროს, l) მანძილი, რომელიც დაფარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა მეორე სესიის დროს, m) მანძილი, რომელიც დაფარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, n) მანძილი, რომელიც დაფარეს ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებულმა ვირთაგვებმა მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ. დრო მოცემულია წამებში. მონაცემები მიუთითებენ, რომ პროპიონის მჟავა არ ახდენს გავლენას სივრცით მეხსიერებაზე, მაგრამ იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის სარწმუნო მატებას. (საკონტროლო ცხოველები - დამუშავებული ფოსფატური ბუფერით; ექსპერიმენტული ცხოველები - დამუშავებული პროპიონის მჟავით)

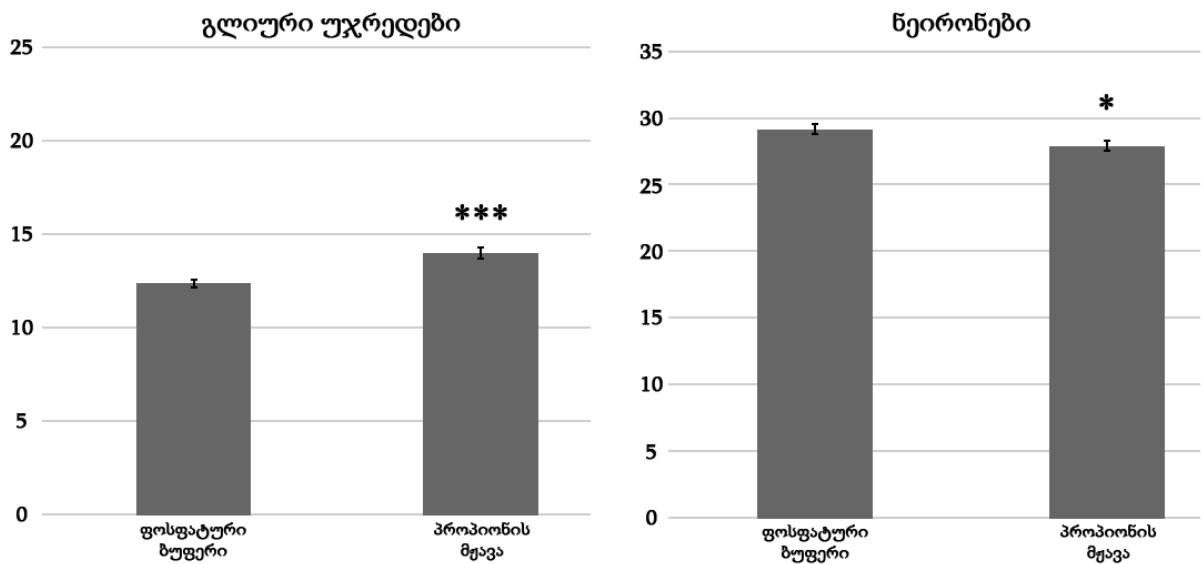
3.6. ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობების შეფასება ნუშისებრი

სხეულის ცენტრალურ ბირთვში

ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობრივ ანალიზს ვახდენდით ოპტიკური მიკროსკოპით, კრეზილვიოლეტით

შეღებილ პრეპარატებზე, ფოსფატური ბუფერის და პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 48 საათის შემდეგ.

საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ექსპერიმენტულ ცხოველებში მნიშვნელოვნად (16.2%-ით) გაიზარდა გლიური უჯრედების საერთო რაოდენობა (12.42 ± 0.21 vs. 14.43 ± 0.30 ; P-Value = 0.001). ამასთანავე, მცირედ (4.4 %-ით), თუმცა სარწმუნოდ, შემცირდა ნეირონების რაოდენობა (29.21 ± 0.40 vs. 27.95 ± 0.37 ; P-Value = 0.03). (სურათი 11). ამგვარად, პროპიონის მჟავას ზემოქმედების შედეგად, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში, ნეირონების რიცხვის სარწმუნო შემცირების ფონზე, მნიშვნელოვნად გაიზარდა გლიური უჯრედების რაოდენობა.



სურათი 11. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში ძირითადი ნეირონების და გლიური უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები.

3.7. ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების, მედიალური პრეფრონტალური ქერქის და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა. ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის შედეგები

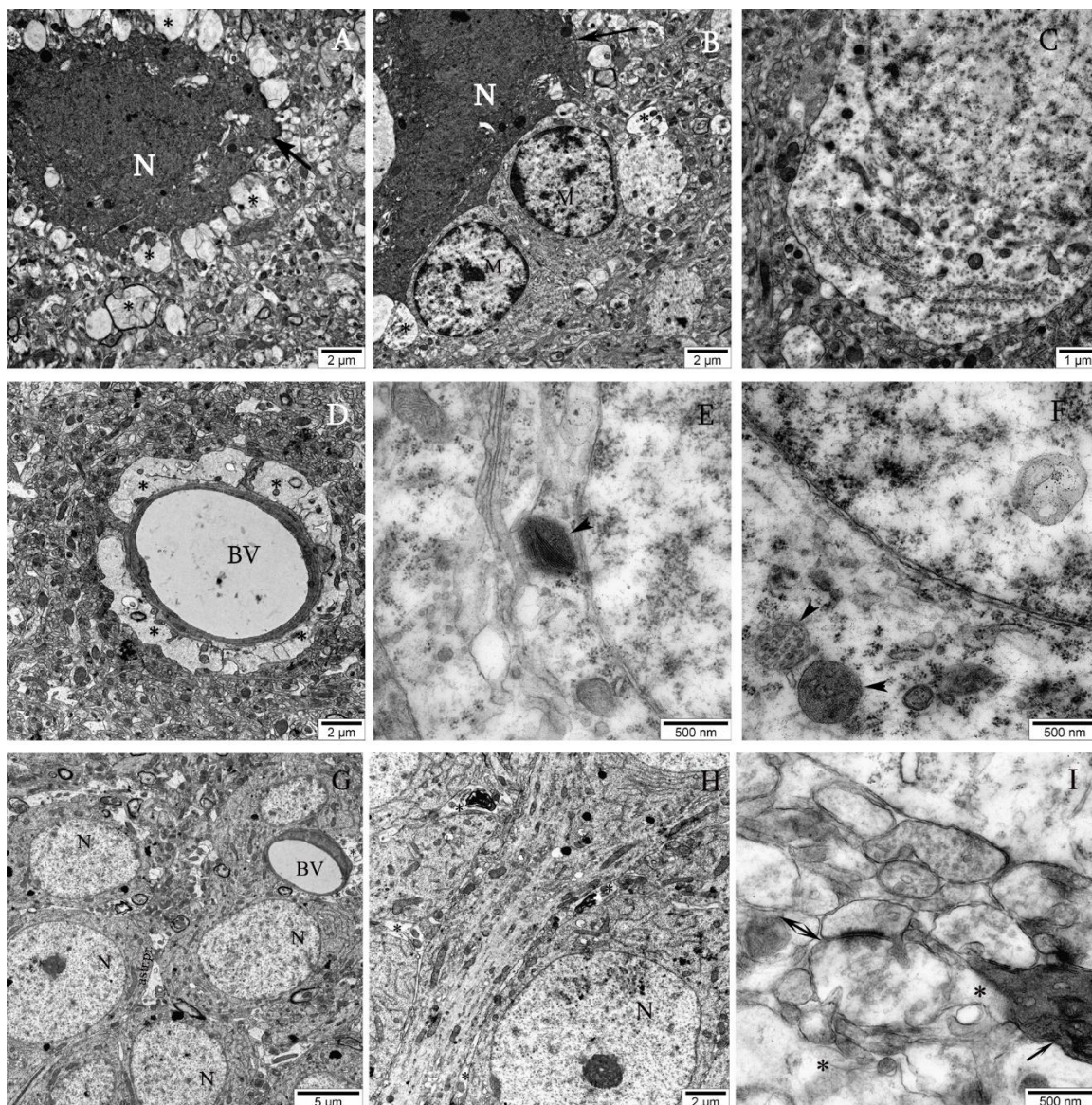
პროპიონის მჟავას ზემოქმედების შედეგად, ულტრასტრუქტურული ცვლილებები გამოვლინდა, პირველ რიგში, ჰიპოკამპში, შემდეგ - ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში, ხოლო მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ნატიფი აღნაგობა თითქმის უცვლელი დარჩა.

3.7.1. ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა

ჰიპოკამპის ველებიდან განსაკუთრებით გამოხატული ცვლილებები CA1 ველში აღინიშნა.

3.7.1.1. CA1 ველი. CA1 ველში მნიშვნელოვანი ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები დიდი ზომის ნეირონების (სავარაუდოდ, ფართო პირამიდული უჯრედების) 4 %-ში გამოვლინდა. კერძოდ, აღინიშნა უფორმო ნეირონები მკვეთრად ოსმიოფილური, გაჯირჯვებული ციტოპლაზმით, მუქი, ასევე უფორმო ბირთვით და დეგენერირებული ციტოპლაზმური ორგანოლებით. დეგენერირებულ ორგანოებს შორის, განსაკუთრებით ხშირი იყო გოლჯის აპარატის და ენდოპლაზმური ბადის გაჯირჯვებული ცისტერნები. ასეთი „ნეირონების“ აბსოლუტური უმრავლესობა გარშემორტყმული იყო აქტივირებული ასტროციტების მორჩებით ან მიკროგლიით (Figure 12 A, B), თუმცა ერთეულ შემთხვევებში მათ უშუალო სიახლოვეს გაჯირჯვებული აქსონური ტერმინალები აღინიშნა. დაახლოებით იგივე რაოდენობის (3.7%) დიდი ზომის ნეირონების (ულტრასტრუქტურული მახასიათებლებით - პირამიდული უჯრედების) ჰქონდათ ქრომატოლიზის ნიშნები. კერძოდ, მკვეთრად ან ზომიერად შემცირებული იყო ციტოპლაზმას ელექტრონული სიმკვრივე და ციტოპლაზმური ორგანოების რაოდენობა. ზოგიერთი ორგანო შეცვლილი იყო. მაგალითად, ზომიერად გაფართოებული იყო

ენდოპლაზმური ბადისა და გოლჯის აპარატის ცისტერნების ნაწილი (სურათი 12 C,E,F). ნორმალურ და შეცვლილ უჯრედებში ხშირად აღინიშნებოდა მულტივეზიკულური სხეულები ან პეროქსისომები - კრისტალინის ტიპის ჩანართებით ან ჩანართების გარეშე (სურათი 12 E,F). მიტოქონდრიები ძირითადად ინარჩუნებდნენ ნორმალურ აღნაგობას (თუ არ ჩავთვლით მიტოქონდრიებს დეგენერირებულ ან ქრომატოლიზურ უჯრედებში). ამასთანავე, გამოვლინდა მიტოქონდრიების ზომებისა და ფორმის გამოხატული ვარიაციები. სინაფსური პროფილების უმრავლესობას ჰქონდათ ნორმალური ულტრასტრუქტურა, თუმცა აღინიშნა ატიპიურად გაფართოებული (გაჯირჯვებული?) პრესინაფსური ტერმინალებიც, მათ რიცხვში, ერთეული სინაფსური ვეზიკულებით და მოკლე აქტიური ზონით (სურათი 12 I). ხშირი იყო აქტივირებული ასტროციტები და მიკროგლია. ზოგიერთი ასტროციტი შეიცავდა სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიურ (მიელინის, მემბრანისმაგვარ და ვაკუოლის ტიპის) ჩანართებს ან მულტივეზიკულურ სხეულებს. ასეთი ჩანართები განსაკუთრებით ხშირი იყო პერიკაპილარულ ასტროციტებში (სურათი 12 D,G,H). ასეთი ჩანართების გარდა, პერიკაპილარული ასტროციტების ნაწილში ციტოპლაზმური ორგანოების პათოლოგიური ცვლილებები აღინიშნა. ამასთანავე, მეტნაკლებად აღსანიშნავი ცვლილებები ენდოვასკულარულატურ სივრცეში არ გამოვლინდა.



სურათი 12. ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების და კაპილარების/პერიკაპილარული სივრცის უტრასტრუქტურა. ტრანსმიციული ელექტრონული მიკროსკოპია. A – მუქად დეგენერირებული ნეირონი, გარშემორტყმული გაჯირჯვებული ასტროციტული გამონაზარდებით. B – მუქი დეგენერირებული უფორმო ნეირონი, გარშემორტყმული მიკროგლიას უჯრედებით. C – ნეირონის ფრაგმენტი. ციტოპლაზმაში ვლინდება ქრომატოლიზის საწყისი სტადიის ნიშნები. D – მიკროკაპილარი, გარშემორტყმული გაჯირჯვებული ასტროციტული გამონაზარდებით. E – ნეირონის ფრაგმენტი პეროქსისომით – განლაგებულია ბირთვის უშუალო სიახლოვეს. F – ნეირონის ფრაგმენტი; ციტოპლაზმაში მულტივეზიკულური სხეული და ლიზოსომებია (აღნიშნულია ისრით). G – ნეიროპილი მცირე, ნორმალური ულტრასტრუქტურის მქონე

კაპილარით და ნორმალური აღნაგობის ნეირონებით. **H** - მსხვილი დენდრიტის ფრაგმენტი მიკროტუბულებით, რამოდენიმე ლიზოსომით, ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნებით და მიტოქონდრიებით. ნეიროპილში ზომიერად გაფართოებული ასტროციტული გამონაზარდებია, მიელინის ტიპის მცირე ჩანართებით. დენდრიტის უშუალო სიახლოვეს ასტროციტია. **I** - აქსონ-დენდრიტული აქსონური პროფილი მცირერიცხოვანი სინაფსური ვეზიკულებით და მოკლე ასიმეტრიული აქტიური ზონით. პრესინაფსური ტერმინალი ზომიერად გაფართოებულია. ნეიროპილში მუქად დეგენერირებული უჯრედის ფრაგმენტია. აქსონური ტერმინალის და მუქი ფრაგმენტის უშუალო სიახლოვეს გაჯირჯვებული ასტროციტებია. სურათის აღნიშვნებია: **N** - ნეირონი, **BV** - სისხლძარღვი. **M** - მიკროგლიური უჯრედი, **per** - პეროქსისომა, **MVB** - მულტივეზიკულური სხეული, ისრები - დეგენერირებული უჯრედები ან მათი ფრაგმენტები; ისრის თავი - ლიზოსომები; ვარსკლავი - გაჯირჯვებული ასტროციტარული პროცესები.

3.7.1.2. CA3 ველი. CA1 ველთან შედარებით, ჰიპოკამპის CA3 ველის ულტრასტრუქტურა გაცილებით შენარჩუნებული აღმოჩნდა. ყველა სახის ცვლილებები - უჯრედების მუქი დეგენერაცია ან გამოხატული ქრომატოლიზი, ციტოპლაზმური ორგანოების (მეტწილად, ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის) დესტრუქცია, და/ან მულტივეზიკულური სხეულების კონცენტრაციები - აღინიშნა დიდი ზომის უჯრედების მხოლოდ 4%-ში. გაცილებით იშვიათი იყო ასევე პრესინაფსური პროფილები ზომიერად შეცვლილი ულტრასტრუქტურით (გაჯირჯვებული აქსონური ტერმინალები მცირე ზომის ვაკუოლებით ან დეგენერირებული მიტოქონდრიებით), აქტივირებული ასტროციტები, აქტივირებული მიკროგლია და პეროქსისომები. ამასთანავე, CA1 ველის მსგავსად, ზომიერად შეცვლილი იყო ზოგიერთი პერიკაპილარული ასტროციტი.

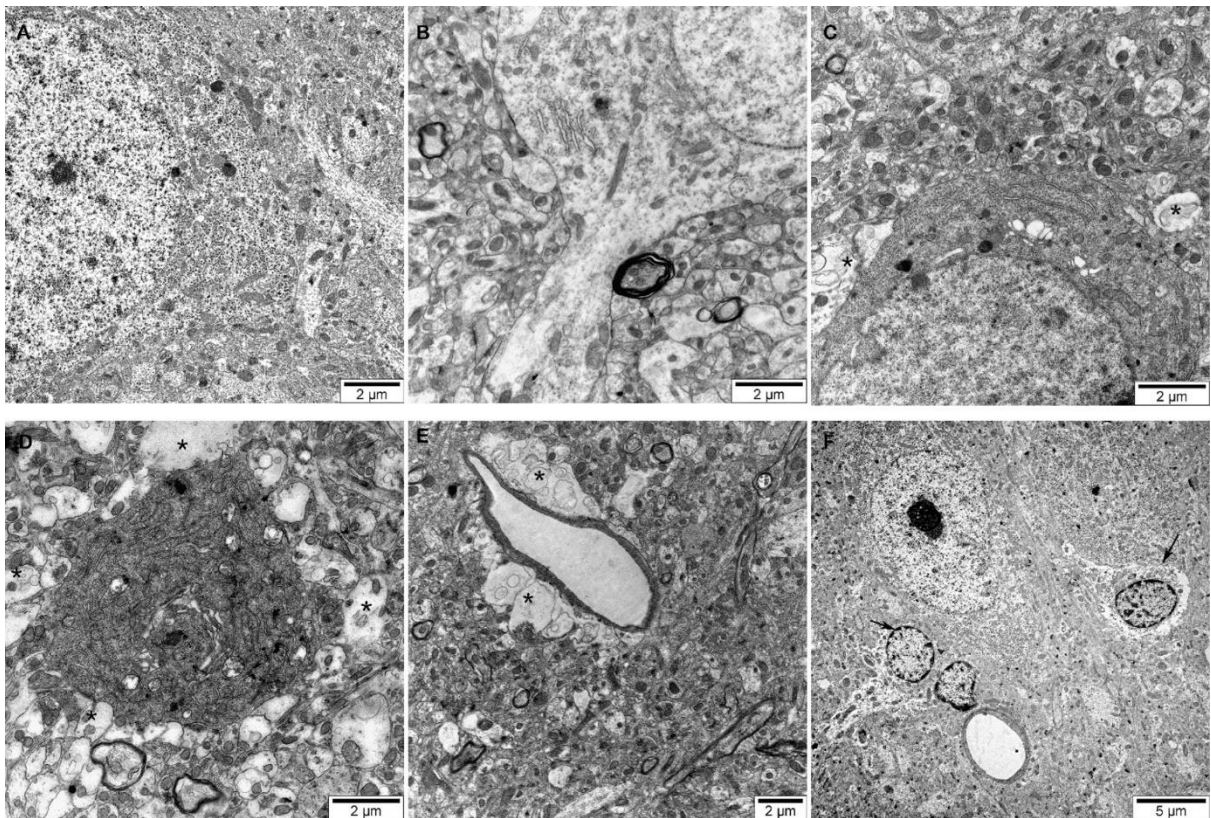
3.7.2. მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ულტრასტრუქტურა

ჰიპოკამპის ველებთან შედარებით, მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში აღინიშნა მხოლოდ ერთეული, ზედაპირული, რევერსიული ხასიათის

ულტრასტრუქტურული ცვლილებები.

3.7.3. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა

პროპიონის მჟავით დამუშავებული ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურაში მეტწილად ზომიერი ცვლილებები გამოვლინდა (სურათი 13 A). ნეირონების მხოლოდ 9%-ში აღინიშნა ფოკალური და ზომიერი ტოტალური ქრომატოლიზის ნიშნები, გოლჯის აპარატის და გრანულარული ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გაფართოებული ცისტერნები, რიბოსომების შემცირებული რაოდენობა და ზომიერად გაჯირჯვებული ან დესტრუქტირებული მიტოქონდრიები. ამასთანავე, მხოლოდ ერთეული იყო აქტივირებული გლიური უჯრედებით გარშემორტყმული, უფორმო მაღალოსმიოფილური აპოპტოზური ტიპის ნეირონები (რომლებიც, როგორც აღინიშნა, საკმაოდ ხშირი იყო CA1 ველში) ან უჯრედები ბირთვული ქრომატინის კონდენსაციის ცვლილებებით (სურათი 13 B,C,D). ნორმალურ აღნაგობას ინარჩუნებდნენ პრესინაფსური პროფილების უმრავლესობაც, თუმცა საკონტროლო მასალასთან შედარებით, გაცილებით ხშირი იყო ფართო პროფილები ერთეული სინაფსური ვეზიკულებით. ამასთანავე, განსაკუთრებით შეცვლილი იყო ნეიროგლია: ხშირად აღინიშნებოდა აქტივირებული/პროლიფერირებული ასტროციტები, შედარებით იშვიათად - აქტივირებული მიკროგლია (სურათი 13 D,E,F). ასტროციტების ნაწილი, მათ შორის, პერიკაპილარული ფორმები, შეიცავდნენ მხოლოდ ერთეულ ორგანელებს; ვლინდებოდა ასევე ვაკუოლები და მიელინისმაგვარი/ ოსმიოფილური ჩანართები (სურათი 13 E,F). აღინიშნა ასევე რიგი აქსონების ზომიერი დემიელინიზაცია (სურათი 13 B). მიტოქონდრიების აბსოლუტურ უმრავლესობას ჰქონდა ნორმალური აღნაგობა, თუმცა, საკონტროლო მასალისგან განსხვავებით და ჰიპოკამპის მსგავსად, ნუშისებრ სხეულშიც გამოვლინდა მიტოქონდრიების (პრესინაფსური ფორმების ჩათვლით) გამოხატული მრავალფეროვნება, რაც მათ განსხვავებულ ზომებსა და ფორმებში გამოვლინდა. იშვიათ შემთხვევებში შეცვლილი იყო მიტოქონდრიების ენერგიის მატრანსდუცირებელი შიდა მემბრანას აღნაგობაც.

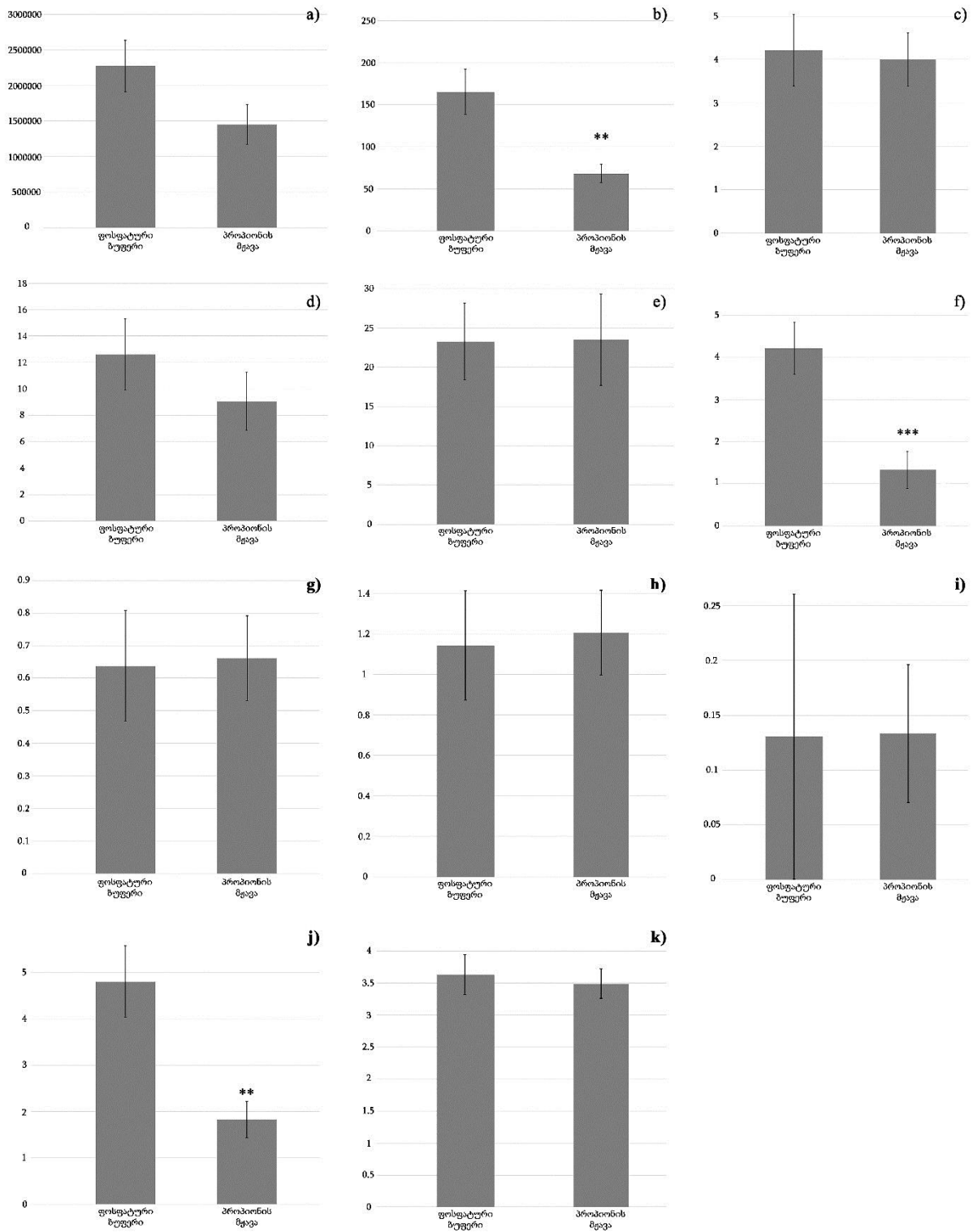


სურათი 13. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების, კაპილარების/პერიკაპილარული სივრცის და ნეიროპილის ულტრასტრუქტურა. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია. ფოსფატური ბუფერით (A) და პროპიონის მჟავით დამუშავებული თავის ტვინი (B,C,D,E,F). (A) ნორმალური ნეირონის ფრაგმენტი. (B) ნეირონის ფრაგმენტი და აქსონის ბორცვი საწყისი ქრომატოლიზის ნიშნებით. (C) ნეირონის ფრაგმენტი ოსმიოფილური ციტოპლაზმით, ლიზოსომებით და ზომიერად შეცვლილი ორგანოლებით; ნეირონი ნაწილობრივ გარშემორტყმულია გაჯირჯვებული ასტროციტული გამონაზარდებით. (D) მუქი დეგენერირებული ნეირონი, სრულად გარშემორტყმული ასტროციტული გამონაზარდებით (აღნიშნულია ისრებით). (E) მცირე სისხლძარღვი, სრულად გარშემორტყმული ასტროციტული პროცესებით (აღნიშნულია ისრებით). (F) ნეიროპილი ნორმალური მიკროსისხლძარღვით, ნეირონის ფრაგმენტი ზომიერი ფოკალური ქრომატოლიზით და ორი აქტივირებული ასტროციტით (აღნიშნულია ისრებით). ერთ-ერთ ასტროციტში ერთეული ორგანოებია.

3.7.4. ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა

პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი

როგორც აღინიშნა, ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავით დამუშავებული ცხოველების CA1 ველში ჩატარდა აქსო-დენდრიტული სინაფსების და რიგი აქსონური ტერმინალების მორფომეტრიული ანალიზი. აღმოჩნდა, რომ საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ექსპერიმენტულ ცხოველებში სარწმუნოდ შემცირდა: სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა (165 ± 27 vs. 68.4 ± 11 ; $P=0.003$, დაკლება 58.6 %), პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რაოდენობა (4.22 ± 0.62 vs. 1.33 ± 0.44 ; $P=0.001$, დაკლება 68.5%) და აქსონური პრეტერმინალები „აქტიური ზონის გარეშე“ (4.80 ± 0.77 vs. 1.83 ± 0.39 ; $P=0.002$, დაკლება 61.9%) (სურათი 14). ამასთანავე, სარწმუნოდ არ შეიცვალა სხვადასხვა ავზებში არსებული სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (შერწყმული ვეზიკულები: 4.22 ± 0.82 vs. 4.00 ± 0.61 ; $P=0.835$, შერწყმის მზადყოფნაში მყოფი ვეზიკულები: 12.6 ± 2.7 vs. 9.1 ± 2.2 ; $P=0.311$, დანარჩენი ვეზიკულები: 23.3 ± 4.9 vs. 23.5 ± 5.8 ; $P=0.976$), პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი (2274884 ± 360407 vs. 1453679 ± 280233 ; $P=0.081$), სიმეტრიული და ასიმეტრიული სინაფსების საერთო რაოდენობა (0.64 ± 0.17 vs. 0.661 ± 0.13 ; $P=0.913$), ასიმეტრიული სინაფსების რაოდენობა (0.131 ± 0.13 vs. 0.133 ± 0.063 ; $P=0.986$), სიმეტრიული სინაფსების რაოდენობა (1.14 ± 0.27 vs. 1.21 ± 0.21 ; $P=0.856$) და პრესინაფსური ტერმინალების მიტოქონდრიებში კრისტების რაოდენობა (3.63 ± 0.31 vs. 3.49 ± 0.23 ; $P=0.720$) (სურათი 14).



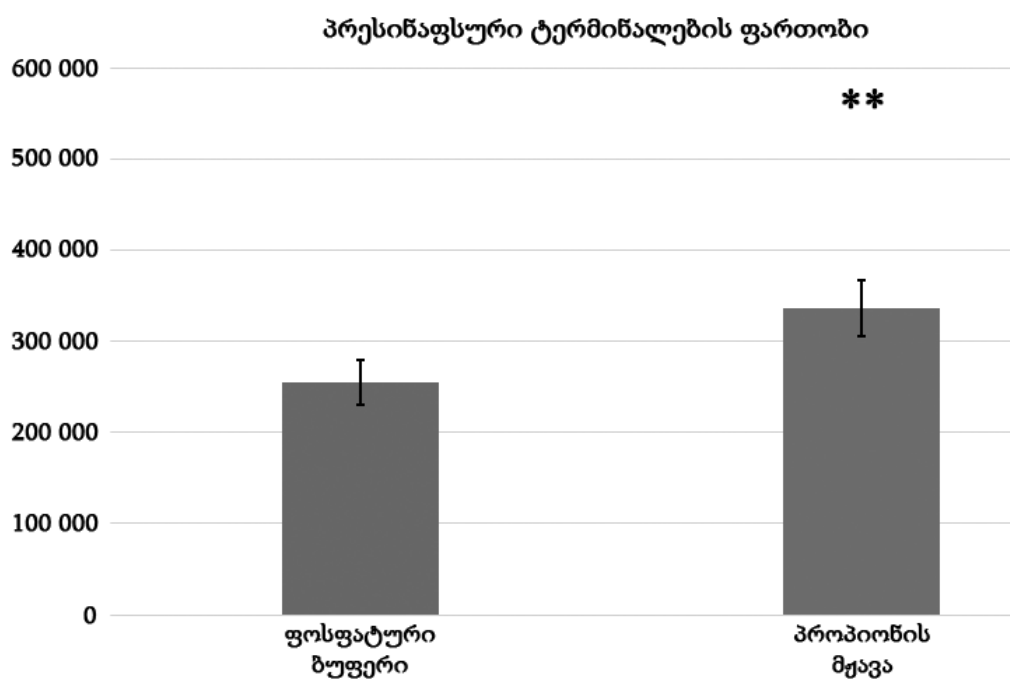
სურათი 14. ფოსფატური ბუფერით და პროპიონის მჟავათი დამუშავებული ჰიპოკამპის CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სტრუქტურული პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია. a) პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, b) სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა, c) უჯრედის მემბრანასთან შერწყმული

სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა, d) უჯრედის მემბრანასთან შერწყმასთან მზადყოფნაში მყოფი სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა, e) დანარჩენი („resting pool“) სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა, f) პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, g) სიმეტრიული და ასიმეტრიული სინაფსების ჯამური რაოდენობა, h) სიმეტრიული სინაფსების რაოდენობა, i) აქტიური ასიმეტრიული სინაფსების რაოდენობა, j) აქსონური პრეტერმინალები „აქტიური ზონის გარეშე“, k) პრესინაფსურ ტერმინალებში არსებული მიტოქონდრიული კრისტების საერთო რაოდენობა.

3.7.5. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების ულტრასტრუქტურული რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები

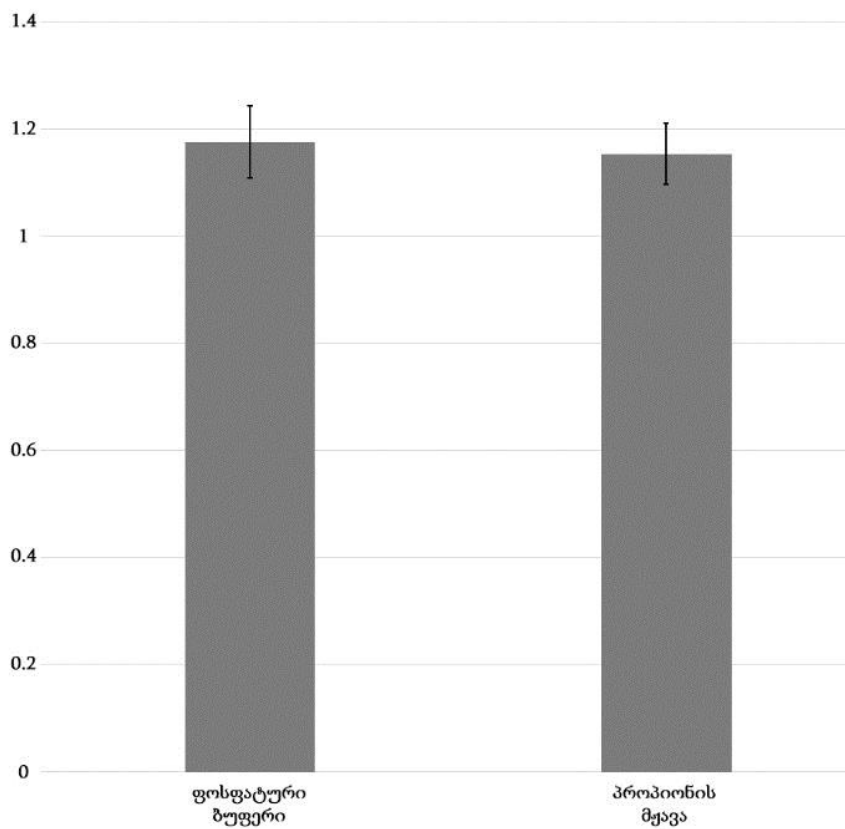
როგორც აღინიშნა, თვისობრივი ულტრასტრუქტურული ანალიზის გარდა, საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის ყოველ მეხუთე ანათალზე ჩატარდა აქსო-დენდრიტული სინაფსების რიგი პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი. კერძოდ, გაანგარიშებული იქნა: (ა) პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი; (ბ) პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა; (გ) პრესინაფსური მიტოქონდრიების დიდი და მცირე დიამეტრების შეფარდება.

აღმოჩნდა რომ, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ექსპერიმენტულ ცხოველებში სარწმუნოდ გაზრდილია აქსო-დენდრიტული პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი (254699 ± 24103 vs. 323467 ± 30915 , $P < 0.01$; ზრდა 27%) (სურათი 15).



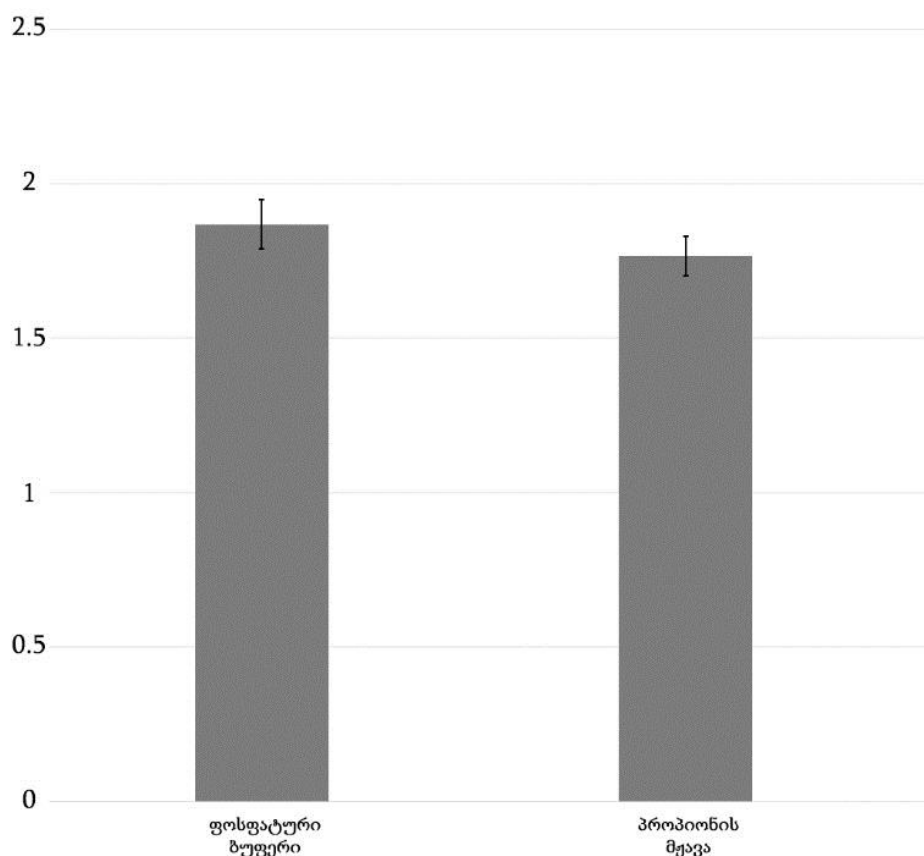
სურათი 15. პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ეფექტი ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე. შეჯამებული მონაცემები. ** $P < 0.01$.

ამასთანავე, არ იყო სარწმუნო სხვაობა მიტოქონდრიების რაოდენობებს შორის (1.176 ± 0.067 vs. 1.154 ± 0.057 , $P\text{-Value} = 0.806$) (სურათი 16).



სურათი 16. პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ეფექტი ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის მიტოქონდრიების რაოდენობაზე.

სარწმუნო განსხვავება ასევე არ გამოვლინდა პრესინაფსური მიტოქონდრიების დიამეტრების შეფარდებებს მხრივაც (1.868 ± 0.080 vs. 1.767 ± 0.064 , P-Value = 0.328) (სურათი 17)



სურათი 17. ნუშისებრ სხეულში მიტოქონდრიის დიდი და პატარა დიამეტრების შეფარდების შედარება

3.8. ბუტირის მჟავას ეფექტის შეფასება სივრცით მეხსიერებაზე და ლოკომოტორულ აქტივობაზე. მორისის წყლის ავზის ტესტი

ბუტირის მჟავას ეფექტის შესასწავლად გამოყენებული იყო მორისის ავზის ტესტის იგივე მოდიფიკაცია, რაც პროპიონის მჟავას შემთხვევაში. ამგვარად, დასწავლა (ბაქანის ადგილმდებარეობა) მიმდინარეობდა პირველი ორი სესიის განმავლობაში, მეორე სესიის დროს კი, ხდებოდა ფასდებოდა, თუ როგორ ისწავლეს ცხოველებმა ბაქანის მდებარეობა.

აღმოჩნდა, რომ პირველ სესიასთან შედარებით, მეორე სესიის დროს, როგორც საკონტროლო, ასევე ექსპერიმენტული ცხოველები ბაქანის პოვნაზე სარწმუნოდ

მცირე დროს ხარჯავდნენ (საკონტროლო ცხოველები: 39.39 ± 2.7 vs. 21.9 ± 3.5 ; P-Value=0.001; დაკლება - 44.5 %-ით; ექსპერიმენტული ცხოველები: 42.3 ± 3.7 vs. 30.6 ± 3.5 ; P-Value=0.034; დაკლება - 27.7 %-ით) (სურათი 18 a), b). ამგვარად, საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა, პირველი სესიის დროს, ბაქანის ადგილმდებარეობა დაისწავლეს.

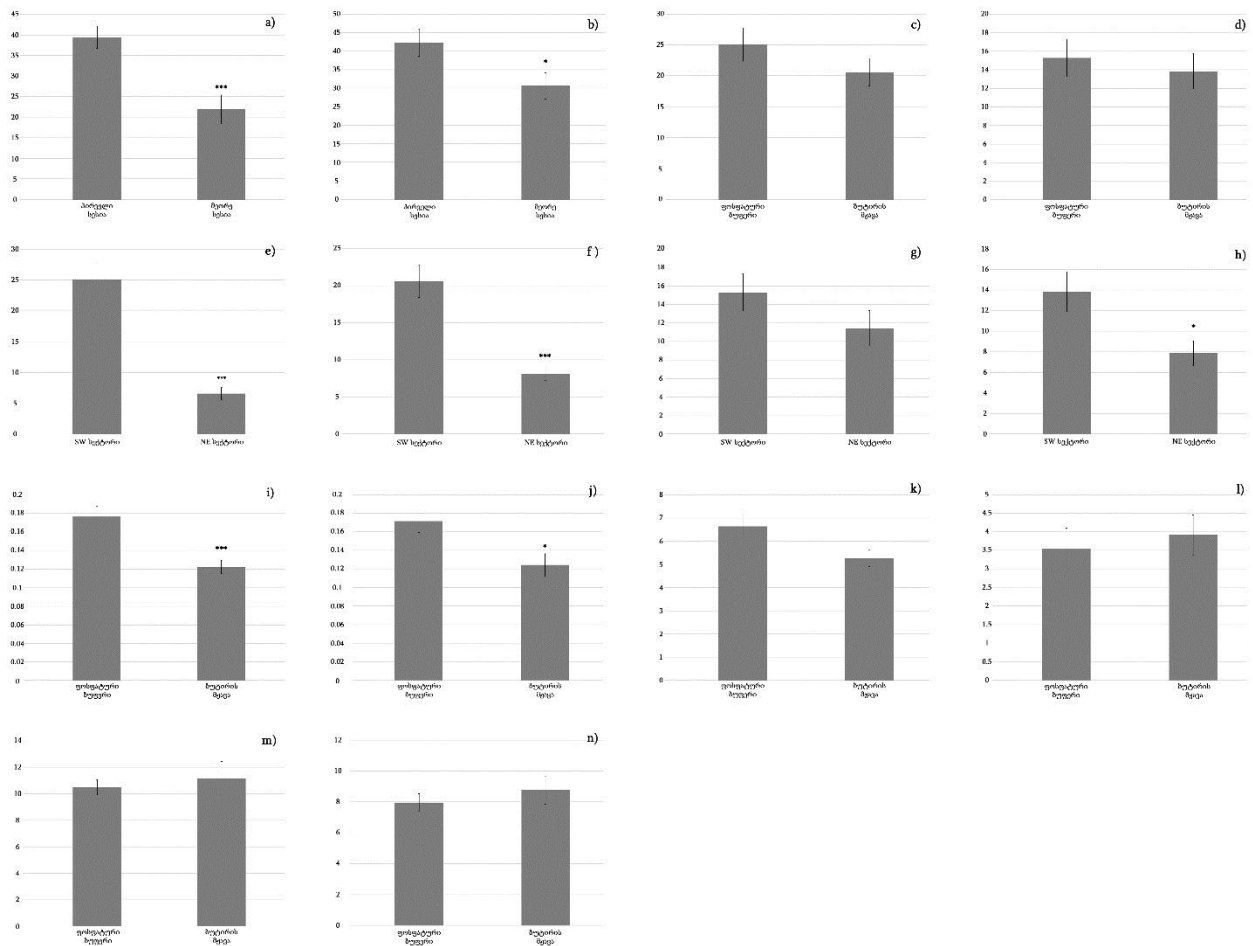
მეორე სესიიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, როდესაც ბაქანი აუზში აღარ იყო, შედარებული იქნა დრო, რომელიც საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა SW სექტორში გაატარეს, ანუ სექტორში, სადაც პირველი და მეორე სესიების დროს ბაქანი იყო მოთავსებული. პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მსგავსად, ამ შემთხვევაშიც, არც ერთ ვადაზე საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის, სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (30 წუთის შემდეგ: 25.05 ± 2.7 vs. 20.59 ± 2.2 , P-Value=0.207; 24 საათის შემდეგ: 15.29 ± 2.0 vs. 13.83 ± 1.9 ; P-Value=0.605) (სურათი 18 c), d). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ, როგორც ფოსფატური ბუფერით, ასევე ბუტირის მჟავათი დამუშავებულ ცხოველებს დასწავლიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, ახსოვთ ბაქანის ადგილმდებარეობა.

მეორე სესიიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, შედარებული იყო ასევე დრო, რომელიც საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა SW სექტორში (რომელშიც პირველი და მეორე სესიების დროს, განლაგებული იყო ბაქანი) და მის საპირისპირო NE სექტორში გაატარეს. აღმოჩნდა, რომ სესიებიდან 30 წუთის შემდეგ, ორივე ჯგუფის ცხოველებმა NE სექტორში, SW სექტორთან შედარებით, სარწმუნოდ ნაკლები დრო გაატარეს (საკონტროლო ცხოველები: 25.05 ± 2.7 vs. 6.60 ± 1.0 ; P-Value=0.000, დაკლება 73.7%-ით; ექსპერიმენტული ცხოველები: 20.59 ± 2.2 vs. 8.04 ± 0.88 ; P-Value=0.000, დაკლება 61%-ით) (სურათი 18 e), f).

საკონტროლო ცხოველებმა, SW სექტორთან შედარებით, NE სექტორში ნაკლები დრო გაატარეს სესიებიდან 24 საათის შემდეგაც, თუმცა ამ შემთხვევაში განსხვავება სარწმუნო არ იყო (15.29 ± 2.0 vs. 11.42 ± 1.9 ; P-Value=0.179). ამასთანავე, NE სექტორში გატარებული დრო სარწმუნოდ შემცირდა ექსპერიმენტულ ცხოველებში (13.83 ± 1.9 vs. 7.86 ± 1.2 ; P-Value=0.017, დაკლება 43.2%-ით) (სურათი 18 g), h). ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ, პროპიონის მჟავას მსგავსად, ბუტირის მჟავა მორისის წყლის ავზში ხანმოკლე და ხანგრძლივ მეხსიერებაზე გავლენას არ ახდენს.

შემდეგ ეტაპზე შედარდა პირველი და მეორე სესიების დროს, საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ცურვის სიჩქარე. აღმოჩნდა რომ ორივე სესიის დროს, ექსპერიმენტული ვირთაგვები ცურავდნენ სარწმუნოდ ნელა, ვიდრე საკონტროლო ცხოველები (პირველი სესია: 0.1768 ± 0.011 vs. 0.1225 ± 0.0073 , P-Value=0.000, დაკლება 30.8%-ით; მეორე სესია: 0.1715 ± 0.012 vs. 0.1244 ± 0.012 ; P-Value=0.010, დაკლება 27.7%-ით) (სურათი 18 i), j)). აღსანიშნავია, რომ პროპიონის მჟავას ზემოქმედების შემთხვევაში, გამოვლინდა საწინააღმდეგო ხასიათის ცვლილებები: ლოკომოტორული აქტივობის (ცურვის) სარწმუნო მატება.

და ბოლოს: სესიების დროს და სესიებიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ, შედარებული იქნა საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების მიერ წყლის ავზში ცურვის დროს გავლილი მანძილი. არც ერთ შემთხვევაში ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (პირველი სესია: 6.65 ± 0.55 vs. 5.28 ± 0.36 ; P-Value=0.051; მეორე სესია: 3.54 ± 0.56 vs. 3.92 ± 0.54 ; P-Value=0.636; მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ: 10.49 ± 0.58 vs. 11.15 ± 1.3 ; P-Value=0.657; მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ: 7.96 ± 0.57 vs. 8.77 ± 0.91 ; P-Value=0.464) (სურათი 18 k), l) m) n)). ამგვარად, გამოვლინდა პროპიონის მჟავას ზემოქმედებისგან განსხვავებული ეფექტი: როგორც აღინიშნა, პროპიონის მჟავა ცურვის დროს გავლილი მანძილის სარწმუნო გაზრდას იწვევს როგორც სესიების დროს, ასევე სესიებიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ.



სურათი 18. ფოსფატური ზუფერით და ბუტირის მჟავათი დამუშავებული ვირთაგვების მორისის წყლის აგზში სივრცითი მეხსიერების და ლოკომოტორული აქტივობის კვლევის შედეგები: a) დრო, რომელიც დასჭირდა საკონტროლო ცხოველებს პირველი და მეორე სესიის დროს, ბაქანის მოსაძებნად, b) დრო, რომელიც დასჭირდა ექსპერიმენტულ ცხოველებს პირველი და მეორე სესიის დროს, ბაქანის მოსაძებნად, c) დრო, რომელიც გაატარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა სამიზნე (SW) სექტორში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, d) დრო, რომელიც გაატარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა სამიზნე (SW) სექტორში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, e) დრო, რომელიც გაატარეს საკონტროლო ცხოველებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, f) დრო, რომელიც გაატარეს ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, g) დრო, რომელიც გაატარეს საკონტროლო ცხოველებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, h) დრო,

რომელიც გაატარეს ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა სამიზნე (SW) და საწინააღმდეგო (NE) სექტორებში მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ, i) პირველი სესიის დროს, საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ცურვის სიჩქარე, j) მეორე სესიის დროს, საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ცურვის სიჩქარე, k) მანძილი, რომელიც დაფარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა პირველი სესიის დროს, l) მანძილი, რომელიც დაფარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა მეორე სესიის დროს, m) მანძილი, რომელიც დაფარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა მეორე სესიიდან 30 წუთის შემდეგ, n) მანძილი, რომელიც დაფარეს საკონტროლო და ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა მეორე სესიიდან 24 საათის შემდეგ. დრო მოცემულია წამებში. მონაცემები მიუთითებენ, რომ მორისის ავზის ტესტის მიხედვით, ბუტირის მჟავა არ ახდენს გავლენას სივრცით მეხსიერებაზე, თუმცა იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის სარწმუნო შემცირებას (საკონტროლო ცხოველები - დამუშავებული ფოსფატური ბუფერით; ექსპერიმენტული ცხოველები - დამუშავებული ბუტირის მჟავათი)

ამგვარად, მამრ ვირთაგვებში პროპიონის მჟავას მცირე დოზის ერთჯერადი ინექციის ეფექტი შემდეგია:

- ზემოქმედებიდან 2 და 120 საათის შემდეგ, იცვლება სოციალური ქცევა: კერძოდ, მცირდება სოციალური მოტივაცია, ხოლო ასოციალური მოტივაცია უცვლელი დარჩა (სოციალური ქცევის შეფასება სამგანყოფილებიან აპარატში).
- ზემოქმედებიდან 24 საათის შემდეგ, მრავალხიდიან ლაბირინთში (დასწავლის და მეხსიერების შეფასების ტესტი) მცირდება ლოკომოტორული აქტივობა. ამასთანავე, ლაბირინთის გავლისას, შეცდომების რაოდენობა იგივეა, რაც საკონტროლო ცხოველებში.
- ზემოქმედებიდან 1 საათის შემდეგ, მორისის წყლის ავზში დასწავლის და ხანმოკლე და ხანგრძლივ სივრცითი მეხსიერების ცვლილებები არ ვლინდება. ამასთანავე, იზრდება ცხოველების ლოკომოტორული აქტივობა.
- მორისის წყლის ავზის ტესტისგან განსხვავებით, პროპიონის მჟავას ზემოქმედებიდან 1 საათის შემდეგ, ღია ველში ლოკომოტორული აქტივობა მცირდება.

- ზემოქმედებიდან 2, 24, და 48 საათის შემდეგ, ჯვარედინ ლაბირინთში ემოციური სფერო არ იცვლება.
- ზემოქმედებიდან 48 საათის შემდეგ, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში სარწმუნოდ მცირდება ძირითადი ნეირონების რაოდენობა და იზრდება გლიური უჯრედების რიცხვი.
- ზემოქმედებიდან 120 საათის შემდეგ, იცვლება ჰიპოკამპის, განსაკუთრებით CA1 ველის ულტრასტრუქტურა, შედარებით ნაკლებად - ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვი, ხოლო მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ნატიფი აღნაგობა თითქმის უცვლელია. CA1 ველში რევერსიული ხასიათის (უმრავლესობა) და არარევერსიული ულტრასტრუქტურული ცვლილებებია. ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვსა და CA3 ველში ცვლილებების აბსოლუტური უმრავლესობა რევერსირებადია.
- ზემოქმედებიდან 120 საათის შემდეგ, ჰიპოკამპის CA1 ველსა და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში იცვლება აქსო-დენდრიტულ სინაფსების რიგი პარამეტრები. აღნიშნულ სტრუქტურებში ასეთი ცვლილებები განსხვავებულია და უფრო გამოხატული ჰიპოკამპშია. კერძოდ, ჰიპოკამპის ველში სარწმუნოდ მცირდება სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა და აქტიური ზონის „გარეშე“ აქსონური პროფილების რიცხვი. ამისგან განსხვავებით, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში სარწმუნოდ იზრდება აქსო-დენდრიტული პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი.
- ბუტირის მჟავას ზემოქმედებიდან 1 საათის შემდეგ, მორისის წყლის ავზში დასწავლის და ხანმოკლე და ხანგრძლივი სივრცითი მეხსიერების ცვლილებები არ ვლინდება. ამასთანავე, მცირდება ცხოველების ლოკომოტორული აქტივობა.

აღნიშნული და ზოგიერთი სხვა მონაცემები განხილულია თავში „მონაცემების განსჯა“.

თავი 4. მონაცემების განსჯა

ცნობილია, რომ აუტიზმს, ძირითადად, გენეტიკური და გარემოს ფაქტორების ერთობლიობა განაპირობებს. მრავალრიცხოვანი კვლევების თანახმად, აუტიზმის გამომწვევი ერთ-ერთი მიზეზი ორგანიზმში პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის მოშლა, კერძოდ, პროპიონის მჟავას დონის გაზრდაა. შესაბამისად, მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი აქტიურად გამოიყენება აუტიზმისთვის დამახასიათებელი ქცევითი, მოლეკულური და მეტაბოლური ეფექტების შესასწავლად. აღნიშნული ეფექტები სხვადასხვა ასაკის და სქესის ცხოველებს ახასიათებთ, თუმცა ასაკზე და სქესზე დამოკიდებულებით, ისინი განსხვავებულად ვლინდებიან.

ვინაიდან პროპიონის მჟავას ხშირად იყენებენ კვებით ინდუსტრიაში, სოფლის მეურნეობაში და ფარმაცევტიკაში, ორგანიზმში მისი ფიზიოლოგიური დონის გაზრდა გარედანაც არის შესაძლებელი. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ ინდივიდების დიდი ჯგუფი პროპიონის მჟავას მხოლოდ ნაწილობრივი მეტაბოლიზატორები არიან; აუტისტი პაციენტების მსგავსად, ასეთი ინდივიდების დიდ ნაწილს სოციალური ურთიერთობების დარღვევები, კოგნიტური და მოტორული დეფიციტი და კრუნჩხვები ახასიათებთ (MacFabe 2013, 2015). თავის მხრივ, მართალია, პროპიონის მჟავას კავშირი აუტიზმის განვითარებასთან მრავალრიცხოვან კვლევებში ვლინდება, ეს ასპექტი მაინც თხოულობს შემდგომ დამტკიცებას. ამგვარად, სხვადასხვა ასაკის ორგანიზმებში პროპიონის მჟავას განსხვავებული დოზების ნეირობიოლოგიური ეფექტების შესწავლა აუტიზმის ერთ-ერთი წამყვანი რისკ-ფაქტორის როლის განსაზღვრისთვის უმნიშვნელოვანესია.

წარმოდგენილ ნაშრომში პროპიონის მჟავას რიგი ეფექტები პირველად არის გაშუქებული. პირველ რიგში, აღსანიშნავია, რომ ყველა არსებულ კვლევებში მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელი პროპიონის მჟავას სხვადასხვა დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულურ, კანქვეშ და ინტრაპერიტონეულ *ქრონიკულ შეყვანას* ითვალისწინებს (შესაბამისად, 4.0 μ L, 250 და 500 mg/kg) (Choi et al. 2018; Foley et al. 2014; MacFabe et al. 2007; Ossenkopp et al. 2012). ამგვარად, ასეთ კვლევებში

აუტიზმის მსგავსი ქცევითი, მოლეკულური, მეტაბოლური და მორფოლოგიური ცვლილებები პროპიონის მჟავას ქრონიკული ადმინისტრირების შემთხვევებშია აღწერილი. ჩვენს კვლევაში კი, პროპიონის მჟავას ზემოქმედების განსხვავებული მოდელია გამოყენებული: *აღნიშნული მჟავას გაცილებით მცირე დოზის (175 მგ/კგ) ორგანიზმში ერთჯერადი ინეცირება*. ამასთანავე, მართალია, ასეთი დოზა სხვა კვლევებში გამოყენებულ დოზებთან შედარებით მცირეა, ორგანიზმში პროპიონის მჟავას ფიზიოლოგიურ დონეს ის მაინც მნიშვნელოვნად აღემატება (მაგალითად, ჯანმრთელი ადამიანის მსხვილ ნაწლავში პროპიონის მჟავას დონე დაახლოებით 20 mM/kg-ია) (Al Lahham et al. 2010). პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ასეთი რეჟიმი არც ერთ კვლევაში გამოყენებული არ არის.

აღსანიშნავია ასევე ისიც, რომ ლიტერატურაში პროპიონის მჟავას ეფექტების დიდი ნაწილი განვითარების ადრეულ სტადიებზე მყოფ ორგანიზმებშია შესწავლილი - იქიდან გამომდინარე, რომ აუტიზმი ნეიროგანვითარების დარღვევებთან ასოცირებული მდგომარეობაა და მისი ნიშნები განსაკუთრებით ხშირად განვითარების საწყის სტადიებზე ვლინდება. ამისგან განსხვავებით, ასეთი ეფექტები ჩვენ უფრო „ასაკოვან“ - ახალგაზრდა ცხოველებში ავლწერეთ (ასეთ ცხოველებზე მხოლოდ ერთეული, ქცევითი მონაცემებია მიღებული).

კერძოდ, ჩვენი ერთ-ერთი მიზანი იყო გამოგვევლინა, იწვევს თუ არა პროპიონის მჟავას გარედან შეყვანილი მცირე დოზა **ახალგაზრდა მამრ ვირთაგვებში** აუტიზმისთვის დამახასიათებელ ქცევით ეფექტებს, კერძოდ, სოციალური ქცევის, კოგნიტური ფუნქციების, ემოციური სფეროს და ლოკომოტორული აქტივობის შესაბამის ცვლილებებს. მეორე მიზანი იყო ასეთი ზემოქმედების შედეგად, სოციალურ ქცევაში, კოგნიტურ ფუნქციებსა და ემოციებში ჩართული და იმავდროულად აუტიზმის პათოგენეზში მონაწილე თავის ტვინის რიგ უბნებში - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში და მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში (Eichenbaum 2017) განვითარებული მორფოლოგიური ცვლილებების გამოვლენა. და ბოლოს: მნიშვნელოვნად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ეფექტი აღნიშნული უბნების აქსონდენდრიტული სინაფსების რიგ გაზომვად სტრუქტურულ პარამეტრებზე.

შედეგებმა ცხადჰყვეს, რომ პროპიონის მჟავას მცირე დოზის ერთჯერადი

შეყვანაც კი, შედარებით დიდი დოზების ქრონიკული ზემოქმედების მსგავსად, ახალგაზრდა მამრ ვირთაგვებში იწვევს ქცევის რიგ მოდიფიკაციებს, რომლებიც აუტისტური მდგომარეობებისთვის დამახასიათებელი ცვლილებების მსგავსია. სარწმუნო ცვლილებებია ასევე ზემოთჩამოთვლილი თავის ტვინის წარმონაქმნების აღნაგობასა და პრესინაფსურ არქიტექტურაში.

სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებში აუტიზმის ყველა ფორმების მთავარი მახასიათებელი სოციალური ურთიერთობების დარღვევებია (Cooper et al. 2018; Crespi 2016; Shultz et al. 2008). სოციალური ურთიერთობების დეფიციტი, ასოციალური მოტივაციის შენარჩუნების ფონზე ვითარდება ასევე მღრღნელებში, პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად (MacFabe et al. 2007; Foley et al. 2014; Shams et al. 2019). ამასთანავე, სხვადასხვა პარამეტრებიდან, რომლებიც მღრღნელებში სოციალური ურთიერთობების დარღვევებთან არიან ასოცირებული, ავტორები წამყვან მნიშვნელობას სოციალურ სტიმულთან ვიზიტების შემცირებულ რაოდენობას და აღნიშნულ სტიმულთან გატარებული დროის შემცირებას აკუთვნებენ (Foley et al. 2014; Shultz et al. 2008). წარმოდგენილ კვლევაში ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ პროპიონის მჟავას არა მარტო ქრონიკული ადმინისტრირება, არამედ შედარებით მცირე დოზის ერთჯერადი შეყვანაც კი, ასოციალური მოტივაციის შენარჩუნების ფონზე, სოციალური მოტივაციის სარწმუნო შემცირებას იწვევს, რაც ზემოქმედებიდან 2 საათის და 120 საათის შემდეგ ვლინდება. მსგავსი, შედარებით „ხანგრძლივი“ ეფექტი პროპიონის მჟავას ქრონიკული ადმინისტრირების შემთხვევაშიც იყო აღწერილი. ამგვარად, სოციალური ქცევის მხრივ, პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ორივე რეჟიმი მსგავს ეფექტს იწვევს.

სოციალური ქცევისგან განსხვავებით, ემოციური სფეროს დარღვევები აუტიზმის სპექტრის დარღვევების მთავარი მახასიათებელი არ არის, თუმცა აუტიზმის სხვადასხვა ფორმების დროს, ასეთი დარღვევები ხშირია. ჩვენს კვლევაში ემოციური სფერო შეფასდა ტესტით, რომელიც შფოთვის ტიპის ქცევის თაობაზე მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა. მაგრამ მთელი რიგი პარამეტრების აღრიცხვის მიუხედავად, ემოციურ სფეროზე პროპიონის მჟავას ეფექტი არ გამოვლინდა. ასეთი შედეგები წინააღმდეგობაშია ცნობილ ლიტერატურულ კვლევებთან, რომლებშიც პროპიონის მჟავას შედარებით დიდი დოზის ქრონიკული ინეცირების შემთხვევებში

ემოციური დარღვევები, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევაა აღწერილი (Choi et al. 2018; Foley et al. 2014). ასეთი წინააღმდეგობა, პირველ რიგში, დაკავშირებული უნდა იყოს პროპიონის მჟავას ზემოქმედების განსხვავებულ რეჟიმებთან. ამასთანავე, უმნიშვნელოვანესია იმის ცოდნა, თუ რა ეფექტებს ახდენენ აღნიშნული რეჟიმები ემოციების ფორმირებაში ჩართული თავის ტვინის უბნების ფუნქციურ ნეიროანატომიაზე.

ცნობილია, რომ, როგორც სოციალურ ურთიერთობებში, ასევე ემოციურ ქცევაში აქტიურად ჩართულია ნუშისებრი სხეულის სხვადასხვა ბირთვები, განსაკუთრებით კი, ცენტრალური ბირთვი. ამიტომ აუტიზმისთვის დამახასიათებელი სოციო-ემოციური დარღვევების შეფასებისას, ყოველთვის ითვალისწინებენ ნუშისებრი სხეულის შესაძლო დისფუნქციებს (Zalla and Sperduti, 2013). კლასიკური და თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ნუშისებრი სხეულის სხვადასხვა ნეირონული პოპულაციები სოციალურ და ასოციალურ ქცევაში განსხვავებულად მონაწილეობენ (Rubenstein and Merzenich, 2003). კერძოდ, გაემ-ერგული უჯრედები მეტწილად ხელს უწყობენ აგრესიასთან დაკავშირებულ ქცევას, გრუმინგს, შეჯვარებას და აქტიურად ირთვებიან სოციალური ურთიერთობების ჩამოყალიბებაში. თავის მხრივ, გლუტამატერგული უჯრედები, ძირითადად, ასოციალურ ქცევასა და selfgrooming-ში მონაწილეობენ. ამასთანავე ვარაუდობენ მათი ურთიერთქმედების ანტაგონისტურ ბუნებას: ერთი პოპულაციის ნეირონები შემაკავებლად უნდა მოქმედებდნენ ქცევაზე, რომელიც ნეირონების მეორე პოპულაციით რეგულირდება და პირიქით (Rubenstein and Merzenich, 2003). თავის მხრივ, ცნობილია პროპიონის მჟავას ეფექტი ნუშისებრი სხეულის (და რიგი სხვა სტრუქტურების) გაემ-ერგულ და გლუტამატერგულ ნეირონებზე. ასეთ ზემოქმედებას უკავშირებენ აუტიზმისთვის დამახასიათებელ რიგი ქცევითი, მათ შორის, ემოციური ტიპის ცვლილებების განვითარებას, რაც ხშირად შფოთვის ტიპის რეაქციებში ვლინდება. ამგვარად, ნუშისებრი სხეულზე პროპიონის მჟავას სხვადასხვა ზემოქმედებების გასაშუქებლად, უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს გაემ-ის და გლუტამატის ტრანსმისიის ცვლილებების კვლევა, მათ შორის, პლაზმასა და თავის ტვინში GABA/Glu და Glu:Gln შეფარდების ანალიზი ან ნუშისებრი სხეულში GABA და გლუტამატერგული უჯრედების იმუნოციტოქიმიური შესწავლა.

არანაკლებ მნიშვნელოვანია ნუშისებრი სხეულის სტრუქტურული ცვლილებები. აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევაში, სოციალური მოტივაციის შემცირებისა და უცვლელი ემოციური სფეროს პარალელურად, ნუშისებრი სხეულის მორფოლოგიის ზომიერი (მეტწილად) ცვლილებები გამოვლინდა: ოპტიკური მიკროსკოპიის დონეზე - ძირითადი ნეირონების რაოდენობის შემცირება და გლიური უჯრედების მატება, ხოლო ელექტრონული მიკროსკოპიის დონეზე - ნეირონების მცირე ნაწილში, აპოპტოზის და ნეკროზის ნიშნები, ნეირონების მეორე ნაწილში კი, ორგანოების ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები.

ტიპიურ ინდივიდებში ნუშისებრი სხეულის განვითარება გარკვეულწილად ხანგრძლივი პროცესია: მომწიფებული ნეირონების რაოდენობა ახალგაზრდობიდან ზრდასრულობამდე მხოლოდ 40%-ით იზრდება (Avino et al. 2018). განვითარების ანალოგიური ტენდენცია მოხარდ ვირთაგვებშიც ვლინდება (Chareyron et al. 2012). ამასთანავე, ტიპიური ინდივიდებისგან განსხვავებით, აუტისტური თავის ტვინის რიგ უბნებში, მათ შორის, ნუშისებრ კომპლექსში, ნეირონების რაოდენობა, პირიქით, მცირდება (Avino et al. 2018). ასეთ მონაცემებთან თანხვედრაშია ჩვენი კვლევის შედეგებიც.

ნეირონებისგან განსხვავებით, განვითარების პროცესში ნეიროტიპიური ინდივიდების ნუშისებრ სხეულში მცირდება გლიური უჯრედების რაოდენობა. ეს პროცესი განსაკუთრებით გამოხატული პოსტნატალური განვითარების მე-3 კვირიდან მე-2 თვის ჩათვლით არის, ანუ იმ პერიოდის განმავლობაში, როდესაც ნუშისებრი სხეულის მოცულობა ჯერ კიდევ იზრდება (Chareyron et al. 2012). თავის მხრივ, ცნობილია სოციალური თავის ტვინის გლიური უჯრედების აქტიური ჩართულობა აუტიზმის პათოგენეზში. კერძოდ, აუტისტური ინდივიდების თავის ტვინში აღწერილია გლიური უჯრედების აქტივაცია, პროლიფერაცია და მათი რაოდენობის გაზრდა (Abdelli et al. 2019). ჩვენი კვლევის შედეგები ასევე მიუთითებენ, რომ პროპიონის მჟავას გავლენით, აუტიზმის პათოგენეზში ჩართულ, სოციალური თავის ტვინის წარმონაქმნებში (ნუშისებრ სხეულსა და ჰიპოკამპში) განსაკუთრებული ცვლილებები სწორედ გლიურ უჯრედებშია (*განხილულია ქვევით*).

ლოკომოტორული აქტივობის ალტერაციები პროპიონის მჟავას ზემოქმედების კიდევ ერთი მახასიათებელია. წარმოდგენილ კვლევაში ლოკომოტორული აქტივობა

შეფასდა ღია ველში, მორისის წყლის ავზში და მრავალხიდიან ლაბირინთში. ამასთანავე, მიღებული იქნა ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები: მრავალხიდიან ლაბირინთში და ღია ველში - ლოკომოციის შემცირება, მორისის წყლის ავზში - წყალში გადაადგილების სიჩქარის ზრდა. აღსანიშნავია, რომ მღრღნელებში პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ასევე გამოვლინდა ლოკომოტორული აქტივობის ურთიერთსაწინააღმდეგო მოდიფიკაციები. მაგალითად, ზოგიერთი მეცნიერი ახალგაზრდა ვირთაგვებში პროპიონის მჟავას ინტრაცერებროვენტრიკულური ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოაქტივობას, ჰიპოტონიას ან სხვა სახის დარღვეულ მოტორიკას აღწერს (Ossenkopp et al. 2012; Shams et al. 2019). ამისგან განსხვავებით, სხვა კვლევებში ასეთ ცხოველებში ჰიპერლოკომოციაა გამოვლენილი (Mirza and Sharma, 2018). ასეთი წინააღმდეგობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი უნდა იყოს ის, რომ კვლევები ხშირად ტარდება განსხვავებული ასაკის და ხაზის ცხოველებზე, პროპიონის მჟავას მიწოდების სხვადასხვა რეჟიმების და ლოკომოტორული აქტივობის შეფასების სხვადასხვა ტესტების გამოყენებით. გარდა ამისა, გასათვალისწინებელია ცხოველების სქესიც. მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ ორსული ვირთაგვებისთვის პროპიონის მჟავას პრენატალური შეყვანის შემთხვევაში, ვირთაგვების მდედრობითი სქესის ნაშიერები ხშირად გაცილებით უფრო აქტიური არიან, ვიდრე იგივე ასაკის საკონტროლო და მამრი ცხოველები (Foley et al. 2014). აღსანიშნავია ასევე აუტისტ ინდივიდებზე მიღებული დუალური ქცევითი მონაცემები: რიგ პაციენტებში ვლინდება მარტოობისკენ სწრაფვა, შემცირებული შფოთვა და მომატებული პერსვერაციული ქცევა, სხვა პაციენტებში კი, შემცირებული მოტორული აქტივობა და მომატებული შფოთვა. ლოკომოტორული აქტივობის ასეთი ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები შემდგომ შეფასებას საჭიროებს. არ არის გამორიცხული, რომ რიგ შემთხვევებში ადგილი აქვს ქცევის სხვადასხვა პარადიგმებში თავის ტვინის განსხვავებული უბნების პრიორიტეტულ ჩართულობას.

კვლევის პროცესში არ გამოვლინდა პროპიონის მჟავას ეფექტი კოგნიტურ ფუნქციებზე: დასწავლაზე (მრავალხიდიანი ლაბირინთი) და სივრცით მეხსიერებაზე (მორისის წყლის ავზის ტესტი). ამასთანავე, ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებენ, რომ პროპიონის მჟავას *ქრონიკული* ზემოქმედება კოგნიტური

ფუნქციების ცვლილებებთან ასოცირდება (MacFabe et al. 2011; Foley et al. 2014; Choi et al. 2018). ასეთი განსხვავებული შედეგები შეიძლება სხვადასხვა ფაქტორებით აიხსნას. მათ შორისაა, პროპიონის მჟავას ადმინისტრირების განსხვავებული რეჟიმები (შედარებით მცირე დოზის ერთჯერადი ინექცია - გაცილებით დიდი დოზების ქრონიკული ზემოქმედება), ცხოველების სხვადასხვა ხაზები (ლონგ ევანსის ვირთაგვები - ვისტარის ხაზის ვირთაგვები), ცხოველების ასაკი ($P41 \pm 4$ vs. $P30 \pm 5$; ამგვარად, ჩვენს შემთხვევაში ცხოველები უფრო ახალგაზრდები იყვნენ; ამგვარად, მათ უფრო მაღალი ნეიროპლასტიურობა და, კომპენსატორული თვისებები უნდა ახასიათებდეთ) განსხვავებული დრო ზემოქმედებიდან ტესტირებამდე, და სხვ. საყურადღებოა ასევე ჩვენი ელექტრონულ-მიკროსკოპული მონაცემები, რომელთა თანახმად პროპიონის მჟავას ზემოქმედების აღნიშნული რეჟიმის შედეგად ჰიპოკამპში მეტწილად მხოლოდ ზომიერი პათოლოგიები ვითარდება, ხოლო მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ულტრასტრუქტურა კი თითქმის შენარჩუნებულია. სივრცითი მეხსიერების დამოკიდებულება ჰიპოკამპის მთლიანობაზე კარგად ცნობილია (Montagrin et al. 2018). თუმცა სივრცითი მეხსიერება ირღვევა მხოლოდ მაშინ, როდესაც ბილატერალურად დაზიანებულია დორსალური ჰიპოკამპის სრული მოცულობის 30% ან მეტი (Broadbent et al. 2004). გარდა ამისა, სივრცითი მეხსიერების ფუნქციებში ჩართულია ქერქიც. კერძოდ, უახლესი მონაცემების თანახმად, ამოცანები, რომლებიც ჰიპოკამპთან არიან ასოცირებული, შეიძლება შესრულდნენ გარე სტრუქტურების მონაწილეობითაც - მაგალითად, პრეფრონტალური ქერქის საშუალებით (Griffin, 2015; Anderson et al. 2016). ჩვენს შემთხვევაში კი, პროპიონის მჟავას ეფექტი ჰიპოკამპის გაცილებით მცირე ნაწილზე ვრცელდება და თითქმის არ ვლინდება პრეფრონტალურ ქერქში. ყურადსაღებია ასევე ისიც, რომ მოზარდობის პერიოდში ჰიპოკამპის და პრეფრონტალური ქერქის მოლეკულური შემადგენლობა და სინაფსური ფუნქცია ჯერ კიდევ განიცდიან განვითარებასთან დაკავშირებულ მოდიფიკაციებს, რაც ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ მოვლენებზე საპასუხოდ, აღნიშნული უბნების ნეიროპლასტიურობის მაღალ დონეზე უნდა მეტყველებდეს (Gomez and Edgin, 2016). არ არის გამორიცხული, რომ შენარჩუნებული სივრცითი მეხსიერება ნაწილობრივ ამ ფაქტებითაც შეიძლება აიხსნას.

ჩვენს კვლევაში პროპიონის მეჟავას ზემოქმედების მიმართ, თავის ტვინის შესწავლილი სტრუქტურებიდან განსაკუთრებით მგრძნობიარე ჰიპოკამპის CA1 ველი აღმოჩნდა. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნულ ველში მოლეკულური და ჰისტოლოგიური ცვლილებები აუტიზმის სხვადასხვა ფორმების დროსაც ვლინდება (MacFabe et al. 2007). ჰიპოკამპის ველებს შორის, CA1 ველის განსაკუთრებული მგრძნობელობა აღწერილია სხვადასხვა ნეიროპათოლოგიური მდგომარეობების შემთხვევებშიც, მაგალითად, ეპილეფსიების, დეპრესიების, ენცეფალიტის, დამბლას, ლიმბური ენცეფალიტის, ჰიპოგლიკემიური ენცეფალოპათიის, გაფანტული სკლეროზის, ტრანზიტული გლობალური იშემიის და ალცჰეიმერის დაავადების დროს (Medvedeva et al. 2017). CA1 ველის ასეთი მოწყვლადობის მიზეზი ჯერ კიდევ ბუნდოვანია, თუმცა უდავოა, რომ ის დაკავშირებული უნდა იყოს აღნიშნული ველის სპეციფიურ აღნაგობასთან, რაც მისი უჯრედების განსაკუთრებულ მორფოლოგიაში, მაღალ სინაფსურ პლასტიურობაში, სასიგნალო მოლეკულების და რეცეპტორების სპეციფიურ განაწილებაში, გახანგრძლივებულ ნეიროგენეზში და სხვა მახასიათებლებში ვლინდება (Alkadhi 2019). კიდევ ერთი შეხედულების თანახმად, CA1 ველის ასეთი სპეციფიურობა გარკვეულწილად ნეირონული აგზნების და ოქსიდაციური სტრესის გენეტიკურად დეტერმინირებულ გლუტამატ-დამოკიდებულ და კალციუმ-მედიტირებულ მექანიზმებს უკავშირდება (Bartsch et al. 2015).

ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, აღნიშნულ ველში, ასტროციტული გამონაზარდებით გარშემორტყმული, მუქი, დეგენერირებული უჯრედების გარკვეული რაოდენობა ავლწერეთ (ჰიპოკამპის CA3 ველსა და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალურ ბირთვში ასეთი „უჯრედები“ მხოლოდ ერთეული იყო). რევერსიული პროცესების განვითარება ასეთ უჯრედებში შეუძლებელია. ზომის მიხედვით, ისინი დიდი ზომის პირამიდული უჯრედების აპოპტოზურ „ნარჩენებს“ უნდა წარმოადგენდნენ, თუმცა ბირთვის და საკუთრივ უჯრედის უფორმო კონტურების, მაღალი ოსმიოფილობის და ორგანოლების დეგენერაციის გამო, უფრო ზუსტი იდენტიფიცირება შეუძლებელია. დიდი ზომის პირამიდული ნეირონები, საშუალო ზომის პირამიდულ ნეირონებთან ერთად, ჰიპოკამპის განსაკუთრებით გავრცელებულ, ამაგზნებელ უჯრედულ პოპულაციას განეკუთვნებიან და, ძირითადად, ამაგზნებელ ტრანსმიტერს, გლუტამატს შეიცავენ. მუქი

დეგენერაციისგან განსხვავებით, CA1 ველის მოდიფიცირებული უჯრედების მეორე ნაწილში ქრომატოლიზის ტიპის ცვლილებები ავლწერეთ. აღსანიშნავია, რომ ტერმინ „ქრომატოლიზ“, რომელიც 1940 წელს იქნა შემოღებული, თავდაპირველად იყენებდნენ უჯრედების დაღუპვის იმ ფორმის აღსანიშნავად, რომელსაც ბირთვული კომპონენტის თანდათანობითი დეზინტეგრაცია ახასიათებს, ანუ პროცესის, რომელიც ამჟამად აპოპტოზის სახელწოდების ქვეშ არის ცნობილი. თავის მხრივ, ზოგიერთი მეცნიერი გამოხატულ (severe) ქრომატოლიზს განიხილავს, როგორც პრეაპოპტოზური პროცესის სპეციფიური ფორმას, რომელსაც თან ახლავს ციტოპლაზმაში ნისლის სუბსტანციის დეზინტეგრაცია, ანუ ცილების სინთეზის გლობალური რედუქცია ვლინდება (Falcon Moon 2018; Lee and Zhiping 2002). ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგები თანხვედრაშია რიგ მოლეკულურ-ბიოლოგიურ და იმუნოჰისტოქიმიურ მონაცემებთან, რომელთა თანახმად, პროპიონის მჟავას მაღალი დოზის ქრონიკული შეყვანისას, თავის ტვინის რიგ უბნებში პროაპოპტოზური ეფექტები ვითარდებიან (El-Ansary et al. 2012, 2018; Choi et al. 2018). მაგალითად, ქერქის ნეირონებში ცასპაზა 3-ის სარწმუნო აქტივაციაა აღწერილი (MacFabe et al. 2012). კიდევ ერთ კვლევაში ქერქის ნეირონების მკვეთრად გამოხატული შეჭმუხვნა, აციდოფილია, დეგენერაცია და ატროფია, ხოლო ნუშისებრ სხეულში - ასევე მიტოქონდრიული კრისტალიზი და მიკროტუბულების დისტორცია გამოვლინდა (Khalil et al. 2015). აღსანიშნავია, რომ ასეთ ცვლილებებს ავტორები გლუტამატის ნეიროტოქსიურობას უკავშირებენ, ვინაიდან გლუტამატის ექსპოზიციით გამოწვეულ, კალციუმის შენელებულ დისრეგულაციას აპოპტოზი, ნეკროზი და სუპეროქსიდ ანიონ-ინდუცირებული მიტოქონდრიული დისფუნქციები მოსდევს (Nicholls et al. 1999; Rueda et al. 2016). ასეთი შეხედულების სასარგებლოდ მოწმობენ რიგი უახლესი ლიტერატურული მონაცემები, რომელთა თანახმად პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედების შემთხვევაში, თავის ტვინში სარწმუნოდ იზრდება გლუტამატის დონე, რასაც ნაწილობრივ დაღუპული უჯრედებიდან მის განდინებას უკავშირებენ (El-Ansary et al. 2017, 2018). თუმცა პროპიონის მჟავათი გამოწვეული ნეირონების დაღუპვაში გლუტამატის როლის გამოვლენა დამატებით ექსპერიმენტებს მოითხოვს.

პროპიონის მჟავას შემდეგი ულტრასტრუქტურული ეფექტი, რომელიც ჩვენს მასალაზე გამოვლინდა, ნეიროგლიას გამოხატული ცვლილებებია. ლიტერატურულ

მიმოხილვაში უკვე აღინიშნა, რომ გლიური ალტერაციები აუტიზმის სხვადასხვა ფორმების უმნიშვნელოვანესი მახასიათებელია (Menassa et al. 2017). კერძოდ, ცნობილია მჭიდრო ასოციაცია აუტიზმის სპექტრის დარღვევებსა და გლიური უჯრედების აქტივაციის გენებს შორის, ასევე აუტიზმსა და იმ გენებს შორის, რომლებიც იმუნურ და ანთებით პროცესებში არიან ჩართული (Voineagu, 2012). კლინიკური, ექსპერიმენტული და პოსტმორტემ ანალიზის შედეგები ასევე მიუთითებენ აუტისტური თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში განვითარებულ რეაქტიულ გლიოზზე, გლიური უჯრედების პროლიფერაციაზე (Edmonson et al. 2014), მიკროგლიას აქტივაციაზე (Suzuki et al. 2013) და პროინფლამაციური ციტოკინების განსაკუთრებით მაღალ დონეზე, რაც, თავის მხრივ, გლიური უჯრედების აქტივაციასთან ასოცირდება (Kim et al. 2018; Rodrigues and Kern 2011). აღსანიშნავია, რომ გლიური უჯრედების ანალოგიური ალტერაციები პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედების შემთხვევებშიც ვითარდებიან. მაგალითად, მღრღნელებში ვლინდება ასტროციტების და მიკროგლიას იმუნოაქტიურობის მიმართ სპეციფიური მარკერების დონის სარწმუნო მატება, რაც თანდაყოლილი იმუნური პასუხის მანიშნებელია (MacFabe 2015; Choi et al. 2018). ნაჩვენებია ასევე, რომ პროპიონის და ბუტირის მჟავები ნეირონული ჰისტონების აცეტილაციას იწვევენ, თუმცა მჟავების ოქსიდაციური მეტაბოლიზმი მეტწილად ნეიროგლიაში ხდება (MacFabe et al. 2007; Nguyen et al. 2007). უახლეს კვლევებში გლიური უჯრედების ასეთ ეფექტებს მაკრო- და მიკროგლიურ უჯრედებზე თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რეცეპტორების არსებობას უკავშირებენ (Erny and Prinz, 2017; Park et al. 2019). თუმცა, მრავალრიცხოვანი კვლევების მიუხედავად, არ არის ზუსტად დადგენილი, აქვს თუ არა აუტიზმის დროს აღნიშნულ ეფექტებს გარკვეული პოზიტიური ეფექტი ან კონკრეტულად თუ რა მიზეზები იწვევენ გლიური უჯრედების აქტივაციას. ერთ-ერთი უახლესი შეხედულების თანახმად, ქრონიკული ანთებები თავის ტვინის განვითარებასთან დაკავშირებული ნევროლოგიური დაავადებების პათოგენეზში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ (Estes and McAllister, 2015). კერძოდ, ცნობილია, რომ ნეიროტიპიურ ინდივიდებში გარემოს ფაქტორებით ინდუცირებულ ანთებით პროცესებს სხვადასხვა ჰომეოსტაზური მექანიზმები არეგულირებენ. ამ მექანიზმების კონტროლში წამყვან მნიშვნელობას ასტროციტებს და მიკროგლიას აკუთვნებენ (Barres, 2008; Serhan and

Savill, 2005). ანთებითი მდგომარეობების დროს, ასეთი ჰომეოსტაზური მექანიზმები დისფუნქციონირებენ, რის შედეგად ვლინდება მიკროგლიას და ასტროციტების მაღალი რეაქტიულობა. თავის მხრივ, ცნობილია, რომ განვითარებად თავის ტვინში ასტროციტები და მიკროგლია სინაფსების ფორმირებაში, ფუნქციონებაში, პლასტიურობასა და ელიმინაციაში მონაწილეობენ (Chung et al. 2015; Derecki et al. 2012). შესაბამისად, პათოლოგიების დროს, გლიური უჯრედების ჭარბმა აქტივაციამ უარყოფითი ეფექტი უნდა მოახდინოს მათ მიერ სინაფსების ფუნქციის მოდულირებაზე (Chung et al. 2015). ჩვენი მონაცემების თანახმად, გლიური უჯრედების ჩქარი აქტივაცია პროპიონის მჟავას მცირე დოზის ზეგავლენის შედეგადაც ვლინდება. გლიური უჯრედების მაღალპლასტიურობასთან ასოცირებული ასეთი ცვლილებები, ანთებითი პროცესების განვითარებას უნდა ასახავდნენ. მისი დონის განსაზღვრისთვის აუცილებელია დამატებითი, მათ შორის, იმუნოციტოქიმიური კვლევები.

ცნობილია, რომ აუტიზმი ხშირად ასოცირდება მიტოქონდრიულ დაავადებებთან და ენერგიის გენერაციის დარღვევებთან (Hollis et al. 2017). მიტოქონდრიების ფუნქციის ურთიერთსაწინააღმდეგო ცვლილებებზე ირიბად მიუთითებენ მღრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელზე მიღებული მონაცემებიც; ეფექტი ნივთიერების დოზაზე, ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე და ცხოველის ასაკზე დამოკიდებული აღმოჩნდა (MacFabe 2015; Frye et al. 2016, 2017; Choi et al. 2018). ჩვენს კვლევაში მიტოქონდრიული პათოლოგიები, ძირითადად **მხოლოდ** მუქად დეგენერირებულ და ქრომატოლიზურ ნეირონებშია. ამასთანავე, სამივე სტრუქტურაში ფორმის და ზომის მიხედვით, პრეტერმინალური და სომატური „ნორმალური“ მიტოქონდრიების გამოხატული მრავალფეროვნობა აღინიშნა, რაც საკონტროლო მასალისთვის დამახასიათებელი არ არის. ასეთი მრავალფეროვნების ასახსნელად საჭიროა დამატებითი კვლევები, როგორცაა მიტოქონდრიების სამგანზომილებიანი რეკონსტრუქცია, მათი მოცულობის შესწავლა, ელექტრონული ტრანსპორტის კომპლექსების და ლიპიდური მეტაბოლიზმის კვლევები, და სხვ. ზოგადად ასეთი ანალიზი ხელს შეუწყობს აუტიზმის პათოგენეზში მიტოქონდრიების როლის გაგებას.

წარმოდგენილ ნაშრომში პირველად არის გაშუქებული პროპიონის მჟავას ეფექტი აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის უბნების სინაფსების რიგ გაზომვად პარამეტრებზე. *რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, სინაფსების რაოდენობრივი კვლევა აუტიზმის სხვა მოდელებზე არ შესრულებულა.* ანალიზის შედეგად ორ განსაკუთრებით შეცვლილ სტრუქტურაში, ჰიპოკამპის CA1 ველსა და ნუშისებრ სხეულში სინაფსების განსხვავებული რაოდენობრივი ცვლილებები გამოვლინდა: ჰიპოკამპში - აქსო-დენდრიტული სინაფსების, სინაფსური ვეზიკულების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რაოდენობის შემცირება, ხოლო ნუშისებრ სხეულში - აქსონური პროფილების ფართობის გაზრდა. ცნობილია, რომ ცალკეული სინაფსების სტრუქტურული მოდიფიკაციები ნეიროტრანსმიტერების სინთეზში და/ან ნეიროტრანსმისიაში განვითარებულ ცვლილებებს ასახვენ. ვინაიდან ჩვენს მასალაზე ჰიპოკამპის პრეტერმინალური მიტოქონდრიების რიცხვის სარწმუნო შემცირება (რაც ენერგიის სინთეზში სირთულეებთან ასოცირდება) აქსო-დენდრიტული სინაფსების და სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის შემცირებასთან ასოცირდება, ვვარაუდობთ, რომ ამ სტრუქტურაში ადგილი უნდა ჰქონდეს ნეიროტრანსმიტერების პროდუცირებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს, და არა ჭარბ ნეიროტრანსმისიას. ამის სასარგებლოდ მეტყველებს CA1 ველის აქსო-დენდრიტული სინაფსების რიგი თვისობრივი ცვლილებებიც. მაგალითად: საკონტროლო მასალასთან შედარებით, ექსპერიმენტულ მასალაში შედარებით ხშირია დიდი ზომის პრეტერმინალები მოკლე, თითქმის სიმეტრიული აქტიური ზონით და ერთეული სინაფსური ვეზიკულებით. თავის მხრივ, მონაცემები სინაფსების სტრუქტურული ცვლილებების თაობაზე ეხმაურებიან ცნობილ კვლევებს, რომლებშიც, პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედების შედეგად, ვირთაგვას თავის ტვინში (MacFabe, 2015), ვირთაგვების PC12 უჯრედებზე (Nankova et al. 2014), ადამიანის ნეიროტიპიურ და აუტისტურ უჯრედულ ხაზებზე (Frye et al. 2016, 2017; MacFabe, 2015) და ნეირონულ პროგენიტულ უჯრედებზე (Yang et al. 2019) სინაფსთან ასოცირებული ცილების, მათ შორის, CREB, ნეირექსინების, და ნეიროგლინების ალტერაციებია აღწერილი. თუმცა, მორფომეტრიული სინაპტოლოგიის თვალსაზრისით, აუცილებელია აქსო-დენდრიტული და *აქსო-სომატური სინაფსების* შემდგომი კვლევები, როგორიცაა სხვადასხვა ავზებში

განლაგებული სინაფსური ვეზიკულების ფართობის/მოცულობის ანალიზი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის ანალიზი, აქტიური ზონის სხვადასხვა პარამეტრების (სიგრძე, სიგანე, ამოზნექილობა) შესწავლა, ცალკეული ტრანსმიტერების იმუნოციტოქიმიური კვლევა, პოროსომული კომპლექსების მორფომეტრიული პარამეტრების (სიგანე, სიღრმე) რაოდენობრივი ანალიზი და სხვ.

აღსანიშნავია ასევე ექსპერიმენტული ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 ველში პეროქსისომების და ენდოსომების შედარებითი სიჭარბე. ჩვეულებრივ, ასეთი ულტრასტრუქტურული მახასიათებელი ენდოციტოზური აქტივობის ზრდის და რეაქტიული ოქსიგენური ფორმების (პეროქსიდების, სუპეროქსიდების, ჰიდროქსილ რადიკალების, სინგლეტური ჟანგბადის, ალფა-ოქსიგენის) დეტოქსიფიკაციური სისტემების აქტივაციის მანიშნებელია (Mirza and Sharma, 2018). ამგვარად, ჩვენი მონაცემები ეხმაურებიან ცნობილ ბიოქიმიურ კვლევებს, რომელთა თანახმად, მდრღნელების პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელზე ვლინდება აუტიზმის პათოგენეზისთვის დამახასიათებელი ლიპიდური მეტაბოლიზმის აბერაციები, რაც, თავის მხრივ, პეროქსისომული ფუნქციების, მემბრანის ფლუიდობის (დენადობის), gap junction-ფუნქციების, უჯრედშორისი სიგნალირების ცვლილებებზე და ანთებითი პროცესების განვითარებაში უნდა აისახოს (MacFabe et al. 2007). აღსანიშნავია ასევე უახლესი მონაცემები, რომელთა თანახმად ვირთაგვებში პროპიონის მჟავათი ინდუცირებულ აუტიზმის ფენოტიპს selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor პროტექტირებს (Mirza and Sharma, 2018). ამასთანავე, საყურადღებოა, რომ ჩვენს მასალაზე პეროქსისომების და ენდოსომების ასეთი მატება მხოლოდ ჰიპოკამპში იყო. ამგვარად, კიდევ ერთხელ ვლინდება თავის ტვინზე პროპიონის მჟავას ზემოქმედების სელექციური ბუნება. ასეთი სელექციურობის მიზეზის დადგენა პროპიონის მჟავას ზემოქმედების მექანიზმის გასაშუქებლად უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს.

ჩვენს ექსპერიმენტულ მასალაზე არ აღინიშნა პროპიონის მჟავას ქრონიკული ზემოქმედებისთვის დამახასიათებელი „gap-junctions“-ების ცვლილებები (MacFabe, 2012; Frye et al., 2016). „Gap-junctions“, რომელთა შექმნაში კონექსინები მონაწილეობენ, უჯრედშორისი კომუნიკაციების უმნიშვნელოვანესი ფორმებია. პროპიონის მჟავას აუტიზმის მოდელზე კონექსინების მატებაა აღწერილი (MacFabe, 2012; Frye et al. 2016).

ეს ფენომენი ერთ-ერთია, რომელსაც აღნიშნული ზემოქმედებისთვის დამახასიათებელ ლიპიდების აბერანტულ მეტაბოლიზმს უკავშირებენ. არ არის გამორიცხული, რომ ჩვენს მიერ გამოყენებული პროპიონის მჟავას ზემოქმედების რეჟიმი არ არის საკმარისი ლიპიდების მეტაბოლიზმის ასეთი ტიპის ცვლილებების გამოსაწვევად. თუმცა ვვარაუდობთ, რომ უფრო ზუსტ ინფორმაციას „gap-junction“-ების თაობაზე კონექსინების ელექტრონულ-მიკროსკოპული იმუნოციტოქიმიური ანალიზი მოგვცემს (*მიმდინარე კვლევების ამოცანა*).

და ბოლოს, ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის ულტრასტრუქტურული ალტერაციების ფონზე, პრეფრონტალური ქერქის თითქმის უცვლელი ნატიფი აღნაგობა ავლწერეთ. ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ფაქტი უკავშირდება პრეფრონტალური ქერქის განსაკუთრებით მაღალ ნეიროპლასტიურობას (Konstantoudaki et al. 2018; McEwen and Morrison 2013), რაც, პირველ რიგში, ახალგაზრდა ორგანიზმებში ვლინდება (McEwen and Morrison 2013).

საგულისხმოა ასევე შედეგები, რომლებიც მორისის წყლის ავზში ბუტირის მჟავათი დამუშავებული ცხოველების კვლევისას მივიღეთ. ასეთი დამატებითი ექსპერიმენტის ჩატარების მიზანი იყო გამოგვევლინა პოტენციური მსგავსება ან განსხვავება ორი მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავას - პროპიონის მჟავას და ბუტირის მჟავას ზემოქმედებებს შორის. ცნობილია, რომ ორივე მჟავა აუტიზმის ტიპის, თუმცა რიგ შემთხვევებში განსხვავებულ, მოლეკულურ, იმუნურ და მეტაბოლურ ეფექტებს იწვევენ (Choi et al. 2018; Nankova et al. 2014; Thomas et al. 2010). მორისის ავზის ექსპერიმენტებშიც ამ ნივთიერებების ურთიერთსაწინააღმდეგო მოქმედება გამოვლინდა: ცურვის სისწრაფის და გავლილი მანძილის ზრდა პროპიონის მჟავათი დამუშავებულ ვირთაგვებში და ცურვის შემცირებული სიჩქარე ბუტირის მჟავას ინექციის შედეგად. ცხადია, მხოლოდ ერთი ტესტის შედეგებით ბუტირის მჟავას ეფექტებზე მსჯელობა შეუძლებელია. ამასთანავე, მონაცემები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ თავის ტვინის აღნაგობაზე ბუტირის მჟავას ეფექტი პროპიონის მჟავას ეფექტისგან განსხვავებული უნდა იყოს. ამგვარად, საინტერესოა თავის ტვინის სტრუქტურა/ულტრასტრუქტურაზე სხვა მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მოქმედების შესწავლაც.

დასკვნა

კვლევამ გამოავლინა, რომ ახალგაზრდა მამრ ვირთაგვებში პროპიონის მჟავას საკმაოდ მცირე დოზის ერთჯერადი შეყვანაც კი, აუტიზმისთვის დამახასიათებელ რიგ ცვლილებებს, კერძოდ, სოციალური ქცევის, ლოკომოტორული აქტივობის და აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის წარმონაქმნების - ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის სტრუქტურულ/ულტრასტრუქტურულ ალტერაციებს იწვევს. განსაკუთრებით მგრძნობიარე ჰიპოკამპის CA1 ველი აღმოჩნდა. ამ უბანში რევერსიული ალტერაციების პარალელურად, ცვლილებების გარკვეული ნაწილი არარევერსიულია, რაც აღნიშნული სტრუქტურის ნეირონული წრეების ფუნქციური რეორგანიზაციის მანიშნებელია.

ორგანიზმში პროპიონის მჟავას მეტაბოლიზმის დარღვევები აუტიზმის უმნიშვნელოვანესი პოტენციური რისკ-ფაქტორია. ამიტომ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე პროპიონის მჟავას ეფექტების შესწავლა აუტიზმის მექანიზმების გასაგებად უმნიშვნელოვანესია. ასეთი ეფექტები ზედმიწევნით კომპლექსური და პოტენციურად განმამტკიცებელია. პროპიონის მჟავას გავლენით, თავის ტვინში იცვლება უჯრედშორისი ურთიერთობები, იმუნურობა, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი, ლიპიდები, გენების ექსპრესია, ნეიროტრანსმისია და სხვ. ამჟამად ასეთი ცვლილებების საწყისი კვლევები მიმდინარეობს; ამ ეტაპზე არ არის ცნობილი ორგანიზმზე პროპიონის მჟავას ზემოქმედების ზუსტი მოლეკულური მექანიზმები, პროპიონის მჟავას სხვადასხვა დოზების და ზემოქმედების ხანგრძლივობის მიმართ ნეიროანატომიური უბნების სენსიტურობა, ზემოქმედების კრიტიკული ფანჯარა, სქესთან დაკავშირებული საკითხები და სხვ. მაღალრეზოლუციურ ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპიას ძალუძს მოგვაწოდოს უზუსტესი ინფორმაცია იმის თაობაზე, თუ როგორ იცვლება მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების გავლენით, აუტიზმის პათოგენეზში ჩართული თავის ტვინის უბნების უნატიფესი აღნაგობა და სინაფსოარქიტექტონიკა.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abdelli L.S., Samsam A., Naser S.A., 2019. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*, 9(1). DOI: 10.1038/s41598-019-45348-z.
2. Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders. 2014. Springer, Editors Volkmar, Fred R., Reichow, Brian, McPartand, James (Eds.)
3. Adolphs R. 2009. The Social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 60, 693-716. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163514.
4. Adorjan I., Ahmed B., Feher V., Torso M., Krug K. et al. 2017. Calretinin interneuron density in the caudate nucleus is lower in autism spectrum disorder. *Brain*, 140, 2028-2040. doi: 10.1093/brain/awx131.
5. Alabi A.A., Tsien R.W. 2012. Synaptic vesicle pools and dynamics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 4(8):a013680. doi: 10.1101/cshperspect.a013680.
6. Alkadhi K.A. 2019. Cellular and Molecular Differences Between Area CA1 and the Dentate Gyrus of the Hippocampus. *Mol Neurobiol.*, 56(9):6566-6580. doi: 10.1007/s12035-019-1541-2.
7. Al-Lahham S.H., Peppelenbosch M.P., Roelofsen H., Vonk R.J., Venema K. 2010. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, 1801, 1175-1183. doi: 10.1016/j.bbalip.2010.07.007.
8. Anders J.J. 1988. Lactic acid inhibition of gap junctional intercellular communication in in vitro astrocytes as measured by fluorescence recovery after laser photobleaching. *Glia*. 1(6):371-9.
9. Anderson M.C., Bunce J.G., Barbas H. 2016. Prefrontal-hippocampal pathways underlying inhibitory control over memory. *Neurobiol Learn Mem.*, 134 Pt A:145-161. doi: 10.1016/j.nlm.2015.11.008.
10. Argou-Cardozo I., Zeidan-Chulia F. 2018. Clostridium bacteria and autism spectrum conditions: a systematic review and hypothetical contribution of environmental

- glyphosphate level. *Med Sci (Basel)*. 6(2): 29. Published online 2018 Apr 4. doi: 10.3390/medsci6020029.
11. Auyeung B., Taylor K., Hackett G., Baron-Cohen S. 2010. Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. *Mol Autism*, 1(1):11. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-1-11>.
 12. Avino T.A., Barger N., Vargas V.M., Carlson E.L., Amaral D.G., Bauman M.D., Schumann. C.M. 2018. Neuron numbers increase in the human amygdala from birth to adulthood, but not in autism. *PNAS*, 115 (14) 3710-3715; <https://doi.org/10.1073/pnas.1801912115>
 13. Backer N., Backer Al. 2015. Developmental regression in autism spectrum disorder. *Sudan J Paediatr*, 15, 21-26.
 14. Baez-Mendoza R., Schultz W. 2013. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci.*, 2013; 7: 233. Published online 2013 Dec 10. Prepublished online 2013 Nov 5. doi: 10.3389/fnins.2013.00233.
 15. Balaan C., Corley M.J., Eulalio T., Leite-Ahyo K., Pang A.P.S., Fang R., Khadka V.S., Maunakea A.K., Ward M.A. 2019. Juvenile Shank3b deficient mice present with behavioral phenotype relevant to autism spectrum disorder. *Behav. Brain Res.*, 356, 137–147. doi: 10.1016/j.bbr.2018.08.005.
 16. Baron-Cohen S., Ring H.A., Bullmore E.T., Wheelwright S., Ashwin C. et al. 2000. The Amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev.*, 24,355-364.
 17. Barres B.A. 2008. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron.*, 60(3):430-40. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.013.
 18. Baruth J.M., Casanova M.F., Sears L., Sokhadze E. 2010. Early-stage visual processing abnormalities in high-functioning autism spectrum disorder (ASD). *Transl Neurosci*, 1, 177-187.
 19. Bartsch T., Döhring K., Reuter S., Finke C., Rohr A, Brauer H., Deuschl G., Jansen O. 2015. Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 35, 1836–1845

20. Bauman M., Kemper T.L. 1985. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35, 866-874.
21. Bauman M., Kemper T.L. 1993. "The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism." *Neurol Clin.*, 11(1):175-87.
22. Bertolino A., Saunders R.C., Mattay V.S., Bachevalier J., Frank J.A. et al. 1997. Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cereb Cortex*, 7, 740-748. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2, 476-486.
23. Blatt G.J. 2012. The Neuropathology of autism. *Scientifica*, Volume 2012, Article ID 703675, 16 pages <http://dx.doi.org/10.6064/2012/703675>. Hindawi Publishing Corporation.
24. Bodo C., Rissman E.F. 2006. New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol*, 27:217-232.
25. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K. et al. 2017. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol*, 595, 541-555. doi: 10.1113/JP272613.
26. Bonnet U., Leniger T., Wiemann M. 2000. Alteration of intracellular pH and activity of CA3-pyramidal cells in guinea pig hippocampal slices by inhibition of transmembrane acid extrusion. *Brain Res*, 28, 116-124.
27. Booth R., Wallace G.L., Happe F. 2011. Connectivity and the corpus callosum in autism spectrum conditions: insights from comparison if autism and callosal agenesis. *Prog Brain Res*, 189:303-317. doi: 10.1016/B978-0-444-53884-0.00031-2.
28. Bos P.A., Hoffman D., Germans E.J., Montoya E.R., Baron-Cohen S. et al. 2016. Testosterone reduces functional connectivity during the 'Reading the Mind in the Eyes' Test. *Psychoneuroendocrinology*, 68, 194-201. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.03.006.
29. Brix M.K., Ersland L., Hugdahl K., Grüner R., Posserud M.B. et al. 2015. Brain MR spectroscopy in autism spectrum disorder-the GABA excitatory/inhibitory imbalance theory revisited. *Front Hum Neurosci*, 9:365. doi: 10.3389/fnhum.2015.00365. eCollection 2015.

30. Broadbent N.J., Squire L.R., Clark R.E. 2004. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 101(40):14515-20.
31. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J., Murphy K.G. et al. 2014. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 1-11. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913.
32. Chao H-T., Chen H., Samaco R.C., Xue M., Chahrour M. et al. 2010. GABAergic dysfunction mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature*. 468(7321): 263–269. doi:10.1038/nature09582.
33. Chareyron L.J., Lavenex P.B., Amaral D.G., Lavenex P. 2012. Postnatal development of the amygdala: A stereological study in macaque monkeys. *J Comp Neurol.*, 520(9): 1965–1984. doi: 10.1002/cne.23023
34. Chauhan A., Chauhan V. 2006. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13, 171-81.
35. Cheung C., Chua S.E., Cheung V., Khong P.L., Tai K.S. et al. 2009. White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 50, 1102-1112. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02086.x.
36. Cho H., Kim C.H., Knight E.Q., Oh H.W., Park B. et al. 2017. Changes in brain metabolic connectivity underlie autistic-like social deficits in a rat model of autism spectrum disorder. *Sci Rep*, 7: 13213. Published online 2017 Oct 16. doi: 10.1038/s41598-017-13642-3.
37. Choi J., Lee S., Won J., Jin Y., Hong Y. et al. 2018. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One.*, 13(2): e0192925. doi: 10.1371/journal.pone.0192925.
38. Chung W.S., Allen N.J., Eroglu C. 2015. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 7(9):a020370. doi: 10.1101/cshperspect.a020370.
39. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knoght R. 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 48, 1258-1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035

40. Cooper R.A., Richter F.R., Bays P.M., Plaisted-Grant K.C., Baron-Cohen S. et al. 2017. Reduced hippocampal functional connectivity during episodic memory retrieval in autism. *Cereb Cortex*, 27, 888-902. doi: 10.1093/cercor/bhw417.
41. Cooper K., Smith L.G.E., Russell, A.J. 2018. Gender Identity in Autism: Sex Differences in Social Affiliation with Gender Groups. *J Autism Dev Disord* 48, 3995–4006 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3590-1>
42. Corden B., Chilvers R., Skuse D. 2008. Emotional modulation of perception in Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 38, 1072-1080.
43. Coretti L., Cristiano C., Florino E., Scala G., Lama A. et al. 2017. Sex-related alterations of gut microbiota composition in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. *Sci Rep*, 7:45356. doi: 10.1038/srep45356.
44. Courchesne E., Pierce K. 2005. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*, 15, 225-230.
45. Crawley N., 2005. Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behavior. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 10, 248-258.
46. Crespi B.J. 2016. Autism As a Disorder of High Intelligence. *Front. Neurosci.*, <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00300>
47. Crider A., Thakkar R., Ahmed A.O., Pillai A. 2014. Dysregulation of estrogen receptor beta (ER β), aromatase (CYP19A1), and ER co-activators in the middle frontal gyrus of autism spectrum disorder subjects. *Mol Autism*. 5: 46. Sep 9. doi: 10.1186/2040-2392-5-46.
48. Crider A., Nelson T., Davis T., Fagan K., Vaibhav K. et al. 2018. Estrogen receptor β agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-induced changes in social behavior and brain connectivity in mice. *Mol Neurobiol*, 55, 7606-7618. doi: 10.1007/s12035-018-0929-8
49. Cuche G., Malbert C.G. 1999. Short-chain fatty acids present in the ileum inhibit fasting gastrointestinal motility in conscious pigs. *Neurogastroenterol Motil.*, 11, 219-25.

50. Dalton K.M., Nacewicz B.M., Johnstone T., Schaefer H.S., Gernsbacher M.A. et al. 2005. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci.*, 8, 519-526.
51. Denker A., Rizoli S.O. 2010. Synaptic vesicle pools: an update. *Front Synaptic Neurosci*, 2:135. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00135. eCollection 2010.
52. Derecki N.C., Cronk J.C., Lu Z., Xu E., Abbott S.B., Guyenet P.G., Kipnis J. 2012. Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature.*, 484(7392):105-9. doi: 10.1038/nature10907.
53. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013. American Psychiatric Association. ISBN: 978-0-89042-554-1.
54. Dinan T.G., Cryan J.F. 2017. The Microbiome-Gut-Brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 46, 77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
55. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.P. 2017. "Gut microbiota and autism: key concepts and findings". *J Autism Dev Disord*, 47, 480-489. doi: 10.1007/s10803-016-2960-9.
56. Doussau F., Schmidt H., Dorgans K., Valera A.M., Poulain B., Isope P. 2017. Frequency-dependent mobilization of heterogeneous pools of synaptic vesicles shapes presynaptic plasticity. *Elife.*, 6. pii: e28935. doi: 10.7554/eLife.28935.
57. Dziobek I., Bahnemann M., Convit A., Heekeren H.R. 2010. The role of the fusiform-amygdala system in the pathophysiology of autism. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 397-405. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.31.
58. Edmonson C., Ziats M.N., Rennert O.M. 2014. Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Mol Autism.*, 5: 3. doi: 10.1186/2040-2392-5-3.
59. Eichenbaum H. 2017. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci.*, 18(9):547-558. doi: 10.1038/nrn.2017.74.
60. El-Ansary A.K., Ben Bacha A., Kotb M. 2012. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J Neuroinflammation*, 9:74. doi: 10.1186/1742-2094-9-74.
61. El-Ansary A., Ben Bacha A., Bjørklund G., Al-Orf N., Shafi Bhat R.S., Moubayed N., Adeb K. 2018. Probiotic Treatment Reduces the Autistic-Like Excitation/Inhibition

- Imbalance in Juvenile Hamsters Induced by Orally Administered Propionic Acid and Clindamycin. *Metab Brain Dis.* 2018 Aug; 33(4):1155-1164. doi: 10.1007/s11011-018-0212-8.
62. El-Ansary A., Al-Salem H.S., Asma A., Al-Dbass A. 2017. Glutamate excitotoxicity induced by orally administered propionic acid, a short chain fatty acid can be ameliorated by bee pollen. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 96. Published online 2017 May 22. doi: 10.1186/s12944-017-0485-7
 63. Erny D. Prinz M. 2017. Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature*, 544, 304–305.
 64. Estes M.L., McAllister A.K. 2015. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.*, 16(8):469-86. doi: 10.1038/nrn3978.
 65. Falcon Moon L.D. 2018. Chromatolysis: Do injured axons regenerate poorly when ribonucleases attack rough endoplasmic reticulum, ribosomes and RNA? *Dev Neurobiol.* 2018 Oct; 78(10): 1011–1024. doi: 10.1002/dneu.22625
 66. Feliz B., Witt D.R., Harris B.T. 2003. Propionic acidemia: a neuropathology case report and review of prior cases. *Arch PatholLab Med*, 2003; 127: e325_8.
 67. Fernandez A., Meechan D.W., Karpinski B.A., Paronett E.M., Bryan C.A., Rutz H.L., et al. 2019. “Mitochondrial Dysfunction Leads to Cortical Under-Connectivity and Cognitive Impairment”. *Neuron*, 102(6):1127-1142.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.013.
 68. Fernandez M., Mollinedo-Gajagte I., Penagarikano O. 2018. Neural circuits for social cognition: implications for autism. *Neuroscience*, 370, 148-162. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.013.
 69. Filová B., Ostatníková D., Celec P., Hodosy J. 2013. The effect of testosterone on the formation of brain structures.” *Cells Tissues Organs.* 197(3):169-77. doi: 10.1159/000345567.
 70. Finding R.L. 2013. Review: The autistic brain: Thinking Across the spectrum. *Cerebrum.*, Sep-Oct; 2013: 12. Published online 2013 Sep 1. PMCID: PMC3999865
 71. Finegold S.M. 2011. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses.* 77(2):270-4. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.032.

72. Fishman I., Datko M., Cabrera Y., Carper R.A., Müller R.A. 2015. Reduced integration and differentiation of the imitation network in autism: A combined functional connectivity magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging study. *Ann Neurol*, 78,958-969. doi: 10.1002/ana.24533.
73. Fishman I., Keown C.L., Lincoln A.J., Pineda J.A., Müller R.A. 2014. Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 71, 751-760. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.83.
74. Fluegge K. 2017. Environmental contributors to modulation of brain estrogen signaling and male gender bias in autism: A reply to the oral contraceptive use hypothesis by Strifert (2015). *Med Hypotheses*, 104,178-181. doi: 10.1016/j.mehy.2017.06.009.
75. Foley K.A., Ossenkopp K.P., Kavaliers M., MacFabe D. 2014. Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*, 2014; Jan 22;9(1):e87072. doi: 10.1371/journal.pone.0087072.
76. Francis K., Smitherman C., Nishino S.F., Spain J.C., Gadda G. 2013. The biochemistry of the metabolic poison propionate 3-nitronate and its conjugate acid, 3-nitropropionate. *IUBMB Life*, 65, 759-768. doi: 10.1002/iub.1195.
77. Frantseva M.V., Kokarovtseva L., Naus C.G., Carlen P.L., MacFabe D., Perez Velazquez J. P. 2002. Specific Gap Junctions Enhance the Neuronal Vulnerability to Brain Traumatic Injury. *Journal of Neuroscience*, 22 (3) 644-653; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00644.2002>.
78. Frye R.E., Rossignol D.A. 2011. Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders. *Pediatr Res*, 2011; 69: 41R-7R. doi: 10.1203/PDR.0b013e318212f16b.
79. Frye R.E., Melnyk S., MacFabe D.F. 2013. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 3:e220. doi: 10.1038/tp.2012.143.13;
80. Frye R.E., Rose S., Slattery J., MacFabe D. 2015. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb Ecol Health Dis*, 7;26::27458. doi. 10.3402/mehd.v26.27458.

81. Frye R.E., Rose S., Chacko J., Wynne R., Bennuri S.C. et al. 2016. Modulation of mitochondrial function by the microbiome metabolite propionic acid in autism and control cell lines. *Transl Psychiatry*, 6(10): e927. Published online 2016 Oct 25. doi: 10.1038/tp.2016.189.
82. Frye R.E., Nankova B., Bhattacharyya S., Rose S., Sirish C. et al. 2017. Modulation of immunological pathways in autistic and neurotypical lymphoblastoid cell lines by the enteric microbiome metabolite propionic acid. *Front Immunol*, 8: 1670. Published online 2017 Dec 22. doi: 10.3389/fimmu.2017.01670
83. Furness J.B. 2006. The organisation of the autonomic nervous system: Peripheral connections. *Auton Neurosci*. 130(1-2):1-5. Epub 2006 Jun 22.
84. Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M. et al. 2018. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.*;8:13. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013. eCollection 2018.
85. Ge Y., Dong Z., Bagot R.C., Howland J.C., Phillips A.G., Wong T.P., Wang Y.T. 2010. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 107, 16697–16702. doi: 10.1073/pnas.1008200107
86. Gladysz D., Krzywdzinska A., Hozyasz K.K. 2018. Immune abnormalities in autism spectrum disorder – could they hold promise for causative treatment? *Mol Neurobiol.*, 55, 6387-6435. doi: 10.1007/s12035-017-0822-x.
87. Gómez R.L., Edgin J.O. 2016. The extended trajectory of hippocampal development: Implications for early memory development and disorder. *Dev Cogn Neurosci.*, 18:57-69. doi: 10.1016/j.dcn.2015.08.009.
88. Griffin A.L. 2015. Role of the thalamic nucleus reuniens in mediating interactions between the hippocampus and medial prefrontal cortex during spatial working memory. *Front Syst Neurosci.*, 9:29. doi: 10.3389/fnsys.2015.00029. eCollection 2015.
89. Ha S., Sohn I-J., Kim N., Sim H.J., Cheon K-A. 2015. Characteristics of Brains in Autism Spectrum Disorder: Structure, Function and Connectivity across the Lifespan. *Exp Neurobiol*, 24, 273-284. doi: 10.5607/en.2015.24.4.273.

90. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A., Phillips J., Cohen B et al. 2011. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 68, 1095–1102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76.
91. Hamza M., Halayem S., Mrad R., Bourgou S., Charfi F., Belhadj A. 2017. Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review. *Encephale*. 43(4):374-381. doi: 10.1016/j.encep.2016.07.007.
92. Hanson A.M., Perera K.L.I.S., Kim J., Pandey R.K., Sweeney N. et al. 2018. A-C Estrogens as potent and selective estrogen receptor-beta agonists (SERBAs) to enhance memory consolidation under low-estrogen conditions. *J Med Chem*, 2018; 61:4720-4738. doi: 10.1021/acs.jmedchem.
93. Hanson K.L., Lew C.H., Hrvoj-Mihic B., Groeniger K.M., Halgren E. et al. 2018. Increased glia density in the caudate nucleus in Williams syndrome: Implications for frontostriatal dysfunction in autism. *Dev Neurobiol*, 78, 531-545.
94. Heimann E., Nyman M., Palbrink A.K., Lindkvist-Peterson K., Degerman E. 2016. Branches short-chain fatty acids modulate glucose and lipid metabolism in primary adipocytes. *Adipocyte*, 28, 359-368. doi: 10.1080/21623945.2016.1252011
95. Hollis F., Kanellopoulos A.K., Bagni C. 2017. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives. *Curr Opin Neurobiol.*, 45:178-187. doi: 10.1016/j.conb.2017.05.018.
96. Hou Q., Wang Y., Li Y., Chen D., Yang F. at al. 2018. A Developmental Study of Abnormal Behaviors and Altered GABAergic Signaling in the VPA-Treated Rat Model of Autism. *Front Behav Neurosci.*, 2018, 12: 182. Published online 2018 Aug 21. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00182.
97. Hu V.W., Sarachana T., Sherrard R.M., Kocher K.M. 2015. Investigation of sex differences in the expression of RORA and its transcriptional targets in the brain as a potential contributor to the sex bias in autism. *Mol Autism*, 13: ;6:7. doi: 10.1186/2040-2392-6-7.
98. Huang W.C., Chen Y., Page D.T. 2016. Hyperconnectivity of prefrontal cortex to amygdala projections in a mouse model of macrocephaly/autism syndrome. *Nat Commun*, 7:13421. doi: 10.1038/ncomms13421.

99. Ingudomnukul E., Baron-Cohen S., Wheelwright S., Knickmeyer R. 2007. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav.*, 51, 597-604. *J Physiol* 595, 541-555. 597-604
100. Jakobsdottir G., Jädert C., Holm L., Nyman M.E. 2013. Propionic and butyric acids, formed in the caecum of rats fed highly fermentable dietary fibre, are reflected in portal and aortic serum. *Br J Nutr*, 110, 1565-1572. doi: 10.1017/S0007114513000809.
101. James S.J., Rose S., Melnyk S., Jernigan S., Blossom S. et al. 2009. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J*, 23: 2374-2383. doi: 10.1096/fj.08-128926.
102. Jasarevic E., Morrison K.E., Bale T.L. 2016. Sex differences in the gut microbiome-brain axis across the lifespan. *Philos Trans E Soc Lond B Biol Sci*, 371(1688): 20150122. doi: 10.1098/rstb.2015.0122.
103. Jeon S.J., Gonzales E.L., Mabunga D.F.N., Valencia S.T., Kim D.G., et al. 2018. Sex-specific behavioral features of rodent models of autism spectrum disorder. *Exp Neurobiol*, 27:321-343. doi: 10.5607/en.2018.27.5.321
104. Jiao A.R., Diao H., Yu J., He J., Yu J. et al. 2018. Oral administration of short chain fatty acids could attenuate fat deposition of pigs. *PloS*, 2018 May 3;13(5):e0196867. doi: 10.1371/journal.pone.0196867. eCollection 2018.
105. Jou R.J., Mateljevic N., Kaiser M.D., Sugrue D.R., Volkmar F.R. et al. 2011. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32,1607-1613. doi: 10.3174/ajnr.A2558.
106. Juszczak G.R., Swiergiel A.H. 2009. Properties of gap junction blockers and their behavioural, cognitive and electrophysiological effects: animal and human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 181-198. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.12.014.
107. Kana R.K., Libero L.E., Moore M.S. 2011. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*, 8, 410-437. doi: 10.1016/j.plrev.2011.10.001.

108. Kana R.K., Sartin E.B., Stevens C. Jr., Deshpande H.D., Klein C et al. 2017. Neural networks underlying language and social cognition during self-other processing in Autism spectrum disorders". *Neuropsychologia*, 102, 116-123. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.008.
109. Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L. et al. 2017. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5: 10. Published online 2017 Jan 23. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.
110. Kaeser P.S., Regehr W.G. 2017. The readily releasable pool of synaptic vesicles. *Curr Opin Neurobiol*, 43, 63-70. doi: 10.1016/j.conb.2016.12.012.
111. Khalil S.R., Abd-Elhakim Y.M., Selim M.E., Al-Ayadhi L.Y. 2015. Apitoxin protects rat pups brain from propionic acid-induced oxidative stress: The expression pattern of Bcl-2 and Caspase-3 apoptotic genes. *NeuroToxicology*, 49, 121-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.05.011>.
112. Kim J.E., Lyoo I.K., Estes A.M., Renshaw P.F., Sgaw D.W. et al. 2010. Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 1187-1197. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.148.
113. Kim Y.S., Jung H.M., Yoon B.E. 2018. Exploring glia to better understand Alzheimer's disease. *Animal Cells And Systems*, VOL. 22, NO. 4, 213-218 <https://doi.org/10.1080/19768354.2018.1508498>.
114. Kim J.W., Park K., Kang R.J., Gonzales E.L.T., Kim D. G. et al. 2019. Pharmacological modulation of AMPA receptor rescues social impairments in animal models of autism. *Neuropsychopharmacology*, 44, 314-323. doi: 10.1038/s41386-018-0098-5.
115. Kleinhans N.M., Reiter M.A., Neuhaus E., Pauley G., Martin N. et al. 2016. Subregional differences in intrinsic amygdala hyperconnectivity and hypoconnectivity in autism spectrum disorder. *Autism Res*, 9, 760-72. doi: 10.1002/aur.1589.

116. Kliemann D., Dziobek I., Hatri A., Baudewig J., Heekeren H.R. 2012. The role of the amygdala in atypical gaze on emotional faces in autism spectrum disorders. *J Neurosci*, 32, 9469-9476. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5294-11.2012>
117. Knichmeyer R.C., Baron-Cohen S. 2006. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol*, 21, 825-845.
118. Konstantoudaki X., Chalkiadaki K., Vasileiou E., Kalemaki K., Karagogeos D., Sidiropoulou K. 2018. Prefrontal cortical-specific differences in behavior and synaptic plasticity between adolescent and adult mice. *J Neurophysiol.* 119(3):822-833. doi: 10.1152/jn.00189.2017.
119. Lai Y.J., Yu D., Zhang J.H., Chen G.J. 2017. Cooperation of genomic and rapid nongenomic actions of estrogens in synaptic plasticity. *Mol Neurobiol*, 54, 4113-4126. doi: 10.1007/s12035-016-9979-y.
120. Lee H-J, Ahn H-J., Kang C-S., Choi J-C., Choi H-J. et al. 2010. Naturally occurring propionic acid in foods marketed in South Korea. *Food Control*, 21, 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.04.006>.
121. Lee E., Park J., Lee Y., Han P. 2018. Sociability and Social Novelty Preference Tests Using a U-shaped Two-choice Field. *Bio-protocol*, 8(10): e2853. DOI: 10.21769/BioProtoc.2853.
122. Lee J., Zhiping L. 2002. Injury-induced Spinal Motor Neuron Apoptosis Is Preceded by DNA Single-Strand Breaks and Is p53- And Bax-dependent. *J Neurobiol.* 15;50(3):181-97. doi: 10.1002/neu.10026.
123. Lenz K.M., McCarthy M.M. 2015. A starting role for microglia in brain sex differences. *Neuroscience*, 21, 306-321. doi: 10.1177/1073858414536468.
124. Li D., Karnath H.O., Xu X. 2017. "Candidate Biomarkers in Children with Autism Spectrum Disorder: A Review of MRI Studies". *Neurosci Bull*, 33, 2019-237. doi: 10.1007/s12264-017-0118-1.
125. Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J. 2017. The Gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci*, 11: 120. Published online 2017 Apr 28. doi: 10.3389/fncel.2017.00120.

126. Lind H., Jonsson H., Schnurer J. 2005. Antifungal effect of dairy propionibacteria—contribution of organic acids. *Int J Food Microbiol*, 98, 157-165. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.05.020>
127. Liu Z., Li N., Neu J. 2005. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*, 94: 386-393.
128. Liu S., Li E., Sun Z., Fu D., Duan G. et al. 2019. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep.*, 9(1):287. doi: 10.1038/s41598-018-36430-z.
129. Lobzhanidze G., Lordkipanidze T., Zhvania M., Japaridze N., MacFabe D.F., Pochkidze N., Gasimov E., Rzaev F. 2019. “Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior”. *Micron.*, 125:102732. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732.
130. Lobzhanidze G., Japaridze N., Lordkipanidze T., Rzaev F., MacFabe D., Zhvania M. 2020. “Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism”. *Int J Dev Neurosci.*, doi: 10.1002/jdn.10011.
131. Lombardo M.V., Ashwin E., Auyeung B., Chakrabarti B., Taylor K. et al. 2012. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *J Neurosci*, 32, 674-680. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4389-11.2012
132. Lu Y., Hinkley L.B., Bukshpun P., Strominger Z.A., Wakahiro M.L. et al. 2013. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J Autism Dev Disord.*, 43(5): 1106–1118. doi: 10.1007/s10803-012-1653-2.
133. Lutchnaya S., Baron-Cohen S., Raggatt P. 2002. Foetal testosterone and eye contact in 12-month-old human infants. *Infant Behavior and Development*, 25, 327-335. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(02\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(02)00094-2)
134. McEwen B.S., Morrison J.H. 2013. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron.*, 79(1):16-29. doi: 10.1016/j.neuron.2013.06.028.
135. MacFabe D., Cain D.P., Rodriguez-Capote K., Franklin A.E., Hoffman J.E. et al. 2007. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of

short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*, 176, 149-169.

136. MacFabe D.F., Rodriguez-Capote K., Hoffman J.E., Franklin A.E., Y. M. Asef et al. 2008. A novel rodent model of autism: intraventricular infusions of propionic acid increase locomotor activity and induce neuroinflammation and oxidative stress in discrete regions of adult rat brain. *AmJ Biochem Biotech*, 4, 146-166. DOI : 10.3844/ajbbbsp.2008.146.166
137. MacFabe D.F., Cain N.E., Boon F., Ossenkopp K.P., Cain D.P. 2011. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.*, 217, 47-54. doi: 10.1016/j.bbr.2010.10.005.
138. MacFabe D. 2012. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012; 23: 10.3402/mehd.v23i0.19260. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
139. MacFabe D. 2013. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med*, 2, 52-66. doi: 10.7453/gahmj.2013.089.
140. MacFabe D.F. 2015. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.*, 26:28177. doi: 10.3402/mehd.v26.28177.
141. Malago J.J., Sangu L.C. 2015. Intraperitoneal administration of butyrate prevents the severity of acetic acid colitis in rats. *J Zhejiang Univ Sci B.*, 16(3): 224–234. doi: 10.1631/jzus.B1400191.
142. Masi A., Glozier N., Dale R., Guastella A.J. 2017. “The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorders”. *Neurosci Bull*, 33, 194-204.
143. McCarthy M.M., Wright C.L. 2017. Convergence of sex differences and the neuroimmune system in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, Mar 1;81(5):402–410. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.10.004. Epub 2016 Oct 11. *Med Hypotheses* 104,178-181.
144. Medvedeva Y.V., Ji S.G., Yin H.Z., Weiss J.H. 2017. Differential Vulnerability of CA1 versus CA3 Pyramidal Neurons After Ischemia: Possible Relationship to Sources

- of Zn²⁺ Accumulation and Its Entry into and Prolonged Effects on Mitochondria. *J Neurosci.*, 37(3):726-737. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3270-16.2016.
145. Menassa D.A., Sloan C., Chance S.A. 2017. Primary olfactory cortex in autism and epilepsy: increased glial cells in autism. *Brain Pathol.*, 27(4):437-448. doi: 10.1111/bpa.12415.
 146. Mintz M. 2017. Evolution in the understanding of autism spectrum disorder: historical perspective. *Indian J Pediatr* 84, 44-52. doi: 10.1007/s12098-016-2080-8.
 147. Mirza R., Sharma B. 2018. Selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor- α protects propionic acid induced autism-like phenotypes in rats. *Life Sci.*, 214:106-117. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.045.
 148. Mitsui R., Ono S., Karaki S., Kuwahara A. 2005. Propionate modulates spontaneous contractions via enteric nerves and prostaglandin release in the rat distal colon. *Jpn J Physiol*, 55, 331-338.
 149. Miyoshi M., Usami M., Ohata A. 2008. Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells. *Nutrition* 24, 1189-1198. doi: 10.1016/j.nut.2008.06.012.
 150. Montagrin A., Saiote C., Schiller D. 2018. The social hippocampus. *Hippocampus.*, 28(9):672-679. doi: 10.1002/hipo.22797.
 151. Monk C.S., Peltier S.J., Wiggins J.L. et al. 2009. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47, 764-772. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.069.
 152. Monk C.S., Weng S.J., Wiggins J.L., Kurapati N., Louro H.M., Carrasco M., Maslowsky J., Risi S., Lord C. 2010. Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci.*, 35(2):105-14.
 153. Moore H, Grace A.A. 2002. A role for electrotonic coupling in the striatum in the expression of dopamine receptor-mediated stereotypies. *Neuropsychopharmacology* 27, 980-992.
 154. Mortensen P.B., Holtug K., Bonnen H., Clausen M.R. 1990. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-tchain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology*, 98, 353-360.

155. Mosher C.P., Zimmerman P.E., Gothard K.M. 2010. Response characteristics of basolateral and centromedial neurons in the primate amygdala. *J Neurosci*, 30, 16197-16207. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3225-10.2010>
156. Muller N.C.J., Konrad B.N., Kohn N., Munoz-Lopez M., Czisch M. et al. 2018. Hippocampal-caudate nucleus interactions support exceptional memory performance. *Brain Struct Funct*, 223, 1379-1389. doi: 10.1007/s00429-017-1556-2.
157. Murphy C.M., Deeley Q., Daly E.M., Ecker C., O'Brien F.M. et al. 2012. Anatomy and aging of the amygdala and hippocampus in autism spectrum disorder: an in vivo magnetic resonance imaging study of Asperger syndrome. *Autism Res*, 5, 3-12. doi: 10.1002/aur.227
158. Nadler J.J., Moy S.S., Dold G., Tang D., Simmons N., Perez A., Young NB., Barbaro RP., Piven J., Magnuson T.R., Crawley J.N., 2004. Automated apparatus for rapid quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes Brain Behav*, 3:303–314.
159. Nagasawa K., Chiba H., Fujita H., Kojima T., Saito T. et al. 2006. Possible involvement of gap junctions in the barrier function of tight junctions of brain and lung endothelial cells. *J Cell Physiol*, 208, 123-132.
160. Nair A., Carper R.A., Abbott A.E., Chen C.P., Solders S. et al. 2015. Regional specificity of aberrant thalamocortical connectivity in autism. *Hum Brain Mapp*. 36, 4497-4511. doi: 10.1002/hbm.22938.
161. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. 2014. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells – possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*, 9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740.
162. Nauta A.J., Ben Amor K., Knol J., Garssen J., van der Beek E.M. 2013. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr*, 98, 586S-93S. doi: 10.3945/ajcn.112.039644.
163. Nguyen N.H., Morland C., Gonzalez S.V., Rise F., Storm-Mathisen J., Gundersen V., Hassel, B. 2007. Propionate increases neuronal histone acetylation, but

- is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia. *J. Neurochem.*, 101, 806-814.
164. Nicholls D.G., Budd S.L., Ward M.W., Castilho R.F. 1999. Excitotoxicity and mitochondria. *Biochem Soc Symp.* 66:55-67.
 165. Niederman R., Zhang J., Kashket S. 1997. Short-chain carboxylic acid-stimulated PMN-mediated gingival inflammation. *Crit Rec Oral Biol Med*, 8, 269-290.
 166. Niehus R., Lord C. 2006. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 27, S120-127.
 167. Ning L.F., Yu Y.Q., Guo Ji E.T. 2015. Meta-analysis of differentially expressed genes in autism based on gene expression data. *Genet Mol Res.* 14, 2146-2155. doi: 10.4238/2015.March.27.1.
 168. Nøhr M.K., Pedersen M.H., Gille A., Egerod K.L., Engelstoft M.S. et al 2013. "GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes". *Endocrinology*, 154, 3552-3564. doi: 10.1210/en.2013-1142.
 169. Nordahl C.W., Scholz R., Yang X., Buonocore M.H., Simon T. et al. 2012. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 53-61. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.145.
 170. O'Reilly C., Lewis J.D., Elsabbagh M. 2017. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systemic review of EEG and MEG studies. *PloS One*, 12(5): e0175870. doi: 10.1371/journal.pone.0175870.
 171. Ossenkopp K.P., Foley K.A., Gibson J., Fudge M.A., Kavaliers M., Cain D.P., et al. 2012. Systemic treatment with the enteric bacterial fermentation product, propionic acid, produces both conditioned taste avoidance and conditioned place avoidance in rats. *Behav Brain Res.*, 227: 134–141. doi: 10.1016/j.bbr.2011.10.045.
 172. Ou J., Liu R., Shen Y., Xia K., Zhao J. 2019. An overview on genetic and environmental risk of autism spectrum disorder. *Glob Clin Transl Res*, 2019;1:e190003. <https://doi.org/10.20900/gctr20190003>.

173. Park H.R., Kim I.H., Kang H., Lee D.S., Kim B.N. et al. 2017. Nucleus accumbens deep brain stimulation for a patient with self-injurious behavior and autism spectrum disorder: functional and structural changes of the brain: report of a case and review of literature. *Acta Neurochir, (Wien)* 159,137-143. doi: 10.1007/s00701-016-3002-2.
174. Park A.T., Leonard J.A., Saxler P., Cyr A.B., Gabrieli J.D.E. et al. 2018. Amygdala-medial prefrontal connectivity relates to stress and mental health in early childhood. *Soc Cogn Affect Neurosci.*, doi: 10.1093/scan/nsy017.
175. Park H.R., Lee J.M., Moon H.E., Lee D.S., Kim B-N. et al. 2016. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol.*, 25(1)pISSN 1226-2560 • eISSN 2093-8144. doi: 10.5607/en.2016.25.1.1.
176. Park J., Wang Q., Wu Q., Mao-Draayer Y., Kim CH. 2019. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Sci Rep.*, 9(1):8837. doi: 10.1038/s41598-019-45311-y.
177. Patterson P.H. 2011. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*, 17, 389-394. doi: 10.1016/j.molmed.2011.03.001
178. Pequegnat B., Monteiro M.A. 2019. Carbohydrate scaffolds for the study of the autism-associated bacterium, *Clostridium botulinum*. *Curr Med Chem.*, doi: 10.2174/0929867326666190225164527.
179. Perez Velazquez J.L., Frantseva M.V., Naus C.C. 2003. Gap junctions and neuronal injury: protectants or executioners? *Neuroscientist*. 9(1):5-9.
180. Pessoa L. 2010. "Emotion and Cognition and the Amygdala: From "what is it?" to "what's to be done?"" *Neuropsychologia*, 48, 3416-3429. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.038.
181. Pfaff D.W., Rapin I., Goldman S. 2011. "Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety". *Autism Res*, 4, 163-176.
182. Phelps E.A., LeDoux J.E. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron.*, 48(2):175-87.
183. Philips M., Pozzo-Miller L. 2015. Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders. *Neurosci Lett*, 601, 30-40. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.011.

184. Picillo M., Nicoletti A., Featoni V., Garavaglia B., Barone P. et al. 2017. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol.*, 264(8):1583-1607. doi: 10.1007/s00415-016-8384-9.
185. Qiu T., Chang C., Li Y., Qian L., Xiao C.Y. et al. 2016. Two years changes in the development of caudate nucleus are involved in restricted repetitive behaviors in 2-5-year-old children with autism spectrum disorder. *Dev Cogn Neurosci*, 19, 137-43. doi: 10.1016/j.dcn.2016.02.010.
186. Radua J., Via E., Catani M., Mataix-Cols D. 2011. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychol Med*, 14, 1539-1550. doi: 10.1017/S0033291710002187.
187. Reigstad C.S., Salmonson C.E., Rainey J.F. 3rd, Szurszewski J.H., Linden D.R. et al. 2015. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*, 29,1395-403. doi: 10.1096/fj.14-259598.
188. Rizzoli S.O., Betz W.J. 2005. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci*. 6(1):57-69.
189. Rodriguez I., Kern J.K. 2011. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biology*, 7, 205-213. doi:10.1017/S1740925X1200014.
190. Roper W.G. 2016. "Architectonic of male amygdala". *Med Hypothesis*, 96, 73-74. doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.026.
191. Rubenstein J. L. R., Merzenich M. M. 2003. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2(5): 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x>.
192. Rueda C.B., Llorente-Folch I., Traba J., Amigo I., Gonzalez-Sanchez P., Contreras L., Juaristi I., Martinez-Valero P., Pardo B., Del Arco A., Satrustegui J. 2016. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). *Biochim Biophys Acta*. 1857(8):1158-1166. doi: 10.1016/j.bbabbio.2016.04.003.

193. Santuy A., Rodriguez J.R., DeFelipe J., Merchan-Perez A. 2018. Volume electron microscopy of the distribution of synapses in the neuropil of the juvenile rat somatosensory cortex. *Brain Struct Funct.*, 223, 77-90. doi: 10.1007/s00429-017-1470-7.
194. Sarachana T., Xu M., Wu R.C., Hi V.W. 2011. "Sex-hormones in autism: androgens and estrogens differentially and reciprocally regulate RORA, a novel candidate gene for autism". *PloSOne*, 6(2): e17116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017116>
195. Sarvari M., Kallo I., Hrabovszky E., Somymosi N., Rodolosse A. et al. 2016. Long-Term Estrogen Receptor Beta Agonist Treatment Modifies the Hippocampal Transcriptome in Middle-Aged Ovariectomized Rats. *Front Cell Neurosci*, 10: 149. Published online 2016 Jun 10. doi: 10.3389/fncel.2016.00149.
196. Saunders R.C., Kolachana B.S., Bachevalier J., Weinberger D.R. 1998. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature*, 393, 169-171.
197. Schaaf C.P., Sabo A., Sakai Y., Crosby J., Muzny et al. 2011. Oligogenic heterozygosity in individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*, 20, 3366-3375. doi: 10.1093/hmg/ddr243
198. Schoch H., Kreibich A.S., Ferri S.L., White R.S., Bohorquez D., Banerjee A., Port R.G., Dow H.C., Cordero L., Pallathra A.A., Kim H., Li H., Bilker W.B., Hirano S., Schultz R.T., Borgmann-Winter K., Hahn C.G., Feldmeyer D., Carlson G.C., Abel T., Brodtkin E.S. 2017. Sociability Deficits and Altered Amygdala Circuits in Mice Lacking *Pcdh10*, an Autism Associated Gene. *Biol Psychiatry*. 81(3):193-202. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.06.008.
199. Schultz R.T. 2005. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 23, 125-141.
200. Shultz S.R., MacFabe D.F., Ossenkopp K-P., Scratch S., Whelan J., Taylor R., Cain D.P. 2008. Intracerebroventricular Injection of Propionic Acid, an Enteric Bacterial Metabolic End-Product, Impairs Social Behavior in the Rat: Implications for

- an Animal Model of Autism. *Neuropharmacology*, 54(6):901-11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.013. Epub 2008 Feb 13.
201. Schwarz J.M., Sholar P.W., Bilbo S.D. 2012. Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. *J Neurochem*, 120, 948-063. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07630.x.
 202. Selten M., van Bokhoven H., Nadif Kasri N. 2018. Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. Version 1. *F1000Res*, 7: 23. Published online 2018 Jan 8. doi: 10.12688/f1000research.12155.1.
 203. Serhan C.N., Savill J. 2005. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.*, 6(12):1191-7.
 204. Sgadò P., Genovesi S., Kalinovsky A., Zunino G., Macchi F. et al. 2013. Loss of GABAergic neurons in the hippocampus and cerebral cortex of *Engrailed-2* null mutant mice: Implications for autism spectrum disorders. *Exp Neurol*, 247, 496-505. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.01.021.
 205. Shams S., Foley K.A., Kavaliers M., MacFabe D.F., Ossenkopp K.P. 2019. Systemic treatment with the enteric bacterial metabolic product propionic acid results in reduction of social behavior in juvenile rats: Contribution to a rodent model of autism spectrum disorder. *Developmental Psychobiology* 61(5):688-699. DOI: 10.1002/dev.21825.
 206. Shi N., Li N., Duan X., Niu H. 2017. Interaction between gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*, 4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9. eCollection 2017.
 207. Shilderink R., Verseijden C., de Jonge W.J. 2013. „Dietary inhibitors of histone deacetylases in intestinal immunity and homeostasis”. *Front Immunol.* 4:226. doi: 10.3389/fimmu.2013.00226. eCollection 2013.
 208. Shou X.J., Xu X.L., Zeng X.Z., Liu Y., Yuan H.S., Xing Y., Jia M.X., Wei Q.Y., Han S.P., Zhang R., Han J.S. 2017. A Volumetric and Functional Connectivity MRI Study of Brain Arginine-Vasopressin Pathways in Autistic Children. *Neurosci. Bull.* 33(2):130–142 DOI 10.1007/s12264-017-0109-2.

209. Shultz S.R., MacFabe D.F., Ossenkopp K.P., Scratch S., Whelan J., Taylor R, et al. 2008. Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric bacterial metabolic end-product, impairs social behavior in the rat: implications for an animal model of autism. *Neuropharmacology*, 2008; 54: 901-11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.013.
210. Slattery J., MacFabe D.F., Kahler S.G., Frye R.E. 2016. Enteric Ecosystem Disruption in Autism Spectrum Disorder: can the microbiota and macrobiota be restored? *Curr Pharm Des.*, 22, 6107-6121.
211. Smith D., Ropar D., Allen H.A. 2015. "Visual integration in autism". *Front Hum Neurosci.*, 9: 387. Published online 2015 Jul 1. doi: 10.3389/fnhum.2015.00387.
212. Sneider J.T., Cohen-Gilbert J.E., Hamilton D.A., Stein E.R., Golan N. et al. 2018. Adolescent Hippocampal and Prefrontal Brain Activation During Performance of the Virtual Morris Water Task. *Front Hum Neurosci.* 12:238. doi: 10.3389/fnhum.2018.00238. eCollection 2018.
213. Solomon M., Ozonoff S.J., Ursu S., Ravizza S., Cummings N. et al. 2009. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47, 2515-2526. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.019.
214. South M., Larson M.J., White S.E., Dana J., Crowley M.J. 2011. Better fear conditioning is associated with reduced symptom severity in autism spectrum disorders. *Autism Res*, 4, 412-421. doi: 10.1002/aur.221.
215. Starti F., Cavaliri D., Albanese D., De Felice C., Dotani C. et al. 2017. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
216. Sterling L., Munson J., Estes A., Murias M., Webb S.J. et al. 2013. Fear-potentiated startle response is unrelated to social or emotional functioning in adolescents with autism spectrum disorders. *Autism Res*, 6, 320-331. doi: 10.1002/aur.1289.
217. Sungur A., Schwarting R.K.W., Wöhr M. 2018. Behavioral phenotypes and neurobiological mechanisms in the Shank1 mouse model of autism spectrum disorder:

a translational perspective. *Behav. Brain Res.*, 352, 46–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.038>

218. Suzuki K., Sugihara G., Ouchi Y., Nakamura K., Futatsubashi M., Takebayashi K., Yoshihara Y., Omata K., Matsumoto K., Tsuchiya K.J., Iwata Y., Tsujii M., Sugiyama T., Mori N. 2013. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.*, 70(1):49-58. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.272.
219. Takahata K., Kato M. 2008. Neural mechanism underlying autistic savant and acquired savant syndrome. *Brain Nerve*, 60, 861-869.
220. Tan E.C., Lim H.W., Chua T.E., Tan H.S., Lee T.M. et al. 2018. Investigation of variants in estrogen receptor genes and perinatal depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 29, 919-925. doi: 10.2147/NDT.S160424.
221. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M. et al. 2010. “Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome”. *Neurogastroenterol Motil*, 22, 512-515. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x.
222. Tanaka J.W., Sung A. 2016. “The “eye avoidance” hypothesis of autism face processing”. *J Autism Dev Disord*, 46, 1538-1552. doi: 10.1007/s10803-013-1976-7
223. Thakkar R., Wang R., Wang J., Ratna K., Vadlamudi R.K. 2018. 17 β -Estradiol Regulates Microglia Activation and Polarization in the Hippocampus Following Global Cerebral Ischemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2018, Article ID 4248526, 19 pages, <https://doi.org/10.1155/2018/4248526>.
224. Thomas R.H., Foley K.A., Mephram J.R., Tichenoff L.J., Possmayer F. et al. 2010. Altered brain phospholipid and acylcarnitine profiles in propionic acid infused rodents: further development of a potential model of autism spectrum disorders. *J Neurochem*, 113: 515-529. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06614.x>
225. Tick B., Bolton P., Happe F., Rutter M., Rijdsdijk F. 2016. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Chil Psychol Psychiatry*, 57, 585-595. doi: 10.1111/jcpp.12499.
226. Valdizan J.R., Zarazaga-Andía I., Abril-Villalba B., Sans-Capdevila O., Méndez-García M. 2003. Face recognition in autism. *Rev Neurol*, 36, 1186-1189.

227. Voineagu I. 2012. Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. *Neurobiol Dis.*, 45(1):69-75. doi: 10.1016/j.nbd.2011.07.017.
228. Vorhees CV., Williams MT. 2006. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.*, 1, 848-858.
229. Wang C., Shoji H., Sato H., Nagata S., Ohtsuka Y. et al. 2007. Effects of oral administration of bifidobacterium breve on fecal lactic acid and short-chain fatty acids in low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44, 252-257.
230. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J., Gerber J.P., Angley M.T. et al. 2012. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia in concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci*, 57, 2096-2102. doi: 10.1007/s10620-012-2167-7.
231. Wang Q., Lu L., Zhang Q., Fang F., Zou X. et al. 2018. Eye avoidance in young children with autism spectrum disorder is modulated by emotional facial expressions. *Journal of Abnormal Psychology*, 127, 722-732. DOI: 10.1037/abn0000372.
232. Wang S., Xu J., Jiang M., Zhao Q., Hurlemann R. et al. 2014. Autism spectrum disorder, but not amygdala lesions, impairs social attention in visual search. *Neuropsychologia*, 63, 259-274. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.002.
233. Wang X., Liang S., Fujisawa T.X., Nishitani S., Tomoda A. et al. 2016. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with symptoms of autism among Chinese Han children. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016; 37:439-444.
234. Wiencken-Barger A.E., Djukic B., Casper K.B., McCarthy K.D. 2007. A role for Connexin43 during neurodevelopment. *Glia*, 55, 675-686.
235. Wong T.P., Howland J.G., Robillard J.M., Ge Y., Yu W., Titterness A.K., Brebner K., Lidong L., Weinberg, J., Brian R., Christie B.R., Phillips A.G., Wang Y.T. 2007. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 104, 11471-11476. doi: 10.1073/pnas.0702308104.
236. Xu X.J., Shou X.J., Li J., Jia M.X., Zhang J.S. et al. 2013. “Mothers of autistic children: lower plasma levels of oxytocin and Arg-vasopressin and

- a higher level of testosterone". PLoS One, 8(9):e74849. doi: 10.1371/journal.pone.0074849. eCollection 2013.
237. Yang L.L., Millischer V., Rodin S., MacFabe D.F., Villaescusa J.C., Lavbratt C. 2019. Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J. Neurochem.* 2019 Nov 29:e14928. doi: 10.1111/jnc.14928
 238. Yao S., Bergan J., Lanjuin A., Dulac C. 2017. Oxytocin signaling in the medial amygdala is required for sex discrimination of social cues. *Elife*, 6. pii: e31373. doi: 10.7554/eLife.31373.
 239. Yin J., Schaaf C.P. 2017. Autism genetics – an overview. *Prenat Diagn*, 37, 14–30. doi: 10.1002/pd.4942.
 240. Yoo B.B., Mazmanian S.K. 2017. "The Enteric network: interactions between immune and nervous systems of the gut". *Immunity* 46, 910–926. doi: 10.1016/j.immuni.2017.05.011.
 241. Zalla T., Sperduti M. 2013. The amygdala and the relevance detection theory of autism: an evolutionary perspective. *Front Hum Neurosci.*, 7: 894. Published online 2013 Dec 30. doi: 10.3389/fnhum.2013.00894.
 242. Zeng H., Umar S., Rust B., Lazarova D., Bordonaro M. 2019. Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *Int J Mol Sci*, 20(5). pii: E1214. doi: 10.3390/ijms20051214. Review.
 243. Zettergren A., Karlsson S., Hovey D., Jonsson L. Melke J. et al. 2016. Further investigation of the relation between polymorphisms in sex steroid related genes and autistic-like traits. *Psychoneuroendocrinology*, 68:1–5. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.020.
 244. Zhvania M.G., Japaridze N.J., Qsovreli M.G., Okuneva V.G., Surmava A.G., Lordkipanidze T.G. 2015. Electron Microscopic Morphometry of Isolated Rat Brain Porosome Complex. *Neurosci Res.* 100, 17–20. DOI: 10.1016/j.neures.2015.06.008
 245. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M., Goldsmith L.A. et al. 2005. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*, 14, 143–152.