



საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

ნელი მაღლაკელიძე

ბიოლოგია/სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი

თავის ტვინის ორექსინერგული სისტემის,

როგორც უნიპოლარული დეპრესიული მდგომარეობის
ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების
ეტიოლოგიის შესაძლო ინტეგრალური კომპონენტის

კვლევა

*სამეცნიერო ხელმძღვანელი
ნარგიზ ნაჭყებია,
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი*

თბილისი, 2016 წელი

ს ა რ ზ ე ვ ი

ანოტაცია -----	8-12
შესავალი -----	13-19
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	20-42
კვლევის მიზანი და ამოცანები -----	42-45
თავი II. მასალა და მეთოდები -----	46-49
თავი III. მიღებული შედეგები -----	50-176
ამოცანა 1. ორექსინA-ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოყვანილი -----	
	50
ამოცანა 2. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი -----	
	50-71
ამოცანა2.ა. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები ინტაქტური ვირთაგვების ქცევაზე -----	
	51-57
ამოცანა2.ბ. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები ქცევაზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი -----	
	57-60
ამოცანა 2.გ. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები საკონტროლო ვირთაგვების და თავის ტვინის	

მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილი დეპრესიის ცხოველური მოდელების ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე ----- 60-71

ამოცანა 3. ორექსინB-ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი ----- 71-72

ამოცანა 4. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი ----- 72-92

ამოცანა 4.ა. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია და მისი ეფექტები ინტაქტური ვირთაგვების ქცევაზე ----- 72-78

ამოცანა 4.ბ. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია და მისი ეფექტები დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი -----

----- 78-80

ამოცანა 4.გ. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია და მისი ეფექტები საკონტროლო ვირთაგვების და თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილი დეპრესიის ცხოველური მოდელების ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე ----- 80-92

ამოცანა 5. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ ----- 92-115

ამოცანა 5.ა. ორექსინA–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ -----

----- 93-102

ამოცანა 5. ბ. ორექსინA–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტები ძილ–ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ -----

----- 102-115

ამოცანა 6. ორექსინB–ს შემცველობის მატება CSF–ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ–ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებთ-----

----- 116-135

ამოცანა 6.ა. ორექსინB–ს შემცველობის მატება CSF–ში, ICV მიკროინექციით და მისი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებთ -----

----- 116-121

ამოცანა 6.ბ. ორექსინB–ს შემცველობის მატება CSF–ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტები ძილ–ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებს -----

----- 121-135

ამოცანა 7. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის

პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში ----- 135-136

ამოცანა 8. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ეფექტები ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ ----- 136-152

ამოცანა 8.ა. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ ----- 136-143

ამოცანა 8.ბ. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ ----- 143-152

ამოცანა 9. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში ----- 152-153

ამოცანა 10. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ეფექტები ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ ----- 153-173

ამოცანა 10.ა. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ -----	153-161
ამოცანა 10.ბ. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ -----	161-173
ამოცანა 11. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა თავზურგტვინის სითხეში, CSF-ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ -----	173-175
ამოცანა 12. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა თავზურგტვინის სითხეში, CSF-ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ -----	175-176
თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა -----	177-200
დეპრესიის ცხოველური მოდელები -----	177-180
ქცევითი ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	181-183
ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ქცევითი ეფექტები ინტაქტურ ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	183-187
ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	187-189

ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები ძილ- ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	189-191
ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების - SB 334867 და JNJ 10397049 – ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ----- -----	191-193
ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების - SB 334867 და JNJ 10397049 – ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	194-197
ორექსინA–ს შემცველობის ცვლილებები თვზურგტვინის სითხეში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში -----	198-200
დასკვნები -----	201-203
გამოყენებული ლიტერატურის სია -----	204-221

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის მიზანს შეადგენდა უნიპოლარული დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში ჩართული ახალი ნეიროფიზიოლოგიური სუბსტრატის/ ნეიროქიმიური სამიზნეების ძიება, რაც გულისხმობს ამ დაავადების პათოგენეზში ჩართული ახალი ნეიროანატომიურ/ნეიროქიმიურად იდენტიფიცირებული უჯრედული პოპულაციების როლის გარკვევას, ერთი მხრივ, დეპრესიის განვითარებაში, ხოლო, მეორე მხრივ, ამ დაავადების განვითარების პრევენციაში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

დაგეგმილი იყო იმ ნეიროქიმიური სამიზნეს იდენტიფიკაცია, რომელიც უფრო მეტად მოწყვლადი უნდა იყოს, დეპრესიის პათოგენეზის თვალსაზრისით. ახალი სამიზნეების ძიების აქტუალობაზე რამოდენიმე გარემოება მიუთითებს: დეპრესიის სამკურნალოდ გამოყენებული ანტიდეპრესანტების თერაპიული ეფექტი წამლის მიღებიდან ორი სამი კვირის შემდეგ ვლინდება; ანტიდეპრესანტების შეწყვეტა იწვევს „ვიზდრავალის“ ეფექტს, როდესაც პაციენტის მდგომარეობა კიდევ უფრო მძიმდება; ახალი თაობის ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის პარალელურად მაღალია სუიციდის შემთხვევები.

პრობლემა მეტად აქტუალურია, ვინაიდან დეპრესია სერიოზული მენტალური დარღვევაა, რომელსაც სულ უფრო მზარდი გავრცელება აქვს მთელ მსოფლიოში. ამის მიუხედავად, არსებული ფარმაკოლოგიური საშუალებების ეფექტურობა შეზღუდულია, რის მიზეზსაც დაავადების პათოგენეზში ჩართული მექანიზმების არასრული ცოდნა წარმოადგენს. მათი საფუძვლიანი გარკვევა აუცილებელია დეპრესიის საწინააღმდეგო, უფრო მეტად ადეკვატური, წამლების წარმოების მიზნით. სწორედ ამიტომ მნიშვნელოვანია დეპრესიის პათოგენეზში ჩართული, უფრო მეტად ადეკვატური, ნეიროქიმიური სამიზნეების ძიება და ასეთ სამიზნედ თავის ტვინის ორექსინერგულ სისტემას განვიხილავთ.

ორექსინები - ორექსინ-A და ორექსინ-B, შედარებით ახალადმოჩენილი ნეიროპეპტიდებია, რომლებიც ექსკლუზიურად ჰიპოთალამუსის რამოდენიმე უბნის

ნეირონების მიერ იწარმოება. ორექსინის ნეირონების აღმოჩენიდან დღემდე მრავალმხრივი ინფორმაცია დაგროვდა მათი მონაწილეობის შესახებ კვებისა და ენერგიის ჰომეოსტაზის რეგულაციაში, ენდოკრინული და კარდიოვასკულარული კონტროლის მოდულაციაში, დასწავლასა და მეხსიერებაში და ნარკოლეპსიაში, მაგრამ მათი ზუსტი ფუნქცია ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული.

ცალსახაა ორექსინის ნეირონების ჩართულობა ნარკოლეპსიაში, რომელიც ძილის სერიოზული დარღვევებით მიმდინარეობს. ნაჩვენებია, რომ ორექსინის ნეირონების დეფიციტი იწვევს ნარკოლეპსიას, რომელსაც თან ახლავს ღვიძილის დათრგუნვა და პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების შემოჭრა ღვიძილის მდგომარეობაში. ორექსინის სისტემის აქტივაცია მნიშვნელოვნად ზრდის ღვიძილს და თრგუნავს პარადოქსულ ძილს. ეს მონაცემები წარმოადგენდა პირველ სერიოზულ მინიშნებას იმაზე, რომ ორექსინის ნეირონები უნდა ქმნიდნენ ძილ-ღვიძილის მარეგულირებელი სისტემის ნაწილს, ხოლო ძილ-ღვიძილის ფუნდამენტური მექანიზმების სრულყოფილი ცოდნა დეპრესიის თერაპიული ფანჯრის აუცილებელი პირობაა.

პრეკლინიკური და კლინიკური მონაცემები იძლევა ვარაუდის საშუალებას, რომ ორექსინები შეიძლება ჩართული იყოს დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში. მიუხედავად იმისა, რომ ღვიძილის შენარჩუნებაში მრავალჯერადი სისტემებია ჩართული, ეს მდგომარეობა არასტაბილური ხდება, თუკი ორექსინერგული სისტემა დეფიციტურია, ხოლო ღვიძილის სისტემის დათრგუნვა ძილის დარღვევებისა და უნიპოლარული დეპრესიის განვითარების ერთ-ერთი ძირითადი პირობაა. აქედან გამომდინარე, თეორიულად, არსებობს საფუძველი ვიფიქროთ, რომ ორექსინები შეიძლება დაკავშირებული იყოს დეპრესიასთან, მაგრამ დღემდე არ არსებობს საკმარისი წარმოდგენა, თუ როგორ მუშაობს ეს მექანიზმი და როგორი იქნება დეპრესიის წარმატებული მკურნალობა, რომელიც ორექსინის წრის მოდიფიკაციას დაეფუძვნება.

ჩვენ წამოვყენეთ ჰიპოთეზა – შესაძლოა, რომ ორექსინერგული სისტემის ფუნქციურმა მოდიფიკაციამ, ადრეულ ონტოგენეზში, ან ზრდასრულ პერიოდში,

შესძლოს, შესაბამისად, დეპრესიული მდგომარეობის განვითარება ან მისი ნორმალიზება. დეპრესიის პათოგენეზში ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემის მიზეზობრივი ჩართულობის გარკვევისთვის აუცილებლად მიგვაჩნია პრეკლინიკური კვლევების დეპრესიის სხვადასხვა ტიპის ცხოველურ მოდელებზე ჩატარება. აუცილებელია იმის გამოკვლევა, თუ რა უფრო მნიშვნელოვანია დეპრესიის პათოფიზიოლოგიისთვის, ორექსინ-შემცველი ნეირონების კავშირები მონოამინერგულ თუ მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემასთან, აგრეთვე, როდის უფრო მნიშვნელოვანია ორექსინერგული სისტემის ფუნქციური მოდიფიკაცია, დეპრესიის განვითარების თვალსაზრისით, ონტოგენეზში, თუ ზრდასრულ პერიოდში. ეს საკითხები, სადოქტორო დისერტაციაში პირველად იქნა შესწავლილი დეპრესიის ორი ტიპის ცხოველურ მოდელებზე - ახალ ცხოველურ მოდელზე, რომელიც გამოყვანილია ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო კვლევა შესრულდა, და რომელსაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებს და მეორე მოდელზე, რომელსაც ახასიათებს მონოამინერგული სისტემის დეფიციტი. აღნიშნულ მოდელებზე ჩატარებულმა კვლევებმა პასუხი გასცა ჩვენ მიერ დასმულ მნიშვნელოვან შეკითხვებს – რა უფრო მნიშვნელოვანია დეპრესიის პათოფიზიოლოგიისთვის, ორექსინების სისტემის კავშირები თავის ტვინის მონოამინერგულ, თუ მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემასთან; როდის უფრო მოწყვლადია თავის ტვინი ორექსინების დისფუნქციისადმი, ონტოგენეზში, თუ ზრდასრულ პერიოდში. შედეგად შესაძლო გახდება პრეკლინიკური მონაცემების თერაპიულ პოტენციალში გადაყვანა და მსჯელობა დეპრესიის მკურნალობის ახალი სტრატეგიის შემუშავებაზე, ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინA, ორექსინB და/ან მათი რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებით. შემოთავაზებულია თეორიული ჩარჩო, რომელშიც ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემა უნიპოლარული დეპრესიის ეტიოლოგიის ინტეგრალური კომპონენტად განიხილება.

A n n o t a t i o n

The main purpose of the doctoral dissertation was to search for neurophysiological substrate/neurochemical targets involved in pathophysiology of unipolar depression. This implied investigation of the role of a new, neuroanatomically and neurochemically identified cell populations in the development of unipolar depression-like state and its' prevention in animal models of depression. Identification of neurochemical targets, more vulnerable for the pathogenesis of depression was planned. Searching for new targets is very topical for some reasons: therapeutic effect of antidepressants reveals only two-three weeks after drugs receipt; antidepressants discontinuation leads to withdrawal effect when patient's condition is getting worse; in parallel with the use of tricyclic antidepressants of the new generation there is high rate of suicides.

The problem is very important, because depression belongs to the serious mental disorders, increasingly spreading throughout the world. Nevertheless the efficacy of available antidepressant drugs is limited due to incomplete knowledge of mechanisms involved in the pathogenesis of depression. Therefore, searching for the new more adequate neurophysiological/neurochemical targets is necessary and we discuss the hypothalamic orexinergic system as such target.

Orexins – orexinA and OrexinB, are considerably newly discovered neuropeptides produced exclusively by the neurons in some hypothalamic regions. From the discovery of orexin-producing neurons until today much information has been gathered about their participation in the regulation of feeding and energy homeostasis, modulation of endocrine and cardiovascular control, learning and memory and narcolepsy, but their precise function is not clarified yet.

Orexins involvement in narcolepsy, disease characterized by serious sleep disorders, is unequivocal now. Deficiency of orexin neurons leads to narcolepsy that is accompanied by suppression of wakefulness state and intrusions of paradoxical sleep episodes onto wakefulness. Activation of orexin system enhances wakefulness and suppresses paradoxical

sleep. These evidences were the first indications that orexin neurons must be the important part of sleep - wakefulness regulating system. This is very significant because comprehensive knowledge of sleep fundamental mechanisms is necessary condition for therapeutic window of depression.

Data from preclinical and clinical studies to allow us assume that Orexins may be involved in pathophysiology of depression. Despite the multiplicity of systems involved in maintenance of wakefulness this condition becomes unstable if brain orexinergic system is deficient and suppression of wakefulness is one of the main reasons for sleep disorders and depression. Hence, theoretically, there is reason to believe that Orexins may be associated with depression, but still there isn't enough understanding how this mechanism works and what would be successful treatment for depression based on modification of Orexin circuit.

We raise the hypothesis - it might be possible that functional modification of Orexinergic system in early ontogenesis and/or adult period could, respectively, develop depressive disorder or normalize them. We are interested: what is more important for depression pathophysiology, linkage of orexin-containing neurons to monoaminergic or muscarinic cholinergic system; when is functional modification of Orexinergic system more important for depression development, ontogenesis or adult period. These was explored, in proposed dissertation work, for the first time on two types of animal model of depression – the new model, characterized by super-sensitivity of muscarinic cholinergic system, developed in the Lab where doctoral dissertation was done, and the second model, characterized by monoamines deficiency. Data obtained on these models respond to raised issues. Therefore it will become possible to transfer preclinical data into real therapeutic potential, develop the new strategy for depression therapy through the use of hypothalamic neuropeptides, OrexinA, OrexinB and/or antagonists for their receptors and to provide theoretical framework considering Orexinergic system as an integral component of systems involved in pathophysiology of unipolar depression.

შესავალი

თემის აქტუალობა

დეპრესია სერიოზული მენტალური დარღვევაა, რომელსაც სულ უფრო მზარდი გავრცელება აქვს მთელ მსოფლიოში. ამის მიუხედავად, არსებული ფარმაკოლოგიური საშუალებების ეფექტურობა შეზღუდულია, რის მიზეზსაც დაავადების პათოგენეზში ჩართული მექანიზმების არასრული ცოდნა წარმოადგენს. მათი საფუძვლიანი გარკვევა აუცილებელია დეპრესიის საწინააღმდეგო, უფრო მეტად ადეკვატური, წამლების წარმოების მიზნით. ამიტომ, მნიშვნელოვანია დეპრესიის პათოგენეზში ჩართული, ახალი, უფრო მეტად ადეკვატური, ნეიროქიმიური სამიზნეების ძიება და ასეთ სამიზნედ თავის ტვინის ორექსინერგულ სისტემას განვიხილავთ.

დეპრესიის პათოგენეზში ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემის მიზეზობრივი ჩართულობის გარკვევისთვის სადისერტაციო ნაშრომში დაგეგმილი პრეკლინიკური კვლევები პირველად ჩატარდა ორ, განსხვავებული მექანიზმით გამოყვანილ, სხვადასხვა ტიპის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე. მიგვაჩნია, რომ ამ მოდელებზე მიღებული შედეგები შესძლებს ჩვენ მიერ დასმულ საკითხებზე პასუხის გაცემას. შედეგად შესაძლო გახდება პრეკლინიკური მონაცემების რეალურ თერაპიულ პოტენციალში გადაყვანა, დეპრესიის მკურნალობის ახალი სტრატეგიის შემუშავება და თეორიული ჩარჩოს შემოთავაზება, რომელშიც ორექსინერგული სისტემა შეიძლება განვიხილოთ, როგორც უნიპოლარული დეპრესიის ეტიოლოგიის ინტეგრალური კომპონენტი.

კვლევის ძირითადი მიზანი და ამოცანები:

ა) **კვლევის მიზანი.** კვლევის მიზანს შეადგენდა ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინების, მაწარმოებელი ნეირონების გამოკვლევა იმ ახალი ნეიროქიმიურად იდენტიფიცირებული უჯრედული სამიზნეს როლში, რომლის ფუნქციური მოდიფიკაციაც შეიძლება ჩართული იყოს, ერთი მხრივ, ცხოველებში, უნიპოლარული დეპრესიის მსგავსი მდგომარეობის განვითარებაში, ხოლო, მეორე

მხრივ, ამ დაავადების განვითარების პრევენციაში. ამ მიზნით გათვალისწინებული იყო ექსპერიმენტული კვლევების ისეთი დიზაინის შემუშავება, რომელიც უზრუნველყოფდა ორექსინერგული სისტემის ფუნქციის დათრგუნვას, ან გაძლიერებას, ზრდასრულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში და აღნიშნულ პირობებში დეპრესიული მდგომარეობის დამახასიათებელი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარების ალბათობის და მათი პრევენციის გზების შესწავლას.

პროექტში, რამოდენიმე მიმართულების პრიორიტეტული კვლევები იყო დაგეგმილი, რაც ორექსინერგულ სისტემასა და უნიპოლარულ დეპრესიას შორის შესაძლო მიზეზობრივი კავშირის გარკვევის საშუალებას იძლევა და ამიტომ, მათ, კლინიკური თვალსაზრისით, დიდი მნიშვნელობა აქვს. გამოკვლევები ჩატარდა ორი ტიპის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე. ერთი მსოფლიოს ბევრ ლაბორატორიაში უკვე აპრობირებული მოდელია, რომელსაც ახასიათებს თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი, ხოლო მეორე გამოყვანილია ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო დისერტაციის სამეცნიერო ნაწილი შესრულდა. ახალ მოდელს ახასიათებს თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა. აღნიშნულ ცხოველურ მოდელებზე პირველად იქნა შესწავლილი ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნის ორექსინის მაწარმოებელი ნეირონების მნიშვნელობა დეპრესიის პათოგენეზში და უკვე განვითარებული დეპრესიული მდგომარეობის დამახასიათებელი რიგი სიმპტომების - ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ცვლილებების, ნორმალიზებაში. გამოყენებულ იქნა, ორექსინების (ორექსინA-ს და ორექსინB-ს) და ორექსინის რეცეპტორების (ორექსინ1-ის და ორექსინ2-ის) არა-სელექციური და სელექციური ანტაგონისტების მიკროინექციები თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში.

საკვლევი ამოცანები. სადოქტორო პროგრამის მეცნიერული ნაწილი 12 კონკრეტული ამოცანის შესრულებას ითვალისწინებდა:

ამოცანა 1. ორექსინA-ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოწვეული;

ამოცანა 2. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოწვეული;

ამოცანა 3. ორექსინB-ს -ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოწვეული;

ამოცანა 4. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოწვეული;

ამოცანა 5. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ;

ამოცანა 6. ორექსინB-ს შემცველობის მატება CSF-ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ;

ამოცანა 7. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში;

ამოცანა 8. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ;

ამოცანა 9. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში;

ამოცანა 10. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ;

ამოცანა 11. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა, თავზურგტვინის სითხეში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ;

ამოცანა 12. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა, თავზურგტვინის სითხეში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა.

თავის ტვინის ორექსინერგული სისტემის, როგორც უნიპოლარული დეპრესიული მდგომარეობის ქცევითი და მილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების ეტიოლოგიის შესაძლო ინტეგრალური კომპონენტის კვლევის მოსალოდნელი შედეგები რამოდენიმე მიმართულებით არის მნიშვნელოვანი: 1. გამოკვლევების ჩატარება დეპრესიის ორი სხვადასხვა ტიპის ცხოველურ მოდელზე საშუალებას მოგვცემს გავაკეთოთ მნიშვნელოვანი დასკვნა იმის შესახებ, თუ რა უფრო მნიშვნელოვანია ორექსინების, როგორც დეპრესიის პათოფიზიოლოგიის ინტეგრალური კომპონენტის თვალსაზრისით, ჰიპოთალამური ორექსინერგული სისტემის კავშირები თავის ტვინის მონოამინერგულ სისტემასთან, თუ მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემასთან; 2. ამგვარი დასკვნის გაკეთება ხელს შეუწყობს დეპრესიის ფუნდამენტური ნეიროფიზიოლოგიური და ნეიროქიმიური მექანიზმების უფრო სრულყოფილ შეცნობას და საფუძველს მისცემს ადამიანებში უნიპოლარული დეპრესიის თერაპიის ახალი სტრატეგიის შემუშავებას ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინ-A-ს და ორექსინ-B-ს და/ან მათი რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებით.

პროექტის შედეგებზე არსებობს პოტენციური მოთხოვნილება, რაც დეპრესიის მკურნალობის ახალი, უფრო ადექვატური და ეფექტური სტრატეგიის შექმნის აუცილებლობაში გამოიხატება. სწორედ ამიტომ, ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემის როლის გარკვევა უნიპოლარული დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში მნიშვნელოვანი იქნება მედიცინისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებისთვის.

ნაშრომის აპრობაცია.

ნაშრომში მოყვანილი ძირითადი შედეგები მოხსენებულია 7 სამეცნიერო კონფერენციაზე და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ 3 კოლოკვიუმზე:

1. ძილის მსოფლიო ფედერაციის მე-7 მსოფლიო კონგრესი (WSF). 2015 წელი. თურქეთი, სტამბოლი (სასტენდო მოხსენება);
2. ახალგაზრდა მეცნიერთა კონფერენცია. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია. ახალგაზრდა მეცნიერთა საბჭო. 2015 წელი. საქართველო, თბილისი (ზეპირი მოხსენება);
3. „ბიოლოგიის და მედიცინის აქტუალური საკითხები“ მიმდგნილი იაკობ გოგებაშვილის დაბადების 175 წლისთავისადმი. 2015 წელი. საქართველო, თელავი. (ზეპირი მოხსენება);
4. ევროპის ძილის კვლევის საზოგადოებათა (ESRS) 22-ე ყრილობა. 2014 წელი. ესტონეთი, ტალინი (სასტენდო მოხსენება);
5. ევროპის ნეირომეცნიერთა ასოციაციის ფედერაციის (FENS) მე-9 ფორუმი. 2014 წელი. იტალია, მილანი (სასტენდო მოხსენება);
6. მე-3 საერთაშორისო სიმპოზიუმში: „ნეიროპლასტიურობა: ჯანმრთელობის და დაავადების ნერვული სუბსტრატი. კვლევის უახლესი მიდგომები“, 2014 წელი. საქართველო, თბილისი (სასტენდო მოხსენება);
7. მესამე ეროვნული ყრილობა; საქართველოს ფიზიოლოგთა საზოგადოება; 2013 წელი. საქართველო, თბილისი (ზეპირი მოხსენება);
8. 2015-2016 - საგანმანათლებლო პროგრამით გათვალისწინებული 3 კოლოქვიუმი.

პუბლიკაციები

7 სამეცნიერო სტატიის ავტორი, აქედან სამი დისერტაციაში მიღებულ ძირითად შედეგებზეა გამოქვეყნებული:

1. Maglakelidze N., Chijavadze E., Babilodze M., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Tsomaia V., Rogava N., Nachkebia N. Systemic Delivery of OrexinA (Hypocretin-1) and OrexinB (Hypocretin-2) Reveals different effectiveness on Behavior and Sleep-Wakefulness Cycle Structure and Total Time in Rats. In the book, Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological

Functions and Their Disorders (Proceedings of I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine – 2015) Nova Science Publisher Inc, 2015

2. Nachkebia N., Maglakelidze N., Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M. Hypothalamic Orexin System Accelerates Regulation of Sleep Homeostasis and Sleep-Wakefulness Cycle Recovery from Barbiturate Anesthesia-Induced Artificial Sleep. Georgian Med News, 2015, (249):67-73.
3. Nachkebia N., Maglakelidze N., Chijavadze E., Babilodze M., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Tsomaia V., Rogava N. Effectiveness of Systemic Delivery of Hypothalamic Neuropeptides, OrexinA and OrexinB, on Sleep-Wakefulness Cycle Ultradian Structure and Food Motivation in Rats. Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences, 2016, 1, 10, 68-73

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა: დისერტაციის სტრუქტურა შესაბამისობაშია კვლევაში დასმულ ამოცანებსა და მიზნებთან და შემდეგი ძირითადი თავისაგან შედგება:

- შესავალი, რომელიც მოიცავს ნაშრომის ზოგად დახასიათებას და მიღებული შედეგების აქტუალობას, სამეცნიერო და პრაქტიკულ მნიშვნელობას;
- შინაარსი (სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი ნაწილი), რომელიც სამ თავს შეიცავს;
- თავი IV, მიღებული შედეგების საერთო განხილვა;
- შემაჯამებელი დასკვნები;
- გამოყენებული ლიტერატურის სია.

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 221 გვერდს, და მოიცავს 94 სურათს და 156 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

ორექსინების აღმოჩენის ისტორია. 1990-იან წლებში მეცნიერთა ორმა ჯგუფმა, ერთდროულად და ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად, ორი უცნობი ნეიროპეპტიდი აღმოაჩინა, რომელსაც ერთმა ჯგუფმა ორექსინები (Sakurai et al. 1998), ხოლო მეორემ, ჰიპოკრეტინები უწოდა (de Lecea et al. 1998). აღმოჩნდა, რომ ორექსინების სისტემა შედგება ორი ნეიროპეპტიდისგან, ორექსინA და ორექსინB (ჰიპოკრეტინ-1 და ჰიპოკრეტინ-2).

ორექსინები წარმოადგენს ახალი პეპტიდების ოჯახს, რომელთაც არანაირი მნიშვნელოვანი სტრუქტურული მსგავსება არა აქვთ რეგულატორული პეპტიდების მანამდე ცნობილ ოჯახებთან. ორექსინA არის 33-ამინომჟავისგან შემდგარი პეპტიდი, ჯაჭვებს შორის დისულფიდური კავშირის ორი კომპლექტით (Sakurai et al., 1998). მისი პირველადი სტრუქტურა სრულად არის შენარჩუნებული ძუძუმწოვრების რამოდენიმე სახეობაში (ადამიანი, ვირთაგვა, თაგვი, ძროხა, ცხვარი, ძაღლი და ღორი). ორექსინB არის 28 ამინომჟავისგან შემდგარი ხაზოვანი პეპტიდი, რომლის ამინომჟავების თანმიმდევრობის 46% ორექსინA-ს ამინომჟავების თანმიმდევრობის იდენტურია. ორექსინB-ს C-ტერმინალის ნახევარი ძალიან ჰგავს ორექსინA-ს C-ტერმინალს, მაშინ როდესაც N-ტერმინალის ნახევრები სხვადასხვანაირია. ორექსინB-საც თანამიმდევრობის მსგავსების მაღალი ხარისხი აქვს სხვადასხვა სახეობებში (Shibahara et al., 1999; Alvarez and Sutcliffe, 2002; Sakurai, 2005).

ორექსინA და ორექსინB საერთო პრეკურსორიდან, პოლიპეპტიდ პრეპრო-ორექსინიდან იწარმოება. (De Lecea et al., 1998) დამოუკიდებლად მოახდინეს იმ მესენჯერული რნმ-ის იზოლაცია, რომელიც პრეკურსორ პეპტიდს აკოდირებს.

ორექსინის მაწარმოებელი ნეირონები (ორექსინის ნეირონები), ვირთაგვებში, ექსკლუზიურად, პერიფორნიკალურ უბანში, ლატერალურ და უკანა ჰიპოთალამუსშია ლოკალიზებული (Peyron et al., 1998; Date et al., 1999; Nambu et al., 1999). ორექსინის ნეირონების ექსკლუზიური განაწილება ჰიპოთალამუსის ამ უბნებში ადამიანებშიც დადასტურდა (Elias et al., 1998). ორექსინის მაწარმოებელი

ნეირონები დიფუზიურად პროეცირდება მთლიან ნეიროლერძზე, გარდა ნათხემისა (Peyron et al., 1998; Date et al., 1999; Nambu et al., 1999). ასეთი ანატომიური სტრუქტურა ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონების აქტივობა თავის ტვინის მრავალ უბანზე უნდა ახდენდეს გავლენას.

ორექსინ-იმუნორეაქტიული ნერვული დაბოლოებების დიდი რაოდენობა იქნა ნანახი თალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვში, ჰიპოთალამუსის თალისებურ ბირთვში, ნაკერის ბირთვებში, ტუბერომამილარულ ბირთვში და ლურჯ ლაქაში. ორექსინები ლოკალიზებულია დინორფინთან (Chou et al., 2001), გალანინთან (Håkansson et al., 1999), პროლაქტინთან (Risold et al., 1999), გლუტამატთან (Abrahamson et al., 2001). ორექსინის ბევრ ნეირონში ექსპრესირდება ვეზიკულური გლუტამატის ტრანსპორტიორები, რაც ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონების უმეტესი ნაწილი აგრეთვე გლუტამატერგულია (Rosin et al., 2003; Torrealba et al., 2003). ამის საპირისპიროდ ორექსინის ნეირონებში არ ექსპრესირდება GAD-67-ის მესენჯერი რნმ, რაც იმას მიუთითებს რომ ორექსინის ნეირონები არ არის გაემერგული (Rosin et al., 2003).

ორექსინის რეცეპტორები. ორექსინების აღმოჩენის შემდეგ მალევე იქნა იდენტიფიცირებული ორი ტიპის რეცეპტორი, რომელიც ორექსინA და ორექსინB იკავშირებს, მათ ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორები უწოდეს (Sakurai et Al., 1998; Kukkonen et Al., 2002). აღმოჩნდა, რომ ორექსინ-1 რეცეპტორებს გაცილებით მაღალი (100-დან 1000-ჯერ მეტი) აფინურობა აქვს ორექსინA-ს მიმართ, ორექსინB-სთან შედარებით, ხოლო ორექსინ-2 რეცეპტორები ერთნაირი აფინურობით იკავშირებენ, როგორც ორექსინA-ს ისე ორექსინB-ს (Sakurai et Al., 1998; Kukkonen et Al., 2002). ორექსინ-1 რეცეპტორები შეწყვილებულია Gq/11 კლასის G პროტეინებთან, რაც იწვევს ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციას, ფოსფატიდილინოზიტოლის კასკადის მომდევნო ტრიგერით. ორექსინ-2 რეცეპტორები შეწყვილებულია აგრეთვე Gq/11-თან და შემაკავებელ Gi პროტეინებთან (Zhu et al., 2003).

in situ ჰიბრიდიზაციის შესწავლებმა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში აჩვენა, რომ ორექსინის ორივე რეცეპტორის მესენჯერული რნმ იმ უბნებში ექსპრესირდება, სადაც ორექსინების ინერვაციის უხვი პროექციებია. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების მესენჯერული რნმ აჩვენებს ნაწილობრივ გადაფარვას, მაგრამ ძალიან განსხვავებულ კომპლემენტარული განაწილების პატერნებს, რაც ვარაუდობს, რომ ისინი თამაშობენ განსხვავებულ ფიზიოლოგიურ როლს რეცეპტორის თითოეული ქვეტიპისთვის. ორექსინ-1 რეცეპტორები თავის ტვინის ბევრ უბანში ექსპრესირდება, როგორცაა პრეფრონტალური და ინფრალიმბური ქერქი, ჰიპოკამპი, ამიგდალა, თალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვი, წინა ჰიპოთალამუსი, დორსალური ნაკერი, ვენტრალური ტეგმენტური უბანი, ლურჯი ლაქა, (Trivedi et al., 1998; Lu et al., 2000; Marcus et al., 2001). ორექსინ-2 ექსპრესირდება ამიგდალაში და ბაზალურ სოლიტარულ ტრაქტში, თალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვში, დორსალურ ნაკერში, ვენტრალურ ტეგმენტურ უბანში, ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალურ და პედუნკულო-პონტინურ ბირთვებში (Lu et al., 2000; Marcus et al., 2001), აგრეთვე თალისებურ ბირთვში, ტუბერომამილარულ ბირთვში, ჰიპოთალამუსის დორსომედიალურ ბირთვში, პარავენტრიკულურ ბირთვში, ლატერალურ ჰიპოთალამუსში, ამონის რქებში, ჰიპოკამპში, და მედიალურ სეპტუმში (Lu et al., 2000; Marcus et al., 2001). ეს ჰისტოლოგიური მონაცემები ვარაუდობს, რომ ორექსინები და მათი რეცეპტორები, სავარაუდოდ, ფართო მარეგულირებელ როლს უნდა თამაშობდნენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ორექსინ-1 რეცეპტორები ვრცელდება აგრეთვე პერიფერიულ ქსოვილებში, როგორცაა თირკმლები, თირკმელზედა ჯირკვალი, ფარისებრი ჯირკვალი, სათესლეები, საკვერცხეები და მსხვილი ნაწლავი. ორექსინ-2 რეცეპტორები ნაწილობრივ თირკმელზედა ჯირკვლებში, ფილტვებში და ჰიპოფიზში (Jo'hren et al., 2001).

ნეირონული აფერენტები. თავგებში, რომელთაც ჰქონდათ გენეტიკურად კოდირებული რეტროგრადული ტრეისერი და ვირთაგვებში კომბინირებული ანტერო და რეტროგრადული ტრეისერები, გამოვლენილ იქნა ნეირონული

პოპულაციები, რომელთა ეფერენტული კავშირებიც ორექსინების ნეირონულ პოპულაციებს აინერვირებს (Sakurai et al., 2005; Yoshida et al., 2006). ამ შესწავლებმა აჩვენა, რომ ორექსინის ნეირონები ინერვირდება ლატერალური პარაბრაქიალური ბირთვიდან, ვენტორ-ლატერალური პროექტიკური უბნიდან, მედიალური და ლატერალური პროექტიკური ბირთვიდან, ბაზალური წინა ტვინიდან, უკანა დორსო-მედიალური ჰიპოთალამუსიდან, ვენტრალური ტემპენტური უბნიდან და მედიალური ნაკერის ბირთვიდან. ბევრი აფერენტული ნეირონი იდენტიფიცირდა იმ უბნებში, რომლებიც ემოციებთან არის ასოცირებული, მათ შორის ინფრალიმბურ ქერქში, ამიგდალაში, მიმდებარე ბირთვის გარსის უბანში და ლატერალურ სეპტუმში. ნაჩენები იქნა აგრეთვე, რომ ორექსინის ნეირონები ინერვაციას ღებულობს ენერგიის ჰომეოსტაზთან დაკავშირებული უბნებიდან, რომლებიც, სავარაუდოდ, თალიდან მოემართება (Broberger et al., 1998; Elias et al., 1998).

ჰიპოთალამური უბნები, ძირითადად, მედიალური და პერიფორნიკალური უბნების ორექსინის ნეირონებს აინერვირებს, მაგრამ ტვინის ღეროდან მომავალი პროექციების უმეტესობა ლატერალურ უბანზეა მიმართული (Yoshida et al., 2006), რაც ორექსინის ნეირონების ფუნქციურ დიქტომიაზე მიუთითებს.

ფაქტორები, რომლებიც ორექსინის ნეირონების აქტივობაზე ახდენენ გავლენას. თავის ტვინის ზემოთ ჩამოთვლილი უბნების ნეირონები შემავალ პროექციებს გზავნიან ორექსინის ნეირონებთან და არეგულირებენ მათ ნეირონულ აქტივობას, გარკვეული ნეირომოდულატორების სეკრეციით. ელექტროფიზიოლოგიური ჩაწერებისთვის ორექსინების შემცველი ნეირონების იდენტიფიკაციის მიზნით გამოყვანილ იქნა ტრანსგენური თაგვები, რომლებშიც მწვანე ფლუორესცენტული პროტეინის ექსპრესია, ექსკლუზიურად, ორექსინის ნეირონებში ხდებოდა. ასეთ თაგვებში, ელექტროფიზიოლოგიური შესწავლებით, იდენტიფიცირდა რამოდენიმე ნეიროტრანსმიტერი და ნეირომოდულატორი, რომლებიც ააქტივებენ, ან აკავებენ, ორექსინის ნეირონების აქტივობას.

უნდა აღინიშნოს, რომ როგორც ნორადრენალინი, ისე სეროტონინი ორექსინის ნეირონების ჰიპერპოლარიზაციასა და შეკავებას იწვევს (Yamanaka et al., 2003b, 2006; Muraki et al., 2004). ამას გარდა, ქოლინერგული აგონისტი კარბახოლი ააქტივებს ორექსინის ნეირონების 27% და აკავებს 6% M3 მუსკარინული რეცეპტორების გზით (Yamanaka et al., 2003; Sakurai et al., 2005). მაგრამ, როგორც აღმოჩნდა ჰისტამინს არა აქვს ეფექტი ორექსინის ნეირონებზე. ეს დაკვირვებები ვარაუდობს, რომ სეროტონინის და ნორადრენალინის ნეირონები შემაკავებელ უკუქცევით კავშირებს გზავნიან ორექსინის ნეირონებთან. ამ უკუქცევით მექანიზმს შეუძლია, როგორც ორექსინის, ისე მონოამინერგული ნეირონების, აქტივობის დასტაბილურება. გარდა ამისა, თუმცა ორექსინის ნეირონები არ ავლენენ ფუნქციურ დოფამინის რეცეპტორებს, დოფამინს შეუძლია ორექსინის ნეირონების შეკავება (Yamanaka et al., 2003b, 2006). ნაჩვენები იყო აგრეთვე, რომ გლუტამატის იონოტროფული რეცეპტორების აგონისტები ორექსინის ნეირონებს ააგზნებს, ხოლო გლუტამატის ანტაგონისტები ამცირებენ მათ აქტივობას (Li et al., 2002; Yamanaka et al., 2003b). ეს შედეგები მიუთითებს, რომ ორექსინის ნეირონები ტონურად აქტივდებიან გლუტამატერგული ნეირონებით. ამავდროულად გაემ-ერგული შესავალი ორექსინის ნეირონებთან ძლიერ აკავებს მათ აქტივობას (Xie et al., 2006; Matsuki et al., 2009).

იდენტიფიცირდა რამოდენიმე ფაქტორი, რომლებიც გავლენას ახდენს ორექსინის ნეირონების აქტივობაზე: ნეიროტენზინი, ოქსიტოცინი და ვაზოპრესინი ააქტივებენ ორექსინის ნეირონებს, ხოლო გაემ-ი, გლუკოზა, სეროტონინი, ნორადრენალინი და ლეპტინი აკავებს მას (Tsujino et al., 2005; Tsunematsu et al., 2008). ნაჩვენები იქნა, რომ ადენოზინი აკავებს ორექსინის ნეირონებს ადენოზინ1 რეცეპტორების გზით (Liu and Gao, 2007). ეს მექანიზმი შეიძლება ადენოზინის ძილხელშემწყობ ეფექტთან იყოს დაკავშირებული (Liu and Gao, 2007). ამასთან, არსებობს შრომები, სადაც ნავარაუდევია, რომ ორექსინის ნეირონებზე ძლიერ მოქმედებს ფიზიოლოგიური ფლუქტუაციები მჟავების და CO₂ დონეებში. შემჯავება ზრდის ნეირონულ აგზნებადობას, ხოლო გატუტიანება ამცირებს მას (Williams et al., 2007). იმის გამო, რომ

ორექსინი მოქმედებს რესპირატორულ ფუნქციაზე ეს მექანიზმი შეიძლება მნიშვნელოვან როლს თამაშობდეს სუნთქვის რეგულაციაში (Nakamura et al., 2007).

ორექსინები და ნარკოლეპსია. ნარკოლეპსია არის ძილის დარღვევა, რომელიც ხასიათდება ქცევითი მდგომარეობის პირველადი დეზორგანიზაციით. აშშ-ში ჩატარებული სტატისტიკური კვლევების თანახმად, ეს დარღვევა 2000-დან 1 ადამიანში გვხვდება (Mignot et al., 1998). ადამიანის ნარკოლეპსიის უმეტესი შემთხვევები იწყება მოზარდობის პერიოდში და მთელი ცხოვრების მანძილზე გრძელდება. ბევრმა ექსპერიმენტმა გამოავლინა, რომ ადამიანის ნარკოლეპსია ორექსინის დეფიციტით არის გამოწვეული (Chemelli et al., 1999; Lin et al., 1999; Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000).

ნარკოლეპსიის სიმპტომები და პათოფიზიოლოგია იძლევა მინიშნებას ორექსინების ფიზიოლოგიური როლის შესახებ. ნარკოლეპსია ხასიათდება ვიჯილანსის შენარჩუნების უუნარობით, ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის პათოლოგიური შემოჭრით ღვიძილის მდგომარეობაში და ძილსა და ღვიძილს შორის ხშირი გადასვლებით. ნარკოლეპტიკი პაციენტები გრძნობენ ზედმეტ დღიურ ძილიანობას (ძილის დაუძლეველ სურვილს), რაც შეუფერებელ დროს ძილის უცაბედ შემოტევაში ვლინდება (ძილის შემოტევა). ისინი ხშირად განიცდიან „კატაპლექსიის“ შემოტევას, რაც ხასიათდება პოსტურალური კუნთების ტონუსის უცაბედი დასუსტებით, რაც შეიძლება გამოვლინდეს ყბის ჩამოგდებაში, დაუნაწევრებელ მეტყველებაში, პოსტურალური კუნთების სრულ ბილატერალურ კოლაპსში. ეს შემოტევები, ხშირად, ემოციური სტიმულებით ჩაირთვება. ამ სიმპტომებს შეუძლია ივარაუდოს, რომ ორექსინებს მნიშვნელოვანი როლი აქვთ ძილისა და ღვიძილის შენარჩუნებასა და სტაბილიზაციაში, აგრეთვე პარადოქსული ძილის, ან მასთან დაკავშირებული ფენომენების შეკავებაში.

პირველი ინფორმაცია ორექსინების ჩართულობის შესახებ ნარკოლეპსიაში ცხოველური მოდელებიდან წამოვიდა. ორექსინების პრეკურსორის,

პრეპროორექსინის გენოკაუტირებული თავგები, ან ძაღლები, ადამიანის ნარკოლეპსიის მნიშვნელოვნად მსგავს ფენოტიპს აჩვენებენ (Chemelli et al., 1999; Lin et al., 1999). რამოდენიმე შესწავლამ გამოავლინა, რომ პრეპროორექსინ ნოკაუტი თავგები, ორექსინის ნეირონებმოცილებული თავგები (ორექსინ/ატაქსინ-3 ტრანსგენური თავგები) და ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორებ ორმაგ ნოკაუტი თავგები მსგავს ფენოტიპს აჩვენებენ, რომელსაც ძლიერი პარალელები აქვს ადამიანის ნარკოლეპსიასთან. ეს ფენოტიპი ხასიათდება ქცევითი არესტიით, რომელიც ჰგავს კატაპლექსიას, იშვიათი პირდაპირი გადასვლებით ღვიძილიდან პარადოქსულ ძილში და ძილ-ღვიძილის ციკლის მაღალი ფრაგმენტაციით (Chemelli et al., 1999; Hara et al., 2001). ჩამოთვლილი სიმპტომები ნარკოლეპსიის მნიშვნელოვანი ელემენტებია. ნარკოლეპტიკი სუბიექტების სიკვდილის შემდგომმა შესწავლებმა მყარად აჩვენა იმ ნეირონების რაოდენობის 80 - 100% რედუქცია, რომლებიც პრე-პრო-ორექსინის მესენჯერული რნმ-ს შემჩნევად რაოდენობას შეიცავს, ან ამჟღავნებს ორექსინის მსგავს იმუნორეაქტიულობას ჰიპოთალამუსში და ორექსინის შემჩნევად დონეს ქერქსა და ხიდში, სადაც ნორმაში ორექსინერგული პროექციებია ნანახი (Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000). ეს მონაცემები სრულ შესაბამისობაშია ადრეულ მონაცემებთან ნარკოლეპტიკი პაციენტების თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA-ს დონის დაახლოებით 90% დაქვეითების შესახებ (Nishino et al., 2000; Mignot et al., 2002). ორექსინA-ს დაბალი დონე თავზურგტვინის სითხეში, დღეისთვის, ერთ-ერთი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმია ნარკოლეპსია-კატაპლექსიისთვის ძილის დარღვევების საერთაშორისო კლასიფიკაციის მეორე გამოცემის მიხედვით (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

ორექსინის ნეირონების დაკარგვის, ან დეგრადაციის მიზეზი, ნარკოლეპსიისას, აქამდე არ იყო ცნობილი, მაგრამ მათი ძლიერი ასოციაციის გამო ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენის გარკვეულ ალელებთან (Kadotani et al., 1998), შესაძლოა, რომ ნარკოლეპსია მოსდევდეს ორექსინის ნეირონების სელექციურ, იმუნურ დეგენერაციას, თუმცა ორექსინის ნეირონების საწინააღმდეგო რომელიმე

სპეციფიკური ანტისხეული ვერ იქნა დღემდე ნანახი. მიუხედავად იმისა, რომ ნეირონების დაკარგვის მიზეზი დაუდგენელი რჩება, ორექსინის სიგნალირების დეფიციტი აჩვენებს, რომ ორექსინის სისტემა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ძილისა და ღვიძილის რეგულაციაში, განსაკუთრებით ხანგრძლივი კონსოლიდირებული ღვიძილის პერიოდების. იმის გამო, რომ ნარკოლეპსია არის დარღვევა, რომელიც არის ორექსინის არ არსებობის შედეგი, ორექსინის აგონისტები განიხილება, როგორც ნარკოლეპსიის მკურნალობის ფუნდამენტური საშუალება.

ორექსინების როლი ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში. აღმოჩნდა, რომ პრეოპტიკური უბნის ძილ-აქტიური ნეირონები, განსაკუთრებით ვენტრო-ლატერალური პრეოპტიკური უბნის, კრიტიკულ როლს თამაშობს ნელტალღოვანი ძილის ინიციაციასა და შენარჩუნებაში (Sherin et al., 1998). ვენტრო-ლატერალური პრეოპტიკური უბანი დაღმავალ შემაკავებელ პროექციებს გზავნის ღვიძილ-აქტიურ ნეირონებთან, რომლებიც ღვიძილ-ხელშემწყობ ნეიროტრანსმიტერებს აწარმოებენ, მათ შორის ჰისტამინს, ნორადრენალინს, სეროტონინს და აცეტილქოლინს (Sherin et al., 1998; Lu et al., 2002). ვენტრო-ლატერალური პრეოპტიკური უბნის ნეირონები სწრაფი სიხშირით განიმუხტებიან ძილის დროს და ამცირებენ განმუხტვის სიხშირეს, ღვიძილის პერიოდში. ეს ძილ-ხელშემწყობი ნეირონები, ძირითადად, გაემ-ს და/ან გალანინს შეიცავს. ისინი კავდება ღვიძილ-აქტიური ტრანსმიტერებით, როგორიცაა ნორადრენალინი და აცეტილქოლინი (Gallopini et al., 2000). ეს ნეირონები აკავებენ მონოამინერგულ და ქოლინერგულ ერაუზალის სისტემას, ძილის დროს. შეკავების ეს რეცეპტორული ურთიერთქმედებები ძილ-ღვიძილის მდგომარეობების ე.წ. flip-flop (ტიკ-ტაკ) გადართვის საფუძველს წარმოადგენს.

უნდა აღინიშნოს, რომ პრეოპტიკური ბირთვის გაემერგული ნეირონები აგრეთვე უხვად აინერვირებენ ორექსინის ნეირონებს (Sakurai et al., 2005; Yoshida et al., 2006). ორექსინის ნეირონები ძლიერ კავდებიან, როგორც გაემA რეცეპტორების აგონისტით, მუსციმოლით, ისე გაემB რეცეპტორების აგონისტით, ბაკლოფენით (Yamanaka et al.,

2003a; Xie et al., 2006). ეს დაკვირვებები ვარაუდობს, რომ ვენტრო-ლატერალური პრეოპტიკური უბნის ნეირონები, ორექსინის ნეირონებთან, გაემერგულ შემაკავებელ პროექციებს გზავნის. ეს გზა შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი ორექსინის ნეირონების გამოსართველად ძილის დროს. მართლაც, აღმოჩნდა, რომ ორექსინის ნეირონებში გაემB რეცეპტორების გენის სელექციური მოცილება იწვევს ძალიან არასტაბილურ ძილ/ღვიძილის არქიტექტურას თავგებში (Matsuki et al., 2009).

როგორც უკვე იყო მოხსენიებული ნარკოლეპტიკ პაციენტებს და ცხოველებს, რომელთაც აქვთ ორექსინის სისტემის დეფიციტი, არ შეუძლიათ კონსოლიდირებული ღვიძილის მდგომარეობის შენარჩუნება. აღიარებულია, რომ ერაუზალის შენარჩუნებისთვის ჰიპოთალამუსის და ტვინის ღეროს მონოამინერგული ნეირონები, მათ შორის ტუბერო-მამილარული, ლურჯი ლაქის და ნაკერის ბირთვების ნეირონები, თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს (Saper et al., 2005). ეს ნეირონები მჭიდროდ არიან ასოცირებული ძილ-ღვიძილის ციკლთან. ისინი ტონურად განიმუხტებიან მღვიძარი მდგომარეობისას, ამცირებენ განმუხტვის სიხშირეს ნელტალღოვან ძილში და სრულიად ჩუმდებიან პარადოქსული ძილის დროს (Vanni-Mercier et al., 1984). გამოვლენილ იქნა, რომ ორექსინის ნეირონები განიმუხტებიან აქტიური ღვიძილისას და წყვეტენ განმუხტვას ძილის დროს, როგორც ნელტალღოვანი, ისე პარადოქსული ძილის ეპიზოდებისას (Lee et al., 2005). გარდა ამისა, ნაკერის ბირთვების, ლურჯი ლაქის და ტუბერო-მამილარული ბირთვების მონოამინერგული ნეირონები ავლენენ ორექსინის რეცეპტორებს და ძლიერ ინერვირდებიან ორექსინის ნეირონებისგან. ეს შედეგები ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონები აქტივდებიან ღვიძილის პერიოდში და ამაგზნებელ მოქმედებას ახდენენ ღვიძილ-აქტიურ ნეირონებზე, მათი აქტივობის შენარჩუნებისთვის. მართლაც, აღმოჩნდა, რომ ლურჯი ლაქის ნორადრენერგული ნეირონები (Hagan et al., 1999), ვენტრალური ტეგმენტური უბნის დოფამინერგული ნეირონები (Nakamura et al., 2000), ნაკერის სეროტონერგული უჯრედები (Brown et al., 2002; Liu et al., 2002) და

ტუბერო-მამილარული ბირთვის ჰისტამინერგული უჯრედები (Yamanaka et al., 2002), აქტივდებიან ორექსინით *in vitro* პირობებში.

ორექსინს აქვს აგრეთვე ძლიერი ამაღნებელი ეფექტი ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგულ ნეირონებზე (Eggermann et al., 2001), რომლებიც აგრეთვე მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ერაუზალის რეგულაციაში (Alam et al., 1999; Nachkebia et al., 2015). ორექსინის ნეირონები პროეცირდება აგრეთვე ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალურ და პედუნკულო-პონტინურ ქოლინერგულ ნეირონებზე. ორექსინA-ს ინექცია ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალურ ბირთვში, კატეზში, ღვიძილის დროის გაზრდას და პარადოქსული ძილის დროის შემცირებას იწვევს (Xi et al., 2001). ორექსინA იწვევს ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალური ბირთვის ქოლინერგული ნეირონების ხანგრძლივ აგზნებას (Takahashi et al., 2002). ამის საპირისპიროდ, ორექსინA არაპირდაპირ აკავებს ქოლინერგულ ნეირონებს ტეგმენტუმის პედუნკულო-პონტინურ ბირთვში (Takakusaki et al., 2005). ეს შედეგები ვარაუდობს რომ, ჰიპოთალამუსის ორექსინის ნეირონები მოქმედებენ ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალური და პედუნკულო-პონტინური ბირთვების ქოლინერგული ნეირონების აქტივობაზე, პირდაპირ და/ან არაპირდაპირ, რითაც შესაბამისად არეგულირებენ ამ უჯრედების აქტივობას, ღვიძილისა და პარადოქსული ძილის კონტროლის მიზნით. მეორე მხრივ, ორექსინის ნეირონები თვითონაც ინერვირდებიან ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგული ნეირონებით (Sakurai et al., 2005). კარბოხოლი, ქოლინერგული აგონისტი, ააქტივებს ორექსინის ნეირონების ზოგიერთ პოპულაციებს (Sakurai et al., 2005). ეს ქოლინერგული შესავალი ორექსინის ნეირონებთან, სავარაუდოდ, თავის როლს თამაშობს ღვიძილის სტაბილიზაციაში (Sakurai et al., 2005). გარდა ამისა, სეროტონერგული ნეირონებიც გზავნიან შემაკავებელ პროექციებს ორექსინის ნეირონებთან (Muraki et al., 2004; Sakurai et al., 2005). ნორადრენერგულ ნეირონებს შეიძლება აგრეთვე ჰქონდეს შემაკავებელი გავლენა ორექსინის ნეირონებზე (Yamanaka et al., 2006). ეს უკუქცევითი შემაკავებელი მექანიზმი შეიძლება აგრეთვე მნიშვნელოვანი იყოს ორექსინის ნეირონების აქტივობის სტაბილიზაციისთვის.

მექანიზმი, რომელიც ღვიძილს ასტაბილურებს. ვენტრო-ლატერალური პროექტიკური უბნის ძილ-აქტიური ნეირონები აკავებენ ღვიძილ-აქტიურ ნეირონებს ერაუზალის უბნებში და თვითონაც კავდებიან მათი მხრიდან, რითაც ქმნიან ორმხრივ შემაკავებელ სისტემას, რომელიც ძილისა და ღვიძილის flip-flop ხასიათის გადართვებს შეესაბამება (Saper et al., 2001). ასეთ გადართვას შეუძლია გაზარდოს გადასვლები ღვიძილისა და ძილის მდგომარეობებს შორის, მაგრამ ეს არ არის აუცილებლად მყარი მექანიზმი და მოწყვლადია უცაბედი, არასასურველი, გადასვლების მიმართ. ორექსინის ნეირონები ლოკალიზებულია ჰიპოთალამუსის უბნებში და ანატომიურად კარგად არის განთავსებული ვენტრო-ლატერალური პროექტიკური უბნის (ძილ-ხელშემწყობ) და ტვინის ღეროს (ღვიძილ ხელშემწყობ) სისტემებს შორის. ორექსინის ნეირონები აკავშირებენ ვენტრო-ლატერალურ პროექტიკური უბანს და ტვინის ღეროს და ასტაბილურებენ ქცევით მდგომარეობას ღვიძილის დროს, ერაუზალის უბნების გააქტივებით, რაც აღმოფხვრის არასასურველ გადასვლებს ღვიძილსა და ძილს შორის. ამრიგად, ორექსინების ნეირონული ანსამბლი განაპირობებს და ასტაბილურებს ძილ-ღვიძილის flip-flop გადართვის მექანიზმს. ორექსინის ნეირონების კავშირის გაწყვეტას, მონოამინერგულ უჯრედებთან და ვენტრო-ლატერალური პროექტიკური უბნის ძილ-აქტიურ ნეირონებთან, შეუძლია გამოიწვიოს ქცევითი არასტაბილურობა, რაც ნარკოლეპსიის მთავარი სიმპტომია.

ღვიძილის შესანარჩუნებლად ორექსინები ააქტიურებენ ერაუზალის უბნებს, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების აქტივაციის გზით. რომელი რეცეპტორია უფრო მნიშვნელოვანი ღვიძილის რეგულაციისთვის? ზოგიერთ შრომაში ნაჩვენებია იქნა, რომ ორექსინების ეფექტი, ღვიძილის დროს, ძირითადად, ორექსინ-2 რეცეპტორების მიერ ტუბერო-მამილარული ჰისტამინერგული სისტემის აქტივაციით ხორციელდება. ვირთაგვებში ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური ინექცია, ნათელი პერიოდის დროს, ძლიერ ზრდის ღვიძილის პერიოდს და ეს ეფექტი შესამჩნევად მცირდება ჰისტამინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის მოქმედებით

(Yamanaka et al., 2002). ორექსინA-ს ფარმაკოლოგიური ეფექტი ღვიძლის დროზე, თავგებში, თითქმის სრულად ქრება ჰისტამინ1 რეცეპტორებდეფიციტურ თავგებში (Huang et al., 2001). ორექსინ-2 რეცეპტორები უხვად ექსპრესირდება ტუბერო-მამილარულ ბირთვში, მაშინ როდესაც ორექსინ-1 რეცეპტორები ძლიერ ექსპრესირდება ლურჯ ლაქაში. ეს მონაცემები ვარაუდობს, რომ ტუბერო-მამილარული ბირთვის ჰისტამინერგული გზა შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი ეფექტორული საიტი ძილ-ღვიძლის რეგულაციისთვის. გარდა ამისა, ორექსინ-2 რეცეპტორებ ნოკაუტირებული თავგები ნარკოლეპსიის მახასიათებლებს ავლენენ (Willie et al. 2003) ხოლო, ორექსინ-1 რეცეპტორებ ნოკაუტირებულ თავგებს არა აქვთ აშკარა ქცევითი დარღვევები და ძილ-ღვიძლის ციკლის მხოლოდ ძალზედ სუსტ ფრაგმენტაციას ავლენენ (Willie et al., 2001). მაგრამ, აღსანიშნავია, რომ ორექსინ-2 რეცეპტორებ ნოკაუტირებული თავგების ფენოტიპი გაცილებით ნაკლებ სერიოზულია ვიდრე ის, რაც ნანახია პრეპროორექსინ ნოკაუტირებულ თავგებში და ორივე რეცეპტორ ნოკაუტირებულ თავგებში, რომელთაც, როგორც ჩანს, ისეთივე ფენოტიპი აქვთ, როგორც პრეპროორექსინ ნოკაუტირებულ თავგებს. კერძოდ, ორექსინ-2 რეცეპტორ ნოკაუტირებული თავგები მხოლოდ სუსტი კატაპლექსიით და ღვიძილიდან რემ ძილში პირდაპირ გადასვლებით ხასიათდებიან, მაშინ როდესაც პრეპროორექსინ ნოკაუტირებული თავგები, და ორექსინის ორივე რეცეპტორ ნოკაუტირებული თავგები, ძლიერ არიან აფექტირებული. ეს დაკვირვება ვარაუდობს, რომ ორექსინ-1 რეცეპტორებს აქვს აგრეთვე დამატებითი ეფექტები ძილ-ღვიძლის რეგულაციაზე, განსაკუთრებით პარადოქსული ძილის შეკავებასა და დაჭიმულობაზე. ეს მონაცემები ვარაუდობს, რომ ორექსინ-1 რეცეპტორების ფენოტიპის აშკარა არ არსებობის მიუხედავად, ნარკოლეპტიკების სრული ფენოტიპის განვითარებისთვის ორივე რეცეპტორების გზების სიგნალირების დაკარგვა აუცილებელია. მიზანშეწონილია ვიფიქროთ, რომ აშკარა ფენოტიპის დაკარგვა ორექსინ-1 რეცეპტორებ ნოკაუტირებულ თავგებში შეიძლება გამოწვეული იყოს ორექსინ-2 რეცეპტორების კომპენსატორული ეფექტებით, მაშინ როდესაც ორექსინ-2

რეცეპტორების არ არსებობა სრულად ვერ კომპენსირდება ორექსინ-1 რეცეპტორების მიერ. ეს დაკვირვებები ვარაუდობს, რომ ღვიძილის გამოხატული დისრეგულაცია, ნარკოლეპსიის სინდრომის დროს, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორებ დამოკიდებულ გზებში გამავალი სიგნალების დაკარგვის გამო ვითარდება.

შესავალი ლიმბური სისტემიდან. ცნობილია, რომ ემოციური ერაუზალი, ან შიშზე დამოკიდებული პასუხები, სიმპატიკურ გამოსავალს აძლიერებს. ორექსინების ICV ინექცია, მღრღნელებში, ზრდის სიმპატიკურ ტონუსს და კორტიკოსტერონის დონეს პლაზმაში (Hagan et al., 1999). ეს ფაქტი ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონების შესავალი, რომელიც ემოციებში ჩართული უბნებიდან მოდის, შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს ძილ-ღვიძილის სისტემის რეგულაციისთვის. ორექსინის სისტემა შეიძლება ამ რეგულაციაში იყოს ჩართული. ორექსინის ნეირონები ლიმბური სისტემიდანაც ღებულობენ შესავალს (Winsky-Sommerer et al., 2004; Sakurai et al., 2005; Yoshida et al., 2006) და ამიტომ, ამ სისტემის როლი ორექსინის ნეირონების აქტივობის რეგულაციაში სავარაუდოა.

ნეირონული შესავალი ლიმბური სისტემიდან ორექსინის ნეირონებთან შეიძლება ასევე ჩართული იყოს კატაპლექსიის პათოფიზიოლოგიაში, ვინაიდან ცნობილია, რომ ძლიერი, ზოგადად პოზიტიური, ემოციური სტიმულები ჩართავენ კატაპლექსიას იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ნარკოლეპსია/კატაპლექსია. ორექსინის ლოკალური ინექცია ტეგმენტუმის პედუნკულო-პონტინურ ბირთვში, კატებში, პარადოქსული ძილთან დაკავშირებული ატონიის ძლიერ შეკავებას იწვევს (Takakusaki et al., 2005). ტეგმენტუმის პედუნკულო-პონტინური და ლატერო-დორსალური ბირთვების ქოლინერგული ნეირონები ჩართული არიან პარადოქსულ ძილთან დაკავშირებულ ატონიაში (Shiromani et al., 1988) და იგივე გზა არის ჩართული კატაპლექსიაში. გარდა ამისა, ემოციურ სტიმულებს შეუძლიათ გაზარდონ ორექსინის გამოყოფა ტეგმენტუმის პედუნკულო-პონტინურ ბირთვში, რაც არაპირდაპირ აკავებს ქოლინერგულ ნეირონებს და აღმოფხვრის კუნთურ ატონიას

ველური ტიპის ცხოველებში. ლიმბური სისტემიდან ორექსინის ნეირონებთან მიმავალი პროექციები შეიძლება აგრეთვე მნიშვნელოვანი იყოს ორექსინის ნეირონების აქტივობის შენარჩუნებისთვის, აქტიური პერიოდის დროს, სხვადასხვა ემოციური სტიმულების გადაცემით ორექსინის ნეირონებთან.

კვებითი ქცევის რეგულაცია შეიძლება აგრეთვე კონტროლდებოდეს ორექსინის ნეირონების შესავლით ლიმბური სისტემიდან, ვინაიდან მოიაზრება, რომ საკვების აღქმის ზოგიერთი აფექტური შინაარსი ამიგდალასა და ლიმბურ სისტემაში მუშავდება (Berthoud et al., 2004) და ეს ინფორმაცია შეიძლება გადაეცეს ორექსინის ნეირონებს. მართლაც, კარგად არის ცნობილი, რომ საკვების აღქმა ხშირად იწვევს კატაპლექსიას ნარკოლეპტიკ ძაღლებში (Reid et al., 1998), რაც მიუთითებს, რომ ორექსინის სიგნალირება ფიზიოლოგიურად აქტიურდება საკვების აღქმისას და რომ ეს სისტემა აუცილებელია კვებითი ქცევის გამოსაწვევად.

ორექსინების შესაძლო ფუნქციები. ორექსინების აღმოჩენიდან დღემდე დიდძალი მონაცემები დაგროვდა ორექსინების მათი მონაწილეობის შესახებ კვების, წყლის სმის, მეხსიერების, ენერგიის ჰომეოსტაზის, ნეიროენდოკრინულ და კარდიოვასკულარულ კონტროლში და ძილის რეგულაციაში. ჩვენ იმ მონაცემებს წარმოვადგენთ, რომლებიც ეხება ორექსინების შესაძლო მონაწილეობას კვებასა და ენერგიის ჰომეოსტაზში და ძილ-ღვიძილის ციკლში, ვინაიდან წარმოდგენილ სადოქტორო ნაშრომში ამ ფენომენების ცვლილებები შეისწავლება.

კარგად არის ცნობილი, რომ ლატერალური ჰიპოთალამუსი, სადაც კარგად ცნობილი ორექსინის ნეირონებია ლოკალიზებული, ჩართულია საკვების მიღებაში და ენერგიის ჰომეოსტაზში. ორექსინების ICV ინექცია, განათებული პერიოდის დროს, იწვევს კვებით ქცევას ვირთაგვებსა და თაგვებში (Sakurai et al., 1998; Edwards et al., 1999; Haynes et al., 2000, 2002). ეს დაკვირვებები ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონები შეიძლება მონაწილეობდეს კვებითი ქცევის რეგულაციაში. მართლაც, ორექსინის ნეირონებს შეუძლია ენერგიის ბალანსის ჰუმორული და ნეირონული

მაჩვენებლების კონტროლი. ექსტრაცელულარული გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილებები ორექსინის ნეირონებში ელექტროფიზიოლოგიურ ცვლილებებს იწვევს (Yamanaka et al., 2003a). ექსტრაცელულარული გლუკოზის, აგრეთვე ლეპტინის, კონცენტრაციის გაზრდა ორექსინის ნეირონებში გამოხატულ ჰიპერპოლარიზაციას და მოქმედების პოტენციალის შეწყვეტას იწვევს. ამის საპირისპიროდ, გლუკოზის კონცენტრაციის შემცირება იწვევს დეპოლარიზაციას და ზრდის მოქმედების პოტენციალის სიხშირეს იგივე ნეირონებში (Yamanaka et al., 2003a; Burdakov et al., 2005). გამოითქვა მოსაზრება, რომ ლატერალური ჰიპოთალამუსის უბანი შეიცავს გლუკოზა-სენსიტიურ ნეირონებს, რომლებიც აქტივდებიან ჰიპოგლიკემიისას და ამრიგად, ჩართული არიან კვებისა და ენერგიის მოხმარების პოზიტიურ ხანმოკლე რეგულაციაში (Oomura et al., 1974). ეს შესწავლები ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონები არიან გლუკოზა-სენსიტიური ნეირონები და შეიძლება თამაშობდნენ მნიშვნელოვან როლს კვებასა და ენერგიის მოხმარებაში.

ორექსინის ნეირონებმოცილებულ თავებს არ შეუძლიათ პასუხი შიმშილზე ლოკომოტორული აქტივობის და ღვიძლის დროის გაზრდით (Yamanaka et al., 2003a). პრეპრო ორექსინის მესენჯერული რნმ-ის დონე გაზრდილია აგრეთვე ჰიპოგლიკემიის პირობებში, რაც მიუთითებს, რომ გენის ექსპრესია აგრეთვე რეგულირდება პლაზმაში გლუკოზის შემცველობის დონით (Griffond et al., 1999; Moriguchi et al., 1999). საჭიროა აღინიშნოს, რომ ეს მექანიზმი საკმაოდ სენსიტიურია გლუკოზის შემცველობის იმ ცვლილებების კოდირებისთვის, რომლებიც საკვების ნორმალურ მიღებებს შორის ხდება (Burdakov et al., 2005). ეს მონაცემები შესაბამისობაშია იდეასთან იმის შესახებ, რომ ორექსინის ნეირონები მოქმედებენ როგორც სხეულის კვებითი სტატუსის სენსორები (Sakurai et al., 1998). ეს კი ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონები აკონტროლებენ ენერგიის ბალანსის ინდიკატორებს და ახდენენ ერაუზალის ადაპტაციურ გაძლიერებას შიმშილის/მარხვის საპასუხოდ, თუმცა ბოლო დროს წარმოებულ გამოკვლევებში გამოითქვა მოსაზრება, რომ საკვების მიღების ზრდა ორექსინების მოქმედების

მეორადი ეფექტია და მას ღვიძლის გაზრდა იწვევს და რომ ზემოთ მოყვანილი მონაცემები ღვიძლის ზრდის თანმდევი ეფექტებია. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ როგორც მღრღნელებში, ისე ძაღლებში, შიმშილი არ ზრდის ჰიპოკრეტინის დონეს თავზურგტვინის სითხეში (Fujiki et. al. 2001; Wu et. al. 2002). ეს კონტრასტშია სხვა ორექსინერგული პეპტიდების ცვლილებებთან და ვარაუდობს, რომ ზოგიერთი ეფექტი საკვების მიღებაზე შეიძლება იყოს ერაუზალის შედეგი და არა თავად კვებითი ქცევის გაძლიერება.

ამასთან დაკავშირებით აღმოჩნდა, რომ ჰიპოკრეტინ-1-ის ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია, ვირთაგვებში, 7 დღის განმავლობაში, არ ცვლიდა საკვების დღიურ მიღებას და არ იწვევდა სიმსუქნეს (Yamanaka et. al. 1999). სისხლში გლუკოზის, ტოტალური ქოლესტეროლის, და თავისუფალი ცხიმის მჟავების დონეები ნორმალურ მაჩვენებელზე იყო შენარჩუნებული. მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ ჰიპოკრეტინ-1-ის ქრონიკული ადმინისტრაცია იწვევდა განსხვავებულ პასუხებს საკვების მიღებაზე, ძილის ციკლებისგან დამოკიდებულებით. დღიური „მოსვენების“ ფაზაში, ცხოველები რჩებოდნენ მღვიძარ მდგომარეობაში და ძალიან სავარაუდოა, რომ როგორც შედეგი ამას მოსდევდა საკვების მოხმარების გაზრდა. ამრიგად, საკვების მიღების შემჩნეული ხანმოკლე გაზრდა, რასაც ჰიპოკრეტინ-1-ის ინექცია იწვევს შეიძლება აიხსნას, როგორც მეტაბოლური ფლუქტუაციების და მოთხოვნილებების კონტექსტის მეორადი ეფექტი, დაყურადების, მოტივაციის და ფიზიკური აქტივობის დონეების შესაბამისად.

ორექსინების შესაძლო ფუნქციებიდან, დღეისთვის, ცალსახაა მხოლოდ ორექსინების ჩართულობა ნარკოლეპსიაში, რომელიც ძილის სერიოზული დარღვევებით მიმდინარეობს (Peyron et al. 1998, Chemelli et al. 1999, Nishino et al. 2000, Tsujino, Sakurai 2009). ნარკოლეპტიკი სუბიექტების შესწავლებმა ორექსინის ნეირონების 90%-იანი რედუქცია (Thannickal et al. 2000, Peyron et al. 2000) და თავ-ზურგ ტვინის სითხეში ორექსინების ტოტალური დეფიციტი გამოავლინა (Nishino et

al. 2000, Ripley et al. 2001). ნარკოლეპტიკ პაციენტებს და ცხოველურ მოდელებს, რომელთაც ორექსინების ფუნქციის ნაკლებობა, ან დაკარგვა აქვთ, ღვიძილის შენარჩუნების სერიოზული პრობლემები აღმოაჩნდათ (Chemelli et al., 1999, Lin et al., 1999, Nishino et al., 2000, Tsujino, Sakurai 2009).

ამ ფაქტებმა წარმოშვა ძლიერი მოტივაცია ძილ-ღვიძილის ციკლში ორექსინების როლის კვლევისთვის (Bonnavion, de Lecca 2010). აღმოჩნდა, რომ ორექსინის ნეირონების აქტივობა მაღალია ღვიძილში (Estabrooke et al., 2001, Mileykovsky et al., 2005, Lee et al., 2005, Bonnavion, de Lecca 2010) და ფარმაკოლოგიურად გამოწვეულ პარადოქსულ ძილში (Tortorolo et al., 2001). პერიფორნიკალურ და ლატერალურ ჰიპოთალამუსში სხვადასხვა ტიპის ნეირონები გამოვლინდა – რომლებიც განიმუხტება ღვიძილის დროს და დიდი რაოდენობა ნეირონებისა, რომლებიც ღვიძილის და პარადოქსული ძილის დროს განიმუხტება (Alam et al., 2002; Koyama et al., 2003). თავდაფიქსირებულ ვირთაგვებში ორექსინის ნეირონების განმუხტვა წინ უძღვის აქტიურ ღვიძილს, გრძელდება მის განმავლობაში და წყდება, როგორც ნელტალღოვანი, ისე პარადოქსული ძილის დროს (Lee et al., 2005).

ახლახან, ლაბორატორიაში, სადაც შესრულდა სადოქტორო დისერტაცია, პირველად აჩვენეს, რომ ლატერალური და პერიფორნიკალური ჰიპოთალამუსის ორექსინ-შემცველი ნეირონების სერიული ელექტრული აქტივაცია და/ან ორექსინA-ს სერიული მიკროინექცია თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში მნიშვნელოვნად აჩქარებს კომური მდგომარეობიდან და ღრნა ნარკოზული ძილიდან გამოსვლას (Nachkebia et al., 2013; Chijavadze et al., 2013; Nachkebia et al., 2015).

ამრიგად, არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ორექსინები ქმნიან ძილ-ღვიძილის მარეგულირებელი სისტემის ნაწილს, ხოლო ძილ-ღვიძილის ფუნდამენტური მექანიზმების სრულყოფილი ცოდნა ზოგიერთი ფსიქონერვული დაავადების თერაპიული ფანჯრის აუცილებელი პირობაა.

თავის ტვინის ორექსინერგული სისტემა და უნიპოლარული დეპრესია. ძილ-ღვიძილის ციკლის ქცევითი მდგომარეობების სწორი რეგულაცია კრიტიკულია მენტალური და ფიზიკური ჯანმრთელობისთვის. მაგ. ძილ-ღვიძილის სისტემების დისრეგულაცია ინდივიდებს განაწყობს მეტაბოლური დარღვევების მიმართ, როგორიცაა სიმსუქნე და ფსიქიატრიული პრობლემები, მათ შორის დეპრესია. ამ მიმართულებით ბოლო ათწლეულში ნაჩვენები იქნა მნიშვნელოვანი წარმატებები იმ სისტემების ურთიერთქმედებაში, რომლებიც აკონტროლებენ გადასვლას ძილისა და ღვიძილის მდგომარეობებს შორის. ამ საკითხის გარკვევაში მნიშვნელოვან ეტაპს წარმოადგენდა ორექსინის ნეირონების აღმოჩენა ჰიპოთალამუსში. ორექსინის ნეირონები სწრაფად მოექცა ყურადღების ცენტრში, მას შემდეგ, რაც ნაჩვენები იქნა, რომ მათი ნორმალური ფუნქციის დაკარგვა არის ასოცირებული ნარკოლეპსიის განვითარებასთან, მდგომარეობის, რომლის დროსაც ამ დაავადების მქონე ინდივიდებს არ შეუძლიათ დღიური ღვიძილის ნორმალური დონის შენარჩუნება. ამ მნიშვნელოვანი მონაცემების შემდეგ დიდი პროგრესი იქნა მიღწეული ჩვენ წარმოდგენებში ორექსინის სისტემის ფიზიოლოგიისა და ფუნქციობის შესახებ.

აღსანიშნავია, რომ ცხოველებზე ჩატარებული შესწავლები ვარაუდობს, რომ ორექსინის ფუნქციის დისრეგულაცია დაკავშირებულია ნეიროფსიქიატრიულ მდგომარეობებთან, როგორიცაა ადიქცია და გუნება-განწყობის დარღვევები, მათ შორის დეპრესია და შფოთვა. აღმოჩნდა, რომ Wistar-Kyoto (WKY) ვირთაგვებში, რომლებიც დეპრესიის-მსგავს ქცევით ფენოტიპს აჩვენებენ, ორექსინის ნეირონების უფრო მცირე რაოდენობის ექსპრესია ხდება და ორექსინის ნეირონების უჯრედის სხეულიც უფრო მცირე ზომისაა, ვიდრე ვისტარის ხაზის საკონტროლო ვირთაგვებში (Allard et al., 2004). WKY ხაზის ვირთაგვები აჩვენებენ, აგრეთვე, პრეპროორექსინის დონის და ორექსინA-ს იმუნორეაქტიულობის შემცირებას ჰიპოთალამუსში, თალამუსში, სეპტუმში და ამიგდალაში (Taheri et al., 2001). ორექსინის სიგნალირების შემცირებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს დეპრესიის მსგავს ქცევას. გარდა ამისა ნაჩვენები იქნა, რომ ორექსინA-ს მესენჯერული რნმ-ის შემცირება დეპრესიის შეფასების

ჰამილტონის სკალის ქულების გაზრდასთან კორელირებდა (Rotter et al. 2011). საინტერესოა, რომ ორექსინის პეპტიდების ინფუზიას თავის ტვინის პარაკუჭში, ვირთაგვებში, ანტიდეპრესიული ეფექტი ახასიათებს. მაგ. ორექსინის ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია ამცირებს იმობილიზაციის დროის ხანგრძლივობას, იძულებითი ცურვის ტესტში და ეს ეფექტი ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB-334867-ის ადმინისტრაციით იბლოკება (Ito et al., 2008). ადამიანებზე წარმოებულმა ახალმა შესწავლებმა ორექსინ-1 რეცეპტორის გენის პოლიმორფიზმი უნიპოლარულ დეპრესიასთან დააკავშირა (Rainero et al., 2011; Blouin et al., 2013).

ამრიგად, თუკი ეს ასეა, შესაძლოა, რომ დეპრესიის ზოგიერთი ფორმის დროს ორექსინის სიგნალირების გაზრდას ჰქონდეს თერაპიული სარგებელი.

ზემოთ მოყვანილი მონაცემების მიუხედავად მნიშვნელოვანია ვიცოდეთ, რომ არსებობს როგორც პრეკლინიკური, ისე ადამიანებზე მიღებული მონაცემები, რომლებიც მხარს არ უჭერენ კავშირს ჰიპოთეზურ ორექსინის სისტემასა და დეპრესიას შორის. მაგ. (Mikrouli et al., 2011) აჩვენებს, რომ ფლინდერის სენსიტიურ ხაზში, რომელიც დეპრესიის გენეტიკურ მოდელად განიხილება, ნაჩვენებია ორექსინის ნეირონების უფრო მაღალი (და არა შემცირებული) დონე, ვიდრე კონტროლში. შემდეგ, (Nollet et al., 2011) აჩვენებს, რომ თაგვები, რომლებიც ექვემდებარებოდნენ მოულოდნელ ქრონიკულ საშუალო სტრესს, აჩვენებენ გაზრდილ დეპრესიის მსგავს ქცევას კუდზე დაკიდების შემდეგ, მაგრამ აჩვენებენ ორექსინის ნეირონების მომატებულ აქტივობას ჰიპოთალამუსის დორზო-მედიალურ და პერიფორნიკალურ უბნებში.

ადამიანებსა და ცხოველებზე მიღებული მონაცემები, რომლებიც მხარს არ უჭერენ შესაძლო კავშირს დეპრესიასა და ორექსინერგულ სისტემას შორის, შეიძლება ასახავდეს დეპრესიის ჰეტეროგენურ ბუნებას - ე.ი.დეპრესია შფოთვით და მის გარეშე და შფოთვა დეპრესიით და მის გარეშე. ამ დასკვნის მხარდასაჭერად (Johnson et al., 2010) გამოაქვეყნეს მონაცემები იმის შესახებ, რომ პაციენტები, რომელთაც აქვთ

პანიკური შფოთვა, აჩვენებენ ორექსინის დონის გაზრდას თავზურგტვინის სითხეში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც აქვთ უნიპოლარულ დეპრესიასთან კომორბიდული პანიკური შფოთვა. ამის ცოდნა მნიშვნელოვანი იქნება იმ შესწავლებისთვის, რომლებიც ცხოველებსა და ადამიანებში იკვლევენ შესაძლო კავშირს ორექსინის სისტემის დისფუნქციასა და ნეირო-ფსიქიატრიულ მდგომარეობებს შორის, იმის განხილვისთვის, რომ დეპრესია ჰეტეროგენური ბუნების დაავადებაა.

ძილის დარღვევები უნიპოლარული დეპრესიული დაავადების ერთ-ერთი ძირითადი კლინიკური პრობლემაა. დეპრესიას ახასიათებს: პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის რედუქცია - ძილის დაწყება პარადოქსული ძილის ფაზით, რაც ჯანმრთელ ადამიანებში არასოდეს ხდება; პარადოქსული ძილის სიხშირის და თვალის სწრაფი მოძრაობების მკვეთრი ზრდა; ნელტალღოვანი ძილის ხარისხის გაუარესება - ნელი ტალღების ინტენსივობის შემცირება და ძილის ფრაგმენტაციის გაზრდა; ხშირი და ემოციურად დატვირთული სიზმრები (Mendlewicz., Kerkhofs., 1991; Benca et al., 1992). ამ ცვლილებებს ზოგიერთი მკვლევარი დეპრესიის სიმპტომებად მოიხსენიებს, ხოლო ავტორთა დიდი ნაწილი დეპრესიული დაავადების მიზეზთა შორის განიხილავს.

დღეისთვის უკვე კარგად არის ცნობილი, რომ პარადოქსული ძილის ნებისდამრთავ და გამშვებ მექანიზმებში თავის ტვინის მონოამინერგული და ქოლინერგული სისტემები მონაწილეობს. ცნობილია აგრეთვე, რომ ორექსინის ნეირონები უკავშირდება თავის ტვინის ნორადერენერგულ, სეროტონერგულ და ჰისტამინერგულ ნეირონებს (Hagan et al. 1999, Brown et al. 2002, Tsujino & Sakurai 2009; Brown et.al. 2002) და ააქტიურებს მათ. ორექსინ-შემცველი ნეირონები პროეცირდება ტვინის ღეროს ქოლინერგულ ნეირონებზე (Peyron et al., 1998, Nambu et al., 1999) და ააგზნებს მათ (Burlet et al., 2002, Takahashi et al., 2002).

მონოამინერგული ნეირონები ყველაზე მაღალი სიხშირით განიმუხტებიან ღვიძილის დროს, ამცირებენ განმუხტვას ნელტალღოვან ძილში და სრულიად

წყვეტენ პარადოქსული ძილის წინ და მის განმავლობაში (Harper & Sieck., 1980; Aston-Jones & Bloom., 1981; Rassmusen et al., 1986). ორექსინA-ს მიკროინექცია ლურჯ ლაქაში ზრდის ღვიძილს და თრგუნავს პარადოქსულ ძილს (Bourgin et al., 2000). ორექსინები ააგზნებენ ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგულ ნეირონებს (Eggermann et al., 2001) და ზრდიან ღვიძილს (Espana et al., 2001; Thakkar et al., 2001). ორექსინები პირდაპირ ააგზნებენ სეროტონინის ნეირონებს (Brown et al., 2002).

ეს ფაქტი ვარაუდობს, რომ სეროტონინის დეფიციტი, რაც დეპრესიის პათოგენეზშია ჩართული, შეიძლება დაკავშირებული იყოს ორექსინის ნეირონების დეფიციტთან და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს შეიძლება ჰქონდეთ ცვლილებები თავის ტვინში ორექსინების შემცველობაში. ჩვენი მიზნებისთვის განსაკუთრებით საინტერესოა ორექსინის ნეირონების პირდაპირი კავშირები თავის ტვინის მონოამინერგულ და ქოლინერგულ ნეირონებთან, რადგანაც მონოამინების დეფიციტი (Shildkraut et al., 1965; Vogel et al., 1990) და მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა (Janowsky et al., 1972; Disalver et al., 1986; Dagyte et al., 2011; Nachkebia et al., 2012) საკვანძო ცვლილებებად განიხილება უნიპოლარული დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში.

მართლაც, პრეკლინიკური და კლინიკური მონაცემები იძლევა ვარაუდის საშუალებას, რომ ორექსინები შეიძლება ჩართული იყოს დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში (Borgland., Labouèbe 2010; Nollet., Leman 2013; Arendt et al., 2013; Salomon et al., 2003). მიუხედავად იმისა, რომ ღვიძილის შენარჩუნებაში მრავალჯერადი სისტემებია ჩართული ეს მდგომარეობა არასტაბილური ხდება, თუკი ორექსინერგული სისტემა დეფიციტურია, ხოლო ღვიძილის სისტემის დათრგუნვა ძილის დარღვევებისა და უნიპოლარული დეპრესიის განვითარების ერთ-ერთი ძირითადი პირობაა. აქედან გამომდინარე, თეორიულად, არსებობს საფუძველი ვიფიქროთ, რომ ორექსინები შეიძლება დაკავშირებული იყოს დეპრესიასთან, მაგრამ დღემდე არ არსებობს საკმარისი წარმოდგენა, თუ როგორ მუშაობს ეს მექანიზმი და როგორი იქნება დეპრესიის წარმატებული მკურნალობა, რომელიც ორექსინის წრის

მოდულიზაციას დაეფუძვნება. ლიტერატურაში არსებული ურთიერთსაპირისპირო მონაცემები ადასტურებს ამ პრობლემის შემდგომი კვლევის აუცილებლობას. გარდა ამისა, გაურკვეველია ორექსინების როლი უნიპოლარული დეპრესიის თანმდევ ქცევით და მილ-ღვიძილის დარღვევებში, ვინაიდან არ ჩატარებულა სისტემური კვლევები დეპრესიის სხვადასხვა ტიპის ცხოველურ მოდელებზე.

ჩვენ წამოვყენეთ ჰიპოთეზა – შესაძლოა, რომ ორექსინერგული სისტემის ფუნქციურმა მოდიფიკაციამ, ადრეულ ონტოგენეზში, ან ზრდასრულ პერიოდში, შესძლოს, შესაბამისად, დეპრესიული მდგომარეობის განვითარება ან მისი ნორმალიზება.

დეპრესიის პათოგენეზში ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემის მიზეზობრივი ჩართულობის გარკვევისთვის აუცილებლად მიგვაჩნია პრეკლინიკური კვლევების დეპრესიის სხვადასხვა ტიპის ცხოველურ მოდელებზე ჩატარება. აუცილებელია იმის გამოკვლევა, თუ რა უფრო მნიშვნელოვანია დეპრესიის პათოფიზიოლოგიისთვის, ორექსინ-შემცველი ნეირონების კავშირები მონოამინერგულ თუ მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემასთან, აგრეთვე, როდის უფრო მნიშვნელოვანია ორექსინერგული სისტემის ფუნქციური მოდიფიკაცია, დეპრესიის განვითარების თვალსაზრისით, ონტოგენეზში, თუ ზრდასრულ პერიოდში. ეს საკითხები, სადოქტორო პროექტში პირველად არის შესწავლილი დეპრესიის ორი ტიპის ცხოველურ მოდელებზე - ახალ ცხოველურ მოდელზე, რომელიც გამოყვანილია ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო კვლევა შესრულდა, და რომელსაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებს (Nachkebia et al., 2012) და მეორე მოდელზე, რომელსაც ახასიათებს მონოამინების შემცველობის დეფიციტი (Vogel et al., 1990). მიგვაჩნია, რომ ამ მოდელებზე მიღებული შედეგები შესძლებს ჩვენ მიერ დასმულ საკითხებზე პასუხის გაცემას. შედეგად შესაძლო გახდება პრეკლინიკური მონაცემების რეალურ თერაპიულ პოტენციალში გადაყვანა, დეპრესიის მკურნალობის ახალი სტრატეგიის შემუშავება, ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინA, ორექსინB და/ან მათი

რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებით და თეორიული ჩარჩოს შემოთავაზება, რომელშიც ორექსინერგული სისტემა შეიძლება განიხილოს, როგორც უნიპოლარული დეპრესიის ეტიოლოგიის ინტეგრალური კომპონენტი.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

ა) **კვლევის მიზანი.** კვლევის მიზანს შეადგენდა ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინების, მაწარმოებელი ნეირონების გამოკვლევა, იმ ახალი ნეიროქიმიურად იდენტიფიცირებული უჯრედული სამიზნეს როლში, რომლის ფუნქციური მოდიფიკაციაც შეიძლება ჩართული იყოს, ერთი მხრივ, ცხოველებში, უნიპოლარული დეპრესიის მსგავსი მდგომარეობის განვითარებაში, ხოლო, მეორე მხრივ, ამ დაავადების განვითარების პრევენციაში. ამ მიზნით გათვალისწინებული იყო ექსპერიმენტული კვლევების ისეთი დიზაინის შემუშავება, რომელიც უზრუნველყოფდა ორექსინერგული სისტემის ფუნქციის დათრგუნვას, ან გაძლიერებას, ზრდასრულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში და აღნიშნულ პირობებში დეპრესიული მდგომარეობის დამახასიათებელი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარების ალბათობის და მათი პრევენციის გზების შესწავლას.

პროექტში, რამოდენიმე მიმართულების პრიორიტეტული კვლევები იყო დაგეგმილი, რაც ორექსინერგულ სისტემასა და უნიპოლარულ დეპრესიას შორის შესაძლო მიზეზობრივი კავშირის გარკვევის საშუალებას იძლევა და ამიტომ, მათ, კლინიკური თვალსაზრისით, დიდი მნიშვნელობა აქვს. გამოკვლევები ჩატარდა ორი ტიპის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე. ერთი მსოფლიოს ბევრ ლაბორატორიაში უკვე აპრობირებული მოდელია, რომელსაც ახასიათებს თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი, ხოლო მეორე გამოყვანილია ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო დისერტაციის სამეცნიერო ნაწილი შესრულდა. ახალ მოდელს ახასიათებს თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა. აღნიშნულ ცხოველურ მოდელებზე პირველად იქნა

შესწავლილი ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნის ორექსინის მაწარმოებელი ნეირონების მნიშვნელობა დეპრესიის პათოგენეზში და უკვე განვითარებული დეპრესიული მდგომარეობის დამახასიათებელი რიგი სიმპტომების - ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ცვლილებების, ნორმალიზებაში. გამოყენებულ იქნა, ორექსინების (ორექსინA-ს და ორექსინB-ს) და ორექსინის რეცეპტორების (ორექსინ1-ის და ორექსინ2-ის) არა-სელექციური და სელექციური ანტაგონისტების მიკროინექციები თავის ტვინის ლატერალურ პარკუჭში.

საკვლევი ამოცანები. სადოქტორო პროგრამის მეცნიერული ნაწილი, მთლიანობაში, 12 კონკრეტული ამოცანის შესრულებას ითვალისწინებდა:

ამოცანა 1. ორექსინA-ს -ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოწვეული;

ამოცანა 2. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოწვეული;

ამოცანა 3. ორექსინB-ს -ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოწვეული;

ამოცანა 4. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე,

რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოწვეული;

ამოცანა 5. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ;

ამოცანა 6. ორექსინB-ს შემცველობის მატება CSF-ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც ახასიათებთ თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა;

ამოცანა 7. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში;

ამოცანა 8. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ეფექტები ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ;

ამოცანა 9. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში;

ამოცანა 10. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული

ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში;

ამოცანა 11. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნებში და ჰიპოკამპში, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუმთანტექმის სელექციური ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და CSF-ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ;

ამოცანა 12. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნებში და ჰიპოკამპში, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და CSF-ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

თავი II. მასალა და მეთოდები.

მასალა. კვლევა ჩატარებულია თეთრ, ველურ ვირთაგვებზე ($n=150$, 5 თითოეულ ჯგუფში, წონა 200-250 გ).

ქირურგიული ოპერაცია. ოპერაცია ზოგადი ანესთეზიის ქვეშ ხდებოდა (50 მგ/კგ კეტამინი+10 მგ/კგ ქსილაზინი). ჩამწერი ელექტროდები (უჟანგავი ფოლადის ხრახნები) ინერგებოდა ახალი ქერქის სენსო-მოტორულ და მხედველობის უბნებში, ჰიპოკამპში, კისრის კუნთში, პაქსინოსის და უოტსონის ატლასის კოორდინატების მიხედვით (Paxinos and Watson 1998). პოსტ-ოპერაციული 7-10 დღის განმავლობაში ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. თითოეულ ცხოველზე იზომებოდა დღიურად მიღებული საკვების რაოდენობა.

დეპრესიის ცხოველური მოდელის გამოყვანა ვოგელის (Vogel et al., 1990) მეთოდით.

ვირთაგვების ღლაპებში დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, იწყებოდა მელიპრამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციები, დღეში ორჯერ, ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, ზრდასრული ასაკის მიღწევამდე, ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. ექსპერიმენტული კვლევები 2 – 3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ იწყებოდა. ამ მოდელს თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებს.

დეპრესიის ცხოველური მოდელის გამოყვანა ახალი (Nachkebia et al., 2013) მეთოდით.

ვირთაგვების ღლაპებში დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, იწყებოდა სკოპოლამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციები, დღეში ორჯერ, ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, ზრდასრული ასაკის მიღწევამდე, ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. ექსპერიმენტული კვლევები 2 – 3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ იწყებოდა. ამ მოდელს თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებს.

საკონტროლო ჯგუფები. ცდების თითოეულ სერიაში საკონტროლო ცხოველებს ორი ჯგუფი შეადგენდა: ინტაქტური ვირთაგვები, იმავე ასაკის, როგორც ექსპერიმენტული ცხოველები, და მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით. მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით იმავე პროცედურით გამოიყვანებოდა, როგორც დეპრესიის ცხოველური მოდელები, იმ განსხვავებით, რომ ამ შემთხვევაში ვირთაგვების ღლაპებს, დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, ეძლეოდათ იმავე რაოდენობის (15 მგ/კგ) ფიზიოლოგიური ხსნარი. 2–3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ ისინი გამოიყენებოდნენ, როგორც საკონტროლო მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით.

ექსპერიმენტულ გალიაში ცხოველთა ქცევის შესასწავლი პარამეტრები. აღირიცხებოდა ლოკომოციის, გრუმინგის (ბანვების), ადგომის, თავის აწევის, ყნოსვის, ქექვის, საკვების მიღების, წყლის სმის სიხშირეები.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ეეგ რეგისტრაცია. ძილ-ღვიძილის ციკლის კომპიუტერული ეეგ რეგისტრაცია CADWELL Easy II EEG PSG და SAGURA EEG/PSG სისტემების საშუალებით ხდებოდა.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ეეგ რეგისტრაციის პროცედურა. ქირურგიული ოპერაციის შემდგომი აღდგენითი პერიოდის და ექსპერიმენტულ კამერასთან ადაპტაციის შემდეგ იწყებოდა ფონური ძილ-ღვიძილის ციკლის დღიური უწყვეტი ეეგ რეგისტრაცია 5 საათის განმავლობაში (11.00 – 16.00). თითოეულ ცხოველზე რეგისტრირდებოდა ძილ-ღვიძილის ციკლის სამი ფონური ულტრადიანული სტრუქტურა.

ძილ-ღვიძილის ციკლის მყარი ულტრადიანული სტრუქტურის დადგენის შემდეგ იწყებოდა ამა თუ იმ კონკრეტული ამოცანით გათვალისწინებული მანიპულაციები, კერძოდ, ორექსინA-ს, ორექსინB-ს და აგრეთვე ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა. შეყვანა ხდებოდა დილის 10.55 სთ-ზე, ხოლო 11.00-ზე იწყებოდა ძილ-ღვიძილის ციკლის უწყვეტი ეეგ რეგისტრაცია, 5 საათის განმავლობაში (11.00 – 16.00). პარალელურად აღირიცხებოდა

ცხოველთა ქცევის ცვლილებების განმსაზღვრელი პარამეტრები. იზომებოდა აგრეთვე დღიურად მიღებული საკვების რაოდენობა.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის შესაფასებლად გამოყენებული პარამეტრები: 1. ძილის ფარული პერიოდი; 2. ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ქცევითი მდგომარეობების დადგომის სიხშირე; 3. ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ქცევითი მდგომარეობების ტოტალური დრო; 4. ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ქცევითი მდგომარეობების პროცენტული თანაფარდობა; 5. ნელტალღოვანი ძილის სიღრმის ხარისხობრივი შეფასება – შეღვიძებების რაოდენობა ნელტალღოვან ძილში; 6. პარადოქსული ძილის ლატენტური პერიოდი; 7. პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების რაოდენობა.

ნეიროპეპტიდების ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია. ნეიროპეპტიდების (ორექსინA-ს და ორექსინB-ს) შეყვანა ზრდასრული ვირთაგვების თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში ხდებოდა სპეციალური უჟანგავი მეტალის კანულების გამოყენებით (შემენილია PlasticsOne-დან).

ამ მიზნით სამი ტიპის კანულა გამოიყენებოდა: 1. მიმმართველი, რომელიც შესაბამისი კოორდინატებით (Paxinos and Watson 1998) ინერგებოდა ლატერალურ პარაკუჭში; 2. დამცავი კანულა, რომელიც ჩანერგვამდე ეხრახნებოდა მიმმართველ კანულას და ასრულებდა, როგორც მაგარი გარსის გახვრეტის, ისე მიმმართველი კანულის ღრუს სისუფთავის დაცვის ფუნქციას და 3. ინჟექტორი - ნივთიერებათა შესაყვანი კანულა. ექსპერიმენტის წინ დამცავი კანულა მოიხსნებოდა და მის ნაცვლად მიმმართველ კანულაში შეიყვანებოდა ინჟექტორი, რომელსაც სპეციალური პოლიეთილენის გადამყვანით ემაგრებოდა შესაბამისი ზომის ჰამილტონის შპრიცი (შემენილია Hamilton Company-დან). ნეიროპეპტიდების მიკროინექციიდან 1–2 წთ შემდეგ ინჟექტორი ისევ მოიხსნებოდა და მიმმართველ კანულას ეხრახნებოდა დამცავი კანულა.

თავზურგტვინის სითხის აღება და ნეიროპეპტიდების შემცველობის გაზომვის მეთოდი. ვირთაგვების თავზურგტვინის სითხის აღება ხდებოდა ცისტენა მაგნადან,

პოლიეთილენის სპეციალური მილების (PE50 Tubing, შეძენილია PlasticsOne-დან) და ჰამილტონის შპრიცის გამოყენებით. პოლიეთილენის მილი, რომელსაც სიღრუეში მოთავსებული ჰქონდა უჟანგავი დამცავი კანულა ზოგადი ნარკოზის ქვეშ, პაქსინოსის და უოტსონის ატლასის კოორდინატების (Paxinos and Watson 1998) შესაბამისად სტერეოტაქსულად მომზადებულ ხვრელში ინერგებოდა. თავზურგტვინის სითხის ამოღებისას დამცავი კანულა მოიხსნებოდა და სპეციალური კონექტორით ხდებოდა მილის დაკავშირება ჰამილტონის (50 მკლ მოცულობის) შპრიცთან. ერთჯერადად ამოღებული თავზურგტვინის სითხის რაოდენობა 50 მკლ–ს არ აღემატებოდა.

ორექსინების შემცველობის განსაზღვრა თავ–ზურგტვინის სითხეში ენზიმ–შეკავშირებული იმუნოშეფასების (ELIZA) გამოყენებით ხდებოდა. ამ მიზნით გამოიყენებოდა სპეციალური კიტი, რომელიც PHOENIX PHARMACEUTICA–დან იყო შეძენილი.

სტატისტიკური დამუშავება. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად მუშავდებოდა სტიუდენტის t კრიტერიუმით t , $* = p < 0.05$, $** = p < 0.01$, მიღებული იყო სარწმუნოობის დონეებად.

თავი III. მიღებული შედეგები

ამოცანა 1. *ორექსინA-ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით უნდა იქნას გამოყვანილი.*

ცდების ამ სერიაში ხდებოდა ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და/ან 25 მკგ/მკლ პერორალური გამოყენება ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში. აღნიშნული პროცედურა მიმდინარეობდა ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში მელიპრამინის კანქვეშა ინექციის პარალელურად. ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების შესწავლა ხდებოდა ზრდასრულ ვირთაგვებზე. აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს პერორალური მიცემა ვირთაგვების ერთკვირიანი ღლაპებისთვის, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ზრდასრულ პერიოდში ქცევის და ძილ-ღვიძილის ციკლის მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ იწვევს, რაც იმას მიუთითებს, რომ ნეიროპეპტიდების პერორალური გამოყენების შემთხვევაში ორექსინA-ს ეფექტურობა ძალიან შეზღუდული უნდა იყოს.

ამოცანა 2. *ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი.*

ცდების ამ სერიაში, ისევე როგორც სადისერტაციო ნაშრომში წარმოდგენილი კვლევების სხვა სერიებში, ორექსინA-ს სხვადასხვა დოზების (1მკგ/მკლ; 3 მკგ/მკლ; 5 მკგ/მკლ 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ) ეფექტები შეისწავლებოდა. ეფექტები ვირთაგვების ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლზე დოზა-დამოკიდებული აღმოჩნდა.

სადისერტაციო ნაშრომში წარმოდგენილი სურათები საშუალო (10 მკგ/მკლ) და მაღალი ეფექტის (25 მკგ/მკლ) დოზებზე მიღებულ შედეგებს ასახავს.

ექსპერიმენტების მოცემულ სერიაში ხდებოდა ორექსინA-ს სხვადასხვა დოზის მიკროინექცია თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში და შეისწავლებოდა მისი ეფექტები დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის დეფიციტი ახასიათებთ. მონაცემების უკეთ გაანალიზების მიზნით ცალკე-ცალკე განვიხილავთ ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის ცვლილებებს ორექსინA-ს შემცველობის მატების ფონზე თავზურგტვინის სითხეში (CSF), რაც ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით ხდებოდა.

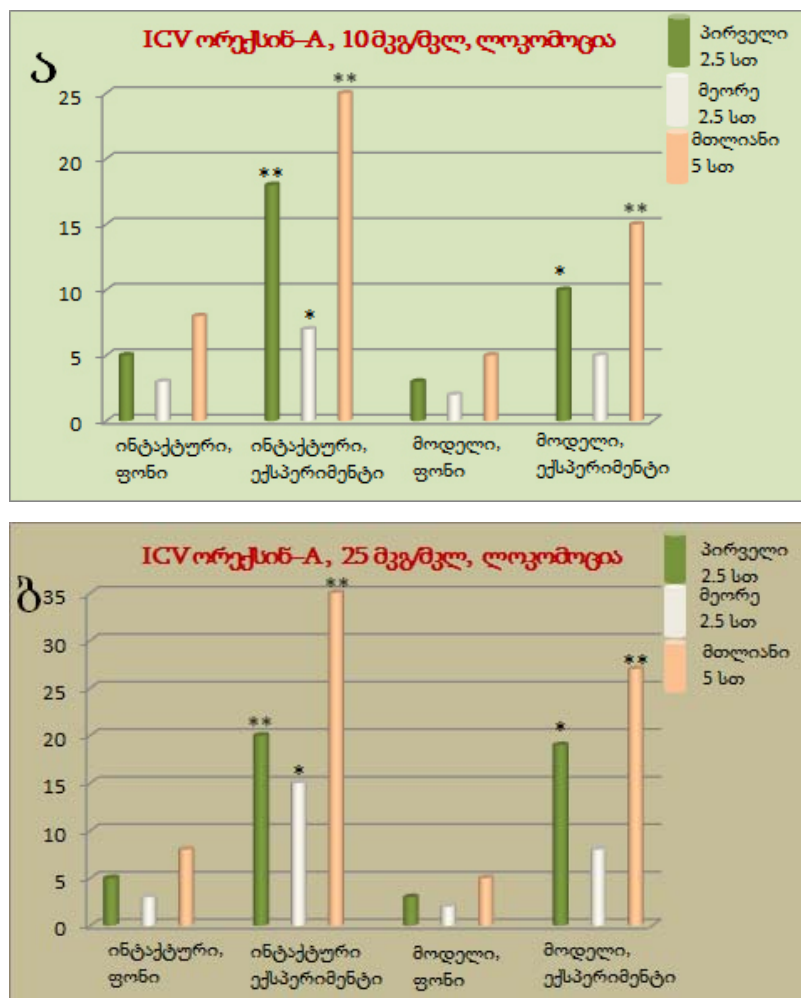
მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით გამოწვეული ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ცვლილებები, ზრდასრულ ვირთაგვებში, დოზა-დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს. ცვლილებების ხარისხობრივი მაჩვენებლები მსგავსია, ხოლო რაოდენობრივი მაჩვენებლები დოზა-დამოკიდებული.

ამოცანა 2.ა. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები ინტაქტური ვირთაგვების ქცევაზე.

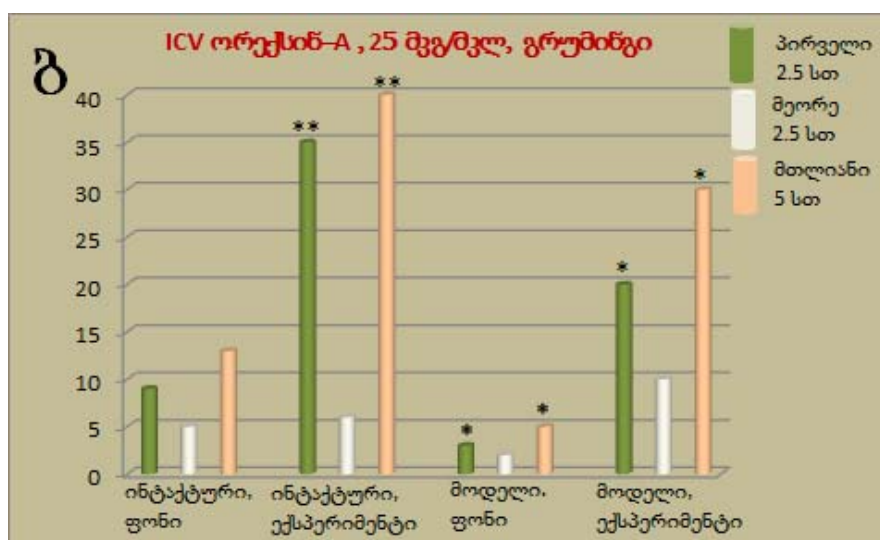
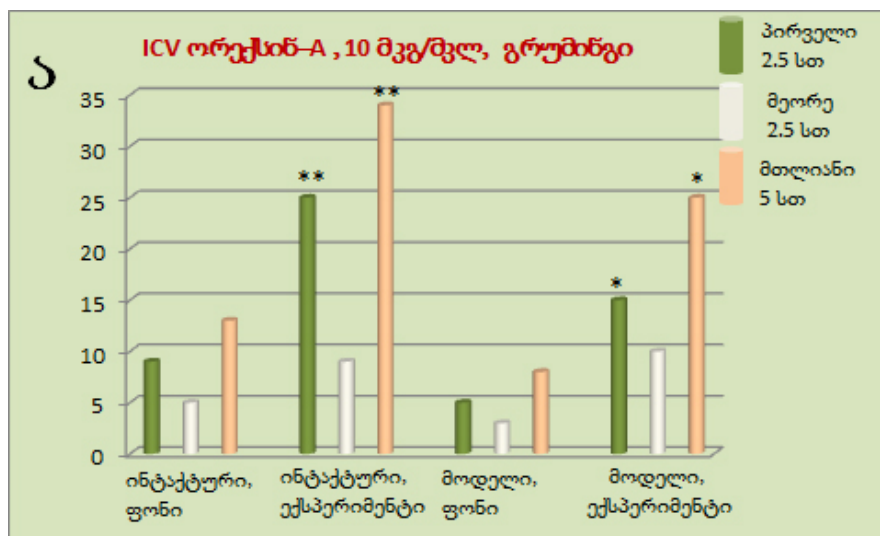
როგორც მეთოდულ ნაწილში იყო აღნიშნული, ვირთაგვების ქცევა ანალიზდებოდა შემდეგი პარამეტრების მიხედვით: ლოკომოციის, გრუმინგის (ბანვების), ადგომის, თავის აწევის, ყნოსვის, ქექვის, საკვების მიღების, წყლის სმის სიხშირეების.

სურ.1 ლოკომოტორული ქცევის ცვლილებებს წარმოგვიდგენს. ორექსინA-ს 10მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ლატერალურ პარაკუჭში ზრდასრულ ინტაქტურ ვირთაგვებში ხდებოდა. აღმოჩნდა, რომ მიკროინექციიდან 10–15 წთ შემდეგ ლოკომოტორული ქცევის მნიშვნელოვან მატებას აქვს ადგილი (სურ.1ა). ეფექტი განსაკუთრებული სიძლიერით არის გამოხატული პოსტ-ინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში. პოსტინექციური მეორე 2.5 სთ განმავლობაში მატება შენარჩუნებულია, თუმცა პირველ პერიოდთან შედარებით

მისი სიმძლიერე კლებულობს. ამიტომ დაკვირვების მთლიანი 5 სთ პერიოდის განმავლობაში ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით ლოკომოტორული აქტივობა მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი.



სურ.1 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებელი დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ.2 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებელი დაკვირვების პერიოდების მიხედვით

ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის შემდეგ ინტაქტური ვირთაგვების ქცევის ცვლილებები ხარისხობრივად იგივე რჩება, თუმცა ამ ცვლილებათა რაოდენობრივი მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად აჭარბებს იმ

მონაცემებს, რაც ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის გამოყენების შედეგად იქნა მიღებული (სურ.1.ბ).

ცვლილებათა მსგავსი დინამიკა შეიმჩნევა აგრეთვე ქექვების რაოდენობის ანალიზისას, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ლატერალურ პარკუჭში მიკროინექციის გავლენით.

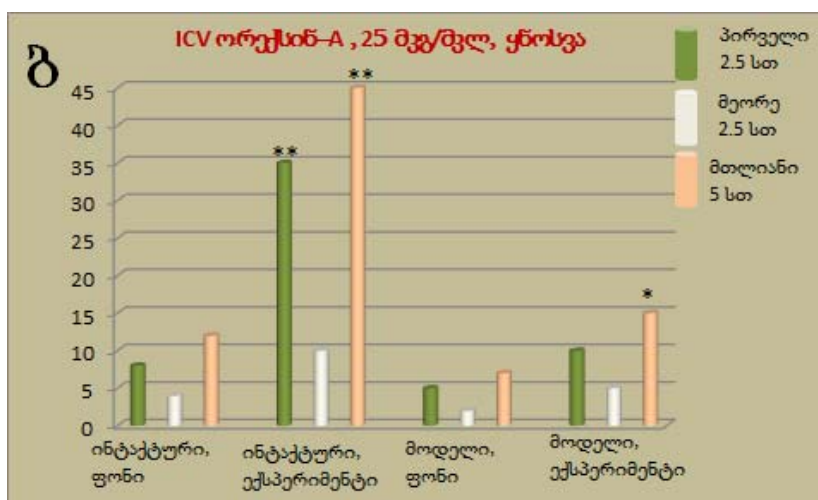
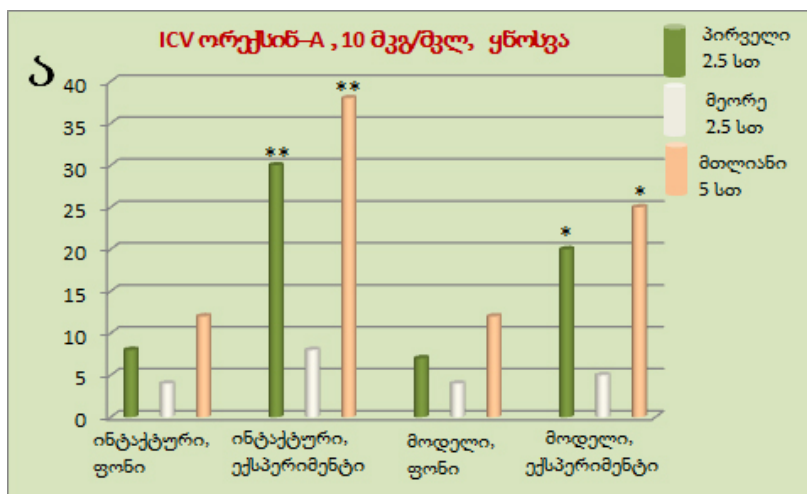
ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარკუჭში, განსაკუთრებით მკვეთრად ზრდის ინტაქტური ვირთაგვების გრუმინგების რაოდენობას პოსტ-ინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში, პოსტინექციური მეორე 2.5 სთ განმავლობაში ეფექტი პირველი 2.5 სთ მონაცემებთან შედარებით შემცირებულია, თუმცა იმავე პერიოდის ფონურ მონაცემებთან შედარებით მაინც გაზრდილი რჩება. სწორედ ამიტომ, გრუმინგების ჯამური რაოდენობა მკვეთრად აჭარბებს ფონურ მონაცემებს (სურ.2ა). ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები უფრო მეტი სიძლიერით გამოირჩევა – გრუმინგების რაოდენობის მატება უფრო დიდია როგორც პირველი პოსტინექციური 2.5 სთ, ისე მთლიანი 5 სთ დაკვირვების პერიოდებში (სურ.2ბ).

მსგავსი ეფექტი ვლინდება ყნოსვის სიხშირის ანალიზისას; ეფექტი ძლიერია პოსტ-ინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში, მეორე 2.5 სთ განმავლობაში შედარებით სუსტია, თუმცა ფონურ დონეს მაინც აჭარბებს, ხოლო ყნოსვების ჯამური რაოდენობა, 5 სთ პერიოდისთვის, მკვეთრად მომატებულია და მატების სიდიდე დოზის ზრდასთან ერთად ძლიერდება (სურ.3ა; 3ბ).

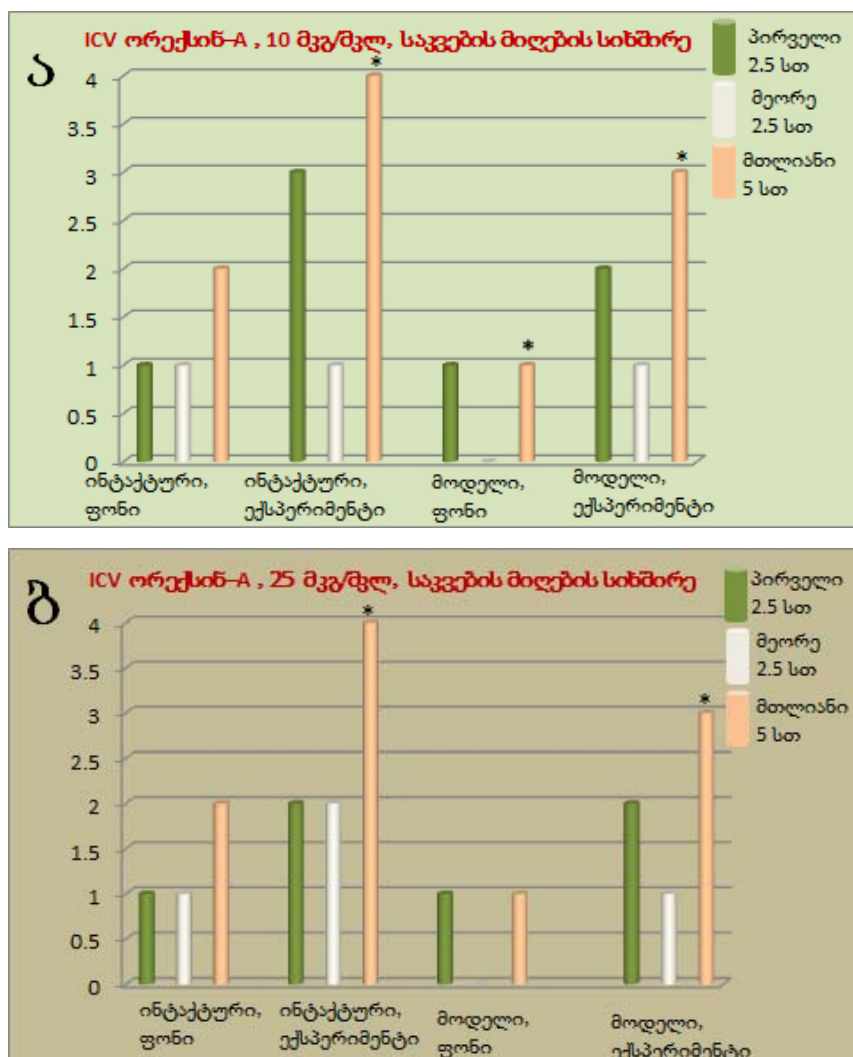
ცვლილებათა დინამიკა მსგავსია თავის აწევის და ადგომის სიხშირეების გაანგარიშებისას პოსტინექციური სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის შემდეგ.

შევისწავლეთ აგრეთვე კვებითი და წყლის სმის მოტივაციის ცვილებები. ეს საინტერესო პარამეტრებია, ვინაიდან ითვლება, რომ ორექსინები საკვების მიღებაში

არიან ჩართული. ჩვენ მიერ მიღებულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ, მართლაც, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის



სურ.3 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ყნოსვის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - ყნოსვების რაოდენობრივი მაჩვენებელი დაკვირვების პერიოდების მიხედვით



სურ.4 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები საკვების მიღების სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - საკვების მიღების რაოდენობრივი მაჩვენებელი დაკვირვების პერიოდების მიხედვით

ტვინის ლატერალურ პარაკუქში, ორჯერ ზრდის საკვების მიღების სიხშირეს დაკვირვების მთლიან პერიოდში (5 საათიანი უწყვეტი შესწავლა) (სურ.4ა), ორექსინA-ს დოზის გაზრდა 25 მკგ/მკლ-მდე საკვების მიღების სიხშირეს

მნიშვნელოვნად აღარ ზრდის. (სურ.4ბ). რაც შეეხება წყლის სმის სიხშირეს, ეს პარამეტრი, ინტაქტურ ვირთაგვებზე დაკვირვების 5 სთ პერიოდში, როგორც ფონში, ისე ორექსინA-ს ორივე დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური ინექციის შემდეგ, ნულს უტოლდება.

ამრიგად, ექსპერიმენტების ამ სერიაში მიღებული მონაცემები აშკარად აჩვენებს, რომ ორექსინA-ს 10მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში, მკვეთრად ზრდის ლოკომოტორულ და კვლევით ქცევას ინტაქტურ ვირთაგვებში.

ამოცანა2.ბ. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები ქცევაზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი.

როგორც მეთოდულად იყო აღნიშნული დეპრესიის ცხოველური მოდელების გამოყვანის ერთ-ერთი გზა იყო მელიპრამინის კანქვეშა შეყვანა ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში, ორი კვირის განმავლობაში (Vogel et al., 1991). ასეთი ვირთაგვები, ზრდასრულ პერიოდში, ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ისეთ ცვლილებებს ავლენენ, რაც ძალიან მოგვაგონებს დეპრესიული პაციენტების მსგავს ცვლილებებს. ამ პროცესებში ორექსინების შესაძლო მონაწილეობის დადგენის მიზნით დეპრესიის აღნიშნულ მოდელებში, ზრდასრულ პერიოდში, ვახდენდით ორექსინA-ს სხვადასხვა დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულურ მიკროინექციას, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში და შევისწავლიდით მიღებულ ცვლილებებს. აღმოჩნდა, რომ ცვლილებები აისახება ყველა იმ პარამეტრში, რომელსაც ქცევითი ცვლილებების ანალიზისათვის ვიყენებდით. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ ამ პროცედურის შედეგად, ზრდასრულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, რეგისტრაციის სამივე პერიოდში, ლოკომოციის სიხშირე შემცირებულია, ხოლო ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციის ფონზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების

შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ლოკომოციის სიხშირე იზრდება, თუმცა ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციის ეფექტებს ინტაქტურ ცხოველებში, ანალიზის სამივე პერიოდის მიხედვით, მნიშვნელოვნად ჩამორჩება (სურ.1ა). ეფექტი დოზა-დამოკიდებული ხასიათისაა. ლოკომოტორული აქტივობის შედარებით მეტი ზრდა ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციის შემდეგ აღინიშნება, თუმცა ამ შემთხვევაშიც ორექსინA-ს ეფექტი უფრო ძლიერი ინტაქტურ ცხოველებშია (სურ.1ბ).

ქექვის სიხშირე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, მკვეთრად შემცირებული აღმოჩნდა. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციის ფონზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ამ პარამეტრის სიდიდე, მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მატულობს, თუმცა ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციის ეფექტებთან შედარებით ინტაქტურ ცხოველებში, ასევე მნიშვნელოვნად შემცირებული რჩება. ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით ცვლილებათა დინამიკა მსგავსია, მხოლოდ რაოდენობრივი მნიშვნელობებია განსხვავებული.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში გრუმინგების რაოდენობა ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად არის შემცირებული. თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA-ს შემცველობის მატების ფონზე გრუმინგების სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს, თუმცა ეფექტი უფრო ძლიერია ინტაქტურ ცხოველებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებთან შედარებით (სურ.2ა). ეფექტი ამ შემთხვევაშიც დოზა-დამოკიდებულ ხასიათს ამჟღავნებს (სურ.2ბ).

ყნოსვის სიხშირის შესწავლამ, დაკვირვების სხვადასხვა პერიოდების და სხვადასხვა დოზების მიხედვით, ცვლილებების ზუსტად ისეთი დინამიკა გამოავლინა (სურ.3ა და 3ბ), როგორც ეს გრუმინგების შესწავლის დროს იყო დაფიქსირებული.

აღმოჩნდა, რომ თავის აწევების რაოდენობა მკვეთრად არის შემცირებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით.

ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის გავლენით თავის აწევათა სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს, თუმცა ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ეფექტი გაცილებით ძლიერი ინტაქტურ ცხოველებშია. ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური ინექცია თავის აწევათა რიცხვს კიდევ უფრო ზრდის, თუმცა ინტაქტური ცხოველების ექსპერიმენტულ მონაცემებთან შედარებით მაინც მკვეთრად შემცირებული რჩება.

ქცევის ისეთი კომპონენტი, როგორიცაა ადგომა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელების ფონურ ქცევაში სრულად დათრგუნული აღმოჩნდა, თუმცა, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შედეგად მისი სიხშირე გაიზარდა, მაგრამ ინტაქტური ცხოველების როგორც ფონურ მონაცემებთან, ისე ორექსინA-ს ეფექტთან შედარებით მკვეთრად შემცირებული დარჩა. მატება დოზა–დამოკიდებულია რასაც ორექსინA-ს 25მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური ინექციის შედეგები გვიჩვენებს.

ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში გაიზარდა საკვების მიღების სიხშირე, მათივე ფონურ მონაცემებთან შედარებით, თუმცა ინტაქტური ცხოველების საკვების მიღების სიხშირესთან შედარებით მაინც შემცირებული დარჩა (სურ.4ა). ორექსინA-ს დოზის გაზრდამ 25 მკგ/მკლ–მდე საკვების მიღების რაოდენობრივ პარამეტრში მკვეთრი ცვლილებები ვერ მოახდინა (სურ.4ბ)

დაკვირვების 5 სთ პერიოდის განმავლობაში წყლის სმის შემთხვევები ინტაქტურ ცხოველებში, ფონში და ექსპერიმენტში, და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ასევე ფონში და ექსპერიმენტში, არ დაფიქსირებულა.

ამრიგად, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ლოკომოციის, ქექვის, გრუმინგების, ყნოსვის, თავის აწევის და საკვების მიღების სიხშირეები ინტაქტური ცხოველების იგივე პერიოდების მონაცემებთან შედარებით, შემცირებულია, საერთოდ არ ვითარდება თავის აწევის ქცევა და წყლის სმის რეაქცია. ეს ყველაფერი საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის

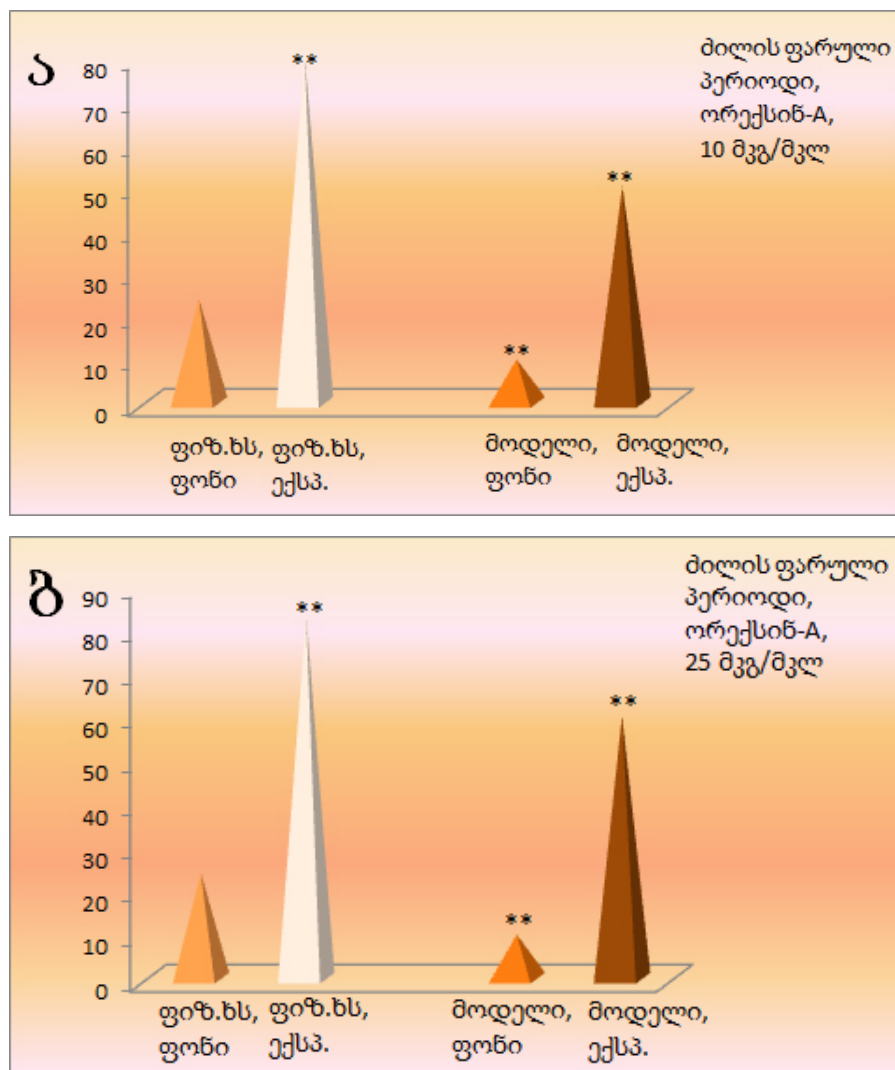
ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არიან გამოყვანილი, მკვეთრად არის შემცირებული ლოკომოტორული და კვლევითი აქტივობა, გაზრდილია ანჰედონიის დონე, რაზედაც საკვების მიღების მკვეთრი შემცირება მიუთითებს.

ორექსინA-ს შემცველობის მატებას თავზურგტვინის სითხეში, რაც ჩვენს ექსპერიმენტებში ამ ნეიროპეპტიდის თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში მიკროინექციით ხდებოდა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით მიიღება, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, ნაკლებ ინტენსიური ეფექტი აქვს. კერძოდ, ქცევის ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი პარამეტრების სიხშირე აღნიშნული მანიპულაციის შემდეგ იზრდება, მაგრამ მნიშვნელოვნად ნაკლები სიძლიერით, ვიდრე ეს ინტაქტურ ცხოველებში გამოიწვევა. იზრდება ლოკომოტორული აქტივობა, უფრო ნაკლები ეფექტია კვლევით ქცევაზე, თუმცა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით კვლევითი, ანუ ექსპლორატორული ქცევა, ორექსინA-ს 10მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ გავლენით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ ძლიერდება; იზრდება აგრეთვე საკვების მიღების სიხშირე, რაც ანჰედონიის შემცირებაზე მიუთითებს. ორექსინA-ს შემცველობის მატებით თავზურგტვინის სითხეში წყლის სმის მოტივაცია უცვლელი რჩება.

ამოცანა 2.გ. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები საკონტროლო ვირთაგვების და თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილი დეპრესიის ცხოველური მოდელების ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე.

როგორც მეთოდულად იყო აღნიშნული ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის შესაფასებლად შემდეგი პარამეტრებია გამოყენებული: 1. ძილის ფარული პერიოდი; 2. ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ქცევითი მდგომარეობების

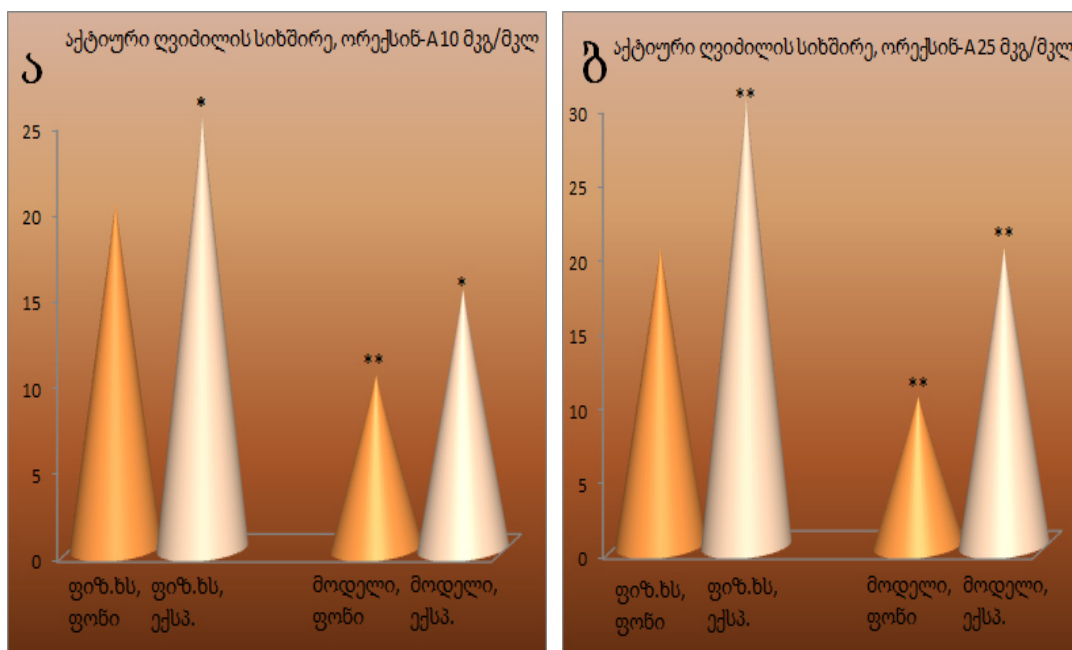
დადგომის სიხშირე; 3. მილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ქცევითი მდგომარეობების ტოტალური დრო; 4. მილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა



სურ.5 ორფენდრინ-А-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები მილის ფარულ პერიოდზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

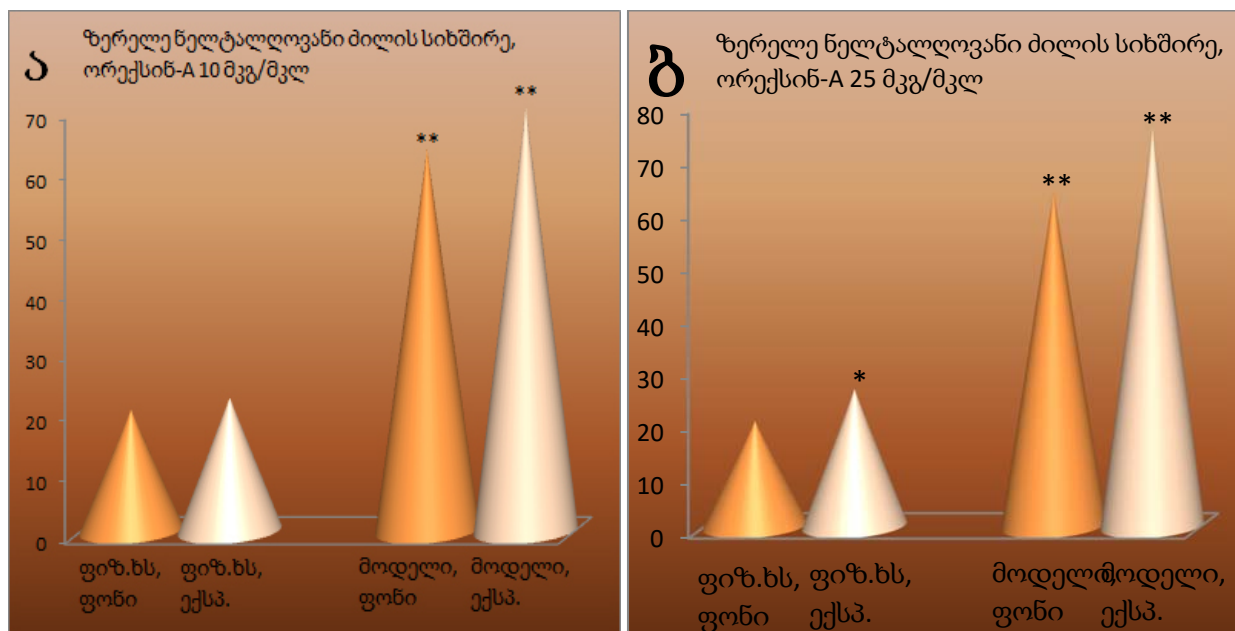
ქცევითი მდგომარეობების პროცენტული თანაფარდობა; 5. ნელტალღოვანი ძილის სიღრმის ხარისხობრივი შეფასება – შეღვიძებების რაოდენობა ნელტალღოვან ძილში; 6. პარადოქსული ძილის ლატენტური პერიოდი; 7. პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების რაოდენობა.

მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია მნიშვნელოვნად ზრდის საკონტროლო ცხოველების და დეპრესიის ცხოველური მოდელების დაძინების ფარულ პერიოდს. ეფექტი ორივე შემთხვევაში დოზა-დამოკიდებულია (სურ. 5ა და 5ბ).



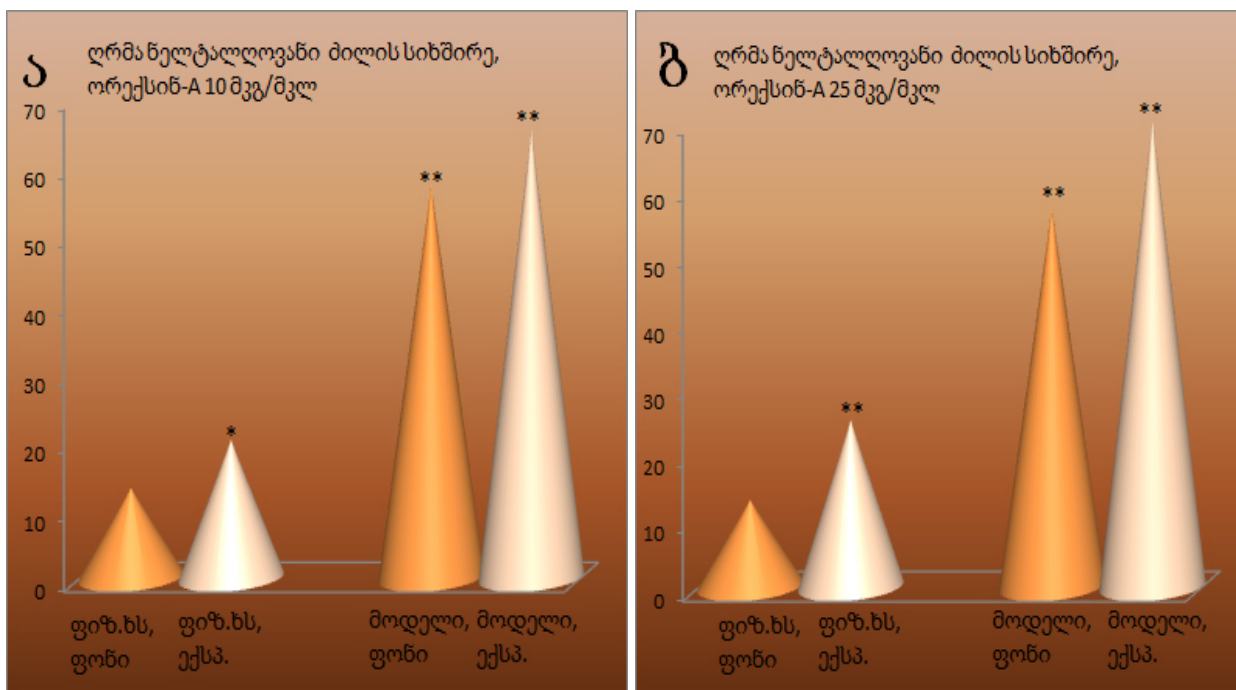
სურ.6 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძილის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - აქტიური ღვიძილის ფაზათა დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

დოზა-დამოკიდებულად იცვლება აგრეთვე აქტიური ღვიძლის დადგომის სიხშირე, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ (სურ. 6ა და 6ბ).



სურ.7 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - პასიური ღვიძლის ფაზათა დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

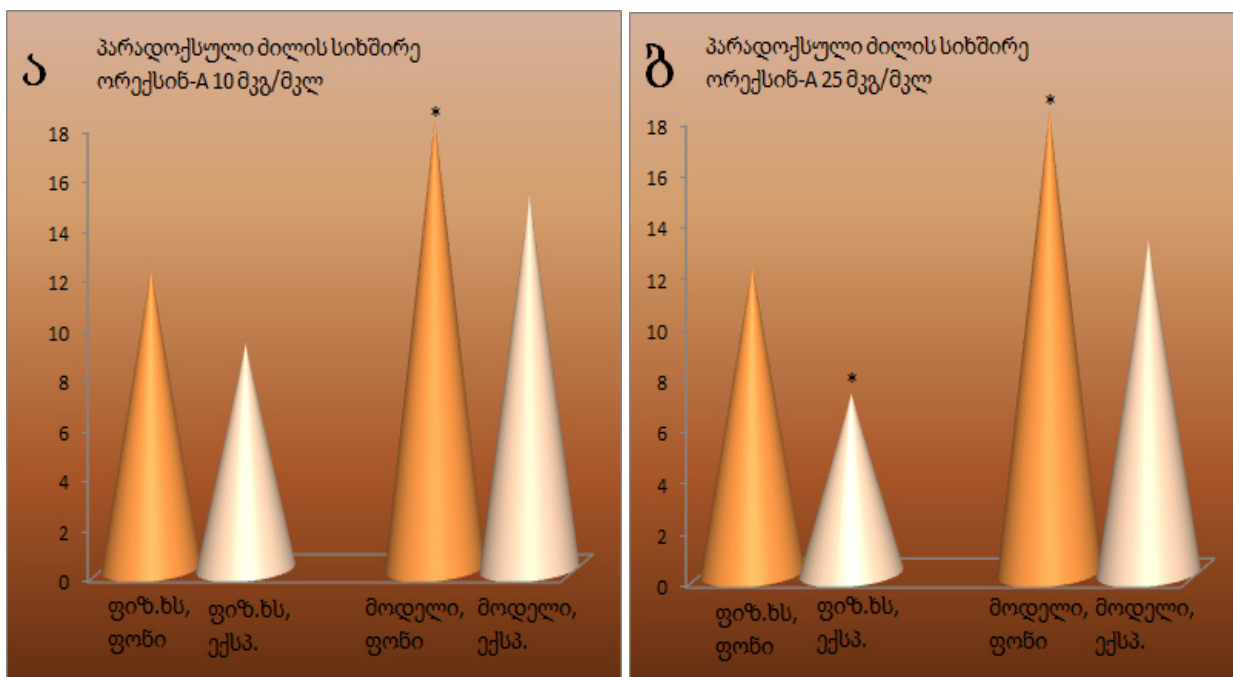
ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის, მიუხედავად გამოყენებული დოზის სიდიდისა (სურ.7ა და 8ა).



სურ.8 ორექსინი-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძირის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - ღრმა ნელ-ტალღოვანი ძირის ფაზათა დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი ძირის სიხშირეები საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით თითქმის სამჯერ არის გაზრდილი. ორექსინი-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი

ძილის სიხშირეებს, მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებითაც, მკვეთრად და დოზა-დამოკიდებულად ზრდის (სურ.7ბ და 8ბ).



სურ.9 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის სიხშირეზე ინტექტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ფაზათა დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

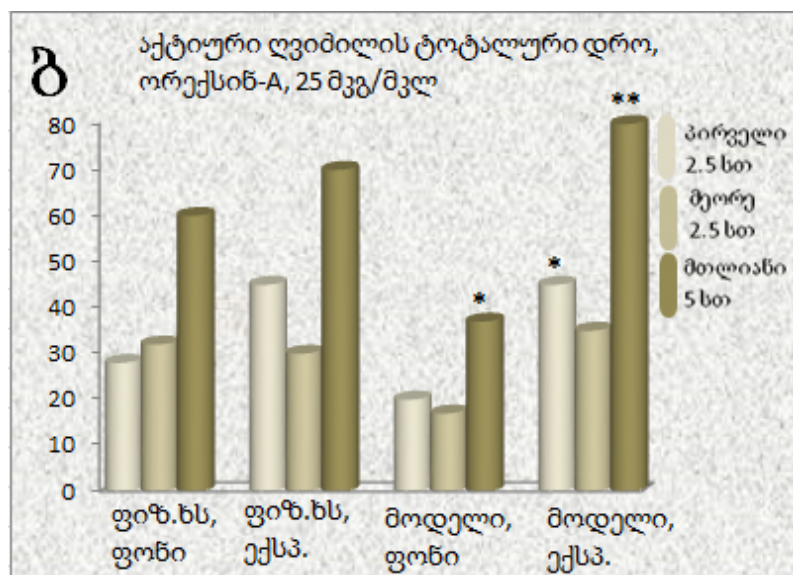
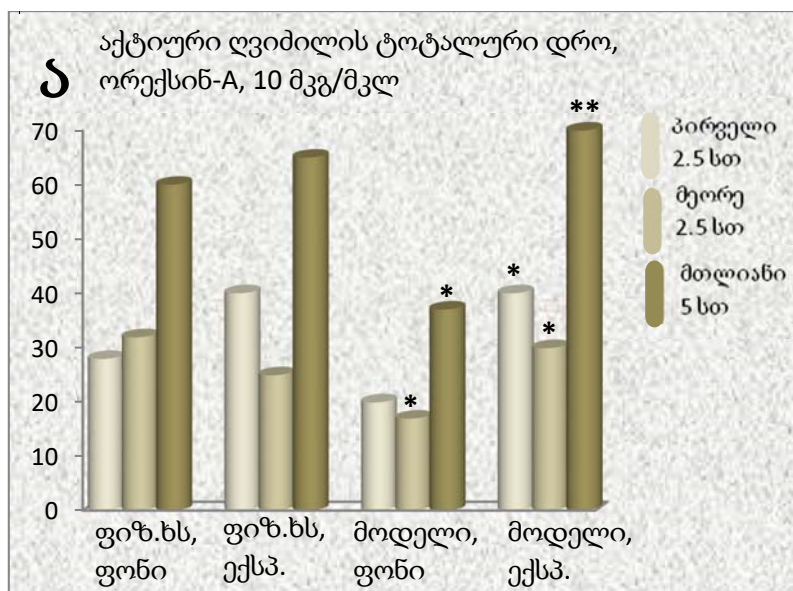
დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში საკონტროლო ცხოველების მონაცემთან შედარებით პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის გაზრდილი. ორექსინA-ს ორივე დოზის გავლენით პარადოქსული ძილის სიხშირე დოზა-დამოკიდებულად მცირდება (სურ.9ა და 9 ბ).

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში საკონტროლო ცხოველების მონაცემთან შედარებით მკვეთრად არის გაზრდილი პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების სიხშირე. მატება ამ შემთხვევაშიც დოზა-დამოკიდებულია. პარადოქსული ძილის ფრაგმენტაციის ხარისხი ორექსინA-ს სხვადასხვა დოზის მოქმედებით უფრო მკვეთრი ხდება.

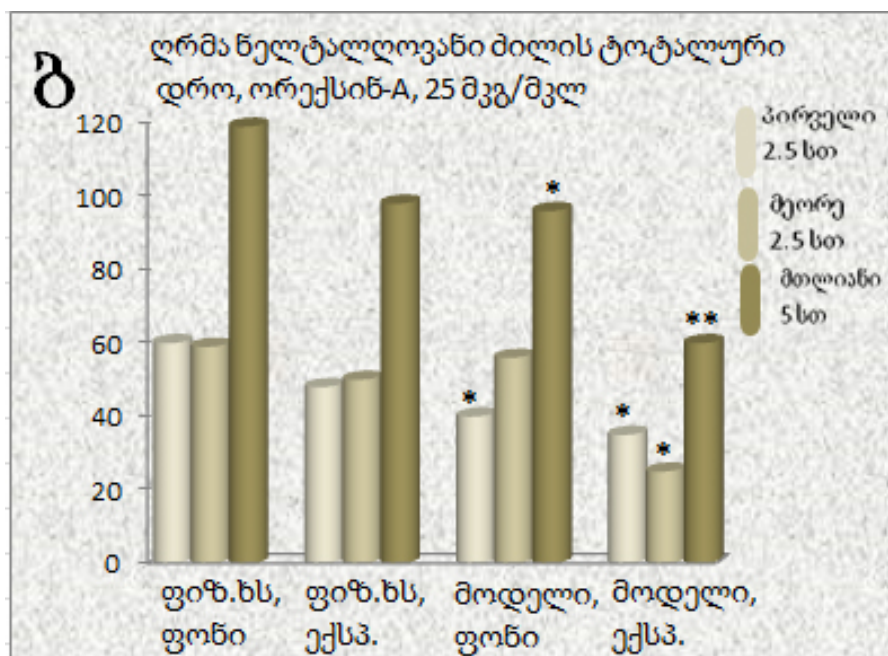
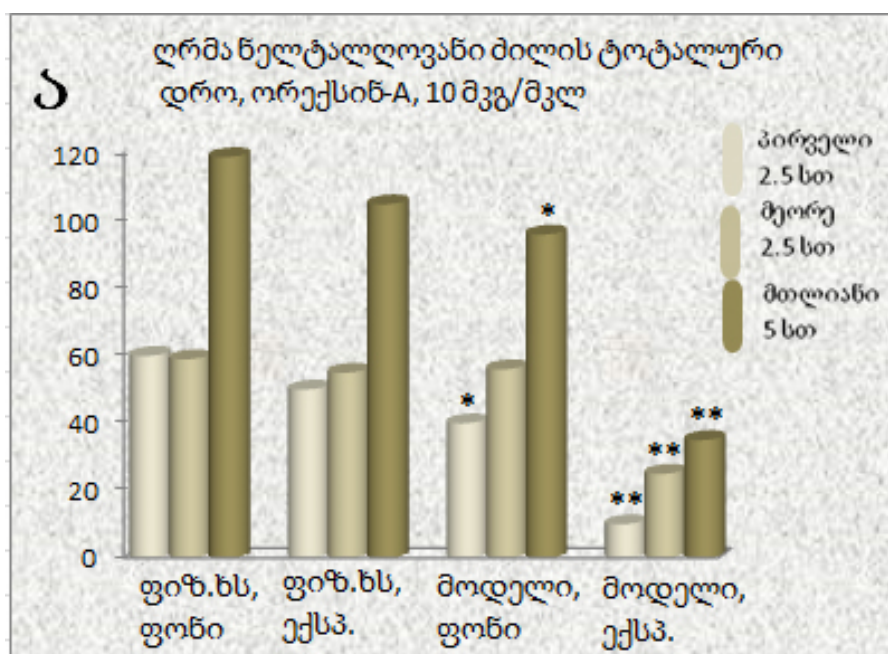
ძილ-ღვიძილის ციკლის ქცევითი მდგომარეობების ტოტალური დროის შესწავლამ ეგ რეგისტრაციის სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით აჩვენა, რომ ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო უმნიშვნელოდ, მაგრამ დოზა-დამოკიდებულად იზრდება (სურ.10ა და 10ბ). დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით, განახევრებულია. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში აქტიური ღვიძილის დრო იზრდება და საკონტროლო ცხოველების მონაცემებს უტოლდება (სურ.10ა და 10ბ).

უმნიშვნელო ცვლილებებია პასიური ღვიძილის და ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დროის მაჩვენებლებში ეგ რეგისტრაციის სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით.

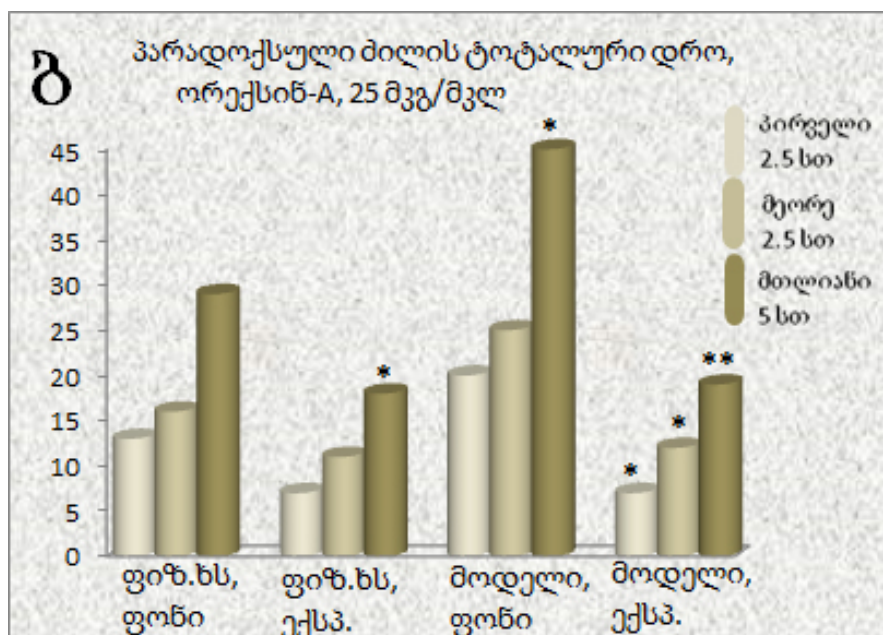
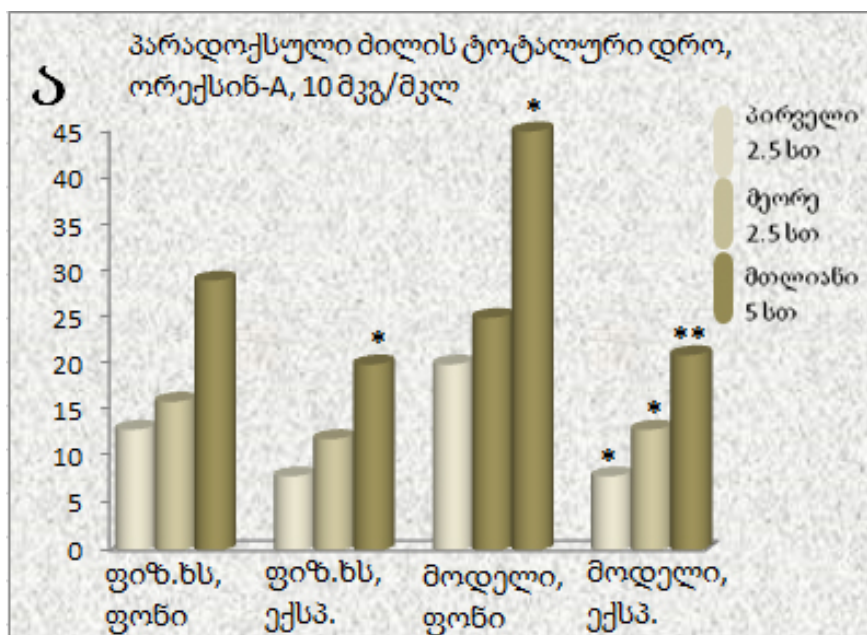
ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით საკონტროლო ცხოველების ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დრო ფონთან შედარებით უმნიშვნელოდ მცირდება (სურ.11ა და 11ბ). დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ძილ-ღვიძილის ციკლის ეს პარამეტრი დოზა-დამოკიდებულად მცირდება და ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით ფონურ მონაცემებთან შედარებით 4-ჯერ ნაკლებ დროს იკავებს. (სურ.11ა და 11ბ).



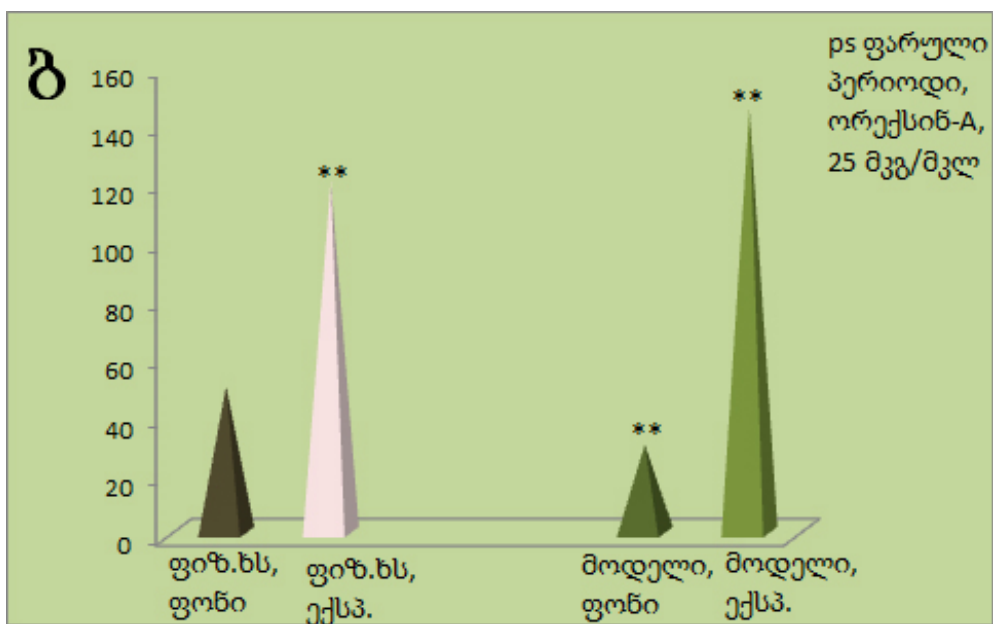
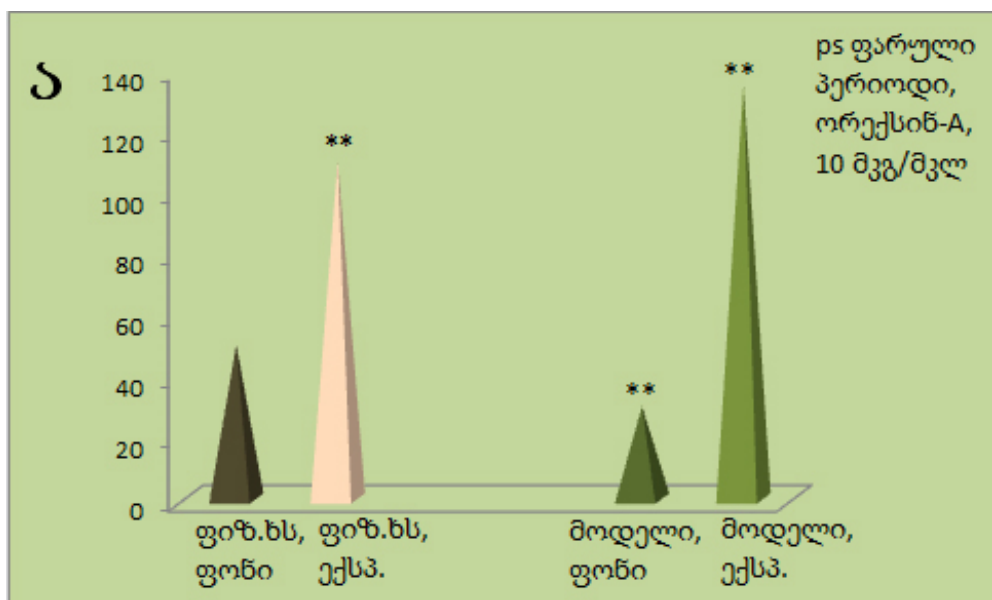
სურ.10 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის ტოტალური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ.11 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ.12 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - ღრმა პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ.13 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - დრო წუთებში.

დოზა-დამოკიდებულად მცირდება პარადოქსული ძილის ტოტალური დროც, თუმცა საკონტროლო ცხოველებში შემცირება უმნიშვნელოა. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით მკვეთრად არის გაზრდილი. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო მნიშვნელოვნად მცირდება და ფონურ მაჩვენებლებს თითქმის 2.5-ჯერ ჩამორჩება (სურ.12ა და 12ბ).

ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია მნიშვნელოვნად ზრდის პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდს როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია და უფრო ძლიერი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებშია (სურ.13ა და 13ბ).

ამოცანა 3. ორექსინB-ს შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში, ონტოგენეზის პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი.

ცდების ამ სერიაში ხდებოდა ორექსინB-ს 10 მკგ/მკლ და/ან 25 მკგ/მკლ პერორალური გამოყენება ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში. აღნიშნული პროცედურა მიმდინარეობდა ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში მელიპრამინის კანქვეშა ინექციის პარალელურად. ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების შესწავლა ხდებოდა ზრდასრულ ვირთაგვებზე. აღმოჩნდა, რომ ორექსინB-ს პერორალური მიცემა ვირთაგვების ერთკვირიანი ღლაპებისთვის, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ზრდასრულ პერიოდში ქცევის და ძილ-ღვიძილის ციკლის მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ იწვევს,

რაც იმას მიუთითებს, რომ ნეიროპეპტიდების პერორალური გამოყენების შემთხვევაში ორექსინB-ს ეფექტურობა ძალიან შეზღუდული უნდა იყოს.

შეიძლება გვევარაუდა, რომ ორექსინB-ს პერორალური გამოყენების არაეფექტურობა ამ ნეიროპეპტიდის სიცოცხლის ხანმოკლე პერიოდის გამო იყოს გამოწვეული, თუმცა აღმოჩნდა, რომ ეს მეთოდი არც ორექსინA-ს ეფექტურობის შესასწავლად არის ადექვატური.

ამოცანა 4. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია ვირთაგვებში, ზრდასრულ პერიოდში და მისი ეფექტები დეპრესიული მდგომარეობის მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი.

თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაცია ხდებოდა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში. ვირთაგვების ღლაპებში, ერთკვირიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ, ვახდენდით მელიპრამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციას, ორი კვირის განმავლობაში. ზრდასრულ ცხოველებს (2–3თვის შემდეგ) დეპრესიული დაავადების მსგავსი ქცევითი და ძილ–ღვიძილის ციკლის დარღვევები უნვითარდებოდათ. ექსპერიმენტების ამ სერიაში დაგეგმილი იყო ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში, ინტაქტურ ცხოველებში და ზრდასრულ მოდელებში, და მისი ეფექტების შესწავლა ქცევისა და ძილ–ღვიძილის ციკლზე.

ამოცანა 4.ა. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია და მისი ეფექტები ინტაქტური ვირთაგვების ქცევაზე.

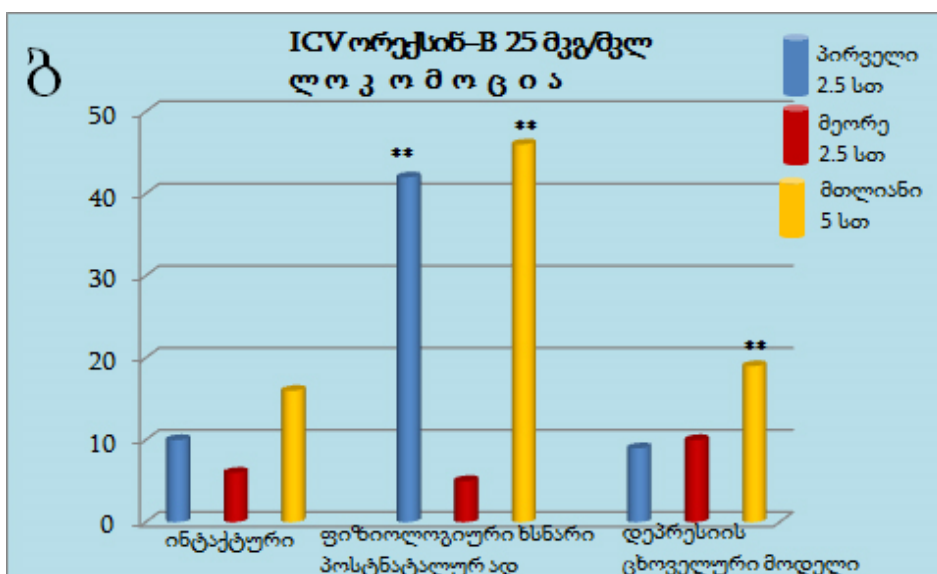
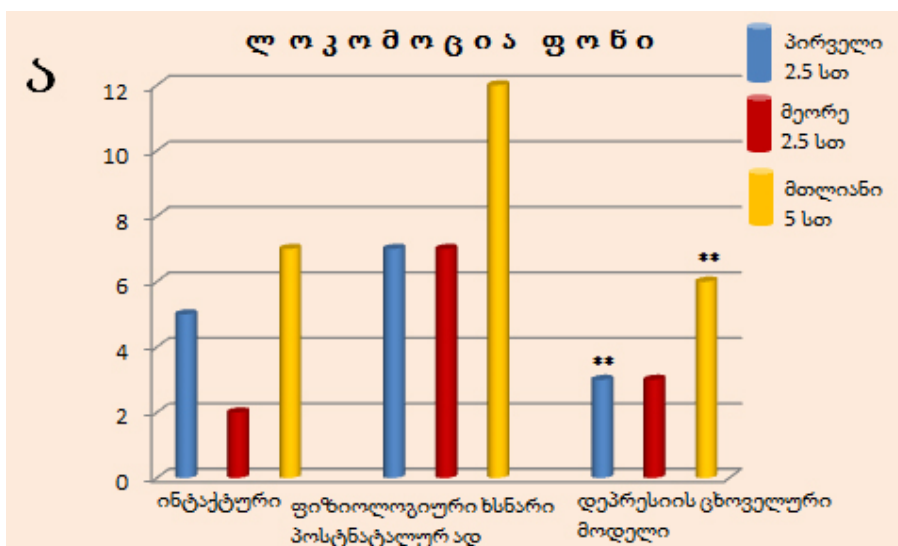
ექსპერიმენტების მოცემულ სერიაში ხდებოდა ორექსინB-ს სხვადასხვა დოზის მიკროინექცია თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში და შეისწავლებოდა მათი ეფექტები ქცევით დარღვევებზე, ზრდასრულ, ინტაქტურ ვირთაგვებში. ზოგადად, ითვლება რომ ორექსინB-ს, ორექსინA-სთან შედარებით ნაკლებეფექტურია. სწორედ

ამიტომ, ორექსინB-ს ეფექტების უფრო სრულად შესწავლის მიზნით მისი ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის ეფექტები, ინტაქტური ცხოველების გარდა, ე.წ. ფიზიოლოგიურ ხსნარიან კონტროლშიც შეისწავლებოდა. ეს არის მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით, რომელთა გამოყვანაც ისეთივე პროცედურით ხდებოდა, როგორც დეპრესიის ცხოველური მოდელების, იმ განსხვავებით, რომ ამ შემთხვევაში ვირთაგვების ღლაპებს, დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, ეძლეოდათ იმავე რაოდენობის (15 მგ/კგ) ფიზიოლოგიური ხსნარი. 2–3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ ისინი გამოიყენებოდნენ, როგორც მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით.

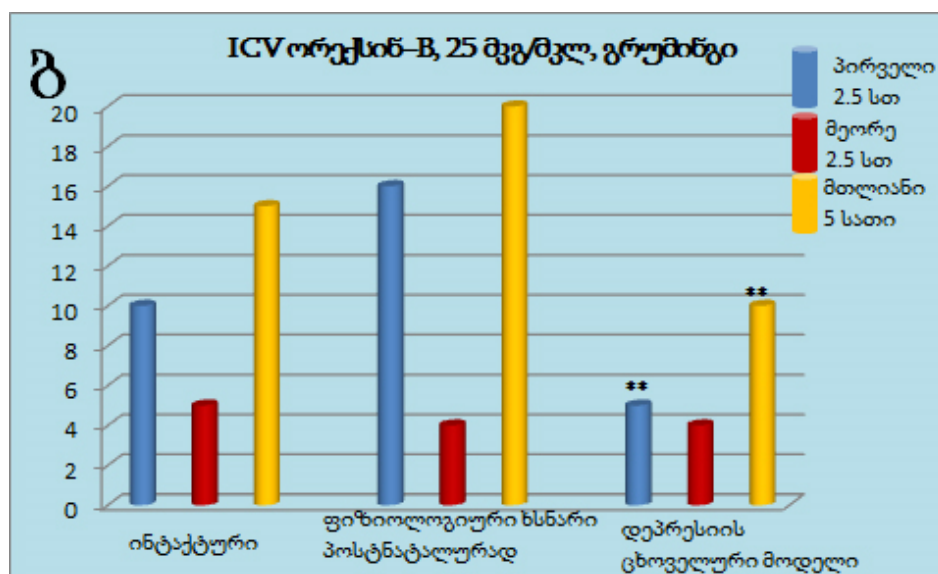
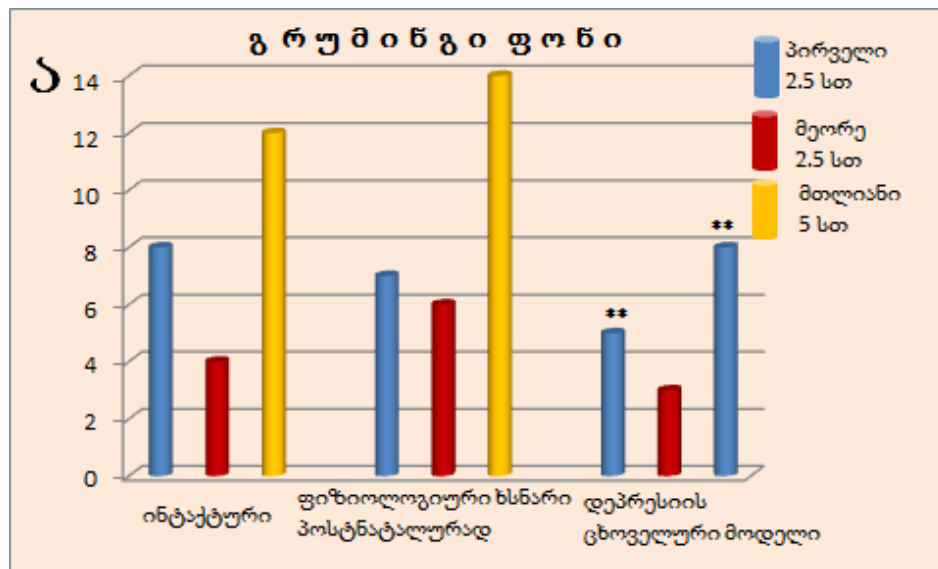
მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით გამოწვეული ქცევითი ცვლილებები, ზრდასრულ ვირთაგვებში, დოზა–დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს. ცვლილებების ხარისხობრივი მაჩვენებლები მსგავსია, ხოლო რაოდენობრივი მაჩვენებლები დოზა–დამოკიდებული, თუმცა, განსხვავება სხვადასხვა დოზების ეფექტებს შორის არ იყო მნიშვნელოვანი და ქცევის ზოგიერთი პარამეტრის სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტი მხოლოდ ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შემდეგ გამოვლინდა. ამიტომ ექსპერიმენტების ამ სერიაში, და აგრეთვე სხვა სერიებში, მიღებული შედეგების ანალიზისას ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ეფექტებს განვიხილავთ.

ვირთაგვების ქცევა ანალიზდებოდა იგივე პარამეტრების მიხედვით, რომლებიც ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ქცევითი ეფექტების შესასწავლად იყო გამოყენებული ექსპერიმენტების წინა სერიებში.

აღმოჩნდა, რომ ზრდასრულ ინტაქტურ ვირთაგვებში, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, ლოკომოტორული ქცევის მატებას აქვს ადგილი (სურ.14ა და 14ბ). ეფექტი მკვეთრად გამოხატულია პოსტ–ინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში, და შესაბამისად მთლიან 5 სთ



სურ.14 ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ.15 ორესინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. გრუმინგების - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

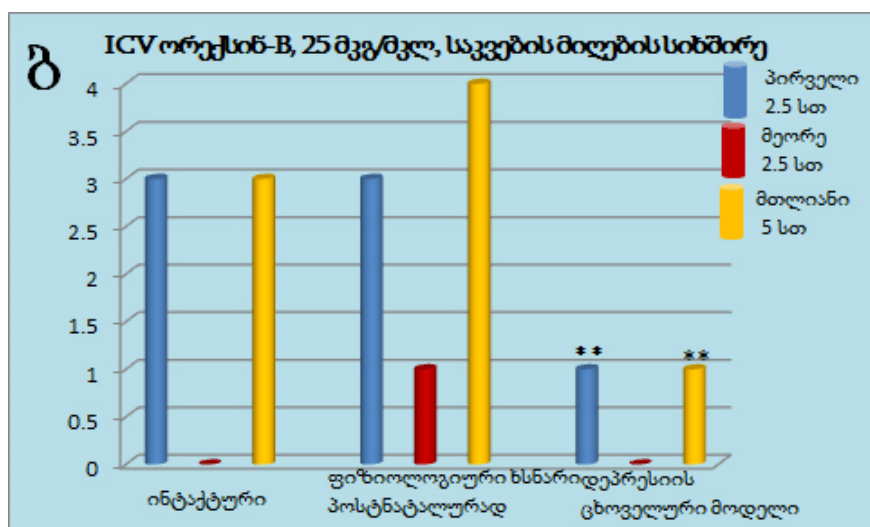
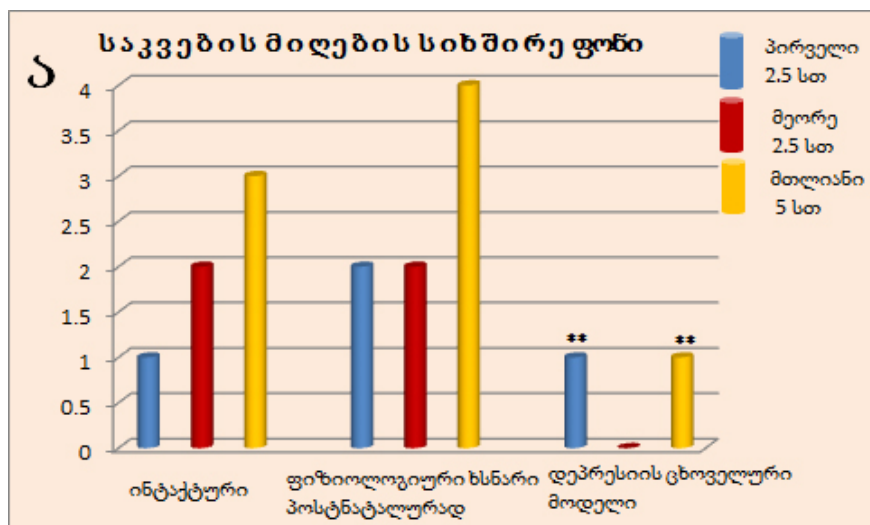
პერიოდში. ორექსინB-ს ეფექტი უფრო ძლიერი აღმოჩნდა მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, ლოკომოტორული ქცევის მატება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში თითქმის გაუთანაბრდა ორექსინA-ს იგივე დოზის ეფექტებს ინტაქტურ ვირთაგვებში (სურ.14ა და 14ბ). მსგავსი ცვლილებები იქნა აღწერილი აგრეთვე ქექვების რაოდენობის ანალიზისას, როგორც ინტაქტურ ვირთაგვებში, ისე მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით.

ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში, გრუმინგების რაოდენობას უმნიშვნელოდ ზრდის ინტაქტურ ვირთაგვებში, ხოლო მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით ეფექტი სტატისტიკურად სარწმუნოა, როგორც პოსტ-ინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში, ისე მთლიანი 5 სთ პერიოდისთვის (სურ.15ა და 15ბ).

ყნოსვის შემთხვევათა რაოდენობრივი ანალიზი აჩვენებს, რომ ეს პარამეტრი სტატისტიკურად სარწმუნოდ იცვლება, მხოლოდ მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით. ინტაქტურ ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ქცევის ეს პარამეტრი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის.

თავის აწევის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, როგორც ინტაქტურ ვირთაგვებში, ისე მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის. ინტაქტურ ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, არც ვერტიკალური დგომების სიხშირე ექვემდებარება მნიშვნელოვან ცვლილებებს.

შევისწავლიდით აგრეთვე კვებითი და წყლის სმის მოტივაციის ცვლილებებს. ეს საინტერესო პარამეტრებია, ვინაიდან ითვლება, რომ ორექსინები საკვების მიღებაში არიან ჩართული. ჩვენ მიერ მიღებულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ ორექსინB-ს 25



სურ.16 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები საკვების მიღების სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - საკვების მიღების სიხშირის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში, საკვების მიღების სიხშირეზე ინტაქტურ ცხოველებში და მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით გავლენას არ ახდენს, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ამცირებს (სურ.16ა და 16ბ). უცვლელი რჩება აგრეთვე წყლის სმის სიხშირე.

ამრიგად, ექსპერიმენტების ამ სერიაში მიღებულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ: ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში ინტაქტურ ვირთაგვებში უმნიშვნელოდ ზრდის ლოკომოტორულ და კვლევით ქცევას, გრუმინგების, ყნოსვის სიხშირეს, ეფექტი გაცილებით ძლიერია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით; ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია არ ცვლის თავის აწევის და ვერტიკალური დგომების რაოდენობას ინტაქტურ ცხოველებში და მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით; უცვლელი რჩება კვებითი და წყლის სმის მოტივაციები.

ამოცანა 4.ბ. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექცია და მისი ეფექტები დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი.

ექსპერიმენტების ამ სერიაში ორექსინB-ს შესაძლო ქცევითი ეფექტების დადგენის მიზნით, დეპრესიის აღნიშნულ მოდელებში, ზრდასრულ პერიოდში, ვახდენდით ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულურ მიკროინექციას თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში და შევისწავლიდით მიღებულ ცვლილებებს.

აღმოჩნდა, რომ ლოკომოციის სიხშირე, ზრდასრულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, რეგისტრაციის სამივე პერიოდში, შემცირებულია. შემცირება განსაკუთრებით გამოხატულია იმ მონაცემებთან შედარებით, რაც აღირიცხება მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით (სურ.14ა და 14ბ). ლოკომოციის სიხშირე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ორექსინB-ს შემცველობის მატების ფონზე, თავისივე ფონურ მონაცემებთან შედარებით,

უმნიშვნელოდ იზრდება, თუმცა იმ მონაცემებს, რომლებიც მიღებულია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, მკვეთრად ჩამორჩება (სურ.14ა და 14ბ).

ქექვა, რაც ზოგადად, ერთ-ერთი ცვალებადი პარამეტრია, ორექსინB-ს შემცველობის მატების ფონზე, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან და ინტაქტური ცხოველების მონაცემებთან შედარებით, უმნიშვნელო ცვლილებებს განიცდის, თუმცა იმ მონაცემებს, რომლებიც მიღებულია ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, მკვეთრად ჩამორჩება.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, გრუმინგების ფონური რაოდენობა ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, შემცირებულია. თავზურგტვინის სითხეში ორექსინB-ს შემცველობის მატების ფონზე გრუმინგების სიხშირე უმნიშვნელოდ მატულობს, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ჩამორჩება იმ მონაცემებს, რომლებიც მიღებულია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით (სურ.15ა და 15ბ).

ყნოსვის სიხშირის შესწავლამ, დაკვირვების სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით ცვლილებების ზუსტად ისეთი დინამიკა გამოავლინა, როგორც ეს გრუმინგების შესწავლის დროს იყო დაფიქსირებული.

აღმოჩნდა, რომ თავის აწევების რაოდენობა მკვეთრად არის შემცირებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, როგორც ინტაქტურ ცხოველებთან, ისე იმ მონაცემებთან შედარებით, რაც მიღებულია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით თავის აწევათა სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს, თუმცა ორექსინB-ს ეფექტი გაცილებით ძლიერი ინტაქტურ ცხოველებშია.

ქცევის ისეთი კომპონენტი, როგორიცაა ადგომა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელების ფონურ ქცევაში სრულად დათრგუნული აღმოჩნდა, თუმცა, ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შედეგად მისი სიხშირე გაიზარდა, მაგრამ

ინტაქტური ცხოველების როგორც ფონურ მონაცემებთან, ისე ორექსინB-ს ეფექტთან შედარებით მკვეთრად შემცირებული დარჩა.

საკვების მიღების სიხშირე (სურ.16ა და 16ბ) და წყლის სმის მოტივაცია, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ფონურ მონაცემებთან შედარებით უცვლელი დარჩა, თუმცა საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად შემცირებულია. დაკვირვების 5 სთ პერიოდის განმავლობაში წყლის სმის შემთხვევები ინტაქტურ ცხოველებში, ფონში და ექსპერიმენტში, და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ასევე ფონში და ექსპერიმენტში, არ დაფიქსირებულა.

მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, შემცირებულია ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის განმსაზღვრელი ქცევითი პარამეტრების სიხშირე.

ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, რაც ჩვენს ექსპერიმენტებში ამ ნეიროპეპტიდის თავის ტვინის ლატერალურ პატკუქში მიკროინექციით ხდებოდა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით მიიღება, ცხოველთა ქცევის შემდეგ ძირითად ცვლილებებს იწვევს: უმნიშვნელოდ ზრდის ლოკომოტორულ აქტივობას, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით ნაკლებინტენსიური ეფექტი აქვს კვლევით ანუ ექსპლორატორულ ქცევაზე და არ მოქმედებს კვებით და წყლის სმის მოტივაციაზე.

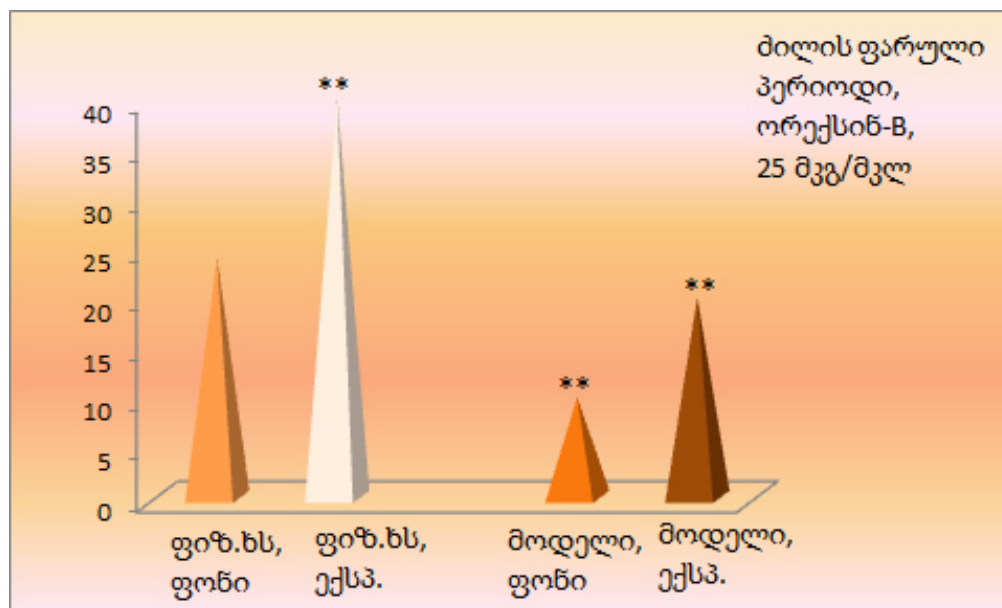
ამოცანა 4.გ. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია და მისი ეფექტები საკონტროლო ვირთაგვების და თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილი დეპრესიის ცხოველური მოდელების ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე.

სადისერტაციო ნაშრომში შესრულებულ კვლევებში ორი ტიპის საკონტროლო ცხოველები გვყავდა გამოყენებული - ინტაქტური ვირთაგვების ჯგუფი და მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით. ამოცანა 4.ა-ს შერულებისას მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები უფრო ძლიერია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით. სწორედ ამიტომ გადაწყვიტეთ, რომ ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის შესაძლო ცვლილებების კვლევისას საკონტროლო მონაცემებად აგვეღო ის შედეგები, რომლებიც მივიღეთ მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით.

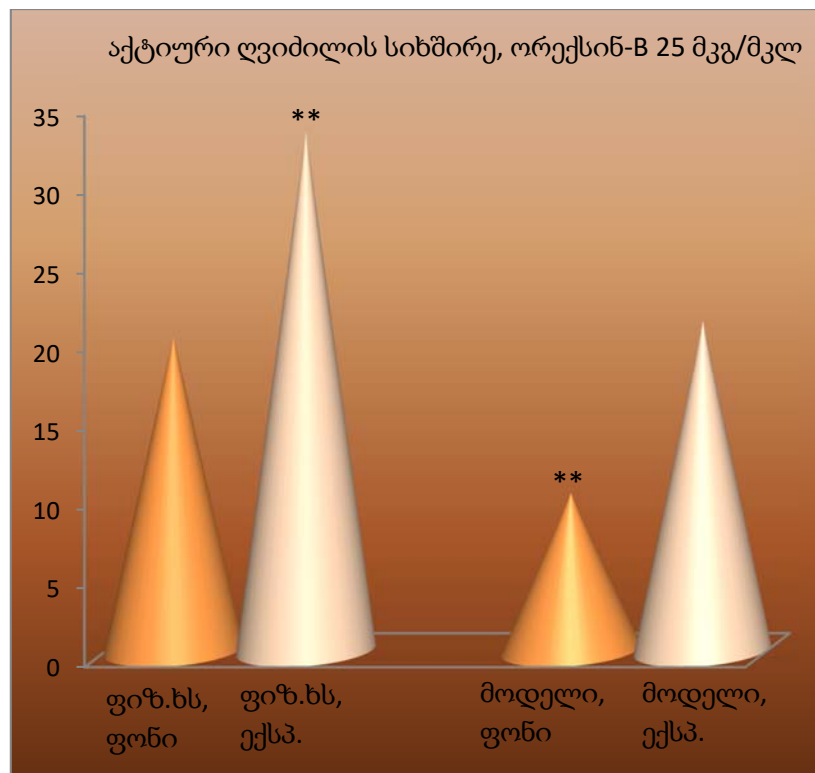
მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით, მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, დაძინების ფარულ პერიოდს ზრდის. 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით დაძინების ფარული პერიოდი თითქმის 1.5-ჯერ მატულობს (სურ.17).

ძილის დადგომის ფარული პერიოდი, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ საკონტროლო ცხოველების ძილის ლატენობასთან შედარებით, თითქმის ორჯერ არის შემცირებული. ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში ფარულ პერიოდს მნიშვნელოვნად (დაახლოებით ორჯერ) ზრდის. აღმოჩნდა, რომ ორექსინB-ს უფრო დიდი ეფექტი აქვს საკონტროლო ცხოველებში, ვიდრე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, თუმცა მნიშვნელოვნად ჩამორჩება ორექსინA-ს ეფექტებს დაძინების ფარულ პერიოდზე.

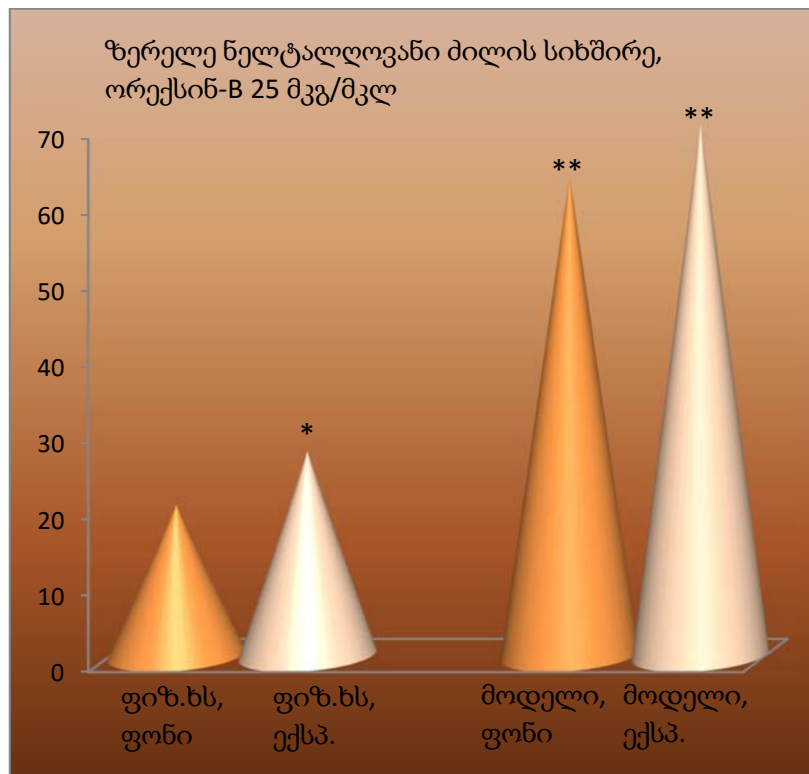
ცალკეული ქცევითი მდგომარეობების (ფაზების) დადგომის სიხშირეთა ანალიზი აჩვენებს, რომ ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, დოზით 25 მკგ/მკლ, 2.5-ჯერ ზრდის აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირეს, საკონტროლო ცხოველებში. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში იგივე მიმართულების, მაგრამ სუსტად გამოხატული ცვლილება დაფიქსირდა (სურ.18).



სურ.17 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები მილის ფარულ პერიოდზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - დრო წუთებში.



სურ. 18 ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - აქტიური ღვიძლის დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.



სურ. 19 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ზერელე ნელტალოვანი ძილის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - ზერელე ნელტალოვანი ძილის დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.

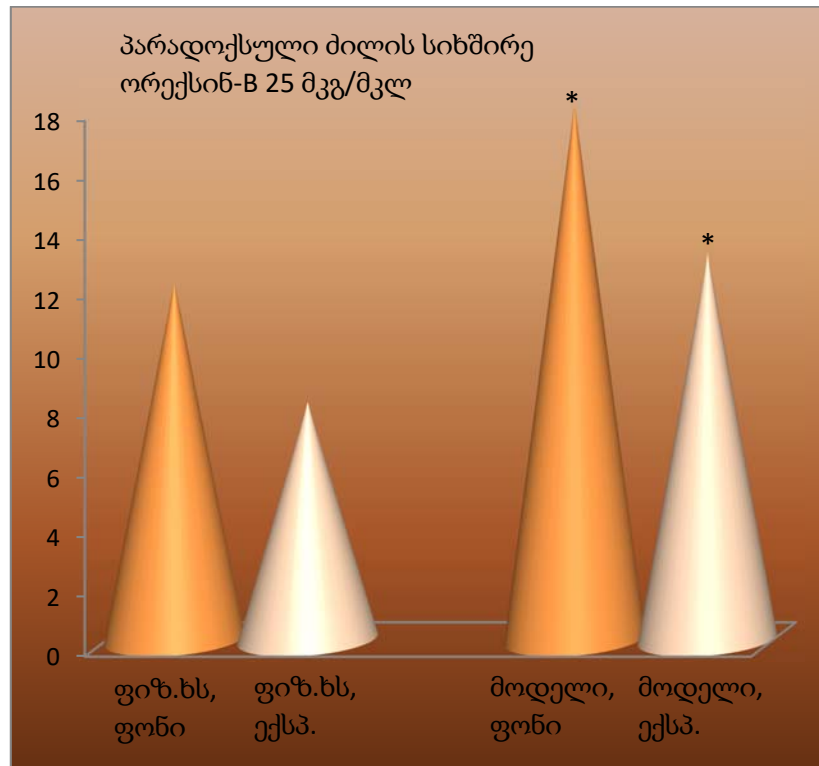
ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტს არ ავლენს ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეებზე, საკონტროლო ცხოველებში. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით 2.5-ჯერ არის გაზრდილი. ორექსინB 25 მკგ/მკლ მოქმედებით ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე კიდევ უფრო მატულობს (სურ.19).

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზისას. ამ ფაზის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით მცირდება (სურ.20), თუმცა მკვეთრი განსხვავება ფონურ მონაცემებთან შედარებით, არ ფიქსირდება. პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი. ორექსინB-ს მოქმედებით ამ ფაზის დადგომის სიხშირე მცირდება, თუმცა ფონურ მონაცემებთან შედარებით კვლავ გაზრდილი რჩება.

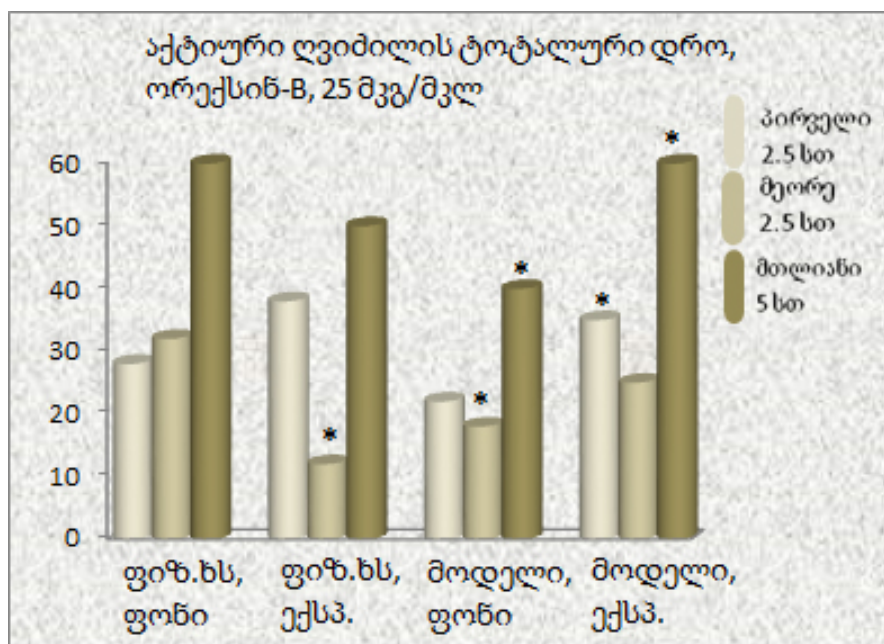
ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ფაზათა ტოტალური დროის სტატისტიკურმა დამუშავებამ, ანალიზის სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით აჩვენა, რომ ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, ფონურ მონაცემებთან შედარებით, აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო იზრდება. აქტიური ღვიძილის ტოტალური დროის სტატისტიკურად სარწმუნო მატებას აქვს ადგილი აგრეთვე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში (სურ.21).

პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო მატულობს, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, თუმცა მატება უფრო მნიშვნელოვანი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებშია (სურ.22).

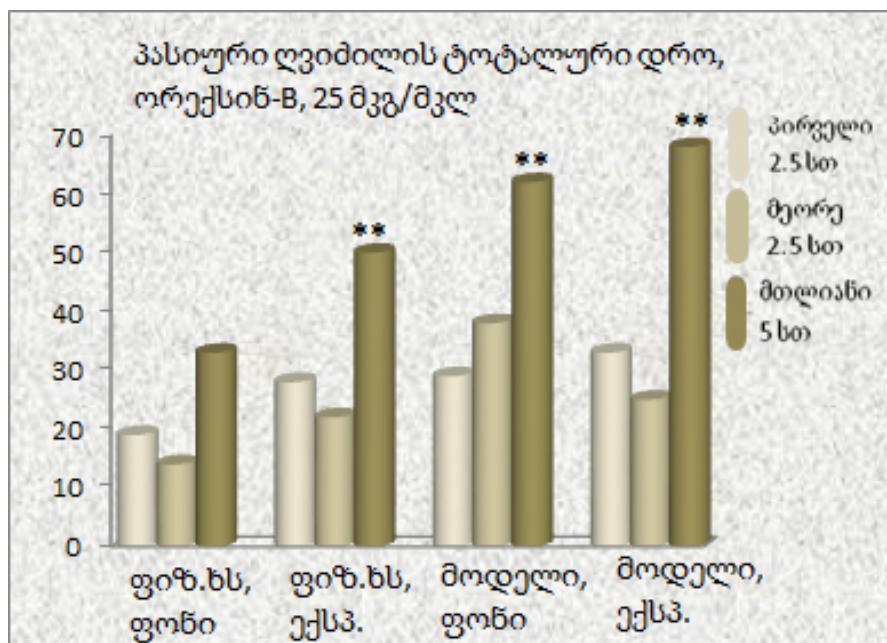
რაც შეეხება ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროს, ეს პარამეტრი, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მნიშვნელოვან ცვლებებს არ განიცდის.



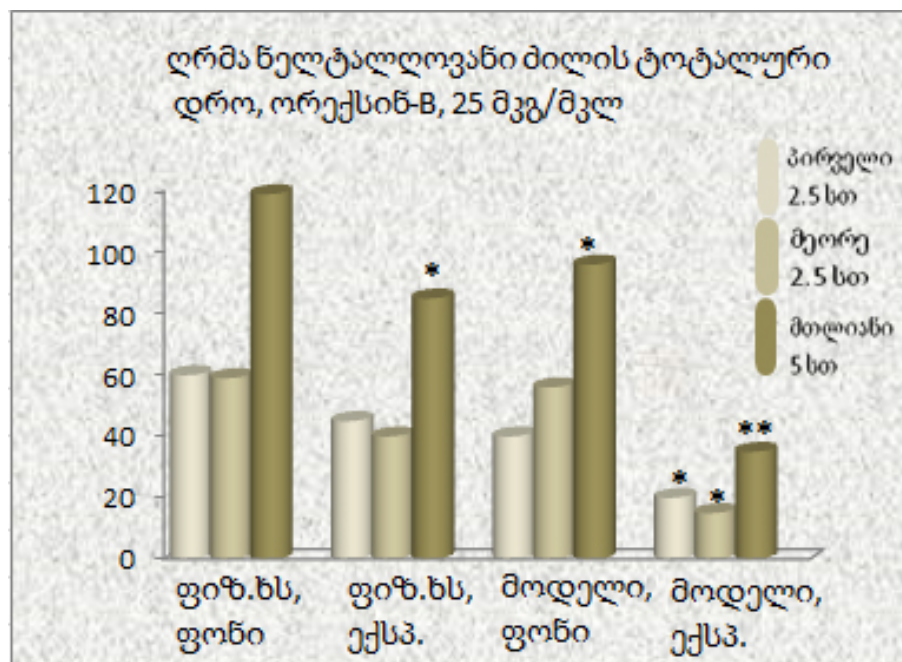
სურ. 20 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის სიხშირეზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.



სურ. 21 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე ინტექტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ. 22 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პასიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე ინტექტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - პასიური ღვიძლის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

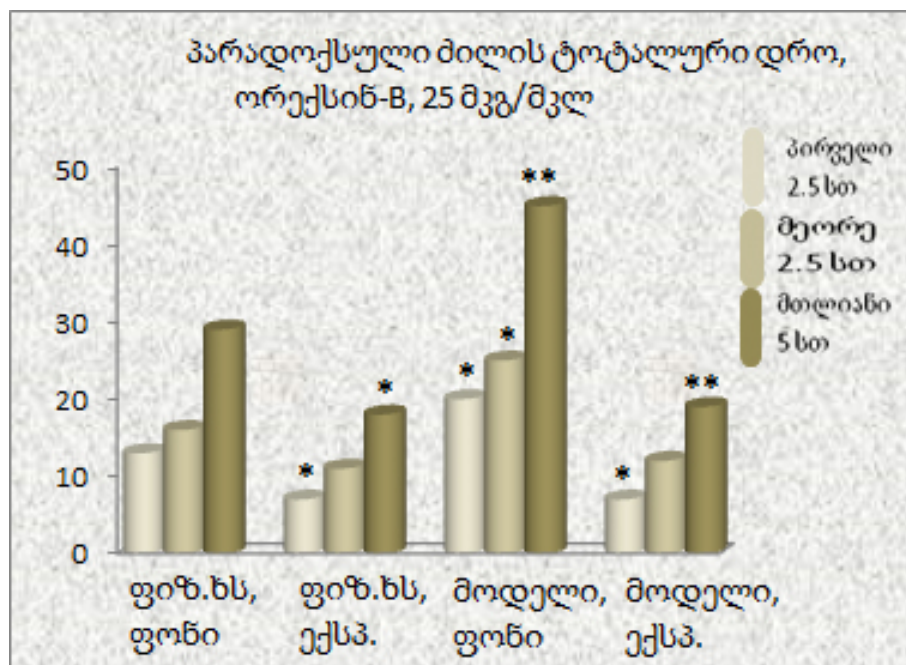


სურ. 23 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები დრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - დრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

აღმოჩნდა, რომ ორექსინ-B-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, რაც ამ ნეიროპეპტიდის თავის ტვინის ლატერალურ პარკუჭში შეყვანით ხდება, საკონტროლო ცხოველებში, ამცირებს დრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროს. ეფექტი უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, სადაც დრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო თითქმის განახევრებულია (სურ. 23).

პარადოქსული ძილის ტოტალური დროითი პარამეტრების ანალიზმა, ეგ რეგისტრაციის პირველი და მეორე 2.5 სთ და მთლიანი 5 სთ პერიოდების მიხედვით, ცვლილებათა მსგავსი დინამიკა გამოავლინა, რაც დრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დროის დამუშავებისას იქნა აღწერილი.

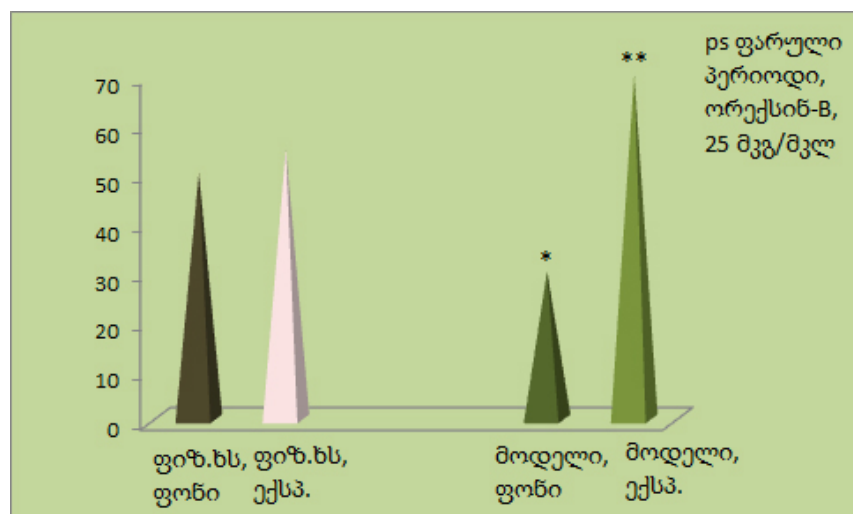
კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია მნიშვნელოვნად ამცირებს პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროს საკონტროლო ცხოველებში (სურ.24).



სურ. 24 ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო მნიშვნელოვნად არის მომატებული. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ამ ფაზის სიხშირე მკვეთრად მცირდება, თუმცა სრული დათრგუნვა არ ხდება, როგორც ეს ორექსინA-ს ეფექტების აღწერისას იყო ნაჩვენები.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული უნიპოლარული დეპრესიისთვის დამახასიათებელი ძილის დარღვევების ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის ცვლილება წარმოადგენს. ამიტომ ამ პარამეტრის შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო საკითხია. აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ლატენცია სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის შემცირებული, საკონტროლო ცხოველების ფარულ პერიოდთან შედარებით. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, ფარული პერიოდი ფონთან შედარებით მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის. პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად არის შემცირებული. ორექსინB-ს მოქმედებით ფარული პერიოდის სიდიდე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მკვეთრად მატულობს (სურ.25).



სურ. 25 ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდზე ინტაქტურ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით არის გამოყვანილი. ორდინატაზე - დრო, წუთებში.

ამრიგად, ამოცანა 4.ბ-ს შესრულების შედეგად შემდეგი მნიშვნელოვანი მონაცემები იქნა მიღებული: ა) ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, იზრდება აქტიური ღვიძილის სიხშირე და მისი ტოტალური დრო, მცირდება პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო; ბ) ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, იზრდება აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, მცირდება ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო, პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ფრაგმენტაციის ხარისხი.

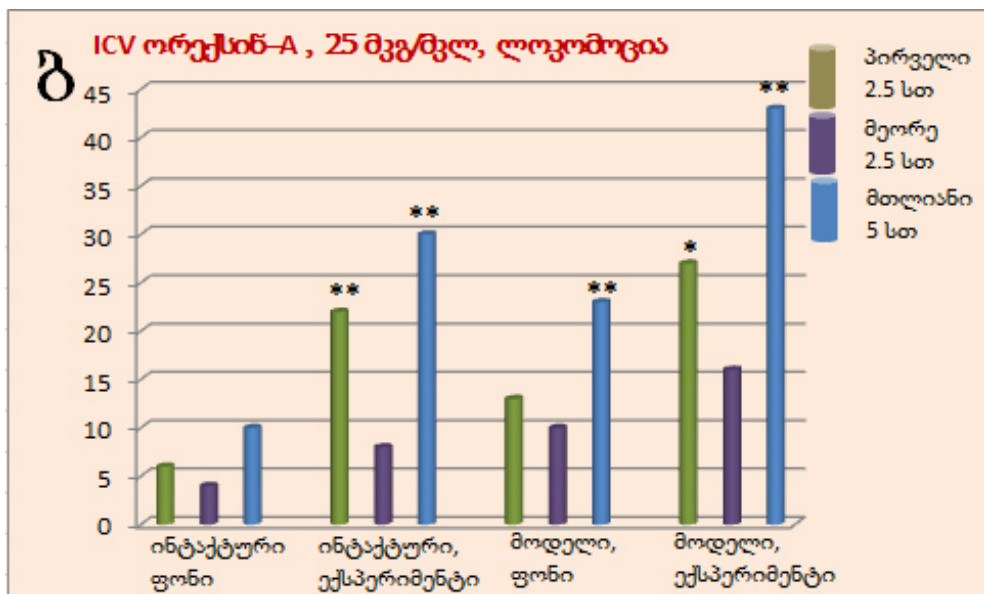
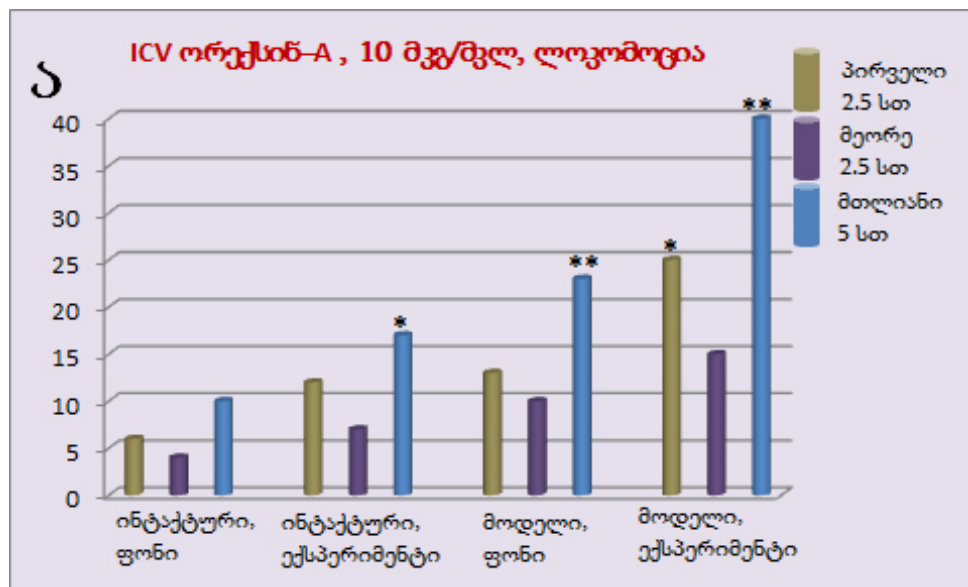
ამოცანა 5. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელების გამოყვანა, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, შემდეგნაირად ხდებოდა - ვირთაგვების ღლაპებში დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, იწყებოდა სკოპოლამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციები, დღეში ორჯერ, ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, ზრდასრული ასაკის მიღწევამდე, ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. ექსპერიმენტული კვლევები 2 – 3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ იწყებოდა. ასეთ ცხოველებს, ზრდასრულ ასაკში, თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

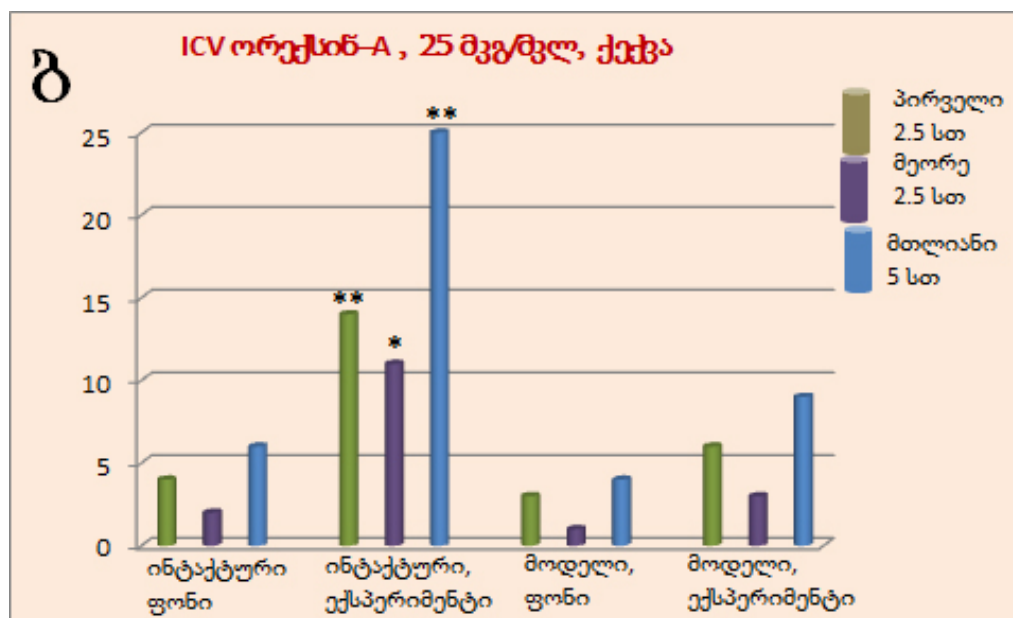
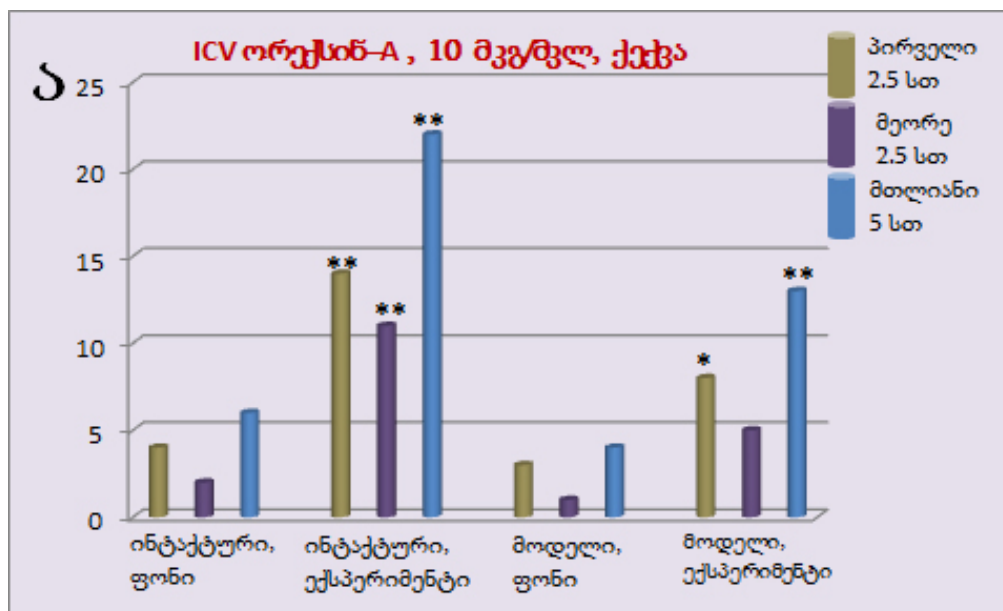
ამოცანა 5.ა. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ლოკომოტორული ქცევის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, მკვეთრად გაზრდილი. დაკვირვების პირველი 2.5 საათის განმავლობაში ლოკომოციის სიხშირე 2.5-ჯერ აღემატება ინტაქტური ცხოველების მონაცემებს, მეორე 2.5 სთ განმავლობაში 2-ჯერ მეტია, ხოლო მთლიანი 5 სთ პერიოდის განმავლობაში 2.5-ჯერ მეტი ზრდა აღინიშნება (სურ.26ა).

როგორც ეს ამოცანა 3.ა-ს შედეგების აღწერისას იყო ნაჩვენები, ორექსინA-ს 10მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში მკვეთრად ზრდის ლოკომოტორულ და კვლევით ქცევას ინტაქტურ ვირთაგვებში. ამ დოზების ქცევითი ეფექტების შესწავლამ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, აჩვენა, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულურ მიკროინექცია ამ ტიპის მოდელების ქცევას მნიშვნელოვნად ცვლის. მკვეთრად მატულობს ლოკომოტორული ქცევის სიხშირე, ეფექტი, როგორც ინტაქტური ცხოველების, ასევე მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, უფრო ძლიერად არის გამოხატული პოსტინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში და მთლიან 5 სთ დაკვირვების პერიოდში. ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია, ლოკომოციის სიხშირე უფრო მაღალ მაჩვენებლებს ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის შემდეგ აღწევს (სურ. 26ბ).



სურ. 26 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



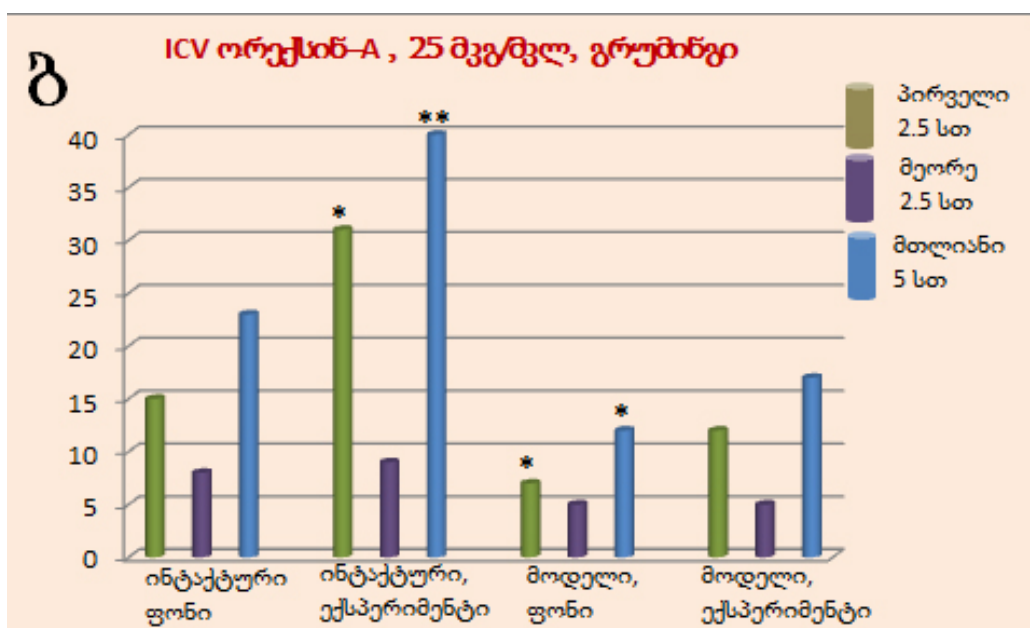
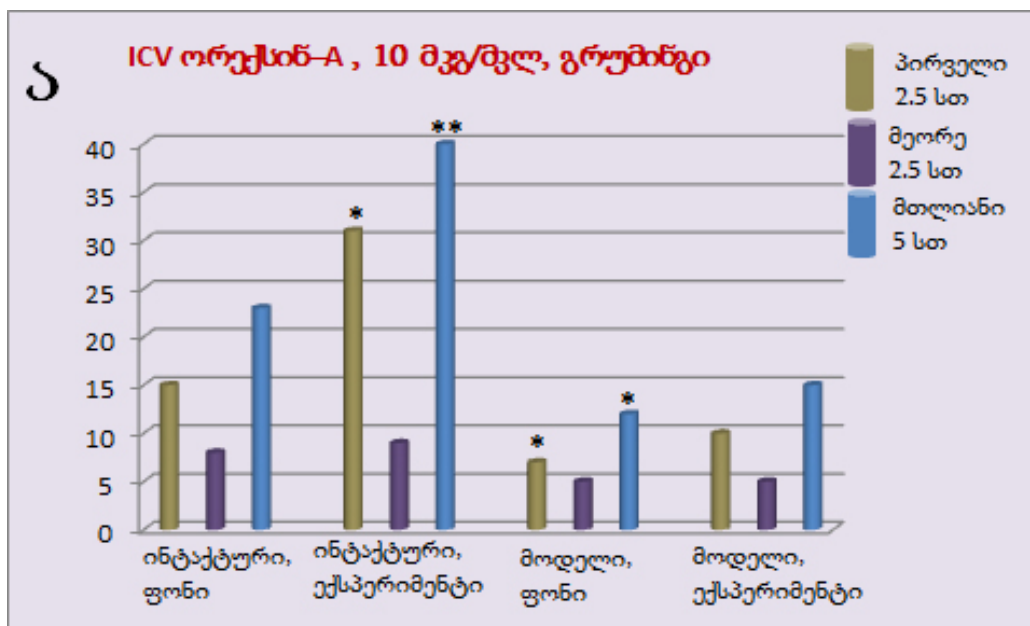
სურ. 27 ორესინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ქექვის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ქექვის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

ქექვის შემთხვევათა რაოდენობა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით უმნიშვნელოდ არის შემცირებული, ხოლო იმ ეფექტთან შედარებით, რასაც ორექსინA ინტაქტურ ცხოველებში ავლენს, მნიშვნელოვნად არის დათრგუნული. თუმცა ქექვის სიხშირე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, მათივე ფონურ მონაცემთან შედარებით, გაზრდილია. ქექვის შემთხვევათა რაოდენობრივი ცვლილება დოზა-დამოკიდებულია (სურ.27.ა და 27.ბ).

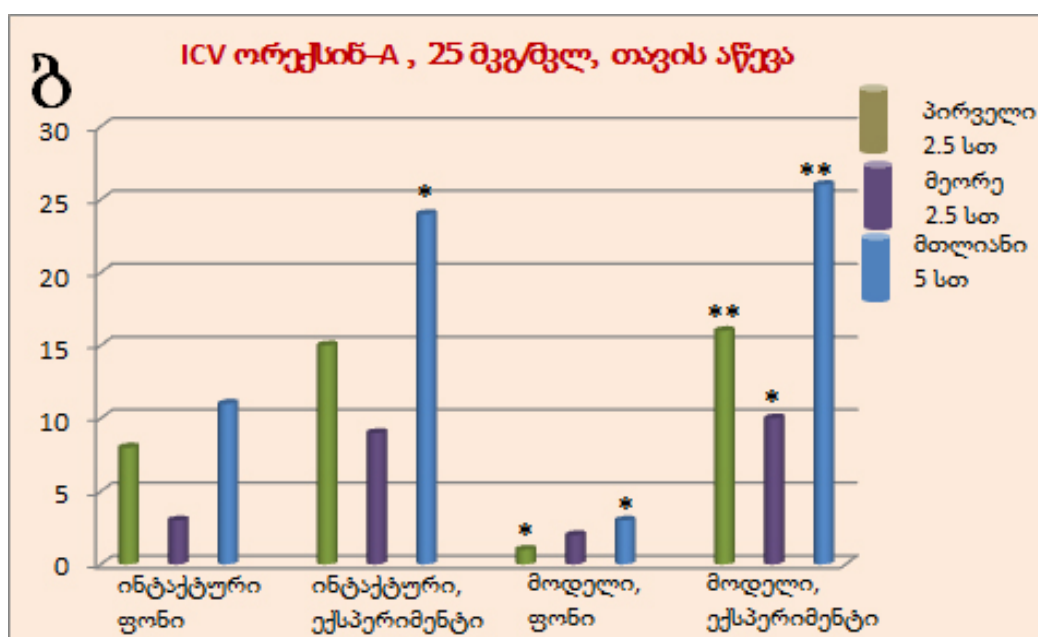
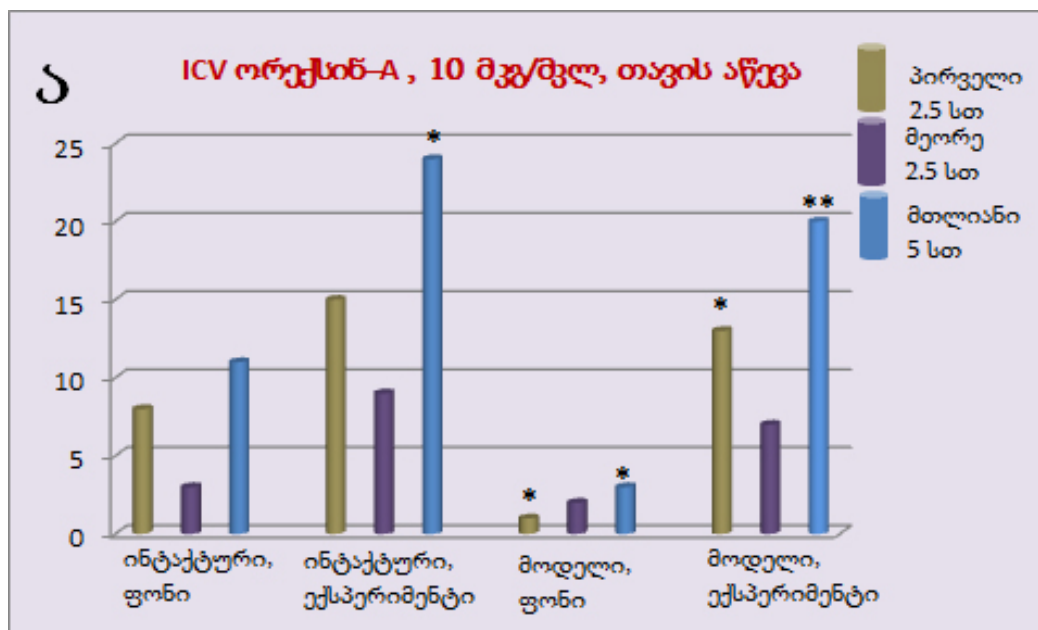
გრუმინგების რაოდენობრივი ანალიზი, დაკვირვების სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით, აჩვენებს ქექვის ამ პარამეტრის მნიშვნელოვან შემცირებას დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ინტაქტური ცხოველების მონაცემებთან შედარებით. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, ინტაქტურ ცხოველებში, თითქმის ორნახევარჯერ ზრდის გრუმინგების რაოდენობას, მაშინ როდესაც დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ქექვის ეს პარამეტრი მნიშვნელოვნად არ იცვლება (სურ.28ა და 28ბ).

ყნოსვის სიხშირე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მნიშვნელოვნად არ იცვლება, მაგრამ ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის შეყვანა ლატერალურ პარკუჭში მისი რაოდენობრივი მაჩვენებლების მკვეთრ მატებას იწვევს. სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნოა და თითქმის უტოლდება ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის ეფექტებს ინტაქტურ ცხოველებში. ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექცია იგივე მიმართულების ცვლილებებს იწვევს.

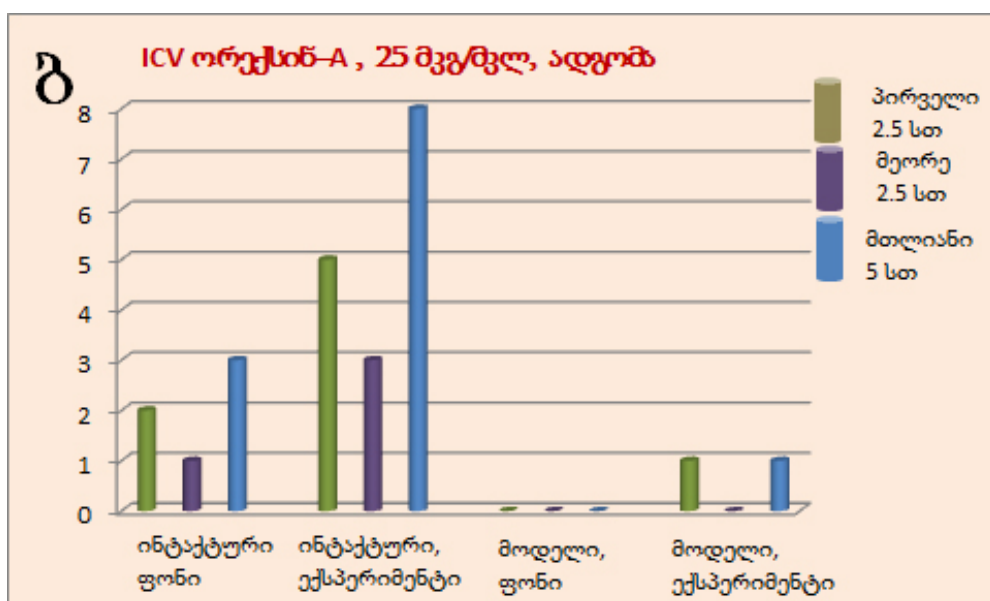
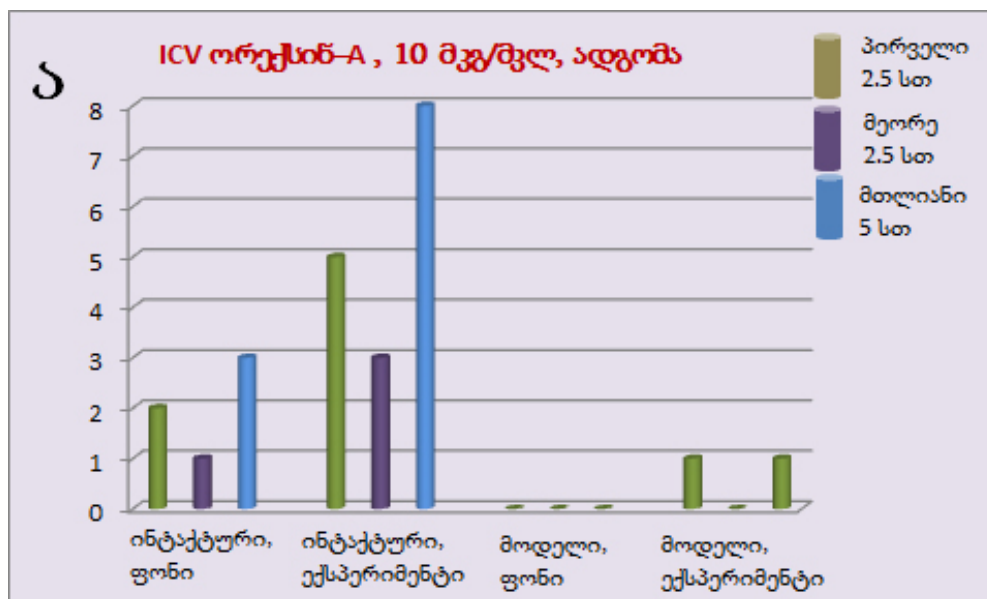
აღმოჩნდა, რომ თავის აწევების რაოდენობა თითქმის ოთხჯერ არის შემცირებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით. ორექსინA-ს 10მკგ/მკლ დოზის გავლენით თავის აწევათა სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს, ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია (სურ.29ა და 29ბ).



სურ. 28 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 29 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები თავის აწევის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - თავის აწევის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 30 ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ადგომის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

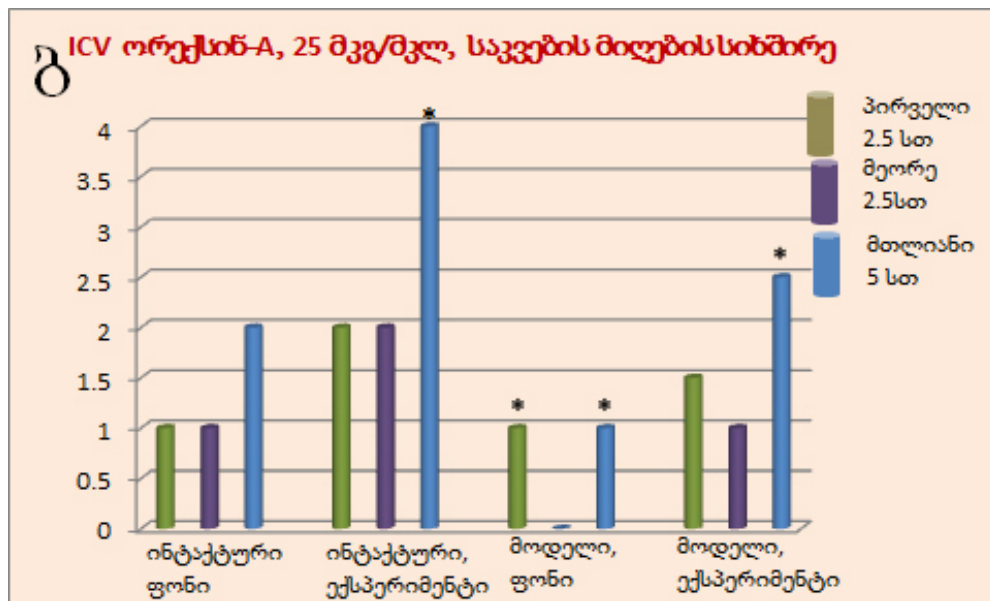
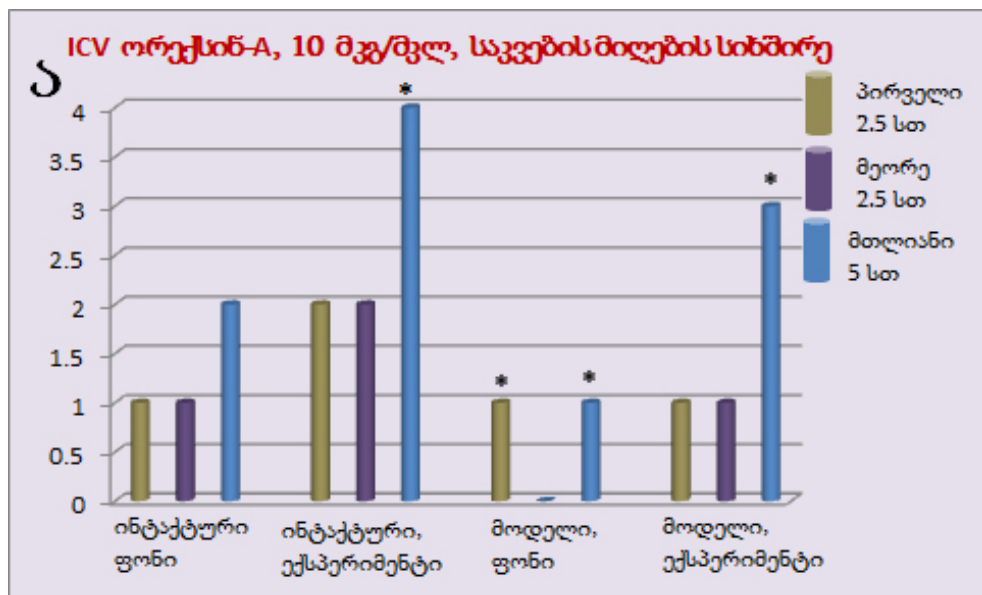
ქცევის ისეთი კომპონენტი, როგორიცაა ადგომა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელების ფონურ ქცევაში სრულად დათრგუნული აღმოჩნდა, თუმცა, ორექსინA-ს ორივე დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შედეგად მისი სიხშირე გაიზარდა, მაგრამ ინტაქტური ცხოველების ფონურ მონაცემებთან და ორექსინA-ს ეფექტთან შედარებით მკვეთრად შემცირებული დარჩა (სურ.30ა და 30ბ).

ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, ინტაქტურ ცხოველებში, ორჯერ იზრდება საკვების მიღების სიხშირე. კვებითი მოტივაცია დოზა-დამოკიდებულად მატულობს დეპრესიის ცხოველურ მოდელებშიც, მაგრამ საკვების მიღების სიხშირის მატება ორჯერ ნაკლებია, ვიდრე ეს ხდება ინტაქტურ ცხოველებში ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით (სურ.31ა და 31ბ).

დაკვირვების 5 სთ პერიოდის განმავლობაში წყლის სმის შემთხვევები ინტაქტურ ცხოველებში, ფონში და ექსპერიმენტში, და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ასევე ფონში და ექსპერიმენტში, არ დაფიქსირებულა.

ამრიგად, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, მთელი რიგი ქცევითი ცვლილებები აღინიშნება - გაზრდილია ლოკომოტორული აქტივობა, შემცირებულია ქექვის, გრუმინგების, თავის აწევის სიხშირეები, სრულად არის დათრგუნული ვერტიკალური დგომების შემთხვევები, ორჯერ არის შემცირებული კვებითი მოტივაცია და დათრგუნულია წყლის სმის მოტივაცია.

ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, რაც ჩვენს ექსპერიმენტებში ამ ნეიროპეპტიდის თავის ტვინის ლატერალურ პატკუქში მიკროინექციით ხდებოდა, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევის შემდეგ ძირითად ცვლილებებს იწვევს: მკვეთრად ზრდის ლოკომოტორულ აქტივობას; კვლევით ანუ ექსპლორატორულ ქცევას; ზრდის კვების მიღების სიხშირეს და არ მოქმედებს წყლის სმის მოტივაციაზე. ორექსინA-ს ეფექტები ექსპლორატორულ



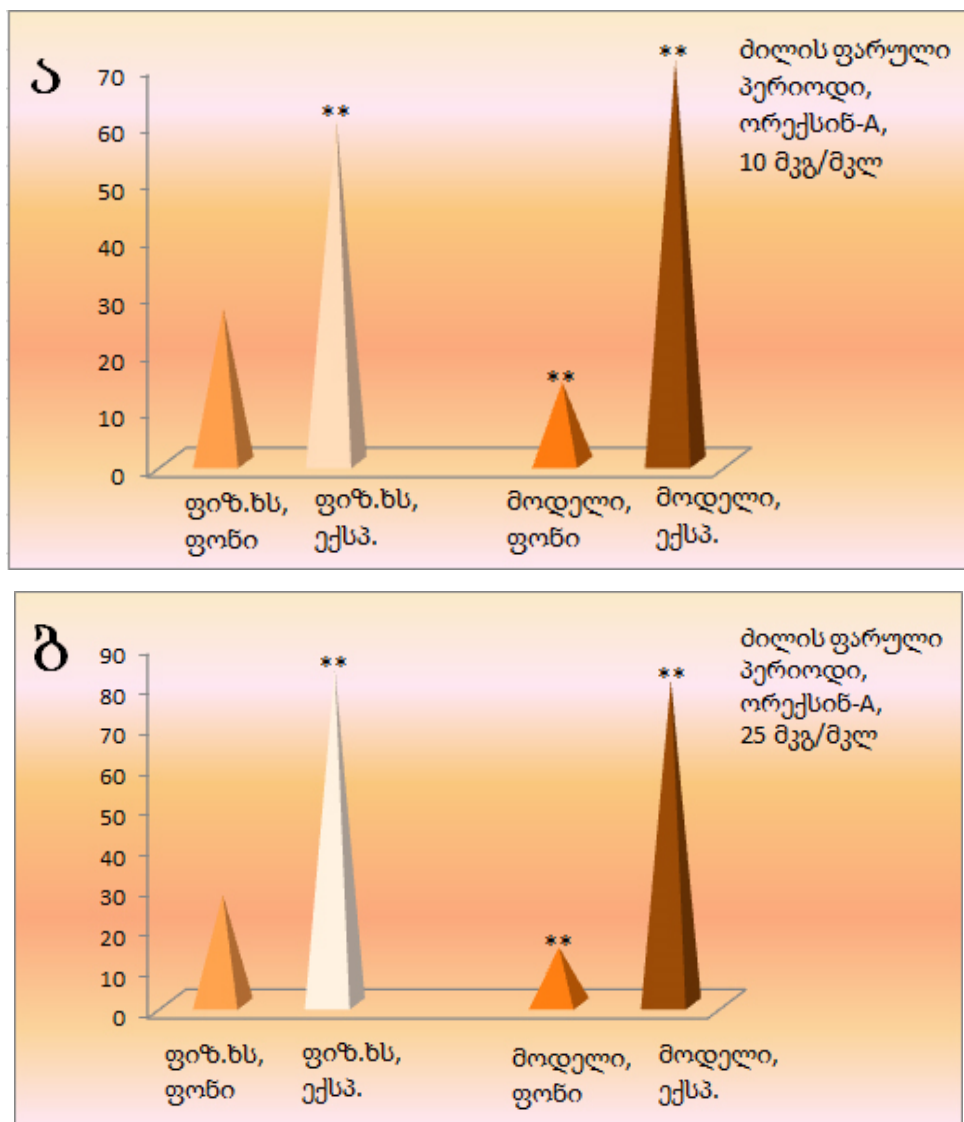
სურ. 31 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ადგომის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - საკვების მიღების სიხშირის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

ქცევაზე უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, ვიდრე იმ მოდელებში, რომლებსაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.

ამოცანა 5. ბ. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში (CSF), ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) მიკროინექციით და მისი ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით, მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, მკვეთრად ზრდის დაძინების ფარულ პერიოდს. ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის გამოყენებისას ძილის დადგომა დაახლოებით ორჯერ ყოვნდება (სურ.32ა), ხოლო 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით დაძინების ფარული პერიოდი თითქმის 4-ჯერ მატულობს (სურ.32ბ).

ძილის დადგომის ფარული პერიოდი, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, საკონტროლო ცხოველების ძილის ლატენობასთან შედარებით, ორჯერ არის შემცირებული. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში ფარულ პერიოდს მნიშვნელოვნად ზრდის, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, და ეფექტი, ამ შემთხვევაშიც, დოზა-დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს - 10 მკგ/მკლ დოზის გავლენით ძილის ლატენობა დაახლოებით 5-ჯერ, ხოლო 25 მკგ/მკლ დოზის შეყვანის შემდეგ 5.5-ჯერ მატულობს (სურ. 32ა და 32ბ).



სურ. 32 ორექსინ-А-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ძილის ფარული პერიოდის ხანგრძლივობაზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

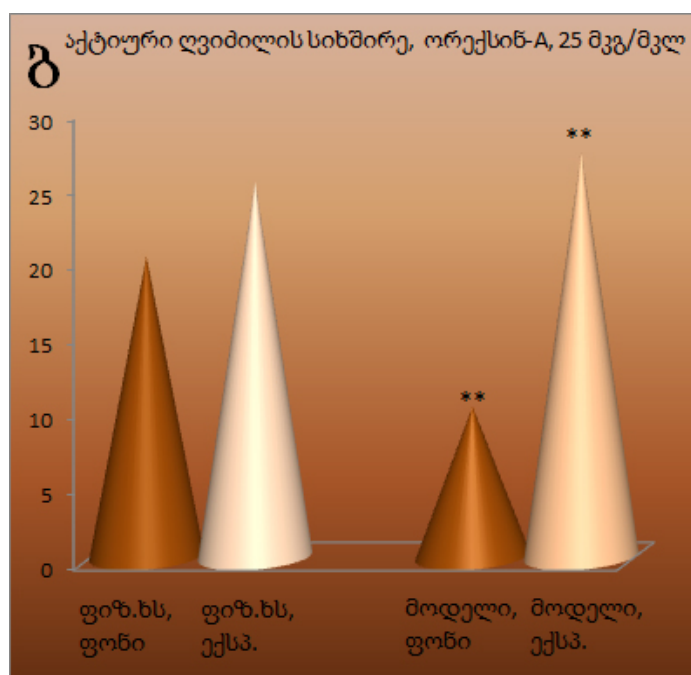
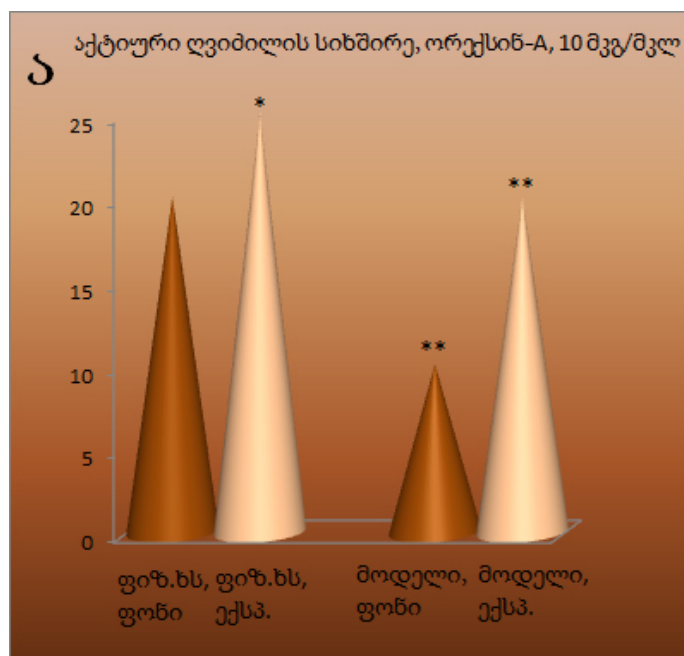
მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება აგრეთვე ცალკეული ქცევითი მდგომარეობების (ფაზების) დადგომის სიხშირეში. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში დოზა-დამოკიდებულ ეფექტს ახდენს ამ პარამეტრის ცვლილებაზე. კერძოდ, მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, ფონურ მონაცემებთან შედარებით იზრდება აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, ორჯერ არის შემცირებული. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების შეყვანა ლატერალურ პარკუჭში აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირის ორჯერად მატებას იწვევს (სურ. 33ა და 33ბ).

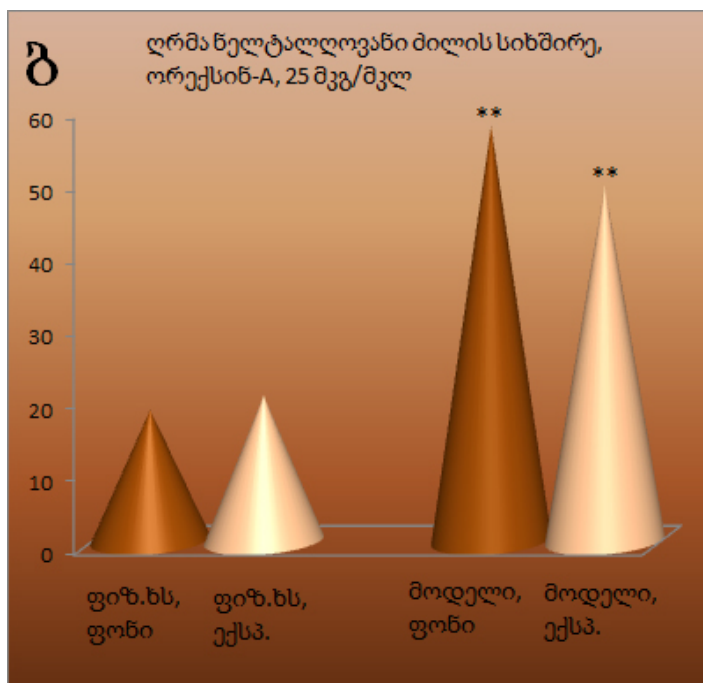
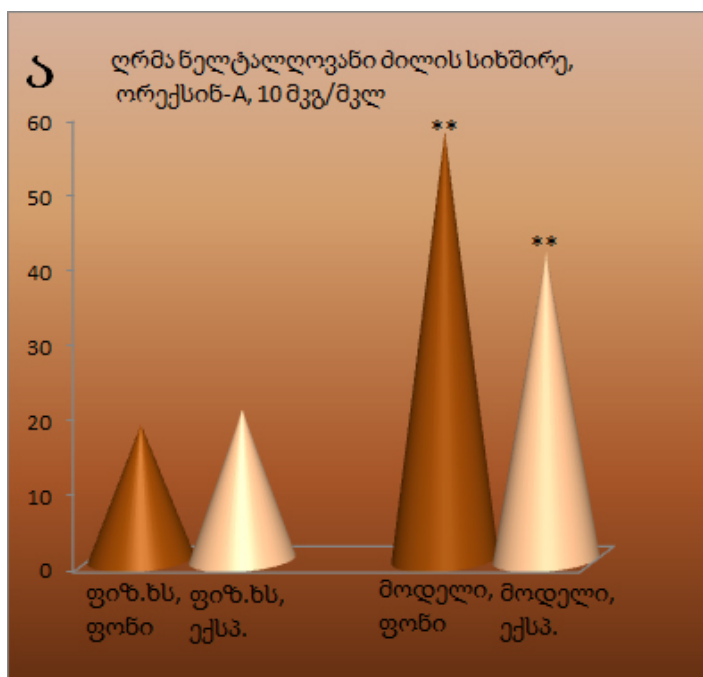
ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების გავლენით უმნიშვნელოდ მატულობს.

აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე მკვეთრად (თითქმის 3.5-ჯერ) არის მომატებული. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა ამ ფაზის სიხშირეს დოზა-დამოკიდებულად ზრდის, თუმცა სტატისტიკურად მაღალსარწმუნო ეფექტი არ ვლინდება.

ნორმალური ძილ-ღვიძილის ციკლის ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან კომპონენტს ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე წარმოადგენს, ვინაიდან მისი სიხშირის გაზრდა ძილის ხარისხის გაუარესების ერთ-ერთი მაჩვენებელია. ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების გავლენით, მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის (სურ.34ა და 34ბ).



სურ. 33 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის რაოდენობრივი მაჩვენებლები 5 სთ პერიოდში.



სურ. 34 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები 5 სთ პერიოდში.

აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე თითქმის სამჯერ არის გაზრდილი. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების გავლენით, ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დოზა-დამოკიდებულად და მკვეთრად მატულობს (სურ.34ა და 34ბ). ეს კი იმას მიუთითებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, გაზრდილია ძილის წყვეტადობა და გაუარესებულია მისი ხარისხი.

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზისას. ამ ფაზის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების გავლენით, დოზა-დამოკიდებულად შემცირდა. პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, მნიშვნელოვნად გაზრდილი აღმოჩნდა. ეს პარამეტრი, ორექსინA-ს 10 მკგ/მლ დოზის გავლენით ორჯერ, ხოლო 25 მკგ/მლ დოზის გავლენით 4.5-ჯერ შემცირდა (სურ.35ა და 35ბ).

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მკვეთრად არის გაზრდილი აგრეთვე პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების (პარადოქსულ ძილში გადასვლათა მცდელობების) სიხშირე. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების გავლენით პარადოქსული ძილის ეს პარამეტრი დოზა-დამოკიდებულად მატულობს.

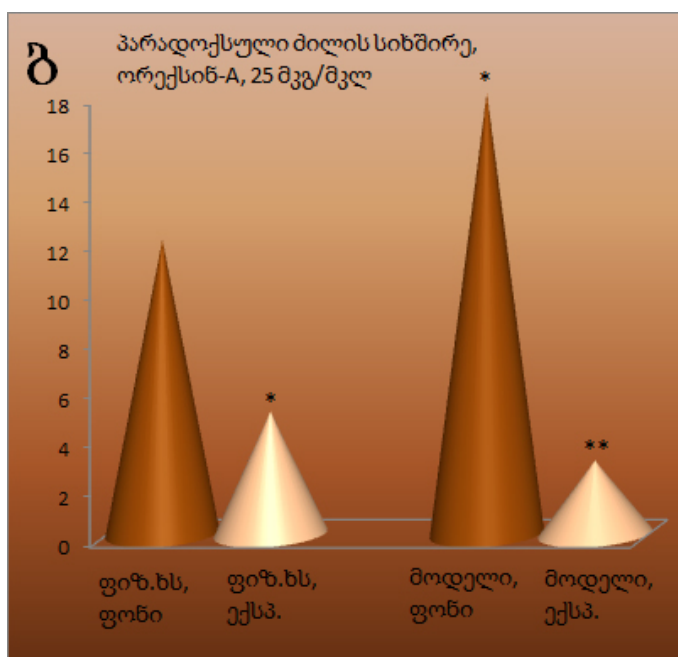
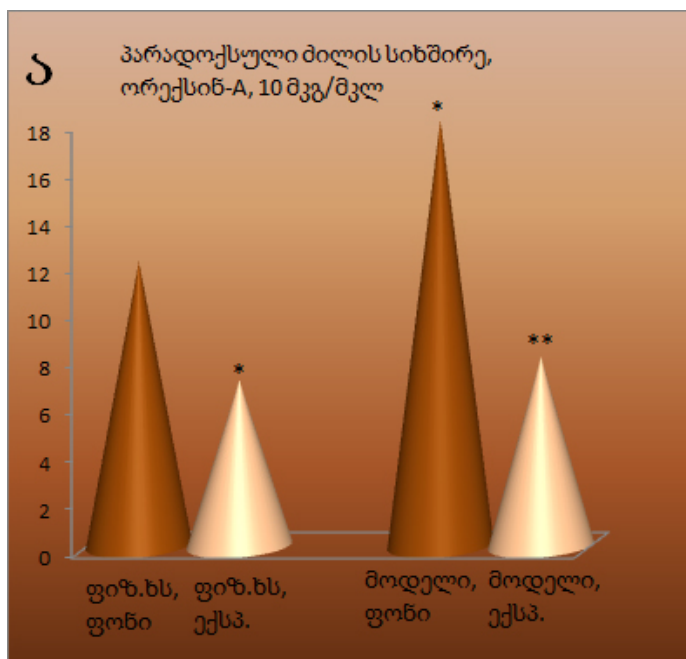
მნიშვნელოვანი ცვლელეები გამოავლინა აგრეთვე ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ფაზათა ტოტალური დროის სტატისტიკურმა დამუშავებამ, ანალიზის სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით. აღმოჩნდა, რომ აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, თანაბრად არის გადანაწილებული ეგ რეგისტრაციის პირველ და მეორე 2.5 სთ პერიოდებში. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა მკვეთრად ზრდის აქტიური ღვიძილის დროს პოსტინექციური პირველი 2.5

სთ განმავლობაში და შესაბამისად, მთლიან 5 სთ პერიოდში. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, აქტიური ღვიძილის დრო უმნიშვნელოდ იცვლება. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა ამ პარამეტრს დოზა-დამოკიდებულად ზრდის, თუმცა ორექსინA-ს ეფექტი საკონტროლო ცხოველებში უფრო ძლიერია (სურ. 36ა და 36ბ).

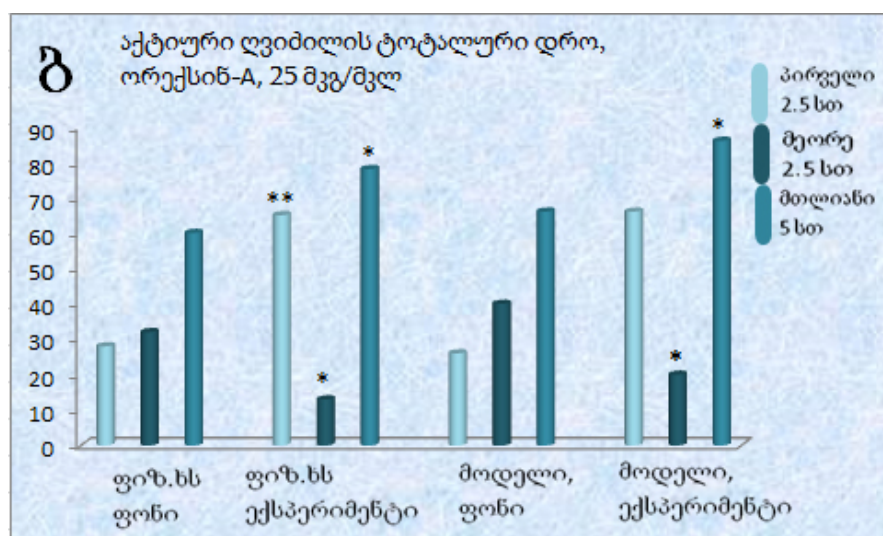
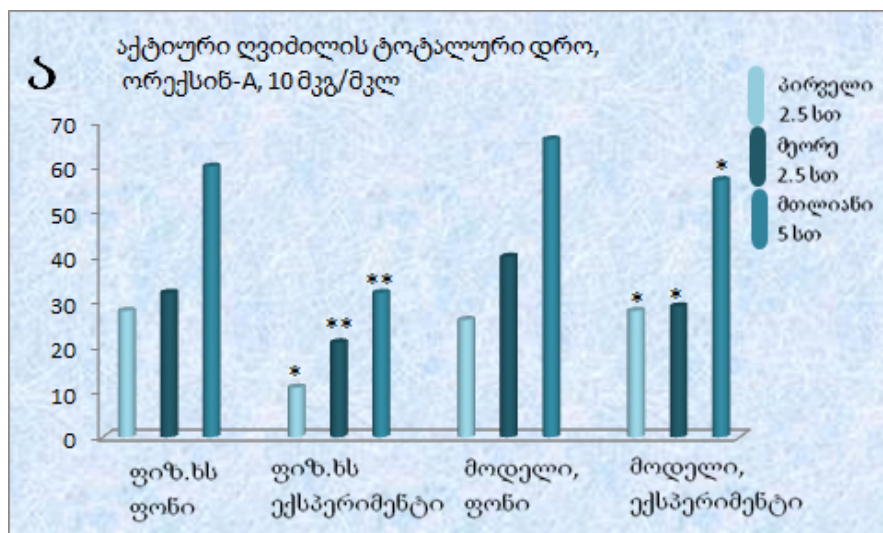
პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო უმნიშვნელოდ გაზრდილი აღმოჩნდა. ორექსინA-ს მოქმედების ფონზე პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დოზა-დამოკიდებულად შემცირდა.

რაც შეეხება ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროს, ეს პარამეტრი, ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, როგორც საკონტროლო, ისე ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში, მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ დაექვემდებარა.

აღმოჩნდა, რომ ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო თანაბრად არის გადანაწილებული საკონტროლო ცხოველების ეეგ რეგისტრაციის პირველ და მეორე 2.5 სთ პერიოდებში. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ჯგუფში, მკვეთრად და დოზა-დამოკიდებულად მცირდება (სურ.37ა და 37ბ). დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად შემცირებული აღმოჩნდა.



სურ. 35 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის სიხშირეზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები 5 სთ პერიოდში.



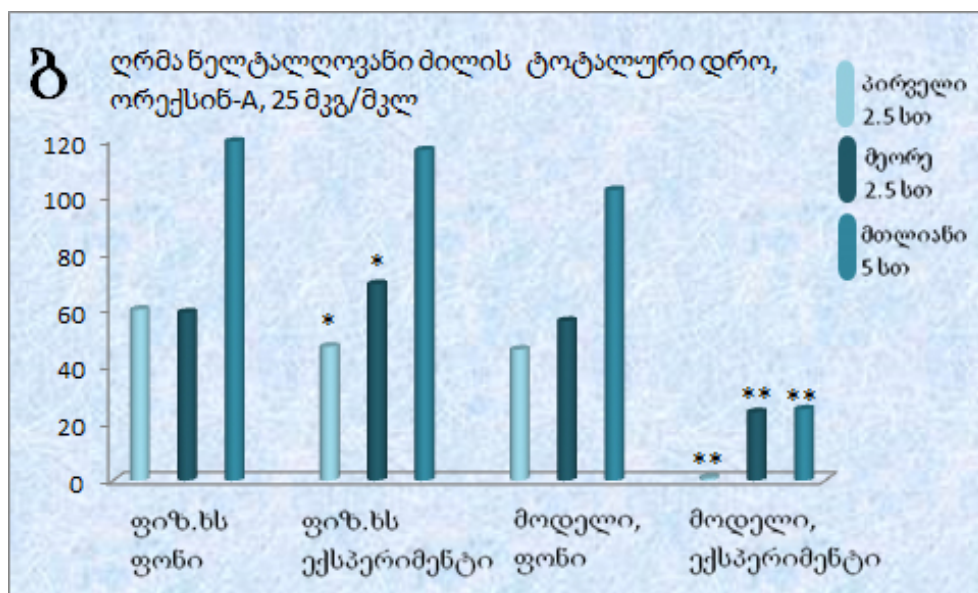
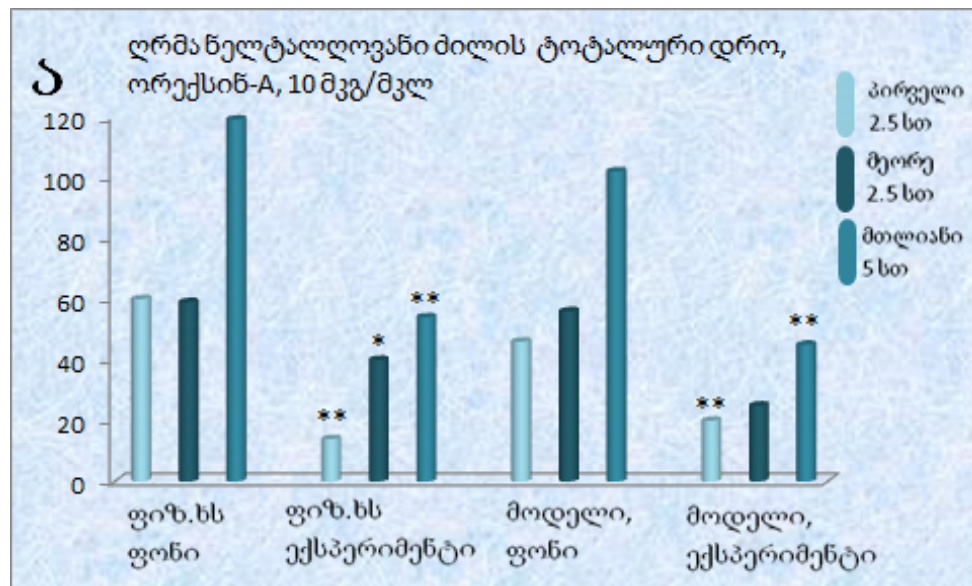
სურ. 36 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

ორექსინA–ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, ამ ფაზის დროითი პარამეტრების დრამატული ცვლილებები მოხდა.კერძოდ, აღმოჩნდა რომ ეგ რეგისტრაციის პირველი 2.5 სთ განმავლობაში ღრმა ნელტალღოვანი ძილი საერთოდ არ დგება. ეგ რეგისტრაციის მეორე 2.5 სთ პერიოდში ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ეპიზოდები განვითარებას იწყებს, თუმცა მათი ტოტალური დრო, ორექსინA–ს დოზისგან დამოკიდებულებით, მკვეთრად არის დათრგუნული. ამ ფაზის ტოტალური დრო, როგორც დეპრესიის ცხოველური მოდელების, ისე საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს, თითქმის სამჯერ ჩამორჩება (სურ.37ა და 37ბ).

მსგავსი ცვლილებებია სახეზე პარადოქსული ძილის ტოტალური დროის სტატისტიკური დამუშავებისას. ორექსინA–ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო ორჯერ მცირდება (სურ 38ა და 38ბ).

რაც შეეხება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო მათში მნიშვნელოვნად არის მომატებული. ორექსინA–ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, პარადოქსული ძილის დათრგუნვას აქვს ადგილი. ეგ რეგისტრაციის პირველი 2.5 სთ განმავლობაში პარადოქსული ძილი საერთოდ არ დგება, ხოლო მეორე 2.5 სთ განმავლობაში ამ ფაზის ტოტალური დრო, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, თითქმის 3.5-ჯერ ნაკლებია. ეფექტი დოზა-დამოკიდებულია (სურ 38ა და 38ბ).

უნდა აღინიშნოს, რომ უნიპოლარული დეპრესიისთვის დამახასიათებელი ძილის დარღვევების ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის ცვლილება წარმოადგენს. ამიტომ ამ პარამეტრის შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო საკითხია. აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის



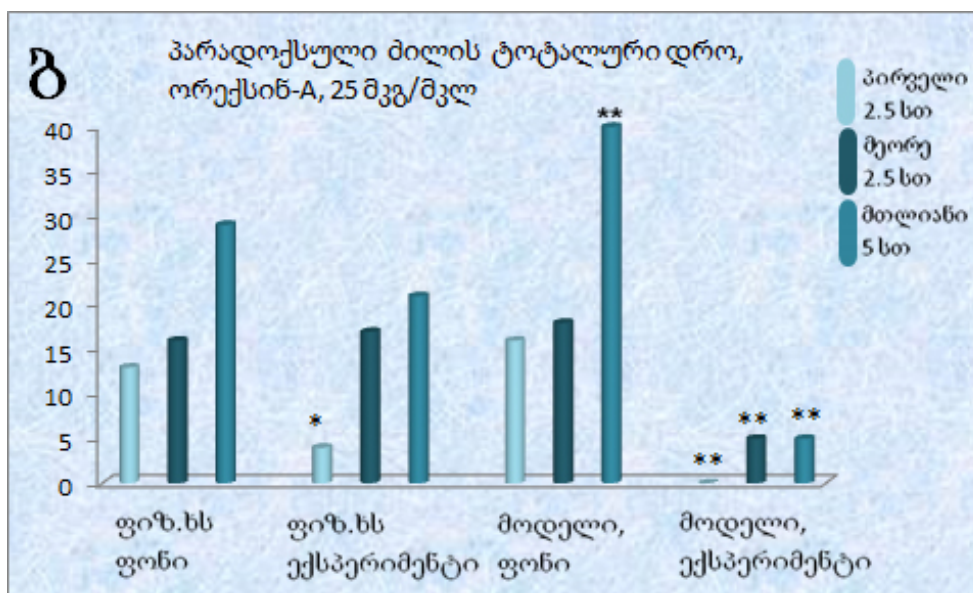
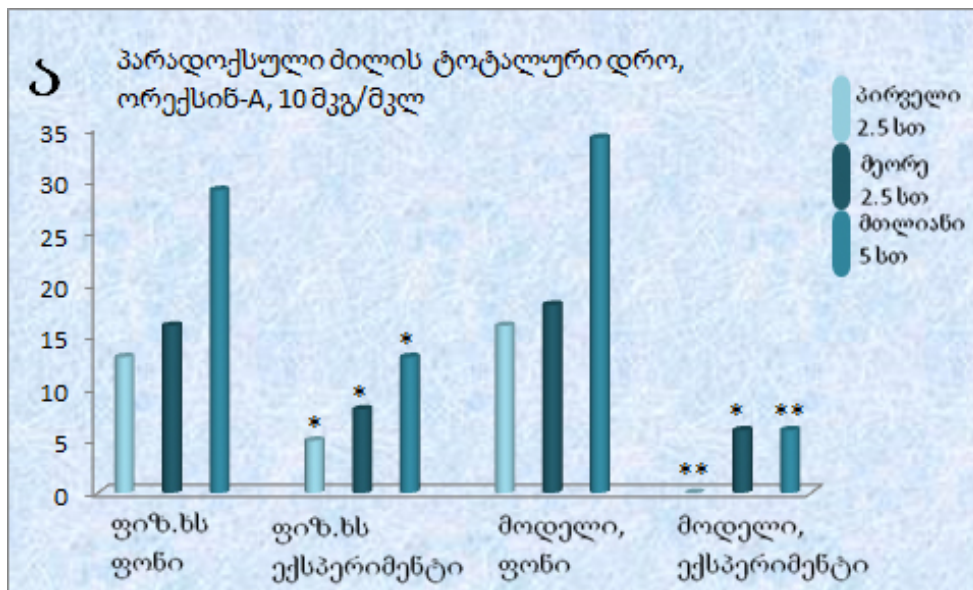
სურ. 37 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ევგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

ლატენტობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის შემცირებული საკონტროლო ცხოველების ფარულ პერიოდთან შედარებით. ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, ფარული პერიოდი ფონთან შედარებით მატულობს. ფარული პერიოდის ზრდა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, სადაც ორექსინA-ს ეფექტი საკონტროლო ცხოველებში აღწერილ ეფექტს 2.5-ჯერ აჭარბებს (სურ. 39ა და 39ბ).

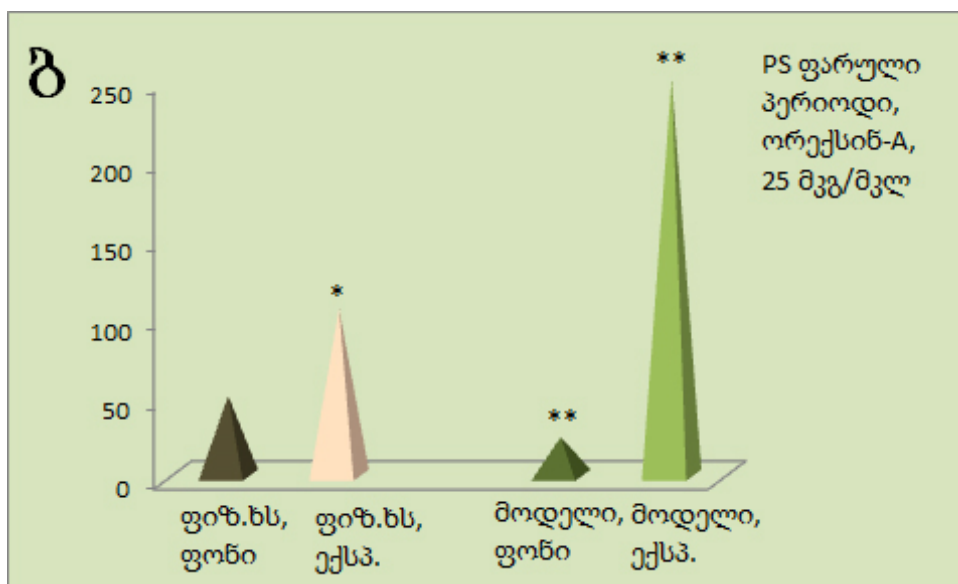
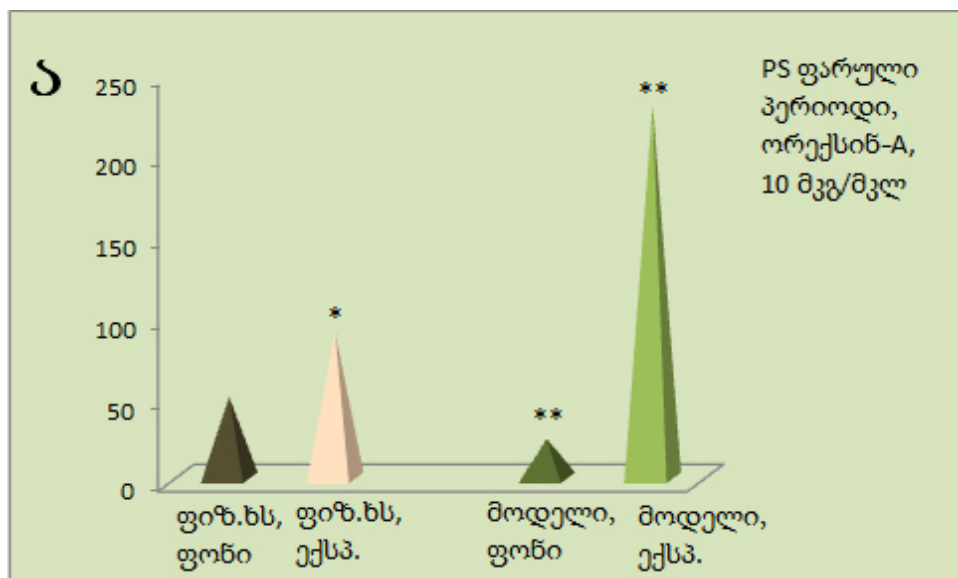
ამრიგად ამოცანა 5.ბ-ს შესრულების შედეგად შემდეგი მნიშვნელოვანი მონაცემები იქნა მიღებული: ა) აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, შემცირებულია აქტიური ღვიძილის სიხშირე და ტოტალური დრო, გაზრდილია პასიური ღვიძილის და ზერელე ნელტალოვანი ძილის დადგომის სიხშირე და ტოტალური დრო, გაზრდილია ღრმა ნელტალოვანი ძილის სიხშირე და შემცირებულია ამ ფაზის ტოტალური დრო, რაც მისი ხარისხის გაუარესებაზე მიუთითებს, და მკვეთრად არის გაზრდილი პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე და ტოტალური დრო;

ბ) ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში მკვეთრად იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, აქტიური ღვიძილის სიხშირე და ტოტალური დრო და მკვეთრად მცირდება ღრმა ნელი ძილის და პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო.

გ) ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, აქტიური ღვიძილის სიხშირე და ტოტალური დრო, იზრდება ღრმა ნელტალოვანი ძილის სიხშირე, რაც მისი წყვეტადობის ზრდაზე მიუთითებს, და მკვეთრად მცირდება ამ ფაზის ტოტალური დრო, მცირდება პარადოქსული ძილის სიხშირე და მკვეთრად იზრდება პარადოქსული ძილის დადგომის ფარული პერიოდი.



სურ. 38 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ევგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ. 39 ორექსინ-A-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

ამოცანა 6. ორექსინB-ს შემცველობის მატება CSF-ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტების კვლევა დეპრესიის მსგავს ქცევით და ბილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

ამოცანა 6.ა. ორექსინB-ს შემცველობის მატება CSF-ში, ICV მიკროინექციით და მისი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

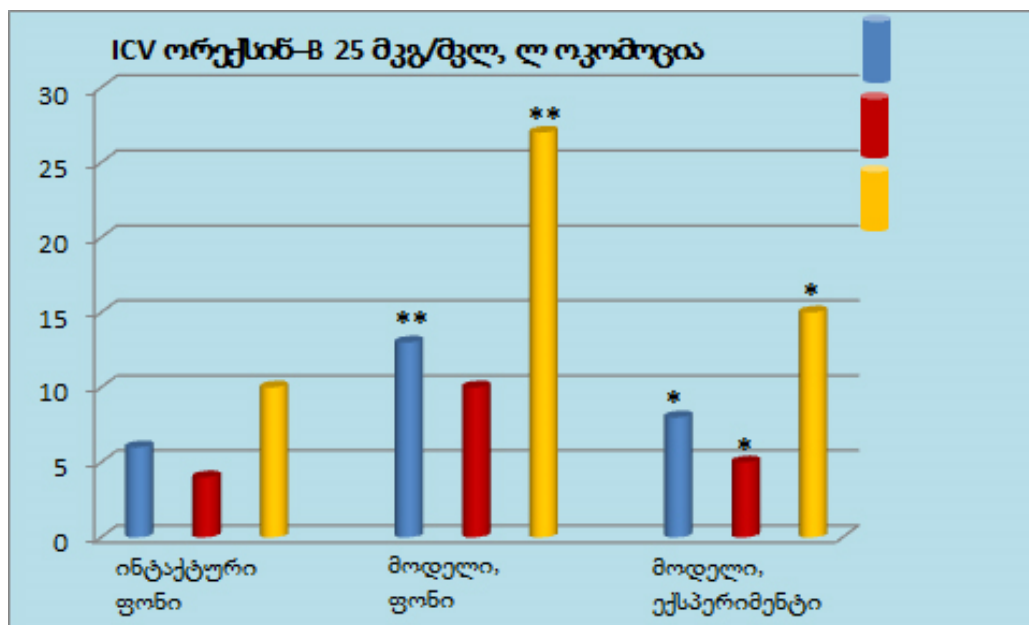
ექსპერიმენტების ამ სერიაში მიღებული მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, ლოკომოციის სიხშირე, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, მკვეთრად არის გაზრდილი. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით მისი სიდიდე, მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით, მცირდება, ხოლო საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით უცვლელი რჩება (სურ. 40).

ქექვების სიხშირე, მოდელებში, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, არ იცვლება, ხოლო მოდელების ფონურ მონაცემთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მატულობს (სურ.41).

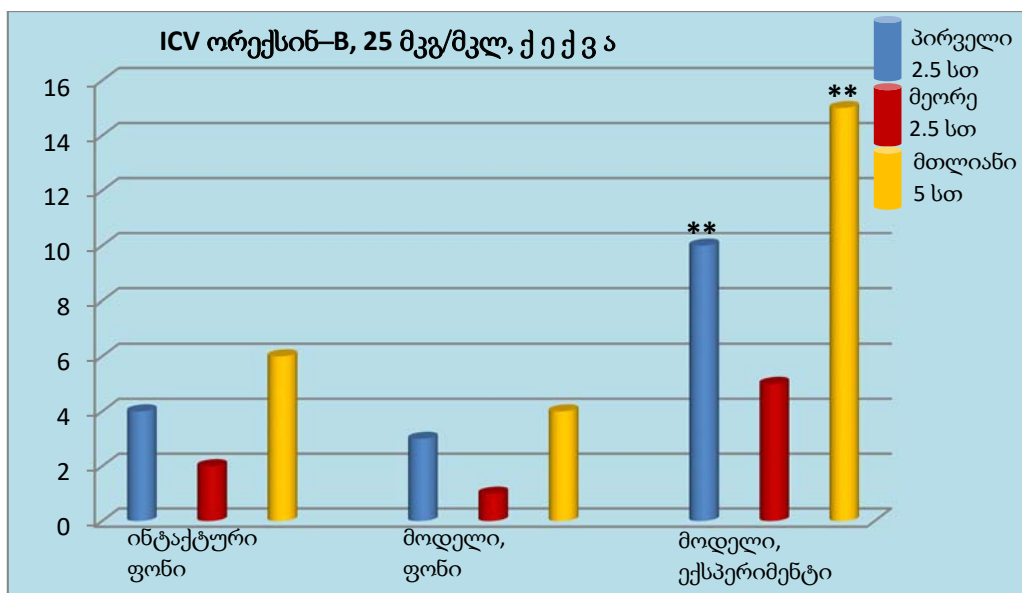
რაც შეეხება გრუმინგების რაოდენობას, ქცევის ეს პარამეტრი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, შემცირებული აღმოჩნდა. გრუმინგების სიხშირე, ორექსინB-ს მიკროინექციის ფონზე, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად არ შეიცვალა, თუმცა მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით ორჯერ გაიზარდა (სურ. 42).

აღმოჩნდა, რომ ყნოსვების სიხშირე, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ ქცევაში, მნიშვნელოვნად არ იცვლება, და ვერც ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია ავლენს ეფექტს.

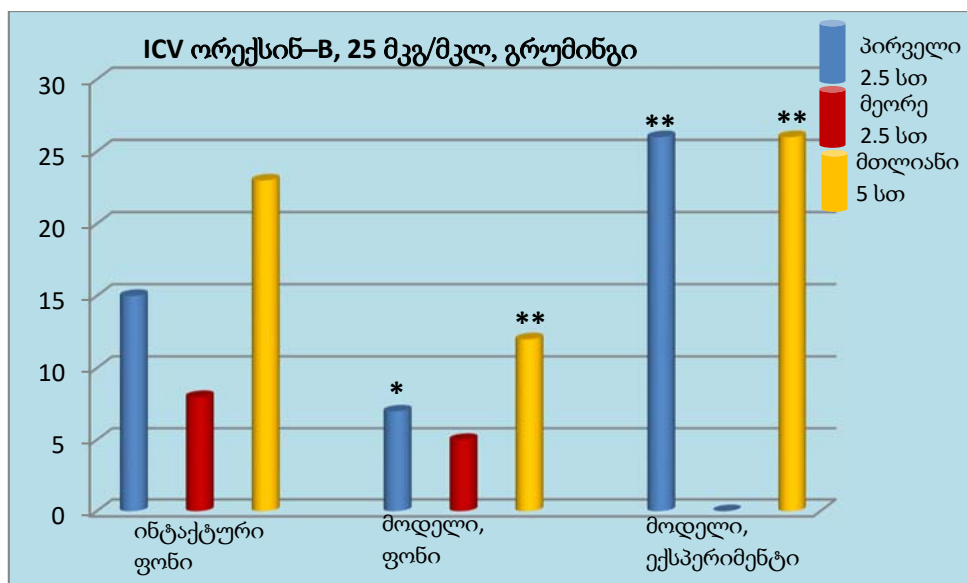
თავის აწევათა რაოდენობა მოდელებში, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, თითქმის 7-ჯერ მცირდება. ორექსინB-ს მოქმედებით მთლიან 5 სთ პერიოდში მატულობს (სურ. 43), თუმცა საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, მკვეთრად შემცირებული რჩება.



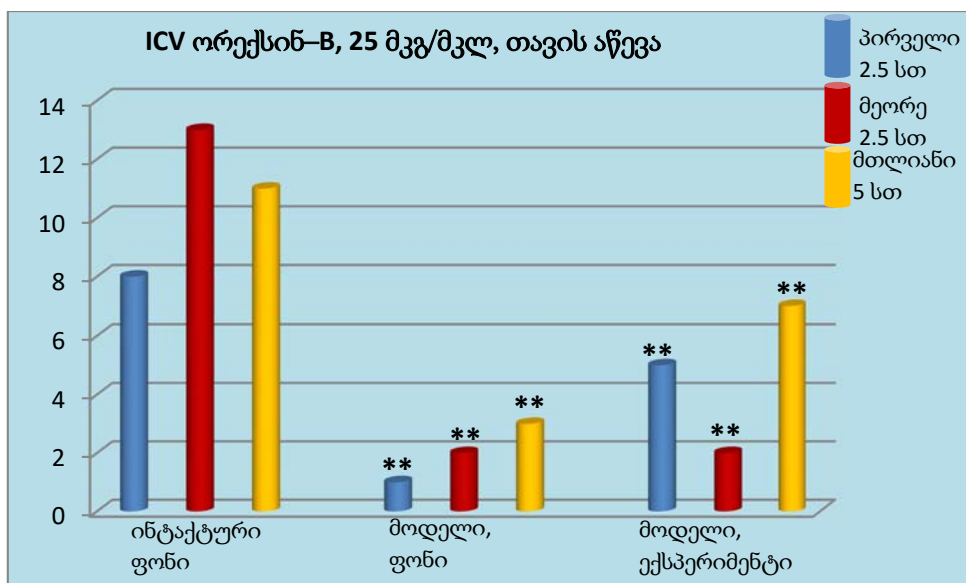
სურ. 40. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 41. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ქექვის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ქექვის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 42. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმუნგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 43. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები თავის აწევის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - თავის აწევის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

ვერტიკალური დგომები მოდელების ფონურ ქცევაში საერთოდ არ ფიქსირდება, ხოლო ორექსინB-ს მოქმედების ფონზე მატულობს, თუმცა საკონტროლო მონაცემებს მაინც ჩამორჩება.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში საკვების მიღების სიხშირე საკონტროლო მონაცემთა შედარებით შემცირებულია. ხოლო ორექსინB-ს გავლენით საკვების მიღების სიხშირე უცვლელი რჩება.

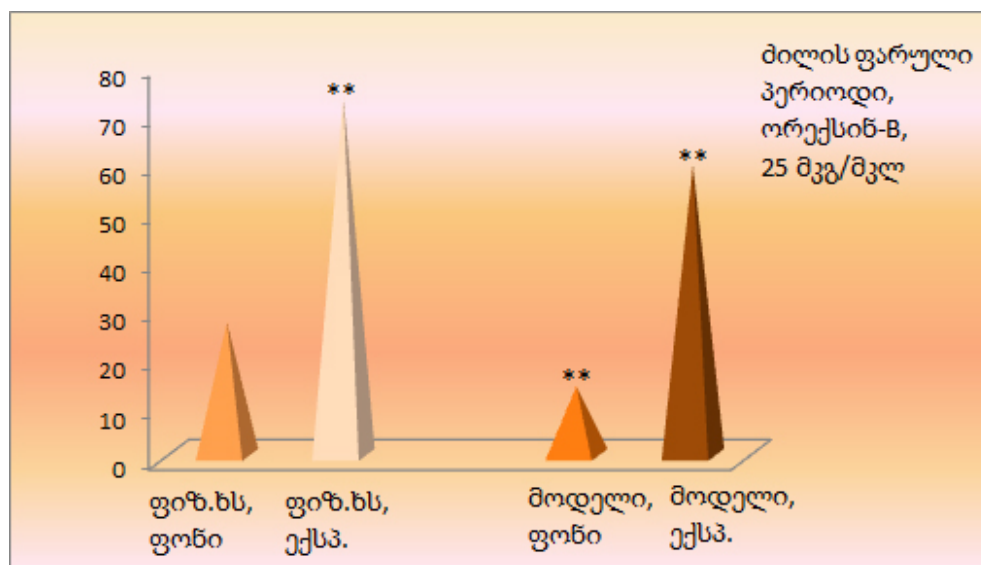
ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ქცევითი ეფექტები, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ იმ ქცევითი ეფექტების მსგავსია, რომელსაც ორექსინB-ს სხვადასხვა დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია იწვევდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებს (იხ. ამოცანა 4.ბ). მოკლედ გავიმეორებთ ძირითად შედეგებს - ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, რაც ჩვენს ექსპერიმენტებში ამ ნეიროპეპტიდის თავის ტვინის ლატერალურ პატუქში მიკროინექციით ხდებოდა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ცხოველთა ქცევის შემდეგ ძირითად ცვლილებებს იწვევს: ზრდის ლოკომოტორულ აქტივობას, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით ნაკლებინტენსიური ეფექტი აქვს კვლევით ანუ ექსპლორატორულ ქცევაზე და არ მოქმედებს კვებით და წყლის სმის მოტივაციაზე.

ამოცანა 6.ბ. ორექსინB-ს შემცველობის მატება CSF-ში, ICV მიკროინექციით და მისი ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებს.

მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ორექსინB-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციით, მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, მკვეთრად ზრდის დაძინების ფარულ

პერიოდს. ორექსინB–ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით დაძინების ფარული პერიოდი თითქმის 2.5-ჯერ მატულობს (სურ.44).

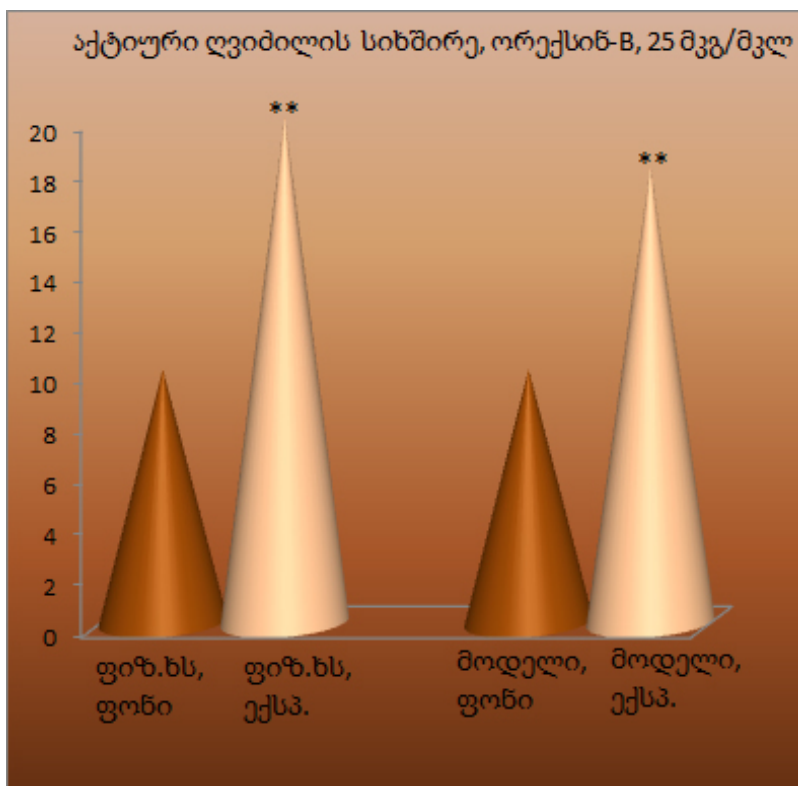
ძილის დადგომის ფარული პერიოდი, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, საკონტროლო ცხოველების ძილის ლატენცობასთან შედარებით, ორჯერ არის შემცირებული. ორექსინB–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში ფარულ პერიოდს მნიშვნელოვნად (3.5-ჯერ) ზრდის (სურ.44).



სურ. 44. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ძილის ფარულ პერიოდზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

ცალკეული ქცევითი მდგომარეობების (ფაზების) დადგომის სიხშირეთა ანალიზი აჩვენებს, რომ ორექსინB–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში,

დოზით 25 მკგ/მკლ, საკონტროლო ცხოველებში, აქტიური ღვიძლის სიხშირეს ორჯერ ზრდის. დეპრესიის ცხოველური მოდელების აქტიური ღვიძლის სიხშირე ორჯერ მატულობს როგორც საკონტროლო მონაცემებთან ისე მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით (სურ.45).



სურ. 45. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - აქტიური ღვიძლის ეპიზოდების დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებელი ევგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.

ნორმალური ძილ-ღვიძლის ციკლის ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან კომპონენტს ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე წარმოადგენს, ვინაიდან მისი სიხშირის გაზრდა ძილის ხარისხის გაუარესების ერთ-ერთი

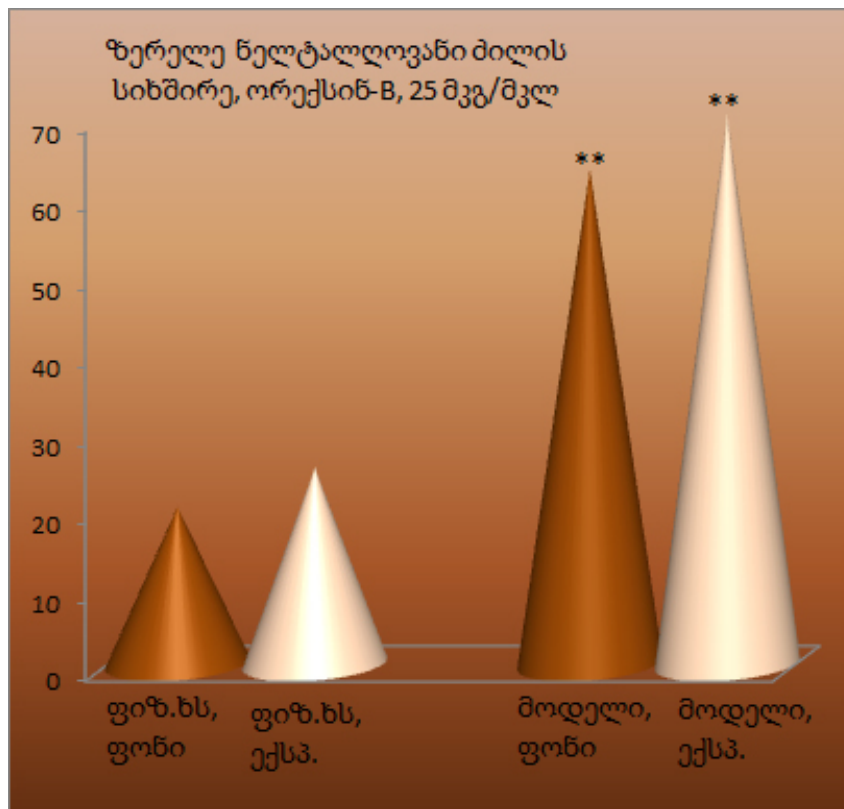
მაჩვენებელია. ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით, მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე თითქმის სამჯერ არის გაზრდილი საკონტროლო ცხოველების მონაცემთან შედარებით. ორექსინB-ს მოქმედებით ამ პარამეტრის სიდიდე კიდევ უფრო მატულობს. (სურ.46).

იგივე მიმართულების ცვლილებები ხდება ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირესთან მიმართებაში. კერძოდ, საკონტროლო ცხოველებში ეს სიდიდე არ იცვლება. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე სამჯერ არის მომატებული. ორექსინB-ს მოქმედებით ეს პარამეტრი დაახლოებით 0.5-ჯერ მცირდება, თუმცა საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით მაინც ორჯერ გაზრდილი რჩება (სურ.47).

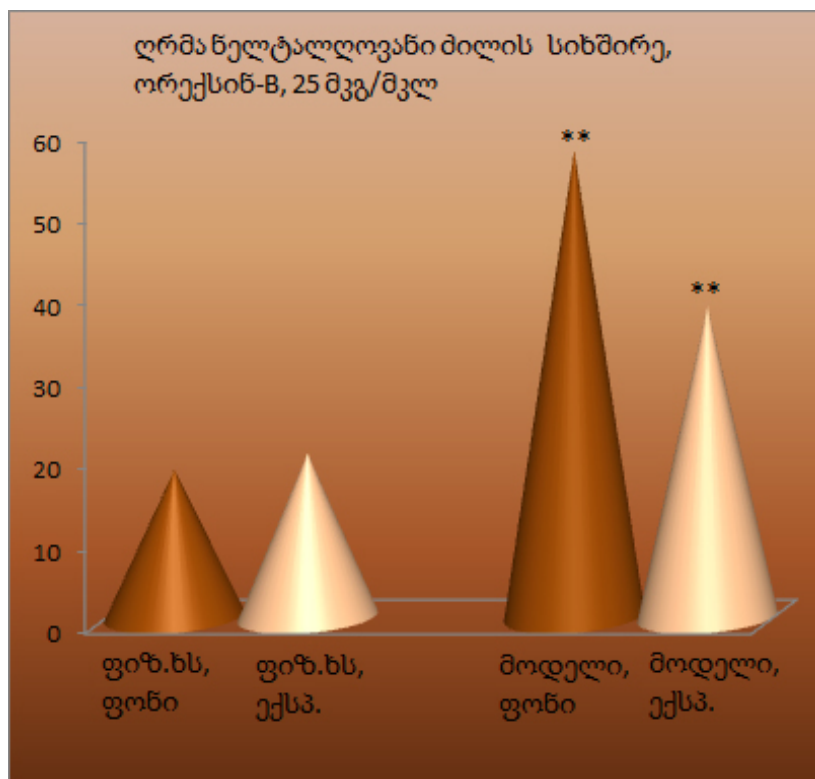
საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზისას. ამ ფაზის სიხშირე, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით შემცირდა (სურ.48).

პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე, დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი, საკონტროლო მონაცემთან შედარებით. ეს პარამეტრი, 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით თითქმის ორჯერ შემცირდა. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მკვეთრად არის გაზრდილი. აგრეთვე პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების (პარადოქსულ ძილში გადასვლათა მცდელობების) სიხშირე. ორექსინB-ს მოქმედებით პარადოქსული ძილის ეს პარამეტრი მკვეთრად მატულობს (სურ.49).

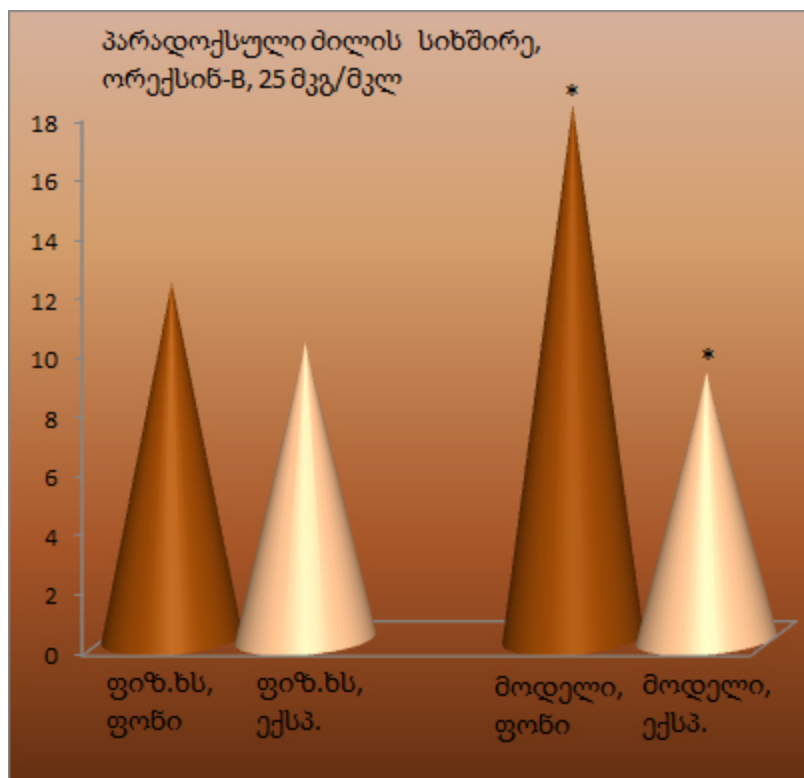
ძილ-ღვიძილის ციკლის სხვადასხვა ფაზათა ტოტალური დროის სტატისტიკურმა დამუშავებამ, ანალიზის სხვადასხვა პერიოდების მიხედვით აჩვენა, რომ აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, თანაბრად არის გადანაწილებული ეგ რეგისტრაციის პირველ და მეორე 2.5 სთ



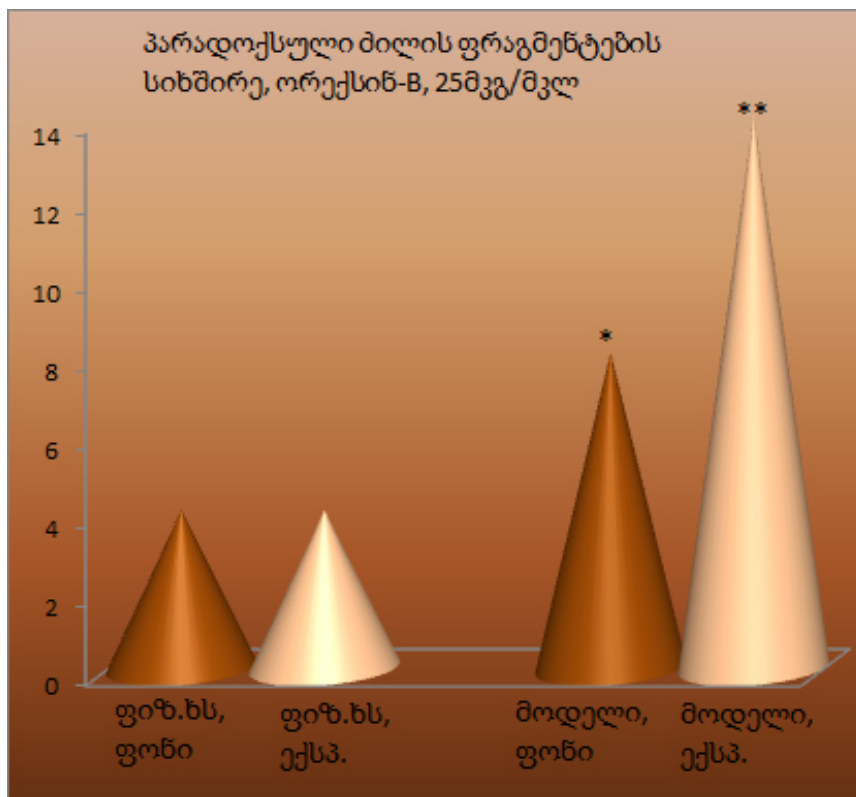
სურ. 46. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ეპიზოდების დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებელი ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.



სურ. 47. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები დრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - დრმა ნელტალღოვანი ძილის ეპიზოდების დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებელი, ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.



სურ. 48. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ეპიზოდების დადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებელი, ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.



სურ. 49. ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების სიხშირეზე, საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ფრაგმენტების სიხშირის რაოდენობრივი მაჩვენებელი, ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში.

პერიოდებში. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა მკვეთრად ზრდის აქტიური ღვიძილის დროს პოსტინექციური პირველი 2.5 სთ განმავლობაში, ხოლო მეორე 2.5 სთ პერიოდში მკვეთრად ამცირებს (სურ.50).

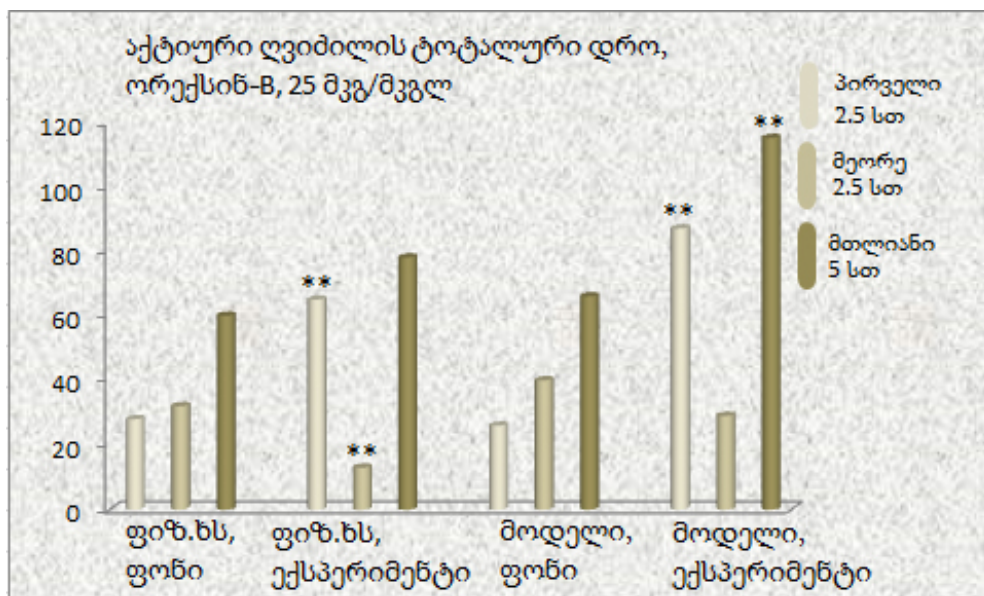
დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, აქტიური ღვიძილის დრო საკონტროლო მონაცემთან შედარებით თითქმის უცვლელია. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა ამ პარამეტრს მნიშვნელოვნად ზრდის, როგორც დაკვირვების პირველ ორ ნახევარ საათიან პერიოდში, ისე მთლიან 5 სთ პერიოდში (სურ.50).

პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველებში, ორექსინB-ს გავლენით ცვლილებას არ განიცდის. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო ფონურ მონაცემებთან შედარებით უმნიშვნელოდ არის გაზრდილი. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ორექსინB-ს გავლენით ამ პარამეტრის სიდიდე მკვეთრად მცირდება.

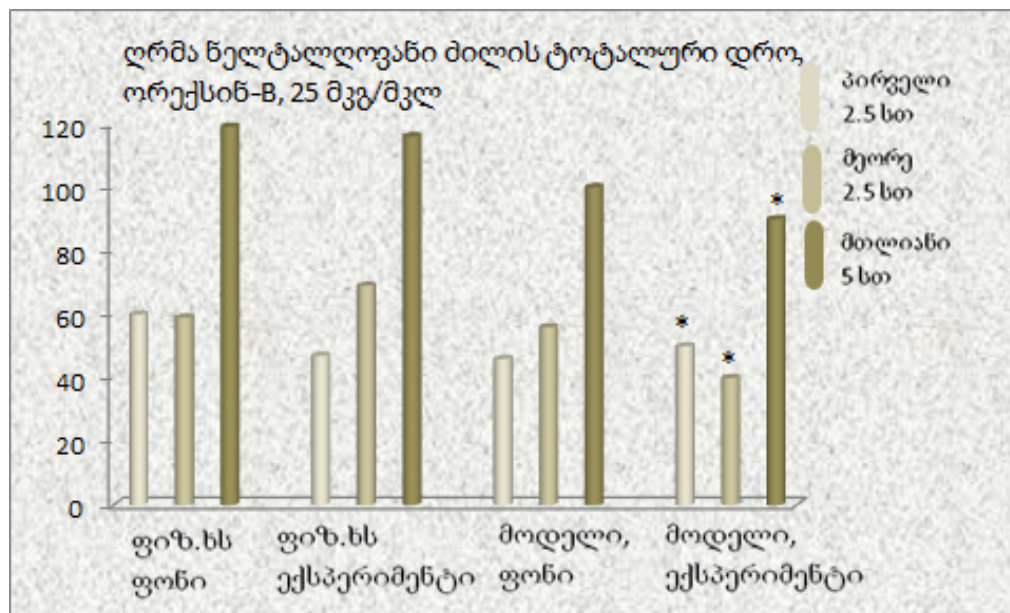
რაც შეეხება ზერელე ნელტალდოვანი ძილის ტოტალურ დროს, ეს პარამეტრი, ორექსინB-ს გავლენით საკონტროლო ცხოველურ მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ ექვემდებარება. ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ეგ რეგისტრაციის სამივე პერიოდში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება.

აღმოჩნდა, რომ ღრმა ნელტალდოვანი ძილის ტოტალური დრო თანაბრად არის გადანაწილებული საკონტროლო ცხოველების ეგ რეგისტრაციის პირველ და მეორე 2.5 სთ პერიოდებში. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის გავლენით უცვლელი რჩება (სურ.51).

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ფონურ ძილ-ღვიძილის ციკლში, ღრმა ნელტალდოვანი ძილის ტოტალური დრო, საკონტროლო ცხოველების



სურ. 50 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

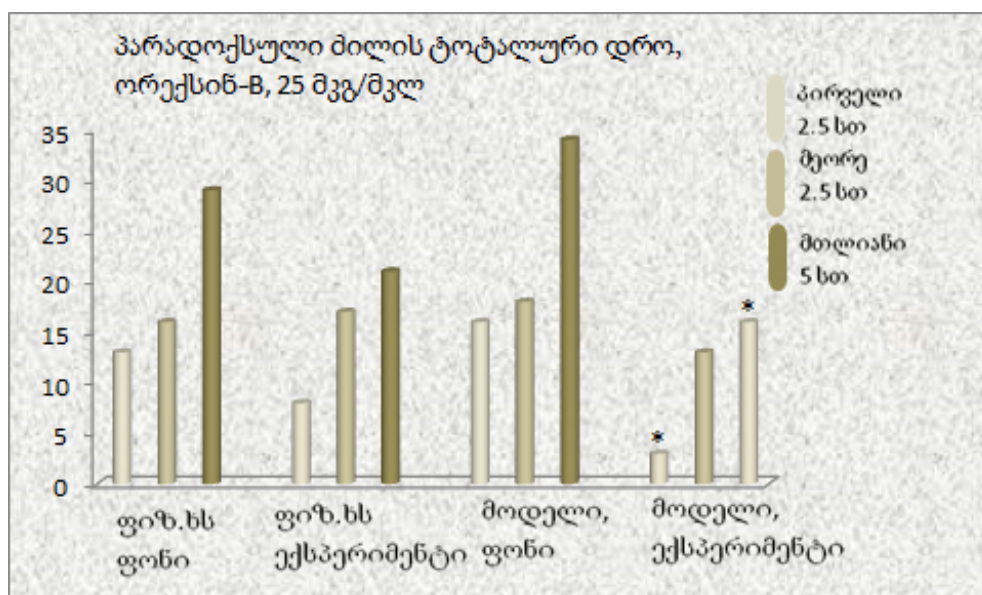


სურ. 51 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები დრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - დრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.

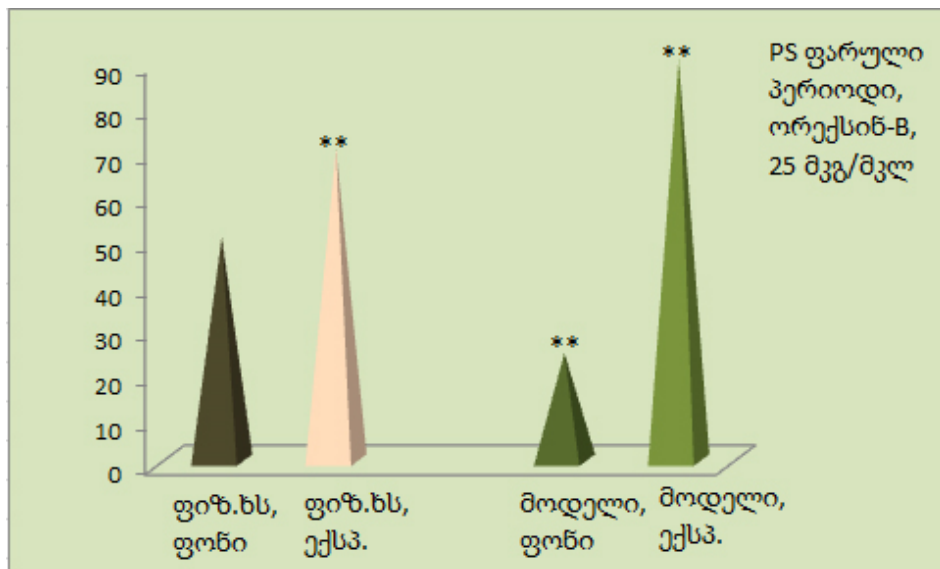
მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად შემცირებული აღმოჩნდა. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, ამ ფაზის დროითი პარამეტრები რეგისტრაციის მეორე 2.5 სთ და მთლიან 5 სთ ციკლში ფონთან შედარებით შემცირებულია (სურ.51).

პარადოქსული ძილის ტოტალური დროის სტატისტიკური დამუშავებისას ნაჩვენები იქნა, რომ ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო 1.5-ჯერ მცირდება (სურ.52). რაც შეეხება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო მათში მნიშვნელოვნად არის მომატებული. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო მნიშვნელოვნად მცირდება, თუმცა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ამ ფაზის სრული დათრგუვა არ ხდება, როგორც ეს ორექსინA-ს ეფექტების აღწერისას იყო ნაჩვენები.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული უნიპოლარული დეპრესიისთვის დამახასიათებელი ძილის დარღვევების ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის ცვლილება წარმოადგენს. ამიტომ ამ პარამეტრის შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო საკითხია. აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, პარადოქსული ძილის ლატენცია სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის შემცირებული, საკონტროლო ცხოველების ფარულ პერიოდთან შედარებით. ორექსინB-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, საკონტროლო ცხოველებში, ფარული პერიოდი ფონთან შედარებით მატულობს. ფარული პერიოდის ზრდა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში (სურ.53).



სურ. 52 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ჯამური დრო, წუთებში, ეგ რეგისტრაციის პერიოდების მიხედვით.



სურ. 53 ორექსინ-B-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაციის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდზე საკონტროლო ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი წუთებში.

ამრიგად, ამოცანა 6.ბ-ს შესრულების შედეგად შემდეგი მნიშვნელოვანი მონაცემები იქნა მიღებული: ა) ორექსინ-B-ს 25 მკგ/მლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, იზრდება აქტიური ღვიძილის სიხშირე და მისი ტოტალური დრო, მცირდება პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო. ბ) ორექსინ-B-ს 25 მკგ/მლ დოზის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი,

უცვლელი რჩება აქტიური ღვიძილი და, ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე, უმნიშვნელოდ მატულობს ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე, პარადოსული ძილის სიხშირე მხოლოდ ორექსინB-ს 25 მკგ/მლ დოზის გამოყენების შემდეგ მცირდება, იზრდება მისი ფრაგმენტაციის ხარისხი, იზრდება პარადოქსული ძილის დადგომის ფარული პერიოდი, ყველა ეს მაჩვენებელი უფრო ძლიერ ცვლილებებს ორექსინA-ს 10 მკგ/მლ და 25 მკგ/მლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით აჩვენებს.

ამოცანა 7. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში.

ამ სერიის ექსპერიმენტებისთვის, ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში მელიპრამინის კანქვეშა შეყვანას ორექსინ-1 და/ან ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტების კანქვეშა ინექცია ემატებოდა. პროცედურა უწყვეტად გრძელდებოდა ორი კვირის განმავლობაში. როგორც ზემოთ იყო აღწერილი ვირთაგვების ღლაპები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მხოლოდ მელიპრამინის კანქვეშა ინექციებს ღებულობდნენ ზრდასრულ პერიოდში ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ისეთ ცვლილებებს ავლენენ, რაც ძალიან მოგვაგონებს დეპრესიული პაციენტების დამახასიათებელ ცვლილებებს. ამ პროცესებში ორექსინების შესაძლო მონაწილეობის დადგენის მიზნით დეპრესიის აღნიშნულ მოდელებში ზრდასრულ პერიოდში ვახდენდით ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებების შესწავლას. ამოცანის შესრულების შედეგად მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანას, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური

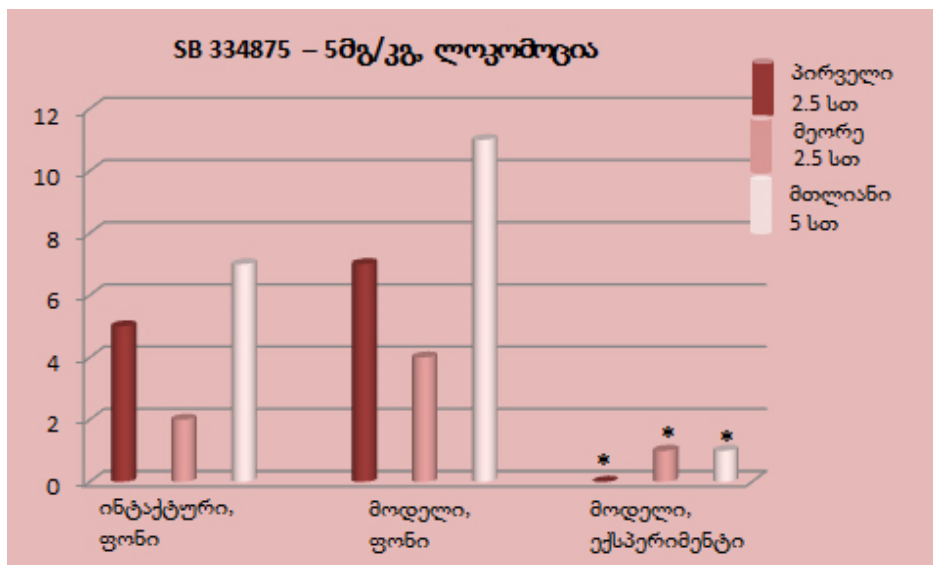
ინჰიბიტორების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, ხანგრძლივი ეფექტები, ვირთაგვების ქცევაზე ზრდასრულ პერიოდში, არა აქვს. ექსპერიმენტების ამ სერიაში ზრდასრული ვირთაგვების ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებები არ განსხვავდებოდა იმ ცვლილებებისგან, რომლებიც მიღებულია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ეს ცვლილებები ამოცანა2-ის შედეგებშია აღწერილი.

ამოცანა 8. *ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ეფექტები ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.*

ამოცანა 8.ა. *ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.*

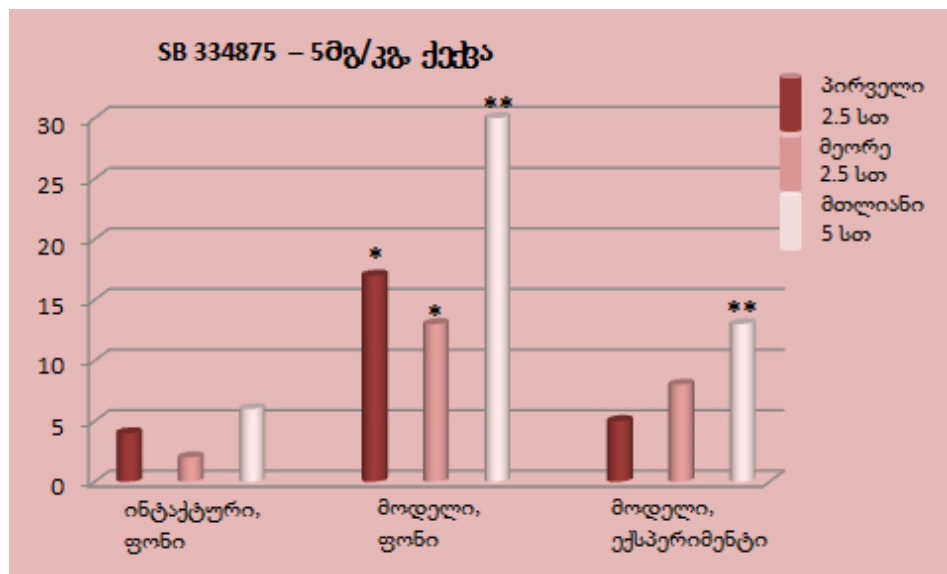
შევისწავლეთ ორექსინ-1 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, SB 334867-ის (5მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა შიდაპერიტონეალურად), ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის JNJ 10397049-ის (10 მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა კანქვეშა) და ამ რეცეპტორების კომბინირებული ანტაგონისტის EMPA-ს (10 მგ/კგ, შეყვანა შიდაპერიტონეალურად) ქცევითი ეფექტები მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. თითოეული ანტაგონისტის სამ-სამი დოზა იქნა გამოყენებული, დისერტაციაში წარმოდგენილია ყველაზე ეფექტური დოზების გავლენით მიღებული შედეგები.

ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის SB 334867-ის 5მგ/კგ დოზის გავლენით ვირთაგვების ქცევის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება. სრულად ითრგუნება ლოკომოციის სიხშირე, როგორც ინტაქტური ცხოველების, ისე დეპრესიის ცხოველური მოდელის ფონურ მონაცემებთან შედარებით (სურ. 54).

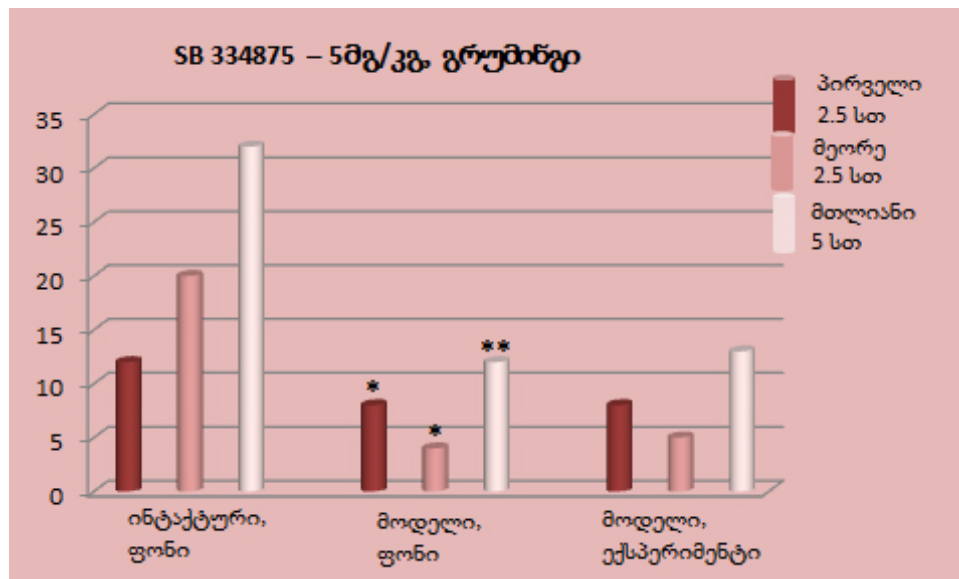


სურ. 54 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

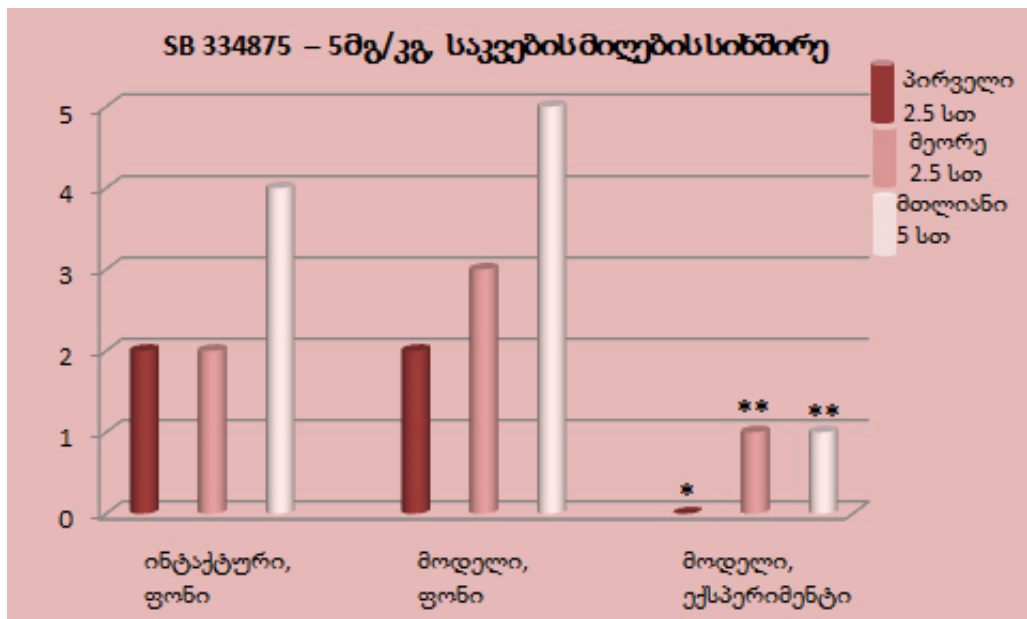
ქექვის სიხშირე დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონთან შედარებით თითქმის 2.5-ჯერ მატულობს, თუმცა დეპრესიის ცხოველურ მოდელების ფონურ სიდიდეებთან შედარებით, დაკვირვების სამივე პერიოდის მიხედვით, ძალიან არის შემცირებული (სურ. 55).



სურ. 55 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები ქექვის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - ქექვის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 56 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



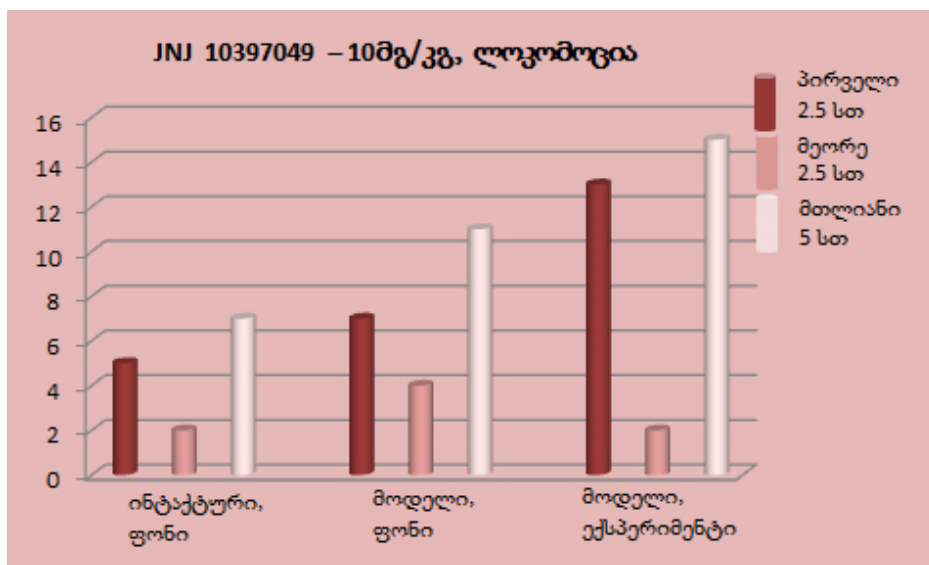
სურ. 57 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

გრუმინგების რაოდენობა, დაკვირვების სამივე პერიოდის მიხედვით, ინტაქტური კონტროლის მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად არ იცვლება, ხოლო მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით სამჯერ არის შემცირებული (სურ. 56).

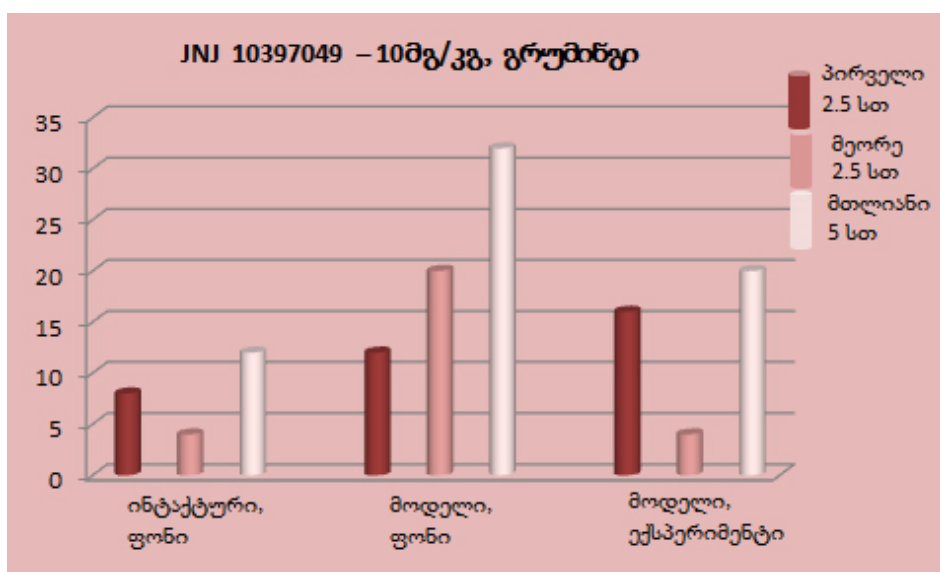
სრულად ითრგუნება ყნოსვის, თავის აწევის და ვერტიკალური დგომების სიხშირეები. მცირდება საკვების მიღების სიხშირე (სურ. 57) და უცვლელია წყლის სმის მოტივაცია.

ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის გავლენით ლოკომოციის სიხშირე, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით მკვეთრად მატულობს, თუმცა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ

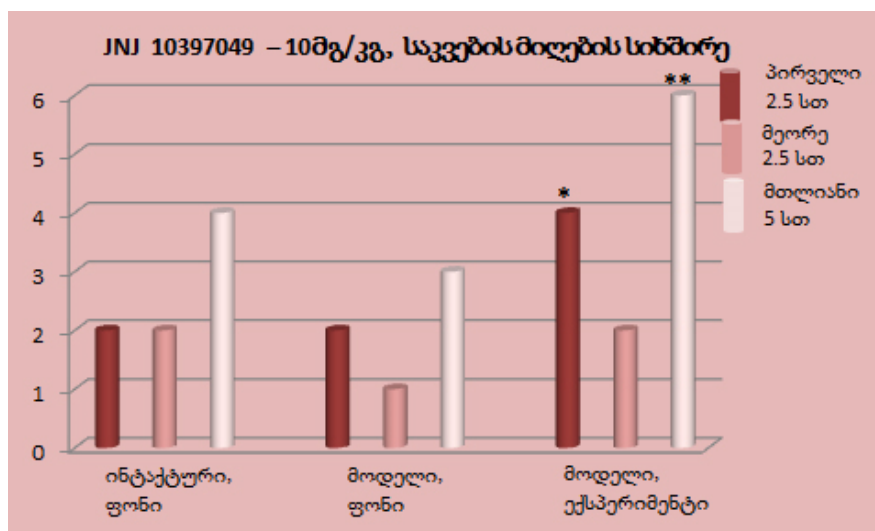
მონაცემებთან შედარებით უმნიშვნელოდ იზრდება (სურ. 58). დაკვირვების სამივე პერიოდში მკვეთრად მატულობს ქექვის სიხშირე. გრუმინგების რაოდენობა ინტაქტური ცხოველების ფონურ მონაცემს მნიშვნელოვნად აჭარბებს, ხოლო მოდელების ფონურ მონაცემს სარწმუნოდ ჩამორჩება (სურ. 59). JNJ 10397049–ის



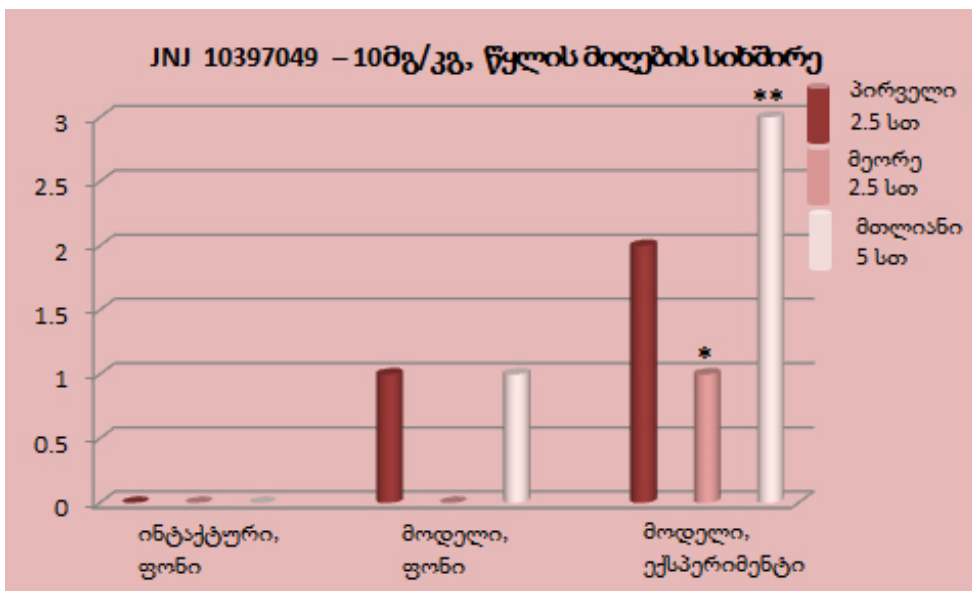
სურ. 58 ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049–ის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 59 ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 60 ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები საკვების მიღების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - საკვების მიღების რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.



სურ. 61 ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები წყლის სმის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - წყლის სმის რაოდენობრივი მაჩვენებლები, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით.

მოქმედებით დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში იზრდება ყნოსვის სიხშირე და მკვეთრად მცირდება თავის აწევის და ვერტიკალური დგომების რაოდენობა.

ორექსინ-2 რეცეპტორების დაბლოკვის ფონზე მატულობს საკვების მიღების სიხშირე (სურ.60) და იზრდება წყლის სმის მოტივაცია (სურ.61).

ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების კომბინირებულ ანტაგონისტის, EMPA-ს ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, მნიშვნელოვანი არ აღმოჩნდა და ამიტომ მონაცემები მილ-ლვიძილის ციკლის ფაზების მიხედვით სადისერტაციო ნაშრომში არ არის განხილული.

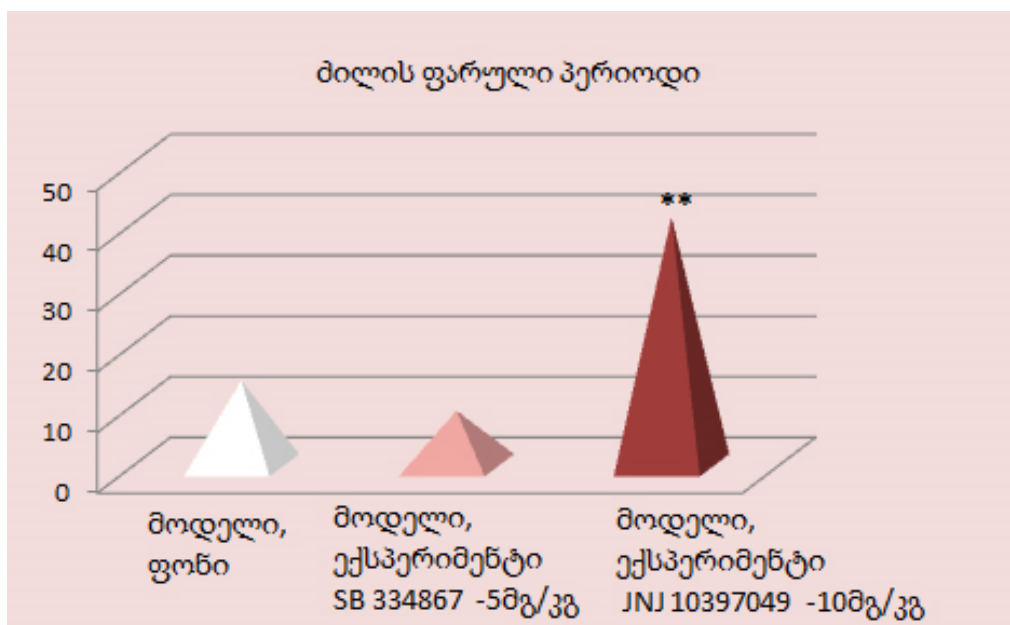
ამრიგად, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს დეპრესიის ცხოველური მოდელების

ქცევაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, განსხვავებულ როლზე ვირთაგვების ქცევაში და მათ დარღვევებში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ამოცანა 8.ბ. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მათი ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.

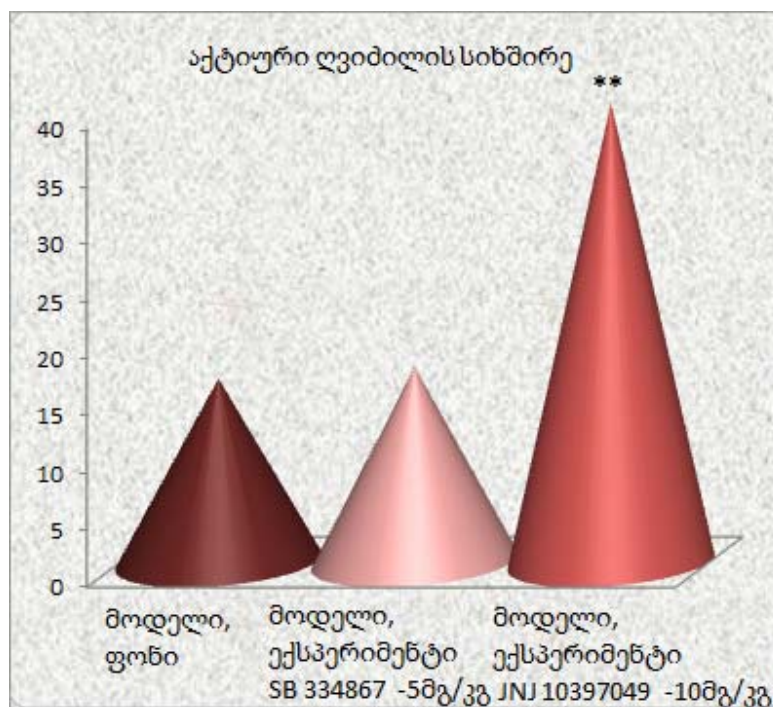
ექსპერიმენტების ამ სერიაში შევისწავლეთ ორექსინ-1 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, SB 334867-ის (5მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა შიდაპერიტონეალურად), ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის JNJ 10397049-ის (10 მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა კანქვეშ) და ამ რეცეპტორების კომბინირებული ანტაგონისტის EMPA-ს (10 მგ/კგ, შეყვანა შიდაპერიტონეალურად) ეფექტები მონომინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. თითოეული ანტაგონისტის სამ-სამი დოზა იქნა გამოყენებული, დისერტაციაში წარმოდგენილია ყველაზე ეფექტური დოზების გავლენით მიღებული შედეგები.

აღმოჩნდა, რომ დაძინების ფარული პერიოდი ორექსინ-1 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, SB 334867-ის 5 მგ/კგ დოზის გავლენით უმნიშვნელოდ მცირდება (სურ. 62).

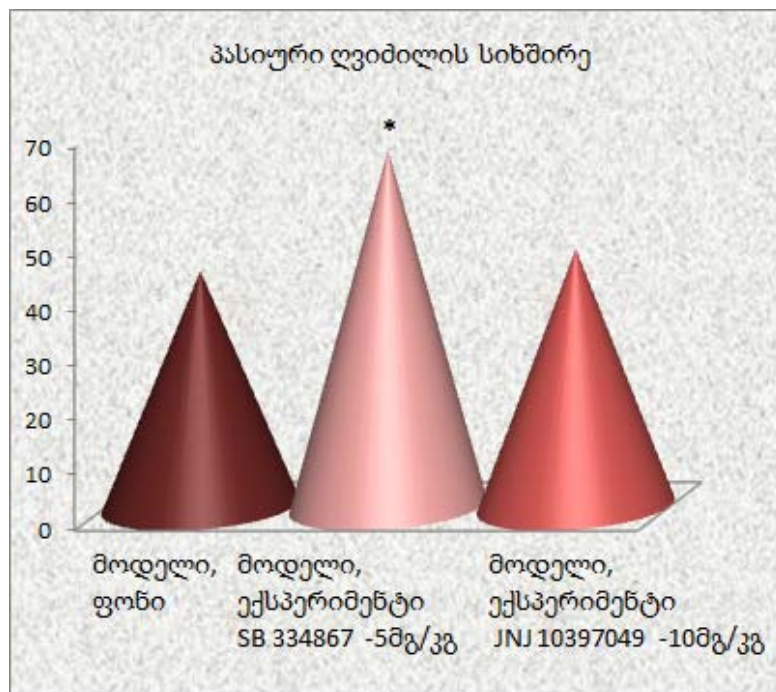


სურ. 62 *ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ძილის ფარულ პერიოდზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატზე - დრო წუთებში*

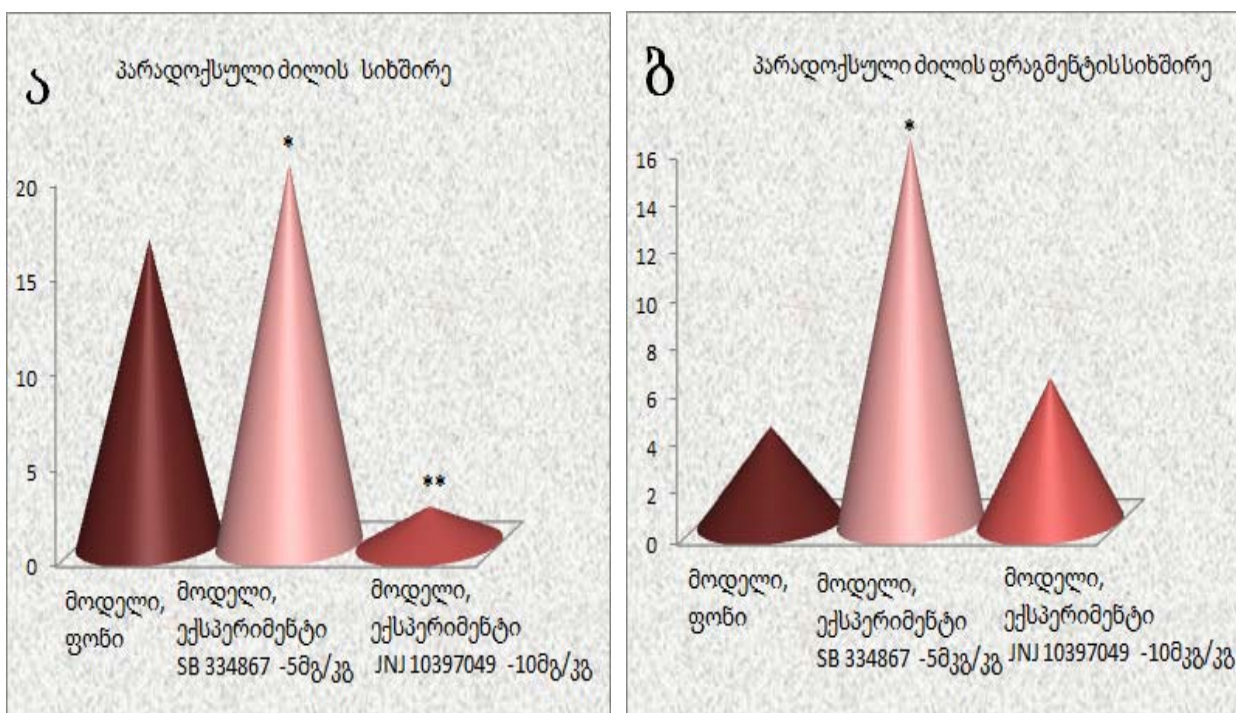
თითქმის უცვლელი რჩება აქტიური ღვიძლის სიხშირე (სურ. 63), ხოლო პასიური ღვიძლის სიხშირე დაახლოებით 1.5-ჯერ მატულობს (სურ. 64).



სურ. 63 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები აქტიური ღვიძლის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



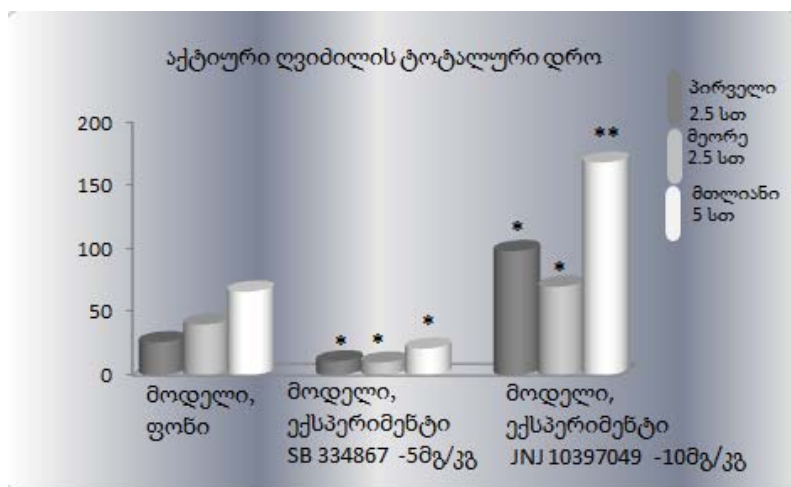
სურ. 64 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პასიური ღვიძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - პასიური ღვიძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



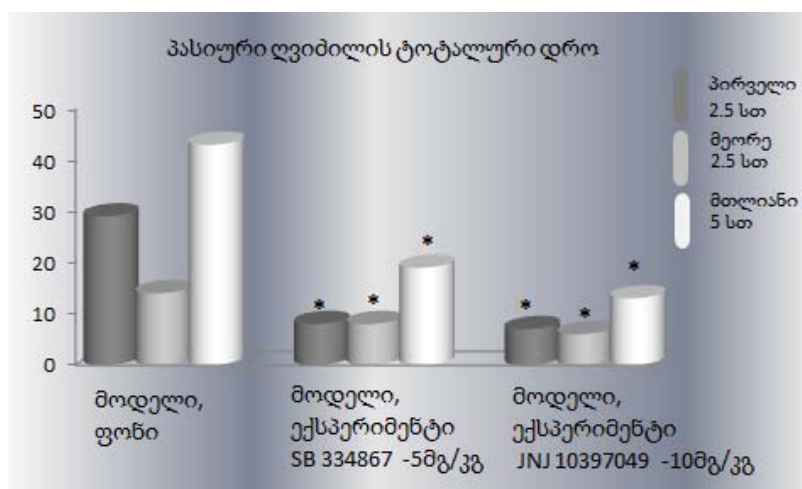
სურ. 65 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პარადოქსული ძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

უმნიშვნელო ცვლილებებია ზერელე ნელტალლოვანი და ღრმა ნელტალლოვანი ძილის დადგომის სიხშირეებში. პარადოქსული ძილის დადგომის შემთხვევათა რაოდენობა უმნიშვნელოდ მატულობს, ხოლო მისი ფრაგმენტების სიხშირე მკვეთრად იზრდება (სურ. 65 ა და ბ).

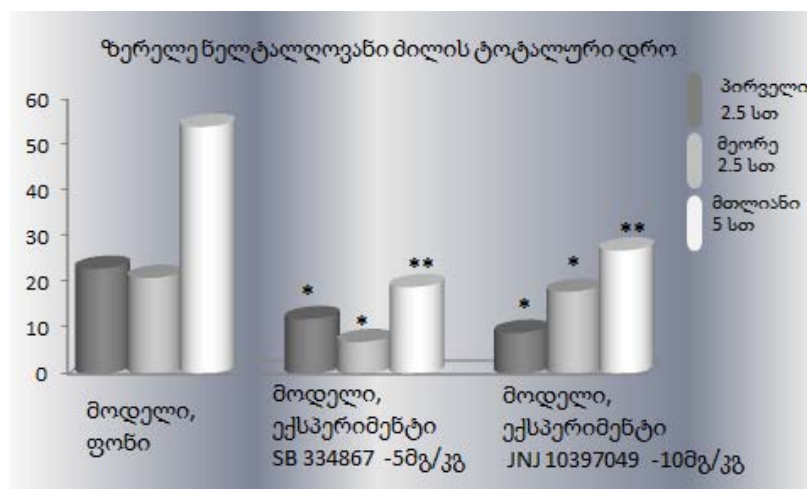
SB 334867-ის 5 მგ/კგ დოზის მოქმედებით მკვეთრად მცირდება აქტიური ღვიძლის (სურ. 66), პასიური ღვიძლის (სურ.67) და ზერელე ნელტალლოვანი ძილის (სურ.68) ტოტალური დრო, 5 სთ ეგ რეგისტრაციის პერიოდში.



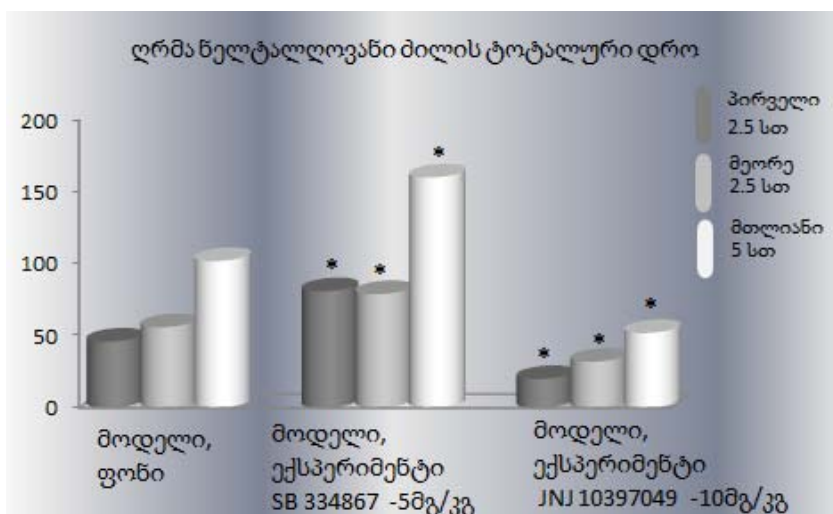
სურ. 66 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.



სურ. 67 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პასიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.



სურ. 68 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ზერელე ნელტალლოვანი ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

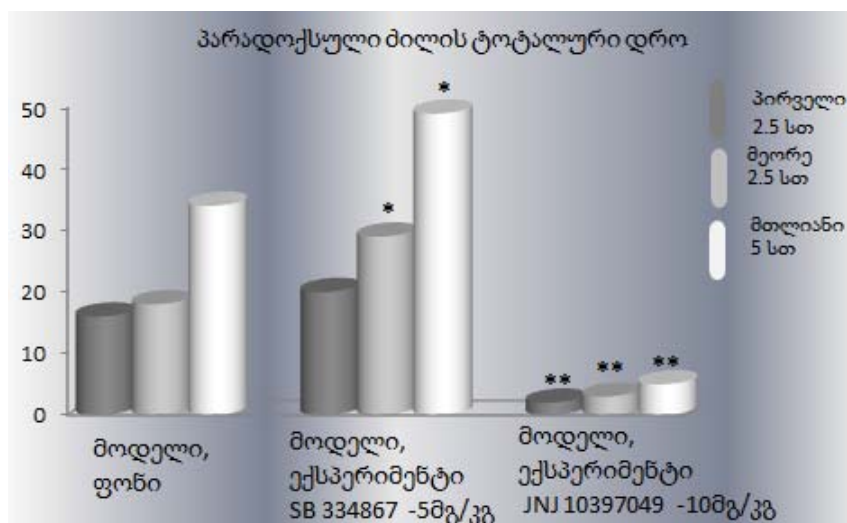


სურ. 69 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ღრმა ნელტალლოვანი ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

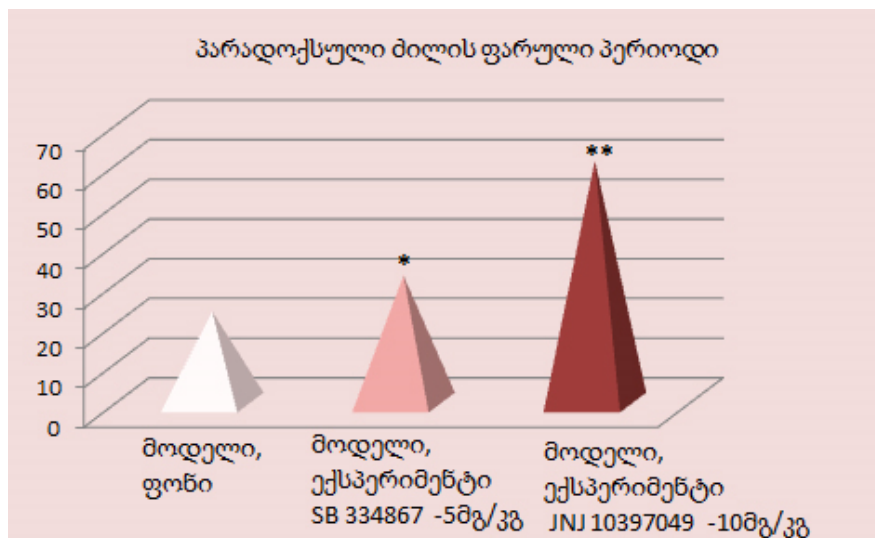
ფონურ მონაცემებთან შედარებით თითქმის ორჯერ იზრდება ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური ხვედრითი წილი (სურ.69).

განსაკუთრებით მკვეთრად მატულობს პარადოქსული ძილის ჯამური დრო, ეგ რეგისტრაციის მეორე 2.5 სთ და მთლიან 5 სთ პერიოდებში (სურ.70).

SB 334867-ის 5 მგ/კგ დოზის მოქმედებით უმნიშვნელოდ იზრდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი (სურ.71).



სურ. 70 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატზე - დრო წუთებში.



სურ. 71 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით მკვეთრად იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, რომელიც თითქმის ოთხჯერ აჭარბებს ფონურ მაჩვენებლს (სურ.62). მკვეთრად მატულობს აქტიური ღვიძილის სიხშირე, თითქმის 2.5-ჯერ ფონურ მონაცემებთან შედარებით (სურ.63). მატულობს აგრეთვე პასიური ღვიძილის სიხშირე, თუმცა მატება არ არის ისეთი მკვეთრი, როგორც აქტიური ღვიძილის შემთხვევაში (სურ. 64). მცირდება ზერელე ნელტალღოვანი ძილის, ღრმა ნელტალღოვანი ძილის და პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირეები. ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია პარადოქსული ძილის შემთხვევაში, ამ ფაზის სიხშირე თითქმის 8-ჯერ კლებულობს, უმნიშვნელოდ იზრდება მისი ფრაგმენტების რაოდენობა (სურ.65).

JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით მნიშვნელოვნად (დაახლოებით სამჯერ) იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი (სურ. 62). იცვლება ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა ტოტალური დრო. მკვეთრად იზრდება აქტიური ღვიძილის ტოტალური დროითი წილი ევგ რეგისტრაციის მთლიან 5 სთ პერიოდში (სურ.66),

პასიური ღვიძილის ჯამური დრო, ფონურ მონაცემებთან შედარებით, მკვეთრად მცირდება (სურ.67). შემცირებულია აგრეთვე ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დროითი ხვედრითი წილი (სურ.68). განსაკუთრებით მკვეთრი ეფექტები ვლინდება ღრმა ნელტალღოვან და პარადოქსულ ძილთან მიმართებაში - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დრო სამჯერ მცირდება (სურ.79), ხოლო პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო 5-ჯერად შემცირებას ექვემდებარება (სურ.70). მკვეთრად იზრდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი, რომლის სიდიდეც სამჯერ აჭარბებს ფონურ მაჩვენებელს (სურ. 71).

ამოცანა 9. ორექსინ1 და ორექსინ2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების კანქვეშა ინექციის პარალელურად, და მათი ეფექტები ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებაზე ზრდასრულ პერიოდში.

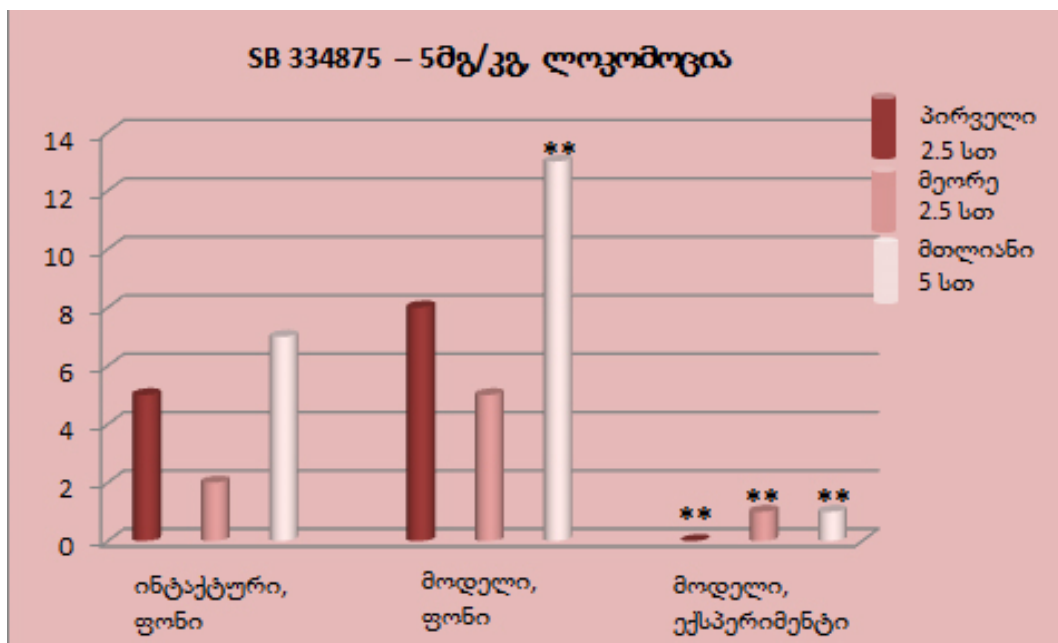
ამ სერიის ექსპერიმენტებში, ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში, სკოპოლამინის კანქვეშა შეყვანას ემატებოდა ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტების კანქვეშა ინექცია. პროცედურა უწყვეტად გრძელდებოდა ორი კვირის განმავლობაში. ზრდასრულ პერიოდში ასეთი ვირთაგვები ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ისეთ ცვლილებებს ავლენენ, რაც ძალიან მოგვაგონებს დეპრესიული პაციენტების დამახასიათებელ ცვლილებებს. ამ პროცესებში ორექსინების შესაძლო მონაწილეობის დადგენის მიზნით დეპრესიის აღნიშნულ მოდელებში ზრდასრულ პერიოდში ვახდენდით ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებების შესწავლას. ამოცანის შესრულების შედეგად მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანას, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტის კანქვეშა ინექციის

პარალელურად, ხანგრძლივი ეფექტები, ვირთაგვების ქცევაზე ზრდასრულ პერიოდში, არა აქვს. ექსპერიმენტების ამ სერიაში ზრდასრული ვირთაგვების ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებები არ განსხვავდებოდა იმ ცვლილებებისგან, რომლებიც მიღებულია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ეს ცვლილებები ამოცანა 5.-ის შესრულებისას მიღებულ შედეგებშია აღწერილი.

ამოცანა 10. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ეფექტები ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

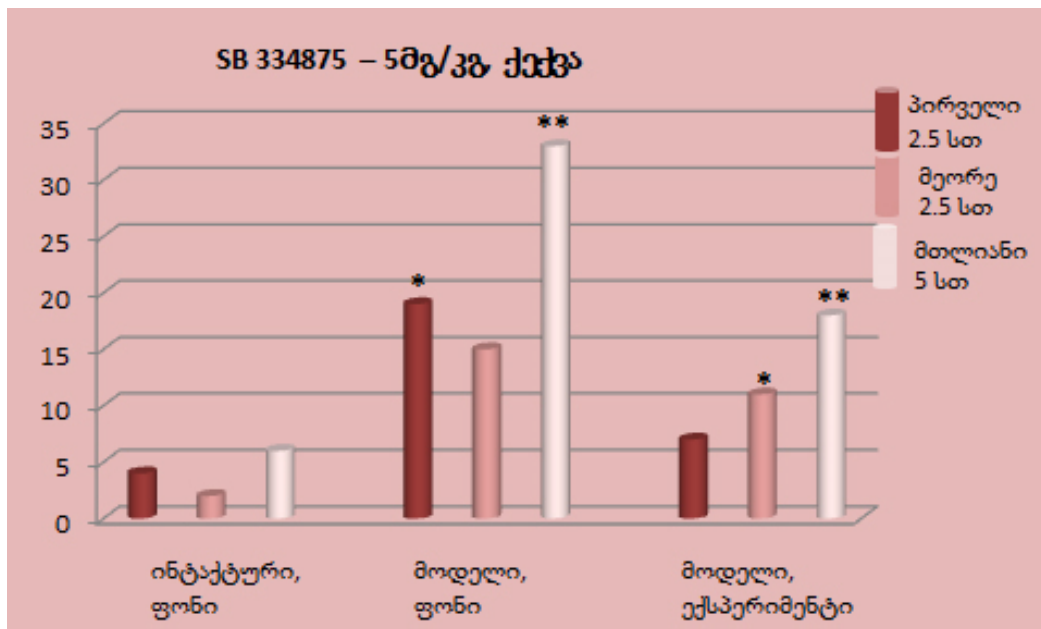
ამოცანა 10.ა. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში, და მისი ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

ექსპერიმენტების ამ სერიაში შევისწავლეთ ორექსინ-1 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, SB 334867-ის (5მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა შიდაპერიტონეალურად), ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის JNJ 10397049-ის (10 მგ/კგ, შეყვანა ხდებოდა კანქვეშ) და ამ რეცეპტორების კომბინირებული ანტაგონისტის EMPA-ს (10 მგ/კგ, შეყვანა შიდაპერიტონეალურად) ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. თითოეული ანტაგონისტის სამ-სამი დოზა იქნა გამოყენებული, დისერტაციაში წარმოდგენილია ყველაზე ეფექტური დოზების გავლენით მიღებული შედეგები.

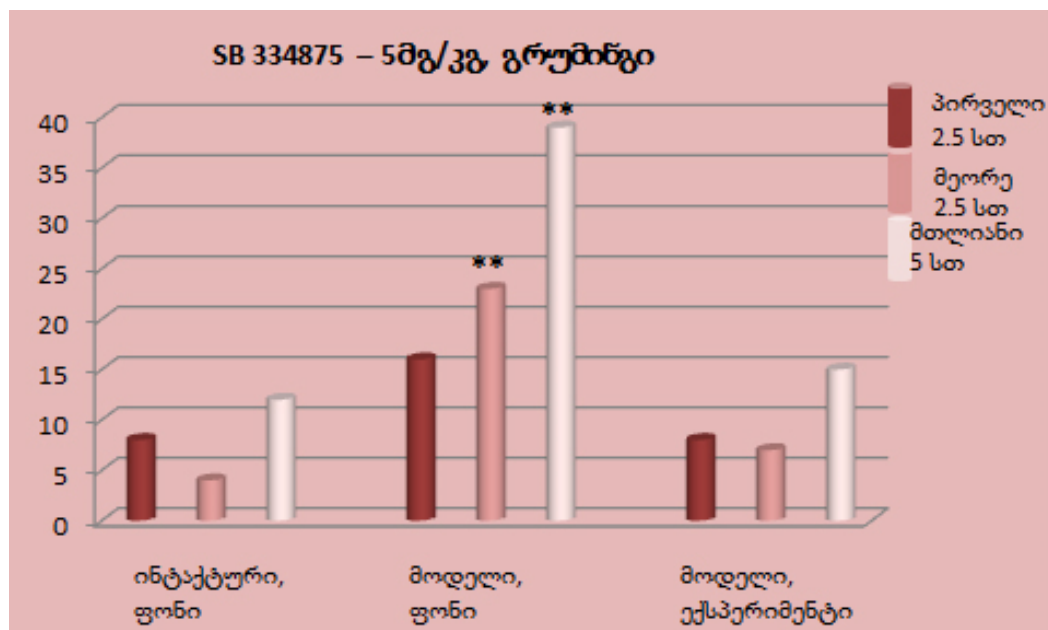


სურ. 72 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

მონაცემების დამუშავებამ ქცევის თითოეული პარამეტრის მიხედვით აჩვენა, რომ SB 334867-ის 5 მგ/კგ დოზის მოქმედებით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, სრულად ითრგუნება ლოკომოტორული აქტივობა (სურ. 72). ქცევის სიხშირე ინტაქტური ვირთაგვების ფონურ მონაცემებთან შედარებით 3-ჯერ იზრდება, ხოლო დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით 2.5-ჯერ კლებულობს (სურ. 73). ითრგუნება გრუმინგების დამახასიათებელი აქტივობა, რაც მათი სიხშირის მკვეთრ კლებაში ვლინდება დაკვირვების სამივე პერიოდის განმავლობაში (სურ. 74). საკვების მიღების სიხშირე და წყლის სმის მოტივაცია მნიშვნელოვნად არ იცვლება.

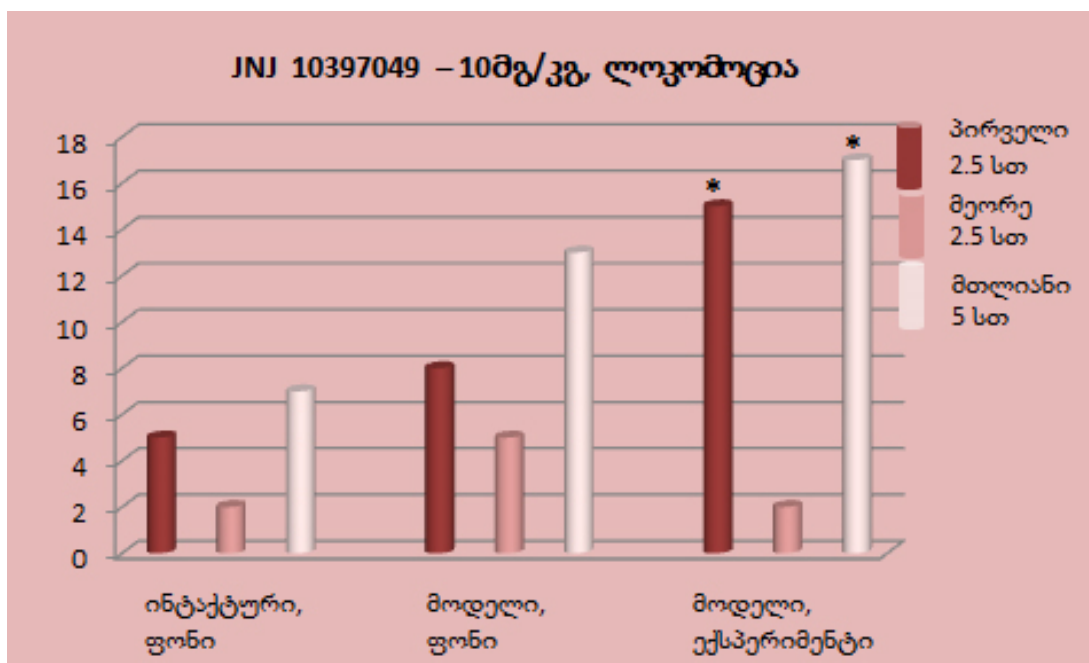


სურ. 73 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები ქექვის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ქექვის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

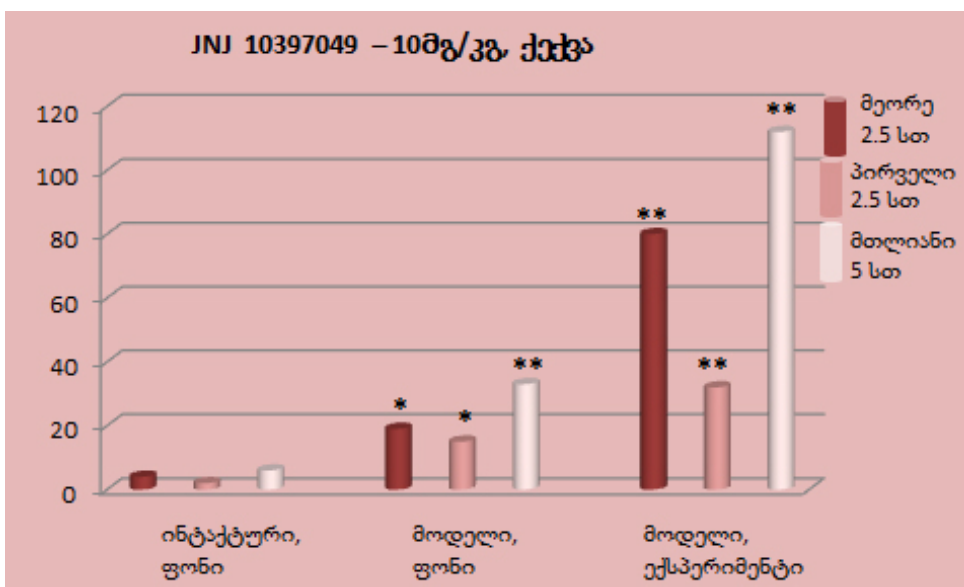


სურ. 74 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

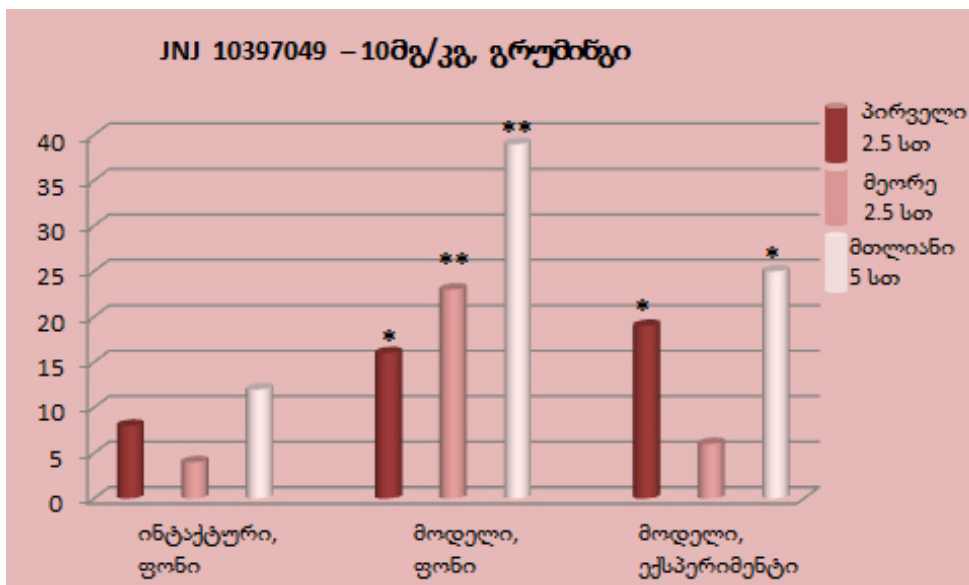
JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით ქცევითი პარამეტრების საპირისპირო ცვლილებები ხდება. მკვეთრად იზრდება ლოკომოციის სიხშირე (სურ.75) ქექვის შემვევათა რაოდენობა (სურ.76) და ყნოსვის სიხშირე. სტატისტიკურად სარწმუნოდ კლებულობს გრუმინგების (სურ.77), თავის აწევის (სურ. 78) და ვერტიკალური დგომების (სურ. 79) სიხშირეები.



სურ. 75 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ლოკომოციის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - ლოკომოციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



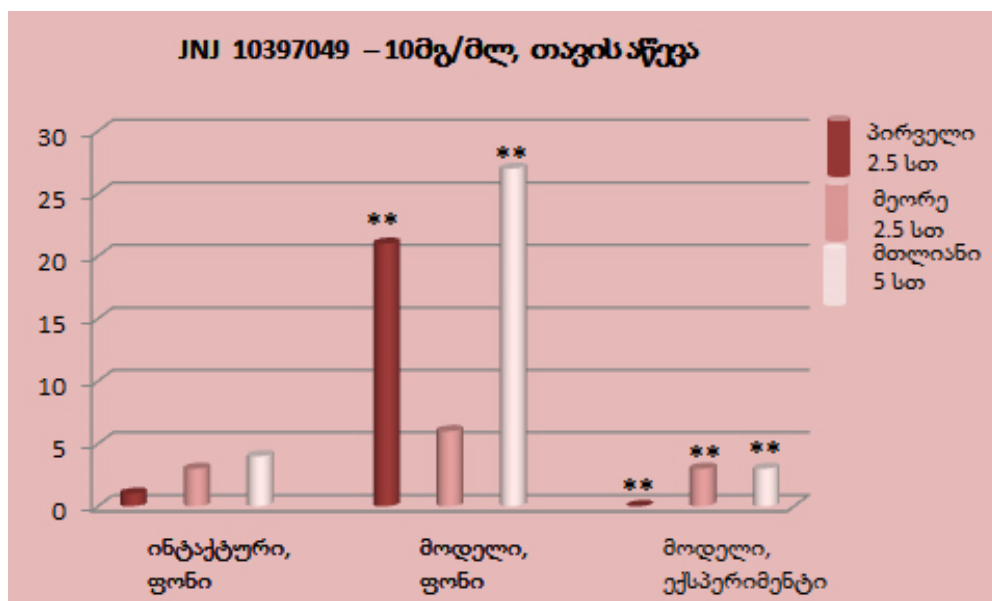
სურ. 76 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ქვეცის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ქვეცის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



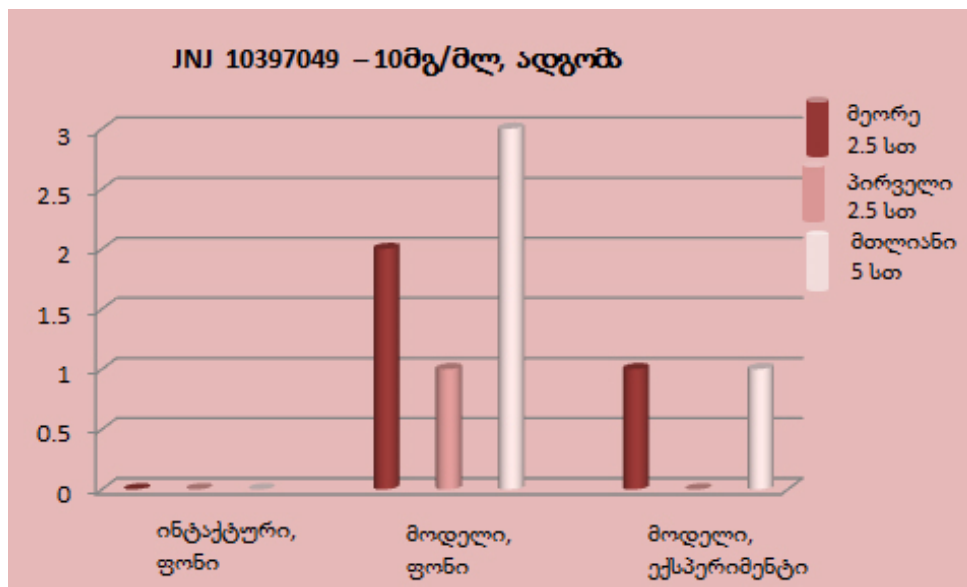
სურ. 77 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები გრუმინგების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - გრუმინგების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

იზრდება საკვების მიღების სიხშირე (სურ.80) და წლის სმის მოტივაცია (სურ.81). ჩვენ მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების ყველა სერიიდან მხოლოდ JNJ 10397049-ის გავლენით მოხდა წყლის სმის მოტივაციის გაზრდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

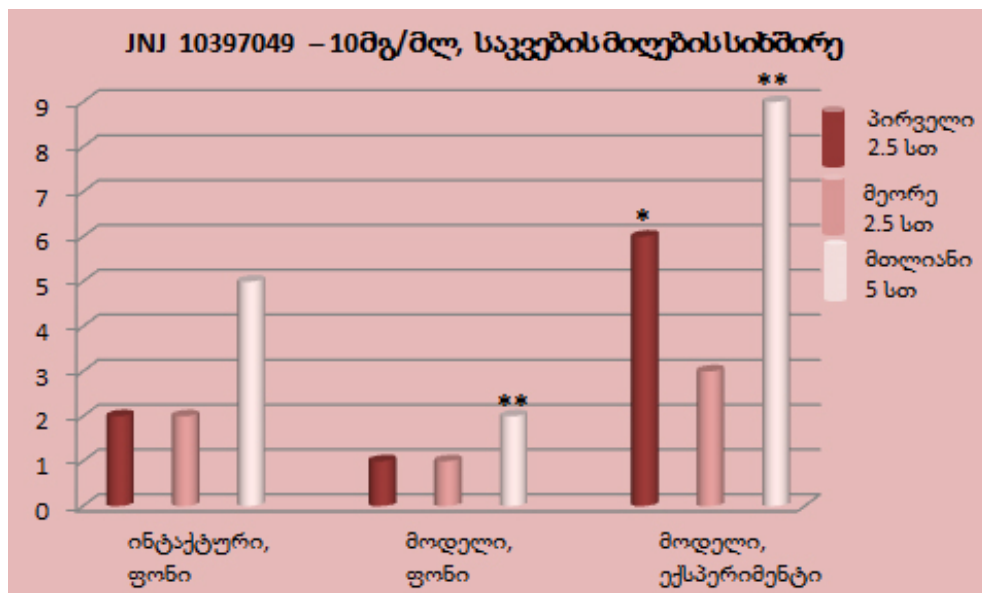
ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების კომბინირებული ანტაგონისტის, EMPA-ს ეფექტები დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე SB 334867-ის და JNJ 10397049-ის შუალედური აღმოჩნდა და ამიტომ დაწვრილებით არ არის აღწერილი.



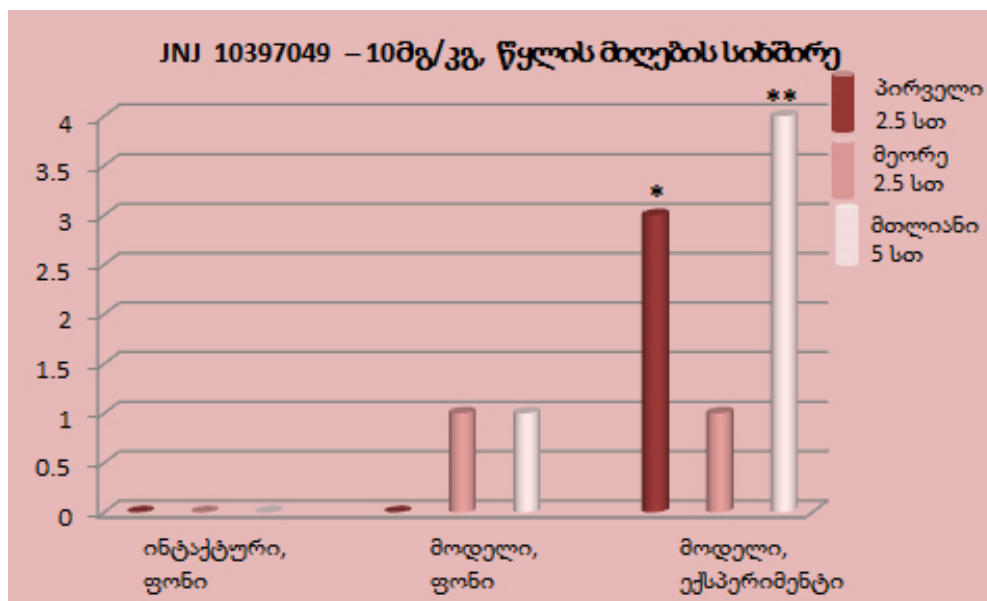
სურ. 78 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები თავის აწევის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - თავის აწევის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



სურ. 79 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ადგომის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ადგომის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



სურ. 80 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები საკვების მიღების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - საკვების მიღების სიხშირის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



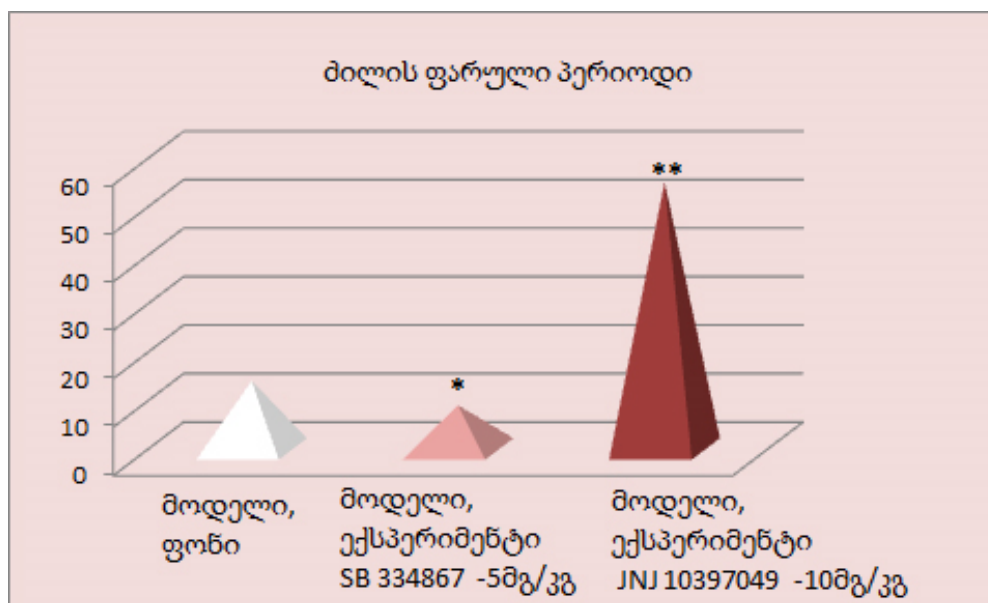
სურ. 81 ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები საკვების მიღების სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - საკვების მიღების სიხშირის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

ამრიგად, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, და მათი ლიგანდების, განსხვავებულ როლზე ქცევით დარღვევებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

ამოცანა 10.ბ. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური და კომბინირებული ანტაგონისტების შეყვანა ზრდასრულ პერიოდში და მათი ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ

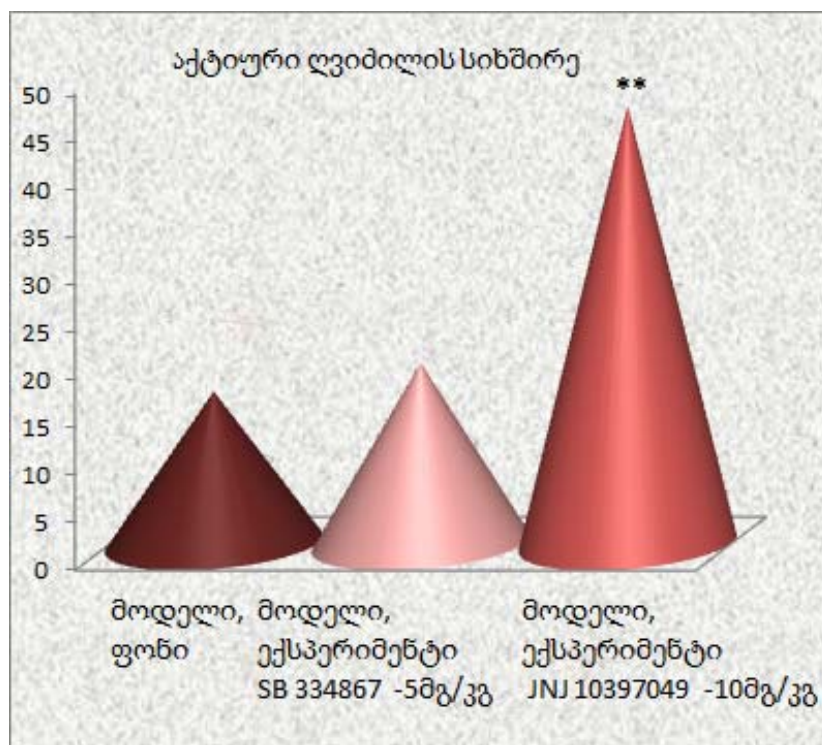
მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

აღმოჩნდა, რომ SB 334867-ის 5 მგ/კგ-ის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შედეგად მკვეთრად მატულობს დამინების ფარული პერიოდი. მისი სიდიდე ფონურ მონაცემებს თითქმის 3-ჯერ აჭარბებს (სურ.82).

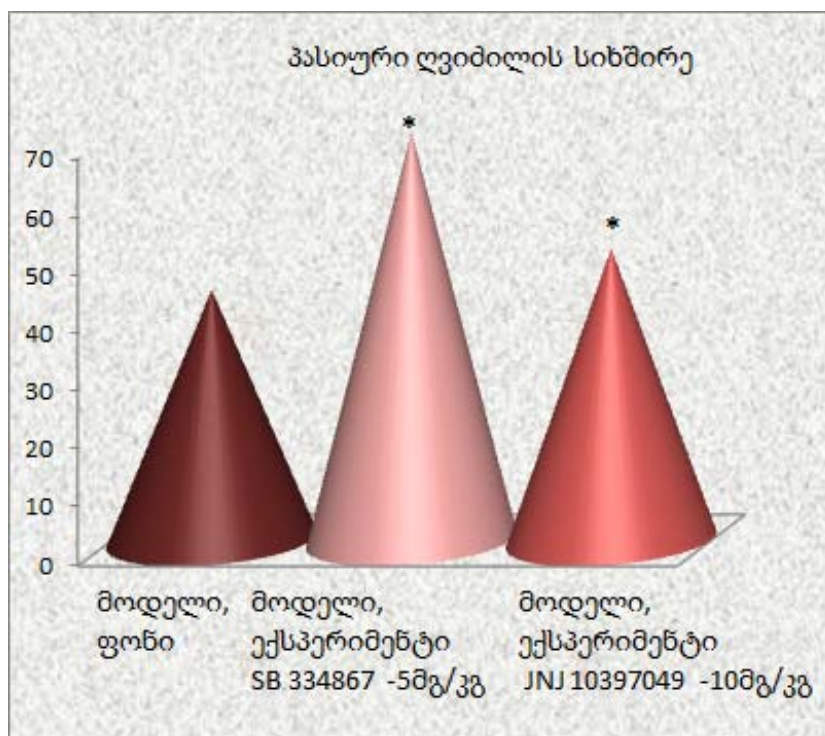


სურ. 82 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ძილის ფარულ პერიოდზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - დრო წუთებში

ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა სიხშირის ანალიზმა აჩვენა, რომ აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე, SB 334867 მოქმედებით, ფონური მონაცემების ფარგლებში რჩება (სურ.83), ხოლო პასიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე თითქმის ორჯერ მატულობს (სურ. 84).



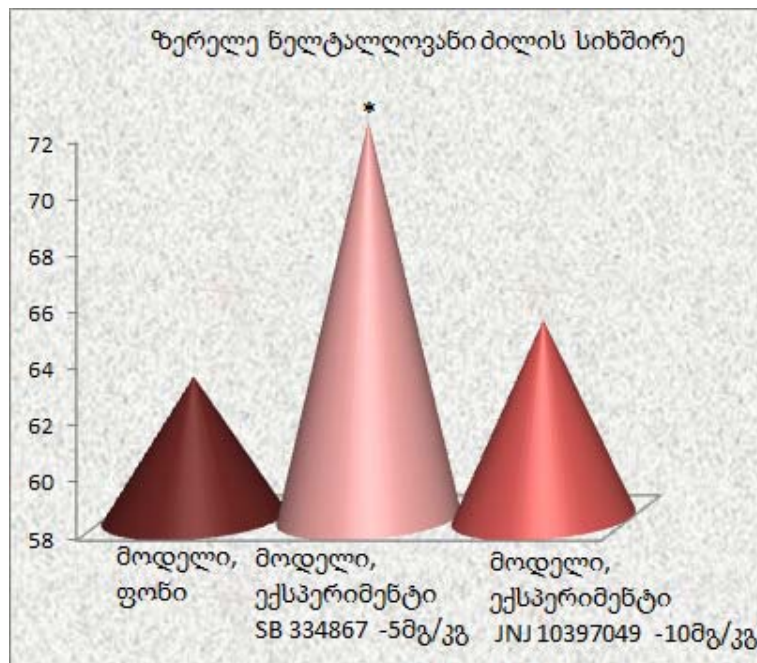
სურ. 83 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები აქტიური ღვიძლის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - აქტიური ღვიძლის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



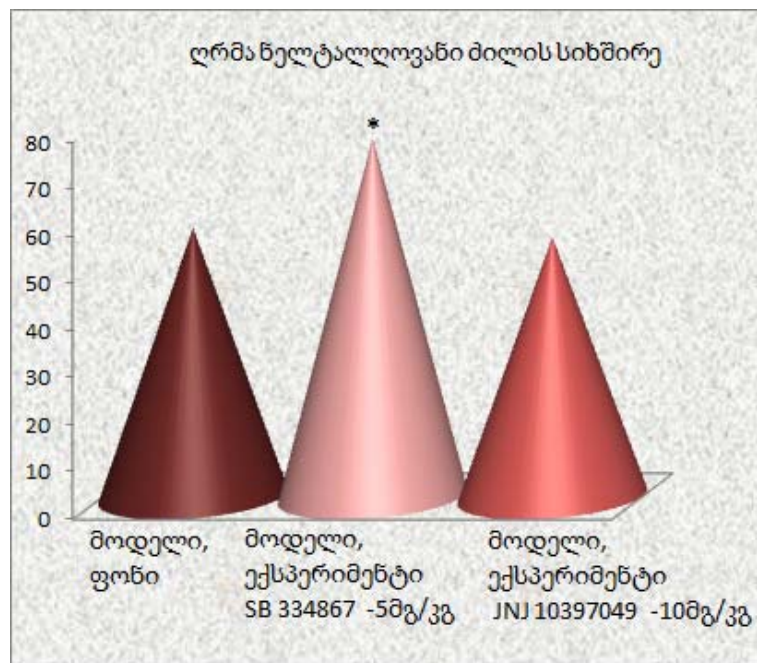
სურ. 84 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პასიური ღვიძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - პასიური ღვიძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

მკვეთრად იზრდება ზერელე ნელტალლოვანი (სურ.85) და ღრმა ნელტალლოვანი ძილის (სურ.86), აგრეთვე პარადოქსული ძილის (სურ.87) დადგომის სიხშირეები. მატულობს პარადოქსული ძილის ფრაგმენტაციის ხარისხი. იზრდება ამ ფაზის ლატენტური პერიოდი.

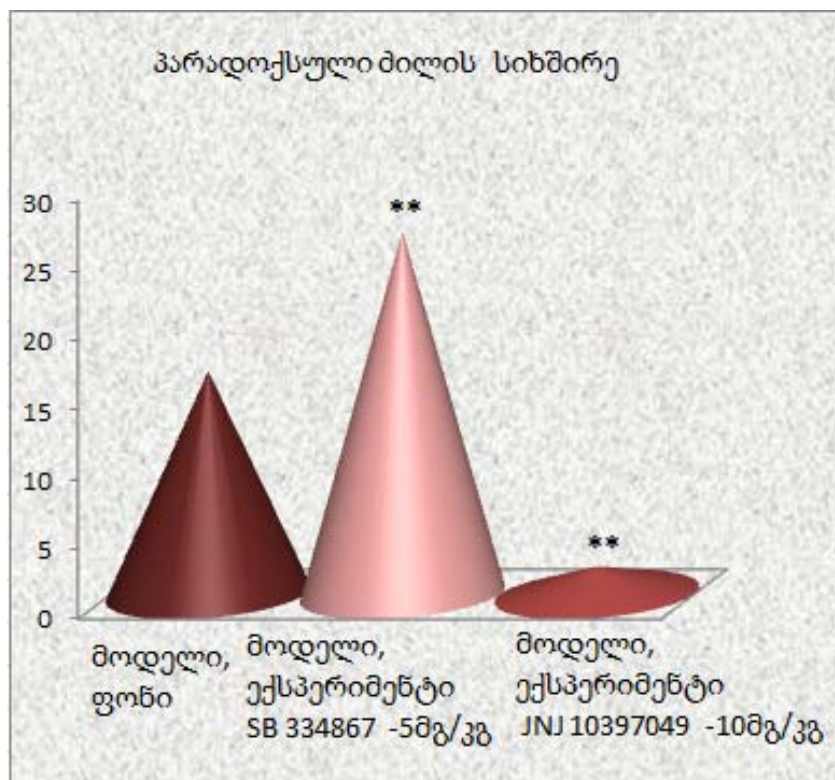
მკვეთრი ცვლილებები ხდება ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა ტოტალური დროის მიხედვითაც. SB 334867-ის მოქმედების ფონზე, ეგ რეგისტრაციის სამივე პერიოდის მიხედვით, მკვეთრად მცირდება აქტიური ღვიძილის (სურ.88), პასიური ღვიძილის



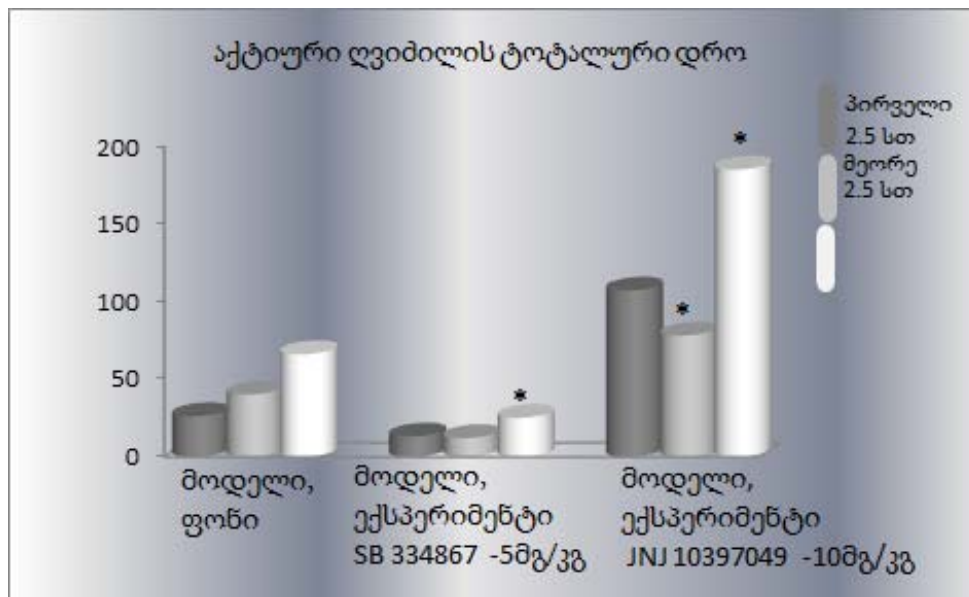
სურ. 85 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ზერელე ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - ზერელე ნელტალღოვანი ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



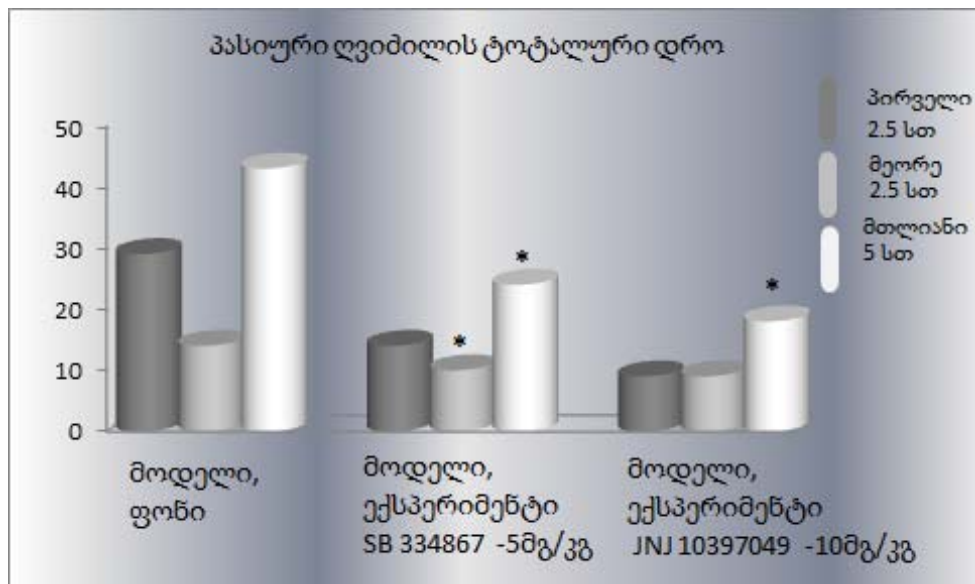
სურ. 86 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები დრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრმა ნელტალღოვანი ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



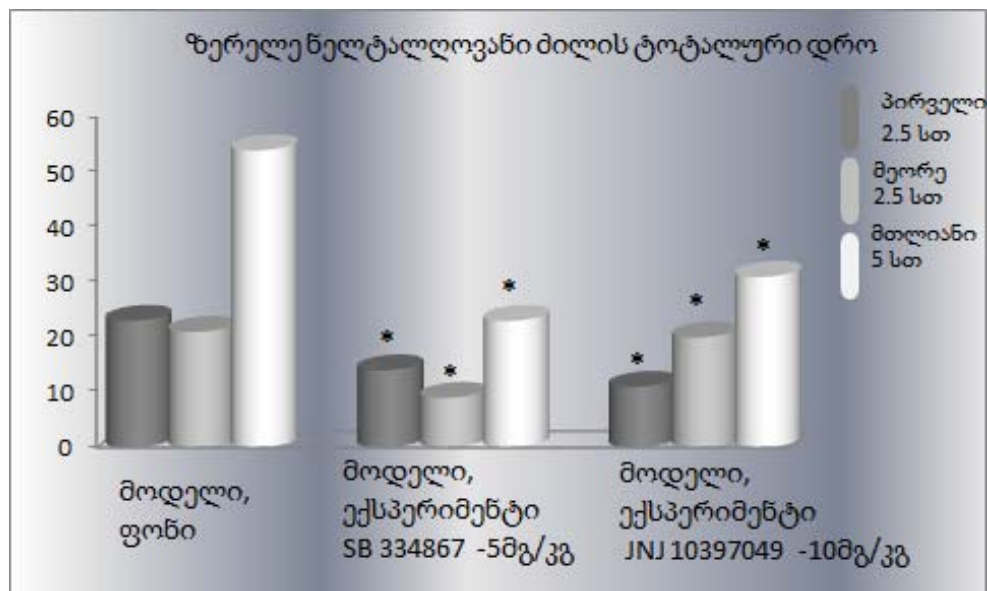
სურ. 87 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პარადოქსული ძილის სიხშირეზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - პარადოქსული ძილის რაოდენობრივი მაჩვენებლები.



სურ. 88 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები აქტიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატზე - დრო წუთებში.



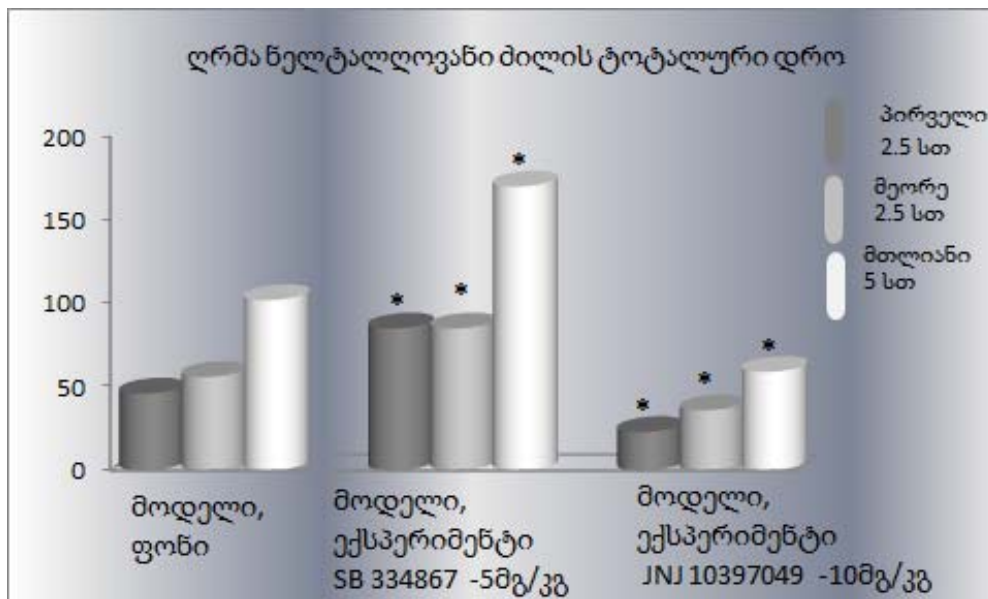
სურ. 89 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პასიური ღვიძლის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.



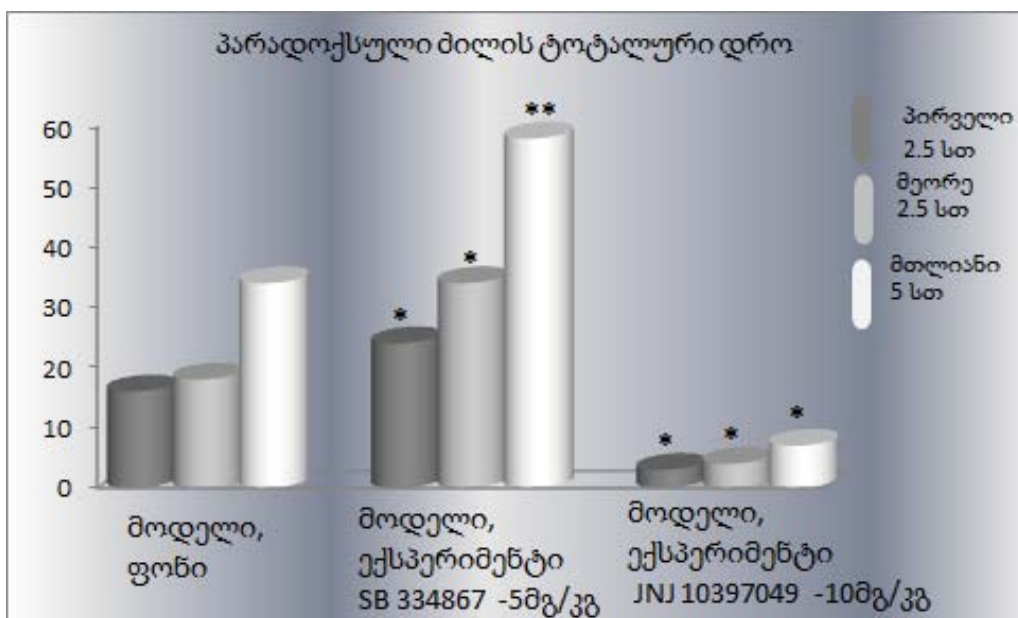
სურ. 90 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

(სურ. 89) და ზერელე ნელტალღოვანი ძილის (სურ.90) ჯამური დროითი მაჩვენებლები. ორექსინ-1 რეცეპტორების დაბლოკვა, რასაც SB 334867-ის შიდაპერიტონეალური შეყვანა ახდენს, მკვეთრად ზრდის ღრმა ნელტალღოვანი (სურ. 91) და პარადოქსული ძილის (სურ. 92) ტოტალურ დროს.

ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის JNJ 10397049-ის ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე SB 334867-ის ეფექტებისგან მკვეთრად განსხვავებული აღმოჩნდა. JNJ 10397049-ის 10მგ/კგ დოზის მოქმედებით დაახლოებით 4-ჯერ გაიზარდა ძილის ფარული პერიოდი (სურ.82).



სურ. 91 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები დრმა ნელტალლოვანი ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.



სურ. 92 ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, SB 334867-ის და ორექსინ-2 რეცეპტორების ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ეფექტები პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ. ორდინატაზე - დრო წუთებში.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა სიხშირის შესწავლამ აჩვენა, რომ ორექსინ-2 რეცეპტორების დაბლოკვა, JNJ 10397049-ის მოქმედებით, მკვეთრად ზრდის აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირეს - ძილ-ღვიძილის ციკლის ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში ეს ფაზა 50-ჯერ ვითარდება, რაც ულტრადიანული სტრუქტურის სრულ მოშლას იწვევს (სურ. 83). მცირდება პასიური ღვიძილის (სურ. 84), ზერელე (სურ.85) და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის (სურ.86) დადგომის სიხშირეები. პარადოქსული ძილის სრულფასოვანი ფაზა საერთოდ აღარ დგება (სურ.87). ფონურ მონაცემებთან შედარებით უმნიშვნელოდ არის გაზრდილი პარადოქსულ ძილში გადასვლის მცდელობები (ფრაგმენტების სიხშირე).

JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით, ეგ რეგისტრაციის სამივე პერიოდში, მკვეთრად მატულობს აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, რომლის

სიდიდეც, ფონურ მონაცემებთან შედარებით, თითქმის რვაჯერ არის გაზრდილი (სურ.88). ამის საპირისპიროდ, სამჯერ მცირდება პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო (სურ.89) და თითქმის ნახევრდება ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დროითი ხვედრითი წილი (სურ.90). სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება აგრეთვე ღრმა ნელტალღოვანი (სურ. 91) და პარადოქსული ძილის (სურ.92) ტოტალური დრო.

ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების კომბინირებულ ანტაგონისტის, EMPA-ს ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, მნიშვნელოვანი არ აღმოჩნდა და ამიტომ მონაცემები ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზების მიხედვით სადისერტაციო ნაშრომში არ არის განხილული.

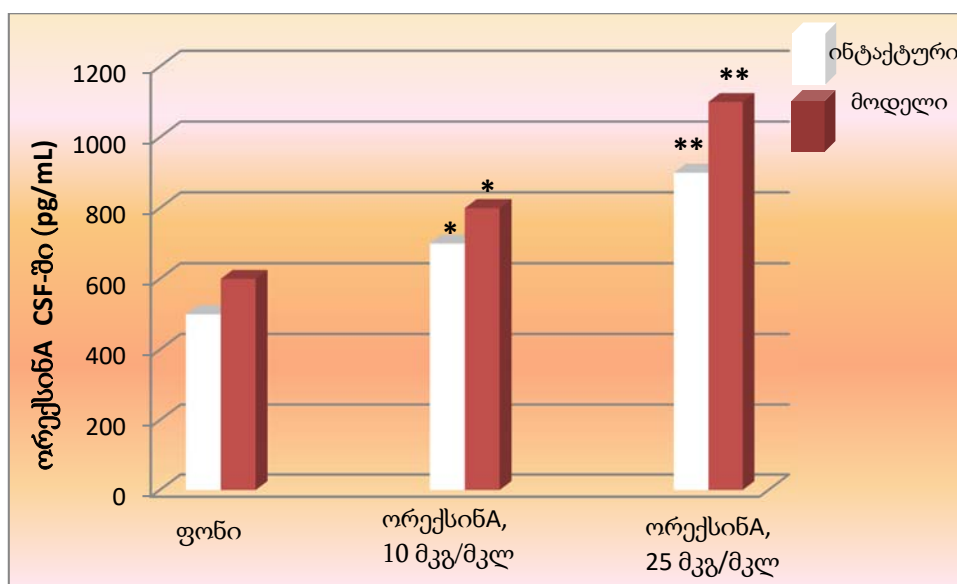
ამრიგად, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, და მათი ლიგანდების, განსხვავებულ როლზე ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ამოცანა 11. ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნებში და ჰიპოკამპში, და CSF-ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.

ექსპერიმენტების მოცემულ სერიაში, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველური მოდელებში ხდებოდა ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების მიკროინექცია თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში და 1 სთ გასვლის, სტერეოტაქსულად, სპეციალური მეთოდით, ვიღებდით თავზურგტვინის სითხეს ცისტერნა მაგნადან. თითოეული ვირთაგვადან ამოღებული სითხის რაოდენობა 50 მკლ-ს შეადგენდა. სითხე თავსდებოდა ეპენდორფის სპეციალურ სტერილურ პოლიეთილენის ჭურჭელში და ინახებოდა მაცივარში -80° ტემპერატურაზე.

ორექსინA-ს შემცველობის გაზომვა ELISA მეთოდით ხდებოდა, რისთვისაც სპეციალური კიტები გამოიყენებოდა.

აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს შემცველობა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, გაზრდილია. თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციიდან 1 სთ შემდეგ ამ ნეიროპეპტიდის შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში მნიშვნელოვნად იზრდება, როგორც საკონტროლო ცხოველებში (სურ.93, თეთრი სვეტი), ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში (სურ. 93, წითელი სვეტი).



სურ. 93 ორექსინA-ს შემცველობა საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ორექსინA-ს ინტარეცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები.

ამასთან, ეფექტი უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ორექსინA–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში დოზა–დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს. კერძოდ, ორექსინA–ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA–ს შემცველობის კიდევ უფრო დიდი მატება აღინიშნება (სურ. 93, წითელი სვეტი).

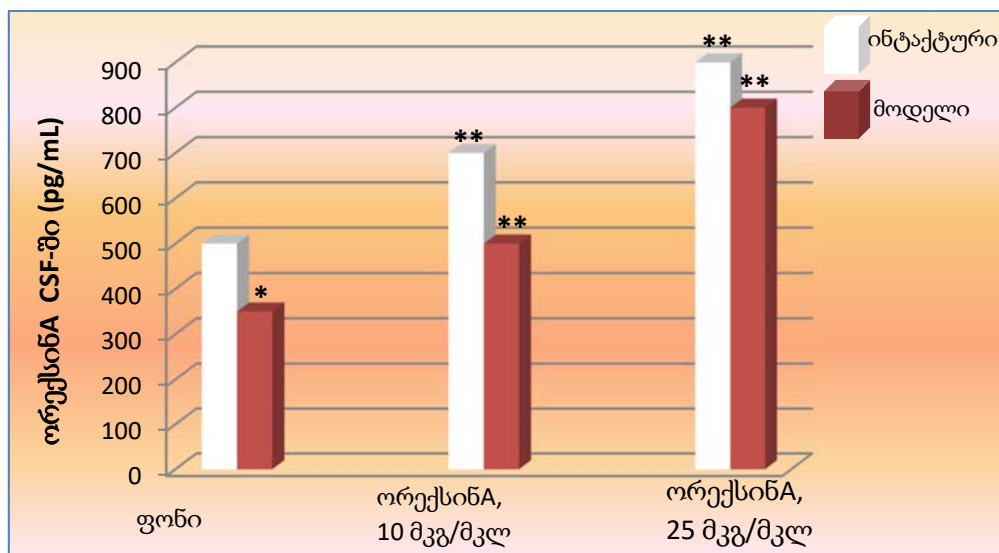
ამოცანა 12. ორექსინA–ს შემცველობის გაზომვა ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნებში და ჰიპოკამპში, და CSF–ში, ზრდასრულ პერიოდში, საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებთ.

ექსპერიმენტების მოცემულ სერიაში, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებთ, თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA–ს შემცველობის გაზომვის მეთოდი და პროცედურა ისეთივე იყო როგორც ეს ამოცანა 11–ში არის აღწერილი.

აღმოჩნდა, რომ ორექსინA–ს შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ–სენსიტიურობა ახასიათებთ, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, შემცირებულია (სურ.94).

თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში ორექსინA–ს 10 მკგ/მლ დოზის მიკროინექციიდან 1 სთ შემდეგ ამ ნეიროპეპტიდის შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ამასთან, ეფექტი უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ორექსინA–ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში დოზა–დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს. კერძოდ, ორექსინA–ს 25 მკგ/მლ დოზის მოქმედებით, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ

მოდელეებში, თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA-ს შემცველობის კიდეც უფრო დიდ მატება აღინიშნება (სურ.94).



სურ. 94 ორექსინA-ს შემცველობა საკონტროლო ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, ორექსინA-ს ინტარეცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები.

ამოცანა. 11-ში და ამოცანა 12-ში მიღებული შედეგების შედარება აჩვენებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ ორექსინA-ს შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში შემცირებულია, ვიდრე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ. ორექსინA-ს ინტარეცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები, უფრო ძლიერი, აღმოჩნდა დეპრესიის იმ ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა

დეპრესიის ცხოველური მოდელები. მრავალრიცხოვანი კვლევები ცდილობდა უკეთ გაერკვია ადამიანის დეპრესიული დაავადების პათოფიზიოლოგია, თუმცა ეს პრობლემა ჯერ კიდევ ძალიან შორსაა საბოლოო გადაწყვეტისგან. ეჭვსგარეშეა, რომ ამ ტიპის კვლევებში ძალიან აქტუალურია დეპრესიის ისეთი მოდელების გამოყენება, რომლებშიც დეპრესიული დაავადების სიმპტომების შედარებით სრულყოფილი რეპროდუქცია იქნება შესაძლო. ამ მიმართულებით, დღემდე, ბევრი მცდელობა გაკეთდა (Overstreet et al., 1993; Vogel et al., 1990; Drugan et al., 1997; Vollmayr, Henn 2001; Meaney et al., 2001; El Yacoubi et al., 2003; Mchedlidze et al., 2011), მაგრამ, ამის მიუხედავად, მაინც არსებობს პოტენციური მოთხოვნილება დეპრესიის ახალი, უფრო სრულყოფილი, მოდელის შესაქმნელად, რომელიც უფრო მეტად შესატყვისი იქნება ადამიანის დეპრესიული დაავადებისადმი.

წარმოდგენილ სადისერტაციო ნაშრომში მიღებული შედეგები რამოდენიმე მიმართულებით არის სრულიად ახალი და საინტერესო. კერძოდ, ნაშრომში პირველად განხორციელდა ორექსინების შესაძლო ჩართულობის კვლევა ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებში, დეპრესიის ორი ტიპის ცხოველურ მოდელში, რომლებიც ერთმანეთისგან, და ასევე მსოფლიოს სხვადასხვა ლაბორატორიებში წარმოებულ კვლევებში გამოყენებული დეპრესიის სხვა ცხოველური მოდელებისგან, მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ჩვენ მიერ გამოყენებული მოდელები არ არის გამოყვანილი ვირთაგვების ბუნებრივი სელექციით, რაიმე ნიშნის მიხედვით, როგორც მაგ. ფლინდერის სენსიტიური ხაზი (Flinder's sensitive lyne, Overstreet, 1993), და არც რაიმე გარეგანი, ეგზოგენური, ფაქტორების მოქმედებით, როგორიცაა დღემდე ფართოდ გამოყენებული სუსტი ქრონიკული სტრესი (Drugan et. al. 1997), თავდაუღწევადი მტკივნეული გაღიზიანება, რაც უძლურების სინდრომს იწვევს (Vollmayr, Henn 2001), სოციალური იზოლაცია (Meaney, 2001), სინათლის დეპრივაცია და სხვა, ვინაიდან ვთვლით, რომ ეს არის ზოგადი გავლენები ცხოველის მთლიან

ორგანიზმზე და ამიტომ, მათი მოქმედება უფრო მეტად კომპლექსური ხასიათის ცვლილებებს უნდა იწვევდეს.

დეპრესიის ცხოველური მოდელების გამოყვანისას უპირატესობა მივანიჭეთ მიდგომას, რომელიც თავის ტვინის იმ ნატიფი მექანიზმების მოდიფიკაციას ეფუძვნება, რომლებიც მიზეზობრივად არის ჩართული ძილ-ღვიძილის ციკლის საბაზისო მექანიზმებში. ამგვარი მიდგომა მნიშვნელოვანია, ვინაიდან დეპრესიულ დაავადებას ძილის სერიოზული დარღვევები ახასიათებს, ისინი უნიპოლარული დეპრესიული დაავადების ერთ-ერთი ძირითადი კლინიკური პრობლემაა. კერძოდ, დეპრესიას ახასიათებს: პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის რედუქცია - ძილის დაწყება პარადოქსული ძილის ფაზით, რაც ჯანმრთელ ადამიანებში არასოდეს ხდება; პარადოქსული ძილის სიხშირის და თვალის სწრაფი მოძრაობების მკვეთრი ზრდა; ნელტალღოვანი ძილის ხარისხის გაუარესება - ნელი ტალღების ინტენსივობის შემცირება და ძილის ფრაგმენტაციის გაზრდა; ხშირი და ემოციურად დატვირთული სიზმრები (Mendlewicz, Kerkhofs 1991; Benca et al., 1992).

სწორედ ამიტომ, ჩვენ მიერ შერჩეულ იქნა დეპრესიის ე.წ. მონოამინერგული მოდელი, რომელიც გამოიყვანება თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში (Vogel et al., 1990). კარგად არის ცნობილი, რომ თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემა პირდაპირ არის ჩართული პარადოქსული ძილის ნებისდამრთავ მექანიზმებში. თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის მატება, ანტიდეპრესანტების მოქმედებით, ძილ-ღვიძილის ციკლიდან პარადოქსული ძილის სრულ, ხანგრძლივ ამოგდებას იწვევს (ნაჭყებია და სხვა., 2005a; Nachkebia et al., 2005b). აღმოჩნდა, რომ თუკი ვირთაგვების ახალდაბადებულ, ერთკვირიან, ღლაპებში რომელიმე ანტიდეპრესანტის, მაგ. კლომიპრამინის, ხანგრძლივი შეყვანა ხდება, მაშინ ასეთ ცხოველებში, ზრდასრულ ასაკში, თავის ტვინში მონოამინების დეფიციტი და დეპრესიული დაავადების მსგავსი ქცევითი და ძილის დარღვევები ვითარდება (Vogel et al., 1990). სწორედ ამ

ტიპის მოდელი იქნა ჩვენ მიერ გამოყვანილი და კვლევების ნაწილი მათზე განხორციელდა.

სადისერტაციო ნაშრომის განსაკუთრებულ სიახლეს წარმოადგენს, კვლევების წარმოება დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელზე, რომელიც პირველად იქნა გამოყვანილი ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო დისერტაცია შესრულდა. მოდელის გამოყვანის პრინციპი იგივეა, რაც მონომინერგული მოდელის შეთხვევაში, თუმცა ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავებით. ეს განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ ამ შემთხვევაში, ავტორების მიერ (Nachkebia et al., 2013; 2014), აქცენტი გაკეთდა თავის ტვინის მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემაზე, რომელიც ზუსტად იმ რგოლს წარმოადგენს, რომლის გააქტივებაც უშუალოდ ჩართავს პარადოქსული ძილის განვითარებას (Sakai et al., 2001).

ცნობილია, რომ ტეგმენტუმის ლატერო-დორსალური და პედუნკულო-პონტინური ბირთვების ნეირონების განმუხტვის სიხშირე მაღალია აქტიურ ღვიძილში, ეს ნეირონები სრულად წყვეტენ განმუხტვას ნელტალღოვანი ძილის ფონზე, აქტივდებიან პარადოქსული ძილის დადგომამდე, რამოდენიმე წამით ადრე, და უწყვეტად განიმუხტებიან პარადოქსული ძილის მთელი ეპიზოდის განმავლობაში. განმუხტვის ასეთი პატერნის გამო მათ REM-on ნეირონები ეწოდა (Sakai et al., 2001). სწორედ ამ სისტემის ფუნქციურ მოდიფიკაციაზე გაკეთდა აქცენტი დეპრესიის ახალი ცხოველური მოდელის გამოყვანისას. ასეთი გადაწყვეტილების მიღებისას ავტორები ეყრდნობოდნენ აგრეთვე საკუთარ მონაცემებს იმის შესახებ, რომ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების ერთჯერადი (ჩხარტიშვილი და სხვა., 2006) და მრავალჯერადი (Maglakelidze et al., 2012) მოქმედების ფონზე ადგილი აქვს პარადოქსული ძილის სრულ დეპრივაციას, ხოლო აღდგენით პერიოდში ამ ფაზის ფარული პერიოდის მკვეთრი შემცირება, მისი სიხშირისა და ჯამური დროის მკვეთრი რეზაუნდი ხდება. ვითარდება აგრეთვე ქცევითი ცვლილებები, რაც ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობაზე მიუთითებს. ამრიგად, ამ შრომებში ნაჩვენებია და კვლევების მიერ ნაჩვენები იქნა,

რომ ქოლინერგული სისტემის ანტაგონისტების მოქმედების შეწყვეტის შემდეგ, აღდგენით პერიოდში, ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ისეთი ცვლილებები ხდება, რომლებიც ძალიან ჰგავს უნიპოლარული დეპრესიის დამახასიათებელ ქცევით და ძილის დარღვევებს. აქედან გამომდინარე, ავტორებმა ივარაუდეს, რომ მუსკარინული ანტაგონისტის, სკოპოლამინის, ხანგრძლივ შეყვანას ვირთაგვების ერთკვირიან ღლაპებში, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ზრდასრული ასაკის მიღწევის შემდეგ (2-3 თვიანი პერიოდი) შეიძლება გამოეწვია უნიპოლარული დეპრესიის მსგავსი ქცევითი და ძილის დარღვევები, ანუ ამგვარი მეთოდური მიდგომა შეიძლება გამხდარიყო დეპრესიის ახალი ცხოველური მოდელის გამოყვანის საფუძველი. მართლაც, აღმოჩნდა, რომ ასეთ ცხოველებს, ზრდასრულ ასაკში, უნვითარდებათ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა და დეპრესიული მდგომარეობის დამახასიათებელი მთელი რიგი პარამეტრების უფრო მკვეთრი დარღვევები, ვიდრე ეს მონოამინერგულ მოდელში იყო აღწერილი (Nachkebia et al., 2013; 2014; Chkhartishvili et al., 2011, Mchedlidze et. al. 2011).

სწორედ ამ ორი ტიპის ცხოველურ მოდელზე განხორციელდა კვლევები სადისერტაციო ნაშრომის შესრულებისას. განსხვავებული მექანიზმებით გამოყვანილი დეპრესიის ცხოველური მოდელების გამოყენება, დეპრესიაში ორექსინების ჩართულობის კვლევისას, მიზნად ისახავდა იმის დადგენას, თუ როგორია ორექსინების ჩართულობა უნიპოლარული დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში და რა უფრო მნიშვნელოვანია ორექსინების, როგორც დეპრესიის პათოფიზიოლოგიის ინტეგრალური კომპონენტის თვალსაზრისით, ჰიპოთალამური ორექსინერგული სისტემის კავშირები თავის ტვინის მონოამინერგულ სისტემასთან, თუ მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემასთან. ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი ახალი შედეგები იქნა მიღებული, რომელთაც ქვემოთ განვიხილავთ.

ქცევითი ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. კარგადაა ცნობილი, რომ დეპრესიული პაციენტები გარკვეული ქცევითი დარღვევებით ხასიათდებიან, მათ შორისაა დათრგუნული ზოგადი აქტივობა და ლოკომოცია, კვლევითი ინტერესის დაკარგვა და შემცირებული კვებითი მოტივაცია. ქცევის ამ ფორმების შესწავლა, მღრღნელებში, ადვილია, როგორც ღია ველის ტესტით, ისე ვიზუალური დაკვირვებით და ღია ველის პარამეტრების (ლოკომოტორული, კვლევითი და ემოციური ქცევის პარამეტრების) აღრიცხვით ექსპერიმენტულ გალიაში, დაკვირვების უფრო დიდი პერიოდის განმავლობაში (ჩვენ ექსპერიმენტებში 5 სთ განმავლობაში), ვიდრე ეს ღია ველში ხდება. ეს არ არის სტრესული სიტუაცია, ვინაიდან ცხოველებს წინასწარი ადაპტაცია აქვთ გავლილი ექსპერიმენტული გალიის მიმართ. განსხვავებები ინტაქტური ცხოველების და დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაში, ასეთ სიტუაციაში, უფრო უკეთ ვლინდება, ვინაიდან სტრესული სიტუაცია ბუნებრივად იწვევს ექსპლორატორული ქცევის შეკავებას. ასეთ სიტუაციაში უფრო ადექვატურად ვლინდება, აგრეთვე, სხვადასხვა ჩარევების ეფექტები ვირთაგვების ქცევაზე.

ჩვენი ინტერესის საგანს შეადგენდა იმის შესწავლა, თუ როგორია დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევა სიტუაციაში, რომელიც არ არის უცხო და სტრესული და იმის გარკვევა, თუ როგორია ორექსინების (ორექსინA და ორექსინB) ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის და ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების ეფექტები, როგორც ინტაქტური ცხოველების, ისე დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე ექსპერიმენტულ გალიაში.

ქცევითი ცვლილებები ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის პარალელურად დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში არ არის შესწავლილი. თუმცა ინტაქტურ ვირთაგვებში ნაჩვენებია, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია ზრდის ღვიძილს და ლოკომოტორულ აქტივობას (Hagan et al., 1999).

ჩვენ მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომელთაც მონომინების შემცველობის დეფიციტი აქვთ, ქცევის მკვეთრი ცვლილებებით ხასიათდებიან. ისინი ლოკომოციის, ქექვის, გრუმინგების, ყნოსვის და თავის აწევის სიხშირეების შემცირებას აჩვენებენ.

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, მთელი რიგი ქცევითი ცვლილებები აღინიშნება - გაზრდილია ლოკომოტორული აქტივობა, შემცირებულია ქექვის, გრუმინგების, თავის აწევის სიხშირეები, სრულად არის დათრგუნული ვერტიკალური დგომების შემთხვევები. ეს მონაცემები შესაბამისობაშია იმ შედეგებთან, რაც ადრე იყო მიღებული ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვებში (Overstreet et al., 2005). გაზრდილი ლოკომოცია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც ქოლინერგული სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, არ არის მოულოდნელი; არსებობს მინიშნება იმაზე, რომ ქოლინერგული აგონისტები ამცირებენ, ხოლო ანტაგონისტები აძლიერებენ იმობილიზაციას იძულებითი ცურვის ტესტში (Hasey., Hanin., 1991; Overstreet et al., 2005).

ექსპლორატორული და ემოციური ქცევის ცვლილებები პირველად შევისწავლეთ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ეს ძალიან მნიშვნელოვანი განზომილებებია ცხოველებში დეპრესიის-მსგავსი ცვლილებების შესასწავლად და ჩვენ საინტერესო მონაცემები მივიღეთ ამ მიმართულებით. სახელდობრ, აღმოჩნდა რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში შემცირებულია გრუმინგების რაოდენობა, ეს პარამეტრი კი იმის მაჩვენებელია, თუ რამდენად არის ცხოველი მზად მოიყვანოს თავი უფრო კომფორტულ მდგომარეობაში.

ამრიგად, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში კვლევითი ქცევის ინტერესის დაკარგვას აქვს ადგილი. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ვირთაგვების ღლაპების პოსტნატალური დაქვემდებარება მუსკარინული ანტაგონისტის, სკოპოლამინის მოქმედებისადმი ზრდასრულ ასაკში იწვევს ქცევით „უძლურებას“ და „ინტერესის რეფრაქტორულ დაკარგვას“.

ამრიგად, ჩვენ ექსპერიმენტულ კვლევებში გამოყენებულ ორივე ტიპის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ვითარდება ქცევის ისეთი დარღვევები, რაც ძალიან ჰგავს უნიპოლარული დეპრესიის დამახასიათებელ ქცევით დარღვევებს. მოდელების ქცევითი ცვლილებების შედარება აჩვენებს, რომ დეპრესიის მსგავსი ქცევითი ცვლილებების რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მაჩვენებლები უფრო მაღალია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ.

საკვების მიღების სიხშირის შესწავლამ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში აჩვენა, რომ ეს პარამეტრი ორივე ტიპის მოდელშია შემცირებული, განსაკუთრებით ინტენსიურად კი მოდელებში ქოლინერგული სუპერსენსიტიურობით. ორივე მოდელში, დაკვირვების 5 სთ პერიოდის განმავლობაში, სრულად არის დათრგუნული წყლის სმის მოტივაცია. მიგვაჩნია, რომ საკვების მიღების სიხშირის შემცირება, უფრო მეტად, სიამოვნების განცდის უნარის დაქვეითებაზე უნდა მიუთითებდეს, რაც დეპრესიის მოდელებში ანჰედონიის დონის ზრდის ერთ-ერთი პირდაპირი მაჩვენებელია.

ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ქცევითი ეფექტები ინტაქტურ ცხოველებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

სინთეზირებული პეპტიდების, ან სეკრეტირებული რეკომბინანტი პროტეინების, ფარმაკოლოგიური ადმინისტრაცია თავის ტვინის პარაკუჭებში თანამედროვე მეთოდია, რომელიც ახალი, ან ცნობილი, გენების პროდუქტების ელექტროფიზიოლოგიური და ქცევითი ფუნქციების კვლევისთვის გამოიყენება. ცერებროვენტრიკულური, და არა სისტემური (შიდავენური), ადმინისტრაცია საჭიროა იმისთვის, რომ ჰემატოენცეფალური ბარიერი დაიძლიოს. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში პეპტიდების, ან სეკრეტირებული პროტეინების, მიწოდების თანამედროვე გადაწყვეტა, ხანმოკლე მწვავე ადმინისტრაციისთვის, მოიცავს სტერეოტაქსულ ინექციას პარაკუჭების სივრცეში, რომელიც ცნობილია, როგორც

ინტრაცერებროვენტრიკულური (ICV) ადმინისტრაცია, ან ქრონიკულ შეყვანას მიკროსაინექციო დგუშით. თავზურგტვინის სითხის ცირკულატორული სისტემის ფუნქცია ნეირონულ ანსამბლებთან მიკროელემენტების, ნეიროტროფინების, ჰორმონების, ნეიროპეპტიდების და ზრდის ფაქტორების ექსტენსიური მიწოდების უზრუნველყოფაა. აქედან გამომდინარე, ნეირომოდულატორებს, რომლებიც მიმართულია თავზურგტვინის სითხის ფუნქციის ცვლილებაზე, შეუძლია სხვადასხვა ქცევითი, ნეიროენდოკრინული და იმუნოლოგიური პროცესების შეცვლა და მათთან ადაპტირება. სწორედ ეს მეთოდი გამოიყენებოდა ჩვენ ექსპერიმენტებში ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანისთვის თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში.

დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევის აღწერისას აღმოჩნდა, რომ მათ უნიპოლარული დეპრესიის ქცევითი დარღვევების მსგავსი ქცევითი ცვლილებები ახასიათებთ. სწორედ ამიტომ, ძალიან საინტერესო იყო ორექსინების ქცევითი ეფექტების შესწავლა დეპრესიის მოდელებში, რაც მათი ანტიდეპრესიული ეფექტის და ამ დაავადების პათოგენეზში ჩართულობის ხარისხის დადგენას დაეხმარება.

აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს და ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში, როგორც ინტაქტურ ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, განსხვავებულ ეფექტებს ავლენს. ორექსინA-ს მოქმედებით მკვეთრად იზრდება ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევა ინტაქტურ ვირთაგვებში, ორჯერ მატულობს საკვების მიღების სიხშირე, ხოლო ორექსინB-ს უმნიშვნელო ეფექტი აქვს ინტაქტური ცხოველების ქცევაზე, არ ზრდის აგრეთვე კვებით მოტივაციას.

განსხვავებული აღმოჩნდა, აგრეთვე, ორექსინA-ს და ორექსინB-ს ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით მიიღება. ორექსინA-ს შემცველობის მატებას თავზურგტვინის სითხეში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, ნაკლებ ინტენსიური ეფექტი აქვს, თუმცა საინტერესო ანტიდეპრესიულ ეფექტს ავლენს.

კერძოდ, ქცევის ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი პარამეტრების სიხშირე, რომლებიც დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში დათრგუნული იყო, აღნიშნული მანიპულაციის შემდეგ მატულობს, მაგრამ მნიშვნელოვნად ნაკლები სიძლიერით, ვიდრე ეს ინტაქტურ ცხოველებში გამოიწვევა.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ ორექსინA-ს მოქმედებით იზრდება აგრეთვე საკვების მიღების სიხშირე, რაც ანჰედონიის შემცირებაზე მიუთითებს.

ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუჭში, უმნიშვნელოდ ზრდის ლოკომოტორულ აქტივობას, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით ნაკლებინტენსიური ეფექტი აქვს კვლევით ანუ ექსპლორატორულ ქცევაზე და არ მოქმედებს კვებით და წყლის სმის მოტივაციაზე.

ორექსინA-ს და ორექსინB-ს ქცევითი ეფექტების განსხვავებულობა, ერთი მოდელის ფარგლებში, შეიძლება აიხსნას ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების განსხვავებული ჩართულობით მიღებულ ცვლილებებში. კერძოდ, ცნობილია, რომ ორექსინA-ს მნიშვნელოვნად (100-დან 1000-ჯერ) მეტი აფინურობა აქვს ორექსინ-1 რეცეპტორის მიმართ, ორექსინ-2 რეცეპტორთან შედარებით, ხოლო ორექსინB ორივე რეცეპტორს ერთნაირი აფინურობით უკავშირდება (Smart et al., 1999). სწორედ ამიტომ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ აღწერილ ქცევით ცვლილებებში, ძირითადად, ორექსინA-ს, ორექსინ-1 რეცეპტორის გზით განხორციელებული, ეფექტი უნდა იყოს მნიშვნელოვანი.

სადისერტაციო ნაშრომში პირველად იქნა შესწავლილი ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის ხანგრძლივი ქცევითი ეფექტები ადაპტირებულ გარემოში, დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ. აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს ეფექტები ლოკომოტორულ და ექსპლორატორულ ქცევაზე უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-

სენსიტიურობა ახასიათებთ, ვიდრე იმ მოდელებში, რომლებსაც თავის ტვინში მონადირეების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.

ორექსინB-ს ქცევითი ეფექტები, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ იმ ქცევითი ეფექტების მსგავსი აღმოჩნდა, რომელსაც ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექცია იწვევდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონადირეების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებს.

ქცევითი ეფექტების ამგვარი დინამიკა კიდევ ერთხელ მიუთითებს ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების განსხვავებულ როლზე აღნიშნულ ცვლილებებში, რაც ორექსინების მიმართ მათი განსხვავებული აფინურობის (Smart et al., 1999) შედეგი უნდა იყოს.

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული კვებითი ქცევის სიხშირის შესწავლისას. კარგად არის ცნობილი, რომ ლატერალური ჰიპოთალამუსი, სადაც ორექსინის ნეირონებია ლოკალიზებული, ჩართულია საკვების მიღებაში და ენერგიის ჰომეოსტაზში. ორექსინების ICV ინექცია, განათებული პერიოდის დროს, იწვევს კვებით ქცევას ვირთაგვებსა და თაგვებში (Sakurai et al., 1998; Edwards et al., 1999; Haynes et al., 2000; 2002). ეს დაკვირვებები ვარაუდობს, რომ ორექსინის ნეირონები შეიძლება მონაწილეობდეს კვებითი ქცევის რეგულაციაში. თუმცა, ბოლო დროს გამოითქვა მოსაზრება იმის შესახებ, რომ კვებითი ქცევის გაძლიერება ორექსინის მოქმედებით დაკავშირებული უნდა იყოს ღვიძლის გახანგრძლივებასთან და არა კვებითი მოტივაციის გაძლიერებასთან (Yamanaka et al., 1999; Fujiki et al., 2001; Wu et al., 2002). ამგვარი კვლევები არ არის ჩატარებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ჩვენ ექსპერიმენტებში აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა ზრდის საკვების მიღების სიხშირეს, ორივე ტიპის ცხოველურ მოდელში, ხოლო ორექსინB მსგავს ეფექტს ვერ ავლენს, თუმცა

ღვიძილის გახანგრძლივება ორივე ნეიროპეპტიდის მოქმედებით ხდება. სწორედ ამიტომ მიგვაჩნია, რომ საკვების მიღების სიხშირის ზრდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში არ შეიძლება იყოს ღვიძილის გახანგრძლივების შედეგი. ვფიქრობთ, რომ კვებითი ქცევის დათრგუნვა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში სიამოვნების განცდის უნარის დაქვეითების შედეგი უნდა იყოს, ხოლო ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში ანტიდეპრესიულ ეფექტს ავლენს, რაც დეპრესიის ორივე მოდელში, უნიპოლარული დეპრესიის დამახასიათებელი ერთ-ერთი სიმპტომის, ანჰედონიის, მკვეთრ შემცირებაში ვლინდება.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდების, ორექსინების ჩართულობაზე ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში (Hagan et al., 1999; Piper et al., 2000) რამოდენიმე მიმართულების მონაცემები მიუთითებს. აღმოჩნდა, რომ ორექსინის ნეირონების აქტივობა მაღალია ღვიძილში (Estabrooke et al., 2001, Mileykovsky et al., 2005, Lee et al., 2005, Bonnavion., de Lecca 2010) და ფარმაკოლოგიურად გამოწვეულ პარადოქსულ ძილში (Tortorolo et al., 2001). პერიფორნიკალურ და ლატერალურ ჰიპოთალამუსში სხვადასხვა ტიპის ნეირონები გამოვლინდა – რომლებიც განიმუხტება ღვიძილის დროს და დიდი რაოდენობა ნეირონებისა, რომლებიც ღვიძილის და პარადოქსული ძილის დროს განიმუხტება (Alam et al., 2002; Koyama et al., 2003). აღმოჩნდა, რომ თავდაფიქსირებულ ვირთაგვებში ორექსინის ნეირონების განმუხტვა წინ უძღვის აქტიურ ღვიძილს, გრძელდება მის განმავლობაში და წყდება, როგორც ნელტალღოვანი, ისე პარადოქსული ძილის დროს (Lee et al., 2005).

ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანული სტრუქტურის ანალიზმა და ინტაქტური ცხოველების მონაცემებთან შედარებამ საშუალება მოგვცა გამოგვევლინა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, შემცირებულია აქტიური ღვიძილის სიხშირე და ტოტალური დრო, გაზრდილია პასიური ღვიძილის

და ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე და ტოტალური დრო, გაზრდილია ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე და შემცირებულია ამ ფაზის ტოტალური დრო. ეს ძალიან მნიშვნელოვანი ფაქტებია, რომელიც იმას მიუთითებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელში, ადამიანების დეპრესიული დაავადების მსგავსად, დათრგუნულია აქტიური ღვიძილის მდგომარეობა და ძალიან არის გაუარესებული ნელტალღოვანი ძილის ხარისხი, რასაც ამ ფაზის გაზერელელება და მისი სიხშირის, ანუ წყვეტადობის, გაზრდა იწვევს. ეს კი იმას მიუთითებს, რომ ძილის ამ ფაზას აღარ შეუძლია იმ მნიშვნელოვანი ფუნქციების შესრულება, რასაც ნორმაში ანხორციელებს. კერძოდ, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დეპრესიული პაციენტების მსგავსად რთულდება დარღვეული ჰომეოსტაზის მოწესრიგება, ნერვული უჯრედების ნორმალური ფუნქციობის აღდგენა და თავის ტვინის მომზადება მომდევნო აქტიური ღვიძილისთვის (Hungs., Mignot, 2001).

უნიპოლარული დეპრესიული დაავადების ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდის მკვეთრი შემცირება წარმოადგენს. ძილის დაწყება პარადოქსული ფაზით დეპრესიული დაავადების მარკერად განიხილება (Svendsen., Christensen, 1981). აღმოჩნდა, რომ სადისერტაციო კვლევებში გამოყენებულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მკვეთრად არის შემცირებული პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი და მკვეთრად არის გაზრდილი პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე და ტოტალური დრო, გაზრდილია ამ ფაზის ფრაგმენტების რაოდენობა.

ძილ-ღვიძილის ციკლის აღწერილი ცვლილებები მსგავსია დეპრესიის ორივე ცხოველურ მოდელებში, თუმცა მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ამ ცვლილებების გამოხატულების ხარისხი უფრო დაბალია.

ჯამში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს, ადამიანის დეპრესიული დაავადებისთვის დამახასიათებელი ძილის დარღვევების მსგავსი ცვლილებები აღმოაჩნდათ, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია ორექსინების ეფექტების შესასწავლად

ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრაძინულ სტრუქტურაზე, ამ ნეიროპეპტიდების ანტიდეპრესიული ეფექტების და დეპრესიული დაავადების პათოგენეზში ჩართულობის ხარისხის დადგენის მიზნით.

ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრაძინულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ადრე წარმოებულ გამოკვლევებში ნაჩვენებია, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია, ინტაქტური ვირთაგვებში, იწვევს ღვიძილის დროის დოზა-დამოკიდებულ ზრდას, რასაც თან ახლავს ღრმა ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის გამოხატული რედუქცია. ხანგრძლივდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი და ეს ყველაფერი იმას მიუთითებს, რომ ორექსინA მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ როლს თამაშობს ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაში (Hagan et al., 1999; Piper et al., 2000).

ჩვენ მიერ ჩატარებულ კვლევებში აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ და 25 მკგ/მკლ დოზების ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში, მკვეთრად იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, აქტიური ღვიძილის სიხშირე და ტოტალური დრო და მკვეთრად მცირდება ღრმა ნელი ძილის და პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო. ეს მონაცემები შესაბამისობაშია სხვა ავტორთა მიერ, ინტაქტურ ვირთაგვებში, ადრე მიღებულ მონაცემებთან (Hagan et al., 1999; Piper et al., 2000).

ორექსინების ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტების შესწავლამ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში საინტერესო ახალი ფაქტები და მნიშვნელოვანი ეფექტები გამოავლინა. აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს შეყვანა, თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, მნიშვნელოვნად ზრდის დაძინების ფარულ პერიოდს, აქტიური

ღვიძილის სიხშირეს და მის ჯამურ დროს 5 სთ ძილ-ღვიძილის ციკლში. აქტიური ღვიძილის ეს პარამეტრები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მკვეთრად არის დათრგუნული. ამ შემთხვევაში ვლინდება ორექსინA-ს ღვიძილის მასტაბილიზებული ეფექტი, რომელიც ადრე იყო აღწერილი ამ ნეიროპეპტიდის ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შედეგად არა-დეპრესიულ ვირთაგვებში (Mieda et al., 2011). თუ გავითვალისწინებთ, რომ აქტიური ღვიძილის გაუმჯობესებას მნიშვნელოვანი წვლილის შეტანა შეუძლია დეპრესიული პაციენტების გუნება-განწყობის გაუმჯობესებაში, მაშინ აშკარაა, რომ ორექსინA-ს ეფექტს დეპრესიული ვირთაგვების აქტიურ ღვიძილზე შეიძლება ანტიდეპრესიული მნიშვნელობა ჰქონდეს.

ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა, თავის ტვინის ლატერალურ პარკუჭში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, კიდევ ერთ მნიშვნელოვან ეფექტს ავლენს. დეპრესიის ცხოველური მოდელების ძილის ცვლილებების აღწერისას ჩვენ უკვე ავღნიშნეთ, რომ იმ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ძალიან არის გაუარესებული ნელტალღოვანი ძილის ხარისხი, რასაც ამ ფაზის გაზერელებება და მის სიხშირის, ანუ წყვეტადობის გაზრდა იწვევს. ეს კი იმას მიუთითებს, რომ ძილის ამ ფაზას ადარ შეუძლია იმ მნიშვნელოვანი ფუნქციების შესრულება, რასაც ნორმაში ანხორციელებს. კერძოდ, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დეპრესიული პაციენტების მსგავსად რთულდება დარღვეული ჰომეოსტაზის მოწესრიგება, ნერვული უჯრედების ნორმალური ფუნქციობის აღდგენა და თავის ტვინის მომზადება მომდევნო აქტიური ღვიძილისთვის (Hungs., Mignot, 2001). ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, კიდევ უფრო ზრდის ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირეებს, საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით და დოზა-დამოკიდებულად ამცირებს ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დროს.

ზემოთ ჩვენ უკვე ვიუწყებოდით, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, საკონტროლო ცხოველების მონაცემთან შედარებით, პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის გაზრდილი. აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს ორივე დოზის გავლენით იზრდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი, მნიშვნელოვნად მცირდება პარადოქსული ძილის სიხშირე და ტოტალური დრო. პარადოქსული ძილის ამგვარი ცვლილებები საკონტროლო ცხოველებშიც ხდება, თუმცა ორექსინA-ს ეფექტი უფრო ძლიერი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებშია. პარადოქსული ძილის აღწერილი ცვლილებები დეპრესიულ პაციენტებში გამოყენებული თერაპიების ერთ-ერთი სასურველი და მისაღწევი ეფექტია, თუმცა, ხშირ შემთხვევაში, მისი მიღწევა, არსებული მკურნალობების ფონზე, გაძნელებულია. ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები კი პირდაპირ მიუთითებს თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA-ს შემცველობის მატების პირდაპირ ეფექტზე პარადოქსული ძილის გამშვებ მექანიზმებზე, რასაც თერაპიული მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს.

ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებს, ორექსინA-ს ეფექტების მსგავსაა, თუმცა ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანის შემთხვევაში ამ ეფექტების სიძლიერე გაცილებით სუსტია.

ამრიგად, ორექსინები აძლიერებენ ღვიძილს, რომელიც დათრგუნულია დეპრესიისას, ზრდიან პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდს, რომელიც მკვეთრად მცირდება დეპრესიისას და განდევნიან პარადოქსულ ძილს, რომელიც ჭარბად ვითარდება და ამიტომ განსაუდევნია დეპრესიისას. სწორედ ამ ეფექტებში ვლინდება ორექსინების ანტიდეპრესიული ეფექტი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების - SB 334867 და JNJ 10397049 – ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური ადმინისტრაცია ზრდის გრუმინგების სიხშირეს (Duxon et al., 2001). ამ შრომაში ნაჩვენებია, რომ ორექსინA-ს ქცევითი ეფექტები გრუმინგებზე ორექსინ-1 რეცეპტორებით ხორციელდება. სწორედ ამიტომ, SB-334867-ის გამოყენება ორექსინ-1 რეცეპტორების ქცევითი ეფექტების დასახასიათებლად მნიშვნელოვანი შედეგების მომცემი უნდა იყოს. ნაჩვენები იქნა, რომ SB-334867 ამცირებს ლოკომოტორულ აქტივობას სიბნელის პერიოდში (Moriarty et al., 2012). თუმცა, SB-334867 ქცევითი ეფექტების კომპლექსური შესწავლა დღემდე არ განხორციელებულა, განსაკუთრებით დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

წინამდებარე გამოკვლევაში ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ ორექსინ-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის SB 334867-ის 5მგ/კგ დოზის გავლენით ვირთაგვების ქცევის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, სრულად ითრგუნება ლოკომოციის სიხშირე, როგორც ინტაქტური ცხოველების, ისე დეპრესიის ცხოველური მოდელის ფონურ მონაცემებთან შედარებით. ითრგუნება კვლევითი ქცევა, ხოლო გრუმინგების სიხშირე ინტაქტური კონტროლის მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად არ იცვლება, მაგრამ მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით სამჯერ არის შემცირებული. მცირდება საკვების მიღების სიხშირე და უცვლელია წყლის სმის მოტივაცია.

დღემდე არ არის შესწავლილი, აგრეთვე, ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის ქცევითი ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ამ საკითხის კვლევისას ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ JNJ 10397049-ის მოქმედების ფონზე ლოკომოციის სიხშირე, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, მკვეთრად მატულობს, თუმცა დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვნად არ იცვლება. გრუმინგების რაოდენობა ინტაქტური ცხოველების ფონურ მონაცემს მნიშვნელოვნად აჭარბებს, ხოლო მოდელების ფონურ მონაცემს სარწმუნოდ ჩამორჩება. JNJ 10397049-ის მოქმედებით დეპრესიის

ცხოველურ მოდელებში იზრდება ყნოსვის სიხშირე, მკვეთრად მცირდება თავის აწევის და ვერტიკალური დგომების რაოდენობა.

ორექსინ-2 რეცეპტორების დაბლოკვის ფონზე მატულობს საკვების მიღების სიხშირე და იზრდება წყლის სმის მოტივაცია.

SB 334867-ის 5 მგ/კგ დოზის მოქმედებით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, სრულად ითრგუნება ლოკომოტორული აქტივობა, ქექვის სიხშირე ინტაქტური ვირთაგვების ფონურ მონაცემებთან შედარებით 3-ჯერ იზრდება, ხოლო დეპრესიის ცხოველური მოდელების ფონურ მონაცემებთან შედარებით 2.5-ჯერ კლებულობს. ითრგუნება გრუმინგების დამახასიათებელი აქტივობა, რაც მათი სიხშირის მკვეთრ კლებაში ვლინდება, თითქმის სრულად ითრგუნება ყნოსვის სიხშირე, თავის აწევითა რაოდენობა და ვერტიკალური დგომების შემთხვევები. საკვების მიღების სიხშირე და წყლის სმის მოტივაცია მნიშვნელოვნად არ იცვლება.

JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით ქცევითი პარამეტრების საპირისპირო ცვლილებები ხდება. მკვეთრად იზრდება ლოკომოციის სიხშირე, ქექვის შემთხვევითა რაოდენობა და ყნოსვის სიხშირე. სტატისტიკურად სარწმუნოდ კლებულობს გრუმინგების, თავის აწევის და ვერტიკალური დგომების სიხშირეები. იზრდება საკვების მიღების სიხშირე და წლის სმის მოტივაცია. ჩვენ მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების ყველა სერიიდან მხოლოდ JNJ 10397049-ის გავლენით მოხდა წყლის სმის მოტივაციის გაზრდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ამრიგად, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, და მათი ლიგანდების, განსხვავებულ როლზე ქცევით დარღვევებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების - SB 334867 და JNJ 10397049 – ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

SB-334867 ორექსინ-1 რეცეპტორების პირველი სელექციური ანტაგონისტია (Smart et al., 2001). ნაჩვენები იქნა, რომ მას აქვს უნარი დაძლიოს ვირთაგვებში ორექსინ-A-ს თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში შეყვანით გამოწვეული პარადოქსული ძილის დათრგუნვა, თუმცა ის არ ამცირებს ღვიძილს, არ ზრდის ძილში დახარჯულ დროს და არ ამცირებს ძილის ლატენობას, დოზის მიუხედავად (Smith et al., 2003). მოგვიანებით ნაჩვენები იქნა, რომ SB-334867-ის 3-დან 30მგ/კგ დოზები ზრდის მხოლოდ კუმულატიურ ნელტალღოვან ძილს, ადმინისტრაციიდან პირველი 4-6 სთ განმავლობაში (Morairty et al., 20012). ამრიგად, ამ წამალს ცუდი ძილგამომწვევი ეფექტი აღმოაჩნდა. საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ SB-334867-ის ძილზელმემწყობი ეფექტის არ არსებობის მიუხედავად მას შეუძლია აღმოფხვრას ორექსინის ინფუზიის ძილშემაკავებელი ეფექტი (Smith et al., 2003). მოყვანილი შედეგები მიღებულია ინტაქტურ ვირთაგვებში. ამისგან განსხვავებით, ჩვენ კვლევებში ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების ეფექტები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებშიც შეისწავლებოდა.

ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ დაძინების ფარული პერიოდი ორექსინ-1 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, SB 334867-ის გავლენით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მონომინების დეფიციტი ახასიათებთ, უმნიშვნელოდ მცირდება. თითქმის უცვლელი რჩება აქტიური ღვიძილის სიხშირე, ხოლო პასიური ღვიძილის სიხშირე თითქმის 2-ჯერ მატულობს. იზრდება აგრეთვე ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირე, ხოლო ღრმა ნელტალღოვანი ძილის სიხშირე მნიშვნელოვნად არ იცვლება. პარადოქსული ძილის დადგომის შემთხვევათა რაოდენობა უმნიშვნელოდ მატულობს, ხოლო მისი ფრაგმენტების სიხშირე მკვეთრად იზრდება.

SB 334867-ის მოქმედებით მკვეთრად მცირდება აქტიური ღვიძლის, პასიური ღვიძლის და ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ტოტალური დრო, 5 სთ ეგ რეგისტრაციის პერიოდში. ფონურ მონაცემებთან შედარებით თითქმის ორჯერ იზრდება ღრმა ნელტალღოვანი ძილის ჯამური ხვედრითი წილი. განსაკუთრებით მკვეთრად მატულობს პარადოქსული ძილის ჯამური დრო და უმნიშვნელოდ იზრდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი.

ლიტერატურული მონაცემების მოხედვით ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ-10397049-ის, ინტრაპერიტონეალური ადმინისტრაცია ძილის ტოტალური დროის მკვეთრ გაზრდას იწვევს, ეს ეხება როგორც ნელტალღოვანი, ისე პარადოქსული ძილის ჯამურ დროს (Gozzi et al., 2011). მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული ამ ანტაგონისტის კანქვეშა შეყვანისასაც (Dugovic et al., 2009). JNJ-10397049-ის შეყვანა სინათლის ფაზის 2 სთ-ზე მნიშვნელოვნად ამცირებდა ნელტალღოვანი ძილის ლატენობას და ზრდიდა მისი თითოეულ ეპიზოდის ხანგრძლივობას. მაღალ კონცენტრაციებში (30 მგ/კგ) ეს წამალი იწვევდა ნელტალღოვანი ძილის ლატენტობის შემცირებას, მისი ხანგრძლივობის მნიშვნელოვანი ცვლილების გარეშე. ზოგადად, JNJ-10397049-ის 3 მგ/კგ დოზა 42%-ით ზრდიდა ძილის ტოტალურ დროს, მაშინ როდესაც ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის შეფარდება იმ დონემდე იყო შენარჩუნებული, რაც ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენების შემდეგ აღირიცხებოდა. აღწერილი მონაცემები ინტაქტურ ცხოველებშია მიღებული.

ჩვენ გამოკვლევებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ნაჩვენები იქნა, რომ ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის, JNJ 10397049-ის, მოქმედებით მკვეთრად იზრდება დაძინების ფარული პერიოდი, რომელიც თითქმის ოთხჯერ აჭარბებს ფონურ მაჩვენებლს. მკვეთრად მატულობს აქტიური ღვიძლის სიხშირე, თითქმის 2.5-ჯერ ფონურ მონაცემებთან შედარებით. მატულობს აგრეთვე პასიური ღვიძლის სიხშირე, თუმცა მატება არ არის ისეთი მკვეთრი, როგორც აქტიური

ღვიძილის შემთხვევაში. მცირდება ზერელე ნელტალღოვანი, ღრმა ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირეები. ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია პარადოქსული ძილის შემთხვევაში, ამ ფაზის სიხშირე თითქმის 8-ჯერ კლებულობს, უმნიშვნელოდ იზრდება მისი ფრაგმენტების რაოდენობა.

JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით მნიშვნელოვნად იცვლება ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა ტოტალური დრო. მკვეთრად იზრდება აქტიური ღვიძილის ტოტალური დროითი წილი, ეგ რეგისტრაციის მთლიან 5 სთ პერიოდში, ხოლო პასიური ღვიძილის ჯამური დრო, ფონურ მონაცემებთან შედარებით, მკვეთრად მცირდება. შემცირებულია აგრეთვე ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დროითი ხვედრითი წილი. განსაკუთრებით მკვეთრი ეფექტები ვლინდება ღრმა ნელტალღოვან და პარადოქსულ ძილთან მიმართებაში - ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დრო სამჯერად, ხოლო პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო 5-ჯერად შემცირებას ექვემდებარება. მკვეთრად იზრდება პარადოქსული ძილის ფარული პერიოდი, რომლის სიდიდეც ოთხჯერ აჭარბებს ფონურ მაჩვენებელს.

ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა სიხშირის ანალიზმა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, აჩვენა, რომ აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე, SB 334867-ის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ, ფონური მონაცემების ფარგლებში რჩება, ხოლო პასიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე თითქმის ორჯერ მატულობს. მკვეთრად იზრდება ზერელე ნელტალღოვანი, ღრმა ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის დადგომის სიხშირეები. მატულობს პარადოქსული ძილის ფრაგმენტაციის ხარისი.

მკვეთრი ცვლილებები ხდება ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა ტოტალური დროის მიხედვითაც. SB 334867-ის მოქმედების ფონზე, ეგ რეგისტრაციის სამივე პერიოდის მიხედვით, მკვეთრად მცირდება აქტიური ღვიძილის, პასიური ღვიძილის და ზერელე ნელტალღოვანი ძილის ჯამური დროითი მაჩვენებელები. ორექსინ-1

რეცეპტორების დაბლოკვა, რასაც SB 334867-ის შიდაპერიტონეალური შეყვანა ახდენს, მკვეთრად ზრდის ღრმა ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის ტოტალურ დროს.

ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის JNJ 10397049-ის ეფექტები ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე SB 334867-ის ეფექტებისგან მკვეთრად განსხვავებული აღმოჩნდა. JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით მკვეთრად გაიზარდა ძილის ფარული პერიოდი, მკვეთრად გაიზარდა აქტიური ღვიძილის დადგომის სიხშირე - ძილ-ღვიძილის ციკლის ეგ რეგისტრაციის 5 სთ პერიოდში ეს ფაზა 50-ჯერ განვითარდა, რამაც ძილის ულტრადიანული სტრუქტურის სრული მოშლა გამოიწვია. შემცირდა პასიური ღვიძილის, ზერელე და ღრმა ნელტალღოვანი ძილის დადგომის სიხშირეები. პარადოქსული ძილის სრულფასოვანი ფაზა, ეგ რეგისტრაციის მთლიან პერიოდში, საერთოდ აღარ განვითარდა. ფონურ მონაცემებთან შედარებით უმნიშვნელოდ გაიზარდა პარადოქსულ ძილში გადასვლის მცდელობები (ფრაგმენტების სიხშირე).

JNJ 10397049-ის 10 მგ/კგ დოზის მოქმედებით, ეგ რეგისტრაციის სამივე პერიოდში, მკვეთრად მატულობს აქტიური ღვიძილის ტოტალური დრო, რომლის სიდიდეც, ფონურ მონაცემებთან შედარებით, თითქმის რვაჯერ არის გაზრდილი. ამის საპირისპიროდ, სამჯერ მცირდება პასიური ღვიძილის ტოტალური დრო და თითქმის ნახევრდება ზერელე ნელტალღოვანი ძილის დროითი ხვედრითი წილი. სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება აგრეთვე ღრმა ნელტალღოვანი და პარადოქსული ძილის ტოტალური დრო.

ამრიგად, ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, და მათი ლიგანდების, განსხვავებულ როლზე ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებში, და მათ პრევენციაში, დეპრესიის სხვადასხვა ცხოველურ მოდელებში.

ორექსინA-ს შემცველობის ცვლილებები თავზურგტვინის სითხეში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ორექსინების შემცველობა ვირთაგვების თავის ტვინის ქსოვილებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელში, რომელთაც მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, მხოლოდ ერთ გამოკვლევაშია გაზომილი (Feng et al., 2008). ამ შრომაში ნაჩვენებია, რომ როგორც ორექსინA-ს ისე ორექსინB-ს შემცველობა მნიშვნელოვნად არის შემცირებული არასრულწლოვან ვირთაგვებში. ზრდასრული ასაკის მიღწევის შემდეგ, როდესაც მოდელებში დეპრესიის დამახასიათებელი სიმპტომები ვლინდება, ამ პატერნის რევერსია ხდება და ორექსინების შემცველობა თავის ტვინში იზრდება. მწვავე შესწავლებში ნანახი იქნა, რომ ორექსინების ნეირონების აქტივობა მცირდება მონოამინერგული ნეიროტრანსმიტერებით, სეროტონერგული (Muraki et al., 2004), დოფამინერგული და ნორადრენერგული ნეირონებით (Li and van den Pol, 2005), და იზრდება იძულებითი მოტორული (ცურვა) აქტივობით (Martins et al., 2004), შიმშილით და ინსულინით გამოწვეული ჰიპოგლიკემიით (Lopez et al., 2000; Cai et al., 2001; Karteris et al., 2005). ორექსინA-ს და ორექსინB-ს დონის გაზრდა ზრდასრული ვირთაგვების თავის ტვინში შესაბამისობაშია ძილის ბევრ თავისებურებასთან, რომლებიც დეპრესიის დროს არის ნანახი (Riemann et al., 2002; Tsuno et al., 2005; Becker, 2006; Lam, 2006).

ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ორექსინA-ს შემცველობა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, გაზრდილია. თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციიდან 1 სთ შემდეგ ამ ნეიროპეპტიდის შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში იზრდება, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ამასთან, ეფექტი უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში დოზა-დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს.

ორექსინების შემცველობის მატება შეიძლება აიხსნას ორექსინერგულ მონოამინერგული უკუქცევითი მარყუქით, რომელიც აღმოჩნდა, რომ ჩაკეტილი წრეა. ნანახი იქნა, რომ ორქსინები ააგზნებენ მონოამინერგულ ნეირონებს (Brown et al., 2002; Liu et al., 2002), მაშინ როდესაც მონოამინები თრგუნავენ ორექსინერგულ ნეირონებს (Muraki et al., 2004; Li and van den Pol, 2005). ადამიანებზე მიღებული მონაცემების შესაბამისად მონოამინები ითრგუნება დეპრესიის იმ მოდელების თავის ტვინში, რომელშიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში კლომიპრამინის შეყვანა ხდება (Feenstra et al., 1996; Vijayakumar and Meti, 1999), სავარაუდოა, რომ თავის ტვინში ორექსინების დონის გაზრდა შეიძლება იყოს დეფექტური მონოამინერგული ნეირონების მხრიდან ორექსინების ნეირონების განშეკავების შედეგი.

აღმოჩნდა, რომ ორექსინA-ს შემცველობა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, შემცირებულია, ვიდრე მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ.

თავის ტვინის ლატერალურ პარაკუქში ორექსინA-ს 10 მკგ/მკლ დოზის მიკროინექციიდან 1 სთ შემდეგ ამ ნეიროპეპტიდის შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში მნიშვნელოვნად იზრდება, როგორც საკონტროლო ცხოველებში ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ამასთან, ეფექტი უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში დოზა-დამოკიდებულ ხასიათს ავლენს. კერძოდ, ორექსინA-ს 25 მკგ/მკლ დოზის მოქმედებით, როგორც საკონტროლო ცხოველებში, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, თავზურგტვინის სითხეში ორექსინA-ს შემცველობის კიდევ უფრო დიდი მატება აღინიშნება. მიღებული შედეგების შედარება აჩვენებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ, ორექსინA-ს შემცველობა თავზურგტვინის სითხეში უფრო მეტად არის შემცირებული, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის

დეფიციტი ახასიათებთ გაზრდილია. ამით შეიძლება აიხსნას ის ქცევითი და ძილის ცვლილებების განსხვავებები, რაც ჩვენ მიერ იქნა ნაჩვენები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს შორის.

ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის ეფექტები ორექსინA-ს შემცველობაზე თავზურგტვინის სითხეში უფრო ძლიერი აღმოჩნდა დეპრესიის იმ ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ახასიათებთ.

ამრიგად, სადისერტაციო ნაშრომში მიღებული შედეგების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ორექსინA-ს შემცველობის მატება თავზურგტვინის სითხეში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, მნიშვნელოვან ანტიდეპრესიულ ეფექტებს ავლენს, როგორც ქცევითი, ისე ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების მოწესრიგების თვალსაზრისით. ეს კი იმას მიუთითებს, რომ თავის ტვინის ორექსინერგული სისტემა დეპრესიის პათოგენეზში ჩართული მექანიზმების ინტეგრალურ კომპონენტს უნდა წარმოადგენდეს, ხოლო აფერენტული და ეფერენტული კავშირების ფუნქციური მოდიფიკაცია, ჰიპოთალამუსის ორექსინერგულ და თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემებს შორის, უპირატესი ფაქტორი უნდა იყოს დეპრესიული დაავადების მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებისთვის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

დასკვნები:

1. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში, მკვეთრად იზრდება ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევა, მატულობს საკვების მიღების სიხშირე;
2. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური მიკროინექციის გავლენით, საკონტროლო ცხოველებში, ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის მკვეთრი ცვლილებები არ ხდება, უცვლელი რჩება საკვების მიღების სიხშირე;
3. დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ქცევის მკვეთრი ცვლილებებით ხასიათდებიან, ისინი ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის ყველა პარამეტრის მკვეთრ შემცირებას აჩვენებენ;
4. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებსაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის ცვლილებები კიდევ უფრო ძლიერია, თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით გამოყვანილ მოდელებთან შედარებით;
5. საკვების მიღების სიხშირე, ორივე ტიპის დეპრესიის ცხოველურ მოდელში, მცირდება, განსაკუთრებით ინტენსიურად მოდელებში ქოლინერგული სუპერსენსიტიურობით, რაც სიამოვნების განცდის უნარის დაქვეითებაზე მიუთითებს და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ანჰედონიის დონის ზრდის ერთ-ერთი პირდაპირი მაჩვენებელია;
6. ორექსინA-ს შემცველობის მატებას თავზურგტვინის სითხეში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით მიიღება, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, ნაკლებ ინტენსიური ეფექტი აქვს, თუმცა ანტიდეპრესიულ ეფექტს ავლენს, რაც ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის მატებაში ვლინდება.

7. ორექსინB-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის მანიპულაციებით მიიღება, უმნიშვნელოდ ზრდის ლოკომოტორულ აქტივობას, ნაკლებინტენსიური ეფექტი აქვს კვლევით ანუ ექსპლორატორულ ქცევაზე და არ მოქმედებს კვებით და წყლის სმის მოტივაციაზე;
8. ორექსინA-ს ეფექტები ლოკომოტორულ და ექსპლორატორულ ქცევაზე უფრო ძლიერია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, ვიდრე იმ მოდელებში, რომლებსაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი აქვთ;
9. ორექსინB-ს ეფექტები ლოკომოტორულ და ექსპლორატორულ ქცევაზე ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, იმ ქცევითი ეფექტების მსგავსია, რასაც ეს ნეიროპეპტიდი იწვევს დეპრესიის იმ მოდელებში, რომლებსაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ;
10. ორექსინA-ს ინტრაცერებროვენტრიკულური შეყვანა ზრდის საკვების მიღების სიხშირეს, ორივე ტიპის ცხოველურ მოდელებში, რაც უნიპოლარული დეპრესიის დამახასიათებელი ერთ-ერთი სიმპტომის, ანჰედონიის, შემცირების მაჩვენებელია, ხოლო ორექსინB მსგავს ეფექტს ვერ ავლენს;
11. ორექსინები აძლიერებენ ღვიძილს, რომელიც დათრგუნულია დეპრესიისას, ზრდიან პარადოქსული ძილის ფარულ პერიოდს, რომელიც მკვეთრად მცირდება დეპრესიისას და განდევნიან პარადოქსულ ძილს, რომელიც ჭარბად ვითარდება და ამიტომ განსაღვენია დეპრესიისას. სწორედ ამ ეფექტებში ვლინდება ორექსინების ანტიდეპრესიული ეფექტი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც გაცილებით ძლიერია ორექსინA-ს მოქმედებით და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ;

12. ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზება ერთმანეთის საპირისპირო ეფექტებს ავლენს ცხოველთა ქცევაზე და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, რაც მიუთითებს ამ რეცეპტორების, და მათი ლიგანდების, განსხვავებულ როლზე ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებში, და მათ პრევენციაში, დეპრესიის სხვადასხვა ცხოველურ მოდელებში;
13. სხვაობა ორექსინA-ს და ორექსინB-ს ეფექტებში, ქცევისა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ულტრადიანულ სტრუქტურაზე, საკონტროლო ცხოველებში, ადასტურებს ორექსინA-ს მაღალ ეფექტურობას, ორექსინB-სთან შედარებით;
14. ის ფაქტი, რომ ორექსინA-ს და ორექსინB-ს დონის მატების და ორექსინ-1 და ორექსინ-2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონიზების ეფექტები, უფრო მკვეთრად გამოხატულია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, მიუთითებს, რომ აფერენტული და ეფერენტული კავშირების ფუნქციური მოდიფიკაცია, ჰიპოთალამუსის ორექსინერგულ და თავის ტვინის მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემებს შორის, უპირატესი ფაქტორი უნდა იყოს დეპრესიული დაავადების მსგავსი ქცევითი და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევების განვითარებისთვის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

გამოყენებული ლიტერატურის სია

1. ნ. ნაჭყებია, თ. ონიანი, მ. მგალობლიშვილი-ნემსაძე, ე. ჩიჯავაძე, ნ. ონიანი, ნ. ლორთქიფანიძე, ა. ნაჭყებია, ე. ჩხარტიშვილი, მ. ბაბილოძე, შ. ძაძამია. ნიალამიდის გავლენა კატების ძილ-ღვიძილის ციკლზე და არასასურველ ცვლილებათა კორექციის გზების ძიება. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია A, 2005a, 31, 2, 221-22.
2. ე. ჩხარტიშვილი, ნ. ნაჭყებია, ნ. ონიანი, ა. ნაჭყებია. თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის რევერსირებადი ქიმიური გამოთიშვის გავლენა ძილ-ღვიძილის ციკლზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია A, 2006 ,32 ,3, 667-675
3. Abrahamson E. E., Leak R. K., Moore R. Y. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport*. 2001, 12:435–440.
4. Alam M. N., Szymusiak R., Gong H., King J., McGinty D. Adenosinergic modulation of rat basal forebrain neurons during sleep and waking: neuronal recording with microdialysis. *J Physiol*. 1999, 521:679–690.
5. Alam M. N., Gong H., Alam T., Jaganath R., McGinty D. Szymusiak R Sleepwaking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *J Physiol*. 2002, 538(Pt 2): 619–31.
6. Allard J. S., Tizabi Y., Shaffery J. P., Trouth C. O., Manaye K. Stereological analysis of the hypothalamic hypocretin/orexin neurons in an animal model of depression. *Neuropeptides*, 2004, 38, 311–315. doi: 10.1016/j.npep.2004.06.004
7. Alvarez C. E., Sutcliffe J. G. Hypocretin is an early member of the incretin gene family. *Neurosci Lett*. 2002, 324:169–172.
8. American Academy of Sleep Medicine Diagnostic Classification Steering Committee The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition Revised (ICSD-R2) American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL. 2005

9. Arendt D. H., Ronan P. J., Oliver K. D., Callahan L. B., Summers T. R., Summers C. H. Depressive behavior and activation of the orexin/hypocretin system. *Behav. Neurosci.* 2013, 127, 86–94. doi: 10.1037/a0031442
10. Aston-Jones G., Bloom F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep–waking cycle. *Journal of Neuroscience* 1. 1981, 876–886.
11. Becker P. M. Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2006. 8:367–375.
12. Benca R. M., Obermeyer W. H., Thisted R. A., Gillin J. C. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch. Gen. Psych.* 1992. 49, 5, 651–668
13. Benca R. M. Psychiatric Sleep-Wake Disorders. In *New Oxford Textbook of Psychiatry* (eds M.G. Gelder, J.J. Lopez-Ibor & N.C. Andreasen). Oxford: Oxford University Press. 2000, Vol.1, pp.1021–1026.
14. Berthoud H. R. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav.* 2004, 81:781–793.
15. Blouin A. M., Fried I., Wilson C. L., Staba R. J., Behnke E. J., Lam H. A. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nat. Commun.* 2013, 4:1547. doi: 10.1038/ncomms2461
16. Bonnavion P., de Lecea L. Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010, 10(3): 174–9.
17. Borgland S. L., Labouèbe G. Orexin/hypocretin in psychiatric disorders: present state of knowledge and future potential. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 353–4.
18. Bourgin P., Huitron-Resendiz S., Spier A. D., Fabre V., Morte B., Criado J. R., Sutcliffe J. G., Henriksen S. J., de Lecea L. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000, 20(20): 7760–5.

19. Broberger C., De Lecea L., Sutcliffe J. G., Hökfelt T. Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti related protein systems. *J Comp Neurol.* 1998, 402:460–474.
20. Brown R.E., Sergeeva O.A., Eriksson K.S., Haas H.L. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci* 2002, 22(20): 8850–9.
21. Burdakov D., Gerasimenko O., Verkhratsky. A. Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ. *J Neurosci* 2005, 25(9): 2429–33.
22. Burlet S., Tyler C. J., Leonard C. S. Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by Hypocretin/Orexin peptides: implications for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci.* 2002, 22(7): 2862–72.
23. Cai X. J., Evans M. L., Lister C. A., Leslie R. A., Arch J. R. S., Wilson S., Williams G. Hypoglycemia activates orexin neurons and selectively increases hypothalamic orexin-B levels: responses inhibited by feeding and possibly mediated by the nucleus of the solitary tract. *Diabetes.* 2001. 50: 105–112
24. Chemelli R. M., Willie J. T., Sinton C. M., Elmquist J. K., Scammell T., Lee C., Richardson J. A., Williams S. C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T. E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C. B., Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, 98(4): 437–51.
25. Chou T. C., Lee C. E., Lu J., Elmquist J. K., Hara J., Willie J. T., Beuckmann C. T., Chemelli R. M., Sakurai T., Yanagisawa M., Saper C. B., Scammell T. E. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci.* 2001, 21(19): RC168.
26. Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M., Maglakelidze N., Nachkebia N. Influence of Serial Electrical Stimulations of Perifornical and Posterior Hypothalamic Orexin-Containing Neurons on Regulation of Sleep Homeostasis and Sleep-Wakefulness Cycle

Recovery from Experimental Comatose State and Anesthesia-Induced Deep Sleep. Georgian Medical News, 2013, 11 (224), pp. 66- 72

27. Chkhartishvili, N.Maglakedze, M.Babilodze, E.Chijavadze, N.Nachkebia, Changes of open field behavior in animal model of depression, Georgian Medical News, 2011, 11, 200, 107-112

28. Dagey G., Crescente I., Postema F., Seguin L., Gabriel C., Mocaer E., Boer J. A., Koolhaas J. M. Agomelatine reverses the decrease in hippocampal cell survival induced by chronic mild stress. *Behav. Brain Res.* 2011, 218:121–128.

29. Date Y., Ueta Y., Yamashita H., Yamaguchi H., Matsukura S., Kangawa K., Sakurai T., Yanagisawa M., Nakazato M. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(2): 748–53.

30. Disalver S. C. Pathophysiology of cholinergic supersensitivity' in affective disorders. *Biol. Psychiatry*, 1986, 21:813–829.

31. Drugan R. C., Basile A. S., Ha J. H., Healy D., Ferland R. J. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Res Brain Res Protoc.* 1997, 2: 69-74.

32. Dugovic C., Shelton J. E., Aluisio L. E., Fraser I. C., Jiang X., Sutton S. W. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 330, 142–151

33. Duxon M. S., Stretton J., Jones K. S., Holland V., Jerman G. R., Brough S., Johns D. S., Chan W., Porter R. A., Upton N. Evidence that orexin-A-evoked grooming in the rat is mediated by orexin-1 (OX1) receptors, with downstream 5-HT_{2C} receptor involvement. *Psychopharmacology*, 2001, 153:203–209

34. Edwards C. M., Abusnana S., Sunter D., Murphy K. G., Ghatei M. A., Bloom S. R. The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol*, 1999, 160:R7–12.

35. Eggermann E., Serafin M., Bayer L., Machard D., Saint-Mleux B., Jones B. E., Muhlethaler M. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*, 2001, 108(2): 177–81.
36. Elias C. F., Saper C. B., Maratos-Flier E., Tritos N. A., Lee C., Kelly J., Tatro J. B., Hoffman G. E., Ollmann M. M., Barsh G. S., Sakurai T., Yanagisawa M., Elmquist J. K. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol*. 1998, 402(4): 442–59.
37. El Yacoubi M., Bouali S., Popa D., Naudon L., Leroux-Nicollet I., Hamon M., Costentin J., Adrien J., Vaugeois J.M. Behavioral, Neurochemical and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 6227–6232
38. Espana R.A., Baldo B.A., Kelley A.E., Berridge C.W. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience*, 2001, 106(4): 699–715.
39. Estabrooke I. V., McCarthy M. T., Ko E. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci*. 2001, 21:1656–1662.
40. Feenstra M. G., van Galen H., Te Riele P. J., Botterblom M. H., Mirmiran M. Decreased hypothalamic serotonin levels in adult rats treated neonatally with clomipramine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996. 55:647–652
41. Feng P., Vurbic D., Wu Z., Hu Y., Strohl K. P. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *Psychopharmacol*, 2008, 22(7): 784–791.
42. Fujiki N., Yoshida Y, Ripley B. Changes in CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in rats across 24 hours and in response to food deprivation. *Neuroreport*, 2001, 12:993–997.
43. Gallopin T., Fort P., Eggermann E., Cauli B., Luppi P.H., Rossier J., Audinat E., Muhlethaler M., Serafin M. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000, 404(6781): 992–5.

44. Gozzi, A., Turrini, G., Piccoli, L., Massagrande, M., Amantini, D., Antolini, M. Functional magnetic resonance imaging reveals different neural substrates for the effects of orexin-1 and orexin-2 receptor antagonists. *PLoS*. 2011, ONE6:e16406. doi: 10.1371/journal.pone.0016406
45. Griffond B., Risold P.Y., Jacquemard C., Colard C., Fellmann D. Insulin-induced hypoglycemia increases preprohypocretin (orexin) mRNA in the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett*. 1999, 262:77–80.
46. Hagan J. J., Leslie R. A., Patel S., Evans M. L., Wattam T. A., Holmes S., Benham C. D., Taylor S. G., Routledge C., Hemmati P., Munton R. P., Ashmeade T. E., Shah A. S., Hatcher J. P., Hatcher P. D., Jones D. N., Smith M. I., Piper D. C., Hunter A. J., Porter R. A., Upton N. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(19): 10911–6.
47. Håkansson M., de Lecea L., Sutcliffe J. G., Yanagisawa M., Meister B. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, 1999, 11:653–663.
48. Hara J., Beuckmann C. T., Nambu T., Willie J. T., Chemelli R. M., Sinton C. M., Sugiyama F., Yagami K., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T. Genetic ablation of Orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*. 2001, 30(2): 345–54.
49. Harper R. M., Sieck G., Discharge C. correlations between neurons in the nucleus parabrachialis medialis during sleep-waking states. *Brain Res*. 1980, 199, 343–358
50. Hasey G., Hanin I. The cholinergic-adrenergic hypothesis of depression reexamined using clonidine, metoprolol, and physostigmine in an animal model. *Biol. Psychiatry*, 1991, 29:127–138.
51. Haynes A. C., Jackson B., Chapman H., Tadayyon M., Johns A., Porter R. A., Arch J. R. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. *Regul Pept*. 2000, 96(1–2): 45–51.

52. Haynes A. C., Chapman H., Taylor C., Moore G. B., Cawthorne M. A., Tadayyon M., Clapham J. C., Arch J. R. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. *Regul Pept.* 2002, 104(1–3): 153–9.
53. Huang Z. L., Qu W. M., Li W. D., Mochizuki T., Eguchi N., Watanabe T., Urade Y., Hayaishi O. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(17): 9965–70.
54. Hungs M., Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*. 2001 23(5):397-408.
55. Ito N., Yabe T., Gamo Y., Nagai T., Oikawa T., Yamada H. I.c.v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* 157, 720–732 10.1016/j.neuroscience. 2008. 09.042
56. Janowsky D. S., El-Yosef M. K., Davis J. M., Sekerke H. J. Cholinergic Hypothesis of Mania and Depression. *Lancet*, 1972, II:632
57. Johnson P. L., Truitt W., Fitz S. D., Minick P. E., Dietrich A., Sanghani S. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat. Med.* 2010, 16, 111–115. doi: 10.1038/nm.2075
58. Jöhren O., Neidert S. J., Kummer M., Dendorfer A., Dominiak P. Prepro-orexin and orexin receptor mRNAs are differentially expressed in peripheral tissues of male and female rats. *Endocrinology*, 2001, 142(8): 3324–31.
59. Kadotani H., Faraco J., Mignot E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. *Genome Res.* 1998, 8, 427–434.
60. Karteris E., Machado R. J., Chen J., Zervou S., Hillhouse E. W., Randevara H. S. Food deprivation differentially modulates orexin receptor expression and signaling in rat hypothalamus and adrenal cortex. *Am J Physiol.* 2005, **288**: E1089-E1100.
61. Koyama Y., Takahashi K., Kodama T., Kayama Y. State dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. *Neuroscience*, 2003, 119, 1209-1219

62. Kukkonen J. P., Holmqvist T., Ammoun S., Akerman K.E. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002, 283(6): C1567–91.
63. Lam R. W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006, 21(Suppl 1):S25–S29.
64. Lee M. G., Hassani O. K., Jones B. E. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 2005, 25(28): 6716–20.
65. de Lecea L., Kilduff T. S., Peyron C., Gao X., Foye P. E., Danielson P. E., Fukuhara C., Battenberg E. L., Gautvik V. T., Bartlett F. S., Frankel W. N., van den Pol A. N., Bloom F. E., Gautvik K. M., Sutcliffe J. G. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1998, 95(1): 322–7.
66. Li Y., Gao XB., Sakurai T., van den Pol A. N. Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron.* 2002, 36:1169–1181.
67. Lin L., Faraco J., Li R., Kadotani H., Rogers W., Lin X., Qiu X., de Jong PJ., Nishino S., Mignot E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell,* 1999, 98(3): 365–76.
68. Liu R. J., van den Pol A. N., Aghajanian G.K. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci,* 2002, 22(21): 9453–64.
69. Liu Z. W., GaoX. B. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J Neurophysiol,* 2007, 97(1): 837–48.
70. Lu J., Greco M. A., Shiromani P., Saper C. B. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci,* 2000a, 20(10): 3830–42.
71. Lu J., Bjorkum A. A., Xu M., Gaus S. E., Shiromani P. J., Saper C. B. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *J Neurosci,* 2002, 22:4568–4576.

72. Maglakelidze N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Nachkebia N. The character of sleep disturbances produced by multiple administrations of atropine antagonist of brain muscarinic cholinergic system. Georgian Medical News, 2012 3, 204,78-84
73. Marcus J. N., Aschkenasi C. J., Lee C. E. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. J Comp Neurol, 2001, 435:6-25
74. Matsuki T., Nomiyama M., Takahira H., Hirashima N., Kunita S., Takahashi S., Yagami K., Kilduff T. S., Bettler B., Yanagisawa M. Selective loss of GABA(B) receptors in orexin-producing neurons results in disrupted sleep/wakefulness architecture. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106:4459–4464.
75. Meaney M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annu. Rev. Neurosci. 2001, 24, 1161–1192
76. Mendlewicz J., Kerkhofs M. Sleep electroencephalography in depressive illness: A collaborative study by the World Health Organization. British J. of Psych. 1991, 159, 7, 505 – 509.
77. Mchedlidze O., Dzadzamia S., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N. Changes of locomotor, exploratory and emotional behavior in animal model of depression induced by deficiency of brain monoamine content. Georgian Medical News, 2011, 9, 198, 76
78. Mieda M., Hasegawa E. Y., Christopher M., Sinton C. M., Yanagisawa M., Sakurai T. Differential Roles of Orexin Receptor-1 and -2 in the Regulation of Non-REM and REM Sleep. J. Neurosci. 2011, 31(17): 6518–6526.
79. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology, 1998, 50 (2 Suppl 1):S16–S22.
80. Mignot E., Lammers G. J., Ripley B. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol. 2002, 59:1553-62.

81. Mikrouli E., Wortwein G., Soylu R., Mathe A. A., Petersen A. Increased numbers of orexin/hypocretin neurons in a genetic rat depression model. *Neuropeptides*, 2011, 45, 401–406. doi: 10.1016/j.npep.2011.07.010
82. Mileykovskiy B. Y., Kiyaschenko L. I., Siegel J. M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 2005, 46:787–798.
83. Morairty S. R., Revel F. G., Malherbe P., Moreau J. L., Valladao D., Wettstein J. G. Dual hypocretin receptor antagonism is more effective for sleep promotion than antagonism of either receptor alone. 2012, *PLoS ONE* 7:e39131. doi: 10.1371/journal.pone.0039131
84. Moriguchi T., Sakurai T., Nambu T., Yanagisawa M., Goto K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett*. 1999, 264:101–104.
85. Muraki Y., Yamanaka A., Tsujino N., Kilduff T. S., Goto K., Sakurai T. Serotonergic regulation of the orexin/hypocretin neurons through the 5-HT_{1A} receptor. *J Neurosci*. 2004, 24:7159–7166.
86. Nachkebia N., Oniani T., Nachkebia A., Chkartishvili E., Babilodze M., Eliazishvili M., Emukhvari N., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh. Influence of Amitriptyline on sleep-wakefulness cycle of Cats. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A*, 2005b, 31, 5, 701-709.
87. Nachkebia N., Mgaloblishvili-Nemsadze M., Gogichadze M., Chijavadze E., Maisuradze L., Lortkipanidze N., Nachkebia A., Chkartishvili E., Babilodze M., Oniani T. Influence of Nialamide on Sleep-Wakefulness Cycle and Correction of Side Effects through the Regulation of Brain Metabolism. *Sleep*, 2005, vol. 26, 63- 65.
88. Nachkebia N., Mchedlidze O., Chkharishvili E., Chijavadze E., Dzadzamia S., Babilodze M., Maglakelidze N., Tsomaia V. Influence of Serial Electrical Stimulations of Dorsal and Lateral Hypothalamic Orexin-Containing Neurons on the Regulation of Sleep Homeostasis and Sleep-Wakefulness Cycle (SWS) Recovery from Experimental Comatose State and Anesthesia-Induced Deep Sleep. *Proceeding of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical Series*, 2013, V.39, N3-4, pp.125-133

89. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia S., Maglakelidze N., Babilodze M., Chichavadze E., Oniani T. Disturbances of Sleep-Wakefulness Cycle and Changes in Density of M2/M4 Muscarinic Receptors in Animal Model of Depression with Super-Sensitivity of Brain Muscarinic Cholinergic System. *Journal of Sleep Research*, Volume 21, Supplement issue 1, 2012, P568–570
90. Nachkebia N., Chijavadze E., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia S., Maglakelidze N., Babilodze M. Early Postnatal Malfunctioning of Muscarinic Cholinergic system Leads to behavioral and Sleep Disturbances and M2/M4 Cholinoreceptors Up-regulation in Adult Age. 9th FENS Forum of Neuroscience, 2014, P2100, pp. 273
91. Nachkebia N., Maglakelidze N., Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M. Hypothalamic Orexin System Accelerates Regulation of Sleep Homeostasis and Sleep-Wakefulness Cycle Recovery from Barbiturate Anesthesia-Induced Artificial Sleep. *Georgian Medical News*, 2015, 12, (249), 67-73
92. Nakamura T., Uramura K., Nambu T., Yada T., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. *Brain Res.* 2000, 873:181–187.
93. Nambu T., Sakurai T., Mizukami K., Hosoya Y., Yanagisawa M., Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* 1999, 827(1–2): 243–60.
94. Nishino S., Ripley B., Overeem S., Lammers G. J., Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, 355(9197): 39–40.
95. Nollet M., Gaillard P., Minier F., Tanti A., Belzung C., Leman S. Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of depression. *Neuropharmacology*, 2011, 61, 336–346. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.022
96. Nollet M., Leman S. Role of orexin in the pathophysiology of depression: potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs*, 2013, 27(6):411–22.doi:10.1007/s40263-013-0064-z.

97. Oomura Y., Ooyama H., Sugimori M., Nakamura T., Yamada Y. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurone in the rat lateral hypothalamus. *Nature*. 1974, 247:284–286.
98. Overstreet D. H., Friedman E., Mathe A.A., Yadid G. The flinders sensitive line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005, 29, 4-5, 739-759
99. Overstreet D. H. The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993, 17(1):51-68.
100. Overstreet D. H., Friedman E., Mathe A. A., Yadid G. The flinders sensitive line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005, 29, 4-5, 739-759
101. Paxinos G and Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego. 1998.
102. Peyron C., Tighe D. K, van den Pol A. N., de Lecea L., Heller H. C., Sutcliffe J. G., Kilduff T. S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci.* 1998, 18(23): 9996–10015.
103. Peyron C., Faraco J., Rogers W., Ripley B., Overeem S., Charnay Y., Nevsimalova S., Aldrich M., Reynolds D., Albin R., Li R., Hungs M., Pedrazzoli M., Padigaru M., Kucherlapati M., Fan J., Maki R., Lammers G. J., Bouras C., Kucherlapati R., Nishino S., Mignot E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med.* 2000, 6(9): 991–7.
104. Piper D. C., Upton N., Smith M. I., Hunter A. J. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci.* 2000, 12 (2): 726-30.
105. Rainero I., Ostacoli L., Rubino E., Gallone S., Picci L. R., Fenoglio P. Association between major mood disorders and the hypocretin receptor 1 gene. *J. Affect. Disord.* 2011, 130, 487–491. doi: 10.1016/j.jad.2010.10.033
106. Rasmussen K., Mozilak D. A., Jacobs B. L. Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. *Brain Res.* 1986, 371, 324-334

107. Reid M. S, Nishino S., Tafti M., Siegel J. M., Dement W. C., Mignot E. Neuropharmacological characterization of basal forebrain cholinergic stimulated cataplexy in narcoleptic canines. *Exp Neurol*. 1998, 151:89–104.
108. Ripley B., Overeem S., Fujiki N., Nevsimalova S., Uchino M., Yesavage J., Di Monte D., Dohi K., Melberg A., Lammers G. J., Nishida Y., Roelandse F. W., Hungs M., Mignot E., Nishino S. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology*. 2001, 57(12): 2253–8.
109. Risold P. Y., Griffond B., Kilduff T. S., Sutcliffe J. G., Fellmann D. Preprohypocretin (orexin) and prolactin-like immunoreactivity are coexpressed by neurons of the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett*. 1999, 259:153–156.
110. Rosin D. L., Weston M. C., Sevigny C. P., Stornetta R. L., Guyenet P. G. Hypothalamic orexin (hypocretin) neurons express vesicular glutamate transporters VGLUT1 or VGLUT2. *J Comp Neurol*. 2003, 465:593–603.
111. Rotter A., Asemann R., Decker A., Kornhuber J., Biermann T. Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *J. Affect. Disord*. 2011, 131, 186–192. doi: 10.1016/j.jad.2010.12.004
112. Sakai K., Crochet S., Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. *Arch Ital Biol*. 2001, 139: 93-107.
113. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R. M., Tanaka H., Williams S. C., Richardson J. A., Kozlowski G. P., Wilson S., Arch J. R., Buckingham R. E., Haynes A. C., Carr S. A., Annan R. S., McNulty D. E., Liu W. S., Terrett J. A., Elshourbagy N. A., Bergsma D. J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92(4): 573–85.
114. Sakurai T., Nagata R., Yamanaka A., Kawamura H., Tsujino N., Muraki Y., Kageyama H., Kunita S., Takahashi S., Goto K., Koyama Y., Shioda S., Yanagisawa M. Input of

- orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron*. 2005, 46(2): 297–308.
115. Salomon R. M., Ripley B., Kennedy J. S., Johnson B., Schmidt D., Zeitzer J. M. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol. Psychiatry*, 2003, 54 96–104 10.1016/S0006-3223(02)01740-7
116. Saper C. B., Chou T. C., Scammell T. E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001, 24(12): 726–31.
117. Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005, 437:1257–1263.
118. Sherin J. E., Elmquist J. K., Torrealba F., Saper C. B. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci*. 1998, 18:4705–4721.
119. Shibahara M., Sakurai T., Nambu T., Takenouchi T., Iwaasa H., Egashira S. I., Ihara M., Goto K. Structure, tissue distribution, and pharmacological characterization of *Xenopus* orexins. *Peptides*. 1999, 20:1169–1176
120. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*. 1965, 122, 509-522
121. Shiromani P. J, Armstrong D. M, Berkowitz A., Jeste D. V., Gillin J. C. Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: implications for REM sleep generation. *Sleep*, 1988, 11:1–16.
122. Smart D., Jerman J. C., Brough S. J., Rushton S. L., Mur-Dock P. R., Jewitt F., Elshourbagy N. A., Ellis C. E., Middlemiss D. N., Brown F. Characterization of recombinant human orexin receptor pharmacology in a Chinese hamster ovary cell-line using FLIPR. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 128, 1 -4
123. Smart, D., Sabido-David, C., Brough, S. J., Jewitt, F., Johns, A., Porter, R. A. SB-334867-A: the first selective orexin-1 receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol*. 2001, 132, 1179–1182

124. Smith M. I., Piper D. C., Duxon M. S., Upton N. Evidence implicating a role for orexin-1 receptor modulation of paradoxical sleep in the rat. *Neurosci. Lett.* 2003, 341, 256–258
125. Svendsen K., Christensen P. G. Duration of REM sleep latency as predictor of effect of antidepressive therapy : A preliminary report. *Acta Psych .Scand*, 1981, 64, 3, 238-243.
126. Taheri S., Gardiner J., Ha@zi S., Murphy K., Dakin C., Seal L., Small C., Ghatei M., Bloom S. Orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the brain of Zucker and WKY rats. *Neuroreport.* 2001, 12, 459±464
127. Takahashi K., Koyama Y., Kayama Y., Yamamoto M. Effects of orexin on the laterodorsal tegmental neurones. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002, 56(3): 335–6.
128. Takakusaki K., Takahashi K., Saitoh K., Harada H., Okumura T., Kayama Y., Koyama Y. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol.* 2005, 568:1003–1020.
129. Thannickal T. C., Moore R. Y., Nienhuis R., Ramanathan L., Gulyani S., Aldrich M., Cornford M., Siegel J. M. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron.* 2000, 27(3): 469–74.
130. Thakkar M. M., Ramesh V., Strecker R. E., McCarley R. W. Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats. *Arch Ital Biol.* 2001, 139(3): 313–28.
131. Torrealba F., Yanagisawa M., Saper C. B. Colocalization of Orexin A and glutamate immunoreactivity in axon terminals in the tuberomammillary nucleus in rats. *Neuroscience*, 2003, 119:1033–1044.
132. Torterolo P., Yamuy J., Sampogna S., Morales F. R., Chase M. H. Hypothalamic neurons that contain hypocretin (orexin) express c-fos during active wakefulness and carbachol-induced active sleep. *Sleep Res Online*, 2001, 4:25–32.

133. Trivedi P., Yu H., MacNeil D. J., Van der Ploeg L. H., Guan X. M. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett.* 1998, 438(1–2): 71–5.
134. Tsunematsu T., Fu L. Y., Yamanaka A., Ichiki K., Tanoue A., Sakurai T., van den Pol A. N. Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: implications for water homeostasis. *J Neurosci.* 2008. 28:228–238.
135. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry.* 2005, 66:1254–1269
136. Tsujino N., Yamanaka A., Ichiki K., Muraki Y., Kilduff T. S., Yagami K., Takahashi S., Goto K., Sakurai T. Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor. *J Neurosci.* 2005, 25(32): 7459–69.
137. Tsujino N., Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev.* 2009, 61(2): 162–76.
138. Vanni-Mercier G., Sakai K., Jouvet M. Specific neurons for wakefulness in the posterior hypothalamus in the cat. *C R Acad Sci.* 1984, III 298:195–200.
139. Vijayakumar M, Meti BL. Alterations in the levels of monoamines in discrete brain regions of clomipramine-induced animal model of endogenous depression. *Neurochem Res.* 1999, 24:345–349.
140. Vogel G.W., Buffenstein A., Minter K., Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Arch. Gen. Psych.* 1990, 14, 1, 49-63.
141. Vollmayr B., and Henn F. A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res. Protoc.* 2001, 8, 1–7. doi: 10.1016/S1385-299X(01)00067-8
142. Williams R. H., Jensen L. T., Verkhatsky A., Fugger L, Burdakov D. Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO₂. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:10685–10690.
143. Willie J. T., Chemelli R. M., Sinton C. M., Tokita S., Williams S. C., Kisanuki Y. Y., Marcus J. N., Lee C., Elmquist J. K., Kohlmeier K. A., Leonard C. S., Richardson J. A., Hammer R. E., Yanagisawa M. Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and

Orexin Null Mice: Molecular Genetic Dissection of Non-REM and REM Sleep Regulatory Processes. *Neuron*. 2003, 38(5): 715–30.

144. Willie J. T., Chemelli R. M., Sinton C. M., Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2001, 24: 429–58.

145. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S., Borok E., Roberts A. J., Sakurai T., Kilduff T. S., Horvath T. L., de Lecea L. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci*. 2004, 24:11439–11448.

146. Wu M. F., John J., Maidment N. Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am. J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002, 283:1079–1086.

147. Xi M. C., Morales F. R., Chase M. H. Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the laterodorsal tegmental nucleus of the cat. *Brain Res*. 2001, 901(1–2): 259–64.

148. Xie X., Crowder T. L., Yamanaka A., Morairty S. R., Lewinter R. D., Sakurai T., Kilduff T. S., GABA(B) receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurones in mouse hypothalamus. *J Physiol*. 2006, 574(Pt 2): 399–414.

149. Yamanaka A., Sakurai T., Katsumoto T. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res*. 1999, 849:248–252.

150. Yamanaka A., Beuckmann C. T., Willie J. T., Hara J., Tsujino N., Mieda M., Tominaga M., Yagami K., Sugiyama F., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*. 2003, 38(5):701–13.

151. Yamanaka A., Tsujino N., Funahashi H., Honda K., Guan J. L., Wang Q. P., Tominaga M., Goto K., Shioda S., Sakurai T. Orexins activate histaminergic neurons via the Orexin 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002, 290(4): 1237–45.

152. Yamanaka A., Beuckmann C. T., Willie J. T., Hara J., Tsujino N., Mieda M., Tominaga M., Yagami K., Sugiyama F., Goto K. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*. 2003a, 38:701–713.
153. Yamanaka A., Muraki Y., Tsujino N., Goto K., Sakurai T. Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic systems. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003b, 303:120–129.
154. Yamanaka A., Muraki Y., Ichiki K., Tsujino N., Kilduff T. S., Goto K., Sakurai T. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol*. 2006, 96:284–298.
155. Yoshida K., McCormack S., Espana R. A., Crocker A., Scammell T. E. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol*. 2006, 494(5): 845–61.
156. Zhu Y., Miwa Y., Yamanaka A., Yada T., Shibahara M., Abe Y., Sakurai T., Goto K. Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and –insensitive G-proteins. *J Pharmacol Sci*. 2003, 92(3): 259–66.