

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ბიოლოგიის დეპარტამენტი: მიმართულება ნეირობიოლოგია  
კათედრა- ადამიანისა და ცხოველთა ფიზიოლოგია. სადოქტორო პროგრამა  
ბიოლოგიაში მოდული ნეირობიოლოგია/ქცევის ნეირომეცნიერებები

ნათია ფირყულაშვილი

არა-სტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეული  
ანტინოციცეფცისა და ტოლერანტობის ექსპერიმენტული შესწავლა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი,  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი: მერაბ ცაგარელი

სადოქტორო პროგრამის ხელმძღვანელი,  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი: ნანული დორეული

---

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University  
Faculty of Exact and Natural Sciences

Department of Biology, Module: Neurobiology

**Natia Phirkulashvili**

**Experimental Study of Antinociceptive Tolerance to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs**

The thesis work is performed to obtain a PhD degree in Biology

Scientific Supervisor, Doctor of Biological Science,  
Professor: Merab Tsagareli

The Doctoral Program Director, Doctor of  
Biological Science, Professor: Nanuli Doreuli

Tbilisi 2020

## აბსტრაქტი

წარმოდგენილი ნაშრომის ძირითად მიზანს შეადგენდა ვირთაგვებში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეული ტოლერანტობის ცენტრალური, ინსულარულ და ცინგულარულ ქერქთან დაკავშირებული, მექანიზმების შესწავლა ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში.

უკანასკნელი ათწლეულის მანძილზე ჩვენ ინტენსიურად ვიკვლევდით ტვინის ცენტრალურ უბნებში ასასპ-ების მიკროინექციებით გამოწვეულ ანტინოციცეფტურ ეფექტებს და მათ მიმართ განვითარებულ ტოლერანტობას ვირთაგვების მწვავე ტკივილისა და ანთებითი ტკივილის მოდელებში.

გამოკვლევები ცხადყოფს, რომ ტვინის ზოგიერთ უბანში, კერძოდ, შუა ტვინის პერიაქუედუქტში, როსტრალურ ვენდრომედიალურ მედულაში, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში, ნაკერის დიდ ბირთვებსა და დორსალურ ჰიპოკამპში ასასპ-ების მიკროინექციები იწვევენ თავდაპირველად ანტინოციცეფციას, ხოლო შემდგომ მკვეთრად გამოხატულ ტოლერანტობას.

წინამდებარე ნაშრომში შევისწავლეთ ასასპ-ების, კერძოდ: დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ესოფოკომის ინტრაპერიტონეალური ინექციებით გამოწვეული ანტინოციცეფციისა და ტოლერანტობის განვითარება მწვავე ტკივილის მოდელში (ფორმალინის ტესტი), რომელიც მსგავსია ქრონიკული ანთებითი ტკივილისა.

ექსპერიმენტის პირველ სერიაში, ანთებითი ტკივილის განვითარებისთვის, ვირთაგვების უკანა თათში ვახდენდით ფორმალინის ინექციას, რის შემდეგაც ხდებოდა ცხველის ექსპერიმენტული კვლევა თათის მოცილების თერმული და მექანიკური ტესტირების აპარატებზე. შემდეგ ცხოველებს ინტრაპერიტონეალურად უკეთდებოდათ ასასპ-ების ინექციები და გარკვეული დროის შემდეგ კვლავ თავსდებოდნენ ტესტირების აპარატებზე დაკვირვებისთვის. 1-ლი საექსპერიმენტო დღისთვის თითოეული ასასპ-ის შეყვანა იწვევდა ლატენტური პერიოდის გაზრდას, როგორც თერმული, ასევე

მექანიკური ტესტირების აპარატებზე. შემდეგ 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში კი ხდებოდა წამლების ანალგეზიური ეფექტების და შესაბამისად ლატენტური პერიოდების პროგრესული შემცირება და ასასპ-ების მიმართ ტოლერანტობის ჩამოყალიბება. მნიშვნელოვანია ასევე ისიც, რომ ვირთაგვების ასასპ-ების მიმართ ტოლერანტული ჯგუფები ავლენდნენ ძლიერ ჰიპერალგეზიას, არატოლერანტული ჯგუფებისგან განსხვავებით. ასევე მნიშვნელოვანი იყო ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის ნალოქსონის პრეინექციისას, ასასპ-ების ანალგეზიური ეფექტების გაქრობა ორივე ქცევით ტესტში.

წარმოდგენილი მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ასასპ-ების ანტინოციცეფციისა და შემდგომ ტოლერანტობის განვითარება ანთებითი ტკივილის მოდელში დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემასთან, რომელიც თავის მხრივ დაკავშირებულია ტკივილის დადმავალ მოდულაციურ ნერვულ გზებთან.

ექსპერიმენტის მეორე სერიაში ვიკვლევდით ასასპ-ებიდან დიკლოფენაკის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის, აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში მიკროინექციებით გამოწვეულ ანალგეზიური ეფექტების და ტოლერანტობის განვითარებას. ექსპერიმენტებისთვის ვიყენებდით მამრ ვირთაგვებს. ცხოველთა ტესტირების პროცედურებისთვის ვიყენებდით კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებს. საცდელი ცხოველების ასასპ-ებით ტესტირებისას, პირველ საექსპერიმენტო დღეს შეინიშნებოდა ლატენტური პერიოდის მკვეთრი ზრდა ორივე ტესტში, რაც შემდეგ 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში პროგრესულად მცირდებოდა. ეს მიუთითებდა წამლების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებაზე. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის ნალოქსონის პრე- ან პოსტ- ინექციები ბლოკავდა ასასპ-ების ანალგეზიურ ეფექტებს. მიღებული შედეგები ადასტურებს მოსაზრებას, რომ ასასპ-ების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა ამ შემთხვევაშიც გამოწვეული უნდა იყოს ენდოგენური ოპიოიდური სისტემით, რომელიც მოიცავს ტკივილის დადმავალი მოდულაციის ნერვულ გზებს.

---

ექსპერიმენტის მესამე სერიაში ვიკვლევდით ვირთაგვების წინა ცინგულარულ ქერქში (წცქ) ასასპ-ის: დიკლოფენაკის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის მიკროინექციების შედეგად გამოწვეულ ანალგეზიურ ეფექტებს და ტოლერანტობის განვითარებას. ტესტირებისთვის აქაც ვიყენებდით კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებს. ორივე აპარატზე საცდელი ცხოველების ტესტირებისას, პირველ საექსპერიმენტო დღეს, შეინიშნებოდა ლატენტური პერიოდის მკვეთრი ზრდა, რაც შემდეგ 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში პროგრესულად მცირდებოდა. ეს კი მიუთითებდა წამლების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებაზე. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის ნალოქსონის პრე-ინექციები ამ შემთხვევაშიც ბლოკავდა ასასწ-ების ანალგეზიურ ეფექტებს.

ამ კვლევებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ასასპ-ების ანტინოციცეპტური ეფექტები და მათ მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა დაკავშირებულია ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემასთან, რომელიც მოიცავს ტკივილის დადმავალი მოდულაციის ნერვულ გზებს.

---

## ABSTRACT

The main purpose of the presented work was to study the central mechanisms related to non-opioid tolerance in the insular and cingulate cortex of the rats in chronic experiments.

In the past decade we extensively investigated tolerance developed to the antinociceptive effect of microinjection commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) into cerebral pain-matrix areas in acute pain models using rats.

Previously, several lines of investigations have shown that in some brain areas, in particular, in the midbrain periaqueductal gray matter, rostral ventromedial medulla, central nucleus of amygdala, nucleus raphe magnus, and dorsal hippocampus, microinjections of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induce antinociception with distinct development of tolerance.

In the present work, we investigated the development of tolerance to the analgesic effects of NSAIDs diclofenac, ketorolac and xefocam administered systemically (intraperitoneally) or locally in an acute pain and a chronic inflammatory pain model, the formalin test.

In the first set of experiments, male rats receiving intraplantar formalin were tested for antinociception following intraperitoneal injection of NSAIDs in thermal paw withdrawal and mechanical paw withdrawal tests. The treatment with each NSAID significantly elevated the thermal paw withdrawal latency and mechanical paw withdrawal threshold on the first day, followed by a progressive decrease in the analgesic effect over a 4-day period, i.e., tolerance developed. It is noteworthy that the NSAID tolerant groups of rats still showed a strong hyperalgesia during phase I formalin following the administration of each NSAID, an effect was not observed in non-tolerant rats. Pretreatment with naloxone completely prevented the analgesic effects of these three NSAIDs in both behavioral assays.

The present findings support the notion that the development of tolerance to the antinociceptive effects of NSAIDs in an inflammatory pain model is mediated via an endogenous opioid system possibly involving descending pain modulatory systems.

---

In the second set of experiments, we investigated the development of tolerance to the analgesic effects of NSAIDs diclofenac, ketorolac, and xefocam microinjected into the AIC in rats. Male rats receiving NSAIDs into the AIC were tested for antinociception by tail-flick (TF) and hot plate (HP) tests. Treatment with each NSAID significantly enhanced the TF and HP latencies on the first day, followed by a progressive decrease in the analgesic effect over a 4-day period, i.e., they developed tolerance. Pretreatment with an opioid antagonist naloxone completely prevented, and posttreatment naloxone abolished, the analgesic effects of the three NSAIDs in both behavioral tests. These findings support the notion that the development of tolerance to the antinociceptive effects of NSAIDs is mediated via an endogenous opioid system possibly involving descending pain modulatory systems.

In the third set of experiments we investigated the development of tolerance to the analgesic effects of NSAIDs diclofenac, ketorolac and xefocam microinjected into the rostral part of anterior cingulate cortex (ACC) in rats. Male experimental and control (saline) animals were implanted with a guide cannula in the ACC and tested for antinociception following microinjection of NSAIDs into the ACC in the TF and HP tests. Treatment with each NSAID significantly enhanced the TF and HP latencies on the first day, followed by a progressive decrease in the analgesic effect over a 4-day period, i.e., developed tolerance. Pretreatment with an opioid antagonist naloxone completely prevented the analgesic effects of the three NSAIDs in both behavioral assays.

Overall, these findings support the concept that the development of tolerance to the antinociceptive effects of NSAIDs is mediated via an endogenous opioid system possibly involving descending pain modulatory circuits.

## ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.....	13
კვლევის მიზანი და ამოცანები .....	17
ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე.....	18
კვლევის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა.....	19
დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.....	20
<b>თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა</b> .....	<b>21</b>
1.1 ნოციცეფტური ინფორმაციის გადამუშავების უმაღლესი ცენტრები.....	21
1.2 ტკივილის შეკავებასა და ანალგეზიაში მონაწილე ტრანსმიტერები და რეცეპტორები .....	27
1.2.1. ოპიოიდური რეცეპტორები .....	27
1.2.2. პრესინაპსური ოპიოიდური რეცეპტორები .....	28
1.2.3. შემაკავებელი ეფექტები .....	28
1.2.4. ამაგზნებელი ეფექტები .....	29
1.2.5. პერიფერიული აფერენტული ტერმინალების ოპიოიდური რეცეპტორები.....	29
1.2.6. პოსტინაპსური ოპიოიდური რეცეპტორები .....	30
1.3 არაოპიოიდური ნეიროტრანსმიტერული სისტემები .....	31
1.3.1. ადრენერგული რეცეპტორები .....	31
1.3.2. პრესინაპსური $\alpha_2$ -ადრენერგული რეცეპტორები .....	31
1.3.3. პოსტინაპსური $\alpha_2$ ადრენერგული რეცეპტორები.....	32
1.3.4. GABA რეცეპტორები.....	33
1.3.5. გლიცინერგული რეცეპტორები.....	34



1.3.6. სეროტონინერგული რეცეპტორები.....	34
1.3.7. ადენოზინერგული რეცეპტორები.....	35
1.4 ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი გზები.....	36
1.5 ტოლერანტობა.....	40
<b>თავი 2. მასალები და მეთოდები</b> .....	<b>42</b>
2.1 ცხოველები .....	42
2.2 ქიმიური პრეპარატები.....	43
2.3 ქირურგიული და ექსპერიმენტული პროცედურები.....	44
2.4 ქცევითი ტესტები.....	49
2.5 ჰისტოლოგიური კონტროლი.....	53
2.6 სტატისტიკური ანალიზი.....	55
<b>თავი 3. შედეგები და განხილვა</b> .....	<b>56</b>
3.1 ასასპ-ების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა ვირთაგვების ქრონიკული ტკივილის მოდელში - ფორმალინის ტესტი.....	56
3.2.1. თავგების აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა.....	70
3.2.2. აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებამდე ნალოქსონის პრე-ინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფცია.....	75
3.2.3. აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ეფექტის გაქრობა ნალოქსონის პოსტ-ინექციების შედეგად.....	77

---

<b>3.3.1.</b> წინა ცინგულარულ ქერქში ასასპ-ებით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ტოლერანტობა.....	80
<b>3.3.2.</b> წინა ცინგულარულ ქერქში ნალოქსონის პრე-ინექცია ბლოკავს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეულ ანტინოციცეფციას.....	83
<b>თავი 4. განსჯა.....</b>	<b>87</b>
დასკვნები.....	92
ლიტერატურა.....	94
ნაშრომის აპრობაცია.....	112
პუბლიკაციები.....	113

## ნაშრომში გამოყენებული აბრევიატურების განმარტება

რ<sub>2</sub> - პრესინაპსური ადრენერგული რეცეპტორები

რ<sub>2</sub>AR - ნორადრენერგული რეცეპტორები

რ<sub>2A</sub>, რ<sub>2B</sub>, რ<sub>2C</sub> - ადრენერგული რეცეპტორების 3 ფარმაკოლოგიური სუბტიპი.

ასასპ - არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები

NSAID – Non-steroidal anti-inflammatory drug

ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა

პარ - პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება

ლასა - ლიზინ-აცეტილსალიცილატი

ი.პ.- ინტრა-პერიტონეალური

აიქ (AIC) - აგრანულარული ინსულარული ქერქი

წცქ (ACC)- წინა ცინგულარული ქერქი

MCC - შუა ცინგულარული ქერქი

PAG - შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება

CEA- ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი

HD - დორსალური ჰიპოკამპუსი

NRM - ნაკერის დიდი ბირთვი

RVM- როსტრალური ვენტრომედიალური მედულა

Taile-flick (TF) - კუდის მოქნევის ტესტირების აპარატი

Hot-plate (HP) - ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატი

PET- პოზიტრონული ემისიური ტომოგრაფია

fMRI – ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული იმიჯინგი (მეთოდი)

S I , S II - პირველადი და მეორადი სომატოსენსორული ქერქის უბნები

VPL, VPM, VMpo/Po, GL, Pf, MD – თალამუსის ბირთვები, რომლებიც შესავალს იღებს

უმუალოდ ზურგის ტვინიდან.

WHO-World Health Organization (ჯანმრთელობის დაცვის საერთაშორისო ორგანიზაცია)

Gi, Go - ოპიოიდების შემაკავებელი ცილები

GABA<sub>A</sub> ,GABA<sub>B</sub> - გამა-ამინო ერბოს მჟავას რეცეპტორების სუბტიპები

---

**CGRP-** Calcitonin Gen-Related Peptide (კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდი)

**5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>**--სეროტონინერგული რეცეპტორების სუბტიპები

**DAG** - დიაცილ-გლიცეროლი

**A1, A2-** ადენოზინერგული რეცეპტორები

**Hargreaves test** – ჰარგრეისის თათის მოქნევის სითბური ტესტი

**Von Frey test-** ვონ ფრეის თათის მოქნევის მექანიკური ტესტი

**ANOVA-** Analyse of Variance (ვარიაციული ანალიზი)

**rMANOVA-** repeated Measure Analyse of Variance (განმეორებითი ვარიაციული ანალიზი)

## შესავალი

ანთების საწინააღმდეგო არა-სტეროიდული პრეპარატების მოქმედების მექანიზმების შესწავლა უაღრესად აქტუალური და მნიშვნელოვანია სამედიცინო პრაქტიკისთვის, ვინაიდან არაოპიოიდების მიმართ ტოლერანტობის განვითარება წამლის მოხსნის სინდრომთან ერთად შეიძლება შეიცავდეს გარკვეულ რისკს კლინიკური პრაქტიკისთვის და იწვევდეს სერიოზულ სამედიცინო და სოციალურ გართულებებს.

ამდენად წინამდებარე ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობის ცენტრალური მაკონტოლებელი მექანიზმების შესწავლა, რაც უაღრესად მნიშვნელოვანია, როგორც ფუნდამენტური ფიზიოლოგიური მეცნიერებისთვის, ისე კლინიკური მედიცინისთვის.

ორგანიზმის საპასუხო რეაქცია გამაღიზიანებელი ან დამაზიანებელი სტიმულების მოქმედებაზე სხვადასხვაგვარად ვლინდება. ერთ-ერთი ყველაზე უსიამოვნო და შემაწუხებელი ფაქტორი კი ტკივილის შეგრძნებაა. მიუხედავად უსიამოვნო განცდისა იგი ორგანიზმის თავდაცვითი სისტემის მნიშვნელოვანი კომპონენტი და ჰომეოსტაზური რეაქციების მუდმივად მოქმედი რეგულატორია (Basbaum; Fields, 1984; Melzack, Wall, 1983; Willis, 1985). ტკივილზე ორგანიზმის რეაქცია მრავალკომპონენტანია და მოიცავს სენსორულ-დისკრიმინაციულ, ემოციურ-აფექტურ და კოგნიტურ კომპონენტებს (Melzack., Casey 1968; Willis 1985; Kenshalo., Douglass 1995; Treede 1999; Tsagareli, 2005; Абзианидзе, 1990;).

ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის (International Association for the Study of Pain) განმარტებით ტკივილი განისაზღვრება, როგორც “უსიამოვნო შეგრძნება და უარყოფითი ემოციური განცდა, დაკავშირებული ქსოვილის ფაქტიურ ან მოსალოდნელ დაზიანებასთან” (Bonica, 1990; Merskey, Bogduk, 1994). მისი თავდაცვითი ფუნქციის მიუხედავად, განსაზღვრულ შემთხვევებში, მას შემდეგ რაც ის შეასრულებს

საინფორმაციო როლს, ტკივილი თვითონ შეიძლება გახდეს პათოლოგიური პროცესის ნაწილი, ზოგჯერ უფრო საშიში, ვიდრე მისი გამომწვევი მიზეზი. ამიტომ მის შესწავლას და მკურნალობის მეთოდების ძიებას უდიდესი როლი უკავია თანამედროვე ნეირობიოლოგიურ მეცნიერებაში.

მრავალრიცხოვანი მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური გამოკვლევით დადგენილია თავის ტვინის რიგი სტრუქტურები (ინსულარული ქერქი, ცინგულუმი, ამიგდალა, ჰიპოთალამუსი, პერიაქუედუქტი, ნაკერის ბირთვები), რომლებიც მონაწილეობენ ტკივილის ფორმირებასა და ენდოგენურ ანალგეზიაში (Gurtskaia G. et. al. 2018). ორგანიზმში ტკივილის აღქმელ ნოციცეპტურ სისტემასთან ერთად, არსებობს ენდოგენური ანტინოციცეპტური მორფო-ფუნქციური სისტემა, რომელიც არეგულირებს და აკონტროლებს ტკივილის შეგრძნებას. ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის ანტინოციცეპტური მოქმედება განისაზღვრება ენდოგენური ოპიოიდური, სეროტონინერგული და ადრენერგული მექანიზმებით (Fields et al., 2006; Treede, Apkarian, 2009).

ოპიოიდების როლი ტკივილის მკურნალობაში კაცობრიობისთვის დიდი ხანია ცნობილია (Tsagareli, 2012), მაგრამ მათი გამოყენება შეზღუდულია ტოლერანტობის და წამალზე დამოკიდებულების განვითარების გამო (Dickenson, Kieffer, 2006; Hunt, Urch, 2006; Schug, Gandham, 2006). გარდა ოპიოიდური პრეპარატებისა ტკივილის მკურნალობაში ფართოდ გამოიყენება არაოპიოიდური, არა-სტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები. ბოლო წლების კვლევებით დადგენილია, რომ ეს პრეპარატები ხანგრძლივად მოხმარების შემთხვევაში იწვევენ ოპიოიდების მსგავს ეფექტს – ტოლერანტობას (Vanegas, Tortorici, 2002).

არაოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი წამლების ანალგეზიური ეფექტები გამოწვეულია მათი მოქმედებით ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურებზე და პერიფერიულ ქსოვილებზე. ამ უკანასკნელზე მათი მოქმედება გაცილებით უკეთ არის შესწავლილი, ვიდრე ცნს-ზე. აქ ისინი ახდენენ ციკლო-ოქსიგენაზების ბლოკირებას, რითაც აკავებენ პროსტაგლანდინების (ე.წ. ანთების მედიატორების) სინთეზს (Zeilhofer, Brune, 2013).

ცნობილია, რომ არაოპიოიდური ანალგეტიკები ანტინოციცეპციას იწვევენ ადამიანის ორგანიზმის სამ ძირითად ნაწილზე მოქმედების გზით. კერძოდ, ანთების მქონე პერიფერიულ ქსოვილებზე, ზურგის ტვინსა და თავის ტვინის ღეროზე. სავარაუდოდ მიჩნეულია, რომ ტვინის ღეროს დონეზე არაოპიოიდები თავის ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებას ახორციელებს პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერების გააქტივებით. ამ უკანასკნელს განიხილავენ, როგორც დაღმავალ ტკივილის მაკონტროლებელ სისტემას, რომელიც აკავებს ტკივილზე აღმოცენებულ სიგნალებს ზურგის ტვინის უკანა რქების დონეზე (Fields et al., 2006; Melzac, Wall, 1983; Heinricher, Ingram, 2009; Keay, Bandler, 2009; Ren, Dubner, 2009).

ერთის მხრივ, ასასპ-ები მათი ზურგის ტვინზე ზემოქმედებისას, აკავებს ტკივილის მგრძნობიარე, ნოციცეპტურ ნეირონებს და ამცირებს ნოციცეპტურ პასუხებს არაანესთეზირებულ ცხოველებსა და სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში (Vanegas, Shaible, 2001). მეორეს მხრივ, ჩვენი და სხვა კოლეგების უახლესი გამოკვლევები უჩვენებს, რომ ისეთი ასასპ-ები, როგორებიცაა კეტოროლაკი, დიკლოფენაკი და ქსეფოკამი, სისტემური შეყვანის პირობებში, ააქტივებენ ტკივილის დაღმავალ მაკონტროლებელ სისტემას და აკავებენ ზურგის ტვინის ნოციცეპტურ რეფლექსებს (Pernia-Andrade, et al, 2004; Tsagareli, et al, 2005, Tsiklauri et al, 2005, 2006). აღნიშნული კვლევების მიხედვით დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონეალური ინექციით გამოწვეული დაღმავალი ნოციცეპტური შეკავება უნდა ხორციელდებოდეს ენდოგენური ოპიოიდერგული წრის ჩართვით, რადგანაც იბლოკება ნალოქსონის სისტემური შეყვანით (Tsiklauri, Tsagareli, 2005, 2006; Tsiklauri et al, 2005; 2006). დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის განმეორებით ი.პ. ინექციებს მივყავართ ანტინოციცეპტური ეფექტურობის გრადუალურ შემცირებამდე, რაც გამოიხატება ტოლერანტობაში მათ მიმართ (Tsagareli, et al, 2005; Tsiklauri et al, 2006; Tsiklauri, Tsagareli, 2006). ამას გარდა ნალოქსონის სისტემური შეყვანით აღინიშნება წამლის მოხსნის სინდრომი (Tortorici, Vanegas, 2000). აღნიშნული მონაცემები სრულიად ახლებულად აყენებენ საკითხს ასასწ-ის მიერ გამოწვეული ტოლერანტობის

---

განვითარების შესახებ, რადგანაც ეს უკანასკნელი ფენომენი გამოიწვევა ოპიოიდების მსგავსი პრეპარატებით.

ამრიგად, ასასპ-ების მოქმედების მექანიზმების შესწავლა უაღრესად აქტუალური და მნიშვნელოვანია სამედიცინო პრაქტიკისთვის, ვინაიდან არაოპიოიდების მიმართ ტოლერანტობის განვითარება წამლის მოხნის სინდრომთან ერთად, შეიძლება შეიცავდეს გარკვეულ პოტენციურ რისკს კლინიკური პრაქტიკისთვის და იწვევდეს სერიოზულ სამედიცინო და სოციალურ გართულებებს. ამრიგად, წარმოდგენილი ნაშრომი ერთობ მნიშვნელოვანია, როგორც ფუნდამენტური ფიზიოლოგიური მეცნიერებისთვის, ისე კლინიკური მედიცინისთვის.



## კვლევის მიზანი და ამოცანები

წარმოდგენილი ნაშრომის ძირითად მიზანს შეადგენდა ვირთაგვებში არაოპოიდებით გამოწვეული ტოლერანტობის ცენტრალური ინსულარულ და ცინგულარულ ქერქთან დაკავშირებული მექანიზმების შესწავლა ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში.

**ჰიპოთეზა:** იწვევს თუ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების (კეტოროლაკი, ქსეფოკამი, დიკლოფენაკი) სისტემური და მიკროინექციები თავის ტვინის სტრუქტურებში ( წცქ და აიქ ) ოთხი უწყვეტი დღის განმავლობაში აღნიშნული პრეპარატების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებას და რამდენადაა ეს მოვლენა დაკავშირებული ორგანიზმის ენდოგენურ ანტინოციციტურ სისტემასთან.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენს მიერ დასმულ იქნა შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

1. ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში ასასპ-ების განმეორებითი სისტემური (ინტრაპერიტონეალური) ინექციების გავლენის შესწავლა ნოციცეფციაზე და ამ პრეპარატების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებაზე.
2. აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში ასასპ-ების ბი-ლატერალური მიკროინექციების შედეგად ანტინოციციტისა და ტოლერანტობის განვითარების დინამიკის შესწავლა.
3. წინა ცინგულარულ ქერქში ასასპ-ების განმეორებითი მიკროინექციების გავლენის შესწავლა ნოციცეფციაზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე.
4. ნალოქსონის სისტემური, ასევე პრე- და პოსტ- მიკროინექციების გავლენა ასასპ-ებით გამოწვეულ ნოციცეფციასა და ტოლერანტობაზე.

## ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე

წინამდებარე შრომის მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები:

1 ქრონიკული ანთებითი ტკივილის მოდელში (ფორმალინის ტესტი) დიკლოფენაკის, ქსეფოკამის და კეტოროლაკის განმეორებით ი.პ. ინექციებს მივყავართ ანტინოციცეფტური მოქმედების პროგრესულ შემცირებამდე და ამ პრეპარატების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებამდე.

2 არაოპიოიდების, კერძოდ ასასპ-ების განმეორებითი მიკროინექციები აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში, ასევე წინა ცინგულარულ ქერქში, იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას, რაც მსგავსია ოპიოიდების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობისა.

3 ასასპ-ები, როგორებიცაა კეტოროლაკი, დიკლოფენაკი და ქსეფოკამი, როსტრალურ ინსულარულ ქერქში, ლოკალური მიკროინექციების პირობებში, ააქტივებენ ტკივილის დადმავალ მაკონტროლებელ სისტემას და აკავებენ ზურგის ტვინის ნოციცეფტურ რეფლექსებს.

4 ნაშრომის სამეცნიერო სიახლეა ასევე ის ფაქტიც, რომ ასასპ-ებით გამოწვეული ტოლერანტობა დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემასთან, რაც დასტურდება იმ შედეგებით, რომ ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის ნალოქსონის, როგორც სისტემური, ისე მიკროინექციები ინსულარულ და ცინგულარულ ქერქში სარწმუნოდ ამცირებს ასასპ-ების მოქმედების ეფექტებს.

---

## კვლევის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

პირველად იქნა გამოცდილი ასასპ-ების ფართო სპექტრის (კეტოროლაკი, ქსეფოკამი, დიკლოფენაკი) მოქმედება ინსულარულ და ცინგულარულ ქერქზე, მათი ტოლერანტობის ეფექტებისა და მექანიზმების შესასწავლად.

ექსპერიმენტების შედეგების საფუძველზე მიღებულმა მონაცემებმა, პირველად მოგვცა შესაძლებლობა დაგვედგინა მჭიდრო კავშირი ენდოგენურ ანტინოციციფტურ ოპიოიდურ სისტემასა და მედიცინაში ფართოდ გამოყენებულ არაოპიოიდურ ანალგეტიკებს შორის. ამ მონაცემებმა გააფართოვა ჩვენი ცოდნა არაოპიოიდური ასასპ-ების გამოყენების შესაძლებლობების შესახებ ამბულატორიულ და კლინიკურ პრაქტიკაში. ჩვენი და სხვა ავტორთა მეცნიერული შედეგების თანახმად, არაოპიოიდურ ტოლერანტობას გააჩნია ოპიოიდური ტოლერანტობის მსგავსი ბუნება, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს პაციენტების მკურნალობის თვალსაზრისით.

---

## დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს კომპიუტერზე ნაბეჭდ 114 გვერდს და ილუსტრირებულია 24 სურათით. ნაშრომი შედგება: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, მიღებული შედეგები და მათი განხილვა, განსჯა, დასკვნები და ლიტერატურის სია.

## თავი 1: ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1 ნოციცეფტური ინფორმაციის გადამუშავების

#### უმაღლესი ცენტრები

ტკვილის პერცეფციას (აღქმას) თან ახლავს თავის ტვინის უმაღლესი კორტიკალური ცენტრების გააქტიურება. ქერქში მიმდინარე პროცესების ახსნა როგორც ცხოველებში, ისე ადამიანში დიდ სირთულეს წარმოადგენს. პოზიტრონულ-ემისური ტომოგრაფიისა (PET) და ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული იმიჯინგის (fMRI) მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელია დადგინდეს ქერქის ის უბნები, რომლებშიც ტკვილის დროს ადგილი აქვს სისხლის ნაკადის გაძლიერებას (Jones et al., 1994; Casey et al., 1994; 1996; Coghill et al., 1994; Davis et al., 2001; Rainville et al., 1997). ამ ეტაპის გამოკვლევები აჩვენებს, რომ თალამუსი, ქერქის SI და SII უბნები, წინა ცინგულარული ქერქი, ინსულარული ქერქი, პრეფრონტალური ქერქი და ნათხემი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნოციცეპტური ინფორმაციის დამუშავებაში. ეს ის უბნებია, რომლებიც აქტიურდება ვისცერალური მტკივნეული სტიმულების საპასუხოდ (Silverman et al., 1997). თალამუსი, ქერქის S I და S II უბნები ცნობილია, როგორც სტრუქტურები, სადაც ხორციელდება სომატოსენსორული ინფორმაციის დამუშავება. აღნიშნული მეთოდების გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ თალამუსი, ქერქის S I და S II უბნები მონაწილეობს ტკვილის სენსორულ-დისკრიმინაციული მახასიათებლის ორგანიზაციაში. კატეზზე ექსპერიმენტებით ნანახია, რომ ახალი ქერქის სომატოსენსორულ S I უბანში მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ აღრიცხული რეაქციის შემაკავებელი პოსტინაფსური პოტენციალის ამპლიტუდა მცირდება, როგორც ცენტრალური რუხი ნივთიერებისა და ლურჯი ლაქის, ასევე შავი სუბსტანციისა და ამიგდალას ბირთვების მაკონდიციონირებელი გაღიზიანების საპასუხოდ (Abzianidze et al., 2005).

წინა ცინგულარული ქერქი, ლიმბური სისტემის სხვა სტრუქტურებთან ერთად, ჩართული უნდა იყოს ტკვილის ემოციური კომპონენტის განხორციელებაში (Rainville

et al. 1997) მაშინ, როდესაც ოსპისებრი ბირთვით და ნათხემით უნდა ხორციელდებოდეს ტკივილზე მოტორული პასუხი (Friedman et al. 1986).

ტვინის მრავალი უბანი, რომელიც კლასიკური შრომების მიხედვით ახორციელებს მოტორულ კონტროლს, აქტივდება ტკივილის პროცესშიც. ასეთ უბნებს უნდა წარმოადგენდეს ნათხემი, ჩენჩო და თავის ტვინის ქერქის ისეთი უბანი, როგორც არის დამატებითი მოტორული ცენტრი (Gurtskaia G., et al. 2014). მტკივნეული სტიმულისაგან განრიდება და სხეულის დაზიანებული უბნისაკენ ორიენტირება ტკივილის ერთ-ერთ მახასიათებელს წარმოადგენს. იგი მოძრაობასთან დაკავშირებული სტრუქტურების გააქტივების შედეგია. არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმადაც ტკივილის მოტორულ კონტროლში მონაწილეობს წინა ცინგულარული ქერქის კაუდალური უბანი და ჯვარედინა ხვეულის უბანი (Paus et al., 1998)

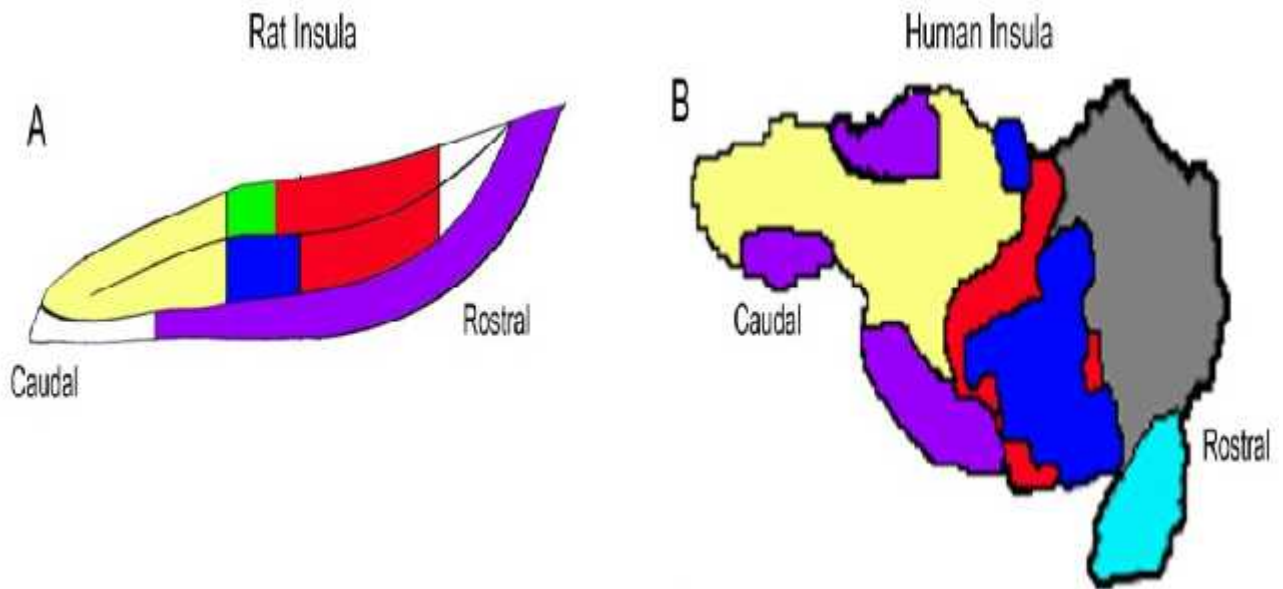
წცე ტვინის ერთ-ერთი უბანია, რომლის აქტივობაც ფიქსირდება ტკივილის fMRI მეთოდით შესწავლის დროს (Paus et al., 1998). თუ ამოცანა მიზნად ისახავს დასწავლილი მოძრაობის შეკავებას, მაშინ ადგილი აქვს აღნიშნული უბნის ძლიერ გააქტივებას (Paus et al., 1998). მაიმუნებში ამ უბნის ნეირონები პირდაპირ პროექციებს იძლევა ზურგის ტვინის ნეირონებზე (Dum, Strick, 1996). გარდა ამისა, წინა ცინგულარული ქერქის კაუდალური ნაწილის პირდაპირი სტიმულაციისას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს კიდურის აწევას (Luppino et al., 1991). ის ფაქტი, რომ წცე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მოტორულ კონტროლში, არ გამორიცხავს მის მონაწილეობას ემოციებისა და ყურადღების პროცესებში.

ტკივილი სენსორული ფენომენია, რომელსაც თითქმის ყოველთვის თან ახლავს უარყოფითი განცდა. დიდი ხნის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ წცე-სა და პრეფრონტალურ ქერქს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ტკივილით გამოწვეული ემოციების გამოვლენაში, რადგანაც ტვინის ამ უბნების დაზიანება იწვევს ქრონიკული ტკივილისა და მასთან დაკავშირებული ემოციურ-აფექტური რეაქციების შემცირებას (Foltz, White, 1962). ადამიანებში fMRI მეთოდით ტკივილის შესწავლისას ხშირად აღინიშნებოდა წცე-ისა და პფქ-ის გააქტივება, რაც საფუძვლად უნდა ედოს ტკივილთან

დაკავშირებული ემოციური ინფორმაციის დამუშავების პროცესს (Jones et al. 1991a; Talbot et al. 1991; Casey et al. 1993). წცქ-ისა და პფქ-ის ამოკვეთის შემდეგ ხშირად ხდება მწვავე ტკივილის ზღურბლის შემცირება და ზეზღურბლოვან გაღიზიანებაზე ტკივილის გაძლიერება (Davis et al., 2001).

ის ფაქტი, რომ ცინგულოტომია და პრეფრონტალური ლობოტომია იწვევს ქრონიკულ ტკივილთან დაკავშირებული ემოციური რეაქციების შესუსტებას და აძლიერებს პასუხებს მწვავე მტკივნეულ სტიმულზე მიუთითებს, რომ ემოციური ინფორმაციის გადამუშავების პირველი-სწრაფი, ადრეული სტადიის განხორციელებაში ტვინის სხვა უბნებიც უნდა მონაწილეობდეს. ერთ-ერთ ასეთ უბანს წარმოადგენს ინსულარული ქერქი. პაციენტებს, რომლებსაც დაზიანებული ჰქონდათ ინსულარული ქერქი, აღნიშნებოდათ ემოციური რეაქციების დეფიციტი მწვავე მტკივნეული სტიმულების საპასუხოდ (Berthier et al., 1988). აღნიშნული პაციენტები აცნობიერებდნენ მტკივნეულ სტიმულს, მაგრამ შესატყვის ემოციურ პასუხს ვერ ავლენდნენ. იქ, ისევე როგორც წცქ, ხშირად აქტივდება PET მეთოდით შესწავლის დროს. იქ შესავალს იღებს კაუდალურად მდებარე გვერდითი ღარის ირგვლივ ლოკალიზებული სომატოსენსორული ქერქიდან და მჭიდრო კავშირშია ამიგდალასთან. არსებობს მოსაზრება, რომ ინსულარული ქერქი წარმოადგენს კორტიკო-ლიმბური გზის ერთ ნაწილს, რომელშიც გადის სომატოსენსორული ინფორმაცია (Friedman et al., 1986). შესაბამისად ინსულარულ ქერქს ისეთი მდებარეობა აქვს, რომ შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს ემოციური ინფორმაციის გადამუშავების პირველი-სწრაფი, ადრეული სტადიის განხორციელებაში. ლიტერატურულ წყაროებზე დაყრდნობით არსებობს ვარაუდი იმისა, რომ ინსულა წარმოადგენს ტვინის იმ ცენტრალურ ნაწილს, სადაც მდებარეობს ტკივილის აღქმისა და დამუშავების ცენტრი. ანატომიურად და ფუნქციურად ტკივილის გადამუშავების პროცესში ძირითად და ფუნდამენტურ როლს სწორედ ინსულა უნდა ასრულებდეს. ცხოველებზე კვლევების შედეგად გამოვლენილი რაოდენობრივი პერფუზიის ნეიროვიზუალიზაციის მეთოდმა გვიჩვენა, რომ კვლევის საგანი დაკავშირებულია კომპლექსურ ფენომენთან, როგორცაა ტკივილი. ტკივილის დროს

ინსულარული ქერქი აღიქვამს ტკივილის ორივე სენსორულ-დისკრიმინაციულ და კოგნიტურ-მოტივაციურ ასპექტებს (Coghill et al., 1999).



**სურათი 1-ზე** ნაჩვენებია ვირთაგვისა და ადამიანის ინსულარული ქერქის ფუნქციური ორგანიზაცია. ინსულას ფარგლებში წარმოდგენილია: დამაკავშირებელი უბანი (მწვანე), სომატოსენსორული (ყვითელი), ტკივილის აღქმის (იასამნისფერი), კარდიოვასკულური (წითელი), გემოვნების (ლურჯი), შემეცნებითი (ნაცრისფერი) და სოციალური (ცისფერი).



აგრანულარული ინსულარული ქერქი გვხვდება როგორც ადამიანებში, (სურ.1) ასევე სხვა ძუძუმწოვრებში: კატებში, მაიმუნებსა და პრიმატებში. აღსანიშნავია რომ პრიმატებში აიქ იგივეა, რაც ვირთაგვებში. ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა სუბიექტის ტვინში აიქ ერთსა და იმავე ტერიტორიას იკავებს. კვლევის შემდგომ ეტაპებზე ეს ფაქტი მეტად მნიშვნელოვანი და აუცილებლად გასათვალისწინებელია. აიქ ვირთაგვებში მცირე არეალს მოიცავს, რომელიც ტვინის ნახევარსფეროებშია ლოკალიზებული. იგი ტვინის ის ნაწილია, რომელიც ჩართულია ტკივილის აღქმაში და რეაგირებას ახდენს ტკივილზე. უმეტესად აიქ ქცევითი ანტინოციცეფციის როლის შემსრულებელია, რომელიც ნოციცეფტურ ინფორმაციას მიმღებლობს. აიქ პროგნოზირებს თავის ტვინის სხვა ზონებზეც, როგორცაა ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი. სავარაუდოა რომ იგი მონაწილეობს ტკივილის ნოციცეფტური დამუშავებისა და სენსო-მოტორულ ინტეგრაციაში. ხოლო ჰიპოთალამური არე და ტვინის ღერო, როგორც სტრუქტურული ერთეულები, ერთად მონაწილეობენ ტკივილის ინჰიბიტორულ კონტროლში, რის შედეგადაც ხორციელდება გაუმტკივარება (Jones et al. 1991a; Talbot et al. 1991; Casey et al. 1993).

თავის ტვინში იდენტიფიცირებულია მრავალი პარალელური თალამო-კორტიკალური გზა, რომლებიც მონაწილეობენ ნოციცეფტური ინფორმაციის გატარებაში. მაგალითად თალამუსის ბირთვები, როგორცაა: VPL, VPM, VMpo/Po, CL, Pf, MD. ეს უბნები შესავალს იღებს უშუალოდ ზურგის ტვინის იმ უბნებიდან, რომელშიც მდებარეობს ნოციცეფტური ნეირონები (Craig, 1996; Apkarian, Hodge, 1989; Craig et al. 2004). ამ ბირთვებიდან ქერქის მრავალი უბანი იღებს შესავალს. მაგალითად: პირველადი სომატოსენსორული ქერქი თალამურ შესავალს იღებს VPL -დან და CL-დან (Darian-Smith et al., 1990; Darian-Smith et al, 1993). მეორადი სომატოსენსორული ქერქი შესავალს იღებს თალამუსის VPI-დან, VPL-დან და PO-დან (Friedman, Murray, 1986).

ინსულა შესავალს იღებს VMpo-დან, VPI-დან, PO-დან, MD-დან, PF-დან (Friedman, Murray, 1986; Craig et al., 1995). წცქ შესავალს იღებს MD-დან, PF-დან. თუ გავითვალისწინებთ ასეთი სახის პარალელური თალამო-კორტიკალური კავშირების

---

არსებობას, მაშინ ნათელი ხდება, რომ ერთ-ერთი ქერქული უბნის დაზიანება ხელს არ შეუშლის ნოციცეფტური ინფორმაციის გადაცემას სხვა ქერქული უბნებისაკენ, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ აღნიშნულ ქერქულ არეებს შორის ადგილი ექნებოდა ნოციცეფტური ინფორმაციის თანმიმდევრულ გადაცემას. ამრიგად, ეს პარალელური გზები წარმოქმნის მნიშვნელოვან ინფრასტრუქტურას, რომელიც აუცილებელია ნოციცეფტური ინფორმაციის გავრცელების და დამუშავებისთვის.

ადამიანებში ფუნქციური MRI გამოყენებისას ხშირად აღინიშნებოდა წცქ-ისა და პფქ-ის გააქტივება, რაც საფუძვლად უნდა ედოს ტკივილთან დაკავშირებული ემოციური ინფორმაციის დამუშავების პროცესებს (Jones et al. 1991a; Talbot et al. 1991; Casey et al. 1993).

## 1.2 ტკივილის შეკავებასა და ანალგეზიაში მონაწილე ტრანსმიტერები და რეცეპტორები

ცნობილია, რომ ზურგის ტვინში აფერენტული ინფორმაციის დამუშავება ხორციელდება სპინალური ნეირონების რეცეპტორთა მრავალფეროვანი სისტემის მეშვეობით. მრავალი ანალგეტიკური პრეპარატი მოქმედებს, როგორც ამ რეცეპტორების ანტაგონისტი და წარმოადგენს ნოციცეფტური ინფორმაციის გადაცემის ბლოკატორს.

ჯანმრთელობის დაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციამ (World Health Organization – WHO) დასახა ტკივილის თავიდან აცილების შემდეგი გზები:

1. არაოპიოიდური ბუნების ნარკოტიკული საშუალების გამოყენება (არასტერიოიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები).
2. ზომიერი ოპიოიდების გამოყენება.
3. ძლიერი ოპიოიდების გამოყენება.

### 1.2.1. ოპიოიდური რეცეპტორები

ოპიოიდური რეცეპტორები მონაწილეობს ზურგის ტვინის დონეზე, ნოციცეფტური ინფორმაციის დამუშავების რეგულაციაში. ოპიოიდური რეცეპტორები ლოკალიზებულია პირველადი აფერენტების ტერმინალებზე პრესინაპსურად და პოსტინაპსურად ნეირონების მემბრანებზე. აღნიშნული რეცეპტორების ენდოგენური აქტივატორებია მეთიონინ- და ლეიცინ-ენკეფალინი, რომლებიც უპირატესად ააქტიურებს δ ოპიოიდურ რეცეპტორებს (Hylden, Wilcox, 1983). დინორფინი მოქმედებს κ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე (Arvidsson et al, 1995), ხოლო ენდორფინი ააქტიურებს μ ოპიოიდურ რეცეპტორებს (Stone at al, 1998). ეგზოგენური ოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი აგონისტებისათვის სამიზნეს μ ოპიოიდური რეცეპტორები წარმოადგენს.

### 1.2.2. პრესინაპსური ოპიოიდური რეცეპტორები

μ ოპიოიდური რეცეპტორები წარმოდგენილია ზურგის ტვინის უკანა ფესვების ბირთვების ნეირონების 10%-ში. ეს არის მცირე ზომის ნეირონები, რომელთა აქსონები C ბოჭკოებია. იმუნოჰისტოლოგიური გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ μ და δ ოპიოიდური რეცეპტორები ლოკალიზებულია მცირე დიამეტრის პირველადი აფერენტების პრესინაპსებზე, საიდანაც სუბსტანცია P გამოთავისუფლდება (Riedl et al., 1994).

### 1.2.3. შემაკავებელი ეფექტები

ზურგის ტვინის პირველადი აფერენტების ტერმინალებზე განთავსებულ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე აგონისტების მოქმედებისას კავდება ტერმინალიდან ტრანსმიტერის გამონთავისუფლება, რაც განაპირობებს ანთებად ქსოვილში მტკივნეული გაღიზიანების ზემოქმედების ტრანსდუქციას. μ და δ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე აგონისტების ზემოქმედებისას მცირდება კალციუმზე დამოკიდებული მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობა. ზურგის ტვინის დორსალური ბირთვების ანუ პირველადი აფერენტების ნეირონებში, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს ან  $K^+$ -ის არხების განვლადობის გაზრდით (Werz et al., 1987), ან უშუალოდ კალციუმის N და P ტიპის არხების ინჰიბირებით (Moises et al., 1994). κ ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტიურება პირდაპირ თრგუნავს  $Ca^{2+}$ -ის მოქმედებას. ზემოთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ პრესინაფსურ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე აგონისტების მოქმედების შედეგად მცირდება პრესინაფსური ტერმინალებიდან ამაგზნებელი მედიატორის გამოთავისუფლება და შესაბამისად, პოსტინაპსებზე ამაგზნებელი პოსტინაპსური პოტენციალის ამპლიტუდა, ე.ი. ადგილი აქვს პოსტინაპსური ეფექტის შემცირებას პოსტინაპსურ ნეირონზე უშუალო ზეგავლენის გარეშე (Glaum et al., 1994; Williams, 1994).

#### 1.2.4. ამაგზნებელი ეფექტები

განსაკუთრებულ შემთხვევაში  $\mu$ ,  $\delta$  და  $k$  ოპიოიდურ რეცეპტორებზე დაბალი კონცენტრაციის აგონისტების მოქმედებისას შესაძლებელია ამაგზნებელი ეფექტის მიღება (Kayser et al, 1987).

დადგენილია, რომ ოპიოიდების შემაკავებელი მოქმედება პირველადი აფერენტების ტერმინალებზე განპირობებულია  $G_i$  ან  $G_o$  ცილების გააქტიურებით.  $G_o$  ცილების გააქტიურება იწვევს  $Ca^{2+}$  არხების დახურვას (Heschler et al., 1987). როდესაც პირველადი აფერენტების ოპიოიდური რეცეპტორების მოქმედებით აქტიურდება  $G_i$  ცილა, კავდება ადენილატციკლაზა და მცირდება ცამფ-ის რაოდენობა (Andrade, Aghajanian, 1985), შესაბამისად მცირდება ნეირონის აგზნებადობა და ტრანსმიტერის გამოთავისუფლება (Grega, Macdonalds, 1987).

#### 1.2.5. პერიფერიული აფერენტული ტერმინალების ოპიოიდური რეცეპტორები

პირველადი აფერენტების პერიფერიულ ტერმინალებზე მტკივნეული გაღიზიანების ტრანსდუქციის შეკავება ოპიოიდებით ხორციელდება ხოლმე იმ შემთხვევებში, როდესაც პერიფერიული ქსოვილების ანთებითი პროცესების გამო მომატებულია შესაბამისი რეცეპტორების მგრძობელობა. კატეგორიაში ნაჩვენებია, რომ ოპიატური აგონისტები ამცირებს იმ პირველადი მცირე დიამეტრიანი აფერენტების სპონტანურ განმუხტვებს, რომლებიც აინერვირებს ანთებად სახსრებს და ხელს უშლის SP-ს ანტიდრომულ გამოთავისუფლებას მუხლის სახსარში (Yaksh, 1980). სახსრის ანთებად ქსოვილებში ოპიოიდების უშუალო ინექცია ამცირებს ჰიპერალგეზიას, რომელიც ვლინდება მექანიკური (Stein, et, al 1989) და სითბური (Joris et, al 1987) გაღიზიანების საპასუხოდ. ე.ი. ანთებადი ქსოვილის მაინერვირებული პირველადი აფერენტების პერფერციულ ტერმინალებზე ლოკალიზებული ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტიურება შესაბამისი აგონისტებით იწვევს ტკივილის შეკავებას (Hassan et, al 1993).

### 1.2.6. პოსტსინაპსური ოპიოიდური რეცეპტორები

$\mu$  და  $k$  რეცეპტორები ლოკალიზებულია პოსტსინაპსურად ზურგის ტვინის დორსალური რქის ნეირონების სომაზე და დენდრიტებზე (Arvidsson et, al, 1995). მრავალი გამოკვლევით ნაჩვენებია რომ პირველადი აფერენტების სტიმულაციის საპასუხოდ აქტიურდება  $\mu$  რეცეპტორები, რომლებიც მონაწილეობს ნეირონების პოსტსინაპსურ შეკავებაში. მეორეს მხრივ,  $k$  რეცეპტორები განაპირობებს პრონოციციკტურ ეფექტებს. გამოკვლევებმა აჩვენა რომ  $\delta$  რეცეპტორები იშვიათად მონაწილეობს პოსტსინაპსურ ეფექტებში (Glaum et, al 1994). ოპიოიდური რეცეპტორების სამივე სუბტიპი მოქმედებს  $G_i$  ან  $G_o$  ცილის გააქტიურების გზით, რის შედეგადაც კავდება ადენილატციკლაზა ან  $Ca^{2+}$ -ის ნაკადი, რომლის მოქმედებითაც იზრდება  $K^+$  იონური არხების განვლადობა. ეს ეფექტები იწვევს პოსტსინაპსური ნეირონების ჰიპერპოლარიზაციას, რის შედეგადაც იბლოკება მტკივნეული ინფორმაციის გადაცემა.

$\mu$  ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტები პოსტსინაპსურად იწვევს NMDA რეცეპტორებით განპირობებული დენის გაძლიერებას დორსალური რქების ნეირონებში. ეს პროცესი რეალიზდება პროტეინკინაზა C-ს გააქტიურებით, რომელიც თავისმხრივ აქტიურდება ფოსფოლიპაზა C-ს დიაცილ გლიცეროლის გზით (Chen and Huang, 1991). ეს მექანიზმი ზურგის ტვინის რქების სარელეო ნეირონებზე გადართვით რომ ხორციელდებოდეს გაძლიერებდა ნოციციკტურ ტრანსმისიას, მაგრამ ვარაუდობენ, რომ  $\mu$  რეცეპტორები უფრო ხშირად ლოკალიზებულია GABA-ერგულ ინტერნეირონებზე, ამიტომ  $\mu$  რეცეპტორების გააქტიურებისას ადგილი აქვს GABA -ერგული ნეირონების შეკავებას. შედეგად ისინი პოსტსინაპსურად აკავებენ დორსალური რქის სარელეო ნეირონებს, რითაც მონაწილეობენ ტკივილის აფერენტაციის ბლოკირებაში.

## 1.3 არაოპიოიდური ნეიროტრანსმიტერული სისტემები

### 1.3.1. ადრენერგული რეცეპტორები

მწვავე (Yaksh, 1980) და ქრონიკული (Ossipov et. al. 1997) ექსპერიმენტის პირობებში  $\alpha_2$  ადრენერგული რეცეპტორების აგონისტების შეყვანა იწვევს ანალგეზიას. თავის მხრივ ბულბოსპინალური გზებიდან ზურგის ტვინში გამოთავისუფლებული ნორადრენალინი შემაკავებლად მოქმედებს და  $\alpha_2$  AR რეცეპტორების გააქტიურების გზით მონაწილეობს ზურგის ტვინის დონეზე ტკივილის ტრანსმისიის ბლოკირებაში.

### 1.3.2. პრესინაპსური $\Gamma_2$ -ადრენერგული რეცეპტორები

$\Gamma_2$  AR ჯგუფის რეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია SP-ს შემცველი და კაპსაიცინის მიმართ მგრძობიარე პირველადი აფერენტული ნეირონების სპინალურ ტერმინალებზე (Stone et al., 1998). პირველადი აფერენტების სპინალურ ტერმინალებზე განლაგებული  $\Gamma$ -ადრენერგული რეცეპტორები გააქტიურებისას უპირატესად აკავებს ნეიროტრანსმიტების გამოთავისუფლებას პირველადი აფერენტების ტერმინალებიდან (Go and Yaksh, 1987). ისინი მოქმედებს G-ცილასთან დაკავშირების გზით ( $G_i$  ან  $G_o$ ) (Holz et al., 1989).

არსებობს  $\Gamma_2$  ადრენერგული რეცეპტორების 3 ფარმაკოლოგიური სუბტიპი -  $\Gamma_{2A}$ ,  $\Gamma_{2B}$  და  $\Gamma_{2C}$ , რომელთა გააქტიურება იწვევს შეკავებას ზურგის ტვინის დონეზე. ნოკაუტირებულ თაგვებზე (რომლებსაც არ გააჩნიათ  $\Gamma_2$  რეცეპტორები) ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა დაადასტურა ეს ფაქტი (Stone et al., 1998). უნდა აღინიშნოს, რომ  $\Gamma_2$ -ს აგონისტებს ეფექტების გამოწვევა სხვა, არა  $\Gamma_{2A}$  - რეცეპტორების გააქტიურებითაც შეუძლია (Wilcox, 1999).

პერიფერიული ნერვის დაზიანებისას ნორადრენალინი ააგზნებს პოლიმოდალურ C აფერენტებს  $\Gamma_2$  რეცეპტორების გზით (Sato, Perl, 1993). ნორადრენალინის მოქმედების

შედეგად პასუხის შეცვლა შეიძლება გამოწვეული იყოს  $r_2$  რეცეპტორების სხვადასხვა სუბტიპის გააქტიურებით, რეცეპტორის რომელიმე სუბტიპის გააქტიურების შედეგად სხვადასხვა ტიპის G-ცილის ჩართვით. მაგალითად,  $r_2$  რეცეპტორის აგონისტის დაბალი დოზა ჩართავს  $G_i$  ცილას და შესაბამისად, ამცირებს ცამფ-ის რაოდენობას, მაგრამ ზოგ შემთხვევაში აქტიურდება  $r_{2c}$  ადრენერგული რეცეპტორი, რომელიც ჩართავს  $G_s$ -ს.

### 1.3.3. პოსტინაპსური $r_2$ ადრენერგული რეცეპტორები

$\alpha_{2A}$ -გან განსხვავებით,  $\alpha_{2C}$  რეცეპტორები ზურგის ტვინში ნაპოვნია როგორც პრესინაფსურად, ისე პოსტინაფსურად (Stone et, al 1998). ის ფაქტი, რომ პოსტინაფსურად  $\alpha_{2A}$  რეცეპტორები არ გვხვდება, საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ზურგის ტვინის დონეზე ნორადრენალინის ან  $\alpha_2$  რეცეპტორების აგონისტების მიერ გამოწვეული ნებისმიერი პოსტინაპსური ეფექტი  $\alpha_{2C}$  რეცეპტორების გააქტიურების შედეგია. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ  $\alpha_2$ -ის აგონისტების მიერ ზურგის ტვინის დორსალური რქის ნეირონების პასუხის შემცირება  $G_{1/0}$  ცილის გზით ხდება. ელექტროფიზიოლოგიურად in vitro შესწავლით დადგინდა, რომ  $\mu$  ოპიოიდებით განპირობებული პოსტინაპსური შეკავების მსგავსად,  $\alpha_2$  პოსტინაპსური რეცეპტორების აგონისტები ზურგის ტვინის უკანა რქის ნეირონებს აკავებს. იწვევს რა მათ ჰიპერპოლარიზაციას  $K^+$  არხების გამტარებლობის შეცვლის გზით (Jeftinija, Korade 1991) მაგრამ დადგენილი არ არის,  $\alpha_2$  რეცეპტორების გააქტიურება პირდაპირ მოქმედებს G ცილის გზით იონური არხის განვლადობაზე, თუ ადენილატციკლაზური სისტემის ჩართვით (Uhlen and Wilberg, 1989).



### 1.3.4. GABA რეცეპტორები

პრესინაპსური GABA რეცეპტორები აკავებს ტერმინალებიდან ტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას, პრესინაპსური  $\alpha 2$  და ოპიოიდური რეცეპტორების მსგავსად. თუმცა, GABA<sub>A</sub> რეცეპტორები მონაწილეობს ამ პროცესში მხოლოდ მაშინ, როცა GABA<sub>B</sub> რეცეპტორები წამყვან როლს ასრულებენ პირველადი აფერენტების ტერმინალებიდან ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების ბლოკირებაში (ე. აბზიანიძე 2006). GABA<sub>B</sub> რეცეპტორების კავშირი Ca<sup>2+</sup> არხებთან ხორციელდება Go ცილის მეშვეობით (Campbell et al., 1993). GABA<sub>B</sub> რეცეპტორები იშვიათად აკავებს CGRP-ის გამოთავისუფლებას პირველადი ნოციცეპტური აფერენტების ტერმინალებიდან (Bourgoin et al., 1992). GABA<sub>B</sub>-ს აგონისტი ბაკლოფენი უფრო ეფექტურად აკავებს ქრონიკულ ნეიროპათიულ ტკივილს, ვიდრე GABA<sub>A</sub> -ს აგონისტი მუსციმოლი.

პოსტინაპსური GABA<sub>A</sub> რეცეპტორები, რომელებიც Cl<sup>-</sup> იონურ არხებს აკონტროლებენ, მონაწილეობენ პერიფერიულ გალიზიანებაზე ზურგის ტვინის დორსალური რქის ნეირონების პასუხის რეგულაციაში (ე. აბზიანიძე 2006). როგორც მოსალოდნელია, მათი აქტივაციის შედეგად ადგილი აქვს დორსალური რქების ნეირონების ჰიპერპოლარიზაციას Cl<sup>-</sup> არხების გახსნის გამო. ტვინის ღეროდან სეროტონინერგული ნეირონების დამავალი გზების აქსონების ტერმინალებიდან გამოთავისუფლდება სეროტონინი, რომელიც თავის მხრივ ააქტივებს GABA-ერგულ ინტერნეირონებს, რომელიც უკუკავშირის გზით აკავებს დორსალური რქების ნეირონებს. GABA<sub>A</sub>-ს ანტაგონისტები აძლიერებენ ამაგზნებელი ამინომჟავების ეფექტს. ამავე დროს აფერხებენ შეკავებას, რომელსაც იწვევს 5-HT<sub>3</sub> სეროტონინული იონოტროპული რეცეპტორების სელექტიური აგონისტები. ცნობილია, რომ ანესთეზიური და დამაწყნარებელი საშუალებები, როგორცაა ბარბიტურატები და ბენზოდიაზეპინები ზემოქმედებს GABA-ერგულ რეცეპტორებზე, როგორც აგონისტები და გამააქტივებლები, მაგრამ ანალგეზიის გამოსაწვევად ეს საკმარისი არ არის. სავარაუდოა, რომ ამის მიზეზი უნდა იყოს GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების დროებითი

მახასიათებლები, რაც ამცირებს ამ აგენტების ტკივილგამაყუჩებელ ეფექტს (ე.აბზიანიძე 2006)

### 1.3.5. გლიცინურული რეცეპტორები

გლიცინური რეცეპტორები იონოტროპული რეცეპტორებია და GABA<sub>A</sub>-ს მსგავსად შესაბამისი ლიგანდის დაკავშირებისას აქტივდება. ისინი Cl<sup>-</sup>-ის სელექტიურ არხს წარმოადგენს და GABA<sub>A</sub>-ს მსგავსი მოქმედებით ხასიათდება. რადგანაც GABA-ს და გლიცინის აგონისტები ძლიერ ტკივილგამაყუჩებელ ეფექტს ავლენს, სავარაუდოა, რომ მათი რეცეპტორები მთავარ როლს ასრულებს ხანრძლივი აფერენტული იმპულსაციის კოდირების რეგულაციაში. ეს ნაჩვენები იყო ქცევითი რეაქციების შესწავლისას, როდესაც GABA<sub>A</sub> და გლიცინური რეცეპტორების (სტრიქნინი) ანტაგონისტების ზემოქმედების შედეგად, დაბალ-ზღურბლოვანი მექანიკური გაღიზიანება (შეხება) იწვევდა ძლიერად გამოხატულ მტკივნეულ ქცევას (Sherman, Loomis, 1994). სავარაუდოა რომ ზურგის ტვინის დონეზე კონტროლის ეს სისტემა უნდა ახორციელებდეს დაბალზღურბლოვანი მექანიკური აფერენტაციის მოდულაციას, რასაც უარესად დიდი მნიშვნელობა უნდა ენიჭებოდეს სენსორული ინფორმაციის დამუშავებაში (ე.აბზიანიძე 2006).

### 1.3.6. სეროტონინურული რეცეპტორები

ზურგის ტვინის დონეზე ნეიროტრანსმისიის შეკავების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დამავალი სეროტონინურული გავლენა. სეროტონინის უკუმიტაცების ბლოკადა შეიძლება აიხსნას ნაწილობრივ ისეთი ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ანალგეზიური მოქმედებით, როგორცაა ამიტრიპტილინი და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექტიური ინჰიბიტორი, როგორცაა ფლუოქსეტინი (პროზაკი) (Wilcox, 1999). სეროტონინის ინტრათეკალური შეყვანისას, დოზაზე დამოკიდებულებით, ადგილი აქვს ნოციცეპტური რეფლექსის შეკავებას ან გაადვილებას (Hylden, Wilcox, 1983). ასევე დამავალი სეროტონინური სისტემის

გააქტიურებამ (მაგალითად, ნაკერის დიდი ბირთვისა - NRM) შეიძლება გამოიწვიოს აგზნება (Yezier-ski et al., 1983) ან შეკავება (Giesler et al., 1979). ასეთი განსხვავებული ეფექტები შეიძლება აიხსნას სამი ტიპის სეროტონინერგული რეცეპტორის არსებობით: 5-HT<sub>1B</sub> (5-HT<sub>1D</sub>-ადამიანებში), 5-HT<sub>2</sub> და 5-HT<sub>3</sub>. დადგინდა, რომ 5-HT<sub>1B/D</sub> რეცეპტორის სუბტიპი იწვევს ნოციცეპტური ნეირონების შერჩევით შეკავებას (Wilcox, 1999), მაშინ როდესაც 5-HT<sub>1A</sub>-ს აგონისტები იწვევს ნოციცეპტური პასუხის გაადვილებას (Wilcox, 1999). სპინალური 5-HT<sub>2C</sub> რეცეპტორებზე აგონისტების მოქმედებისას გამოიწვევა ორივე ეფექტი - ნოციცეპტური მოქმედების გაადვილება და შეკავება. 5-HT<sub>2C</sub> რეცეპტორები მოქმედებს Gq-ს გააქტიურების გზით (ისევე, როგორც SP-ს შემთხვევაში), რომელიც იწვევს IP<sub>3</sub>-ის (ინოზიტოლ 1,4,5 - ტრიფოსფატის) წარმოქმნას, Ca<sup>2+</sup>-ის უჯრედშიდა გამოთავისუფლებას და დიაცილგლიცეროლის (DAG) ჩართვას (Womack et al., 1988).

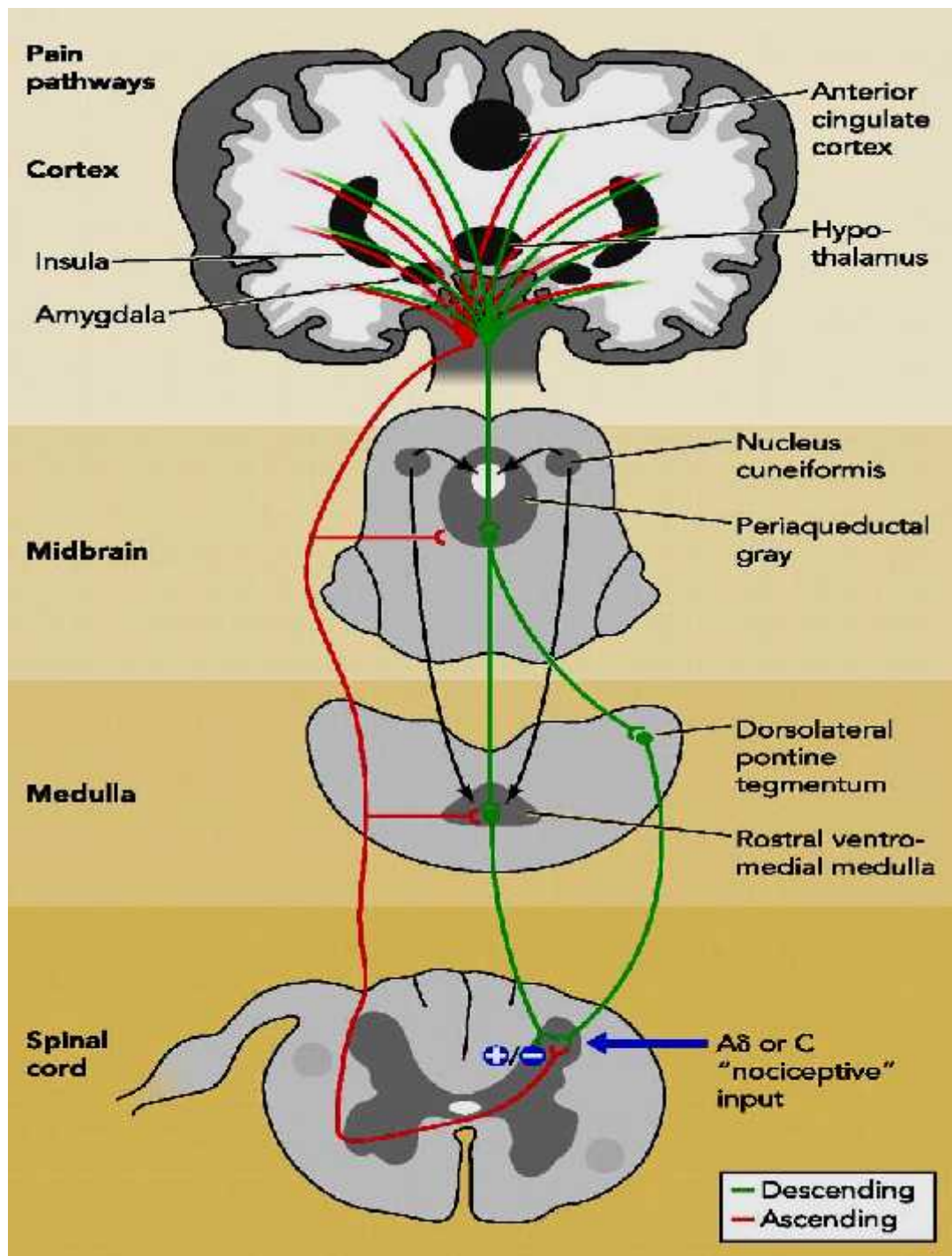
### 1.3.7. ადენოზინერგული რეცეპტორები

როგორც A<sub>1</sub>, ისე A<sub>2</sub> ადენოზინერგული რეცეპტორები ზურგის ტვინის დონეზე მონაწილეობს ანალგეზიაში (Sawynok, Sweeney, 1989), მაგრამ A<sub>1</sub> რეცეპტორები დომინანტურია. ზურგის ტვინში ადენოზინერგული რეცეპტორები ლოკალიზებულია ინტერნეირონებზე. ადენოზინის ანალოგიური ნივთიერებების ინტრათეკალური შეყვანა აკავებს მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ აღძრულ ქცევით რეაქციებს (Delander, Wahl, 1991) და გლუტამატით განპირობებულ ნეიროპათიურ ტკივილს (Lee, Yaksh, 1996). ოპიოიდური აგონისტები ხელს უწყობს ზურგის ტვინის ნეირონებში ადენოზინის გამოთავისუფლებას. ადენოზინი ურთიერთქმედებს როგორც ოპიოიდურ, ისე არაოპიოიდურ ანალგეზიურ სისტემასთან. გარკვეული მანიპულაციების შედეგად ენდოგენური ადენოზინის რაოდენობის ზრდა იწვევს ანალგეზიას, მაშინ, როდესაც ადენოზინის ანტაგონისტების (კოფეინი და თეოფილინი) ინტრათეკალური შეყვანა აძლიერებს ნოციცეპტურ პასუხებს (Sawynok, Sweeney, 1989; Delander, Keil, 1994).

#### 1.4 ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი გზები

სპინოთალამური ტრაქტით დორსალური რქების I შრიდან გამომავალი ბოჭკოები, რომლებიც ძირითადად ნოციცეპტური სპეციფიკისაა, ბოლოვდება თალამუსის ვენტრო-პოსტერო-მედიალურ და ვენტრო-პოსტერო-ლატერალურ ბირთვში (Willis et al., 2002; Willis 2004, Dostrovsky, Craig 2006). ეს ბირთვები იდენტიფიცირებულია, როგორც ზურგის ტვინის უკანა რქების პირველი შრიდან მტკივნეული სტიმულის შესახებ სპეციფიკური ინფორმაციისა და ტემპერატურული ინფორმაციის მიმღები ბირთვები. თალამუსის ეს უბნები პროექციებს იძლევა ინსულარულ ქერქში (Craig 2004; Lima, 2009; Dostrovsky, Craig 2009). ზურგის ტვინის უკანა რქების ნეირონები პირდაპირ პროექციებს იძლევიან ტვინის ღეროში. ტკივილს ხშირად თან ახლავს მოტივაციურ ემოციური რეაქცია, რაც გამოვლინდება ტანჯვის, შფოთვის, ყურადღების გაძლიერების, გულისცემის გახშირების, წნევის აწევის, ავტონომიური, ენდოკრინული და იმუნური სისტემების მოქმედების ცვლილების სახით (Janig, Levine, 2006; Keay, Bundler, 2009; Rittner, et al., 2009). ნერვული სტრუქტურები, რომლებიც აღძრავს ამგვარ ცვლილებებს, ალბათ პარალელურად იღებს ინფორმაციას ნოციცეპტური შესავლიდან. ზოგიერთ ამავალ გზას ხელსაყრელი პოზიცია უკავია ამ როლის შესასრულებლად. ეს ის გზებია, რომლებიც გაივლის სოლიტარული ტრაქტის ბირთვებს, მოგრძო ტვინის როსტრო-ვენტრალურ უბანს, დორსოლატერალური ხიდის პარაბრაქიალურ ბირთვს, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებას, ჰიპოთალამუსს და ამიგდალას (Willis, 2004; Dostrovsky, Craig, 2006; Lima, 2009). დადგენილია აგრეთვე პირდაპირი პროექციები ზურგის ტვინის რუხი ნივთიერებიდან ნაკერის დიდ ბირთვზე, ასევე აღწერილია კავშირები ვენტრომედიალურ მედულასა და ხიდის კატექოლამინერგულ ნეირონებს შორის (Clark, Proudfit, 1991). ამავალი ტკივილ-გამტარი გზები პროექციებს იძლევა ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში და შუა ტვინის რეტიკულარულ ფორმაციაში (Basbaum, Fields, 1984; Chaouch et al., 1983; Zhang et al., 1990; Craing, 1996; Dostrovsky, Craig, 2006; Lima, 2009). ტკივილის შეგრძნებას ორგანიზმისთვის დაცვითი მნიშვნელობა აქვს და სხვა სენსორული შეგრძნებებისაგან განსხვავებით ის ნაკლებ ინფორმაციას გვაწვდის გარე სამყაროს შესახებ. ტკივილი არის

არა მარტო სენსორული შეგრძნება, არამედ ემოციური განცდაც. როგორც ავღნიშნეთ შესავალში, ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის (*International Association for the Study of Pain*) განმარტებით ტკივილი განისაზღვრება, როგორც “უსიამოვნო შეგრძნება და უარყოფითი ემოციური განცდა, დაკავშირებული ქსოვილის ფაქტიურ ან მოსალოდნელ დაზიანებასთან” (Merskey, Bogduk 1994). თუმცა ეს განმარტებაც ვერ აღწერს ტკივილს სრულყოფილად, რადგან ის წარმოადგენს რთულ კომპლექსურ ფენომენს, რომელიც მოიცავს სენსორულ, ემოციურ და კოგნიტიურ კომპონენტებს. ამდენად, ტკივილი წარმოადგენს სუბიექტურ, ცვალებად შეგრძნებას და ორგანიზმის ინტეგრალურ ფუნქციას, რომელიც ახდენს სხვადასხვა ფუნქციური სისტემის მობილიზაციას მავნე ფაქტორების ზემოქმედების თავიდან ასაცილებლად. სხვადასხვა ადამიანის რეაქცია ტკივილზე განსხვავებულია, ისევე როგორც ერთი და იგივე ადამიანის რეაქცია განსხვავდება სხვადასხვა პირობებში. სხვა სენსორული შეგრძნებების მსგავსად ტკივილის შეგრძნებას აღიქვამენ სპეციალიზირებული რეცეპტორები- ნოციცეპტორები, რომლებიც ამოიცნობს, გარდაქმნის და გადასცემს სიგნალებს ცნს-ში. აღმოჩენილია მექანო-, თერმო- და მექანო+თერმო მგრძნობიარე რეცეპტორები. ამ უკანასკნელს პოლიმოდალურ რეცეპტორებს უწოდებენ და მათი რაოდენობა დანარჩენ ორ ტიპზე გაცილებით მეტია (Treede et al., 1999; Meyer et al., 2006). ნოციცეპტური სტიმულის გადაცემა ორი სახის ნერვული ბოჭკოებით ხორციელდება- წვრილი მიელინიზირებული A-დელტა და უმიელინო C ბოჭკოებით. გავრცელების სიჩქარე პირველი სახის ბოჭკოებში შეადგენს 2,5-დან 20 მ/წმ-მდე, ხოლო მეორეში 2,5 მ/წმ-ზე ნაკლებია. ნოციცეპტური სტიმული პერიფერიიდან თავის ტვინის ქერქამდე სამ ნეირონზე გადართვით აღწევს. ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი A დელტა და C აქსონები ბოლოვდება უპირატესად ზურგის ტვინის დორსალური რქების ზედაპირულ I და II შრეში. ნოციცეპტური აფერენტები გამოათავისუფლებს ამაგზნებელ ნეიროტრანსმიტერ გლუტამატს, აგრეთვე ამაგზნებელ პეპტიდებს, კერძოდ კი სუბსტანცია P-ს და კალციტონინის გენტან დაკავშირებულ პეპტიდს -CGRP (Todd, 2002; Willis, Coggeshall, 2003; Hunt, 2004; Ribeiro-da-Silva, De Konink, 2009).



სურათი 2-ზე აღწერილია ტვინის ღეროს ტვივილის მამოღულირებელი სისტემის ფუნქციური ორგანიზაცია.

---

ზურგის ტვინის უკანა რქების ნეირონული წრეების გზით ნოციცეპტური ინფორმაციის გატარება მხოლოდ ამავალი მიმართულებით კი არ ხდება, არამედ ადგილი აქვს სენსორული პროცესების ინტეგრაციას. ზურგის ტვინის უკანა რქებში მოსული სენსორული ინფორმაცია განიცდის რთულ გადამუშავებას, რის შედეგადაც მოსული იმპულსაციის ნაწილი კავდება და მხოლოდ ნაწილი გადაეცემა სუპრასპინალურ დონეზე (Light, Lee 2009).

ზოგიერთი ავტორი გამოთქვამს მოსაზრებას, რომ პარ-ში არაოპიოიდური ანალგეტიკები ენდოგენური ოპიოიდების სინერგისტულად უნდა მოქმედებდნენ; ისინი ნეირონებში უნდა იწვევდნენ ოქსიგენაზების ბლოკირებას (ე.აბზიანიძე 2006). შედეგად პროდუცირდება დიდი რაოდენობით არაქიდონის მჟავა 12-ლიპო-ოქსიგენაზური სისტემით, შესაბამისად მცირდება გაემ-ის გამოყოფა და აქტივდება ტკივილის დადმავალი კონტროლის სისტემა. თუმცა იწვევენ თუ არა პარ-ში ასასწ-ების მიკროინექციები ციკლო-ოქსიგენაზური აქტივობის შეკავებას ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია. მიუხედავად ამისა, რადგან ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის სტრუქტურებში ასასპ-ების მიკროინექციის ეფექტებს ამცირებს იმავე უბანში ნალოქსონის მიკროინექცია, უნდა ვიფიქროთ, რომ ეს ფაქტი უკავშირდება ადგილობრივ (ლოკალურ) ენდოგენურ ოპიოიდებს (Tortorici, Vanegas, 2000; Heinricher, Ingram, 2009).

## 1.5 ტოლერანტობა

ოპიოიდები წარმოადგენენ ყველაზე ეფექტურ ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებას, მაგრამ მათი შემდგომი განმეორებითი ინიექციები იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას, ანუ მცირდება წამლის ფარმაკოლოგიური ეფექტი და სასურველი ანალგეზიური ეფექტის მისაღებად საჭირო ხდება დოზის გაზრდა. ტოლერანტობის განვითარების მრავალი მექანიზმია მოწოდებული, მაგრამ ჯერჯერობით უცნობია ის უჯრედული ცვლილებები, რაც შეიძლება საფუძვლად ედოს მას. ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია იმ სტრუქტურების გამოვლენა, რომლებიც მონაწილეობს ამ ფენომენის განვითარებაში. ოპიოიდები და ასასკ-ები ანტინონოციცეფციას იწვევენ იმ მამოდულირებელი გზების გააქტივებით, რომლებიც მოიცავენ პარ-რემ სისტემას (Basbaum, Fields, 1984, Fields et al., 1991). ოპიოიდური აგონისტების და ასასწ-ების პირდაპირი აპლიკაცია იწვევს ძლიერ ანალგეზიას, რომელიც ხორციელდება რემ-ზე პროეცირებული ნეირონებით (Morgan, 2003). ამ წამლების განმეორებითი მიკროინექციებისას პარ-ში ვითარდება მკვეთრად გამოხატული ტოლერანტობა (Morgan et al., 2003). პარ-ის გამოსავლის ნეირონების განმეორებითი აქტივაციისას არ ვითარდება ტოლერანტობა (Morgan et al., 2003), რაც მიუთითებს იმაზე რომ ტოლერანტობის მექანიზმებში როლი უნდა გააჩნდეთ იმ ნეირონებს, რომლებიც ფუნქციურად წინ უსწრებს პარ-ის გამოსავლის ნეირონებს. სავარაუდოდ ეს არის ოპიოიდ-მგრძნობიარე გაემ-ერგული ნეირონები, რომლებიც აკავებენ გამოსავლის ნეირონებს. ამ ვარაუდს ადასტურებს ექსპერიმენტები, სადაც ნანახია, რომ მორფინის განმეორებითი სისტემური შეყვანით გამოწვეული ტოლერანტობის დროს, პარ-ის ოპიოიდ-სენსიტიურ გაემერგულ ნეირონებში ძლიერდება ნეირონული პასუხები (Ingram, 1998). მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი კვლევებით ნაჩვენებია რემ-ის ნეირონების როლი ასასკ-ებით გამოწვეულ ტოლერანტობის განვითარებაში, მასში მიმდინარე ნეირონული ცვლილებები სავარაუდოდ მეორადია და შედეგია სხვა ნეირონულ სტრუქტურებში ტოლერანტობის დროს მიმდინარე ცვლილებებისა. კერძოდ, ვენტროლატერალურ პარ-ში ასასკ-ების აგონისტების განმეორებითი მიკროინექცია ვირთაგვებში იწვევს ბევრად ძლიერ და



სწრაფად განვითარებად ტოლერანტობას ვიდრე რემ-ში, ამიტომაც განიხილება პარ, როგორც ოპიოიდური ტოლერანტობისა და დამოკიდებულების სტრუქტურა (Morgan et al., 2005; Behbehani, 1981; Tortorici et al., 2001).

ძალიან საინტერესოა  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული ეფექტის მქონე აგონისტების მოქმედება ზურგის ტვინსა და პარ-ში. განსხვავებული ნოციციკლური პროფილის წამლების სუპრასპინალური და სპინალური შეყვანის შემდეგ განვითარებული ეფექტები შეიძლება გამოწვეული იყოს ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული სუბტიპების არსებობით. მაგ: ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონაზინი უკავშირდება  $\mu$ -1 და  $\mu$ -2 რეცეპტორებს (Pasternac, 2001). ზურგის ტვინსა და ვენტროლატერალურ პარ-ში არსებობს  $\mu$ -რეცეპტორების განსხვავებული სუბტიპები. კვლევებით ნანახია, რომ ზურგის ტვინში ანტინოციციფცია გამოიწვევა  $\mu$ -2 რეცეპტორული კავშირებით (Pick et al., 1991; Paul et al., 1989), ხოლო სუპრასპინალურ უბნებში  $\mu$ -1-ით (Moskowits, Goodman, 1985; Ling et al., 1989). სუპრასპინალურ და სპინალურ უბნებში  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული ექსპრესია ნათელს ხდის თუ რატომ მიმდინარეობს ამ სტრუქტურებში განსხვავებულად ტოლერანტობის განვითარება (He et al., 2002; Paul et al., 2007). პარ-ის ოპიოიდური რეცეპტორები მონაწილეობს მთელ რიგ ვისცერალურ თუ ქცევით რეაქციებში – ნოციციკლური მოდულაცია, კარდიო-ვასკულარული რეგულაცია, თერმოლეგურაცია, ლოკომოტორი აქტიურობა (Cavun et al., 2004; Cavun, Millington, 2001; Keay et al. 1993; Morgan et al., 1998; Widdowson et al., 1983).  $\delta$ -ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივებაც იწვევს ანტინოციციფტურ პასუხებს, მაგრამ ბევრად სუსტად ვიდრე  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორებისა (Bernal et al. 2007; Ossipov et al., 1995; Rossi et al., 1994).

## თავი 2. მასალები და მეთოდები

### 2.1 ცხოველები

ექსპერიმენტებს ვატარებდი თეთრ მამრ ვირთაგვებზე, წონით 200-250 გ. მათი გამოყვანა ხდებოდა ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ვივარიუმში. ცდების მსვლელობისას დაცული გვექონდა ყველა ის მოთხოვნები, რომლებსაც აყენებს ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაცია ტკივილის ექსპერიმენტული შესწავლისთვის არაანესთეზირებულ ცხოველებში (Zimmermann, 1983). ჩვენი, როგორც ტკივილის შემსწავლელი ლაბორატორიის ექსპერიმენტული კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებულია ივ. ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიო-მედიცინის ცენტრის ბიოეთიკური კომისიის მიერ.

ექსპერიმენტის ყოველი სერიისთვის წინასწარ აყვანილი მყავდა ვირთაგვების 6-6 ინდივიდისგან შემდგარი 3 საცდელი და 1 საკონტროლო ჯგუფი. ცხოველები მოთავსებულნი იყვნენ სტანდარტულ საცხოვრებელ პირობებში (22C± 20C, 65% ტენიანობა), რომელთაც მიეწოდებოდათ დასაღები წყალი და დაცული იყო სტანდარტული მშრალი დიეტა.

საცდელ გარემოსთან ადაპტაციისთვის ექსპერიმენტის წინ 5 დღის განმავლობაში ერთი და იგივე დროს ყოველი ჯგუფის შემადგენელ ინდივიდებს გარკვეული დროით (30 წთ-60 წთ) ვათავსებდი ტესტირების აპარატებზე. 5 დღის შემდეგ საექსპერიმენტო გარემოსთან ადაპტირებულ ინდივიდებზე ვიწყებდი ქირურგიულ პროცედურებს.

## 2.2 ქიმიური პრეპარატები

ექსპერიმენტული პროცედურებისთვის ვიყენებდით ასასპ-ებს: დიკლოფენაკი (diclofenac sodium, 37,5 mg/kg, Rotex Med, Germany ), კეტოროლაკი (Ketorolac tromethamine, 12mg/kg, Grindex, Latvia) ქსეფოკამი (1,2 mg/kg, Nycomed, Austria), ასევე ვირთგვების ცალკეულ საკონტროლო ჯგუფში იგივე მოცულობით და წესით შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი (BioPharma, Ukraine) მონაცემთა შედარებისთვის. ცალკეული საკონტროლო ექსპერიმენტებისთვის ვირთაგვებში შეგვყავდა ნალოქსონი (1mg/kg, Polfa Warshaw S.A. Poland), რასაც მოყვებოდა ქცევითი ტესტირება..

ქირურგიული ოპერაციისას ვირთაგვების ანესთეზიისთვის ვიყენებდით კეტამინს (100mg/kg, „KharkovPparm” Ukraine), რომლის ინექციაც ხორციელდებოდა უკანა თათის კუნთში, ვირთაგვის წონის გათვალისწინებით (0,3 მკლ-0,4 მკლ).

## 2.3 ქირურგიული და ექსპერიმენტული პროცედურები

ქირურგიული პროცედურები ტარდებოდა განსხვავებული მიდგომებით სამი სხვადასხვა მიმართულების ექსპერიმენტისთვის.

**ინტრაპერიტონეალური კვლევა-ფორმალინის ტესტი.** ექსპერიმენტის დაწყებამდე 3-5 დღით ადრე, შესაბამის გარემოსთან ადაპტაციისთვის, ცხოველებს ვათავსებდით ყოველდღე 30 წთ-ის განმავლობაში ტესტირების აპარატებზე.

ასასკ-ების ეფექტების ინტრაპერიტონეალური კვლევისას გამოყენებულ იქნა ორი ქცევითი ტესტირების მოდელი: თათის მოქნევის სითბური ტესტი (Hargreaves' test) და თათის მოქნევის მექანიკური ტესტი (von Frey test). (ქვემოთ არის განხილული დეტალურად).

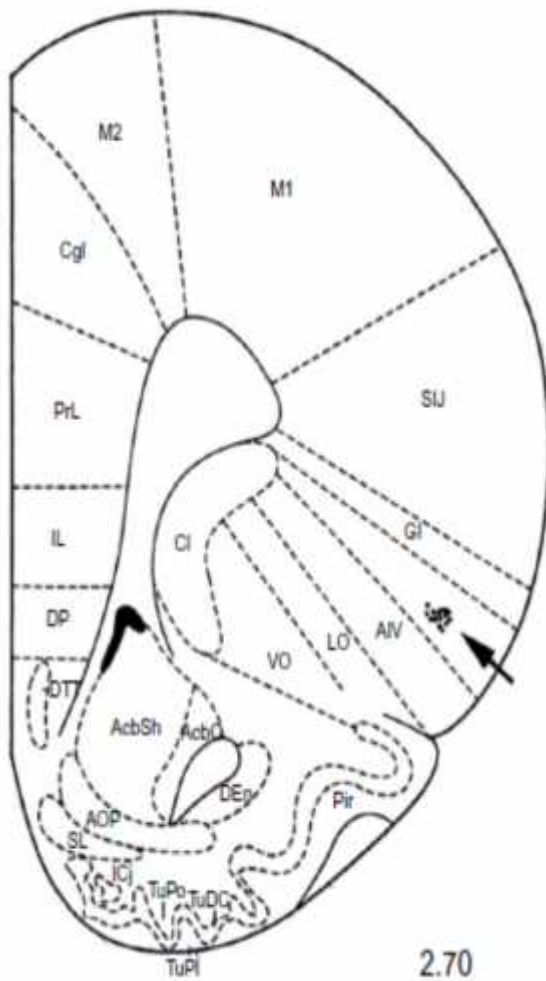
პირველ საექსპერიმენტო დღეს ორივე ტესტირების აპარატზე ინტაქტურ ცხოველებს მარჯვენა და მარცხენა თათზე ვუღებდით საკონტროლო მონაცემებს, რომლის საშუალო მაჩვენებელი მოიცავდა 5 გაზომვად მონაცემს ტესტირებებს შორის 5 წთ-იანი ინტერვალებით. შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით სპეციალურ პლასტიკურ ცილინდრში და ადაპტაციისთვის ვტოვებდით 1 საათის განმავლობაში. ამის მერე 37%-იან ფორმალინს ვურევდით 10%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში და 50 მლ-ის ოდენობით შეგვყავდა მარჯვენა თათში ანთებითი ტკივილის გამოსაწვევად. ანთებითი ტკივილი მოიცავდა ჯერ მწვავე და შემდეგ ტონურ ფაზას. ცნობილია, რომ მწვავე ტკივილის ფაზა მდინარეობს 5-10 წუთის განმავლობაში, რომლის შემდეგ ვითარდება ტონური ტკივილის ფაზა (10-60 წუთი). მწვავე ტკივილის ფაზას წამლის შეყვანიდან 5 წთზე ვაფიქსირებდით. ფორმალინის შეყვანიდან 15 წთ-ის მერე ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა ასასკ-ებიდან ერთ-ერთი და 30 წთ-60 წთ-ის შემდეგ კვლავ ხდებოდა ცხოველთა ტესტირება. ასასკ-ების გავლენის კვლევისას ვიყენებდით დიკლოფენაკს 0,5 მკლ (Diclofenac sodium, 37,5 mg/kg, RotexMed., Germany ), კეტოროლაკს 0,5 მკლ (Ketorolac tromethamine, 12mg/kg, Grindex, Latvia) და ქსეფოკამს 0,5 მკლ (1,2 mg/kg, Nycomed,

Austria). მონაცემთა შედარებისა და კონტროლისთვის ვირთაგვების ცალკეულ საკონტროლო ჯგუფში იგივე მოცულობით და წესით შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი (Bio Pharma, Ukraine). ცალკეული ექსპერიმენტების კონტროლისთვის ვირთაგვებში ამ შემთხვევაშიც შეგვყავდა ნალოქსონი 0,4 მკლ (1mg/kg, P. Warshaw S.A.Poland), რასაც მოყვებოდა კვლავ ქცევითი ტესტირება.

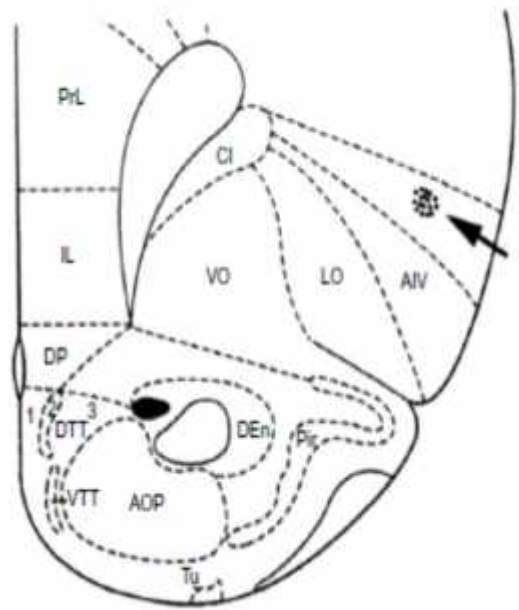
აგრანულარული ინსულარული ქერქის კვლევისას ტესტირებამდე 5 დღის განმავლობაში მიმდინარეობდა ცხოველთა ადაპტაცია საექსპერიმენტო გარემოსთან: დღის განმავლობაში ერთი და იგივე დროს ვირთაგვებს ვათავსებდით ტესტირების აპარატებზე დაახლოებით ნახევარი საათის განმავლობაში. ამ მეთოდით ცხოველი ადვილად ახდენდა შეგუებას საექსპერიმენტო გარემოსთან.

შემდეგ ვატარებდით ქირურგიულ და ექსპერიმენტულ პროცედურებს. ვირთაგვების ანესთეზიისთვის ვიყენებდით უკანა თათის კუნთში 0,3 მკლ-0,4 მკლ კეტამინის ინექციას (100mg/kg, KharkovPharm, Ukraine). აიქ-ის როსტრალურ ნაწილში ბილატერალურად ინერგებოდა 12 მმ უჟანგავი, საორიენტაციო კანულა (სტერეოტაქსული კოორდინატებით- AP: 2.70; L:+, -4.4; H: 5.8 ). პროცედურებისთვის გამოიყენებოდა პაქსინოსის და ვატსონის თავის ტვინის რუკის კოორდინატების სტერეოტაქსული ატლასი (სურათი 3). თავის ქალაზე კანულის ფიქსაციისთვის ვიყენებდით სტომატოლოგიურ ცემენტს.

საექსპერიმენტო 4 დღის განმავლობაში, ტესტირებამდე 15-20 წუთით ადრე, საცდელ ცხოველებს აიქ-ში უკეთდებოდათ ასასპ-ების მიკროინექციები. მიკროინექციები ხორციელდებოდა შემდეგი წესების დაცვით: 2 მმ-იანი ფოლადის ზონდს ვხსნიდით და საორიენტაციო კანულაში ნელ-ნელა შეგვყავდა 14 მმ სიგრძის უჟანგავი კანულა, რათა აიქ-ში მიგველო დაჩქარებული ეფექტი. შემდეგ ჰამილტონის შპრიცის მეშვეობით კათეტერში შეგვყავდა ასასპ-ებიდან ერთ-ერთი. წამლის შეყვანიდან 15-20 წუთის შემდეგ კი ხდებოდა ცხოველთა ტესტირება კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებზე.



2.70

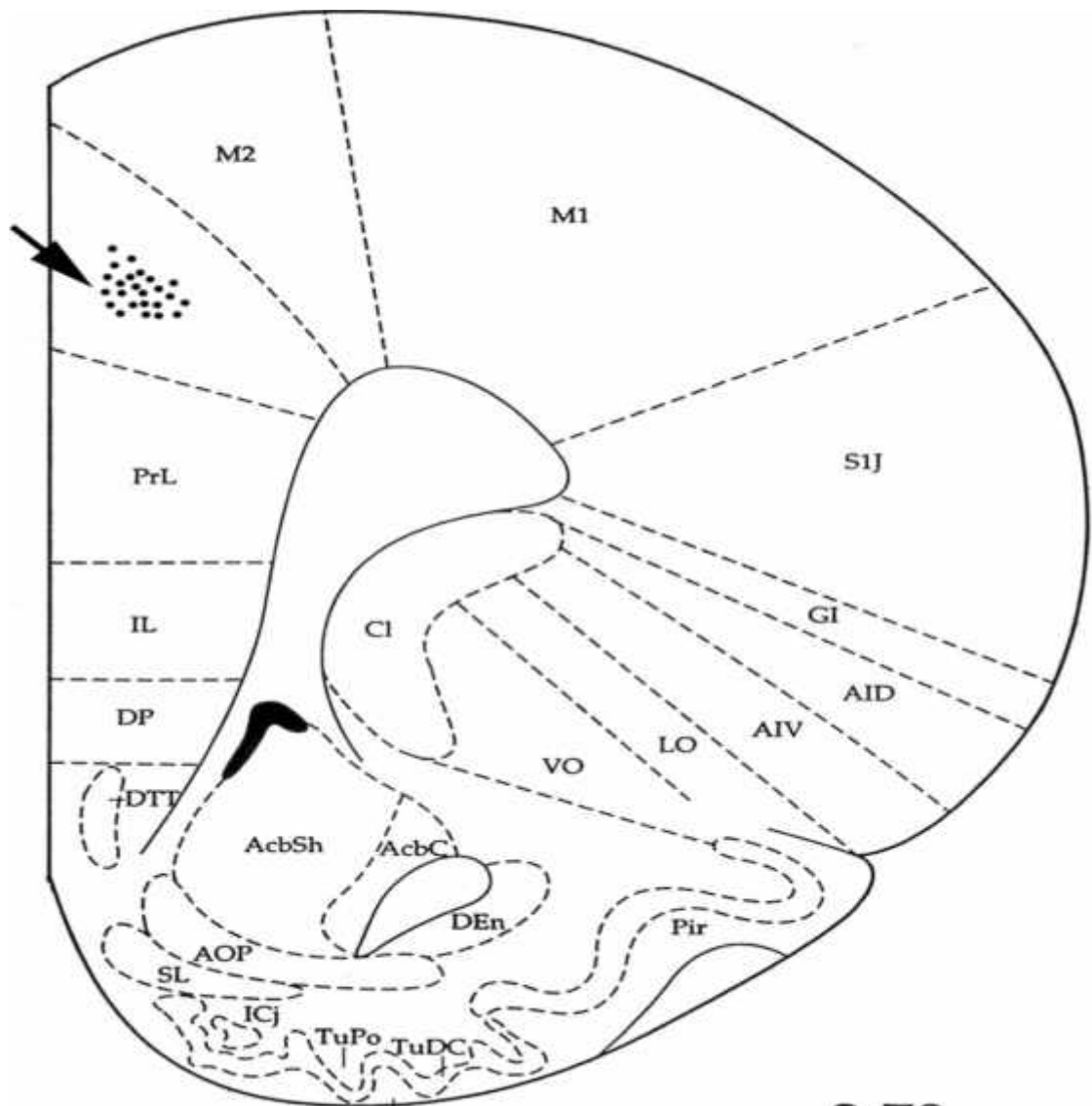


3.20

სურათი 3-ზე მოცემულია ვირთაგვას თავის ტვინის კორონალური სექციები. შავი ისრებით მითითებულია ვირთაგვას აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში მიკროინექციის ზონები. ციფრები გვიჩვენებს ბრეგმადან ათვლილ კოორდინატებს მილიმეტრობით, პაქსინოსის და ვატსონის სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით.

წინა ცინგულარული ქერქის კვლევისას ხორციელდებოდა თითქმის მსგავსი ქირურგიული და ექსპერიმენტული პროცედურები. ტესტირებამდე 5 დღის განმავლობაში მიმდინარეობდა ცხოველთა შეგუება საექსპერიმენტო გარემოსთან. ვირთაგვების ანესთეზიას ამ შემთხვევაშიც ვახდენდით უკანა თათის კუნთში კეტამინის 0,3 მკლ-0,4 მკლ ინექციით (100 mg/kg, „Kharkov Parm” Ukraina). ცინგულარული ქერქის როსტრალურ ნაწილში უნილატერალურად ვნერგავდით 12 მმ უჟანგავ, საორიენტაციო კანულას (არეა1) (AP:2.70;L:+0.5;H:2.5) (სურათი 4). პროცესი ტარდებოდა პაქსინოსის და ვატსონის თავის ტვინის სტერეოტაქსული ატლასის კოორდინატების შეესაბამისად. ექსპერიმენტისთვის ქსოვილზე კანულის მონტაჟის დროს ვიყენებდით კანიუმს, სტომატოლოგიურ ცემენტს. საორიენტაციო კანულა მიერთებული იყო თხელი ფოლადის ზონდთან.

ექსპერიმენტების მსველელობისას 4 დღის განმავლობაში, ტესტირებამდე 15-20 წუთით ადრე, საცდელ ცხოველებს წცქ-ში უკეთდებოდათ ასასპ-ების მიკროინექციები, რაც ხორციელდებოდა შემდეგი წესების დაცვით: 2 მმ-იანი ფოლადის ზონდს ვხსნიდით და საორიენტაციო კანულაში ნელ-ნელა შეგვყავდა 14 მმ სიგრძის უჟანგავი კათეტერი. შემდეგ ჰამილტონის შპრიცის მეშვეობით კათეტერში შეგვყავდა ასასპ-ებიდან ერთ-ერთი. წამლის შეყვანიდან 15-20 წუთის შემდეგ კი ხდებოდა ცხოველთა ტესტირება კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებზე.



**2.70**

სურათი 4-ზე მოცემულია ვირთაგვის წინა ცინგულარული ქერქის განივ ჭრილში მიკროინექციის ზონები (შავი ისრით). გამოსახულების ქვემოთ მითითებული რიცხვი გვიჩვენებს პაქსინოსის და ვატსონის სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით ბრეგმადან ათვლილ კოორდინატებს მილიმეტრობით.



## 2.4 ქცევითი ტესტები

ასასპ-ების ეფექტების ინტრაპერიტონეალური კვლევისას გამოყენებულ იქნა ორი ქცევითი ტესტირების მოდელი: თათის მოქნევის სითბური ტესტი (Hargreaves' test) და თათის მოქნევის მექანიკური ტესტი (von Frey test).

თათის მოქნევის თერმული ტესტის აპარატზე კვლევისას (სურათი 5.), ტესტირების დაწყებამდე, ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ვირთაგვებს ვათავსებდით რესტრეინერში (მინის სპეციალური ყუთი, რაშიც თავსდება ვირთაგვა), რის შემდეგაც მარჯვენა და მარცხენა უკანა თათს ვუღიზიანებდით სინათლის ფოკუსირებული სხივით. ამ მეთოდით აღირიცხებოდა საკონტროლო მონაცემები, რომელიც მოიცავდა ტესტირებებს შორის 5 წთ-იანი ინტერვალებით საშუალოდ 5 გაზომვად მონაცემს. შემდეგ შეგვყავდა კონკრეტული საკვლევი პრეპარატი და გარკვეული დროის გასვლის შემდეგ კვლავ ვიწყებდით ცხოველთა ტესტირებას.



სურათი 5. თათის მოცილების თერმული ტესტი (Hargreaves method)

თათის მოცილების მექანიკური ტესტის აპარატით (სურათი 6.) კვლევასას მივმართავდით თითქმის იგივე მეთოდს, იმ განსხვავებით, რომ სინათლის ფოკუსირებული სხივის ნაცვლად ვიყენებდით მექანიკურ გამლიზიანებელს.



სურათი 6. თათის მოცილების მექანიკური ტესტი (Von Frey's method).

ინსულარული ქერქის კვლევისას კი ვიყენებდით Tail-flick ანუ კუდის მოქნევის და Hot plate ანუ ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებს.

კუდის მოქნევის აპარატით (სურათი 7.) ტესტირებისას ცხოველი თავსდებოდა რესტრეინერში. ვირთაგვის კუდის პროქსიმალური 1/4 ნაწილი ღიზიანდებოდა ფოკუსირებული სინათლის სხივით და იზომებოდა კუდის მოქნევის რეფლექსის ლატენტიური პერიოდი (33 Tail-flick Analgesia Meter, IITC Inc. Life Science, Woodland Hills, CA, USA). ამ დროს ჩვენ ვაფიქსირებდით აპარატს სპეციალური ღილაკით და ვინიშნავდით ზუსტ მონაცემებს. აღნიშნულ პროცედურას ვახორციელებდით ოთხი უწყვეტი დღის განმავლობაში თითოეული პრეპარატის განმეორებითი მიკროინექციის ფონზე.



სურათი 7. კუდის მოქნევის (tail-flick) ტესტირების აპარატი

ცხელი ფირფიტის აპარატზე (სურათი 8) ტესტირებისას ცხოველს ვათავსებდით წინასწარ 55°C-მდე გამთბარ აპარატის ფირფიტაზე და ვაკვირდებოდით ცხოველის თათის წვის შეგრძნების გამო მის პირველ ახტომას, რის შემდეგაც საჩქაროდ ვრთავდით აპარატს, ვიყვანდით ცხოველს და ვიწერდით აპარატის გამორთვისას დამახსოვრებულ მონაცემებს .

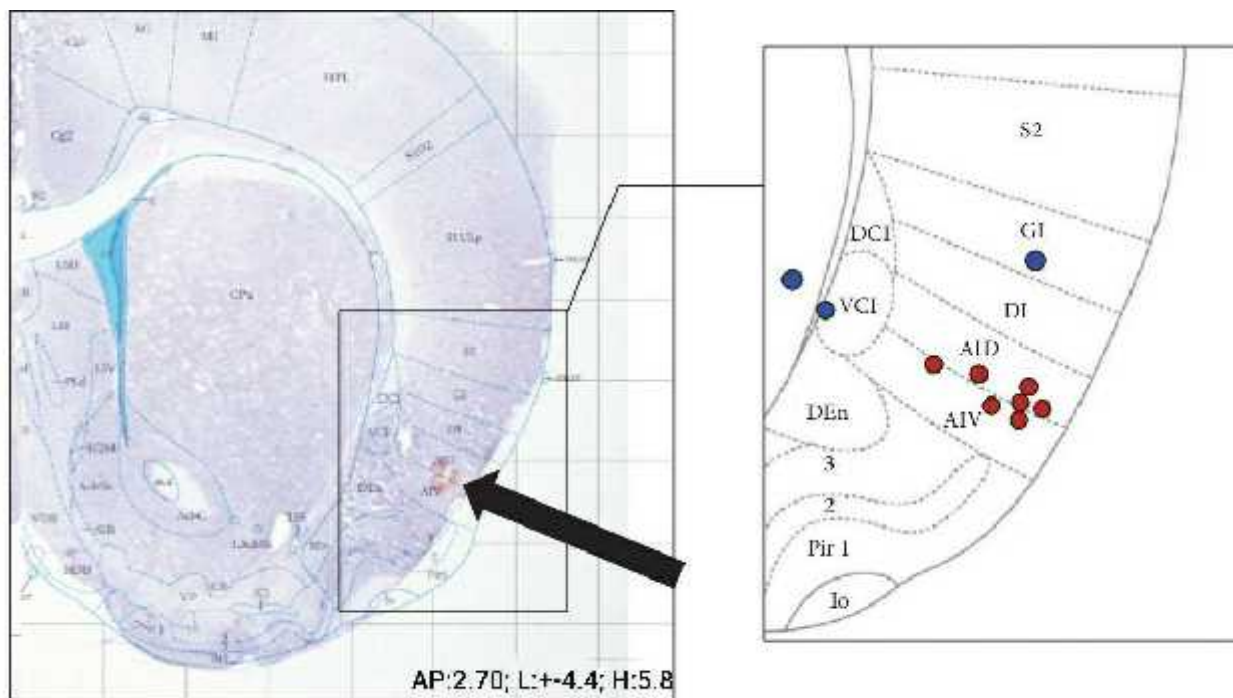


სურათი 8. ცხელი ფირფიტის (Hot plate) ტესტირების აპარატი

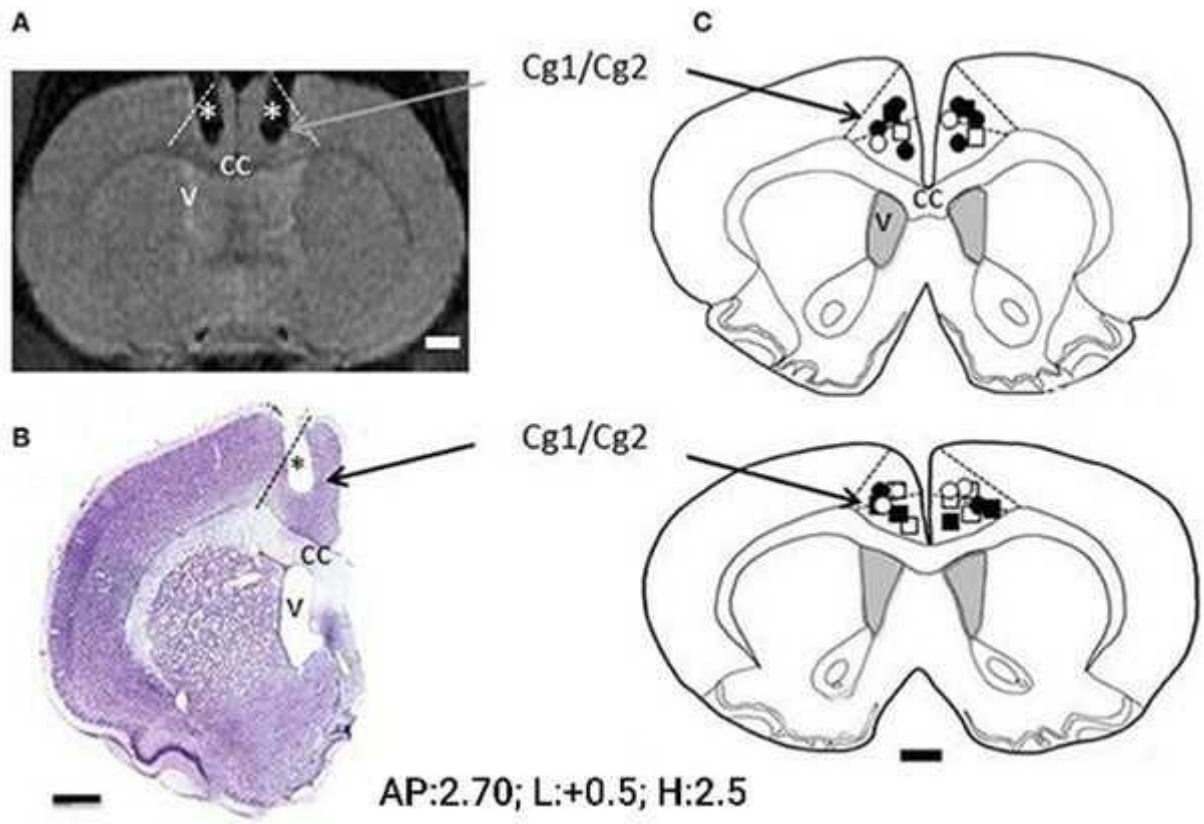
წინა ცინგულარული ქერქის კვლევის დროსაც ვიყენებდით კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებს. ტესტირების მსვლელობა კი იდენტურია ინსულარული ქერქის კვლევისა.

## 2.5 ჰისტოლოგიური კონტროლი

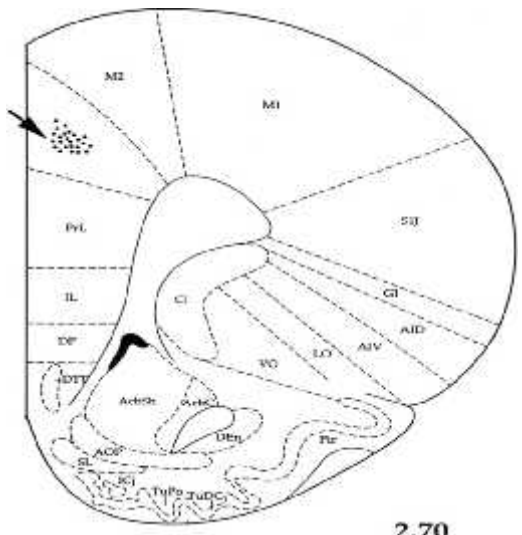
ყოველი ექსპერიმენტის ბოლოს მიკროინექციის უბნების მონიშვნა ხდებოდა პონტამინის ლურჯის 2 მგ ხსნარით, (Sigma-Aldrich, St. Luis, MO, USA), ანათლების ფორმალინის 10 %- იან ხსნარში მოთავსების შემდეგ ტესტები ჰისტოლოგიურად იქნა შემოწმებული და გრაფიკულად ასახული. მიკროინექციის ადგილები ჰისტოლოგიურად იდენტიფიცირებული იყო პაქსინოსისა და ვატსონის სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით (იხ. სურათები 9 და 10 ).



**სურათი 9.** სურათზე წარმოდგენილია აგრანულარული ინსულარული ქერქის მიკროინექციის კოორდინატების როგორც ჰისტოლოგიური სურათი, ასევე პაქსინოსის და ვატსონის სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით შედგენილი გრაფიკული გამოსახულება.



AP:2.70; L:+0.5; H:2.5



2.70

სურათი 10. სურათზე წარმოდგენილია ვირთავას წინა ცინგულარული ქერქის მიკროინექციის კოორდინატების ჰისტოლოგიური სურათი, ასევე პაქსინოსის და ვატსონის სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით შედგენილი გრაფიკული გამოსახულება.

---

## 2.6 სტატისტიკური ანალიზი

მთავარ ექსპერიმენტულ მონაცემებს წარმოადგენდა კუდის მოქნევის და თათის მოცილების ლატენტური პერიოდები, რომლებიც გამოისახებოდა, როგორც საშუალო რიცხვითი მაჩვენებლები + - მათი საშუალო კვადრატული გადახრა. კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი გამოიყენებოდა ნორმალური და თანაბარი განაწილების დასადგენად; კრუსკალ-ვალისის ვარიაციული ანალიზი, ხოლო შემდგომ Tukey-Kramer-ის და Dannet-ის ტესტები გამოიყენებოდა საკონტროლო და ტესტური მონაცემების შესადარებლად. სტატისტიკურ სარწმუნოებად მიიჩნეოდა, როდესაც  $P < 0.05$ . აღნიშნული გამოთვლები წარმოებდა კომპიუტერული სტატისტიკური პროგრამის საშუალებით – Prism 4.03 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

### თავი 3. შედეგები და განხილვა

#### 3.1 ასასპ-ების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა ვირთაგვების ქრონიკული ტკივილის მოდელში - ფორმალინის ტესტი

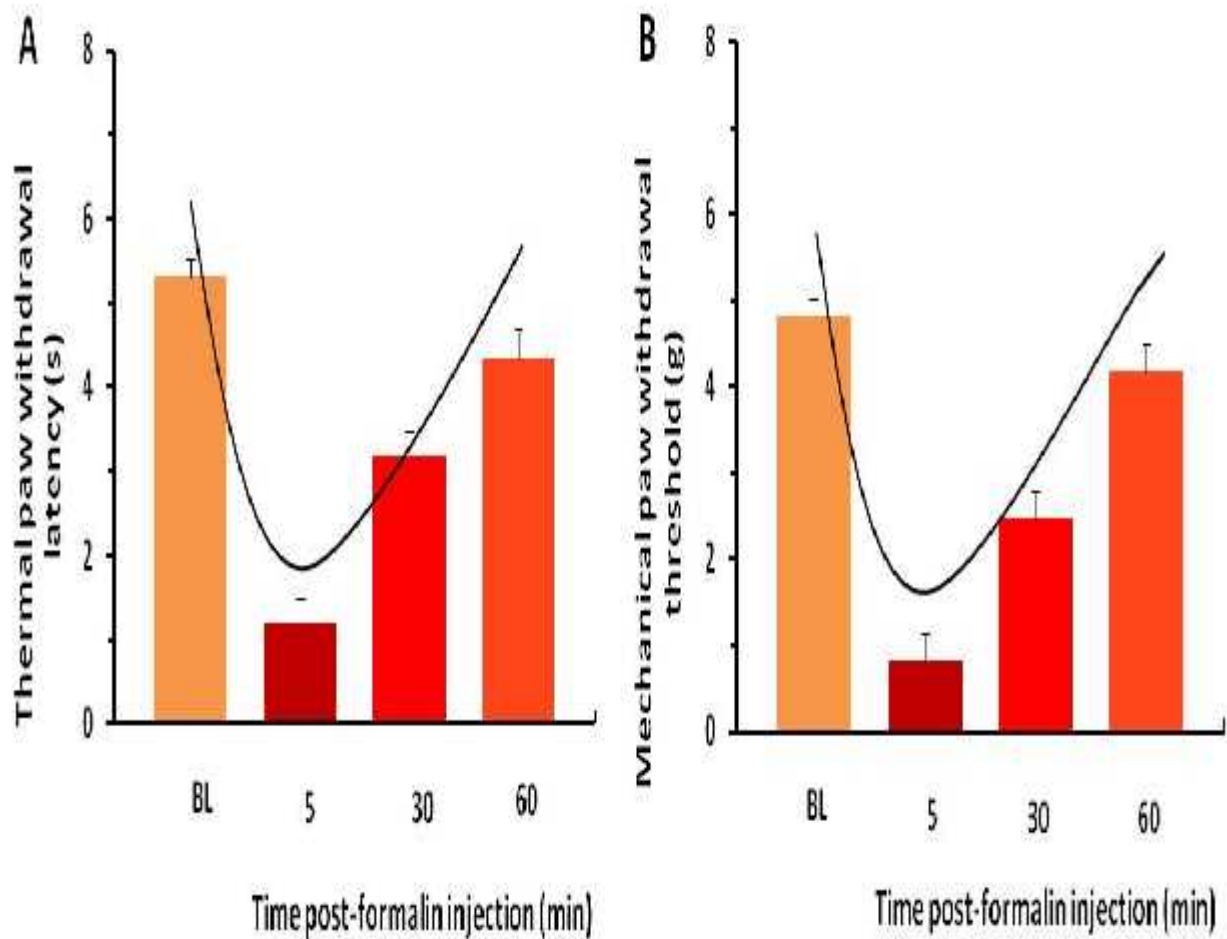
ნაშრომის ამ ნაწილში აღწერილია ასასპ-ების, კერძოდ კი დიკლოფენაკის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ანალგეზიისა და ტოლერანტობის ეფექტები, რომლებიც უვითარდებოდათ ვირთაგვებს, ქრონიკული ანთებითი ტკივილის მოდელში-ფორმალინის ტესტი.

ექსპერიმენტისთვის შერჩეული გვყავდა 6 ინდივიდისგან შემდგარი ვირთაგვების 4 ჯგუფი. მათგან ერთი ჯგუფი საკონტროლოს წარმოადგენდა და სამი საცდელს.

ექსპერიმენტის პირველ დღეს ინტაქტური ცხოველებიდან აღირიცხებოდა საკონტროლო მონაცემები თათის მოცილების როგორც თერმულ, ასევე მექანიკურ ტესტირების აპარატებზე. ამის შემდეგ, ანთებითი ტკივილის გამოსაწვევად, იპსილატერალურად თათში ხდებოდა 0,50 მლ ფორმალინის ინექცია, რის შემდეგაც ვახდენდით ცხოველთა ორივე უკანა თათის ტესტირების მონაცემების აღრიცხვას ტკივილსა და ანალგეზიაზე, წამლის შეყვანიდან 5 წთ-ზე, 30 წთ-სა და 60 წთ-ზე.

ფორმალინის შეყვანის შედეგად ცხოველს უვითარდებოდა ჰიპერალგეზია, რომელიც მოიცავდა ორ ფაზას: პირველი- მწვავე ტკივილის ფაზა (5-10 წთ), მეორე - ტონური ფაზა (10-60 წთ) (შედეგები მოცემულია სურათი 11-ზე).





**სურათი 11** გვიჩვენებს ფორმალინის ინექციის გავლენას ტკივილის მგრძნობელობაზე. **A** გრაფიკული გამოსახულება შეესაბამება თერმულ, ხოლო **B** - მექანიკური ტესტირების აპარატის მონაცემებს. BL-ით წარმოდგენილია ინტაქტური ცხოველების საკონტროლო მონაცემები. ტკივილის მგრძნობელობის გრაფიკული გამოსახულება გვიჩვენებს ჰიპერალგეზიის ორ ფაზას: ფორმალინის ინექციიდან პირველ მწვავე ფაზას - 5 წუთის, ხოლო მეორე ტონურ ფაზას - 30, 60 წუთის მონაცემებით.

პირველ ფაზაში (მე-5 წუთზე) ფორმალინის თათში ინექციამ, ასასპ-ების ინექციამდე, გამოიწვია ორივე თერმული და მექანიკური ტესტის ლატენტობის მკვეთრი შემცირება საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით (სურათი 11 A, B), რაც მიუთითებს ძლიერი ჰიპერალგეზიის განვითარებაზე.

ფორმალინის ინექციიდან 15 წუთის შემდეგ, მოვახდინეთ საკონტროლო ჯგუფში-ფიზიოლოგიური ხსნარის და საცდელ ჯგუფებში - დიკლოფენაკის, კეტროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონეალური ინექცია. შემდეგ ვაწარმოებდით ბილატერალურად თათის მოცილების თერმული ტესტის და თათის მოცილების მექანიკური ტესტირების აპარატებზე ვირთაგვების ტესტირებას. ეს უკანასკნელი ხორციელდებოდა ასასპ-ების შეყვანიდან 15 და 45 წუთზე (ანუ ფორმალინის შეყვანიდან 30 და 60 წუთის გასვლის შემდეგ), ანუ პოსტ-ფორმალინის მეორე ფაზაში (სურათი 12). ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფების მონაცემები თითქმის დაუბრუნდნენ ინტაქტურ მაჩვენებლებს, მაშინ როდესაც ასასპ-ების ანტინოციცეპტური ეფექტები მკვეთრადაა გამოხატული, განსაკუთრებით კი ქსეფოკამის (სურათი 12 A) .

თათის მოცილების თერმული ტესტის მონაცემები ფორმალინით ინექცირებული თათისთვის (5 წთ) ასეთია: საკონტროლო ჯგუფის ინდივიდებისთვის - ფიზიოლოგიური  $t = 26.559$ ,  $p < 0.001$ ; საცდელი ჯგუფის ინდივიდებისთვის - დიკლოფენაკი  $t = 27.435$ ,  $p < 0.001$ , კეტროლაკი  $t = 22.596$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამი  $t = 25.206$ ,  $p < 0.001$ . ფორმალინით არაინექცირებულ თათში ჰიპერალგეზია ნაკლებად იყო გამოხატული: ფიზიოლოგიური  $t = 14.169$ ,  $p < 0.001$ , დიკლოფენაკი  $t = 14.352$ ,  $p < 0.001$ , კეტროლაკი  $t = 9.286$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამი  $t = 9.437$ ,  $p < 0.001$  ( სურათი 12 A ).

მსგავსი შედეგები მივიღეთ თათის მოცილების მექანიკური ტესტით ტესტირებისას: (5წთ) ფორმალინით ინექცირებული თათის მონაცემები ასეთია: ფიზიოლოგიური  $t = 23.61$ ,  $p < 0.001$ , დიკლოფენაკი  $t = 21.943$ ,  $p < 0.001$ , კეტროლაკი  $t = 23.495$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამი,  $t = 25.05$ ,  $p < 0.001$ . ფორმალინით არაინექცირებულ თათზე ტესტირების მონაცემები შეადგენს: ფიზიოლოგიური  $t = 10.209$ ,  $p < 0.001$ ,

დიკლოფენაკი  $t = 10.136$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკი  $t = 10.367$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამი,  $t = 9.206$ ,  $p < 0.001$ ) (სურათი 12 B). ამ მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ ფორმალინის ინექცია იწვევს ჰიპერალგეზიის განვითარებას თათზე, არანექცირებულ თათთან შედარებით. სხაობა ასეთია: ფიზიოლოგიური  $t = 6.76$ ,  $p < 0.001$ , დიკლოფენაკი  $t = 4.583$ ,  $p < 0.05$ , კეტოროლაკი  $t = 7.859$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამი  $t = 9.355$ ,  $p < 0.001$  (სურათი 12).

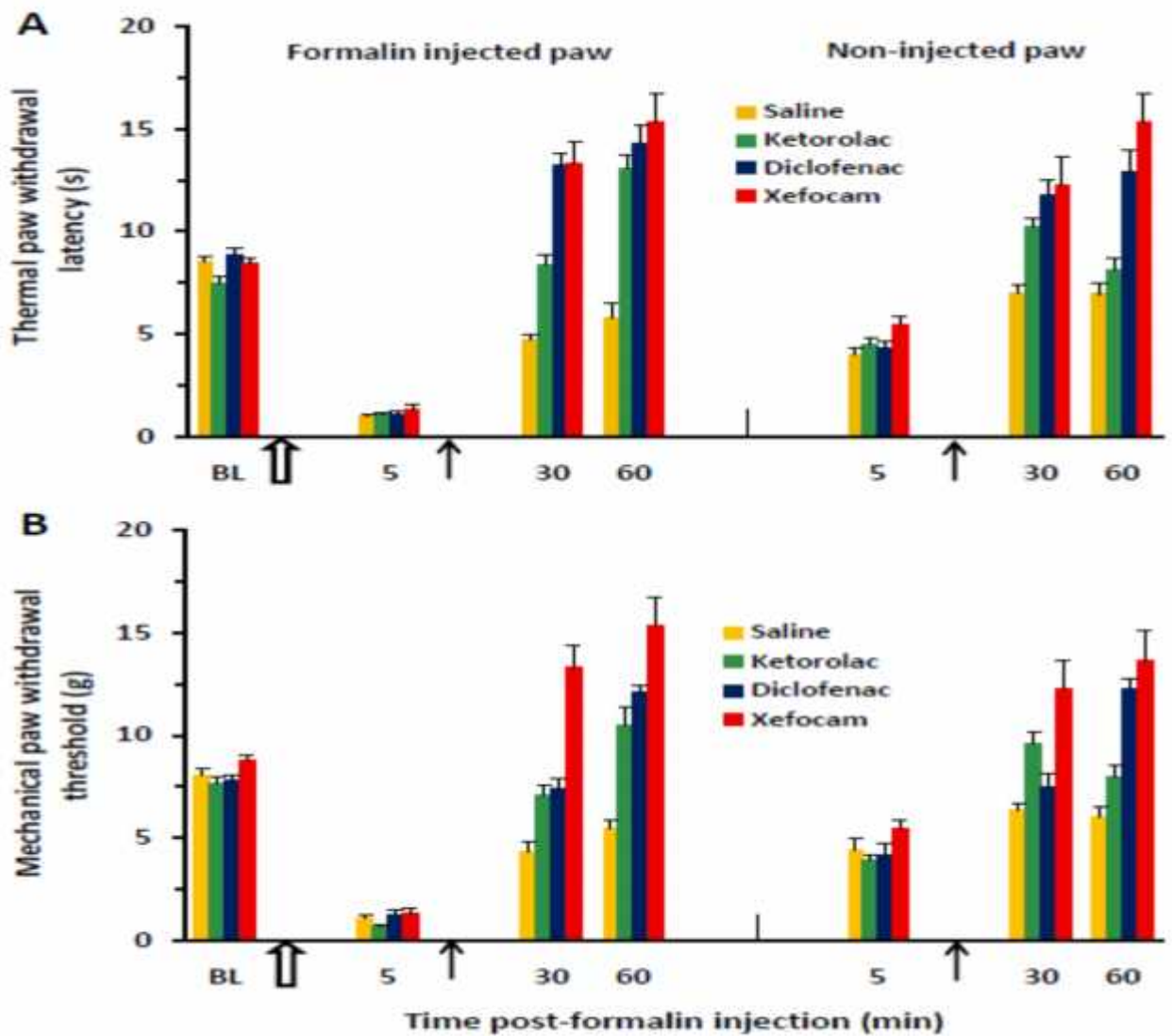
ასასკ-ების შეყვანიდან 15 და 45 წუთზე ანუ ფორმალინის შეყვანიდან 30 და 60 წუთის გასვლის შემდეგ, ანუ პოსტ-ფორმალინის მეორე ფაზაში (სურათი 12). ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფების მონაცემები თითქმის დაუბრუნდნენ ინტაქტურ მაჩვენებლებს, მაშინ როდესაც ასასწ-ების ანტინოციციკლური ეფექტები მკვეთრად გამოხატული, განსაკუთრებით კი ქსეფოკამის (სურათი 12 A) .

აღნიშნული ექსპერიმენტების შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოა. კერძოდ, თერმულ ტესტში MANOVA-ს მიხედვით გამოვლინდა წამლების მნიშვნელოვანი ეფექტები, რომლებიც ფორმალინით ინექცირებული თათისთვის შეადგენენ: დიკლოფენაკი -  $F(10,25) = 62.116$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკი -  $F(10,25) = 39.347$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამი -  $F(10,25) = 34.009$ ,  $P < 0.0001$ .

მოცემულ ტესტებში ფორმალინის ინექციიდან 30 წთ-ის შემდგომ სტატისტიკური განსხვავება საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებს შორის შეადგენდა: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 10.578$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 4.537$ ,  $p < 0.05$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 10.715$ ,  $p < 0.001$ .

ფორმალინის ფონზე აღნიშნული ტესტების მონაცემებში ასევე აღინიშნებოდა სარწმუნო სხვაობები ინექციიდან 60 წთ-ის გასვლის შემდეგ. სტატისტიკური განსხვავება საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებს შორის შეადგენდა: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 10.645$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 9.042$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 11.919$ ,  $p < 0.001$  (სურათი 12 A). აღნიშნული მონაცემების მიხედვით ცხადი ხდება, რომ ასასკ-ების ი. პ. ინექციები იწვევს მკვეთრად გამოხატულ

ანტინოციცეპტას, როგორც ფორმალინით ინექციურულ ასევე არაინექციურულ თათზე.



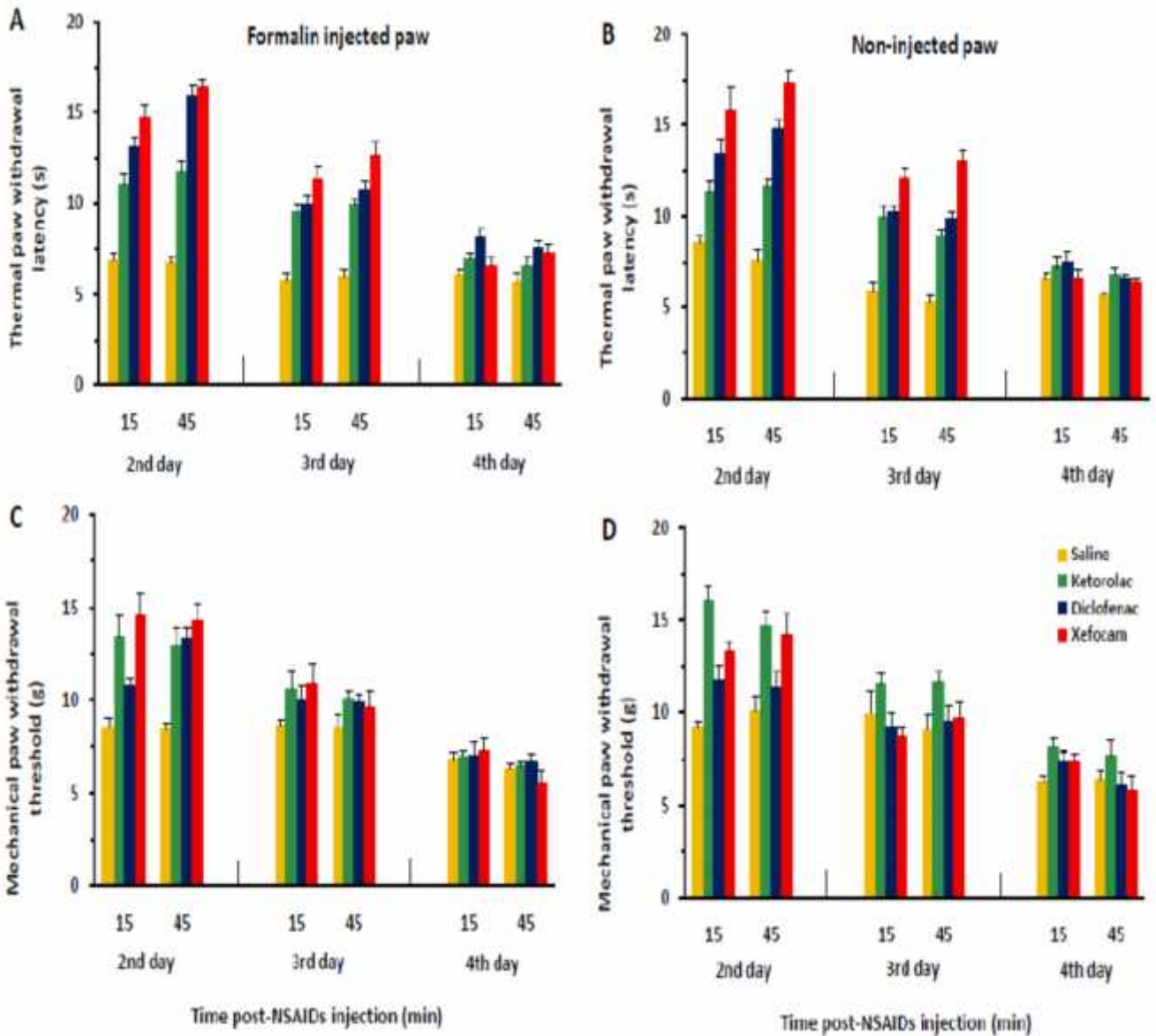
სურათი 12 გვიჩვენებს პირველი ექსპერიმენტული დღისთვის თათის მოცილების თერმულ A და მექანიკური B ტესტირების აპარატების მონაცემებს, როგორც ფორმალინით ინექციურულ, ასევე ფორმალინით არაინექციურულ თათზე. BL გვიჩვენებს ინტაქტური ცხოველების საკონტროლო მონაცემებს, თეთრი ისრები მიუთითებს ფარმალინის შეყვანის, ხოლო პატარა შავი ისრები ასასპ-ების ი. პ. ინექციების მომენტს. ასასპ-ებისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის მოქმედების ეფექტები წარმოდგენილია ფერადი გრაფიკული გამოსახულებებით.

მსგავსი შედეგები მივიღეთ თათის მოცილების მექანიკური ტესტისთვისაც, რაზეც მიუთითებს MANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის შედეგები. ფორმალინით ინექცირებული თათის შემთხვევაში მონაცემები ასეთია: დიკლოფენაკისთვის -  $F(10,25) = 67.767$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის -  $F(10,25) = 60.144$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის -  $F(10,25) = 50.63$ ,  $P < 0.0001$ . სხვაობა ფორმალინით არაინექცირებული და ინექცირებული თათის შემთხვევაში ასეთია: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 7.583$ ,  $p < 0.05$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 8.346$ ,  $p < 0.001$ , ქსეფოკამისთვის -  $t = 10.243$ ,  $p < 0.001$  და ფიზიოლოგიურისთვის  $t = 7.694$ ,  $p < 0.001$ . (სურათი 12 B). ასასწ-ების ი.პ. ინექციების შედეგად პოსტ-ფორმალინის II ფაზაში გამოიკვეთა ანალგეტიკური ეფექტის ზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ეფექტი განსაკუთრებით თვალსაჩინო იყო ქსეფოკამის ინექციის შემთხვევაში. ფორმალინის ინექციიდან 60 წთ-ის შემდეგ, ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფების მონაცემებსა და ასასპ-ების საცდელი ჯგუფის მონაცემებს შორის გამოვლინდა მნიშვნელოვანი სხვაობა: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 9.253$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 7.028$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 14.231$ ,  $p < 0.001$ . ფორმალინის ინექციის ფონზე აღრიცხული შემდგომი (30 წთ) შედეგებიდან სტატისტიკურად სარწმუნოა მხოლოდ ქსეფოკამისთვის დაფიქსირებული მონაცემი:  $t = 10.109$ ,  $p < 0.001$ , (სურათი 12 B).

ექსპერიმენტის შემდგომი დღეების კვლევის საგანს წარმოადგენდა ცხოველებში ასასპ-ების ანტინოციციკლური ეფექტების მიმართ ტოლერანტობის განვითარება. საცდელ ცხოველებს პირველ დღეს უკეთდებოდათ მხოლოდ ერთჯერადი ფორმალინის ინექცია თათში. ამ ცხოველებს 3 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად უტარდებოდათ ასასპ-ებიდან ერთ-ერთის ინტრაპერიტონეალური ინექციები. ინექციიდან მე-15 და 45-ე წთ-ებზე ვახდენდით ცხოველთა ტესტირებას. ცდის მე-2 დღიდან უკვე შეიმჩნეოდა ანტინოციციკლური ეფექტის შემცირება. ცდის მე-4 დღეს საკონტროლო და საცდელი ჯგუფების დაკვირვებისას თერმულ ტესტში, მათი შედეგები თითქმის აღარ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან (სურათი 13 A, B).

თერმული ტესტის სტატისტიკური ანალიზის შედეგები MANOVA-ს მიხედვით ასეთია: დიკლოფენაკისთვის  $F(16,55) = 46.383$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის -  $F(16,55) = 38.92$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის-  $F(16,55) = 48.263$ ,  $P < 0.0001$ . თერმულ ტესტში ლატენტობის სხვაობა ფორმალინით ინექცირებულ თათში ასეთია: კეტოროლაკისთვის (15 წთ), მე-2 და მე-4 დღის მონაცემების მიხედვით სხვაობა:  $t = 8,893$ ,  $p < 0.001$ ; დიკლოფენაკისთვის (15 წთ) სხვაობა მე-2 და მე-3 დღის მონაცემებს შორის ასეთია:  $t = 6,962$ ,  $p < 0.001$ . ასევე სხვაობა მე-2-ე და მე-4-ე დღის მონაცემებს შორის ასეთია:  $t = 11,109$ ,  $p < 0.001$ . მსგავსი განსხვავება დაფიქსირდა მე-2 და მე-3 დღის მონაცემებს შორის ქსეფოკამის შემთხვევაშიც:  $t = 5.739$ ,  $p < 0.001$ ; მე-2 და მე-4-ე დღის შედეგებს შორისაც  $t = 13,905$ ,  $p < 0.001$  (სურათი 13 A).

მექანიკური ტესტის სტატისტიკური ანალიზის შედეგები MANOVA-ს მიხედვით ფაქტობრივად მსგავსია: დიკლოფენაკისთვის -  $F(16,55) = 11.101$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის -  $F(16,55) = 19.126$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის -  $F(16,55) = 16.263$ ,  $P < 0.0001$ . ფორმალინ-ინექცირებულ თათში კეტოროლაკის ინექციიდან 15 წთ-ში მექანიკური ტესტის მე-2 და მე-4 დღის მონაცემებს შორის სხვაობა ასეთია:  $t = 9.16$ ,  $p < 0.001$ ; დიკლოფენაკისთვის- მე-2 და მე-4 დღეებს შორის: -  $t = 5.592$ ,  $p < 0.05$ ; ქსეფოკამის შემთხვევაში - მე-2 მე-4 დღეებს შორის -  $t = 8.742$ ,  $p < 0.001$  (სურათი 13 B).



სურათი 13-ზე ნაჩვენებია მე-2, მე-3 და მე-4 საექსპერიმენტო დღის მონაცემები. A და B გრაფიკები აღწერს თერმულ ტესტში თათის მოცილების რეფლექსის ლატენცობის მონაცემებს, ხოლო C და D გრაფიკები გვიჩვენებს თათის მოცილების მექანიკური ტესტის მაჩვენებლებს. სურათზე ნაჩვენებია ასასპ-ების ინტრაპერიტონეალური ინექციის შემდეგ წამლების ანტინოციცეპტური ეფექტების პროგრესული შემცირება 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში.

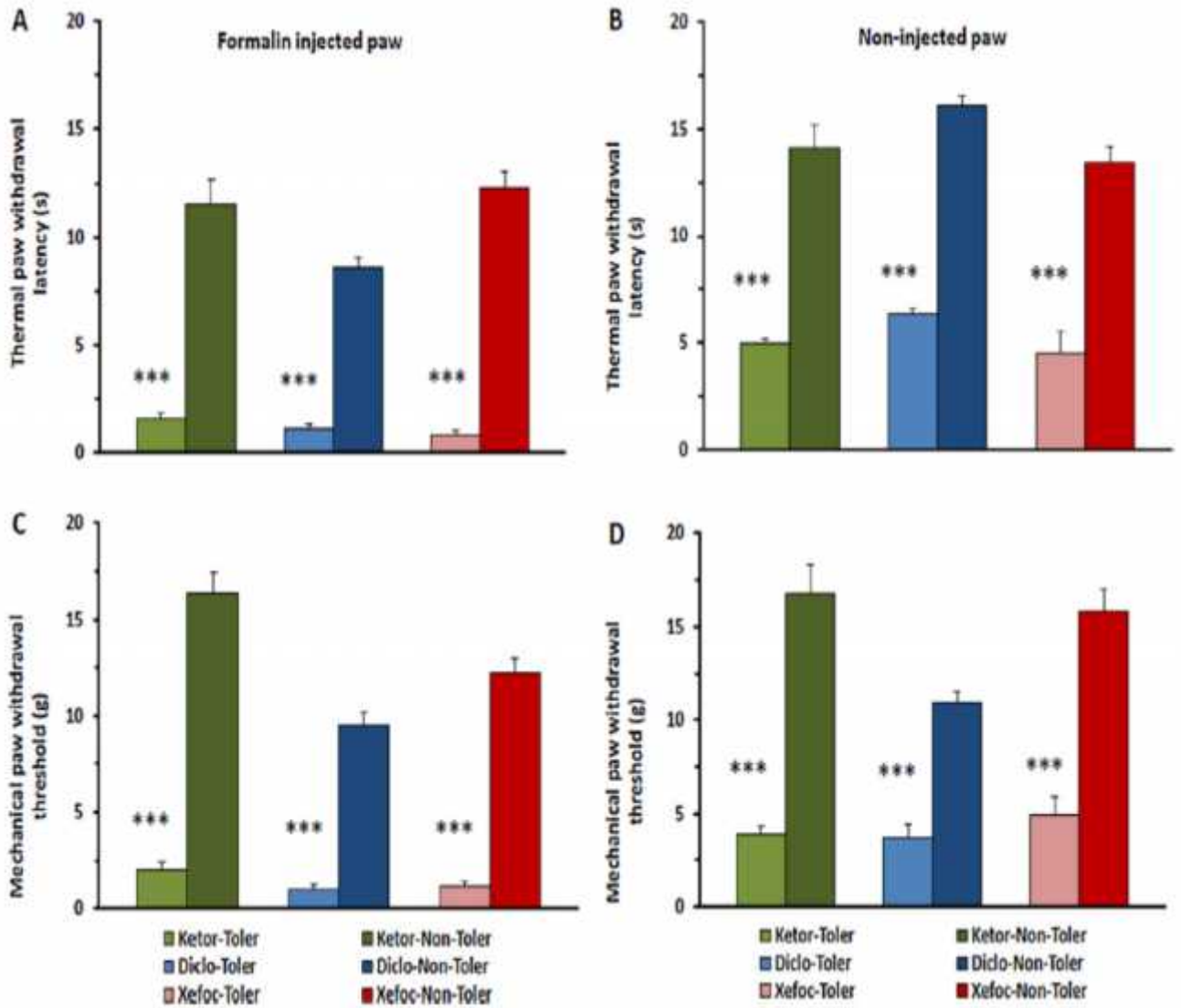
ექსპერიმენტის მეორე ნაწილში ერთმანეთთან ვადარებდით ასასპ-ებისადმი ტოლერანტ და არატოლერანტ ვირთაგვებში ასასპ-ების ანტინოციციკტურ ეფექტებს ფორმალინის გავლენის I ფაზის დროს. ტოლერანტობა გამოწვეულ იქნა ასასპ-ების ინტრაპერიტონეალური ინექციით 4 დღის განმავლობაში. მე-4 დღეს უკანა მარჯვენა თათში ვახდენდით ფორმალინის ინექციას, 15 წთ-ის შემდეგ კი ასასპ-ების ან ფიზიოლოგიური ხსნარის ი. პ. ადმინისტრირებას. ამას მოყვებოდა 5 წუთიანი შუალედებით ცხოველთა ტესტირება თათის მოცილების თერმული და მექანიკური ტესტირების აპარატებზე (სურათი 14).

ვირთაგვების ტოლერანტულ ჯგუფში ასასპ-ების ი. პ. ინექცია არ ახდენდა ანტინოციციკტურ ეფექტს, რაც გამოიხატებოდა ტოლერანტული ვირთაგვების ჯგუფში გამოვლენილი ძალიან მოკლე ლატენტური პერიოდით როგორც თერმული, ასევე მექანიკური ტესტებით დაკვირვებისას ( სურათი 14 A, C). ეს მონაცემები მკვეთრად განსხვავდებოდა არატოლერანტული ჯგუფის მონაცემებისგან.

ვირთაგვების არატოლერანტული ჯგუფის ინდივიდების ორივე თათზე ტესტირებისას, ვლინდებოდა საკმაოდ მაღალი ანტინოციციკტური მაჩვენებლები, როგორც თერმულ, ასევე მექანიკურ ტესტირების აპარატებზე.

**თერმული ტესტის მონაცემების ანალიზი ANOVA-ს მიხედვით** ტოლერანტული და არატოლერანტული ჯგუფების შედარებისას გვიჩვენებდა მნიშვნელოვან სხვაობას (როგორც ფორმალინით ინექცირებული, ასევე არაინექცირებული თათის შემთხვევაში):  $F(11.60) = 47.974, p < 0.0001$ . ფორმალინით ინექცირებულ თათზე ტესტირებისას ტოლერანტ და არატოლერანტ ჯგუფებს შორის მონაცემთა სხვაობა ასეთია: კეტოროლაკისთვის -  $t = 12.624, p < 0.001$ , დიკლოფენაკისთვის  $t = 10.978, p < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 14.562, p < 0.001$  (სურათი 14 A). მსგავსი მონაცემები აღინიშნა ფორმალინით არაინექცირებული თათის შემთხვევაშიც: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 12.341, p < 0.001$ ; კეტოროლაკისთვის -  $t = 11.529, p < 0.001$ ; და ქსეფოკამისთვის -  $t = 11.255, p < 0.001$  (სურათი 14 B).

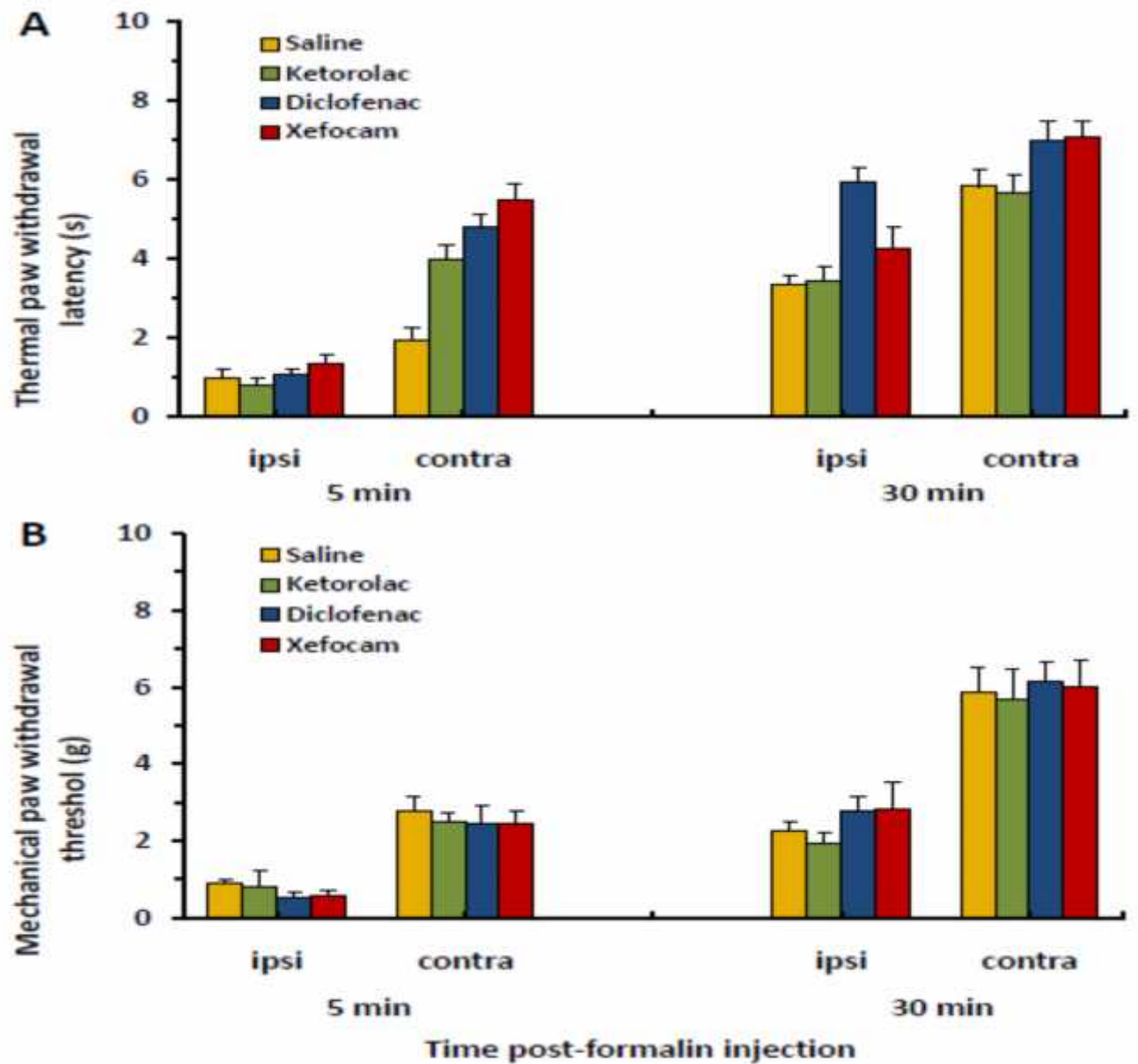




სურათი 14-ზე წარმოდგენილია ასასკ-ებისადმი ტოლერანტ და არატოლერანტ ვირთაგვებში ასასკ-ების ანტინოციცეპტური ეფექტების გრაფიკული გამოსახულებები ფორმალინის გავლენის I ფაზის დროს. თათის მოცილების თერმული ტესტის მაჩვენებლები გრაფიკულად გამოსახულია **A** (ფორმალინით ინექცირებული თათისთვის) და **B** (ფორმალინით არაინექცირებული თათისთვის) განყოფილებით. ხოლო **C** და **D** გვიჩვენებს თათის განრიდების ლატენტობის სხვაობას თათის მოცილების მექანიკური ტესტირების აპარატზე, როგორც ფორმალინით ინექცირებული (C), ასევე არაინექცირებული (D) თათისთვის.

ANOVA-ას სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, მსგავსი შედეგები აჩვენა მექანიკურმა ტესტმაც. ტოლერანტულ და არატოლერანტულ ჯგუფების მონაცემებს შორის დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი სხვაობა, როგორც ფორმალინით ინექცირებულ, ასევე არა-ინექცირებულ თათზე:  $F(11,60) = 53.828$ ,  $P < 0.0001$ . ასასპ-ების ანტინოციციკტური ეფექტების მონაცემების სხვაობა ტოლერანტული და არატოლერანტული ჯგუფებისთვის ფორმალინით ინექცირებულ თათზე ასეთია: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 11.504$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 17.399$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 13.562$ ,  $p < 0.001$ ; ფორმალინით არა-ინექცირებულ თათზე: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 9.185$ ,  $p < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის -  $t = 15.691$ ,  $p < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის -  $t = 13.216$ ,  $p < 0.001$  (სურათი 14 D). ამ მონაცემების მიხედვით, ტოლერანტული ვირთაგვების ჯგუფში ასასპ-ები არ იწვევს ანალგეზიას, განსხვავებით არატოლერანტული ჯგუფისგან.

ცდის III ფაზაში ვაკვირდებოდით ასასპ-ების ანტინოციციკტურ ეფექტებს ნალოქსონის პრეინექციების ფონზე ფორმალინის გავლენის I და II ფაზაში. 15 წუთით ადრე ვირთაგვებს უკეთდებოდათ ნალოქსონის ინექცია, ხოლო შემდეგ ხდებოდა ასასპ-ების ან ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრაპერიტონეალური ადმინისტრირება. 10 წთ-ის შემდეგ უნილატერალურად ხორციელდებოდა თათში ფორმალინის ინექცია. ნალოქსონის პრეინექცია სრულიად ბოჭავდა ასასპ-ების ანტინოციციკტურ ეფექტებს, რაც აისახებოდა თერმული და მექანიკური ტესტირების შედეგებზე (სურათი 15 A , B , ipsi).



სურათი 15. **A** გრაფიკული გამოსახულება გვიჩვენებს - ნალოქსონის პრეინექციის ფონზე ასასპ-ების გავლენას ფორმალინ-ინექცირებული და არაინექცირებული თათის თერმული განრიდების ლატენცობას. მონაცემები აღრიცხულია 2 სხვადასხვა შემთხვევისთვის - ფორმალინის გავლენის მე-5 და 30-ე წუთებისთვის; **B** გრაფიკული გამოსახულება გვიჩვენებს მექანიკურ ტესტში ნალოქსონის პრე-ინექციის ფონზე ასასპ-ების გავლენას ფორმალინ-ინექცირებული და არაინექცირებული თათის შემთხვევაში.

მონაცემები ამ შემთხვევაშიც მოცემულია ფორმალინის ინექციიდან მე-5 და 30 წუთებისთვის.

ექსპერიმენტების შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ნალოქსონის პრე-ინექციამ თითქმის მთლიანად დათრგუნა ასასპ-ების ანტინოციციკლური ეფექტი. ეს ეხება თერმულ და არა მექანიკურ ტესტს. MANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის თანახმად ფორმალინით ინექცირებული თათისთვის მონაცემები ასეთია: დიკლოფენაკი  $F(8,15) = 51.659$ ,  $P < 0.001$ , კეტროლოაკი  $F(8,15) = 32.263$ ,  $P < 0.001$  და ქსეფოკამი  $F(8,15) = 32.263$ ,  $P < 0.001$ . ფორმალინით არაინექცირებული თათისთვის მონაცემები ასეთია: კეტროლოაკი 5 წთ.  $t = 8,973$ ,  $p < 0.001$ , და 30 წთ  $t = 6.308$ ,  $p < 0.001$ , ქსეფოკამის შემთხვევაში 5 წთ  $t = 9.546$ ,  $p < 0.001$  და 30 წთ  $t = 6.522$ ,  $p < 0.01$ , ხოლო დიკლოფენაკისთვის მონაცემები აღებულ იქნა მხოლოდ 5 წუთიანი ინტერვალით  $t = 10.414$ ,  $p < 0.001$ .

**მსგავსი შედეგები აჩვენა მექანიკური ტესტის მაჩვენებლებმა. (სურათი 15 B).** MANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის თანახმად მონაცემები ასეთია: დიკლოფენაკი [ $F(8,15) = 60.347$ ,  $P < 0.001$ ], კეტროლოაკი [ $F(8,15) = 23.38$ ,  $P < 0.001$ ] და ქსეფოკამი [ $F(8,15) = 28.257$ ,  $P < 0.001$ ].

ამრიგად, ჩვენი მონაცემების თანახმად, არაოპიოიდური ანალგეტიკების განმეორებითი ინექცია 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში იწვევს ანტინოციციკლური ეფექტის შემცირებას და ტოლერანტობის განვითარებას. კარგადაა ცნობილი, რომ ოპიოიდების ხანგრძლივი გამოყენება იწვევს მათზე დამოკიდებულებას და იგივე ეფექტის მისაღებად საჭიროებს დოზის გაზრდას, რაც თავის მხრივ უამრავ გვერდით მოვლენასთანაა დაკავშირებული და საბოლოო ჯამში არასასურველ შედეგებს იძლევა: რესპირატორულ დეპრესიას, გულისრევას, კუჭ-ნაწლავის პერისტალტიკის უნარის შემცირებას და სხვა....

წარმოდგენილ ექსპერიმენტში გამოვიკვლიეთ სამი ფართოდ გამოყენებული ასასწ-ის დიკლოფენაკის, კეტროლოაკის და ქსეფოკამის მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა ვირთაგვების ქრონიკული ტკივილის მოდელში (ფორმალინის ტესტი).

---

თითოეული ასასპ-ის ინტრაპერიტონეალური ინექცია ექსპერიმენტის პირველ დღეს იწვევდა მკვეთრად გამოხატულ ანალგეზიურ ეფექტს, ცდების მე-2, მე-3 და მე-4 დღეს ადგილი ჰქონდა ანალგეზიური ეფექტის მკვეთრად შემცირებას, რომელიც მიუთითებდა ამ პრეპარატების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებაზე. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის - ნალოქსონის პრეინექციები ასასპ-ების შეყვანამდე იწვევდა ანალგეზიის ბლოკირებას. მიღებული შედეგები ადასტურებს მოსაზრებას, რომ ასასპ-ების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა გამოწვეული უნდა იყოს ენდოგენური ოპიოიდური სისტემით, რომელიც მოიცავს ტკივილის დადამავალ მოდულაციურ ნერვულ გზებს.

### 3.2.1 თავგების აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა

გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ თავის ტვინში, კერძოდ, შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხ ნივთიერებაში, მოგრძო ტვინის ვენტრომედიალურ უბანში, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში, ნაკერის დიდ ბირთვსა და დორსალურ ჰიპოკამპში, ასასპ-ები იწვევს ანტინოციცეპციას, ხოლო მათი განმეორებითი ინექციებით ვითარდება ტოლერანტობა (Gurtskaia et al., 2007). აგრანულარული ინსულარული ქერქი თავის ტვინის ქერქის მცირე უბანია, რომელიც მდებარეობს ვირთაგვას ტვინის ქერქში ლატერალურად და იძლევა საპასუხო რეაქციას ტკივილის დროს. ტოლერანტობასთან დაკავშირებულ კვლევების დროს ჩვენ ვსწავლობდით ასასპ-ების: დიკლოფენაკის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ანალგეზიური ეფექტების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებას, რაც მიიღწეოდა თავგების აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში აღნიშნული პრეპარატების მიკროინექციით.

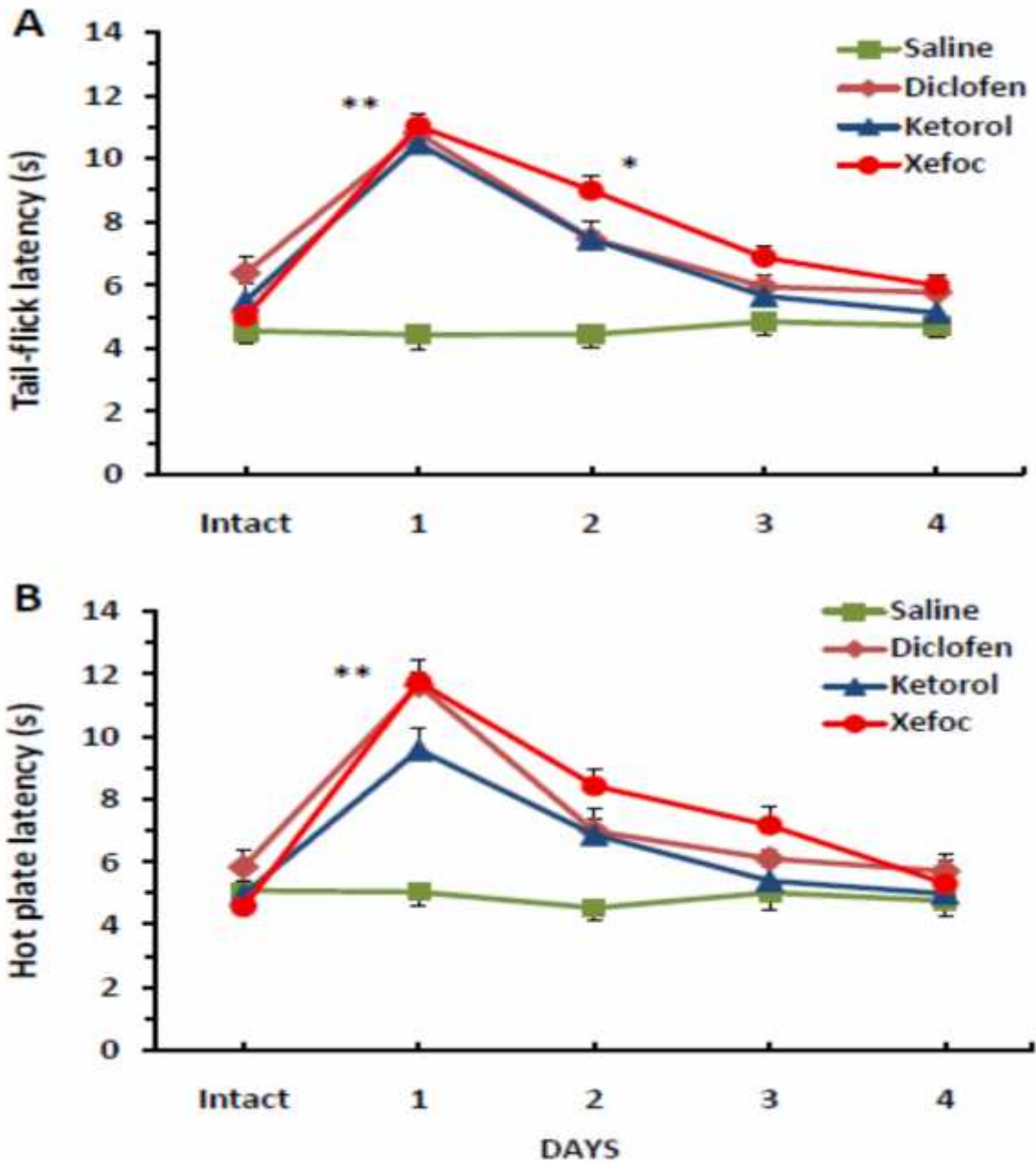
ექსპერიმენტის პირველ სერიაში, საექსპერიმენტო გარემოსთან წინასწარ ადაპტირებულ ცხოველებს ვუტარებდით ტესტირებას. ტესტირება ხდებოდა კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებზე. თავდაპირველად ავლრიცხვადით ინტაქტური ვირთაგვების საკონტროლო მონაცემებს, რასაც ვიმეორებდით სამჯერ და ვითვლიდით საშუალო მონაცემს. ამის შემდეგ ინსულარულ ქერქში შეგვყავდა ასასპ-ებიდან ერთ-ერთი (**იხ. 2.3 ქირურგიული და ექსპერიმენტული პროცედურები**) - თითოეულ ჯგუფში ცალკეული სახის წამალი. 15 წთ-ის შემდეგ კი კვლავ ხდებოდა ცხოველთა ტესტირება. შედარების თვალსაზრისით ვირთაგვების საცდელ ჯგუფთან ერთად ხორციელდებოდა საკონტროლო ჯგუფის გამოცდაც. მათში იგივე წესით და მოცულობით ხორციელდებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა.

ექსპერიმენტებს ვატარებდით 4 უწყვეტი საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში, ორივე ზემოთ აღნიშნულ ტესტირების აპარატზე, რის შემდეგაც ხდებოდა მონაცემების აღრიცხვა.

ცდებმა აჩვენა, რომ საცდელ ცხოველთა ტესტირების მონაცემები საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, მიუთითებს ლატენტური პერიოდის გაზრდაზე. ANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, 4 უწყვეტი საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში, **კუდის მოქნევის** აპარატზე, პრეპარატის ზეგავლენის ლატენტურობა მნიშვნელოვნად იზრდება საკონტროლო ჯგუფის ინდივიდების მონაცემებთან შედარებით, რაც შეადგენს კლოდიფენისთვის  $F(9,20) = 56.229, P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის  $F(9,20) = 30.398, P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის  $F(9,20) = 53.058, P < 0.0001$ . თუმცა, ფიზიოლოგიური ხსნარისთვის, რომლის მონაცემები შეესაბამება მაჩვენებლებს -  $F(9,20) = 1.941, P < 0.1428$ , მოცემული ცვლილება არ აღინიშნებოდა.

პირველ საექსპერიმენტო დღეს ასასპ-ებით საკვლევ და ინტაქტური ჯგუფის მონაცემებს შორის აღინიშნებოდა მნიშვნელოვანი განსხვავება: კლოდიფენისთვის  $t = 18.549, P < 0.001$ , კეტოროლაკისთვის  $t = 12.024, P < 0.001$  და ქსეფოკამისთვის  $t = 17.696, P < 0.001$  (სურათი 16 A).

დანეტის ტესტის მიხედვით, პირველი საექსპერიმენტო დღისთვის, **კუდის მოქნევის** ტესტირების აპარატზე, ასასპ-ებით საკვლევ და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფის ლატენტობაში აღინიშნა შემდეგი სხვაობა: კლოდიფენისთვის  $t = 4.940, p < 0.01$ , კეტოროლაკისთვის  $t = 2.541, p < 0.05$ , ქსეფოკამისთვის  $t = 5.733, p < 0.01$ .



სურათი 16-ზე ნაჩვენებია 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში ასასპ-ების აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში მიკროინექციების შედეგად განვითარებული ტოლერანტობა. A გრაფიკი ასახავს კულის მოქნევის (TF) რეფლექსის ლატენტობის პროგრესულ შემცირებას ინტაქტურ მონაცემებთან შედარებით. B-ასახავს თერმული გამლიზიანებლის (HP) ლატენტობის პროგრესულ შემცირებას ინტაქტური ცხოველების მონაცემებთან შედარებით.



**ცხელი ფირფიტის** ტესტირების შედეგები ინტაქტური ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით ასეთია: კლოდიფენისთვის  $F(9,20) = 51.749, P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის  $F(9,20) = 43.359, P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის  $F(9,20) = 38.551, P < 0.0001$ .

პირველი საექსპერიმენტო დღისთვის ასასპ-ებით ინექცირებული და ინტაქტური ცხოველების **ცხელი ფირფიტის** ტესტირების მონაცემები მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა. სხვაობა ასეთია: კლოდიფენისთვის - ( $t = 16.989, P < 0.001$ ), კეტოროლაკისთვის - ( $t = 14.209, P < 0.001$ ) და ქსეფოკამისთვის - ( $t = 15.488, P < 0.001$ ) (სურათი 16 B).

პირველი საექსპერიმენტო დღისთვის **ცხელი ფირფიტის** ტესტის ლატენტობა განსხვავებულია ასევე ასასპ-ებით ინექცირებულ საცდელი ცხოველების ჯგუფსა და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფს შორის. სხვაობა ასეთია: კლოდიფენისთვის  $t = 6.938, P < 0.01$  კეტოროლაკისთვის  $t = 5.012, P < 0.01$  და ქსეფოკამისთვის  $t = 7.580, P < 0.01$  (დანეტის ტესტი).

მეორე საექსპერიმენტო დღისთვის **კუდის მოქნევის** ტესტში აღინიშნა ლატენტობის განსხვავება ასასპ-ებით ინექცირებულ საცდელი ცხოველების ჯგუფსა და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს შორის (დანეტის ტესტი): კლოდიფენისთვის  $t = 3.090, P < 0.05$  და ქსეფოკამისთვის  $t = 4.065, P < 0.01$ , თუმცა არა კეტოროლაკისთვის  $t = 1.9749, P < 0.01$ . როგორც ზემოთ ავლნიშნეთ, შემდგომი საექსპერიმენტო დღეებისთვის განსხვავება საცდელი და საკონტროლო ჯგუფების მონაცემებს შორის უმნიშვნელო იყო (სურათი 16).

მეორე საექსპერიმენტო დღისთვის **ცხელი ფირფიტის** ტესტის ლატენტობის განსხვავება ასასპ-ებით ინექცირებულ საცდელი ცხოველების ჯგუფსა და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფს შორის ასეთია: დიკლოფენაკის შემთხვევაში -  $t = 4.534, P < 0.01$ , ქსეფოკამისთვის -  $t = 4.576, P < 0.01$  და კეტოროლაკისთვის -  $t = 2.899, P < 0.05$  (დანეტის ტესტი).

---

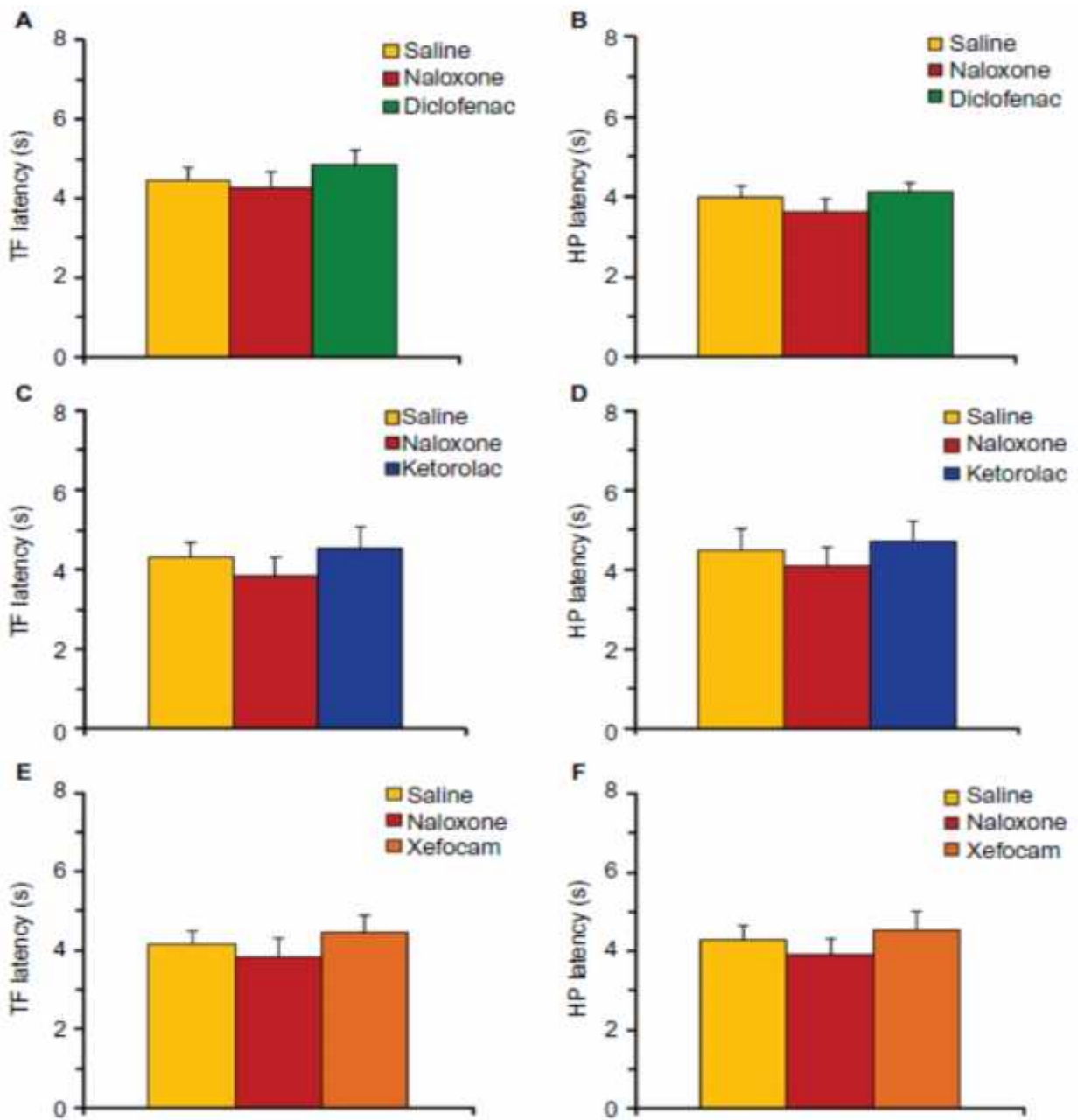
მესამე დღეს ქსეფოკამის და დიკლოფენაკის მაჩვენებლებში აღინიშნებოდა სხვაობა: დიკლოფენაკისთვის -  $t = 3.002$ ,  $P < 0.05$ , ქსეფოკამისთვის -  $t = 3.345$ ,  $P < 0.01$ , რაც არ აღინიშნებოდა კეტოროლაკის მაჩვენებლებში  $t = 1,598$ ,  $P < 0.05$ .

ამგვარად მომდევნო საექსპერიმენტო დღეებში აიქ-ში ასასპ-ების მიკროინექციებმა და განმეორებითი ტესტირების შედეგებმა აჩვენა ანტინოციცეპციის შემცირება და მეოთხე დღისთვის ეფექტის თითქმის გაქრობა (ANOVA ანალიზით). ეს დასკვნა კეთდება იმის საფუძველზე, რომ ორივე აპარატით ტესტირებისას ლატენტური პერიოდი მე-2 და მე-3 დღეს შემცირდა, ხოლო მე-4 საექსპერიმენტო დღისთვის მონაცემები თითქმის გაუტოლდა ინტაქტური ცხოველების საწყის საკონტროლო მონაცემებს, რაც მიუთითებს ტოლერანტობის განვითარებაზე.

### 3.2.2. აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებამდე ნალოქსონის პრე-ინექციით გამოწვეული ანტინოციციფცია

ექსპერიმენტის მეორე სერიაში ვაკვირდებოდით აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში ასასკ-ების ინექციამდე ნალოქსონის პრე-ინექციით გამოწვეულ ანტინოციციფტურ ეფექტებს. კუდის მოქნევის ტესტით ცხოველთა ტესტირებისას გამოვლინდა, რომ თუ ასასკ-ების ინექციამდე ნალოქსონს შევიყვანთ, იგი მთლიანად დათრგუნავს დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის ანალგეტიკურ ეფექტებს. ტესტირების შედეგები ANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით ასეთია: დიკლოფენაკისთვის -  $F(2,15) = 0.6083$ ,  $P = 0.2552$ , კეტოროლაკისთვის -  $F(2,15) = 0.8998$ ,  $P = 0.4275$  და ქსეფოკამისთვის -  $F(2,15) = 3.078$ ,  $P = 0.0758$  (სურათი 17 A, C, E).

მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა ცხელი ფირფიტით ტესტირების შემთხვევაშიც: დიკლოფენაკი  $F(2,15) = 0.8492$ ,  $P = 0.4473$ , კეტოროლაკი  $F(2,15) = 0.3815$ ,  $P = 0.6893$ , და ქსეფოკამი  $F(2,15) = 0.6152$ ,  $P = 0.5536$  (სურათი 17 B,D,F).

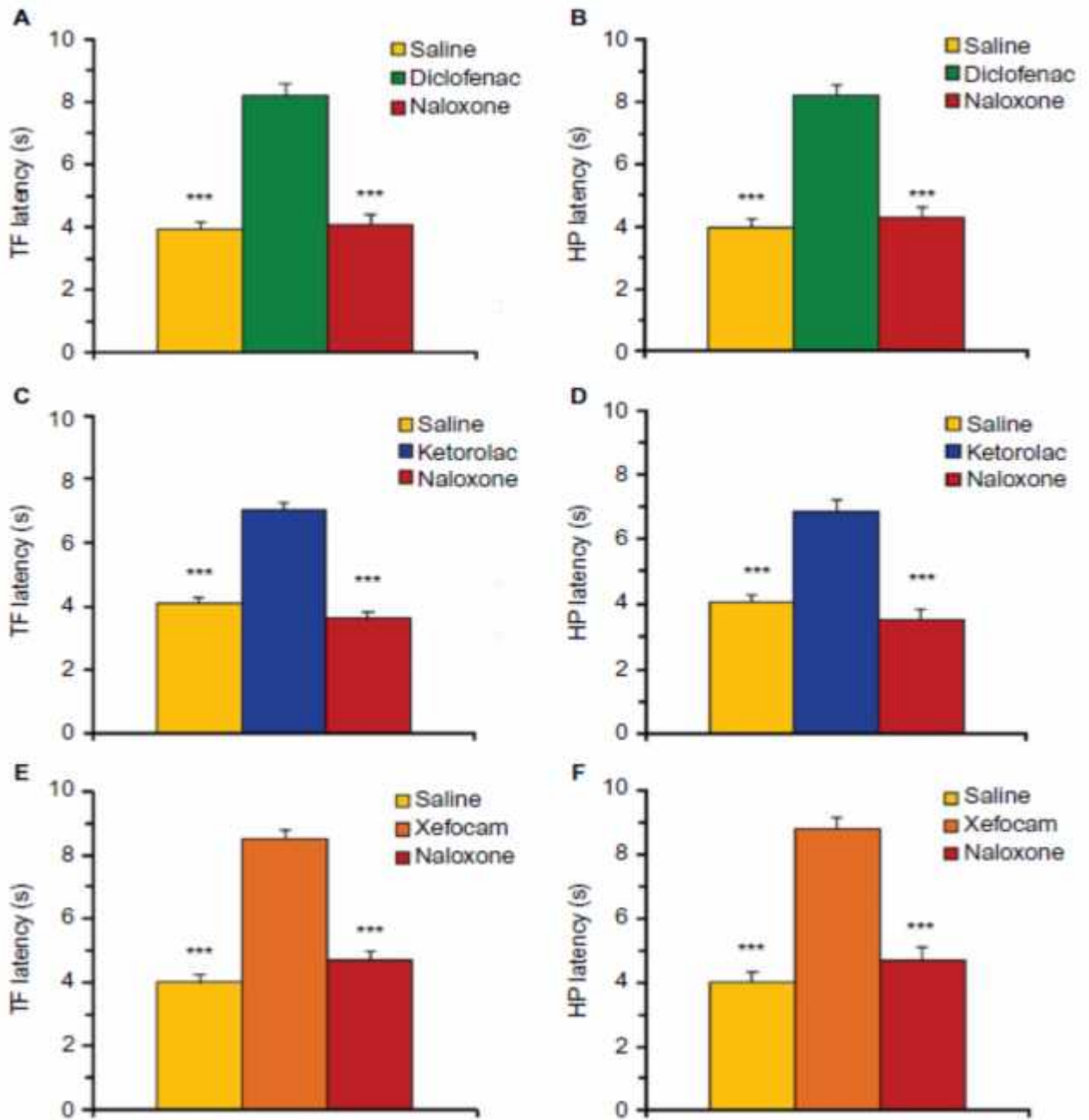


სურათი 17-ზე ნაჩვენებია აიქ-ში ასასპ-მდე ნალოქსონის (0.2  $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$ ) პრე-ინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფციის დაბლოკვა. კერძოდ კი დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის ანალგეტიკური ეფექტების თითქმის გაქრობა. სურათის A და B გრაფიკული გამოსახულებები პრეპარატ დიკლოფენაკის მიკროინექციით გამოწვეულ ლეტენტობას გამოსახავს კუდის მოქნევის (TF) და ცხელი ფირფიტის (HP) ტესტირების აპარატებზე. C და D გრაფიკები - პრეპარატ კეტოროლაკის TF და HP ლეტენტობის მონაცემებს, ხოლო E და F-პრეპარატ ქსეფოკამის TF და HP ლეტენტობის მონაცემებს.

**3.2.3. აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში ასასკ-ებით  
გამოწვეული ანტინოციცეფტური ეფექტის გაქრობა  
ნალოქსონის პოსტ-ინექციების შედეგად**

ექსპერიმენტის მესამე სერიაში ჩვენ ვაკვირდებოდით ინსულარულ ქერქში ასასკ-ების მიკროინექციის შემდგომ ნალოქსონის ინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ეფექტის გაქრობას. აღმოჩნდა, რომ ასასკ-ების შემდეგ ნალოქსონის ინექცია მთლიანად თრგუნავს ასასკ-ების ანალგეტიკურ ეფექტებს. კერძოდ, ANOVA-ს მიხედვით კუდის მოქნევის ტესტირების აპარატზე განმეორებითი ტესტირების შედეგები ასეთია: დიკლოფენაკი  $F(2,15) = 87.881$ ,  $P < 0.0001$ , კეტროლაკი  $F(2,15) = 89.175$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამი  $F(2,15) = 93.530$ ,  $P < 0.0001$  (სურათი 18 A,C,E).

მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატზეც: დიკლოფენაკი  $F(2,15) = 86.529$ ,  $P < 0.0001$ , კეტროლაკი  $F(2,15) = 39.425$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამი  $F(2,15) = 114.22$ ,  $P < 0.0001$ . აღმოჩნდა, რომ ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონი სრულიად აქრობს წამლების ანალგეტიკურ ეფექტებს: ქსეფოკამი  $t = 17.022$ ,  $P < 0.001$ , დიკლოფენაკი  $t = 15.503$ ,  $P < 0.001$  და კეტროლაკი  $t = 11.679$ ,  $P < 0.001$  (სურათი 18, B,D,F).



სურათი 18-ზე ყვითლად აღნიშნულია ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციით მიღებული მონაცემები, შემდეგ -ასასპ-ების (მწვანე, ლურჯი, ნარიჯისფერი) მონაცემები და შემდეგ ნალოქსონის (0.2  $\mu$ გ/0.5  $\mu$ L) მონაცემები (წითელი). სურათის A და B გრაფიკული გამოსახულებები გამოსახავს პრეპარატ დიკლოფენაკის ანტინოცეფტური ეფექტის გაქრობას ნალოქსონის პოსტ-ინექციისას . C და D გრაფიკები- პრეპარატ კეტოროლაკის მონაცემებს , ხოლო E და F - პრეპარატ ქსეფოკამის მონაცემებს.

---

წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე შეიძლება აღინიშნოს, რომ ასასპ-ები: დიკლოფენაკი, კეტოროლაკი და ქსეფოკამი აიქ-ში მიკროინექციის დროს იწვევენ ანტინოციცეფტურ ეფექტებს.

უფრო მეტიც, ასასპ-ების გამოყენებამ 4 უწყვეტი დღის განმავლობაში გვიჩვენა მათი ანტინოციცეფტური ეფექტის შემცირება და ტოლერანტობის განვითარება.

მიღებული შედეგების თანახმად, აიქ-ში ასასპ-ების სისტემური მიკროინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ტოლერანტობა დამოკიდებულია ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდების მოქმედების მექანიზმებზე, რაც დასტურდება ჩვენი გამოკვლევებით.

ამ ექსპერიმენტებით ჩვენ დავადასტურეთ, რომ ნალოქსონი, როგორც სპეციფიკური ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტი, ბლოკავს ასასპ-ების ანალგეტიკურ ეფექტებს.

ყველა ჩვენს მიერ ჩატარებული ტესტი თუ ექსპერიმენტი ნათლად ადასტურებს იმას, რომ ასასპ-ების ხანგრძლივი გამოყენება ტკივილის შემცირების მიზნით, სწორად და მიზნობრივად უნდა იყოს გათვლილი და გამოყენებული. წინააღმდეგ შემთხვევაში მსგავსად ნარკოტიკული ნივთიერებებისა, ის გამოიწვევს ტოლერანტობას და გვერდითი მოვლენების განვითარებას.

### 3.3.1 წინა ცინგულარულ ქერქში ასასპ-ებით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ტოლერანტობა

ზოგიერთი კლინიკური და ცხოველთა ექსპერიმენტული კვლევა მიუთითებს, რომ ტკივილის შეგრძნების აფექტურ ასპექტებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს წინა ცინგულარული ქერქი. აქედან გამომდინარე, წინამდებარე კვლევაში ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების მიზანს წარმოადგენდა წცქ-ში ასასპ-ებით გამოწვეული ანტინოციცეფტური ტოლერანტობის მექანიზმების შესწავლა.

ექსპერიმენტის პირველ სერიაში დავადგინეთ, რომ ასასპ-ების მიკროინექციებმა საცდელი ცხოველების წცქ-ში გამოიწვია კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატებზე ლატენტობის მკვეთრი გაზრდა ინტაქტური ცხოველების მონაცემებთან შედარებით.

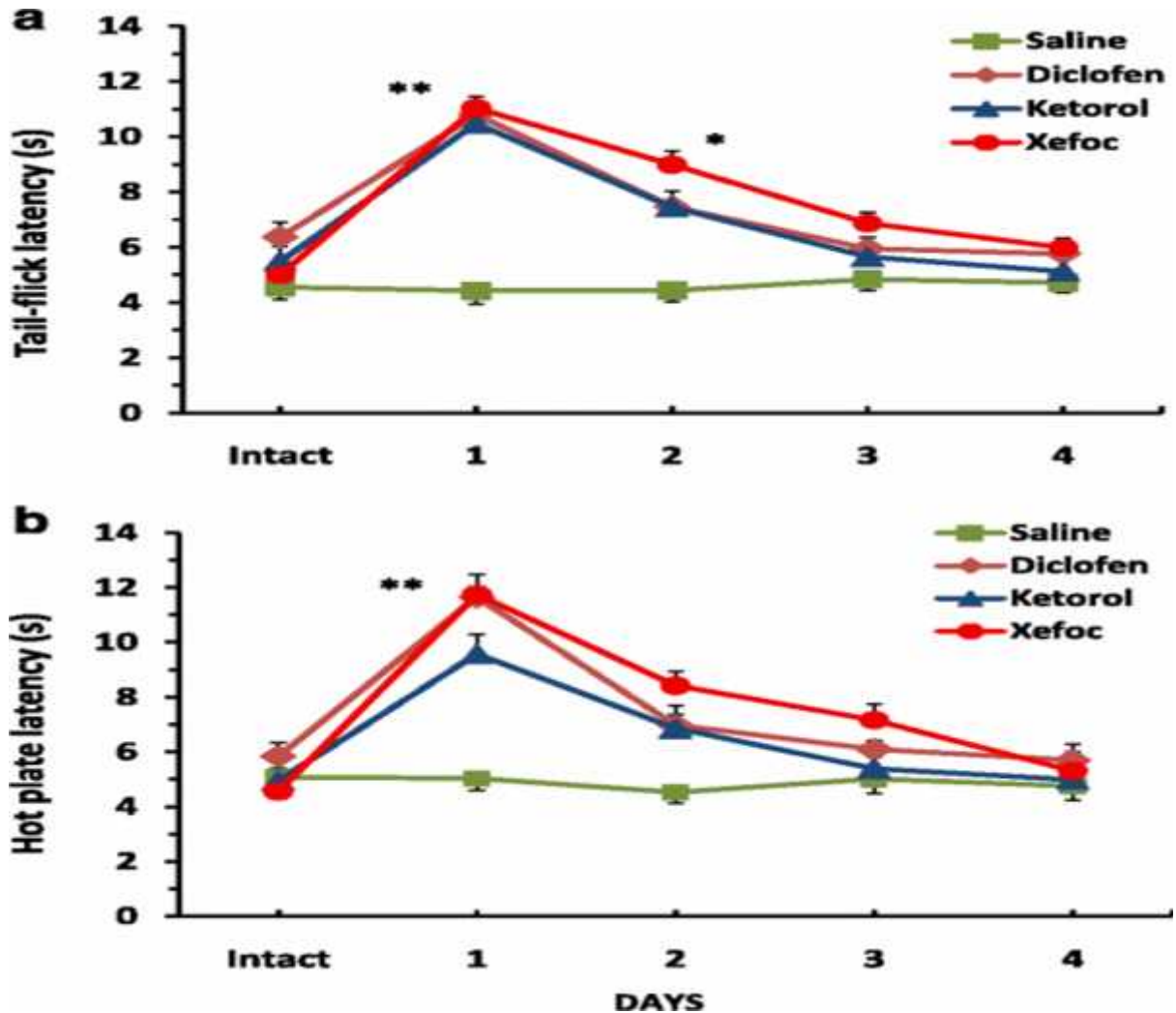
**MANOVA-ს** სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, **კუდის მოქნევის** აპარატზე ლატენტობის ზრდის მაჩვენებლები ასეთია: დიკლოფენაკისთვის  $F(9,20) = 24.222$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის  $F(9,20) = 71.399$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის  $F(9,20) = 101.13$ ,  $P < 0.0001$ , ოღონდ არა ფიზიოლოგიურით საკონტროლო ჯგუფისთვის  $F(9,20) = 0.4148$ ,  $P = 0.7955$ , არ არის სარწმუნო.

**დანეტის ტესტის** მიხედვით, ასასპ-ებით საცდელი და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფის **კუდის მოქნევის** ლატენტობის მონაცემების განსხვავება პირველი საექსპერიმენტო დღისთვის ასეთია: დიკლოფენაკისთვის  $t = 3.608$ ,  $P < 0.01$ , კეტოროლაკისთვის  $t = 3.424$ ,  $P < 0.01$  და ქსეფოკამისთვის  $t = 3.741$ ,  $P < 0.01$  (**სურათი 19**).

**MANOVA-ს** სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, **ცხელი ფირფიტის** ტესტირების აპარატზე ლატენტობის ზრდის მაჩვენებლები ასეთია: დიკლოფენაკისთვის -  $F(9,20) = 29.045$ ,  $P < 0.0001$ , კეტოროლაკისთვის -  $F(9,20) = 55.307$ ,  $P < 0.0001$  და ქსეფოკამისთვის -  $F(9,20) = 90.93$ ,  $P < 0.0001$ , თუმცა არა ფიზიოლოგიურისთვის -  $F(9,20) = 1.299$ ,  $P < 0.3123$ , არ არის სარწმუნო.



დანეთის ტესტის მიხედვით, ასასპ-ებით საცდელი და ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფის თერმული ტესტის ლატენტობის განსხვავება, პირველი საექსპერიმენტო დღისთვის ასეთია: დიკლოფენაკის შემთხვევაში  $t = 2.687$ ,  $P < 0.05$ ; ქსეფოკამის  $t = 2.728$ ,  $P < 0.05$ , თუმცა არა კეტოროლაკისთვის  $t = 1.846$ ,  $P > 0.05$  (სურათი 19).



სურათზე 19-ზე ნაჩვენებია ოთხი საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში წყქ-ში ასასპ-ების მიკროინექციებით გამოწვეული ლატენტობის პროგრესული შემცირება საცდელ ცხოველებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით როგორც კუდის მოქნევის, ისე ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატზე.

---

მეორე, მესამე და მეოთხე დღისთვის ასასპ-ების მიკროინექციებმა წვე-ში გამოიწვია ლატენტობის პროგრესული შემცირება, რაც მიუთითებს ტოლერანტობის ჩამოყალიბებაზე.

მესამე საექსპერიმენტო დღისთვის, ასასპ-ებით საცდელ და ფიზიოლოგიურით საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს შორის სხვაობა ძირითადად პრეპარატ ქსეფოკამისთვის იყო სარწმუნო, ისიც მცირე განსხვავებით  $t = 3.066$ ,  $p < 0.05$  (სურათი 19)

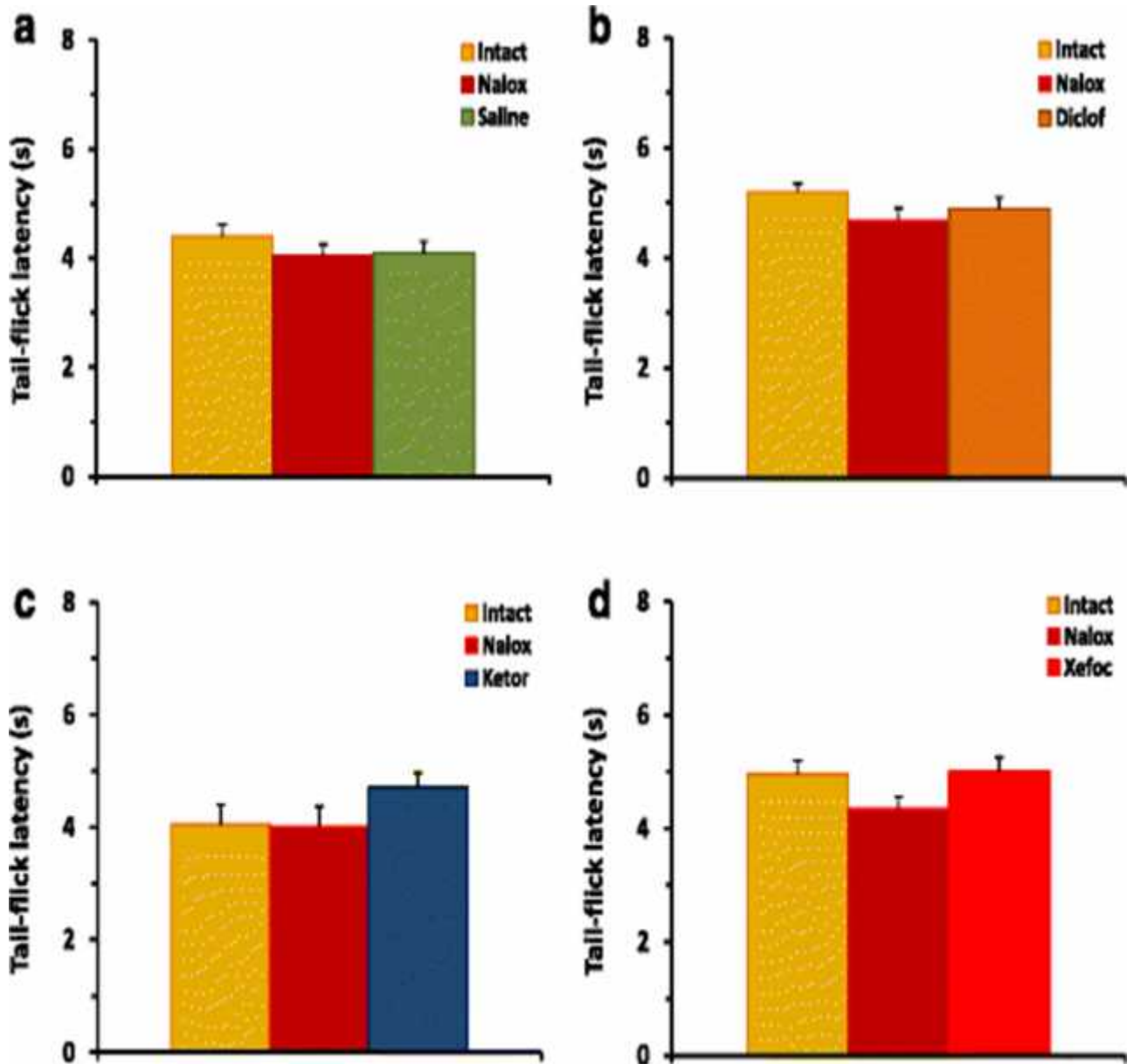
**3.3.2. წინა ცინგულარულ ქერქში ნალოქსონის პრე-ინექცია ბლოკავს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეულ ანტინოციცეფციას**

ექსპერიმენტის მეორე სერიაში, ასასკ-ების ინექციამდე წინა ცინგულარულ ქერქში შეგვყავდა ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტი - ნალოქსონი. ამის შემდეგ, თითოეული ასასკ-ის ანალგეზიურ ეფექტს ვაკვირდებოდით კუდის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატების მეშვეობით.

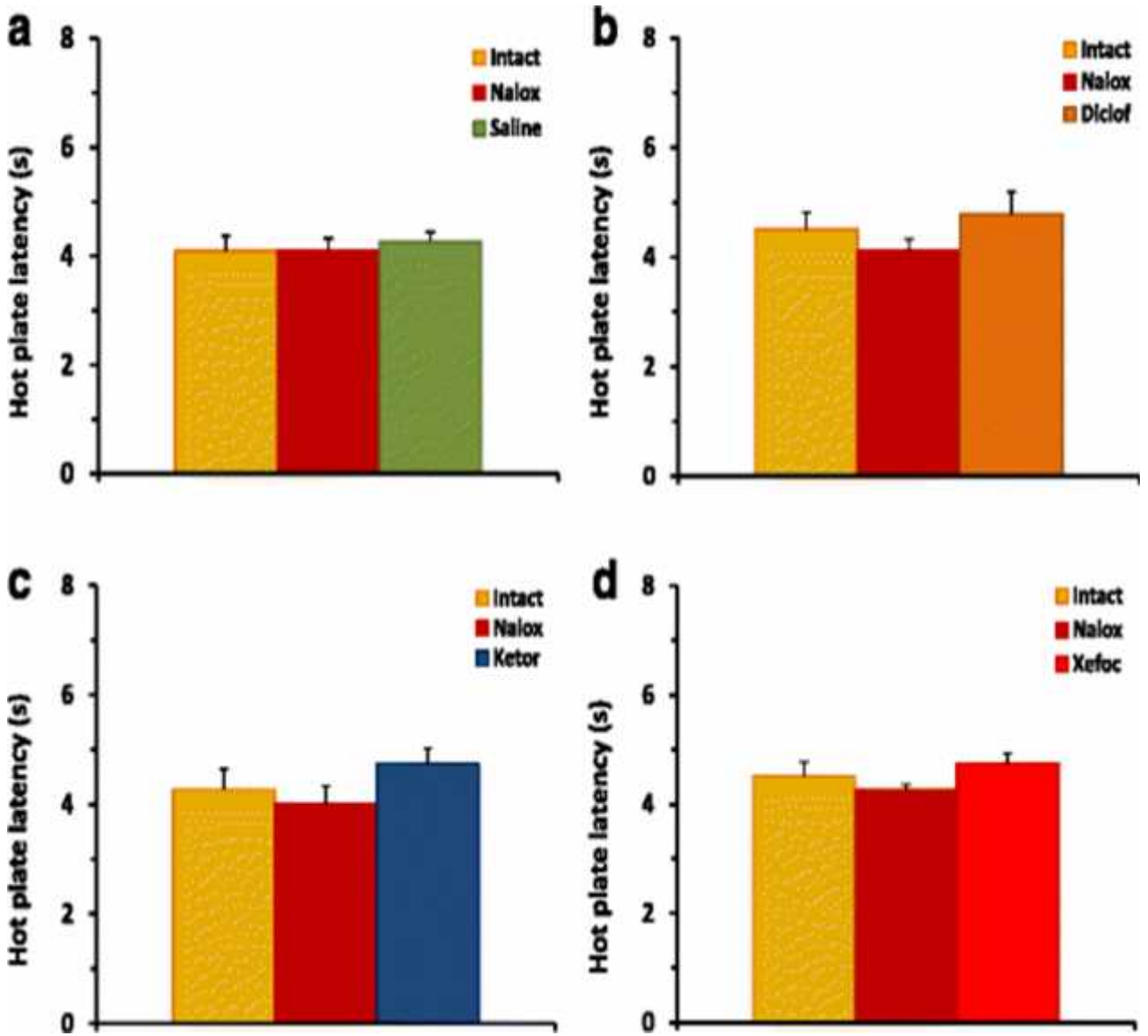
ნალოქსონით და ასასკ-ებით ინექცირებული ვირთაგვების ტესტირების მონაცემებს შორის სხვაობა არასარწმუნოა და პრაქტიკულად უგულვებელყოფილია, რადგან ნალოქსონის წინასწარი ინექცია ბლოკავს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეულ ანტინოციცეფციას.

ANOVA-ს სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, კუდის მოქნევის აპარატზე ტესტირების მონაცემები ასეთია:  $F(3,32) = 1.419, P < 0.2552$  (სურათი 20). ანალოგიური შედეგები აღინიშნა ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატის შემთხვევაშიც:  $F(3,32) = 1.829, P < 0.1618$  (სურათი 21).

ფიზიოლოგიური ხსნარით საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები ANOVA-ს მიხედვით ასეთი იყო: კუდის მოქნევის ტესტში -  $F(2,15) = 1.301, P < 0.3012$  (სურათი 20a), და ცხელი ფირფიტის ტესტში -  $F(2,15) = 0.2939, P < 0.2939$  (სურათი 21 a).

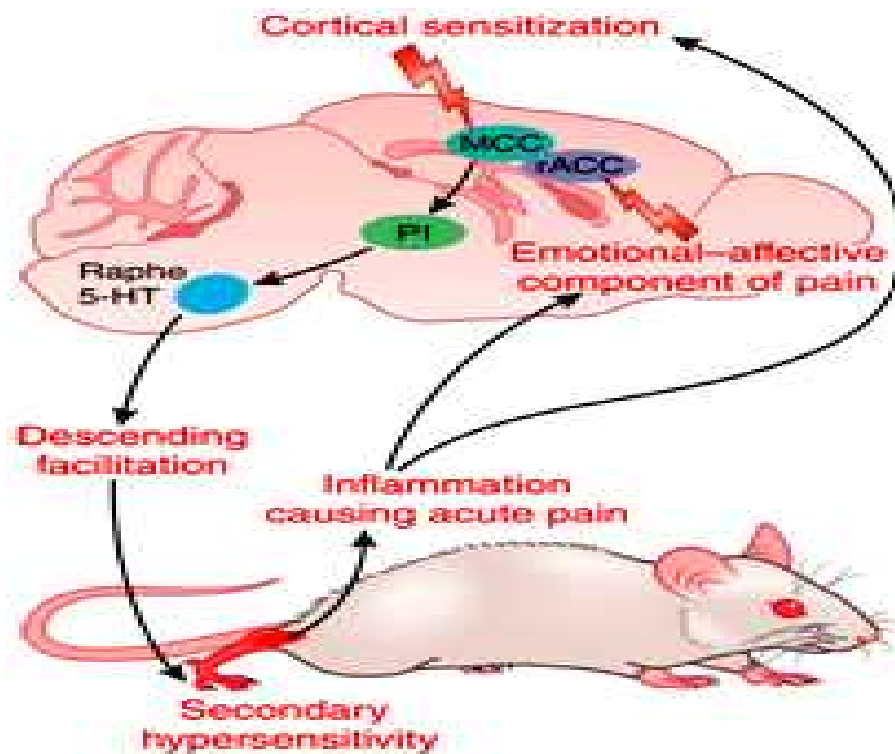


სურათი 20-ზე მოცემულია წცვ-ში ჯერ ნალოქსონის პრეინექციით და შემდეგ ასასპ-ების მიკროინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფციის ლატენტობის გრაფიკები კულის მოქნევის ტესტირების აპარატზე: დიკლოფენაკისთვის (b), კეტოროლაკისთვის (c) და ქსეფოკამისთვის (d). საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს შეესაბამება გრაფიკი (a). ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ ნალოქსონის მოქმედება სულად ბლოკავს ასასპ-ების ანტინოციცეფტურ ზეგავლენას.



სურათი 21-ზე მოცემულია წცქ-ში ჯერ ნალოქსონის პრეინექციით და შემდეგ ასასპ-ების მიკროინექციით გამოწვეული ანტინოციცეფციის ლატენტობის გრაფიკები ცხელი ფირფიტის ტესტირების აპარატზე: დიკლოფენაკისთვის (b), კეტოროლაკისთვის (c) და ქსეფოკამისთვის (d). საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს შეესაბამება გრაფიკი (a). ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ ამ შემთხვევაშიც ნალოქსონის მოქმედება სულად ბლოკავს ასასპ-ების ანტინოციცეფტურ ზეგავლენას.

მიღებული მონაცემები ადასტურებენ ნოციცეპტური წრის კავშირს ცინგულარულ და ინსულარული ქერქთან. ცინგულარული ქერქის შუა წილის (MCC) კავშირი უკანა ინსულასთან განაპირობებს ხანგრძლივ ჰიპერმგრძობელობასა და ტკივილის მოდულაციას. ეს გზა ურთიერთქმედებს ნაკერის ბირთვებში არსებულ დადმავალ მოდულაციურ სისტემასთან, რომელიც თავის მხრივ იწვევს ტკივილის შეკავებას ზურგის ტვინის დონეზე (სურათი 22) (Nevian et al., 2017).



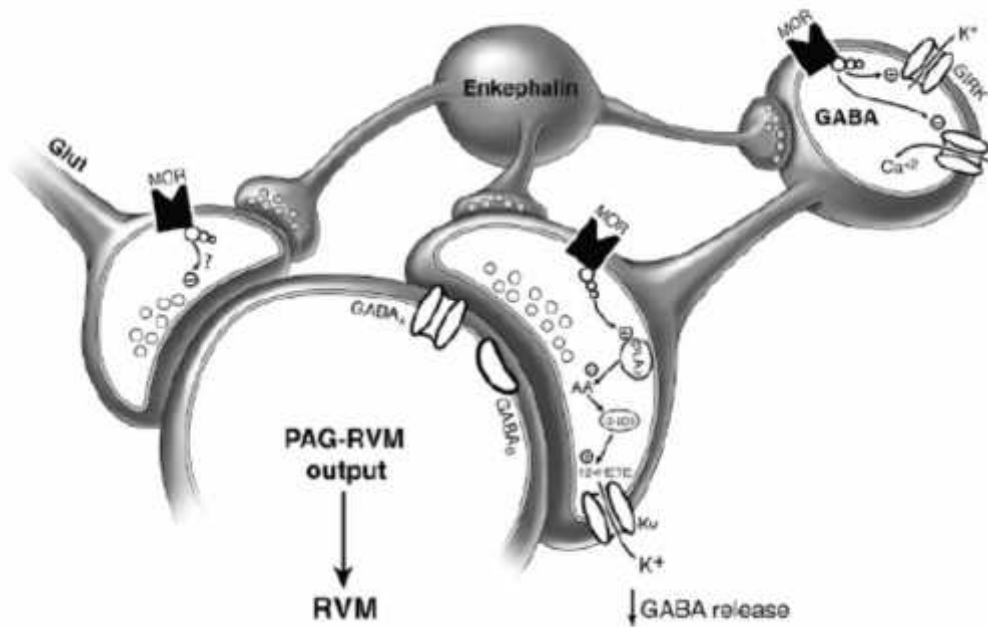
სურათი 22 გვიჩვენებს ცინგულარული ქერქის დაყოფას ორ ქვე-ნაწილად. წინა ცინგულარული ქერქი ჩართულია ტკივილის ემოციურ-აფექტურ კომპონენტში, მაშინ როცა შუა ცინგულარული ქერქი მონაწილეობს ტკივილის ხანგრძლივ სენსიტიზაციაში, მაგ: ანთების დროს. ეს გზა უკანა ცინგულარული ქერქის გავლით უკავშირდება ნაკერის ბირთვების სეროტონინერგულ დადმავალ წრეს და აკონტროლებს ტკივილის შეგრძნებას ზურგის ტვინის დონეზე (Nevian et al., 2017).

#### თავი 4. განსჯა

წარმოდგენილი მასალის საფუძველზე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ასასპ-ების განმეორებითი შეყვანა, როგორც ინსულარულ, ასევე ცინგულარულ ქერქში, ოპიოიდების განმეორებითი ინექციების მსგავს ეფექტს იძლევა. ორივე შემთხვევაში ვითარდება ტოლერანტობა. ჩვენი კვლევებიდან გამომდინარე ასასპ-ების ანალგეზიური ეფექტები ერთის მხრივ გამოწვეული უნდა იყოს ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურებზე მათი ზემოქმედებით და მეორეს მხრივ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების კეტოროლაკის, დიკლოფენაკის და ქსეფოკამის, – როგორც სისტემური შეყვანის პირობებში, ასევე მათი მიკროინექციებით ცნს-ის ტკივილის ენდოგენური მოდულაციის სტრუქტურებში, ტკივილის დაღმავალი მაკოტროლებელი სისტემის გააქტივებით, რაც აკავებს ზურგის ტვინის ნოციციფტურ რეფლექსებს.

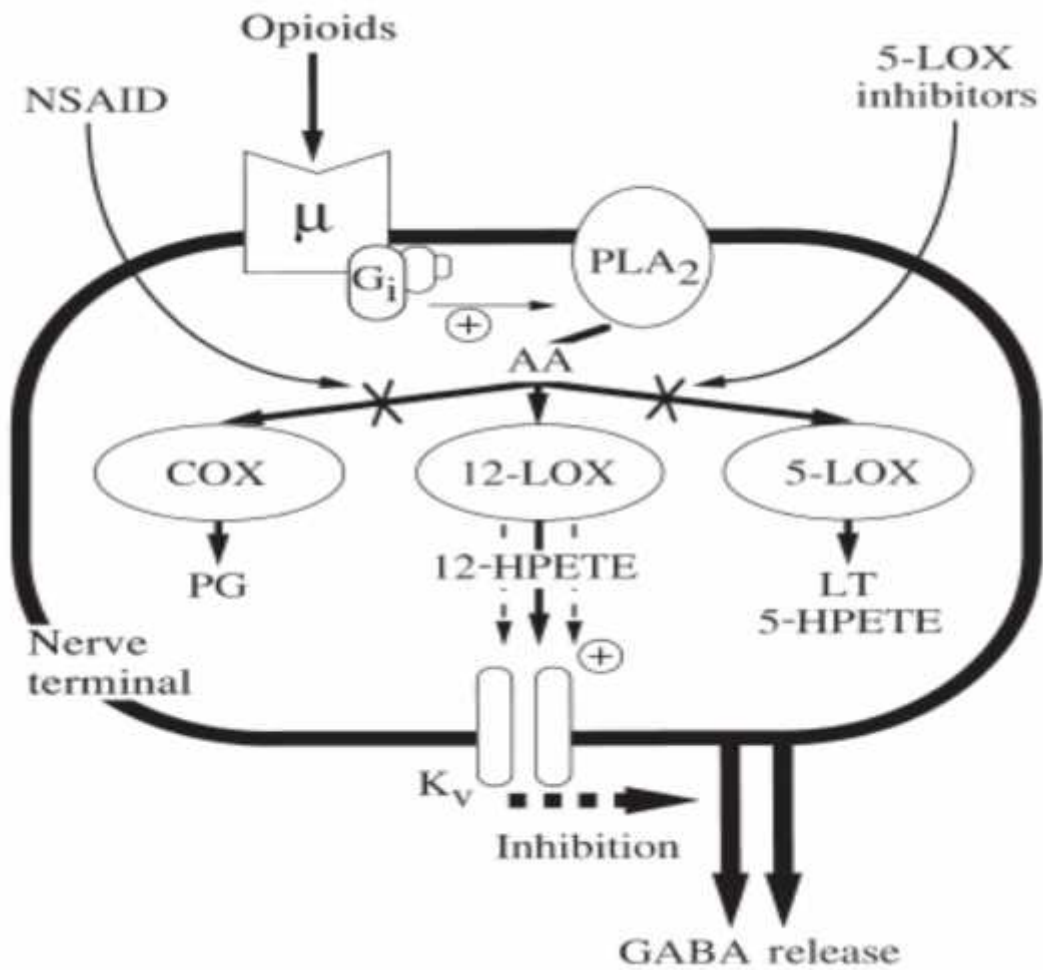
პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს სამივე ტიპის  $\mu$ ,  $\delta$ , და  $\kappa$ -ოპიოიდურ რეცეპტორებს და მდიდარია ენდოგენური ოპიოიდებით, როგორებიცაა ენკაფალინი, ენდორფინი, დინორფინი (Dickenson, Kieffer 2006, Dray, 2009, Zubieta, 2009). ვენტროლატერალურ პარ-ში ენკეფალინის შემცველი სინაფსური კავშირები ნანახია პარ-რემ-ის, როგორც გაემ, ისე არა-გაემ შემცველი ნეირონების დენდრიტებზე (სურათი 23). ენდოგენური ოპიოიდების გააქტივება იწვევს პარ-ის გაემ-ერგული ნეირონების შეკავებას და შესაბამისად მათი სამიზნე ნეირონების განშეკავებას, რაც განაპირობებს ანტინოციციფციას (Christie et al., 2000). კერძოდ, პოსტსინაფსური  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივება ენდოგენური, თუ ეგზოგენური ოპიოიდებით, ააქტივებს G-ცილასთან-შეუღლებულ პოტენციალ-დამოკიდებულ კალიუმის არხებს, ან არაქიდონის მჟავა/ფოსფოლიპაზა A2 მეორად მესენჯერულ გზებს. შედეგად კალიუმი გამოდის ტერმინალებიდან, ადგილი აქვს ტერმინალების ჰიპერპოლარიზაციას და პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხების დახურვას. შესაბამისად მცირდება გაემ-ის გამოთავისუფლება ვენტრო-ლატერალური პარ-ის ნეირონებზე და შედეგად ირთვება ტკივილის დაღმავალი კონტროლის სისტემა, რაც გამოიხატება ამ დაღმავალი

ანტინოციცეპტური გზების აქტივაციაში (სურათი 23, 24) (Christie et al., 1999, 2000; Hack et al., 2003, Heinricher, Ingram, 2009).



სურათი 23 გვიჩვენებს ოპიოიდების აქტივობის უჯრედულ მექანიზმებს პარ-ში (Heinricher, Ingram, 2009).

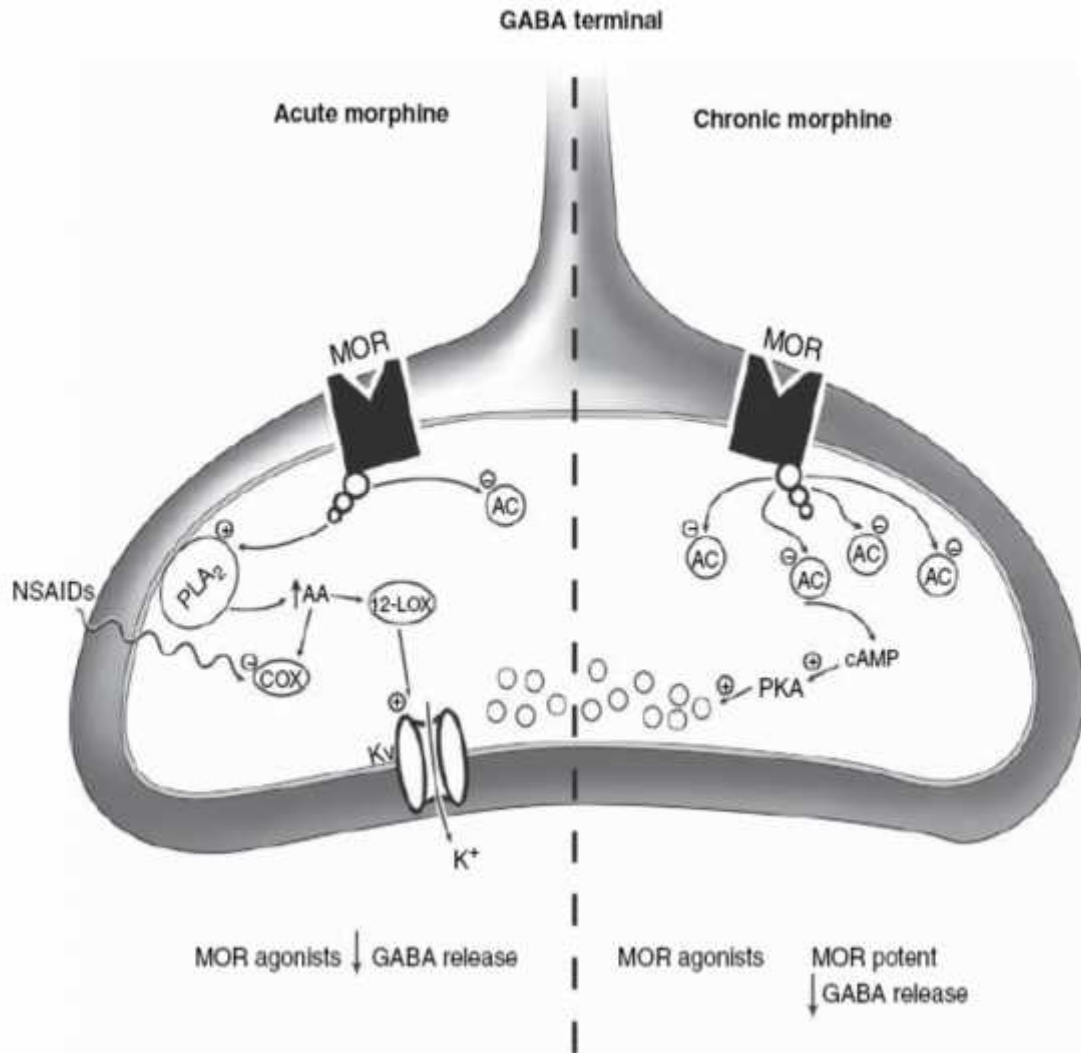




**სურათი 24** გვიჩვენებს ოპიოიდებისა და ასასკ-ების ინტერაქტივობის მექანიზმს ცნს-ის ნეირონულ ტერმინალებში (Christie et al, 1999).

ზოგიერთი ავტორი გამოთქვამს მოსაზრებას, რომ პარ-ში არაოპიოიდური, ასასკ-ები ენდოგენური ოპიოიდების სინერგისტულად უნდა მოქმედებდნენ; ისინი ნეირონებში უნდა იწვევდნენ ოქსიგენაზების ბლოკირებას (სურათი 23, 24), შედეგად პროდუცირდება დიდი რაოდენობით არაქიდონის მჟავა 12-ლიპო-ოქსიგენაზური

სისტემით და შესაბამისად მცირდება გაემ-ის გამოყოფა და აქტივდება ტკივილის დაღმავალი კონტროლის სისტემა.



სურათი 25 გვიჩვენებს ასასპ-ების და ოპიოიდების მიერ გაემ-ის დაბლოკვის მექანიზმს (Heinricher, Ingram, 2009).

---

თუმცა იწვევენ თუ არა პარ-ში ასასპ-ების მიკროინექციები ციკლო-ოქსიგენაზური აქტივობის შეკავებას ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია. მიუხედავად ამისა, რადგან ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის სტრუქტურებში ასასპ-ების მიკროინექციის ეფექტებს ამცირებს იმავე უბანში ნალოქსონის მიკროინექცია, უნდა ვიფიქროთ, რომ ეს ფაქტი უკავშირდება ადგილობრივ (ლოკალურ) ენდოგენურ ოპიოიდებსაც (Tortorici, Vanegas, 2000; Heinricher, Ingram, 2009).

ჩვენი მონაცემები ეთანხმება ცენტრალური ნერვული სისტემის სუპრასპინალურ სტრუქტურებში ტკივილის მგრძნობელობის რეგულაციის მექანიზმის შესახებ არსებულ შეხედულებას, რომლის თანახმადაც, ამ პროცესში მთავარ როლს უნდა ასრულებდეს ენდოგენური ოპიოიდური სისტემა. ოპიოიდები და შესაძლოა ასასპ-ებიც თავიანთ მოდულატორულ ფუნქციას უნდა ასრულებდეს ნოციცეპტური სისტემის სინაფსებში პრესინაფსურ დონეზე ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების ინჰიბირებით (Tortorici, Vanegas, 2000; Heinricher, Ingram, 2009).

## დასკვნები

წარმოდგენილი ექსპერიმენტების სამივე პარადიგმაში (ინტრაპერიტონეალური, ინსულარული და ცინგულარული ინექციებით) გამოვიკვლიეთ სამი ფართოდ გამოყენებული ასასპ-ების - დიკლოფენაკის, კეტროლაკის და ქსეფოკამის მიმართ განვითარებული ტოლერანტობა და მივედით შემდეგ დასკვნებამდე:

- 1 ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში ასასპ-ების განმეორებითი სისტემური (ინტრაპერიტონეალური) ინექციები იწვევს ნოციციპტურ ეფექტებს, რაც პროგრესულად მცირდება 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში და ვითარდება მათ მიმართ ტოლერანტობა.
- 2 ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის - ნალოქსონის პრე- ან პოსტ-ინიექციები ასასპ-ების მიმართ იწვევს წამლების ანალგეზიური ეფექტების ბლოკირებას.
- 3 აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში ასასპ-ების ბი-ლატერალური მიკროინექციების შედეგად ვლინდება წამლების ანტინოციციფტური ეფექტები, რაც ასევე პროგრესულად მცირდება 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში და ვითარდება ტოლერანტობა.
- 4 აგრანულარულ ინსულარულ ქერქში ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტის - ნალოქსონის პრე- ან პოსტ-ინიექციები იწვევს ასასპ-ების ანალგეზიური ეფექტების ბლოკირებას, რაც ამ მოვლენის ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემასთან კავშირზე მიუთითებს.
- 5 წინა ცინგულარულ ქერქში ასასპ-ების განმეორებითი მიკროინექციები ასევე იწვევს ანტინოციციფტური ეფექტების გამოვლინებას და შემდგომ 4 საექსპერიმენტო დღის განმავლობაში აღნიშნული პრეპარატების მიმართ ტოლერანტობის განვითარებას.
- 6 წინა ცინგულარულ ქერქში ასასპ-ების მიკროინექციებამდე ნალოქსონის პრე-ინექციისას იბლოკება ასასპ-ების ანალგეზიური ეფექტები, რაც საბოლოო ჯამში, ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ ასასპ-ების ფარმაკოლოგიური მოქმედების მექანიზმების გზა კავშირშია ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის ნერვულ გზებთან, რომლებიც მოიცავს ტკივილის დადმავალ მოდულაციურ ნერვულ გზებს.

---

ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგების თავმოყრით, თამამად შეგვიძლია მნიშვნელოვანი დასკვნის გამოტანა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების - დიკლოფენაკის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის მიკროინიექციები აგრანულარულ ინსულარულ ქერქსა და წინა ცინგულარულ ქერქში იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას ენდოგენური ოპიოიდური მექანიზმის გზით, რომელიც დადმავალი ნერვული გზებით განაპირობებს ზურგის ტვინის დაცვითი რეფლექსების მოდულაციას მტკივნეულ სტიმულაციაზე.

კარგადაა ცნობილი, რომ ოპიოიდების ხანგრძლივი გამოყენება იწვევს მათზე დამოკიდებულებას და იგივე ეფექტის მისაღებად საჭიროებს დოზის გაზრდას, რაც თავისმხრივ უამრავ გვერდით მოვლენასთანაა დაკავშირებული და საბოლოო ჯამში, არასასურველ შედეგებს იძლევა.

ყველა ჩვენს მიერ ჩატარებული ტესტი თუ ექსპერიმენტი ნათლად ადასტურებს იმას, რომ ასასკ-ების ხანგრძლივი გამოყენება ტკივილის შემცირების მიზნით სწორად და მიზნობრივად უნდა ხორციელდებოდეს. წინააღმდეგ შემთხვევაში, მსგავსად ნარკოტიკული ოპიოიდური ნივთიერებებისა, ისინი გამოიწვევს ტოლერანტობისა და გვერდითი მოვლენების განვითარებას.

## ლიტერატურა

- Абзианидзе Е. В.** . Функциональная организация антиноцицептивной системы мозга. Докторская Диссертация. Тбилиси. 1990
- Abzianidze E., Lagidze T., Gurtskaia G. and Tsagareli M. G.** Electrical stimulation and morphine injection in various nuclei of amygdale un-fluency on central grey matter neuronal discharges. 11<sup>th</sup> World Congress on Pain. August 21-26, 2005, Sydney, Australia. p. 74
- Andrade R., Aghajanian G.K.** Opiate- and alpha 2-adrenoceptor-induced hyperpolarizations of locus coeruleus neurons in brain slices: reversal by cyclic adenosine 3': 5'-monophosphate analogues. *J. Neurosci.*, 1985, 5: 2359-2364.
- Apkarian AV, Hodge CJ.** Primate spinothalamic pathways: I.A. quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *J. comp. Neurol.*, 1989a; 288: 447-473.
- Arvidsson U., Riedl M., Chacrabarti S., Vulchanova L., Lee J-H, Nakano A., Lin X, Loh H, Law P-Y, Wessendorf M, Elde R.** The kappa-opioid receptor is primarily postsynaptic: Combined immunohistochemical localization of the receptor and endogenous opioids. *Proc. Natl.Acad. Sci. (USA)*,1995, 92: 5062-5066.
- Attali B., Nah S., Vogel Z.** Phorbol ester pre-treatment desensitizes the inhibition of Ca<sup>2+</sup> channels induced by kappa-opiate, alpha 2-adrenergic, and muscarinic receptor agonists.*J. Neurochem.* 1991, 57 (5): 1803-1806.
- Basbaum A.I., Fields H.L.** Endogenous pain control systems: Brainstem spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev. Neurosci.*, 1984; 7:309-338.
- Bernal S. A., Meyer M. M., Fossum E. N., Ingram, and Morgan M. M.,** Analgesic tolerance to microinjection of the  $\mu$ -opioid agonist S. L. DAMGO into the ventrolateral periaqueductal gray. *Neuropharmacology*, 2007,vol. 52, no. 8, 1580–1585.
- Berthier M., Starkstein S., and Leiguarda R.** Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 41-49.
- Bonica J. J.** Definition and Taxonomy of pain. In: Bonica J.J. ,ed. *The management of pain*; 2nd ed; Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, 12-35

---

**Bourgoin S., Pohl M., Benoliel J., Mauborgne A., Collin E., Hamon M., Cesselin F.** G-aminobutyric acid, through GABA<sub>A</sub> receptors, inhibits the potassium stimulated release of calcitonin gene-related peptide but that of substance P-like material from rat spinal cord slices. *Brain Res.* 1992, 583: 344-348.

**Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Parker, K.L.** 2006. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11 Edn. McGraw-Hill, New York.

**Budai D, Khasabov SG, Mantyh PW, Simone DA.** NK-1 receptors modulate the excitability of ON cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2007;97:1388–95 .

**Campbell V., Berrow N., Dolphin A.** GABA<sub>B</sub> receptor modulation of Ca<sup>2+</sup> currents in rat sensory neurons by the G protein G<sub>o</sub>: antisense oligonucleotide studies. *J. Physiol.* 1993,470: 1-11.

**Casey K.L., Minoshima, S., Berger K.L., Koeppe R.A., Morrow T.J., Frey K.A.,** Differences in cortical and subcortical responses to noxious heat and cold stimuli in humans, *Soc. Neurosci. Abst.*, 1993; 19, 1074.

**Casey K.L., Minoshima, S., Berger K.L., Koeppe R.A., Morrow T.J., Frey K.A.,** Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J. Neurophysiol.*,1994, 71, pp. 802-807

**Casey K.L., Minoshima, S., Morrow T.J., Koeppe R.A.** Comparison of human cerebral activation pattern during cupanoeous wormth, heat pain, and deep cold pain. *J. Neurophysiol.*,1996, 76: 571-581

**Cavun S. and Millington W. R.,** Evidence that hemorrhagic hypotension is mediated by the ventrolateral periaqueductal gray region. *American Journal of Physiology*, 2001,vol. 281, no. 3, 747–752.

**Cavun S., Goktalay G., and. Millington W. R,** The hypotension evoked by visceral nociception is mediated by delta-opioid receptors in the periaqueductal gray. *Brain Research*, 2004.vol.1019, no. 1-2, 237–245.

**Cavun SResch, G. E., Evec A. D., Rapacon-Baker M. M., and Millington,** Blockade of delta opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray W. R. region inhibits the fall in

---

arterial pressure evoked by hemorrhage. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001, vol. 297, no. 2: 612–619.

**Chaouch A., Menétrey D., Binder D., Besson JM.** Neurons at the origins of the medial component of the bulbopontine spinoreticular tract in the rat: an anatomical study using horseradish peroxidase retrograde transport. *J. Comp. Neurol.*, 1983, 214:309-320.

**Chen L., Huang L. Y.** Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron*, 1991, 7: 319-326.

**Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE.** Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000, 27(7):520-523.

**Clark F.M., Proudfit H.K.** Projections of neurons in the ventromedial melulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation on nociception. *Brain Res.*, 1991, 540-544.

**Coghill R.C., Talbot J.D., Evans A.C., Mayer E., Gjedde A., Bushnell M.C., Duncan G.H.** Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J. Neurosci.*, 1994, 14: 4095-4108. Cohen H. The mechanism of visceral pain, *Trans. Med. Soc. London*, 1994, v. 64, p. 65.

**Coghill R.C., Sang C. N., Maison J. M., and Iadarola M.J.** Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol.*, 1999.

**Commons K. G.** Translocation of presynaptic delta opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray after swim stress. *The Journal of Comparative Neurology* 2003, vol. 464, no. 2: 197–207.

**Craig A. D., Reiman, E. M., Evans A., and Bushnell M. C.** Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 1996, 384: 258 – 260.

**Craig AD.** Distribution of Trigeminothalamic and spinothalamic lamina I Terminations in the macaque monkey. *J. Comp neurol* 2004 ; 477: 119-148.

**Darian-Smith C., Darian-Smith I., and Cheema S. S.** Talamc pro-jections to sensorimotor cortex in the masaque monkey: use of multiple retrograde fluorescent tracers. *J. Comp. Neurol.* 1990; 299: 17-46.



---

**Darian-Smith C. and Darian-Smith I.**, Thalamic projections to areas 3a, 3b, and 4 in the sensorimotor cortex of the mature and infant marmoset monkey. *J. Comp. Neurol.* 1993; 335: 173-199.

**Davis, M. and Whalen P.J.** The Amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6:13- 34.

**Delander G., Keil G.**, Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opioid receptor agonists in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 268: 943-951.

**Delander G., Wahl J.J.** Descending systems activated by morphine (IVB) inhibit glutamic acid (IT)- induced behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991, 39(1): 155-159.

**Dickenson A.H., Kieffer B.**, Opiates: Basic mechanisms . In: Wall and Melzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier London, 2006: 427-442.

**Dostrovsky J.O., Craig A.D.** The Thalamus and Nociceptive Processing, *Science of Pain*. A.I Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 635-654.

**Dray A.**, Pharmacological modulation of Pain. In. *Science of Pain*, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M. C., Elsevier, San Diego, 2009, pp795-820

**Dum R.P. and Strick P.L.** Spinal cord terminations of the medial motor areas in the marmoset monkey. *J. Neurosci.*, 1996; 16:6513-6525.

**Faber ES, Sah P.** Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function. *Neuroscientist*. 2003 ;9(3):181-94

**Fields H.** State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:565-575.

**Fields H.L., Basbaum A.I., Heinricher M.M.** Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 125-143.

**Fields HL, Heinricher MM, Mason P.** Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14: 219-45.

**Foltz E. and White L.** Pain relief by frontal cingulotomy. *J. Neurosurg.*, 1962, v. 19, p. 89.

---

**Fowler, C.J., Holt, S.C., Nilsson, O., Jonsson, K.O., Tiger, G. & Jacobsson, S.O.P.** The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol. Biochem. Behav* 2005., 81, 248–262.

**Friedman D.P., Murray E. A., O' neil J.B., and Mishkin M.** Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J. Comp. Neurol.*, 1986; 252: 323-347.

**Gebhart GF.** Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;**27**:729–737.

**Giesler G.J., Menetrey D., Basbaum A.** Differential origins of spinothalamic tract projections to medial and lateral thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1979, 184: 107-126.

**Glaum S.R., Miller R.J., Hammond D.L.** Inhibitory actions of delta 1-, delta-20, and mu-opioid receptor agonists on excitatory transmission in lamina II neurons of adult rat spinal cord. *J. Neurosci.*, 1994, 14 (8): 4965-4971.

**Grega D.S., Macdonald R.L.** Activators of adenylate cyclase and cyclic AMP prolong calcium-dependent action potentials of mouse sensory neurons in culture by reducing a voltage-dependent potassium conductance. *J. Neurosci.*, 1987,7(3): 700-707.

**Grundt T.J., Williams J.T.** Mu-opioid agonists inhibit spinal trigeminal substantia gelatinosa neurons in guinea pig and rat. *J. Neurosci.*, 1994, 14 (3 pt 2):1646-1654.

**Gurtskaia G, Tsiklauri N, Nozadze I, Nebieridze M, Tsagareli MG.** Antinociceptive tolerance to NSAIDs microinjected into dorsal hippocampus. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:10.

**Gurtskaia, Elene Abzianidze and Merab G. Tsagareli.** Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the anterior cingulate cortex is mediated via endogenous opioid mechanism". *BMC Pharmacology & Toxicology* (2018) 19:2 (DOI 10.1186/s40360-017-0193-y).

**Gurtskaia, Elene Abzianidze and Merab G. Tsagareli** "Tolerance to NSAIDs is mediated by the opioid mechanism in rat formalin test" Conference Paper · October 2017

**Go V.L.W., Yaksh T.L.** Release of substance P from the cat spinal cord. *J. Physiol. (Lond)*, 1987,391: 141-167.

---

**Goncalves L, Almeida A, Pertovaara A.** Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26:2188–95.

**Hassan A.H.S., Ableitner A., Srein C., Herz A.** Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience*, 1993, 55: 185-195.

**He L, Fong J, von Zastrow M, Whistler JL.** Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization. *Cell* 2002;108:271–282.

**Heinricher M.M., Tavares I., Leith J.L., Lumb BM.** Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res.Rev.*, 2009, 60:214-225.

**Henricher M.M., Ingram S.L.** The brainstem and nociceptive modulation. In: *Science of Pain*.eds. Basbaum A.I., Bushnell M.C., Elsevier, San Diego, 2009: 593-626

**Heschler J., Rosenthal W., Trautwein W, Schultz G.** The GTP-binding protein G<sub>0</sub>, regulates neuronal calcium channels. *Nature*, 1987, 325(6103):445-447.

**Holz G. G. T., Kream R., Spiegel A., Dunlap K.G.** Protein couple alpha-adrenergic and GABA-B receptors to inhibition of peptide secretion from peripheral sensory neurons. *J. Neurosci.* 1989, 9(2): 657-666.

**Hunt S. P., Urch C.E.,** Pain, opiates and addiction. In: *Wall and Mellzack's Textbook of Pain*, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 349-359

**Hunt SP.** Molecular approaches to the study of pain. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat H(Eds). *The Pain System in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians*, Progress in Pain Research and Management. Vol. 31. Seattle: IASP Press, 2004:57-77.

**Hurley RW, Banfor P, Hammond DL.** Spinal pharmacology of antinociception produced by microinjection of mu or delta opioid receptor agonists in the ventromedial medulla of the rat. *Neuroscience*2003;118:789–96.

**Hylden J. Wilcox G.** Intrathecal serotonin in mice: analgesia and inhibition of a spinal action of substance P. *Life Sci*, 1983, 33: 789-795.

---

**Ingram SL, Vaughan CW, Bagley EE, Connor M, Christie MJ.** Enhanced opioid efficacy in Opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway. *J Neurosci* 1998;18: 269–76.

**Janig W. and Levine J.D.** Autonomic- endocrine- immune interactions in acute and chronic pain. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B.,Koltzenburg.M ., 5th ed., Elsevier London, 2006: 205-218.

**Jasmin L, Ohara PT.** The rostral agranular insular cortex. In: BasbaumAI, Bushnell MC, editors. *Science of Pain*. Oxford: Elsevier; 2009:717–722.

**Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT.** Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*. 2003;424(6946):316–320.

**Jeftinija S., Jeftinij K. Liu F., Skilling S.R., Smullin D.H., Larson A.A.** Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. *Neurosci. Lett.* 1991, 125: 191-194.

**Jones, A.K.P. Brown, W.D., Friston. K.J., Qi, L.Y. and Frackowiak.R.SJ.,** Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography, *Proc.R. Soc. Lond.*, 1991a; 244: 39-44

**Joris J., Dubner R., Hargreaves K.M.** Opioid analgesia at peripheral sites: A target for opioids released during stress and inflammation. *Anesthesiol. Analg.* 1987, 66: 1277-1281.

**Kayser V, Besson J, Guilbaud G.** Paradoxical hyperalgesic effect of exceedingly low doses of systemic morphine in an animal model of persistent pain ( Freund's adjuvant -induced arthritic rats.) *Brain Res.*1987, 414: 155-157.

**Keay K. A. and Bandler R.,** Deep and superficial noxious stimulation increases Fos-like immunoreactivity in different regions of the midbrain periaqueductal grey of the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 1993,154, no.1-2, 23–26,.

**Keay K., Bandler R.** Emotional and Behavioral significance of the pain signal and the role of the midbrain periaqueductal grey (PAG). In: *Science of Pain*, A. I. Basbaum & M.C. Bushnell eds., Elsevier, San Diego, 2009 : 627-634.

---

**Kenshalo D.R., Douglass D.K.** The role of cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm B.B., Desmedt J. E., eds. Pain and the brain: from nociception to cognition. New York, Raven Press, 1995, 21-34.

**Kincaid W, Neubert MJ, Xu M, Kim CJ, Heinricher MM.** Role for medullary pain facilitating neurons in secondary thermal hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2006; 95: 33–41.

**Krout KE, Loewy AD.** Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol.* 2000; 18; 428(3):475-94

**Light A.R., Lee S.,** Spinal Cord Physiology of Nociception. In: Science of Pain. 2009. 311: 477-483.

**Lima D.,** Ascending pathways : Anatomy and Physiology. In: Science of Pain. A.I Basbaum And M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 477-526 .

**Luppino G., Matelli M., Camarda R.M., Gallese V., and Rizzolatti G.** Multiple representations of body movements in medial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical mi-costimulation study in the masaque monkey. *J.Comp. Neu-rol.*, 1991; 311: 463-482.

**Lu C, Yang T, Zhao H et al.** Insular cortex is critical for the perception, modulation, and chronification of pain. *Neurosci Bull.* 2016;32(2):191–201.

**Maren S.** Central and basolateral amygdala neurons crash the aversive conditioning party Theoretical comment on Rorick-Kehn and Steinmetz *Behav Neurosci.* 2005 119 (5): 1406-10.

**Melzack R., Casey K.L.** Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo D.R., Melzack R., eds. The skins senses, Springfield, Charles C. Thomas. 1968, 423-443

**Melzack R., Wall P.D** The challenge of pain,. New York, Basic books, 1983  
**Mense S.,** Anatomy of Nociceptors. In: Science of Pain..A.I. Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 11-42.

**Merskey H; Bogduk N** Classification of chronic pain.. (Eds) Seattle, IASP Press, 1994.

---

**Meyer P.I J, Fossum E. N., Ingram S. L., and Morgan M. M.** Analgesic tolerance to microinjection of the  $\mu$ -opioid agonist DAMGO into the ventrolateral periaqueductal gray *Neuropharmacology*. 2007; 52(8): 1580–1585

**Meyer R.A Ringkamp M. Campbell J. N and Srinivasa N. R.** Peripheral mechanisms of cutaneous. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg. M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 3-35

**Millan M.J.** Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 2002.66: 355-474.

**Moises H. C., Russin K. I., Macdonald R. L.,**  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors selectively reduce the same transient components of high-threshold calcium current in rat dorsal root ganglion sensory neurons. *J. Neurosci.*, 1994, 14: 5903-5916.

**Morgan M. M.** and Carrive P., Activation of the ventrolateral periaqueductal gray reduces locomotion but not mean arterial pressure in awake, freely moving rats. *Neuroscience* 2003., vol. 102, no. 4; 905–910.

**Morgan M. M., Kelsey L., Whittier A., Deborah M. Hegarty A, Sue A. A.** Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain* 140. 2008; 376–386.

**Morgan MM, Whitney PK, Gold MS.** Immobility and flight associated with antinociception produced by activation of the ventral and lateral/dorsal regions of the rat periaqueductal gray. *Brain Res* 1998;804:159–66.

**Morgan MM, Whitney PK.** Immobility accompanies the antinociception mediated by the rostral ventromedial medulla of the rat. *Brain Res*. 2000 28;872(1-2):276-281.

**Morinville A., Cahill C. M., Esdaile M. J. et al.,** Regulation of  $\delta$ -opioid receptor trafficking via  $\mu$ -opioid receptor stimulation: evidence from  $\mu$ -opioid receptor knock-out mice. *The Journal of Neuroscience*, 2003. vol. 23, no. 12: 4888–4898.

**Moskowitz AS, Goodman RR.** Autoradiographic analysis of  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , and delta opioid binding in the central nervous system of C57BL/6BY and CXBK (opioid receptor-deficient) mice. *Brain research* 1985; 360:108–116.

Neugebauer V. The amigdala: Different pains, different mechanisms. *Pain*, 2007 12. 1-2.

---

**Nevian T.** The cingulate cortex: divided in pain. *Nature Neurosci*, 2017, 20,1515– 1517.

**Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.** Opioid sensitivity of nucleus raphe magnus after analgesia by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Georgian Med. News*, 2011, Vol. 18, No.1 (190), pp. 50-55.

**Oliveira M.A. and Prado W.A.** Role of PAG in the antinociception evoked from the medial or central amygdala in rats. *Brain Research Bulletin*, 2001, 54:1 55-63.

**Ossipov M. H., Kovelowski C. J., Nichols M. L., Hruby, and Porreca F.,** Characterization of supraspinal antinociceptive actions of opioid V. J. delta agonists in the rat. *Pain*,1995. vol. 62, no.

**Ossipov M. Lopez Y., Bian D.,Nichols M., Porreca F.** Synergistic antinociceptive interactions of morphine and clodine in rats with nerve- ligation injury. *Anesthesiol.* 1997, 86(1): 1-9.

**Pan Z, Hirakawa N, Fields HL.** A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. *Neuron*. 2000;**26**:515–522.

**Pasternak GW.** Insights into mu opioid pharmacology the role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sciences* 2001; 68: 2213–2219.

**Paul D, Bodnar RJ, Gistrak MA, Pasternak GW.** Different mu receptor subtypes mediate spinal and supraspinal analgesia in mice. *European Journal of Pharmacology* 1989;168: 307–314.

**Paus T., Petrides M., Evans A. C., and Meyer E.** Role of the human anterior cingulated cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.*, 1993; 70: 453-469.

**Paus T., Koski L., Caramanos Z., and Westbury C.** Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulated cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport.*, 1998; 9: R 37- R 47.

**Pernia-Andrade A.J., Tortorici V., Venegas H.** Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. *Pain*, 2004, 111(1/2): 191-200

**Pick CG, Paul D, Pasternak GW.** Comparison of naloxonazine and beta-funaltrexamine antagonism of mu 1 and mu 2 opioid actions. *Life Sciences* 1991;48: 2005–2011.

---

**Pirkulashvili N., Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.** Anti-nociceptive tolerance to NSAIDs is mediated by opioid mechanism. *Abstr. VII Congress Ukrainian Neurosci Society*, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine, pp. 60-61.

**Pirkulashvili N., Tsiklauri N., Nebieridze M., Tsagareli M.G.** Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the agranular insular cortex is mediated by opioid mechanism. *J. Pain Res.*, 2017, Vol.10, pp. 1561–1568 (doi: 10.2147/JPR. S138360) (IF: 2.581, Clarivate Analytics, former Thomson Reuters).

**Pirkulashvili N., Tsagareli M., Tsiklauri N.** Tolerance to NSAIDs in the rat formalin model of chronic pain is mediated by the central opioid mechanism. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series*, 2017, Vol. 43, No 3-4, pp. 159-171.

**Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF.** Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002;25:319–325

**Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B., Bushnell M.C.** Pain effect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 1997, 277: 968-971

**Ren K., Dubner R.** Descending control mechanisms. In: *Science of Pain*, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M.C., Elsevier, San Diego, 2009: 723-762

**Ribeiro-da-Silva A. , De Konink Y.,** Morphological and Neurochemical Organization of the Spinal Dorsal Horn. In: *Science of Pain..A.I. Basbaum and M.C. Bushnell eds. Elsevier, San Diego,2009: 279-310*

**Riedl M., Arvidsson U., Dado R., Lee J-H., Wessendorf M., Loh H., Law P-Y., Edle R.** Colocalization of substance P and A delta opioid receptor in the rat central nervous system. *Soc. Neurosci. Abst.* 1994, 20: 1729.

**Rittner H.L., Machelska H.,and Stein C.** Immune System, Pain and Analgesia In: *Science of Pain A.I Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 407-428.*

**Rossi G. C., Pasternak G. W., and Bodnar R. J.,**  $\mu$  and  $\delta$  opioid synergy between the periaqueductal gray and the rostro-ventral medulla. *Brain Research*, 1994.vol. 665, no. 1: 85–93.



---

**Sato K., Kiyama H., Park H.T., Toyama M.** AMPA, LA and NMDA receptors are expressed in the rat DRG neurons. *Neuroreport*. 1993. 4: 1263-1265.

**Sawynok J., Sweeney M.** The role of purines in nociception. *Neurosci*. 1989, 32: 557-569.

**Schug S.A., Gandham N.** Opioids; clinical use. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 443-457.

**Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, John T Farrar, Tracey I.** The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nature Neurosci*. 2015;18(4):499-503

**Sherman S., Loomis C.** Morphine insensitive allodynia is produced by intrathecal strychnine in the lightly anesthetized rat. *Pain*, 1994, 56(1): 17-29.

**Silverman DHS, Munacata J.A., Ennes H., Mandelkern M. A. Hoh C. K., Mayer E.A.** Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*, 1997; 112: 64-72.

**Simpson B.A., Meyerson B.J. and Linderoth B.,** Spinal cord and brain stimulation In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed. Elsevier London, 2006 : 563-582.

**Stein B.E., Price D.D., and Gazzaniga M.S.** Pain perception in a man with total corpus callosum transection. *Pain*. 1989; 38: 51-56.

**Stone L. S., Broberger C., Vulchanova L., Wilcox G.L., Hokfelt T., Riedl M. S. Elde R.** Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J. Neurosci.*, 1998,18(15): 5928-5937.

**Talbot J. D., Marrett S., Evans A. C., Meyer E., Bushnell M. C. and Duncan G. H.,** Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 1991; 251: 1355-1358.

**Tershner Sh. A. and Helmstetter F. J.** Antinociception produced by mu-opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu-opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Research*, 2000, 865:1: 17-26.

---

**Todd AJ.** Anatomy of primary afferents and projection neurons in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substantia P and the neurokinin 1 receptor. *Exp. Physiol.* 2002; 87: 245-249.

**Tortorici V., Aponte Y., Acevedo H., Nogueira L., and Vanegas H.,** Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats *European Journal of Neuroscience*, 2009 .Vol. 29, pp. 1188–1196

**Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H.** Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain.*2004;112(1–2):113–120.

**Tortorici V, Vanegas H.** Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12(11):4074–4080.

**Treede R. D., Apkarian A.V.,** Nociceptive processing in the cerebral cortex. In: *Science of Pain*, A. I. Basbaum & M.C. Bushnell eds., Elsevier, San Diego, 2009: 669-697.

**Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R., Jones A.K.P.** Cortical representation of pain. *Pain*, 1999, 79; 105-111.

**Tsagareli M., Tsiklauri N., Nozadze I., Pirkulashvili N., Gurtskaia G., Abzianidze E.** Tolerance to NSAIDs in formalin test of rats is mediated by opioid mechanism. *Abstr. 10<sup>th</sup> Congress European Pain Federation (EFIC)*, September 6-9, 2017 Copenhagen, Denmark, 072a.

**Tsagareli M.G.** Neurobiological Basis of Pain: Review. *Georgian journal of Neurosciences* 2005, 1 (4): 69-82.

**Tsagareli M.G.** Pain concepts and treatment by opioids: A historic review. In: *Opioids: Pharmacology, Clinical Users and Adverse Effects*. Chapter 2, New York: Nova Science Publishers, Inc., 2012, pp. 15-33.

**Tsagareli MG, Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G.** Tolerance to nonopioid analgesics is opioid sensitive in the nucleus raphe magnus. *Front. Neurosci.*, 2011; 5: 2.

---

**Tsagareli MG, Tsiklauri N, Gurtskaia G, Nozadze I, Abzianidze E.** The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs. *Health.* 2010; 2(1): 64–68.

**Tsagareli MG, Tsiklauri N.** *Behavior Study of 'Non-opioid Tolerance'*. New York, NY: Nova Biomedical; 2012.

**Tsagareli MG, Tsiklauri N, Nozadze I, Gurtskaia G.** Tolerance effects of NSAIDs microinjected into central amygdala, periaqueductal grey, and nucleus raphe: possible cellular mechanism. *Neural Regen Res.* 2012;7(13):1029–1039.

**Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E.,** Tolerance induction by non-opioid analgesics in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Series A,* 2005, Vol.31, No.6: 903-909

**Tsiklauri N., Pirkulashvili N., Nozadze I., Gurtskaia G., Tsagareli M.** Non-opioid tolerance of adult male rats in formalin test. *Abstr. 16th World Congress on Pain,* September 26-30, 2016, Yokohama, Japan, PT0325.

**Tsiklauri N., Pirkulashvili N., Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G.** Limbic brain areas are involved in tolerance to NSAIDs: Opioid mechanism. *Abstr. Int. Conf. The 1st "Beritashvili Talks", Neurophysiological Functions and their Disorders – Interdisciplinary Studies.* June 25-27, 2018, Tbilisi pp.65-66.

**Tsiklauri N, Nozadze I, Gurtskaia G, Berishvili V, Abzianidze E, Tsagareli M.G.** Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into rat's periaqueductal gray and nucleus raphe. *Georgian Med. News,* 2010, Vol. 17, No. 3(180), pp. 47-55

**Tsiklauri N., Pirkulashvili N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G.** Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the anterior cingulate cortex is mediated via endogenous opioid mechanism. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2018, Vol. 19, No. 1, art. 2 (doi: 10.1186/s40360-017-0193-y) (IF: 2.288, Clarivate Analytics, former Thomson Reuters).

---

**Tsiklauri N, Pirkulashvili N, Nozadze I, Nebieridze M, Gurtskaia G, Abzianidze E, Tsagareli MG.** Brain limbic areas are involved in tolerance to NSAIDs via opioid mechanism. In: *Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders*. Vol. 2. New York, Nova Biomedical, 2018 (accepted).

**Tsiklauri N.D., Tsagareli N.M. Pirkulashvili N.V., Tsagareli M.G., Abzianidze E.V.** Tolerance to NSAIDs is mediated by the opioid mechanism in rat formalin test. *Proc. 5<sup>th</sup> Congress of Azerbaijan Physiologists dedicated 50<sup>th</sup> anniversary Garaev Institute of Physiology*. October 10-11, 2017, Baku, Azerbaijan, pp. 108-112.

**Tsiklauri N, Nozadze I, Pirkulashvili N, Gurtskaia G, Nebieridze M, Abzianidze E, Tsagareli MG.** Cellular mechanisms of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders*. Vol. 1, Chapter 26. New York, Nova Biomedical, 2016, pp. 339-362.

**Tsiklauri N, Viatchenko-Karpinsky V, Voitenko N, Tsagareli MG.** Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats. *Eur J Pharmacol*. 2010;629(1-3):68-72.

**Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G.** Is endogenous opioid system involved in non-opioid analgesics tolerance? *Georgian Med News*, 2006, No 8(137), pp. 121-125 .

**Tsiklauri N., Kiteishvili D., Tsagareli M.G.** Examination of ketorolac antinociception in Rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2005, Vol.172, No.3, 534-536

**Tsiklauri N., Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tsagareli M.G.** Investigation of analgine (metamizol) tolerance in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Series A*, 2005, Vol.31, No.4, 607-611.

**Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G.** Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into the central nucleus of amygdala of rats. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2008, New Series, Vol. 2, No.3, pp. 129-133.

---

**Tsiklauri N, Nozadze I, Firkulashvili N, et al.** Cellular mechanisms of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders*. Chapter 26. New York, NY: Nova Biomedical; 2016:339–362.

**Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Kandelaki R., Abzianidze E. Tsagareli M.G.** Evidence for tolerance effects induced by non-opioid analgesics microinjected into the central nucleus of amygdala in the rat hot plate test. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2009, New Series, Vol. 3, No. 2/ 141-146.

**Tsiklauri N., Tsagareli M.G.** Non-opioid-induced tolerance in rats. *Neurophysiology*, 2006, Vol. 38, No.4, 370-373.

**Tsiklauri N., Tsagareli M.G.** Study of xefocam antinociception in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2006, Vol.174, No.3, 496-499.

**Uhlen S., Wikberg J.** Alpha 2-adrenoceptors mediate inhibition of cyclic AMP production in the spinal cord after stimulation of cyclic AMP with forskolin but not after stimulation with capsaicin or vasoactive intestinal peptide. *J. Neurochem.* 1989, 52(3): 761-767.

**Vagg D. J., Bandler R., and Keay K. A.,** Hypovolemic shock: critical involvement of a projection from the ventrolateral periaqueductal gray to the caudal midline medulla. *Neuroscience* 2008, vol. 152, no. 4: 1099–1109.

**Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TPJ, Lai J, Porreca P.T.** Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001;21:279–86.

**Vanegas H., Tortorici V.** Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2002, 22(5-6): 655-661.

**Vanegas, H. & Schaible, H.-G.** 2001 Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog. Neurobiol.*, 64, 327–363.

**Vanegas, H. & Tortorici, V.** Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2002, 22, 655–661.

---

**Vanegas, H. & Tortorici, V.** The periaqueductal gray as critical site for antinociception and tolerance induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. In Maione, S. & Di Marzo, V. (Eds), *Neurotransmission in the Antinociceptive Descending Pathway*. Research Signpost, Kerala 2007, 69–80.

**Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V.** NSAIDs, opioids, cannabinoids and the control of pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals*. 2010;3:1335–1347.

**Vaughan, C.W., Connor, M., Bagley, E.E. & Christie, M.J.** Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol. Pharmacol.*, 2000. 57, 288–295.

**Wers M. A., Grega D. S., Macdonald R. L.,** Action of mu, delta and kappa opioid agonists and antagonists on mouse primary afferent neurons in culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987, 243(1): 258-263.

**Wessendorf, M.W., Vaughan, C.W. & Vanegas, H.** Rethinking the PAG and RVM: supraspinal modulation of nociception by opioids and nonopioids. In: Flor, H., Kalso, E. & Dostrovsky, J.O. (Eds), *Dostrovsky. Proceedings of the 11th World Congress on Pain*. IASP Press, Seattle. 2006: 311–320

**Widdowson P. S., Griffiths E. C. and Slater P.,** Body temperature effects of opioids administered into the periaqueductal grey area of rat brain. *Regulatory Peptides*, 1983, vol. 7, no. 3, 259–267.

**Wilcox G.L.,** Pharmacology of pain and analgesia. IASP refresher courses on pain management held in conjunction with the 9<sup>th</sup> world congress on Pain. August 22-27, 1999. Vienna, Austria. pp. 573-591.

**Willis W.D** *The pain system*,. Basel, Karger, 1985

**Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ Jr.** A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain* 2002, 3:79-94.

**Willis WD Jr.** Spinothalamocortical processing of Pain. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat .*The Pain System in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians*, Progress in Pain Research and Management. Vol. 31. Seattle: IASP Press, 2004:155-178.

---

**Winkler CW, Hermes SM, Chavkin CI, Drake CT, Morrison SF, Aicher SA.** Kappa opioid receptor (KOR) and GAD67 immunoreactivity are found in OFF and NEUTRAL cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2006;96: 3465–73.

**Womack M., Macdermott A., Jossell T.** Sensory transmitters regulate intracellular calcium in dorsal horn neurons. *Nature*, 1988, 334: 351-353.

**Yaksh T.L., Jessell T.M., Gamse R., Mudge A.W., Leeman S.E.** Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature*, 1980, 286: 155-157.

**Yang K, Ma WL, Feng YP, Dong YX, Li YQ.** Origins of GABA(B) receptor-like immunoreactive terminals in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res Bull* 2002;58: 499–507.

**Yeziarski R. P., Gerhart K.D., Schrock B.I., Willis W.D.** A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J. Neurophysiol.* 1983,49, pp. 424-441.

**Zald DH.** The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 Jan;41(1):88-123.

**Zhang D., Carlton S.M., Sorkin L.S., Willis W.D.** Collaterals of primate spinothalamic tract neurons to the periaqueductal gray. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296 :277-290

**Zimmermann, M.,** Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 1983, 16(2): 109-110.

**Zubieta J, K., Smith Y. R., Bueller J. A. et al.** Regional mu-opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 2001, 293: 31 – 315.

**Zubieta J-K.,** Forebrain Opiates. In. *Science of Pain*, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M. C., Elsevier, San Diego, 2009: 821-832.

---

## ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები მოხსენებულ იქნა შემდეგ კონფერენციებზე:

Tsagareli M., Tsiklauri N., Nozadze I., **Pirkulashvili N.**, Gurtskaia G., Abzianidze E. Tolerance to NSAIDs in formalin test of rats is mediated by opioid mechanism. *Abstr. 10<sup>th</sup> Congress European Pain Federation (EFIC)*, September 6-9, 2017 Copenhagen, Denmark, 072a.

**Pirkulashvili N.**, Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Anti-nociceptive tolerance to NSAIDs is mediated by opioid mechanism. *Abstr. VII Congress Ukrainian Neurosci Society*, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine, pp. 60-61.

Tsiklauri N., **Pirkulashvili N.**, Nozadze I., Gurtskaia G., Tsagareli M. Non-opioid tolerance of adult male rats in formalin test. *Abstr. 16th World Congress on Pain*, September 26-30, 2016, Yokohama, Japan, PT0325.

Tsiklauri N., **Pirkulashvili N.**, Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Limbic brain areas are involved in tolerance to NSAIDs: Opioid mechanism. *Abstr. Int. Conf. The 1st “Beritashvili Talks”, Neurophysiological Functions and their Disorders – Interdisciplinary Studies*. June 25-27, 2018, Tbilisi pp.65-66.



## პუბლიკაციები

კვლევის შედეგები გამოქვეყნებულია 6 სტატიის სახით:

Tsiklauri N., **Pirkulashvili N.**, Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the anterior cingulate cortex is mediated via endogenous opioid mechanism. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2018, Vol. 19, No. 1, art. 2 (doi: 10.1186/s40360-017-0193-y) (IF: **2.288**, Clarivate Analytics, former Thomson Reuters).

**Pirkulashvili N.**, Tsiklauri N., Nebieridze M., Tsagareli M.G. Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the agranular insular cortex is mediated by opioid mechanism. *J. Pain Res.*, 2017, Vol.10, pp. 1561–1568 (doi: 10.2147/JPR. S138360) (IF: **2.581**, Clarivate Analytics, former Thomson Reuters).

Tsiklauri N, **Pirkulashvili N**, Nozadze I, Nebieridze M, Gurtskaia G, Abzianidze E, Tsagareli MG. Brain limbic areas are involved in tolerance to NSAIDs via opioid mechanism. In: *Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders*. Vol. 2. New York, Nova Biomedical, 2018.

Tsiklauri N.D., Tsagareli N.M. **Pirkulashvili N.V.**, Tsagareli M.G., Abzianidze E.V. Tolerance to NSAIDs is mediated by the opioid mechanism in rat formalin test. *Proc. 5<sup>th</sup> Congress of Azerbaijan Physiologists dedicated 50<sup>th</sup> anniversary Garaev Institute of Physiology*. October 10-11, 2017, Baku, Azerbaijan, pp. 108-112.

**Pirkulashvili N.**, Tsagareli M., Tsiklauri N. Tolerance to NSAIDs in the rat formalin model of chronic pain is mediated by the central opioid mechanism. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series*, 2017, Vol. 43, No 3-4, pp. 159-171.

Tsiklauri N, Nozadze I, **Pirkulashvili N**, Gurtskaia G, Nebieridze M, Abzianidze E, Tsagareli MG. Cellular mechanisms of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders*. Vol. 1, Chapter 26. New York, Nova Biomedical, 2016, pp. 339-362.

