



საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის
ქართული უნივერსიტეტი

მაია დემურიშვილი

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
სადისერტაციო ნაშრომი

პრეფერენტალური ქერქის ფუნქციის მოდულაცია
ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული სისტემებით

დოქტორანტის სამეცნიერო ხელმძღვანელი

მაია ბურჯანაძე
ბიოლოგიის მეცნიერებათა აკადემიური დოქტორი,
მთავარი მეცნიერ თანამშრომელი

თბილისი

2016

სარჩევი

ანოტაცია	5
Annotation	9
შესავალი	12
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	17
1.1. პრობლემის ზოგადი დახასიათება	17
1.2. ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული სისტემა	22
1.3. ბაზალური წინატვინის ანატომია	26
1.4. ბაზალური წინატვინის ACh და ნეოკორტექსის ფუნქციის მოდულაცია	32
1.5. ბაზალური წინატვინის ACh და ჰიპოკამპის ფუნქციის მოდულაცია	35
1.6. ბაზალური წინატვინის GABA-ერგული ნეირონები	36
1.7. პრეფრონტალური ქერქის ფუნქციის შესახებ	40
თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდოლოგია (ზოგადი ნაწილი)	47
2.1. მასალა	47
2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები	47
2.3. ქცევითი ამოცანებით ტესტირების დიზაინი	48
2.4. ჰისტოლოგია	52
2.5. სტატისტიკური ანალიზი	55
თავი 3. მიღებული შედეგები	56
3.1. MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგულ და GABA-ერგულ ნეირონებზე ნეირო- და იმუნოტოქსინების მიკროინექციის დამაზიანებელი ეფექტების ჰისტო- და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა	56

3.1.1. მეთოდები	56
3.1.2. მიღებული შედეგები	56
3.2. იმუნოტოქსინებით MS-ისა და NBM-ის ნეირონების დაზიანების პირობებში ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში ქოლინერგული, GABA-ერგული და გლუტამატერგული აქტიურობის მოდულაციის იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა	67
3.2.1. მეთოდები	67
3.2.2. მიღებული შედეგები	67
3.3. ბაზალური წინატვინის ნეირონების ნეიროტოქსინით ექსციტოტოქსიკური დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დარღვევები	76
3.3.1. მეთოდები	77
3.3.2. მიღებული შედეგები	78
3.3.3. მიღებული შედეგების განხილვა	84
3.4. ბაზალური მსხვილუჯრედოვანი ბირთვის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმებზე	92
3.4.1. მეთოდები	93
3.4. 2. მიღებული შედეგები	94
3.4.3. მიღებული შედეგების განხილვა	99
3.5. NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში	101
3.5.1. მეთოდები	102

3.5.2. მიღებული შედეგები	103
3.5.3. მიღებული შედეგების განხილვა	107
3.6. MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე, ინტაქტურ და ცრუპერირებულ ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების კანონზომიერებანი ქცევით ამოცანებში ტრენირებამდე მათზე ნეიროტრანსმიტერის აგონისტ/ანტაგონისტით ზემოქმედების პირობებში	118
3.6.1. მეთოდები	119
3.6.2. მიღებული შედეგები	122
3.6.3. მიღებული შედეგების განხილვა	124
მიღებული შედეგების საერთო განხილვა	133
დასკვნები	135
ლიტერატურის სია	137

ანოტაცია

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი ითვალისწინებს ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტების კვლევას მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე და ასევე კვლევას - როგორ ახდენს ბაზალური წინატვინის საპროექციო ნეირონები ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობის მოდულაციას პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში.

პრეფრონტალური ქერქის (PFC) ფუნქცია განსაზღვრავს მრავალ კოგნიტიურ ან „საშემსრულებლო“ აქტიურობას, მუშა მეხსიერებას, ქცევითი შეკავების და ყურადღების პროცესებს, მომავლის დაგეგმვას და სხვა. ფსიქიკური დარღვევების - ალცჰეიმერის დაავადების, პარკინსონის დაავადების, შიზოფრენიის, დეპრესიის და ყურადღების დეფიციტის შესახებ ყველა თანამედროვე ჰიპოთეზა, ამ დაავადებათა თანმდევ კოგნიტიურ დეფიციტს PFC-ის ფუნქციონირების დარღვევას უკავშირებს და განიხილავს როგორც ერთი ან მეტი ნეირომოდულატორული სისტემის დისრეგულაციის შედეგს.

ბაზალური წინატვინის (basal forebrain – BF) ქერქული აფერენტები ძუძუმწოვრებში წარმოადგენს ყველაზე როსტრალურად მდებარე ნეირომოდულატორულ სისტემას. BF შედგება განსხვავებული სტრუქტურებისაგან და მოიცავს მედიალურ სეპტუმს (medial septum - MS), ვენტრალურ პალიდუმს (ventral pallidum - VP), ბროკას დიაგონალურ კონას (diagonal band of Broca – DB), განუსაზღვრელ ზონას/მსხვილუჯრედოვან ბაზალურ ბირთვს (substantia innominata/nucleus basalis magnocellularis-SI/NBM) და პალიდუმის წინა რეგიონს (peripallidal regions). BF მდებარეობს ტვინის ჰემისფეროების მედიალურ და ვენტრალურ ზედაპირებთან ახლოს და ეს მეტად კომპლექსური რეგიონი ჩართულია ქერქის აქტივაციაში, ყურადღების,

მოტივაციის, მეხსიერების მექანიზმებსა და ნეიროფსიქიატრიულ დაავადებებში, როგორიცაა ალცჰეიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება, შიზოფრენია და წამალთდამოკიდებულება. BF-ის ამ ფუნქციათა, ასევე ამ დაავადებათა განვითარების მახასიათებლების შეცნობის სიმძნელები დიდწილად უკავშირდება ამ რეგიონის ანატომიურ კომპლექსურობას. BF შეიცავს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს, რომლებიც განსხვავდებიან ტრანსმიტერის შემცველობით, მორფოლოგიით და სამიზნეების პატერნით.

BF შეიცავს როგორც ქოლინერგულ, ასევე არაქოლინერგულ ნეირონებს, რომლებიც პროეცირდებიან ქერქში და ასევე სხვადასხვა ტიპის ინტერნეირონებს. ტრადიციულად, BF-ის ფუნქციებს მის ქოლინერგულ ნეირონებს უკავშირებენ. BF-ის ქოლინერგული სისტემის შემადგენლობაში ძირითადად განიხილავენ MS-ს, რომელიც პროეცირდება ჰიპოკამპზე და NBM-ს, რომელიც პროეცირდება ახალ ქერქზე. BF-ის ამ ორი კომპონენტის სპეციფიკური როლი სხვადასხვა კოგნიტიურ ფუნქციაში სრულად გარკვეული არ არის. ნაჩვენებია, რომ BF-ის ქოლინერგული ნეირონების დეგენერაცია და ქოლინერგული პროექციების შემცირება მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევისათვის. ექსპერიმენტული კვლევები, რომლებშიც იყენებდნენ ტვინის დაზიანების მეთოდს, უპირატესად ეხება საკითხს - სხვადასხვა ნეიროფსიქიკური დაავადებისათვის დამახასიათებელი კოგნიტიური დარღვევის რომელი ასპექტი უკავშირდება BF-ის ნეირონების დაზიანებას. BF-ის არაქოლინერგული ნეირონები შეიცავენ განსხვავებულ ნეიროაქტიურ ნივთიერებებს, მათ შორის, GABA-ს, გლუტამატს და ნეიროპეპტიდებს. BF-ის არაქოლინერგული ქერქში პროეცირებადი ნეირონების უმრავლესობას GABA-ერგული ნეირონები წარმოადგენენ.

წარმოდგენილ ნაშრომში ქცევით და იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში ფასდებოდა, როგორც მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის, ასევე პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერთა

(ქოლინერგული, GABA-ერგული და გლუტამატერგული) აქტიურობის მოდულაცია საკონტროლო (ცრუოპერირებული) და ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების მქონე ვირთაგვებში.

მიღებული შედეგებით გამოვლინდა:

1. MS-ის ქოლინერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ ჰიპოკამპში ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობას ჰიპოკამპში.
2. MS-ის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ ჰიპოკამპში GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: MS-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GABA_A რეცეპტორების იმუნოშელეგვის ინტენსივობას ჰიპოკამპში.
3. NBM-ის ქოლინერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ PFC-ის ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობას PFC-ში.
4. NBM-ის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ PFC-ის და ჰიპოკამპის GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GABA_A რეცეპტორების იმუნოშელეგვის ინტენსივობას PFC-სა და ჰიპოკამპში.
5. NBM-ის საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ გლუტამატერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში PFC-ში: NBM-ის GABA-ერგული და ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GluR-1 რეცეპტორების იმუნოშელეგვის ინტენსივობას PFC-ში.

6. NBM-ისა და MS-ის საპროექციო ნეირონების დაზიანება იწვევს მათი სამიზნე უბნების - PFC-სა და ჰიპოკამპის, შესაბამისად, ფუნქციის მოდულაციას და ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტს.
7. NBM-ის საპროექციო ნეირონების დაზიანება იწვევს PFC-ის ფუნქციის მოდულაციას და როგორც ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების, ასევე სტრიატუმდამოკიდებული პასუხის დასწავლის დეფიციტს.
8. MS-ის ქოლინერგული ჰიპოკამპის საპროექციო ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აადვილებს სტრიატუმდამოკიდებულ პასუხის დასწავლას.
9. MS-ისა და ჰიპოკამპის ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვანია სივრცითი მეხსიერებისათვის და ეს სისტემა ჩართულია დეკლარატიული მეხსიერების კოგნიტიურ ფორმებში.
10. სეპტოჰიპოკამპურ და ბაზალოკორტიკალურ სისტემებს შორის სახეზეა ფუნქციური დისოცია - ბაზალური წინატვინის სეპტოჰიპოკამპური კომპონენტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სივრცით მეხსიერებაში, ხოლო ბაზალოკორტიკალური კომპონენტი - სივრცით დასწავლასა და ყურადღების მექანიზმებში.
11. NBM-PFC-ს ნერვული წრე მნიშვნელოვანია ფუნდამენტური კოგნიტიური პროცესებისათვის, როგორცაა ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერება და ყურადღება.

ANNOTATION

The present work was designed to investigate the effects of selective lesions of basal forebrain (BF) cholinergic and GABAergic neurons on memory function and how this corticopetal system modulates neurotransmitters activity in prefrontal cortex (PFC) and Hippocampus.

PFC function is thought to underlie many of our cognitive or “executive” actions, including working memory, behavioral inhibition, attentional processing, and future planning. Nearly all hypotheses of psychiatric disorders, including Alzheimer’s disease (AD), Parkinson’s disease, schizophrenia, depression, and attentional disorders, theorize that abnormal PFC function is a result of the dysregulation of one or more of the ascending neuromodulatory systems.

BF cholinergic system represents the most rostral of all ascending modulatory systems. BF is composed of an affiliation of heterogeneous structures and includes the medial septum, ventral pallidum, diagonal band nuclei, substantia innominata/ nucleus basalis magnocellularis, and peripallidal regions. This highly complex brain region has been implicated in cortical activation, attention, motivation, memory, and neuropsychiatric disorders such as Alzheimer’s disease (AD), Parkinson’s disease, schizophrenia, and drug abuse. Part of the difficulty in understanding the role of the BF in these functions, as well as the processing characteristics of these disease states, lies in the anatomical complexity of this region.

BF contains a heterogeneous mixture of cell types that differ in transmitter content, morphology, and projection pattern. The BF contains cortically projecting cholinergic and noncholinergic neurons as well as various interneurons. Traditionally, most BF functions have been attributed to its cholinergic neurons. It has been reported that degeneration of BF cholinergic neurons and the decrease of cholinergic projections could be an important factor characterizing the cognitive

decline and functional impairment that characterizes AD. Experimental lesion studies have attempted to address the question of which aspects of cognitive impairment in these human disease states, if any, can be attributed to loss of BF neurons. Noncholinergic BF neurons utilize a number of different neuroactive substances, including gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate and neuropeptides. The most prominent noncholinergic component of the BF corticopetal projection systems are the GABA-ergic corticopetal projections.

In present study in behavioral and immunohistochemical experiments we evaluated different forms of memory and modulation of neurotransmitters (cholinergic, GABAergic and glutamatergic) activity in PFC and hippocampus in control (sham operated) and BF cholinergic or GABAergic immunotoxic lesioned rats.

Our results indicate that:

1. Cholinergic projection neurons of MS modulate cholinergic transmission in hippocampus: selective damage of cholinergic MS neurons significantly reduces number of AChE-sensitive neurons in the hippocampus.
2. GABAergic projection neurons of MS modulate GABAergic transmission in hippocampus: selective damage of GABAergic MS neurons significantly reduces GABA_A receptors immunostaining in hippocampus.
3. Cholinergic projection neurons of NBM modulate cholinergic transmission in PFC: selective damage of cholinergic NBM neurons significantly reduces number of AChE-sensitive neurons in PFC.
4. GABAergic projection neurons of NBM modulate GABAergic transmission in PFC and hippocampus: selective damage of GABAergic NBM neurons significantly reduces GABA_A receptors immunostaining in PFC and hippocampus.
5. GABAergic and cholinergic projection neurons of NBM modulate glutamatergic transmission in PFC: selective damage of GABAergic or cholinergic NBM neurons significantly reduces GluR-1 receptors immunostaining in PFC.

6. Damage of NBM and MS projection neurons modulates function of target sites – PFC and hippocampus, respectively, and causes deficit in hippocampus dependent spatial declarative memory.
7. Damage of NBM projection neurons modulates function of PFC and causes deficit in both - hippocampus dependent spatial learning and striatum dependent response learning.
8. Selective damage of cholinergic MS projection neurons to hippocampus facilitates striatum dependent response learning.
9. MS – hippocampal interaction is substantial for spatial memory and this system plays important role in cognitive types of declarative memory.
10. There is a functional dissociation between septohippocampal and basalcortical cholinergic systems in aspects of cognitive function - a septohippocampal component of BF plays an important role in spatial memory and a basalcortical component of BF in place learning and attention.
11. NBM - PFC circuit plays an important role in fundamental cognitive processes, such as hippocampus dependent spatial memory and attention.

შესავალი

თემის აქტუალობა

მოდულატორული სისტემების ურთიერთკავშირი და პარალელური ორგანიზაცია ნათლად მიუთითებს, რომ ყოველი ნეიროტრანსმიტერი ახდენს სხვა ნეიროტრანსმიტერების აქტიურობის მოდულაციას და ასევე, მათგან განიცდის მოდულატორულ გავლენებს. რადგან ნეირომოდულატორები პარალელურად და ერთმანეთთან ურთიერთკავშირში მოქმედებენ, აღმავალი ნეიროტრანსმიტერული სისტემების ფუნდამენტური როლის განსაზღვრისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება კვლევებს, რომლებშიც ამ სისტემათა კო-მოდულაცია და ურთიერთქმედება შეისწავლება.

როგორ ახდენს BF-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციები PFC-ის ნეიროტრანსმიტერული აქტიურობისა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების მოდულაციას, ჯერჯერობით სრულად შესწავლილი არ არის. ასევე ნაკლებად არის შესწავლილი PFC-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული დეაფერენტაციის ეფექტები ახალი ქერქის ამ უბანში სხვა ნეიროტრანსმიტერების აქტიურობაზე. შესაბამისად, წარმოდგენილ კვლევაში შეისწავლებოდა BF-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციებით მეხსიერების ფუნქციისა და ასევე, PFC-სა და ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობის მოდულაციის პროცესები კორტიკოპეტალური ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების მეთოდების გამოყენებით.

კვლევის ძირითადი მიზანი და ამოცანები

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს BF-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტების კვლევას ქცევით ექსპერიმენტებში მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე, ხოლო

იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში აღნიშნული საპროექციო ნეირონების როლის კვლევას PFC-ში ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობის მოდულაციაში.

ამოცანები:

- MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგულ და GABA-ერგულ ნეირონებზე ნეირო- და იმუნოტოქსინების მიკროინექციის დამაზიანებელი ეფექტების ჰისტო- და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა;
- იმუნოტოქსინებით MS-ისა და NBM-ის ნეირონების დაზიანების პირობებში ჰიპოკამპსა და PFC-ში ქოლინერგული, GABA-ერგული და გლუტამატერგული აქტიურობის მოდულაციის იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა;
- BF-ის ნეირონების ნეიროტოქსინით ექსციტოტოქსიკური დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დარღვევების კვლევა;
- BF-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტების კვლევა სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმებზე;
- NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტების კვლევა ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში;
- MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე, ინტაქტურ და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების კანონზომიერებათა კვლევა ქცევით ამოცანებში ტრენირებამდე მათზე ნეიროტრანსმიტერის აგონისტ/ანტაგონისტით ზემოქმედების პირობებში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა

PFC-სა და ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობის კვლევა BF-ის საპროექციო ნეირონების დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების მოდულაციის კვლევის თანადროულად, მნიშვნელოვანია იმ მექანიზმების განსაზღვრისათვის, რომლითაც აცეტილქოლინისა და GABA-ს

გამოთავისუფლება ნეოკორტექსში განაპირობებს კოგნიტიური ფუნქციის მოდულაციას. მულტიდისციპლინურ ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების ანალიზი ადასტურებს ჩატარებული კვლევის მნიშვნელობას მეხსიერების დარღვევების სამკურნალოდ ახალი სტრატეგიების განსაზღვრისათვის; ჩვენს კვლევებში მიღებული შედეგების თანახმად, BF-ის PFC-სა და ჰიპოკამპში პროეცირებადი პარვალბუმინ-მგრძნობიარე GABA-ერგული ნეირონები, ქოლინერგულ ნეირონებთან ერთად, შეგვიძლია განვიხილოთ ერთ-ერთ ახალ სამიზნედ სხვადასხვა ნეიროფსიქიატრიული დაავადების მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ კოგნიტიური ფუნქციის დარღვევა. წარმოდგენილ კვლევაში მიღებული შედეგები, ვფიქრობთ, აგრეთვე მნიშვნელოვანია მეხსიერების ფუნდამენტური ნეირობიოლოგიის შეცნობისათვის.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომში მოყვანილი ძირითადი შედეგები მოხსენებულ იქნა 5 საერთაშორისო სამეცნიერო ფორუმსა და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ 3 კოლოკვიუმზე.

სამეცნიერო ფორუმებზე მონაწილეობა:

- L. Kruashvili, M. Burajanadze, **M. Demurishvili**, S. Mataradze. Spatial memory impairments following immunotoxic lesion of GABAergic neurons of the forebrain. International Conference on Life Science & Biological Engineering. Kyoto, Japan, 22-24 November, 2016.
- L. Kruashvili, M. Burajanadze, **M. Demurishvili**, K. Rusadze. Spatial memory impairments following excitotoxic lesions of the basal forebrain noncholinergic neuronal ensembles. 29th ECNP Congress, Vienna, Austria, 17-20 september, 2016

- S. Mataradze, T. Naneishvili, **M. Demurishvili**, Kh. Rusadze, M. Burjanadze, T. Kherkheulidze. Study of selective and conjoint immunolesions of septohippocampal projections on spatial memory function. 7th International Regional ISBS Neuroscience and Biological Psychiatry Conference „Stress and Behavior”, Miami Beach, FL, USA, 22-24 June, 2016.
- S. Mataradze, T. Naneishvili, **M. Demurishvili**, M. Chigladze, Kh. Rusadze. Study of selective immunolesions of medial septal cholinergic and GABA-ergic neurons on hippocampal dependent memory and learning process. 9th FENS forum of neuroscience, Milan, Italy, 5-9 Juli, 2014.
- მ. ჭილაძე, ლ. ყრუაშვილი, **მ. დემურიშვილი**, ნ. ჩხიკვიშვილი, თ. ნანეიშვილი. დასწავლის სტრატეგიის განსაზღვრა მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში მორისის წყლის აუზის პირობებში. XII სამეცნიერო კონფერენცია - „ფიზიოლოგიისა და ბიომედიცინის აქტუალური პრობლემები”. ქუთაისი, საქართველო, 25-27 სექტემბერი, 2014.
- 2015-2016 - საგანმანათლებლო პროგრამით გათვალისწინებული 3 კოლოქვიუმი.

პუბლიკაციები: დისერტაციის მასალებზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო სტატია:

- Naneishvili T., **Demurishvili M.**, Burjanadze M., Dashniani M., Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidzeze N.. Spatial memory impairments following immunotoxic lesion of GABA ergic neurons of the Nucleus Basalis Magnocellularis. Bulletin of the Georgian National Academy of Science, 2017, 11(1).
- Kruashvili L., **Demurishvili M.**, Burjanadze M., Beselia G. Effects of selective cholinergic and GABAergic lesions of the Nucleus BasalisMagnocellularis on place or response learning in plus-shaped maze.Georgian Medical News, 2016, 10 (259), 77-83.

- Dashniani M., Burjanadze M., **Demurishvili M.**, Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidze N., Naneishvili T., Kh. Rusadze. Spatial memory impairments following excitotoxic lesions of the basal forebrain noncholinergic neuronal ensembles. Nova science publishers, New York, USA, (13-29), 2015.

ნაშრომის სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა შესაბამისობაშია კვლევაში დასმულ ამოცანებსა და მიზნებთან და შედგება შემდეგი ძირითადი ნაწილებისგან:

- შესავალი - ნაშრომის ზოგადი დახასიათება, მიღებული შედეგების აქტუალობა, სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობა.
- ნაშრომის ძირითადი შინაარსის სამი თავი - ლიტერატურის მიმოხილვა, ექსპერიმენტის მეთოდოლოგია, მიღებული შედეგები.
- მიღებული შედეგების საერთო განხილვა.
- დასკვნები.
- ლიტერატურის სია.

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 162 გვერდს, და მოიცავს 26 სურათს, 4 ცხრილს და 227 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. პრობლემის ზოგადი დახასიათება

ბაზალურ წინატვინს ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა. ტვინის ამ შემადგენლის მიმართ ასეთი ყურადღება განპირობებულია იმ კვლევების შედეგებით, რომლებიც ადასტურებენ, რომ ამ რეგიონში არსებული, ქერქზე პროეცირებული ქოლინერგული ნეირონები, ნორმაში მნიშვნელოვნად არიან ჩართულნი ინფორმაციის დამუშავებაში. თუმცა, ისეთი რთული ფუნქციის, როგორიცაა „ინფორმაციის დამუშავება“ ("information processing") სრულად შესწავლისათვის, აუცილებელია საკითხი ბაზალური წინატვინის შესახებ განხილულ იქნას არა როგორც ერთეული ფუნქციის მქონე ავტონომიური სტრუქტურის, არამედ, როგორც სტრუქტურის, რომელიც თამაშობს ინტეგრაციულ როლს - სტრუქტურა, რომელიც დაკავშირებულია ტვინის მრავალ უბანთან. საკითხისადმი ასეთი მიდგომა უკავშირდება იმის გაცნობიერებას, რომ ბაზალური წინატვინი შესაძლოა წარმოადგენდეს ინტერფეისს კოგნიტიურ ფუნქციებსა და მოტორულ გამოსავალს შორის.

ბაზალური წინატვინი შედგება განსხვავებული სტრუქტურებისაგან და მოიცავს მედიალურ სეპტუმს (medial septum - MS), ვენტრალურ პალიდუმს (ventral pallidum - VP), ბროკას დიაგონალურ კონას (diagonal band of Broca - DB), განუსაზღვრელ ზონას/გაფართოვებულ ამიგდალას (substantia innominata/extended amygdala) და პალიდუმის წინა რეგიონს (peripallidal regions). ბაზალური წინატვინი მდებარეობს ტვინის ჰემისფეროების მედიალურ და ვენტრალურ ზედაპირებთან ახლოს და ტვინის ეს მეტად კომპლექსური რეგიონი ჩართულია ქერქის აქტივაციაში, ყურადღების, მოტივაციის, მეხსიერების მექანიზმებსა და ნეიროფსიქიატრიულ დაავადებებში, როგორიცაა ალცჰეიმერის დაავადება (Alzheimer's disease - AD),

პარკინსონის დაავადება (Parkinson's disease), შიზოფრენია და წამალთდამოკიდებულება (Blanco-Centurion et al., 2007; Detari, 2000; Conner et al., 2003; Goard and Dan, 2009; Jones, 2008; Kauer et al., 2008; Lin and Nicolelis, 2008; Parikh and Sarter, 2008; Weinberger, 2007). ბაზალური წინატვინის ამ ფუნქციათა, ასევე ამ დაავადებათა განვითარების მახასიათებლების შეცნობის სიძნელეები დიდწილად უკავშირდება ამ რეგიონის ანატომიურ კომპლექსურობას. ბაზალური წინატვინი შეიცავს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს, რომლებიც განსხვავდებიან ტრანსმიტერის შემცველობით, მორფოლოგიით და სამიზნეების პატერნით. ბაზალური წინატვინის ფუნქციათა უმრავლესობა დაკავშირებულია აქ არსებულ ნეირონებთან, რომელთა უმრავლესობა შეიცავს აცეტილქოლინტრანსფერაზას (Choline Acetyltransferase - ChAT), რომელიც წარმოადგენს აცეტილქოლინის (acetylcholine - ACh) სინთეზისათვის აუცილებელ ენზიმს; ეს ნეირონები პროეცირდებიან ტვინის ქერქზე. თუმცა, ქოლინერგული კორტიკოპეტალური ნეირონები წარმოადგენენ ბაზალური წინატვინის ნეირონების მხოლოდ დაახლოებით 20%-ს. ბაზალური წინატვინის სხვა ნეირონები ასინთეზირებენ განსხვავებულ ნეიროაქტიურ ნივთიერებებს, როგორიცაა გამა-ამინოებრბოს მჟავა (gamma aminobutyric acid - GABA), გლუტამატი და ნეიროპეპტიდები (Duque et al., 2000; Gritti et al., 2006; Hur and Zaborszky, 2005; Jones, 2008; Zaborszky and Duque, 2000, 2003; Zaborszky et al., 1999).

უნდა აღინიშნოს, რომ კოგნიტიური ნეირომეცნიერების უმნიშვნელოვანეს ნაწილს წარმოადგენს ერთი მხრივ, ტვინის დაზიანებისა (იქნება ეს ვასკულური თუ ტრავმული) და მეორე მხრივ, სხვადასხვა კოგნიტიური პროცესის ურთიერთობის კვლევა. კოგნიტიურ ფუნქციებთან დაკავშირებული ზოგიერთი ფენომენი შეისწავლება ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში, თუმცა ბევრი რამ არ არის გარკვეული. ტვინის ფოკალური დაზიანების მქონე პაციენტებში სხვადასხვა ტიპის დარღვევების შესახებ დიდი რაოდენობაა

როგორც კლინიკური, ასევე ექსპერიმენტული მონაცემებისა (Danckert and Goodale, 2000; Schindler et al., 2006; Bartolomeo, 2007; Silvanto et al., 2008; Funk et al., 2010). კვლევებში, რომლებიც ფოკუსირებულია გამოავლინონ ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში „ფუნქციის ლოკალიზაცია“ ტვინში, სხვადასხვა ტიპის შეზღუდვა არსებობს. თუმცა, ასეთი ტიპის კვლევები სხვადასხვა კოგნიტიური ფუნქციის შესახებ მუდმივად იმატებს (Baumgaertner et al., 2005; Meinzer et al., 2008; Specht et al., 2009; Szaflarski et al., 2010). ტვინის სპეციფიკურ უბნებთან სხვადასხვა ფუნქციის ასოცირება, კოგნიტიური ნეირომეცნიერების ყველაზე დიდი ტრადიციაა. თუმცა, ხშირ შემთხვევაში ამ საკითხის კვლევა აწყდება როგორც მეთოდოლოგიურ, ასევე თეორიულ წინააღმდეგობებს (Mogenssen and Mala, 2009). მიუხედავად არსებული სირთულეებისა, არავითარი ეჭვი არ არსებობს, რომ თავის ტვინი რეგიონალურად სპეციალიზებულია. ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურა და სუბსტრუქტურა ამუშავებს სხვადასხვა ტიპის ინფორმაციას და შესაბამისად, განსხვავებულად მონაწილეობს სხვადასხვა ტიპის ქცევისა და კოგნიციაში. ყველაზე მიღებული გამოთქმაა: ტვინის ფუნქციები რეგიონულად არის ლოკალიზებული. ამ მოსაზრების მხარდაჭერა ორ კვლევით ტრადიციას ემყარება; ერთ-ერთი არის პოსტტრავმატული დარღვევების კვლევა ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში ან ექსპერიმენტულ ცხოველებში. ასეთ კვლევებში პოსტტრავმატული სიმპტომების შედარება ხდება ტვინის დაზიანების ლოკალიზაციასა და მოცულობასთან. ტვინის დაზიანების პირობებში ჩატარებული ექსპერიმენტების ლოგიკა (საკონტროლო ექსპერიმენტები ცხოველებზე და კლინიკური კვლევები თავის ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში) არის ის, რომ ტვინის სტრუქტურის არარსებობის შემთხვევაში, სიმპტომი დაკავშირებულია პასუხისმგებელი ნეირონული მექანიზმების მოშლასთან და სიმპტომების ჯეროვანი შედარებით და შეფასებით, შესაძლებელია ამ სტრუქტურაში ინფორმაციის

დამუშავების შესახებ დასკვნების გაკეთება. ტვინში ფუნქციის ლოკალიზაციის კვლევის მეორე საშუალება უკავშირდება ნეიროვიზუალიზაციის სხვადასხვა ტექნიკის გამოყენებას - სხვადასხვა ტესტის შესრულებისას ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურის აქტივაციის შესწავლა. ექსპერიმენტებში შესაძლებელია ტესტის შესრულებისათვის საჭირო ძირითადი მახასიათებლების გაზომვა, იმისათვის, რომ მივიღოთ ინფორმაცია იცვლის თუ არა კონკრეტული სტრუქტურა თავის ბაზისური აქტიურობის დონეს (ხშირ შემთხვევაში ეს ვლინდება ცვლილებებით მეტაბოლიზმში და სისხლით მომარაგებაში) განსაზღვრული ტესტის შესრულებასა ან სტიმულაციასთან ასოციაციაში. ნეირომეცნიერების ლიტერატურაში მრავალი წინააღმდეგობრივი მონაცემი არსებობს, თუმცა მიუხედავად ზოგიერთი გაურკვეველი საკითხისა, თანხმდებიან, რომ ტვინში არსებობს რეგიონული ფუნქციური სპეციალიზაცია - „ფუნქციათა ლოკალიზაცია“ (Monakow, 1914; Kringelbach and Rolls, 2004).

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ექსპერიმენტებში ტვინის დაზიანების მეთოდის გამოყენებით მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის მნიშვნელოვანი ასპექტია - ტვინის სტრუქტურის არარსებობის დროს და შესაბამისად, შიგა ნერვულ წრეებში ფუნქციური ცვლილებებისას, სუბიექტის ქცევა და ცნობიერი მოქმედება უნდა ასახავდეს იმ კონკრეტული სტრუქტურის არარსებობას. თუმცა, თუ ვივარაუდებთ, რომ ნერვული წრეების პოსტტრავმატული დაკარგვა არასდროს აღდგება, უნდა ველოდოთ, რომ ტვინის დაზიანების შემდეგ დარღვევები ქრონიკულია. მიუხედავად ამისა, ცნობილი ფაქტია, რომ პოსტტრავმატული დარღვევის აღდგენა შესაძლებელია. პაციენტებში, ისევე როგორც ტვინის დაზიანების ცხოველურ მოდელებში, ტვინის დაზიანებასთან ასოცირებული დარღვევები ექვემდებარება „აღდგენის“ რაღაც დონეს - იმ ფარგლებში მაინც, რომელიც პირდაპირ არ არის დაკავშირებული ამ სტრუქტურაში შემავალ ან გამომავალ გზებთან. ნაკლებად ან სრულიად არ ექვემდებარება აღდგენას ზოგიერთი

სენსორული ან მოტორული ფუნქცია. თუმცა უმაღლესი კოგნიტიური ფუნქციების შემთხვევაში ნანახია დარღვეული ფუნქციის პრაქტიკულად პრეტრავმატულ დონემდე აღდგენა (Mogensen et al., 2004, 2007; Mogensen, Mala, 2009; Rohling et al., 2009). უმრავლეს შემთხვევაში ასეთი აღდგენა უკავშირდება პოსტრავმატულ პერიოდში ჩატარებულ რეაბილიტაციურ პროცედურებს, თუმცა ნანახია ამ ფუნქციათა სპონტანური გაუმჯობესებაც. მორგენსონის და მალას (Mogensen and Mala, 2009) მიერ მოწოდებული ე.წ. ელემენტარული ფუნქციების რეორგანიზაციის [Reorganization of Elementary Functions (REF)] - მოდელი საშუალებას იძლევა აღიწეროს ნეირონული და კოგნიტიური მექანიზმები, რომლის საშუალებითაც, მიუხედავად შიგა წრეების აღდგენის შეუძლებლობისა, შეიძლება აიხსნას კოგნიტიური აღდგენის პოტენციური შესაძლებლობა. ჩვენთვის ეს მოდელი საინტერესოა იმ გაგებით, რომ ყველაზე ბაზისური დონე REF მოდელებისა არის ინფორმაციის დამუშავების მოდულები - ე.წ. ელემენტარული ფუნქციები (Elementary Functions - EFs). ელემენტარული ფუნქციები ნამდვილად არიან „ლოკალიზებული“ იმ გაგებით, რომ მათი რეალიზაცია უკავშირდება ტვინის ლოკალური უბნის შიგა წრეების ფუნქციობას. ტრადიციულად განსაზღვრული ნებისმიერი სტრუქტურა, მათ შორის ჰიპოკამპი ან პრეფრონტალური ქერქი, რომლებიც ჩვენს მიერ წარმოდგენილი კვლევის განსაკუთრებული ინტერესის სფეროა, შეიცავს ნეირონულ სუბსტრატს უამრავი ელემენტარული ფუნქციისათვის. როცა ტვინის რომელიმე რეგიონი არ ფუნქციობს დაზიანების გამო, REF მოდელის მიხედვით, სახეზეა ყველა იმ ფუნქციის დეფიციტი, რომელიც ამ ქსოვილს უკავშირდება. ფსიქოლოგიურად აღწერილი ფუნქციები, როგორიცაა ობიექტთა დისკრიმინაცია, ექსპლიციტური მეხსიერება ან ალოცენტრული სივრცითი ორიენტაცია, ექვემდებარება ანალიზის სხვადასხვა დონეს. REF მოდელში მოვლენის გამოვლენა მოიცავს ქცევას, რომელზეც დაკვირვებაა შესაძლებელი

(მაგალითად, ამოცანების შესრულება პაციენტების ან ექსპერიმენტული ცხოველების მიერ).

ზოგიერთ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას, მათ შორის პანტიქტონის დაავადებას ან ლატერალურ ამიოტროფულ სკლეროზს, აქვს გამოხატული გენეტიკური მიზეზები. ზოგიერთის განვითარებაში ჩართულია რთული გენეტიკური და ეკოლოგიური მიზეზები, რომლებსაც შეუძლიათ იმოქმედონ ტვინზე სხვადასხვა გზით. ცხოველურ მოდელებსა და პაციენტებზე ჩატარებული კვლევების მიზანია, ერთი მხრივ, გამოვლინდეს ტვინის მექანიზმები, რომლებიც ჩართულნი არიან დაავადების პათოგენეზში და ასევე, გაირკვეს როგორ პასუხობს ტვინი თერაპიულ ჩარევას. პასუხი ამ ფუნდამენტურ კითხვებზე შექმნის ამ დაავადებათა სამკურნალო ახალი გზების განსაზღვრის შესაძლებლობას.

1.2. ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული სისტემა

ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული სისტემა (The basal forebrain cholinergic system - BFCS), როგორც ცნობილია, ექვემდებარება საშუალოდ გამოხატულ ნეიროდეგენერაციულ ცვლილებებს ნორმალური დაბერების პროცესში და ძლიერ ატროფიას ალცჰეიმერის დაავადებისას (Alzheimer's disease - AD). თუმცა, ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ხარისხი და მონაწილეობა AD-ის სხვადასხვა სტადიაში სადავოა. BFCS-ის სტრუქტურის გამოკვლევები *in vivo* ვიზუალიზაციის მეთოდით ნორმალური და პათოლოგიური სიბერის დროს მცირე რაოდენობითაა. Grothe-სა და კოლეგების მიერ (Grothe et al., 2012) მორფომეტრული ტექნიკისა და მაღალი რეზოლუციის ვიზუალიზაციის მეთოდის გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ BFCS-ის მოცულობა იკლებს ზრდასრულობისას და ატროფიას განიცდის ხანდაზმულ ასაკში. მოცულობის შემცირება ძალიან მსუბუქი AD-ის დროს უფრო აღინიშნება მეინერტის ბაზალური ბირთვის წინა ნაწილში, ხოლო AD-

ის მოგვიანო ეტაპზე მოიცავს მთლიან BFCs-ს. ნაჩვენებია, აგრეთვე, რომ ბაზალური წინატვინის (basal forebrain – BF) ატროფია სახეზეა AD-ის იმ სტადიაში, როცა პაციენტები ჯერ კიდევ არ ავლენენ რაიმე დარღვევას ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირებისას (Hall et al., 2008). ამ კვლევის მიხედვით, კოგნიტიური დეფიციტის გამოვლენის პერიოდი მცირდება, თუ სახეზეა ატროფიული პროცესები ჰიპოკამპშიც, შესაბამისად BF-ის ატროფია შესაძლებელია განვიხილოთ AD-ის ბიომარკერად იმ პაციენტებში, რომელთაც ჯერ კლინიკური სიმპტომები არ აქვთ.

აცეტილქოლინური გადაცემა უკავშირდება კოგნიტიური ფუნქციების და ქცევების, ყურადღების, დასწავლის, მეხსიერებისა და მოტივაციის ჩართვით, სპეციფიკურ ასპექტებს. ცვლილებები აცეტილქოლინურ (Acetylcholine - ACh) გადაცემაში აღინიშნება სხვადასხვა ნეიროფსიქიატრიული დაავადების პათოფიზიოლოგიაში. ACh-ერგული ტრანსმისია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (CNS) წარმოდგენილია ქერქისა და ქერქქვეშა რეგიონების მძლავრი ინერვაციით BF-ის ქოლინერგული ნეირონების განსხვავებული ჯგუფებიდან. მიუხედავად ქოლინერგული გადაცემის ფუნდამენტური როლისა CNS-ში და ქოლინერგული ნერვული წრეების ორგანიზაციის შესწავლის დიდი ხნის ისტორიისა, გასაკვირია, მაგრამ ზუსტად როგორ ახდენს გამოთავისუფლებული ACh ქერქისა და ქერქქვეშა ნეირონული აქტიურობისა და ამ აქტიურობაზე დამოკიდებული ქცევების მოდულაციას არ არის ცნობილი. CNS-ში ქოლინერგულ გადაცემასთან დაკავშირებით განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მისი აქტიურობის იმ მექანიზმებს, რომლითაც ACh-ის ენდოგენური გამოთავისუფლებით (ის ააქტივებს ნიკოტინურ ან მუსკარინულ რეცეპტორებს და ასრულებს ნეირომოდულატორის ან/და ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას) რეგულირდება კოგნიტიური ფუნქციები.

ACh მნიშვნელოვანია CNS-ის ფუნქციონისათვის, ახდენს რა კოგნიტიური, ემოციური და ქცევითი ფუნქციის მოდულაციას, დასწავლისა და მეხსიერების (Hasselmo and Giocomo, 2006), სივხიზლისა და ყურადღების (Klinkenberg et al., 2011; Picciotto et al., 2012) ჩათვლით. ACh-ის ნორმალური დონე განაპირობებს სენსორული ინფორმაციის რელევანტურ დამუშავებას და გარემოს სტიმულების კოდირებას, რაც წარმართავს მიზანდასახულ ქცევას (Sarter et al., 2009). ტვინში ქოლინერგული სისტემის მნიშვნელოვანი როლის აღსრულებაში ჩართულია ქოლინერგული ბირთვების პროექციები BF-დან, ლატეროდორზალური სახურავის ბირთვიდან (laterodorsal tegmental nucleus - LDT), ხიდის სახურავიდან (pedunculo-pontine tegmentum - PPT), და უზანგიდან (habenula - MHb; Zaborszky et al., 1999; Ren et al., 2011). უნდა აღინიშნოს, რომ ChAT-დადებითი ინტერნეირონების მცირე პოპულაციები წარმოდგენილია სტრიატუმსა და ახალ ქერქში (von Engelhardt et al., 2007). BF-დან, ასევე LDT-სა და PPT-დან ქოლინერგული პროექციები ფართოდ მოიცავს მრავალ ტელენცეფალურ და ლიმბურ სტრუქტურას. გამოთავისუფლებული ACh ააქტიურებს როგორც ნიკოტინურ, ასევე მუსკარინულ რეცეპტორებს (nAChRs და mAChRs), რომლებიც განსხვავდებიან როგორც უჯრედზე ლოკალიზაციით (პრე- და/ან პოსტსინაპსური), ასევე შემადგენელი სუბერთეულებით, სასიგნალო მექანიზმებით და ACh-ის მიმართ აფინურობით (Changeux, 2010; Picciotto et al., 2012). მიუხედავად იმისა, რომ ინფორმაცია ქოლინერგული სისტემის ორგანიზაციისა და ქცევის მოდულაციაში მისი როლის შესახებ მუდმივად გროვდება, მრავალი კითხვა მისი აქტიურობისა და პათო- ან ფიზიოლოგიაში მისი როლის შესახებ პასუხგაუცემელია. სპეციფიკურ ქცევებში ACh-ის როლის შესწავლისათვის იყენებენ ქოლინერგული პროექციების დაზიანების მეთოდს ან ფარმაკოლოგიურ ინტერვენციას ACh-ის რეცეპტორების აქტივაციისათვის. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი მიდგომები ინფორმატიულია, კითხვის ნიშნის ქვეშ დგება მათი ბიოვალიდურობა და

აგრეთვე, ამ ტიპის ინტერვენციით გამოწვეული ქოლინერგული აქტიურობის ცვლილებები რამდენად შეესაბამება *in vivo* მიმდინარე ცვლილებებს. თანამედროვე მეცნიერებისათვის გაურკვეველი რჩება ქოლინერგული პროექციების მიერ როგორ ხდება მათი სამიზნე ნერვული წრეების მოდულაცია. ფაქტია, რომ არ არის ცნობილი სად მუშაობს ACh როგორც კლასიკური სინაპსური ნეიროტრანსმიტერი (მილისეკუნდიდან ათ მილისეკუნდამდე დროითი შკალით) და სად როგორც ნეირომოდულატორი (ასი მილისეკუნდიდან წამამდე დროითი შკალით) ან ორივე ერთად (Picciotto et al., 2012; Sarter et al., 2014). შედარებით ადრეული შრომები აჩვენებენ, რომ ACh-ის უმთავრესი როლია ნერვული წრეების შიგა ნეირონული აქტიურობის მოდულაცია (Kawai et al., 2007). ამას გარდა, შედარებით ნაკლებად არის ცნობილი ქოლინერგული სისტემის სპეციფიკური გავლენები მთავარ სამიზნე უბნებში, როგორიცაა ქერქი (Sarter et al., 2009). მეორე მხრივ, ACh-ის გამოთავისუფლების ადგილებში მას ხვდება ქოლინერგული რეცეპტორები, რაც მიანიშნებს, რომ ქოლინერგულ სისტემას შეუძლია გამოიწვიოს სწრაფი სინაპსური გადაცემა, რაც ტიპურია კლასიკური ნეიროტრანსმიტერისათვის (Turrini et al., 2001). მართლაც, არსებული მონაცემების კომპლექსური გააზრება საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ ACh-ს შეუძლია იმოქმედოს სხვადასხვა დროითი შკალით, გამოთავისუფლების სხვადასხვა მექანიზმით, გამოთავისუფლების სხვადასხვა მანძილით და რეცეპტორული საიტებით და ასევე, შორეული გადაცემის კასკადებით დაუკავშირდეს ნიკოტინურ და მუსკარინულ ACh რეცეპტორებს (Arroyo et al., 2014; Jiang et al., 2014).

BF-ის სხვადასხვა კოგნიტიურ ან არაკოგნიტიურ ფუნქციებში მონაწილეობის შესახებ ლიტერატურაში არსებული მონაცემების განხილვისას, რა თქმა უნდა, გვერდს ვერ ავუვლით და წარმოგიდგენთ დღეისათვის, პრაქტიკულად კლასიკად მიჩნეულ, ანატომიურ მონაცემებს BF-ის ნეირონული შემადგენლობის (მათი განსხვავებული ნეიროტრანსმიტერული

წარმომადგენლობის გათვალისწინებით), ნეიროტრანსმიტერების მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების სახეების, ნეირონთა პროექციების განაწილების და სამიზნეების შესახებ.

1.3. ბაზალური წინატვინის ანატომია

BF-ის ქოლინერგული სისტემა შედება ურთიერთგადამფარავი უჯრედების ოთხი ჯგუფისაგან: მედიალური სეპტუმი (medial septum - MS), ბროკას დიაგონალური კონის (diagonal band of Broca - DB) ვერტიკალური (VDB) და ჰორიზონტალური (HDB) განშტოებები და მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვი (nucleus basalis magnocellularis - NBM). ყველა ამ ქოლინერგული ნეირონისათვის დამახასიათებელია აცეტილქოლინის, როგორც ნეიროტრანსმიტერის და მათი მასინთეზირებელი ენზიმის - ChAT-ის შემცველობა.

BF-ში ქოლინერგული ნეირონების არსებობა პირველად აღწერეს Shute-მ და Lewis-მა (1967), ხოლო მოგვიანებით დაადასტურეს სხვა ავტორებმა (Härtig et al., 2002; Semba, 2000; Zaborszky et al., 1999). უფრო ადრე, Mesulam-მა (Mesulam et al., 1983a,b) ქოლინერგული ნეირონების ჯგუფებისათვის შემოიტანა აღნიშვნა - *Ch*. ქოლინერგული ნეირონების ჯგუფების ტოპოგრაფიული განაწილების ამ კლასიფიკაციით განსაზღვრული ვარიაციები დღესაც ფართოდ გამოიყენება.

ქოლინერგული სისტემა იყოფა ქოლინერგული ნეირონების რვა ჯგუფად (*Ch1* - *Ch8*). BF-ის ყველაზე როსტრალურად განლაგებული ქოლინერგული ნეირონები წარმოდგენილია MS-სა და VDB-ში. უჯრედების ეს ჯგუფები განსაზღვრულია, როგორც *Ch1* და *Ch2*. მღრნელებში MS-ის უჯრედების 30-50 %, ხოლო VDB-ს უჯრედების 50-75 % ქოლინერგულია (Mesulam, 1994; Wainer and Mesulam, 1990), მაშინ როცა, პრიმატებსა და ადამიანებში 10 და 70 %, შესაბამისად (Mesulam et al., 1983b; Mesulam, 1994; Mufson et al., 1989).

უჯრედები, რომლებიც განლაგებულნი არიან ჰორიზონტალური ღერძის გასწვრივ და *Ch2* უჯრედების ვენტროლატერალურად წარმოადგენენ HDB-ის ანუ *Ch3*-ს. ახალი ქერქი და ამიგდალა, ისევე როგორც თალამუსის რეტიკულური ბირთვი, ინერვირდება *Ch4* ჯგუფის უჯრედებით, რომლებიც აღწერილია NBM-ის შემადგენლობაში (Mesulam, 1994). ისინი წარმოადგენენ ქოლინერგული ნეირონების ყველაზე დიდ ჯგუფს მღრნელების, პრიმატების და ადამიანების BF-ში. იმუნოჰისტოქიმიურმა და *in situ* ჰიბრიდიზაციით ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ BF-ის შემადგენელი არაქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენს გამა-ამინოჰერბოს მჟავას (gamma aminobutyric acid - GABA) შემცველი უჯრედების პოპულაცია (Gritti et al., 1994; Semba, 2000). ქოლინერგული უჯრედების *Ch5* - *Ch8* ჯგუფები განთავსებულნი არიან ტვინის ღეროში. *Ch5* და *Ch6* ჯგუფის უჯრედები განთავსებული არიან *pedunclopontine tegmental* და *laterodorsal tegmental* ბირთვებში, შესაბამისად. ადამიანის ტვინში ამ ნეირონების 90 %-მდე ChAT-იმუნოპოზიტიურია. დანარჩენი ნეირონები უმთავრესად კატექოლამინერგულია, რადგან ისინი ამჟღავნებენ თიროზინ ჰიდროქსილზას მიმართ მგრძნობელობას. ტემენტურ ლატეროდორსალურ ბირთვში ChAT-პოზიტიური ნეირონები, GABA-ერგული, გლუტამატერგული და კატექოლამინერგული ნეირონების მცირე რაოდენობასთან ერთად, შედარებით ნაკლებადაა წარმოდგენილი (Mesulam, 1994). მედიალური ჰაბენულარული ბირთვი შეიცავს *Ch7* ჯგუფის ქოლინერგულ ნეირონებს. პარაბიგემინალური ბირთვის დაახლოებით 80-90 % ასევე ChAT-პოზიტიურია და წარმოადგენს ქოლინერგული ნეირონების *Ch8* ჯგუფს (Mesulam, 1994; Wainer and Mesulam, 1990). ფუნქციური ნეიროანატომიის თვალსაზრისით, ზემოაღწერილი ყველა უჯრედი საპროექციო ნეირონს წარმოადგენს. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ კუდიან ბირთვში, მიმდებარე ბირთვში, საყნოსავ ბოლქვებში, თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში აღწერილია ChAT-ის

შემცველი ინტერნეირონები (Zaborszky, 2002). ამ უჯრედების ზუსტი ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია.

ქოლინერგული ინერვაციის სამიზნე უბნები. მღრნელებსა და პრიმატებში ტვინის იმ უბნების გამოსავლენად, რომლებიც ინერვირდებიან ქოლინერგული ნეირონებით, იყენებენ საპროექციო გზების გადაჭრის მეთოდს, აცეტილქოლინესტერაზა (acetylcholinesterase - AChE) ენზიმური ჰისტოქიმიის და ChAT-იმუნჰისტოქიმიის თანადროულად. ეთიკური შეზღუდვების გამო, ამ ტიპის ექსპერიმენტები არ გამოიყენება ადამიანების ტვინში ქოლინერგული ინერვაციის შესასწავლად. მიუხედავად ამისა, ადამიანების ტვინის *post mortem* კვლევები ადასტურებს, რომ ქოლინერგული ინერვაციის ორგანიზაცია ადამიანებში და ადამიანის მსგავს და უდაბლეს პრიმატებში დიდწილად იდენტურია (Mesulam, 1994). BF-ის ყველაზე როსტრალური ქოლინერგული ნეირონები - *Ch1* და *Ch2*, პროეცირდებიან ჰიპოკამპზე (Mesulam, 1994; Wainer and Mesulam, 1990). AChE-ით მდიდარი ბოჭკოები ნაჩვენებია ჰიპოკამპის CA2, CA3 და CA4 კვლებში, ასევე დაკბილული ხვეულის მარცვლოვანი შრის შუა ნაწილში და სუბიკულუმში. *Ch3* უმთავრესად პროეცირდება საყნოსავ ბოლქვებში. თავის ტვინის ქერქი ქოლინერგული შესავლის უდიდეს ნაწილს იღებს BF-ის ქოლინერგული ნეირონებიდან, რომლებიც განთავსებულნი არიან NBM-ში და წარმოადგენენ *Ch4* ჯგუფს. ქოლინერგული აქსონების ციტოარქიტექტურულ უბნებში განაწილების სიმკვრივის მნიშვნელოვანი განსხვავების მიუხედავად, პირველად სენსორულ და უნიმოდალურ ასოციაციურ უბნებში ქოლინერგული ინერვაცია ნაკლებია, ვიდრე პარალიმბურ და ლიმბურ უბნებში. ქერქული ქოლინერგული ინერვაციაც ხასიათდება სამიზნე შრეების სპეციფიკურობით: ქოლინერგული აქსონების სიმკვრივე უფრო მეტია თავის ტვინის I, II და ასევე III შრის ზედა ნაწილში (Mesulam, 1994). *Ch5* და *Ch6* ნეირონები პროეცირდებიან თალამუსში (Mesulam, 1994). თუმცა, არის

მონაცემები, რომ *Ch5* და *Ch6* ნეირონები პროეცირდებიან აგრეთვე, ტვინის ქერქზე, BF-ზე და ექსტრაპირამიდულ სტრუქტურებზე, როგორცაა ზოლიანი სხეული, მკრთალი ბირთვი, სუბთალამური ბირთვი და შავი სუბსტანცია. და ბოლოს, ამ ბირთვებს შორის ფუნქციური განსხვავების გათვალისწინებით შეიძლება ითქვას, რომ *Ch5* უფრო ჩართულია სენსორულ პროცესებსა და მოძრაობის ექსტრაპირამიდულ კონტროლში, ხოლო *Ch6* უფრო მეტად ლიმბურ სისტემასთან არის კავშირში (Mesulam, 1994).

აცეტილქოლინი და ქოლინერგული სინაპსი. სხვა კარგად ცნობილი ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით, აცეტილქოლინი არ წარმოადგენს ამინომჟავების მეტაბოლიზმის დერევატს (Bear et al., 2001). ACh წარმოიქმნება აცეტილ კოენზიმ A-სა (უჯრედული მიტოქონდრიის პროდუქტი) და ქოლინისაგან, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ცხიმების მეტაბოლიზმში და ტვინში სისხლის საშუალებით ტრანსპორტირდება, როგორც თავისუფალი სახით, ასევე ფოსფოლიპიდური ფორმით (Bear et al., 2001). ACh-ის სინთეზს ადასრულებს სპეციფიკური ენზიმი - ChAT, რომელიც სინთეზირდება უჯრედის სხეულებში არსებულ რიბოსომებზე და ტრანსპორტირდება აქსონის ტერმინალში. ტრანსმიტერი ACh თავის მხრივ, სინთეზირდება აქსონის ტერმინალის ციტოზოლში ChAT-ით და თავსდება სინაპსურ ვეზიკულებში, ვეზიკულური აცეტილქოლინ ტრანსპორტერის (vesicular acetylcholine transporter – VACHT) საშუალებით. მოქმედების პოტენციალის გავლენით, ACh ჩაიდვრება სინაპსურ ნაპრალში და უკავშირდება ACh-ურ რეცეპტორებს, რომლებიც განთავსებულნი არიან როგორც პრე- ასევე პოსტსინაპსურ მემბრანებზე. სინაპსური ნაპრალიდან ACh-ის ამოღება ხდება სპეციალური ენზიმის AChE-ს საშუალებით, რომელიც ACh-ს შლის აცეტატად და ქოლინად, რომლებიც უკუმიტაცების გზით ბრუნდებიან პრესინაპსურ უჯრედში.

აცეტილქოლინური რეცეპტორები. მუშუმწოვრების ტვინში არჩევენ აცეტილქოლინური რეცეპტორების ორ ჯგუფს: მუსკარინულს და ნიკოტინურს. მათი სახელები უკავშირდება ბუნებრივი ალკალოიდების - ნიკოტინის და მუსკარინის უნარს მოახდინონ ACh-ის, როგორც ნეიროტრანსმიტერის ეფექტის იმიტირება. მუსკარინული რეცეპტორები დაკავშირებული არიან G პროტეინთან, რომლებიც მოქმედებენ ან იონურ არხებზე, ან ჩართავენ მეორადმესენჯერულ სისტემებს (Ehlert et al., 1994).

nACh რეცეპტორები წარმოდგენილია როგორც პერიფერიულად, ყველა მამოძრავებელი ფირფიტის დაბოლოებაზე, ასევე ცენტრალურად. თავის ტვინში ისინი ყველაზე დიდი რაოდენობითაა ჰიპოკამპში, ტემპორალურ ქერქსა და BF-ში, ანუ ტვინის იმ უბნებში, რომლებიც კლასიკურად მეხსიერების და დასწავლის პროცესების ცენტრებად განიხილება. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში nACh რეცეპტორების როლი ბოლომდე ნათელი არ არის, თუმცა თანხმდებიან, რომ მათ აქვთ მნიშვნელოვანი როლი მეხსიერებასა და დასწავლაში და ასევე, ყურადღების, სიფხიზლის და სენსორული პერცეფციის პროცესებში. ცნობილია, რომ მეხსიერების ფორმირებასა და შენახვაში მონაწილე ტვინის უბნები მდიდარია nACh რეცეპტორებით. ნიკოტინური და სხვა nACh რეცეპტორების აგონისტები აუმჯობესებენ დასწავლასა და მეხსიერებას ცხოველებში, მაშინ როცა nACh რეცეპტორებით მდიდარი უბნების დაზიანება არღვევს მეხსიერების ფორმირებას (Grutzendler and Morris, 2001).

თანამედროვე კვლევებში შეისწავლება nACh რეცეპტორების მახასიათებლები და როლი და ასევე გზები, რომლითაც შესაძლებელია მათი ფუნქციის მოდიფიკაცია წამლებითა და სხვადასხვა ქიმიური აგენტებით. ნაჩვენებია, რომ β -ამილოიდს, პროტეინს, რომელიც წარმოიქმნება ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში, შეუძლია დაუკავშირდეს nACh რეცეპტორებს და დაარღვიოს მისი ფუნქცია (Pettit et al., 2001). მიუხედავად

ამისა, ზოგიერთ ნაერთს შეუძლია წინ აღუდგეს β -ამილოიდების ნეგატიურ გავლენას და შესაბამისად, მათი გამოყენება შესაძლებელია ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალოდ. თუმცა, წამლებით თერაპია ჯერჯერობით შემოიფარგლება მხოლოდ დაავადების შემსუბუქებით ან პროგრესირების გადავადებით.

ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორები ჩვეულებრივ განლაგებულნი არიან ნეირონთა დენდრიტებზე, თუმცა, nACh რეცეპტორები ასევე ნაპოვნია აქსონებზე. ამ შემთხვევაში ელექტრული სიგნალი არ ვრცელდება დენდრიტებსა და უჯრედის სხეულზე, არამედ მოქმედებს ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებაზე. როგორც ჩანს, სიგნალი წარმოიქმნება აქსონში, დენდრიტებისა და უჯრედის სხეულების გვერდის ავლით, რის გამოც, უფრო სწრაფად და პირდაპირ ხორციელდება პრესინაპსური კონტროლი. სავარაუდოდ, nACh რეცეპტორებზე დამოკიდებული კოგნიტიური ფუნქციების უმრავლესობის რეალიზაცია დამოკიდებულია ამ პრესინაპსურ, და არა პოსტინაპსურად განლაგებულ, nACh რეცეპტორებზე.

mACh რეცეპტორი წარმოადგენს შვიდი ტრანსმემბრანული დომენის შემცველ მეტაბოტროპულ რეცეპტორს. ჰიპოკამპში M_1 რეცეპტორები უპირატესად წარმოდგენილია პირამიდული ნეირონების სხეულსა და დენდრიტებზე და მარცვლოვან უჯრედებზე და მხოლოდ მცირე ფრაქციაა აქსონებსა და ტერმინალებზე (Yamasaki et al., 2010). ზოგიერთ შრომაში ნაჩვენებია მათი არსებობა ინტერნეირონებზე (Cea-Del Rio et al., 2010, 2011). M_2 რეცეპტორები განთავსებული არიან პირამიდული უჯრედების გარემომცველ ბოჭკოებზე და დიდი სიმკვრივით არიან წარმოდგენილნი პრესინაპსურად GABA-ერგულ ტერმინალებზე, რომლებიც პროეცირდებიან პირამიდული უჯრედების პერისომატურ უბანში. M_3 რეცეპტორები ნაკლები რაოდენობით არიან წარმოდგენილნი პირამიდულ ნეირონებსა და ინტერნეირონებზე (Cea-

Del Rio et al., 2010, 2011), მაშინ როცა, M₄ რეცეპტორები მრავლად არიან არაპირამიდულ ნეირონებსა და გლუტამატერგულ ტერმინალებზე, ხოლო M₅ რეცეპტორები ძალიან მცირე რაოდენობითაა ნანახი ჰიპოკამპში (Levey et al., 1995).

საინტერესოა, რომ ორივე - mACh და nACh რეცეპტორები შეიძლება იყვნენ წარმოდგენილი ასტროციტებზე, გაატარონ უჯრედშიგნით Ca²⁺ და მოუმატონ ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება, რითაც შეუძლიათ მოახდინონ სინაპსური ტრანსმისიისა და პლასტიკურობის მოდულაცია ჰიპოკამპში (Takata et al., 2011; Shen and Yakel, 2012).

1.4. ბაზალური წინატვინის ACh და ნეოკორტექსის ფუნქციის მოდულაცია

რა მექანიზმით ახდენს გავლენას ნეოკორტექსში გამოთავისუფლებული ACh კოგნიტიურ ფუნქციებსა და ქცევაზე საკმაოდ სუსტადაა შესწავლილი. შედარებით ადრეულ შრომებში მიკროდიალიზის მეთოდის გამოყენებით ნაჩვენებია მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში (medial prefrontal cortex - mPFC) ACh-ის ხანგრძლივი მატება ყურადღებასთან დაკავშირებული ტესტების შესრულებისას (Passetti et al., 2000), უფრო მოგვიანო შრომებში კი, რომლებშიც იყენებდნენ უფრო სწრაფ, დინამიკურ, ქოლინის ელექტროქიმიური დეტექციის მეთოდს, ნაჩვენებია, რომ ACh-ს შეუძლია სწრაფად გამოთავისუფლდეს სტიმულის დეტექციისას სტიმულთან დაკავშირებულ ამოცანებში (Parikh et al., 2007; Parikh and Sarter, 2008). შესაბამისად, თუ მიკროდიალიზის მეთოდით გაზომვები აჩვენებენ ACh-ის დონის მატებას ხანგრძლივი დროითი შვალით, რაც განაპირობებს ქერქის აქტიურ სტატუსს, შედარებით ახალი და უფრო სენსიტიური ელექტროქიმიური გაზომვები აჩვენებენ ACh-ის სწრაფ, უფრო დროებით გამოთავისუფლებას. ახალი კვლევებით იცვლება ადრეული შეხედულება იმის

შესახებ, რომ ACh მოქმედებს მხოლოდ ე.წ. “მოცულობითი ტრანსმისიით” (Sarter et al., 2009) და ხაზს უსვამს სპეციფიკური ქოლინერგული ფუნქციის მოდულაციაში ACh-ის აქტიურობის შესაძლო სწრაფ კომპონენტს. მაგალითად, ACh-ის ფაზური გამოთავისუფლება ხელს უწყობს ქერქის სტატუსის ქოლინერგული რეგულაციით სწრაფ გადაწყობას, რაც დაკავშირებულია ცხოველთა უნართან მოახდინონ სტიმულის დეტექცია ახალი სამიზნით განპირობებულ ქცევაში (Sarter et al., 2014).

სწრაფი სინაპსური ქოლინერგული ტრანსმისია ქერქში. ცენტრალური ქოლინერგული გადაცემის კვლევა ოპტოგენეტიკური მეთოდის გამოყენებით ChAT-Cre ხაზის თავგებას (Kalmbach et al., 2012; Huang and Zeng, 2013) ან ვირთაგვებში (Witten et al., 2011) ქოლინერგული ნეირონებისა და აქსონური პროექციების შერჩევითად აქტივაციის და შეკავების საშუალებას იძლევა, როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo*. ასეთი მიდგომის გამოყენებით დღეისათვის ნაჩვენებია, რომ ACh-ური გადაცემა ქერქში ხორციელდება როგორც პირდაპირი, სწრაფი სინაპსური ტრანსმისიით, ასევე, უფრო ხანგრძლივი დროითი შვალით და უფრო დიფუზური სინაპსური ტრანსმისიით (Letzkus et al., 2011; Arroyo et al., 2012, 2014; Bennett et al., 2012; Kimura et al., 2014). BF-ის საპროექციო ნეირონების როდოფსინის (ChR2) არხების აქტივაცია nACh რეცეპტორების საშუალებით იწვევს 2/3 შრის პირამიდული უჯრედების ძლიერი შემაკავებელი შესავლის გააქტივებას (Arroyo et al., 2012, 2014; Bennett et al., 2012; Kimura et al., 2014). 2/3 შრის პირამიდული ნეირონები არ აქტიურდებიან პირდაპირ nACh რეცეპტორებით, ხოლო ამ შრის ინტერნეირონები აქტიურდებიან (Poorthuis et al., 2013). BF-ის ბოჭკოების აქტივაცია ქერქის ინტერნეირონებში იწვევს უჯრედის ტიპზე დამოკიდებულ პასუხებს. 1 და 2/3 შრეების ნეირონები ავლენენ ორივე - სწრაფ და ნელ პასუხს, მაშინ როცა 2/3 შრის ChAT-პოზიტიური ბიპოლარული ნეირონები აჩვენებენ მხოლოდ ნელ პასუხს. ACh-ით ნიკოტინური და მუსკარინული რეცეპტორების

საშუალებით 2/3 შრის ინტერნეირონების აქტივაცია აქვეითებს პირამიდული ნეირონების განმუხტვებს, რითაც ამცირებს პასუხებს მხედველობით სტიმულზე (Kimura et al., 2014). ACh-ით გამოწვეული ამაგზნებელი პოსტინაპსური დენები წარმოიქმნება nACh რეცეპტორების სხვადასხვა პოპულაციით (Arroyo et al., 2012). თანამედროვე კვლევები ადასტურებენ, რომ ქერქის 1 და 2/3 შრის ინტერნეირონები მიმღებლობენ როგორც პირდაპირ, ასევე დიფუზურ ქოლინერგულ შესავალს, რაც ამ სისტემას საშუალებას აძლევს გავლენა მოახდინოს ახალ ქერქში მიმდინარე პროცესებზე როგორც მილისეკუნდებში, ასევე უფრო ნელი დროითი შკალით (Arroyo et al., 2012, 2014; Kimura et al., 2014).

ნეირონული ქსელების დონეზე, BF-ის სტიმულაცია ანესთეზირებულ ცხოველებში იწვევს ველის პოტენციალების დესინქრონიზაციას (Goard and Dan, 2009; Kalmbach et al., 2012; Bloem et al., 2014) და ნეირონული განმუხტვები BF-ში კორელირებს ქერქში დაბალი რხევების სიხშირის კლებასა და მაღალსიხშიროვანი რხევების მატებასთან (Duque et al., 2000; Manns et al., 2000). რადგან ქერქში რეგისტრირებული სიხშირეები დაკავშირებულია სიფხიზლის დონესა და ქერქის აქტიურობასთან (Uhlhaas et al., 2008; Wang, 2010; Deco and Thiele, 2011; Cachope et al., 2012), ეს აძლიერებს ჰიპოთეზას, რომ ACh მოქმედებს როგორც ნეირომოდულატორი, რომელიც ჩართულია სიფხიზლის დონის განსაზღვრაში. ნაჩვენებია, რომ ACh ააქტიურებს mACh რეცეპტორებს ქერქულ პირამიდულ ნეირონებზე (Gulledge et al., 2009), და ამით იწვევს დაბალსიხშიროვანი და მაღალამპლიტუდიანი განმუხტვების მაღალსიხშიროვან და დაბალამპლიტუდიან აქტიურობად გარდაქმნას ნერვული ქსელის დონეზე. სხვა შრომებში ACh-ის ეფექტებს უკავშირებდნენ ქერქში შემავალი ინფორმაციის მოდალობას. ეს კვლევები უკავშირდება ქერქის სენსორულ უბნებს, რადგან ამ უბნებში ნეირონული პასუხები დაკავშირებულია სენსორულ ინფორმაციასთან. ქერქის 2/3 შრეში სურათი

ბევრად უფრო კომპლექსურია. ძირითადად, ამ შრეში ქოლინერგული მოდულაცია ამცირებს განმუხტვათა სიხშირეს GABA-ერგული შეკავების გაზრდით mACh და nACh რეცეპტორების საშუალებით (Disney et al., 2012; Alitto and Dan, 2013; Soma et al., 2013; Kimura et al., 2014).

1.5. ბაზალური წინატვინის ACh და ჰიპოკამპის ფუნქციის მოდულაცია

აღსანიშნავია, რომ სპეციფიკური ქცევების და დასწავლისა და მეხსიერების პროცესების ჰიპოკამპური კონტროლი, სავარაუდოდ, ქოლინერგული ტრანსმისიით მოდულირდება. ACh რეცეპტორების ანტაგონისტები ვირთაგვებში იწვევენ ჰიპოკამპდამოკიდებული ამოცანების შესრულების დარღვევას (Levin et al., 2002), ისევე როგორც, სივრცითი ინფორმაციის კოდირების უნარის დაქვეითებას (Blokland et al., 1992). ჰიპოკამპში ქოლინერგული შესავლის უმრავლესობა (90%-ზე მეტი) მოემართება MS-იდან და დიაგონალური მარყუჟიდან ფიმბრია/ფორნიქსის შემადგენლობაში და შეაღწევს ჰიპოკამპში *stratum oriens*-ის გავლით (Frotscher and Léránth, 1985; Dutar et al., 1995). ამას გარდა, ქოლინერგული ნეირონების მცირე რაოდენობა ნანახია ჰიპოკამპის ზოგიერთ უბანში, სადაც, როგორც წესი, უკავშირდებიან GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Griguoli and Cherubini, 2012).

ორივე - ნიკოტინური და მუსკარინული ACh რეცეპტორები ჩართულია ჰიპოკამპის ნერვული წრეების აქტიურობის რეგულაციაში, ნეირონული აქტიურობის სინქრონიზაციასა და სინაპსური გადაცემის ცვლილებაში, რასაც უკავშირდება ჰიპოკამპის ჩართულობა კოგნიტიურ ფუნქციებში (Yakel, 2012). ნიკოტინური აგონისტების ჰიპოკამპის ანატოლებზე ეგზოგენური აპლიკაცია მოქმედებს სინაპსურ პლასტიკურობაზე ჰიპოკამპის თითქმის ყველა უბანში (Tu et al., 2009; Yakel, 2012), ხოლო მუსკარინული აგონისტები იწვევენ სწრაფ განმუხტვებს (Mann et al., 2005). თუმცა, ჯერჯერობით გაურკვეველია, ქოლინერგული რეცეპტორები როგორ არეგულირებენ რიტმულ და ფაზურ

განმუხტვებს და სინაპსურ პლასტიკურობას *in vivo* ჰიპოკამპდამოკიდებული კოგნიტიური ფუნქციების მიმდინარეობისას. სეპტალური ქოლინერგული საპროექციო ნეირონების სტიმულაციით, როგორც ელექტრული ასევე ოპტოგენეტიკური მეთოდის გამოყენებით, ნაჩვენებია, რომ ხანგრძლივი პოტენციაცია (LTP) CA1 ველში დამოკიდებულია $\alpha 7$ nAChR-ებზე პოსტსინაპსურ ნეირონებში, ხოლო ხანგრძლივი დეპრესია (LTD) უკავშირდება mAChR-ების აქტივაციას, თუმცა არ არის ცნობილი მუსკარინული კომპონენტი პრე- თუ პოსტსინაპსურია (Gu and Yakel, 2011). მუსკარინული ACh რეცეპტორები აგრეთვე ინტერნეირონებზე ზემოქმედებით იწვევენ აქტიურობის მოდულაციას (Bell et al., 2013). BF-დან ქოლინერგულ შესავალს აგრეთვე შეუძლია nACh რეცეპტორებით ჰიპოკამპის განსაზღვრულ ფენებში გამოიწვიონ GABA-ერგული ინტერნეირონების გააქტივება (Bell et al., 2011).

1.6. ბაზალური წინატვინის GABA-ერგული ნეირონები

კვლევები, რომლებიც ეძღვნება BF-ის ქერქული პროექციების სტრუქტურისა და ფუნქციის შესწავლას, უპირატესად ფოკუსირებულია ამ საპროექციო სისტემის ქოლინერგულ კომპონენტზე. სელექტიური იმუნოტოქსინის - 192 IgG-saporin-ის გამოყენებით, რომელიც აზიანებს ქოლინერგულ ქერქულ შესავალს, ასევე *in vivo* მიკროდიალიზის ტექნიკის გამოყენებით, რომლის საშუალებით იზომება ქერქული ACh-ის გამოთავისუფლების ცვლილებები ცხოველების მიერ ამოცანების შესრულებისას, შესაძლებელი გახდა შექმნილიყო სპეციფიკური ჰიპოთეზა ქოლინერგული ქერქული შესავლის ყურადღების მექანიზმებში მონაწილეობის შესახებ (Sarter and Bruno, 2000; Sarter et al., 2001). მაგალითად, ნაჩვენებია ყურადღების დეფიციტი 192 IgG-saporin-ის BF-ში ან ქერქში შეყვანით გამოწვეული ქოლინერგული ქერქული შესავლის დაზიანების

შემდეგ (McGaughy et al., 1996; Turchi and Sarter, 1997). ამას გარდა, ნანახია ქერქში ACh-ის გამოთავისუფლების უფრო მაღალი დონე, როცა ცხოველები ასრულებენ ტესტს, რომელიც ზომავს ყურადღებას, იმ ტესტებთან შედარებით, რომლებიც ნაკლებად მოითხოვს ყურადღების მექანიზმების ჩართულობას (Himmelheber et al., 2000; Arnold et al., 2002). უფრო მეტიც, პრეფრონტალური ნეირონული აქტიურობის ცვლილებები, რაც ყურადღების მექანიზმების ფუნქციონირებისათვის არის საჭირო, უპირატესად ქოლინერგული შესავლის მთლიანობას მოითხოვს (Gill et al., 2000). ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ეს კვლევები აჩვენებენ, რომ ქოლინერგული ქერქული შესავალი მნიშვნელოვანია ყურადღების ფუნქციისათვის. აქედან გამომდინარე, წამოყენებული იქნა ჰიპოთეზა, რომ ქერქულ ACh-ს უკავშირდება ნეიროფსიქიატრიული დარღვევების მრავალი სიმპტომი. მეორე მხრივ, ინფორმაცია ქცევით ან კოგნიტიურ ფუნქციებში BF-ის კორტიკოპეტალური სისტემის არაქოლინერგული კომპონენტის მონაწილეობის შესახებ დიდწილად უცნობია. BF-ის კორტიკოპეტალური სისტემის ყველაზე მნიშვნელოვან არაქოლინერგულ კომპონენტს წარმოადგენს GABA-ერგული კორტიკოპეტალური პროექციები. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ BF-ის GABA-ერგული პროექციები ქერქში ჩართულნი არიან პრეფრონტალური ქერქის ეფერენტულ წრეში და მონაწილეობენ კოგნიტიურ პროცესებში, რომლებიც უკავშირდება ისეთი ამოცანის შესრულების უნარს, რომლებიც მოიცავს სტიმულის მრავალ წყაროს და მრავალი „სტიმული±პასუხის წესის“ კომბინაციას.

BF-ის GABA-ერგული ნეირონები. GABA-ერგული და ქოლინერგული ნეირონები თანაარსებობენ BF-ის ფარგლებში. თუმცა, კვლევებში, რომლებიც ჩატარებულია სხვადასხვა სახეობის ცხოველებზე და იყენებდნენ GABA-ერგული ნეირონების განსხვავებულ მარკერებს, GABA-ერგული ნეირონების რაოდენობის შესახებ ზოგადად მიიჩნევა, რომ BF-ის GABA-ერგული

ნეირონებისა და ქოლინერგული ნეირონების თანაფარდობა შეადგენს, დაახლოებით 2 : 1. ამ შრომების უმრავლესობა ადარებდა ChAT-პოზიტიური ნეირონების რაოდენობას PV-პოზიტიურ (the calcium-binding protein parvalbumin - PV) ნეირონების რაოდენობასთან. მიიჩნევა, რომ PV-პოზიტიური ნეირონები წარმოადგენენ BF-ის GABA-ერგულ ნეირონებს (Kiss et al., 1990).

მიუხედავად იმისა, რომ სხვადასხვა შრომაში გამოიყენებოდა ცხოველთა განსხვავებული სახეობები და შეისწავლებოდა ქერქის განსხვავებული უბნები, დღეისათვის მიღებულია, რომ BF-ის კორტიკოპეტალური GABA-ერგული პროექციები რაოდენობრივად თითქმის იგივეა, რამდენიც ქოლინერგული (Gritti et al., 1997; Zaborszky et al., 1999). კორტიკოპეტალური GABA-ერგული პროექციები სათავეს იღებენ BF-ის უმრავლეს უბანში, მათ შორის მსხვილუჯრედოვან პრეოპტიკურ უბანში და მედიალურ მკრთალ ბირთვში (Gritti et al., 1997). Gritti-მ და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ GAD-პოზიტიური (glutamic acid decarboxylase - GAD), ისევე როგორც მსხვილუჯრედოვანი ChAT ნეირონები ქმნიან უმთავრესად NBM-იდან კორტიკოპეტალურ პროექციებს, მაშინ როცა, უფრო მცირე ზომის GABA-ერგული ნეირონები წარმოადგენენ ინტერნეირონებს ან აქვთ დადმავალი პროექციები (Gritti et al., 1994; Semba, 2000). BF-ს GABA-ერგული კორტიკოპეტალური პროექციები ფაქტობრივად იწყებიან იმ უბნებიდან, სადაც ასევეა ChAT-პოზიტიური კორტიკოპეტალური პროექციები.

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მოსაზრება იმის თაობაზე, რომ GABA-ერგული და ქოლინერგული ნეირონები BF-ში ქმნიან განცალკევებულ კლასტერებს (Zaborszky, 2002), ანატომიური კვლევები აჩვენებს, რომ კორტიკოპეტალური პროექციები BF-დან ორივე ტიპის ნეირონებიდან იწყება და არ ქმნიან მკაცრად გამოყოფილ სუბპოპულაციებს. ფაქტობრივად, BF-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ბოჭკოები ქერქში პარარელურად პროეცირდებიან (Jones and MuÈhlethaler, 1999).

BF-ის GABA-ერგული შესავალი ქერქში. Freund-ის და კოლეგების კვლევებმა კატებსა და ვირთავეებზე აჩვენა, რომ GABA-ერული შესავალი ქერქში ქმნის მრავალ კონტაქტს GABA-ერულ ინტერნეირონებზე (Freund, GulyaĀs, 1991; Freund and Meskenaite, 1992). ეს ქერქული GABA-ერული ინტერნეირონები მრავალრიცხოვანი კოლატერალებით უკავშირდებიან პირამიდულ ნეირონებს (Freund et al., 1983). შესაბამისად, შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ BF-ის GABA-ერგული პროექციების სტიმულაცია აკავებს ამ ინტერნეირონებს, რითაც იწვევს ქერქულ დისინჰიბიციას. ამას გარდა, თუ ქერქული GABA-ერგული ინტერნეირონები ტონურად აქვეითებენ სხვა ქერქული ნეირონების აქტიურობას, დისინჰიბიცია, გამოწვეული GABA-ერგული პროექციების მიერ ინტერნეირონების შეკავებით, არა მხოლოდ მოდულაციას ახდენს, არამედ შესაძლოა პირობას ქმნის ქერქში ინფორმაციის დამუშავებისათვის (Dykes, 1997). თუმცა, ქერქული GABA-ერგული შესავლის აქტიურობის ზრდის ეფექტები უფრო კომპლექსური ხასიათისაა. პირველი, ქერქული ქოლინერგული შესავალი ააქტივებს GABA-ერგულ ინტერნეირონებს და ამით აკავებს ცენტრალურ პირამიდულ ნეირონებს (Kondo and Kawaguchi, 2001). შესაბამისად, GABA-ერგული და ქოლინერგული შესავლები ქერქულ ინტერნეირონებზე ზემოქმედებით საპირისპირო ეფექტებს იწვევენ ქერქულ გამოსავალზე. მეორე, ქოლინერგული შესავალი პირდაპირ უკავშირდება პირამიდულ და ვარსკვლავისებურ უჯრედებს (Kawaguchi, 1997), იმგვარად, რომ ქერქში იწვევს როგორც ამაგზნებელ, ისევე შემაკავებელ ეფექტებს. ACh-ის ამ ეფექტებს შეუძლიათ GABA-ერგული შესავლის კოაქტივაციის გზით მოახდინონ კომპლექსური მოდულაცია. მესამე, ამ ურთიერთქმედებების მრავალფეროვნება ძლიერდება ინტერნეირონების სხვადასხვა პოპულაციის შესაძლებლობით დაიკავშირონ ქოლინერგული და GABA-ერგული შესავალი, ამასთან ამ კავშირების სიმკვრივე ქერქის სხვადასხვა შრეში განსხვავებულია (Beaulieu and Somogyi, 1991); თანაც, კორტიკოპეტალური ქოლინერგული და

GABA-ერგული BF-ის ნეირონები ერთმანეთს უკავშირდება მრავალი კოლატერალით, რაც განაპირობებს BF-ის კორტიკოპეტალური ორი ძირითადი საპროექციო სისტემის ურთიერთქმედებას (Pang et al., 1998; Zaborszky and Duque, 2000). ნათელია, რომ ქერქული ქოლინერგული და GABA-ერგული შესავლის ურთიერთკავშირი და მათი ერთობლივი ეფექტები ქერქულ ნეირონულ აქტიურობაზე რთული და კომპლექსურია და ჯერჯერობით ზუსტად გარკვეული არ არის.

1.7. პრეფრონტალური ქერქის ფუნქციის შესახებ

ლიტერატურაში PFC-ის როლის შესახებ კვლევების უმრავლესობა ეძღვნება ამ სტრუქტურის მონაწილეობას გადაწყვეტილების მიღებაში - კონფლიქტების მონიტორინგის (Botvinick et al., 2004), შეცდომების დეტექციის (Holroyd et al., 2002), შესრულების კონტროლის (Posner et al., 2007; Ridderinkhof et al., 2004), დაჯილდოებასთან დაკავშირებული დასწავლის (Rushworth et al., 2011) და რისკებსა და დაჯილდოებასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილების მიღების (Bechara and Damasio, 2005) ჩათვლით. თუმცა, PFC მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ასევე მეხსიერებაში, განსაკუთრებით ხაზგასმულია მისი სელექტიური მონაწილეობა „ძველი“ (remote) ინფორმაციის გახსენებაში - ანუ რამდენიმე კვირის წინ დასწავლილი (Frankland et al., 2004; Takashima et al., 2006). სხვა შრომებში ნაჩვენებია PFC-ის მონაწილეობა „ახალ“ (recent) მეხსიერებაში - 1-2 დღის წინ დასწავლილი. ნაჩვენებია, რომ მედიალური PFC-ის ინაქტივაცია არღვევს წინა დღეს დასწავლილი შიშის შესახებ ინფორმაციის მეხსიერებიდან ამოკითხვას (Corcoran and Quirk, 2007). შესაბამისად, მედიალური PFC მნიშვნელოვანია როგორც „ახალი“, ისე „ძველი“ მეხსიერებისათვის. ის ფაქტი, რომ დასწავლისთანავე PFC-ს ინტერფერირება მრავალ ტესტში არღვევს შესაბამის ამოკითხვას, მიანიშნებს PFC-ს მონაწილეობას მეხსიერების კონსოლიდაციის პროცესში (Tronel and Sara, 2003).

ყველა ეს შრომა PFC-ს განიხილავს როგორც მნიშვნელოვან სტრუქტურას ხანგრძლივი მეხსიერებისათვის. თუმცა, არის მონაცემები PFC-ის ხანმოკლე მეხსიერებაში მონაწილეობის შესახებ. მაგალითად, PFC-ის დაზიანების მქონე ვირთაგვებს უჭირთ ადგილი-ჯილდოს ასოციაციის ამოკითხვა 30 წამიანი დაყოვნების პირობებში (Seamans et al., 1995), ან განახორციელონ სიგნალზე პასუხი 30 წამიანი დაყოვნებით (Narayanan et al., 2006). ყველა ზემოთქმულიდან გამომდინარე, PFC თამაშობს მნიშვნელოვან როლს „ახალ“, „ძველ“ და ხანმოკლე მეხსიერების პროცესებში ამოცანების ფართო სპექტრის შესრულებისას.

პრეფრონტალური ფუნქციის შესახებ თეორიებში ხაზგასმულია მისი როლი გადაწყვეტილების მიღების ადაპტურ პროცესში. Earl Miller-მა და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ PFC იღებს დიდი მოცულობის სენსორულ და ლიმბურ შესავალს, რომელსაც შეუძლია გაააქტიუროს სამიზნის ან ამოცანის წესის კონტექსტუალურად შესაბამისი წარმოდგენები (Miller, 2000; Miller and Cohen, 2001). ასეთი სამიზნეების აქტიურად შენარჩუნება განაპირობებს სიგნალის “top-down” გავრცელებას, რასაც ტვინის სხვა უბნებში შეუძლია გავლენა იქონიოს სტიმულზე შესაბამისი პასუხის გამოწვევაზე. მათ ასევე ივარაუდეს, რომ ასეთი უკუკავშირი PFC-ში იწვევს სინაპსურ პლასტიკურობას, რაც განსაზღვრული სიგნალის შესაბამის კონტექსტში ჩართულობის შესაძლებლობას ქმნის (Miller and Cohen, 2001). სხვა თეორიები უფრო მეტად ფოკუსირებულნი არიან PFC-ის როლზე ემოციურ რეაქციებში და ამ გზით მის მონაწილეობაზე ქცევით პასუხებში (Bechara and Damasio, 2005; Fellows, 2007).

ერთ-ერთ ყველაზე მყარ შეხედულებას PFC-ის შესახებ წარმოადგენს, რომ იგი მნიშვნელოვნად მოდულირდება მოტივაციურად მნიშვნელოვანი მოვლენების, როგორც დადებითის, ასევე ნეგატიურის პასუხად. მრავალ კვლევაში ადამიანებზე, მაიმუნებსა და მღრნელებზე ნაჩვენებია მედიალური

PFC-სა და მედიალური ორბიტოფრონტალური ქერქის (medial orbitofrontal cortex - OFC) კავშირი სუბიექტურად მნიშვნელოვან მოსალოდნელ ან ფაქტობრივ შედეგთან (Rushworth et al., 2011). მღრნელებში მედიალური PFC-ის ნეირონების დაახლოებით მესამედი იცვლის თავის განმუხტვათა დონეს ჯილდოს მოლოდინში ან მისი მიღებისას (Burton et al., 2009; Gruber et al., 2010).

მედიალური PFC-ის მონაწილეობა მოტივაციით წარმართულ ქცევებში დასტურდება ანატომიური კვლევებითაც. მღრნელების PFC-ში, როგორც ჩანს, არსებობს დორზალურ-ვენტრალური გრადიენტი, სადაც ვენტრალური რეგიონი სპეციალიზდება ავტონომიურ/ემოციურ კონტროლზე და დორზალური რეგიონი - აქტიურობაზე (Gabbott et al., 2005; Heidbreder and Groenewegen, 2003). ფაქტობრივად, ვენტრალური მედიალური PFC დახასიათებულია როგორც „ვისცერალური მოტორული ქერქი“. ცნობილია, რომ არსებობს რეციპროკული კავშირები ამიგდალასთან და უნილატერალური კავშირები დორზო- და ვენტრომედიალურ სტრიატუმთან. მედიალური PFC ორმხრივად არის დაკავშირებული მრავალ ნეირომოდულატორულ სისტემასთან, დორზალური რაფეს, ვენტრალური ტეგმენტური მიდამოს და ლურჯი ლაქას ჩათვლით და სხვა მრავალთან ერთად თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ჯილდოსთან დაკავშირებულ და ასევე, სტრესულ სიტუაციაში ადაპტური პასუხის განხორციელებაში (Itoi and Sugimoto, 2010; Kranz et al., 2010). მედიალურ PFC-ს ძლიერი კავშირები აქვს ემოციურ და ავტონომიურ ცენტრებთან და ასევე ძლიერი კავშირები მოტორულ და პრემოტორულ უბნებთან (Gabbott et al., 2005; Hoover and Vertes, 2007). ვირთაგვებში მედიალური PFC პირდაპირ პროექცირდება ზურგის ტვინზე (Gabbott et al., 2005). ზოგადად, PFC იღებს ინფორმაციას და შეუძლია აკონტროლოს ინფორმაცია მოტივაციური სტიმულების შესახებ, ისევე როგორც, აკონტროლოს ავტონომიური სისტემის და ჩონჩხის კუნთების აქტიურობა.

აღწერილი მონაცემების საფუძველზე ვარაუდობენ (Euston et al., 2012), რომ შესავალი PFC-ში წარმოადგენს კონტექსტს და მოვლენები და მათი გამოსავალი წარმოადგენს პასუხს, რომელიც წარსული გამოცდილების გათვალისწინებით განსაზღვრავს საუკეთესო შედეგს მოცემულ სიტუაციაში. ტერმინი „კონტექსტი“ უპირატესად გულისხმობს სიგნალების ერთობას, რომლებიც ცხოველისათვის წარდგენილია დროსა და სივრცეში - ინფორმაციის ტიპი, რომლის კოდირებაზე პასუხისმგებელია ჰიპოკამპი (Nadel, 2008).

PFC-ის უჯრედები სწრაფად პასუხობენ როგორც მოტორულ, ასევე სენსორულ სტიმულებზე. PFC-ის ცალკეული უჯრედის აქტიურობა ხშირად დაკავშირებულია სპეციფიკურ ქცევასთან, როგორიცაა მობრუნება, გზის ერთი მიმართულებით სვლა და თათის ბერკეტზე დაჭერა (Cowen and McNaughton, 2007; Hyman et al., 2012). როცა ამოცანაში ჩართულია დასწავლა, PFC-ს უჯრედებს შეუძლიათ უპასუხონ სიგნალს ან აქტიურობას, რომელიც უკავშირდება ჯილდოს მიღებას (Peters et al., 2005) ან დასჯას (Laviolette et al., 2005; Takehara-Nishiuchi and McNaughton, 2008). გამოვლენილია, რომ მოსალოდნელი ჯილდოს ან ფაქტობრივი ჯილდოს შემთხვევაში, ნეირონების სხვადასხვა ჯგუფები აქტიურდებიან (Cowen et al., 2012; Pratt and Mizumori, 2001; Shidara and Richmond, 2002; Sul et al., 2010).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ანატომიური მონაცემები აჩვენებს, რომ დორზალური მედიალური PFC მეტად დაკავშირებულია აქტიურობასთან, ხოლო ვენტრალური უფრო მეტად ემოციებთან. ანატომიურ მონაცემებთან თანხმობაშია ელექტროფიზიოლოგიური კვლევები, რომლებშიც ნაჩვენებია, რომ დორზალურ მედიალურ PFC-ში პასუხები მკაცრად უკავშირდება თუ რას აკეთებს ცხოველი (მაგ., მოძრაობს ლაბირინთის მარჯვენა თუ მარცხენა მკლავში), მაშინ როცა ვენტრალურ მედიალურ PFC-ში ნეირონები ავლენენ სენსიტიურობას ჯილდოს მიღების მიმართ (Sul et al., 2010). დორზალური

მედიალური PFC ხელს უწყობს დაყოვნების პერიოდში მოტორულ ქერქში პასუხების შენარჩუნებას, რაც ადასტურებს მის ჩართულობას მოტორულ სისტემაში (Narayanan and Laubach, 2006). ყოველივე ზემოთქმული აჩვენებს, რომ დორზალური მედიალური PFC იღებს ინფორმაციას მოტორული რეგიონებიდან და განსაზღვრავს ადაპტურ აქტიურობას. ვენტრალური მედიალური PFC ინფორმაციას იღებს ემოციებთან დაკავშირებული სტრუქტურებიდან და განსაზღვრავს ადაპტურ ემოციურ პასუხებს.

კვლევებმა, რომლებშიც იყენებდნენ ვიზუალიზაციის მეთოდს (Imaging studies), პირველად აჩვენეს მედიალური PFC-ის სპეციფიკური როლი ხანგრძლივ მეხსიერებაში. PFC-ის სელექტიური მონაწილეობა „ძველ“ მეხსიერებაში ნაჩვენებია სივრცითი მეხსიერებისა და ასევე, შიშის შესახებ მეხსიერების შემფასებელი ტესტებით (Frankland et al., 2004; Maviel et al., 2004; Teixeira et al., 2006). ამის გარდა, ნაჩვენებია კონტექსტუალური შიშის განპირობების ამოცანის დასწავლით გამოწვეული დენდრიტული ხორკლების სიმკვრივის ზრდა PFC-ში, რაც დროის მოკლე პერიოდთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მეტია ხანგრძლივი დროის შემდეგ (Restivo et al., 2009). ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვებზე ზემოაღწერილ მონაცემებს გააჩნიათ მნიშვნელოვანი პარალელები ადამიანებზე ვიზუალიზაციის მეთოდით მიღებულ შედეგებთან (Nieuwenhuis and Takashima, 2011).

ორი წამყვანი თეორია არსებობს PFC-ის სპეციფიკური მონაწილეობის შესახებ „ძველი“ და არა „ახალი“ მეხსიერების პროცესებში. ვარაუდობდნენ, რომ „ძველი“ ინფორმაციის მეხსიერებიდან ამოკითხვა ემყარება ძლიერ top-down კოგნიტიურ კონტროლს, რომელიც წარიმართება PFC-ის მიერ. არსებობს თეორიები, რომლებიც ვარაუდობენ, რომ PFC თავის თავზე იღებს ჰიპოკამპის ფუნქციას ორგანიზება გაუკეთოს „ძველი“ მეხსიერების ამოკითხვას (Takehara-Nishiuchi and McNaughton, 2008). სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ჰიპოკამპში კოჰერენტული პატერნები საკმარისია ნეოკორტექსში განთავსებული

ინფორმაციის გახსენებისათვის; მიუხედავად ამისა, PFC აგზავნის აუცილებელ სიგნალებს მეხსიერებაში არსებული ძველი ინფორმაციის გააქტიურებისათვის. სავარაუდოდ, აუცილებელი საძიებო კოდები კონსოლიდაციის პერიოდში ჰიპოკამპიდან გადაიგზავნება PFC-ში. ამ მოდელის მხარდასაჭერად, ნაჩვენებია, რომ ჰიპოკამპს და PFC-ს აქვთ კომპლიმენტარული როლი, რაც გამოიხატება მათ ძლიერ აქტივაციაში „ძველი“ და არა „ახალი“ ინფორმაციის მეხსიერებიდან ამოკითხვისას (Frankland et al., 2004; Takashima et al., 2006). რამდენიმე შრომაში დასტურდება ზემოაღწერილი თეორია (Maviel et al., 2004; Takehara et al., 2003), თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებებიც (Quinn et al., 2008; Teixeira et al., 2006).

ნაჩვენებია, რომ PFC-ის დაზიანება გავლენას ახდენს როგორც „ძველ“, ასევე „ახალ“ მეხსიერებაზე განპირობებული შიშის ამოცანაში (Blum et al., 2006; Quinn et al., 2008). საინტერესოა კვლევები, რომლებიც პირდაპირ აჩვენებენ PFC-ის აუცილებლობას ნავიგაციური (Churchwell et al., 2010), ობიექტი-ადგილის (Lee and Solivan, 2008) და შიშის (Corcoran and Quirk, 2007) შესახებ „ახალი“ მეხსიერებისათვის, რაც დასწავლილი იყო ტესტირებამდე ერთი ან ორი დღის წინ.

ვარაუდობენ, რომ ახალი ინფორმაციის ამოკითხვის დროს PFC მონაწილეობს კონტექსტის, სიტუაციის და პასუხის განსაზღვრაში, მაშინ როცა მათ შორის კავშირებს ამყარებს ჰიპოკამპი. ძველი მეხსიერების ამოკითხვისას კი PFC პასუხისმგებელია კონტექსტ-სიტუაცია-პასუხის კავშირის როგორც რეპრეზენტაციაზე, ასევე შენახვაზე, მაშინ როცა, ჰიპოკამპი ამ პროცესიდან გამორთულია. რადგან PFC მნიშვნელოვანია როგორც ინფორმაციის შენახვისათვის, ასევე რეპრეზენტაციისათვის, შესაძლებელია ტვინს, ახალ ინფორმაციასთან შედარებით, ძველი ინფორმაციის ამოკითხვის პროცესის კომპენსაციის ნაკლები შესაძლებლობა აქვს.

ზემოთ წარმოდგენილი სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემები ადასტურებს PFC-ის მნიშვნელობას და მონაწილეობას ხანგრძლივ მეხსიერებაში, რაც რა თქმა უნდა მიუთითებს ქერქის ამ უბნის მნიშვნელობას სხვადასხვა ტიპის მეხსიერების კონსოლიდაციის პროცესში. კვლევებში ნაჩვენებია PFC-ში აქტიურობის ცვლილება უშუალოდ ამოცანის წარდგენის შემდეგ. როცა დამაზიანებელი აგენტის PFC-ში ინექცია ხდებოდა უშუალოდ დასწავლის შემდეგ, 48 საათის შემდეგ ტესტირება აჩვენებდა მეხსიერების დარღვევას. ასეთი შედეგი ნაჩვენებია ექსპერიმენტებში, რომელშიც ჯილდოს მისაღებად საჭირო იყო ბერკეტზე დაჭერა (Izaki et al., 2000), ასევე ობიექტთა ამოცნობის ამოცანაში (Akirav and Maroun, 2006), და მორისის წყლის აუზში (Leon et al., 2010).

თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდика (ზოგადი ნაწილი)

2.1. მასალა

ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრი ფერის, 220-300 გრ წონის, ზრდასრულ, მამრ ვირთაგვებზე. ექსპერიმენტების განმავლობაში ცხოველები საკვებსა და წყალს შეუზღუდავად იღებდნენ. ლაბორატორიულ ცხოველებზე ექსპერიმენტები ტარდებოდა ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის მიერ დადგენილი ცხოველთა მოვლისა და ექსპერიმენტებში მონაწილეობის დადგენილი წესების დაცვით.

2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები

ნეიროქირურგიული ოპერაციისთვის ცხოველთა ანესთეზირება ქლორალ-ჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (0,9 მლ/კგ-ზე) საშუალებით ხორციელდებოდა.

მედიალური სეპტუმის (Medial Septum - MS) და მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვის (Nucleus Basalis Magnocellularis – NBM) ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანებისათვის გამოიყენებოდა იმუნოტოქსინები 192 IgG saporin-ი და GAT1-SAP-ი, შესაბამისად. მიკროინექციები, GAT1-SAP-ისა (325 ng/μl) და 192 IgG-saporin-ის (1 μg/μl) იმუნოდაზიანებისათვის, ხოლო mouse saporin-ის (არ იწვევს ნეირონების დაღუპვას) საკონტროლო ჯგუფისათვის (Advanced Targetting System, San Diego, USA), ხორციელდებოდა სტერეოტაქსული მეთოდის გამოყენებით Paxinos-ისა და Watson-ის ატლასის მიხედვით შერჩეული კოორდინატებით (Paxinos, Watson, 1998). MS-ში GAT1-SAP-ის ინექცია ტარდებოდა გვერდიდან 15 გრადუსიანი დახრის კუთხით, შემდეგი კოორდინატებით: AP- 0.4; M L -1.7; DV - 6.4 (0.5 μl; 0.05 μl/min), ხოლო NBM-ში ბილატერალურად შემდეგი კოორდინატებით: AP - (-1.3); ML - 2.5; DV - 7.7. მიკროინექციის შემდეგ,

იმუნოტოქსინის დიფუზიის მიზნით, საინექციო ნემსი ინექციის დონეზე ყოვნდებოდა 10 წუთის განმავლობაში. მიკროინექციისათვის გამოიყენებოდა 1 მკლ-იანი ჰამილტონის შპრიცი და მიკროსაინექციო ტუმბო (CMA 402 Syringe Pump, Sweden).

MS-ისა და NBM-ის ნეიროტოქსინით - იბოტენის მჟავით (SIGMA ALDRICH) დაზიანება ხორციელდებოდა (10 მკგ/მკლ, 0.25 მკლ/5წთ-ში) ზემოაღნიშნული კოორდინატებით. მიკროინექციის შემდეგ, ნეიროტოქსინის დიფუზიის უზრუნველყოფის მიზნით, საინექციო ნემსის ამოღება ხდებოდა 10 წთ-ის შემდეგ. ცრუოპერირებულ ცხოველებს უტარდებოდათ იგივე პროცედურა, თუმცა ნეიროტოქსინის ნაცვლად შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი.

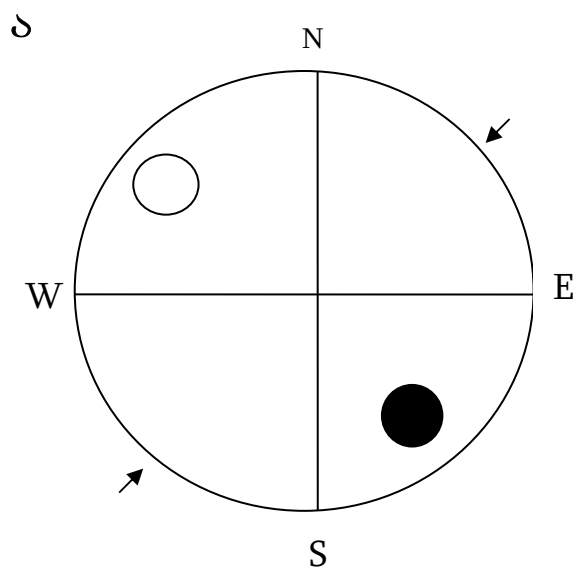
ქცევითი ამოცანებით ცხოველთა ტესტირება ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ, ცხოველების სრული გამოჯანმრთელების შემდეგ იწყებოდა. ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში ქცევითი ამოცანებით ტესტირების პირობები და პროცედურა კონკრეტული ამოცანის შესაბამისად იცვლებოდა. ცალკეულ ექსპერიმენტთან დაკავშირებული მასალა და ქცევითი ექსპერიმენტების განსაკუთრებული მეთოდიკური ხასიათის დეტალები აღწერილია შესაბამის ქვეთავებში.

2.3. ქცევითი ამოცანებით ტესტირების დიზაინი

მორისის წყლის აუზში ცხოველთა ტესტირების პროცედურა: მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული სივრცითი ამოცანით ფასდებოდა. ცხოველთა ტესტირება ორიენტირებით მდიდარ გარემოში მორისის წყლის აუზის პირობებში ტარდებოდა. ექსპერიმენტების დროს აუზი შევსებული იყო გაუმჭვირვალე (თეთრად შეფერილი) წყლით. ცხოველს უნდა დაესწავლა აუზის ერთ-ერთ სექტორში განთავსებული ბაქნის ადგილმდებარეობა (სურ. 1ა). ამოცანის

დასწავლის პროცედურა გრძელდებოდა 9 დღე. დღიური სესია მოიცავდა 4 სინჯს. ყოველ სინჯში ცხოველი შემთხვევითი თანმიმდევრობით, ოთხიდან ერთ-ერთ სასტარტო ადგილზე, სახით კედლისკენ თავსდებოდა. 1 წუთის განმავლობაში მას ბაქნის მოძიების, ხოლო შემდეგ 15 წმ ბაქანზე ყოფნის საშუალება ეძლეოდა. ამოცანის სხვადასხვა სინჯში ბაქნის ადგილმდებარეობა გარემოში არსებული ორიენტირების მიმართ არ იცვლებოდა. პირველი ორი დღე ტესტირება ხილული (წყლის ზედაპირიდან 2 სმ-ით ამოწეული), ხოლო მესამე დღეს უხილავი (წყლის ზედაპირიდან 2 სმ-ით ჩაძირული) ბაქნის პირობებში ტარდებოდა. ამოცანის დასწავლის შემდგომ პერიოდში ეს 3-დღიანი ციკლი, იგივე პროცედურითა და თანმიმდევრობით, მე-4-6 და მე-7-9 დღეს განმეორებით ტარდებოდა. მეათე დღეს ცხოველს ორი სატესტო სინჯი წარედგინებოდა. ტრენირების დღეებისაგან განსხვავებით, სატესტო სინჯებში ხილული ბაქანი განთავსებული იყო ბაქნის ძველი ადგილმდებარეობის მიმართ მოპირდაპირე სექტორში, ხოლო სტარტი, ბაქნის ძველი და ახალი ადგილმდებარეობის მიმართ თანაბარი მანძილით დაშორებული, ორი სხვადასხვა ადგილიდან ხორციელდებოდა. სატესტო სინჯებში განხორციელებული პასუხები, ცურვის ტრაექტორიის საფუძველზე, კლასიფიცირდებოდა როგორც ადგილის დასწავლის სტრატეგია, ან ერთეულ მხედველობით სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგია. სურ. 1ბ-ზე მოცემულია სხვადასხვა სტრატეგიით განხორციელებულ გაცურვათა ტრაექტორიები. წყლის აუზში აღირიცხებოდა გადაადგილების ტრაექტორია, ასევე, სხვა რაოდენობრივი მონაცემები (ბაქნის პოვნის ლატენცობა, ცურვის სიჩქარე, გავლილი მანძილი და სხვ.).

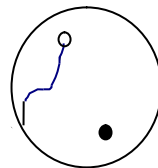
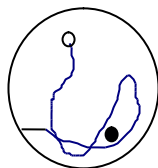
ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში. ტესტირებამდე ერთი კვირის განმავლობაში ცხოველებს შეზღუდულად მიეწოდებოდათ საკვები (წონა მცირდებოდა საწყისი მაჩვენებლის დაახლოებით 85%-მდე). ცხოველებს შეჩვევისათვის ყოველ დღე სამი წუთის განმავლობაში უტარდებოდათ ხელში



ბ

ადგილის დასწავლა

სიგნალით ორიენტაცია



სურ.1. მორისის აუზში სივრცითი ამოცანის ხილულბაქნიანი ვერსიით ტესტირების პირობები (ა) და გაცურვების ტრაექტორია ამოცანის სხვადასხვა სტრატეგიით შესრულებისას (ბ).

N, S, W, E - სასტარტო ადგილი

- - ბაქნის ადგილმდებარეობა დასწავლის პროცესში
- - ბაქნის ადგილმდებარეობა სატესტო სინჯების დროს
- ↗ - სტარტის ადგილი სატესტო სინჯებში

აყვანის პროცედურა და საკვების მიმართ ნეოფობიის გამორიცხვის მიზნით ეძლეოდათ მცირე (სამი მარცვალი) რაოდენობით ის საკვები, რომელიც ტესტირების დროს წარმოადგენდა ჯილდოს. ცხოველთა ტრენირება მინდინარეობდა 4 მკლავიან ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომლის იატაკი და კედლები დამზადებული იყო ყავისფერი პლექსიგლასისაგან. ცენტრალური მოედნიდან (გვერდები = 13 სმ) ლაბირინთის მკლავები (12.5 სმ სიგანე, 46 სმ სიგრძე, 7 სმ სიმაღლე) რადიალურად იყო განლაგებული. ლაბირინთი მოთავსებული იყო საექსპერიმენტო ოთახის იატაკიდან 0.7 მეტრის სიმაღლეზე. ლაბირინთის ორი მკლავის ბოლოს მოთავსებული იყო საკვებური. სასტარტო მკლავის მოპირდაპირე მკლავი ბლოკირებული იყო შავი პლექსიგლასის ფარით (13.5 სმ სიგანე), რის გამოც, ლაბირინთი იღებდა "T"-ს მაგვარ ფორმას. საექსპერიმენტო ოთახი (3 მ x 4 მ) მდიდარი იყო ორიენტირებით, ფერადი პოსტერებით და მუქი ფერის სამგანზომილებიანი ობიექტებით, რომლებიც ღია შეფერილობის კედელთან საკმაოდ კონტრასტულნი იყვნენ. თითოეული საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველთა ნაწილის ტრენირება ლაბირინთში ხდებოდა ადგილის, ხოლო ნაწილის პასუხის დასწავლის ამოცანაში (90 სინჯი, 1 სინჯი/წთ). ადგილის დასწავლის ვერსიაში (სურ. 2ა) ტრენირებისას ცხოველები ჯილდოს (საკვები) მდებარეობას სწავლობდნენ სივრცითი კოორდინატების მიხედვით (მაგ., მკლავი რომელიც ორიენტირებული იყო დასავლეთისკენ), ხოლო პასუხის დასწავლის ვერსიაში ჯილდოს მისაღებად ცხოველებს უნდა დაესწავლათ განსაზღვრულ მხარეს მობრუნება (მოტორული პასუხი; სურ. 2ბ). ლაბირინთის ოთხი მკლავიდან ორი იყო სასტარტო (ჩრდილოეთი და სამხრეთი), ხოლო დანარჩენი ორი კი სამიზნე მკლავი (აღმოსავლეთი და დასავლეთი); სასტარტო მკლავების მორიგეობა განისაზღვრებოდა შემთხვევითად. ყოველი ტესტის დაწყებამდე საკვების მცირე ულუფა (ნახევარი მარცვალი) თავსდებოდა სამიზნე მკლავის ბოლოს არსებულ საკვებურში. სასტარტო მკლავში

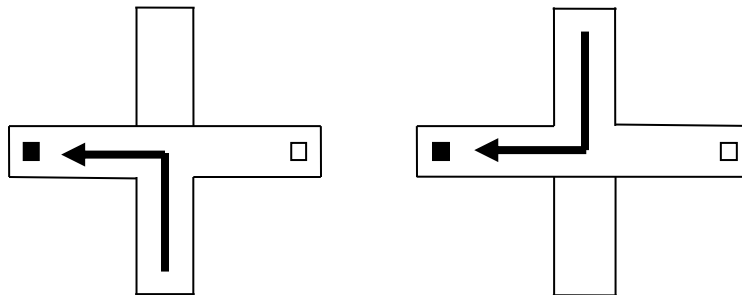
ვირთაგვას ჩასმა ხორციელდებოდა სახით ლაბირინთის ცენტრისკენ. ჯილდოს მიღების ან არასწორ მკლავში შესვლის შემდეგ, ცხოველებს ექსპერიმენტატორი აბრუნებდა თავიანთ გალიებში. სინჯებს შორის ინტერვალი შეადგენდა 60 წმ-ს. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ადგილის ან პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს წარმოადგენდა 10 თანმიმდევრულ სინჯში 9 სწორი პასუხი. ტრენირება სრულდებოდა ცალკეული სერიის დასრულებით.

2.4. ჰისტოლოგია

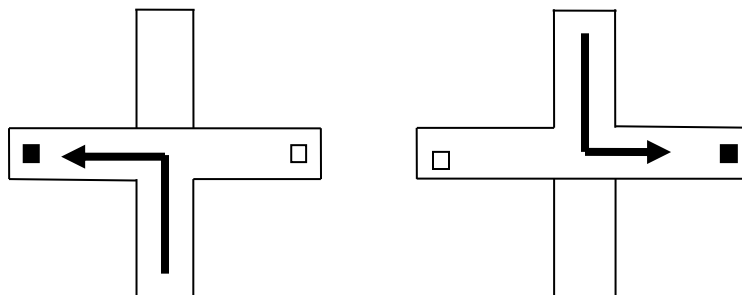
ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების პერფუზია ინტრაკარდიალურად, ქლორალჰიდრატის 4% ხსნარით (60 მგ/კგ-ზე), ინტრაპერიტონიალური ნარკოზის ქვეშ ტარდებოდა. პერფუზიის საწყის ეტაპზე, 2 წთ-ის განმავლობაში, NaCl-ის 0.9% ხსნარი (30 მლ/წთ-ში), შემდეგ კი, 15 წთ-ის განმავლობაში ფიქსატორი - 4%-იანი ფორმალინის ხსნარი (30 მლ/წთ, დამზადებული 0.1 მოლ-ის Na-ის ფოსფატურ ბუფერზე, PH = 7.4) შეგვყავდა. პერფუზიის შემდეგ, ტვინის პოსტფიქსირება იგივე ფიქსატორში, 4 სთ-ის განმავლობაში მიმდინარეობდა. შემდეგ, ტვინი იჭრებოდა ბლოკებად და გამოყენებამდე ინახებოდა -70°C -ზე. ცხოველის ტვინიდან ანათლების მიღება ხდებოდა გამყინავ მიკროტომზე; კერძოდ, მიიღებოდა 20 მკ-ის სისქის მქონე, სერიული ანათლები. ანათლები 0.1 მოლ-ის Na-ის ფოსფატურ ბუფერში 30 წთ-ით დაყოვნების შემდეგ, პოლილიზინით დამუშავებულ სასაგნე მინებზე ფიქსირდებოდა მიკროსკოპით შემდგომი შესწავლისათვის.

ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში თავის ტვინის შესასწავლი სტრუქტურების ციტოარქიტექტონიკური საზღვრების დადგენისათვის, გამოიყენებოდა ნისლის მეთოდი, რისთვისაც ანათლები კრეზილ-ვიოლეტით, სტანდარტული მეთოდიკის მიხედვით იღებებოდა.

ა. ადგილის დასწავლა



ბ. პასუხის დასწავლა



სურ. 2. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის კონფიგურაცია. ჩრდილოეთი და სამხრეთი მკლავები წარმოადგენდა სასტარტო მკლავებს, ხოლო დასავლეთი და აღმოსავლეთი მკლავები - სამიზნე მკლავებს. როცა ცხოველის გაშვება ხდებოდა სამხრეთის სასტარტო მკლავიდან, ჩრდილოეთის მკლავი იყო დაბლოკილი და პირიქით.

იმუნოტოქსინებით (GAT1-SAP, 192 IgG-saporin) MS-ისა და NBM-ის დაზიანების ეფექტები ფასდებოდა აცეტილქოლინტრანსფერაზა-მგრძნობიარე (Acetylcholintransferase - ChAT) და გამა-ამინო-ერბო მჟავა ერგული (GABA-ერგული) პარალბუმინ-მგრძნობიარე (parvalbumine - PV) ნეირონების შეღებვის ინტენსივობის შემცირებაზე დაკვირვებით.

თითოეული ჯგუფიდან შემთხვევითი შერჩევით ხდებოდა ნიმუშების აღება იმუნოშეღებისათვის. პირველად ანტისხეულად გამოიყენებოდა GABA_A R α 1-6 (H-300) (Rabbit polyclonal antibody), AChE (H-134) (Rabbit polyclonal antibody) და GluR-1 (E-6) (Mouse monoclonal antibody; Santa Cruz Biotechnology; Inc. USA), ასევე ChAT-ის (anti-choline-acetyltransferase antibody; abcam, EU) და PV-ის (anti-parvalbumin antibody; abcam, EU) სპეციფიკური ანტისხეულები. მათი დეტექცია კი მეორადი კურდღლის სპეციფიკური ანტისხეულებით (Rabbit specific secondary antibody/HRP) და ABC შეღებვის სისტემით ხორციელდებოდა. ფიქსირებული ანათლების იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა მომწოდებელი კომპანიის მანუფაქტურული პროტოკოლის მიხედვით ხორციელდებოდა. შეღებილი პრეპარატების შესწავლა ხდებოდა ფლუორესცენტული ოპტიკური მიკროსკოპით – Leica MM AF. უჯრედების რაოდენობრივი შეფასება ხდებოდა MS-სა და NBM-ში და ასევე ჰიპოკამპის (Hipp) სხვადასხვა ველსა და პრეფრონტალურ ქერქში (PFC). დასათვლელად გამოიყენებოდა ორგანოზომილებიანი დასათვლელი ბადე (250 μ m X 250 μ m) და გადიდება შეადგენდა 400-ს. როგორც საექსპერიმენტო, ისე საკონტროლო ჯგუფიდან ხდებოდა შესასწავლი სტრუქტურებიდან 6-10 ანათლის შერჩევა. საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample *t*-ტესტი.

PFC-სა და Hipp-ში ნეიროტრანსმიტერული (ACh, გლუტამატი, GABA) აქტიურობის კვლევა MS-ისა და NBM-ის სხვადასხვა დაზიანების მქონე,

ცრუოპერირებულ და ინტაქტურ ვირთაგვებში, ტვინის შესაბამის უბნებში ყოველ მე-4 ანათალზე დადებითად შეღებილი ნეირონების რაოდენობათა შედარების საფუძველზე ფასდებოდა.

2.5. სტატისტიკური ანალიზი

ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - SigmaStat statistical software. მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ორ- ან ერთფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's Test). საკონტროლო, MS-ისა და NBM-ის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample *t*-ტესტი. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

თავი 3. მიღებული შედეგები

3.1. MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგულ და GABA-ერგულ ნეირონებზე ნეირო- და იმუნოტოქსინების მიკროინექციის დამაზიანებელი ეფექტების ჰისტო- და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა

3.1.1. მეთოდები

ნეიროქირურგიული ოპერაციები: MS-ისა და NBM-ის ნეიროტოქსინით და იმუნოტოქსინებით დაზიანებისათვის ჩატარებული ნეიროქირურგიული ოპერაციის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

ჰისტოქიმიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები: ჰისტოქიმიურ კვლევებში გამოიყენებოდა ნისლის მეთოდით, ხოლო იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში სპეციფიკური იმუნოსხეულებით შეღებილი ტვინის ანათომიები. კვლევის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.4).

სტატისტიკა: საკონტროლო, MS-ისა და NBM-ის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample t -ტესტი. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშუალო $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

3.1.2. მიღებული შედეგები

MS-ისა და NBM-ის ნეიროტოქსინით (იბოტენის მჟავა) დაზიანების მქონე ვირთაგვებიდან ჰისტოლოგიურ კვლევაში და შესაბამისად, ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგებიდან სტატისტიკურ დამუშავებას ექვემდებარებოდა მხოლოდ იმ ცხოველთა მონაცემები, რომელთა ტვინის

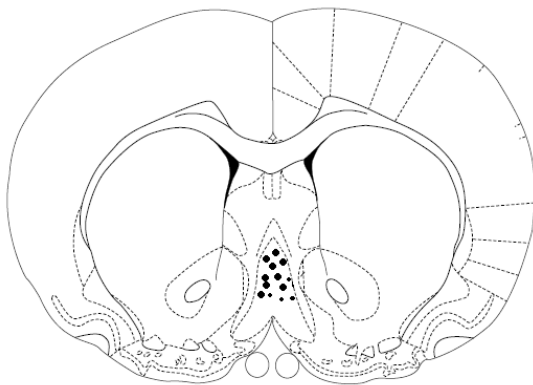
აღნიშნულ სტრუქტურებში მიკროინექციის ლოკალიზაცია შეესაბამებოდა ტვინის ანათლების სქემატურ გამოსახულებაზე მონიშნულ უბანს (სურ. 3). ნისლის მეთოდით შეღებილი ანათლების კვლევამ აჩვენა, რომ ნეიროტოქსინის ზემოქმედებით NBM-ისა და MS-ის ნეირონების უმრავლესობა ზიანდება, ხოლო ცრუდაზიანების პირობებში ეს სტრუქტურები ინტაქტურნი არიან (სურ. 4): ამ მაჩვენებლით საკონტროლო ჯგუფსა და NBM-ის ან MS-ის დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება სარწმუნოა ($MS - P = 0.015$; $NBM - P = 0.025$).

საკონტროლო და იმუნოდაზიანების მქონე ჯგუფებიდან შემთხვევითად ხდებოდა 4 ცხოველის შერჩევა, რომელთა ტვინიდან აღებული NBM-ისა და MS-ის ანათლებზე იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ფასდებოდა იმუნოტოქსინების (GAT1-SAP და 192 IgG-saporin) MS-სა და NBM-ში მიკროინექციით გამოწვეული დაზიანების ხარისხი.

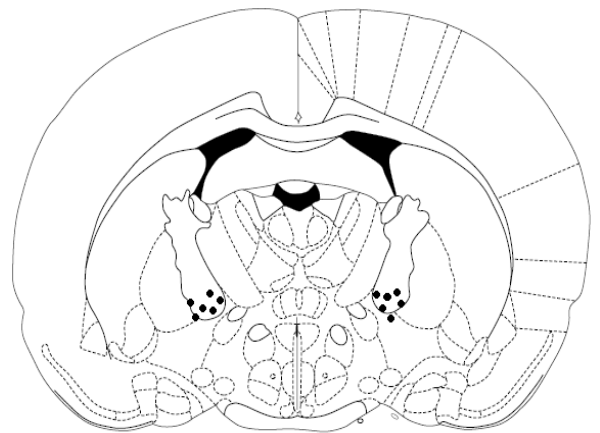
იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ MS-ში 192 IgG saporin-ის მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგული ChAT-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსივობას კონტროლთან შედარებით ($P < 0.001$), მაშინ როცა MS-ის GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების შემცირება კონტროლთან შედარებით არასარწმუნოა ($P > 0.05$). MS-ში GAT1-SAP-ის მიკროინექცია იწვევს MS-ის GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ($P < 0.001$), ხოლო ქოლინერგული ChAT-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა კონტროლთან შედარებით მცირდება მხოლოდ 26%-ით ($P < 0.05$). საკონტროლო და იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველების იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით შეღებილი MS-ის ანათლების ნიმუშები და სტატისტიკური დამუშავების შედეგების ამსახველი ჰისტოგრამები მოცემულია სურ. 5 – 7-ზე.

იმუნოჰისტოლოგიურმა კვლევამ გამოავლინა, რომ NBM-ში 192 IgG-saporin-ის მიკროინექცია იწვევს ამ სტრუქტურის ქოლინერგული ნეირონების

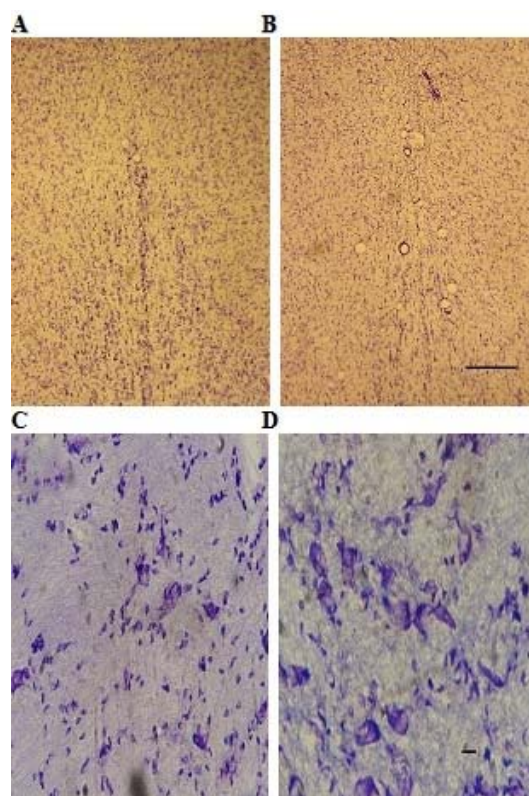
ა



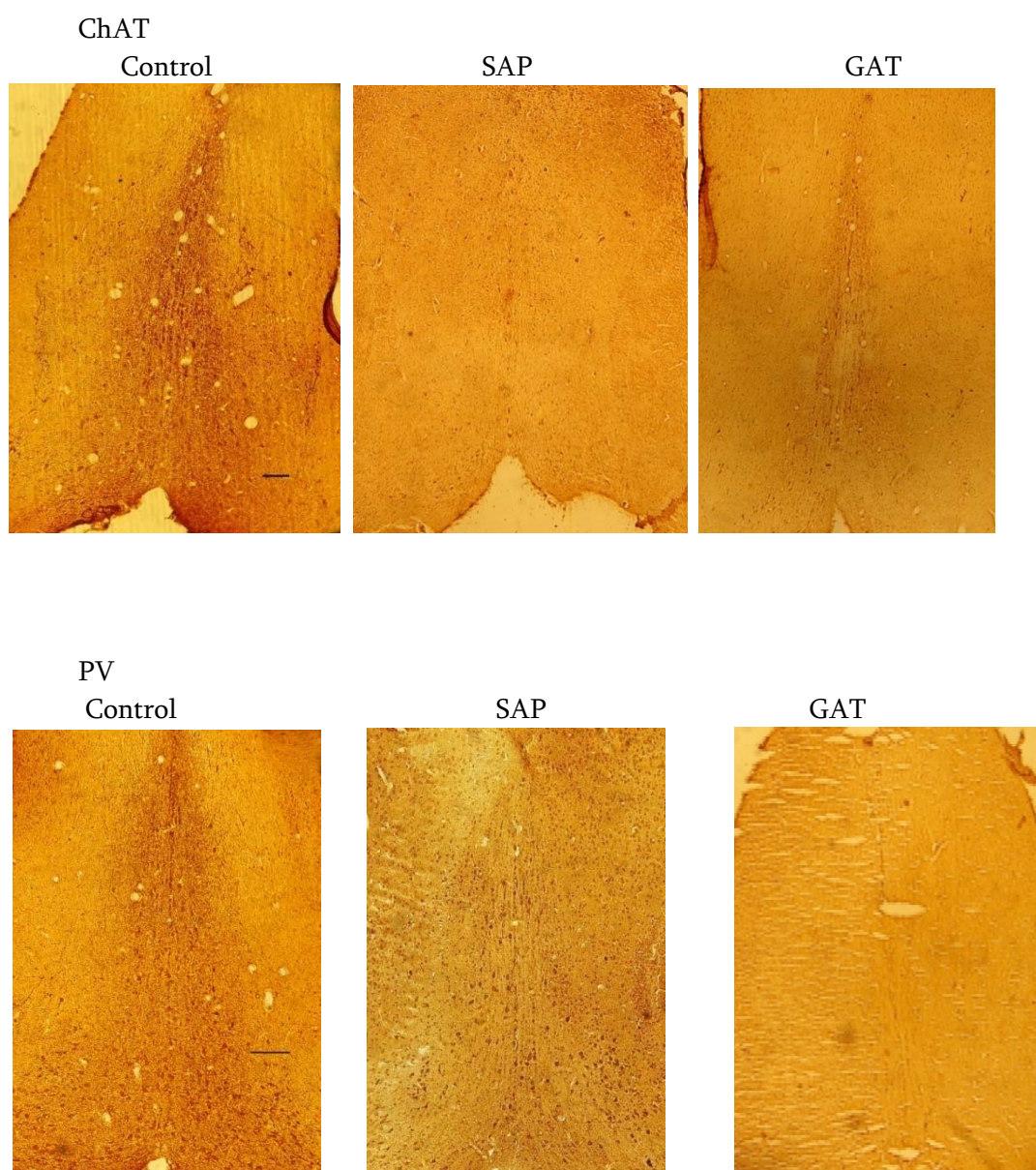
ბ



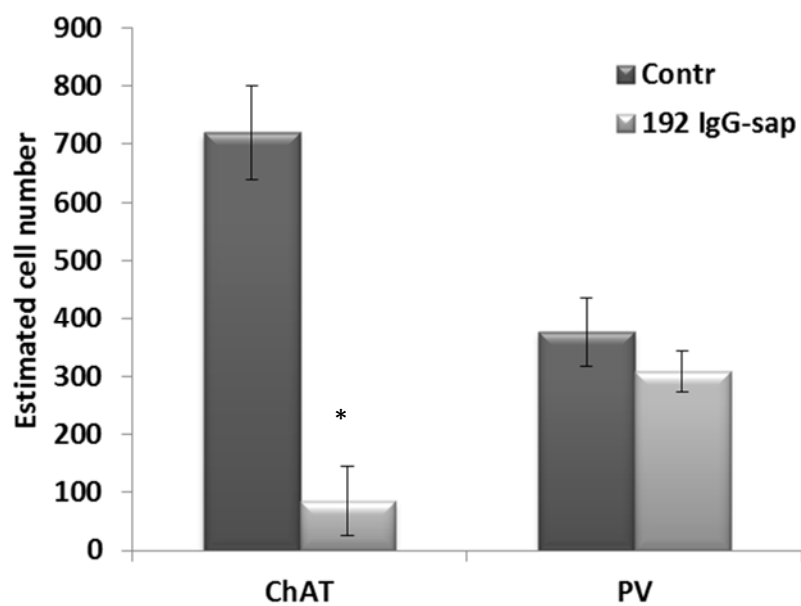
სურ. 3. (ა) MS-სა და (ბ) NBM-ში ნეირო- და იმუნოტოქსინების მიკროინექციის ლოკალიზაციის სქემატური გამოსახულება.



სურ. 4. MS-ისა (A) და NBM-ის (D) ცრუდაზიანების მქონე ცხოველის ტვინის ანათლების ნიმუში; MS-ისა (B) და NBM-ის (C) იზოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ცხოველის ტვინის ანათლების ნიმუში; (Scale bar: 100 μ m A და B-სთვის; 70 μ m C და D-სთვის).



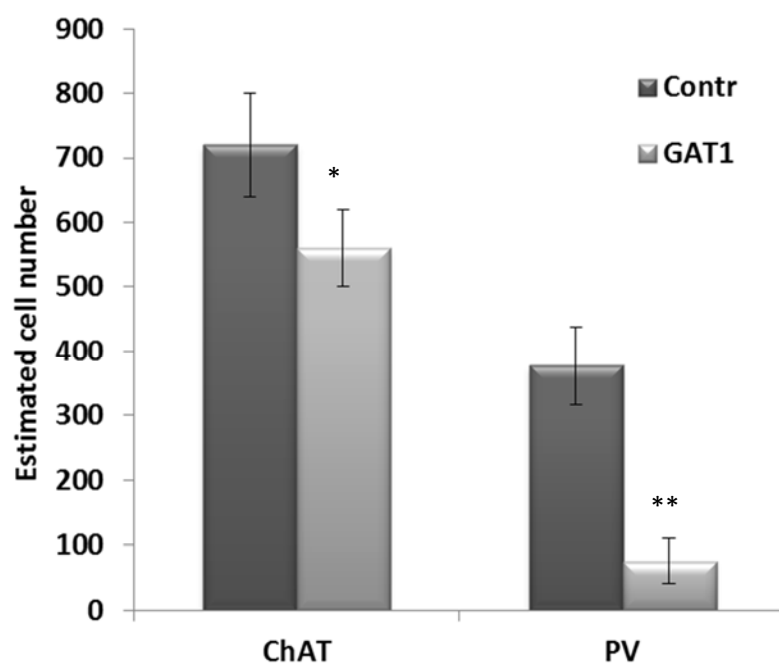
სურ. 5. ტვინის ანათოლების ნიმუშები: MS-ის ChAT- და GABA-ერგული PV-
 მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ში Mouse saporin-ის
 (Control), 192-IgG saporin-ის (SAP) ან GAT1-SAP-ის (GAT) შეყვანის შემდეგ. Scale
 bar, 250 μ m.



სურ. 6. საკონტროლო და 192 IgG-saporin-ით იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველებში MS-ის ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

* $P < 0.001$ vs. control.

ორდინატაზე: უჯრედების რაოდენობა.



სურ. 7. საკონტროლო და MS-ის GAT1-SAP-ით იმუნოდაზიანების მეორე ცხოველებში ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

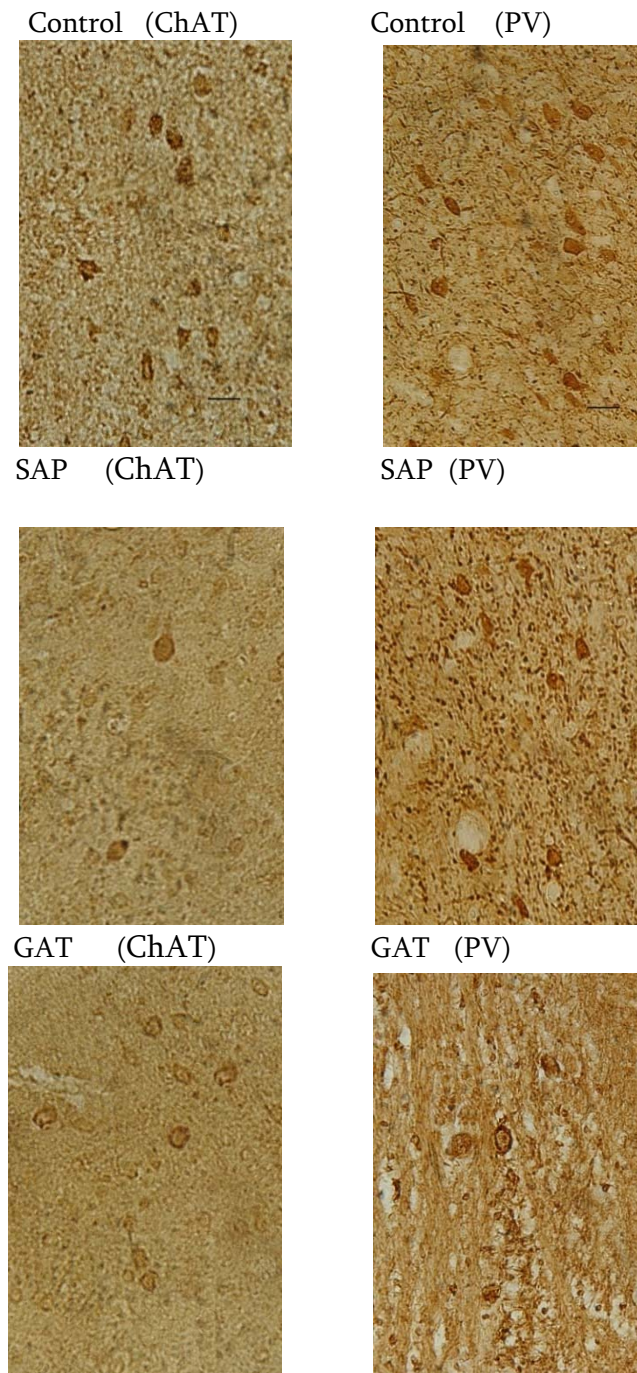
* $P < 0.05$; ** $P < 0.001$ vs. control.

ორდინატზე: უჯრედების რაოდენობა.

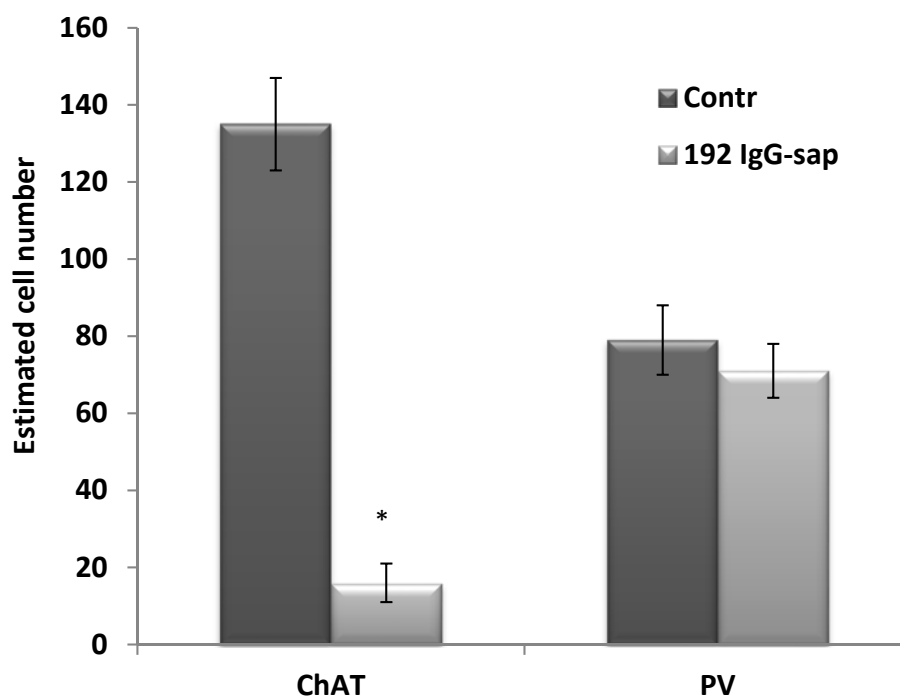
თითქმის სრულ დაღუპვას. რაოდენობრივმა ანალიზმა აჩვენა, რომ 192 IgG-saporin-ი აზიანებს NBM -ისა და განუსაზღვრელი ზონის (substantia innominata) ქოლინერგული ნეირონების 92%-ზე მეტს ($P < 0.001$). 192 IgG-saporin-ით დაზიანების პირობებში, რაც სპეციფიკურად აზიანებს ქოლინერგულ ნეირონებს, NBM-ის PV-მგრძნობიარე შედეგილ ანათლებზე არ გამოვლინდა GABA-ერგული ნეირონების რამდენადმე მნიშვნელოვანი შემცირება. GABA-ერგული ნეირონების დაკარგვა ამ რეგიონში მხოლოდ 4%-ია. NBM-ში GAT1-SAP-ის მიკროინექცია იწვევს PV-დადებითი ნეირონების დაკარგვას მკრთალ ბირთვში (globus pallidus), უპირატესად მედიალურ და ვენტრალურ ნაწილში - ბაზალური ბირთვის რეგიონის და substantia innominata-ს ჩათვლით. GAT1-SAP-ით გამოწვეული PV-დადებითი ნეირონების დაღუპვა მნიშვნელოვანია და სტატისტიკურად სარწმუნო ($P < 0.001$). ამრიგად, GAT1-SAP-ის NBM-ში ინექცია იწვევს GABA-ერგული ნეირონების ინტენსიურ დაკარგვას. NBM-ში GAT1-SAP-ის ინექციის პირობებში ChAT-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობრივმა შეფასებამ იგივე ცხოველებში, რომლებშიც ფასდებოდა PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა, გამოავლინა ამ ტიპის ნეირონების უმნიშვნელო შემცირება: ქოლინერგული ნეირონების შემცირება მხოლოდ 8%-ს შეადგენს (სურ. 8 - 10).

ამრიგად,

192-IgG saporin და GAT1-SAP წარმოადგენენ MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების (შესაბამისად) დაზიანების მიმართ მაღალსელექტიურ იმუნოტოქსინებს.



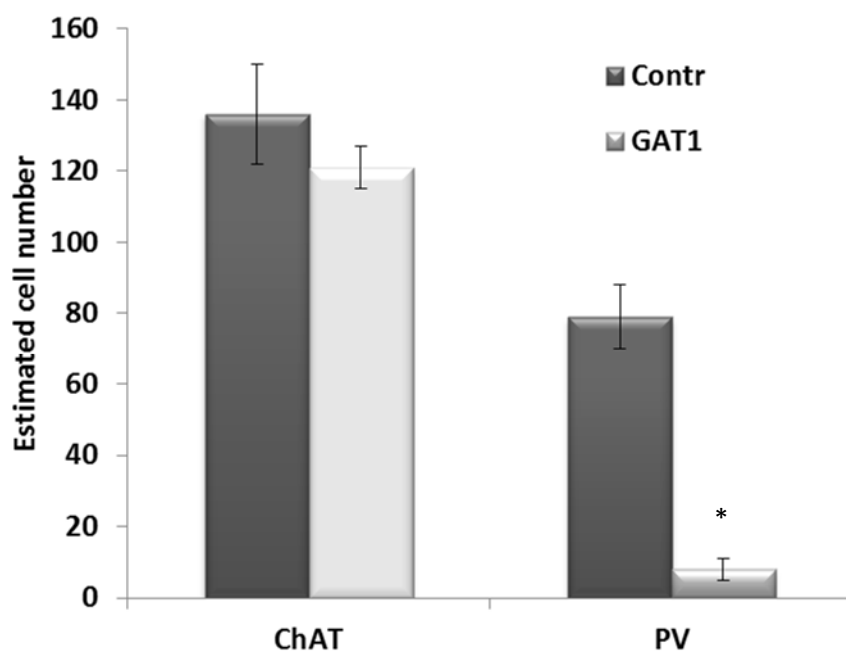
სურ. 8. ტვინის ანატოლების ნიმუშები: NBM-ის ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები NBM-ში Mouse saporin-ის (Control), 192-IgG saporin-ის (SAP) ან GAT1-SAP-ის (GAT) შეყვანის შემდეგ. Scale bar, 60µm.



სურ. 9. საკონტროლო და NBM-ის 192-IgG saporin-ით იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველებში ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

* $P < 0.001$ vs. control.

ორდინატაზე: უჯრედების რაოდენობა.



სურ. 10. საკონტროლო და NBM-ის GAT1-SAP-ით იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველებში ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

* $P < 0.001$ vs. control.

ორდინატაზე: უჯრედების რაოდენობა.

3.2. იმუნოტოქსინებით MS-ისა და NBM-ის ნეირონების დაზიანების პირობებში ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში ქოლინერგული, GABA-ერგული და გლუტამატერგული აქტიურობის მოდულაციის იმუნოჰისტოლოგიური კვლევა

3.2.1. მეთოდები

ნეიროქირურგიული ოპერაციები: MS-ისა და NBM-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანებისათვის ჩატარებული ნეიროქირურგიული ოპერაციის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები: იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში გამოიყენებოდა სპეციფიკური იმუნოსხეულებით შეღებილი ჰიპოკამპისა და პრეფრონტალური ქერქის ანათომები. კვლევის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.4).

სტატისტიკა: საკონტროლო, MS-ისა და NBM-ის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ჯგუფების ჰიპოკამპისა და პრეფრონტალური ქერქის ანათომებზე მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample t -ტესტი. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოა ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

3.2.2. მიღებული შედეგები

იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში MS-ისა და NBM-ის იმუნოტოქსინებით (192 IgG-saporin და GAT1-SAP) დაზიანების მქონე ცხოველებში ფასდებოდა ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში ქოლინერგული სისტემის აქტიურობა შესაბამისი ანტისხეულებით [AChE (H-134); Rabbit polyclonal antibody] AChE-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსივობის შეფასებით. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ტარდებოდა ცხოველთა ყოველი ჯგუფიდან ოთხ ცხოველზე შემთხვევითი შერჩევით.

იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა, რომ MS-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია იწვევს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ჰიპოკამპში საკონტროლო ჯგუფის (CA1 – $P < 0.01$, CA3 – $P < 0.01$) და MS-ში GAT1-SAP-ის ინექციის მქონე ცხოველებთან შედარებით (CA1 – $P < 0.01$, CA3 – $P < 0.01$; სურ. 11).

იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა, რომ NBM-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია არ იწვევს AChE-დადებითად შეღებილი ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას ჰიპოკამპში (CA1 – $P = 0.36$; CA3 – $P = 0.21$; სურ. 12).

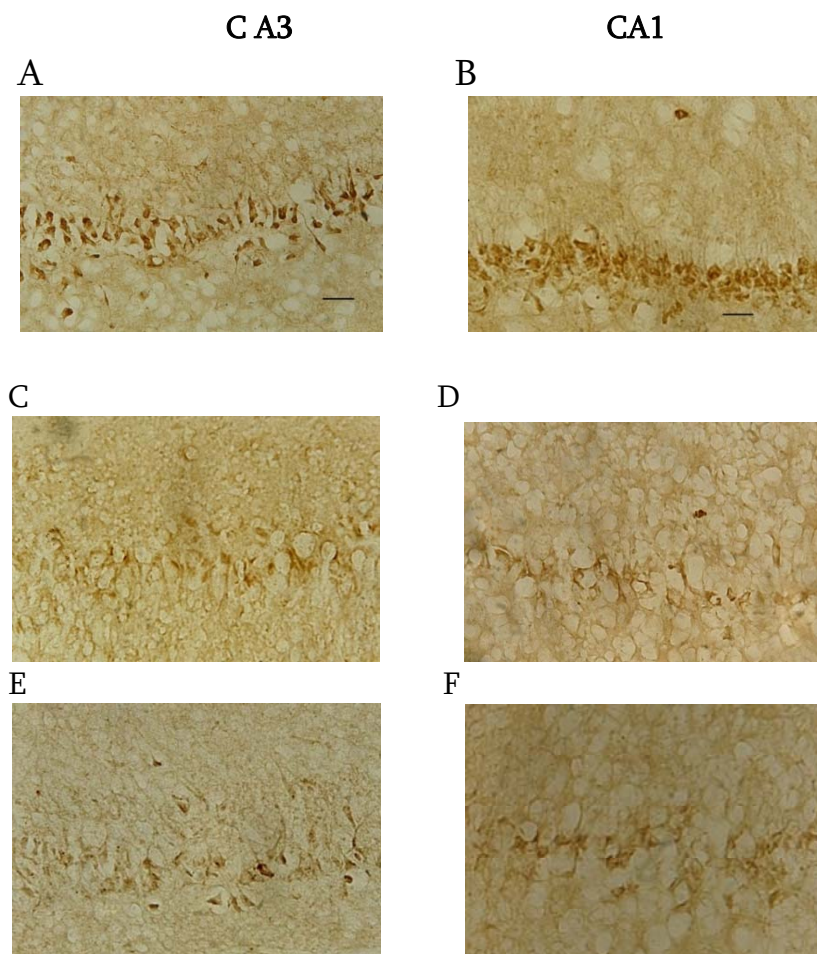
იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებით MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველებში ასევე ვაფასებდით ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციას პრეფრონტალურ ქერქში. გამოვლინდა, რომ 192 IgG-saporin-ის NBM-ში ინექცია იწვევს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას PFC-ში ($P = 0.048$), ხოლო MS-ში ამ იმუნოტოქსინის ინექცია ასეთ ეფექტს არ იწვევს ($P > 0.05$; სურ. 13). რაც შეეხება MS-სა და NBM-ში GAT1-SAP-ის ინექციას, ორივე შემთხვევაში AChE-მგრძნობიარე ნეირონების შემცირება PFC-ში არასარწმუნოა ($P > 0.05$; სურ. 13).

იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში, იგივე ცხოველების ტვინის ანათლებზე, შეისწავლებოდა MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციაზე პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში. GABA-ერგული ტრანსმისიის ცვლილებაზე ვმსჯელობდით სპეციფიკური ანტისხეულით [GABA_A R α 1-6 (H-300); Rabbit polyclonal antibody] GABA_A რეცეპტორის შეღებვის ინტენსივობის ცვლილების შეფასების საფუძველზე (სურ. 14). მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ გამოავლინა, რომ იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების

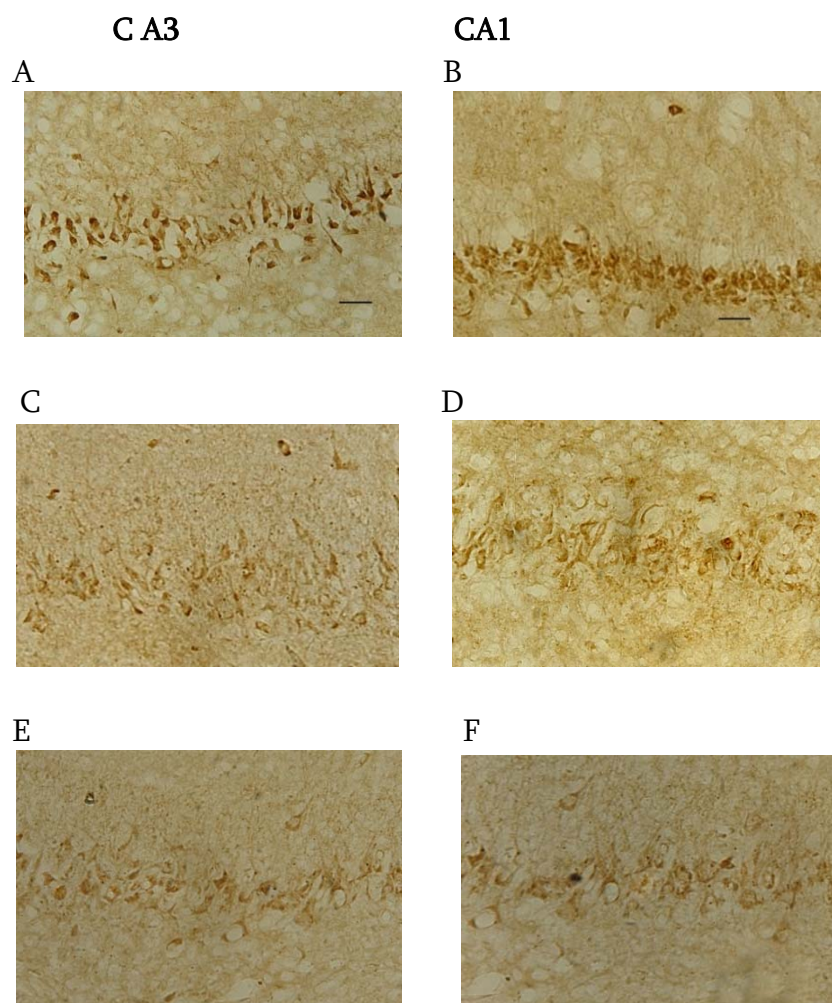
რაოდენობა MS-ის და NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში არ იცვლება (ორივე სტრუქტურისათვის $P > 0.05$). MS-ის და NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების რაოდენობა სარწმუნოდ მცირდება [Control/MS(GAT1-SAP): CA1 – $P < 0.001$, CA3 – $P < 0.01$; Control/NBM(GAT1-SAP): CA1 – $P < 0.05$, CA3 – $P < 0.05$).

GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციას ასევე ვაფასებდით NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველების პრეფრონტალურ ქერქში (სურ. 15). გამოვლინდა, რომ NBM-ში 192 IgG-saporin-ის მიკროინექცია არ ცვლის PFC-ში იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების რაოდენობას ($P > 0.05$), ხოლო NBM-ში GAT1-SAP-ის მიკროინექციის შემთხვევაში PFC-ში იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება სარწმუნოა ($P < 0.01$).

საინტერესოა მონაცემები, რომლებიც გამოვლინდა იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევაში, რომელშიც ფასდებოდა NBM-ის ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები პრეფრონტალურ ქერქში გლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე. ტრანსმისიის ცვლილებაზე ვმსჯელობდით სპეციფიკური ანტისხეულით [GluR-1 (E-6); Mouse monoclonal antibody] გლუტამატერგული რეცეპტორების შეღებვის ინტენსივობის ცვლილების შეფასების საფუძველზე (სურ. 16). გამოვლინდა, რომ NBM-ში როგორც GAT1-SAP-ის მიკროინექციის შემთხვევაში, ასევე 192 IgG-saporin-ის მიკროინექციისას, პრეფრონტალურ ქერქში გლუტამატერგული ტრანსმისია სარწმუნოდ მცირდება (ორივე შემთხვევაში $P < 0.01$).

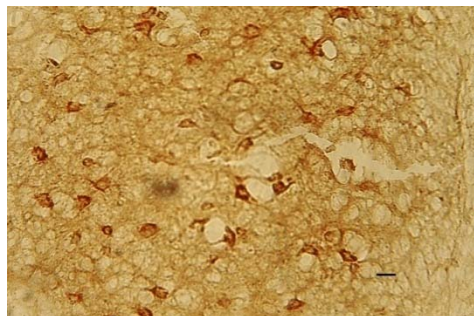


სურ. 11. ტვინის ანათლების ნიმუშები: AChE მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. A და B – კონტროლი, C და D – MS-ის 192 IgG-saporin-ით დაზიანებისას და E და F – MS-ის GAT1-SAP-ით დაზიანებისას. Scale bar, 60 μ m.

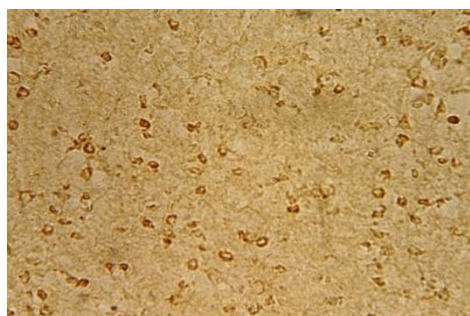


სურ. 12. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: AChE მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები NBM-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. A და B – კონტროლი, C და D – NBM-ის 192 IgG-saporin-ით დაზიანებისას და E და F – NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანებისას. Scale bar, 60 μ m.

Control



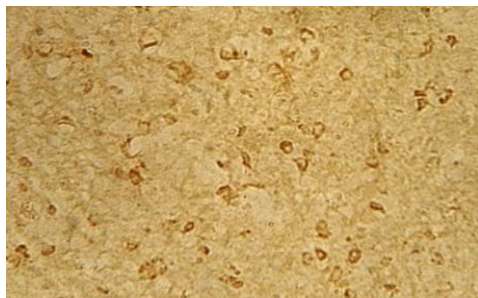
MS (192 IgG-saporin)



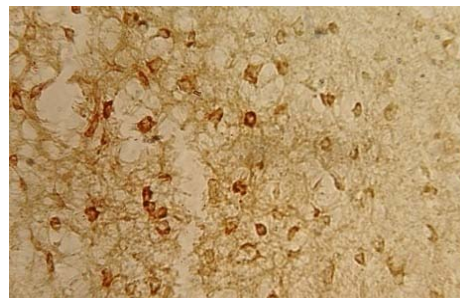
NBM(192 IgG-saporin)



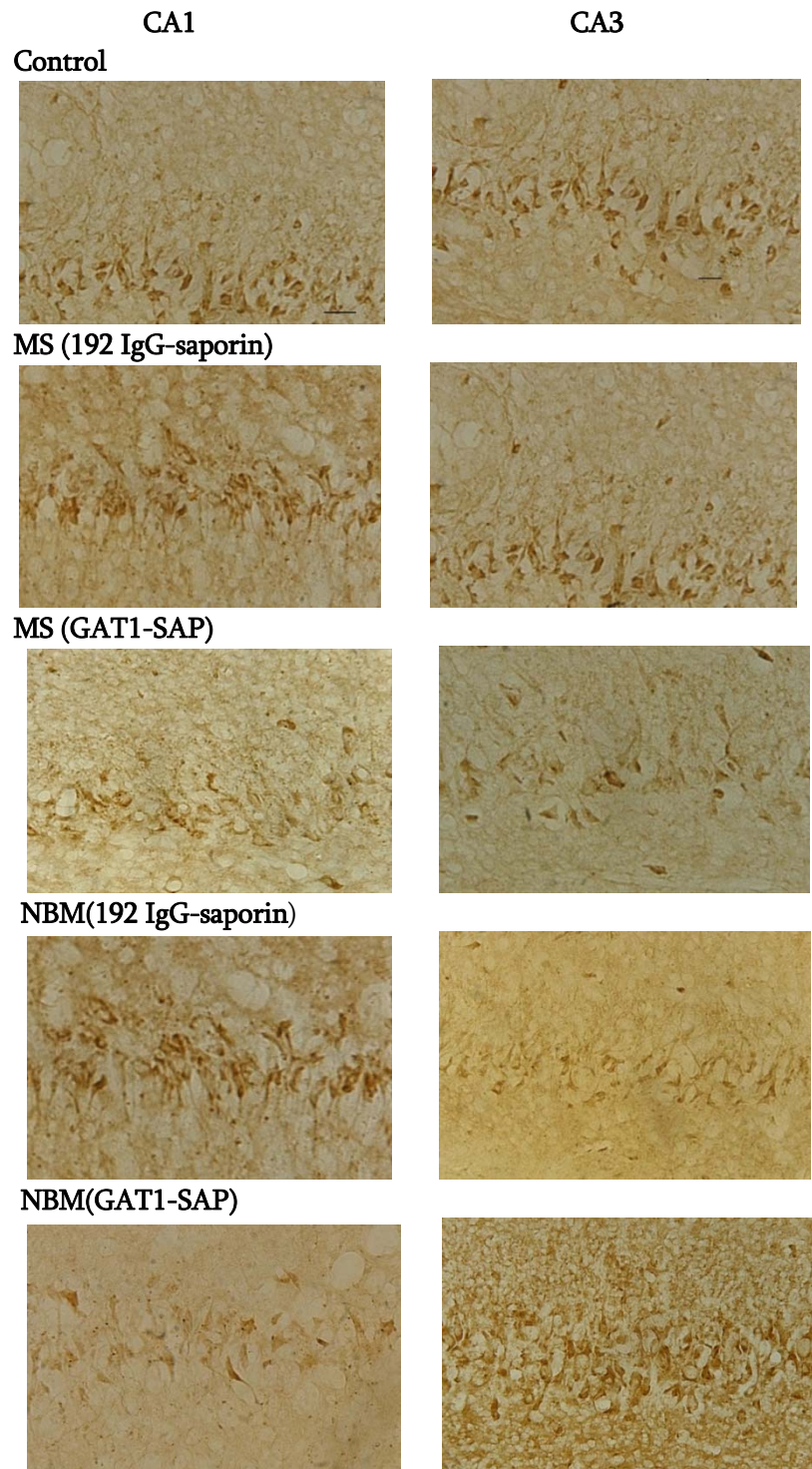
MS (GAT1-SAP)



NBM (GAT1-SAP)

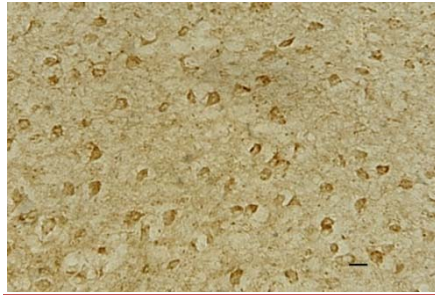


სურ. 13. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: AChE მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ის და NBM -ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველების PFC-ში.
Scale bar, 60 μ m.



სურ. 14. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: იმუნოშეღებილი $GABA_A$ რეცეპტორები MS-ის და NBM-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. Scale bar, 60 μm .

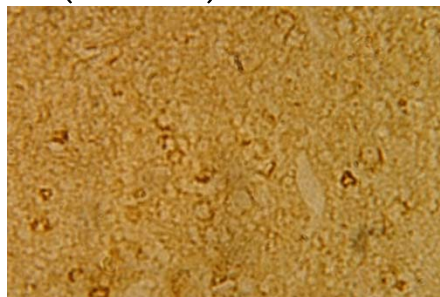
Control



NBM(192 IgG-saporin)



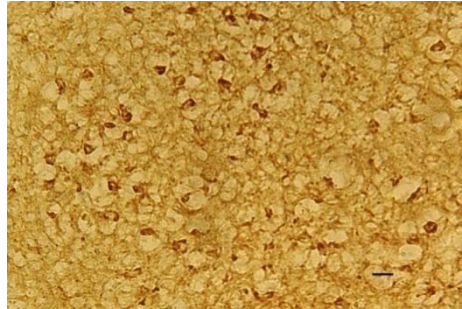
NBM(GAT1-SAP)



სურ. 15. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორები
NBM-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების PFC-ში.

Scale bar, 60 μ m.

Control



NBM(192 IgG-saporin)



NBM(GAT1-SAP)



სურ. 16. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: გლუტამატერგული ნეირონების შემცირება PFC-ში NBM-ის 192 IgG-saporin-ით და GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში. Scale bar, 60 μ m

ამრიგად,

- MS-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია იწვევს ჰიპოკამპში ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციას - ჰიპოკამპში AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას.
- NBM-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია იწვევს პრეფრონტალურ ქერქში ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციას - პრეფრონტალურ ქერქში AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას.
- MS-სა და NBM-ში GAT1-SAP-ის ინექცია, არ იწვევს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების შემცირებას ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში.
- MS-ის და NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება იწვევს ჰიპოკამპში GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციას - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას.
- NBM-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია არ იწვევს პრეფრონტალურ ქერქში GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციას.
- NBM-ში GAT1-SAP-ის მიკროინექცია იწვევს პრეფრონტალურ ქერქში GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციას - პრეფრონტალურ ქერქში იმუნოშეღებილი GABA_A რეცეპტორების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას.
- NBM-ში როგორც GAT1-SAP-ის, ასევე 192 IgG-saporin-ის მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს გლუტამატერგულ ტრანსმისიას პრეფრონტალურ ქერქში.

3.3. ბაზალური წინატვინის ნეირონების ნეიროტოქსინით ექსციტოტოქსიკური დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დარღვევები

მეხსიერების პროცესებში BF-ის პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში პროეცირებული ნეირონების მნიშვნელობის გამოსავლენად ვიყენებით

ამოცანებს, რომლებიც სივრცითი მეხსიერების შეფასებისთვის გამოიყენება. სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმას და დასწავლის პროცესს ვაფასებდით მორისის აუზის პირობებში. მორისის აუზის ამოცანის მოდიფიკაცია, რომელიც Bizon-ის და კოლეგების (Bizon et al., 2003) მიერ არის შემოთავაზებული, შესაძლებლობას იძლევა შეფასდეს სივრცითი მეხსიერების, როგორც დეკლარატიული - ჰიპოკამპდამოკიდებული ფორმა, რომელიც ამ ამოცანაში ადგილის დასწავლით (ბაქნის ადგილმდებარეობის დასწავლა გარემოში არსებული მრავალი ორიენტირის საფუძველზე ხდება) ფასდება, ასევე, სივრცითი მეხსიერების არადეკლარატიული ფორმა, რომლის ფორმირებასა და რეალიზაციაში ჰიპოკამპი არ მონაწილეობს. ამ ამოცანაში სივრცითი მეხსიერების არადეკლარატიული ფორმა ფასდება ერთეულ სიგნალზე დამოკიდებული სტრატეგიის არჩევით, რაც დისკრეტულ სიგნალსა და ქცევით პასუხს შორის ასოციაციის ფორმირებას ეფუძნება.

სადისერტაციო ნაშრომის ამ ნაწილში წარმოდგენილი (ქვეთავი 3.3) ექსპერიმენტების ძირითად მიზანს წარმოადგენდა NBM-სა და MS-ში ნეიროტოქსინის - იბოტენის მჟავას [ibotenic acid (IBO)] მიკროინექციით გამოწვეული BF-ის ნეირონების დაზიანების ეფექტების კვლევა სივრცით მეხსიერებაზე წყლის აუზის ხილულბაქნიან ვერსიაში, რომელიც სივრცითი მეხსიერების ფუნქციის სხვადასხვა სტრატეგიის გამოყენებით რეალიზაციის შესაძლებლობის გამოვლენას უზრუნველყოფს.

3.3.1. მეთოდები

ცხოველები: იბოტენის მჟავას მიკროინექცია ჩატარდა 24 ვირთაგვას, მათ შორის MS-ში 12 ვირთაგვას და NBM-ში ასევე 12 ვირთაგვას. 12 ვირთაგვას ჩატარდათ NBM-სა ($n = 6$) და MS-ში ($n = 6$) ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა (ნეიროტოქსინის გარეშე ანუ ცრუდაზიანება).

ნეიროქირურგიული ოპერაციები: ნეიროქირურგიული ოპერაციებისა და იბოტენის მჟავას MS-სა და NBM-ში მიკროინექციის დიზაინი აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

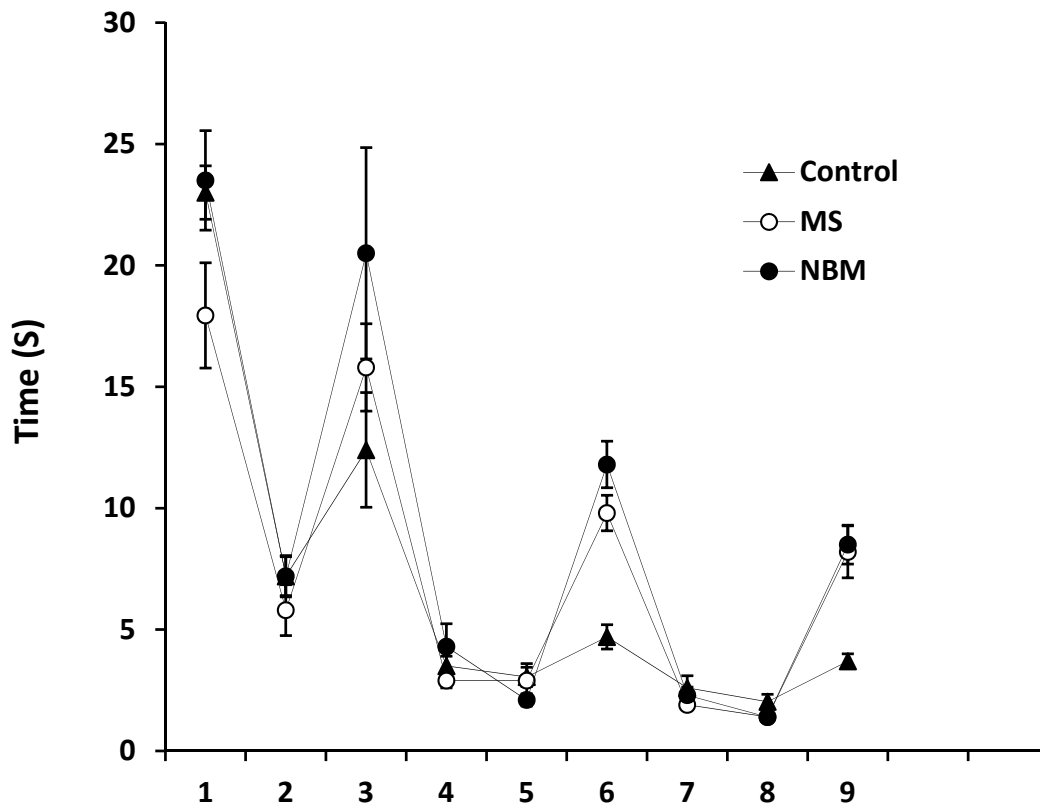
მორისის წყლის აუზში ცხოველთა ტესტირების პროცედურა: მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული სივრცითი ამოცანით ფასდებოდა. ექსპერიმენტის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.3).

სტატისტიკა: ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - SigmaStat statistical software. მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ორფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's ტესტი). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც $\text{საშ} \pm \text{SEM}$. განსხვავებათა სარწმუნოა ფასდებოდა $P < 0.05$ დონეზე.

3.3.2. მიღებული შედეგები

ქცევით ექსპერიმენტებში ვირთაგვები განაწილებულნი იყვნენ შემდეგ ჯგუფებში: იბოტენის მჟავას მიკროინექცია MS-ში ($n = 12$), იბოტენის მჟავას მიკროინექცია NBM-ში ($n = 12$), ცრუდაზიანების მქონე ჯგუფი ($n = 12$). იმის გათვალისწინებით, რომ იმ ცხოველებს შორის, რომლებსაც უტარდებოდათ NBM-სა ($n = 6$) და MS-ში ($n = 6$) ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა (ცრუდაზიანება), ჰისტოქიმიურ და ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებულ მონაცემებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა ($P > 0.05$), ყველა ეს ცხოველი გაერთიანებული იყო ერთ საერთო ჯგუფში, რომელსაც განვიხილავდით როგორც საკონტროლო ჯგუფს (12 ვირთაგვა).

როგორც NBM-ისა და MS-ის დაზიანების მქონე, ასევე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები სწრაფად სწავლობდნენ ხილული ბაქნის მოძიებას და 6-7 წმ-იან დონეს მეორე დღეს აღწევდნენ (სურ. 17). სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში 9 დღიან დასწავლის სესიაში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა



სურ. 17. წყლის აუზის ამოცანაში ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის საშუალო მაჩვენებლები ხილული (დღეები: 1, 2, 4, 5, 7, 8) და უხილავი (დღეები: 3, 6, 9) ბაქნის პირობებში.

სტატისტიკურმა დამუშავებამ (two way ANOVA; ფაქტორები: ჯგუფი და სატესტო სიტუაცია - ხილული/უხილავი ბაქანი) გამოავლინა ჯგუფის ($F(2, 323) = 4.418$; $P = 0.013$) და სატესტო სიტუაციის ($F(1,323) = 21.879$; $P < 0.001$) სარწმუნო ეფექტი და ასევე, მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო ურთიერთკავშირი ($F(2,323) = 5.372$; $P = 0.005$). Post Hock ანალიზმა (Tukey Test) აჩვენა არასარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის ხილული ბაქნის პირობებში ($P > 0.05$) და სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და NBM-ის დაზიანების მქონე ($P < 0.001$) და ასევე, საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ($P < 0.05$) ცხოველებს შორის უხილავი ბაქნის პირობებში ტესტირებისას.

სატესტო სინჯებში პასუხების (გაცურვის ტრაექტორია) მიხედვით ვირთაგვები კლასიფიცირდებოდნენ როგორც სიგნალზე (cue) ორიენტაციის ან ადგილის (place) დამსწავლელები. NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებისაგან განსხვავებით, საკონტროლო ჯგუფისა და MS-ის დაზიანების მქონე ვირთაგვების უმრავლესობა პირველ სატესტო სინჯში იყენებდნენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ვირთაგვებს შორის ამოცანის შესრულების სტრატეგიებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა ($t_d = 1.09$, $P > 0.1$). ადგილის დასწავლის სტრატეგიის მატება NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში, საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოა ($t_d = 2.8$, $P < 0.01$; $t_d = 2.16$, $P < 0.05$, შესაბამისად). მეორე სატესტო სინჯში NBM-ისა და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველების უმრავლესობა სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას იყენებდნენ. სტრატეგიის გამოყენების მიხედვით, დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა ($t_d = 1.2$, $P > 0.1$). საკონტროლო ჯგუფის უმრავლესობა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას იყენებს. გამოყენებული სტრატეგიების მიხედვით საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება სარწმუნოა (კონტროლი/MS: $t_d = 2.5$, $P < 0.02$; კონტროლი/NBM: $t_d = 2.16$, $P < 0.05$). ცხრილი 1 და სურ. 18 აჩვენებს სხვადასხვა

ჯგუფის ცხოველთა მიერ ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებულ სტრატეგიათა მონაცემებს.

ცხრილი 1. ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც იყენებენ ადგილის დასწავლის ან სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას ორ სატესტო სინჯში და ამ ნიშნის მიხედვით ჯგუფის %-ული მაჩვენებლები.

I სინჯში გამოყენებული სტრატეგია	II სინჯში გამოყენებული სტრატეგია	საკონტროლო ჯგუფი	MS-ის დაზიანების ჯგუფი	NBM-ის დაზიანების ჯგუფი
ადგილი	ადგილი	9 (75 %)	1 (8.3 %)	-
ადგილი	სიგნალი	2 (16.66 %)	8 (66.7%)	3 (25 %)
სიგნალი	ადგილი	-	1 (8.3 %)	3 (25%)
სიგნალი	სიგნალი	1 (8.33 %)	2 (16.7 %)	6 (50 %)

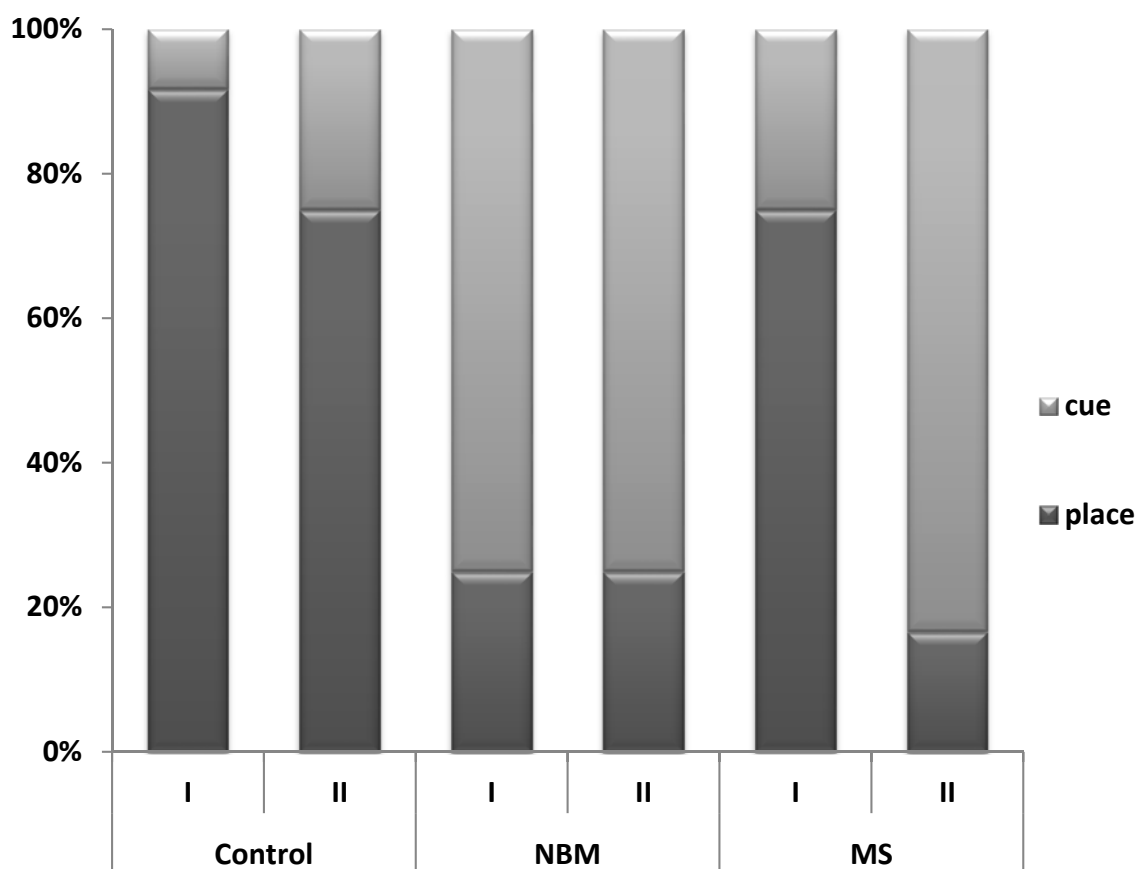
ცხოველთა ყველა ჯგუფში ორივე სატესტო სინჯში მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ ცრუოპერირებული (საკონტროლო) ვირთაგვები 24 სინჯიდან 20 სატესტო სინჯში იყენებდნენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას, მაშინ როცა, MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველები ამ სტრატეგიას იყენებდნენ 11 სინჯში და NBM-ის დაზიანების მქონე ვირთაგვები კი მხოლოდ 6 სინჯში. ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების შემცირება MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოა (contr/MS: $t_d = 2.5$, $P < 0.02$; contr/NBM: $t_d = 2.16$, $P < 0.05$). საინტერესოა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა, პირველ სატესტო სინჯში სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას იყენებს, ოთხი ვირთაგვა, რომლებიც პირველ სატესტო სინჯს სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიით ასრულებდნენ, მეორე სატესტო სინჯში იყენებდნენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას (ცხრილი 1). ეს მონაცემები

აჩვენებს, რომ პირველ სინჯს გავლენა აქვს მეორე სატესტო სინჯის შესრულებაზე და ზოგიერთი ვირთაგვასათვის მეორე სატესტო სინჯის შესრულებისას ხელმისაწვდომია ინფორმაცია ბაქნის ძველი ადგილმდებარეობის შესახებ.

რადგან ცალკეული სატესტო სინჯის შესრულების ანალიზით მიღებული ინფორმაცია საკმაოდ შეზღუდულია, ჩვენ ასევე ვაანალიზებდით ვირთაგვების მიერ ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებულ სტრატეგიებს. ვირთაგვებს ვაკუთნებდით „ადგილზე მოპასუხეთა“ (place responder) ჯგუფს, თუ ორივე სატესტო სინჯში ისინი მიცურავდნენ ბაქნის ძველ მდებარეობასთან 10 სმ-ის ფარგლებში და „სიგნალზე მოპასუხეთა“ (cue responder) ჯგუფს, თუ ორივე სატესტო სინჯში მიცურავდნენ ხილული ბაქნისაკენ. ვირთაგვებს მივაკუთნებდით „სიგნალზე/ადგილზე“ (cue/place responder) მოპასუხეთა ჯგუფს, თუ ისინი ორ სატესტო სინჯში სხვადასხვა სტრატეგიას იყენებდნენ. ცხრილი 2 აღნიშნული კრიტერიუმის მიხედვით აჯამებს ორივე სატესტო სინჯის შესრულების მონაცემებს.

ცხრილი 2. სხვადასხვა ჯგუფში ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებული სტრატეგიის მიხედვით კლასიფიცირებული ცხოველების რაოდენობა და ამ ნიშნის მიხედვით ჯგუფის %-ული მაჩვენებლები.

ორ სატესტო სინჯში მოპასუხეთა ტიპები	საკონტროლო ჯგუფი	MS-ის დაზიანების ჯგუფი	NBM-ის დაზიანების ჯგუფი
„ადგილზე მოპასუხე“	9 (75 %)	1 (8.3 %)	0
„სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხე“	2 (16.66 %)	9 (75 %)	6 (50%)
„სიგნალზე მოპასუხე“	1 (8.33 %)	2 (16.66 %)	6 (50%)



სურ. 18. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველთა მიერ ორ სატესტო სინჯში გამოყენებული ადგილის დასწავლის ან სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგია (%).

ამ კრიტერიუმის გამოყენებით საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები (75%) მიეკუთვნებიან ადგილის დამსწავლეებს და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველების უმრავლესობა (75%) სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხებს. NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები წარმოადგენენ სიგნალზე/ადგილზე (50%) ან სიგნალზე მოპასუხებს (50%). ცრუოპერირებულ ცხოველებთან შედარებით MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების შემცირება სარწმუნოა ($P < 0.05$). როგორც მოსალოდნელი იყო, მე-10 სატესტო დღეს, ორივე სატესტო სინჯში ბაქნის მოძიების ლატენტური დრო საკონტროლო ჯგუფის (ადგილის დამსწავლეები) ცხოველებში სარწმუნოდ მაღალი იყო MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებთან შედარებით (სიგნალზე ან სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხეები), რაც ადასტურებს ადგილის დამსწავლეების მიერ ბაქნისაკენ გაცურვის ტრაექტორიის არაპირდაპირ არჩევას.

ამრიგად, საკონტროლო, MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები მნიშვნელოვან განსხვავებებს ავლენენ სატესტო სინჯების შესრულებაში. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები, რომლებიც წარმოადგენენ "ადგილზე მოპასუხეებს", უფრო წარმატებით პოულობენ უხილავ ბაქნს, რაც ადასტურებს, რომ ისინი უფრო ეფექტურად იყენებენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებთან შედარებით, როლებიც სატესტო სინჯებში გამოყენებული სტრატეგიების მიხედვით მიეკუთვნებიან "სიგნალზე/ადგილზე" მოპასუხეებს.

3.3.3. მიღებული შედეგების განხილვა

წარმოდგენილ ნაშრომში, ტვინის დაზიანების ნეიროტოქსიკური მეთოდის გამოყენებით შესწავლილია BF-ის არაქოლინერგული პროექციების როლი სივრცით მეხსიერებაში, რომელიც ფასდებოდა წყლის აუზის ამოცანაში. ნისლის მეთოდით შეღებილი ტვინის ანათლების შესწავლამ აჩვენა, რომ

ნეიროტოქსინის მიკროინექცია აზიანებს MS-ისა და NBM-ის ნეირონების უმრავლესობას, ხოლო ცრუდაზიანება ამ სტრუქტურებს ინტაქტურს ტოვებს (იხ. ქვეთავი 3.1.2). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იბოტენის მჟავით MS-ის დაზიანებისას AChE-მგრძნობიარე ნეირონების უმრავლესობა ჰიპოკამპში შენარჩუნებულია და შესაბამისად, ჰიპოკამპის ქოლინერგული შესავალი უპირატესად ინტაქტურია (Dashniani, et al., 2015a). მსგავსი ნეიროქიმიური ეფექტები MS-ში IBO-ს ინექციისას აღწერილია Cahill-ის და Baxter-ის (Cahill and Baxter, 2001), ხოლო NBM-ში Burk-ისა და Sarter-ის (Burk and Sarter, 2001) შრომაში. ნეიროტოქსინის ასეთი სელექტიური ეფექტი შესაძლოა უკავშირდებოდეს დაბალი დოზების გამოყენებას და/ან სამიზნე სტრუქტურის ნეირონული წრეების ორგანიზაციას. იბოტენის მჟავა შესაძლოა აზიანებდეს MS-ისა და NBM-ის სხვა არაქოლინერგულ ნეირონებს; თუმცა, რადგან ჩვენი კვლევის წარმოდგენილი ეტაპი ამ საკითხთან დაკავშირებით კონკრეტულ პასუხს არ იძლევა, იბოტენის მჟავას მიკროინექციის ეფექტს ავლნიშნავთ როგორც MS-ისა და NBM-ის არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანებას.

მორისის წყლის აუზის პირობებში, ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ ხილული ბაქნის პირობებში, ბაქნის მოძიების ლატენტური დროის მიხედვით, საკონტროლო და MS-ის ან NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები არ განსხვავდებიან, მაგრამ როცა ტესტირება ტარდებოდა უხილავი ბაქნის პირობებში ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო ნეიროტოქსიკური დაზიანების მქონე ჯგუფებში სარწმუნოდ გაიზარდა. ეს ფაქტი მიუთითებს ადგილის დასწავლის დეფიციტზე დაზიანების მქონე ცხოველებში. ექსპერიმენტის მონაცემები ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა შედარების საფუძველზე აჩვენებს, რომ სხვადასხვა ჯგუფის ვირთაგვებს შორის არ არის განსხვავება პერცეფციის, მოტივაციის ან მოტორულ უნარებში, რაც შესაძლოა განსხვავებულად მოქმედებდეს ტესტის შესრულებაზე.

სატესტო სინჯებში სტრატეგიის არჩევანი აჩვენებს ტრენირების დროს შეძენილ რა ტიპის ინფორმაციას (ადგილი ან სიგნალი) ეძლევა უპირატესობა. საკონტროლო ცხოველებში მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ ისინი სწავლობენ სივრცეში ბაქნის მდებარეობას და სატესტო ორივე სინჯში იყენებენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. როცა ხილული ბაქანი გადაადგილებული იყო ახალ ადგილზე, ისინი უფრო ხშირად მიცურავდნენ ბაქნის ძველი ადგილმდებარეობისაკენ და სატესტო სინჯებში ამჟღავნებდნენ ადგილზე დამოკიდებულებას. განსხვავებული მონაცემებია მიღებული ადრეულ შრომაში (Bizon, et al., 2003), რომელშიც იყენებდნენ იგივე ამოცანას. საკონტროლო ცხოველების დაახლოებით ნახევარი იყენებდა ადგილის სტრატეგიას, ირჩევდნენ რა გაცურვას ბაქნის ძველი ადგილისაკენ, ვიდრე იპოვნიდნენ გადაადგილებულ ხილულ ბაქანს, ხოლო მეორე ნახევარი იყენებდა სიგნალის სტრატეგიას, მიცურავდა რა პირდაპირ ახალ ადგილზე განთავსებული ხილული ბაქნისაკენ. უნდა აღინიშნოს, რომ კვლევებში, რომლებშიც სწავლობენ დასწავლის სხვადასხვა სტრატეგიებს, შედეგებში განსხვავებები არ არის იშვიათი. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს როგორც მეთოდოლოგიური განსხვავებები ქცევით პროტოკოლში, ასევე ამოცანის დასწავლისას განსხვავებები ცხოველისათვის ხელმისაწვდომ ინფორმაციებში (მაგ., ლაბირინთში არსებული სხვადასხვა გარე ან შიგა სიგნალები). აქვე, არ შეიძლება გამოირიცხოს სხვა ფაქტორებიც: ჩვენს კვლევაში გამოყენებული იყო თეთრი უჯიშო ვირთაგვები, ხოლო Bizon-ისა და კოლეგების (Bizon, et al. 2003) მიერ - ლონგ-ევანსის ვირთაგვები. ყოველივე ზემოაღნიშნულმა შესაძლოა გავლენა მოახდინოს წყლის აუზში ტრენირების დროს დასწავლილი ბაქნის მდებარეობის გახსენების პროცესზე, ანუ ვირთაგვა სატესტო სინჯებში გამოიყენებს „კოგნიტიურ რუკას“, ნავიგაციურ ათვლას, მეხსიერებას სიგნალის შესახებ, თუ ეგოცენტრულ სხეულის მოძრაობას (ან ყველა ჩამოთვლილის კომბინაციას).

საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველების მიერ სატესტო სინჯებში გამოყენებული სტრატეგიების ანალიზი აჩვენებს ადგილის დასწავლის სარწმუნო დეფიციტს იბოტენის მქავეთ დაზიანებულ ცხოველებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველები სწავლობენ წყლის აუზში ხილული ბაქნის მოძიებას, თუმცა ვერ სწავლობენ ბაქნის ადგილმდებარეობას სივრცეში. მიუხედავად იმისა, რომ იბოტენის მქავეს MS-ში მიკროინექციის შედეგად არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ხარისხი უცნობია, ნათელია, რომ ეს დაზიანება მნიშვნელოვნად მოიცავს სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ პროექციებს. იბოტენის მქავეს გამოყენებით ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ MS-ის GABA-ერგული ნეირონები მნიშვნელოვანია სივრცითი მეხსიერებისათვის. ასეთივე მონაცემებია მიღებული MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში (Dashniani, et al., 2007) იგივე ტესტის გამოყენების პირობებში. ნაჩვენებია, რომ დარღვევები შედარებით მცირეა ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების პირობებში, ვიდრე MS-ის ელექტროლიზური დაზიანებისას (Dashniani, et al., 2009). ადრეულ შრომებში მიღებული ეს მონაცემები, წარმოდგენილ კვლევაში მიღებულ შედეგებთან ერთად, აჩვენებს სეპტო-ჰიპოკამპური სისტემის მნიშვნელობას სივრცით დასწავლაში და მის როლს სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავებაში, მაგრამ MS-ის ელექტროლიზური დაზიანებისას აღწერილი დეფიციტი არ შეიძლება დავუკავშიროთ მხოლოდ ჰიპოკამპის ACh-ის შემცირებას და ადასტურებს MS-ის არაქოლინერგული ნეირონების მონაწილეობას სივრცით მეხსიერებაში.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები თანხმობაშია კვლევებთან, რომლებშიც ნაჩვენებია, რომ სეპტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციები შესაძლოა ჩართულნი იყვნენ მეხსიერების პროცესებში. ზოგიერთ შრომაში ნაჩვენებია, რომ იბოტენის ან კაინის მქავეთ სეპტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული

ნეირონების დაზიანება არღვევს დასწავლას (Cahill and Baxter, 2001, Dwyer et al., 2007).

ანატომიურად სეპტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული ნეირონების განლაგება საშუალებას აძლევს მათ, თუმცა არაპირდაპირი, მაგრამ მნიშვნელოვანი ეფექტი მოახდინონ ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებზე. განსხვავებით სეპტო-ჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონებისაგან, რომლებიც ჰიპოკამპის ნეირონების ყველა ტიპის ნეირონს უკავშირდება - პირამიდულ ნეირონებს, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებს, შემაკავებელ ინტერნეირონებს (Frotscher and Leranth, 1985), სეპტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული ნეირონები სელექტიურად უკავშირდებიან ჰიპოკამპის მხოლოდ GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Freund and Antal, 1988). ასეთი განსაკუთრებული სელექტიური კავშირის გამო, სეპტო-ჰიპოკამპურ GABA-ერგულ ნეირონებს თეორიულად შეუძლიათ გამოიწვიონ ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების ძლიერი დისინჰიბიცია. უნდა აღინიშნოს, რომ ელექტროფიზიოლოგიურ კვლევებში, რომლებშიც იყენებდნენ კომბინირებულ სეპტო-ჰიპოკამპურ ანათლებში სეპტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული ბოჭკოების აქტივაციას, გამოვლინდა პირამიდული ნეირონების დისინჰიბიცია (Toth et al., 1997) და ჰიპოკამპში ხანგრძლივი პოტენციაციის გაადვილება. ხანგრძლივი პოტენციაცია უპირატესად პირამიდული ნეირონების მაქსიმალური სტიმულაციის პირობებში ვლინდება (Pavlidis et al., 1988).

წარმოდგენილ ნაშრომში მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში სარწმუნოდ შემცირებულია ადგილის დასწავლის სტრატეგია. NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები წარმატებით ასრულებენ წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიას, თუმცა ვერ სწავლობენ ბაქნის ადგილმდებარეობას გარემოში. როცა იცვლებოდა ხილული ბაქნის

ადგილმდებარეობა, ისინი ისევ პირდაპირ მიცურავდნენ მისი ახალი ადგილმდებარეობისაკენ. აღსანიშნავია, რომ ქერქში საპროექციო BF-ის არაქოლინერგული ნეირონების შესახებ ანატომიური მონაცემები არაერთგვაროვანია: ადრეულ შრომებში მღრნელებშიც (Rye et al., 1984) და მაიმუნებშიც (Mesulam et al., 1986) ნაჩვენებია, რომ ქერქის საპროექციო BF-ის ნეირონების 90% ქოლინერგულია; უფრო მოგვიანო შრომაში (Pang et al., 1998) ექვსი ქვეშ არის დაყენებული ეს მონაცემები, რადგან ნაჩვენებია, რომ BF-ის ნეირონების მრავალრიცხოვანი პოპულაციის მხოლოდ მცირე ნაწილს შეუძლია აცეტილქოლინის სინთეზირება (ACh); Gritti-ს და კოლეგების (Gritti, et al., 2006) მიერ ნაჩვენებია, რომ BF-ის ქერქში საპროექციო ნეირონები ძირითადად GABA-ერგული ან გლუტამინერგულია.

ამავე დროს, ცხოველებზე ჩატარებული რამდენიმე ექსპერიმენტით ნაჩვენებია, რომ BF-ის საპროექციო ნეირონები ჩართული უნდა იყოს არა უშუალოდ დასწავლაში, არამედ ისინი უფრო მეტად მნიშვნელოვანნი არიან ყურადღების მექანიზმების სპეციფიკური ასპექტებისათვის (Dunnett et al., 1991; Voytko et al., 1994; Harati et al., 2008). ჩვენ ასევე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ წარმოდგენილ ნაშრომში NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში აღწერილი ადგილის დასწავლის დეფიციტი არამნემონურია და შესაძლოა უკავშირდებოდეს ყურადღების მექანიზმების დეფიციტს. მიუხედავად იმისა, რომ ეს პროცესები ამ შრომაში არ ფასდებოდა, სხვადასხვა შრომების მონაცემების გათვალისწინებით, რომლებიც აჩვენებენ BF-ის განსაკუთრებულ მნიშვნელობას სიფხიზლისა და ყურადღების მექანიზმებში, ასეთი ვარაუდი სავსებით მისაღებია. კვლევებმა, რომლებშიც იყენებდნენ NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით დაზიანებას, გამოავლინა ამ ნეირონების მნიშვნელობა იმ ამოცანების შესრულებისათვის, რომლებიც მოითხოვდნენ ყურადღების განსაკუთრებულ უნარებს. ვირთაგვებში NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება ყურადღების

მექანიზმებზე სპეციფიკურად ზემოქმედებით ხუთი-არჩევანის სერიულ ამოცანაში იწვევს შესრულებისათვის საჭირო დროის ცვლილებას (Harati et al., 2008; Risbrough et al., 2002). ნაჩვენებია, რომ ქერქში ქოლინერგული დისფუნქციით გამოწვეული ყურადღების ფუნქციის დარღვევის აღდგენა შესაძლებელია ქოლინესთერაზა ინჰიბიტორების გამოყენებით (Balducci et al., 2003). BF-ის სელექტიური დაზიანებისა და ქერქში აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების ურთიერთკავშირი და ყურადღების ფუნქციის დარღვევა (McGaughy et al., 2002) ასევე მიაწიშნებს BF-ის ქოლინერგული ნეირონების მონაწილეობას ყურადღების პროცესებში. ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ იბოტენის მჟავით დაზიანება, რომელიც უპირატესად NBM-ის GABA-ერგულ ნეირონებზე მოქმედებს, ასევე არღვევს ყურადღების პროცესებს. ახალი შრომები თანხმობაშია ჰიპოთეზასთან, რომლის მიხედვით, BF-ის არაქოლინერგული ნეირონები პირველ რიგში პასუხისმგებელი არიან ქერქის სწრაფ მოდულაციაში, რითაც სწრაფად ზრდიან ქერქულ აქტიურობას. ასეთი სწრაფი სიგნალ-გამაძლიერებელი მექანიზმი შესაძლოა წარმოადგენდეს სელექტიური ყურადღების ნეირონულ სუბსტრატს (Lin et al., 2006; Sarter et al., 2007). Hangya-მ და კოლეგებმა (Hangya et al., 2015) აჩვენეს, რომ თავგებში აუდიო სიგნალების დეტექციის ამოცანის შესრულების დროს BF-ის არაქოლინერგული ნეირონების პოპულაციის აქტიურობა, და არა ოპტოგენეტიკურდ იდენტიფიცირებული ქოლინერგული ნეირონებისა, კორელაციაშია ყურადღების სინჯიდან-სინჯამდე ანათვლების ცვლილებებთან.

ნავიგაციისათვის განსხვავებული ინფორმაციის გამოყენების შესაძლებლობამ შესაძლებელია იმოქმედოს სივრცით ტესტებში ყურადღების შემადგენელზე. თუ სივრცით მეხსიერებაზე ამოცანების დიზაინი მეტ დატვირთვას ახდენს ყურადღების მექანიზმებზე (მაგ. თუ ნავიგაციისათვის საჭირო სივრცითი ინფორმაცია შეზღუდულია, ან ვირთავას სჭირდება

ნავიგაციისათვის სიგნალების გამოყენება), უფრო მოსალოდნელია, რომ BF-ის დაზიანების შემდეგ დეფიციტი უფრო ძლიერი იქნება. BF-ის ყურადღების მექანიზმებში მონაწილეობის ჰიპოთეზის კონტექსტში, ამოცანის შესრულებაში NBM-ის დაზიანებით გამოწვეული დეფიციტი შესაძლებელია იყოს არამნემონური - ყურადღების ფუნქციასთან დაკავშირებული და შესაბამისად, შესაძლოა ადგილის დასწავლის სტრატეგია მეტად სენსიტიურია ყურადღების მექანიზმების მიმართ, ვიდრე სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგია.

წარმოდგენილი კვლევის მონაცემები, სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებულ მონაცემთა მოკლე განხილვასთან ერთად, ადასტურებს NBM-ის არაქოლინერგული, უპირატესად GABA-ერგული ქერქში პროეცირებადი ნეირონების მნიშვნელობას კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავებაში (processing). თუმცა, ჯერ კიდევ გაურკვეველია, ამ ნეირონების დაზიანების პირობებში აღწერილი დეფიციტი განპირობებულია ცვლილებებით მხოლოდ GABA-ერგულ სისტემაში, თუ უკავშირდება GABA-ერგული და ქოლინერგული მექანიზმების ერთდროული მონაწილეობის შესაძლო ცვლილებებს ყურადღების მექანიზმებსა და კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავებაში.

ამრიგად,

MS-ისა და NBM-ის არაქოლინერგული, უპირატესად GABA-ერგული, ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში პროეცირებადი ნეირონები, ყურადღების მექანიზმებში ჩართულობის პარალელურად, მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავებაში - ამ ნეირონების ნეიროტოქსინით ექსციტოტოქსიკური დაზიანების პირობებში გამოვლენილია სივრცითი დეკლარატიული (ჰიპოკამპდამოკიდებული) მეხსიერების დეფიციტი.

3.4. ბაზალური მსხვილუჯრედოვანი ბირთვის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმებზე

MS-ისა და NBM-ის ნეირონების ნეიროტოქსინით ექსციტოტოქსიკური დაზიანების პირობებში, ჩვენს კვლევაში (Dashniani et al., 2015b) გამოვლინდა ადგილის დასწავლის დეფიციტი. აღსანიშნავია, რომ ნეიროტოქსინი (იბოტენის მჟავა) შესაძლოა აზიანებდეს MS-ისა და NBM-ის როგორც GABA-ერგულ ნეირონებს, ასევე სხვა არაქოლინერგულ ნეირონებს. იმის გათვალისწინებით, რომ აღნიშნული კვლევა ამ საკითხთან დაკავშირებით კონკრეტულ პასუხს არ იძლევა, იბოტენის მჟავას მიკროინექციის ეფექტი შეფასებულია როგორც MS-ისა და NBM-ის არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანება. ამას გარდა, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი კვლევის მონაცემები ადასტურებს NBM-ის არაქოლინერგული, უპირატესად GABA-ერგული ქერქში პროეცირებადი ნეირონების მნიშვნელობას კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავებაში, გაურკვეველია, ამ ნეირონების დაზიანების პირობებში აღწერილი დეფიციტი განპირობებულია ცვლილებებით მხოლოდ GABA-ერგულ სისტემაში, თუ ამ პროცესებში მნიშვნელოვანია BF-ის ქოლინერგული შემადგენელიც.

უნდა აღინიშნოს, რომ BF-ის GABA-ერგული პროექციების ფუნქციის შესახებ შეზღუდული ინფორმაცია ნაწილობრივ განპირობებული იყო ამ პროექციების სელექტიურად დაზიანებისათვის აუცილებელი ტოქსინის არარსებობით. ბოლო პერიოდში ხელმისაწვდომი გახდა იმუნოტოქსინი GAT1-SAP რომელიც შერჩევითად აზიანებს BF-ის GABA-ერგულ ნეირონებს (Pang, 2011). ამ შრომაში ნაჩვენებია, რომ მედიალურ სეპტუმში იმუნოტოქსინი GAT1-SAP-ის შეყვანა უპირატესად ამცირებს GABA-ერგულ ნეირონებს, ხოლო ChAT-მგრძნობიარე ნეირონები შენარჩუნებულია. ჩვენს მიერ ჩატარებული

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევები ადასტურებს ამ იმუნოტოქსინის მაღალსელექტიურობას GABA-ერგული ნეირონების მიმართ (იხ. ქვეთავი 3.1).

უკანასკნელ წლებში ქცევისა და კოგნიტიურ ფუნქციათა ლაბორატორიაში ინტენსიურად შეისწავლებოდა სეპტოჰიპოკამპური სხვადასხვაერგული პროექციების როლი სივრცით დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ მეხსიერებაში MS-ის ქოლინერგული (Dashniani et al., 2009, 2015a) და GABA-ერგული ნეირონების (Burjanadze et al., 2015) იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების პირობებში. ამ კვლევებში გამოვლინდა, რომ საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები სატესტო სინჯებში უპირატესად ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით ასრულებენ გაცურვებს, ხოლო GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები უპირატესად სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას იყენებენ. ამ კვლევებში მიღებული შედეგები მიაჩნდა, რომ ჰიპოკამპამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტზე მხოლოდ GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში.

სადისერტაციო ნაშრომის ექსპერიმენტების ამ სერიაში ძირითად მიზანს წარმოადგენდა NBM-ში იმუნოტოქსინების მიკროინექციით გამოწვეული ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტების კვლევა სივრცით მეხსიერებაზე წყლის აუზის ხილულბაქნიან ვერსიაში.

3.4.1. მეთოდები

ცხოველები: ქცევით ექსპერიმენტში სულ გამოყენებული იყო 36 ცხოველი: NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე (NBM-GAT1-SAP; n = 12); NBM-ის 192-IgG saporin-ით დაზიანების მქონე (NBM-SAP; n = 12); NBM-ში mouse saporin-ის ინექციით (Control; n = 12).

ნეიროქირურგიული ოპერაციები: ნეიროქირურგიული ოპერაციებისა და იმუნოტოქსინების NBM-ში მიკროინექციის დიზაინი აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

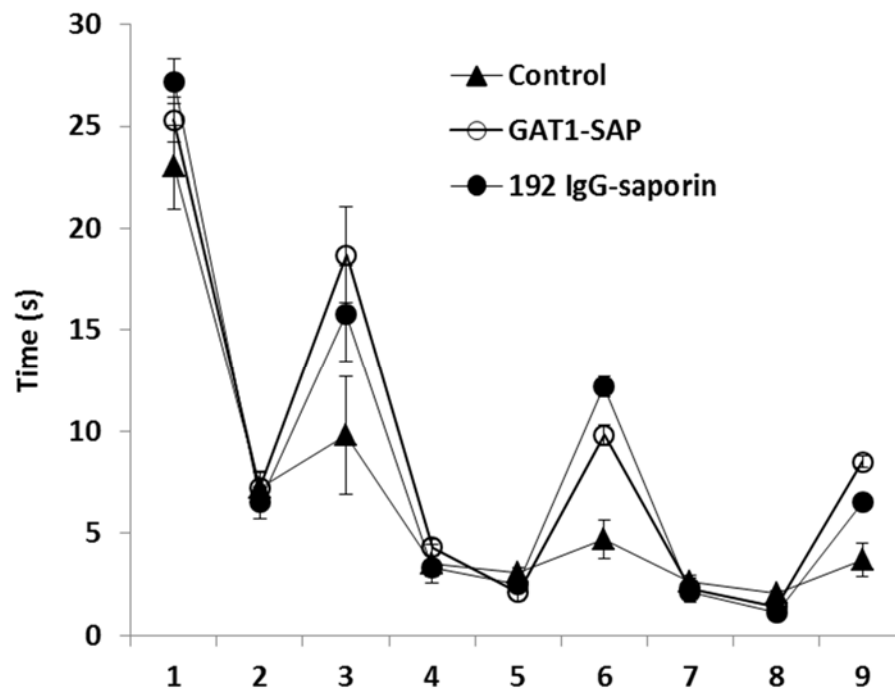
მორისის წყლის აუზში ცხოველთა ტესტირების პროცედურა: მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული სივრცითი ამოცანით ფასდებოდა. ექსპერიმენტის დიზაინი სრულად აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.3).

სტატისტიკა: ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - SigmaStat statistical software. მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ორფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's Test). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება ფასდებოდა $P < 0.05$ დონეზე.

3.4. 2. მიღებული შედეგები

მორისის აუზში დასწავლის პროცესი ფასდებოდა ტესტირების მომდევნო დღეებში ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის შემცირებით. მიღებული შედეგების თანახმად, NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში (დაზიანების ხარისხი ნაჩვენებია იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში; იხ. ქვეთავი 3.1.2) ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო ხილული ბაქნის საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებისაგან არ განსხვავდება. ეს ფაქტი მიანიშნებს, რომ პერცეპტუალური, მოტივაციური ან მოტორული უნარები დაზიანების შედეგად არ იცვლება.

ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ როგორც საკონტროლო, ისე NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველები, ხილული ბაქნის პირობებში ტესტირებისას სწრაფად სწავლობენ უსიამოვნო გარემოდან განრიდებას და ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის 6-7 წამიან ზღვარს მე-2 დღისთვის აღწევენ (სურ. 19).



სურ.19. წყლის აუზის ამოცანაში ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის საშუალო მაჩვენებლები (საშ $\pm$ SEM) ხილული (დღეები: 1, 2, 4, 5, 7, 8) და უხილავი (დღეები: 3, 6, 9) ბაქნის პირობებში.

სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში 9 დღიან დასწავლის სესიაში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა სტატისტიკურმა დამუშავებამ (two way ANOVA; ფაქტორები: ჯგუფი და სატესტო სიტუაცია - ხილული/უხილავი ბაქანი) გამოავლინა ჯგუფის ($F(2,323) = 5.129$; $P = 0.006$) და სატესტო სიტუაციის ($F(1,323) = 20.936$; $P < 0.001$) სარწმუნო ეფექტი და ასევე, მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო ურთიერთკავშირი ($F(2,323) = 5.058$; $P = 0.007$). Post Hock ანალიზმა (Tukey Test) აჩვენა არასარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის ხილული ბაქნის პირობებში ($P > 0.05$) და სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და NBM-ის SAP-ით დაზიანების მქონე ($P < 0.002$) და ასევე, საკონტროლო და NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ($P < 0.003$) ცხოველებს შორის უხილავი ბაქნის პირობებში ტესტირებისას. NBM-ის SAP-ით და GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის უხილავი ბაქნის პირობებში ტესტირებისას სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P = 0.988$).

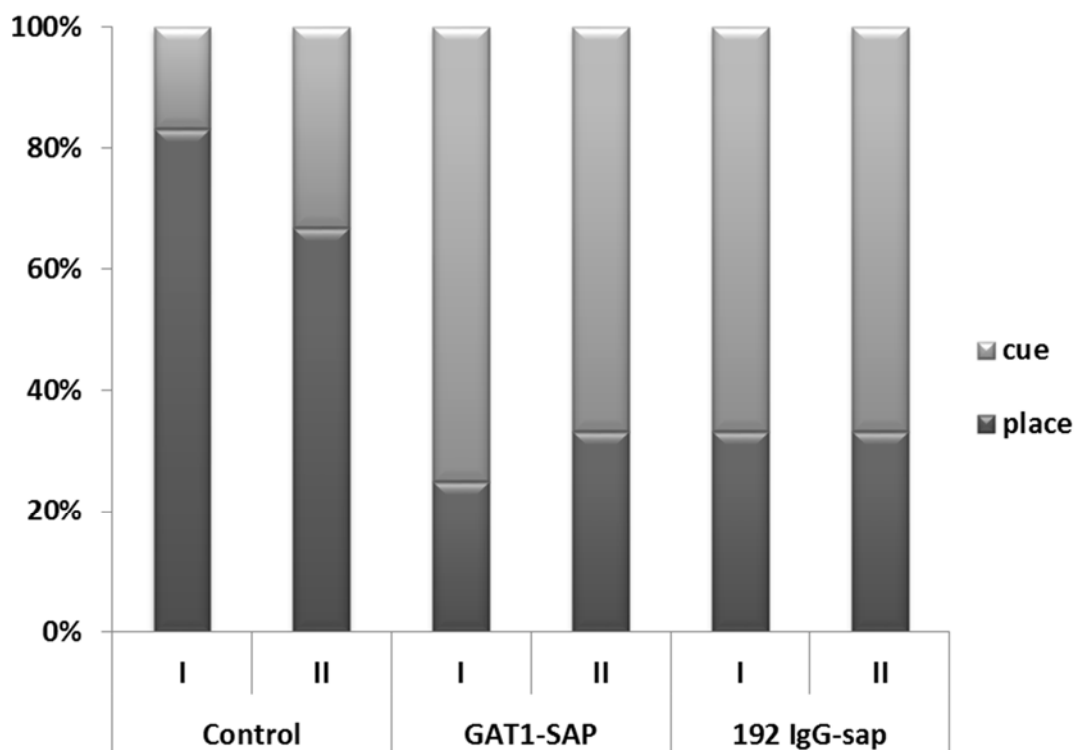
სატესტო სინჯებში გაცურვის ტრაექტორიის მიხედვით ვირთაგვები კლასიფიცირდებოდნენ როგორც სიგნალზე ორიენტაციის ან ადგილის დამსწავლელები. პირველ სატესტო სინჯში ყველა სკონტროლო ცხოველი იყენებდა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას, NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებისგან განსხვავებით. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ იყო გაზრდილი ერთეულ მხედველობით სიგნალზე ორიენტაციით განხორციელებული პასუხები NBM-ის როგორც ქოლინერგული ($t_d = 2.6$; $P < 0.01$), ასევე GABA-ერგული ($t_d = 2.8$; $P < 0.01$) ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში. მეორე სატესტო სინჯში NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველების უმრავლესობა იყენებს ერთეულ მხედველობით სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას. სტრატეგიის გამოყენების მიხედვით, დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა ($t_d = 1.3$, $P > 0.1$). საკონტროლო ჯგუფის უმრავლესობა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას იყენებს. გამოყენებული სტრატეგიების მიხედვით საკონტროლო და

დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება სარწმუნოა (კონტროლი/NBM-GAT1-SAP: $t_d = 2.5$, $P < 0.02$; კონტროლი/NBM-SAP: $t_d = 2.7$, $P < 0.05$). ცხრილი 3 და სურ. 20 აჯამებს სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველთა მიერ ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებულ სტრატეგიათა მონაცემებს.

ცხრილი 3. ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც იყენებენ ადგილის დასწავლის ან სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას ორ სატესტო სინჯში და ამ ნიშნის მიხედვით ჯგუფის %-ული მაჩვენებლები.

I სინჯში გამოყენებული სტრატეგია	II სინჯში გამოყენებული სტრატეგია	საკონტროლო ჯგუფი	NBM-GAT1-SAP	NBM-SAP
ადგილი	ადგილი	7 (58.31%)	0	1 (8.33%)
ადგილი	სიგნალი	3 (25%)	3 (25%)	3 (25%)
სიგნალი	ადგილი	1 (8.33%)	4 (33.32%)	3 (25%)
სიგნალი	სიგნალი	1 (8.33%)	5 (41.65%)	5 (41.65%)

წარმოდგენილ ექსპერიმენტში მონაწილე სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველები ორ სატესტო სინჯში პასუხების მიხედვით კლასიფიცირდებოდნენ როგორც სიგნალზე ან ადგილზე და ასევე, სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხეები. ამ კრიტერიუმის გამოყენებით საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები უპირატესად მიეკუთვნებიან ადგილის დამსწავლეებს, ხოლო NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველების უმრავლესობა სიგნალზე ან სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხეებს. საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით NBM-ის დაზიანების მქონე ორივე ჯგუფის ცხოველებში ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების შემცირება სარწმუნოა ($P < 0.05$). როგორც მოსალოდნელი იყო, მე-10 სატესტო დღეს, ორივე სატესტო სინჯში ბაჟნის მოძიების ლატენტური დრო საკონტროლო ჯგუფის (ადგილის დამსწავლეები) ცხოველებში სარწმუნოდ მაღალი იყო NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებთან შედარებით (სიგნალზე



სურ. 20. ორივე სატესტო სინჯში, სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ ადგილის დასწავლით და მხედველობით სიგნალზე ორიენტაციით განხორციელებული პასუხები (%-ებში).

ან სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხეები), რაც ადასტურებს ადგილის დამსწავლელების მიერ ბაქნისაკენ გაცურვის ტრაექტორიის არაპირდაპირ არჩევას. ცხრილი 4 აღნიშნული კრიტერიუმის მიხედვით აჯამებს ორივე სატესტო სინჯის შესრულების მონაცემებს.

ცხრილი 4. სხვადასხვა ჯგუფში ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებული სტრატეგიის მიხედვით კლასიფიცირებული ცხოველების რაოდენობა და ამ ნიშნის მიხედვით ჯგუფის %-ული მაჩვენებლები.

ორ სატესტო სინჯში მოპასუხეთა ტიპები	საკონტროლო ჯგუფი	NBM-GAT1-SAP	NBM-SAP
„ადგილზე მოპასუხე“	7 (58.31%)	--	1 (8.33 %)
„სიგნალზე/ადგილზე მოპასუხე“	1 (8.33%)	7 (58.31 %)	6 (50%)
„სიგნალზე მოპასუხე“	4 (33.32 %)	5 (41.65 %)	5 (41.65 %)

3.4.3. მიღებული შედეგების განხილვა

საკონტროლო და NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული (Naneishvili et al., 2016) ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით სარწმუნოდ შემცირებულია ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენება. NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები კარგად ასრულებენ აუზის ხილულბაქნიან ვერსიას, მაგრამ გაუარესებულია ბაქნის ადგილმდებარეობის დასწავლა სივრცეში. როდესაც ხდება ბაქნის ადგილის შეცვლა NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები პირდაპირ ახორციელებენ მისკენ გაცურვას. აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ NBM-ის როგორც GABA-ერგული, ისევე ქოლინერგული ნეირონები, რომლებიც პროეცირდებიან

პრეფრონტალურ ქერქში, ჩართულნი არიან სივრცითი მეხსიერებისა და სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავების პროცესში.

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ წარმოდგენილმა ექსპერიმენტებმა გამოავლინა დისოციაცია BF-ის ორი კომპონენტის - NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების (პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში, შესაბამისად) სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ ფორმაში მონაწილეობის თვალსაზრისით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები, განსხვავებით MS-ის GABA-ერგული პროექციების ან NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული პროექციების დაზიანების მქონე ცხოველებისაგან, არ ავლენენ სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტს. უნდა აღინიშნოს, რომ MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერების პროცესებში ურთიერთსაწინააღმდეგოა (Kirby and Rawlins, 2003; Frick et al., 2004; Lehmann et al., 2003, Lecourtier et al., 2011). სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, სექტოჰიპოკამპური გზების დაზიანება ყოველთვის არ იწვევს მეხსიერების დეფიციტს, რომელიც, როგორც წესი, ვლინდება ასაკთან დაკავშირებული დარღვევების ან ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს (Micheau and Marighetto, 2011; Schliebs and Arendt, 2011). ფაქტი, რომ სექტოჰიპოკამპური სისტემის ქოლინერგული პროექციების სელექტიური დაზიანება სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს არ იწვევს, ეჭვის ქვეშ აყენებს შეხედულებას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის მნიშვნელობის შესახებ. შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ სექტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ ხდება საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა ან დაზიანების მოცულობა არ არის საკმარისი. თუმცა, საინტერესოა, რომ იგივე საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა მედიალური სექტუმის ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში არ ხდება.

წარმოდგენილი შედეგები აჩვენებს, რომ MS-ისა და NBM-ის არაქოლინერგული ნეირონები მნიშვნელოვანია ადგილის დასწავლის პასუხის არჩევისა ან გამოვლენისათვის, იმ სიტუაციებშიც კი, როცა ამოცანის წარმატებით განხორციელებისათვის ალტერნატიული (სიგნალზე ორიენტაცია) გზა არსებობს, რაც ადასტურებს BF-ის არაქოლინერგული ნეირონების მონაწილეობას სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავებაში. რაც შეეხება NBM-ის ქოლინერგულ ნეირონებს, ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების დაკარგვა იწვევს პრეფრონტალური ქერქის ფუნქციის მოდულაციას და სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტს. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ კვლევის ამ ეტაპზე NBM-ის პროექციებით ყურადღების ფუნქციის მოდულაციის გამორიცხვა არ შეიძლება.

ამრიგად, NBM-ის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანება იწვევს პრეფრონტალური ქერქის ფუნქციის მოდულაციას და სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტს.

3.5. NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიურად დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში

ნეირომეცნიერებისათვის ცნობილი ფაქტია, რომ ნერვული სისტემის სხვადასხვა შემადგენლის დაზიანება იწვევს დასწავლისა და მეხსიერების განსხვავებული ფორმის დარღვევას, მეხსიერებაზე განსხვავებული ამოცანების შესრულების უნარისა და დასწავლილი ინფორმაციის შენახვის დარღვევას (Gold et al. 2001; Packard and Cahill, 2001; White and McDonald, 2002; Poldrack and

Packard, 2003). მაგალითად, ნაჩვენებია ორმაგი დისოციაცია დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევებში ჰიპოკამპისა და სტრიატუმის დაზიანების პირობებში (Kesner et al. 1993; McDonald and White, 1993): ჰიპოკამპის დაზიანება უმთავრესად არღვევს ამოცანებს, რომელთა შესრულება დამყარებულია ლაბირინთის გარეთ არსებული სტიმულების გამოყენებაზე, მაშინ როცა, სტრიატუმის დაზიანება უფრო ხშირად იწვევს იმ ამოცანების დასწავლის გაუარესებას, რომლებიც ემყარება ლაბირინთის შიგა სიგნალების გამოყენებას ან სპეციფიკურ მობრუნებას (მოტორულ პასუხს).

სადისერტაციო ნაშრომის ფარგლებში შესრულებულია კვლევა, რომელშიც ვაფასებდით იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინით და GAT1-SAP-ით NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტებს ადგილის ან პასუხის დასწავლაზე დამოკიდებული ამოცანის შესრულებაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში (Kruashvili et al, 2016). განსხვავებით მორისის წყლის აუზის ამოცანისაგან, რომლებშიც ამოცანის შესრულება ცხოველს შეუძლია როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით, ამ ქცევით პარადიგმაში, სადაც საკვები წარმოადგენს ჯილდოს, ცხოველს ლაბირინთში მისი ადგილმდებარეობის დასწავლა შეუძლია მხოლოდ ადგილის (სივრცითი კოორდინატების საფუძველზე) ან პასუხის (განსაზღვრულ მხარეს მობრუნება) დასწავლის სტრატეგიით.

3.5.1. მეთოდები

ცხოველები. ქცევით ექსპერიმენტებში მონაწილე ვირთაგვები შემთხვევითად განაწილებულნი იყვნენ შემდეგ ჯგუფებში: NBM-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების ($n = 16$), NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების ($n = 16$), MS-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების ($n = 16$) და MS-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების ($n = 16$) მქონე ჯგუფები. რაც შეეხება ცრუოპერირებულ და NBM-სა და MS-ში mouse saporin-ის მიკროინექციის მქონე ცხოველებს, მათ შორის ქცევით და

იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P > 0.05$) და ისინი გაერთიანდნენ ერთ საკონტროლო ჯგუფში (control; $n = 16$).

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. ნეიროქირურგიული ოპერაციების დიზაინი დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტრენირების დიზაინი აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.3).

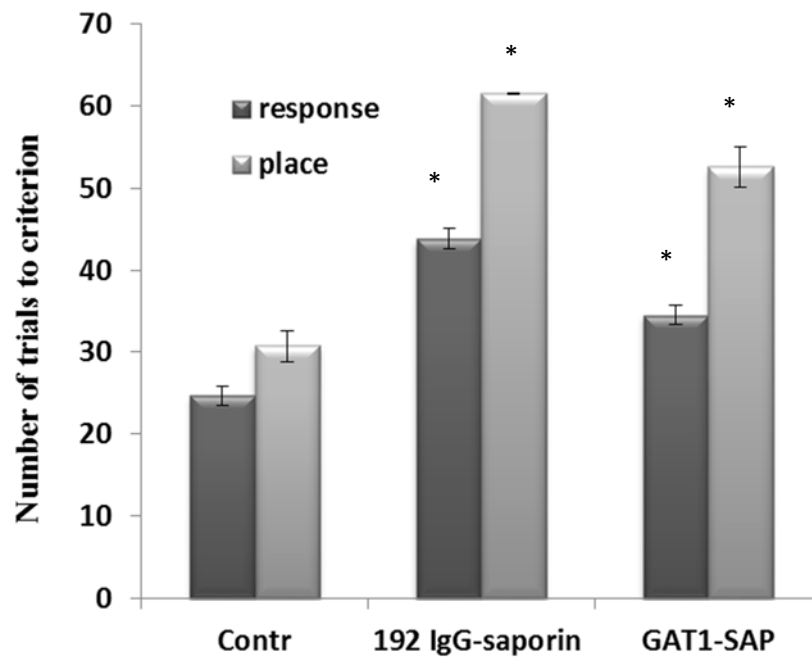
სტატისტიკური ანალიზი: სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოიყენებოდა SigmaStat-ის კომპიუტერული პროგრამა. MS-ისა და NBM-ის დაზიანების ეფექტები ამოცანის შესრულებაზე ფასდებოდა ერთფაქტორიანი ანალიზით (one-way ANOVA). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშუალო $\pm$ SEM. განსხვავება შეფასებულია $P < 0.05$ დონეზე.

3.5.2. მიღებული შედეგები

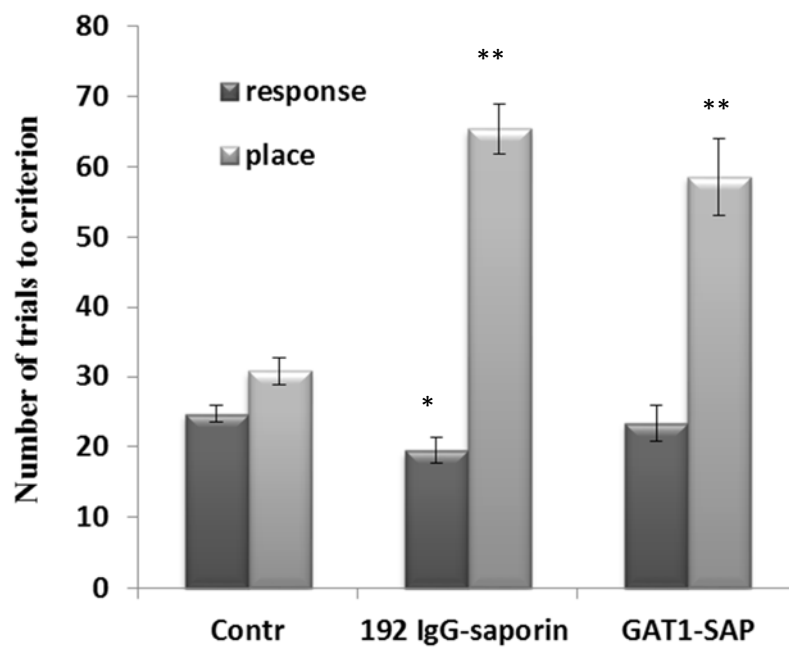
ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგები საკონტროლო და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ნაჩვენებია 21-ე სურათზე. ცხოველთა ტრენირება ხდებოდა როგორც ადგილის, ასევე პასუხის ამოცანაში. გამოვლინდა, რომ ცხოველები პასუხის დასწავლის ამოცანის შესრულებას სწავლობენ უფრო სწრაფად, ვიდრე ადგილის დასწავლის ამოცანას. one way ANOVA-მ აჩვენა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F(1,47) = 16.397$, $P < 0.001$). სხვადასხვა ამოცანით ტრენირების დროს კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობის მიხედვით one way ANOVA-მ აჩვენა სარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის: ადგილის დასწავლის ვერსიაში ($F(2,23) = 54.41$, $P < 0.001$) და პასუხის დასწავლის ვერსიაში ($F(2,23) = 65.05$, $P < 0.001$). GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველები ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს (9/10 სწორი პასუხი) აღწევდნენ დაახლოებით 34.6 ± 1.19 (საშუალო $\pm$ SEM) სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ამოცანაში 52.6 ± 2.4 სინჯში (საშუალო $\pm$ SEM; t -test, $P < 0.001$ vs. control). 192 IgG-

საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს (9/10 სწორი პასუხი) აღწევნა დაახლოებით 43.88 ± 1.19 (საშ±SEM) სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ამოცანაში 61.5 ± 2.08 (საშ±SEM) სინჯში (t -test, $P < 0.001$ vs. control).

ქცევით ექსპერიმენტში მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს, თუმცა სრულად არ არღვევს არც ცხოველების უნარს დაისწავლონ ლაბირინთის იმ მკლავის მდებარეობა, რომელშიც ჯილდო არის მოთავსებული (ადგილის დასწავლა) და არც მათ უნარს, განახორციელონ სპეციფიკური მოტორული პასუხი (პასუხის დასწავლა). საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ საკონტროლო და NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველები ადგილის დასწავლის ამოცანასთან შედარებით, პასუხის დასწავლის ამოცანას უფრო სწრაფად სწავლობენ. ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგები საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ნაჩვენებია 22-ე სურათზე. ცხოველთა ტრენირება ხდებოდა იგივე პარადიგმით როგორც ადგილის, ასევე პასუხის ამოცანაში. გამოვლინდა, რომ MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებიც, მსგავსად NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებისა, პასუხის დასწავლის ამოცანის შესრულებას სწავლობენ უფრო სწრაფად, ვიდრე ადგილის დასწავლის ამოცანას. one way ANOVA-მ აჩვენა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F(1,47) = 71.564$, $P < 0.001$). სხვადასხვა ამოცანით ტრენირების დროს კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობის მიხედვით one way ANOVA-მ აჩვენა სარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის ადგილის დასწავლის ვერსიაში ($F(2,23) = 90.272$, $P < 0.001$) და არასარწმუნო განსხვავება პასუხის დასწავლის ვერსიაში ($F(2,23) = 2.993$, $P = 0.073$).



სურ. 21. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში საკონტროლო და NBM-ის დაზიანების მქონე სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ პასუხის და ადგილის დასწავლის ამოცანაში კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა. * $P < 0.001$ vs. control.



სურ. 22. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ პასუხის და ადგილის დასწავლის ამოცანაში კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა.

**P < 0.001; *P < 0.05 vs. control.

GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველები ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს (9/10 სწორი პასუხი) აღწევნ 23.37 ± 2.6 (საშ $\pm$ SEM) სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ამოცანაში 58.5 ± 5.4 სინჯში (საშ $\pm$ SEM; t -test, $P < 0.001$ vs. control). 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს (9/10 სწორი პასუხი) აღწევნ 18.25 ± 1.77 (საშ $\pm$ SEM) სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ამოცანაში 65.37 ± 3.54 (საშ $\pm$ SEM) სინჯში (t -test, $P < 0.001$ vs. control).

საინტერესოა, რომ MS-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს აღწევნ უფრო სწრაფად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები (t -test, $P < 0.05$ vs. control).

3.5.3. მიღებული შედეგების განხილვა

ქცევით ექსპერიმენტში მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ადგილის დასწავლის ამოცანაში MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტები NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტების მსგავსია. ამასთან გამოვლინდა ფუნქციური დისოციაცია MS-სა და NBM-ს შორის: თუ NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს ამოცანის შესრულებას ამოცანის ორივე ვერსიაში (ადგილის დასწავლა და პასუხის დასწავლა), MS-ის დაზიანება აუარესებს ამოცანის შესრულებას მხოლოდ ამოცანის პასუხის დასწავლის ვერსიაში.

ადგილის დასწავლისას, ვირთაგვები იყენებენ სივრცით სიგნალებს სამიზნის ადგილის განსაზღვრისათვის, მაშინ როცა, მოტორული პასუხის დასწავლის შემთხვევაში ჯილდო (საკვები) მიიღწევა სხეულის განსაზღვრული მოძრაობით (მაგ. მობრუნება მარცხნივ).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ T-ს მაგვარი ლაბირინთის მორიგეობის ამოცანაში ნაჩვენებია, რომ ადგილის დასწავლა ჰიპოკამპდამოკიდებულია, ხოლო მოტორული დასწავლისათვის მნიშვნელოვანია სტრიატუმი. ჰიპოკამპსა და სტრიატუმს შორის ამ ტიპის დისოციაცია ნაჩვენებია ადამიანებშიც (Doeller et al. 2008). ფიქრობენ, რომ ეს განსხვავებული სტრუქტურები პარალელურად მოქმედ სისტემებს წარმოადგენენ - იგულისხმება, რომ ისინი იღებენ ერთსადაიმაცე ინფორმაციას, თუმცა მისი გააქტივება ხდება მაშინ, როცა ეს ინფორმაცია მნიშვნელოვანია დასახული ამოცანის გადაწყვეტისათვის (Poldrac and Pacard, 2003; White and McDonald, 2002). ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების თანახმად, NBM-ის ან MS-ის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება არღვევს ჰიპოკამპდამოკიდებულ ადგილის დასწავლას. რაც შეეხება სტრიატუმზე დამოკიდებულ პასუხის დასწავლას, NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს ამოცანის შესრულებას პასუხის დასწავლის ვერსიაში, ხოლო MS-ის დაზიანება არ მოქმედებს ამოცანის ამ ვერსიის შესრულებაზე.

საინტერესო შედეგი გამოვლინდა MS-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველებში ლაბირინთის პასუხის დასწავლის ვერსიაში: MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს აღწევენ უფრო სწრაფად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები. ამ ფაქტის ასახსნელად შეგვიძლია განვიხილოთ ლიტერატურაში არსებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში, ჰიპოკამპის ან სტრიატუმის დაზიანებამ ან ინაქტივაციამ ანუ ერთ-ერთი სისტემის *down*-რეგულაციამ შესაძლოა გააუმჯობესოს მეორე სისტემასთან ასოცირებული დასწავლის და მეხსიერების პროცესები. მაგალითად, Chang-მა და Gold-მა (Chang and Gold, 2004) აჩვენეს, რომ ჰიპოკამპში ლიდოკაინის ინექცია არღვევს დასწავლის პროცესს

ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ერთ-ერთ მკლავში საკვების მოპოვებისათვის, ანუ სივრცით დასწავლას, მაგრამ აადვილებს საკვების მოპოვებისათვის მარჯვნივ ან მარცხნივ მოხვევის დასწავლას, ანუ პასუხის დასწავლას. ამ შედეგების ერთ-ერთი ინტერპრეტაცია გახლავთ ის, რომ ზოგიერთი ფუნქციური სისტემა დასწავლის პროცესში კონკურენციაშია სხვა სისტემასთან; გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ასეთ შემთხვევებში დასწავლის გაუმჯობესება კარგი მტკიცებულებაა მეხსიერების მრავლობითი სისტემების ფუნქციონის შესახებ (White and McDonald, 2002; Poldrack and Packard, 2003; Gold, 2004).

ქოლინერგული სისტემის დასწავლის პროცესებში მონაწილეობასთან დაკავშირებით საინტერესოა შრომები, რომლებშიც ზომავდნენ ACh-ის გამოთავისუფლებას ორმაგი გადაწყვეტის ამოცანაში - T-ს მაგვარ ლაბირინთში, რომელშიც შესაძლებელია როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლა (McIntyre et al., 2003). გამოვლინდა, რომ ტრენირებისას ACh-ის დონე იზრდებოდა ორივე სტრუქტურაში. საყურადღებოა, რომ ვირთაგვები, რომელთა ჰიპოკამპში გამოვლინდა ACh-ის გამოთავისუფლების მაღალი დონე ჰიპოკამპში სტრიატუმთან შედარებით, როგორც ფონური მაჩვენებლების მიხედვით, ასევე ტრენირებისას დასწავლის კრიტერიუმის მიღწევისას, უპირატესად იყენებდნენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას, მაშინ როცა ვირთაგვები, რომლებშიც ჰიპოკამპში სტრიატუმთან შედარებით ACh-ის გამოთავისუფლების დაბალი დონე იყო, იყენებდნენ პასუხის დასწავლის სტრატეგიას. რადგან ორმაგი გადაწყვეტის ამოცანაში T-ს მაგვარ ლაბირინთში, ვირთაგვებს შეუძლიათ გამოიყენონ, როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის სტრატეგია და ირჩევენ ერთ-ერთს, ACh-ის გამოთავისუფლების გაზომვა არ აჩვენებს კავშირს ჰიპოკამპში და სტრიატუმში ACh-ის გამოთავისუფლებასა და რომელიმე სტრატეგიის გამოყენებას შორის. ამ კვლევისაგან განსხვავებით Pynch-ის და კოლეგების (Pynch et al., 2005) კვლევაში ჰიპოკამპსა და სტრიატუმში ACh-ის გამოთავისუფლება ფასდებოდა კვებით

მოტივაციაზე დაფუძნებულ ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომელშიც დასწავლა შესაძლებელია ადგილის ან პასუხის სტრატეგიებით (ამ კვლევაში გამოყენებული ამოცანა ჩვენს მიერ გამოყენებული ამოცანის იდენტურია). ნაჩვენებია, რომ ACh-ის გამოთავისუფლება იმატებს როგორც ჰიპოკამპში, ასევე სტრიატუმში როცა ვირთაგვები სწავლობენ ჯილდოს ადგილმდებარეობას ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის ვერსიაში. ამასთან, ACh-ის გამოთავისუფლება სტრიატუმში უფრო მაღალია პასუხის დასწავლის ვერსიაში ტრენირებისას, ადგილის დასწავლის ვერსიაში ტრენირებასთან შედარებით. სტრიატუმში გამოვლენილი შედეგისაგან განსხვავებით, ACh-ის გამოთავისუფლება ჰიპოკამპში ორივე ამოცანაში მსგავსია. როგორც ჩანს, ACh-ის გამოთავისუფლების ცვლილება დაკავშირებულია ზოგადად დასწავლის პროცესთან ამოცანის როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის ვერსიაში. მაგალითად, ვირთაგვას შეუძლია ისწავლოს ამოცანის გადაწყვეტა როგორც ადგილის, ასევე პასუხის შესახებ ინფორმაციის გამოყენებით, მაგალითად, თუ სტარტია ჩრდილოეთის მკლავიდან, უნდა მოუხვიოს მარცხნივ. ასეთი მსჯელობის თანახმად, ჰიპოკამპი ჩართული უნდა იყოს როგორც ადგილის დასწავლის, ასევე პასუხის დასწავლის რეალიზაციაში. ჩვენს ექსპერიმენტებში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება, რომელიც სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგულ ტრანსმისიას ჰიპოკამპში (იხ. ქვეთავი 3.2) და აუარესებს ჰიპოკამპდამოკიდებულ ადგილის დასწავლას, იძლევა ვარაუდის შესაძლებლობას, რომ ასეთ პირობებში პასუხის დასწავლაში სივრცითი კომპონენტის არარსებობა განაპირობებს პასუხის დასწავლის გაადვილებას.

კიდევ ერთი საკითხი, რომელიც განმარტებას საჭიროებს არის ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების ერთგვარი განსხვავება, რაც გამოვლინდა MS-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველების

ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტესტირებისას იმ მონაცემებთან შედარებით, რაც იყო ნაჩვენები მორისის წყლის აუზის ორმაგი გადაწყვეტის ამოცანაში (Dashniani et al., 2009). ამ შრომაში ნაჩვენებია, რომ MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში არ ვლინდება სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი ცხოველების მორისის აუზის პირობებში ტესტირებისას - ისინი, ისევე როგორც საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები ბაქნის ადგილმდებარეობას განსაზღვრავენ სივრცითი კოორდინატების მიხედვით, ანუ არიან ე.წ. „ადგილის დამსწავლეები“. როგორც აღვნიშნეთ, ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტესტირებისას იგივე ტიპის დაზიანება იწვევს ადგილის დასწავლის გაუარესებას. ჩვენი თვალთახედვით, ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ტრენირების პერიოდის ხანგრძლივობა; მორისის აუზში დასწავლის პერიოდი მოიცავს 9 დღეს, ხოლო ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში - 1 დღეს. ის ფაქტი, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის სინჯების რაოდენობის სარწმუნო მომატებას ანუ სახეზეა ადგილის დასწავლის დეფიციტი, მაგრამ სრულად არ არღვევს ვირთაგვების უნარს დაისწავლონ ლაბირინთის სამიზნე მკლავის მდებარეობა, აძლიერებს ჩვენს ვარაუდს.

მრავალ შრომაშია ნაჩვენები ქოლინერგული სისტემის მნიშვნელოვანი როლი ქერქში მიმდინარე პლასტიკურ პროცესებთან (Conner et al., 2010; Conner, 2003; Ramanathan et al., 2009). მედიალური PFC იღებს ძლიერ ქოლინერგულ ინერვაციას, რაც იძლევა საფუძველს ვიფიქროთ, რომ ეს ნეიროტრასმიტერი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს PFC-ის ფუნქციონირებაში. ქერქში აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებაში ყველაზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს NBM-ი (Woolf and Butcher, 2011). ამ საკითხთან დაკავშირებით, ინერვაციის თავისებურების გარდა, მნიშვნელოვანია განისაზღვროს ტრანსმისიის ტიპი. თანამედროვე მონაცემები აჩვენებენ, რომ სახეზეა როგორც ტონური ასევე ფაზური გამოთავისუფლება

და სინაპსური და არასინაპსური ტრანსმისია (Bennett et al., 2012) და ადგილი აქვს სინაპსური და არასინაპსური ტრანსმისიის კომპლექსურ ურთიერთქმედებას, რაც განსაზღვრავს გამოთავისუფლების ზუსტ პარამეტრებს, რაც მნიშვნელოვანია PFC-ის ფუნქციებზე ეფექტების განსაზღვრისათვის.

მეხსიერებაში ჰიპოკამპის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, არ არის მოულოდნელი, რომ ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქს შორის არსებობს ანატომიური კავშირები. ჩვენს ჰისტოქიმიურ კვლევებშიც გამოვლინდა, რომ NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით სელექტიურად დაზიანება ამცირებს GABA-ერგულ აქტიურობას, როგორც მის პირდაპირ სამიზნე PFC-ში, ასევე ჰიპოკამპის ველებში. ნაჩვენებია, რომ ქერქის სხვა უბნებთან შედარებით, ჰიპოკამპის ვენტრალური ნაწილიდან და სუბიკულუმიდან პროექციები მედიალურ PFC-ში განსაკუთრებით ძლიერად არის წარმოდგენილი (Cenquizca and Swanson, 2007). მედიალური PFC-ის პროექციების უმრავლესობა დორსო- და ვენტრომედიალურ სტრიატუმში უნილატერალურია და განაპირობებს მოქმედებების კონტროლს (Gabbott et al., 2005). Euston და კოლეგები (2012) მედიალური PFC-ის როლს მნემონურ ფუნქციებში განიხილავენ როგორც ამ სტრუქტურის ადაპტურ ქცევაში მომაწილეობის ერთ-ერთ ასპექტს. ცოტა ხნის წინ Woolleya-მ და კოლეგებმა (2013) აჩვენეს, რომ დორსომედიალური სტრიატუმი და მედიალური PFC მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ადგილის დასწავლის ადრეულ ფაზაში იმ ამოცანაში, რომელიც ჩვეულებრივ განიხილება როგორც ჰიპოკამპდამოკიდებული. ამ კვლევის საფუძველზე ავტორები გამოთქვამენ ჰიპოთეზას, რომ გამოვლენილი დორსომედიალური სტრიატუმი/მედიალური პრეფრონტალური ქერქი ნეირონული წრე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს დასწავლაში და ეს არ არის ამოცანაზე დამოკიდებული.

აცეტილქოლინის მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მონაწილეობის გარდა, სხვადასხვა შრომაში ნაჩვენებია ახალი ქერქის აცეტილქოლინის მნიშვნელობა ყურადღების პროცესებში (Sarter et al. 2003, 2005). მიუხედავად იმისა, რომ მიკროდიალიზის საშუალებით ნანახი იქნა მედიალურ PFC-ში აცეტილქოლინის ხანგრძლივი გამოთავისუფლება ყურადღებასთან დაკავშირებული ამოცანის გადაწყვეტისას (Passetti et al., 2000), უფრო ახალ შრომებში, აცეტილქოლინის სწრაფი, დინამიკური და ელექტროქიმიური დეტექციის გამოყენებით, ნანახია, რომ აცეტილქოლინი შესაძლებელია ხანმოკლედ გამოთავისუფლდეს სიგნალის დეტექციის დროს - სიგნალით წარმართული ამოცანის შესრულებისას (Parikh et al., 2007; Parikh and Sarter, 2008). იმის გათვალისწინებით, რომ ჩვენი ექსპერიმენტები, მიმდინარეობდა ორიენტირებით მდიდარ გარემოში, საინტერესოა ბოლო დროინდელი Sarter-ის და თანაავტორების შრომა (Sarter et al. 2014), რომელშიც თავის მიერ ყურადღებაზე ამოცანის შესრულების დროს BF-ის პროექციების გააქტიურებისთვის (რომლებიც ბოლოვდებიან PFC-ში) იყენებდნენ ოპტოგენეტიკურ მანიპულაციებს. ეს არის პირველი შრომა, რომელშიც აღწერილია ოპტოგენეტიკურად გამოწვეული აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება და ყურადღების მექანიზმებზე დაფუძნებული ამოცანის შესრულების მოდულაცია. ავტორები აღწერენ, რომ სიგნალის წარდგენის დროს ოპტოგენეტიკური სტიმულაცია განაპირობებს სიგნალის დეტექციის გაუმჯობესებას. BF-ის ბოჭკოების ოპტოგენეტიკური სტიმულაცია ჯილდოსთან დაკავშირებული სიგნალის არარსებობის შემთხვევაში, განაპირობებს არასწორი პასუხების რაოდენობის ზრდას. ქოლინერგული ბოჭკოების ინჰიბირება ამცირებს სიგნალის დეტექციას (Sarter et al., 2014). მეცნიერთა იგივე ჯგუფის მიერ ნაჩვენებია მედიალურ PFC-ში აცეტილქოლინის ხანმოკლე გამოთავისუფლება, როგორც სიგნალზე მიმართული ყურადღების მოდულატორი (Howe et al., 2013). ამ მონაცემებიდან

გამომდინარე, არ გამოვრიცხავთ, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში, NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში პასუხის და ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულების გაუარესება დაკავშირებული იყოს ყურადღების პროცესების დეფიციტთან. თუმცა, ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებულ მონაცემებთან მიმართებაში, რომლებშიც შევისწავლიდით ადგილისა და პასუხის დასწავლის პროცესებს NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ვირთაგვებში, ზოგადად ყურადღება ვერ ხსნის განსხვავებას ამოცანათა შორის, მაგალითად, გამოყენებულ იქნას ალოცენტრული თუ ეგოცენტრული სიგნალები; ჩვენს ექსპერიმენტებში NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში საწრმუნოდ მეტადაა გაუარესებული ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულება, პასუხის დასწავლის ამოცანასთან შედარებით. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ NBM-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში დასწავლის დეფიციტი პირდაპირ არ არის დაკავშირებული ყურადღებასთან და შესაძლებელია უკავშირდებოდეს კორტიკოპეტალური ქოლინერგული ნეირონების მონაწილეობას სინაპსურ პლასტიკურობასა და დასწავლის პროცესებში.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, NBM – წარმოადგენს BF-ის კომპონენტს, რომელიც უპირატესად პროეცირებს ახალ ქერქში, მედიალური PFC-ის ჩათვლით. აგრეთვე, აღვნიშნეთ, რომ მნემონურ ფუნქციებში მედიალური PFC-ის როლს განიხილავენ როგორც ზოგადად ამ სტრუქტურის ადაპტურ ქცევაში მონაწილეობის ერთ-ერთ ასპექტს (Euston et al., 2012). ზოგიერთ შრომაში პირდაპირ არის ნაჩვენები მედიალური PFC-ის აუცილებელი მონაწილეობა ახალი, ანუ ტესტირებამდე ნასწავლი, ნავიგაციური (Churchwell et al., 2010), ობიექტი-ადგილის (Lee and Solivan, 2008) და შიშის შესახებ ინფორმაციის მეხსიერებიდან ამოკითხვაში.

NBM-ის ჩართულობა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში შესაძლებელია განპირობებული იყოს მისი როლით ქერქული აქტიურობის

მოდულაციასა (Semba, 2000) და სინაპსური პლასტიკურობის ძირითად ფორმებში (Weinberger, 2004). ეს ურთიერთკავშირი ტრადიციულად შეისწავლებოდა ტვინის დაზიანების მეთოდის გამოყენებით; NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება აკნინებს დენდრიტების მორფოლოგიას ქერქში (Works et al. 2004) და ქერქის სენსომოტორული რეპრეზენტაციების რეორგანიზაციას, რაც აუარესებს მოტორულ დასწავლას (Conner et al. 2003). თუმცა, ელექტროფიზიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ NBM-ის ელექტრული სტიმულაცია აძლიერებს დასწავლით გამოწვეული ქერქის მიმღები ველის პლასტიკურობას, რაც შეიძლება განვიხილოთ როგორც სპეციფიკური მეხსიერების კვალის ფორმირების საფუძველი (Weinberger, 2004; Pandya et al., 2005; Miasnikov et al., 2006). NBM-ის სტიმულაცია მნიშვნელოვნად აძლიერებს ქერქული აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას (Rasmusson, 2000), ქერქულ EEG-ს აქტივაციას (Golmayo et al., 2003) და ქერქულ პლასტიკურობას (Weinberger, 2004). თუმცა, სხვა ნეირონული პოპულაციების აქტივაცია (მაგ. GABA-ერგული) შესაძლოა განაპირობებდეს იგივე ეფექტებს. NBM-ის GABA-ერგული უჯრედები, ქოლინერგულ ნეირონებთან ერთად მონაწილეობენ ქერქში პლასტიკური ცვლილებების განვითარებაში (McKinney and Jacksonville, 2005) და სავარაუდოდ, მონაწილეობენ კოგნიტიური ფუნქციის საშემსრულებლო ასპექტების რეალიზაციაში (Sarter and Bruno, 2003).

ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების თანახმად, NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს როგორც ადგილის, ისე პასუხის დასწავლას. აღნიშნული შედეგები და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მოკლე განხილვა საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქერქში კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავების პროცესში. ქერქული ქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობისაგან განსხვავებით, ჯერჯერობით გაურკვეველია აღწერილი

დეფიციტი ყურადღებისა და კოგნიტური ინფორმაციის დამუშავების მექანიზმებში უკავშირდება მხოლოდ ცვლილებებს GABA-ერგულ სისტემაში, თუ ასევე ქოლინერგულ და GABA-ერგულ მექანიზმებს შორის შესაძლო ურთიერთკავშირის ცვლილებებს. BF-ის შიგა GABA-ერგულ ინტერნეირონებს და GABA-ერგულ საპროექციო ნეირონებს აქვთ პოტენცია მოახდინონ აცეტილქოლინის გამონთავისუფლების რეგულაცია (Zaborszky and Duque, 2000). Henny-მ და Jones-მა (Henny and Jones, 2008) პირამიდული უჯრედებისა და ინტერნეირონების უჯრედული მარკერების საშუალებით აჩვენეს, რომ GABA-ერგული BF-ის ვარიკოსაიტები უკავშირდებიან PFC-ის პირამიდულ უჯრედებს. BF-ის საპროექციო ნეირონების ლოკალური კოლატერალები განთავსებულნი არიან როგორც GABA-ერგულ, ასევე ქოლინერგულ უჯრედებზე (Zaborszky and Duque, 2000; Sarter and Bruno, 2003), და ამ კოლატერალებს აქვთ ნეირონული ქსელის ფორმირების შესაძლებლობა, რომელსაც ასევე შეუძლია პოტენციურად არეგულიროს აცეტილქოლინის გამონთავისუფლება.

ჩვენი მონაცემები საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ PFC წარმოადგენს დასწავლის პროცესებში ჩართულ ერთ-ერთ სისტემას, რომელიც ოპერირებს სხვა მრავალთან სისტემასთან პარალელურად. დასწავლის ეს სხვა სისტემები მოიცავს როგორც ჰიპოკამპს, ასევე სტრიატუმს. NBM-ის ქერქული პროექციების დაზიანება განაპირობებს დასწავლით გამოწვეული პლასტიკური პროცესების მოდულაციას და აუარესებს როგორც პასუხის, ისე ადგილის დასწავლას. NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს, თუმცა სრულად არ არღვევს არც ცხოველების უნარს დაისწავლონ ლაბირინთის იმ მკლავის ადგილმდებარეობა, რომელშიც ჯილდო არის მოთავსებული (ადგილის დასწავლა) და არც მათ უნარს დაისწავლონ სპეციფიკური მოტორული პასუხი (პასუხის დასწავლა); ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში, ერთ

სისტემას შეუძლია მეორე სისტემის დანაკარგის კომპენსირება. მიღებული შედეგები ხელს უწყობს ქერქულ პლასტიკურობასა და დასწავლაში ნეირომოდულატორული სისტემების ეფექტების შეცნობას.

ამრიგად,

- MS-ისა და NBM-ის ქოლინერგული და ასევე, GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს ჰიპოკამპდამოკიდებული ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას.
- NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს ამოცანის შესრულებას სტრიატუმზე დამოკიდებული პასუხის დასწავლის ვერსიაში, ხოლო MS-ის დაზიანება არ მოქმედებს ამოცანის ამ ვერსიის შესრულებაზე.
- MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველები პასუხის დასწავლის კრიტერიუმს აღწევენ უფრო სწრაფად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები.
- ჰიპოკამპი ჩართული უნდა იყოს როგორც ადგილის დასწავლის, ასევე პასუხის დასწავლის რეალიზაციაში; სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება, რომელიც სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგულ ტრანსმისიას ჰიპოკამპში და აუარესებს ჰიპოკამპდამოკიდებულ ადგილის დასწავლას, იძლევა ვარაუდის შესაძლებლობას, რომ პასუხის დასწავლაში სივრცითი კომპონენტის არარსებობა განაპირობებს პასუხის დასწავლის გაადვილებას.
- NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქერქში კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავების პროცესში.
- PFC წარმოადგენს დასწავლის პროცესებში ჩართულ ერთ-ერთ სისტემას, რომელიც ოპერირებს სხვა მრავალ სისტემასთან პარალელურად; დასწავლის ეს სხვა სისტემები მოიცავს როგორც ჰიპოკამპს, ასევე სტრიატუმს.

3.6. MS-ისა და NBM-ის დაზიანების მქონე, ინტაქტურ და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების კანონზომიერებანი ქცევით ამოცანებში ტრენირებამდე მათზე ნეიროტრანსმიტერის აგონისტ/ანტაგონისტით ზემოქმედების პირობებში

სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგების ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა MS-ისა და NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების მნიშვნელობა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში. იმუნოჰისტოქიმიური ექსპერიმენტებით, ასევე გამოვლინდა, რომ MS-სა და NBM-ში იმუნოტოქსინის GAT1-SAP მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს GABA-ერგულ აქტიურობას ჰიპოკამპსა და პრეფრონტალურ ქერქში. GABA-ერგული ტრანსმისიის ცვლილებაზე ვმსჯელობდით სპეციფიკური ანტისხეულით [GABA_A R α 1-6 (H-300); Rabbit polyclonal antibody] GABA_A რეცეპტორის შეღებვის ინტენსივობის ცვლილების შეფასების საფუძველზე (იხ. ქვეთავი 3.2). თუმცა, კვლავ აქტუალურია კითხვა - MS-ისა და NBM-ის ნეირონების დაზიანების პირობებში აღწერილი დეფიციტი განპირობებულია ცვლილებებით მხოლოდ GABA-ერგულ სისტემაში, თუ უკავშირდება GABA-ერგული და ქოლინერგული მექანიზმების ერთდროული მონაწილეობის შესაძლო ცვლილებებს, როგორც ყურადღების მექანიზმებში, ასევე მეხსიერების პროცესებში.

ამ საკითხის კვლევის მიზნით, ექსპერიმენტების ერთ სერიაში შევისწავლიდით GABA_A რეცეპტორის აგონისტის - მუსციმოლის (mus) მიკროინექციის ეფექტებს, როგორც ნეირომოდულატორული ბირთვის დონეზე - MS-ში, ასევე, მის საპროექციო ტერმინალურ მექანიზმებზე - ჰიპოკამპში (Hipp), ჰიპოკამპზე დამოკიდებული ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებაზე და აგრეთვე, შესაძლებელია თუ არა MS-ში

მუსციმოლის მიკროინექციით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის კორექცია AChE-ს ინჰიბიტორის – ფიზოსტიგმინის (phys) ჰიპოკამპში მიკროინექციით. ექსპერიმენტების მეორე სერიაში კი შეისწავლებოდა NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში PFC-ში მუსციმოლის ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციის (sham) ეფექტები ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებაზე.

3.6.1. მეთოდები

ცხოველები: ექსპერიმენტების პირველი სერია ჩატარებულია ცხოველების 7 ჯგუფზე: MS(sham), MS(mus), Hipp(mus), MS(sham)+Hipp(sham), MS(mus)+Hipp(sham), MS(sham)+Hipp(phys), MS(mus)+Hipp(phys); ყველა ჯგუფისთვის $n = 8$.

ექსპერიმენტების მეორე სერია ჩატარებულია ცხოველთა 5 ჯგუფზე: NBM(sham), NBM(GAT), NBM(GAT) + PFC(mus,0.25), NBM(GAT) + PFC(mus,0.1), NBM(GAT) + PFC(sham). ყველა ჯგუფისთვის $n = 8$.

მუსციმოლის ან ფიზოსტიგმინის ინექცია: საპილოტე ექსპერიმენტებში განისაზღვრა PFC-სა და Hipp-ში ინექციისათვის მუსციმოლის დოზა: Hipp-ში ინექციისათვის - 0.15 მკგ/მკლ, 1 წთ-ში, რომელიც არ იწვევდა ცხოველთა ქცევის ცვლილებას ღია ველში: სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველები ღია ველში 5 წუთიან სესიაში ტესტირებისას კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობისა და ღია ველში განთავსებულ ობიექტებთან გატარებული დროის მიხედვით ერთმანეთისგან არ განსხვავდებოდნენ (ყველა ჯგუფისათვის $P > 0.05$), რაც მიანიშნებს, რომ ცხოველთა ამ ჯგუფებში არ ვლინდება კვლევითი ქცევის ცვლილება. PFC-ში მუსციმოლის ინექციისათვის შეირჩა მუსციმოლის ორი დოზა: მინიმალური დოზა (0.25 მკგ/მკლ, 2 წთ-ში), რომელიც NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში სარწმუნოდ ამცირებს ღია ველში

ცხოველთა კვლევითი ქცევის მაჩვენებლებს და მაქსიმალური დოზა (0.1 მკგ/მკლ, 2 წთ-ში), რომელიც არ იწვევს ღია ველში აქტიურობის ცვლილებას.

MS-სა და NBM-ში მუსციმოლის მიკროინექცია ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტესტირებამდე PFC-სა და Hipp-ში (სტერეოტაქსული კოორდინატები - PFC: AP – 2.7; DV – 2.0; ML – 0.8; Hipp: AP – (-4.2); DV – 2.0; ML – 4.1) მუსციმოლის (GABA_A რეცეპტორის აგონისტი), ასევე Hipp-ში ფიზოსტიგმინის (AChE-ის ინჰიბიტორი) მიკროინექციისათვის გამოიყენებოდა თავისუფლად მოძრავი ცხოველებისათვის სპეციალური მიკროსაინექციო სისტემა (StoeltingCo, USA) და კომპიუტერით მართვადი მიკროსაინექციო ტუმბო (სურ. 23). აგონისტ/ანტაგონისტის ინექციისათვის მიმმართველი კანულის (CMA/11; CMA/Microdialysis, Stockholm, Sweden) ჩანერგვა ხდებოდა სტერეოტაქსული აპარატით ზემოაღნიშნული კოორდინატების შესაბამისად. MS-სა და NBM-ში მუსციმოლის მიკროინექციისათვის გამოყენებული იყო იგივე სტერეოტაქსული კოორდინატები, რომლებიც აღწერილია ზოგადი მეთოდების ქვეთავში (იხ. ქვეთავი 2.2). კოორდინატების შერჩევა ხდებოდა Paxinos-ის და Watson-ის სტერეოტაქსული ატლასის (Paxinos, Watson, 1998) მიხედვით. მიკროინექციის შემდეგ, მუსციმოლის და ფიზოსტიგმინის დიფუზიის უზრუნველყოფის მიზნით, საინექციო ნემსის ამოღება 5 წთ-ით ყოვნდებოდა. ცრუოპერირებულ (sham) ცხოველებს უტარდებოდათ იგივე პროცედურა, მაგრამ აგონისტ/ანტაგონისტის ნაცვლად შეგვყავდა ფოსფატბუფერული ხსნარი. ქცევითი ექსპერიმენტები იწყებოდა ნივთიერებათა შეყვანიდან 15 - 30 წთ-ის შემდეგ.

PFC-ში მუსციმოლის ან ფოსფატბუფერული ხსნარის ბილატერალური მიკროინექცია ხორციელდებოდა NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანებიდან (ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციიდან) 1 კვირის შემდეგ, უშუალოდ ქცევითი ექსპერიმენტში ტესტირების წინ, ტესტირებამდე 15 წთ-ით ადრე.



სურ. 23. მიკროსაინექციო სისტემა თავისუფლად მოძრავი ცხოველებისათვის.

ქვევითი ექსპერიმენტი: ექსპერიმენტის დიზაინიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ სივრცითი მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში - ადგილის დასწავლის ამოცანით შეფასება. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის ამოცანის დიზაინი აღწერილია ზოგადი მეთოდების ქვეთავში (იხ. ქვეთავი 2.3).

სტატისტიკური ანალიზი: სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოიყენებოდა SigmaStat-ის კომპიუტერული პროგრამა. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში ცვლილებები ამოცანის შესრულების დონეზე ფასდებოდა ერთფაქტორიანი ანალიზით (one-way ANOVA). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავება შეფასებულია $p < 0.05$ დონეზე.

5.6.2. მიღებული შედეგები

ექსპერიმენტების პირველ სერიაში, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, შევისწავლიდით GABA_A რეცეპტორის აგონისტის - მუსციმოლის მიკროინექციის ეფექტებს, როგორც ნეირომოდულატორული ბირთვის დონეზე - MS-ში, ასევე, მის საპროექციო ტერმინალურ მექანიზმებზე – Hipp-ში, ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებაზე. აგრეთვე, შევისწავლიდით შესაძლებელია თუ არა MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის კორექცია AChE-ას ინჰიბიტორის – ფიზოსტიგმინის Hipp-ში მიკროინექციით.

პირველ რიგში სტატისტიკურ დამუშავებას ექვემდებარებოდა ექსპერიმენტში მონაწილე ცხოველების 3 ჯგუფის მონაცემები: MS(sham), MS(mus), Hipp(mus). სხვადასხვა ჯგუფის მონაცემთა სტატისტიკურმა შეფასებამ (One Way ANOVA) გამოავლინა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი [$F(2,23 = 65.2; P < 0.001)$]. Post hock (Tukey Test) ანალიზმა აჩვენა, რომ ცრუოპერირებულ [MS(sham)] ცხოველებთან შედარებით მუსციმოლის მიკროინექცია MS-ში ან Hipp-ში სარწმუნოდ აუარესებს (ორივე შემთხვევაში $P < 0.001$) ადგილის დასწავლის პროცესს. ადგილის დასწავლის კრიტერიუმს ცრუოპერირებული

ცხოველები 35 ± 4 სინჯში აღწევენ, MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციის პირობებში 53 ± 5 სინჯში, Hipp-ში მუსციმოლის მიკროინექციის პირობებში კი 60 ± 5 სინჯში (სურ. 24).

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შევისწავლიდით შესაძლებელია თუ არა MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციით განპირობებული მეხსიერების დეფიციტის კორექცია AChE-ს ინჰიბიტორის – ფიზოსტიგმინის ჰიპოკამპში მიკროინექციით.

ცხოველთა სხვადასხვა ჯგუფებში ფიზოსტიგმინის (10 მკგ/მკლ, 1 წთ-ში) ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექცია ხორციელდებოდა მუსციმოლის შეყვანის შემდეგ, უშუალოდ ქცევით ექსპერიმენტში ტესტირების წინ. ფიზოსტიგმინის მაქსიმალური დოზა, რომელიც არ იწვევს ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულების მნიშვნელოვან ცვლილებას, შეირჩა საპილოტე ექსპერიმენტებში.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ცხოველების 4 ჯგუფზე - MS-ში მუსციმოლის ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციის, ან Hipp-ში ფიზოსტიგმინის (phys) ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციის პირობებში. ჯგუფები: MS(sham) + Hipp(sham), MS(mus) + Hipp(sham), MS(sham) + Hipp(phys), MS(mus) + Hipp(phys), (თითოეულ ჯგუფში $n = 8$).

სხვადასხვა ჯგუფის მონაცემთა სტატისტიკურმა შეფასებამ (One Way ANOVA) გამოავლინა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი [$F(3,31) = 72.941$; $P < 0.001$]. Post hock (Tukey Test) ანალიზმა აჩვენა, რომ MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციის შემდეგ Hipp-ში ფიზოსტიგმინის მიკროინექციის პირობებში, ცხოველები სარწმუნოდ ადრე აღწევდნენ ($P < 0.001$) ამოცანის შესრულების კრიტერიუმს, იმ ცხოველებთან შედარებით, რომელთა ჰიპოკამპში ფიზოსტიგმინის ნაცვლად შეგვყავდა ფოსფატბუფერული ხსნარი (სურ. 25).

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შეისწავლებოდა GAT1-SAP-ით NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველებში

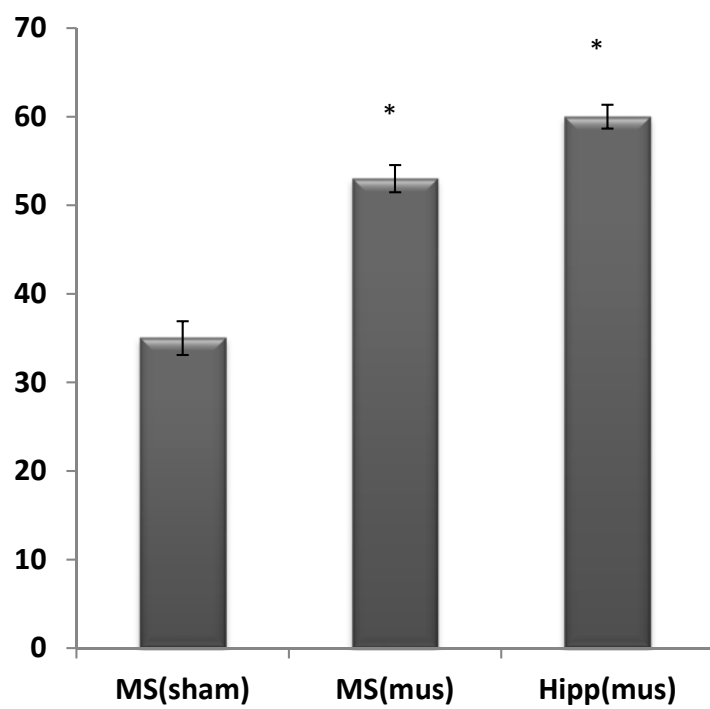
PFC-ში მუსციმოლის ან ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციის ეფექტები ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებაზე.

სტატისტიკურ დამუშავებას ექვემდებარებოდა ექსპერიმენტში მონაწილე ცხოველთა 5 ჯგუფის მონაცემები. ჯგუფები: NBM(sham), NBM(GAT), NBM(GAT)+PFC(mus,0.25), NBM(GAT)+PFC(mus,0.1), NBM(GAT)+PFC(sham). ყველა ჯგუფისთვის $n = 8$.

სხვადასხვა ჯგუფის მონაცემთა სტატისტიკურმა შეფასებამ (One Way ANOVA) გამოავლინა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი [$F(4,39) = 98.731$; $P < 0.001$]. Post hoc (Tukey Test) ანალიზმა NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში აჩვენა ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის მნიშვნელოვანი გაუარესება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით ($P < 0.001$): დასწავლის კრიტერიუმადე სინჯების რაოდენობა NBM(GAT) ჯგუფში $= 63 \pm 4$, ხოლო NBM(sham) ჯგუფში $= 34 \pm 3$. ამასთან, NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველები PFC-ში მუსციმოლის 0.25 მკგ/მკლ მიკროინექციის შემდეგ სარწმუნოდ ($P < 0.01$) ადრე აღწევდნენ ამოცანის შესრულების კრიტერიუმს (42 ± 3), ვიდრე მუსციმოლის 0.1 მკგ/მკლ მიკროინექციისას (55 ± 5 ; $P < 0.03$) და ასევე, NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველების PFC-ში ფოსფატბუფერული ხსნარის მიკროინექციისას (61 ± 5 ; $P < 0.001$). მიღებული შედეგების ჰისტოგრამა წარმოდგენილია სურ. 26-ზე.

3.6.3. მიღებული შედეგების განხილვა

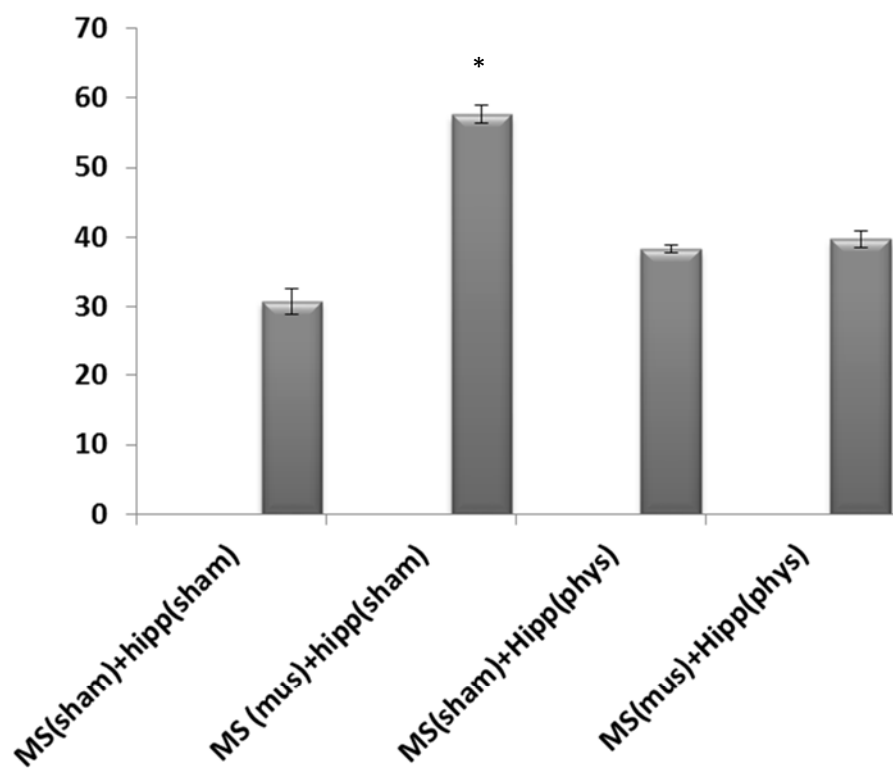
როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მუსციმოლი არის GABA_A რეცეპტორის აგონისტი. MS-ში GABA_A რეცეპტორები წარმოდგენილია როგორც ქოლინერგულ, ისე GABA-ერგულ ნეირონებზე (Van der Zee and Luiten, 1994; Gao et al., 1995; Levey et al., 1995). შესაბამისად, მუსციმოლის მიკროინექციით განპირობებული მეხსიერების დეფიციტი შესაძლოა განპირობებული იყოს



სურ. 24. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლა სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში.

ორდინატაზე: კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა.

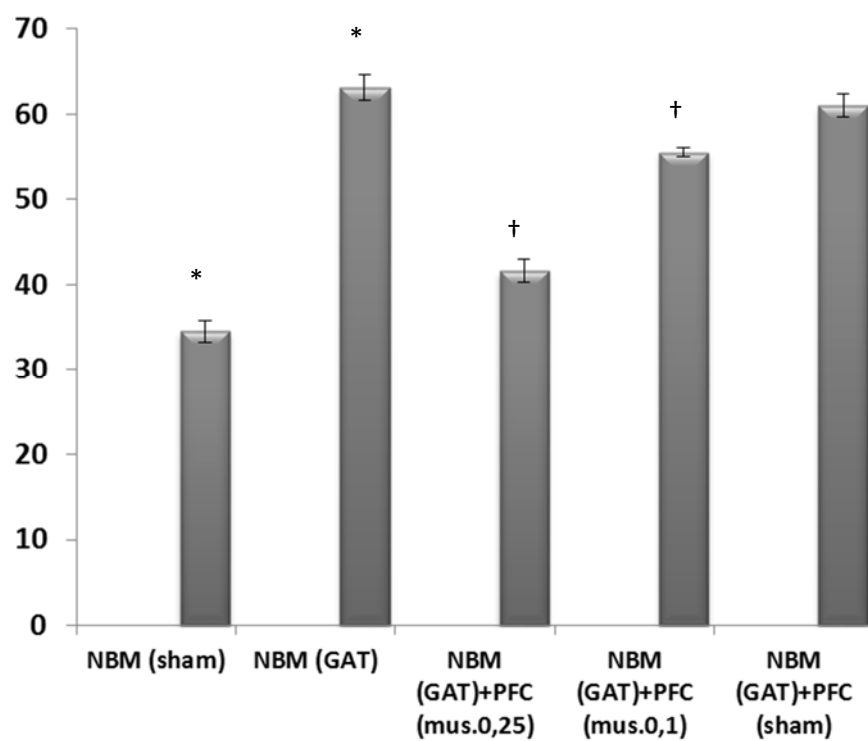
* $P < 0.001$ vs. control



სურ. 25. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლა სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში.

ორდინატაზე: კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების

რაოდენობა. * $P < 0.001$ vs. ყველა ჯგუფთან.



სურ. 26 ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლა სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში.

ორდინატაზე: კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა.

* $P < 0.001$; † $P < 0.03$.

როგორც ქოლინერგულ, ასევე, GABA-ერგულ სეპტოჰიპოკამპურ საპროექციო ნეირონებზე ზემოქმედებით. MS-ში მუსციმოლის შეყვანა, ისევე როგორც MS-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება (იხ. ქვეთავი 3.5) იწვევს ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულების გაუარესებას. MS-ში GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების პირობებში გამოვლენილი მეხსიერების დეფიციტი შეიძლება აიხსნას Hipp-ში GABA-ერგული ინტერნეირონების დისინჰიბიციით, რაც თავის მხრივ, ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების შეკავებას იწვევს. ცნობილია, რომ MS-ის GABA-ერგული პროექციები სინაპსებით უკავშირდებიან Hipp-ის GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Sotly et al., 2003; Colom et al., 2005), რომლებიც თავის მხრივ, უკავშირდებიან გლუტამატერგულ პირამიდულ ნეირონებს (Toth et al., 1997) და შესაბამისად, პირამიდული ნეირონებისთვის ქმნიან განშეკავების ქსელს.

სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ადასტურებს, აგრეთვე, მონაცემები, რომელთა მიხედვით Hipp-ში GABA-ერგული ანტაგონისტის – ბიკუკულინის მიკროინექციით შესაძლებელია მუსციმოლით განპირობებული მეხსიერების დეფიციტის პრევენცია (Desiree et al., 2007). აღსანიშნავია, რომ ბიკუკულინი სეპტოჰიპოკამპურ ქოლინერგულ პროექტებზე გავლენას ვერ ახდენს. ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ ფიზოსტიგმინს შეუძლია მუსციმოლით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის კორექცია, მიუთითებს, რომ Hipp-ის დონეზე უჯრედგარეთა აცეტილქოლინი მონაწილეობს და მნიშვნელოვანია მეხსიერების პროცესებისათვის.

შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციისას ადგილი აქვს $GABA_A$ რეცეპტორების გააქტივებას როგორც ქოლინერგულ, ისე GABA-ერგულ ნეირონებზე, რაც ორივე ერგული სისტემის აქტიურობის შემცირებას და Hipp-ის პირამიდული გლუტამატერგული ნეირონების აქტიურობის ცვლილებას იწვევს. ეს ვარაუდი თანხმობაშია ჩვენს

ექსპერიმენტებში მიღებულ მონაცემებთან იმის შესახებ, რომ MS-ის როგორც ქოლინერგული ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აუარესებს ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას. ამრიგად, ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერებისათვის მნიშვნელოვანია, როგორც ქოლინერგული, ისე GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციები.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება იწვევს ცვლილებებს მორისის აუზში სტრატეგიის არჩევის თვალსაზრისით (გამოვლენილია სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტი) და ასევე NBM-ის დაზიანების მქონე სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში სარწმუნოდ არის გაუარესებული ადგილის დასწავლის პროცესები ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში. აღნიშნული შედეგების საფუძველზე ვივარაუდეთ, რომ NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქერქში კოგნიტიური ინფორმაციის დამუშავების პროცესში. აღნიშნულ ვარაუდს აძლიერებს ლიტერატურაში არსებული მონაცემები NBM-ის ჩართულობის შესახებ მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში, რაც შესაძლებელია განპირობებული იყოს მისი როლით ქერქული აქტიურობის მოდულაციასა (Semba, 2000) და სინაპსური პლასტიკურობის ძირითად ფორმებში (Weinberger, 2004).

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა NBM-ის სხვადასხვა დაზიანების პირობებში ყურადღების მექანიზმების გამორიცხვა შეუძლებელია. ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების მიხედვით, NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველებში PFC-ში მუსციმოლის მიკროინექცია სარწმუნოდ აუმჯობესებს ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის პროცესს, თუ გამოიყენება მუსციმოლის ის

დოზა, რომელიც ღია ველში ტესტირებისას სარწმუნოდ ცვლის ცხოველთა კვლევითი აქტიურობის მაჩვენებლებს. ეს მონაცემები საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების პირობებში ადგილის დასწავლის დეფიციტი სივრცითი დასწავლის დეფიციტთან ერთად ყურადღების მექანიზმების ცვლილებებსაც უკავშირდება.

PFC-ში ძირითადად წარმოდგენილია გლუტამატერგული პირამიდული ნეირონები და GABA-ერგული ინტერნეირონები. NBM-ის GABA-ერგული პროექციები წარმოდგენილია PFC-ის ყველა შრეში, თუმცა განსაკუთრებით მრავლად მის ღრმა შრეებში. შესაბამისად, მათ შეუძლიათ ქერქის ყველა შრის შესავლის მოდულაცია და ასევე, გავლენა მოახდინონ მის ქერქეზე გამოსავალზე, მათ შორის აკონტროლონ PFC-ის უკუკავშირი NBM-თან (Gabbott et al., 2005). პირამიდული და ინტერნეირონების პროტეინული მარკერების გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ PFC-ში პირამიდულ უჯრედებს NBM-ის მხოლოდ GABA-ერგული პროექციები უკავშირდება (Henny and Jones, 2008). ამასთან ცნობილია, რომ GABA-ერგული სინაპსები პირამიდულ ნეირონებზე GABA_A რეცეპტორის საშუალებით აძლიერებს შემაკავებელ კონტროლს PFC-ს ამაგზნებელ გამოსავალზე (Somogyi et al., 1983).

შესაბამისად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ NBM-ის GAT1-SAP-ით დაზიანების პირობებში, როცა NBM-ში სელექტიურად GABA-ერგული ნეირონები ზიანდება, იხსნება შემაკავებელი კონტროლი PFC-ს ამაგზნებელ გამოსავალზე, რაც თავის მხრივ, განაპირობებს NBM-ის ქოლინერგულ საპროექციო ნეირონებზე PFC-ის დადმავალი გავლენის ცვლილებას. ამასთან აღწერილია, რომ PFC-ში ACh-ის გამოთავისუფლების სტიმულირებისათვის აუცილებელია BF-ის ქოლინერგული ნეირონების გლუტამატერგული აქტივაცია (Fadel et al., 2001), ხოლო, BF-ში NMDA ანტაგონისტის მიკროინექცია აკავებს ქერქში ACh-ის გამოთავისუფლებას (Rasmusson et al., 1996). მართალია, ამ შრომაში არ იყო გამოკვლეული BF-ის სპეციფიკური

შესავალი, თუმცა ავტორებმა აჩვენეს, რომ BF-ის გლუტამატურული სტიმულაცია, მყისიერად იწვევს ACh-ის გამოთავისუფლების სტიმულირებას. შესაბამისად, ამ მონაცემებით გამოვლინდა, რომ PFC-ს პროექციებს BF-ში ქერქული აქტიურობის რეგულირებაში მონაწილეობის პოტენცია აქვთ. ის, რომ BF-ის ქოლინერგულ ნეირონებზე ზემოქმედებით PFC ახდენს ახალი ქერქის სენსორულ უბნებში ACh-ის გამოთავისუფლების მოდულაციას და ამ გზით მონაწილეობს ყურადღების მექანიზმების ორგანიზაციაში, გამოვლინდა Rasmusson-ის და კოლეგების (Rasmusson et al., 2007) კვლევის მონაცემებითაც. მიიჩნევენ, რომ BF-ისთან ასეთი უკუკავშირი ცვლის მის რეაქტიულობას, რაც მუდმივად ცვლად გარემოში განაპირობებს ბიოლოგიურად მნიშვნელოვან სიგნალზე ყურადღების მექანიზმების წარმართვას (Sarter et al., 2006; Sarter et al., 2005).

არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვით, NBM-ის ქოლინერგული პროექციები PFC-ში მონაწილეობს ყურადღების მექანიზმების წარმართვაში და რომ ქოლინერგულ ტრანსმისიაში ცვლილებები ყურადღების პროცესს ამ ცვლილებათა მიმართულების შესაბამისად ცვლის. აღწერილია, რომ ACh-ის გამოყოფა იზრდება ყურადღების ტესტების შესრულებისას, ხოლო, ქცევით ტესტში ყურადღების პროცესებზე დატვირთვის მომატება იწვევს ACh-ის გამოყოფის ზრდას (Himmelheber et al., 2000; Arnold et al., 2002).

ამ მონაცემების საფუძველზე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში NBM-ის დაზიანების პირობებში PFC-ში მუსციმოლის მიკროინექცია GABA_A რეცეპტორის საშუალებით აღადგენს შემაკავებელ კონტროლს PFC-ს ამაგზნებელ გამოსავალზე და NBM-ის ქოლინერგულ საპროექციო ნეირონებზე ზემოქმედებით ცვლის ქერქში ACh-ის გამოყოფის დონეს. ასევე საყურადღებოა ჩვენს იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგები, რომელთა მიხედვით, NBM-ის როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ

ამცირებს PFC-ში გლუტამატერგულ ტრანსმისიას (იხ. ქვეთავი 3.2). იმის გათვალისწინებით, რომ გლუტამატერგული ტრანსმისია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქერქში დასწავლასთან დაკავშირებულ პლასტიკურობაში და ამასთან, NBM-სა PFC-ს შორის ურთიერთკავშირი სავარაუდოდ ქმნის ყურადღების რეგულირების ნეირონულ მექანიზმს, როგორც კოგნიტიური, ასევე ყურადღების ფუნქციისათვის მნიშვნელოვანია PFC-ს შიგა ნეირონულ წრეებში განვითარებული მოდულაციური პროცესები; ამ პროცესებში კი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს PFC-ს დაღმავალი - გლუტამატერგული და NBM-ის აღმავალი - ქოლინერგული და GABA-ერგული სისტემები.

ამრიგად,

- GABA_A რეცეპტორის აგონისტის - მუსციმოლის მიკროინექცია როგორც ნეირომოდულატორული ბირთვის დონეზე - MS-ში, ასევე, მის საპროექციო ტერმინალურ მექანიზმებზე - Hipp-ში აუარესებს ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას.
- MS-ში მუსციმოლის მიკროინექციით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის კორექცია შესაძლებელია AChE-ს ინჰიბიტორის – ფიზოსტიგმინის Hipp-ში მიკროინექციით.
- ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერებისათვის მნიშვნელოვანია, როგორც ქოლინერგული, ისე GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციები.
- NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველებში PFC-ში მუსციმოლის იმ დოზით მიკროინექცია, რომელიც ღია ველში ტესტირებისას სარწმუნოდ ცვლის ცხოველთა აქტიურობის მაჩვენებლებს, სარწმუნოდ აუმჯობესებს ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის პროცესს.
- NBM-ის GABA-ერგული ნეირონები ჩართულია ყურადღების მექანიზმებში.
- PFC-ს შიგა ნეირონულ წრეებში განვითარებული მოდულაციური პროცესები მნიშვნელოვანია როგორც კოგნიტიური, ასევე ყურადღების ფუნქციისათვის;

ამ პროცესებში კი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს PFC-ს დაღმავალი - გლუტამატერგული და NBM-ის აღმავალი - ქოლინერგული და GABA-ერგული სისტემები.

მიღებული შედეგების საერთო განხილვა

ნეირომეცნიერებისთვის ცნობილია მოდულატორული სისტემების ურთიერთკავშირი და პარალელური ორგანიზაცია და ასევე ნერვული სისტემის სხვადასხვა შემადგენლის განსაკუთრებული მონაწილეობა დასწავლისა და მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის რეალიზაციაში. ტვინის სხვადასხვა სისტემის დაზიანება იწვევს განსხვავებული ამოცანების შესრულების უნარისა და დასწავლილი ინფორმაციის შენახვის დარღვევას. შესაბამისად, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება კვლევებს, რომლებშიც ტვინის სხვადასხვა უბნის დაზიანების მეთოდის გამოყენებით შეისწავლება მეხსიერების სხვადასხვა ფორმა ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობის მოდულაციასთან კავშირში. ნეიროტრანსმიტერული სისტემების ფუნდამენტური როლის განსაზღვრისათვის აუცილებელია კვლევები რომლებშიც ამ ნეიროტრანსმიტერულ სისტემათა შესაძლო ურთიერთქმედება შეისწავლება.

სადისერტაციო ნაშრომის ფარგლებში შესრულებულია კვლევა, რომელშიც ვაფასებდით იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინით და GAT1-SAP-ით ბაზალური წინატვინის ორი კომპონენტის - NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების ეფექტებს სივრცითი მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე. მეხსიერების სხვადასხვა ფორმა ფასდებოდა განსხვავებულ ქცევით პარადიგმაში. საკონტროლო და ბაზალური წინატვინის დაზიანების მქონე ცხოველებში მეხსიერების პროცესების შეფასების გარდა, იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპერიმენტებში ფასდებოდა იმუნოტოქსინებით სხვადასხვა ერგული

ნეირონების დაზიანების ეფექტები NBM-ისა და MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სამიზნე უბნებში - PFC-სა და ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერთა (ქოლინერგული, GABA-ერგული, გლუტამატერგული) აქტიურობის მოდულაციაზე.

კვლევის მულტიდისციპლინური ხასიათისა და ექსპერიმენტის სხვადასხვა დიზაინიდან გამომდინარე, როგორც ქცევით ექსპერიმენტებში, ასევე იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში მიღებული შედეგების განხილვა და თეორიული ანალიზი სადისერტაციო ნაშრომში წარმოდგენილია შესაბამის ქვეთავებში.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებისა და ჩვენს კვლევაში მიღებული შედეგების ანალიზი საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ PFC წარმოადგენს დასწავლის პროცესებში ჩართულ ერთ-ერთ სისტემას, რომელიც ოპერირებს სხვა მრავალთან სისტემასთან პარალელურად, მათ შორის იგულისხმება ჰიპოკამპი და სტრიატუმი. NBM-ის ქერქული პროექციების დაზიანება განაპირობებს დასწავლით გამოწვეული პლასტიკური პროცესების მოდულაციას და იწვევს როგორც დეკლარატიული, ასევე არადეკლარატიული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს. NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ცვლის ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობას PFC-ში და პარალელურად აუარესებს, თუმცა სრულად არ არღვევს ცხოველების უნარს დაისწავლონ ლაბორინტის სამიზნე მკლავის მდებარეობა ან სპეციფიკური მოტორული პასუხი. მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებთან დაკავშირებულ ქერქში განვითარებული პლასტიკური პროცესებისათვის ბაზალური წინატვინისა და PFC-ს ურთიერთკავშირის მნიშვნელობის გარდა, ეს ნერვული წრე სავარაუდოდ ქმნის ყურადღების რეგულირების ნეირონულ მექანიზმს. ვფიქრობთ, როგორც კოგნიტიური, ასევე ყურადღების ფუნქციისათვის მნიშვნელოვანია PFC-ს შიგა ნეირონულ წრეებში განვითარებული

მოდულაციური პროცესები; ამ პროცესებში კი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს PFC-ს დადმავალი - გლუტამატერგული და NBM-ის ადმავალი - ქოლინერგული და GABA-ერგული სისტემები. ამას გარდა, აღსანიშნავია, რომ NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება იწვევს ჰიპოკამპში GABA-ერგული ტრანსმისიის ცვლილებას და ამასთან ჰიპოკამპდამოკიდებული და სტრიატუმდამოკიდებული მეხსიერების დეფიციტს. აღნიშნული კი გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ PFC-ჰიპოკამპი-სტრიატუმის ნერვულ წრეში ჩართული ნეირომოდულატორული სისტემების აქტიურობა პარალელურად მიმდინარე პროცესებია, თუმცა ამასთან კოგნიტიურ ფუნქციებში ჩართულნი არიან თავისი სპეციფიკური ფუნქციით.

დასკვნები

1. MS-ის ქოლინერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ ჰიპოკამპში ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობას ჰიპოკამპში.
2. MS-ის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ ჰიპოკამპში GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: MS-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GABA_A რეცეპტორების იმუნოშედგენის ინტენსივობას ჰიპოკამპში.
3. NBM-ის ქოლინერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ PFC-ის ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობას PFC-ში.
4. NBM-ის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ PFC-ის და ჰიპოკამპის GABA-ერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში: NBM-ის GABA-

ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GABA_A რეცეპტორების იმუნოშედლების ინტენსივობას PFC-სა და ჰიპოკამპში.

5. NBM-ის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები მონაწილეობენ გლუტამატერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში PFC-ში: NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანება სარწმუნოდ ამცირებს GluR-1 რეცეპტორების იმუნოშედლების ინტენსივობას PFC-ში.
6. NBM-ისა და MS-ის საპროექციო ნეირონების დაზიანება იწვევს მათი სამიზნე უბნების - PFC-სა და ჰიპოკამპის, შესაბამისად, ფუნქციის მოდულაციას და ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი დეკლარატიული მეხსიერების დეფიციტს.
7. NBM-ის საპროექციო ნეირონების დაზიანება იწვევს PFC-ს ფუნქციის მოდულაციას და როგორც ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების, ასევე სტრიატუმდამოკიდებული პასუხის დასწავლის დეფიციტს.
8. MS-ის ქოლინერგული ჰიპოკამპის საპროექციო ნეირონების სელექტიურად დაზიანება აადვილებს სტრიატუმდამოკიდებულ პასუხის დასწავლას.
9. MS-ისა და ჰიპოკამპის ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვანია სივრცითი მეხსიერებისათვის და ეს სისტემა ჩართულია დეკლარატიული მეხსიერების კოგნიტიურ ფორმებში.
10. სეპტოჰიპოკამპურ და ბაზალოკორტიკალურ სისტემებს შორის სახეზეა ფუნქციური დისოცია - ბაზალური წინატვინის სეპტოჰიპოკამპური კომპონენტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სივრცით მეხსიერებაში, ხოლო ბაზალოკორტიკალური კომპონენტი - სივრცით დასწავლასა და ყურადღების მექანიზმებში.
11. NBM-PFC-ს ნერვული წრე მნიშვნელოვანია ფუნდამენტური კოგნიტიური პროცესებისათვის, როგორცაა ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერება და ყურადღება.

ლიტერატურის სია

1. Akirav I., Maroun M. Ventromedial prefrontal cortex is obligatory for consolidation and reconsolidation of object recognition memory. 2006. *Cereb Cortex*. 16:1759–1765.
2. Alitto H.J., Dan Y. Cell-type-specific modulation of neocortical activity by basal forebrain input. 2013. *Front. Syst. Neurosci.*, 6:79.
3. Arnold H.M., Burk J.A., Hodgson E.M., Sarter M., Bruno J.P. Differential cortical acetylcholine release in rats performing a sustained attention task versus behavioral control tasks that do not explicitly tax attention. 2002. *Neurosci* 114: 451-460.
4. Arroyo S., Bennett C., Hestrin S. Nicotinic modulation of cortical circuits. *Front Neural Circuits*. 2014. 8:30.
5. Arroyo S., Bennett C., Aziz D., Brown S.P., Hestrin S. Prolonged disynaptic inhibition in the cortex mediated by slow, non- $\alpha 7$ nicotinic excitation of a specific subset of cortical interneurons. 2012. *J. Neurosci.* 32, 3859–3864.
6. Balducci C., Nurra M., Pietropoli A., Samanin R, Carli M. Reversal of visual attention dysfunction after AMPA lesions of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) by the cholinesterase inhibitor donepezil and by a 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100635. 2003. *Psychopharmacology (Berl)*, 167:1, 28-36.
7. Bartolomeo P. Visual neglect. *Curr. Opin.* 2007. *Neurol.* 20, 381–386.
8. Baumgaertner A., Schraknepper V., Saur, D. Differential recovery of aphasia and apraxia of speech in an adolescent after infarction of the left frontal lobe: longitudinal behavioral and fMRI data. 2005. *Brain Lang.* 95, 211–212.
9. Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. *Exploring the Brain*. 2001. Williams & Wilkins, eds. Neuroscience.

10. Beaulieu C., Somogyi P. Enrichment of cholinergic synaptic terminals on GABAergic neurons and coexistence of immunoreactive GABA and choline acetyltransferase in the same synaptic terminals in the striate cortex of the cat. 1991. *J Comp Neurol.* 304:666–680.
11. Bechara A., Damasio A.R. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. 2005. *Games and Economic Behavior.* 52:336–372.
12. Bell K.A., Shim H., Chen C.K., McQuiston A.R. Nicotinic excitatory postsynaptic potentials in hippocampal CA1 interneurons are predominantly mediated by nicotinic receptors that contain $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits. 2011. *Neuropharmacology*, 61, 1379–1388.
13. Bell L.A., Bell K.A., McQuiston A.R. Synaptic muscarinic response types in hippocampal CA1 interneurons depend on different levels of presynaptic activity and different muscarinic receptor subtypes. 2013. *Neuropharmacology.* 73, 160–173.
14. Bennett C., Arroyo S., Berns D., Hestrin, S. Mechanisms generating dual-component nicotinic EPSCs in cortical interneurons. 2012. *J. Neurosci.* 32, 17287–17296.
15. Bizon J.L, Han J.S., Hudon C., Gallagher M. Effects of hippocampal cholinergic deafferentation on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. 2003. *Hippocampus*, 13, 676 –684.
16. Blanco-Centurion C., Gerashchenko D., Shiromani P.J. Effects of saporin-induced lesions of three arousal populations on daily levels of sleep and wake. 2007. *J Neurosci.* 27:14041–14048.
17. Bloem B., Poorthuis R.B., Mansvelder H.D. Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. 2014. *Front Neural Circuits.* 8:17.

18. Blokland A., Honig W., Raaijmakers, W. G. M. Effects of intra-hippocampal scopolamine injections in a repeated spatial acquisition task in the rat. 1992. *Psychopharmacology*, 109, 373–376.
19. Blum S., Hebert A.E., Dash P.K. A role for the prefrontal cortex in recall of recent and remote memories. 2006. *Neuroreport*. 17:341–344.
20. Botvinick M.M., Cohen J.D., Carter C.S. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. 2004. *Trends Cogn Sci*. 8:539–546
21. Burjanadze M., Mataradze S., Rusadze Kh., Chckikvishvili N., Dashniani M. Selective lesion of GABA-ergic neurons in the medial septum by GAT1-saporin impairs spatial learning in a water-maze. 2015. *Georg. Med. News*. 3, 240 pp
22. Burk J.A., Sarter M. Dissociation between the attentional functions mediated via basal forebrain cholinergic and GABAergic neurons. 2001. *Neuroscience*, 105, 899-909.
23. Burton B.G., Hok V., Save E., Poucet B. Lesion of the ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat. 2009. *Behav. Brain Res*. 199: 222– 234.
24. Cachope R., Mateo Y., Mathur B.N., Irving J., Wang H.L., Morales M., et al. Selective activation of cholinergic interneurons enhances accumbal phasic dopamine release: setting the tone for reward processing. 2012. *Cell Rep*. 2, 33– 41.
25. Cahill J.F.X., Baxter M.G. Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. 2001. *Eur. J. Neurosci*. 14, 1856–1864.
26. Cea-Del Rio C. A., Lawrence J. J., Erdelyi F., Szabo G., McBain C. J. Cholinergic modulation amplifies the intrinsic oscillatory properties of CA1 hippocampal cholecystinin-positive interneurons. 2011. *J. Physiol*. 589, 609–627.
27. Cea-del Rio C. A., Lawrence J. J., Tricoire L., Erdelyi F., Szabo G., McBain C. J. M3 muscarinic acetylcholine receptor expression confers differential cholinergic

- modulation to neurochemically distinct hippocampal basket cell subtypes. 2010. *J. Neurosci.* 30, 6011–6024.
28. Cenquizca L.A., Swanson L.W. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. 2007. *Brain Res Rev.* 56 :1, 1-26.
 29. Chang Q., Gold P.E. Impaired and spared cholinergic functions in the hippocampus after lesions of the medial septum/vertical limb of the diagonal band with 192 IgG-saporin. 2004. *Hippocampus.* 14:170–179.
 30. Changeux J.P. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. 2010. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 389–401.
 31. Churchwell J.C., Morris A.M., Musso N.D., Kesner R.P. Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory. 2010. *Neurobiol Learn Mem.* 93:415–421.
 32. Colom L.V., Castaneda M.T., Reyna T., Hernandez S., Garrido-Sanabria E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. 2005. *Synapse.* 58:151–164.
 33. Conner J.M., Culbertson A., Packowski C., Chiba A.A, Tuszynski M.H. Lesions of the basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. 2003. *Neuron,* 38:819–829.
 34. Conner J.M., Kulczycki M., Tuszynski M.H. Unique contributions of distinct cholinergic projections to motor cortical plasticity and learning. 2010. *Cerebral Cortex,* 20:2739-2748.
 35. Corcoran K.A., Quirk G.J. Activity in Prelimbic Cortex Is Necessary for the Expression of Learned, But Not Innate, Fears. 2007. *J. Neurosci.* 27:840–844.
 36. Cowen S.L., Davis G.A., Nitz D.A. Anterior cingulate neurons in the rat map anticipated effort and reward to their associated action sequences. 2012. *J Neurophysiol.* 107:2393–2407.

37. Cowen S.L., McNaughton B.L. Selective delay activity in the medial prefrontal cortex of the rat: contribution of sensorimotor information and contingency. 2007. *J Neurophysiol.* 98:303–316.
38. Danckert J., Goodale M.A. Blindsight: a conscious route to unconscious vision. 2000. *Curr.Biol.* 10, 64–67.
39. Dashniani M., Beselia G., Maglakelidze G., Burjanadze M., Chkhikvishvili N. Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process. 2009. *Georgian Medical News*.1, 166, 81-85.
40. Dashniani M., Beselia G., Maglakelidze G., Burjanadze M., Naneishvili T. Effects of electrolytic lesion of medial septal nucleus on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. 2007. *Georgian Medical News*, 152, 52-56.
41. Dashniani M., Burjanadze M., **Demurishvili M.**, Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidze N., Naneishvili T., Kh. Rusadze. Spatial memory impairments following excitotoxic lesions of the basal forebrain noncholinergic neuronal ensembles. 2015b. Nova science publishers, New York, USA, 13-29.
42. Dashniani M.G., Burjanadze M.A., Naneishvili T.L., Chkhikvishvili N.C., Beselia G.V., Kruashvili L.B., Pochkhidze N.O., Chighladze M.R. Exploratory behavior and recognition memory in medial septal electrolytic, neuro- and immunotoxic lesioned rats. 2015a. *Physiol. Res.* 64, 5: 601-614.
43. Deco G., Thiele A. Cholinergic control of cortical network interactions enables feedback-mediated attentional modulation. 2011. *Eur. J. Neurosci.* 34, 146–157.
44. Desiree L., Krebs-Kraft, Wheeler M.G., Parent M.B. The memory-impairing effects of septal GABA receptor activation involve GABAergic septo-hippocampal projection neurons. 2007. *Learn Mem.* 14(12): 833–841.

45. Detari L. Tonic and phasic influence of basal forebrain unit activity on the cortical EEG. 2000. *Behav Brain Res.* 115:159–170.
46. Disney A.A., Aoki C., Hawken M.J. Cholinergic suppression of visual responses in primate V1 is mediated by GABAergic inhibition. 2012. *J. Neurophysiol.* 108, 1907–1923.
47. Doeller C.F., King J.A., Burgess N. Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. 2008. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 5915–5920.
48. Dunnett S.B., Everitt B.J., Robbins T.W. The basal forebrain-cortical cholinergic system: interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. 1991. *Trends Neurosci.*, 14, 494–501.
49. Duque A., Balatoni B., Detari L., Zaborszky L. EEG correlation of the discharge properties of identified neurons in the basal forebrain. 2000. *J Neurophysiol.* 84:1627–1635.
50. Dutar P., Bassant M. H., Senut M.C., Lamour Y. The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. 1995. *Physiol. Rev.* 75, 393–427.
51. Dwyer T.A., Servatius R.J., Pang K.C. Noncholinergic lesions of the medial septum impairs sequential learning of different spatial locations. 2007. *J. Neurosci.*, 27, 299–303.
52. Dykes R.W. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. 1997. *Can J Physiol. Pharmacol.* 75:535–545.
53. Ehlert F.J., Roeske W.R., Yamamura H.I. Molecular biology, pharmacology, and brain distribution of subtypes of the muscarinic receptor. In: *Psychopharmacology*. 1994. The fourth generation of progress, edited by Bloom FE and Kupfer DJ. New York: Raven Press. 111–124.

54. Euston D.R., Gruber A.J., McNaughton B.L. The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. 2012. *Neuron*. 76(6): 1057–1070.
55. Fadel J., Sarter M., Bruno J.P. Basal forebrain glutamatergic modulation of cortical acetylcholine release. 2001. *Synapse*, 39: 201–212.
56. Fellows L.K. Advances in understanding ventromedial prefrontal function: the accountant joins the executive. 2007. *Neurology*. 68:991–995.
57. Frankland P.W., Bontempi B., Talton L.E., Kaczmarek L., Silva A.J. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. 2004. *Science*. 304:881–883.
58. Freund T.F., Gulyas A.I. GABAergic interneurons containing calbindinD28K or somatostatin are major targets of GABAergic basal forebrain afferents in the rat neocortex. 1991. *J Comp Neurol*. 314:187–199.
59. Freund T.F., Meskenaite V. Gamma-Aminobutyric acid-containing basal forebrain neurons innervate inhibitory interneurons. 1992. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 89, 738–742.
60. Freund T.F., Martin K.A.C., Smith A.D., Somogyi P. Glutamate decarboxylase-immunoreactive terminals of Golgi-impregnated axo-axonic cells and of presumed basket cells in synaptic contact with pyramidal neurons of the cat's visual cortex. 1983. *J Comp Neurol*. 221, 263–278.
61. Freund T.F., Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. 1988. *Nature*, 336, 170–173.
62. Frick K.M., Kim J.J., Baxter M.G. Effects of complete immunotoxin lesions of the cholinergic basal forebrain on fear conditioning and spatial learning. 2004. *Hippocampus*, 14, 244–254.
63. Frotscher M., Léránth C. Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. 1985. *J. Comp. Neurol*. 239, 237–246.

64. Funk J., Finke K., Müller H. J., Preger R., Kerkhoff G. Systematic biases in the tactile perception of the subjective vertical in patients with unilateral neglect and the influence of upright vs. supine posture. 2010. *Neuropsychologia*, 48, 298–308.
65. Gabbott P.L., Warner T.A., Jays P.R., Salway P., Busby S.J. Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. 2005. *J Comp Neurol*. 492:145–177.
66. Gao B., Hornung J.P., Fritschy J.M. Identification of distinct GABAA-receptor subtypes in cholinergic and parvalbumin-positive neurons of the rat and marmoset medial septum-diagonal band complex. 1995. *Neuroscience*, 65:101–117.
67. Gill T. M., Sarter M., Givens, B. Sustained visual attention performance-associated prefrontal neuronal activity: evidence for cholinergic modulation. 2000. *J. Neurosci*. 20, 4745–4757.
68. Goard M., Dan Y. Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. 2009. *Nature Neurosci*. 12:1444–1451.
69. Gold P.E. Coordination of multiple memory systems. 2004. *Neurobiol. Learn. Mem*. 82: 230–242.
70. Gold P.E., McIntyre C., McNay E., Stefani M.R., Korol D.L. Neurochemical referees of dueling memory systems. 2001. In: *Memory consolidation: essays in honor of James L. McGaugh: a time to remember* (Gold PE, Greenough WT, eds), 219–248. Washington, DC: Am Psychological Association.
71. Golmayo L., Nunez A., Zaborszky L. Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas. 2003. *Neuroscience*, 119: 597–609.
72. Griguoli M., Cherubini E. Regulation of hippocampal inhibitory circuits by nicotinic acetylcholine receptors. 2012. *J. Physiol*. 590, 655–666.

73. Gritti I., Henny P., Galloni F., Mainville L., Mariotti M., Jones B.E. Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. 2006. *Neuroscience*, 143(4), 1051-64.
74. Gritti I., Mainville L., Jones B.E. Projections of GABAergic and cholinergic basal forebrain and GABAergicpreoptic-anterior hypothalamic neurons to the posterior lateral hypothalamus of the rat. 1994. *J.Comp.Neurol.* 339: 251-268.
75. Gritti I., Mainville L., Mancina M., Jones B.E. GABAergic and other noncholinergic basal forebrain neurons, together with cholinergic neurons, project to the mesocortex and isocortex in the rat. 1997. *J Comp Neurol.*, 383, 163–177.
76. Grothe M., Heinsen H., Teipel S.J. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. 2012. *Biol. Psychiatry*, 71 (9), 805–813.
77. Gruber A.J., Calhoon G.G., Shusterman I., Schoenbaum G., Roesch M.R., O'Donnell P. More is less: a disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility. 2010. *J Neurosci.* 30:17102–17110.
78. Grutzendler J., Morris J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. 2001. *Drugs.* 61, 41-52.
79. Gu Z., Yakel J.L. Timing-dependent septal cholinergic induction of dynamic hippocampal synaptic plasticity. 2011. *Neuron*, 71, 155–165.
80. Gullledge A.T., Bucci D.J., Zhang S.S., Matsui, M., Yeh H. H. M1 receptors mediate cholinergic modulation of excitability in neocortical pyramidal neurons. 2009. *J. Neurosci.* 29, 9888–9902.
81. Hall A.M., Moore R.Y., Lopez O.L., Kuller L., Becker J.T. Basal forebrain atrophy is a presymptomatic marker for Alzheimer's disease. 2008. *Alzheimers Dement.* 4:271–279.

82. Hangya B., Ranade S.P., Lorenc M., Kepecs A. Central Cholinergic Neurons Are Rapidly Recruited by Reinforcement Feedback. 2015. *Cell*, 162(5), 1155-68.
83. Harati H., Barbelivien A., Cosquer B., Majchrzak M., Cassel J.C. Selective cholinergic lesions in the rat nucleus basalis magnocellularis with limited damage in the medial septum specifically alter attention performance in the five-choice serial reaction time task. 2008. *Neuroscience*, 153(1), 72-83.
84. Härtig W., Bauer A., Brauer K., Grosche J., Hortobagyi T., Penke B., Schliebs R., Harkany T. Functional recovery of cholinergic basal forebrain neurons under disease conditions: old problems, new solutions? 2002. *Rev. Neurosci.* 13: 95-165.
85. Hasselmo M.E., Giocomo L.M. Cholinergic modulation of cortical function. 2006. *J. Mol. Neurosci.* 30, 133-136.
86. Heidbreder C.A., Groenewegen H.J. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. 2003. *Neurosci Biobehav Rev.* 27:555-579.
87. Henny P., Jones B.E. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. 2008. *Eur J Neurosci.* 27, (3):654-70.
88. Himmelheber A.M., Sarter M., Bruno J.P. Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. 2000. *Cog Brain Res* 9: 313-325.
89. Holroyd C.B., Coles M.G., Nieuwenhuis S. Medial prefrontal cortex and error potentials. 2002. *Science.* 296:1610-1611.
90. Hoover W.B., Vertes R.P. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. 2007. *Brain Struct. Funct.* 212:149-179.
91. Howe W.M., Berry A.S., Francois J., Gilmour G., Carp J.M., Tricklebank M., et al. Prefrontal cholinergic mechanisms instigating shifts from monitoring for cues to

- cue-guided performance: converging electrochemical and fMRI evidence from rats and humans. 2013. *J. Neurosci.* 33, 8742–8752.
92. Huang Z. J., Zeng, H. Genetic approaches to neural circuits in the mouse. 2013. *Annu. Rev. Neurosci.* 36, 183–215.
 93. Hur E.E., Zaborszky L. Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensory cortices: a combined retrograde tracing in situ hybridization study. 2005. *J Comp Neurol* 483:351–373.
 94. Hyman J.M., Ma L., Balaguer-Ballester E., Durstewitz D., Seamans J.K. Contextual encoding by ensembles of medial prefrontal cortex neurons. 2012. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109:5086–5091.
 95. Itoi K., Sugimoto N. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. 2010. *J Neuroendocrinol.* 22:355–361.
 96. Izaki Y., Hori K., Nomura M. Disturbance of rat lever-press learning by hippocampoprefrontal disconnection. 2000. *Brain Res.* 860:199–202.
 97. Jiang L., López-Hernández G.Y., Lederman J., Talmage D.A., Role W.L. Optogenetic studies of nicotinic contributions to cholinergic signaling in the central nervous system. 2014. *Rev. Neurosci.* 2014-0032.
 98. Jones B., Muehlethaler M. Cholinergic and GABAergic neurons of the basal forebrain: role in cortical activation. 1999. In: Lydic R, Baghdoyan HA (eds) *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms.* CRC Press, Florida, 213–233.
 99. Jones B.E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. 2008. *Ann N Y Acad Sci.* 1129:26–34.
 100. Kalmbach A., Hedrick T., Waters, J. Selective optogenetic stimulation of cholinergic axons in neocortex. 2012. *J. Neurophysiol.* 107, 2008–2019.
 101. Kauer J.A., Black M.A., Semba K. Effects of ibotenate and 192IgG saporin lesions of the nucleus basalis magnocellularis/substantia innominata on spontaneous sleep

- and wake states and on recovery sleep after sleep deprivation in rats. 2008. *J Neurosci.* 28:491–504.
102. Kawaguchi Y. Selective cholinergic modulation of cortical GABAergic cell subtypes. 1997. *J. Neurophysiol.* 78:1743–1747.
 103. Kawai H., Lazar R., Metherate R. Nicotinic control of axon excitability regulates thalamocortical transmission. 2007. *Nat. Neurosci.* 10, 1168–1175.
 104. Kesner R.P., Bolland B.L., Dakis M. Memory for spatial location, motor responses, and objects: triple dissociation among the hippocampus, caudate nucleus, and extrastriate visual cortex. 1993. *Exp Brain Res.* 93:462–470.
 105. Kimura R., Safari M.S., Mirnajafi-Zadeh J., Kimura R., Ebina T., Yanagawa Y., et al. Curtailing effect of awakening on visual responses of cortical neurons by cholinergic activation of inhibitory circuits. 2014. *J. Neurosci.* 34, 10122– 10133.
 106. Kirby B.P., Rawlins J.N. The role of the septo-hippocampal cholinergic projection in T-maze rewarded alternation. 2003. *Behav Brain Res.* 143, 41–48.
 107. Kiss J., Patel A.J., Baimbridge K.G., Freund T.F. Topographical localization of neurons containing parvalbumin and choline acetyltransferase in the medial septum–diagonal band region of the rat. 1990. *Neuroscience.* 36:61–72.
 108. Klinkenberg I., Sambeth A., Blokland A. Acetylcholine and attention. 2011. *Behav. Brain Res.* 221, 430–442.
 109. Kondo S., Kawaguchi Y. Slow synchronized bursts of inhibitory postsynaptic currents (0.1–0.3 Hz) by cholinergic stimulation in the rat frontal cortex in vitro. 2001. *Neuroscience,* 107:551–560.
 110. Kranz G.S., Kasper S., Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. 2010. *Neuroscience.* 166:1023–1035.
 111. Kringelbach M.L., Rolls, E.T. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. 2004. *Prog. Neurobiol.* 7, 341–372.

112. Kruashvili L., **Demurishvili M.**, Burjanadze M., Beselia G. Effects of selective cholinergic and GABAergic lesions of the Nucleus Basalis Magnocellularis on place or response learning in plus-shaped maze. *Georgian Medical News*, 2016, 10(259), 77-83.
113. Laviolette SR, Lipski WJ, Grace AA. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *J Neurosci*. 2005; 25:6066–6075.
114. Lecourtier L., de Vasconcelos A.P., Leroux E., Cosquer B., Geiger K., Lithfous S., Cassel J.C. Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. 2011. *Hippocampus*. 21,1277-89.
115. Lee I., Solivan F. The roles of the medial prefrontal cortex and hippocampus in a spatial paired-association task. 2008. *Learn Mem*. 15:357–367.
116. Lehmann O., Grottick A J., Cassel J.C., Higgins G.A. A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. 2003. *Eur J Neurosci*. 18, 651–666.
117. Leon W.C., Bruno M.A., Allard S., Nader K., Cuello A.C. Engagement of the PFC in consolidation and recall of recent spatial memory. 2010. *Learn Mem*. 17:297–305.
118. Letzkus J.J., Wolff S.B.E., Meyer E.M.M., Tovote P., Courtin J., Herry C. A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. 2011. *Nature*. 480, 331–335.
119. Levey A.I., Edmunds S.M., Hersch S.M., Wiley R.G., Heilman C.J. Light and electron microscopic study of m2 muscarinic acetylcholine receptor in the basal forebrain of the rat. 1995. *J Comp Neurol*. 351:339-356.

120. Levin E.D., Bradley A., Addy N., Sigurani N. Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory. 2002. *Neuroscience*. 109, 757–765.
121. Lin S., Gervasoni D., Miguel A., Nicolelis L. Fast Modulation of Prefrontal Cortex Activity by Basal Forebrain Noncholinergic Neuronal Ensembles. 2006. *J Neurophysiol*. 96, 3209–3219.
122. Lin S.C., Nicolelis M.A. Neuronal ensemble bursting in the basal forebrain encodes salience irrespective of valence. 2008. *Neuron* 10: 138–149.
123. Manns I. D., Alonso A., Jones B. E. Discharge profiles of juxtacellularly labeled and immunohistochemically identified GABAergic basal forebrain neurons recorded in association with the electroencephalogram in anesthetized rats. 2000. *J. Neurosci*. 20, 9252–9263.
124. Maviel T., Durkin T.P., Menzaghi F. Bontempi B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. 2004. *Science*. 305:96–99.
125. McDonald J., White M. A Triple Dissociation of Memory Systems: Hippocampus, Amygdala, and Dorsal Striatum Robert. 1993. *Behavioral Neuroscience*. Vol. 107, No. 1,3-22
126. McGaughy J., Dalley J.W., Morrison C.H., Everitt B.J., Robbins T.W. Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasis infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance in a five-choice serial reaction time task. 2002. *J. Neurosci*. 22: 1905–1913.
127. McGaughy J., Kaiser T., Sarter M. Behavioral vigilance following infusions of 192 IgG-saporin into the basal forebrain: selectivity of the behavioral impairment and relation to cortical AChE-positive fiber density. 1996. *BehavNeurosci*. 110, 247-265.

128. McIntyre C.K., Marriott L.K., Gold P.E. Patterns of brain acetylcholine release predicts individual differences in preferred learning strategies in rats. 2003. *Neurobiol. Learn. Mem.* 79:177–183.
129. McKinney M., Jacksonville M.C. Brain cholinergic vulnerability: relevance to behavior and disease. 2005. *Biochem. Pharmacol.* 70:1115–1124.
130. Meinzer M., Flaisch T., Breitenstein C., Wienbruch C., Elbert T., Rockstroh B. Functional recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. 2008. *Neuroimage.* 39, 2038–2046.
131. Mesulam M.M., Mufson E.J., Levey A.I., Wainer B.H. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. 1983b. *J.Comp.Neurol.* 214:170-197.
132. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). 1983a. *Neuroscience.* 10: 1185-1201.
133. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H. Three-dimensional representation and cortical projection topography of the nucleus basalis (Ch4) in the macaque: concurrent demonstration of choline acetyltransferase and retrograde transport with a stabilized tetramethylbenzidine method for HRP. 1986. *Brain Res.* 367, 301-308.
134. Mesulam M.M. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of human brain. In: *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*, 1994. edited by Bloom FE and Kupfer DJ. New York: Raven Press, p. 135-153.
135. Miasnikov A.A., Chen J.C., Weinberger N.M. Rapid induction of specific associative behavioral memory by stimulation of the nucleus basalis in the rat. 2006. *Neurobiology of Learning and Memory.* 86(1):47–65.

136. Micheau J., Marighetto A. Acetylcholine and memory: a long, complex and chaotic but still living relationship. 2011. *Behavioural Brain Research*. 221(2), 424–429.
137. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. 2001. *Annu Rev Neurosci*. 24:167–202.
138. Miller E.K. The prefrontal cortex and cognitive control. 2000. *Nat Rev Neurosci*. 1:59–65.
139. Mogensen J., Malá H. Posttraumatic functional recovery and reorganization in animal models. A theoretical and methodological challenge. 2009. *Scand. J. Psychol*. 50, 561–573.
140. Mogensen J., Hjortkjær J., Ibervang K. L., Stedal K., Malá, H. Prefrontal cortex and hippocampus in posttraumatic functional recovery: spatial delayed alternation by rats subjected to transection of the fimbria–fornix and/or ablation of the prefrontal cortex. 2007. *Brain Res. Bull*. 73, 86–95.
141. Mogensen J., Lauritsen K. T., Elvertorp S., Hasman A., Moustgaard A., Wörtwein G. Place learning and object recognition by rats subjected to transection of the fimbria–fornix and/or ablation of the prefrontal cortex. 2004. *Brain Res. Bull*. 63, 217–236.
142. Monakow C.V. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch Kortikale Herde. Wiesbaden: Bergmann. (1914).
143. Mufson E.J., Bothwell M., Hersh L.B., Kordower J.H. Nerve growth factor receptor immunoreactive profiles in the normal, aged human basal forebrain: colocalization with cholinergic neurons. 1989. *J.Comp.Neurol*. 285: 196–217.
144. Nadel L. The Hippocampus and Context Revisited. In: Mizumori, SJY., editor. *Hippocampal Place Fields: Relevance to Learning and Memory*. 2008. Oxford University Press; New York, NY: p. 3–15.

145. Naneishvili T., **Demurishvili M.**, Burjanadze M., Dashniani M., Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidze N. Spatial memory impairments following immunotoxic lesion of GABAergic neurons of the Nucleus Basalis Magnocellularis. Bulletin of the Georgian National Academy of Science, 2017, 11(1).
146. Narayanan N.S., Laubach M. Top-down control of motor cortex ensembles by dorsomedial prefrontal cortex. 2006. Neuron. 52:921–931.
147. Nieuwenhuis I.L., Takashima A. The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. 2011. Behav Brain Res. 218:325–334.
148. Packard M.G., Cahill L. Affective modulation of multiple memory systems. 2001. Curr. Opin. Neurobiol. 11:752–756.
149. Pandya P.K., Moucha R., Engineer N.D., Rathbun D.L., Vazquez J., Kilgard, M.P. Asynchronous inputs alter excitability, spike timing, and topography in primary auditory cortex. 2005. Hear. Res. 203:10–20.
150. Pang K., Tepper J.M., Zaborszky L. Morphological and electrophysiological characteristics of non-cholinergic basal forebrain neurons 1998, J. Comp. Neurol. 394, 186-204.
151. Pang K.C., Jiao X., Sinha S., Beck K.D., Servatius R.J. Damage of GABAergic neurons in the medial septum impairs spatial working memory and extinction of active avoidance: effects on proactive interference. 2011. Hippocampus. 21:835–846.
152. Parikh V., Sarter M. Cholinergic mediation of attention. Contributions of phasic and tonic increases in prefrontal cholinergic activity. 2008. Ann NY AcadSci. 1129:225–235.
153. Parikh V., Kozak R., Martinez V., Sarter M. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. 2007. Neuron. 56, 141–154.

154. Passetti F., Dalley J. W., O'Connell M. T., Everitt B. J., Robbins T. W. Increase in acetylcholine release in the rat medial prefrontal cortex during performance of a visual attentional task. 2000. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3051–3058.
155. Pavlides C., Greenstein Y.J., Grudman M., Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. 1988. *Brain Res.* 439, 383–387.
156. Paxinos G., Watson C. 1998. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego.
157. Peters Y.M., O'Donnell P., Carelli R.M. Prefrontal cortical cell firing during maintenance, extinction, and reinstatement of goal-directed behavior for natural reward. 2005. *Synapse.* 56:74–83.
158. Pettit D.L., Shao Z., Yakel J.L. β -Amyloid_{1–42} peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. 2001. *J. Neurosci.* 21:1–5.
159. Picciotto M. R., Higley M. J., Mineur Y. S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. 2012. *Neuron.* 76, 116–129.
160. Pych J.C., Chang Q., Colon-Rivera C., Haag R., Gold P.E. Acetylcholine release in the hippocampus and striatum during place and response training. *Learning & Memory*, 12:564–572.
161. Poldrack R.A., Packard M.G. Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. 2003. *Neuropsychologia*, 41: 245–251.
162. Poorthuis R. B., Bloem B., Schak B., Wester J., de Kock C. P. J., Mansvelder H. D. Layer-specific modulation of the prefrontal cortex by nicotinic acetylcholine receptors. 2013. *Cereb. Cortex.* 23, 148–161.

163. Posner M.I., Rothbart M.K., Sheese B.E., Tang Y. The anterior cingulate gyrus and the mechanism of selfregulation. 2007. *Cogn Affect BehavNeurosci.* 7:391–395.
164. Pratt W.E., Mizumori S.J. Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. 2001. *Behav Brain Res.* 123:165–183.
165. Quinn J.J., Ma Q.D., Tinsley M.R., Koch C., Fanselow M.S. Inverse temporal contributions of the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex to the expression of long-term fear memories. 2008. *Learn Mem.* 15:368–372.
166. Ramanathan D., Tuszynski M.H., Conner J.M. The basal forebrain cholinergic system is required specifically for behaviorally mediated cortical map plasticity. 2009. *J Neurosci.* 29:5992–6000.
167. Rasmusson D.D. The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. 2000. *Behav. Brain Res.* 115: 205–218.
168. Rasmusson D.D., Szerb J.C., Jordan J.L. Differential effects of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists applied to the basal forebrain on cortical acetylcholine release and electroencephalogram desynchronization. 1996. *Neurosci.* 72: 419–427.
169. Rasmusson D.D., Smith S.A., Semba K. Inactivation of prefrontal cortex abolishes cortical acetylcholine release evoked by sensory or sensory pathway stimulation in the rat. 2007. *Neuroscience.* 149: 232–241.
170. Ren J., Qin C., Hu F., Tan J., Qiu L., Zhao S. Habenula “cholinergic” neurons corelease glutamate and acetylcholine and activate postsynaptic neurons via distinct transmission modes. 2011. *Neuron* 69, 445–452.
171. Restivo L., Vetere G., Bontempi B. Ammassari-Teule M. The formation of recent and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic

- spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. 2009. *J Neurosci.* 29:8206–8214.
172. Ridderinkhof K.R., Ullsperger M., Crone E.A., Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. 2004. *Science.* 306:443–447.
 173. Risbrough V., Bontempi B., Menzaghi F. Selective immunolesioning of the basal forebrain cholinergic neurons in rats: effect on attention using the 5-choice serial reaction time task. 2002. *Psychopharmacology (Berl).* 164(1), 71–81.
 174. Rohling M. L., Faust M. E., Beverly B., Demakis G. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. 2009. *Neuropsychology.* 23, 20–39.
 175. Rushworth M.F., Noonan M.P., Boorman E.D., Walton M.E., Behrens T.E. Frontal cortex and rewardguided learning and decision-making. 2011. *Neuron.* 70:1054–1069.
 176. Rye D.B., Wainer B.H., Mesulam M.M., Mufson E.J., Saper C.B. Cortical projections arising from the basal forebrain: a study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. 1984. *Neuroscience.* 13, 627–643.
 177. Sarter M., Bruno J.P. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: Differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. 2000. *Neuroscience.* 95:933–952.
 178. Sarter M., Bruno J.P., Givens B. Attentional functions of cortical cholinergic inputs: What does it mean for learning and memory? 2003. *Neurobiol. Learn. Mem.* 80: 245–256.
 179. Sarter M., Givens B., Bruno J. P. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. 2001. *Brain Res. Rev.* 35, 146–160.

180. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: Interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. 2005. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 48: 98–111.
181. Sarter M., Gehring W.J., Kozak R. More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort. 2006. *Brain Res Rev.* 51:155–160.
182. Sarter M., Bruno J.P., Parikh V. Abnormal Neurotransmitter Release Underlying Behavioral and Cognitive Disorders: Toward Concepts of Dynamic and Function-Specific Dysregulation. 2007. *Neuropsychopharmacology.* 32, 1452–1461.
183. Sarter M., Lustig C., Howe W.M., Gritton H., Berry A.S. Deterministic functions of cortical acetylcholine. 2014. *Eur J Neurosci.* 39:1912–1920.
184. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. 2009. *Nat Rev Neurosci.* 10:383–390.
185. Schindler I., Clavagnier S., Karnath H.O., Derex L., Perenin M.T. A common basis for visual and tactile exploration deficits in spatial neglect? 2006. *Neuropsychologia.* 44, 1444–1451.
186. Schliebs R., Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. 2011. *Behav. Brain Res.* 221 (2), 555–563.
187. Seamans J.K., Floresco S.B., Phillips A.G. Functional differences between the prelimbic and anterior cingulate regions of the rat prefrontal cortex. 1995. *Behav Neurosci.* 109:1063–1073.
188. Semba K. Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. 2000. *Behav. Brain Res.* 115: 117–141.
189. Shen J.X., Yakel J.L. Functional $\alpha 7$ Nicotinic ACh Receptors on Astrocytes in Rat Hippocampal CA1 Slices. 2012. *J Mol Neurosci.* 48(1):14–21.
190. Shidara M., Richmond B.J. Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. 2002. *Science.* 296:1709–1711.

191. Shute C.C.D., Lewis P.R. The ascending cholinergic reticular system: Neocortical, olfactory, and subcortical projections. 1967. *Brain* .90:497–520.
192. Silvanto J., Cowey A., Walsh V. Inducing conscious perception of colour in blindsight. 2008. *Curr.Biol.* 18, R950–R951.
193. Soma S., Shimegi S., Suematsu N., Tamura H., Sato H. Modulationspecific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex. 2013. *PLoS One*. 8:e68430.
194. Somogyi P., Kisvardy Z.F., Martin K.A.C., Whitteridge D. Synaptic connections of morphologically identified and physiologically characterized basket cells in the striate cortex of the cat. 1983. *Neuroscience*. 10:261-294.
195. Sotty F., Danik M., Manseau F., Laplante F., Quirion R., Williams S. Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. 2003. *J Physiol*. 551:927–943.
196. Specht K., Zahn R., Willmes K., Weis S., Holtel C., Krause B. J., Herzog H., Huber W. Joint independent component analysis of structural and functional images reveals complex patterns of functional reorganisation in stroke aphasia. 2009. *Neuroimage*. 47, 2057–2063.
197. Sul J.H., Kim H., Huh N., Lee D., Jung M.W. Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. 2010. *Neuron*. 66:449–460.
198. Szaflarski J.P., Eaton K., Ball A. L., Banks C., Vannest J., Allendorfer J. B., Page S., Holland S. K. Poststroke aphasia recovery assessed with functional magnetic resonance imaging and a picture identification task. 2010. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1–10.
199. Takashima A., Petersson K.M., Rutters F., Tendolkar I., Jensen O., Zwarts M.J., McNaughton B.L., Fernandez G. Declarative memory consolidation in humans: a

- prospective functional magnetic resonance imaging study. 2006. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:756–761.
200. Takata N., Mishima T., Hisatsune C., Nagai T., Ebisui E., Mikoshiba K. Astrocyte calcium signaling transforms cholinergic modulation to cortical plasticity in vivo. 2011. *J. Neurosci*. 31, 18155–18165.
 201. Takehara K., Kawahara S., Kirino Y. Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning. 2003. *J Neurosci*. 23:9897–9905.
 202. Takehara-Nishiuchi K., McNaughton B.L. Spontaneous changes of neocortical code for associative memory during consolidation. 2008. *Science*. 322:960–963.
 203. Teixeira C.M., Pomedli S.R., Maei H.R., Kee N., Frankland P.W. Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. 2006. *J Neurosci*. 26:7555–7.
 204. Toth K., Freund T.F., Miles R. Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. 1997. *J. Physiol*. **500**, 463–474.
 205. Tronel S., Sara S.J. Blockade of NMDA receptors in prefrontal cortex induces an enduring amnesia for odor-reward associative learning. 2003. *J Neurosci*. 23:5472–5476.
 206. Tu B., Gu Z., Shen J.X., Lamb P.W., Yakel J.L. Characterization of a nicotine-sensitive neuronal population in rat entorhinal cortex. 2009. *J. Neurosci*. 29, 10436–10448.
 207. Turchi J., Sarter M. Cortical acetylcholine and processing capacity: effects of cortical cholinergic deafferentation on crossmodal divided attention in rats. 1997. *Cogn. Brain Res*. 6 147 – 158.
 208. Turrini P., Casu M. A., Wong T. P., De Koninck Y., Ribeiro-da-Silva A., Cuello A. C. Cholinergic nerve terminals establish classical synapses in the rat cerebral

- cortex: synaptic pattern and age-related atrophy. 2001. *Neuroscience* 105, 277–285.
209. Uhlhaas P.J., Haenschel C., Nikolaiæ D., Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. 2008. *Schizophr Bull.* 34:927–943.
 210. Van der Zee E.A., Luiten P.G.M. Cholinergic and GABAergic neurons in the rat medial septum express muscarinic acetylcholine receptors. 1994. *Brain Res* 652:263-272.
 211. vonEngelhardt J., Eliava M., Meyer A. H., Rozov A., Monyer H. Functional characterization of intrinsic cholinergic interneurons in the cortex. 2007. *J. Neurosci.* 27, 5633–5642.
 212. Voytko M.L., Olton D.S., Richardson R.T., Gorman L.K., Tobin J.R., Price D.L. Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. 1994. *J. Neurosci.* 14, 167-186.
 213. Wainer B.H., Mesulam M.M. Ascending cholinergic pathways in the rat brain. In: *Brain cholinergic systems*. 1990. edited by Steriade M and Biesold D. Oxford: Oxford Science Publications. p. 65-119.
 214. Wang X. J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. 2010. *Physiol. Rev.* 90, 1195–1268.
 215. Weinberger N. M. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. 2004. *Nature Reviews Neuroscience.* 5(4), 279–290.
 216. Weinberger N.M. Associative representational plasticity in the auditory cortex: A synthesis of two disciplines. 2007. *Learning & Memory* 14:1–16.
 217. White N.M., McDonald R.J. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. 2002. *Neurobiol Learn Mem.* 77:125–184.

218. Witten I. B., Steinberg E. E., Lee S. Y., Davidson T. J., Zalocusky K. A., Brodsky M. Recombinase-driven rat lines: tools, techniques and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. 2011. *Neuron* 72, 721–733.
219. Woolf N. J., Butcher L. L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. 2011. *Behav. Brain Res.* 221, 488–498.
220. Woolley D.G., Laeremans A., Gantois I., Dante Vermaerck M.B., Op de Beeck H.P., Swinnen S.P., Wenderoth N., Arckens L., D'Hooge R. Homologous involvement of striatum and prefrontal cortex in rodent and human water maze learning. 2013. *PNAS*, 110, 8: 3131–3136.
221. Works S.J., Wilson R.E., Wellman C.L. Age-dependent effect of cholinergic lesion on dendritic morphology in rat frontal cortex. 2004. *Neurobiol. Aging*. 25: 963–974.
222. Yakel J. L. Nicotinic ACh receptors in the hippocampus: role in excitability and plasticity. 2012. *Nicotine Tob. Res.* 14, 1249–1257.
223. Yamasaki M., Matsui M., Watanabe M. Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. 2010. *J. Neurosci.* 30, 4408–4418.
224. Zaborszky L, Duque A. Sleep-wake mechanisms and basal forebrain circuitry. 2003. *Front Biosci.* 8:1146–1169.
225. Zaborszky L., Pang K., Somogyi J., Nadasdy Z., Kallo I. The basal forebrain corticopetal system revisited. 1999. *Ann N Y AcadSci.* 877: 339–367.
226. Zaborszky L. The modular organization of brain systems. Basal forebrain: the last frontier. 2002. *Prog. Brain Res.* 136: 359–372.
227. Zaborszky L, Duque A. Local synaptic connections of basal forebrain neurons. 2000. *Behav Brain Res.* 115:143–158.