



საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის
ქართული უნივერსიტეტი

სოფიო მატარაძე

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი

სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა

ჰიპოკამპის გლუტამატერგულ ტრანსმისიასა

და მეხსიერების პროცესებში

*დოქტორანტის სამეცნიერო ხელმძღვანელი
თემურ ნანეიშვილი*

*ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
აკადემიკოსი, სრული პროფესორი,
საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული
აკადემიის ვიცე-პრეზიდენტი*

თბილისი

2015

სარჩევი

ანოტაცია	5
Annotation	8
შესავალი	10
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	15
1.1. სეპტოჰიპოკამპური სისტემის ანატომიური ორგანიზაცია	15
1.2. გლუტამატი. გლუტამატერგული რეცეპტორები	27
1.3. ჰიპოკამპის ფიზიოლოგია. სინაპსური პლასტიკურობა და მეხსიერება	37
1.4. ალცჰეიმერის დაავადება	44
თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდთა (ზოგადი ნაწილი)	56
2.1. მასალა	56
2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები	56
2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები	57
2.4. ჰისტოლოგია	57
2.5. სტატისტიკური ანალიზი.	58
თავი 3. მიღებული შედეგები	59
3.1. იმუნოტოქსინებით MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების და ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტების ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური შეფასება	59
3.1.1. მასალა და მეთოდები	59
3.1.2. მიღებული შედეგები	61
3.2. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში	67
3.2.1. მასალა და მეთოდები	68
3.2.2. მიღებული შედეგები	72
3.3. მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე	76
3.3.1. მასალა და მეთოდები	76

3.3.2. მიღებული შედეგები		78
3.4. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებასა და ჰიპოკამპში სტიმულირებული გლუტამატისა და GABA-ს გამოთავისუფლებაზე		81
3.4.1. მასალა და მეთოდები		82
3.4.2. მიღებული შედეგები		85
3.5. მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიური დაზიანების ეფექტები სივრცით მეხსიერებასა და ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიაზე		93
3.5.1. მასალა და მეთოდები		93
3.5.2. მიღებული შედეგები		96
მიღებული შედეგების განხილვა		103
დასკვნები		120
ლიტერატურის სია		121

ხშირად გამოყენებული შემოკლებები:

AChE - Acetylcholinesterase - აცეტილქოლინესტერაზა

AD - Alzheimer's Disease - ალცჰეიმერის დაავადება

AMPA - amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate

APP - Amyloid precursor protein - ამილოიდის წინამორბედი ცილა

A β - amyloid beta - ბეტა ამილოიდი

ChAT - choline acetyltransferase - ქოლინ აცეტილტრანსფერაზა

EAAT - excitatory amino acid transporter – ამაგზნებელი ამინომჟავა ტრასპორტერი

EPSP - excitatory postsynaptic potential - ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალი

GABA - γ -Aminobutyric acid - γ -ამინო-ერბო-მჟავა

HFS - high-frequency stimulation - მაღალი სიხშირით სტიმულაცია

LTD - long-term depression - ხანგრძლივი დეპრესია

LTP - long-term potentiation - ხანგრძლივი პოტენციაცია

MS - medial septum - მედიალური სეპტუმი

NFTs - neurofibrillary tangles - ნეიროფიბრილური გორგლები

NMDA - *N*-methyl-D-aspartate receptor - *N*-მეთილ-D-ასპარტატული რეცეპტორი

SH – septohippocampal - სეპტოჰიპოკამპური

SP - Senile plaques - სენილური ფოლაქები

TBS - theta-burst stimulation - თეტა რიტმით, ხანმოკლე სერიებით სტიმულაცია

α 7-nAChR - alpha-7 nicotinic receptor - α 7 ნიკოტინური რეცეპტორი

ანოტაცია

მედიალური სეპტუმი (MS) მჭიდრო ანატომიურ და ფუნქციურ კავშირებს ქმნის ჰიპოკამპთან. მისი ძირითადი ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონები პროეცირდებიან ჰიპოკამპში და როგორც ცნობილია მონაწილეობენ კოგნიტიურ ფუნქციებში. ცნობილია, რომ სეპტოჰიპოკამპურ გზაში ქოლინერგული ტრანსმისიის დეფიციტი დაკავშირებულია მეხსიერების დაკარგვასთან და დემენციასთან, რაც ალცჰეიმერის დაავადების განვითარების წინაპირობას წარმოადგენს. MS-ის დაზიანების შედეგად დასწავლის დეფიციტის მქონე ცხოველებს მიიჩნევენ ალცჰეიმერის დაავადების ცხოველურ მოდელად და შესაბამისად, მათი გამოყენება შესაძლებელია ამ დაავადების პათოგენეზში ჩართული ნეიროტრანსმიტერული სისტემების გამოვლენისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ ცნობილია სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა მეხსიერების და დასწავლის პროცესებში, ჯერ კიდევ გაურკვეველია სეპტოჰიპოკამპური სისტემის რომელი კომპონენტის დაზიანება განაპირობებს კონკრეტული კოგნიტური ფუნქციის გაუარესებას და ჰიპოკამპის რომელი ნეიროტრანსმიტერული სისტემა არის სენსიტიური ამ სისტემის სხვადასხვა შემადგენელის დაზიანებების მიმართ.

ჰიპოკამპში აღწერილია სხვადასხვა შიგა გლუტამატერგული გზები. გლუტამატი და გლუტამატერგული რეცეპტორები ჩართული არიან ხანგრძლივი მეხსიერებისა და ხანგრძლივი პოტენციაციის პროცესებში, რაც საფუძვლად უნდა ედოს მეხსიერების და დასწავლის პროცესებს. გლუტამატერგული NMDA (N-მეთილ-D-ასპარტატი) რეცეპტორი განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს მისი სინაპსურ პლასტიკურობასა, ასევე ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში პოტენციური ჩართულობის გამო. MS-ის დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების გაუარესება შესაძლებელია, გარკვეულწილად ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებებთან არის დაკავშირებული. ცნობილია, რომ გლუტამატერგული სისტემის, როგორც ჰიპო- ასევე, ჰიპერაქტივაცია იწვევს ჰიპოკამპის დისფუნქციას: გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორების ბლოკირება განაპირობებს ნეირონული პლასტიკურობის დარღვევას, ხოლო მისი მომატებული

აქტიურობა იწვევს უჯრედების ექსციტოტოქსიკურ სიკვდილს, რაც განპირობებულია უჯრედში ჭარბი რაოდენობით კალციუმის იონების შედინებით. სეპტუმის დაზიანების შედეგად მეხსიერების დეფიციტის განვითარება არის თუ არა ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებებთან კავშირში, ჯერ კიდევ გაურკვეველია.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპოკამპის გლუტამატერგული ტრანსმისიისა და მეხსიერების და დასწავლის პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობის შესწავლა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა დასკვნების ჩამოყალიბება:

1. MS-ის GABA-ერგული ნეირონები მონაწილეობენ სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავებაში: MS-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება ამცირებს ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებას ორმაგი გადაწყვეტის ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.
2. MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები ეფექტურად იყენებენ როგორც სივრცის, ისე ადგილის დასწავლის სტრატეგიას.
3. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ორ მთავარ კომპონენტს (ქოლინერგული და GABA-ერგული) შორის გამოვლინდა ფუნქციათა დისოციაცია ჰიპოკამპდამოკიდებულ სივრცით მეხსიერებაში, რომელიც ფასდებოდა ორმაგი გადაწყვეტის ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.
4. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტს; სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი არ ვლინდება.
5. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებას ჰიპოკამპში, რაც შესაძლოა

განაპირობებს (ნაწილობრივ მაინც) დაზიანების მქონე ცხოველებში სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის განვითარებას.

6. იმუნოტოქსინით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტს, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში მეხსიერების დეფიციტი არ ვლინდება.
7. ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესია მცირდება იმუნოტოქსინით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებით, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში ამ რეცეპტორების ექსპრესიის დონე არ იცვლება.
8. იმუნოტოქსინებით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებით გამოწვეული გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება კორელაციაშია სივრცითი მეხსიერების დეფიციტთან.
9. დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი შეიძლება განპირობებული იყოს იმუნოტოქსინებით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების შედეგად გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებით.

Annotation

Anatomically and functionally, the septum is closely connected to the hippocampus, the main septal efferent fibers being the septohippocampal (SH) cholinergic and GABAergic neurons, which are known to be implicated in the cognitive processes. Several evidence suggest that impaired cholinergic transmission in the SH pathway may be related to memory loss and dementia which pave the path towards Alzheimer's disease (AD). The animals with medial septal (MS) lesions and resultant learning impairments were offered as models of AD and can help understand neurotransmitter systems involved in the AD pathology and identify cognition-enhancing drugs that might be useful in AD. Although the importance of the SH projections in learning and memory is generally accepted, the degree to which damage to particular set of SH projections contributes to deficits within specific cognitive domains is less clear. A loss of cholinergic or GABAergic MS neurons can affect the activity of neurotransmitters and their receptors in the hippocampus. Study of modulation of neurotransmitter systems of the hippocampus by cholinergic and GABAergic SH projections, which would need detailed and multidisciplinary studies to be completely understood, might be important step for the better understanding of the fundamental neurobiology of memory and for understanding the role of SH projections in disorders of memory.

Various intrinsic glutamatergic pathways have been described in the hippocampus. Furthermore, glutamate and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors are involved in long-term memory formation as well as in long-term potentiation, a process believed to underlie learning and memory. The NMDA receptors have received much attention because of their potential involvement in synaptic plasticity and neuronal development, as well as in neurodegenerative disorders. Memory impairing effect of MS lesions may be caused by alteration in hippocampal glutamatergic transmission. It is well determined that both hypo- and hyperactivity of the glutamatergic system leads to hippocampal dysfunction: blockade of glutamatergic NMDA receptors leads to impairment of neuronal plasticity while their overactivation leads to excitotoxic cell death due to calcium overload. Whether or not changes in glutamate or GABA content in hippocampus is involved in memory deficits after septal lesions remains to be elucidated. Based on all abovementioned the purpose of research was to to obtain information for understanding the role of SH projections in modulation of hippocampal glutamatergic transmission and hippocampal dependent memory and learning process.

Our results indicate that:

1. Selective lesions of GABAergic MS neurons reduces the expression of a place response to solve the dual-solution plus-maze task successfully and suggest a role of MS GABAergic neurons in processing information about the spatial environment;
2. MS cholinergic lesioned rats use spatial or place strategies effectively
3. There is dissociation between the two major components (cholinergic and GABAergic) of the septohippocampal pathway in hippocampal dependent spatial memory assessed in an appetitive dual-solution plus-maze task.
4. Spatial short-term memory is affected only by electrolytic lesions of the MS. The selective loss of septohippocampal cholinergic or GABAergic projections does not disrupt the function of the hippocampus to a sufficient extent to impair spatial short term memory;
5. KCl-stimulated hippocampal glutamate release is decreased by electrolytic lesion of the MS; decreased glutamate release (upon stimulation) may contribute to spatial memory impairment in these animals.
6. The hippocampal dependent spatial long term memory (assessed in Morris water maze) is affected by immunotoxic lesions of medial septal GABAergic, but not cholinergic neurons;
7. Expression of glutamatergic NR2B subunit containing NMDA receptors in the hippocampus are reduced by immunotoxic lesions of medial septal GABAergic, but not cholinergic neurons;
8. There is correlation between spatial memory impairment assessed in water maze and the reduction of glutamatergic NR2B subunit containing NMDA receptors expression in the hippocampus induced by the lesion of GABAergic medial septal neurons.
9. Lesion-induced spatial memory impairment may be attributed, at least in part, to the reduction of hippocampal glutamatergic NR2B subunit containing NMDA receptors expression caused by the lesion of GABAergic medial septal neurons;

შესავალი

თემის აქტუალობა

ალცჰეიმერის დაავადება არის ნეიროდეგენერატიული დაავადება, რომლის დროს მეხსიერების დარღვევები და დემენციის სიმპტომები რამდენიმე წლის განმავლობაში თანდათანობით ღრმავდება. დაავადების განვითარების გვიან სტადიაზე პაციენტები კარგავენ საუბრის, გარემოსთან ურთიერთობის უნარს. თანამედროვე სამკურნალო საშუალებები ვერ უზრუნველყოფენ დაავადების პროგრესირების შეჩერებას, თუმცა, მათ შეუძლიათ სიმპტომების განვითარების შენელება და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება. დღეისთვის, მთელი მსოფლიოს ძალისხმევა მიმართულია დაავადების განვითარების პრევენციის ან მისი შემდგომი პროგრესირების შეფერხების უფრო ეფექტური სამკურნალო საშუალებების გამოსავლენად.

MS-ის დაზიანების შედეგად დასწავლის დეფიციტის მქონე ცხოველებს მიიჩნევენ ალცჰეიმერის დაავადების ცხოველურ მოდელად და შესაბამისად, მათი გამოყენება შესაძლებელია ალცჰეიმერის დაავადების პათოგენეზში ჩართული ნეიროტრანსმიტერული სისტემების გამოვლენისა და ალცჰეიმერის დაავადების დროს, კოგნიტიური ფუნქციების გაუმჯობესების მიზნით, მედიკამენტების იდენტიფიცირებისთვის. მულტიდისციპლინურმა კვლევებმა, ქცევით და მოლეკულურ დონეზე, შეუძლია ბიძგი მისცეს ახლებურ ხედვას ჰიპოკამპში სეპტალური შესავლის ფუნქციის შესახებ, რაც საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ კაუზალური კავშირები სეპტოჰიპოკამპური პროექციების აქტიურობას, ჰიპოკამპის ქსელებსა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის.

კვლევის მიზნები და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობის შესწავლა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში. სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების მამოდულირებელი როლი ჰიპოკამპში გლუტამატერგულ ტრანსმისიასა და მეხსიერების პროცესებში შეისწავლებოდა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით ქოლინერგული ან GABA-

ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტების შედარების საფუძველზე.

ამოცანები:

- სივრცითი მეხსიერების და დასწავლის პროცესის შესწავლა კვებით მოტივაციაზე დაფუძნებული ორმაგი გადაყვეტის ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის პირობებში მედიალური სეპტუმის (ელექტროლიზური ან იმუნოტოქსინებით) დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების შესწავლა სივრცითი მორიგეობის ამოცანაში მედიალური სეპტუმის (ელექტროლიზური ან იმუნოტოქსინებით) დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- ჰიპოკამპში ქცევითად და ქიმიურად სტიმულირებული უჯრედგარეთა გლუტამატის გამოთავისუფლების შეფასება *in vivo* გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდით მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების და დასწავლის პროცესის შესწავლა მორისის წყლის აუზის პირობებში იმუნოტოქსინებით მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- იმუნოციტოქიმიური მეთოდით ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის განსაზღვრა იმუნოტოქსინებით მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა

მიღებული შედეგებით პირველად არის გამოვლენილი ჰიპოკამპში KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირება მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების პირობებში; ამ ცხოველებში სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი შესაძლებელია უკავშირდებოდეს ჰიპოკამპში გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებას.

პირველად არის გამოვლენილი ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება

მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული, და არა ქოლინერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით დაზიანების პირობებში.

გამოვლენილია კორელაცია ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტსა და ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას შორის. მედიალური სეპტუმის დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი შესაძლებელია, ნაწილობრივ მაინც, უკავშირდებოდეს სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების დაზიანების შედეგად გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას.

გამოვლენილია სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ორ მთავარ კომპონენტს (ქოლინერგული და GABA-ერგული) შორის ფუნქციათა დისოციაცია ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიისა და ჰიპოკამდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების მოდულაციის პროცესებში.

აღნიშნული პრობლემის ქცევით და მოლეკულურ დონეზე კვლევა შესაძლებელია წარმატებული იყოს სეპტოჰიპოკამპურ სისტემის აქტიურობას, ჰიპოკამპის ნერვული ქსელების ფუნქციასა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის მიზეზშედეგობრივი კავშირების უკეთ შეცნობისათვის, ასევე, შესაძლებელია განამტკიცოს ამ მოდელის გამოყენების მიზანშეწონილობა ახალი სამკურნალო სტრატეგიების განსაზღვრისა და ანტიდემენციური წამლების პრეკლინიკური ტესტირებისთვის.

ნაშრომის აპრობაცია

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

- **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

- G. Beselia, M. Dashniani, M. Burjanadze, L. Kruashvili, **S. Mataradze**. Effect of chronic memantine treatment on hippocampal extracellular glutamate and GABA levels during spatial alternation testing. 7th International Regional ISBS Neuroscience and Biological Psychiatry Conference „Stress and Behavior”, Miami Beach, FL, USA, 22-24 June, 2016
- ხ. რუსაძე, ს. მატარაძე, გ. ბესელია. სეპტოჰიპოკამპური პროექციებით სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების და ჰიპოკამპში NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის მოდულაცია. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია, ახალგაზრდა მეცნიერთა კონფერენცია. თბილისი, 18-19 მაისი, 2015
- **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
- ლ. ყრუაშვილი, ს. მატარაძე, გ. ბესელია, მ. სეფაშვილი, მ. დაშნიანი, მ. ბურჯანაძე. მიკროდიალიზის მეთოდით ჰიპოკამპის უჯრედგარე სივრცეში გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლების დონის განსაზღვრა სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას ვირთაგვებში. XII სამეცნიერო კონფერენცია - „ფიზიოლოგიისა და ბიომედიცინის აქტუალური პრობლემები”. ქუთაისი, 25-27 სექტემბერი, 2014
- 2015-2016 - საგანმანათლებლო პროგრამით გათვალისწინებული 3 კოლოქვიუმი.

პუბლიკაციები

დისერტაციაში მიღებული ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომში.

- **Mataradze S.**, Naneisvili T., Sepashvili M., Mikeladze D., Dashniani M. Effects of medial septal lesion on hippocampal extracellular glutamate and GABA levels during spatial alternation testing. Georgian Medical News – in press, 2016
- Temur Naneishvili, **Sopio Mataradze**, Manana Dashniani, Nino Chkhikvishvili, Nino Pochkhidze. Effects of medial septal lesions on learning strategy selection in

plus-shaped maze. Bulletin of the Georgian National Academy of Science, vol. 10, no. 3, 111-118, 2016

- Dashniani M., Kruashvili L., Rusadze Kh., **Mataradze S.**, Beselia G. Effects of immunotoxic and electrolytic lesions of medial septal area on spatial short-term memory in rats. Georgian Medical News, no.1, (239) 98-103, 2015

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

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

- შესავალი, რომელიც მოიცავს ნაშრომის ზოგად დახასიათებას და მიღებული შედეგების აქტუალობას, სამეცნიერო და პრაქტიკულ მნიშვნელობას.
- შინაარსის (სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი ნაწილი) შემცველი სამი თავი;
- მიღებული შედეგების საერთო განხილვა;
- შემაჯამებელი დასკვნები;
- ლიტერატურის სია.

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 147 გვერდს, და მოიცავს 18 სურათს, სამ ცხრილს და 272 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. სექტოპოკამპური სისტემის ანატომიური ორგანიზაცია

მუდმივად ცვლად გარემოსთან ურთიერთობა და გარეგან განდიზიანებლებზე ადაპტაციური ქცევის განხორციელება მნიშვნელოვანწილად განპირობებულია ანატომიურად განსაზღვრული ნერვული წრეების მოდულაციით, რომელიც სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერული სისტემების ჩართულობით ხორციელდება (Katz, 2011; Marder, 2012). ნეირონოდულატორები - აცეტილქოლინი, სეროტონინი, დოფამინი და სხვა ნეიროპეპტიდები სპეციფიკურ სიგნალზე საპასუხოდ გამოთავისუფლების შემდეგ ახდენენ ხანგრძლივ, და ხშირ შემთხვევაში ფართო სპექტრის დიფუზურ ზემოქმედებას ცენტრალურ პროცესებზე. ნეირომოდულატორული სისტემების როლი უპირატესად, მათი პროექციების ანატომიით არის განსაზღვრული. დეკლარატიული მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის მნიშვნელობის გათვალისწინებით და მედიალური სექტუმიდან მძლავრი შესავალის არსებობის გამო, ვარაუდობენ, რომ სექტოპოკამპური პროექციები ჰიპოკამპის ნერვულ ქსელებში მიმდინარე პროცესების მოდულაციის გზით მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ მეხსიერების პროცესებში.

სექტუმი და ჰიპოკამპი ორივე მიეკუთვნება ლიმბურ სისტემას (Ginsberg and Martin, 1998; Cheeta et al., 2000). ანატომიური კავშირები მედიალურ სექტუმსა და ჰიპოკამპს შორის რეციპროკულია (Okada and Okaichi, 2010; Rokers et al., 2000; Luttgen et al., 2005). ეს ორი სტრუქტურა ერთმანეთს უკავშირდება ფიმბრია-ფორნიქსის სისტემაში გამავალი ბოჭკოებით და ქმნიან ფუნქციურ სისტემას, რომელსაც ერთიანობაში მოიხსენიებენ როგორც სექტოპოკამპურ სისტემას. სექტოპოკამპურ სისტემის აფერენტული და ეფერენტული პროექციები ანატომიურად განსაზღვრულია და მათი უჯრედული სამიზნეებიც, ასევე დეტალურად არის დახასიათებული. ვირთაგვებში სექტოპოკამპური სისტემა მოიცავს ჰიპოკამპურ ფორმაციას, სექტალურ

მიდამოს, მათ ურთიერთდამაკავშირებელ ბოჭკოებს და ასევე, აფერენტულ და ეფერენტულ ბოჭკოებს, რომლებიც მათ აკავშირებს ტვინის სხვა უბნებთან.

სეპტუმი. სეპტუმი არის სუბკორტიკალური სტრუქტურა და მიეკუთვნება ლიმბურ სისტემას (Rutz et al., 2007). სეპტუმი შედგება ორი მთავარი ლატერალური (ლატერალური სეპტუმის ბირთვი) და მედიალური (მედიალური სეპტუმი/ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვები) უბნისგან. თვითოეულ მათგანი ხასითდება ნეირონების განსხვავებული პოპულაციით (Lecourtier et al., 2010; Castaneda et al., 2005), აფერენტებით, ეფერენტებით, შიდა ნერვული კავშირებით და ფუნქციური მნიშვნელობით (Rutz et al., 2007). სეპტუმის მედიალური ნაწილი აგზავნის ქოლინერგულ და GABA-ერგულ (გამა-ამინო-ერბო მჟავა) პროექციებს ჰიპოკამპში, ხოლო მისი ლატერალური ნაწილი იღებს ძლიერ გლუტამატერგულ პროექციებს ჰიპოკამპიდან და GABA-ერგულ პროექციებს მედიალური სეპტუმიდან (Liu and Alreja, 1998). სეპტუმის მთავარ ნეიროტრასმიტერებს წარმოადგენს აცეტილქოლინი და GABA (Castaneda et al., 2005), რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჰიპოკამპის ფუნქციობასა და ელექტრული აქტიურობის ფორმირებაში. ქოლინერგული ნეირონები ძირითადად წარმოდგენილია მედიალურ სეპტუმში და სენსიტიურია ასაკდამოკიდებული პროცესების მიმართ, განსაკუთრებით ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში. GABA-ერგული ნეირონები განაწილებულია, როგორც ლატერალურ, ისე მედიალურ სეპტუმში და რეზისტენტულია ასაკდამოკიდებული პროცესების მიმართ (Castaneda et al., 2005). მედიალური სეპტუმის მთავარ საპროექციო ნეირონებს წარმოადგენს ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების ბოჭკოები, რომლებიც ჰიპოკამპზე პროექტირდება (Rutz et al., 2007; Lecourtier et al., 2010). მედიალურ სეპტუმში წარმოდგენილია სხვადასხვა ფორმისა და ზომის ქოლინერგული ნეირონები, რომელთა დიამეტრი დაახლოებით 10 ± 30 ნმ-ის ფარგლებში მერყეობს. ქოლინერგული ნეირონები განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი შუახაზზე და მედიალური სეპტუმის ლატერალურ ნაწილში, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების რაოდენობა მცირდება როსტრალურიდან კაუდალური მიმართულებით (Van der Zee and Luiten, 1999).

მიუხედავად იმისა, რომ ინტრასეპტალური კავშირების შესახებ ჩვენი ცოდნა შეზღუდულია, ცნობილია, რომ კავშირები შეიცავს მცირერიცხოვან GABA-ერგულ შესავალს ლატერალური სეპტუმიდან მედიალური სეპტუმის ქოლინერგულ ნეირონებზე, რეციპროკულ კავშირებს მედიალური სეპტუმის ქოლინერგულიდან GABA-ერგულ ნეირონებზე და ასევე, მედიალური სეპტუმის გლუტამატერგული ნეირონებიდან ახლომდებარე ქოლინერგულ და GABA-ერგულ ნეირონებზე (Hajszan et al., 2004; Manseau et al., 2005).

სეპტუმი დაკავშირებულია შუატვინთან და ტვინის ღეროს სტრუქტურებთან (ვენტრალური ტემენტუმი, ჰიპოთალამუსი), ასევე წინატვინის ლიმბურ სტრუქტურებთან, მათ შორის ჰიპოკამპსა და ქერქთან. ამ კავშირების გამო სეპტალურ ბირთვებს სენსორული ინფორმაციის გადამრთავ (სარელეო) ბირთვებად მიიჩნევენ და ვარაუდობენ, რომ სეპტუმის მონაწილეობა მნიშვნელოვანია სენსორული ინფორმაციის გადამუშავების პროცესში (Adams and Moghaddam, 2000), მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში (Lamprea et al., 2010; McNay et al., 2006), ხანგრძლივ პოტენციაში (LTP) (Rashidy-Pour et al., 1996), ჰიპოკამპის თეტა რიტმის გენერაციაში (Martin et al., 2007), შიშის (Degroot and Treit, 2003), შფოთვის (De Paula et al., 2012; Herman et al., 2003; Ashabi et al., 2011), სტრესის, ემოციის, აგრესიის (Rutz et al., 2007), მოტივაციის და ვეგეტატიურ ფუნქციებში (Lamprea et al., 2010).

სამიზნე უჯრედებთან სეპტოჰიპოკამპური ნეირონების სპეციფიკური ურთიერთობის ხარისხს მათი ნეიროტრანსმიტერული შემცველობა განსაზღვრავს. იმუნოჰისტოქიმიურად განსაზღვრულია, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციები არის ქოლინერგული, GABA-ერგული და გლუტამატერგული (Gritti et al., 2006; Lecourtier et al., 2011). კვლევებში, რომლებიც ჩატარებულია სხვადასხვა სახეობის ცხოველებზე და იყენებდნენ GABA-ერგული ნეირონების განსხვავებულ მარკერებს ნაჩვენებია, რომ ბაზალური წინატვინის GABA-ერგული ნეირონებისა და ქოლინერგული ნეირონების თანაფარდობა შეადგენს, დაახლოებით 2/1. ამ შრომების უმრავლესობა ადარებდა ChAT-პოზიტიური (choline acetyltransferase – ChAT) ნეირონების რაოდენობას PV-პოზიტიურ (the calcium-binding protein

parvalbumin - PV) ნეირონების რაოდენობასთან. მიიჩნევა, რომ ბაზალური წინატვინის GABA-ერგულ ნეირონებს ძირითადად PV-პოზიტიური ნეირონები წარმოადგენენ (Kiss et al., 1990).

სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციები. სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციები ერთერთი მთავარი და კარგად აღწერილი ეფერენტული პროექციაა (Manns et al., 2001; Lopes Aguiar et al., 2008), რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დასწავლის და მეხსიერების პროცესებში (Roland and Savage, 2009; Giovannini et al., 2001). ქოლინერგული პროექციები ხასიათდება დაბალი სიხშირის განმუხტვებით და გამტარობის დაბალი სიჩქარით (Gartner et al., 2001). ქოლინერგული ნეირონები, რომლებიც სათავეს იღებენ მედიალური სეპტუმიდან, გაივლიან თაღისა და ფოჩის სისტემას (Robinson et al., 2011; Niewiadomska et al., 2009) და პროეცირდებიან მთელ ჰიპოკამპზე (Pascual et al., 2004; Zarrindast et al., 2012; Henderson and Jones, 2005). მედიალური სეპტუმის აქტივაცია აძლიერებს ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების მიერ ნეირომედიატორის სინქრონულ გამოთავისუფლებას (Ovsepian, 2006).

ზოგიერთი ავტორის მიერ აღწერილია მედიალური სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციებით ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერების პროცესების მოდულაცია. მედიალურ სეპტუმზე ფარმაკოლოგიური მანიპულაციების ეფექტები ასოცირდება ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის მარკერების ცვლილებებთან. ჰიპოკამპში ქოლინერგული ფუნქციის გაზრდა ან შემცირება იწვევს მეხსიერების პროცესების გაძლიერებას ან გაუარესებას (Gold, 2003). ქოლინერგული ბოჭკოები პროეცირდებიან ჰიპოკამპის ყველა ძირითად უჯრედებზე, როგორცაა ინტერნეირონები, მარცვლოვანი და პირამიდული უჯრედები, სინაფსებს ქმნიან ჰიპოკამპური ნეირონების დენდრიტებზე, ხორკლებზე და ნეირონების სხეულებზე (Van der Zee and Luiten, 1999). მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ბოჭკოები პროეცირდება ჰიპოკამპის ყველა უბანზე (დაკბილული ხვეული, CA3 და CA1) (Elvander-Tottie et al., 2006; Khakpai et al., 2012), ყველაზე მაღალი სიხშირით წარმოადგენილია დაკბილულ ხვეულში (Kaplan et al., 2004; Carre and Harley, 2000). პროექციები, რომელიც მედიალური

სეპტუმიდან დაკბილულ ხვეულში მიემართება, ქიმიური შემადგენლობით არაერთგვაროვანია. ნეირონების თითქმის 42% არის ქოლინერგული და ძირითადად აინერვირებს სუპრაგრანულარულ შრეს და ნაწილობრივ ჰილუსს, რომელიც ახლოს მდებარეობს მარცვლოვანი უჯრედების შრესთან.

სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ბოჭკოები კლასიფიცირებულია, როგორც სქელი, მიელინიზირებული აქსონები, რომლებსაც აქვთ დიდი ტერმინალური ბუტონები, რომლებიც ნანახია ჰიპოკამპის *stratum oriens*-ში, *stratum radiatum*-ში, *stratum launosum-moleculare*-ში, დაკბილული ხვეულის *hilus*-სა და ინფრამარცვლოვან ზონაში; წვრილი, არამიელინიზირებული ვარიკოზული ბოჭკოები ნანახია ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების შრეში, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან და მოლექულურ ფენებში (Gaykema et al., 1991). მონაცემები იმის შესახებ, რომ აქსონების ტერმინალების უმრავლესობა (80–90%) დიფუზურად არის ორგანიზებული (Descarries et al., 1997) და არ უკავშირდებიან სხვადასხვა პოსტსინაპსურ საიტებს (Frotscher and Lanthorn, 1985), წარმოშობს ჰიპოთეზას, რომ ქოლინერგული ტრანსმისია ჰიპოკამპში უპირატესად არასინაპსურ ტრანსმისიასთან არის დაკავშირებული. შესაბამისად, ჰიპოკამპში შემავალი ქოლინერგული პროექციები ქმნიან „ტონს“ დაბალ ნანომოლარულ დონეზე (Vinson and Justice, 1997), თუმცა კონცენტრაციამ შესაძლოა მოიმატოს მიკრომოლარულ დონემდე (Parikh et al., 2007; Zhang et al., 2010).

სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციები. სეპტოჰიპოკამპური სისტემის GABA-ერგულ კომპონენტს ქმნის ნეირონები, რომლებიც ხასიათდება სწრაფი განმუხტვებითა და გამტარობით (Gartner et al., 2001). GABA ფართოდ არის წარმოდგენილი ბაზალურ წინატვინში, სეპტუმში, ჰიპოკამპსა და ქერქში, სადაც ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქოლინერგული ნეირონების მოდულაციაში. მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული პროექციები ჰილუსსა და გრანულარულ უჯრედების შრეში ქმნის მრავალ კალათისებურ კავშირებს უჯრედის სხეულის გარშემო და პროქსიმალურ დენდრიტებთან (Carre and Harley, 2000). სეპტალური GABA-ერგული ნეირონები ძირითადად აინერვირებს ჰიპოკამპურ GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Zarrindast et al., 2012; Henderson

and Jones, 2005; De Paula et al., 2012), რომელთაგან ნაწილი პროეცირდება უკან - მედიალურ სეპტუმში და იქმნება სეპტო-ჰიპოკამპო-სეპტალური მარყუქი (Elvander-Tottie et al., 2006). სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული აფერენტების სტიმულაცია იწვევს ჰიპოკამპში ინტერნეირონების შეკავებას (Thinschmidt et al., 2005; Manns et al., 2001) და განაპირობებს პირამიდული უჯრედების განშეკავებას. ნაჩვენებია, რომ აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებაზე GABA-ს გავლენები ხორციელდება, ჰიპოკამპში და ქერქში პროეცირებადი ბაზალური წინატვინის ქოლინერგულ ნეირონებზე ზემოქმედებით. ცნობილია, რომ სეპტალური ქოლინერგული ნეირონები ახდენენ GABA-ერგული რეცეპტორების ექსპრესიას და იღებენ GABA-ერგულ პროექციებს, როგორც ლოკალური, ასევე ჰიპოკამპო-სეპტალური GABA-ერგული ნეირონებიდან (Moor et al., 1998a). ინტრასეპტალურად მუსციმოლის ($GABA_A$ რეცეპტორის აგონისტი) ინექცია, ამცირებს ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას (Moor et al., 1998a; Flood et al., 1998) და მაღალაფინური ქოლინის მიტაცებას (Moor et al., 1998b). განსხვავებით ამისგან, ინტრასეპტალურად ბიკუკულინით ($GABA_A$ რეცეპტორის ანტაგონისტი) ზემოქმედება, აძლიერებს ჰიპოკამპში მაღალ აფინური ქოლინის მიტაცებას. ამრიგად, GABA-ს ზემოქმედებით ვითარდება ქოლინერგული აქტიურობის ტონურ შეკავება. GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასევე, ჰიპოკამპური თეტა რითმის აქტივაციაში (Loreth et al., 2012), რომელიც კრიტიკულია ჰიპოკამპში ინფორმაციის გადამუშავებისა და კოდირებისთვის (Stanley et al., 2012).

სეპტოჰიპოკამპური გლუტამატერგული პროექციები. ვარაუდობენ რომ გლუტამატერგული სეპტოჰიპოკამპური კავშირები არეგულირებს სეპტალური პროექციების მოქმედებას ჰიპოკამპზე (Cervera-Ferri et al., 2012; Roland and Savage, 2009; Ransome and Hannan, 2012; Ogren et al., 2008; Khakpai et al., 2012; Lawrence, 2008). გლუტამატერგული NMDA (N-methyl-D-aspartate) რეცეპტორის სუბტიპი დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი ჰიპოკამპსა და სეპტუმში (Khakpai et al., 2012). მედიალურ სეპტუმში და ჰიპოკამპურ ფორმაციაში არსებული NMDA რეცეპტორები ჩართული არიან კოგნიტურ პროცესებში,

განსაკუთრებით მეხსიერებასა და დასწავლის პროცესებში (Elvander-Tottie et al., 2006; Khakpai et al., 2012). Ogren-მა და თანაავტორებმა (Ogren et al., 2008) აჩვენეს, რომ მედიალური სეპტუმის გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორები ხელს უწყობს ჰიპოკამპდამოკიდებული დასწავლის პროცესს ვირთაგვებში (Ogren et al., 2008). გლუტამატი, როგორც ლიგანდი ააქტიურებს იონოტროპულ (AMPA და NMDA რეცეპტორებს) და მეტაბოტროპულ (type I) გლუტამატერგულ რეცეპტორებს (Elvander-Tottie et al., 2006; Banerjee et al., 2010), რომელიც სავარაუდოდ წარმოდგენილია, როგორც ქოლინერგულ, ისე GABA-ერგულ ნეირონებზე. გლუტამატი, პოტენციურად არეგულირებს სეპტალური პროექციების მოქმედებას ჰიპოკამპზე.

სეპტოჰიპოკამპური პროექციების როლი მეხსიერებაში. დეკლარატიული მეხსიერების ფორმირებაში ჰიპოკამპის ცენტრალური როლის გათვალისწინებით და ასევე, ის ფაქტი, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციები წარმოადგენს მძლავრ აფერენტულ შესავალს ჰიპოკამპში, სავარაუდოა, რომ ეს შესავალი მნიშვნელოვანია მეხსიერების პროცესებისათვის (Hasselmo, 2006; Drever et al., 2011). მონაცემები სეპტოჰიპოკამპური პროექციების დაზიანების ეფექტების შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა (McGaughy et al., 2000; Lecourtier et al., 2011). ყველა კვლევაში, სეპტოჰიპოკამპური გზების დაზიანებისას, რომელიც მოიცავს ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებასაც, არ გამოვლინდა მეხსიერების დეფიციტი, რომელიც, როგორც წესი, ასაკთან დაკავშირებულ დარღვევებში ან ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს ვლინდება (McGaughy et al., 2000; Micheau and Marighetto, 2011; Schliebs and Arendt, 2011). ასევე, აღსანიშნავია, რომ აცეტილქოლინის რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური ან გენეტიკური ინჰიბიცია იწვევს მეხსიერების დარღვევას, თუმცა გაურკვეველია რეცეპტორების რომელი ქვეტიპები მონაწილეობენ ამ პროცესში და ტვინის რომელ უბანში არიან ისინი განლაგებული (Warburton et al., 2003; Atri et al., 2004; Wess, 2004).

ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემები ჰიპოკამპის სინაპსურ პლასტიკურობაში აცეტილქოლინის როლის შესახებ, ასევე არაერთგვაროვანია. სხვადასხვა *in vitro* და *in vivo* პირობებში, აცეტილქოლინი აადვილებს ან

პირდაპირ იწვევს ჰიპოკამპში ხანგრძლივ პოტენციაციას ან ხანგრძლივ დეპრესიას (LTD) (Buchanan et al., 2010; Jo et al., 2010; Gu and Yakel, 2011; Sugisaki et al., 2011), რითაც დასტურდება ქოლინერგული შესავლის როლი სინაპსურ პლასტიკურობაში.

ცნობილია რომ სეპტალური GABA-ერგული აქტივაცია აუარესებს მეხსიერების პროცესებს, თუმცა რა მექანიზმი უდევს ამას საფუძვლად ჯერ კიდევ გაურკვეველია. მაგალითად მუსციმოლის, GABA-ს აგონისტის, ინტრასეპტალური შეყვანა აუარესებს დასწავლას და მეხსიერებას ზოგიერთი ამოცანის შესრულების დროს, მათ შორის ვიზუალური დისკრიმინაციის, სპონტანური და ჯილდოთი განმტკიცებული მორიგეობის, რადიალურ ლაბირინთში და წყლის აუზის ამოცანებში. თუმცა მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული რეცეპტორების აქტივაციით განპირობებული მეხსიერების დეფიციტის მექანიზმი, ჯერ კიდევ უცნობია (Degroot and Parent, 2001).

უკანასკნელ დრომდე, მეხსიერების პროცესებში GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობაზე მსჯელობდნენ ბაზალური წინატვინის ნეიროტოქსინებით დაზიანების ეფექტების საფუძველზე. ამ ექსპერიმენტებში ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემებია მიღებული: იბოტენის მჟავით მედიალური სეპტუმის დაზიანება, აუარესებს ადგილის დასწავლას (Cahill and Baxter, 2001), ხოლო კაინის მჟავით დაზიანება არ მოქმედებს სივრცით დასწავლაზე (Pang et al., 2001).

ბოლო პერიოდში მეცნიერთათვის ხელმისაწვდომი გახდა ახალი იმუნოტოქსინი GABA-ტრანსპორტერ-საპორინი (GAT1-SAP, Advanced Targeting Systems) რომელიც სპეციფიკურად აზიანებს GABA-ერგულ ნეირონებს და ინტაქტურს ტოვებს ყველა დანარჩენ ერგულ ნეირონებს. ერთ-ერთ უახლეს შრომაში ნაჩვენებია, რომ იმუნოტოქსინ GAT1-SAP-ით მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება ამცირებს აქტიური განრიდების რეაქციის ინტენსივობას (Pang, et al, 2011).

ჰიპოკამპი. ჰიპოკამპი ერთერთ ყველაზე კარგად შესწავლილ სტრუქტურას წარმოადგენს თავის ტვინში. იგი შედგება ოთხი სუბრეგიონისგან: (1) დაკბილული ხვეული; (2) თავად ჰიპოკამპი, რომელიც წარმოადგენილია CA1,

CA2, და CA3 ველებით; (3) სუბიკულარული კომპლექსი, რომელიც მოიცავს სამ ველს (სუბიკულუმი, პრესუბიკულუმი, პარასუბიკულუმი) და ენტორინალური კომპლექსი (Amaral and Witter, 1995). ჰიპოკამპი C-ს მსგავსი ფორმის სტრუქტურაა, რომელსაც აქვს დამახასიათებელი შრეობრივი შენება: ვირთაგვებში ჰიპოკამპი სამი (CA1, CA2 და CA3), ადამიანებში კი ოთხი (CA1, CA2, CA3 და CA4) ველით არის წარმოდგენილი. აღნიშვნა CA - უკავშირდება ლათინურ - cornu ammonis, რაც ქართულად ნიშნავს „ამონის რქას“. ინფორმაცია, ჰიპოკამპის ორგანიზაციის და ფუნქციის შესახებ ძირითადად მიღებულია ახალგაზრდა ზრდასრულ ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად, თუმცა გარკვეული განსხვავებები არსებობს თავგისა და ვირთაგვის ჰიპოკამპს შორის (Van Groen and Wyss, 1998) და სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ჰიპოკამპს შორის (Lopes da Silva et al., 1990)

ჰიპოკამპის ძირითადი უჯრედები და შრეები. საკუთრივ ჰიპოკამპსა და დაკბილულ ხვეულში წარმოდგენილია სამი შრე - მოლეკულური, პირამიდული და პოლიმორფული. CA1 ველის *Stratum oriens* შედარებით მცირე რაოდენობის უჯრედების შეიცავს. პირამიდული უჯრედები წარმოადგენს ჰიპოკამპის CA1, CA3 ველების ძირითად უჯრედებს და მათი უჯრედების სხეულებით ყალიბდება შრე - *stratum pyramidale*. CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებს გააჩნიათ ბაზალური დენდრიტები, რომელიც ვრცელდება *stratum oriens*-ში და აპიკალური დენდრიტები, რომელიც აღწევს ჰიპოკამპის სიღრმემდე. CA3 ველში *stratum pyramidale*-სა და *stratum radiatum*-ს შორის კიდევ ერთი შრეა წარმოდგენილი *stratum lucidum*, რომელიც ფორმირდება ხავსიანი ბოჯკოებისგან, დაკბილული ხვეულის გრანულარული შრის უჯრედების აქსონებით. ჰიპოკამპის გარეთა შრე არის *stratum lacunosum moleculare*, რომელიც უშუალოდ ღარის ქვეშ არის. მარცვლოვანი უჯრედები დაკბილული ხვეულის ძირითადი უჯრედებია, ფორმირდებიან კომპაქტური "U" ფორმის მქონე შრედ *stratum granulosum*. მარცვლოვანი უჯრედების აქსონები და გლიური უჯრედები ქმნიან პოლიმორფულ შრეს (*hilus*). დაკბილული ხვეულის მარცვლოვანი უჯრედების დენდრიტები, ისევე როგორც სხვადასხვა უჯრედები იკავებენ მოლეკულურ შრეს (*stratum moleculare*).

ინტრაჰიპოკამპური კავშირები. ინტრაჰიპოკამპური კავშირები ქმნიან ტრისინაპსურ რკალს, რომელიც შედგება დაკბილული ხვეულის, CA3 და CA1-ის უჯრედებისა და მათი დამაკავშირებელი ბოჭკოებისაგან (Amaral and Witter, 1995). რკალის პირველი სინაპსური კავშირი იქმნება ენტორინალურ ქერქსა და დაკბილულ ხვეულს შორის. ენტორინალური ქერქის სუპერფიციალური შრის უჯრედები (უპირატესად II შრე) თავის აქსონებს აგზავნიან დაკბილული ხვეულის მოლეკულურ შრეში და ქმნიან ჰიპოკამპის ძირითად გლუტამატერგულ შესავალს. ამ გზას უწოდებენ პერფორანტულ გზას. ამ აქსონების კოლატერალები ასევე, უკავშირდებიან CA3 ველის პირამიდულ ნეირონებს. მეორე სინაპსური კავშირი ფორმირდება დაკბილულ ხვეულსა და CA3 ველს შორის. დაკბილული ხვეულის მარცვლოვანი უჯრედების აქსონები აინერვირებენ CA3 ველის პირამიდული უჯრედების დენდრიტებს. ამ ინერვაციას უწოდებენ ხავსისებრ ბოჭკოებს. ისევე, როგორც პერფორანტული გზა, ხავსისებრი ბოჭკოებიც კავშირებს სხვა უჯრედების პოპულაციებთანაც ქმნიან, მაგალითად, დაკბილული ხვეულის ხავსიან უჯრედებთან. ტრისინაპსური რკალის მესამე და ბოლო ეტაპს წარმოადგენს CA3 ველის პირამიდული უჯრედების აქსონების დაკავშირება CA1 ველის პირამიდულ უჯრედებთან *stratum radiatum*-ის და *stratum oriens*-ის შრეებში. ამ აქსონებს უწოდებენ შაფერის კოლატერალებს, რომლებიც თავის მხრივ, ქმნიან კავშირებს სხვა უჯრედულ პოპულაციებთან: ლატერალური სეპტუმის და მამილარული სხეულის უჯრედებთან. ეს აქსონები გაივლიან ფიმბრია/ფორნიქსის შემადგენლობაში. ამრიგად, აქ ტრისინაპსური რკალი იკვრება, მაგრამ ინფორმაცია, რომელიც მუშავდება რკალის ძირითად უჯრედებსა და ინტერნეირონებში, უკან პროეცირდება ენტორინალურ ქერქზე CA1 ველის უჯრედების აქსონებით - პირდაპირი გზით ან სუბიკულუმის გავლით. თუ კი უჯრედები, რომლებიც უკავშირდებიან ჰიპოკამპს ლოკალიზებულნი არიან ენტორინალური ქერქის სუპერფიციალურ შრეში, ჰიპოკამპიდან გამომავალი აქსონები პროეცირდებიან ენტორინალური ქერქის ღრმა შრეებში (Amaral and Witter, 1995). მიუხედავად იმისა, რომ ტრისინაპსური რკალი ჰიპოკამპის ძირითადი ქსელია, იგი მთლიანი შიგა წრეების მხოლოდ ნაწილია. მრავალი

სხვა ქსელიც განსაზღვრავს ჰიპოკამპის ფუნქციას: მაგალითად, კავშირები ენტორინალური ქერქიდან CA1-სა და სუბიკულუმში, კავშირები ჰიპოკამპში კომისურების გავლით და ქერქქვეშა კავშირები ფიმბრია/ფორნიქსის გავლით - უმთავრესად სეპტუმიდან. სხვა კავშირები, რომლებიც გაივლიან ფიმბრია/ფორნიქსის გავლით არის: ნორადრენერგული პროექციები ლურჯი ლაქიდან, სეროტონინერგული პროექციები რაფეს ბირთვიდან, ჰისტამინერგული სუპრალამინარული ბირთვიდან და დოფამინერგული - ვენტრალური სახურავის მიდამოსა და შავი სუბსტანციიდან (Dutar et al., 1995).

ჰიპოკამპო-სეპტალური პროექციები. ანატომიურად, ჰიპოკამპი დაკავშირებულია რამდენიმე სუბკორტიკალურ უბანთან, მათ შორის მედიალურ სეპტუმსა (Okada and Okaichi, 2010; Izquierdo et al., 2006) და ლატერალურ სეპტუმთან (Luttgen et al., 2005; Calfa et al., 2007). ამ კავშირების საშუალებით ჰიპოკამპს შეუძლია განახორციელოს ქოლინერგული შესავლის თვითრეგულაცია. კერძოდ, ამ შესავლის მაღალი აქტიურობა იწვევს ჰიპოკამპო-სეპტალური პროექციების გააქტივებას, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს სეპტოჰიპოკამპურ პროექციებს (Rokers et al., 2000). მედიალური სეპტუმის პროექციები ჰიპოკამპში შედის იფსილატერალურად, თაღისა და ფოჩის სისტემის საშუალებით. პროექციები უკან, ჰიპოკამპიდან მედიალურ სეპტუმში მიემართება თაღისა და ფოჩის სისტემის და ასევე არაპირდაპირად, ლატერალური სეპტუმის გზით. ჰიპოკამპის სხვადასხვა უბანს (CA1, CA3 ველი და დაკბილულ ხვეული) ერთმანეთისგან განსხვავებული ანატომიური კავშირები გააჩნიათ მედიალურ სეპტუმთან.

ჰიპოკამპი GABA-ერგულ პროექციებს აგზავნის მედიალურ სეპტუმში (Degroot and Treit, 2002; Degroot and Treit, 2003), ხოლო გლუტამატერგულ პროექციებს - ლატერალურ სეპტუმში (Farr et al., 1999; Degroot and Treit, 2002; Degroot and Treit, 2003; Trent and Menard, 2010; Giovannini et al., 1998). GABA-ერგული გზა სათავეს იღებს CA1–CA3 ველების არაპირამიდული ნეირონებიდან და აინერვირებს ქოლინერგულ და არაქოლინერგულ ნეირონებს (Degroot and Treit, 2002; Degroot and Treit, 2003; Ujfalussy et al., 2007), ხოლო გლუტამატერგული პროექციები იწყება პირამიდული უჯრედებიდან და

პროეცირდება ლატერალური სეპტუმის GABA-ერგულ ნეირონებზე (Degroot and Treit, 2002; Degroot and Treit, 2003). ჰიპოკამპში ქოლინერგული რეცეპტორების გააქტიურებას შეუძლია გამოიწვიოს, როგორც GABA-ერგული, ისე გლუტამატერგული პროექციების სტიმულაცია. GABA-ერგული პროექციების სტიმულაციამ შესაძლებელია სეპტალური აქტივობის შემცირება გამოიწვიოს. ასევე, გლუტამატერგული გზის გააქტიურებამ შესაძლებელია ლატერალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების სტიმულაციის შედეგად განაპირობოს სეპტალური აქტივობის შემცირება (Degroot and Treit, 2002).

ამრიგად, ჰიპოკამპს შეუძლია შეაკავოს მედიალური სეპტუმის აქტიურობა, როგორც პირდაპირი, ისე არაპირდაპირი გზით. ჰიპოკამპის GABA-ერგული პროექციები მიემართება პირდაპირ მედიალური სეპტუმისკენ, ხოლო ჰიპოკამპიდან ამაგზნებელი გლუტამატერგული პროექციები მიემართება ლატერალური სეპტუმისკენ, რომელიც განაპირობებს შემაკავებელი GABA-ერგული პროექციების სტიმულაციას მედიალურ სეპტუმში. ასე რომ ჰიპოკამპში ამაგზნებელ ქოლინერგულ რეცეპტორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ პირდაპირი გზით ჰიპოკამპის GABA-ერგული პროექციების და არაპირდაპირად გლუტამატერგული პროექციების სტიმულაცია (Degroot and Treit, 2003).

მიუხედავად იმისა რომ თვითნებური ეს რეგიონი იღებს მედიალური სეპტუმიდან იფსილატერალურ პროექციებს, მხოლოდ CA1 და CA3 ქოლინერგული და არაქოლინერგული ნეირონები პროეცირდება პირდაპირ მედიალურ სეპტუმში. მედიალურ სეპტუმთან ამგვარი რეციპროკული კავშირების გამო ვარაუდობენ, რომ ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველები სეპტოჰიპოკამპური სისტემის მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენს (Okada and Okaichi, 2010).

1.2. გლუტამატი. გლუტამატერგული რეცეპტორები.

გლუტამატი. გლუტამატი არის მთავარი ამაგზნებელი ნეიროტრანსმიტერი ძუძუმწოვრების თავის ტვინში. გლუტამატერგული ნეირონები ძირითადად წარმოდგენილია თავის ტვინის ქერქში და პროექციებს აგზავნიან სხვადასხვა

ქერქვეშა სტრუქტურაში. ასევე, სხვადასხვა შიგა გლუტამატერგული გზები არის აღწერილი ჰიპოკამპში. გლუტამატი იწვევს პოსტსინაპსურ დეპოლარიზაციას და ჩართულია სწრაფ სინაპსურ გადაცემაში. გარდა სწრაფი ამაგზნებელი ეფექტისა, რომელიც მილისეკუნდებში ვითარდება, გლუტამატს შეუძლია გამოიწვიოს ნეირონის აგზნებადობის ხანგრძლივი აქტივობადამოკიდებული ცვლილებები. გლუტამატერგული რეცეპტორები იდენტიფიცირებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის გარეთაც: ელენთაში, საკვერცხეებში, თირკმელებში, ძვალში, ძვლის ტვინში, პანკრეასში, ნაწლავში, საყლაპავში, ჰეპატოციტებში და ა.შ. ზოგიერთ შრომაში დასაბუთებულია გლუტამატერგული რეცეპტორების სუბტიპების არსებობა ასტროციტებში. თუმცა, ფუნქციური NMDA რეცეპტორის არსებობა ასტროციტში საკამათოა. მრავალი მცდელობის მიუხედავად, NMDA რეცეპტორებით გამოწვეული პასუხის იდენტიფიცირება, უშედეგოდ დამთავრდა (Nedergaard et al., 2002).

გლუტამატერგული რეცეპტორები. გლუტამატერგული რეცეპტორები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ჰომომერული ან ჰეტერომერული სტრუქტურების სახით. მათი ძირითადი ფუნქციური თავისებურებების გათვალისწინებით განასხვავებენ ორ ძირითად ჯგუფს: იონოტროპული და მეტაბოტროპული რეცეპტორების ჯგუფებს. იონოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორი წარმოადგენს უშუალოდ იონური არხების კარიბჭეს ნატრიუმის (Na^+) და კალციუმისთვის (Ca^{2+}) და პირდაპირ იწვევს სწრაფ ამაგზნებელ პასუხს გაზომვადი ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალის (EPSP) სახით. მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორები წარმოადგენს არაპირდაპირ კარიბჭეს არხებზე, მეორადი მესინჯერების - ინოზიტოლ ტრიფოსფატის ან ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის საშუალებით დაკავშირებულია G პროტეინთან და იწვევს მოგვიანო სინაპსურ პასუხს. იონოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორი შესაძლებელია დაიყოს ორ მთავარ სუბტიპად: NMDA და AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate). იონოტროპული და მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორები სხვადასხვაგვარადაა განაწილებული პრე- და პოსტსინაფსურ უბნებზე და ხელს უწყობენ ნეირონულ კომუნიკაციას და

სასიგნალო პროცესებს, ასევე, დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებთან დაკავშირებულ ფუნქციებს.

NMDA რეცეპტორები. NMDA რეცეპტორები მაღალი სიმკვრივით არის წარმოდგენილი ქერქში, ჰიპოკამპში, ბაზალურ განგლიებში, ჰიპოთალამუსში და საყნოსავ ბოლქვებში. NMDA რეცეპტორებს განსაკუთრებულ ყურადღებას აქცევენ მათი სინაფსურ პლასტიკურობასა და ნეირონული განვითარების პროცესებში (McDonald and Johnston, 1990), ასევე ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში (Choi, 1992; Whetsell, 1996) პოტენციური ჩართულობის გამო. NMDA რეცეპტორი არის ჰეტერომულტიმერული კომპლექსი, რომელიც შეიცავს ოთხ სუბერთეულს, რომელთაც განსხვავებული, სპეციფიკური დაკავშირების საიტები გააჩნიათ. ჰიპოკამპში NMDA რეცეპტორები წარმოდგენილია სუბერთეულების განსხვავებული შემადგენლობით. ცნობილია, რომ CA3 ველის პირამიდული უჯრედების ხორკლებზე, NMDA რეცეპტორები შეიცავს NR1, NR2A, და NR2B სუბერთეულებს, მაშინ როცა ხავსისებური ბოჭკოების სინაპსები შეიცავს NR1 და NR2A სუბერთეულებს (Nusser, 2000). გარდა ამისა ცნობილია, რომ NMDA რეცეპტორები წარმოდგენილნი არიან შაფერის კოლატერალების ტერმინალისა და CA1 ველის პირამიდული უჯრედების დენდრიტულ ხორკლებზე არსებულ ყველა სინაპსში (Takumi et al., 1999), მაშინ როცა ამ სინაპსების მხოლოდ 75-85% შეიცავს AMPA რეცეპტორებს.

NMDA იონური არხები ატარებენ Ca^{2+} , Na^{+} და K^{+} . NMDA რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ამაგზნებელი ამინომჟავით ინდუცირებულ ნეიროტრანსმისიასა და სინაპტოგენეზის პროცესში. მოსვენების პოტენციალის დროს NMDA რეცეპტორები ბლოკირებული არიან Mg^{2+} -ით. NMDA რეცეპტორის გააქტიურებისთვის ორი მოვლენის თანხვედრაა საჭირო: გლუტამატთან დაკავშირება და მემბრანის ძლიერი დეპოლარიზაცია. გარდა ამისა, NMDA რეცეპტორების გასახსნელად, ასევე საჭიროა გლიცინის არსებობაც (Parsons et al., 1998). დეპოლარიზაციის დროს Mg^{2+} ამოვარდება და არხი იხსნება, რაც არხის ფორის გავლით იონების მიმოცვლის საშუალებას იძლევა. უჯრედგარეთა Ca^{2+} -ის შესვლა ააქტიურებს მთელ რიგ პროცესებს, რომელიც ცვლის ნეირონის თვისებებს და შედეგად ვითარდება ხანგრძლივი პოტენციაცია (Bliss and

Collingridge, 1993; Malenka and Nicoll, 1999). უჯრედშიგა ჭარბი Ca^{2+} ტოქსიკურია ნეირონისთვის და სავარაუდოდ, NMDA რეცეპტორების ჰიპერაქტივაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვადასხვა ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარების პროცესში.

NMDA რეცეპტორი მოიცავს ორ სავალდებულო NR1 სუბერთეულს და ორ მარეგულირებელ სუბერთეულს, რომელიც შეიძლება იყოს NR2A-D, ან NR3A-B. NMDA რეცეპტორის სუბერთეულების კომპოზიციის როლი არ არის ცნობილი. ახალი მონაცემების მიხედვით NMDA რეცეპტორის სხვადასხვა ფუნქციური თვისება (გლუტამატის მიმართ აფინურობა, არხის გახსნის ალბათობა, და ა. შ.) განპირობებულია NR2 სუბერთეულით (Furukawa et al., 2005; Groc et al., 2009).

ექვს მარეგულირებელ სუბერთეულს შორის ყველაზე ინტენსურად შეისწავლება NMDA რეცეპტორის NR2A და NR2B სუბერთეული ვინაიდან თავის ტვინში მათი ექსპრესია ყველაზე უფრო გავრცელებულია, განსაკუთრებით პოსტნატალურ ქერქში და სავარაუდოდ, ისინი მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდნენ სინაფსურ პლასტიკურობაში. NMDA რეცეპტორის სუბტიპი NR2A და NR2B წარმოდგენილი არიან, როგორც დიჰეტერომერი (NR1/NR2A ან NR1/NR2B), ისე ტრიჰეტერომერის (NR1/NR2A/NR2B) სახით. გამოვლენილია, რომ NR2A და NR2B სუბერთეულების დაახლოებით ორი მესამედი ასოცირებულია NR1/NR2A ან NR1/NR2B ბიჰეტერომერულ კომპლექსთან და NMDA რეცეპტორის ერთი მესამედი NR1/NR2A/NR2B ტრიჰეტერომერთან (Al-Hallaq et al., 2007). თუმცა, ეს პროპორციები იცვლება პოსტნატალური განვითარების პროცესში.

NR2A და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები განსხვავდებიან არხის კინეტიკით, სინაფსური ლოკალიზაციით, ცილებთან ურთიერთობით, რაც სავარაუდოდ, გავლენას ახდენს სინაფსური პლასტიკურობის ინდუცირების პროცესზე. NR1/NR2A არხებს ახასიათებთ გახსნის უფრო მაღალი ალბათობა და სწრაფი დეაქტივაცია, ვიდრე NR1/NR2B არხებს (Erreger et al., 2005). აქედან გამომდინარე გლუტამატის გამოთავისუფლების საპასუხოდ NR1/NR2A არხები უფრო ადრე იხსნება და იხურება ვიდრე NR1/NR2B არხები.

მიუხედავად იმისა, რომ NR1/NR2B არხებს ახასიათებს დენის დაბალი პიკური მაჩვენებელი, ისინი ატარებენ ორჯერ მეტ მუხტს ცალკეულ სინაპსში, ვიდრე NR1/NR2A არხები (Erreger et al., 2005). NR1/NR2B რეცეპტორების დეაქტივაციის პროცესი არის შედარებით ნელი, რაც სავარაუდოდ, განაპირობებს არხის გახსნის დაბალი ალბათობის კომპენსირებას (Erreger et al., 2005). Ca^{2+} -ის ვიზუალიზაციის მეთოდით განხორციელებულ შრომებში ნაჩვენებია, რომ NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორი ატარებს მეტ Ca^{2+} -ს, ვიდრე NR2A-ის სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორი (Sobczyk et al., 2005).

NMDA რეცეპტორები წარმოდგენილია, როგორც სინაპსურ, ისე ექსტრასინაპსურ უბნებზე, მათ შორის ნეირონის სხეულზე და დენდრიტებზე. ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები აქტიურდებიან არა მხოლოდ პათოლოგიური მდგომარეობის დროს (Hardingham et al., 2002), არამედ ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დროსაც (Harris and Pettit, 2008). აქედან გამომდინარე ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები ჩართული არიან სინაპსების სტიმულდამოკიდებული მოდიფიკაციის პროცესში და მათი გააქტიურების ხასიათი მკვეთრად განსხვავდება სინაპსური NMDA რეცეპტორებისგან. აღწერილია, რომ სინაპსური და ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები განსხვავებულ უჯრედშიგა სასიგნალო გზებს ააქტიურებენ (Hardingham et al., 2002). თუმცა, ეს საკითხი ჯერ კიდევ საკამათოა. ასევე საკამათოა, განსხვავდება თუ არა სინაპსური და ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები სუბერთეულების შემადგენლობით.

სავარაუდოდ, NR2A სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები უფრო მეტად სინაპსის ცენტრალურ ნაწილს იკავებენ, ხოლო NR2B სუბერთეულის შემცველი რეცეპტორები უპირატესად იკავებენ სინაპსის პერიფერიულ ნაწილებს ან წარმოდგენილი არიან ექსტრასინაპსურ უბნებზე.

განსხვავებული აქტივობადამოკიდებული მექანიზმი არეგულირებს NR2A და NR2B სუბერთეულების სინაპსურ მიწოდებას (Barria and Malinow, 2002). NR2A შემცველი NMDA რეცეპტორების სინაპსში აკუმულირება მოითხოვს NMDA რეცეპტორთან გლუტამატის დაკავშირებას, ხოლო NR2B

შემცველი NMDA რეცეპტორები შეიძლება აკუმულირდეს სინაპსში მიუხედავად მისი აქტიურობის და ლიგანდთან დაკავშირებისა (Barria and Malinow, 2002). აქედან გამომდინარე, სინაპსური აქტიურობა სინაპსისკენ უპირატესად წარმართავს NR2A შემცველ NMDA რეცეპტორებს.

ტრადიციულად, მიიჩნევდნენ რომ NMDA რეცეპტორები სტაბილურად დაკავშირებულია და იმობილიზებულია უჯრედის ზედაპირზე, მაგრამ შემდგომში ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ NMDA რეცეპტორები ხასიათდებიან მაღალი მობილობით (Tovar and Westbrook, 2002). აღნიშნული შრომები მიუთითებს, რომ NMDA რეცეპტორებს ახასიათებთ მაღალი მობილობის უნარი, როგორც სინაპსურ, ისე ექსტრასინაპსურ მემბრანაზე. მნიშვნელოვანია, რომ ზედაპირზე NMDA რეცეპტორების მობილობა იცვლება პოსტნატალური განვითარების პროცესში (Harris and Pettit, 2007) სუბერთეულების შემადგენლობის ცვლილების შესაბამისად (Groc et al., 2006). NR2A შემცველ NMDA რეცეპტორებს ახასიათებთ უფრო დაბალი მობილობა, ვიდრე NR2B შემცველ NMDA რეცეპტორებს. სინაპსური რეზიდენტობის დრო NR2B შემცველ NMDA რეცეპტორებში მცირდება განვითარების პროცესში.

NMDA რეცეპტორებს აქვთ ენდოციტოზის უნარი, რომელიც ასაკთან ერთად მცირდება (Roche et al., 2001). ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები სავარაუდოდ განპირობებულია იმით, რომ NR2B სუბერთეული განიცდის უფრო ძლიერ ენდოციტოზს, ვიდრე NR2A სუბერთეული (Lavezzari et al., 2004), ხოლო NR2B სუბერთეულის რაოდენობა პროპორციულად მცირდება ასაკთან ერთად. ვარაუდობენ, რომ ამ ორი სუბერთეულის ენდოციტოზის პროცესს განსხვავებული მექანიზმები აკონტროლებს (Yashiro and Philpot, 2008). თუმცა, რეგულირდება თუ არა აქტივობაზე დამოკიდებული NMDA რეცეპტორების ენდოციტოზი სუბერთეულსფეციპიკური პროცესებით ჯერ კიდევ დაუდგენელია. ბოლო პერიოდის ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ჰიპოკამპში LTP-ის ინდუცირების საფუძველზე სწრაფად იზრდება NR2A/NR2B სუბერთეულების თანაფარდობა (Bellone and Nicoll, 2007). ეს მონაცემები გვაძლევს საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ LTP-ით ინდუცირებული სტიმულაცია უპირატესად იწვევს NR2B შემცველი NMDA რეცეპტორების

ენდოციტოზს ან/და NR2A შემცველი NMDA რეცეპტორების ჩაშენებას მემბრანაში.

AMPA რეცეპტორები. AMPA რეცეპტორები მაღალი სიმკვრივით არის წარმოდგენილი ახალ ქერქში, ჰიპოკამპში, ლატერალურ სეპტუმში, ნუმისებრი კომპლექსის ბაზოლალატერალურ და ლატერალურ ბირთვებში, კუდიან ბირთვსა და მიმდებარე ბირთვში, საყნოსავ ბოლქვებსა და ნათხემის მოლეკულურ შრეში. AMPA რეცეპტორები შეიცავს ასევე ოთხ ტრანსმემბრანულ ცილას სხვადასხვა სპეციფიკური დაკავშირების საიტებით. AMPA რეცეპტორები ატარებს მონოვალენტურ კათიონებს, ისეთებს როგორიცაა Na^+ და K^+ . AMPA რეცეპტორის მეშვეობით Na^+ -ის შესვლა იწვევს მემბრანის სწრაფ დეპოლარიზაციას და ამაგზნებელი სინაფსური ტრანსმისიის საწყისი ეტაპს წარმოადგენს. AMPA რეცეპტორები ფართოდ არის განაწილებული ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. AMPA- და NMDA რეცეპტორებს ერთმანეთისგან განსხვავებული ტოპოლოგიური განაწილება ახასიათებთ პოსტსინაფსურ მემბრანაზე. ელექტრონული მიკროსკოპით ჩატარებული კვლევებით გამოვლინდა, რომ NMDA რეცეპტორები, როგორც წესი ჯგუფდებიან სინაპსის ცენტრთან ახლოს, ხოლო AMPA რეცეპტორები უპირატესად სინაპსის პერიფერიულ ნაწილში არიან გადანაწილებული (Nusser, 2000). გარდა ამისა, განვითარების პროცესში ისინი ტრანსპორტირდებიან სინაპსებში სხვადასხვა დროს, მაგალითად NMDA რეცეპტორები მემბრანაზე უფრო ადრე არიან წარმოდგენილი, და უფრო მყარად არიან დაკავშირებულები, ვიდრე AMPA რეცეპტორები (Nusser, 2000). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ახალგაზრდა ვირთაგვების შაფერის კოლალატერალებში სინაფსების მხოლოდ 75-85% შეიცავს AMPA რეცეპტორებს. სინაპსური AMPA რეცეპტორების რაოდენობა და ვარიაბელობა უჯრედში დამოკიდებულია პრესინაფსური შესავლის თავისებურებაზე (Nusser, 2000).

კაინატური რეცეპტორები. კაინატური რეცეპტორები წარმოდგენილია ახალ ქერქში, მსხლისებრ ქერქში და ჰიპოკამპში, ასევე კუდიან ბირთვსა და ჩენჩოში, თალამუსის რეტიკულურ ბირთვში და ტვინის სხვა რეგიონებში. კაინატური რეცეპტორების განაწილება დამოკიდებულია მათი კონფიგურაციის ტიპზე. თითოეული კაინატური რეცეპტორი, კაინატური სუბერთეულების ოთხ

ან ხუთ ტეტრამერულ კომბინაციას შეიცავს. კაინატური რეცეპტორების არსებობა ნეირონის განსაზღვრულ უბნებზე შეზღუდულია და დამოკიდებულია იმაზე თუ რომელ სუბერთეულებს შეიცავს, ამის მიხედვით ხდება ნეირონის სხვადასხვა უბნებზე მათი განაწილება (Mellor, 2006). ჰიპოკამპის CA3 ველის პირამიდულ უჯრედებზე კაინატური რეცეპტორები წარმოდგენილია აქსონებზე და პრესინაპსურ ტერმინალებზე, სადაც ისინი არეგულირებენ ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლებას CA1 ველის პირამიდული უჯრედებიდან და ინტერნეირონებიდან, ასევე წარმოდგენილია ხავსისებური ბოჭკოების სინაპსების პოსტსინაფსურ მემბრანზე (იხ. Mellor, 2006). კაინატური რეცეპტორები, AMPA რეცეპტორების მსგავსად, აქტიურდებიან იგივე აგონისტებით და იმავე ნეირონში თანაარსებობენ (Rodriguez-Moreno and Sihra, 2007). ასევე, NMDA რეცეპტორების მსგავსად, კაინატური რეცეპტორები ასოცირდებიან იონურ არხებთან და განვლადია მონოვალენტური კათიონების Na^+ და K^+ -ს მიმართ, ასევე ატარებს Ca^{2+} . არსებობს მტკიცებულებები კაინატური რეცეპტორების ხავსისებური ბოჭკოების LTP-ს პროცესებში მონაწილეობის შესახებ.

მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორები. მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების ექსპრესია ფართოდ არის გამოვლენილი ნერვულ სისტემაში, მაგრამ მისი სხვადასხვა სუბტიპები განსხვავებულად არის განაწილებული: ისინი შეიძლება ლოკალიზებული იყვნენ პრე- ან პოსტსინაპსურად, პერიფერიულ ან პრეცენტრალურ ზონაში, რაც განსაზღვრავს მათ ფუნქციას. მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორები წარმოდგენილია ტვინის ყველა იმ სტრუქტურაში, რომელიც დაკავშირებულია ქცევასთან: ჰიპოკამპში, სტრიატუმში, ნუშისებრი კომპლექსში, ნათხემში და ქერქში. მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორები არეგულირებენ სხვადასხვა კინაზების ფოსფორილიზაციას, იონურ არხებს (Ozawa et al., 1998) და რეცეპტორებს, ააქტიურებენ ტრანსკრიფციის ზოგიერთ ფაქტორს. ისინი განაპირობებენ მოგვიანო პოსტსინაპსურ პასუხს და სინაპსურ პლასტიკურობას. ზოგიერთ შემთხვევაში მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების სტიმულაცია შეიძლება საკმარისი აღმოჩნდეს ჰიპოკამპის CA1 ველში LTP

ინდუცირებისთვის (Bortolotto and Collingridge, 1993). ხავსისებრი ბოჭკოების სინაფსების პოსტსინაპსურ უბანზე ამ რეცეპტორების აქტივაცია ზრდის CA3 ველის პირამიდულ უჯრედების ციტოსოლში Ca^{2+} დონეს (Yeckel et al., 1999) და სავარაუდოდ აუცილებელია, ამ სინაპსში LTP-ის ერთერთი ფორმის ინდუცირებისთვის (Yeckel et al., 1999). აღსანიშნავია, რომ მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების სუბტიპებს სხვადასხვა როლი აქვს სიგნალის გადაცემის პროცესში.

გლუტამატის მნიშვნელობა ნევროლოგიურ და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარების პროცესში. ტრანსმიტერული ფუნქციის გარდა, გლუტამატი არის ამინომჟავა და საკვანძო მოლეკულა უჯრედის მეტაბოლიზმში. მეორე მხრივ, გლუტამატის მაღალი დონე უჯრედშიგა სივრცეში არის ტოქსიკური და განაპირობებს უჯრედების დაღუპვას ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორიცაა იშემია, ეპილეფსიური შეტევები, შიზოფრენია, ჰიპოგლიკემია, ალცჰეიმერის დაავადება (Greenamyre et al., 1988; Parsons et al., 1998) და პარკინსონის დაავადება (Starr, 1995), ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი, შფოთვა, ტკივილის და პოსტტრავმული სტრესული აშლილობა. უფრო მეტიც, გლუტამატერგული ნეიროტრანსმისიის დარღვევას უკავშირებენ ამ დაავადებებთან ასოცირებული მეხსიერების და დასწავლის დეფიციტს. NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება AD-ის დროს ექსციტოტოქსიკური ნეიროდეგენერაციული პროცესების შესანელებლად. საშუალო და მძიმე სტადიის AD პაციენტებში, მემანტინით NMDA რეცეპტორების არხების ბლოკირება იწვევს პროცესების ეფექტურ და უსაფრთხო შენელებას (Seow and Gauthier, 2007). მემანტინით ზემოქმედება მსგავსია NMDA რეცეპტორის Mg^{2+} -ით ბლოკირების ეფექტის, რომელიც გახსნილ NMDA რეცეპტორის არხებს ნაკლებად მგრძნობიარეს ხდის ჭარბად გამოთავისუფლებული გლუტამატის მიმართ (Parsons et al., 2007). ექსციტოტოქსიკური ეფექტი დაკავშირებულია უჯრედის შიგნით Ca^{2+} -ის მასიურ შესვლასთან, რაც დაკავშირებულია გლუტამატის რეცეპტორების ზეაქტიურობასთან. ზოგადად ითვლება, რომ ყველაზე მნიშვნელოვანი

მექანიზმი, რომელიც განაპირობებს Ca^{2+} -ის ტოქსიკურ შემოდინებას უჯრედში, დაკავშირებულია NMDA რეცეპტორებთან.

გლუტამატი და ალცჰეიმერის დაავადება. არსებობს ჰიპოთეზა AD-ის პათოგენეზში გლუტამატის ექსციტოტოქსიკურობის მნიშვნელობის შესახებ. ამ გზაში ჩართულია გლუტამატის ტრანსპორტერების დისფუნქცია (Jacob et al., 2007). ნაჩვენებია, რომ ჰიპოკამპის ამაგზნებელი ამინო მჟავა ტრანსპორტერი 1 EAAT1 და 2 EAAT2-ის (excitatory amino acid transporter - EAAT) ექსპრესია მნიშვნელოვნად არის შემცირებული AD-ს დროს (Morris, 2003), რაც მნიშვნელოვნად ზრდის გლუტამატის დონეს AD პაციენტების ტვინში. ამას გარდა, ნეიროტრასმიტერის მიტაცების დეფექტები და ვეზიკულებიდან გლუტამატის არანორმალური გამოთავისუფლება განიხილება, როგორც უჯრედგარე გლუტამატის რაოდენობის ზრდის მიზეზი AD პაციენტების ტვინში (Brito-Moreira et al., 2011). გლუტამატის რეცეპტორების მომატებული აქტივაცია იწვევს თავისუფალი რადიკალების გენერაციას და მიტოქონდრიის განვლადობის აქტივაციას, რაც თავის მხრივ, იწვევს აპოპტოგენური ცილების გამოთავისუფლებას ციტოზოლში, სადაც ისინი აღძრავენ კასპაზებზე დამოკიდებულ აპოპტოზს ან აუტოფაგიას (Lau and Tymianski, 2010).

ნაჩვენებია, რომ A β აკავებს გლუტამატის მიტაცებას ვირთაგვების ტვინის ცოცხალ ანათლებში, ქერქულ სინაპტოსომებში და უჯრედთა კულტურაში (Li et al., 2011). ეს მონაცემები ეთანხმება იმ შედეგებს, რომლებიც მიღებულია ვირთაგვების ტვინის პარაკუჭებში A β -ს შეყვანის პირობებში, რაც იწვევს ინტერსტიციალურ სითხეში გლუტამატის დონის სწრაფ მატებას, გამა ამინო-ერბო მჟავას ან ასპარტატის მატების გარეშე (O'Shea et al., 2008). ჰიდროფობურ A β ოლიგომერებს შეუძლიათ დაუკავშირდნენ მემბრანულ ლიპიდებს და ამ გზით, მეორადად შეწყვიტონ ტრანსმემბრანული ტრანსპორტერების (გლუტამატის ტრანსპორტერების) სტრუქტურა და ფუნქცია, რის გამოც, მოიმატებს უჯრედგარეთა გლუტამატის კონცენტრაცია.

ელექტრონულ მიკროსკოპიული კვლევებით გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამპში მემბრანული რეცეპტორები ლოკალიზებულნი არიან ექსტრასინაპსურად, მაშინ როცა, უჯრედის მემბრანული რეცეპტორების

მხოლოდ 1–2%-ია ლოკალიზებული სინაპსურ საიტებზე (Rusakov et al., 1998). შესაბამისად, ქიმიური ნაერთები ნაწილდება ექსტრაუჯრედულ სითხეში და უპირატესად, უკავშირდება ექსტრასინაპსურ რეცეპტორებს. ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები, რომლებიც არ აქტიურდებიან დაბალსიხშირის სინაპსურ განმუხტვებზე, შეიძლება ლოკალიზებულნი იყვნენ უჯრედის სხეულებზე, დენდრიტულ განშტოებაზე, დენდრიტული ქიცვზე. ნაჩვენებია, რომ სინაპსური NMDA რეცეპტორის აქტივაცია მნიშვნელოვანია ნეირონების დაცვისთვის, მაშინ როცა ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები ჩართულია უჯრედების დაღუპვის გზებში (Papouin and Oliet, 2014). სხვადასხვა მეთოდით ნაჩვენებია, რომ A β წრაფად და მნიშვნელოვნად ზრდის ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორების პასუხებს. ხსნადი A β ოლიგომერები ააქტიურებენ ექსტრასინაპსურ NR2B სუბერთეულის შემცველ NMDA რეცეპტორებს, რითაც ზრდიან კალპაინის სიგნალებს და მიტოგენ-გააქტიურებული p38 პროტეინკინაზების აქტიურობას (Li et al., 2011). გარდა ამისა, A β ოლიგომერები არღვევენ გლუტამატის მიტაცებას ან მოქმედებენ გლიური უჯრედებიდან გლუტამატის გამოთავისუფლებაზე, რის გამოც, იზრდება გლუტამატის დონე, რაც იწვევს სინაპსურ დისფუნქციას. ზოგიერთ შრომაში ნაჩვენებია, რომ NR2 რეცეპტორების სელექტიური ანტაგონისტები A β -თი გამოწვეული დისფუნქციის პრევენციას ახდენენ (Li et al., 2011). ამ მონაცემებთან თანხმობაშია ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ მემანტინის დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში მისი სამიზნე ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორია (Leveille et al., 2008).

1.3. ჰიპოკამპის ფიზიოლოგია. სინაპსური პლასტიკურობა და მეხსიერება

ჰიპოკამპი და მეხსიერება. ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა იმ ფაქტის გამოვლენა, რომ მეხსიერება არაერთგვაროვანი ფენომენია არა მარტო დროითი პარამეტრის, არამედ დასამახსოვრებელი ფაქტორის ბუნების მიხედვითაც და, რომ მეხსიერების ცალკეული ფორმის განმსაზღვრელი მექანიზმები განსხვავდება ფუნქციური სისტემის

სტრუქტურული შემადგენლობითა და მათი ურთიერთ-დამოკიდებულებით (Rosenkilde, 1983).

დღეისათვის, ძუძუმწოვართა თავის ტვინში მეხსიერების სხვადასხვა სისტემის არსებობას, შესაბამისი დიფერენცირებული ანატომიური სუბსტრატით, სავსებით დასაბუთებულად მიიჩნევენ (Squire and Kandel, 2000). დეკლარატიული მეხსიერების ანატომიურ სუბსტრატად ჰიპოკამპი და მედიალური ტემპორალური ქერქი განიხილება (Bunsey and Eichenbaum, 1996), ხოლო მოტორული პასუხის დასწავლა (დაოსტატება) და, ასევე, ჩვევების ფორმირება, არადეკლარატიული (პროცედურული) მეხსიერების ფორმებია და მათ ანატომიურ სუბსტრატად კუდიანი ბირთვი განიხილება. ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნათლად არის გამოვლენილი ჰიპოკამპისა და კუდიანი ბირთვის მნემონური ფუნქციების ორმაგი დისოციაცია (Packard et al., 1989).

მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის მონაწილეობის დამადასტურებელ კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს პაციენტი H. M., რომელსაც ეპილეფსიის მძიმე ფორმის მკურნალობის მიზნით, ჰიპოკამპი ბილატერალურად ამოკვეთეს. შედეგად, მან სრულიად დაკარგა ახალი ფაქტების დამახსოვრების უნარი; ასევე, დაკარგა მეხსიერება ოპერაციამდე ცოტა ხნით ადრე მომხდარი მოვლენების შესახებ, თუმცა, ძველი მოვლენები ინტაქტურად იყო შენახული მეხსიერებაში (Scoville and Milner, 1957). ეს მონაცემები, ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებთან ერთად (Morris et al., 1982), იძლევა დასკვნის საშუალებას, რომ ახალი ინფორმაციის დამახსოვრება ჰიპოკამპის ფუნქციობაზე არის დამოკიდებული, თუმცა, მეხსიერების კვალი საბოლოოდ ტვინის სხვა ნაწილში ინახება და ჰიპოკამპზე აღარ არის დამოკიდებული (Squire and Zola-Morgan, 1991).

მეხსიერების უჯრედული საფუძვლები და NMDA რეცეპტორი. ფართოდ არის გაზიარებული მოსაზრება იმის შესახებ, რომ მეხსიერების ფორმირებას საფუძვლად უდევს სინაპსური ტრანსმისიის ხანგრძლივი ცვლილებები. ამ იდეის პირველ ავტორად ითვლება ჰები, რომელმაც ივარაუდა სინაპსურ კავშირებში პრე- და პოსტსინაპსური ნეირონების ერთდროული აქტიურობის

მნიშვნელობა (Hebb, 1949). სინაპსური კავშირების გაძლიერებას უწოდებენ ხანგრძლივ პოტენციაციას (LTP) და იგი ექსპერიმენტულად გამოიწვევა მაღალსიხშირის გაღიზიანებით (Bliss and Lomo, 1973), მაშინ როცა, სინაპსური კავშირების შესუსტება გამოიწვევა დაბალსიხშირის სტიმულაციით (Mulkey and Malenka, 1992), რასაც ხანგრძლივ დეპრესიას (LTD - long-term depression) უწოდებენ. LTP პირველად აღწერეს Bliss-მა და Lomo-მა 1973 წელს (Bliss and Lomo, 1973), რომლებმაც აჩვენეს, რომ ბოცვრების ჰიპოკამპის პერფორანტული გზის მაღალსიხშირის გაღიზიანება დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებში სინაპსური ტრანსმისიის მდგრად გააძლიერებას იწვევს. LTP-ის მახასიათებლები – კოოპერაციულობა, ასოციაციურობა და შესავლის სპეციფიკურობა, მნიშვნელოვან არგუმენტს წარმოადგენს იმ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ, რომლის მიხედვით, LTP მეხსიერების ზოგიერთი ფორმის ბიოლოგიურ სუბსტრატად განიხილება. ხანგრძლივი სინაპსური პლასტიკურობის ამ ფორმებს აქვთ მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის მსგავსი გამოწვევის, განვითარების, კონსოლიდაციის და გაძლიერების მექანიზმები (Bliss et al., 2003). მიიჩნევენ, რომ LTP-სა და LTD-სათვის დამახასიათებელი სინაპსური ტრანსმისიის ხანგრძლივი ცვლილებები წარმოადგენს მეხსიერების ფორმირების უჯრედულ სუბსტრატს. ამასთან დაკავშირებით სხვა არგუმენტებიც არსებობს: 1) LTP საკმაოდ ადვილად გამოიწვევა ჰიპოკამპში; 2) LTP-ს გამოძწვევი გაღიზიანების რიტმული აქტიურობა კვლევითი ქცევის დროს ჰიპოკამპში ბუნებრივად აღმოცენებული თეტა აქტიურობის მსგავსია (Greenstein et al., 1988). 3) ჰიპოკამპის LTP-ის და LTD-ის ინჰიბიტორები ასევე აუარესებენ ჰიპოკამპდამოკიდებული ამოცანების დასწავლასა და შენახვას (Morris et al., 1986) 4) ზოგიერთი ბიოქიმიური ცვლილება, რომელიც LTP-ის ინდუქციის დროს ვლინდება, ასევე აღინიშნება დამახსოვრების პროცესში. დღემდე, LTP და LTD მეხსიერების ყველაზე მიმზიდველ ელექტროფიზიოლოგიურ უჯრედულ კორელატს წარმოადგენს. თუმცა, კაუზალური კავშირი ამ ორ ფენომენს შორის ჯერ-ჯერობით დაუდგენელია (Neves et al., 2008).

მიუხედავად იმისა, რომ LTP და LTD ტვინის სხვადასხვა უბანშია გამოვლენილი, უმთავრესი მონაცემები მათი მოლეკულური მექანიზმების შესახებ მოპოვებულია შრომებში, რომლებშიც იკვლევდნენ ჰიპოკამპს. ნაწილობრივ ეს განპირობებულია იმით, რომ ჰიპოკამპი წარმოადგენს ტვინის იმ უბანს, რომელიც კრიტიკულად არის მნიშვნელოვანი ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმირებისათვის (Lynch, 2004). ამასთან, ჰიპოკამპი წარმოადგენს ალცჰეიმერის დაავადებულთათვის დამახასიათებელი ამილოიდური პათოლოგიისადმი ერთ-ერთ ყველაზე მეტად მგრძნობიარე უბანს (Walsh and Selkoe, 2004). შესაბამისად, სინაპსური პლასტიკურობის მექანიზმებს ჰიპოკამპის მაგალითზე განვიხილავთ.

სინაპსური პლასტიკურობა: ხანმოკლე და ხანგრძლივი მოდიფიკაცია.

ჰიპოკამპურ სინაპსებში ხანმოკლე პლასტიკურობის გამოსავლენად გამოიყენება სტიმულაციის ორი ტიპი: წყვილი იმპულსებით გაღიზიანების პარადიგმა და ხანმოკლე მაღალსიხშიროვანი - ტეტანური გაღიზიანების პარადიგმა. წყვილი გაღიზიანებით გამოწვეული ველის ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალის (EPSP) გაადვილება არის სინაპსური პლასტიკურობის ხანმოკლე ფორმა, რომელიც აღწერს სინაპსის უნარს, მცირე ინტერვალით მეორე იმპულსით სტიმულაციის საპასუხოდ, გაზარდოს ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება; როდესაც იმპულსებს შორის ინტერვალი შეადგენს 20 მს-დან 300 მს-მდე, მეორე სტიმულით გამოწვეული EPSP არის უფრო დიდი, ვიდრე პირველი სტიმულით. პირველი სტიმულის საპასუხოდ აღძრული მოქმედების პოტენციალი იწვევს პრესინაპსური Ca^{2+} -ის კონცენტრაციის ზრდას, რომელიც ფონურ მაჩვენებელს უბრუნდება რამდენიმე ასეული მილისეკუნდის განმავლობაში. მეორე იმპულსით გაღიზიანებისას ხდება Ca^{2+} -ის შემოსვლა, რომელიც ემატება პირველი სტიმულის დროს შემოსულ ნარჩენ Ca^{2+} -ს, შედეგად იზრდება Ca^{2+} -ის კონცენტრაცია პრესინაპსში და იზრდება ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების ალბათობა (Wu and Saggau, 1994). ამრიგად, თუ მოქმედების პოტენციალი პრესინაფსამდე მიაღწევს წინა მოქმედების პოტენციალიდან რამდენიმე მილისეკუნდში, აქვს შესაძლებლობა გამოიწვიოს მეტი ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლება სინაპსში.

შესაბამისად, ხანმოკლე ინტერვალთა მოქმედების პოტენციალის წყვილი ზრდის პოსტსინაპსური უჯრედების გააქტივების შესაძლებლობას. წყვილი იმპულსით გაღიზიანების პირობებში, მეორე პასუხის შეფარდება პირველთან გამოიყენება პრესინაპსური გამოთავისუფლების მექანიზმის შესაფასებლად (Zucker and Regehr, 2002) და ნეირონულ ქსელებში აგზნება-შეკავების ბალანსის შეფასების საშუალებას იძლევა (Marder and Buonomano, 2003). ჰიპოკამპის რეგიონებს შორის, წყვილი გაღიზიანების შედეგად გაადვილება ყველაზე ძლიერად ხავსისებრ ბოჭკოებსა და CA3 ველის სინაპსებში ვლინდება. მეორე იმპულსის შემდეგ სინაპსური ტრანსმისიის შემცირებას წყვილი გაღიზიანებით გამოწვეულ დეპრესიას (paired-pulse depression - PPD) უწოდებენ. ამ სახის დეპრესია გამოიწვევა თუ სტიმულებს შორის ინტერვალი შეადგენს 200-2000 მს-ს და შესაძლებელია ასახავდეს GABA_A რეცეპტორების აქტივაციას (Rausche et al., 1989). ხანმოკლე სინაპსური პლასტიკურობის მეორე ტიპური მაგალითი არის პოსტტეტანური პოტენციაცია. სინაპსის ეფექტურობის გაძლიერება აღინიშნება მაღალი სიხშირის სინაპსური აქტივაციიდან მცირე დროის მერე. პოსტტეტანური პოტენციაციის დროს პრესინაპსურ ბუტონში იზრდება მიტოქონდრიული Ca²⁺-ის კონცენტრაცია (Tang and Zucker, 1997). ამიტომ, მიიჩნევა, რომ პოსტტეტანური პოტენციაცია არის პრესინაპსური პროცესი (Tang and Zucker, 1997).

ერთერთი სპეციფიკური ფორმა ხანმოკლე სინაპსური პლასტიკურობის არის სიხშირედამოკიდებული გაადვილება, რომელსაც ადგილი აქვს ჰიპოკამპის ხავსისებური ბოჭკოების სინაპსებში და არის ერთერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი ხავსისებური ბოჭკოების პასუხის იდენტიფიცირებაში (Wang et al., 2002). სიხშირედამოკიდებული გაადვილების შედეგად აქტიურდება Ca²⁺-ის არხები და იზრდება უჯრედშიგა Ca²⁺-ის ეფექტი ტრანსმიტერის გამოთავისუფლების პროცესზე (Zucker, 1989). ეს პროცესი განპირობებულია, თუნდაც ნაწილობრივ, სინაპსურად გამოთავისუფლებული გლუტამატის (Lerma, 2006) საშუალებით კაინატური რეცეპტორების ხანგრძლივი აქტივაციით (Schmitz et al., 2001).

ხანგრძლივი მოდიფიკაცია. ხანგრძლივი პოტენციაცია (LTP) არის ამაგზნებელი იმპულსების სწრაფი და ხანმოკლე თანმიმდევრობით წარდგენის საპასუხოდ სინაპსური პასუხის შენარჩუნება, რომელიც სტიმულაციის შემდეგ გრძელდება რამდენიმე საათი, დღე ან თვე (Bliss and Lomo, 1973). LTP-ის შემდეგ ჰიპოკამპში ვითარდება მორფოლოგიური ცვლილებები - არსებული სინაპსების მოდიფიკაცია (Desmond and Levy, 1983) და ახლად ფორმირებული სინაპსების დამატება (Chang and Greenough, 1984), რაც აძლიერებს ვარაუდს, რომ LTP დასწავლის და მეხსიერების პროცესების რელევანტურია. სინაპსური კავშირის ცვლილებების მიმართულების განსაზღვრისათვის უჯრედშიგა Ca^{2+} -ის ზრდის დონე წარმოადგენს მნიშვნელოვან პარამეტრს. სავარაუდოდ Ca^{2+} -ის დაბალი დონე ააქტიურებს პროტეინფოსფატაზას და ხელს უწყობს LTD-ის, ხოლო მაღალი კონცენტრაცია ააქტიურებს კინაზებს და ხელს უწყობს LTP-ის განვითარებას (Lisman, 1989). ცხადია, რომ სტიმულის ინტენსივობას განსაზღვრავს იმპულსების სიხშირე, რაოდენობა და თითოეული იმპულსის დროს წარმოქმნილი დენის სიდიდე. მაღალი სიხშირის სტიმულაცია (იმ სიხშირის ფარგლებში, როცა პოსტსინაფსურ უჯრედს შეუძლია რეაგირება) იწვევს უფრო დიდ პოსტსინაფსურ დეპოლარიზაციას, რომელიც წარმოიქმნება პოსტსინაფსური პოტენციალების დროში სუმაციის გაზრდით. გახანგრძლივებული სტიმულაციის დროს პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციის დრო იზრდება, რაც განაპირობებს დიდი რაოდენობით Ca^{2+} -ის შესვლას. ძლიერი დენი იწვევს უფრო ძლიერ პოსტსინაფსურ დეპოლარიზაციას, რაც განპირობებულია ერთდროულად გააქტივებული შემომავალი აქსონების რაოდენობის გაზრდით. ეს სამივე ცვლადი სხვადასხვა ექსპერიმენტებში ხშირად განსხვავდება. LTP-ის გამოწვევა შესაძლებელია სტიმულაციის სხვადასხვა პატერნით, რაც დიდწილად განსაზღვრავს წარმოქმნილი LTP-ს თვისებებს. ერთერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმა სტიმულაცია იმპულსების სერიით 100ჰც 1 წამის განმავლობაში, ამას ეწოდება მაღალი სიხშირით სტიმულაციის (HFS - high-frequency stimulation) პროტოკოლი. სხვა, ასევე გავრცელებული პროტოკოლი არის თეტა რითმით, იმპულსების ხანმოკლე სერიებით (TBS - theta-burst stimulation) სტიმულაცია,

სადაც ინტერვალი სტიმულების ხანმოკლე სერიებს შორის არის 200 მს (Rose and Dunwiddie, 1986). ცნობილია რომ 200 მს არის თეტა რითმის პერიოდულობასთან (4-8 ჰც) ახლოს, რომელიც ვირთაგვებში აღირიცხება ქცევითი ამოცანის შესრულების დროს (Buzsaki, 2002). ცნობილია, რომ იმპულსების პირველი სერია იწვევს GABA-ერგული ინტერნეირონების გააქტივებას. მნიშვნელოვანია, რომ GABA-ს გამოთავისუფლება ააქტიურებს GABA_B ავტორეცეპტორებს, რომელიც იწვევს GABA-ს გამოთავისუფლების დროებით შემცირებას, რომელიც მაქსიმუმს აღწევს 100 დან 200 მს-ში. შესაბამისად, იმპულსების მეორე სერია აძლიერებს ძაბვადამოკიდებული NMDA რეცეპტორებით გამოწვეულ დენებს. TBS-ის და HFS-ის ეფექტების შედარებით (Hernandez et al., 2005) დადგინდა, რომ LTP-ს მასშტაბები უპირატესად დამოკიდებულია სერიაში სტიმულების რაოდენობაზე, ვიდრე სტიმულაციის სახეზე. მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა ასევე TBS და HFS პროტოკოლებით გამოწვეულ ეფექტებს შორის შორის LTP-ს საწყის სტადიაზე; დიდი რაოდენობის იმპულსების (200 და 300) თეტა რითმით იმპულსთა სერიებით სტიმულაცია განაპირობებს ინტენსიურ LTP-ს (Hernandez et al., 2005). როგორც ჩანს, სტიმულაციის ეს ორი პროტოკოლი სხვადასხვა ბიოქიმიურ გზას ააქტივებს და განაპირობებს სხვადასხვა მასშტაბისა და დროში განსხვავებული მიმდინარეობის LTP-ს წარმოქმნას (Patterson et al., 2001). LTP-სგან განსხვავებით LTD შეიძლება გამოწვეული იყოს დაბალი სიხშირის სტიმულაციით (ტიპურად 900 იმპულსი 1 ჰც სიხშირით). CA1 ველში აღწერილია ორი სხვადასხვა ტიპის LTD: NMDA რეცეპტორზე დამოკიდებული LTD, რომელიც საჭიროებს პოსტსინაპსური Ca²⁺-ის მცირე რაოდენობით ზრდას ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, ხოლო მეტაბოტროპულ გლუტამატერგულ რეცეპტორზე დამოკიდებული LTD დაფუძნებულია როგორც პრე- ისე პოსტსინაპსურ მექანიზმზე. ნეირონებს შორის სპეციფიკური ტიპის LTP-ს წარმოქმნა დამოკიდებულია ისეთ ფაქტორებზე, როგორიცაა LTP-ს განვითარების ანატომიური ლოკალიზაცია, ორგანიზმის ასაკი, ასევე განსხვავება სასიგნალო გზებს შორის, რომელსაც იყენებს უჯრედი. მაგალითად შაფერის კოლატერალების გზაში წარმოქმნილი LTP მნიშვნელოვნად განსხვავდება ხავსისებრი ბოჭკოების გზაში წარმოქმნილი

LTP-საგან, რომელიც დამოკიდებულია NMDA რეცეპტორების აქტივაციაზე და ჩვეულებრივ მისი გამოწვევა ხდება სტიმულაციის განსხვავებული პროტოკოლით. გარდა ამისა LTP-ს მოლეკულური მექანიზმი ზრდასრულ და ახალგაზრდა ჰიპოკამპში განსხვავებულია. ზოგიერთი ტიპის ჰიპოკამპური LTP დამოკიდებულია NMDA რეცეპტორებზე, ზოგიერთი მეტაბოტროპულ გლუტამატერგულ რეცეპტორებზე და ძაბვადამოკიდებულ Ca^{2+} -ის არხებზე.

ჰიპოკამპის გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორი და სივრცითი მეხსიერება. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ უმაღლეს ხერხემლიანთა დეკლარატიულ მეხსიერებას, სწორედ ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებზე განთავსებულ სინაფსებში განვითარებული “ხანგრძლივი, ასოციაციური ტიპის, პოსტტეტანური პოტენციაციის” ფენომენი უდევს საფუძვლად. იმის გასარკვევად, სივრცითი ტესტის შესრულებისათვის აუცილებელია, თუ არა, „NMDA-დამოკიდებული ხანგრძლივი პოტენციაციის” განვითარება, ჰიპოკამპში შეჰყავდათ NMDA რეცეპტორების ბლოკატორი. ასეთ პირობებში, ვირთაგვები ასრულებენ ტესტის არასივრცით ვერსიას, მაგრამ ვერ ასრულებენ სივრცით ვერსიას. ამ მონაცემების საფუძველზე ვარაუდობდნენ, რომ ჰიპოკამპში ფუნქციობს სინაფსური პლასტიკურობის ისეთი მექანიზმი, რომელიც NMDA რეცეპტორების ფუნქციობაზეა დამოკიდებული. შესაძლოა, ეს იყოს „ხანგრძლივი პოტენციაცია”, რომელიც „სივრცითი დეკლარატიული“ მეხსიერების მექანიზმს წარმოადგენს.

ამ მონაცემების კრიტიკული განხილვისას წამოიჭრა შენიშვნები, იმასთან დაკავშირებით, რომ NMDA რეცეპტორების ბლოკატორი შეიძლება იყოს არასპეციფიკური და სხვა რეცეპტორების ბლოკირებაც მოახდინოს, ან იმოქმედოს სხვა მოლეკულებზე, რომლებიც შესაძლებელია, ამ ეფექტის საბაზისო მოლეკულებს წარმოადგენენ.

ბოლო დროის მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ LTP და LTD-ის განვითარება განპირობებულია, შესაბამისად, NR2A და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების აქტივაციით (Liu et al., 2004; Fox et al., 2006). გიმ და თანაავტორებმა (Ge et al., 2010) შეისწავლეს NR2B სპეციფიკური

ანტაგონისტის ზემოქმედებით LTD-ს შესაძლო კავშირი სივრცითი მეხსიერებასთან. ტრენირებამდე NR2B რეცეპტორის სპეციფიკური ანტაგონისტით ზემოქმედების შედეგად გამოვლინდა, რომ LTD და შესაბამისად, NR2B რეცეპტორი მნიშვნელოვნად აუარესებს მეხსიერების კონსოლიდაციისა ან/და შენახული ინფორმაციის გახსენების პროცესებს. მიუხედავად იმისა, რომ NR2A რეცეპტორის ანტაგონისტი იწვევს ჰიპოკამპის CA1 ველში LTP ბლოკირებას, მისი ზემოქმედება არ იწვევს სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას.

1.4. ალცჰეიმერის დაავადება

ალცჰეიმერის დაავადება (AD) წარმოადგენს ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას, რომელიც პირველ რიგში უვითარდებათ ხანდაზმულ ადამიანებს და დემენციის შემთხვევათა 70%-ს შეადგენს; 17-დან 25 მილიონამდე ადამიანია დაავადებული მსოფლიოში და მომავალი 50 წლის განმავლობაში მათი რაოდენობა შესაძლოა გაოთხმაგდეს. ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში აღწერილია მეხსიერებისა და კოგნიტიური ფუნქციის დარღვევის პროგრესირება. სიმპტომები ასევე შესაძლოა მოიცავდეს ყურადღების დეფიციტს, მეტყველების სიძნელებს და ემოციურ არასტაბილურობას. 65 წლის ასაკამდე განვითარებულ AD-ს მიაკუთვნებენ ადრეულ ფორმას და AD-ის შემთხვევათა მხოლოდ 10%-ს შეადგენს. უმეტეს შემთხვევაში ეს ფორმა დაკავშირებულია მემკვიდრეობით მიღებულ აუტოსომურ-დომინანტურ გენურ მუტაციებთან. AD, რომელიც 65 წლის ასაკის შემდეგ ვითარდება ამ დაავადების შემთხვევათა 85%-95%-ს შეადგენს (Selfridge et al., 2013).

AD-ის მქონე პაციენტების ტვინი ხასიათდება სენილური ფოლაქების (Senile plaques - SP) და ნეიროფიბრილური გორგლების (neurofibrillary tangles - NFTs) არსებობით და ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული ნეირონების დაკარგვით (Selkoe, 2001). დღეისთვის, არ არის გამოვლენილი ის მიზეზები და ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს AD-ის განვითარებას. თუმცა, AD-ის მქონე პაციენტებში პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციის განვითარებაში β -

ამილოიდური პეპტიდის (amyloid beta peptides - A β) და ტაუ პროტეინის საკვანძო როლი აღიარებულია (Huang and Jiang, 2009).

ზოგიერთი ავტორი AD-ის განვითარების ცენტრალურ მოვლენად და ფუნდამენტურ მიზეზად A β -ს დაგროვებას განიხილავს. ამილოიდური ჰიპოთეზა, პირველად 1991 წელს იქნა შემოთავაზებული (Hardy et al., 1992). AD-ის მქონე პაციენტების ტვინში სენილური ფოლაქების ძირითადი კომპონენტი არის 39-43 ამინომჟავას პეპტიდი. A β არის β და γ სეკრეტაზების დახმარებით (Yin et al., 2007) APP-ის (Amyloid precursor protein - APP) ტრანსმემბრანული გლუკოპროტეინის თანმიმდევრული დაშლის შედეგი (Tanzi et al., 1987). ამილოიდური თეორია გამყარებულია იმ ფაქტით, რომ დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც 21-ე ქრომოსომა გასამმაგებული აქვთ და სადაც არის ლოკალიზებული APP-ს გენი, 40 წლის ასაკისთვის უვითარდებათ ისეთი ნეიროპათოლოგია, რომელიც საკმარისია AD-ის ადრეული ფორმის დიაგნოზირებისთვის (Lott and Head, 2005). ამილოიდური ჰიპოთეზის უფრო მეტი მტკიცებულებები მიღებულია ადამიანის APP-ის გენით მუტანტ ტრანსგენურ თაგვებზე, რომლებშიც გამოვლენილია ამილოიდური ფოლაქები და სივრცითი დასწავლის დეფიციტი (Hsiao et al., 1996).

მიუხედავად ზემოთქმულისა, მრავალი მტკიცებულებაა, რომელიც ეწინააღმდეგება ამილოიდურ ჰიპოთეზას. A β ჩანარები ვლინდება 40% ნორმალური კოგნიტიური ფუნქციების მქონე, დემენციის არ მქონე ხანდაზმულებში და შეიძლება მიაღწიოს AD-ისთვის დამახასიათებელ ნეიროპათოლოგიის დონეს (Price et al., 2009). ერთ-ერთ შრომაში აღწერილია, რომ ნორმალური კოგნიტიური ფუნქციების მქონე ხანდაზმულების მხოლოდ 17%-ში არ გამოვლინდა ტვინის დეგენერაციული ცვლილებები (Davis et al., 1999), ხოლო ნეიროვიზუალიზაციის ამილოიდ-PET მეთოდის გამოყენებით გამოვლინდა, რომ ნორმალური კოგნიტიური ფუნქციების მქონე ინდივიდების 10-30% შემთხვევაში სკანირების შედეგები ამილოიდ-დადებითია (Chetelat et al., 2013). ტაუ ჰიპოთეზის მიხედვით AD-ის პათოგენეზში ცენტრალური მოვლენა არის ტაუს პათოლოგია. ბოლო 20 წელია, დიდი ძალისხმევა არის მიმართული ტაუსა და ტაუს ფოსფორილირების საკითხების შესწავლისადმი ნორმასა და

პათოლოგიაში, თუმცა მრავალი საკითხი დამატებით კვლევას მოითხოვს. ნეიროფიზიოლოგიური გორგლები, რომლებიც ნაჩვენებია AD-ის მქონე პაციენტების ნეირონებში (Alonso et al., 1996), წარმოადგენს პათოლოგიური ტაუ პროტეინის აგრეგატებს, რომლებიც შედგება ჰიპერფოსფორილირებული ტაუ პროტეინისაგან. კავშირი ასაკთან დაკავშირებული ტაუ პათოლოგიისა და ტაუპათიის განვითარებას შორის, და ასევე ტაუ პროტეინის პათოლოგიური აგრეგაციით განპირობებულ ნევროლოგიურ დარღვევებსა და კოგნიტიურ დარღვევებს შორის, არ არის დადგენილი.

დღეისათვის მზარდია იმ მონაცემთა რაოდენობა, რომლებშიც გამოვლენილია AD-ის პათოგენეზში სხვა ისეთი მექანიზმების ჩართულობა, რომლებიც ტაუსა და A β პათოლოგიის განვითარებამდე ვლინდება (Krstic et al., 2012; Chetelat, 2013). ასეთი პოტენციური გამწვავები მექანიზმები მოიცავს მიტოქონდრიის დისფუნქციას (Ankarcrona et al., 2010), ოქსიდატიურ სტრესს (Castellani and Perry, 2012), ჰიპოქსიას (Oresic et al., 2011), ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას (Kuusisto et al., 1997), სისხლძარღვოვან (ვასკულარულ) პათოლოგიას (Zlokovic, 2011) და ქრონიკულ ნეიროანთებას (Krstic and Knuesel, 2013), თუმცა არ შემოირფარება მხოლოდ ამ მექანიზმებით.

AD-სთან ასოცირებული გენეტიკური, უჯრედული და მოლეკულური ცვლილებები სულ უფრო აძლიერებს შეხედულებას, რომ ნეიროანთება არის ერთ-ერთი საკვანძო კომპონენტი AD-ის ნეიროდეგენერაციულ პროცესში (Naj et al., 2011). AD-ს პათოგენეზში ანთებითი პროცესების მნიშვნელობის შესახებ ყველაზე თანამედროვე ჰიპოთეზა შემოთავაზებულია Krstic-ისა და Knuesel-ის მიერ (Krstic and Knuesel, 2013), სადაც აღწერილია AD-ის განვითარების პათოლოგიური მოვლენების თანმიმდევრობა. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით, ნეირონების ბუნებრივი პასუხი ანთებით გამოწვეულ სტრესზე, მოიცავს ტაუს ჰიპერფოსფორილირებას და მის გადაადგილებას სომატოდენტრიტულ უბანში, ისევე როგორც APP-ის სინთეზის მატებას (Krstic and Knuesel, 2013).

AD-ის განვითარების ერთერთ მიზეზად, ასევე განიხილება ოქსიდატიური სტრესი. დაბერების პროცესში და AD-ის დროს განსაკუთრებით მძაფრდება პრო-ოქსიდანტურ და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის

დისბალანსი, რაც შეიძლება ოქსიდატიური სტრესის განვითარების მიზეზი გახდეს. ოქსიდატიური სტრესისათვის დამახასიათებელია ჟანგბადის აქტიური ფორმები, რომლებიც ძირითადად მიტოქონდრიაში წარმოიქმნება და იწვევს ცხიმების, უჯრედული ცილების, ნუკლეინის მჟავების და გლუკოზის დაშლას, რაც ვლინდება ცხიმების ზეჟანგვით, ცილების, დნმ/რნმ-ის დაჟანგვით (Gella and Durany, 2009). ტვინში ყველაზე გავრცელებული ანტიოქსიდანტი არის გლუტათიონი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დეტოქსიკაციაში (Pocernich and Butterfield, 2012). გლუტათიონის დონე მნიშვნელოვნად მცირდება ასაკთან ერთად და AD-ის მქონე პაციენტებში (Saharan and Mandal, 2014).

AD-ის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცვლილებები ცილების მეტაბოლიზმში. ცილების ჰომეოსტაზის ფუნქციური დაქვეითება იწვევს დაზიანებული და არასწორად აწყობილი ცილების აკუმულირებას დაბერებულ უჯრედებში და AD-ის განვითარებას (Taylor and Dillin, 2011). ცილების სინთეზის მთავარი საიტი არის, ენდოპლაზმური ბადე. გაშლილი ან არასწორად დახვეული ცილები, ენდოპლაზმური ბადის სივრცეში აკუმულირების შედეგად, იწვევს ენდოპლაზმური ბადის სტრესს, რომელიც თავის მხრივ ჩართავს სასიგნალო მოვლენების რთულ ქსელს და უჯრედულ პროცესებს, რომელიც უბიკვითინ-პროტეასომის სისტემის სახელით არის ცნობილი და მონაწილეობს სტრესის მოხსნასა და ჰომეოსტაზის აღდგენაში (Schroder and Kaufman, 2005). თუ ამ სისტემის პროტექტორული მექანიზმი დარღვეულია, იგი ვერ აღადგენს ჰომეოსტაზს, პროაპოპტოზური სიგნალები, დაზიანებული უჯრედების დაღუპვასთან ერთად, გამოიწვევს ენდოპლაზმატური ბადის ჭარბ და გახანგრძლივებულ სტრესს, რომელიც თავის მხრივ, განაპირობებს ნეირონთა აპოპტოზურ დაღუპვას.

უკანასკნელ პერიოდში დაგროვდა მონაცემები, რომლის მიხედვით მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტი არის პოტენციური რისკ-ფაქტორი AD-ის განვითარებაში, რომელიც სავარაუდოდ, განპირობებულია ინსულინითა და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორებით. ასევე, ვარაუდობენ, რომ სისხლძარღვოვანი დისფუნქცია, რომელიც იწვევს ნეირონების დისფუნქციას

და ნეიროდეგენერაციას შესაძლებელია ისეთი დაავადებების განვითარების მიზეზი გახდეს, როგორიცაა β -ამილოიდოზი და ამილოიდური ანგიოპათია. ამ დროს ხდება ამილოიდ- β პეპტიდის აკუმულირება ტვინსა და სისხლძარღვების კედლებზე, რაც თავის მხრივ, AD-ის დამახასიათებელი ნიშნებია (Zlokovic, 2008).

ალცჰეიმერის დაავადების ქოლინერგული თეორია 70-იან წლებში განვითარდა. ალცჰეიმერის დაავადების დროს ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ცვლილება თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში ქოლინ აცეტილტრანსფერაზას (Choline Acetyltransferase - ChAT) აქტიურობის დაქვეითებაა (Mullan, 2000). ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური შემცირება აღინიშნება ქოლინერგულ პროექციებში, რომლებიც გამჭვირვალე ძგიდის, ბროკას დიაგონალური ღარის მახლობლად, ღრმად მდებარე ბირთვებიდან იწყება და ჰიპოკამპისაკენ მიემართება და იმ ქოლინერგულ პროექციებში, რომლებიც მეინერტის ბაზალური ბირთვის მახლობლად იწყება და ნეოკორტექსისა და თავის ტვინის ქერქისაკენ მნიშვნელოვან ქოლინერგულ შესავალს აგზავნის (Katzman, 1989). ამ აღმოჩენამ ალცჰეიმერის დაავადება ტრანსმიტერებთან დაკავშირებულ პათოფიზიოლოგიურ დაავადებად გადააქცია, რაც თანამედროვე ნეირომეცნიერულ მიდგომას ექვემდებარება. ეს აღმოჩენა დაემთხვა ნეიროტრანსმიტერების გამოკვლევების ზენიტს. ამავე დროს იქნა დაზუსტებული ცენტრალური ქოლინერგული გზების ნეიროანატომია (Mesulam and Van Hoesen, 1976). ალცჰეიმერის დაავადების დროს კლასიკური ნეიროპათოლოგიური დარღვევა, როგორიცაა სენილური ფოლაქები, დაკავშირებული აღმოჩნდა ქოლინერგულ დენერვაციასთან და ქოლინერგული დაზიანების მქონე ცხოველები, რომლებსაც მეხსიერების დარღვევა აღენიშნებოდათ, მიჩნეული იქნა, როგორც ალცჰეიმერის დაავადების მოდელი (Bartus et al., 1982). გამოითქვა მოსაზრება, რომ ალცჰეიმერის დაავადება არის ქოლინერგული დაავადება, ისევე როგორც პარკინსონის დაავადება არის დოფამინერგული და ისევე დაექვემდებარება ქოლინერგულ მკურნალობას, როგორც პარკინსონი დოფამინერგულ მკურნალობას (Coyle et al., 1983). ამ მოსაზრებას აძლიერებდა ის აღმოჩენა, რომ ალცჰეიმერის დაავადების

დროს, აცეტილქოლინესტერაზას ინჰიბიტორები სიმპტომურ გაუმჯობესებას იწვევდნენ (Summers et al., 1986). მანიპულაციები, რომლებიც ფარმაკოლოგიურად გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის პრევენციას ახდენს, ასევე ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის ცვლილებების პრევენციას იწვევს (Darnaudery et al., 2002).

ამრიგად, A β -ს და ტაუს ფორმირება და აკუმულირება ოლიგომერიზაციის ჩათვლით, ენდოპლაზმური ბადის სტრესი, ოქსიდატიური სტრესი, ინსულინ/IGF -ის მიმართ რეზისტენტობა, გლიის დისფუნქცია - ყველა ეს პათოლოგია მონაწილეობს AD-ის განვითარებაში და ყველა მათგანი პირდაპირ და/ან არაპირდაპირ ურთიერთკავშირში მონაწილეობს AD-ის პათოგენეზსა და ქმნიან მანკიერ წრეს თავის ტვინში AD-ის პროგრესირებისთვის. დაბერების პროცესი განამტკიცებს ქრონიკული ანთების პროცესს, რომელიც ასევე ჩართულია AD-ის პათოგენეზში. ამრიგად, AD-ის პათოგენეზს ასაკთან და სხვადასხვა პათოლოგიასთან ასოცირებული პროცესების მრავალმხრივი ურთიერთკავშირის არსებობა განაპირობებს.

ალცჰეიმერის დაავადებასთან ასოცირებული მეხსიერების დარღვევა.
როგორც აღვნიშნეთ, მეხსიერების დარღვევებს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს სინაპსური პროცესების დისფუნქცია. სინაპსური დისფუნქციის პროცესებში A β -ს როლის ზუსტი ტესტირებისათვის სინაპსურ მახასიათებლებსა და სინაპსურ პლასტიკურობას იკვლევდნენ A β პეპტიდის ეგზოგენური აპლიკაციის პირობებში. *In vitro* ექსპერიმენტებში ნანახია, რომ A β პეპტიდების ეგზოგენური შეყვანა, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებთან შემავალ პერფორანტულ გზაში ან CA1 ველში შემავალ შაფერის კოლატერალებში, აკავებს LTP-ს წარმოქმნას, თუმცა არ მოქმედებს ბაზისურ სინაპსურ ტრანსმისიაზე (Zhao et al., 2004). მსგავსი შედეგებია მიღებული *in vivo* ექსპერიმენტებში, რომლებშიც ჰიპოკამპის CA1 ველში შეყავდათ APP-ს მუტაციის მქონე უჯრედებიდან ნატურალურად სეკრეტირებული A β პეპტიდი, რაც ხელს უშლიდა LTP-ს სტაბილურ შენარჩუნებას (Walsh et al., 2002). ეს შრომა ასევე აჩვენებს, რომ ხსნადი A β ოლიგომერები და არა მონომერული A β , ან A β ფიბრილები, არიან პასუხისმგებელი LTP-ს ბლოკირებაზე (Walsh et al., 2002).

ამასთან, ნაჩვენებია, რომ A β პეპტიდების *in vivo* ინექცია აადვილებს LTD-სა და LTP-ს რევერსს (იგივე დეპოტენცია) CA1 ველში (Kim et al, 2001). რადგან სენილურ ფოლაქებში ნანახია ფიბრილური A β -ს აკუმულაცია, რაც ნიშანდობლივია AD-სთვის, მკვლევართა უმრავლესობა ვარაუდობს, რომ ეს ხსნადი A β ოლიგომერები არღვევენ სინაპსურ ფუნქციას და იწვევენ ნეიროდეგენერაციას AD პაციენტებში (Walsh et al., 2002).

AD პაციენტების ტვინში ნანახია ნეირონთა ზედაპირზე მიბმული ხსნადი A β ოლიგომერები (Gong et al., 2003), განსაკუთრებით სინაპსების პოსტსინაპსურ ნაწილთან (Lacor et al., 2004), რაც მიაწიშნებს, რომ A β -ს შეუძლია პირდაპირ არეგულიროს პოსტსინაპსური ფუნქცია. A β -ს ერთ-ერთ სამიზნეს წარმოადგენს NMDA რეცეპტორი. ნანახია, რომ სინთეტურ A β 40 პეპტიდებს შეუძლიათ სელექტიურად გაზარდონ ჰიპოკამპის დაკბილული ხვეულის ცოცხალ ანათლებში NMDA რეცეპტორული დენები, AMPA რეცეპტორული დენების ცვლილების გარეშე (Wu et al., 1995). ამის მსგავსად, APPI ტრანსგენურ თაგვებში ნანახია NMDA - AMPA რეცეპტორებს შორის შეფარდებაზე დამოკიდებული სინაპსური ტრანსმისის მატება CA1 ველში (Hsia et al., 1999). თუმცა, საწინააღმდეგო შედეგებია აღწერილი მოგვიანებით. ამ კვლევებში გამოვლინდა, რომ ორივე - სინთეტური A β 42 პეპტიდების და APP ტრანსგენურ თაგვებში ნატურალურად სეკრეტირებული A β ხელს უწყობს NMDA რეცეპტორების ენდოციტოზს და იწვევს NMDA რეცეპტორული დენების დეპრესიას ქერქის ნეირონების კულტურაში (Snyder et al., 2005). უფრო მეტიც, მათ ასევე აჩვენეს NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება APPS ტრანსგენური თაგვების ქერქის ნეირონების კულტურაში (Snyder et al., 2005). ამასთან, აღწერილია A β -ს ზემოქმედებით პრესინაპსური ცვლილებები. სინთეტური A β პეპტიდების აპლიკაცია ჰიპოკამპის ნეირონების კულტურაზე იწვევს დინამინის (პროტეინის, რომელიც აუცილებელია სინაპსური ვეზიკულების ენდოციტოზისათვის) შემცირებას და წყვეტს სინაპსური ვეზიკულების რეციკლირების პროცესს (Kelly and Ferreira, 2007). ეს მონაცემები თანხმობაშია იმ ფაქტთან, რომ AD პაციენტების ტვინში შემცირებულია დინამინის დონე (Yao et al., 2003).

ქოლინერგული $\alpha 7$ -ნიკოტინური რეცეპტორი ($\alpha 7$ nicotinic cholinergic receptor - $\alpha 7$ -nAChR) - Ca^{2+} იონების გამტარი იონური არხი - მრავლად არის წარმოდგენილი ჰიპოკამპსა და ტვინის ქერქში (Seguela et al., 1993) და წარმოადგენს A β -ს ერთ-ერთ პოტენციურ სამიზნეს. A β 42 პეპტიდებსა და $\alpha 7$ -nACh რეცეპტორებს შორის დაკავშირების მაღალაფინურობა (Wang et al., 2000) განაპირობებს $\alpha 7$ -nACh რეცეპტორების შეკავებას (Chen et al., 2006), ან გააქტიურებას (Dineley et al., 2001). $\alpha 7$ -nACh რეცეპტორებზე A β პეპტიდების ზემოქმედების ეფექტები დამოკიდებულია A β პეპტიდის კონცენტრაციაზე: A β პეპტიდის ნორმალური კონცენტრაცია (პიკომოლების რანგში), $\alpha 7$ -nACh რეცეპტორების გააქტიურების გზით, პოზიტიურად არეგულირებს ჰიპოკამპის სინაპსებში პრესინაპსურ გამოთავისუფლებას და აადვილებს LTP-ს CA1 ველში და ასევე, დასწავლის პროცესს; თუ A β პეპტიდების კონცენტრაციის დონე დაბალია ან მაღალი (ნანომოლის რანგში), $\alpha 7$ -nACh რეცეპტორებზე ზემოქმედების გზით, ეს პეპტიდი იწვევს პრესინაპსური ფუნქციის დეფიციტს ან არღვევს ჰიპოკამპში LTP-სა და დასწავლას (Palop and Mucke, 2010).

სინაპსურ პლასტიკურობაზე პრესენილინების (ტრანსმემბრანული ცილა) ეფექტების უჯრედული მექანიზმების კვლევამ ორმაგ ნოკაუტირებულ თაგვებში გამოავლინა პოსტინაპსურ NMDA რეცეპტორზე დამოკიდებული პასუხის შემცირება, რაც კორელირებდა ქერქული სინაპსური NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებასთან (Saura et al., 2004). პრესენილინების ფუნქციის დაკარგვა ასევე მოქმედებს NMDA რეცეპტორების აქტივაციაზე დამოკიდებულ სასიგნალო სისტემაზე, რაც ასევე LTP-სა და მეხსიერების ფორმირებასთან ასოცირდება (Lynch, 2004). ეს ყოველივე მიუთითებს, რომ პრესენილინებს NMDA რეცეპტორებზე აქვთ არა მხოლოდ რეგულატორული ეფექტები, არამედ მოქმედებენ LTP-სა და მეხსიერების ფორმირებასთან ასოცირებულ NMDA რეცეპტორების აქტივაციაზე დამოკიდებულ სასიგნალო კასკადებზეც. ამასთან, შრომებში, რომლებშიც სწავლობდნენ ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეირონებს, 2 თვემდე ასაკის პრესენილინ ნოკაუტირებული თაგვების პრე- და პოსტინაპსურ უბნებში NR2A სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების მოულოდნელად მაღალი რაოდენობა გამოვლინდა (Aoki et al.,

2009). ეს მონაცემები მიანიშნებს ზრდასრულ ტვინში პრესენილინების მნიშვნელოვან როლზე სინაპსურ პლასტიკურობასა და ასევე, მეხსიერებასა და დასწავლის პროცესებში.

გარდა ჩვენს მიერ განხილული ექსპერიმენტული მასალისა, არსებობს მრავალი სხვა მტკიცებულება, რომ AD პაციენტებში აღწერილ კოგნიტიურ სინდრომს წინ უსწრებს ცვლილებები სინაპსურ ეფექტურობაში. შესაბამისად, ნათელია, რომ AD-ის ეფექტური მკურნალობისათვის საჭიროა ისეთი სამკურნალო სამიზნეების განსაზღვრა, რომლებიც მოიცავს, როგორც კოგნიტიურ, ასევე სინაპსურ დისფუნქციას.

დღეისათვის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის AD-ის სიმპტომატური მკურნალობისათვის რეკომენდირებულია AChE (Acetylcholinesterase) ინჰიბიტორების - დონეპეზილის, რივასტიგმინის და გალანტამინის, ხოლო საშუალო და მძიმე ფორმის AD-ის დროს - მემანტინის (NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტის) და დონეპეზილის გამოყენება (Querfurth and LaFerla, 2010). ცნობილია, რომ AChE ინჰიბიტორები ACh-ის მაჰიდროლიზირებელი ენზიმის AChE-ს შეკავების გზით, ზრდიან ACh-ის დონეს, რაც ამსუბუქებს ქოლინერგულ დისფუნქციასთან ასოცირებულ დაავადების სიმპტომებს AD პაციენტებში. მემანტინი მოქმედებს NMDA რეცეპტორებზე, აქვეითებს რა გლუტამატერგულ ტრანსმისიაში პათოლოგიურად მომატებულ აქტივაციის ტონურ დონეს, იცავს ნეირონებს ექსციტოტოქსიკურობისაგან და მისგან გამოწვეული ნეიროდეგენერაციისაგან. წამლები, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება AD-ის სამკურნალოდ თერაპიულად ნაკლებეფექტურია.

შედარებით ახალი, დაავადების მამოდიფიცირებელი თერაპიული მიდგომები, ძირითადად მიმართულია Aβ და ტაუ პროტეინისკენ. უკანასკნელ პერიოდში, ტოქსიკური Aβ-ს აგრეგატების წარმოქმნის და უკვე აგრეგირებული Aβ-ს მოცილების მიზნით, მიმდინარეობს კვლევები აქტიური და პასიური იმუნოზაციის გამოყენებით. თავიდან, AD-ს სამკურნალოდ დაიწყეს აქტიური იმუნოზაციის გამოყენება, რომლის სამიზნე იყო Aβ. ეს ექსპერიმენტები შეჩერდა, რადგან პაციენტთა 6%-ში განვითარდა ასეპტიკური

მენინგოენცეფალიტი, რომელიც განპირობებული იყო T-უჯრედებით გამოწვეული აუტოიმუნური პასუხით. პასიური იმუნიზაციის პირობებში მართალია ქერქი გაიწმინდა Aβ-სგან, თუმცა არც კოგნიტიური გაუმჯობესება, ან ტაუ პათოლოგიის, ტვინის ამილოიდური ანგიოპათიის ცვლილებები არ გამოვლინდა (Foster et al., 2009). ყოველივე ამან განაპირობა AD-ის მკურნალობისათვის თერაპიული სამიზნე გამხდარიყო ტაუ პათოლოგია.

პასიური იმუნიზაციის კვლევებით გამოვლინდა, რომ ანტი-ტაუ ანტისხეულების გამოყენება ეფექტურია, თუ იგი გამოიყენება ტაუ პათოლოგიის დაწყებამდე (Boutajangout et al., 2011; Chai et al., 2011). აღწერილია, რომ ანტი-ტაუ ანტისხეულების გამოყენება ამცირებს ტაუ პათოლოგიას და აყოვნებს მოტორული დეფიციტის განვითარებას P301S ტრანსგენურ თაგვებში (Chai et al., 2011). ამჟამად, მიმდინარეობს ამ მიმართულებით კლინიკური კვლევები.

აღსანიშნავია, რომ ტაუს ჰიპერფოსფორილებისა და Aβ აკუმულირების პრევენციის მიზნით თერაპიული მიდგომები უნდა ითვალისწინებდეს, რომ ეს თარაპიული საშუალებები არ უნდა მოქმედებდეს მათ (Aβ-ს და ტაუს) ნორმალურ პროტექტორულ ფიზიოლოგიურ ფუნქციებზე. გამოვლენილია, რომ Aβ-ს დაბალი დოზები აუმჯობესებს ხანგრძლივ პოტენციაციას და ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის პროდუცირებას, რაც თავის მხრივ, იწვევს მეხსიერების გაუმჯობესებას (Morley and Farr, 2014), ხოლო APP ნოკაუტირებულ თაგვებში გამოვლენილია დეფიციტი სინაპსურ პლასტიკურობასა და ნეირონული ქსელების ფორმირებაში (Muller and Zheng, 2012). ტაუ ნოკაუტირებულ თაგვებში კი ვლინდება ასაკის მატებასთან ერთად პროგრესირებადი მოტორული დისფუნქცია (Ke et al., 2012).

ალცჰეიმერის დაავადების მქონე ადამიანების თავის ტვინის ბიოქიმიურმა და ნეიროპათოლოგიურმა კვლევებმა ნათლად აჩვენა ანთებითი პროცესების აქტივაცია, რამაც განაპირობა ანტიანთებითი წამლების ხანგრძლივი გამოყენების ეფექტების, როგორც ეპიდემიოლოგიური, ასევე კლინიკური კვლევების მიზანშეწონილობა. 30-ზე მეტ ეპიდემიოლოგიურ კვლევაში ნაჩვენებია ანთების საწინააღმდეგო წამლების შედეგად AD-ის

განვითარების რისკის შემცირება ან გადავადება, თუმცა, ამასთან ერთად, აღწერილია უარყოფითი შედეგებიც.

მას შემდეგ, რაც Yamanaka-მ და მისმა კოლეგებმა წარმოადგინეს ინდუცირებული პლურიპოტენტური დეროვანი უჯრედები (Takahashi and Yamanaka, 2006), კვლევის ახალ მიმართულებებს მიეცა განვითარების შესაძლებლობა. შესაძლებელი გახდა დეგენერაციულ დაავადებათა, მათ შორის AD-ის სხვადასხვა სახის უჯრედული მოდელის განვითარება. ამ უჯრედებზე დაფუძნებული მოდელები საშუალებას იძლევა გაიშიფროს დაბერებასთან დაკავშირებული პათოგენეზი. მიუხედავად იმისა, რომ AD-ის პლურიპოტენტური უჯრედული მოდელები მნიშვნელოვანია AD-ის პათოგენეზის მოლეკულური მექანიზმების გამოსავლენად, აუცილებელია შემდგომი კვლევა AD-ის მოდელირებასა და მკურნალობაში ამ ტიპის უჯრედების გამოყენების გზების განსაზღვრისთვის.

ამრიგად, AD-ის პათოგენეზში მრავალი მნიშვნელოვანი ფაქტორის გამოვლენის მიუხედავად, არ არის გამოვლენილი მკურნალობის ეფექტური სტრატეგია. ზემოთ წარმოდგენილი სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა ნათლად აჩვენებს ცხოველური მოდელების მნიშვნელობას როგორც დაავადების პათოგენეზის კვლევის, ასევე მკურნალობის სტრატეგიის განსაზღვრისათვის. გასათვალისწინებელია, რომ ცხოველური მოდელის ვალიდურობა მჭიდროდ უკავშირდება ცხოველებში დაავადების ნიშნების გამოვლენას და მოიცავს კოგნიტიური უნარების დაქვეითებასა და ნეირონთა დაღუპვას. ყველაზე მეტად გამოყენებადი AD-ს ცხოველური მოდელები - ტრანსგენური თაგვები - მიიღება AD-სთან დაკავშირებული გენების ერთი, ორი ან სამმაგი მუტაციით, და ამ გზით, მიღწეულია მნიშვნელოვანი პროგრესი AD-ს პათოლოგიის შესწავლაში (Gotz et al., 2007). თუმცა, ტრანსგენურ მოდელებს გააჩნიათ გარკვეული შეზღუდვები (Balducci and Forloni, 2011). მაგალითად, ადამიანებში აღწერილი ნეიროპათოლოგია, რომელიც ხასიათდება მასიური ნეიროდეგენერაციით, ცხოველურ მოდელებში იშვიათად ვლინდება, ხოლო, ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ტაუ ტრანსგენური ცხოველები ასოცირდება მოტორულ დარღვევებთან, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ქცევით ტესტებში მათი

გამოყენების შესაძლებლობას. გარდა ტრასგენური მოდელებისა, AD-ს ცხოველური მოდელების შექმნისათვის გამოიყენება ფარმაკოლოგიური მეთოდები, მათ შორის ტვინის ქიმიური დაზიანებებით მიღებული AD-ს მოდელები, რომლებიც მნიშვნელოვანია განსაზღვრული პათოლოგიური გზების შესასწავლად (Woodruff-Pak, 2008; Dashniani et al., 2009). სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ან ქიმიური სუბსტანციის ტვინში შეყვანით, ან ტვინის განსაზღვრული უბნის დაზიანებით, შესაძლებელია AD-ს ზოგიერთი მახასიათებლის რეპლიკაცია. ადამიანებში AD საკმაოდ კომპლექსური ხასიათისაა და პათოლოგიური ცვლილებები ვლინდება როგორც ქცევით, ასევე სტრუქტურულ და მოლეკულურ დონეზე და შესაძლოა, AD-ს ცხოველურ მოდელებში მხოლოდ მათი ნაწილი გამოვლინდეს. მიუხედავად აღნიშნული შეზღუდვებისა, პროგრესი AD-ს პათოგენეზის შესწავლასა და მკურნალობის გზების განსაზღვრაში მნიშვნელოვნად უკავშირდება კლინიკურ კვლევებთან ერთად ცხოველური მოდელების შექმნას და განვითარებას.

თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდика (ზოგადი ნაწილი)

2.1. მასალა

ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრი ფერის, 220-300 გრ წონის, ზრდასრულ, მამრ ვირთაგვანზე. ექსპერიმენტების განმავლობაში ცხოველები საკვებსა და წყალს შეუზღუდავად იღებდნენ. ცხოველები განთავსებულნი იყვნენ სტანდარტულ გალიებში, ბუნებრივი განათების პირობებში. ექსპერიმენტები ტარდებოდა დღის ნათელ პერიოდში. ლაბორატორიულ ცხოველებზე ყველა პროცედურა ტარდებოდა ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის მიერ ცხოველთა მოვლისა და ექსპერიმენტში მონაწილეობის დადგენილი წესების დაცვით.

2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები

ოპერაციისთვის ცხოველთა ანესთეზირება ქლორალ-ჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (0,9 მლ/კგ-ზე) საშუალებით ხორციელდებოდა. მედიალური სეპტუმის (Medial Septum - MS) ელექტროლიზური დაზიანება ხორციელდებოდა სტერეოტაქსული მეთოდით ჩანერგილი (AP - 0,7 ბრეგმადან, DV - 6,5 ქალას ძვლის ზედაპირიდან, ML - 0; Paxinos-ისა და Watson-ის (1998) ატლასის მიხედვით, კონსტანტანის ელექტროდებით მუდმივი დენის (1 მა., 30 წმ) გატარების საშუალებით. ცრუოპერირებულ ცხოველებს უტარდებოდათ იდენტური პროცედურა ელექტროდებში დენის გატარების გარეშე.

MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური იმუნოდაზიანებისთვის გამოიყენებოდა იმუნოტოქსინების - GAT1-SAP და 192 IgG-saporin-ის (Advanced Targetting System, San Diego, USA), ხოლო იმუნოდაზიანების საკონტროლო ჯგუფისათვის mouse saporin-ის (არ იწვევს ნეირონების დაღუპვას) მიკროინექცია. MS-ში იმუნოტოქსინების მიკროინექციები ხორციელდებოდა სტერეოტაქსული მეთოდის და Paxinos-ისა და Watson-ის (1998) ატლასის გამოყენებით. GAT1-SAP-ის (325ng/μl) ინექცია ტარდებოდა 15 გრადუსიანი დახრის კუთხით, შემდეგი კოორდინატებით: AP - 0.4; ML - 1.7; DV - 6.4 (0.5 μl; 0.05 μl/min). 192 IgG-saporin-ის (1 μg/μl) ინექცია ხორციელდებოდა ბილატერალურად ორ დონეზე: AP - 0.45; ML - 0.25; DV - 7.8

(0.3 μ l; 0.05 μ l/min) და DV - 6.2 (0.2 μ l; 0.05 μ l/min). მიკროინექციის შემდეგ, იმუნოტოქსინის დიფუზიის მიზნით, თითოულ დონეზე საინექციო ნემსი ყოვნდებოდა 9 და 6 წუთით, შესაბამისად. მიკროინექციისთვის გამოიყენებოდა 1მკლ-იანი ჰამილტონის შპრიცი და მიკროსაინექციო ტუმბო (CMA 402 Syringe Pump, Sweden).

ქცევითი ამოცანებით ცხოველთა ტესტირება ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ, ცხოველების სრული გამოჯანმრთელების შემდეგ იწყებოდა.

2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები.

ქცევით ექსპერიმენტებში საკონტროლო და MS სხვადასხვა სახის დაზიანების მქონე ცხოველებში ფასდებოდა სივრცითი მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესები, ხანმოკლე და ხანგრძლივი სივრცითი მეხსიერება, სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები. ამ მიზნით გამოიყენებოდა სპონტანურად აღმოცენებულ კვლევით ქცევაზე დაფუძნებული სპონტანური მორიგეობის ამოცანა, თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული მორისის აუზის მოდიფიცირებული ვარიანტი, კვებით მოტივაციაზე დაფუძნებული ადგილისა და პასუხის დასწავლის პარადიგმა ჯვრისმაგვარ ლაბირთში.

ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში ქცევითი ამოცანებით ტესტირების პირობები და პროცედურა კონკრეტული ამოცანის შესაბამისად იცვლებოდა. ცალკეულ ექსპერიმენტთან დაკავშირებული მასალა და ქცევითი ექსპერიმენტების მეთოდოლოგია აღწერილია შესაბამის ქვეთავებში.

2.4. ჰისტოლოგია

ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში ქცევითი ამოცანებით ტესტირების დასრულების შემდეგ ხდებოდა ელექტროლიზური დაზიანების ლოკალიზაციის და მოცულობის, ასევე იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტურობის და სელექტიურობის შეფასება ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით. დაწვრილებით მეთოდები აღწერილია მიღებული შედეგების შესაბამის თავში (იხ. თავი 3.1.)

2.5. სტატისტიკური ანალიზი.

ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში ჯგუფებს შორის მონაცემთა განსხვავების შესაფასებლად გამოიყენებოდა პარამეტრული და არაპარამეტრული სტატისტიკის მეთოდები. საჭიროების შემთხვევაში მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ორ- ან ერთფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით შემდგომი *post hoc* (Tukey's ტესტი) ანალიზით. გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - SigmaStat statistical software. ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავების მეთოდი აღწერილია შესაბამის ქვეთავში.

ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოა ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

თავი 3. მიღებული შედეგები

3.1. იმუნოტოქსინებით MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების და ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტების ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური შეფასება

წარმოდგენილ ნაშრომში ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების ლოკალიზაციისა და ფართობის განსაზღვრა, ასევე იმუნოტოქსინების (GAT1-SAP და 192 IgG saporin) მიკროინექციის შედეგად ქოლინ აცეტილტრანსფერაზა (ChAT) - მგრძნობიარე და GABA-ერგული პარვალბუმინ (PV) მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსიობის ცვლილებების შეფასება MS-ში. MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ხარისხი, ასევე ფასდებოდა ჰიპოკამპის ანათლებზე აცეტილქოლინესტერაზა მგრძნობიარე (Acetylcholinesterase - AChE) უჯრედების შემცირებით (ჰიპოკამპის AChE გამოიყენება MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მოცულობის შეფასებისათვის).

3.1.1. მასალა და მეთოდები

ცხოველები. ჰისტოლოგიურ ექსპერიმენტებში მონაწილე ჯგუფებს ქმნიდნენ ცხოველები, რომელთაც ჩაუტარდათ შემდეგი პროცედურები: MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება, MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება 192 IgG-saporin-ის მიკროინექციით და MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება GAT1-SAP-ით, ასევე MS-ში mouse saporin-ის მიკროინექცია (საკონტროლო ჯგუფი).

ნეიროჰისტოქიმიური ოპერაცია. MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მეთოდები დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. თავი 2.2.).

ჰისტოლოგია. სხვადასხვა კვლევებში ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების შემთხვევითი

შერჩევით ხდებოდა ქლორალჰიდრატის 4% ხსნარით (60 მგ/კგ-ზე) ინტრაკარდიალური პერფუზია, რომელიც ინტრაპერიტონიალური ნარკოზის ქვეშ ტარდებოდა. პერფუზიის საწყის ეტაპზე, 2 წთ-ის განმავლობაში, NaCl-ის 0,9% ხსნარი (30მლ/წთ-ში), შემდეგ კი, 15 წთ-ის განმავლობაში ფიქსატორი - 4%-იანი ფორმალინის ხსნარი (30მლ/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.

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

საკონტროლო და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე თითოეული ჯგუფიდან შემთხვევითი შერჩევით ხდებოდა ნიმუშების აღება იმუნოშედლებისათვის. ფიქსირებული ანათალი იღებებოდა AChE-ის (h-134, კურდღლის პოლიკლონური ანტისხეულები; Santa Cruz Biotechnology; Inc. USA), ChAT-ის (anti-choline-acetyltransferase antibody; abcam, EU) და PV-ის (anti-parvalbumin antibody; abcam, EU) პირველადი ანტისხეულებით და სპეციფიკური, კურდღლის მეორადი ანტისხეულებით (Rabbit specific secondary antibody/HRP) და ABC შედეგის სისტემით. შედეგილი პრეპარატების შესწავლა ხდებოდა ფლუორესცენტული ოპტიკური მიკროსკოპით – Leica MM AF. უჯრედების რაოდენობრივი შეფასება ხდებოდა MS-სა და ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. დასათვლელად გამოიყენებოდა ორგანზომილებიანი დასათვლელი ბადე ($250\text{ }\mu\text{m} \times 250\text{ }\mu\text{m}$) და გადიდება შეადგენდა 400-ს. როგორც

საექსპერიმენტო, ისე საკონტროლო ჯგუფიდან ხდებოდა MS-ის და ჰიპოკამპის 6-10 ანათლის შერჩევა.

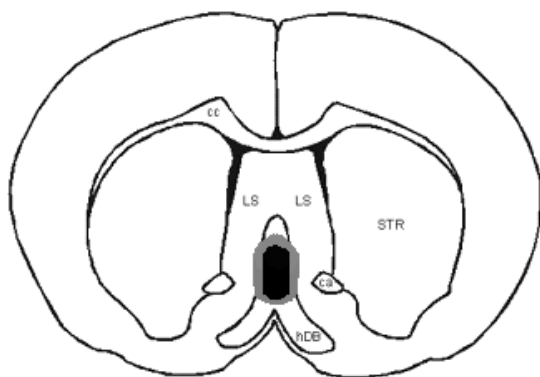
სტატისტიკა. საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების განსხვავება ფასდებოდა Two-sample t -ტესტით.

3.1.2. მიღებული შედეგები

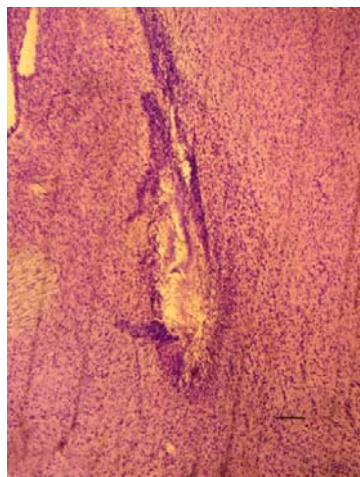
ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგებიდან სტატისტიკურ დამუშავებას ექვემდებარებოდა მხოლოდ იმ ცხოველთა მონაცემები, რომელთა მედიალური სეპტუმის მაქსიმალური და მინიმალური დაზიანების ფართობი და ლოკალიზაცია შეესაბამებოდა ანათალების სქემატურ გამოსახულებაზე მონიშნულ უბანს (სურ. 1). ჰისტოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად MS-ის დაზიანების მოცულობა საშუალოდ 70%-ს შეადგენდა.

იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ MS-ში 192 IgG saporin-ის მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგული ChAT-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსიობას 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 26%-ით ($P < 0.05$). საკონტროლო და იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველების იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით შეღებილი MS-ის ანათალების ნიმუშები და სტატისტიკური დამუშავების შედეგების ამსახველი ჰისტოგრამები მოცემულია სურ. 2 – 4-ზე.

იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში MS-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანება, ასევე ფასდებოდა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში AChE-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსიობის შეფასებით. მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ MS-ში 192 IgG-saporin-ის ინექცია იწვევს გაცილებით მეტი AChE-მგრძნობიარე ნეირონების 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. 5).

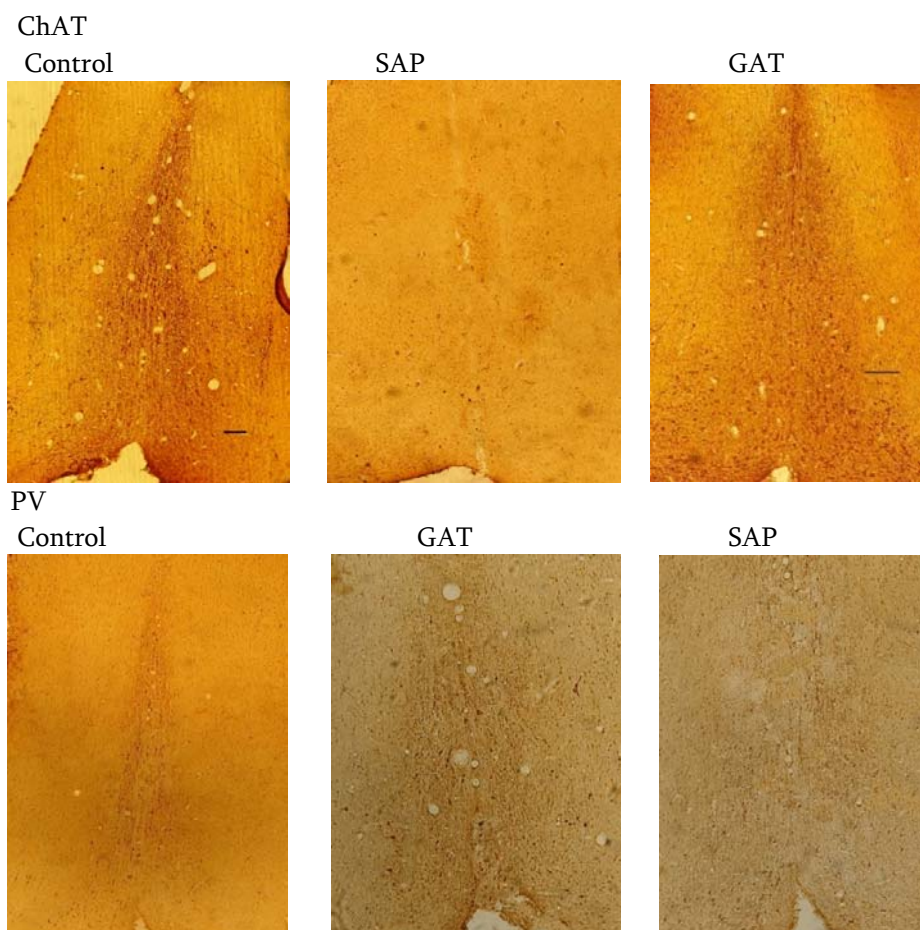


ა

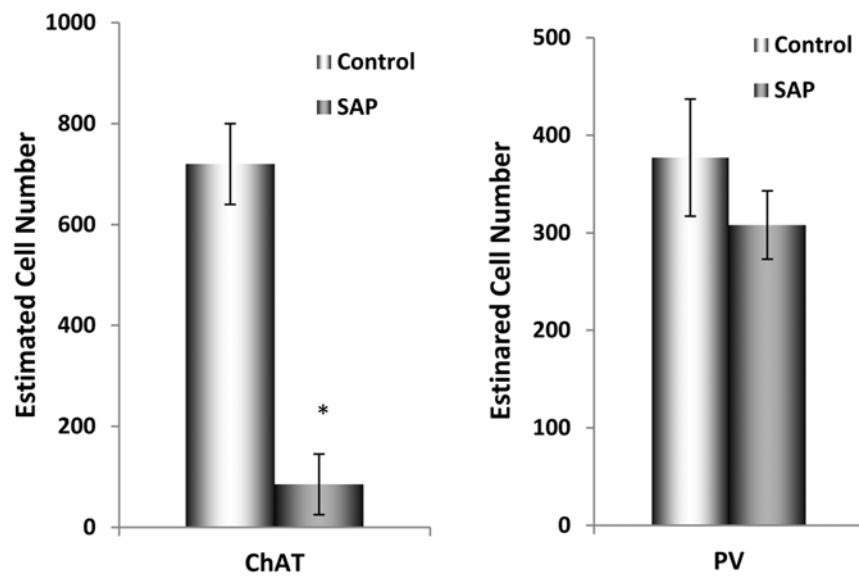


ბ

სურ.1. ა - MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში დაზიანების მაქსიმალური (ღია ფერი) და მინიმალური (მუქი ფერი) ფართობის სქემატური გამოსახულება; ბ - MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების ნიმუში.

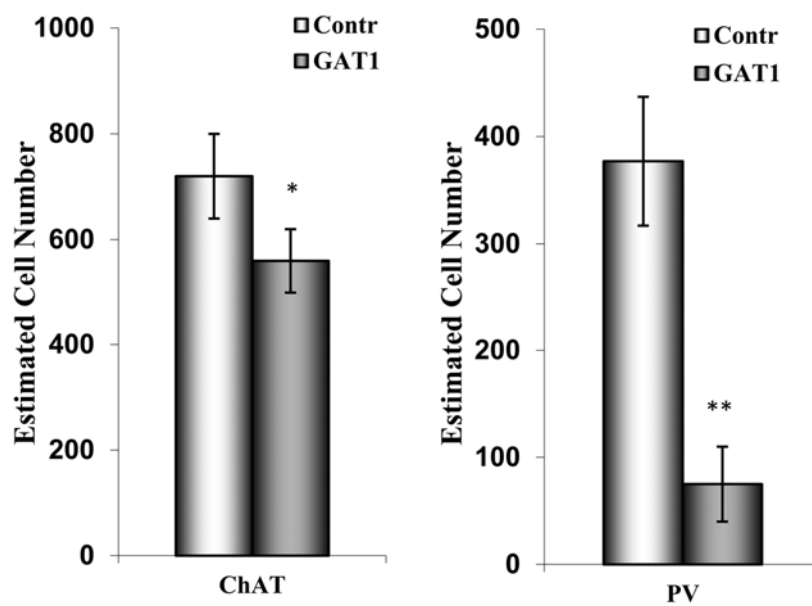


სურ. 2. MS-ის ანატოლებზე ChAT- და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ში Mouse saporin-ისა (Control), 192-IgG saporin-ის (SAP) GAT1-SAP-ის (GAT) შეეეანის შემდეგ. Scale bar, 250 μ m.



სურ. 3. საკონტროლო და 192 IgG-saporin-ით იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველებში MS-ის ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

* $P < 0.001$

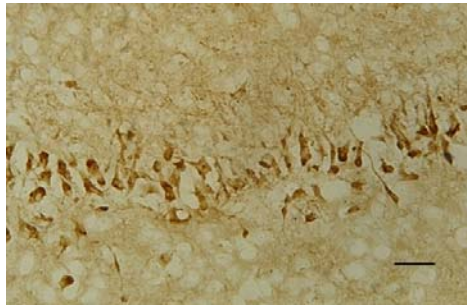


სურ. 4. საკონტროლო და GAT1-SAP-ით იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველებში MS-ის ChAT-მგრძნობიარე და GABA-ერგული PV- მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა.

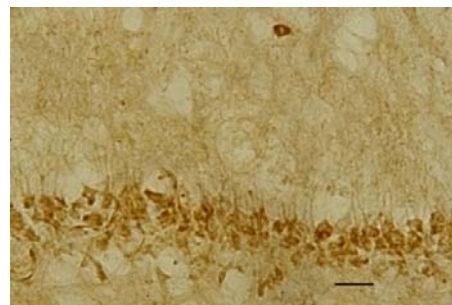
* $P < 0.05$; ** $P < 0.001$

AChE CA3

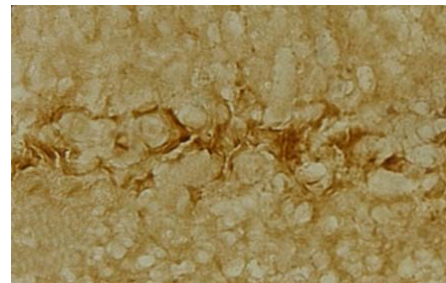
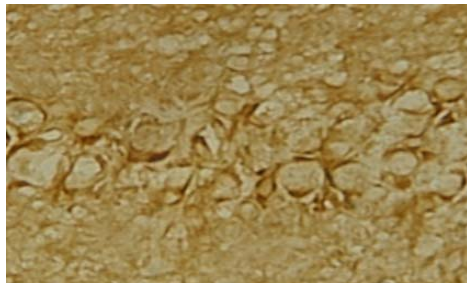
Control



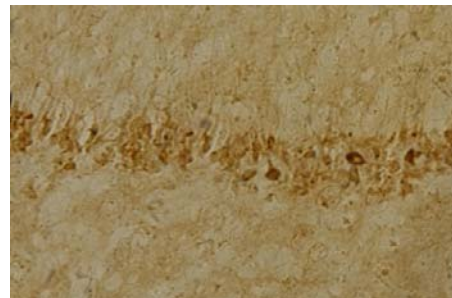
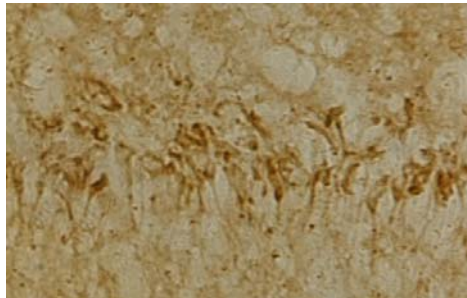
AChE CA1



SAP



GAT



სურ. 5. AChE მგრძნობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. Scale bar, 50 μ m.

3.2. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები დასწავლის

სტრატეგიის არჩევაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში

ლიტერატურაში დაგროვილი ფაქტები მიუთითებს სეპტოჰიპოკამპური (SH) სისტემის მნიშვნელობაზე მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების რეალიზაციისთვის. აღმავალი ბოჭკოები, რომელიც მიემართება სეპტუმიდან ჰიპოკამპისკენ შეიცავს კარგად ცნობილ ქოლინერგულ და GABA-ერგულ პროექციებს (Alreja et al., 2000) და ასევე სეპტალურ გლუტამატერგული ნეირონების სუბპოპულაციას (Auffret et al., 2009). MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანება იწვევს ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების გაუარესებას (Bespalov et al., 2000), ამცირებს აცეტილქოლინესთერაზას ინტენსივობას (Burke and Barnes, 2006) და უჯრედშორისი აცეტილქოლინის დონეს ჰიპოკამპში (Chang and Gold, 2004). მსგავსი ნეიროტრასმიტერული დეფიციტი აღწერილია ალცჰეიმერის დაავადების (AD) დროს. მიიჩნევენ, რომ ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული ნეირონების დეგენერაცია და ქოლინერგული პროექციების შემცირება მნიშვნელოვანი ფაქტორია დაავადების დროს განვითარებული კოგნიტური ფუნქციების პათოგენეზში (Contestabile, 2011). შესაბამისად, MS-ის დაზიანების შედეგად მეხსიერებისა და დასწავლის დეფიციტის მქონე ცხოველები განიხილება, როგორც AD-ის ცხოველური მოდელები (Freund and Antal, 1988). აღნიშნულ ცხოველურ მოდელებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები მნიშვნელოვანია AD-ის პათოგენეზში ჩართული ნეიროტრასმიტერული სისტემების კვლევაში, ასევე AD-ის მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შემუშავებაში.

ცნობილია, რომ ჰიპოკამპის ერთერთ მნიშვნელოვან ფუნქციას მღელნელებში, მაიმუნებსა და ადამიანებში სივრცითი მეხსიერება წარმოადგენს. გარდა ამისა სივრცითი მეხსიერების მექანიზმების მსგავსება მღრღნელებსა და ადამიანებში საშუალებას იძლევა დაავადების ცხოველური მოდელები გამოყენებულ იქნას ადამიანისთვის დამახასიათებელი დაავადებების

თანმხლები კოგნიტური დარღვევების განვითარების ნერვული საფუძვლების გამოსავლენად.

მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტების საფუძველზე გამოვლენილია, რომ სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი MS-ის არასელექტიური (ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინებით) დაზიანების პირობებში უფრო მკვეთრად არის გამოხატული ვიდრე MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში (Kanju et al., 2012). ეს ფაქტი მიაჩნებს MS-ის არაქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელობაზე მეხსიერების პროცესების რეალიზაციაში. სეპტოჰიპოკამპური სისტემის მნიშვნელოვან არაქოლინერგულ ნეირონებს წარმოადგენს GABA-ერგული ნეირონები, თუმცა მათი მნიშვნელობა ჰიპოკამპამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების პროცესებში არ არის სათანადოდ შესწავლილი. დღეისთვის ხელმისაწვდომი გახდა ახალი ტოქსინი, რომელიც შერჩევითად მხოლოდ GABA-ერგულ ნეირონებს აზიანებს, რაც ხელს უწყობს ამ მიმართულებით კვლევების განხორციელებას.

წარმოდგენილ ნაშრომში მედიალური სეპტუმის (MS) ელექტროლიზური, ასევე ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით (GAT1-SAP, 192 IgG saporin) სელექტიური დაზიანების მეთოდის გამოყენებით, შეისწავლეს სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა ადგილის ან პასუხის დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე კვებით მოტივაციაზე დაფუძნებულ, ორმაგი გადაწყვეტის ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში (Naneishvili et al., 2016b).

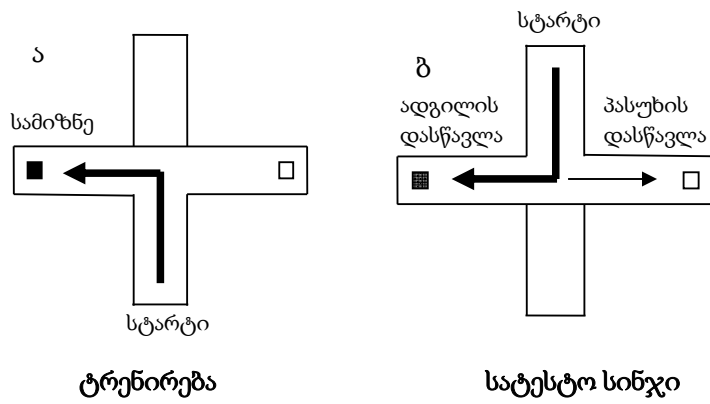
3.2.1. მასალა და მეთოდები.

ცხოველები. ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 36 მამრი ვირთაგვა. ცხოველები შემთხვევითად იყვნენ განაწილებული ოთხ საექსპერიმენტო ჯგუფში: 1. საკონტროლო ($n = 10$); 2. ელექტროლიზური ($n = 10$) და იმუნოტოქსინებით 3. ქოლინერგული ($n = 8$) ან 4. GABA-ერგული ($n = 8$) ნეირონების სელექტიური დაზიანების მქონე ჯგუფები. ცხოველები განთავსებულნი იყვნენ სტანდარტულ გალიებში, ბუნებრივი განათების პირობებში. ექსპერიმენტები მინდინარეობდა დღის ნათელ პერიოდში.

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მეთოდები დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. ქვეთავი 2.2).

ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში. ტესტირებამდე ერთი კვირის განმავლობაში ცხოველებს საკვები მიეწოდებოდათ შეზღუდული რაოდენობით (საკუთარი სხეულის წონის 15%-ით შემცირებამდე). ასევე უტარდებოდათ ხელში აყვანის პროცედურა, ყოველ დღე, დღეში სამი წუთი და ეძლეოდათ მარცვლეულის მცირე ულუფა (3-4 მარცვალი), რომელიც შემდეგ ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტესტირების დროს წარმოადგენდა ჯილდოს. ცხოველთა ტრენირება მინდინარეობდა 4 მკლავიან ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომლის იატაკი და კედლები დამზადებული იყო ყავისფერი ორგმინისგან. ცენტრალური მოედნიდან 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. ტრენირების მთელი პერიოდის განმავლობაში ლაბირინთის ერთ-ერთი მკლავი ბლოკირებული იყო შავი ორგმინის ფარით (13.5 სმ სიგანე), რის გამოც, ლაბირინთი იღებდა "T"-ს მაგვარ ფორმას (სურ. 6ა). თვითოეული მკლავის ბოლოს განთავსებული იყო საკვებური საკვებით, რომელიც მიუწვდომელი იყო ცხოველისთვის, რაც გამორიცხავდა ჯილდოს (საკვების) ყნოსვით მიგნების შესაძლებლობას. სამიზნე მკლავის საკვებურში მოთავსებული საკვები (ჯილდო) ხელმისაწვდომი იყო ცხოველისთვის. საექსპერიმენტო ოთახი (3 მ x 4 მ) მდიდარი იყო ორიენტირებით - ფერადი პოსტერებით და მუქი ფერის სამგანზომილებიანი ობიექტებით, რომლებიც ღია შეფერილობის კედელთან საკმაოდ კონტრასტული იყო.

ლაბირინთში ტესტირებამდე, ცხოველებს ეძლეოდათ ერთი სინჯი სატესტო გარემოსთან ჰაბიტუაციისთვის, რაც გულისხმობდა ლაბირინთში ჯილდოს (საკვების) მიღებას. თუ ცხოველი ჰაბიტუაციის სინჯის დროს ორი წუთის განმავლობაში არ შევიდოდა სამიზნე მკლავში, ექსპერიმენტატორის მიერ ხდებოდა მათი მოთავსება სამიზნე მკლავში. სასტარტო და სამიზნე მკლავების განლაგება ტრენირების დროს არ იცვლებოდა. ტრენირების



სურ. 6. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის კონფიგურაცია
ტრენირების (ა) და სატესტო სინჯების (ბ) დროს.

დაწყებისას ცხოველს ვათავსებდით სასტარტო მკლავში სახით ლაბირინთის მკლავებისაკენ. თუ ცხოველი ორი წუთს განმავლობაში არ შევიდოდა რომელიმე მკლავში, მას ვაბრუნებდით გალიაში. სამიზნე მკლავში შესვლის შემთხვევაში ცხოველს საშუალება ეძლეოდა მიეღო საკვები და 10 წამის შემდეგ, ან მკლავიდან გამოსვლისას, ცხოველს ვაბრუნებდით გალიაში. თუ ცხოველი არ აირჩევდა სამიზნე მკლავს, ცხოველი ამოგყავდა მკლავიდან 10 წმ-ის შემდეგ ან მკლავიდან გამოსვლისას. სინჯებს შორის დაყოვნება 30 წამს შეადგენდა, რომლის დროს ცხოველი მოთავსებული იყო გალიაში. ცხოველთა ტესტირება სრულდებოდა ერთ სერიაში. ყოველ ცხოველს ეძლეოდა დღიური სესია, რაც მოიცავდა ტრენირების 100 სინჯს და 5 სატესტო სინჯს. სატესტო სინჯი ეძლეოდათ ყოველი 20 სინჯის შემდეგ. სატესტო სინჯებში სასტარტო მკლავი 180 გრადუსით ბრუნდებოდა, ხოლო საკვები (ჯილდო) წარედგინებოდა ორივე მკლავში (სურ. 6ბ). ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებაზე მიანიშნებდა თუ სატესტო სინჯში ცხოველი შედიოდა იმ მკლავში, რომელსაც ოთახის მიმართ იგივე მდებარეობა გააჩნდა, რაც ტრენირების დროს. პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებაზე მიანიშნებდა თუ სატესტო სინჯში ცხოველი ახორციელებდა იგივე მოტორულ პასუხს (ბრუნდებოდა მარჯვნივ, მარცხნივ), როგორსაც - ტრენირების დროს. სატესტო სინჯებში ცხოველებს ასევე ეძლეოდათ 2 წუთი მკლავებში შესასვლელად. ტრენირების დროს, აღირიცხებოდა სწორი და არასწორი პასუხები, ხოლო სატესტო სინჯებში ფიქსირდებოდა მარჯვენა/მარცხენა მკლავის არჩევანი.

ჰისტოლოგია. ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტების შესაფასებლად შემთხვევითად ხდებოდა ცხოველების არჩევა საკონტროლო ($n = 4$) და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ($n = 4 + 4$) ჯგუფებიდან. ელექტროლიზური დაზიანების ლოკალიზაცია და მოცულობა მოწმდებოდა ნისლით შეღებილ ტვინის ანათლეზე სინათლის მიკროსკოპით. MS-ის იმუნოტოქსინებით (GAT1-SAP or 192 IgG-saporin) დაზიანების ეფექტების ვერიფიკაცია ხდებოდა აცეტილქოლინტრანსფერაზა (ChAT) და პარვალბუმინ მგრძნობიარ (PV) ნეირონების შემცირების შეფასებით MS-ში. ჰისტოლოგიური კვლევის

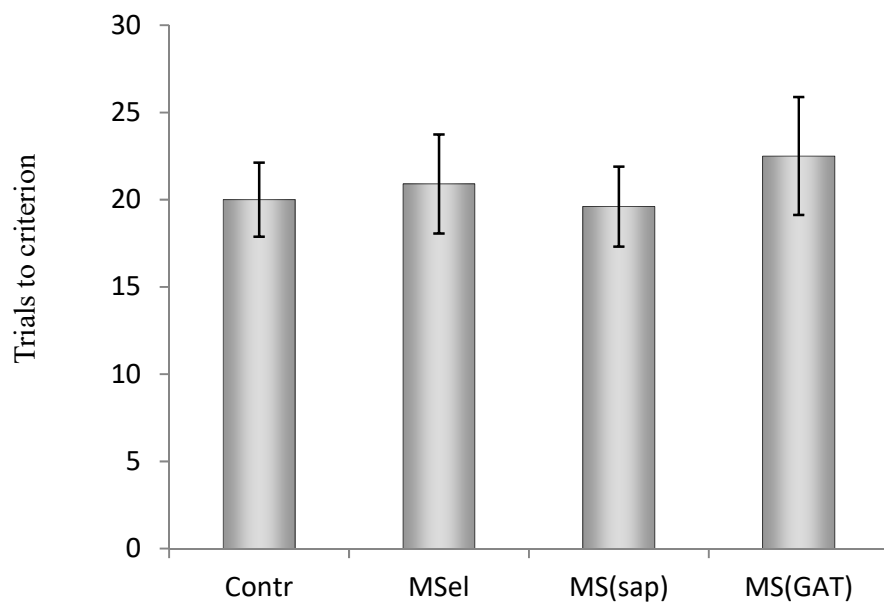
მეთოდები დაწვრილებით აღწერილია მიღებული შედეგების თავში (იხ. ქვეთავი 3.1.1.)

სტატისტიკური ანალიზი. დასწავლის კრიტერიუმზე MS-ის დაზიანების ეფექტები ფასდებოდა One-way ANOVA-ს მეშვეობით. სტრატეგიითა გამოყენების განსხვავება სხვადასხვა ჯგუფში შეფასდა Student-ის t -test-ით. საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან იმუნოჰისტოლოგიური კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample t -test. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშუალო $\pm$ სტანდარტული გადახრა. განსხვავება შეფასებულია $P < 0.05$ დონეზე.

3.2.2. მიღებული შედეგები

წარმოდგენილ ნაშრომში გამოიყენებოდა MS-ის სამი ტიპის დაზიანება: ელექტორლიზური დაზიანება, რომელიც აზიანებს, როგორც იქ არსებულ ნეირონებს, ისე გამავალ ბოჭკოებს, GAT1-SAP-ით ზემოქმედება უპირატესად აზიანებს GABA-ერგულ ნეირონებს, მაგრამ ინტაქტურს ტოვებს გამავალ ბოჭკოებს, ხოლო იმუნოტოქსინი - 192 IgG საპორინი სელექტიურად აზიანებს ქოლინერგულ ნეირონებს. დაზიანების ვერიფიკაციის ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები - სტატისტიკური დამუშავების მონაცემები და ტვინის ანატომიის ნიმუშები წარმოდგენილია მიღებული შედეგების პირველ თავში.

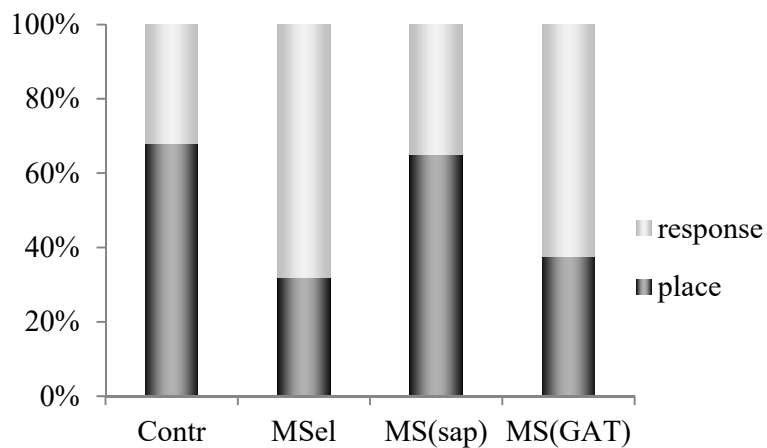
ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ საექსპერიმენტო ცხოველები სწრაფად სწავლობდნენ სამიზნე მკლავში შესვლას. თუ პირველი 10 სინჯის განმავლობაში სწორი პასუხების რაოდენობა შეადგენდა 50%-ს, მომდევნო 10 სინჯში სწორი პასუხების რაოდენობა 87-92%-ს, ხოლო შემდგომ სინჯებში სტაბილურად 95%-ის შეადგენდა. ამ ამოცანის დასწავლის კრიტერიუმს წარმოადგენდა 10 მომდევნო სინჯიდან 9 სწორი პასუხის განხორციელება. კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა საშუალოდ შეადგენდა 20.8 ± 1.15 . მე-7 სურათზე წარმოდგენილია სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ ამოცანის დასწავლის შედეგები. გამოვლინდა, რომ ამოცანის დასწავლისთვის საჭირო სინჯების რაოდენობა MS-ის დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს შორის არ განსხვავდება. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს აღწევდნენ საშუალოდ 20 სინჯში,



სურ. 7. ამოცანის დასწავლისთვის საჭირო სინჯების
რაოდენობა სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში

MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველები საშუალოდ - 20,9 სინჯში, MS-ის იმუნოტოქსინებით ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები საშუალოდ 19,6 და 22,5 სინჯში შესაბამისად. ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($DF_{(3,35)} = 0.209$, $P = 0.889$). ეს შედეგები მიანიშნებს, რომ ამ ჯგუფის ცხოველებში მოტივაცია, პერცეპციული და მოტორული უნარები, რასაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა ამოცანის შესრულებაზე, არ განსხვავდება. ჩვენს მიერ ჩატარებულ ქცევით ექსპერიმენტში ცხოველს საკვების მოძიება შეეძლო ორი განსხვავებული სტრატეგიით - ადგილის ან პასუხის დასწავლის სტრატეგიით. ადგილის დასწავლა მოითხოვს ჰიპოკამპის ჩართულობას, ხოლო პასუხის დასწავლაში სტრიატუმი მონაწილეობს (Manseau et al., 2008). ჩვენს ექსპერიმენტში გამოვლინდა, რომ სატესტო სინჯებში საკონტროლო და 192 IgG საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ეფექტურად იყენებენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. მეორეს მხრივ, MS-ის ელექტროლიზური და GAT1- SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველები სატესტო სინჯებში უპირატესად პასუხის დასწავლის სტრატეგიას იყენებენ. კერძოდ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები 50 სინჯიდან 34 (68%) სინჯში, ხოლო 192 IgG საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები 40 სინჯიდან 26 (65%) სინჯში იყენებენ ადგილის დასწავლის სტრატეგიას, მაშინ როდესაც MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველები 40 სინჯიდან მხოლოდ 16 (32%) სინჯში იყენებენ ამ სტრატეგიას. GAT1-SAP საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველები 40 სინჯიდან 25 (62.5%) სინჯში იყენებენ პასუხის დასწავლის სტრატეგიას (სურ. 8). საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენება სარწმუნოდ შემცირებულია MS-ის ელექტროლიზური და GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში ($t_d = 3,8$, $P < 0.001$; $t_d = 1,99$, $P < 0.02$, შესაბამისად). სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ გამოყენებულ სტრატეგიათა რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია მე-8 სურათზე.

აღსანიშნავია, რომ ცხოველები, რომლებიც სატესტო სინჯებში უპირატესად პასუხის დასწავლის სტრატეგიას იყენებენ, დასწავლის



სურ. 8. სატესტო სინჯებში ადგილისა და პასუხის დასწავლის სტრატეგიათა გამოყენების რაოდენობრივი მაჩვენებლები (%-ში) სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში.
 ორდინატაზე: სატესტო სინჯების რაოდენობა %-ში

კრიტერიუმს გაცილებით გვიან აღწევნ ვიდრე ის ცხოველები, რომლებიც ადგილის დასწავლის სტრატეგიას იყენებენ მიუხედავად MS-ზე სხვადასხვა ტიპის ზემოქმედებისა.

3.3. მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე.

წარმოდგენილ ექსპერიმენტებში სივრცითი მუშა მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობის შესაფასებლად გამოიყენებოდა MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით (192 IgG-saporin და GAT1-SAP) ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების მეთოდი. ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მუშა მეხსიერების შესაფასებლად გამოიყენებოდა სპონტანური მორიგეობის ამოცანა (Deacon, 2009). ეს ამოცანა ეფუძნება სპონტანურად აღმოცენებულ კვლევით ქცევას. მიიჩნევა, რომ ამ ამოცანაში ცხოველი წარმატებით განახორციელებს ლაბირინთის მკლავებში სპონტანური მორიგეობას თუ მას ახსოვს წინა ვიზიტის ადგილი. ეს მოსაზრება გამყარებულია აგრეთვე იმ ფაქტებით, რომ საექსპერიმენტო ოთახში ორიენტირების მოშორება ან მკლავებში შესვლათა შორის ინტერვალის გაზრდა მნიშვნელოვნად აუარესებს სპონტანური მორიგეობის შესრულებას (Bland and Colom, 1993). ჩვენს ექსპერიმენტებში ამ ტესტის გამოყენება განაპირობა რამდენიმე ფაქტორებმა. იგი არ საჭიროებს დაჯილდოებას, რაც გამორიცხავს ჯგუფებს შორის მოტივაციის დონის განსხვავებით გამოწვეულ სირთულეებს მონაცემთა ინტერპრეტაციის დროს. გარდა ამისა, ამოცანა ნაკლებად სტრესულია, და შესაბამისად ტესტირების დროს სტრესზე პასუხი ნაკლებად ინტერფერირებს იმ ინტერპრეტაციაზე, რომელიც მეხსიერებისა და დასწავლის შესაძლო განსხვავებებს ეხება.

3.3.1. მასალა და მეთოდები

ცხოველები. ექსპერიმენტები ჩატარებულია ზრდასრულ 34 მამრ ვირთაგვაზე, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ 4 ჯგუფად: საკონტროლო (Contr. n = 8); MS-ის ელექტროლიზური (El, n = 8), ასევე იმუნოტოქსინებით - 192 IgG saporin-ით

(SAP, $n = 8$) და GAT1-SAP-ით (GAT, $n = 10$) დაზიანების მქონე. ცხოველები განთავსებულნი იყვნენ სტანდარტულ გალიებში ნატურალური განათების პირობებში და ტესტირება ტარდებოდა დღის ნათელ პერიოდში. ცხოველებს საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავად.

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მეთოდები დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში. (იხ. თავი 2.2.)

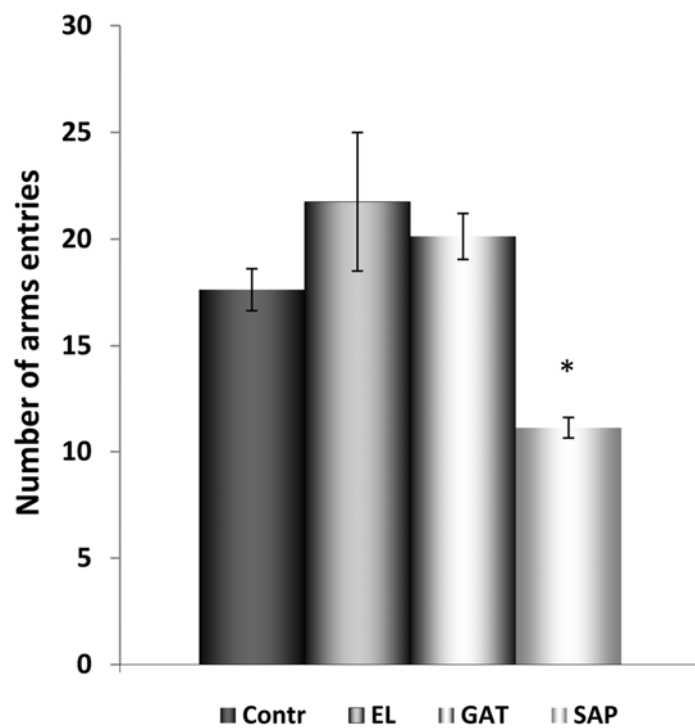
სპონტანური მორიგეობა: ცხოველთა ტესტირება ტარდებოდა 4-მკლავიან ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომლის იატაკი და კედლები დამზადებული იყო ყავისფერი ორგმინისაგან. ლაბირინთის მკლავები (12.5 სმ სიგანე, 46 სმ სიგრძე, 7 სმ სიმაღლე) ცენტრალური მოედნიდან რადიალურად იყო განლაგებული. ლაბირინთი მოთავსებული იყო საექსპერიმენტო ოთახის იატაკიდან 0.7 მეტრის სიმაღლეზე. ყოველი ცხოველი თავსდებოდა ლაბირინთის ცენტრში და ეძლეოდა თავისუფლად გადაადგილების საშუალება 15 წუთის განმავლობაში. აღირიცხებოდა მკლავებში შესვლათა რაოდენობა და თანმიმდევრობა მორიგეობის დონის განსაზღვრისათვის (McIntyre et al., 2002). მორიგეობად ითვლებოდა, თუ ხუთი სინჯიდან ცხოველი ოთხ განსხვავებულ მკლავში შევიდოდა. ამ პროცედურის გამოყენებით მორიგეობის პროცენტული მაჩვენებლების დათვლა ხდებოდა შემდეგი გამოთვლებით: (რეალური მორიგეობის შეფარდება შესაძლო მორიგეობასთან, გამრავლებული 100-ზე). შესაძლო მორიგეობა ექვივალენტურია მკლავში შესვლათა რაოდენობას გამოკლებული ოთხი.

სტატისტიკური ანალიზი: ქცევით ექსპერიმენტებში სხვადასხვა ჯგუფებში მიღებულ მონაცემთა შორის განსხვავების სარწმუნოება ფასდებოდა ANOVA-ას გამოყენებით (The One-way ANOVA; SigmaStat statistical software). საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's ტესტი). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება შეფასებულია $P < 0.05$ დონეზე.

3.3.2. მიღებული შედეგები

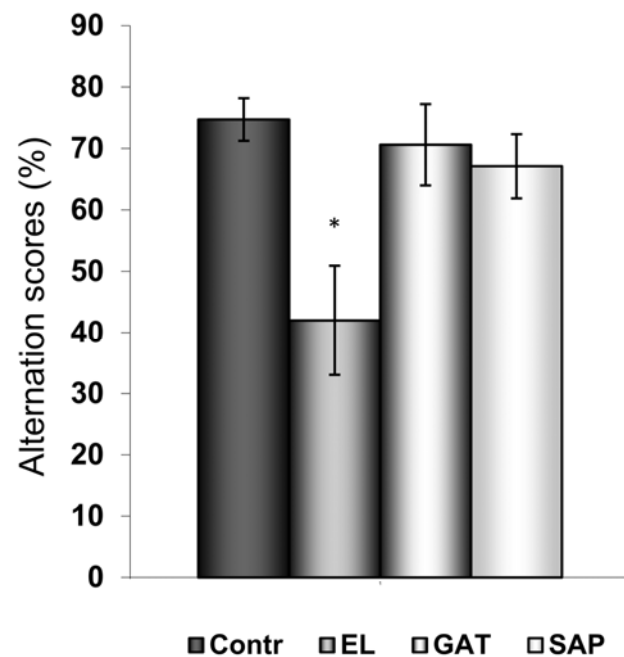
როგორც აღვნიშნეთ, სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას აღირიცხებოდა მკლავებში შესვლათა რაოდენობა და თანმიმდევრობა მორიგეობის დონის განსაზღვრისათვის. სხვადასხვა ჯგუფში მკლავებში შესვლის რაოდენობრივი მაჩვენებლები მოცემულია მე-9 სურათზე. მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავებით (One-Way ANOVA) გამოვლინდა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31} = 6,783$, $P = 0.001$). Post hoc (Tukey Test) ანალიზით არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($P = 0.381$), ასევე საკონტროლო და შესაბამისად, GAT ($P = 0.759$) ან SAP ($P = 0.072$) ჯგუფებს შორის. სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა ელექტროლიზური და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ($P = 0.001$) და GABA-ერგული და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P = 0.007$).

სხვადასხვა ჯგუფებში სპონტანური მორიგეობის პროცენტული მაჩვენებლები მოცემულია მე-10 სურათზე. ამ მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავებით (One-way-Way ANOVA) გამოვლინდა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31}=5,332$, $P = 0.005$). Post hoc (Tukey Test) ანალიზით გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($P = 0.006$) ვირთაგვებს შორის, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებსა და GAT ($P = 0.968$), ან SAP ($P = 0.834$) ჯგუფის ვირთაგვებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა (Dashniani et al., 2015).



სურ. 9. სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას მკლავებში შესვლის რაოდენობა სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში (საშ ± SEM).

ორდინატზე : მკლავებში შესვლათა რაოდენობა; * $P < 0.01$



სურ. 10. სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას მორიგეობის პროცენტული მაჩვენებლები სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში (საშ ± SEM).

ორდინატზე : სპონტანური მორიგეობა (%); * $P < 0.01$

3.4. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებასა და ჰიპოკამპში უჯრედგარეთა გლუტამატისა და GABA-ს დონეზე

ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სპონტანური მორიგეობის შესრულების მნიშვნელოვან გაუარესებას (Dashniani et al., 2015) რაც სივრცითი მუშა მეხსიერების დეფიციტზე მიანიშნებს. ცნობილია, რომ გლუტამატერგული ტრანსმისიის, როგორც მატება, ასევე შემცირება განაპირობებს ჰიპოკამპის დისფუნქციას: გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორების ბლოკირება იწვევს ნეირონული პლასტიკურობის გაუარესებას (Bliss and Collingridge, 1995), მაშინ როცა მისი ზეაქტივაცია იწვევს უჯრედების ექსციტოტოქსიკურ დაღუპვას უჯრედში კალციუმის ჭარბი რაოდენობის შედინების შედეგად. მიკროდიალიზის მეთოდი საშუალებას იძლევა *on-line* რეჟიმში შეფასდეს ტვინის სპეციფიკურ უბნებში ნეიროტრანსმიტერთა უჯრედგარეთა დონე მღვიმარ, თავისუფლად მოძრავ ცხოველებში და ეფექტურად გამოიყენება მეხსიერების პროცესებში ნეიროტრანსმიტერთა მონაწილეობის შესაფასებლად. ქცევითი ექსპერიმენტების თანადროულად, მიკროდიალიზის მეთოდი უპირატესად გამოიყენება ქოლინერგული სისტემის შესაფასებლად. გამოვლენილია, რომ ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის მატება განაპირობებს სპონტანური მორიგეობის მაჩვენებლების ზრდას, ხოლო აცეტილქოლინის დონის შემცირება მორიგეობის დონის შემცირებას (Lalonde, 2002). გაცილებით ნაკლებია ცნობილი ჰიპოკამპში დინამიური, თუ ქცევითი აქტით სტიმულირებული გლუტამატის და GABA-ს ცვლილებების შესახებ. ასევე არ არის ცნობილი MS-ის დაზიანების შედეგად ჰიპოკამპში უჯრედგარეთა გლუტამატისა და GABA-ს დონის ცვლილებების და ამ ცვლილებათა მეხსიერების დეფიციტთან კორელაციის შესახებ. არის თუ არა MS-ის დაზიანების შედეგად ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა გლუტამატისა და GABA-ს შემცველობის ცვლილებები ჩართული ქცევითი დეფიციტის განვითარებაში კვლევის საგანს წარმოადგენს.

შესაბამისად, წარმოდგენილ კვლევაში საკონტროლო და MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ფასდებოდა სივრცითი მუშა მეხსიერება და ჰიპოკამპში გლუტამატისა და GABA-ს დონის ცვლილებები ამ ტესტის შესრულებისას. ასევე შეისწავლებოდა MS-ის დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპში KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატისა და GABA-ს გამოთავისუფლებაზე.

3.4.1. მასალა და მეთოდები

ცხოველები. ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრი ფერის 17 ზრდასრულ, მამრ ვირთაგვაზე, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ 2 ჯგუფად: საკონტროლო ($n = 9$) და MS-ის ელექტროლიზური დაზიანებით ($n = 8$).

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების და საკონტროლო ცხოველების ცრუოპერირების მეთოდი დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში (იხ. თავი 2.2). მიკროდიალიზის მიმმართველი კანულის (CMA/11; CMA/Microdialysis, Stockholm, Sweden) ჩანერგვა ხდებოდა სტერეოტაქსული აპარატით მარცხენა ჰიპოკამპში შემდეგი კოორდინატებით: AP - (- 4.8), ML - 4.5, და DV - 3.2 Paxinos and Watson-ის (Paxinos, Watson, 1998) სტერეოტაქსული ატლასის შესაბამისად.

სპონტანური მორიგეობა. მეთოდი დაწვრილებით აღწერილია მიღებული შედეგების თავში (იხ. ქვეთავი 3.3.1.) წინა თავში გამოყენებული მეთოდისგან განსხვავებით სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ტესტირების დრო 15 წთ-ის ნაცვლად შეადგენდა 20 წთ-ს.

მიკროდიალიზი. ლაბირინთში ტესტირებამდე, მიკროდიალიზის ზონდი თავსდებოდა ჰიპოკამპში ჩანერგილ კანულაში და ცხოველი თავსდებოდა კამერაში (45 სმ, 35 სმ, 35 სმ). ზონდი დაკავშირებული იყო, პლასტიკური მილით ერთ მილილიტრიან შპრიცთან, რომელიც ჩამაგრებული იყო მიკროსაინექციო ტუმბოში (სურ. 11). ხელოვნური ცერებროსპინალური სითხის პერფუზია მიმდინარეობდა 2.0 მკლ/წთ-ში სიჩქარით. ზონდის ჩანერგვიდან 120 წუთის შემდეგ (სტაბილიზაციის პერიოდი) დიალიზის სინჯებს ვიღებდით ყოველ 10 წუთში 40 წუთის განმავლობაში გლუტამატისა და GABA-ს ფონური დონის განსაზღვრისთვის თავისუფლად მოძრავ ცხოველში. ოთხი ფონური სინჯის აღების შემდეგ, ცხოველს ვათავსებდით ლაბირინთის ცენტრში. 20

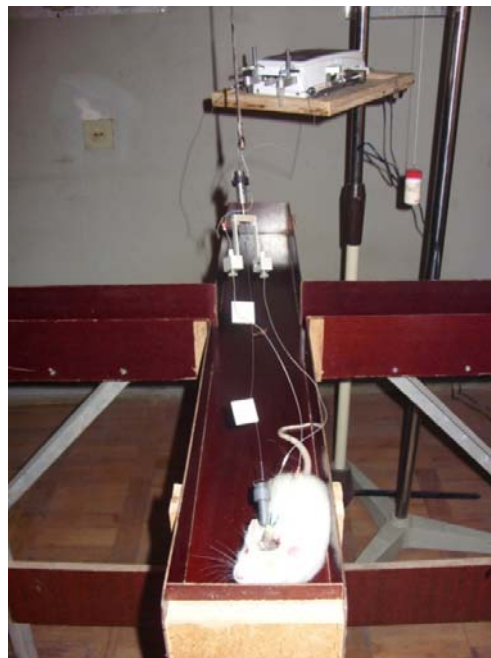
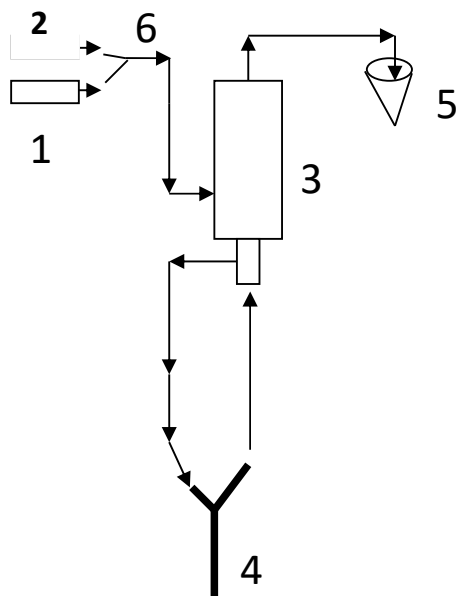
წუთიანი ტესტირების შემდეგ, ცხოველს ვაბრუნებდით, უკან კამერაში და შემდგომი 40 წუთის განმავლობაში ვაგროვებდით სინჯებს გლუტამატისა და GABA-ს ტესტის შემდგომი დონის განსაზღვრისათვის. ნეირონების დეპოლარიზაციისათვის საპერფუზიო ხსნარის გადართვა ხდებოდა ნორმალური ცერებროსპინალური ხსნარიდან, მაღალი კონცენტრაციის KCl-ის შემცველ ცერებროსპინალურ სითხეზე (25 მმოლ/ლ). გლუტამატისა და GABA-ის შემცველობა განისაზღვრებოდა მაღალი წნევის ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

HPLC. მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფიის საშუალებით (HPLC) ჰიპოკამპიდან მიღებულ დიალიზატში გლუტამატის და GABA-ს შემცველობის განსაზღვრა ხდებოდა ამინომჟავების PITC-ით (phenylisothiocyanate - გამოიყენება სამიზნე ცილის N-terminus-ის მოდიფიცირებისთვის) დამუშავების შემდეგ, ლიტერატურიდან ცნობილი მეთოდის მცირედი მოდიფიკაციებით. ცდებში გამოყენებული იყო Waters HPLC სისტემა (Milford, MA, USA). სინჯების დაყოფა ხდებოდა Waters Nova-Pak C 18 ანალიზურ სვეტში (250 მმ, 4,6მმ, 5 მკმ ზომის გრანულებით). ინჟექტორსა და ანალიზურ სვეტს შორის ჩაყენებული იყო Watermanis-ის დამცავი წინასვეტი. მობილური ფაზა შედგებოდა ორი ხსნარისგან: ხსნარი A (0,05 M აცეტატის ბუფერი, pH 6,8) და ბუფერი B (99,9 % მეთანოლი). გამოყენებამდე ხსნარი იფილტრებოდა 0,2 მკმ მემბრანის მქონე ფილტრში. HPLC სვეტის გაწონასწორება ხდებოდა 80 A % და 20 % B ხსნარებით. სინჯების დაყოფა ხდებოდა საფეხურებრივი გრადიენტის გამოყენებით. დინების სიჩქარე 1მლ/წ. ამინომჟავების განსაზღვრა ხდებოდა ფლოურესცენტრულ დეტექტორზე შესაბამისად 330 და 450 ნანომეტრზე. ექსპერიმენტი ტარდებოდა ოთახის ტემპერატურაზე.

სინჯების მომზადება: მიღებულ და დამუშავებულ ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა არედან მიღებულ 20 μ l დიალიზატს ემატებოდა ბორატის ბუფერი (0.5 მოლი, pH 10.5), რომელიც შეიცავდა იოდაცეტატს (0,2 მ) და 25 μ l ოფტალალდეჰიდს (OPA, სიგმა). ინკუბაცია ხორციელდებოდა 3 წუთი ოთახის ტემპერატურაზე, სვეტის ტემპერატურა 30°C. გლუტამატის (sigma, Fw 147,1) და GABA (Sigma, Fw 103) სტანდარტები იხსნებოდა წყალში 0,1მმოლი/ლ კონცენტრაციით და განზავება ხდებოდა იმ საბოლოო კონცენტრაციამდე,

ა

ბ



სურ. 11. ა - მიკროდიალიზატის სინჯების აღების მეთოდის სქემატური გამოსახულება

1. პერფუზატი
2. KCl
3. სვივალი (ცენტრალური სვეტი 1,4, მკლ; გვერდითა არხი 18 მკლ)
4. მიკროდიალიზის ზონდი (1 მკლ)
5. მიკროდიალიზატი
6. Micro T (თითოეული მკლავის მოცულობა 0,29 მკლ)

ზონდის მემბრანიდან გამომავალი მოცულობა 10,56 მკლ

შემავალი მოცულობა 28,4 მკლ

ჯამური მოცულობა დაახლოებით 40 მკლ

ბ - საექსპერიმენტო გარემო ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ტესტირებისას გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდით მიკროდიალიზატის სინჯები აღებისათვის

რომელიც გამოყენებული იყო HPLC საბოლოო ანალიზისთვის. გლუტამატისა და GABA-ს იდენტიფიცირება ხდებოდა იმ რეტენციის დროის შესაბამისად, რომელიც დაფიქსირდა გლუტამატის და GABA-ს თანადროული ქრომატოგრაფიით. რაოდენობრივი შეფასება ეფუძნებოდა პიკის ფართობის გამოთვლას, ხდებოდა სტანდარტების (GLU და GABA) საკალიბრაციო მრუდის შედარება.

ჰისტოლოგია. მიკროდიალიზის მიმმართველი ზონდის ლოკალიზაცია ფასდებოდა კრეზილ ვიოლეტით შეღებილი ტვინის ანათლებზე. საბოლოო ანალიზში შევიდა მხოლოდ იმ ცხოველთა მონაცემები რომელთა MS-ის დაზიანება და მიმმართველი ზონდის ზუსტი ლოკალიზაცია დადასტურდა ჰისტოლოგიურ კვლევაში.

სტატისტიკა. *in vivo* მიკროდიალიზის ყველა მონაცემი გამოხატულია, როგორც თითოეული ცხოველის საშუალო ფონური მაჩვენებლის %. ჯგუფებს შორის განსხვავება ფასდებოდა მან-უიტნის *U* ტესტით (Mann-Whitney *U* test). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ ± SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება შეფასებულია $P < 0.05$ დონეზე.

3.4.2. მიღებული შედეგები

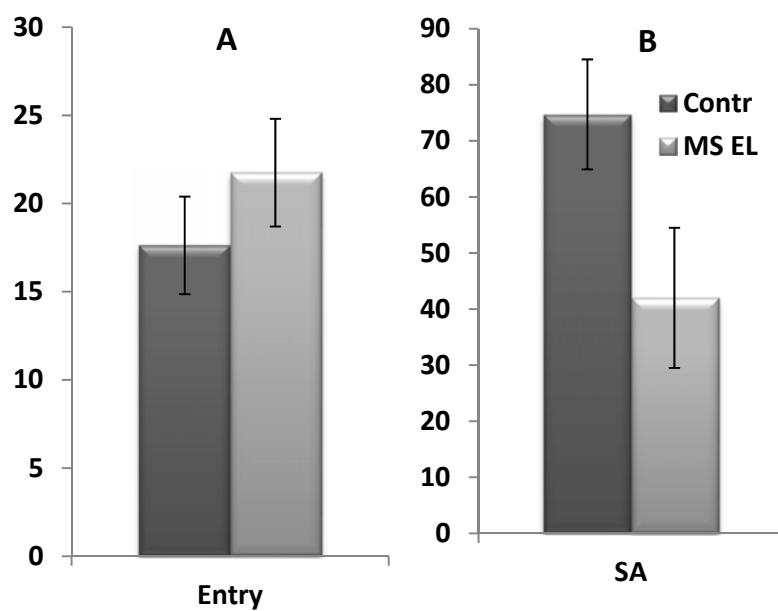
კვლევაში ფასდებოდა MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტები ქცევით და KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატისა და GABA-ს გამოთავისუფლებაზე ჰიპოკამპის CA1 კელში. დაზიანების ვერიფიკაციის შედეგად 10-დან 2 ცხოველში გამოვლინდა ექსტრასეპტალური დაზიანება, რის გამოც მათი მონაცემები არ დამუშავებულა. გარდა ამისა ერთი ცხოველის მონაცემები გამოვრიცხეთ მიმართველი კანულის ლოკალიზაციის ცდომილების გამო. დანარჩენი ცხოველების ტვინის ანათლებზე, რომელთა მონაცემების ანალიზი არის წარმოდგენილი, აღინიშნებოდა მხოლოდ მცირე გლიოზი. თითოეული ჯგუფში ცხოველთა რაოდენობა შეადგენდა: ცრუოპერირებული - კონტროლი ($n = 9$); MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($n = 8$). ამ ექსპერიმენტებში MS-ის დაზიანების ფართობი შეადგენდა საშუალოდ ინტაქტური MS-ის 70%-ს (50% – 90%).

როგორც მოსალოდნელი იყო ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სპონტანური მორიგეობის მნიშვნელოვან გაუარესებას (სურ 12). საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, მორიგეობის სპონტანური მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად ($P < 0.05$) შემცირდა MS-ის დაზიანების მქონე ჯგუფში. თუმცა, ჯგუფებს შორის განსხვავება მკლავებში შესვლათა რაოდენობის მიხედვით არ გამოვლინდა. ამრიგად, ამ ექსპერიმენტებში დადასტურდა MS-ის მნიშვნელობა სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების პროცესებისთვის.

ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობდნენ ქცევით ექსპერიმენტებში მიკროდიალიზატის სინჯების აღებით, იყო შემდეგი: საკონტროლო - ($n = 6$); MS-ის დაზიანებით - ($n = 7$). ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში სპონტანური მორიგეობის შესრულებისას ორივე ჯგუფის ცხოველების ჰიპოკამპის უჯრადგარეთა არედან აღებული დიალიზატის 10 წუთიან სინჯებში აღინიშნა გლუტამატის დონის მატება, თუმცა ფონური მაჩვენებლებისგან სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($p > 0,05$) (სურ.13). მიუხედავად იმისა, რომ ქცევითი ამოცანით ტესტირებისას გლუტამატის დონის ცვლილებები არ იყო სარწმუნო არც ერთ ჯგუფში, დაზიანების მქონე ჯგუფში გლუტამატის დონის ცვლილებები ნაკლებად იყო გამოხატული საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით.

ქცევითი ტესტირების დროს ჰიპოკამპური GABA-ს დონის ცვლილებები არც ერთ ჯგუფში არ გამოვლინდა ($p > 0,05$). ეს მონაცემები არ გამორიცხავს GABA-ერგული ტრანსმისიის ცვლილებების არსებობას სპონტანური მორიგეობის შესრულებისას. შესაძლოა, მიკროდიალიზის სინჯების აღების დროითი და სივრცითი მახასიათებლებით შეუძლებელია GABA-ს სწრაფად წარმავალი ცვლილებების დეტექცია ან შესაძლოა, GABA-ს სხვადასხვა წყარო (სეპტოჰიპოკამპური შესავალი vs. ლოკალური ინტერნეირონები) საწინააღმდეგო მიმართულებით იცვლება, რაც განაპირობებს ეფექტის არარსებობას.

ტვინიდან მიკროდიალიზით მიღებული გლუტამატის და GABA-ს ნიმუშები ყოველთვის არ იძლევა საშუალებას ვიმსჯელოთ მათ სინაპსურ

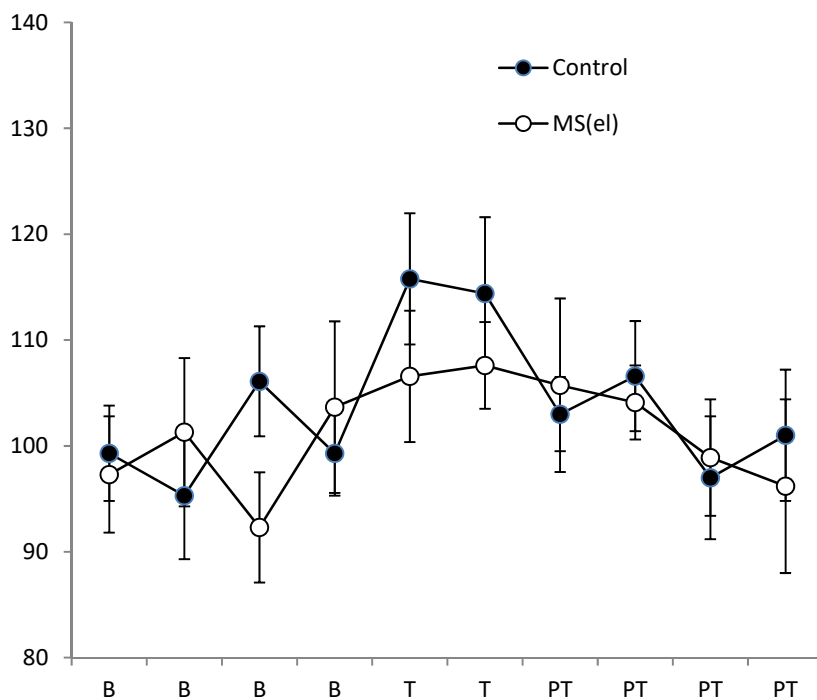


სურ. 12 . საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ჯგუფების
 სპონტანური მორიგეობის ერთი სესიის ქცევითი მონაცემები (*Mean ± SEM*)
 ორდინატაზე: *A* - მკლავებში შესვლათა რაოდენობა;
B -მორიგეობის დონე (%)

წარმოშობაზე. ამის გამო, მიკროდიალიზით შეგროვებული გლუტამატის და GABA-ის წარმოქმნის წყარო დღემდე დავის საგანია – ნეირონულია თუ ასტროგლიური, სინაპსურია თუ ექსტრასინაპსური. ფონური მაჩვენებლების აღებისას მიკროდიალიზატში გლუტამატი ძირითადად არასინაპსური წარმოშობისაა. გამოვლენელია ასტროციტული გლუტამატის რამდენიმე წყარო, მათ შორის გლიოტრასმისით. თუმცა, ქიმიური, ელექტროლიზური ან ქცევით სტიმულაციის პირობებში მნიშვნელოვანი ნაწილი გამოთავისუფლებული გლუტამატისა შეიძლება იყოს ნეიროტრასმისით განპირობებული.

მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ ასევე ქიმიური - KCl-ით სტიმულაცია, ეს არ იძლევა სრულ გარანტიას, რომ გამოთავისუფლებული გლუტამატი არის მხოლოდ ნეირონული წარმოშობის, რამდენადაც უკანასკნელი მონაცემები მიუთითებს, რომ ასტროციტებსაც შეუძლია ციტოზოლში ტრანსმიტერული ვეზიკულებიდან გამოთავისუფლოს გლუტამატი Ca^{2+} -ის იონების მომატების საპასუხოდ (Montana et al., 2006).

წარმოდგენილ ნაშრომში შევისწავლიდით MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტებს ჰიპოკამპში ფონურ და KCl-ით სტიმულაციის პირობებში გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლებაზე თავისუფლად მოძრავ ცხოველებში (Mataradze et al., 2016) ვინაიდან, ნეიროტრანსმიტერთა გამოთავისუფლების აბსოლუტური პიკი მნიშვნელოვნად ვარირებს ცალკეულ ცხოველთა შორის, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს ჯგუფებს შორის მონაცემთა შედარებას, KCl-ით სტიმულაციის პირობებში მიღებულ თითოეულ მონაცემს ვადარებდით ინდივიდუალურ ფონურ მაჩვენებელს. ცხოველები, რომლებშიც KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ ნეიროტრანსმიტერთა დონე ფონთან შედარებით 25%-ით გაიზარდა, განისაზღვრა როგორც მოპასუხეები, ხოლო ცხოველები, სადაც ზრდა ნაკლები იყო, განისაზღვრა როგორც არამოპასუხეები. ცხრილი 1 აჩვენებს ცხოველთა რაოდენობას, რომლებშიც გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლება KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ 25%-ით გაიზარდა. ამ კრიტერიუმის მიხედვით, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები იყვნენ მოპასუხეები, ხოლო დაზიანების მქონე ჯგუფიდან მხოლოდ ერთ ცხოველში იქნა გამოვლენილი გლუტამატის დონის ზრდა სტიმულაციის



სურ. 13. ჰიპოკამპში გლუტამატის დონის ცვლილება სივრცითი მორიგეობის ამოცანით ტესტირებისას სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში

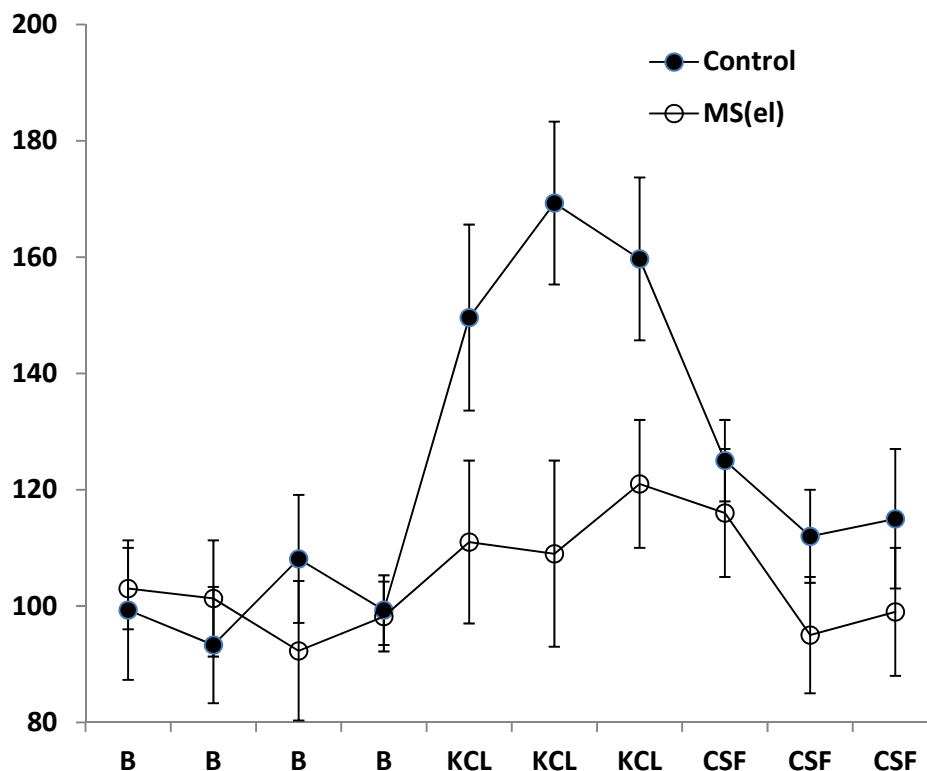
(B - ფონური მაჩვენებლები, T - ტესტის შესრულების დროს და PT ტესტის შესრულების შემდეგ)
 ორდინატზე: გლუტამატის ფონური მაჩვენებლების ცვლილება %-ში (Mean $\pm$ SEM).

საპასუხოდ. KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ GABA-ის გამოთავისუფლების მატება არ გამოვლინდა არც ერთ ჯგუფში. ჰისტოლოგიურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ მიკროდიალიზის ზონდი ეხებოდა ჰიპოკამპს, შესაბამისად მიღებული შედეგები არ შეიძლება განპირობებული იყოს ტვინში მათი გასხვავებული მდებარეობით.

ცხრილი I. თითოეულ ჯგუფში ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც KCl-ით სტიმულაციის პირობებში აჩვენებენ გლუტამატის და GABA-ს დონის 25%-იან ზრდას (მოპასუხეები) ფონთან შედარებით

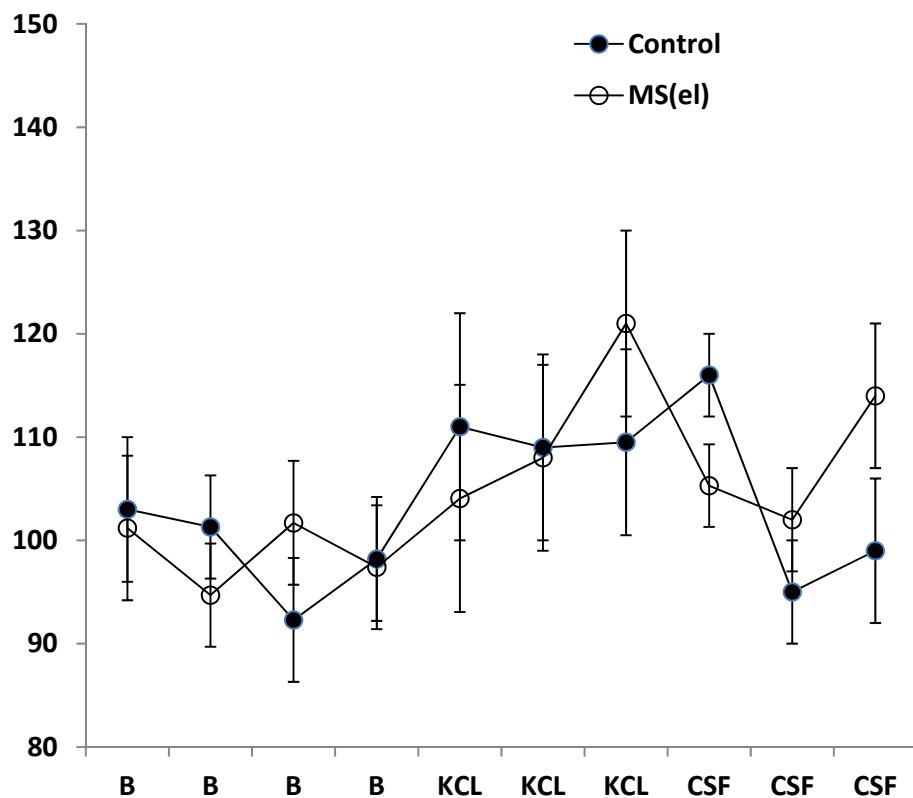
ჯგუფი	ნეიროტრანსმიტერი	მოპასუხეები	არამოპასუხეები
საკონტროლო	გლუტამატი	5	1
	GABA	1	5
MS-ის დაზიანება	გლუტამატი	1	6
	GABA	2	5

ამრიგად, KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ გლუტამატის დონის მომატებით პასუხობს საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების უმეტესობა, ხოლო დაზიანების მქონე ჯგუფიდან მხოლოდ 1 ცხოველი. KCl-ით სტიმულაციის პირობებში უჯრედგარეთა გლუტამატის და GABA-ის დონის ცვლილებების ჯგუფების გასაშუალებული მონაცემები წარმოდგენილია მე-14 და მე-15 სურათზე. KCL-ით სტიმულაციაზე პასუხის სხვაობა ამ ორ ჯგუფს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა ($P < 0,01$). აღსანიშნავია, რომ გლუტამატის დონის დაბრუნება ფონურ მონაცემებამდე აჩვენებს, რომ KCl-ით სტიმულაციას არ აქვს რაიმე ხანგრძლივი დამაზიანებელი ეფექტი.



სურ. 14. KCl-ით სტიმულაციის პირობებში ჰიპოკამპში გლუტამატის დონის ცვლილება MS-ის დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში. (B – ფონი, KCl - სტიმულაცია კალიუმის ქლორიდით. CSF - ცერებროსპინალური სითხე)

ორდინატზე: გლუტამატის ფონური მაჩვენებლების ცვლილება
 %-ში (საშ ± SEM).
 აბსცისაზე: თითოეული დანაყოფი შეესაბამება 10 წთ-იან სინჯს.



სურ. 15. KCl-ით სტიმულაციის პირობებში ჰიპოკამპში GABA-ს დონის ცვლილება MS-ის დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში. (B – ფონი, KCl - სტიმულაცია კალიუმის ქლორიდით. CSF - ცერებროსპინალური სითხე)

ორდინატზე: GABA-ს დონის ფონური მაჩვენებლების ცვლილება %-ში (საშ ± SEM).

აბსცისაზე თითოეული დანაყოფი შეესაბამება 10 წთ-იან სინჯს.

3.5. მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიური დაზიანების ეფექტები სივრცით მეხსიერებასა და ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიაზე

როგორც ადრე აღვნიშნეთ მრავალი კვლევა ადასტურებს სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მონაწილეობას სივრცითი მეხსიერების პროცესებში. სეპტოჰიპოკამპური კავშირები მოიცავს ქოლინერგულ, GABA-ერგულ და გლუტამატერგულ პროექციებს თუმცა, ამ პროექციების რომელი შემადგენლის დაზიანება იწვევს სპეციფიკური კოგნიტიური ფუნქციის დეფიციტის ან ჰიპოკამპის ნეიროქიმიის ცვლილებას დღემდე დებატების საგანს წარმოადგენს. ვვარაუდობთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების სელექტიური დაზიანების ეფექტები სივრცით მეხსიერებასა და ასევე, ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერთა აქტიურობასა და მათ რეცეპტორებზე იქნება განსხვავებული. გამოვლენილია, რომ გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორი აუცილებელია, როგორც სივრცითი მეხსიერებისათვის, ასევე სინაპსური პლასტიკურობის გამოვლენისათვის (Tsien et al., 1996; Bannerman et al., 2008).

სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სხვადასხვა შემადგენლის სელექტიური დაზიანების შედეგად ჰიპოკამპზე დამოკიდებული სივრცითი მეხსიერებისა და NMDA რეცეპტორის სუბერთეულების ექსპრესიის ცვლილებები არ არის შესწავლილი. შესაბამისად, წარმოდგენილ კვლევაში შეისწავლებოდა სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA პროექციების სელექტიური იმუნოდაზიანების ეფექტები სივრცით მეხსიერებასა და ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიაზე.

3.5.1. მასალა და მეთოდები

ცხოველები. ექსპერიმენტები ჩატარებულია 36 მამრ ვირთაგვზე, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად: საკონტროლო - [Control (C), n=12], MS-ის ქოლინერგული ნეირონების 192 IgG-saporin-ით დაზიანების მქონე (MS-SAP,

n=12) და MS-ის GABA-ერგული ნეირონების GAT1-SAP-ით დაზიანების მქონე (MS-GAT, n=12). სხვადასხვა ჯგუფის ყველა ცხოველი მონაწილეობდა ქცევით ექსპერიმენტებში, ხოლო ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ ყოველი ჯგუფიდან ცხოველების ნახევარი (n=6) გამოიყენებოდა იმუნოჰისტოქიმიურ, ხოლო მეორე ნახევარი (n=6) ვესტერნბლოტის მეთოდით რეცეპტორთა ექსპრესიის კვლევაში.

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. იმუნოტოქსინებით MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მეთოდი და საკონტროლო ჯგუფის მომზადება დაწვრილებით აღწერილია ზოგადი მეთოდების თავში. იხ. 2.2.

ქცევითი ექსპერიმენტის დიზაინი. სივრცითი მეხსიერება ფასდებოდა თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული სივრცითი ამოცანით (Morris et al., 1982). ცხოველთა ტესტირება ორიენტირებით მდიდარ გარემოში მორისის წყლის აუზის (დიამეტრი 1.5 მ; სიმაღლე 0.5 მ) პირობებში ტარდებოდა. ექსპერიმენტების დროს აუზი შევსებული იყო გაუმჟვრვალე (თეთრად შეფერილი) წყლით. ცხოველს უნდა დაესწავლა აუზის ერთ-ერთ სექტორში განთავსებული ბაქნის (დიამეტრი 10 სმ) ადგილმდებარეობა, რომელიც წყლის ზედაპირიდან 2 სმ-ით იყო ჩადირული, შესაბამისად ცხოველისათვის უხილავი იყო. 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. ვირთაგვებს ბაქნის მოძიებისთვის ეძლეოდათ 60 წამი. თუ ბაქანს ცხოველი 60 წამის განმავლობაში ვერ პოულობდა, მას ბაქანზე ექსპერიმენტატორი ათავსებდა. სინჯებს შორის ინტერვალი შეადგენდა 2 წუთს. სატესტო სინჯებში ბაქანი ამოღებული იყო აუზიდან. მორისის აუზის, ბაქნის ადგილმდებარეობის და სასტარტო ადგილების სქემატური გამოსახულება წარმოდგენილია მე-16ა სურათზე.

ამოცანა მოიცავდა ორ ეტაპს: პირველ დღეს ეძლეოდათ 8 სინჯი (ტრენირების ანუ დასწავლის პერიოდი), რომლის მონაცემები გაერთიანებულია

2 ბლოკში: 1 - 4 სინჯი შეადგენს I ბლოკს, ხოლო 5 - 8 სინჯი II ბლოკს. ამ სინჯების დასრულებიდან 24 სთ-ის შემდეგ - ცხოველს ეძლეოდა სატესტო სინჯი, რომელიც აფასებდა ხანგრძლივ სივრცით მეხსიერებას.

წყლის აუზში ცხოველის გაცურვის ტრაექტორიის, ასევე სხვა რაოდენობრივი მონაცემების (ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო, აუზის ცალკეულ სექტორში გატარებული დრო, გაცურვის მანძილი და სხვა) აღრიცხვისთვის გამოიყენებოდა ჩვენს ლაბორატორიაში შექმნილი ვიდეოთვალთვალისა და მონაცემთა დამუშავების ორიგინალური კომპიუტერული პროგრამა.

ელექტროფორეზი და იმუნობლოტინგი (Western blotting). დეკაპიტაციის შემდეგ ხდებოდა ჰიპოკამპის ამოღება და მშრალ ყინულში დაუყონებლივ გაყინვა. თითოეული ვირთაგვას ჰიპოკამპის ქსოვილი ქმნიდა ერთ ნიმუშს. ტვინის ქსოვილი სწრაფად ჰომოგენიზდებოდა ბუფერში: 20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.32 M სუკროზა, 1 mM მეთილენდიამინტეტრააცეტილ მჟავა, 0.5 mM ეთილენ გლიკოლ-ბის (2-aminoethylether)-N,N,N',N'-ტეტრააცეტილ მჟავას შემცველი პროტეაზა ინჰიბიტორების კოკტეილი, რაც ცენტრიფუგდებოდა 1000 გ-მდე 10 წუთის განმავლობაში. სითხე (ბირთვისგან თავისუფალი ჰომოგენატი) ცენტრიფუგდებოდა 16 000გ-ით 20 წთ-ის განმავლობაში, ირეცხებოდა იგივე პირობებში და მიღებული P2 მემბრანა-მიტოქონდრიული ფრაქცია გამოიყენებოდა მომდევნო ექსპერიმენტებში. ნატრიუმ დოდეცილ სულფატის კონცენტრირებული ხსნარი ემატებოდა ჰომოგენატის ფრაქციას, რომ მიგველო საბოლოო 5%-იანი კონცენტრაცია. ყველა ფრაქციაში ცილის კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა გაოთხმაგებულად, რისთვისაც ვიყენებდით a micro bicinchoninic acid protein-ის გასაზომ კიტს (Pierce). ულუფები შეიცავდა 30 μ g ცილას და თანაბარი მოცულობით ედებოდა გელს. SDS-გელის ელექტროფორეზი და ვესტერნ ბლოტინგი ტარდებოდა სტანდარტული პროტოკოლით. პირველ რიგში ცილა გადაიტანებოდა ნიტროცელულოზურ მემბრანებზე, მემბრანები იღებოდა Ponceau S-ის ხსნარით, რომ დადასტურებულიყო მისი გადატანა და გელზე თანაბარი განაწილება. შემდეგ მემბრანები ორჯერ ირეცხებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარით (+ 0.05%) და

იჭრებოდა მოლეკულური წონის სტანდარტის შესაბამისად 3 ნაწილად, რომ ჩაგვეტარებინა ცალცალკე იმუნოშეღებვა ანტისხეულების გამოყენებით. გამოიყენებოდა სტანდარტული იმუნოქიმიური პროცედურები პეროქსიდაზა-მგრძნობიარე ანტისხეულების გამოყენებით და SuperSignal West Pico ქემილუმინესცენტური სუბსტრატი (Pierce). შემდეგ "ბლოტების" ექსპონირება ხდებოდა რენდგენის ფირებზე, რომელთა მგრძნობელობა წინასწარ იყო გაძლიერებული (Amersham). ჯგუფების ოპტიკური სიმკვრივე, რომელიც აჩვენებს NR2B სუბერთეულის შემცველ გლუტამატერგულ NMDA რეცეპტორს, იზომებოდა LabWorks 4.0-ის საშუალებით (UVP). აუტორადიოგრაფების კალკულაცია ხდებოდა თვითივალ გელში ოთხი სტანდარტის ჩართვით, რომლებიც შეიცავდნენ ჰომოგენატის ფრაქციას ინტაქტური ვირთაგვების თავის ტვინიდან. თითოეული სტანდარტი შეიცავს 15-60 μg ცილას. ყოველი ხაზის ოპტიკური სიმკვრივე ექსპერიმენტული სინჯებიდან (მათ შორის საკონტროლო ვირთაგვების ჰიპოკამპიდან) იყოფოდა ოპტიკურ სიმკვრივეზე, რომელიც, იგივე აუტორადიოგრაფების კალიბრირების გზით, შეესაბამებოდა 30 μg ცილას სტანდარტში.

ჰისტოლოგია. იმუნოდაზიანების ვერიფიკაციისთვის გამოყენებული იმუნოჰისტოქიმიის მეთოდები აღწერილია მიღებული შედეგების თავში (იხ. ქვეთავი 3.1.1.)

სტატისტიკა. ქცევით ექსპერიმენტებში სხვადასხვა ჯგუფებში მიღებულ მონაცემთა შორის განსხვავების სარწმუნოება ფასდებოდა *t-test*-სა და ANOVA-ს გამოყენებით (The two-way ANOVA; SigmaStat statistical software). საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Holm-Sidak ტესტი). ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით სხვადასხვა ჯგუფებში რეცეპტორის ექსპრესიის მონაცემთა შორის განსხვავების სარწმუნოება ფასდებოდა The one way ANOVA-ს საშუალებით. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც საშ $\pm$ SEM. განსხვავებათა სარწმუნოება შეფასებულია $P < 0.05$ დონეზე.

3.5.2. მიღებული შედეგები

როგორც აღვნიშნეთ, სივრცითი მეხსიერების პროცესებში MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების მნიშვნელობის შესაფასებლად გამოიყენებოდა

იმუნოტოქსინებით ნეირონების სელექტიური დაზიანება. სივრცითი მეხსიერების შეფასება ხორციელდებოდა მორისის აუზის ერთდღიანი პროტოკოლის გამოყენებით. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის სტატისტიკური ანალიზით (Two Way ANOVA) გამოვლინდა ჯგუფის არასარწმუნო ეფექტი ($F_{2,71} = 0.802$, $P = 0.453$), თუმცა გამოვლინდა ბლოკის სარწმუნო ეფექტი ($F_{1,71} = 29.739$, $P < 0.001$). ამასთან, სტატისტიკურად სარწმუნო ურთიერთკავშირი ჯგუფისა და ბლოკის ეფექტებს შორის არ გამოვლინდა ($F_{2,71} = 1.315$, $P = 0.275$). post hoc ანალიზის საშუალებით ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა განსხვავება პირველ და მეორე ბლოკს შორის გამოვლინდა, როგორც საკონტროლო ($P < 0.001$), ასევე ქოლინერგული ($P = 0.008$) და GABA-ერგული ($P = 0.027$) ნეირონების დაზიანების მქონე ჯგუფებში (სურ. 16B, ცხრილი 2). მიღებული შედეგების მიხედვით დასწავლის პროცესის მიმდინარეობა საკონტროლო და დაზიანების მქონე ცხოველებში არ განსხვავდება.

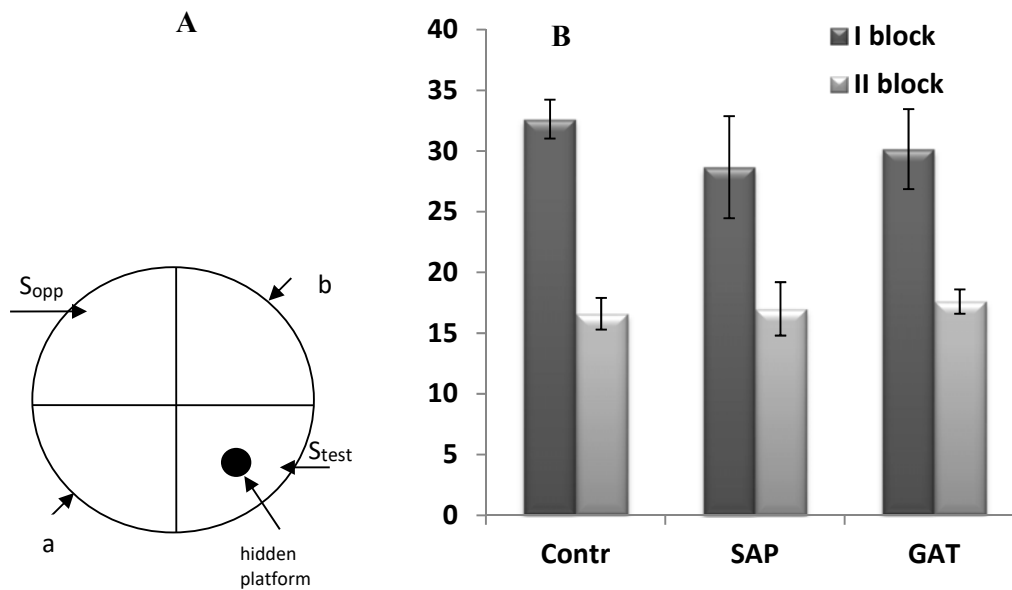
ცხრილი 2

სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში პირველ და მეორე ბლოკებს შორის ბაქნის პოვნის ლატენტური დროთა განსხვავების t-test-ის ანალიზის შედეგები

ჯგუფი	ბლოკები		ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო		
	ბლოკი I	ბლოკი II	საშუალოთა განსხვავება (I - II)	t	სარწმუნო ბა.
საკონტროლო	I	II	16.020*	7.581	.001
SAP	I	II	10.857*	2.078	.05
GAT	I	II	7.983*	2.429	.024

* საშუალოთა განსხვავება სარწმუნოა .05 დონეზე

სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების შესაფასებლად ტრენირებიდან 24 საათის შემდეგ ცხოველებს ეძლეოდათ სატესტო სინჯი, რომლის დროს ბაქანი ამოღებული იყო აუზიდან. უხილავი ბაქნის ადგილმდებარეობის სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერება ფასდებოდა ოპოზიციურის მიმართ სატესტო სექტორის უპირატესობით. სატესტო სინჯებში მიღებული შედეგების ჯგუფებს შორის განსხვავება ფასდებოდა ANOVA-ს საშუალებით. გამოვლინდა ჯგუფის არასარწმუნო ეფექტი ($F_{2,71} = 0.787$, $P = 0.459$), სექტორის სარწმუნო ეფექტი



სურ. 16. **A** - მორისის აუზში სატესტო და ოპოზიციური სექტორების (S_{test} , S_{opp}) და ბაჟნის ადგილმდებარეობის სქემატური გამოსახულება.

a და b - სასტარტო ადგილი სატესტო სინჯებში.

B - ჰისტოგრამაზე გამოსახულია ტესტირების პირველი დღის პირველი 4 სინჯის (I block) და ბოლო 4 სინჯის (II block) ლატენტურ დროთა საშუალოები სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში

($F_{1,71} = 46.620$, $P < 0.001$) და ასევე სარწმუნო ურთიერთქმედება ჯგუფისა და სექტორის ფაქტორებს შორის ($F_{2,71}=8.087$, $P < 0.001$).

GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში post hoc (Holm-Sidak method) ანალიზით გამოვლინდა, რომ სატესტო და ოპოზიციურ სექტორებში გატარებულ დროთა განსხვავება არ არის სარწმუნო ($P = 0.396$), ხოლო საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში განსხვავება სარწმუნოა ($P < 0.001$), (სურ.17, ცხრილი 3). ეს ფაქტი მიანიშნებს მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტზე.

ცხრილი 3

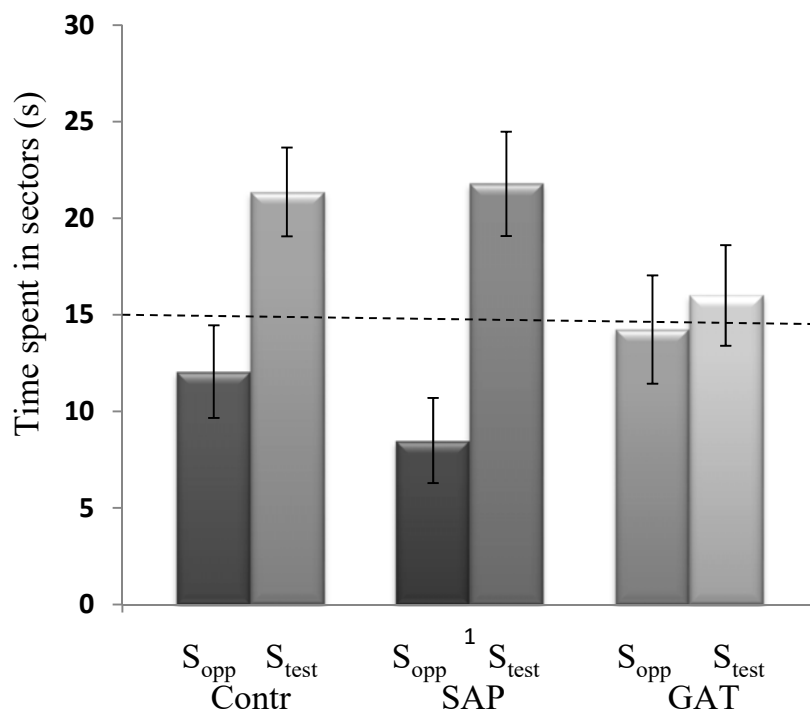
სატესტო (S_{test}) და ოპოზიციურ (S_{opp}) სექტორებში გატარებული დროის სხვაობათა post hoc (Holm-Sidak method) ანალიზის შედეგები სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში.

ჯგუფი	სექტორები	სექტორში გატარებული დრო		
	(I) S_{test} (J) S_{opp}	სხვაობათა საშუალო (I-J)	t	სარწმუნოა
Control	S_{test} S_{opp}	9.300*	4.517	.000
SAP	S_{test} S_{opp}	13.290*	6.495	.000
GAT	S_{test} S_{opp}	1.761	0.855	0.396

* საშუალოთა განსხვავება სარწმუნოა .05 დონეზე

საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ჯგუფის ცხოველები სარწმუნოდ მეტ დროს ატარებდნენ სექტორში, სადაც ტრენირების დროს ბაქანი იყო განთავსებული, ვიდრე ალბათობით (15 s) იყო მოსალოდნელი (Contr - 21.36 ± 2.18 , $t = 2.907$, $P = 0.014$; SAP - 21.782 ± 1.703 , $t = 3.982$, $P = 0.002$). ამის საპირისპიროდ GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები არ ავლენდნენ სატესტო სექტორის მიმართ უპირატესობას და არ ატარებდნენ სატესტო სექტორში უფრო მეტ დროს ვიდრე ალბათობით (15 s) იყო მოსალოდნელი (16.0 ± 1.289 , $t = 0.776$, $P = 0.454$).

როგორც აღვნიშნეთ, ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში იმუნობლოტინგის მეთოდით



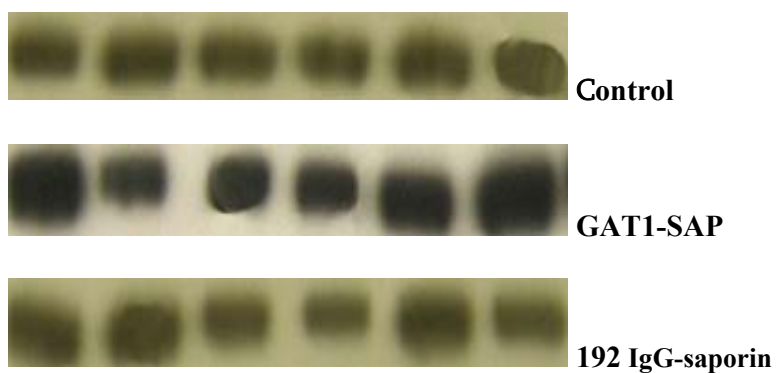
სურ. 17. ჰისტოგრამაზე წარმოდგენილია მეორე დღის სატესტო სინჯის შედეგები სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში. სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერება შეფასებულია ცხოველის მიერ ოპოზიციურ სექტორთან (S_{opp}) შედარებით სატესტო სექტორში (S_{test}) გატარებული დროის უპირატესობით

წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია აუზის 4 სექტორიდან ცალკეულ სექტორში გატარებული დროის აღბათობა (15 წმ) 1 წთ -ან სინჯში.

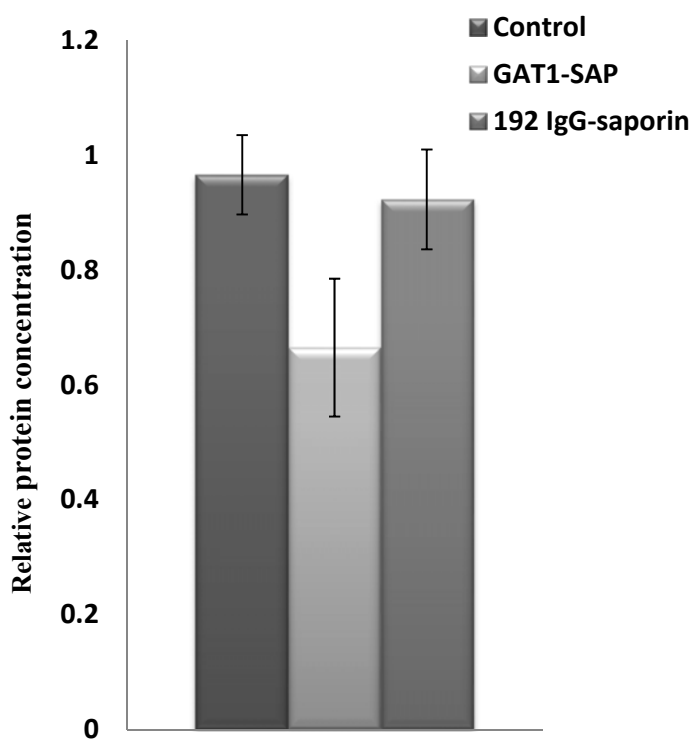
შეისწავლებოდა ჰიპოკამპში NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესია. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია მე-18 სურათზე. მონაცემთა სტატისტიკური ანალიზით გამოვლინდა ჯგუფის ეფექტი. post hoc (Tukey's test) ანალიზით საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის განსხვავება ამ მაჩვენებლის მიხედვით არ არის ($P > 0.05$). თუმცა სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის ($P < 0.01$). იმუნოჰიმიური კვლევის შედეგები და მიკროგრამები მოცემულია მე-18 სურათზე.

ამრიგად, GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში, სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის თანადროულად, გამოვლინდა ჰიპოკამპში NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება.

ს



ბ



სურ. 18. ჰიპოკამპში NR2B შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესის
ამსახველი (ა) აუტორადიოგრამები და (ბ) ჯგუფის გასაშუალებული
მონაცემები

ორდინატზე: ცილის ფარდობითი კონცენტრაცია

მიღებული შედეგების განხილვა

წარმოდგენილ ნაშრომში შევისწავლიდით სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობას ჰიპოკამპის გლუტამატერგულ ტრანსმისიასა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში. მეხსიერების სხვადასხვა ფორმას, ასევე, ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიას და ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა სივრცეში გლუტამატის გამოთავისუფლების ცვლილებებს შევისწავლიდით მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ასევე, იმუნოტოქსინებით ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში.

მეხსიერების ფენომენის სირთულე და მრავალფეროვნება მისი განსხვავებული ფორმებისა თუ ასპექტების განსხვავებული მეთოდებით შესწავლის აუცილებლობას განაპირობებს. ექსპერიმენტულ ნეიროფსიქოლოგიაში მეხსიერების განსხვავებული ფორმები სპეციალურად კონსტრუირებული ტესტებით შეისწავლება, რომლებიც ცალკეული ფორმის შესაფასებლად ვალიდური უნდა იყოს. მეხსიერების პროცესების შესაფასებლად გამოყენებული ტესტების ვალიდობას ამცირებს კონკრეტული ტესტის რეალიზაციაში მეხსიერების სხვადასხვა და ხშირ შემთხვევაში, რამდენიმე ფორმის მონაწილეობა. შესაბამისად, ტესტის ვალიდობის გასაზრდელად აუცილებელია ექსპერიმენტის ისეთი სახით დაგეგმვა, რომ სხვადასხვა კოგნიტიური ტესტის გამოყენებით ან ტესტირების პირობების ცვლილებით შესაძლებელი გახდეს მეხსიერების ფორმათა გამოიკვანა და იმ ფაქტორების განმხილვება, რომლებიც კრიტიკულნი არიან ამ ამოცანის შესრულებისათვის.

მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობის გამოსავლენად ვიყენებდით ქცევით ამოცანებს, რომლებიც სივრცითი მეხსიერების შეფასებისთვის გამოიყენება. სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმას და დასწავლის პროცესს ვაფასებდით ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილისა და პასუხის დასწავლის პარადიგმაში, ხოლო სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებას - სპონტანური მორიგეობის ამოცანით. ეს არჩევანი განპირობებული იყო იმ გარემოებით, რომ სივრცითი მეხსიერება მდრღნელებში, მაიმუნებსა და ადამიანებში ჰიპოკამპის

ერთ-ერთ ძირითად ფუნქციად მიიჩნევა. გარდა ამისა, დღეისათვის მიჩნეულია, რომ სივრცითი მეხსიერების მექანიზმები მღრღნელებსა და ადამიანებში ერთმანეთის მსგავსია, რაც შესაძლებელია ეფექტურად იქნას გამოყენებული ადამიანის კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევათა ცხოველებზე მოდელირებისათვის. ამ არჩევანს ამართლებს ის გარემოებაც, რომ სივრცითი მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის მონაწილეობა დადასტურებულია კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებით და მეცნიერთა შორის არ წარმოადგენს სადისკუსიო თემას. დორსალური ჰიპოკამპის მცირე დაზიანებაც კი, იწვევს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს. შესაბამისად, AD-ის ცხოველურ მოდელებში მეხსიერების დარღვევების შესაფასებლად, ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი სწორედ ის ამოცანებია, რომლებიც სივრცით მეხსიერებას აფასებს.

ჰიპოკამპის შიგა ნერვული ქსელების ფუნქციობას მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს მისი აფერენტული და ეფერენტული კავშირები. მიიჩნევენ, რომ მედიალური სეპტუმიდან ჰიპოკამპისკენ აღმავალი სეპტოჰიპოკამპური პროექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კოგნიტიური ფუნქციების რეალიზაციაში სწორედ ჰიპოკამპის შიგა წრეების მახასიათებლების მოდულაციით.

მიღებული შედეგების პირველ თავში წარმოდგენილია ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ვერიფიკაციის შედეგები. ამ კვლევებით გამოვლინდა, რომ მედიალურ სეპტუმში 192 IgG-saporin-ის მიკროინექციის პირობებში ძირითადად დაზიანებულია ქოლინერგული ნეირონები, ხოლო პარვალბუმინ მგრძნობიარე GABA-ერგული ნეირონები შენარჩუნებულია. პირიქით, GAT1-SAP-ის მიკროინექციის პირობებში GABA-ერგული ნეირონების რაოდენობა შემცირებულია, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით უმნიშვნელოდ არის შემცირებული.

მედიალური სეპტუმის გარდა იმუოტოქსინების მიკროინექციის ეფექტებს ვაფასებდით ასევე, ჰიპოკამპში აცელქოლინესთერაზას შეღებვის ინტენსივობით, რომელიც ასევე გამოიყენება მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შესაფასებლად. ამ შემთხვევაშიც მედიალურ სეპტუმში 192 IgG-saporin-ის მიკროინექციის პირობებში ჰიპოკამპში გამოვლინდა აცელქოლინესთერაზა აქტიურობის მნიშვნელოვანი შემცირება და ნაკლებად გამოვლინდა GAT1-SAP-ის მიკროინექციის პირობებში.

ადრე გამოქვეყნებულ შრომებში მეხსიერების პროცესებში მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელობაზე მსჯელობდნენ მედიალური სეპტუმის არასელექტიური - ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინებით დაზიანების ეფექტების საფუძველზე. მოგვიანებით, წინა საუკუნის 90-იანი წლების დასაწყისში პირველად იქნა გამოყენებული ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული ნეირონების ეფექტური - სელექტიური დაზიანების მეთოდი (Wiley et al., 1991). ეს მეთოდი გულისხმობს იმუნოდაზიანების ტექნიკის გამოყენებას: დაბალი აფინურობის p75 ნეიროტროფინის p75 რეცეპტორის ანტისხეული უკავშირდება მცენარეული წარმოშობის პროტეინს საპორინს (saporin). მას შემდეგ, რაც 192 IgG-saporin-ის კომპლექსი მოხვდება უჯრედში, მიიჩნევა, რომ ის ტრასპორტირდება რეტროგრადულად სომაში, იწვევს რიბოსომის ინაქტივაციას, რაც განაპირობებს ცილების სინთეზის შეჩერებას და უჯრედის სიკვდილს (Curtis et al., 1995). 192 IgG-saporin განიხილება ერთ-ერთ ყველაზე სელექტიურ და პოტენციურ დამაზიანებელ ტოქსინად და შესაბამისად, ჩვენს კვლევაში გამოიყენება სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული გზის დაზიანებისა და AD-ის მოდელირებისთვის ცხოველებში.

უკანასკნელ დრომდე მედიალური სეპტუმის არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანებისთვის გამოიყენებოდა ნეიროტოქსინები (იბოტენის, კაინის მჟავა და ა.შ.), რომლებიც უპირატესად, თუმცა არა სელექტიურად, სხვა ტიპის უჯრედებთან ერთად აზიანებს GABA-ერგულ უჯრედებს. ნეიროტოქსინების გამოყენების შემთხვევაში ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ხარისხი GABA-ერგულთან შედარებით მცირეა. რამდენიმე წლის

წინ ხელმისაწვდომი გახდა ახალი იმუნოტოქსინი – GAT-1 SAP, რომელიც სელექტიურად აზიანებს GABA-ერგულ ნეირონებს. GAT-1 SAP წარმოადგენს GABA ტრანსპორტერ-1-ის (GAT-1) და საპორინის (ცილა , რომელიც იწვევს რიბოსომის ინაქტივაციას) ქიმიურ ნაერთს, ხოლო GAT-1 არის ნატრიუმ-დაკავშირებული ნეიროტრანსმიტერის ტრანსპორტერი, რომელიც პასუხისმგებელია GABA-ს მემბრანის გასწვრივ გადაადგილებაზე.

მიგვაჩნია, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტების კვლევა ქცევით, სტრუქტურულ და მოლეკულურ დონეზე მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს სხვადასხვა ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა თანმხლები კოგნიტიური ფუნქციების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევის საქმეში.

სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების სხვადასხვა ფორმას ვაფასებდით ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილისა და პასუხის დასწავლის პარადიგმით. ეს ამოცანა შესაძლებლობას იძლევა შეფასდეს სივრცითი მეხსიერების, როგორც დეკლარატიული - ჰიპოკამპდამოკიდებული ფორმა, რომელიც ამ ამოცანაში ადგილის დასწავლით ფასდება, ასევე, სივრცითი მეხსიერების არადეკლარატიული ფორმა, რომლის ფორმირებასა და რეალიზაციაში ჰიპოკამპი არ მონაწილეობს. ამ ამოცანაში სივრცითი მეხსიერების არადეკლარატიული ფორმა ფასდება მოტორული პასუხის დასწავლის საფუძველზე. ამ ამოცანით მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის ერთიდაიგივე პირობებში შეფასება საშუალებას იძლევა მეხსიერების პროცესების შეფასებისას გამოირიცხოს ისეთი ფაქტორების ზემოქმედება, როგორიცაა ცვლილებები მოტივაციურ და ემოციურ სფეროში, მოტორულ უნარებში, ყურადღების მექანიზმებსა და ა.შ.

ამ ამოცანაში დასწავლის პროცესს სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში ვაფასებდით კრიტერიუმამდე დასწავლისთვის საჭირო საჭირო სინჯების რაოდენობის შედარების საფუძველზე. მიღებული შედეგების თანახმად ამოცანის დასწავლისთვის საჭირო სინჯების რაოდენობა MS-ის დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს შორის არ განსხვავდება. ამ ამოცანაში საკვების ადგილმდებარეობის დასწავლის პროცესში ცხოველების

მიერ არჩეული სტრატეგიის გამოვლენა ხორციელდებოდა სატესტო სინჯებში. გამოვლინდა, რომ საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები სატესტო სინჯებში საკვების ადგილმდებარეობას განსაზღვრავენ უპირატესად გარემოში არსებული ორიენტირების მიხედვით ანუ ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით, ხოლო ელექტროლიზური და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები უპირატესად სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას იყენებენ. ამრიგად, მიღებული შედეგების თანახმად ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი მხოლოდ ელექტროლიზური და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში გამოვლინდა.

მიუხედავად იმისა, რომ მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის ქოლინერგული აქტიურობის მნიშვნელობა აღიარებულია, ჩვენი მონაცემების მიხედვით, ჰიპოკამპის ძირითადი ქოლინერგული შესავალის დაზიანება არ იწვევს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს. სხვა ავტორების მიერ 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). მეხსიერების დეფიციტი, უპირატესად, აღწერილია შრომებში, რომლებშიც იმუნოტოქსინ 192 IgG- საპორინის პარკუჭებში შეყვანა ხდებოდა, რომელიც ამ შემთხვევაში აზიანებს არა მხოლოდ ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგულ ნეირონებს, არამედ ნათხემის პურკინიეს უჯრედებსაც (Waite et al., 1995), რაც თავის მხრივ, მოტორულ დარღვევებს განაპირობებს (Waite et al., 1995) და მონაცემების ინტერპრეტაციას ართულებს.

MS-ის ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები შესწავლილია თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებულ მორისის აუზის ამოცანის მოდიფიცირებულ ვარიანტში, რომელიც ასევე იძლევა ამოცანის დასწავლის პროცესში სტრატეგიის არჩევის საშუალებას. ამ ამოცანაში ცხოველს შეუძლია უსიამოვნო გარემოდან განრიდებისთვის გამოიყენოს, როგორც ადგილის დასწავლის სტრატეგია, ასევე, სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგია, რომელიც პასუხის დასწავლის სტრატეგიის მსგავსად არ არის ჰიპოკამპდამოკიდებული

(Burjanadze et al., 2015; Dashniani et al., 2007). ამ შემთხვევაშიც, ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი მხოლოდ ელექტროლიზური და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში გამოვლინდა. სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული გზების დაზიანება ხშირ შემთხვევაში არ იწვევს მეხსიერების დეფიციტს, რომელიც ვლინდება ასაკთან დაკავშირებული დარღვევების ან ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს (Micheau and Marighetto, 2011; Schliebs and Arendt, 2011).

შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ ხდება საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა. არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმად, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ ჰიპოკამპის გადარჩენილ ნერვულ ელემენტებში აცეტილქოლინის სინთეზი მატულობს (Waite and Chen, 2001); შესაძლოა, დაკარგული პროექციების კომპენსირებას აღნიშნული ცვლილებები განაპირობებს. თუმცა, საინტერესოა, რომ იგივე საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა მედიალური სეპტუმის ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში არ ხდება. ამავე დროს, სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ნეიროტოქსინით დაზიანება, რომელიც უპირატესად არაქოლინერგულ ნეირონებს აზიანებს, ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის რაოდენობის უფრო ნაკლებ დაქვეითებას იწვევს, ვიდრე იმუნოტოქსინით ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება (Baxter et al., 1995). მიუხედავად ამისა, იმუნოტოქსინით დაზიანების პირობებში სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი არ ვლინდება. ამავე დროს, ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებით გამოწვეული ჰიპოკამპდამოკიდებული ზოგიერთი არასივრცითი ამოცანის შესრულების დეფიციტი ისეთივე მკვეთრია, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროტოქსინით გამოწვეული დაზიანებისას (Baxter et al., 1997). ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების შემდეგ სივრცითი მეხსიერების შენარჩუნება, მხოლოდ დაზიანების სიმცირით, ან საკომპენსაციო მექანიზმების ამოქმედებით არ შეიძლება აიხსნას.

ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემებისა და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების შეჯერების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტი არ არის მხოლოდ ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებით განპირობებული. როგორც ჩანს, ჰიპოკამპზე დამოკიდებული ამოცანების მხოლოდ ნაწილი საჭიროებს აცეტილქოლინის მონაწილეობას.

ჩვენს ექსპერიმენტებში იმუნოტოქსინით GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების მქონე ცხოველებში ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების მნიშვნელოვანი დეფიციტი გამოვლინდა. ეს ფაქტი აჩვენებს, რომ ელექტროლიზური დაზიანების პირობებში მეხსიერების დეფიციტი GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებით უნდა იყოს განპირობებული. სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ პროექციებს საშუალება აქვთ მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდეთ ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებზე. GABA-ერგული ნეირონები ჰიპოკამპში სელექტიურად მხოლოდ GABA-ერგულ ინტენეირონებზე პროეცირდებიან (Freund and Antal, 1988), განსხვავებით მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონებისგან, რომლებიც ჰიპოკამპის სხვადასხვა ტიპის ნეირონებს (პირამიდული უჯრედები, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვანი უჯრედები, შემაკავებელი ინტენეირონები) უკავშირდებიან (Frotscher and Laranth, 1985). ასეთი სელექტიური კავშირების გამო, მედიალური სეპტუმის GABA-ერგულ ნეირონებს თეორიულად შეუძლიათ ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების ძლიერი განშეკავება. მართლაც, ჰიპოკამპის ანათლებზე ელექტროფიზიოლოგიურ კვლევაში აღწერილია, რომ სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების აქტივაცია პირამიდული უჯრედების განშეკავებას იწვევს (Toth et al., 1997) და ხელს უწყობს ჰიპოკამპში ხანგრძლივი პოტენციაციის განვითარებას. ხანგრძლივი პოტენციაცია უპირატესად ვითარდება, როდესაც პირამიდული უჯრედები მაქსიმალურად აქტიურდება (Pavlidis et al., 1988).

წარმოდგენილ ნაშრომში მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების ეფექტებს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერებზე ვაფასებდით სპონტანური მორიგეობის ამოცანით, რომელიც სპონტანურად აღმოცენებულ კვლევით

ქცევაზეა დაფუძნებული. ამ ექსპერიმენტების შედეგებით გამოვლინდა, რომ მედიალური სეპტუმის არასელექტიური, ელექტროლიზური დაზიანება აუარესებს სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებას, თუმცა მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება არ იწვევს მეხსიერების მნიშვნელოვან გაუარესებას. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების ეფექტების შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა (Pang and Nocera, 1999; Kirby et al., 2003). კვლევაში, სადაც სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებას T-ს მაგვარ ლაბირინთში იკვლევდნენ, ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში მეხსიერების პროცესების გაუარესება არ გამოვლინდა. სხვა ავტორების მიერ (Wrenn et al., 1999) აღწერილია სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი, რომელიც გამოვლინდა 192 IgG-saporin-ის პარკუჭებში ინექციის პირობებში, რაც, როგორც ადრე აღვნიშნეთ ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების თანადროულად იწვევს ნათხემის პურკინიეს უჯრედების დაზიანებასაც, რაც თავის მხრივ ართულებს მონაცემთა ცალსახა შეფასებას. მიღებული მონაცემების საფუძველზე უნდა ვივარაუდოთ რომ, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტები განპირობებულია ან მედიალურ სეპტუმში გამავალი ბოჭკოების დაზიანებით ან/და ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანებით. ნანეიშვილმა და კოლეგებმა (Naneishvili et al., 2016a) შეისწავლეს იმუნოტოქსინებით მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე, რომელსაც იგივე, სპონტანური მორიგეობის ამოცანით აფასებდნენ. გამოვლინდა, რომ მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანება იწვევს ელექტროლიზური დაზიანების მსგავს ეფექტს, რაც ექვის ქვეშ აყენებს აღნიშნულ დეფიციტში მედიალურ სეპტუმში გამავალი ბოჭკოების მონაწილეობას და მიაწინებს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური, როგორც ქოლინერგული, ასევე GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობაზე.

ამრიგად, ჩვენს ექსპერიმენტებში ხანგრძლივი სივრცითი მეხსიერებისაგან განსხვავებით სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერება უფრო სენსიტიური აღმოჩნდა სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული საპროექციო ნეირონების დაზიანების მიმართ. უნდა აღინიშნოს, რომ განსხვავებით სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერებისაგან, სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერება, რომელიც ჩვენს ექსპერიმენტებში სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში ტესტირების საფუძველზე ფასდება, ყურადღების მექანიზმების მეტ ჩართულობას მოითხოვს. თუ გავითვალისწინებთ ქოლინერგული სისტემის მნიშვნელობას ყურადღების მექანიზმებში, შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ მედიალური სეპტუმის დაზიანებით განვითარებული სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი გარკვეულწილად ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში ყურადღების მექანიზმების გაუარესებას უნდა უკავშირდებოდეს. თუმცა აღსანიშნავია, რომ მხოლოდ ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება არ არის საკმარისი სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტის გამოვლენისთვის.

როგორც აღვნიშნეთ, ჩვენი კვლევის ერთერთ მიზანს წარმოადგენდა მეხსიერების პროცესების ცვლილებების თანადროულად, ჰიპოკამპის გლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების ეფექტების გამოვლენა. ჩვენს ექსპერიმენტებში გლუტამატერგული ტრანსმისიის კვლევის მიზანშეწონილობა განაპირობა ორმა გარემოებამ: მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში გლუტამატერგული ტრანსმისიის მნიშვნელობამ და ასევე, ალცჰეიმერის დაავადების განვითარების პათოგენეზში გლუტამატერგული სისტემის შესაძლო მონაწილეობამ. საინტერესოა, რომ ამერიკის შეერთებული შტატების საკვებისა და წამლების სააგენტოს მიერ AD-ს სიმპტომური მკურნალობისათვის AChE ინჰიბიტორებთან ერთად რეკომენდირებულია და ეფექტურად გამოიყენება გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტი - მემანტინი (Querfurth and LaFerla, 2010), რაც ასევე მიაწინებს AD-ს სიმპტომების განვითარებაში გლუტამატერგული სისტემის მონაწილეობაზე.

მეხსიერების პროცესებში ნეიროტრანსმიტერთა მონაწილეობის შესაფასებლად ეფექტურად გამოიყენება *in vivo* გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდი. ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა on-line რეჟიმში შეფასდეს ტვინის სპეციფიკურ უბნებში ნეიროტრანსმიტერთა უჯრედგარეთა დონე მღვიმარ, თავისუფლად მოძრავ ცხოველებში. შესაბამისად, ჩვენი ექსპერიმენტების ამ სერიაში საკონტროლო და MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ფასდებოდა სივრცითი მუშა მეხსიერება და *in vivo* გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდით ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა სივრცეში გლუტამატისა და GABA-ს დონის ცვლილებები ამ ტესტის შესრულებისას. ასევე, შეისწავლებოდა MS-ის დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპში KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატისა და GABA-ს გამოთავისუფლებაზე. მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება შერჩეული იყო წინა ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგების გათვალისწინებით.

როგორც წინა ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგებიდან იყო მოსალოდნელი, ამ შემთხვევაშიც MS-ის ელექტროლიზური დაზიანების პირობებში გამოვლინდა სივრცითი მუშა მეხსიერების დეფიციტი, რომელიც ასევე, სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ფასდებოდა. მიუხედავად იმისა, რომ სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ტესტირებისას ორივე ჯგუფის ცხოველების ჰიპოკამპში გლუტამატის დონე იმატებდა, ფონურ მაჩვენებლებთან შედარებით სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა. ამავე დროს, გლუტამატის დონის მატება მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ჯგუფში ნაკლებად იყო გამოხატული ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში. ამრიგად, ჩვენს ექსპერიმენტებში სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ტესტირებისას ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა სივრცეში გლუტამატის დონის ცვლილებების მნიშვნელოვანი განსხვავება საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა. ასევე, არ გამოვლინდა საკონტროლო და დაზიანების მქონე ცხოველებში სპონტანური მორიგეობის შესრულებისას GABA-ს დონის სარწმუნო ცვლილებები.

ტვინიდან მიკროდიალიზით მიღებული გლუტამატის და GABA-ს ნიმუშები ყოველთვის არ იძლევა საშუალებას ვიმსჯელოთ მათ სინაპსურ

წარმოშობაზე. ამის გამო, მიკროდიალიზით შეგროვებული გლუტამატის და GABA-ს წარმოქმნის წყარო დღემდე დავის საგანია – ნეირონულია თუ ასტროგლიური, სინაპსურია თუ ექსტრასინაპსური. ფონური მაჩვენებლების აღებისას დიალიზატში გლუტამატი ძირითადად არასინაპსური წარმოშობისაა. გამოვლენელია ასტროციტული გლუტამატის რამდენიმე წყარო, მათ შორის გლიოტრანსმისით. თუმცა, ქიმიური, ელექტროლიზური ან ქცევითი სტიმულაციის პირობებში მნიშვნელოვანი ნაწილი გამოთავისუფლებული გლუტამატისა შეიძლება იყოს ნეიროტრანსმისით განპირობებული. ჩვენს ექსპერიმენტებში KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპში გლუტამატის გამოთავისუფლების მნიშვნელოვანი შემცირება გამოვლინდა. შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ დაზიანების მქონე ჯგუფის ცხოველებში სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის განვითარება გარკვეულწილად კავშირშია ჰიპოკამპში გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებასთან.

ქცევითი ამოცანით ტესტირებისას ან KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ ჰიპოკამპში GABA-ს დონე, არც საკონტროლო და არც დაზიანების მქონე ჯგუფში არ იცვლება. ეს მონაცემები სრულად არ გამორიცხავს GABA-ერგული ტრანსმისის მეხსიერების პროცესებში ჩართულობას სპონტანური მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას. შესაძლოა მიკროდიალიზის სინჯების აღების დროითი და სივრცითი მახასიათებლებით შეუძლებელია GABA-ს გამოთავისუფლების სწრაფი და ხანმოკლე ცვლილებების დეტექცია. ასევე შესაძლებელია, რომ ჰიპოკამპში GABA-ს სხვადასხვა წყარო (სეპტოჰიპოკამპური შესავალი vs. ლოკალური ინტერნეირონები) საწინააღმდეგო მიმართულებით იცვლება, რაც განაპირობებს ეფექტის არ არსებობას.

გლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების ეფექტებს შესაძლოა რამდენიმე ფაქტორი განაპირობებდეს. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული საპროექციო ნეირონების დაზიანებას. შესაბამისად, შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ GABA-ერგული საპროექციო ნეირონების დაზიანებით მედიალური სეპტუმის

ელექტროლიზურ დაზიანებას შეუძლია შეამციროს ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების განშეკავება, რამდენადაც სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული ნეირონები ძირითადად უკავშირდება ჰიპოკამპის GABA-ერგულ ინტერნეირონებს, რომლებიც პროეცირდებიან პირამიდულ ნეირონებზე. თუ გავითვალისწინებთ, რომ სპონტანური მორიგეობის შესრულების დეფიციტი ვლინდება იმუნოტოქსინებით MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების მხოლოდ თანადროული (Naneishvili et al., 2016a) და არა სელექტიური დაზიანების პირობებში (Dashniani et al., 2015), შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მხოლოდ GABA-ერგული საპროექციო ნეირონების დაზიანება არ უნდა იყოს პასუხისმგებელი KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ ჰიპოკამპში გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებაზე. სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული საპროექციო ნეირონები ქმნიან პირდაპირ კავშირებს ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებთან და ასევე შეუძლიათ ჰიპოკამპში გლუტამატის გამოთავისუფლების მოდულირება.

ამრიგად, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად სივრცითი ხანმოლე მეხსიერების დეფიციტთან ერთად, ჰიპოკამპში გამოვლინდა ქცევითად სტიმულირებული გლუტამატის უმნიშვნელო (არასარწმუნო) და ქიმიურად (KCl) სტიმულირებული გლუტამატის გამოთავისუფლების მნიშვნელოვანი შემცირება. თუ გავითვალისწინებთ გლუტამატერგული ტრანსმისიის მნიშვნელობას მეხსიერების პროცესებში, მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მედიალური სეპტუმის დაზიანებისას მეხსიერების დეფიციტი გარკვეულწილად დაკავშირებულია ამ დაზიანების შედეგად განვითარებულ გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებებთან.

მიგვაჩნია, რომ MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტების კვლევა, ჰიპოკამპში ქცევითად ან ქიმიურად სტიმულირებული გლუტამატის დონის ცვლილებებზე, უფრო ნათელ სურათს შექმნის გლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მამოდულირებელი როლის შესახებ. სივრცითი მორიგეობის ამოცანით ტესტირება შეწყვილებული *in vivo* გამდინარე მიკროდიალიზის

მეთოდით კვლევასთან მნიშვნელოვანია ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერების ნეიროქიმიური კორელატების გამოსავლენად და შესაბამისად საჭირო ინსტრუმენტია სხვადასხვა დარღვევებთან და ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებთან ასოცირებული კოგნიტიური უნარების დაქვეითების ნეიროქიმიური საფუძვლების უკეთ შესაცნობად.

ცნობილია, რომ ჰიპოკამპში გლუტამატერგული სინაპსური პლასტიკურობა, განსაკუთრებით NMDA დამოკიდებული ხანგრძლივი პოტენციაცია (LTP) და ხანგრძლივი დეპრესია (LTD), მეხსიერების ძირითად უჯრედულ სუბსტრატად განიხილება (Bliss and Collingridge, 1993). მორისის აუზის პირობებში ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტი ვითარდება ფარმაკოლოგიური, თუ გენეტიკური მანიპულაციებით NMDA რეცეპტორის აქტივაციის პრევენციით (Morris et al., 1986, Tsien et al., 1996). ბოლო დროის მონაცემებით LTP და LTD-ის განვითარება განპირობებულია, შესაბამისად, NR2A და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების აქტივაციით (Liu et al., 2004; Fox et al., 2006).

სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სხვადასხვა შემადგენლის სელექტიური დაზიანების შედეგად სივრცითი მეხსიერების ცვლილებების თანადროულად NMDA რეცეპტორის სუბერთეულების ექსპრესიის ცვლილებები არ არის დახასიათებული. შესაბამისად, წარმოდგენილ ნაშრომში შევისწავლიდით ქოლინერგული და GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების იმუნოდაზიანების ეფექტებს სივრცით მეხსიერებასა და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიაზე ჰიპოკამპში. ექსპერიმენტების ამ სერიაში ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების შეფასებისათვის ვიყენებდით მორისის აუზის უხილავბაქნიანი ვერსიის ერთდღიან პროტოკოლს, სადაც უსიამოვნო გარემოდან განრიდებისათვის ცხოველს უნდა დაესწავლა გაუმჭირვალე წყალში ჩაძირული, უხილავი ბაქნის ადგილმდებარეობა. მომდევნო სინჯებში ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის შემცირების საფუძველზე ვაფასებდით დასწავლის პროცესის მიმდინარეობას.

ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების მიხედვით, ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის შემცირება 8 სინჯის განმავლობაში ყველა ჯგუფის

ცხოველებში გამოვლინდა. ამ შედეგების მიხედვით უნდა ვივარაუდოთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სხვადასხვა შემადგენლის სელექტიური დაზიანება არ იწვევს მორისის აუზის პირობებში დასწავლის პროცესების გაუარესებას, რომელიც ერთ დღიურ სესიაში, პირველ და მეორე ბლოკებში (თითოეულში 4 სინჯი) მიღებული შედეგების შედარების საფუძველზე ფასდებოდა. ამ ამოცანაში სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერება ფასდებოდა სატესტო სინჯებში, რომელიც ტრენირებიდან 24 სთ-ის შემდეგ ტარდებოდა. ამ სინჯებში ბაქანი იყო აუზიდან ამოღებული და სივრცითი მეხსიერება ფასდებოდა ოპოზიციურ სექტორთან შედარებით, სატესტო სექტორში გატარებული დროის პრეფერენციით. საკონტროლო და მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები სარწმუნოდ მეტ დროს ატარებდნენ სატესტო სექტორში ვიდრე ოპოზიციურში. სატესტო სექტორის უპირატესობა არ გამოვლინდა GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში, რაც სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტზე მიანიშნებს. ის ფაქტი, რომ GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება აუარესებს ქცევას სატესტო სინჯში და არ მოქმედებს დასწავლის პროცესზე მიანიშნებს, რომ GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციები სპეციფიკურად ჩართულია სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების კონსოლიდაციის და არა დასწავლის პროცესში.

ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ სამივე ჯგუფის ცხოველებში ფასდებოდა NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიის დონე. აღსანიშნავია, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით NMDA რეცეპტორის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება გამოვლინდა GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში. ეს მონაცემები განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს იმის გამო, რომ რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება კორელირებს მეხსიერების დეფიციტთან, რომელიც ასევე, მხოლოდ მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში ვლინდება. ამ მონაცემებით პირველად არის გამოვლენილი NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიის ცვლილებები ჰიპოკამპის დენერვაციის შემდეგ და ვვარაუდობთ,

რომ ჰიპოკამპის მედიალური სექტუმიდან შემომავალი ინერვაცია (ძირითადად GABA-ერგული) მეხსიერების პროცესებზე გავლენას ჰიპოკამპის გლუტამატერგული ტრანსმისიის მოდულირების საშუალებით ახორციელებს. კვლევით გამოვლინდა, რომ მედიალური სექტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება არ იწვევს ჰიპოკამპში NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორის ექსპრესიის მნიშვნელოვან ცვლილებებს.

მედიალური სექტუმის სხვადასხვა დაზიანების შედეგად განვითარებული ცვლილებების იდენტიფიკაცია ქცევით და მოლეკულურ დონეზე საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ მედიალური სექტუმის დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტსა და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებს შორის არსებობს კაუზალური კავშირები.

NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების მონაწილეობას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ადასტურებს სხვა ავტორთა მონაცემები. აღწერილია რომ NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება ქერქსა და ჰიპოკამპის CA1 ველში აუარესებს ხანგძლივ დეპრესიას, ამცირებს დენდრიტული განშტოებების სიმკვრივეს და აუარესებს მეხსიერებას (Brigman et al., 2010). გარდა ამისა, არსებობს სხვა მონაცემებიც, რომელიც ადასტურებს NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების მონაწილეობას დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებში (Cui et al., 2013; Chen et al., 2013; Zhang et al., 2013; Fontan-Lozano et al., 2011).

არსებული მონაცემებით LTP-ის და LTD-ის განვითარება განპირობებულია, შესაბამისად, NR2A და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების აქტივაციით (Liu et al., 2004). ამ მონაცემებს ადასტურებს ტრანსგენურ ცხოველებზე მიღებული მონაცემებიც, სადაც NR2A სუბერთეულის ნოკაუტი აუარესებს LTP-ს (Zhao et al., 2007), ხოლო NR2B სუბერთეულის ნოკაუტი აუარესებს LTD-ს (Brigman et al., 2010). ამასთან, ცნობილია, რომ NR2A რეცეპტორის უპირატესი ანტაგონისტი NVP და NR2B რეცეპტორის სპეციფიკური ანტაგონისტი Ro იწვევს, შესაბამისად, LTP-ის და LTD-ის

შეკავებას (Wong et al., 2007). ეს ფაქტი საშუალებას იძლევა NR2A და NR2B რეცეპტორებზე სპეციფიკური ანტაგონისტებით ზემოქმედებით გამოვლინდეს, როგორც ამ რეცეპტორების, ასევე სინაპსური პლასტიკურობის ორი სხვადასხვა მიმართულების პროცესის - LTP-ის და LTD-ის მნიშვნელობა სივრცითი მეხსიერების პროცესებში. გიმ და თანაავტორებმა (Ge et al., 2010) შეისწავლეს NR2B სპეციფიკური ანტაგონისტის ზემოქმედებით LTD-ის შესაძლო კავშირი სივრცით მეხსიერებასთან. ტრენირებამდე NR2B რეცეპტორის სპეციფიკური ანტაგონისტით ზემოქმედების შედეგად გამოვლინდა, რომ LTD და შესაბამისად, NR2B რეცეპტორი არ არის საჭირო დასწავლის პროცესისთვის. თუმცა, აღნიშნულ კვლევაში NR2B სპეციფიკური ანტაგონისტით ზემოქმედება მნიშვნელოვნად აუარესებს მეხსიერების კონსოლიდაციის ან/და მეხსიერებაში შენახული ინფორმაციის ამოკითხვის პროცესებს. მიუხედავად იმისა, რომ NVP (NR2A რეცეპტორის ანტაგონიტი) იწვევს ჰიპოკამპის CA1 ველში LTP ბლოკირებას, მისი ზემოქმედება არ იწვევს სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას.

LTD განვითარების პროცესში NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების მონაწილეობაზე მიაწინებებს სხვა ავტორთა მონაცემებიც. ნაჩვენებია, რომ ზრდასრულ ტვინში სინაპსური NMDA რეცეპტორები მონაწილეობენ LTP, ხოლო ექსტრასინაპსური NMDA რეცეპტორები კი LTD განვითარების პროცესში (Massey et al., 2004). ვარაუდობენ, რომ NR2A სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები უფრო მეტად სინაპსის ცენტრალურ ნაწილს იკავებენ, ხოლო NR2B სუბერთეულის შემცველი რეცეპტორები უპირატესად იკავებენ სინაპსის პერიფერიულ ნაწილებს ან წარმოდგენილი არიან ექსტრასინაპსურ უბნებზე. ეს ვარაუდი ეფუძნება მონაცემებს, რომლის მიხედვით ვირთაგვის დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებში NMDA რეცეპტორებით განპირობებული მინიატურული ამაგზნებელ პოსტსინაპსური დენები (mEPSCs) ხასიათდება უფრო სწრაფი კინეტიკით, ვიდრე NMDA რეცეპტორებით განპირობებული გამოწვეული EPSCs (Dalby and Mody, 2003). ცნობილია, რომ NR2A და NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები განსხვავდებიან არხის

კინეტიკით. NR2A სუბერთეულის შემცველ არხებს ახასიათებთ გახსნის უფრო მაღალი ალბათობა და სწრაფი დეაქტივაცია, ვიდრე NR2B არხებს (Erreger et al., 2005). აქედან გამომდინარე გლუტამატის გამოთავისუფლების საპასუხოდ NR2A არხები უფრო ადრე იხსნება და იხურება, ვიდრე NR2B არხები. გარდა ამისა, შუატვინის სტრუქტურებში აღწერილია, რომ NR2A სუბერთეულის ნოკაუტირებულ თაგვებში ნეიროტრანსმიტერის სპონტანური გამოთავისუფლება ვერ ააქტიურებს NMDA რეცეპტორს, ხოლო გამოწვეული (სტიმულირებული) სინაპსური აქტიურობა განაპირობებს NMDA რეცეპტორული დენების წარმოქმნას, NR2A სუბერთეულის არარსებობის დროსაც კი (Zhao and Constantine-Paton, 2007). ეს შედეგები მიუთითებს, რომ სპონტანურად გამოთავისუფლებული გლუტამატი აღწევს სინაპსის მხოლოდ ცენტრალურ ნაწილს, სადაც NR2A შემცველი რეცეპტორებია თავმოყრილი, ხოლო მოქმედების პოტენციალის საპასუხოდ გამოთავისუფლებული ტრანსმიტერი აღწევს პერიფერიულ უბნებამდე, სადაც თავმოყრილია NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები. ამრიგად, ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები მონაწილეობენ LTD-ს განვითარებაში, რომელიც სავარაუდოდ სივრცითი მეხსიერების უჯრედულ მექანიზმს უნდა წარმოადგენდეს.

მიუხედავად იმისა, რომ LTD იწვევს გლუტამატერგული სინაპსის დასუსტებას, ის იზიარებს LTP-ს რამდენიმე თვისებას, მათ შორის შესავლის სპეციფიკურობას, კოოპერატიულობას და ასოციაციურობას (Dudek and Bear, 1992), რაც LTD-ს წარმოაჩენს ინფორმაციის შენახვის ჰებისეულ მექანიზმად. რადგან ჰიპოკამპის სინაპსები მუდმივად არიან სპონტანურად აქტიურები, ინფორმაციის კონსოლიდაცია LTD-ს საშუალებით შესაძლებელია მუდმივად აქტიური სინაპსების დეპრესიით. ის ფაქტი, რომ ახალი ობიექტის ან ცარიელი გარემოს წარდგენის პირობებში გაადვილებულია LTD ან LTP, ადასტურებს, რომ სინაპსური პლასტიკურობის ეს ორი ფორმა (LTD და LTP) სივრცითი დასწავლის სხვადასხვა ასპექტის კოდირებაში მონაწილეობენ. შესაბამისად, LTD-ს ბლოკირება გამოიწვევს სივრცითი ინფორმაციის შენახვის დარღვევას და მეხსიერების დეფიციტს.

ჩვენს ექსპერიმენტებში SH პროექციების დაზიანება, NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირების თანადროულად, იწვევს სტიმულირებული გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებას, რაც კიდევ უფრო აღრმავებს ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის დეფიციტს და განაპირობებს ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას.

ამრიგად, ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგებისა და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების გათვალისწინებით, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული საპროექციო ნეირონები ჰიპოკამპის გლუტამატერგული ტრანსმისიის მოდულირების საშუალებით ჩართულია სივრცითი ინფორმაციის გადამუშავებისა და მეხსიერების პროცესებში.

დასკვნები

1. MS-ის GABA-ერგული ნეირონები მონაწილეობენ სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავებაში: MS-ის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება ამცირებს ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებას ორმაგი გადაწყვეტის ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.
2. MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები ეფექტურად იყენებენ როგორც სივრცის ისე ადგილის დასწავლის სტრატეგიას.
3. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ორ მთავარ კომპონენტს (ქოლინერგული და GABA-ერგული) შორის გამოვლინდა ფუნქციათა დისოციაცია ჰიპოკამპდამოკიდებულ სივრცით მეხსიერებაში, რომელიც ფასდებოდა ორმაგი გადაწყვეტის ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.
4. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტს; სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი არ ვლინდება.
5. MS-ის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს KCl-ით სტიმულირებული ჰიპოკამპური გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირებას, რაც შესაძლოა

- განაპირობებს დაზიანების მქონე ცხოველებში სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის განვითარებას.
6. იმუნოტოქსინით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტს, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში მეხსიერების დეფიციტი არ ვლინდება
 7. ჰიპოკამპში გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესია მცირდება იმუნოტოქსინით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებით, ხოლო ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში ამ რეცეპტორების ექსპრესიის დონე არ იცვლება.
 8. იმუნოტოქსინებით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებით გამოწვეული გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება კორელაციაშია სივრცითი მეხსიერების დეფიციტთან.
 9. დაზიანებით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი შეიძლება განპირობებული იყოს იმუნოტოქსინებით MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების შედეგად გლუტამატერგული NR2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებით.

ლიტერატურის სია

1. Adams B.W., Moghaddam B., Tactile stimulation activates dopamine release in the lateral septum. Brain Res., 2000, 858(1): 177-80.
2. Al-Hallaq RA, Conrads TP, Veenstra TD, Wenthold RJ. NMDA di-heteromeric receptor populations and associated proteins in rat hippocampus. J Neurosci, 2007, 27:8334–8343.
3. Alonso A.C., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. Nat Med., 1996, 2(7):783-7.

4. Alreja M., Wu M., Liu W., Atkins J.B., Leranth C. and Shanabrough M., Muscarinictone sustains impulse flow in the septohippocampal GABA but not cholinergic pathway: Implications for learning and memory. *J. Neurosci.*, 2000, 20:8103–8110.
5. Amaral D. and Witter M., Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*. San Diego: Academic Press., 1995, pp. 443-492.
6. Ankarcrona M., Mangialasche F., Winblad B., Rethinking Alzheimer's disease therapy: are mitochondria the key? *J Alzheimers Dis.*, 2010, 20 Suppl 2:S579–90.
7. Aoki C., Lee J., Nedelescu H., Ahmed T., Ho A. and Shen J., Increased levels of NMDA receptor NR2A subunits at preand postsynaptic sites of the hippocampal CA1: an early response to conditional double knockout of presenilin 1 and 2. *Journal of Comparative Neurology*, 2009, vol. 517, no. 4, pp. 512–523.
8. Ashabi, G., Oryan S., Ahmadi R. and Valizadegan F., "The effects of hippocampal opiodergic and septal GABAergic system interactions on anxiety-like behavior in rats." *Life Sci.*, 2011, 89(21-22): 821-6.
9. Atri A., Sherman S., Norman K.A., Kirchhoff B.A., Nicolas M.M., Greicius M.D. et al., Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav. Neurosci.*, 2004, 118, 223–236.
10. Auffret A, Gautheron V, Repici M, Kraftsik R, Mount HT, Mariani J, Rovira C Age-dependent impairment of spine morphology and synaptic plasticity in hippocampal CA1 neurons of a presenilin 1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.*, 2009, 29:10144 –10152.
11. Balducci C., Forloni G., *Neuromolecular Med.* APP transgenic mice: their use and limitations., 2011, 13 (2):117-37.
12. Banerjee, A., Schepmann D. and Wunsch B., "Synthesis and NMDA receptor affinity of fluorinated dioxadrol analogues." *Bioorg Med Chem.*, 2010, 18(11): 4095-102.

13. Bannerman DM, et al. NMDA receptor subunit NR2A is required for rapidly acquired spatial working memory but not incremental spatial reference memory. *J. Neurosci.*, 2008, 28:3623–3630.
14. Barria A, Malinow R. Subunit-specific NMDA receptor trafficking to synapses. *Neuron.*, 2002, 35:345–353.
15. Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., and Lippa, A.D. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408–417
16. Baxter M.G. and Gallagher M., Cognitive effects of selective loss of basal forebrain cholinergic neurons: Implications for cholinergic therapies of Alzheimer's disease. In *Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: Molecular and neurobiological foundations* (eds. J.D. Brioni and M.W. Decker), 1997, pp.87–103. Wiley, New York.
17. Baxter M.G., Bucci D.J., Gorman L.K., Wiley R.G. and Gallagher M., Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: Effects on learning and memory in rats. *Behav. Neurosci.*, 1995, 109:714–722.
18. Bellone C, Nicoll RA. Rapid bidirectional switching of synaptic NMDA receptors. *Neuron.*, 2007, 55:779–785.
19. Bespalov AY, Dravolina OA, Zvartau EE, Beardsley PM, Balster RL. Effects of NMDA receptor antagonists on cocaine-conditioned motor activity in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2000, 390, 303–311.
20. Bland BH, Colom LV. Extrinsic and intrinsic properties underlying oscillation and synchrony in limbic cortex. *Prog. Neurobiol.*, 1993, 341, 157–208.
21. Bliss T.V. and Collingridge G.L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361: 31–39.
22. Bliss TV and Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.*, 1973, 232: 331–356.
23. Bliss TV, Collingridge GL, Morris RG Long-term potentiation and structure of the issue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2003, 358:607–611.

24. Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci.*, 1995, 28:54–56.
25. Bortolotto, Z.A. and Collingridge, G.L. Characterisation of LTP induced by the activation of glutamate metabotropic receptors in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology.*, 1993, 1, 1-9.
26. Boutajangout A., Ingadottir J., Davies P., Sigurdsson E.M., Passive immunization targeting pathological phospho-Tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears Tau aggregates from the brain. *J. Neurochem.*, 2011, 118, 658–667.
27. Brigman JL, et al. Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. *J Neurosci*, 2010, 30:4590–4600.
28. Brito-Moreira J., Paula-Lima A.C., Bomfim T.R., Oliveira F.B., Sepulveda F.J., De Mello F.G., Aguayo L.G., Panizzutti R., Ferreira S.T., Abeta oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Curr Alzheimer Res.*, 2011, 8:552-62.
29. Buchanan K.A., Petrovic M.M., Chamberlain S.E., Marrion N.V. and Mellor J.R., Facilitation of long-term potentiation by muscarinic M(1) receptors is mediated by inhibition of SK channels. *Neuron*, 2010, 68, 948–963.
30. Bunsey M., Eichenbaum H. Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature.*, 1996, 379: 255 – 257.
31. Burjanadze M., Mataradze S., Rusadze Kh., Chkhikvishvili N., Dashniani M. Selective lesion of GABA-ergic neurons in the medial septum by GAT1-saporin impairs spatial learning in a water-maze. *Georgian Medical News*, 2015, no.3, (240) 59-64.
32. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.*, 2006, 7:30–40
33. Buzsaki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33:325–340.
34. Cahill J.F., Baxter M.G., Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. *Eur J Neurosci.*, 2001, 14:1856 –1864.

35. Calfa, G., D. Bussolino and V. A. Molina "Involvement of the lateral septum and the ventral Hippocampus in the emotional sequelae induced by social defeat: role of glucocorticoid receptors." *Behav Brain Res.*, 2007, 181(1): 23-34.
36. Carre G. P. and Harley G.W. , Glutamatergic activation of the medial septum complex: an enhancement of the dentate gyrus population spike and accompanying EEG and unit changes. *Brain Res.*, 2000, 861(1): 16-25.
37. Castaneda, M. T., Sanabria E .R., Hernandez S., Ayala A., Reyna T.A., J. Wu J.Y., and Colom L.V . Glutamic acid decarboxylase isoforms are differentially distributed in the septal region of the rat. *Neurosci Res.*, 2005, 52(1): 107-19.
38. Castellani R.J., Perry G., Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress. *Arch Med Res.*, 2012, 43(8):694-8.
39. Cervera-Ferri A., Rahmani Y., Martinez-Bellver S., Teruel- Marti V. and Martinez-Ricos J., "Glutamatergic projection from the nucleus incertus to the septohippocampal system." *Neurosci Lett.*, 2012 , 517(2): 71-6.
40. Chai X., Wu S., Murray T.K., Kinley R., Cella C.V., Sims H., Buckner N., Hanmer J., Davies P., O'Neill M.J.et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: Reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *J. Biol. Chem.*, 2011, 286, 34457-34467.
41. Chang FL, Greenough WT. Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. *Brain Research.*, 1984, 309:35-46.
42. Chang Q., Gold PE., Impaired and spared cholinergic functions in the hippocampus after lesions of the medial septum/vertical limb of the diagonal band with 192 IgG-saporin. *Hippocampus*, 2004; 14:170-179.
43. Cheeta S., Kenny P. J. and File S. E. "Hippocampal and septal injections of nicotine and 8-OH-DPAT distinguish among different animal tests of anxiety." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 2000, 24(7): 1053-67
44. Chen G., Li Q, Feng D., Hu T., Fang Q., Wang Z. Expression of NR2B in different brain regions and effect of NR2B antagonism on learning deficits after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience.*, 2013, 231:136-144.

45. Chen L., Yamada K., Nabeshima T. and Sokabe M., $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β -amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, 2006, vol. 50, no. 2, pp. 254–268.
46. Chetelat G., La Joie R., Villain N., Perrotin A., de La Sayette V., Eustache F., Vandenberghe R., Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neurol Clin.*, 2013, 2:356–365.
47. Chetelat, Alzheimer disease: A β -independent processes-rethinking preclinical AD Article : *Nature reviews neurology.*, 2013, 9(3):123-4.
48. Choi, D.W., Bench to bedside: the glutamate connection. *Science.*, 1992, 5080, 241-243.
49. Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav. Brain Res.*, 2011, 221 (2), 334–340.
50. Coyle J.T., Price D.L., DeLong M.R., Alzheimer's disease: a disorder of central cholinergic innervation. *Science.*, 1983, 219, 1184 –1190.
51. Cui Z., Feng R., Jacobs S., Duan Y., Wang H ., Cao X., Tsien J.Z., Increased NR2A:NR2B ratio compresses long-term depression range and constrains longtermmemory. *Sci Rep.*, 2013, 3:1036.
52. Curtis R., Adryan K.M., Stark J.L., Park J.S., Compton D.L., Weskamp G., Huber L.J., Chao M.V., Jaenisch R. and Lee K.F., Differential role of the low affinity neurotrophin receptor (p75) in retrograde axonal transport of the neurotrophins. *Neuron*, 1995, 14:1201–1211.
53. Dalby N.O., Mody I., Activation of NMDA receptors in rat dentate gyrus granule cells by spontaneous and evoked transmitter release". *J Neurophysiol.*, 2003, 90:786–797.
54. Darnaudery M., Pallares M., Piazza P.V., Le Moal M., Mayo W., The neurosteroid pregnenolone sulfate infused into the medial septum nucleus increases hippocampal acetylcholine and spatial memory in rats. *Brain Res.*, 2002, 951(2):237-42.

55. Dashniani M., Beselia G., Maglakelidze G., Burjanadze M., Chkhvishvili N., Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process. *Georgian Medical News*, 2009, 166: 81-85.
56. 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. *Georgian Medical News*, 2007 Nov;(152):52-6.
57. 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. *Physiol. Res.*, 2015, 64: 755-767.
58. Davis D.G., Schmitt F.A., Wekstein D.R., Markesbery W.R., Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 1999, 58:376-388.
59. De Paula D. C., Torricelli A.S., Lopreato M.R., Nascimento J.O. and Viana M.B., 5-HT(2A) receptor activation in the dorsolateral septum facilitates inhibitory avoidance in the elevated T-maze. *Behav Brain Res.*, 2012, 226(1): 50-5.
60. Degroot A, Parent MB. Infusions of physostigmine into the hippocampus or entorhinal cortex attenuate avoidance retention deficits produced by intra-septal infusions of the GABA agonist muscimol. *Brain Res.* 2001, 7:293-302.
61. Degroot A. and Treit D., "Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems interact in the modulation of anxiety." *Neuroscience*, 2003, 117(2): 493-501.
62. Degroot, A. and D. Treit "Dorsal and ventral hippocampal cholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests." *Brain Res.*, 2002, 949(1-2): 60-70.
63. Descarries L., Gisiger V., Steriade M., Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol.*, 1997, Dec; 53(5):603-25.
64. Desmond N. L. & Levy W. B. Synaptic correlates of associative potentiation/depression: an ultrastructural study in the hippocampus. *Brain Res.*, 1983, 256, 21-30.

65. Dineley K.T., Westerman M., Bui D., Bell K., Ashe K.H. and Sweatt J.D., β -amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade via hippocampal $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors: in vitro and in vivo mechanisms related to Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 2001, vol. 21, no. 12, pp. 4125–4133.
66. Drever B.D., Riedel G. and Platt B., The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behav. Brain Res.*, 2011, 221, 505–514.
67. Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89:4363–4367.
68. Dutar P., Bassant M.H., Senut M.C. and Lamour Y., The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiol. Rev.*, 1995, 75, 393–427.
69. Elvander-Tottie E., Eriksson T. M., Sandin J. and Ogren S.O., "N-methyl-D-aspartate receptors in the medial septal area have a role in spatial and emotional learning in the rat." *Neuroscience.*, 2006, 142(4): 963-78.
70. Erreger K, Dravid SM, Banke TG, Wyllie DJ, Traynelis SF. Subunit-specific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA channel kinetics and synaptic signalling profiles. *J Physiol*, 2005, 563:345–358.
71. Farr, S. A., K. Uezu, J. F. Flood and J. E. Morley "Septo-hippocampal drug interactions in post-trial memory processing." *Brain Res.*, 1999, 847(2): 221-30.
72. Flood J. F., Farr S.A., Uezu K. and Morley J.E., "The pharmacology of post-trial memory processing in septum." *Eur J Pharmacol.*, 1998, 350(1): 31-8.
73. Fontan-Lozano A., Suarez-Pereira I., Gonzalez-Forero D., Carrion A.M., The A-current modulates learning via NMDA receptors containing the NR2B subunit. *PLoS One.*, 2011, 6:e24915.
74. Foster J.K., Verdile G., Bates K.A., Martins R.N., Immunization in Alzheimer's disease: Naive hope or realistic clinical potential? *Mol. Psychiatry.*, 2009, 14, 239–251.

75. Fox CJ., Russell KI., Wang YT., Christie BR. Contribution of NR2A and NR2B NMDA subunits to bidirectional synaptic plasticity in the hippocampus in vivo. *Hippocampus*, 2006, 16:907–915.
76. Freund TF, Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature.*, 1988, 336:170–173.
77. Frick K.M., Kim J.J. and Baxter M.G., Effects of complete immunotoxin lesions of the cholinergic basal forebrain on fear conditioning and spatial learning. *Hippocampus*, 2004, 14, 244-254.
78. Frotscher M. and Leranth C., Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. *J Comp. Neurol.*, 1985, 239, 237–246.
79. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.*, 2005, 438:185–192.
80. Gartner, U., Hartig W., Brauer K., Bruckner G. and Arendt T., Immunofluorescence and immunoelectron microscopic evidence for differences in myelination of GABAergic and cholinergic septohippocampal fibres. *Int J Dev Neurosci.*, 2001, 19(3): 347-52.
81. Gaykema R.P., Van Der Kuil J., Hersh L.B. and Luiten P.G., Patterns of direct projections from the hippocampus to the medial septum-diagonal band complex: anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunohistochemistry of choline acetyltransferase. *Neuroscience.*, 1991, 43, 349–360.
82. Ge, Y., Dong, Z., Bagot, R.C., Howland, J.G., Phillips, A.G., Wong, T.P., Wang, Y.T., Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010, 107, 16697e16702.
83. Gella A., Durany N., Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh. Migr.*, 2009,3, 88–93.
84. Ginsberg, S.D., and Martin, L. J. Ultrastructural analysis of the progression of neurodegeneration in the septum following fimbria-fornix transection. *Neuroscience.*, 1998, 86:1259-1272.

85. Giovannini, M. G., Rakovska A., Benton R.S., Pazzagli M., Bianchi L. and Pepeu G., Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience.*, 2001 ,106(1): 43-53.
86. Giovannini, M. G., A. Rakovska, L. Della Corte, L. Bianchi and G. Pepeu "Activation of non-NMDA receptors stimulates acetylcholine and GABA release from dorsal hippocampus: a microdialysis study in the rat." *Neurosci Lett.*, 1998, 243(1-3): 152-6.
87. Gold P. E., "Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory." *Neurobiol Learn Mem.*, 2003, 80(3): 194-210.
88. Gong Y., Chang L., Viola K. L. et al., "Alzheimer's disease affected brain: presence of oligomeric Abeta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, vol. 100, no. 18, pp. 10417–10422.
89. Gotz, J. et al, A decade of tau transgenic animal models and beyond *Brain Pathol*, 2007, 17, 91–103 .
90. Greenamyre, J.T., Maragos, W.F., Albin, R.L., Penney, J.B., Young, A.B. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 1988, 4, 421-430.
91. Greenstein YJ, Pavlides C, and Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res.*, 1988, 438: 331–334.
92. Gritti I, Henny P, Galloni F, Mainville L, Mariotti M, Jones BE. 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. *Neuroscience*. 2006, 143:1051–1064.
93. Groc L, Heine M, Cousins SL, Stephenson FA, Lounis B, Cognet L, Choquet D. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:18769–18774.

94. Groc L., Bard L, Choquet D., Surface trafficking of N-methyl-Daspartate receptors: physiological and pathological perspectives. *Neuroscience.*, 2009, 158:4 –18.
95. Gu Z. and Yakel J.L., Timing-dependent septal cholinergic induction of dynamic hippocampal synaptic plasticity. *Neuron.*, 2011, 71, 155–165.
96. Hajszan T, Alreja M, and Leranth C. Intrinsic vesicular glutamate transporter 2-immunoreactive input to septo-hippocampal parvalbumin-containing neurons: novel glutamatergic local circuit cells. *Hippocampus*, 2004, vol.14, Iss. 4, 499-509
97. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*, 2002, 5:405–414.
98. Hardy J.A., Higgins G.A., Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science.*, 1992, 256(5054):184-5.
99. Harris A.Z., Pettit D.L., Extrasynaptic and synaptic NMDA receptors form stable and uniform pools in rat hippocampal slices. *J Physiol.*, 2007, 584:509–519.
100. Harris AZ, Pettit DL. Recruiting Extrasynaptic NMDA Receptors Augments Synaptic Signaling. *J Neurophysiol*, 2008, 99:524–533.
101. Hasselmo M.E., The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2006, 16, 710–715.
102. Hebb, D. O. *The Organization of Behaviour*, Wiley, New York. 1949.
103. Henderson Z. and Jones G.A. GABA receptors in the medial septum/diagonal band slice from 16-25 day rat. *Neuroscience.*, 2005, 132(3): 789-800.
104. Herman J. P., Renda A. and Bodie B. , "Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons." *Biol Psychiatry.*, 2003, 53(2): 166-74.
105. Hernandez, R.V., Navarro, M.M., Rodriguez, W.A., Martinez, J.L., Jr, LeBaron, R.G. Differences in the magnitude of long-term potentiation produced by theta burst and high frequency stimulation protocols matched in stimulus number. *Brain Res. Brain Res. Protoc.* 2005, 1, 6-13.
106. Hsia A. Y., Masliah E., Mcconlogue L. et al., "Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models," *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America, 1999, vol. 96, no. 6, pp. 3228–3233.
107. Hsiao K., Chapman P., Nilsen S., Eckman C., Harigaya Y., Younkin S. et al. Correlative memory deficits, abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 1996, 274 (5284):99-102.
 108. Huang H.C., Jiang Z.F., Accumulated amyloid-beta peptide and hyperphosphorylated tau protein: Relationship and links in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.*, 2009, 16(1):15-27.
 109. Izquierdo, I., L. R. Bevilacqua, J. I. Rossato, J. S. Bonini, J. H. Medina and M. Cammarot. "Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation." *Trends Neurosci.*, 2006, 29(9): 496-505.
 110. Jacob C.P., Koutsilieris E., Bartl J., Neuen-Jacob E., Arzberger T., Zander N., Ravid R., Roggendorf W., Riederer P., Grunblatt E., Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.*, 2007, 11:97-116.
 111. Jo J., Son G.H., Winters B.L., Kim M.J., Whitcomb D.J., Dickinson B.A. et al., Muscarinic receptors induce LTD of NMDAR EPSCs via a mechanism involving hippocampal, AP2 and PSD-95. *Nat. Neurosci.*, 2010, 13, 1216–1224.
 112. Kanju PM, Parameshwaran K, Sims-Robinson C, Uthayathas S, Josephson EM, Rajakumar N, Dhanasekaran M, Suppiramaniam V. Selective cholinergic depletion in medial septum leads to impaired long term potentiation and glutamatergic synaptic currents in the hippocampus. *PLoS One*, 2012, 7 (2), e31073.
 113. Kaplan T. J., Skyers P.R., Tabori N.E., Drake C.T. and Milner T.A., Ultrastructural evidence for mu-opioid modulation of cholinergic pathways in rat dentate gyrus. *Brain Res.*, 2004, 1019(1-2): 28-38.
 114. Katz P.S., Neural mechanisms underlying the evolvability of behaviour. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. BBiol. Sci.*, 2011, 366, 2086–2099.
 115. Katzman R., The dementias: Alzheimer disease. In: Rowland LL, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1989, 637–644.

- 116.Ke Y., Dramiga J., Schütz U., Kril J.J., Ittner L.M., Schröder H., Götz J., Tau-mediated nuclear depletion and cytoplasmic accumulation of SFPQ in Alzheimer's and Pick's disease., *PloS one*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. e35678.
- 117.Kelly B. L. and Ferreira A., "Beta-amyloid disrupted synaptic vesicle endocytosis in cultured hippocampal neurons," *Neuroscience*, 2007, vol. 147, no. 1, pp. 60–70.
- 118.Khakpai F., Nasehi M. , Haeri-Rohani A., Eidi A. and M. R. Zarrindast . "Scopolamine induced memory impairment; possible involvement of NMDA receptor mechanisms of dorsal hippocampus and/or septum." *Behav Brain Res.*, 2012, 231(1): 1-10.
- 119.Kim J. H., Anwyl R., Suh Y. H., Djamgoz M. B. and M. J., Rowan "Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of β -amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo," *The Journal of Neuroscience*, 2001, vol. 21, no. 4, pp. 1327–1333.
- 120.Kirby B.P. and Rawlins J.N., The role of the septo-hippocampal cholinergic projection in T-maze rewarded alternation. *Behav. Brain Res.*, 2003, 143:41 –48.
- 121.Kirby, B.P. and Rawlins, J.N. The role of the septo-hippocampal cholinergic projection in T-maze rewarded alternation. *Behav. Brain Res.* 2003; 143:41 –48
- 122.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. *Neuroscience.*, 1990, 3661–72.
- 123.Krstic D., Knuesel I., Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.*, 2013, 9(1):25–34.
- 124.Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., Vogel P., Notter T., Imhof C. et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:151.
- 125.Kuusisto J., Koivisto K., Mykkanen L., Helkala E.L., Vanhanen M., Hanninen T. et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ.*, 1997, 315(7115):1045–9.

- 126.Lacor P. N., Buniel M. C., Chang L. et al., "Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid β oligomers," *The Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, no. 45, pp. 10191–10200.
- 127.Lalonde, R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002; 26:91 –104.
- 128.Lamprea M. R., Garcia A.M. and Morato S., Effects of reversible inactivation of the medial septum on rat exploratory behavior in the elevated plus-maze using a test-retest paradigm. *Behav Brain Res.*, 2010, 210(1): 67-73.
- 129.Lau A., Tymianski M., Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.*, 2010, 460:525-42.
- 130.Lavezzari G, McCallum J, Dewey CM, Roche KW. Subunit-specific regulation of NMDA receptor endocytosis. *J Neurosci.*, 2004, 24:6383–6391.
- 131.Lawrence J. J., "Cholinergic control of GABA release: emerging parallels between neocortex and hippocampus." *Trends Neurosci.*, 2008, 31(7): 317-27.
- 132.Lecourtier L., de Vasconcelos A.P., Cosquer B., and Cassel J.C. Combined lesions of GABAergic and cholinergic septal neurons increase locomotor activity and potentiate the locomotor response to amphetamine. *Behav Brain Res.*, 2010, 213(2): 175-82.
- 133.Lecourtier L., De Vasconcelos A.P., Leroux E., Cosquer B., Geiger K., Lithfous S. et al., Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. *Hippocampus.*, 2011, 21, 1277–1289.
- 134.Lehmann O., Grottick A.J., Cassel J.C. and 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. *Eur. J. Neurosci.*, 2003, 18:651 –666.
- 135.Lerma J. Kainate receptor physiology. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Feb; 6(1):89-97.
- 136.Leveille F., El Gaamouch F., Goux E., Lecocq M., Lobner D., Nicole O., Buisson A., Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J.*, 2008, 22:4258-71.

137. Li S., Jin M., Koeglsperger T., Shepardson N.E., Shankar G.M., Selkoe D.J., Soluble Abeta oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci.*, 2011, 31:6627-38.
138. Lisman, J.E.A mechanism for the Hebb and anti-Hebb Processes Underlying Learning and Memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1989, 86:9574-9578.
139. Liu L. et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science.*, 2004, 304:1021-1024.
140. Liu W, Kumar A, and Alreja M. Excitatory effects of muscarine on septohippocampal neurons: involvement of M3 receptors. *Brain Res.*, 1998, 805:220-233.
141. Lopes Aguiar C., Romcy-Pereira R.N., Escorsim Szawka R., Galvis-Alonso O.Y., Anselmo-Franci J.A. and Pereira Leite J., "Muscarinic acetylcholine neurotransmission enhances the late-phase of long-term potentiation in the hippocampal-prefrontal cortex pathway of rats in vivo: a possible involvement of monoaminergic systems." *Neuroscience.*, 2008, 153(4): 1309-19.
142. Lopes da Silva F.H., Witter M.P., Boeijinga P.H., Lohman A., Anatomic organisation and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev.*, 1990, 70:453-511
143. Loreth D., Ozmen L., Revel F.G., Knoflach F., Wetzel P., Frotscher M., Metzger F. and Kretz O., "Selective degeneration of septal and hippocampal GABAergic neurons in a mouse model of amyloidosis and tauopathy." *Neurobiol Dis.*, 2012, 47(1): 1-12.
144. Lott I.T., Head E., Alzheimer disease and down syndrome: Factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging.*, 2005, 26(3):383-9.
145. Luttgen M., Ogren S.O. and Meister B., "5-HT1A receptor mRNA and immunoreactivity in the rat medial septum/ diagonal band of Broca-relationships to GABAergic and cholinergic neurons." *J Chem Neuroanat.*, 2005, 29(2): 93-111.
146. Lynch M.A., Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 2004, vol. 84, no. 1, pp. 87-136.

147. Malenka, R.C. and Nicoll, R.A., Long-term potentiation--a decade of progress? Science, 1999, 5435, 1870-1874.
148. Manns I. D., Mainville L. and Jones B.E., Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to the entorhinal cortex. Neuroscience., 2001, 107(2): 249-63.
149. Manseau F, Goutagny R, Danik M, Williams S. The hippocamposeptal pathway generates rhythmic firing of GABAergic neurons in the medial septum and diagonal bands: an investigation using a complete septo-hippocampal preparation in vitro. J. Neurosci. 2008, 28, 4096-4107.
150. Manseau F., Danik M., Williams S. A functional glutamatergic neurone network in the medial septum and diagonal band area. The journal of Physiology, 2005, vol. 566, Iss. 3, 865-884
151. Marder E., Neuromodulation of neuronal circuits: back to the future. Neuron., 2012, 76, 1-11.
152. Marder, C.P. and Buonomano D.V. Differential effects of short- and long-term potentiation on cell firing in the CA1 region of the hippocampus. J. Neurosci, 2003, 23: 112-121.
153. Martin M. M., Horn K.L., Kusman K.J. and Wallace D.G., Medial septum lesions disrupt exploratory trip organization: evidence for septohippocampal involvement in dead reckoning. Physiol Behav., 2007, 90(2-3): 412-24.
154. Massey P.V., Johnson B.E., Moulton P.R., Auberson Y.P., Brown M.W., Molnar E., Collingridge G.L., Bashir Z.I., Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. J Neurosci., 2004, 24:7821-7828.
155. Mataradze S., Naneisvili T., Sepashvili M., Mikeladze D., Dashniani M. Effects of medial septal lesion on hippocampal extracellular glutamate and GABA levels during spatial alternation testing. Georgian Medical News, 2016.
156. McDonald J.W. and Johnston M.V., Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. Brain Res. Brain Res. Rev., 1990, 1, 41-70.

157. McGaughy J., Everitt B.J., Robbins T.W. and Sarter M., The role of cortical cholinergic afferent projections in cognition: impact of new selective immunotoxins. *Behav. Brain Res.*, 2000, 115, 251–263.
158. McIntyre CK, Pal SN, Marriott LK, Gold PE. Competition between memory systems: Acetylcholine release in the hippocampus correlates negatively with good performance on an amygdala-dependent task. *Neuroscience*. 2002, 22:1171–1176.
159. McNay E. C., Canal C.E., Sherwin R.S. and Gold P.E., Modulation of memory with septal injections of morphine and glucose: effects on extracellular glucose levels in the hippocampus. *Physiol Behav.*, 2006, 87(2): 298-303.
160. Mellor, J.R., Synaptic plasticity of kainate receptors. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006, Pt 5, 949-951.
161. Mesulam M. & Van Hoesen G.W., Acetylcholinesterase-rich projections from the basal forebrain of the rhesus monkey to neocortex *Brain Res.*, 1976, 109: 152-157.
162. Micheau J. and Marighetto A., Acetylcholine and memory: a long, complex and chaotic but still living relationship. *Behav. Brain Res.*, 2011, 221, 424–429.
163. Montana, V., Malarkey, E. B., Verderio, C., Matteoli, M., Parpura, V. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia.*, 2006, 54:700–715.
164. Moor E., Schirm E., Jacso J. and Westerink B.H., Involvement of medial septal glutamate and GABA receptors in behaviour-induced acetylcholine release in the hippocampus: a dual probe microdialysis study. *Brain Res.*, 1998b, 789(1): 1-8.
165. Moor E, DeBoer P, Westerink BHC. GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol.*, 1998a, 359:119–126.
166. Morley J.E., Farr S.A., The role of amyloid- β in the regulation of memory. *Biochem. Pharmacol.*, 2014, 88, 479–485.
167. Morris R.G., Anderson E., Lynch G.S., Baudry M., Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature.*, 1986, 319:774–776.
168. Morris R.G., Long-term potentiation and memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2003, 358:643-7.

169. Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., O'Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.*, 1982, 297, 681-683.
170. Mulkey, R. M., and R. C. Malenka. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron.*, 1992, 9: 967-975.
171. Mullan Dr M., β -Amyloid vasoactivity and proinflammation in microglia can be blocked by cGMP-elevating agents. Paris D, Town T, Parker T, Humphrey J, *Annals of New York Academy of Science.*, 2000, 903:446-50.
172. Muller U.C., Zheng H., Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, 2.
173. Naj A.C., Jun G., Beecham G.W., Wang L.S., Vardarajan B.N., Buross J., Gallins P.J., Buxbaum J.D., Jarvik G.P., Crane P.K. et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat. Genet.*, 2011, 43, 436-441.
174. Naneishvili T., Mataradze S., Dashniani M., Chkhikvishvili N., Pochkhidze N. Effects of medial septal lesions on learning strategy selection in plus-shaped maze. *Bulletin of the Georgian National Academy of Science*, 2016b, vol. 10, no. 3, 111-118.
175. Naneishvili T., Rusadze Kh., Dashniani M., Burjanadze M., Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidze N. Chronic Memantine Treatment Prevents Short-Term Memory Impairment Caused by Conjoint Immunolesions of GABAergic and Cholinergic Medial Septal Neurons in Rats" *Bulletin of Georgian national academy of science*. 2016a, vol.10, no.2
176. Nedergaard, M., Takano, T., Hansen, A.J., Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 9, 748-755.
177. Neves, G., Cooke, S.F., Bliss, T.V. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008, 1, 65-75.

178. Niewiadomska G., Baksalerska-Pazera M. and Riedel G., "The septo-hippocampal system, learning and recovery of function." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(5): 791-805.
179. Nusser Z., AMPA and NMDA receptors: similarities and differences in their synaptic distribution. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2000, 3, 337-341.
180. O'Shea S.D., Smith I.M., McCabe O.M., Cronin M.M., Walsh D.M., O'Connor W.T., Intracerebroventricular administration of amyloid β -protein oligomers selectively increases dorsal hippocampal dialysate glutamate levels in the awake rat. *Sensors*, 2008, 8:7428-37.
181. Ogren S. O., Eriksson T.M., Elvander-Tottie E., 'Addario G.D., Ekstrom J.C., Svenningsson P., Meister B., Kehr J. and Stiedl O., "The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory." *Behav Brain Res.*, 2008, 195(1): 54-77.
182. Okada K. and Okaichi H., Functional cooperation between the hippocampal subregions and the medial septum in unreinforced and reinforced spatial memory tasks. *Behav Brain Res.*, 2010, 209(2): 295-304.
183. Oresic M., Hyotylainen T., Herukka S.K., Sysi-Aho M., Mattila I., Seppanan-Laakso T. et al. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 2011, 1, e57.
184. Ovsepian S. V., Enhancement of the synchronized firing of CA1 pyramidal cells by medial septum preconditioning: time-dependent involvement of muscarinic cholinergic receptors and GABAB receptors. *Neurosci Lett.*, 2006, 393(1): 1-6.
185. Ozawa, S., Kamiya, H., Tsuzuki, K., Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 1998, 5, 581-618.
186. Packard M. G., Hirsh R., White N. M. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J. Neurosci.*, 1989, May; 9 (5): 1465-72.
187. Palop J. J. and Mucke L., Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, 2010, vol. 13, no. 7, pp. 812-818.

188. 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. *Hippocampus.*, 2011, 21:835–846.
189. Pang K.C.H. and Nocera R., Interactions between 192-IgG saporin and intraseptal cholinergic and GABAergic drugs: Role of cholinergic medial septal neurons in spatial working memory. *Behav. Neurosci.*, 1999, 113:265 – 275.
190. Pang KC, Nocera R, Secor AJ, Yoder RM: GABAergic septohippocampal neurons are not necessary for spatial memory. *Hippicampus* 11: 814-827, 2001.
191. Papouin T, Oliet S.H., Organization, control and function of extrasynaptic NMDA receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2014, 369:20130601.
192. Parikh V., Kozak R., Martinez V. and Sarter M., Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron*, 2007, 56, 141–154.
193. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS Disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect.*, 1998, 11:523–569.
194. Parsons, C.G., Stoffer, A., Danysz, W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology.*, 2007, 6, 699-723.
195. Pascual M., Perez-Sust P. and Soriano E., "The GABAergic septohippocampal pathway in control and reeler mice: target specificity and termination onto Reelin-expressing interneurons." *Mol Cell Neurosci.*, 2004, 25(4): 679-91.
196. Patterson, S.L., Pittenger, C., Morozov, A., Martin, K.C., Scanlin, H., Drake, C., Kandel, E.R. Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase. *Neuron*. 2001, 1, 123-140.
197. 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. *Brain Res.*, 1988, 439: 383-387.

198. Paxinos G., Watson C. 1998. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, San Diego.
199. Pocernich C.B., Butterfield D.A., Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2012, 1822, 625–630.
200. Price J.L., McKeel D.W., Jr Buckles V.D. et al. Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.*, 2009, 30:1026–1036.
201. Querfurth H.W., LaFerla F.M., Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*, 2010, 362:329-44.
202. Ransome M. I. and Hannan A.J., "Behavioural state differentially engages septohippocampal cholinergic and GABAergic neurons in R6/1 Huntington's disease mice." *Neurobiol Learn Mem.*, 2012, 97(2): 261-70.
203. Rashidy-Pour A, Motamedi F, Semnanian S, Zarrindast MR, Fatollahi Y, Behzadi G. Effects of reversible inactivation of the medial septal area on long-term potentiation and recurrent inhibition of hippocampal population spikes in rats. *Brain Research.* 1996, 734:43–48.
204. Rausche G, Sarvey JM, Heinemann U. Slow synaptic inhibition in relation to frequency habituation in dentate granule cells of rat hippocampal slices. *Exp Brain Res.*, 1989, 78(2):233-42.
205. Robinson L., Platt B. and Riedel G., "Involvement of the cholinergic system in conditioning and perceptual memory." *Behav Brain Res.*, 2011, 221(2): 443-65.
206. Roche KW, Standley S, McCallum J, Dune Ly C, Ehlers MD, Wenthold RJ. Molecular determinants of NMDA receptor internalization. *Nat Neurosci.*, 2001, Aug; 4(8):794-802.
207. Rodriguez-Moreno, A. and Sihra, T.S., Metabotropic actions of kainate receptors in the CNS. *J. Neurochem.*, 2007, 6, 2121-2135.
208. Roland J. J. and Savage L.M., "The role of cholinergic and GABAergic medial septal/diagonal band cell populations in the emergence of diencephalic amnesia." *Neuroscience.*, 2009, 160(1): 32-41.

209. Roland J. J., and Savage L.M., "Blocking GABA-A receptors in the medial septum enhances hippocampal acetylcholine release and behavior in a rat model of diencephalic amnesia." *Pharmacol Biochem Behav.*, 2009, 92(3): 480-7.
210. Rose, G.M. and Dunwiddie, T.V. Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. *Neurosci. Lett.* 1986, 3, 244-248.
211. Rosenkilde C.E. Functions of the prefrontal cortex. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum.*, 1983, 514. 1-47.
212. Rusakov D.A., Harrison E., Stewart M.G., Synapses in hippocampus occupy only 1-2% of cell membranes and are spaced less than half-micron apart: a quantitative ultrastructural analysis with discussion of physiological implications. *Neuropharmacology*, 1998, 37:513-21.
213. Rutz S., Riegert C., Rothmaier A.K. and Jackisch R. Presynaptic modulation of 5-HT release in the rat septal region. *Neuroscience.*, 2007, 146(2): 643-58.
214. Saharan S., Mandal P.K., The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2014, 40, 519-529.
215. Saura C. A., Choi S. Y., Beglopoulos V. et al., Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, 2004, vol. 42, no. 1, pp. 23-36.
216. Schliebs R. and Arendt T., The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav. Brain Res.*, 2011, 221, 555-563.
217. Schmitz D, Mellor J, Nicoll RA. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science*, 2001, Mar 9;291(5510):1972-6.
218. Schroder M., Kaufman R.J., The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.*, 2005, 74, 739-789.
219. Scoville W. B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurobiology, Neurosurgery, and Psychiatry.*, 1957, 20, 11-21.
220. Seguela P., Wadiche J., Dineley-Miller K., Dani J. A. and Patrick J.W., "Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain $\alpha 7$: a nicotinic cation

- channel highly permeable to calcium,” *The Journal of Neuroscience.*, 1993, vol. 13, no. 2, pp. 596–604.
- 221.Selfridge J.E., Lezi E., Lu J., Swerdlow R.H., Role of mitochondrial homeostasis and dynamics inAlzheimer’s disease. *Neurobiol. Dis.*,2013, 51, 3–12.
 - 222.Selkoe D.J., Alzheimer’s disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.*, 2001, 81, 741–766.
 - 223.Seow, D. and Gauthier, S., Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can. J. Psychiatry.*, 2007, 10, 620-629.
 - 224.Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G. et al., Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nature Neuroscience*, 2005, vol. 8, no. 8, pp. 1051–1058.
 - 225.Sobczyk A, Scheuss V, Svoboda K. NMDA receptor subunit-dependent [Ca²⁺] signaling in individual hippocampal dendritic spines. *J Neurosci*, 2005, 25:6037–6046.
 - 226.Squire L. R., Kandel E. R. *Memory – from Mind to Molecules*. Scientific American Library, A division of HPHLP.,New York, 2000.
 - 227.Squire LR and Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science.*, 1991, 253:1380-1386.
 - 228.Stanley, E. M., J. R. Fadel and D. D. Mott (2012). "Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats." *Neurobiol Aging.*, 2012, 33(2): 431 e1-13.
 - 229.Starr, M.S., Glutamate/dopamine D1/D2 balance in the basal ganglia and its relevance toParkinson's disease. *Synapse*, 1995,4, 264-293.
 - 230.Sugisaki E., Fukushima Y., Tsukada M. and Aihara, T., Cholinergic modulation on spike timing-dependent plasticity in hippocampal CA1 network. *Neuroscience*, 2011, 192, 91–101.
 - 231.Summers W.K., Majovski L.V., Marsh G.M. et al. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med.*, 1986, 315:1241–5.

232. Takahashi K., Yamanaka S., Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126, 663–676.
233. Takumi, Y., Ramirez-Leon, V., Laake, P., Rinvik, E., Ottersen, O.P. Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses. *Nat. Neurosci.*, 1999, 7, 618–624.
234. Tang, Y. G., and R. S. Zucker. Mitochondrial involvement in posttetanic potentiation of synaptic transmission. *Neuron.*, 1997, 18:483–491.
235. Tanzi R.E., Gusella J.F., Watkins P.C., Bruns G.A., St George-Hyslop P., Van Keuren M.L. et al. Amyloid beta protein gene: CDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the alzheimer locus. *Science.*, 1987, 235(4791):880–4.
236. Taylor R.C., Dillin A., Aging as an event of proteostasis collapse. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2011, 3.
237. Thinschmidt J. S., Frazier C.J., King M.A., Meyer E.M. and Papke R.L., "Septal innervation regulates the function of alpha7 nicotinic receptors in CA1 hippocampal interneurons." *Exp Neurol.*, 2005, 195(2): 342–52.
238. Toth K., Freund T.F., Miles R., Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J. Physiol.*, 1997, **500**:463–474.
239. Tovar KR, Westbrook GL. Mobile NMDA receptors at hippocampal synapses. *Neuron.*, 2002, 34:255–264.
240. Trent, N. L. and J. L. Menard "The ventral hippocampus and the lateral septum work in tandem to regulate rats' open-arm exploration in the elevated plus-maze." *Physiol Behav.*, 2010, 101(1): 141–52.
241. Tsien JZ., Huerta PT., Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 1996, 87:1327–1338.
242. Ujfalussy, B., T. Kiss, G. Orban, W. E. Hoffmann, P. Erdi and M. Hajos "Pharmacological and computational analysis of alpha-subunit preferential GABA(A) positive allosteric modulators on the rat septo-hippocampal activity." *Neuropharmacology.*, 2007, 52(3): 733–43.

243. Van der Zee E. A. and Luiten P.G., Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol.*, 1999, 58(5): 409-71.
244. Van Groen T. and Wyss J. M., Species differences in hippocampal commissural connections: studies in rat, guinea pig, rabbit, and cat. *J. Comp. Neurol.*, 1998, 267, 322-334. doi: 10.1002/cne. 902670303
245. Vinson P.N. and Justice J.B. Jr., Effect of neostigmine on concentration and extraction fraction of acetylcholine using quantitative microdialysis. *J Neurosci. Methods*, 1997, 73, 61-67.
246. Waite J.J. and Chen A.D., Differential changes in rat cholinergic parameters subsequent to immunotoxic lesion of the basal forebrain nuclei. *Brain Res.*, 2001, 918:113 -120.
247. Waite J.J., Chen A.D., Wardlow M.L., Wiley R.G., Lappi D.A. and Thal L.J., 192 immunoglobulin G-saporin produces graded behavioral and biochemical changes accompanying the loss of cholinergic neurons of the basal forebrain and cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience*, 1995, 65:463 -476.
248. Walsh D. M. and Selkoe D. J. Oligomers on the brain: the emerging role of soluble protein aggregates in neurodegeneration. *Protein Pept. Lett.*, 2004, 11, 213-228.
249. Walsh D. M., Klyubin I., Fadeeva J. V. et al., Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo, *Nature*, 2002, vol. 416, no. 6880, pp. 535-539.
250. Wang H.Y., Lee D.H., D'Andrea M.R., Peterson P.A., Shank R.P. and A. Reitz B., β -amyloid1-42 binds to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, vol. 275, no. 8, pp. 5626-5632.
251. Warburton E.C., Koder T., Cho K., Massey P.V., Duguid G., Barker G.R. et al., Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Neuron*, 2003, 38, 987-996.

252. Wess J., Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004, 44, 423–450
253. Whetsell, W.O.Jr., Current concepts of excitotoxicity. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, 1, 1–13.
254. Wiley R.G., Oeltmann T.N. and Lappi D.A., Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res.*, 1991, 562:149–153.
255. Wong T.P. et al. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2007, 104:11471–11476.
256. Woodruff-Pak D.S., Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J Alzheimers Dis.*, 2008, (4):507–21.
257. Wrenn C.C., Lappi D.A., Wiley R.G., Threshold relationship between lesion extent of the cholinergic basal forebrain in the rat and working memory impairment in the radial maze *Brain Res.*, 1999, 847: 284–298.
258. Wu L. G. & Saggau, P. Pharmacological identification of two types of presynaptic voltage-dependent calcium channels at CA3-CA1 synapses of the hippocampus. *Journal of Neuroscience* 1994, 14, 5613–5622.
259. Wu J., Anwyl R. and Rowan M. J., β -amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus, *Neuroreport*, 1995, vol. 6, no. 17, pp. 2409–2413.
260. Yao P.J., Zhu M., Pyun E.I. et al., Defects in expression of genes related to synaptic vesicle trafficking in frontal cortex of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 2003, vol. 12, no. 2, pp. 97–109.
261. Yashiro K., and Philpot B. D. Regulation of NMDA Receptor Subunit Expression and Its Implications for LTD, LTP, and Metaplasticity. *Neuropharmacology.*, 2008 December, 55(7): 1081–1094.
262. Yeckel, M.F., Kapur, A., Johnston, D., Multiple forms of LTP in hippocampal CA3 neurons use a common postsynaptic mechanism. *Nat. Neurosci.*, 1999, 7, 625–633.

263. Yin Y.I., Bassit B., Zhu L., Yang X., Wang C., Li Y.M., {Gamma}-secretase substrate concentration modulates the A β 42/A β 40 ratio: Implications for Alzheimer disease. *J Biol Chem.*, 2007, 282(32):23639-44.
264. Zarrindast M. R., Ardjmand A., Ahmadi S. and Rezayof A., "Activation of dopamine D1 receptors in the medial septum improves scopolamine-induced amnesia in the dorsal hippocampus." *Behav Brain Res.*, 2012, 229(1): 68-73.
265. Zhang H., Lin S.C. and Nicolelis M.A., Spatiotemporal coupling between hippocampal acetylcholine release and theta oscillations in vivo. *J Neurosci.*, 2010, 30, 13431–13440.
266. Zhang X.H., Liu S.S., Yi F., Zhuo M., Li B.M. Delay-dependent impairment of spatial working memory with inhibition of NR2B-containing NMDA receptors in hippocampal CA1 region of rats. *Mol Brain.*, 2013, 6:13.
267. Zhao D., Watson J.B., and Xie C.W., Amyloid β prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation, *Journal of Neurophysiology*, 2004, vol. 92, no. 5, pp. 2853–2858.
268. Zhao J.P., Constantine-Paton M., NR2A $^{-/-}$ mice lack long-term potentiation but retain NMDA receptor and L-type Ca $^{2+}$ channel-dependent long-term depression in the juvenile superior colliculus. *J Neurosci.*, 2007, 27:13649–13654.
269. Zlokovic B.V., Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 3, 723-738.
270. Zlokovic B.V., Blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders *Neuron.*, 2008, 57, 178-201.
271. Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.*, 2002, 64: 355 –405.
272. Zucker S. Robert, Short-term Synaptic Plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1989, 12:13 31.