



საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის
ქართული უნივერსიტეტი

ლალი ყრუაშვილი

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი

მეხსიერების და სეპტოჰიპოკამპური სისტემის
ურთიერთკავშირის შესწავლა

დოქტორანტის სამეცნიერო ხელმძღვანელი

*თემურ ნანეიშვილი
ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი,
აკადემიკოსი, სრული პროფესორი,*

თბილისი

2015

სარჩევი

| | |
|---|-----------|
| ანოტაცია | 4 |
| Annotation | 7 |
| შესავალი | 10 |
| თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა | 14 |
| 1.1. მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის დახასიათება და კვლევის ისტორია | 14 |
| 1.2. ნავიგაციური ქცევისა და სივრცითი მეხსიერების სისტემათა ანატომიური სუბსტრატი | 26 |
| 1.3. ჰიპოკამპის როლი მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში | 31 |
| 1.4. ჰიპოკამპის ქერქული და ქერქვეშა შესავლების ანატომია და ფიზიოლოგია | 35 |
| 1.5. აცეტილქოლინის როლი დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებში | 40 |
| თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდოლოგია (ზოგადი ნაწილი). | 50 |
| 2.1. მასალა | 50 |
| 2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები | 50 |
| 2.3. ჰისტოლოგია | 51 |
| თავი 3. მიღებული შედეგები | 53 |
| 3.1. ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერების აქტიურობის კვლევა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, ნეირო- და იმუნოტოქსინით დაზიანების მქონე, ინტაქტურ და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში. | 53 |
| 3.2. კვლევითი ქცევისა და ამოცნობის მეხსიერების შეფასება მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, ნეირო- და იმუნოტოქსიკური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში | 57 |
| 3.2.1. ღია ველში ტესტირების მეთოდი | 59 |
| 3.2.2. შედეგები | 62 |
| 3.2.2.1. ლოკომოტორული აქტიურობა და | |

| | |
|---|------------|
| გარემოს მიმართ ჰაბიტუაცია | 63 |
| 3.2.2.2. ობიექტების კვლევა და ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია | 67 |
| 3.2.2.3. ადგილის სიახლის დეტექცია | 69 |
| 3.2.2.4. ობიექტის ცვლილების დეტექცია | 69 |
| 3.3. მედიალური სეპტუმის ნეირონების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე მორისის წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში | 72 |
| 3.3.1. წყლის ავზში ცხოველთა ტესტირების მეთოდი. | 74 |
| 3.3.2. მიღებული შედეგები | 78 |
| 3.4. NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტის მემანტინის ეფექტები მეხსიერებისა და დასწავლის სხვადასხვა ფორმაზე ვირთაგვებში | 80 |
| 3.4.1. მემანტინის ეფექტები კვლევით ქცევასა და ამოცნობის მეხსიერებაზე ვირთაგვებში | 83 |
| 3.4.1.1. მეთოდიკა | 83 |
| 3.4.1.2. მიღებული შედეგები | 84 |
| 3.4.2. მემანტინის ეფექტები სივრცით მეხსიერებაზე მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში | 89 |
| 3.4.2.1. მასალა და მეთოდიკა | 89 |
| 3.4.2.2. მიღებული შედეგები | 91 |
| 3.4.3. ჰიპოკამპის უჯრედგარე სივრცეში გლუტამატის და GABA-ს გამოთავისუფლება სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას ვირთაგვებში | 94 |
| 3.4.3.1. მასალა და მეთოდიკა | 94 |
| 3.4.3.2. მიღებული შედეგები | 96 |
| მიღებული შედეგების საერთო განხილვა | 105 |
| დასკვნები | 117 |
| ლიტერატურის სია. | 119 |

ანოტაცია

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და არაქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა, ამ პროექციების მიმართ მეხსიერების სენსიტიური ფორმების განსაზღვრა და მიღებული შედეგების საფუძველზე მეხსიერების დეფიციტის კორექციის გზების გამოვლენა.

ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად, სეპტოჰიპოკამპური სისტემა მნიშვნელოვანია მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესისათვის. მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინებით დაზიანება იწვევს მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების გაუარესებას. ეს მონაცემები განიხილება როგორც მეხსიერების დარღვევებსა და აცეტილქოლინის დეფიციტს შორის კავშირის არგუმენტი. თუმცა, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებით მიღებული შედეგები ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. დეფიციტი, რომელიც ვლინდება მედიალურ სეპტუმის დაზიანების შედეგად არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც მხოლოდ ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის შემცირებით განპირობებული, რადგან აღნიშნული დაზიანება აუცილებლად მოიცავს, როგორც ქოლინერგულ, ისე არაქოლინერგულ სეპტოჰიპოკამპურ პროექციებს. არაქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა მეხსიერების პროცესებში არ არის სათანადოდ შესწავლილი. მედიალური სეპტუმის დაზიანების დროს მეხსიერების დარღვევები შეიძლება განვითარდეს ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებით, რაც სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს აღინიშნება. არსებული მონაცემების თანახმად, NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებს აქვთ Ca^{2+} -ის იონოტოქსიკურობით გამოწვეული ნეიროდეგენერაციული პროცესების მიმართ პროტექტორული როლის შესრულების პოტენცია. თუმცა არ არის შესწავლილი მედიალური სეპტუმის დაზიანების პირობებში მეხსიერების დეფიციტი უკავშირდება თუ არა ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებას და აქვს თუ არა NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტებს მეხსიერების კორექციის უნარი. თავის ტვინის *in vivo* მიკროდიალიზის მეთოდი საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს ნეიროტრანსმიტერთა დონის ცვლილებები, როგორც მედიალური

სეპტუმის დაზიანების პირობებში, ასევე, სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური აგენტების ზემოქმედების ფონზე.

შესაბამისად, წარმოდგენილ ნაშრომში ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში ვირთაგვებში მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, ნეიროტოქსინით ან იმუნოტოქსინით დაზიანების პირობებში, შესწავლილ იქნა მეხსიერებისა და დასწავლის სხვადასხვა ფორმა და ნეიროტრასმიტერთა აქტიურობა ჰიპოკამპში, ასევე მეხსიერების დარღვევათა კორექციაში გლუტამატერგული NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტის მემანტინის პოტენცია.

ჩატარებული კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა დასკვნების ჩამოყალიბება:

1. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების არასელექტიური დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტი მოიცავს ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ კოგნიტიურ ფუნქციებს.
2. მედიალური სეპტუმი მონაწილეობს სივრცითი ამოცნობის მეხსიერების პროცესებში, ხოლო ობიექტის ამოცნობის მეხსიერება სეპტოჰიპოკამპური სისტემის ჩართულობის გარეშე რეალიზდება. ობიექტებისა და სივრცითი ამოცნობის მეხსიერებას განსხვავებული ნერვული სუბსტრატი ემსახურება.
3. მედიალური სეპტუმი მონაწილეობს სივრცითი მეხსიერების დეკლარატიულ (ადგილის დასწავლა) ფორმებში და არ მონაწილეობს პროცედურული (ერთეულ სიგნალზე ორიენტაცია) მეხსიერების ფორმებში.
4. მედიალური სეპტუმის მონაწილეობა დეკლარატიული მეხსიერებისა და სივრცითი ამოცანების დასწავლის პროცესებში, ასევე ამოცნობით მეხსიერებასა და არასოციაციური დასწავლის პროცესებში არ განისაზღვრება მხოლოდ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციებით.
5. ქოლინერგული ან არაქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური საპროექციო ნეირონების სელექტიური დაზიანება არ არის საკმარისი სივრცითი ამოცნობის მეხსიერების დეფიციტის გამოსავლენად.
6. გამოვლინდა სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ქოლინერგულ და არაქოლინერგულ შემადგენელს შორის ფუნქციათა დისოციაცია

დეკლარატიული მეხსიერების პროცესებში და ამ პროცესებში მედიალური სექტუმის არაქოლინერგული ნეირონების ჩართულობა.

7. NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტი - მემანტინით სხვადასხვა დოზით ერთჯერადი ზემოქმედება იწვევს ღია ველში ცხოველთა აქტიურობის (კვლევითი ქცევის) დოზაზე დამოკიდებულ დაქვეითებას.
8. მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით ერთჯერადი ზემოქმედება აუარესებს სივრცით მეხსიერებას ინტაქტურ ცხოველებში და არ იწვევს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის კორექციას მედიალური სექტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში.
9. მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს გლუტამატერგული და GABA-ერგული ტრანსმისიის ცვლილებებს.
10. ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში მემანტინის ზემოქმედება ნეიროპროტექტორულზე დაბალი დოზით იწვევს გვერდით ეფექტებს, მეხსიერების დარღვევის ჩათვლით; მემანტინის თერაპიული ეფექტები ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში შესაძლოა არაგლუტამატერგულ ტრანსმისიაზე ზემოქმედებას უკავშირდება.

მედიალური სექტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების დარღვევათა ქოლინერგული და არაქოლინერგული მექანიზმების განსაზღვრა, მნიშვნელოვანია, როგორც ცხოველებზე ადამიანის მეხსიერების დარღვევათა ვალიდური მოდელის, ასევე მეხსიერების დარღვევათა კორექციის მიზნით, ახალი სამკურნალო პრეპარატების შექმნისათვის.

Annotation

This experiment compares three types of medial septal (MS) lesions: electrolytic lesions that destroy cells and fibers of passage, ibotenic lesions that destroy GABAergic cells and largely spare cholinergic projections to the hippocampus, and saporin infusions that only eliminate cholinergic neurons. The results provide new insights into what aspects of MS circuitry are involved in different forms of memory.

Extensive data from a number of different experimental approaches suggest that the septohippocampal system is important for normal memory function. Lesions of the fimbria-fornix, or electrolytic or neurotoxic lesions of the MS, impair hippocampal-dependent learning and memory. These studies have been interpreted as supporting the hypothesis that hippocampal ACh is necessary for normal memory function. However, these lesions necessarily result in loss of both cholinergic and noncholinergic septohippocampal projections. Findings from experiments using the immunotoxin 192 IgG-saporin to produce selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons often fail to cause any impairment in spatial learning in the water maze, spatial working memory. Thus, deficits observed after septal or fimbria-fornix lesions cannot be accounted for solely by the loss of hippocampal ACh. The involvement of noncholinergic septohippocampal projections in memory remains unspecified. Because loss of cholinergic neurons does not seem to be a sufficient basis to explain memory impairment in MS lesioned rats, other neurobiological substrates of memory impairment must be identified. Understanding how these other mechanisms might be necessary for memory may lead to new therapies for memory improvement.

It is possible that septal lesion impairs memory by down- or upregulating glutamatergic levels in the hippocampus. Evidence indicates that NMDA antagonists have potential for powerful protective activity against neurodegeneration involving glutamate excitotoxicity, under diverse experimental conditions. In turn, glutamate antagonists was investigated for their potential neuroprotective actions in experimental study.

Our results indicate that:

1. the deficits after nonselective damage of medial septum are limited to a subset of cognitive processes dependent on the hippocampus;
2. medial septum is substantial for spatial, but not for object recognition memory - the object recognition memory can be supported outside the septohippocampal system;
3. medial septum is involved in organization of the spatial map-driven behavior and this structure, along with the hippocampus, should be viewed as a constituent of the functional system responsible for the cognitive types of declarative memory;
4. the deficits observed after septal lesions cannot be accounted for solely by the loss of hippocampal ACh.
5. the selective loss of septohippocampal cholinergic or noncholinergic projections does not disrupt the function of the hippocampus to a sufficient extent to impair spatial recognition memory;
6. there is dissociation between the two major components (cholinergic and noncholinergic) of the septohippocampal pathway in exploratory behavior assessed in the open field - the memory exhibited by decrements in exploration of repeated object presentations is affected by either electrolytic or ibotenic lesions, but not saporin and this behavior relies on non-cholinergic MS cells;
7. the memantine treatment produced a dose-related suppression of total ambulations;
8. in adult rats, acute administration of memantine at doses which is therapeutic relevance for its use in AD patients disrupts memory in sham-lesioned rats and did not improve spatial memory in medial septal electrolytic lesioned rats;
9. changes in KCl-stimulated glutamate and GABA release after chronic memantine treatment did not affect working memory in adult rats assessed in spontaneous alternation task.
10. memantine at doses lower than are required for neuroprotection against excitotoxic injury disrupt memory. This raises the possibility that the beneficial effects seen in AD patients may be attributable to the interaction of memantine with non-glutamatergic transmitter systems.

Investigation changes in hippocampal chemistry in association of learning process and memory deficit after lesion of septal projections to the hippocampus may lead implications for understanding of the mechanisms by which cholinergic and noncholinergic septohippocampal projection can modulate memory and the mechanisms by which memantine manifest protective activity against neurodegeneration and may also lead to new strategies for memory improvement, as well as to a better understanding of the fundamental neurobiology of memory.

შესავალი

თემის აქტუალობა

ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემების თანახმად, მეხსიერება არაერთგვაროვანი ფენომენია და ხშირ შემთხვევაში, მისი ცალკეული სახის მექანიზმები ნერვული სისტემის სხვადასხვა უბანში არის ლოკალიზებული. ადამიანის მეხსიერების სისტემების ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის შედეგების მიხედვით, ტვინის სხვადასხვა უბნის დაზიანება კოგნიტიურ ფუნქციებს განსხვავებულად არღვევს. სპეციფიკური კოგნიტიური ეფექტები, რომლებიც ტვინის შემოსაზღვრულ უბნებს უკავშირდება, ვირთაგვებშიც იქნა გამოვლენილი. სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი წარმოაჩენს სეპტოჰიპოკამპური სისტემისა და მეხსიერების ურთიერთკავშირის არსებობას, თუმცა, სეპტოჰიპოკამპური სხვადასხვაერგული პროექციების როლი დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებსა და ჰიპოკამპში მიმდინარე ბიოქიმიურ პროცესებში, შემდგომ შესწავლას მოითხოვს.

სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სელექტიური დაზიანებით გამოწვეული დასწავლისა და მეხსიერების დეფიციტის კვლევა, ჰიპოკამპში მიმდინარე ნეიროქიმიური პროცესების თანადროულად, ხელს შეუწყობს როგორც იმ მექანიზმების გამოვლენას, რომლის საშუალებითაც სეპტოჰიპოკამპური სისტემა მოდულაციურ გავლენას ახდენს მეხსიერების პროცესებზე, ასევე მეხსიერების დარღვევათა კორექციის სტრატეგიის განსაზღვრას.

კვლევის ძირითადი მიზანი და ამოცანები:

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და არაქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა, ამ პროექციების მიმართ მეხსიერების სენსიტიური ფორმების განსაზღვრა და მიღებული შედეგების საფუძველზე მეხსიერების დეფიციტის კორექციის გზების გამოვლენა.

ამოცანები:

- ღია ველში ცხოველთა აქტიურობის (კვლევისთვის ქცევა, ჰაბიტუაცია, ამოცნობის მეხსიერება) შესწავლა მედიალური სეპტუმის დაზიანების

(ელექტროლიზური, ნეიროტოქსინით, სელექტიური ACh) მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში.

- მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმების შესწავლა მედიალური სეპტუმის დაზიანების (ელექტროლიზური, ნეიროტოქსინით, სელექტიური ACh) მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში.
- ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის აქტიურობის იმუნოჰისტოქიმიური შესწავლა მედიალური სეპტუმის ნეირო- და იმუნოტოქსინით დაზიანების მქონე და ინტაქტურ ვირთაგვებში.
- მემანტინის სხვადასხვა დოზით ზემოქმედების ეფექტები ღია ველში ცხოველთა აქტიურობასა და ამოცნობის მეხსიერებაზე.
- სივრცითი ამოცანის დასწავლის კანონზომიერებანი მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებში მემანტინით და პლაცებოს ზემოქმედების ფონზე.
- თავის ტვინის *in vivo* გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდით ჰიპოკამპის უჯრედგარე სივრცეში ნეიროტრანსმიტერების (გლუტამატი, GABA) დონის განსაზღვრა სივრცითი ამოცანის დასწავლის პროცესში მემანტინით და პლაცებოს ზემოქმედების ფონზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა

სადისერტაციო ნაშრომში მიღებული შედეგები გააფართოვებს ცოდნას მეხსიერების ფუნდამენტური მექანიზმების შესახებ და ხელს შეუწყობს მეხსიერების გაუმჯობესების ახალი სტრატეგიების განსაზღვრას. კვლევის შედეგების ექსტრაპოლირება შესაძლებელია ადამიანებზე, რაც მნიშვნელოვანია სეპტოჰიპოკამპური სისტემის როლის დადგენაში მეხსიერების დარღვევებში, ალცჰეიმერის დაავადების ჩათვლით. მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების დარღვევათა ქოლინერგული და არაქოლინერგული მექანიზმების განსაზღვრა, ხელს შეუწყობს, როგორც ცხოველებზე ადამიანის მეხსიერების დარღვევათა ვალიდური მოდელის შექმნას, ასევე მედიცინისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებს, მეხსიერების დარღვევათა კორექციის მიზნით, ახალი სამკურნალო პრეპარატების შექმნაში.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომში მოყვანილი ძირითადი შედეგები მოხსენებულ იქნა სხვადასხვა საერთაშორისო სამეცნიერო ფორუმზე და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ კოლოკვიუმზე.

სამეცნიერო ფორუმებზე მონაწილეობა:

1. **2012** - Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., **Kruashvili L.**, Naneishvili T. "The clinically tested NMDA receptor antagonist memantine does not improve spatial memory in medial septal electrolytic lesioned rats". 8th FENC Forum of Neuroscience. Barcelona, Spain.
2. **2012** - Naneishvili T. Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., **Kruashvili L.**, Sefhashvili M., Mikeladze D. "Memantine treatment increase KCl-stimulated glutamate release in the rat hippocampus but does not affect working memory". 8th FENC Forum of Neuroscience. Barcelona, Spain
3. **2012** - **Kruashvili L.**, ISTC II International Scientific Seminar: "Neuroplasticity: Nervous Substrate for Health and Diseases. New Approaches to Research" ." Exploratory Behavior and Recognition Memory in Medial Septal Lesioned Rats" Tbilisi, Georgia
4. **2013** - **Kruashvili L.**, The 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2013) "Effects of medial septal electrolytic and immunotoxic lesions on place and response learning of rats in the Morris water maze" Birmingham UK
5. **2013** - **Kruashvili L.**, Third National Congress "Learning strategy selection in the water maze in medial septal electrolytic and selective cholinergic neurons lesioned rats" Tbilisi, Georgia
6. **2013** - **Kruashvili L.**, Tbilisi 1st International Conference "Merging neuroscience and medicine: implications for brain disorders "Spatial memory following electrolytic and selective cholinergic lesion of MS" Tbilisi, Georgia
7. **2014** – **Kruashvili L.**, Baku world forum of young scientists "Effects of medial septum selective cholinergic lesions on spatial memory" Baku, Azerbaijan.
8. **2014** - **ყრუაშვილი ლ.**, XII ეროვნული სამეცნიერო კონფერენცია „ფიზიოლოგიისა და ბიომედიცინის აქტუალური პრობლემები „მიკროდიალიზის მეთოდით ჰიპოკამპის უჯრეთგარე სივრცეში გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლების

დონის განსაზღვრა სივრცით მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას ვირთაგვებში“ ქუთაისი, საქართველო.

9. 2014 - Kruashvili L., ISTC III International Scientific Seminar: “Neuroplasticity: Nervous Substrate for Health and Diseases. New Approaches to Research “Hippocampus glutamate and GABA levels during working memory task in memantine/saline rats” Tbilisi, Georgia. ინდივიდუალური სასწავლო გეგმით გათვალისწინებული 2012 და 2013 წლის ორი კოლოკვიუმი.

პუბლიკაციები

დისერტაციაში მიღებული ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომში (217-220)

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;
- შემჯამებელი დასკვნები;
- ლიტერატურის სია.

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 138 გვერდს, და მოიცავს 20 სურათს, 4 ცხრილს და 216 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის დახასიათება და კვლევის ისტორია

მეხსიერება არის ინფორმაციის შექმნის, შენახვის, შენარჩუნების და საჭირო მომენტში მისი გახსენების უნარი. მეხსიერების საშუალებით შესაძლებელია დასწავლა და შეგუება მუდმივად ცვალებად გარემოსთან. მიზანმიმართული ქცევითი აქტის განსახორციელებლად ხდება წარსულში შექმნილი გამოცდილების გამოყენება ახლად მიღებული ინფორმაციის დასამუშავებლად. მრავალფეროვანი ქცევითი აქტის შესრულება მეხსიერების სხვადასხვა ფორმების შეთანხმებულ მოქმედებას მოითხოვს.

Hermann Ebbinghaus-ი იყო პირველი ვინც 1885 წელს ადამიანებზე ექსპერიმენტულად დაიწყო მეხსიერების და დასწავლის პროცესების შესწავლა. მოგვიანებით ივანე პავლოვისა და ედგარ თორნდაიკის მიერ ექსპერიმენტები გაგრძელდა ცხოველურ მოდელებზე. მეხსიერებისა და დასწავლის ამგვარი მეთოდებით შესწავლამ ხელი შეუწყო ფიზიოლოგიის ერთერთი მიმართულების (ბიჰევიორიზმის) განვითარებას, იგი კონცენტრირებული იყო მხოლოდ საცდელი ობიექტის მიერ სპეციფიკურ ფიზიკურ სტიმულსა და პასუხს შორის ურთიერთკავშირის შესწავლით ინტაქტურ ცხოველებში, სადაც მთლიანად იყო უარყოფილი მენტალური პროცესები.

ივანე ბერიტაშვილი იყო პირველი, ვინც ამერიკული ბიჰევიორისტული ფსიქოლოგიისა და პავლოვის ფიზიოლოგიური სკოლის წარმომადგენლებისაგან განსხვავებით, XX საუკუნის ჯერ კიდევ 1933-1935წწ. გამოქვეყნებულ შრომებში აღწერილი ექსპერიმენტების საფუძველზე მიიჩნევდა, რომ ცხოველთა ქცევა მხოლოდ ჩვევებით და პირობითი რეფლექსებით არ განისაზღვრება (Беритов, 1934). ი. ბერიტაშვილის კონცეფციის თანახმად, მუშუმწოვართა ქცევა, განსაკუთრებით კი მისი საწყისი ფაზები, ხატისმიერ მეხსიერებაში შენახული ობიექტებისა და მისი ადგილმდებარეობის ხატით წარიმართება. ახალ გარემოში მოხვედრისას გარემოს ერთიან „წარმოდგენებს“ ცხოველები საორიენტაციო კვლევითი აქტივობის პროცესში იძენენ. ამ ექსპერიმენტებში მიღებული

შედეგების საფუძველზე მან შემოგვთავაზა ცხოველთა ფსიქონერვული ქცევის კონცეფცია, რომელიც ინდივიდუალურად შეძენილი ქცევის უმაღლეს ფორმას წარმოადგენს (Бериташвили, 1967). ქცევის ეს სახე წარიმართება ერთიანი გარემოს „წარმოდგენებით“, რომელშიც აისახება გარემოში არსებული ყველა ის ობიექტი, რომელსაც შესაძლოა მნიშვნელობა ჰქონდეს ქცევის რეალიზაციისათვის, მაგ. ოთახის კედლები, კარი, ნივთები, ექსპერიმენტატორი და ა.შ. სამწუხაროდ, დასავლეთის მეცნიერთა შორის ი. ბერიტაშვილის კონცეფცია არ იყო სათანადოდ შეფასებული და უფრო პოპულარული Tolman-ის ანტიბიჰევიორისტული კონცეფცია და მის მიერ შემოტანილი ტერმინი – „კოგნიტიური რუკა“ აღმოჩნდა. ი. ბერიტაშვილის კონცეფციისაგან განსხვავებით, Tolman-ი „შემეცნებით რუკაში“ ძირითად ყურადღებას გარემოს სივრცითი მახასიათებლების ასახვას აქცევს, ხოლო თვით ობიექტების ასახვას ნაკლები ყურადღება ეთმობა.

ახალი დისციპლინის კოგნიტიური ფიზიოლოგიის განვითარება 1960 წელს დაიწყო. განსხვავებით ბიჰევიორისტებისაგან ისინი განიხილავენ სენსორული ინფორმაციის მონაწილეობას მეხსიერებისა და ქცევის ორგანიზაციაში. უკანასკნელი ნახევარი საუკუნის განმავლობაში ნეირომეცნიერებამ დაიწყო სწრაფად განვითარება და ახალი ხედვა გაჩნდა მეხსიერების პროცესების შესწავლაში, მეხსიერების ფენომენის შესწავლის დროს განიხილავდნენ ასევე პერცეფციას, მოქმედებას, მეტყველებას და შემეცნებას. საბოლოოდ კოგნიტიური ნეირომეცნიერება ჩამოყალიბდა ორი დისციპლინის, ფიზიოლოგიის და ნეირობიოლოგიის საფუძველზე. ამ ფაქტმა კი განაპირობა მონათესავე დისციპლინების განვითარება. კოგნიტიური ნეირომეცნიერების ინტერდისციპლინურმა მიდგომა ნერვული სისტემისადმი შესაძლებელს ხდის გაკეთდეს კოგნიტიური ფუნქციების ნატიფი ანალიზი (Miller, et al., 1998).

“შემეცნებითი რუკის” ცნება, როგორც სივრცის რეპრეზენტაციის ერთ-ერთი შესაძლო ფორმა ადამიანებსა და ცხოველებში წარმოადგენდა იმ დროისათვის პოპულარული, სტიმულ-რეაქციის ტიპის დასწავლის თეორიის ალტერნატივას; ამ დროისათვის დაგროვდა მრავალი ექსპერიმენტულად დასაბუთებული ფაქტი, რომელთა ახსნა, მხოლოდ სტიმულ-რეაქციის ტიპის დასწავლის ბაზაზე, შეუძლებელი იყო. დასწავლის სტიმულ-რეაქციის თეორიის მიხედვით,

ლაბირინთში ორიენტაციისას ყოველი წინა პასუხი წარმოადგენს სტიმულს შემდგომი პასუხისათვის, ხოლო Tolman-ის „შემეცნებითი რუკის“ კონცეფციის მიხედვით, სივრცეში არსებული ორიენტირების, მათ შორის სამიზნეების წარმოდგენა, თანადროულად ხდება; ანუ „შემეცნებითი რუკა“ არის სივრცეში არსებული ობიექტებისა და მათი ურთიერთგანლაგების ერთიანი რუკა. ტერმინი – „შემეცნებითი რუკა“ განიხილება როგორც მეტაფორა ცხოველებში სივრცის წარმოდგენის შესაძლებლობისა და გულისხმობს, მეხსიერებაში გარემოს ხატის შენახვას. „შემეცნებით რუკაში“ აისახება გარემოს სივრცით-ტოპოლოგიური ურთიერთობები და არ არის აუცილებელი აისახოს მეტრული მაჩვენებლები. Tolman-მა (1948) ივარაუდა, რომ ერთერთი კრიტიკული ნიშანი იმისა, რომ ცხოველები გარემოს რუკის კოდირებას ახდენენ, არის ახალი, ადრე გაუვლელი მარშრუტის გენერირების უნარი.

სივრცითი მეხსიერებისა და სივრცეში ნავიგაციის განსხვავებულ ფორმათა კვლევა ნეირომეცნიერთა ინტერესთა სფეროში რამდენიმე ფუნდამენტური გამოკვლევის შემდეგ მოექცა. ბიჰევიორისტებისაგან განსხვავებით, რომლებიც სივრცით ქცევას მხოლოდ სტიმულ-რეაქციის მექანიზმებით ხსნიდნენ, Tolman-მა (1948) გამოთქვა მოსაზრება, რომ სივრცის დასწავლისას ვირთაგვების ტვინში იქმნება გარემოს “შემეცნებითი რუკა” (cognitive map), რომელიც სენსორულ შესავალსა და მოტორულ გამოსავალს შორისაა ჩართული და ცხოველებში სივრცის რეპრეზენტაციის ერთ-ერთ ფორმად განიხილება.

ტოლმენის შემდეგ, „შემეცნებითი რუკის“ უფრო მკაფიო განმარტების საშუალებას Olton-ის (Olton, Samuelson, 1976) ექსპერიმენტები იძლევა, სადაც გამოვლენილია ცხოველის უნარი გამონახოს ობიექტთა შორის სივრცითი კავშირების ინვარიანტული მახასიათებლები. ეს საშუალებას აძლევს მას სხვადასხვა პოზიციიდან სწორად განსაზღვროს სამიზნის ადგილმდებარეობა, ასევე, სამიზნემდე მრავალი შესაძლო მარშრუტის არსებობის შემთხვევაში, ოპტიმალური ანუ უმოკლესი გზა აირჩიოს.

მოგვიანებით, Tolman-ის „შემეცნებითი რუკის“ კონცეფცია O’keef-მა და Nadel-მა (1978) მათ მიერ მოწოდებულ დასწავლის თეორიასთან (Theory of taxon and locale learning) გააერთიანეს. ამ ავტორების მიხედვით, დასწავლის ტაქსონური

სისტემა პასუხისმგებელია ასოციაციური ტიპის დასწავლის პროცესებზე, ხოლო ლოკალური სისტემა, „შემეცნებითი რუკის” საშუალებით, ადგილის დასწავლას უზრუნველყოფს.

ნავიგაციურ ქცევათა კომპეტენციაში ძირითადი განსხვავება, რომელიც O'keefe-მა და Nadel-მა (1978) აღწერეს, არის განსხვავება სტერეოტიპულ და მოქნილ, ადვილად ადაპტირებად ქცევებს შორის. სტერეოტიპული ქცევის ფორმები საშუალებას აძლევს სუბიექტს ერთ სამიზნესთან მივიდეს, ხოლო თუ სუბიექტს სურს ახალ სამიზნესთან მისვლა, მან ყველაფერი თავიდან უნდა დაისწავლოს. სამიზნისაგან დამოუკიდებელი სივრცითი ქცევის დასწავლა “ლატენტურად” ხდება, არ საჭიროებს განმტკიცებას და იმაზე ადრე ფორმირდება, ვიდრე ცნობილი ხდება რომელი სამიზნე იქნება აქტუალური. იგი შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა მარშრუტზე და ასევე, მარშრუტის დასაგეგმად. ამ ტიპის სამიზნეზე დამოუკიდებელი (“დეკლარატიული”) სივრცითი მეხსიერება O'keefe-ისა და Nadel-ის (1978) მიხედვით, არის „შემეცნებითი რუკა”, ხოლო მარშრუტის ცოდნა (rout knowledge) პროცედურული მეხსიერების ფორმაა. უფრო მოგვიანებით, კი ვირთაგების ჰიპოკამპში აღწერეს ადგილმდებარეობის ნეირონები (O'Keefe, Dostrovsky, 1971), რამაც სივრცეში ნავიგაციისა და სივრცითი მეხსიერების ფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევის მიმართულება განსაზღვრა.

სივრცითი მეხსიერების კვლევისადმი მეცნიერთა ინტერესი სხვა ფაქტორითაც არის განპირობებული. სივრცის შემეცნების უნარი ცხოველთა ევოლუციის ადრეულ ეტაპზე ვლინდება და სივრცითი ქცევის ფართო სპექტრს – დაწყებული ქცევის სტერეოტიპული ფორმებიდან, კოგნიტიური ფორმების ჩათვლით – მოიცავს. ამდენად, სივრცეში ნავიგაციისა და სივრცითი მეხსიერების ფსიქოფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევა მნიშვნელოვანია არა მარტო შემეცნებითი პროცესების ფუნდამენტური მექანიზმების შესწავლისათვის, არამედ ცხოველთა სამყაროს ფილოგენეზური და ონტოგენეზური განვითარების პროცესში ქცევის სხვადასხვა ფორმისა და მეხსიერების სისტემათა ფორმირების კანონზომიერებათა შესაფასებლად. მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები სივრცითი მეხსიერებისა და ნავიგაციურ ქცევათა დიფერენცირების საფუძველს იძლევა.

Moghaddam-ი და Bures-ი (1997) ინფორმაციის ტიპისა და ამ ინფორმაციის გადამუშავების ხასიათის მიხედვით, “შემეცნებითი რუკის” ორ ძირითად ფორმას განასხვავებენ. ალოცენტრული რუკა გარემოში ცხოველის პოზიციას განსაზღვრავს მისი კავშირებით პერცეპტუალურ ორიენტირებთან, ხოლო ეგოცენტრული რუკა ცხოველის პოზიციას სპეციფიკური სასტარტო ადგილის მიმართ ბილიკის ინტეგრაციით, ანუ სტარტიდან მის საბოლოო პოზიციამდე გადაადგილებისას გავლილი ყველა სეგმენტის ვექტორების დაჯამებით განსაზღვრავს. ავტორების თანახმად, ნორმალურ პირობებში, ალოცენტრული და ეგოცენტრული რუკები იდენტურ ინფორმაციას იძლევა, თუმცა მათი შექმნისათვის ისინი განსხვავებულ სენსორულ სიგნალებს იყენებენ. ალოცენტრული ინფორმაცია, ძირითადად, არის ვიზუალური და იშვიათად, სმენითი ან ყნოსვითი; ხოლო ეგოცენტრული ინფორმაცია არის იდიოთეტური, ანუ, ძირითადად, საკუთარ მოძრაობასთან დაკავშირებულ ვესტიბულურ და სომატოსენსორულ ინფორმაციას და გადაადგილებისას აღძრულ ოპტიკურ ნაკადს ეყრდნობა. ყველა ამ სენსორულ ნაკადს დიფერენცირებული ცენტრალური პროექციები აქვს, რომლებიც სავარაუდოდ, ჰიპოკამპურ ფორმაციაში იყრის თავს (O’Keefe, 1991; McNaughton, et. al., 1996; Wiener, Berthoz, 1993).

ცხოველთა სამყაროს წარმომადგენელთა უმრავლესობა სივრცეში ნავიგაციისათვის ვიზუალურ სტიმულებს იყენებს (Sherry, Duff, 1996). თუ გარემოში არ არის წარმოდგენილი ალოთეტური ვიზუალური სიგნალები, სივრცითი ნავიგაციის პრობლემები ცხოველებსა და ადამიანს სხვა სტრატეგიების გამოყენებით შეუძლიათ გადაჭრან, რომელთა შორისაც წამყვანს, იდიოთეტური ორიენტაცია წარმოადგენს (Potegal, 1982).

ზოგიერთი მეცნიერის (Roberts, 1998) აზრით, ტერმინმა “შემეცნებითი რუკა” - ამოწურა თავისი აქტუალობა, თუმცა სტიმულ-რეაქციის კონცეფციასთან დაპირისპირებით, დაამკვიდრა აზრი ცხოველებში სივრცის შინაგანი რეპრეზენტაციის არსებობის შესახებ. “შემეცნებითი რუკის” კრიტიკის საფუძველს იძლევა ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც, რიგ შემთხვევაში, უარყოფს სხვადასხვა ქცევითი ამოცანების წარმატებით განხორციელებას გარემოში არსებული მრავალი ორიენტირის გამოყენების საფუძველზე (რაც „შემეცნებითი

რუკის” ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელია), ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში, სივრცითი ამოცანის შესრულებისას იგივე კრიტერიუმის დაკმაყოფილება, სივრცის რეპრეზენტაციისა თუ ნავიგაციური ქცევის სხვა, ალტერნატიული ფორმებით არის შესაძლებელი.

ერთ-ერთი სივრცითი ამოცანა, რომლის წარმატებით განხორციელებას „შემეცნებითი რუკის” გამოყენებას უკავშირებენ, არის რადიალური ლაბირინთის ამოცანა. თუ 12-მკლავიანი ლაბირინთის შემთხვევითად შერჩეულ ერთი და იგივე 8 მკლავში მოვათავსებთ საკვებს, ხანმოკლე ტრენირების შემდეგ, ვირთავვა ლაბირინთის ცარიელ მკლავში აღარ შედის. ამ ამოცანაში დასწავლის პროცესს ცხოველის მიერ „შემეცნებითი რუკის” შექმნის უნარს უკავშირებენ. რადიალურ ლაბირინთში ცხოველების ქცევის ამ კონცეფციის საფუძველზე ახსნას Dallal-ისა და Meck-ის (1990) ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემები ეწინააღმდეგება. ერთ საექსპერიმენტო ოთახში აღნიშნული ამოცანის დასწავლის შემდეგ, მათ ცხოველები გადაყავდათ მეორე ოთახში. ცხოველების ერთი ჯგუფის ტესტირებას ატარებდნენ რადიალურ ლაბირინთში საკვების იგივე მკლავებში განლაგების პირობებში, ხოლო მეორე ჯგუფის ცხოველებისათვის საკვებიანი მკლავების განლაგების სქემა იცვლებოდა. აღმოჩნდა, რომ პირველი ჯგუფის ცხოველები გაცილებით ადრე სწავლობდნენ ამოცანას, ვიდრე მეორე ჯგუფის ცხოველები. ამრიგად, ამ ექსპერიმენტებით ირკვევა, რომ პირველ ოთახში დასწავლილ, ლაბირინთში ჯილდოს (საკვების) განლაგების სქემას ცხოველები მეორე საექსპერიმენტო ოთახში იყენებენ, თუმცა, ექსტრალაბირინთული სიგნალები ამ ოთახებში განსხვავდებოდა. ამრიგად, თუ ამ ამოცანის დასწავლა დაკავშირებული იყო „შემეცნებითი რუკის” ფორმირებასთან, მეორე ოთახში, განსხვავებული ორიენტირების პირობებში ტესტირებისას, ორივე ჯგუფის ცხოველებში დასწავლის კანონზომიერებანი ერთმანეთისგან არ უნდა განსხვავდებოდეს.

„შემეცნებითი რუკის” კონცეფციის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან არგუმენტად მრავალი სხვადასხვა ორიენტირიდან მიმართულებისა და დისტანციის საფუძველზე მნიშვნელოვანი ობიექტის ადგილის განსაზღვრის უნარი განიხილება. მართალია, არსებობს მონაცემები, რომ ცხოველები სივრცეში ობიექტის ადგილმდებარეობის კოდირებას რამდენიმე ორიენტირიდან

დისტანციისა და მიმართულების განსაზღვრის საფუძველზე ახორციელებენ (Cheng, 1989), თუმცა, ასევე არსებობს მონაცემები, რომ ეს მექანიზმები არ უნდა იყოს ზოგადი ან უპირატესობის მქონე ცხოველთა სამყაროში. მიწის კურდღლებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ თუ ცხოველის ტრენირებას ახორციელებდნენ ამოცანაში, სადაც საკვები მოთავსებული იყო ორ ცილინდრს შორის, მათგან თანაბარ დისტანციაზე, სატესტო სინჯებში, რომლებიც ცილინდრებს შორის მანძილის გაორმაგების პირობებში ტარდებოდა, ეს ცხოველები საკვების ძებნას იწყებდნენ ორ სხვადასხვა ადგილზე - ცალკეული ორიენტირიდან იმ მანძილზე, რომელზეც საკვები ტრენირების დროს იყო მოთავსებული. ცხადია, ამ ამოცანაში საკვების ადგილმდებარეობის კოდირებას ეს ცხოველები ორი დამოუკიდებელი ორიენტირიდან ფიქსირებულ მანძილზე ახდენდნენ.

იგივე ტიპის ექსპერიმენტები იყო ჩატარებული ადამიანებსა და მტრედებზე. ადამიანები წინასწარი ტრენირების შემდეგ, ორიენტირებს შორის მანძილის ცვლილებისას სამიზნის ადგილმდებარეობას ორიენტირებს შორის, მათგან თანაბარ (ექვივალენტურ) დისტანციაზე ეძებენ, ხოლო მტრედები ცალკეული ორიენტირიდან იმ მანძილზე, რომელიც გამოყენებული იყო ტრენირების დროს (Spetch, et al., 1997).

„შემეცნებითი რუკის“ კონცეფციის სანაცვლოდ, ცხოველებში სივრცის რეპრეზენტაციის რამდენიმე მექანიზმს განიხილავენ (Roberts, 1998), რომლებიც ოპერირებენ იერარქიულად და სივრცითი პრობლემების განსაზღვრულ ფორმებთან და ცხოველთა სხვადასხვა სახეობებთან ურთიერთობენ. ეს მექანიზმები ერთმანეთისაგან განსხვავდება სიგნალების ტიპით და ამ სიგნალების გადამუშავების ხასიათით. ამ მექანიზმებს Roberts-ი (1998) ორ ძირითად სახედ ყოფს: შინაგან - ეგოცენტრულ და გარეგან - ალოცენტრულ მექანიზმებად. ეგოცენტრულ მექანიზმებში ავტორი განიხილავს „ნავიგაციური ათვლების“ (path integration, dead reckoning) და „პასუხის წესის“ დასწავლის (response rules) მექანიზმებს. ამ მექანიზმების მოქმედებისათვის არ არის აუცილებელი მხედველობითი ინფორმაცია და ამიტომ, შეიძლება გამოყენებულ იქნას იმ ცხოველების მიერ, რომლებსაც მხედველობა არა აქვთ.

„ნავიგაციური ათვლების“ უნარი ცხოველთა მრავალ სახეობას აქვს. ჭიანჭველები და სხვა მწერები საკვების მოძიების პროცესში სხვადასხვა მიმართულებით გადაადგილდებიან, თუმცა, საკვების მოპოვების შემდეგ, პირდაპირი გზით ბრუნდებიან საკუთარ ბუდეში, ხოლო მცირე ცდომილების შემთხვევაში, ბუდეს სხვა, „ძიების“ (search) სტრატეგიების გამოყენებით პოულობენ (Gallistel, 1990). ზაზუნა, მას შემდეგ, რაც სრულ სიბნელეში, საექსპერიმენტო არენის პერიფერიიდან მის ცენტრში საკვებს მოიძიებს, გარკვეული დროის განმავლობაში რჩება არენის ცენტრში და აგრძელებს მოძრაობას, ტრიალებს ცენტრში, თუმცა შემდეგ, ყოველთვის პირდაპირი გზით ბრუნდება პერიფერიაზე არსებულ საკუთარ სოროში (Etienne, 1992). უსინათლო ადამიანებს სხვადასხვა მანძილზე გადაადგილების შემდეგ, მათ შორის, რამდენჯერმე პირდაპირი მიმართულებიდან გადახვევის შემდეგ, სასტარტო პოზიციაზე დაბრუნების უნარი აქვთ (Loomis, et al., 1993). ცხოველების მიერ სასტარტო ადგილამდე მიმართულებისა და დისტანციის შენარჩუნების უნარს „ნავიგაციურ ათვლებს“ უწოდებენ. ამ სტრატეგიით მუდმივად ხდება მიმართულების ყოველი ცვლილებისა და გავლილი მანძილის ინტეგრაცია და, შესაბამისად, მუდმივად ხდება სასტარტო ადგილის მიმართ ეგოცენტრული პოზიციის გამოთვლა. ეს გამოთვლები არ მოითხოვს გავლილი მარშრუტის ყველა ადგილის გლობალურ წარმოდგენას. ეს შესაძლებელია განხორციელდეს მხოლოდ მოძრაობისას ლოკალურად არსებული ინფორმაციის საშუალებით. სუბიექტს შეუძლია, ინტეგრაციის პროცესის შეწყვეტამდე, ტრაექტორიის ნებისმიერი წერტილიდან სასტარტო ადგილზე დაბრუნდეს. სასტარტო ადგილისაკენ მიმართულების შენარჩუნების სიზუსტე, გადაადგილების პროცესში მიმართულების ცვლილებათა რაოდენობის ზრდის შესაბამისად მცირდება. „ნავიგაციური ათვლების“ განხორციელება დაკავშირებულია შინაგან გამღიზიანებლებზე, რომლებიც აღიძვრება ნახევარკალოვან არხებში და კინესთეტიკურ რეცეპტორებში. ვესტიბულური მგრძნობელობა, როტაციის კუთხის აღქმის საშუალებით, უზრუნველყოფს ინფორმაციას მიმართულების შესახებ, ხოლო ლოკომოციასთან დაკავშირებული პროპრიოცეპტული იმპულსაცია უზრუნველყოფს ინფორმაციას დისტანციის შესახებ. გადაადგილების

მიმართულებისა და დისტანციის ინფორმაციის საფუძველზე ორგანიზმს შეუძლია შეინარჩუნოს ვექტორი, რომელიც მიმართულია სასტარტო ადგილისაკენ (Etienne, et al., 1998. ციტ. Roberts, 1998), „ნავიგაციური ათვლები“ განიხილება როგორც უმარტივესი და პრიმიტიული ნავიგაციის მექანიზმი, თუმცა არის მონაცემები, რომ ის შეიძლება ჩართული იყოს უფრო რთულ კომპლექსურ ქცევაში, რომელსაც ვირთაგვები ლაბირინთში ახორციელებენ. Olton-ის ექსპერიმენტებში (Olton, Samuelson, 1976) რადიალური ლაბირინთის 8 სხივის ბოლოში ათავსებდნენ საკვებს. საექსპერიმენტო გარემოს გაცნობისა და ხანმოკლე ტრენირების შემდეგ, ერთი სესიის განმავლობაში ვირთაგვები ლაბირინთის იმ მკლავში, რომელშიც უკვე მიიღეს საკვები, განმეორებით არ შედიოდნენ. სხვადასხვა საკონტროლო ექსპერიმენტებით გამოირიცხებოდა ყნოსვისა და „პასუხის წესის“ დასწავლის სტრატეგიის გამოყენება. ავტორები ასკვნიან, რომ ვირთაგვების მუშა მეხსიერებაში ინახება იმ ადგილების კვალი, სადაც ეს ცხოველები უკვე იყვნენ. ეს ექსპერიმენტები ტარდებოდა ორიენტირებით მდიდარ გარემოში. შესაბამისად, ეს ორიენტირები უზრუნველყოფდა მდიდარ ინფორმაციას იმ მკლავების შესახებ, რომლებშიც მათ საკვები მოიპოვეს (Suzuki, et al., 1980). მაგრამ აღმოჩნდა, რომ ექსპერიმენტებში, რომლებიც ორიენტირებით ღარიბ გარემოში (Zoladek, Robers, 1978), ან გაუმჭირვალე თეჯირით შემოფარგლულ გარემოში (Brown, Moor, 1997) ტარდებოდა, განმეორებითი შესვლა იმ მკლავში, რომელშიც ვირთაგვებმა უკვე მიიღეს საკვები, გაცილებით იშვიათად ხდებოდა, ვიდრე ეს შემთხვევითი არჩევის პირობებში იყო მოსალოდნელი. შესაძლებელია, რომ ცხოველები ამ ამოცანის განხორციელებისას ინტრალაბირინთულ სიგნალებს იყენებენ, თუმცა, ასევე შესაძლებელია, რომ ისინი იყენებენ შინაგან ინფორმაციას, რომელიც უზრუნველყოფს „ნავიგაციურ ათვლებს“. არსებობს მონაცემები, რომ „ნავიგაციური ათვლების“ სისტემა ამ ამოცანის განხორციელებაში იმ შემთხვევაშიც მონაწილეობს, როცა არსებობს მხედველობითი სიგნალების გამოყენების შესაძლებლობა. აღწერილია ექსპერიმენტული მონაცემები, სადაც ლაბირინთექტომირებული ცხოველები გაცილებით ხშირად ახორციელებენ განმეორებით შესვლას იმ მკლავში, სადაც საკვები უკვე მიიღეს, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები (Ossenkopp, Hargcaves, 1993).

სივრცით ორიენტაციაში ვესტიბულური ანალიზატორის მონაწილეობით ი. ბერიტაშვილი ჯერ კიდევ 50-იან წლებში დაინტერესდა. იგი ექსპერიმენტებს ატარებდა როგორც ჯანმრთელი, ასევე ყრუ-მუნჯი ბავშვების ორ ჯგუფზე: ბავშვების ერთ ჯგუფს ლაბირინთის ფუნქცია შენარჩუნებული ჰქონდა, ხოლო მეორე - ჯგუფს დარღვეული (Бериташвили, 1975). ლაბირინთის ფუნქციის დადგენა ამ ექსპერიმენტებში ხორციელდებოდა ბარანის სკამზე მრავალჯერადი დატრიალებით. 20 წმ-ის განმავლობაში 10-20-ჯერ დატრიალების პირობებში, ნისტაგმისა და სხვა ვესტიბულური რეფლექსების განვითარება ლაბირინთული რეცეპტორების ფუნქციონირებაზე მიანიშნებდა. ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ 10-12 წლის ლაბირინთდაზიანებულ ბავშვებს არა აქვთ უნარი ახვეული თვალებით გაიმეორონ მარშრუტი, რომელზეც ისინი ადრე, თუნდაც რამდენჯერმე, გაატარეს. აღმოჩნდა, რომ ლოკომოციის თანმდევი მხოლოდ პროპრიოცეპტული ინფორმაცია არ არის საკმარისი გადაადგილების მარშრუტზე მიმართულების ცვლილების კუთხის განსაზღვრისათვის. ყრუ-მუნჯი ბავშვები, რომლებსაც ლაბირინთი არ ჰქონდათ დაზიანებული, ჯანმრთელი ბავშვებისაგან სივრცეში ორიენტაციის უნარით არ განსხვავდებოდნენ. ამ და სხვა ექსპერიმენტების საფუძველზე ბერიტაშვილი მიიჩნევს, რომ სივრცეში ორიენტაცია, ძირითადად, მხედველობითი და ვესტიბულური რეცეპტორებიდან მოსული ინფორმაციის საფუძველზე რეალიზდება (Бериташвили, 1975).

სივრცითი მეხსიერების ეგოცენტრულ მექანიზმებში განიხილავენ, აგრეთვე, „პასუხის წესის“ დასწავლის მექანიზმებს (Roberts, 1998). ცხოველებს სივრცითი ამოცანების შესრულება, სივრცითი ორიენტირების გარეშე, სპეციფიკური პასუხის დასწავლის საშუალებით შეუძლიათ. ამ მექანიზმების მოქმედების ყველაზე უფრო ზოგად მაგალითს წარმოადგენს T-ს მაგვარ ლაბირინთში მუდმივად მარჯვენა ან მარცხენა მკლავში სვლის დასწავლა (Mackintosh, 1965). „პასუხის წესი“ უფრო კომპლექსურია ამოცანაში, რომელსაც ასევე ადვილად სწავლობენ ვირთაგვები და რომელიც ლაბირინთის მარჯვენა და მარცხენა მკლავში მორიგეობით შესვლას გულისხმობს.

სივრცითი მეხსიერების ალოცენტრულ მექანიზმებში (Roberts, 1998) სიგნალზე დამოკიდებული ნავიგაციის (cue navigation) ფორმას განიხილავენ. ამ

სტრატეგიით სუბიექტი მნიშვნელოვანი ადგილის მონიშვნას ახლომდებარე გამოკვეთილი ორიენტირის მიმართ ახდენს. ლაბორატორიულ პირობებში აღნიშნული მექანიზმების მოქმედების გამოვლენა შესაძლებელია ცხოველების სხვადასხვა პირობებში ტესტირებისას. Roberts-ის (1998) ექსპერიმენტებში მრავალმკლავიან ლაბირინთში საკვებს ყოველთვის შემთხვევით შერჩეულ, ერთი რომელიმე ორიენტირით მონიშნულ მკლავში ათავსებდნენ და ცხოველის ქცევას 15 დღიანი ტრენირების (დღეში 2 სინჯი) პროცესში აკვირდებოდნენ. ტრენირების პირველ დღეებში ცხოველები საშუალოდ 5-6 მკლავში შედიოდნენ, ვიდრე საკვებიან მკლავს მიაგნებდნენ. რამდენიმე სინჯის შემდეგ გაცილებით იშვიათად შედიოდნენ ცარიელ მკლავებში, ვიდრე ეს მოსალოდნელი იყო შემთხვევითი არჩევანის პირობებში, ხოლო უკვე ტესტირების მე-5-10 დღეს ვირთაგვები პირველივე სვლას მონიშნულ მკლავში ახორციელებდნენ. იგივე სტრატეგიას იყენებენ ადამიანები და ცხოველები საკვებისა თუ სხვა მნიშვნელოვანი ობიექტების ადგილმდებარეობის განსაზღვრისათვის. ბუნებრივ პირობებში ასეთი ორიენტირი შეიძლება იყოს ქალაქის რომელიმე უბანში არსებული მაღალი შენობა ან მინდორში ამოსული ხე.

მრავალი ორიენტირის გამოყენების საშუალებით სივრცეში ადგილის განსაზღვრის სტრატეგიას „პილოტირებას“ უწოდებენ (Roberts, 1998). ამ მექანიზმების შესაფასებლად იყენებენ ექსპერიმენტულ მოდელს, სადაც შეისწავლება ვირთაგვების უნარი – ფიქსირებული სასტარტო ადგილიდან იპოვოს გაუმჭირვალე წყალში მოთავსებული ბაქანი. ტრენირების საწყის ეტაპზე ცხოველი დიდ დროს ანდომებს ბაქნის პოვნას, ხოლო მომდევნო სინჯებში ხანმოკლე ტრენირების შემდეგ, პირდაპირ გაცურვებს ახორციელებს. თუ ამის შემდეგ ცხოველებს შეუცვლით სასტარტო ადგილს, ისინი ისევ აგრძელებენ პირდაპირ გაცურვებს ბაქნისკენ, ანუ ცხოველები სწავლობენ ბაქნის ადგილმდებარეობას სივრცეში და შეუძლიათ მასთან მიახლოვება სხვადასხვა მიმართულებიდან. Roberts-ი მიიჩნევს, რომ ბაქნის ადგილს ცხოველები ავზის გარეთ არსებული სიგნალების გამოყენებით - “პილოტირების” საშუალებით ახორციელებენ. ავზში სამიზნის (ბაქნის) ლოკალიზაცია განისაზღვრება ორი ან რამდენიმე ორიენტირიდან სამიზნემდე დისტანციის და წყლის ზედაპირიდან ორიენტირების

მიმართულებით კუთხის ფიქსირების საშუალებით. ანუ თუ ცხოველისთვის ბაქნიდან ორი ორიენტირი (მაგ. ოთახის კარი და კედელზე სურათი) არის ხილული და მას შეუძლია შეინახოს დისტანცია და კუთხური განსხვავება ამ ორი ორიენტირს შორის, ამ პარამეტრების შესახებ მეხსიერებაში არსებული ინფორმაციის საშუალებით სამიზნის ადგილმდებარეობის განსაზღვრას იგი ყოველთვის შეძლებს.

ფუტკრებში სივრცითი მეხსიერების მსგავსი მექანიზმის არსებობა აღწერილია ექსპერიმენტებში, სადაც ისინი სწავლობენ საკვების ადგილმდებარეობას სამი ორიენტირის მიმართ ფიქსირებულ მანძილზე (Cartwright, Collet, 1982). თუ სატესტო სინჯში ორიენტირებს შორის მანძილს ამცირებენ, ფუტკარი საკვების ძებნას იწყებს ორიენტირებიდან უფრო ახლო მანძილზე, ვიდრე ტრენირების დროს, ხოლო მათი დაშორების პირობებში – ორიენტირებიდან უფრო დაშორებულ მანძილზე, ვიდრე ეს ტრენირების დროს იყო. ამრიგად, ფუტკრები განაგრძობენ საკვების ძიებას იმ მიმართულების შესაბამისად, რომელიც ტრენირების პროცესში სხვადასხვა ორიენტირის საფუძველზე იყო გათვლილი. ამასთან ერთად, აღმოჩნდა, რომ ხერხემლიან ცხოველთა ზოგიერთი წარმომადგენელი „პილოტირების მექანიზმს“ არ იყენებს (Collet, et al., 1986).

ნავიგაციის მრავალი პრინციპი ცხოველთა სამყაროში უნივერსალურია. თუმცა, ყოველთვის გასათვალისწინებელია ეკოლოგიური მოთხოვნები. რა სპეციფიკური კოგნიტიური შესაძლებლობები აირჩია ადამიანმა ევოლუციის პროცესში? Karmiloff-Smit-ის (1995) თეორიის თანახმად, მხოლოდ ადამიანს შეუძლია შექმნას საკუთარი რეპრეზენტაციები, რომელსაც შემდგომში ცოდნა ეფუძნება. აღნიშნული რეპრეზენტაციული კავშირები ადამიანის კოგნიტიურ სისტემას მოქნილსა და შემოქმედებითს ხდის. ცნობილია, რომ მეტყველების დეფექტის მქონე ზრდასრული ადამიანები, სივრცეში დეზორიენტაციის დროს, პატარა ასაკის ბავშვების ანალოგიურად იქცევიან. მეტყველების საშუალებით ადამიანი არა მხოლოდ ამყარებს კომუნიკაციებს, არამედ ანალიზებს ბუნებაში არსებულ კავშირურთიერთობებს.. Hermer-Vazquez-ის (1999) თანახმად, მეტყველება არის „მხოლოდ ადამიანისათვის დამახასიათებელი, უნიკალური

რეპრეზენტაციების სისტემა”. ამ თეორიიდან გამომდინარე, ცხოველთა სამყაროს არალინგვისტურ სახეობებს პრობლემები უნდა ჰქონდეთ სხვადასხვა ტიპის ინფორმაციის ინტეგრირებაში. ფსიქოლოგების ნაწილი თვლის, რომ რეპრეზენტაციებისა და ცოდნის მრავალი სახე, მეტყველების უნარის არარსებობის გამო, მიუწვდომელია ცხოველებისათვის. თუმცა, მრავალი სახეობის ცხოველი ავლენს აბსტრაქტული სივრცითი აზროვნების უნარს. ცხოველებს აქვთ შესაძლებლობა განსაზღვრონ კუთხე და დისტანცია, გაითვალისწინონ ინფორმაცია დისტალური და პროქსიმალური სიგნალების შესახებ და ჩართონ ისინი გარემოს საერთო კონფიგურაციაში. ამგვარად, ისეთი გეომეტრიული ინფორმაციის რეპრეზენტაცია, როგორცაა ორიენტირების კონფიგურაცია და აბსტრაქტული კონცეფციების არსებობა, შეიძლება ცხოველის შემეცნებითი რუკის ბაზისად მივიჩნიოთ. თუმცა, დღემდე გაურკვეველია რა ტიპის რეპრეზენტაციები არსებობს მეტყველების გარეშე; შეუძლით, თუ არა, ცხოველებს აბსტრაქტული გეომეტრიული კონფიგურაციების წარმოდგენა; როგორი ტიპის ინფორმაცია შედის ცხოველების რეპრეზენტაციაში; ორიენტირების რომელი მახასიათებლებია გადამწყვეტი ნავიგაციისათვის და როგორ გავლენას ახდენს ცხოველების სივრცით შესაძლებლობებზე ეკოლოგიური მოთხოვნები.

1.2. ნავიგაციური ქცევისა და სივრცითი მეხსიერების სისტემათა

ანატომიური სუბსტრატი

ექსპერიმენტული ნეიროფსიქოლოგიის ძირითად ამოცანას ფსიქიკური მოქმედების ცენტრალურ მექანიზმებში ჩართული სტრუქტურების განსაზღვრა წარმოადგენს. ნეიროფსიქოლოგია თავის ტვინში ფუნქციონირებას ტოპოგრაფიული განაწილების ძირითად დებულებას ეყრდნობა, ხოლო ფსიქოლოგიურ ნაწილში, დაფუძნებულია კოგნიტიური ფსიქოლოგიის პრინციპებზე, რომელიც ფსიქიკურ პროცესებს როგორც რთულ, აქტიურ მოვლენას განიხილავს (Лурия, 1973). შესაბამისად, ამა თუ იმ ტვინოვანი სუბსტრატის ფუნქციის განსაზღვრის ერთ-ერთი აუცილებელი ეტაპია იმ ფსიქიკური პროცესების შენების ნატიფი ანალიზი, რომლის ცენტრალური ორგანიზაციის დადგენაც არის გამიზნული და, იმ შემადგენელი პროცესის გამოყოფა, რომელიც, არსებული ცოდნის საფუძველზე, ტვინის განსაზღვრულ სისტემას შეიძლება მივაკუთვნოთ. 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 (McGaugh, Madson, 1964; Rosenkilde, 1983).

დღეისათვის, ძუძუმწოვართა თავის ტვინში მეხსიერების სხვადასხვა სისტემის არსებობას, შესაბამისი დიფერენცირებული ანატომიური სუბსტრატით, სავსებით დასაბუთებულად მიიჩნევენ (Squire, Kandel, 2000). დეკლარატიული მეხსიერების ანატომიურ სუბსტრატად ჰიპოკამპი და მედიალური ტემპორალური ქერქი განიხილება (Bunsey, 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 მნიშვნელოვანი ფუნქციების ორმაგი დისოციაცია (Packard, et al., 1989).

გამოყენებული მეხსიერების ტიპისა და მოცულობის შესაბამისად, ნავიგაციურ ქცევათა დიფერენცირების საფუძველს, სივრცითი მეხსიერების სისტემათა ტვინოვანი სუბსტრატის შესახებ არსებული მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები იძლევა.

ადამიანებში სივრცითი მუშა მეხსიერების ანატომიურ სუბსტრატად, ფუნქციური მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვის მეთოდით მიღებული მონაცემების საფუძველზე, ფრონტალური ქერქის წინა ღარის მიდამო განიხილება (Courtney, et al., 1998). პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიისა და მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვის მეთოდების გამოყენებით, ადამიანის ფრონტალური ქერქის ლატერალურ ნაწილში აღწერილია ორი განსხვავებული უბანი, რომლებიც სივრცითი მუშა მეხსიერების ორ განსხვავებულ ასპექტს ემსახურება (Owen, et al., 1996). მაიმუნებსა და ზრდასრულ ადამიანებში მუშა მეხსიერების ფუნქცია კორელაციაშია პრეფრონტალური ქერქის აქტივობასთან (Fuster, 1973). ხოლო, დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქის ლოკალური დაზიანება

მაიმუნებში შეუქცევად დეფიციტს იმ ამოცანების განხორციელებაში იწვევს, რომლებიც სივრცითი მუშა მესხიერების საფუძველზე რეალიზდება (Нанейшвили, и др, 1986).

დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი უკანა პარიეტალურ ქერქთან მჭიდრო კავშირშია როგორც ანატომიურად (Andersen, et al., 1990), ისე ფუნქციურად (Friedman, Goldman-Rakic, 1994). ამ უბნის ნეირონები “შემეცნებითი რუკის” ასაგებად მხედველობით ინფორმაციას იყენებენ და ძალიან ფართო აღქმის სპექტრი აქვთ. ქვემო პარიეტალური წილის დაზიანების მქონე ადამიანებსა და ცხოველებს უჭირთ საკუთარი სხეულისა და კიდურების გადაადგილება სივრცეში, ანუ პრობლემები აქვთ როგორც სივრცით პერცეფციაში („სად“), ისე მოძრაობის დაგეგმვაში („როგორ“). პარიეტალური წილი დაკავშირებულია მრავალ ფუნდამენტურ სივრცით ფუნქციასთან; ესენია: ლოკალიზაციის პერცეფცია (საგნის ლოკალიზაცია ორგანოზომილებიან სივრცეში, საგნის ლოკალიზაცია სამგანზომილებიან სივრცეში ანუ სიღრმის აღქმის უნარი – binocular disparity და გეომეტრიული კომპლექსურობის აღქმა ანუ ფორმისა და ზომის გარჩევის უნარი), მოძრაობის პერცეპცია (მოძრაობის პერცეპცია დროში, როტაციის პერცეპცია, ნავიგაცია), საკუთარი სხეულის ნაწილებს შორის სივრცითი კავშირების დამყარების უნარი, მოკლევადიანი სივრცითი მესხიერება, გრძელვადიანი სივრცითი მესხიერება (ობიექტების ლოკალიზაციის, კომპლექსური სივრცითი პატერნებისა და ტოპოგრაფიული ინფორმაციის დამახსოვრების უნარი), სივრცითი ყურადღება (ყურადღების ფოკუსირება სამგანზომილებიან სივრცეში და ყურადღების გადატანა ერთი სივრცითი ლოკალიზაციიდან მეორეზე). პარიეტალური წილი წარმოადგენს ძირითად „ინტეგრაციულ ცენტრს“, რომელიც ტვინის მრავალი სისტემიდან მიმღებლობს ინფორმაციას. ამიტომ, ამ ქერქული უბნის დაზიანებამ ყველა ტიპის ქცევითი დარღვევა შეიძლება გამოიწვიოს. თუმცა, ადამიანებზე სხვადასხვა მეთოდით ჩატარებულ ექსპერიმენტებში აღწერილია, რომ სივრცითი ამოცანებით ტესტირებისას ტვინის სხვა ქერქული უბნებიც არის გააქტივებული. Selemon-ისა და Goldman-Rakic-ის (1988) მიერ დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქისა და უკანა პარიეტალური ქერქის მრავალრიცხოვანი საერთო ეფერენტები იქნა აღწერილი ქერქის მოტორულ და

პრემოტორულ უბნებში, ორბიტოფრონტალურ ქერქში, პარა-ჰიპოკამპურ ხვეულსა და საფეთქლის წილის ზედა ნაწილში.

უკანასკნელ წლებში, სივრცითი მეხსიერების ანატომიური სუბსტრატის კვლევისას, მეცნიერთა ყურადღება პრემოტორულმა ქერქმა მიიპყრო. არსებობს მოსაზრებათა თანხვედრა, რომ მაიმუნების პრემოტორული ქერქის ძირითადი ფუნქცია ნებითი მოძრაობების არჩევა, დაგეგმვა და განხორციელებაა (Caminiti, et al., 1998). თუმცა, მრავალრიცხოვან გამოკვლევებზე დაყრდნობით, პრიმატების პრემოტორული ქერქი ისეთ არამოტორულ ფუნქციებშიც უნდა მონაწილეობდეს, როგორცაა სივრცითი ყურადღება ან მუშა მეხსიერება (Stern, et al., 2000). უახლესი გამოკვლევებით ნანახია, რომ ადამიანსა და მაიმუნში მოტორული მზადყოფნის პარადიგმა ააქტივებს პრემოტორული ქერქის კაუდალურ, ხოლო სივრცითი მეხსიერების/ყურადღების პარადიგმა – პრემოტორული ქერქის როსტრალურ ნაწილს (Simon, et al., 2002).

ნეიროფსიქოლოგიურ კვლევათა შედეგების თანახმად, ადამიანებში საფეთქლის წილის მედიალური ნაწილი, ჰიპოკამპური ფორმაციის ჩათვლით, და პარაჰიპოკამპური ხვეული დასწავლისა და ალოცენტრული სივრცითი მეხსიერების პროცესებში მონაწილეობენ. საფეთქლის წილისა და ჰიპოკამპური ფორმაციის დაზიანების მქონე პაციენტებს რადიალური ლაბირინთის ამოცანის შესრულებისას პრობლემები ექმნებათ. ისინი ვერ იმახსოვრებენ ვერც საგნების ლოკალიზაციას სივრცეში და ვერც სივრცით კავშირებს ამ საგნებს შორის (Abrahams, et al., 1997). გარდა ამისა, პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიისა და ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვის მეთოდებით ნანახია, რომ სივრცითი ამოცანების განხორციელებისას, როგორც რეალურ, ისე ვირტუალურ გარემოში, ჯანმრთელ ადამიანებში სისხლის ნაკადის ზრდა საფეთქლის წილსა და ჰიპოკამპურ ფორმაციაში აღინიშნება (Aguirre, D'Esposito, 1997).

O'Keefe-მა და Dostovski-მ (1971) ვირთაგვების ჰიპოკამპში აღმოაჩინეს ნეირონები, რომელთა განმუხტვების სიხშირე იზრდება გარემოს სპეციფიკური ადგილის აღქმისას და ავტორებმა ამ ნეირონებს “ადგილმდებარეობის ნეირონები” უწოდეს. ანალოგიური ექსპერიმენტებით ნაჩვენები იქნა მაიმუნების ჰიპოკამპის ნეირონების აქტივობის ზრდა გარემოს ათვისების დროს (O'Keefe, et al., 1997).

მრავალი ავტორი (O'keefe, Nadel, 1978;) ნეიროფიზიოლოგიური მონაცემებისა თუ მათემატიკური მოდელების ბაზაზე, ჰიპოკამპს ტოპოლოგიური ნავიგაციისა და დეკლარატიული მეხსიერების (Bunsey, Eichenbaum, 1996) სუბსტრატად მიიჩნევს.

ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით, ჰიპოკამპური ფორმაციის „ადგილმდებარეობის ნეირონები“ კონტექსტუალურია (Matsumura, et al., 1999). ჰიპოკამპურ ფორმაციასა და პარა-ჰიპოკამპურ ხვეულს სხვადასხვა სივრცითი კარკასების კოდირება და მათი ერთმანეთთან დაკავშირება შეუძლიათ.

Aguirre-ი და D'Esposito (1997) მიიჩნევენ, რომ მაიმუნების სივრცითი ქცევა ემყარება „შემეცნებით რუკას“, რომელშიც გათვალისწინებულია სივრცითი კავშირები გარემოში წარმოდგენილ ორიენტირებს შორის და ამ პროცესებში ჰიპოკამპი და პარაჰიპოკამპური ხვეული მონაწილეობენ. ამდენად, ეს კონცეფცია ეთანხმება O'Keefe-ისა და Nadel-ის (1978) თეორიას, რომლის თანახმადაც, ჰიპოკამპური ფორმაცია „შემეცნებითი რუკის“ ნერვულ სუბსტრატს წარმოადგენს.

ის მოსაზრება, რომ ჰიპოკამპი დაკავშირებულია სივრცით კოდირებასთან, სადავო გახდა მას შემდეგ, რაც აღმოჩენილ იქნა, რომ ჰიპოკამპის პირამიდულ უჯრდებს სივრცითი ფუნქციების გარდა, სხვა ფუნქციებიც გააჩნიათ (Dusek, Eichenbaum, 1997). ამ მონაცემების თანახმად, ჰიპოკამპი მონაწილეობს არასივრცით დეკლარატიულ მეხსიერებასთან დაკავშირებულ პროცესებში (Scoville, Milner, 1957). მიუხედავად ამისა, სივრცითი მეხსიერება მღრღნელებში, მაიმუნებსა და ადამიანებში ჰიპოკამპის ძირითად ფუნქციად ითვლება. დღეისათვის მიჩნეულია, რომ სივრცითი მეხსიერების მექანიზმები მღრღნელებსა და ადამიანებში ერთმანეთის მსგავსია, რაც შესაძლებელია ეფექტურად იქნას გამოყენებული ადამიანების კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევათა ცხოველებზე მოდელირებისათვის.

ისტორიულად, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ბაზალური განგლიები მოტორული სისტემის ნაწილად განიხილებოდა. ეს იდეა დაკავშირებული იყო კუდიანი ბირთვის ელექტრული გაღიზიანების ეფექტებთან და ასევე, კლინიკურ მონაცემებთან, რომელთა მიხედვით, ბაზალურ განგლიებში აღწერილი დეგენერაციები ისეთ დარღვევებთან ასოცირდება, როგორცაა პარკინსონის დაავადება და ჰანტიგტონის ქორეა. კლინიკური მონაცემების თანახმად

ცნობილია, რომ მოტორული პასუხის დასწავლა პარკინსონით დაავადებულ პაციენტებში მნიშვნელოვნად არის გაძნელებული (Squire, Kandel, 2000). მეორე მხრივ, არსებობს მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული მასალა, რომლის თანახმად, კუდიანი ბირთვის დაზიანება მაიმუნებში სივრცითი დაყოვნებული ამოცანების (Batting, et al., 1960) და ასევე, ზოგიერთი სხვა სივრცითი ამოცანის (Thompson, et al., 1980) შესრულების გაუარესებას იწვევს. ბაზალურ განგლიებში აღმავალი ვესტიბულური პროექციების არსებობა, ზოგიერთი ავტორის აზრით, საშუალებას იძლევა, ეს სტრუქტურები სივრცითი მეხსიერების ეგოცენტრული სისტემის („ნავიგაციური ათვლები“, „პასუხის წესის“ დასწავლა) ანატომიურ სუბსტრატად განვიხილოთ (იხ. Potegal, 1982).

1.3. ჰიპოკამპის როლი მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში.

ჰიპოკამპური ფორმაცია მოიცავს 6 სუბრეგიონს: დაკბილული ხვეული, თავად ჰიპოკამპი, სუბიკულუმი, პრესუბიკულუმი, პარასუბიკულუმი და ენტორინალური ქერქი (Amaral, Witter, 1995). ტერმინი – ჰიპოკამპი, ძირითადად, იმ სტრუქტურის აღსანიშნავად იხმარება, რომელიც მოიცავს თვითონ ჰიპოკამპს და დაკბილულ ხვეულს. ვირთაგვებში ჰიპოკამპი სამი (CA1, CA2 და CA3), ადამიანებში კი ოთხი (CA1, CA2, CA3 და CA4) ველით არის წარმოდგენილი.

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, 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, Zola-Morgan, 1991).

ცნობილია რომ მეხსიერების კოდირება მოიცავს ნერვულ წრეებში ნეირონთა შორის კავშირების მოდულაციას, რაც ხანგრძლივი პოტენციაციის (long-

term potentiation - LTP) და ხანგრძლივი დეპრესიის (long-term depression - LTD) მსგავსი სინაპსური პლასტიკურობის (Bliss, Collingridg, 1993), მექანიზმის საფუძველზე ხორციელდება. LTP პირველად აღწერეს Bliss-მა და Lomo-მა 1973 წელს (Bliss, Lomo, 1973), რომლებმაც აჩვენეს, რომ ბოცვრების ჰიპოკამპის პერფორანტული გზის მაღალსიხშიროვანი გალიზიანება დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებში სინაპსური ტრანსმისიის მდგრად გაადვილებას იწვევს. LTP-ის მახასიათებლები – კოოპერაციულობა, ასოციაციურობა და შესავლის სპეციფიკურობა, მნიშვნელოვან არგუმენტს წარმოადგენს იმ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ, რომლის მიხედვით, LTP მეხსიერების ზოგიერთი ფორმის ბიოლოგიურ სუბსტრატად განიხილება. ამასთან დაკავშირებით სხვა არგუმენტებიც არსებობს: 1) LTP საკმაოდ ადვილად გამოიწვევა ჰიპოკამპში; 2) LTP-ს გამომწვევი გალიზიანების რიტმული აქტიურობა კვლევითი ქცევის დროს ჰიპოკამპში ბუნებრივად აღმოცენებული თეტა აქტიურობის მსგავსია (Greenstein, et al., 1988). 3) ჰიპოკამპის LTP-ის ინჰიბიტორები ასევე აუარესებენ ჰიპოკამპდამოკიდებული ამოცანების დასწავლასა და შენახვას (Morris, et al., 1986) 4) ზოგიერთი ბიოქიმიური ცვლილება, რომელიც LTP-ს ინდუქციის დროს ვლინდება, ასევე აღინიშნება დამახსოვრების პროცესში. დღემდე, LTP მეხსიერების ყველაზე მიმზიდველ ელექტროფიზიოლოგიურ უჯრედულ კორელატს წარმოადგენს. თუმცა, კაუზალური კავშირი ამ ორ ფენომენს შორის ჯერ-ჯერობით დაუდგენელია (Neves, et al., 2008).

აღიარებულია, რომ დასწავლის დროს ხდება სინაპსური კავშირების ხანგრძლივი ცვლილებები ცენტრალურ გლუტამატერგულ ტრანსმისიაში (Dragoi, et al., 2003; Whitlock, et al., 2006). ჰიპოკამპში აღწერილია რამდენიმე გლუტამატერგული გზა. N-მეთილ-D-ასპარტატ გლუტამატერგული რეცეპტორი (NMDAR) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამაგზნებელი ამინომჟავებით გამოწვეულ ტრანსმისიასა და სინაპტოგენეზში, სინაპსურ პლასტიკურობასა და ნეირონული განვითარების პროცესებში (McDonald, et al., 1990), აგრეთვე ნეიროდეგენერაციული დარღვევების განვითარებაში (Choi, 1992).

მრავალი მტკიცებულება არსებობს სივრცითი მეხსიერებისათვის NMDAR-ის აქტივაციის მნიშვნელობის შესახებ. პირველი ინფორმაცია ამის შესახებ

მოწოდებული იყო 1986 წელს მორისის და კოლეგების (Morris, et al., 1986) მიერ, რომლებმაც აღწერეს, რომ NMDAR-ის AP5-ით ბლოკირება აუარესებს სივრცით დასწავლას. მიუხედავად იმისა, რომ სივრცითი მეხსიერების სავარაუდო მექანიზმად გლუტამატერგული ტრანსმისიის NMDAR-ზე დამოკიდებული LTP და LTD განიხილება, ნაკლებადაა შესწავლილი LTP-სა და LTD-ს კონკრეტული წვლილი. ადრეულ შრომებში, რომლებშიც მღრნელებზე ფარმაკოლოგიურ და გენეტიკურ ზემოქმედებას ახდენდენ, ნაჩვენებია NMDAR-ის აქტივაციის მნიშვნელობა სივრცითი მეხსიერებისათვის (Morris, et al., 1986). რადგან ამ კვლევებში ზემოქმედება ხდებოდა LTP-სა და LTD-ზეც, სივრცით მეხსიერებაში ნეირონული პლასტიკურობის ამ ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ფორმის კონკრეტულ როლზე მსჯელობა შეუძლებელია. არსებული *in vitro* (Woo, et al., 2005) და *in vivo* (Fox, 1992) მონაცემებით ჰიპოკამპის LTP-სა და LTD-ს ინდუქციაში ძირითადად 2A (GluN2A) და 2B (GluN2B) სუბერთეულის შემცველი NMDAR არის პასუხისმგებელი. GluN2A-ს ანტაგონისტით (იწვევს LTP-ს ბლოკირებისას) ზემოქმედება არ იწვევს ამოცანის შესრულების რომელიმე ასპექტის სარწმუნო ცვლილებას მორისის წყლის აუზის ამოცანაში, მაშინ როდესაც, GluN2B-ს ანტაგონისტით (იწვევს LTD-ს ბლოკირებას) ზემოქმედება აუარესებს სივრცით დასწავლას მორისის ავზში. რადგან NMDAR-ზე დამოკიდებული LTP-ს მნიშვნელობა სივრცით მეხსიერებაში არ გამოვლინდა, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ჰიპოკამპის NMDAR-ის არასელექტიური ზემოქმედებისას სივრცითი მეხსიერების დეფიციტზე პასუხისმგებელია LTD.

მიუხედავად იმისა, რომ LTD ასუსტებს გლუტამატური სინაპსების სიძლიერეს, მას ნაწილობრივ LTP-ს მსგავსი მახასიათებლები აქვს, მათ შორის შესავლის სპეციფიკურობა, კოოპერაციულობა და ასოციაციურობა (Dudek, Bear 1992), რაც LTD-ს ინფორმაციის შენახვის პოტენციურ ჰებისულ მექანიზმად წარმოაჩენს. რადგან ჰიპოკამპის სინაპსებს სპონტანური აქტიურობა ახასიათებთ, ინფორმაციის კონსოლიდაციისათვის LTD აქტიური სინაპსების ნაწილს აკავებს. მართლაც, როცა ვირთაგვებს წარედგინებათ ახალი ობიექტი ან ცარიელი გარემო, შესაბამისად ვითარდება LTP ან LTD, რაც მიუთითებს, რომ ეს ორი პროცესი

სივრცითი დასწავლისას სხვადასხვა ტიპის ინფორმაციის კოდირებაში მონაწილეობს (Kemp, Manahan-Vaughan, 2004).

LTP უპირატესად ჰიპოკამპის შიგა ნეირონულ ქსელებშია შესწავლილი. არსებობს მონაცემები, რომ ჰიპოკამპის LTP-ს ინდუქციის რეგულირებაში მონაწილეობს ჰიპოკამპის ქერქვემა აფერენტები: ქოლინერგული შესავალი მედიალური სექტუმიდან (Robinson, Racine, 1982), ნორადრენერგული ბოჭკოები ლურჯი ლაქიდან (Hartley, 1991) და სეროტონინერგული აფერენტები მედიალური რაფეს ბირთვიდან (Klanchnik, Phillips, 1991). სხვადასხვა შესავლის მოდულაციური გავლენების შესწავლა მნიშვნელოვანია LTP-ს *in vivo* ბუნების გასარკვევად. კოგნიტიური დარღვევების უჯრედული მექანიზმების კვლევის მიზნით, LTP-ს ინდუქციაზე ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანების ეფექტებს, უპირატესად ჰიპოკამპის ორ რეგიონში – დაკბილულ ხვეულსა და CA1 ველში შეისწავლიდნენ.

ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანება ასოცირდება დაკბილული ხვეულის სინაპსებში როგორც პოპულაციური სპაიკების (Cze' h, et al., 1990), ასევე ველის ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალების LTP-ს ინდუქციის დეფიციტთან 1-დან 21 კვირამდე პოსტპერაციულ პერიოდში (Nakao, et al., 2003). ყველა ეს შრომა გარდა Cze' h-ისა და კოლეგების (Cze' h, et al., 1990), კვლევისა, რომელიც ტვინის ანათლებზეა შესრულებული, ჩატარებულია *in vivo* პირობებში. გაცილებით მცირერიცხოვანია კვლევები, რომლებიც მოიცავს ინფორმაციას ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანების ეფექტების შესახებ LTP-ს ინდუქციაზე ჰიპოკამპის CA1 ველში. პირიქით, აღწერილია, რომ ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანების ეფექტები LTP-ს ინდუქციაზე ჰიპოკამპის CA1 ველში არ გამოვლინდა (Nakao, et al., 2001). პირველად Li-მ და თანაავტორებმა (Li, et al., 2005). აღწერეს ჰიპოკამპის CA1 ველში ხანგრძლივ სინაპსურ პლასტიკურობაზე ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანების დროზე დამოკიდებული ეფექტები. ფიმბრია-ფორნიქსის დაზიანებიდან 4 კვირის შემდეგ, ცხოველებში აღირიცხებოდა ისეთივე LTP, როგორც ცრუოპერირებულებში. თუმცა LTP-ს ინდუქციის სარწმუნო დეფიციტი დაზიანებიდან 12 ან 16 კვირის შემდეგ გამოვლინდა.

ჰიპოკამპის პლასტიკურობაში ენდოგენური ქოლინერგული ინერვაციის მნიშვნელობის შესახებ მონაცემები ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ზოგიერთ შრომაში

აღწერილია LTP-ს ინდუქციის გაადვილება (Ovsepian, et al., 2004), ხოლო სხვა შრომებში LTP-ს ინდუქციის ქოლინერგული შეკავება (Calabres, et al., 1996). ზოგიერთი კვლევის მიხედვით აცეტილქოლინი LTP-ს ინდუქციაზე გავლენას არ ახდენს (Jouvenceau, et al., 1996). თანამედროვე მონაცემების ქოლინერგული შესავალი არ არის მნიშვნელოვანი LTP-ს ინდუქციისათვის, თუმცა იგი მონაწილეობს LTP-ს ინდუქციის მოდულაციაში გაადვილების მიმართულებით.

ანატომიურად, სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ პროექციებს საშუალება აქვთ მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდეთ ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებზე. მედიალური სექტუმის ქოლინერგული ნეირონებისგან განსხვავებით, რომლებიც ჰიპოკამპის სხვადასხვა ტიპის ნეირონებს (პირამიდული უჯრედები, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედები, შემაკავებელი ინტენეირონები) უკავშირდებიან (Frotscher, Leranth C.J. 1985), GABA-ერგული ნეირონები ჰიპოკამპში სელექტიურად მხოლოდ GABA ინტენეირონებზე პროეცირდებიან (Freund, Antal, 1988). ასეთი სელექტიური კავშირების გამო, მედიალური სექტუმის GABA-ერგულ ნეირონებს თეორიულად შეუძლია 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 აქტივდება (Pavlides, et al., 1988). სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების მონაწილეობა ჰიპოკამპის ნეირონულ პლასტიკურობაში დღეისათვის არ არის გამოკვლეული.

1.4. ჰიპოკამპის ქერქული და ქერქვეშა შესავლების ანატომია და ფიზიოლოგია

ჰიპოკამპის ქერქული შესავალი სათავეს იღებს ენტორინალურ ქერქში ლოკალიზებული ნეირონებიდან, რომელთა აქსონები პერფორანტულ – გლუტამატერგულ გზას ქმნის. ამ ნერვული გზის დაბოლოებანი პროეცირდება დაკბილული ხვეულის ნეირონებზე და აქ გადართვის შემდეგ, ჯერ ჰიპოკამპის CA3 ველში, ხოლო საბოლოოდ, შაფერის კოლატერალების საშუალებით –

ჰიპოკამპის CA1 ველის პირამიდულ ნეირონებზე ბოლოვდება. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით, უმაღლეს ხერხემლიანთა დეკლარატიულ მეხსიერებას, შესაძლოა, 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 ვარაუდობენ, 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. ამ საკითხის გარკვევისათვის გამოიყენეს გენების „ნოკაუტის” მეთოდი. ცალკეული გენის „ნოკაუტის” ტექნიკის გამოყენებით შესაძლებელია თავის გენომის ცალკეულ გენზე შერჩევითად ზემოქმედება. ამ გზით შესაძლებელია, მაგალითად, NMDA რეცეპტორების შემადგენელი სუბერთეული ცილების სინთეზის ჩამრთველი გენების შერჩევითად გამორთვა და სივრცითი მეხსიერებისათვის „NMDA-დამოკიდებული ხანგრძლივი პოტენციაციის” მნიშვნელობის გამოკვლევა.

აღმოჩნდა, რომ CA1 ველის პირამიდული ნეირონების NMDA რეცეპტორების ერთ-ერთი სუბერთეულის გენის სელექტიური „ნოკაუტის” შემდეგ, „შაფერის კოლატერალების სისტემაში”, ანუ CA1 ველში, „ხანგრძლივი პოტენციაციის” დათრგუნვასთან ერთად, თავგებს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი აღენიშნებოდათ. ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ NMDA იონური

არხები და „შაფერის კოლატერალების სისტემაში” განვითარებული „ხანგრძლივი პოტენციაცია”, სივრცითი მეხსიერებისათვის მნიშვნელოვანია (Silva, at al.,1992)

ტვინის ღეროს სტრუქტურებს ჰიპოკამპი მედიალური სეპტუმის გადამრთველი ბირთვების გავლით უკავშირდება. მედიალური სეპტუმი, როგორც ტვინის ცალკე სტრუქტურა, ჯერ კიდევ II საუკუნეში აღწერა ბერძენმა ნეიროანატომმა გალენმა. იგი იყო განსაზღვრული, როგორც ლატერალური პარაკუჭების წინა რქებს შორის მოთავსებული უბანი (სეპტუმი — ლათინურად ნიშნავს ძგიდეს). მედიალური სეპტუმის ანატომიის დეტალური აღწერა 1901 წელს მოგვაწოდა კახალმა. იგი პირველი იყო, რომელმაც მედიალური სეპტუმი მიაკუთვნა ბაზალურ განგლიებს, მანამდე გავრცელებული მოსაზრების საპირისპიროდ, რომელიც მედიალური სეპტუმს ქერქის ნაწილად განიხილავდა. თუმცა, ეს საკითხი დღესაც არ არის დაზუსტებული. ასევე, არ არის თანხმობა მედიალური სეპტუმის ზუსტ საზღვრებთან დაკავშირებით. ფაქტი, რომელიც საყოველთაოდ არის აღიარებული, არის ის, რომ მედიალური სეპტუმი „ძველ (დიენცეფალონი) და ახალ (ტელენცეფალონი) ტვინს” შორის დამაკავშირებელ სტრუქტურად განიხილება.

ჩვეულებრივ მედიალური სეპტუმს სამ ნაწილად ყოფენ: მედიალური/ბროკას დიაგონალური კონა, ლატერალური და უკანა ნაწილი. მედიალური/ბროკას დიაგონალური კონის შემადგენლობაში შედის მედიალური ბირთვი და ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვი. მედიალურ ბირთვს და ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვს ხშირად განიხილავენ, როგორც ცალ-ცალკე ბირთვებს, თუმცა ანატომიურად გამოკვეთილი საზღვარი მათ შორის არ არსებობს.

მედიალური სეპტუმის, როგორც ცალკე სტრუქტურის გამოყოფა თავიდანვე მოხდა რაციონალური სტრუქტურულ-ბაზისური პრინციპების გათვალისწინების გარეშე. შედეგად, მედიალური სეპტუმის კომპლექსის შემადგენლობაში აღმოჩნდა სტრუქტურულად ერთმანეთთან დაუკავშირებელი ბირთვები. მაგალითად, სეპტუმის მედიალური ბირთვი და ლატერალური მედიალური სეპტუმის ფუნქციები სრულიად განსხვავებულია. სეპტუმის მედიალური ბირთვი ატარებს აღმავალ ინფორმაციას შუამდებარე ტვინიდან წინა ტვინის სტრუქტურებისაკენ, ხოლო ლატერალური სეპტუმი ატარებს დაღმავალ ინფორმაციას წინა ტვინიდან

შუამდებარე ტვინისაკენ (Jakab, Leranth, 1995). მედიალური სეპტუმის უჯრედები პროეცირდება, ძირითადად, ჰიპოკამპზე და შედარებით ნაკლებად, ენტორინალურ და ცინგულურ ქერქზე (Gaykema et al., 1990). მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული უჯრედები წარმოადგენს ჰიპოკამპის ქოლინერგული ინერვაციის ძირითად წყაროს. მედიალური სეპტუმის ფუნქციონირებაში ასევე მნიშვნელოვან როლს GABA-ერგული უჯრედები ასრულებენ (Lee et al., 1994).

მედიალურ სეპტუმსა და ჰიპოკამპს შორის კავშირი რეციპროკულია. მედიალური სეპტუმიდან ჰიპოკამპისაკენ აღმავალი ორი ტიპის კავშირი არსებობს: ქოლინერგული და GABA-ერგული. ჰიპოკამპის ქოლინერგული ინერვაციის 90% მედიალური სეპტუმიდან იწყება. ქოლინერგული შესავალი მოდულატორულ გავლენას ახდენს ჰიპოკამპის ძირითად უჯრედებსა და GABA-ერგულ ინტერნეირონებზე (Frotscher, Leranth, 1985). GABA-ერგული პროექციები ბოლოვდება ჰიპოკამპის GABA-ერგულ ინტერნეირონებზე და პირამიდული უჯრედების მასიურ დისინჰიბიციას უზრუნველყოფს (Freund, Antal, 1988). GABA-ერგული (GABA-to-GABA) შესავალი, ისევე როგორც ქოლინერგული, მთლიანად ჰიპოკამპური ფორმაციის სინქრონულ აქტიურობას უზრუნველყოფს (Chrobak, 2000).

მედიალურ სეპტუმის და ჰიპოკამპის დამაკავშირებელი ბოჭკოები გაივლის თალისა და ფოჩის სისტემაში, დორსალურ ფოჩში და სუპრაკალოზურ ზოლში (supracallosal striae). აღწერილია, ასევე, მეოთხე ვენტრალური გზა ნუშისებრი კომპლექსის გავლით (Milner, Amaral, 1984). ეს კონები სხვა პროექციებსაც შეიცავენ, მაგალითად, ნორადრენერგულ და სეროტონინერგულ პროექციებს ტვინის ღეროდან ჰიპოკამპში.

მას შემდეგ, რაც Petsche-მა (1962) მედიალურ სეპტუმში პეისმეიკერული უჯრედები აღმოაჩინა, იგი ითვლება ჰიპოკამპის თეტა რიტმის პეისმეიკერად. ჰიპოკამპის თეტა რიტმი არის 4-12 ჰერცის სიხშირის რეგულარული ელექტროენცეფალოგრაფიული რხევები. არსებობს ორი ტიპის თეტა რიტმი: I ტიპის - 6-12 ჰერცი სიხშირის თეტა რიტმი აღმოცენდება, ძირითადად, სიარულისა და სირბილის დროს, II ტიპი უფრო დაბალი - 4-9 ჰერცი სიხშირისაა და უძრაობის დროს ჩნდება (Kramis et al., 1975). თეტა რიტმის განვითარებაში მედიალურ

სეპტუმის მნიშვნელობა დასტურდება ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში, რომლებშიც მედიალურ სეპტუმის დაზიანება ჰიპოკამპში თეტა რიტმის მთლიანად გაქრობას იწვევდა (Andersen et al., 1979). ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში, ასევე გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამპის თეტა რიტმის განვითარებისათვის მნიშვნელოვანია სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციები. სხვადასხვა ქოლინერგული აგონისტის სისტემური შეყვანა (Teitelbaum et al., 1975) ან მიკროინექცია მედიალურ სეპტუმში (Monmaur, Breton, 1991) და ჰიპოკამპში (Colom et al., 1991), ასევე *in vitro* ჰიპოკამპის ანათლებზე (Konopacki et al., 1987), თეტა რიტმის წარმოშობას იწვევს. პირიქით, ქოლინერგული ანტაგონისტებით ზემოქმედება თეტა რიტმის ჩაქრობას იწვევს (Bennett et al., 1971).

მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში თეტა რიტმის მნიშვნელობა ინტენსიურად შეისწავლება მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს, რომ მედიალურ სეპტუმის დაზიანება მეხსიერების დარღვევას იწვევს (Leung et al., 1994). გამოვლინდა, რომ მუსკარინული ანტაგონისტებით ზემოქმედება, თეტა რიტმის გაქრობის თანადროულად, სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს იწვევს (Bennett et al., 1971), ხოლო ბაზალურ წინა ტვინში უჯრედების გადანერგვა, რაც სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს ამცირებს (Dunnett et al., 1982), ასევე, ქცევაზე დამოკიდებულ თეტა რიტმს ნაწილობრივ აღადგენს (Tuszynski et al., 1990). აქედან გამომდინარე, ჰიპოკამპის ნორმალური ფუნქციობისათვის თეტა რიტმი აუცილებელ ფაქტორად განიხილება (Winson, 1978).

ის მოსაზრება, რომ ჰიპოკამპი დაკავშირებულია სივრცით კოდირებასთან, სადავო გახდა მას შემდეგ, რაც აღმოჩენილ იქნა, რომ ჰიპოკამპის პირამიდულ უჯრედებს სივრცითი ფუნქციების გარდა, სხვა ფუნქციებიც გააჩნიათ (Wood et al., 1999). ამ მონაცემების თანახმად, ჰიპოკამპი მონაწილეობს არასივრცით დეკლარატიულ მეხსიერებასთან დაკავშირებულ პროცესებში (Scoville, Milner, 1957). მიუხედავად ამისა, სივრცითი მეხსიერება მღრღნელებში, მაიმუნებსა და ადამიანებში ჰიპოკამპის ძირითად ფუნქციად ითვლება. დღეისათვის მიჩნეულია, რომ სივრცითი მეხსიერების მექანიზმები მღრღნელებსა და ადამიანებში ერთმანეთის მსგავსია, რაც შესაძლებელია ეფექტურად იქნას გამოყენებული

ადამიანების კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევათა ცხოველებზე მოდელირებისათვის.

ამრიგად, ჰიპოკამპისა და მეხსიერების ურთიერთკავშირის შესახებ არსებული ლიტერატურის მიხედვით, მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ჰიპოკამპის მონაწილეობას მნიშვნელოვანწილად მისი ქერქული და ქერქვემა შესავლები განსაზღვრავს.

1.5. აცეტილქოლინის როლი დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებში

ქოლინერგული სისტემისა და მეხსიერების ურთიერთკავშირის კვლევას განსაკუთრებული ყურადღება იმ კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემების შესწავლის შემდეგ მიექცა, რომლებშიც ნანახია, რომ ალცჰეიმერის დაავადების თანმხლები დემენცია დადებით კორელაციაშია ქოლინერგული სისტემის აქტიურობის შემცირებასთან (Francis et al., 1985).

ალცჰეიმერის დაავადება არის პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადება, რომლის პირველი კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან სიკვდილამდე საშუალო ხანგრძლივობა 8,5 წელია. ალცჰეიმერის დაავადების დროს ყველაზე მეტად ზიანდება უმაღლეს მენტალურ ფუნქციებთან დაკავშირებული ტვინის უბნები, განსაკუთრებით ნეოკორტექსი და ჰიპოკამპი. დაზიანება მოიცავს უჯრედგარე β - ამილოიდის დაგროვებას (რომელიც მიიღება ამილოიდის პრეკურსორი პროტეინიდან - APP) სენილურ ფოლაქებში, უჯრედშიდა ნეიროფიბრილური კვანძების წარმოქმნას (რომელიც შეიცავს მიკროტუბულებთან დაკავშირებული პროტეინის ზედმეტად ფოსფორილებულ ფორმას) და ნეირონული სინაფსებისა და პირამიდული ნეირონების დაღუპვას. ეს ცვლილებები იწვევს ალცჰეიმერის დაავადების ტიპური სიმპტომების განვითარებას, რაც კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევაში გამოიხატება და ხშირად, დაკავშირებულია ქცევით დარღვევებთან, როგორცაა: აგრესია, დეპრესია და ცნობიერების მოშლა. ამ სიმპტომებთან გამკლავების სიძნელის გამო, ასეთი პაციენტები, ხშირად, შესაბამის დაწესებულებებში გადაყვანას საჭიროებენ (Esiri, 1996).

ალცჰეიმერის დაავადება ტიპურად მეხსიერების პროგრესულ დაქვეითებას იწვევს, რომელსაც კოგნიტიური და ქცევითი დარღვევები ახლავს თან (McKhann et

al., 1984). საბოლოო დემენციურ მდგომარეობას წინ უსწრებს მეხსიერების იზოლირებულად დაქვეითების პერიოდი, რომელიც ცნობილია მსუბუქი კოგნიტიური დარღვევის (mild cognitive impairment - MCI) სახელით (Petersen et al., 1999). ალცჰეიმერის დაავადების ნეიროპათოლოგიური დიაგნოზი ტვინის ლიმბურ და ნეოკორტიკალურ უბნებში ამილოიდური ფოლაქებისა და ნეიროფიბრილური კვანძების აღმოჩენის საფუძველზე დგება (Hyman, Trojanowski, 1997).

ალცჰეიმერის დაავადებით მსოფლიოში დაავადებულია დაახლოებით 15 მილიონი ადამიანი და ასაკოვან ადამიანებში დემენციის წამყვან მიზეზს წარმოადგენს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ადამიანების პოპულაციაში თანდათან მატულობს ასაკოვან ადამიანთა ფარდობითი რაოდენობა, მოსალოდნელია, რომ მომავალი 20-30 წლის განმავლობაში ამ დაავადების გავლენა ნაციონალურ ეკონომიკაზე გაიზრდება.

სამედიცინო ნომენკლატურაში ეს დაავადება შემოიტანა Kraepelin-მა (1910) და იგი დემენციის იშვიათ და ეგზოტიკურ ფორმად ითვლებოდა. ეს მოსაზრება მკვეთრად შეიცვალა 1976 წელს Robert Katzman- ის მიერ გამოქვეყნებული სტატიის შემდეგ, რომელშიც მიუთითა, რომ ალცჰეიმერის დაავადება, რომელიც მანამდე სენილური სინდრომის სახელით იყო ცნობილი, არის დემენციის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მოხუცებულ ასაკში (Katzman, 1976). ე.წ. “ალცჰეიმერის დაავადების ქოლინერგული თეორია” 70-იან წლებში განვითარდა. თავდაპირველად, ნაჩვენები იქნა, რომ ახალგაზრდა ჯანმრთელ სუბიექტებში ქოლინერგული რეცეპტორების ბლოკადა მეხსიერების ისეთივე დეფიციტს იწვევს, როგორც ალცჰეიმერის დაავადებისათვის არის დამახასიათებელი (Drachman, Leavitt, 1974), ხოლო მოგვიანებით, თითქმის ერთდროულად, ორმა ბრიტანულმა ჯგუფმა დამოუკიდებლად აღმოაჩინა, რომ ალცჰეიმერის დაავადება დაკავშირებულია თავის ტვინის ქერქში ქოლინერგული მარკერების მკვეთრ დაქვეითებასთან (Bowen et al., 1976). ამ აღმოჩენამ ალცჰეიმერის დაავადება სიმპტომების ბურუსით მოცული ერთიანობიდან 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, Van Hoesen, 1976). ნანახი იქნა, რომ ალცჰეიმერის დაავადების დროს, დემენციის დონე დადებით კორელაციაშია ქოლინერგული გადაგვარების დონესთან (Francis et al., 1985). ალცჰეიმერის დაავადების დროს კლასიკური ნეიროპათოლოგიური დარღვევა, როგორცაა სენილური ფოლაქები, დაკავშირებული აღმოჩნდა ქოლინერგულ დენერვაციასთან (Arendash et al., 1987) 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).

ალცჰეიმერის დაავადების დროს ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ცვლილება თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში ქოლინ აცეტილტრანსფერაზას (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).

ალცჰეიმერით დაავადებულებში ქოლინერგული სისტემის დეგენერაცია მსხვილუჯრედოვან ბაზალურ ბირთვში (nucleus basalis magnocellularis – NBM) მკვეთრად არის გამოხატული. ამ ბირთვის ნეირონები ახალი ქერქის მრავალ უბანზე პროეცირდება. ალცჰეიმერით დაავადებულების ტვინის ქსოვილში ქერქული აცეტილქოლინტრანსფერაზას (ChAT) აქტიურობის დრამატული

დაქვეითება (95%-ზე მეტი) აღინიშნება (Davies, Maloney, 1976). ამავე დროს, 15%-დან 95%-მდე შემცირებულია ქოლინერგული უჯრედების რაოდენობა (Geula, Mesulam, 1999). რამდენადაც მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვის ქერქული კავშირები ყურადღების მექანიზმების ფუნქციობაში არის ჩართული, ამ ბირთვის ნეირონების დეგენერაცია შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ყურადღების დეფიციტთან, რომელიც ალცჰეიმერით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება.

მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვის გარდა, ქოლინერგული ბირთვი, რომლის დეგენერაცია აღწერილია ალცჰეიმერის დაავადების დროს, არის მედიალური სეპტუმი (Lehericy et al., 1993). ალცჰეიმერით დაავადებულების ჰიპოკამპის ძირითად პროექციულ უბნებში დაქვეითებულია ქოლინაცეტილტრასფერაზის რაოდენობა (Perry et al., 1977). რამდენადაც ჰიპოკამპი მეხსიერების პროცესებისათვის უმნიშვნელოვანეს სტრუქტურას წარმოადგენს, მედიალურ სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დეგენერაცია შესაძლოა იმ კოგნიტიურ დეფექტებთან იყოს დაკავშირებული, რომელიც ალცჰეიმერით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება.

ლაბორატორიულ ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების თანახმად, სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული სისტემა მნიშვნელოვანია მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესისათვის. უკანასკნელ პერიოდში, *in-vivo* მიკროდიალიზის მეთოდის გამოყენებით, შესაძლებელი გახდა, დასწავლისა და მეხსიერების ქცევითი ტესტების მიმდინარეობისას, ინტაქტურ, თავისუფლად მოძრავ ვირთაგვებში, ჰიპოკამპის უჯრედგარეთა აცეტილქოლინის დონის ცვლილებების შესწავლა. ზოგიერთი გამონაკლისის გარდა (Hironaka et al., 2001), ასეთი ტიპის შრომებში გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამპზე დამოკიდებული დასწავლა და მეხსიერება ჰიპოკამპში უჯრედგარეთა აცეტილქოლინის დონის ზრდასთან არის დაკავშირებული (Stefani, Gold, 2001; Chang, Gold, 2003).

ძუბუმწოვართა თავის ტვინში ქოლინერგული ნეირონების რამდენიმე დაჯგუფებაა. ქოლინერგული ნეირონების კლასიფიკაცია, რომელიც Mesulam-მა და თანაავტორებმა (1983) მოგვაწოდეს, ემყარება საპროექციო ველების ტოპოგრაფიულ განაწილებას და ქოლინერგულ უჯრედებს ექვს ჯგუფად ყოფს. პირველი ჯგუფი (Ch1) შედგება მედიალურ სეპტუმის ქოლინერგული

უჯრედებისაგან, მეორე ჯგუფი ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვის ვერტიკალური ნაწილის უჯრედებისაგან (Ch2). ეს ორი ჯგუფი პროეცირდება ძირითადად ჰიპოკამპზე. ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვის ჰორიზონტალური ნაწილი შეადგენს მესამე ჯგუფს და პროეცირდება საყნოსავ ბოლქვზე (Ch3). მეოთხე ჯგუფი (Ch4) აინერვირებს ნეოკორტექსს, ამიგდალას და ეს უჯრედები მოთავსებულია ბაზალურ ბირთვში, პრეოპტიკურ მსხვილუჯრედოვან ბირთვსა და ბროკას დიაგონალური კონის ბირთვის ჰორიზონტალური ნაწილის ზოგიერთ უბანში. თალამუსის ინერვაცია ხდება დანარჩენი ორი ჯგუფის, Ch5 და Ch6, უჯრედებით. ისინი მოთავსებული არიან ხიდის ფეხების (pedunculopontine) ბირთვში და სახურავის ლატეროდორსალურ ბირთვში. მართალია ეს ბირთვები (Ch1-6) ქოლინერგულად ითვლება, მაგრამ ისინი შეიცავენ სხვა ტიპის უჯრედებსაც. მაგალითად, Ch3 ჯგუფის ბირთვებში მხოლოდ 10-20% უჯრედებისა არის ქოლინერგული, თუმცა შეიძლება ამ თანაფარდობამ მიაღწიოს 80-90%-ს, როგორც ეს არის Ch4 ჯგუფში. გამოკვლევათა უმრავლესობა, მეხსიერებასა და დასწავლაში, მათი საპროექციო ველებიდან (ჰიპოკამპი და ქერქი) გამომდინარე, გადამწყვეტ როლს Ch1/Ch2 და Ch4 ჯგუფებს ანიჭებს.

მთელ რიგ შემთხვევებში, სხვადასხვა მანიპულაციებით განპირობებული მეხსიერების ცვლილებები, ჰიპოკამპის ქოლინერგულ სისტემაში მიმდინარე ცვლილებებთან არის კორელაციაში. მაგალითად, ასაკოვან ვირთაგვებში, რომლებშიც მეხსიერების დეფიციტი აღინიშნება, ასევე ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის დაქვეითება ვლინდება (Baxter et al., 1999). საკვებში ქოლინის (Nakamura et al., 2001) ან ვიტამის A-ს უკმარისობა (Cocco et al., 2002), ასევე, ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარება (Melis et al., 1996) მეხსიერებისა და ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის შესაბამის დეფიციტს იწვევს. მრავალი ფარმაკოლოგიური, სისტემური ზემოქმედება, რომელიც მეხსიერებას არღვევს, ჰიპოკამპში აცეტილქოლინს აქვეითებს (Mishima et al., 2002), ხოლო სისტემური ზემოქმედება, რომელიც აუმჯობესებს მეხსიერებას, აცეტილქოლინის დონეს ზრდის (Kopf et al., 2001). მსგავსი კორელაცია პარაკუქშიდა მანიპულაციების დროს არის ნანახი (Choi et al., 2001).

სხვადასხვა გამოკვლევაში აღწერილია ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის მომატება დასწავლის თანადროულად. მაგალითად, ლაბირინთში ტრენირება ჰიპოკამპში ქოლინაცეტილტრანსფერაზას (ChAT) დონის ხანგრძლივ მომატებას იწვევს (Park et al., 1992). ჰიპოკამპზე დამოკიდებული დასწავლის დროს ნაჩვენებია ქოლინის უკუმიტაცების მომატება ჰიპოკამპში, რაც ქოლინერგული აქტიურობის მაჩვენებელს წარმოადგენს (Galey et al., 1994). ყველა ამ ექსპერიმენტში აღწერილია, რომ მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესში აცეტილქოლინის რაოდენობა ჰიპოკამპში მატულობს, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ეს მონაცემები თავისი ბუნებით კორელაციურია და კონკრეტულად არ გამოხატავს - აცეტილქოლინი მონაწილეობს, განაპირობებს, თუ აუცილებელი პირობაა მეხსიერებისა და დასწავლისათვის. ზოგი ავტორის აზრით, აცეტილქოლინი წარმოადგენს მაჩვენებელს, თუ რამდენად არის ჩართული ესა თუ ის სტრუქტურა მეხსიერების პროცესებში, თუმცა, თავისთავად მეხსიერებში მნიშვნელოვან როლს არ თამაშობს (McIntyre et al., 2002; Chang, Gold, 2003). ამ ვარაუდს ადასტურებს, მაგალითად ის ფაქტი, რომ უჯრედგარე აცეტილქოლინის დონე სენსორული სტიმულის საპასუხოდ იმატებს, მაგრამ არ იცვლება როცა ამ სტიმულზე ჰაბიტუაცია ხდება (Acquas et al., 1996).

მრავალი გამოკვლევის თანახმად, მედიალური სეპტუმზე ჩატარებული ნეიროქიმიური მანიპულაციები მეხსიერებისა და ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის რაოდენობის პარალელურ ცვლილებებს იწვევს. ზოგ შემთხვევაში, წამლის ზუსტად იგივე დოზა, რომელიც არღვევს მეხსიერებას, ასევე აქვეითებს ჰიპოკამპურ აცეტილქოლინს (Brioni et al., 1990). მედიალურ სეპტუმში GABA-A რეცეპტორების აგონისტების (Durkin, 1992), ბენზოდიაზეპინების აგონისტების (Herzog et al., 2000), ქოლინერგული ანტაგონისტების (Gorman et al., 1994), ოპიოიდური აგონისტების (Ragozzino, Gold, 1995) და ნორადრენერგული ანტაგონისტების (Marighetto et al., 1989) შეყვანა მეხსიერების დარღვევასა და ჰიპოკამპის ქოლინერგული აქტიურობის დაქვეითებას იწვევს. მანიპულაციები, რომლებიც ფარმაკოლოგიურად გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის პრევენციას ახდენს, ასევე ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის ცვლილებების პრევენციას იწვევს (Darnaudery et al., 2002).

არის შემთხვევები, როცა მედიალურ სექტუმზე ფარმაკოლოგიური მანიპულაციების ეფექტები არ ემთხვევა ჰიპოკამპურ აცეტილქოლინზე მათ ეფექტებს. მაგალითად, მედიალურ სექტუმში ქოლინერგული აგონისტის შეყვანა მებსიერებას აუმჯობესებს (Pang, Nocera, 1999), მაგრამ ჰიპოკამპში უჯრედგარე აცეტილქოლინის დონეს აქვეითებს (Gorman et al., 1994). მსგავსი დისოციაცია ბენზოდიაზეპინების აგონისტების შემთხვევაშიც არის ნანახი (Herzog et al., 2000). ჰიპოკამპში წამლების შეყვანა, რომლებიც ATP დამოკიდებული კალიუმის არხების მოდულაციას იწვევენ, ასევე ზრდიან ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის გამოყოფას, მიუხედავად იმისა, ამ დროს მებსიერება ძლიერდება თუ სუსტდება (Stefani, Gold, 2001). ნეიროქიმიურ და ქცევით ცვლილებებს შორის ყველა ეს წინააღმდეგობა ეჭვს ბადებს მებსიერებაში ჰიპოკამპის აცეტილქოლინის როლთან დაკავშირებით. მებსიერების ცვლილებები შეიძლება აღმოცენდეს ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის ცვლილებების გარეშე და მედიალური სექტუმზე მანიპულაციები, რომლებიც არღვევენ მებსიერებას, არ არის ყოველთვის დაკავშირებული ჰიპოკამპის ქოლინერგული აქტიურობის ცვლილებასთან.

რიგ გამოკვლევებში შესწავლილია საკითხი, შეიძლება თუ არა ქოლინერგულ ფუნქციებზე ჩატარებული მანიპულაციების საშუალებით მედიალურ სექტუმის დაზიანებით გამოწვეული კოგნიტიური დარღვევების აღდგენა. ამ გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ აცეტილქოლინის გამომყოფი ფიბრობლასტების ჰიპოკამპში ჩანერგვა თალისა და ფოჩის სისტემის დაზიანებით გამოწვეულ კოგნიტიურ დეფიციტს ამცირებს. იგივე იმპლანტანტი ფრონტალურ ან პარიეტალურ ქერქში ეფექტური არ არის (Dickinson-Anson et al., 1998). ასევე, ქოლინერგული ნეირონებით მდიდარი ემბრიონული ქსოვილის გადანერგვა აღადგენს მებსიერების დეფიციტს, რომელიც სხვადასხვა მიზეზით არის გამოწვეული: მედიალური სექტუმის დაზიანებით, ჰიპოკამპის დაზიანებით, თალისა და ფოჩის სისტემის დაზიანებით, ან 192 IgG-საპორინის საშუალებით სექტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციების სელექტიური დაზიანებით (Cassel et al., 2002). ქცევითი გაუმჯობესება აცეტილქოლინის დონის მომატებასთან კორელირებს (Tarricone et al., 1993) და მისი აღკვეთა ქოლინერგული ანტაგონისტების სისტემური შეყვანით არის შესაძლებელი (Li et al., 1992).

საბოლოოდ შეიძლება ითქვას, რომ ქოლინერგულ აქტიურობასა და მეხსიერებას შორის კორელაცია და ქოლინერგული აგონისტების უნარი, აღადგინონ მეხსიერება მიუთითებს, რომ აცეტილქოლინი ჩართულია მეხსიერების ნორმალურად ფუნქციონირებაში, თუმცა ეს მონაცემები არ იძლევა პასუხს შეკითხვაზე - არის თუ არა ჰიპოკამპური აცეტილქოლინი აუცილებელი მეხსიერებისათვის. ამ კითხვაზე პასუხისათვის უფრო ადეკვატურად ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის რეცეპტორების ფარმაკოლოგიურ ბლოკადას და მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურ დაზიანებას მიიჩნევენ.

ფარმაკოლოგიურ ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების თანახმად, ანტიქოლინერგული პრეპარატების - სკოპოლამინის სისტემური შეყვანა ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ დასწავლას და მეხსიერებას ვირთაგვებში აზიანებს (Decker, Gallagher, 1987). თუმცა, ამ ტიპის პრეპარატების სისტემური შეყვანის პირობებში მათი ეფექტი ქცევაზე შეიძლება გამოწვეული იყოს არა მხოლოდ ჰიპოკამპზე, არამედ სხვა სტრუქტურებზე ზემოქმედებით, რადგან აცეტილქოლინური რეცეპტორები ცნს-ში ფართოდ არის წარმოდგენილი; მათ შორის, ჰიპოკამპში, ნეოკორტექსში, ამიგდალაში, თალამუსსა და სტრიატუმში (Perry, Kellar, 1995). ამ მოსაზრებას ადასტურებს მონაცემები, რომლის თანახმად, სკოპოლამინის ზემოქმედებით მეხსიერების გაუარესება ჰიპოკამპის დაზიანების მქონე ცხოველებშიც ვლინდება (Wan et al., 1997).

გამოკვლევები, რომლებშიც ხდება ჰიპოკამპში ქოლინერგული ანტაგონისტების ლოკალური მიკროინექცია, უფრო ზუსტად პასუხობს შეკითხვას, არის თუ არა აუცილებელი ქოლინერგული ნეიროტრანსმისია დასწავლისა და მეხსიერებისათვის. ამ ტიპის ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების თანახმად, მუსკარინული (Wallenstein, Vago, 2001) ან ნიკოტინური ანტაგონისტების (Levin et al., 2002) ჰიპოკამპში შეყვანა აუარესებს ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ მეხსიერებასა და დასწავლას. ამ მონაცემების საფუძველზე მიიჩნევენ, რომ ჰიპოკამპური აცეტილქოლინი აუცილებელია მეხსიერების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის.

თაღისა და ფოჩის სისტემის დაზიანება, ან მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინებით დაზიანება ჰიპოკამპზე დამოკიდებული დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევას იწვევს (Kelsey, Vargas, 1993). ეს

მონაცემები აძლიერებს ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვით, ჰიპოკამპის აცეტილქოლინი აუცილებელია მეხსიერების ნორმალური ფუნქციონისათვის. სეპტოჰიპოკამპური პროექციები, ძირითადად, ქოლინერგული და GABA-ერგულია (Rye et al., 1984), თუმცა, აქვე არსებობს ნეიროპეპტიდური პროექციების გარკვეული რაოდენობა (Peterson, Shurlow, 1992), ასევე, ვარაუდობენ გლუტამატერგული პროექციების არსებობასაც (Sotty et al., 2003). შესაბამისად, აღნიშნული დაზიანებები აუცილებლად მოიცავს, როგორც ქოლინერგულ, ისე არაქოლინერგულ სეპტოჰიპოკამპურ პროექციებს. ამდენად, ელექტროლიზური დაზიანების, ან ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში, მეხსიერების დეფიციტი შესაძლოა არაქოლინერგული ბუნების იყოს. ამგვარად, დეფიციტი, რომელიც ვლინდება მედიალური სეპტუმის და თალისა და ფოჩის სისტემის დაზიანების შედეგად, არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც მხოლოდ ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის შემცირებით განპირობებული.

სხვადასხვა ავტორის მიერ განსხვავებული შედეგები იქნა მიღებული იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინის გამოყენებით მედიალურ სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში. ზოგ კვლევაში, სივრცითი მეხსიერების სარწმუნო დარღვევა არის გამოვლენილი (Lehmann et al., 2003), თუმცა, სხვა შრომებში იმუნოტოქსინით დაზიანება არ იწვევს სივრცითი მეხსიერების დარღვევას მორისის ავზში, სივრცითი მუშა მეხსიერების დარღვევას რადიალურ ლაბირინთში, აგრეთვე, დარღვევას კონტექსტუალური შიშის განპირობების ამოცანაში (Kirby, Rawlins, 2003; Frick et al., 2004).

შესაძლებელია, რომ მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ, სივრცით მეხსიერებაზე დამოკიდებულ ამოცანებში დარღვევის არარსებობა მიუთითებს, რომ აღნიშნული ამოცანების გადაწყვეტა განსხვავებული სტრატეგიებით არის შესაძლებელი. შესაბამისად, ჰიპოკამპის ქოლინერგული შესავლის გამოთიშვა მხოლოდ ზოგიერთ სტრატეგიაზე ახდენს გავლენას, რაც მეხსიერებისა და დასწავლის სხვა ფორმებთან შედარებით, სივრცითი მეხსიერების ამოცანებს უფრო რეზისტენტულს ხდის ჰიპოკამპის ქოლინერგული შესავლების დაზიანების მიმართ (Baxter et al., 1999). მაგალითად, ვირთაგვებმა ამ ამოცანის გადასაწყვეტად შესაძლოა გამოიყენონ სხეულის

მოდრაობასთან დაკავშირებული ეგოცენტრული სიგნალები, ნავიგაციური ათვლების სისტემა (path integration), ერთეულ მხედველობით სიგნალზე ორიენტაცია, სივრცითი რუკა, ან მათი ნებისმიერი კომბინაცია (Dudchenko, 2001). აღწერილია, რომ ვირთაგვებში მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება თრგუნავს ალოცენტრული სტრატეგიის გამოყენებას რადიალური ლაბირინთის ამოცანაში (Lehmann et al., 2003), თუმცა სხვა კვლევებში გამოვლინდა, რომ ამგვარი დაზიანების მქონე ვირთაგვებს ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში (Cahill, Baxter, 2001), აგრეთვე, წყლის ლაბირინთში (Bizon et al., 2003) ამ სტრატეგიის გამოყენების უნარი აქვთ. შესაბამისად, ცხოველების მიერ სივრცით ამოცანებში გამოყენებულ სტრატეგიათა კვლევა, სელექტიური ნეიროქიმიური დაზიანების თანადროულად, შესაძლოა ნაყოფიერი აღმოჩნდეს საკითხის შესწავლისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მონაწილეობა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ეჭვს არ იწვევს, ნაკლებადაა ცნობილი პროექციების რომელ შემადგენელს უკავშირდება ცალკეული კოგნიტიური დეფიციტი. ასეთი გაურკვევლობა განპირობებულია იმ ფაქტით, რომ სხვადასხვა ლაბორატორიაში დაზიანებები განსხვავებული მეთოდით ხორციელდება. ამ ტიპის კვლევებში უპირატესად სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მხოლოდ ერთ რომელიმე ერგულ პროექციებს აზიანებენ და არ ხდება სხვადასხვა შემადგენელის დაზიანების ეფექტების შედარება. ამასთან, ტესტის შესრულების უნარის კვლევისათვის იყენებენ მხოლოდ ერთ კოგნიტიურ ამოცანას, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს განსხვავებულ კოგნიტიურ ამოცანებში სხვადასხვა დაზიანებით განპირობებული დეფიციტის ხარისხის შეფასებას.

მედიალურ სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების დარღვევათა ქოლინერგული და არაქოლინერგული მექანიზმების განსაზღვრა, ხელს შეუწყობს, როგორც ცხოველებზე ადამიანის მეხსიერების დარღვევათა ვალიდური მოდელის შექმნას, ასევე, მედიცინისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებს, მეხსიერების დარღვევათა კორექციის მიზნით, ახალი სამკურნალო პრეპარატების შექმნაში.

თავი 2. ექსპერიმენტის მეთოდოლოგია (ზოგადი ნაწილი)

2.1. მასალა

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

2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები

მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება ხორციელდებოდა სტერეოტაქსული მეთოდით ჩანერგული (AP - 0,7 ბრეგმადან, DV - 6,5 ქალას ძვლის ზედაპირიდან, ML - 0; Paxinos-ისა და Watson-ის ატლასის მიხედვით, 1982) კონსტანტანის ელექტროდებით მუდმივი დენის (1 მა., 30 წმ) გატარების საშუალებით. ოპერაციისთვის ცხოველთა ანესთეზირება ქლორალ-ჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (0,9 მლ/კგ-ზე) საშუალებით ხორციელდებოდა. ქცევითი ამოცანებით ცხოველთა ტესტირება ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ, მათი სრული გამოჯანმრთელების შემდეგ იწყებოდა. ცრუოპერირებულ ცხოველებს უტარდებოდათ იდენტური პროცედურა ელექტროდებში დენის გატარების გარეშე.

მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება ხორციელდებოდა იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინი-ს (Advanced Targeting System, San Diego, USA) მიკროინექციით, იგივე სტერეოტაქსული კოორდინატებით, დორსო-ვენტრალური მიმართულებით, ორ სხვადასხვა დონეზე (DV - 6,8; 6,0). მიკროინექციისათვის გამოიყენებოდა 2 მკლ-ანი ჰამილტონის შპრიცი და ჩვენს ლაბორატორიაში შექმნილი, კომპიუტერით მართვადი მიკროსაინექციო ტუმბო, რომელიც უზრუნველყოფდა თითოეულ დონეზე იმუნოტოქსინის (0,25 მკლ, 0,43 მკგ/მკლ) 5 წთ-ის განმავლობაში შეყვანას. მიკროინექციის შემდეგ, იმუნოტოქსინის დიფუზიის უზრუნველყოფის მიზნით, თითოეულ დონეზე საინექციო ნემსს 10 წთ-ით ვტოვებდით. ცრუოპერირებულ ცხოველებს უტარდებოდათ იგივე

პროცედურა, მაგრამ იმუნოტოქსინის ნაცვლად შეგვყავდა იგივე ფორმაში შემენილი Mause IgG-SAP, რომელიც 192 IgG-საპორინისაგან განხვავებით ნეირონების დაზიანებას არ იწვევს.

მედიალური სეპტუმის ნეიროტოქსინით - იბოტენის მჟავით (SIGMA-ALDRICH,) დაზიანება ხორციელდებოდა (10 მკგ/მკლ, 0,25 მკლ/5 წთ) დორსო-ვენტრალური მიმართულებით ორ დონეზე (DV - 6,8; 6,0) ზემოაღნიშნული კოორდინატებით. მიკროინექციის შემდეგ, ნეიროტოქსინის დიფუზიის უზრუნველყოფის მიზნით, საინექციო ნემსის ამოღება ხდებოდა 10 წთ-ის შემდეგ.

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

2.3. ჰისტოლოგია

ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების პერფუზია ინტრაკარდიალურად, ქლორალჰიდრატის 4% ხსნარით (60 მგ/კგ-ზე), ინტრაპერიტონიალური ნარკოზის ქვეშ ტარდებოდა. პერფუზიის საწყის ეტაპზე, 2 წთ-ის განმავლობაში, NaCl-ის 0,9% ხსნარი (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 და ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში თავის ტვინის შესასწავლი სტრუქტურების ციტოარქიტექტონიკური საზღვრების

იდენტიფიკაციისათვის, ასევე ნეირონების და გლიური უჯრედების დაკარგვის ხარისხის დასადგენად, გამოიყენებოდა ნისლის მეთოდი, რისთვისაც ანათლები კრეზილ-ვიოლეტით, სტანდარტული მეთოდიკის მიხედვით იღებებოდა.

მედიალური სეპტუმის იმუნოტოქსინით დაზიანებას ვაფასებდით აცეტილქოლინესტერაზა მგრძნობიარე (AChE) უჯრედების შემცირებით, როგორც მედიალური სეპტუმის, ასევე ჰიპოკამპის ანათლებზე (ჰიპოკამპის AChE გამოიყენება მედიალური სეპტუმის დაზიანების მოცულობის შეფასებისათვის).

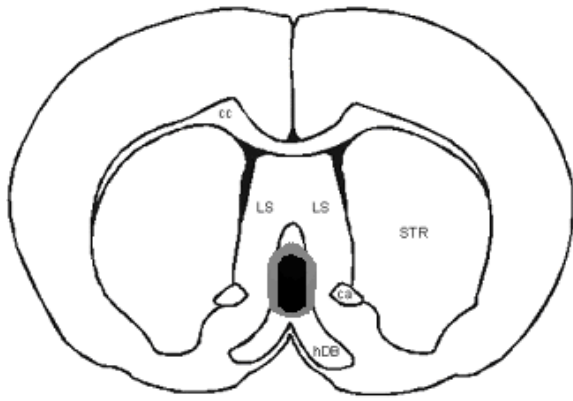
თვითოეული ჯგუფიდან შემთხვევით შერჩევით ხდებოდა ნიმუშების აღება იმუნოშეღებისათვის. ფიქსირებული ანათალი იღებებოდა AChE (h-134, კურდღლის პოლიკლონური ანტისხეულები) პირველადი ანტისხეულებით და ABC შეღების სისტემით. შეღებილი პრეპარატების შესწავლა ხდებოდა ფლუროსცენტული ოპტიკური მიკროსკოპით – Leica MM AF. უჯრედების რაოდენობრივი შეფასება ხდებოდა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. დასათვლელად გამოიყენებოდა ორ განზომილებიანი დასათვლელი ბადე (250 μm X 250 μm) და გადიდება შეადგენდა 400–ს. როგორც საექსპერიმენტო, ისე საკონტროლო ჯგუფიდან ხდებოდა მედიალური სეპტუმის და ჰიპოკამპის 6-10 ანათლის შერჩევა. ყველა რეაგენტი მოწოდებულ იქნა Santa Cruz Biotechnology-ის (Inc. USA) მიერ. საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample *t*-ტესტი.

თავი 3. მიღებული შედეგები

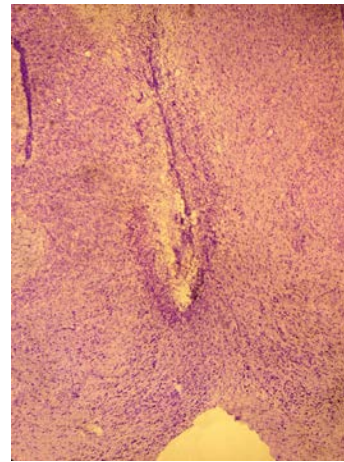
3.1. ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერების აქტიურობის კვლევა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, ნეირო- და იმუნოტოქსინით დაზიანების მქონე, ინტაქტურ და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.

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). მედიალური სეპტუმის იბოტენის მქონე დაზიანების მქონე ცხოველების ნისლის მეთოდით შეღებილი ტვინის ანათალები წარმოდგენილია სურ. 2-ზე. ჰისტოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად მედიალურ სეპტუმში ნეირონთა რაოდენობა მცირდება საშუალოდ 69 %-ით (50 %-88 %). მედიალურ სეპტუმში ნეიროტოქსინის მიკროინექცია კი განპირობებს ნეირონთა მნიშვნელოვანი რაოდენობის დაღუპვას კონტროლთან შედარებით: მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა ჯგუფებს შორის ($t = 4.10$; $p = 0.015$; $df = 4$).

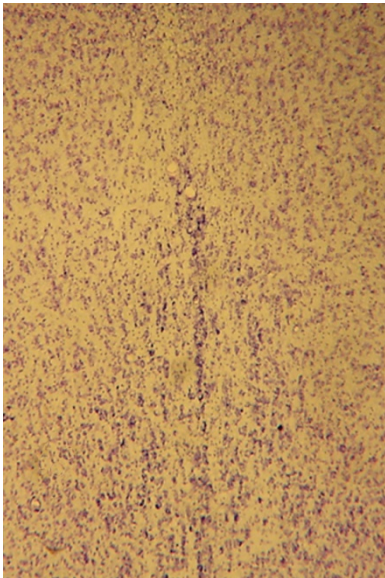
იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინის მიკროინექციის პირობებში გამოვლინდა AChE-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება მედიალური სეპტუმში საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით ($t=2.63$, $P=0.047$, $df=5$). მიღებულმა შედეგებმა ასევე გამოავლინა, რომ 192 IgG- საპორინის ინექცია მედიალური სეპტუმში იწვევს გაცილებით მეტი AChE-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ჰიპოკამპში საკონტროლო ჯგუფის (CA1 - $t=4.64$, $P=0.01$, $df=4$; CA3 - $t=4.08$, $P=0.01$, $df=4$) და მედიალური სეპტუმის იბოტენის მქონე დაზიანების მქონე (CA1 - $t=3.22$, $P=0.048$, $df=3$; CA3 - $t=2.33$, $P=0.08$, $df=4$) ცხოველებთან შედარებით. საინტერესოა ის ფაქტი რომ იბოტენის მქონე დაზიანების შემთხვევაში ქოლინერგული პროექციები ჰიპოკამპში უპირატესად



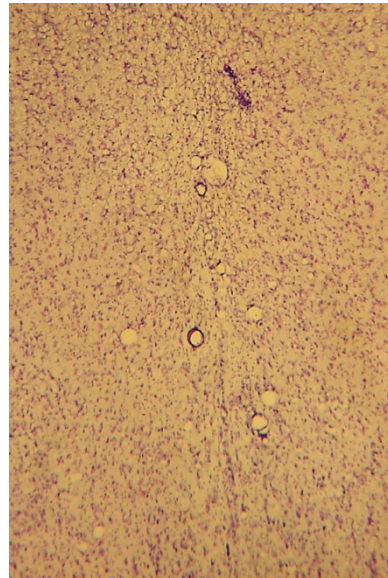
ა



ბ



გ



დ

სურ 1.

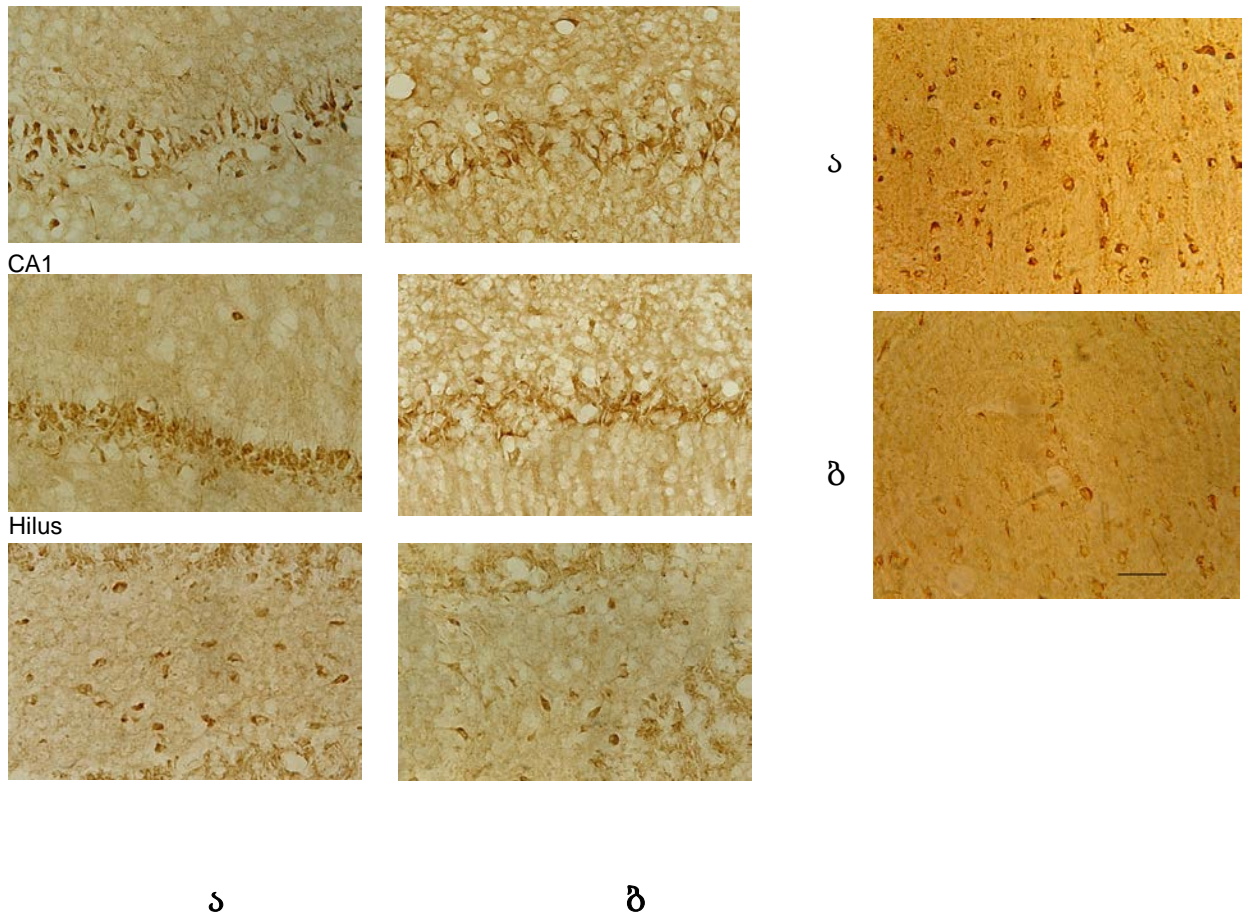
ა - მედიალური სეპტუმის ელექტროლოზური დაზიანების მქონე ცხოველებში მედიალური სეპტუმის დაზიანების მაქსიმალური (ღია ფერი) და მინიმალური (მუქი ფერი) ფართობის სქემატური გამოსახულება.

ნისლის მეთოდით შეღებილი ტვინის ანათლები:

ბ -მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების ნიმუში.

გ-ცრუ დაზიანება, რომელიც მედიალურ სეპტუმს ინტაქტურს ტოვებს

დ -იბოტენის მჟავით დაზიანება, რაც მედიალური სეპტუმის ნეირონების უმრავლესობის დარუპვას იწვევს (გ და დ: შკალა 100 μm)



სურ.2.

AChE მგრძობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები ჰიპოკამპისა და მეღიღური სეკტუმის (MS) ანათლებზე მეღიღურ სეკტუმში Mouse saporin-ისა (ა) და 192-IgG saporin-ის (ბ) შეყვანის შემდეგ Scale bar, 50 μ m.

CA1 - T = 4.64; P = 0.01

CA3 - T = 4.08, P = 0.01

Hilus - T = 4.33, P = 0.0001

MS - T = 2.63, P = 0.047

ცხრილი 1.

AChE დადებითად შეღებილი ნეირონების რაოდენობა მედიალურ სეპტუმსა და ჰიპოკამპის სხვადასხვა ველში მედიალურ სეპტუმში იმუნოტოქსინ 192 IgG-SAP-ის, იბოტენის მჟავის ან mouse saporin-ის (საკონტროლო) მიკროინექციის ჯგუფის

| ჯგუფი | ჰიპოკამპის ველები | | მედიალური სეპტუმი |
|----------------|-------------------|------------|-------------------|
| | CA1 | CA3 | |
| კონტროლი | 516.3 ± 19 | 349.3 ± 18 | 154,8 ± 15 |
| 192 IgG-SAP | 335.5 ± 34 | 211.8 ± 28 | 112 ± 6.3 |
| იბოტენის მჟავა | 445.5 ± 4.9 | 284.5 ± 13 | |

ცხოველებში. მონაცემები წარმოადგენილია, როგორც საშ ± SEM

შენარჩუნებულია. ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები წარმოდგენილია 1 და 2 სურათზე, და 1 ცხრილში.

3.2. კვლევითი ქცევისა და ამოცნობის მეხსიერების შეფასება მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, ნეირო- და იმუნოტოქსიკური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში

სხვადასხვა ქცევით ექსპერიმენტებში, რომლებშიც იკვლევდნენ ამოცნობის მეხსიერებას გამოვლინდა ჰიპოკამპის კრიტიკული მნიშვნელობა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა ამოცანა მოიცავდა სივრცით ან დროით კომპონენტს (Balderas et al. 2012, Barbosa et al. 2012, Barker and Warburton 2011). მედიალური სეპტუმის ჰიპოკამპთან კავშირების არსებობა (Mesulam et al. 1983) ქმნის ვარაუდის წინაპირობას, რომ მედიალური სეპტუმის დაზიანებამ, შეიძლება გამოიწვიოს მეხსიერების გაუარესება. მედიალური სეპტუმის დაზიანებისას შენარჩუნებულია მრავალი აფერენტული და ეფერენტული პროექციები, რომლებიც ზიანდება ჰიპოკამპის დაზიანებისას ან ფიმბრია-ფორნიქსის გადაჭრისას. შესაბამისად, ინტაქტური სისტემები შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს ჰიპოკამპის მონაწილეობისთვის ამოცნობის მეხსიერებაში. სეპტოჰიპოკამპური პროექციები ძირითადად არის ქოლინერგული და GABA-ერგული (Rye et al. 1984), თუმცა აქ ასევე არის წარმოდგენილი გლუტამატერგული (Sotty et al. 2003) და ნეიროპეპტიდური პროექციები (Peterson, Shurlock 1992).

სხვადასხვა ექსპერიმენტების მონაცემები ადასტურებს მეხსიერების პროცესებისათვის სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობას (Chang, Gold 2003, Lecourtier et al. 2011). თუმცა, ექსპერიმენტებში, რომლებშიც იყენებდნენ იმუნოტოქსინ 192 IgG-საპორინს, რომელიც შერჩევითად აზიანებს მედიალური სეპტუმის ქოლინერგულ პროექციებს, ნაჩვენებია, რომ არ ირღვევა სივრცითი მეხსიერება მორისის წყლის აუზში, მუშა მეხსიერება რადიალურ ლაბირინთში და ასევე არ იწვევს კონტექსტუალური შიშით განპირობებულ ამოცანების შესრულების დარღვევას (Kirby, Rawlins 2003, Frick et al. 2004, Dashniani et al. 2009). ამ მონაცემების თანახმად, ჰიპოკამპური

აცეტილქოლინი არ არის მნიშვნელოვანი ყველა ტიპის ჰიპოკამპოდამოკიდებული მეხსიერებისათვის.

მედიალური სეპტუმის არაქოლინერგული ნეირონების ფუნქციური მნიშვნელობა ნაკლებად არის შესწავლილი. მედიალური სეპტუმის არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანებისათვის გამოიყენება კაინის ან იბოტენის მჟავა (Cahill ,Baxter 2001, Pang et al. 2001, Yoder, Pang 2005). ნაჩვენებია, რომ GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური ნეირონების დაზიანების მიუხედავად, სივრცითი მუშა და რეფერენტული მეხსიერება ინტაქტური რჩება (Pang et al. 2001). მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადად ცნობილია სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში (Okada, Okaichi 2010), ბოლომდე არ არის გარკვეული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების რომელი შემადგენლის დაზიანება განაპირობებს ცალკეული კოგნიტიური ფუნქციის დეფიციტს. შესაძლებელია, რომ ამ საკითხის კვლევის სირთულე განპირობებულია იმით, რომ სხვადასხვა ლაბორატორიაში იყენებენ დაზიანების განსხვავებულ მეთოდს, ხშირად სხვადასხვა ლაბორატორიაში აზიანებენ სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მხოლოდ ერთ შემდგენელს და არ ხდება შედეგების შედარება სხვა პროექციების დაზიანების შედეგებთან, რაც ქმნის სირთულეს სხვადასხვა ტიპის დაზიანებით გამოწვეული დარღვევების შედარებითი ანალიზისათვის.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და არაქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა სივრცის და ობიექტების ამოცნობით მეხსიერებაში. აღნიშნული პროცესების შესაფასებლად ვიყენებდით არაასოციაციურ ამოცანას, რომელიც არ მოითხოვს ჯილდოთი განმტკიცებას. ამ ამოცანაში ვირთაგვას ვათავსებდით ღია ველის კამერაში, სადაც წარედგინებოდა ოთხი ობიექტი და ჰაბიტუაციის სამი სესიის შემდეგ, ვაფასებდით რეაქციას ობიექტის სივრცითი (სივრცითი სიახლე) და ობიექტის ფიზიკური მახასიათებლების (ობიექტის სიახლე) ცვლილების მიმართ. კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა შეგვეფასებინა სივრცითი და არასივრცითი ინფორმაციის გამოყენების უნარი, ასევე დროში განვითარებული კვლევითი აქტიურობის ჰაბიტუაცია, მედიალური

სეპტუმის ელექტროლიზური, იმუნო- და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე და ასევე, ცრუოპერირებულ ცხოველებში.

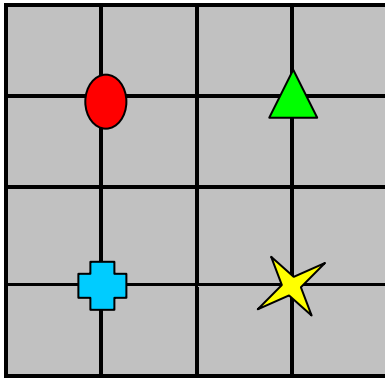
3.2.1. ღია ველში ტესტირების მეთოდი

ცხოველები. ექსპერიმენტები ჩატარებულია 39 ვისტარის ჯიშის მამრ ვირთაგვაზე, რომელთა ასაკი იყო ოთხი თვე, ხოლო მასა შეადგენდა 220-250 გრ-ს. სხვა დეტალები, რაც ეხება ცხოველთა მოვლას, ასევე ნეიროქირურგიული ოპერაციების ჩატარების პროცედურებს, აღწერილია მეთოდის ზოგად ნაწილში (იხ. პარაგრაფი 2.2).

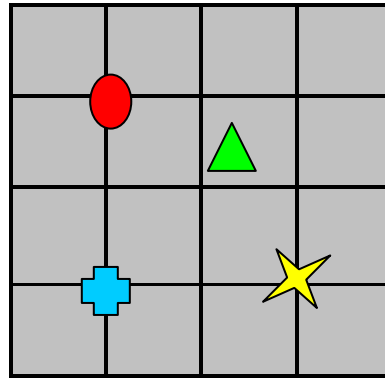
ქვევითი საექსპერიმენტო გარემო და აპარატურა. ქვევით ექსპერიმენტებში გამოყენებული იყო კვადრატული ფორმის, ხის კედლებიანი ღია ველის კამერა (65 x 65 x 75 სმ), რომელიც ნათდებოდა ღია ველის კამერის იატაკიდან ერთი მეტრით დაშორებული 60 ვატიანი ნათურით. კამერის იატაკი თეთრი საღებავით დაყოფილი იყო 16 თანაბარი ზომის კვადრატად. ღია ველი გარემოსგან იზოლირებული იყო 1.5 მეტრი სიგრძის თეთრი ფერის ქსოვილით. შესაბამისად, გარემო იყო ერთგვაროვანი; ფარდის არსებობა განაპირობებდა საექსპერიმენტო ცხოველის მაქსიმალურ ყურადღებას შიდა მიკროგარემოზე. ერთადერთ ნიშანს წარმოადგენდა ფარდაზე მიმაგრებული ზოლიანი პოსტერი (სიგანე 30 სმ და სიგრძე 60 სმ). ექსპერიმენტის მიმდინარეობის მონიტორინგისათვისა და ცხოველთა ქცევის ვიდეოფირზე ჩაწერისათვის და შემდგომი ანალიზისათვის გამოიყენებოდა ვიდეოთვალთვალისა და ჩაწერის კომპიუტერული სისტემა. ღია ველში ცხოველებს წარედგინებოდა ერთმანეთისაგან სრულიად განსხვავებული მინისაგან, პლასტიკისაგან ან მეტალისაგან დამზადებული ობიექტი, რომელთა ჩანაცვლება სხვადასხვა სესიაში ხდებოდა სხვა იდენტური ობიექტით. ობიექტთა წონა გამორიცხავდა ცხოველის მიერ მათი გადაადგილების შესაძლებლობას. ექსპერიმენტებში, შესაძლებლობის ფარგლებში, შერჩეული იყო და გამოიყენებოდა ფიგურები, რომელსაც ბიოლოგიური მნიშვნელობა არ ჰქონდა ცხოველისათვის და ადრე არ იყო დაკავშირებული რაიმე განმამტკიცებელ სტიმულთან (სურ 3).

ქვევითი ექსპერიმენტის დიზაინი. ცხოველებს ინდივიდუალურად ეძლეოდათ ხუთი სამ წუთიანი სესია, თვითოეულ სესიას შორის იყო 24 საათიანი

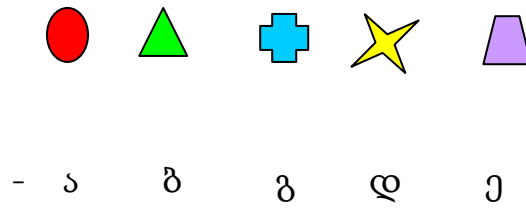
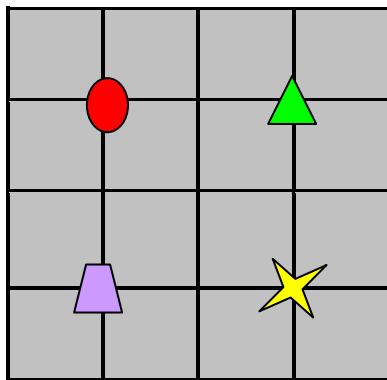
I, II და III სესია



IV სესია



V სესია



სურ. 3. ღია ველის და მასში განლაგებული ობიექტების სქემატური გამოსახულება

დაყოვნება. თვითოეული სესიის შემდეგ, ვირთაგვები ბრუნდებოდნენ თავიანთ ძირითად გალიებში. ყოველ სესიაში ცხოველი ფრთხილად თავსდებოდა კამერის ცენტრში. პირველ სესიაში მათ წარედგინებოდათ ოთხი ფერით, ფორმით და ზომით განსხვავებული ობიექტი (ა, ბ, გ, დ).

გარემოსთან შეგუების მიზნით, ასევე ობიექტების კვლევისა და ლოკომოტორული აქტიურობის ფონური მაჩვენებლის რეგისტრაციის მიზნით ცხოველი თავსდებოდა ღია ველის კამერაში. ყველა ცხოველს ეძლეოდა ჰაბიტუაციისთვის სამი სესია, ხოლო მეოთხე სესიაში ერთერთი ობიექტის (ბ) ადგილმდებარეობა იცვლებოდა, მეხუთე სესიაში კი ერთერთი ნაცნობი ობიექტი (გ) იცვლებოდა ახალი ობიექტი (ე) ობიექტით, რომელიც იგივე ადგილზე წარედგინება. ახალ და ნაცნობ ობიექტებთან, ასევე ახალ და ძველ ადგილას წარდგენილ ობიექტებთან გატარებული დროის რეგისტრაცია ხდებოდა მეოთხე და მეხუთე დღეს სამი წუთის განმავლობაში. ცხოველის ტესტირებისას ყნოსვის ფუნქციის მნიშვნელობის გამოსარიცხად თვითოეული სესიის შემდგომ ხდებოდა ექსპერიმენტში გამოყენებული ობიექტების ახალი იდენტური ობიექტებით შეცვლა, ხოლო ღია ველის იატაკი იწმინდებოდა 20%-იანი ეთანოლის წყალხსნარით და მშრალდებოდა ქსოვილით.

ქცევითი პარამეტრების გაზომვები. ღია ველში ლოკომოტორული აქტიურობა ფასდებოდა ცხოველის მიერ ღია ველში მოძრაობისას გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის დათვლის საშუალებით. პირველ და მესამე სესიას შორის კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობის შემცირება მიიჩნეოდა, როგორც გარემოს მიმართ ჰაბიტუაცია. ჰაბიტუაციის ინდექსი გამოითვლებოდა მესამე სესიაში გადაკვეთათა რაოდენობის, პირველ სესიაში კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობაზე გამოკლების გზით. ექსპერიმენტებში რეგისტრირდებოდა ცხოველთა მიერ თითოეულ ობიექტთან გატარებული დრო. ცხოველის მიერ ობიექტთან კონტაქტად ითვლებოდა ცხვირით 2 სმ-ზე ნაკლები მანძილით მიახლოება ან მასთან შეხება. ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციის ინდექსი გამოითვლებოდა მესამე სესიაში ოთხივე ობიექტთან გატარებული დროის ჯამის, პირველ სესიაში იგივე ობიექტებთან გატარებული დროის ჯამზე გამოკლების გზით (იხ: Lee et al. 2005). რაც უფრო დიდია ჰაბიტუაციის ინდექსი, მით უფრო

დიდია ჰაბიტუაცია. ვირთაგვის პასუხი სივრცით სიახლეზე (მეოთხე სესიაში) და ობიექტის ფიზიკური მახასიათებლის სიახლეზე (მეხუთე სესიაში) ფასდებოდა, როგორც დისკრიმინაციური ინდექსი (DIs), რომლის გამოყენება მიღებულია კვლევით ქცევაში ინდივიდუალური განსხვავებების შესაფასებლად (Dix, Aggleton 1999). ადგილის ცვლილების დისკრიმინაციული ინდექსი, გამოითვლება შემდეგი ფორმულით: $DI_D = t_D / (t_{ND} + t_D)$, სადაც t_D არის ადგილნაცვალ ობიექტთან გატარებული დრო, t_{ND} -მველ ადგილას წარდგენილ ობიექტებთან გატარებული დროის საშუალო. ობიექტის ფიზიკური მახასიათებლის სიახლის დისკრიმინაციული ინდექსი DI_N გამოითვლება შემდეგნაირად: $DI_N = t_N / (t_{NF} + t_N)$, t_N არის ახალი ობიექტთან გატარებული დრო, t_{NF} - უკვე ნაცნობ ობიექტებთან გატარებული დროის საშუალო (Niewiadomska et al. 2006).

თვითოეული ცხოველის კვადრატების გადაკვეთა, ასევე ობიექტებთან გატარებული დროის დათვლა, ხდებოდა მანუალურად, ვიდეოფირზე აღბეჭდილი ცხოველთა ქცევის ინსპექტირების გზით. მონაცემთა დათვლას აწარმოებდა პირი, რომელიც არ მონაწილეობდა ცხოველთა ტესტირებაში.

სტატისტიკური ანალიზი. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა SPSS Windows 11.5.0-სთვის (სტანდარტული ვერსია, 1982–2002; SPSS Inc., USA). ღია ველში ლოკომოტორული აქტიურობა და ობიექტების მიმართ კვლევითი ქცევა ფასდებოდა ANOVA-ს (Two-Way Repeated Measures ANOVA) გამოყენებით (ფაქტორები: დაზიანების ტიპი და სესია). პირველ სამ სესიაში ლოკომოტორულ აქტიურობასა და ობიექტების მიმართ კვლევით ქცევაში ოთხივე ჯგუფში მნიშვნელოვანი განხვავების გამოსავლენად გამოიყენებოდა ONE-WAY ANOVA, ასევე ჰაბიტუაციისა და დისკრიმინაციის ინდექსების ჯგუფებს შორის განსხვავების გამოსავლენად. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's ტესტი). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც $\text{საშ} \pm \text{SEM}$. განსხვავებათა სარწმუნოება შეფასებულია $p < 0.05$ დონეზე.

3.2.2. შედეგები

იბოტენის მჟავით მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე 9 ვირთაგვიდან ორი მოკვდა ექსპერიმენტების დასრულებამდე, ამიტომ მათი მონაცემები გამოირიცხა შედეგების სტატისტიკური დამუშავებისას. ამასთან, მედიალური

სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ორ ცხოველს აღმოაჩნდათ ექსტრასეპტალური დაზიანება და შესაბამისად მათზე მიღებული შედეგები არ იქნა გათვალისწინებული. დამუშავდა მხოლოდ იმ ცხოველთა მონაცემები, რომელთაც აღენიშნებოდა მინიმალური გლიოზი. საბოლოოდ ჯგუფებში ცხოველთა რაოდენობა შემდეგია: მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური ($n = 7$), იმუნოტოქსინით ($n = 9$) და ნეიროტოქსინით ($n = 7$) დაზიანების მქონე ცხოველები. მნიშვნელოვანი განსხვავება ცრუოპერირებულ ($n = 4$) და ნეირო- და იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ჯგუფების საკონტროლო ცხოველების (vehicle-injected, $n = 8$) შედეგებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა, ამიტომ გაერთიანდნენ ერთ საკონტროლო ჯგუფში ($n = 12$).

3.2.2.1. ლოკომოტორული აქტიურობა და გარემოს მიმართ ჰაბიტუაცია

ANOVA-ამ (The Two-Way Repeated Measures) ლოკომოტორულ აქტიურობაში გამოავლინა ჯგუფის არასარწმუნო ეფექტი, თუმცა აჩვენა სესიების მნიშვნელობა ($F_{2,62}=127.656$, $P<0.0001$), ამასთან გამოვლინდა სარწმუნო ურთიერთკავშირი ჯგუფსა და სესიებს შორის ($F_{6,62}=7.672$, $P<0.0001$). მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში სესიებს შორის ლოკომოტორული აქტიურობის მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა ($F_{2,20}=1.727$, $P=0.206$); იგივე პარამეტრის შეფასებისას სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო ჯგუფის ($F_{2,35}=158.52$, $P<0.0001$), იმუნოტოქსინით ($F_{2,26}=21.272$, $P<0.0001$) და ნეიროტოქსინით ($F_{2,20}=47.785$, $P<0.0001$) დაზიანების მქონე ცხოველებში. 1, 2 და 3 სესიებს შორის განსხვავების post hoc ანალიზის წარმოდგენილია მეორე ცხრილში.

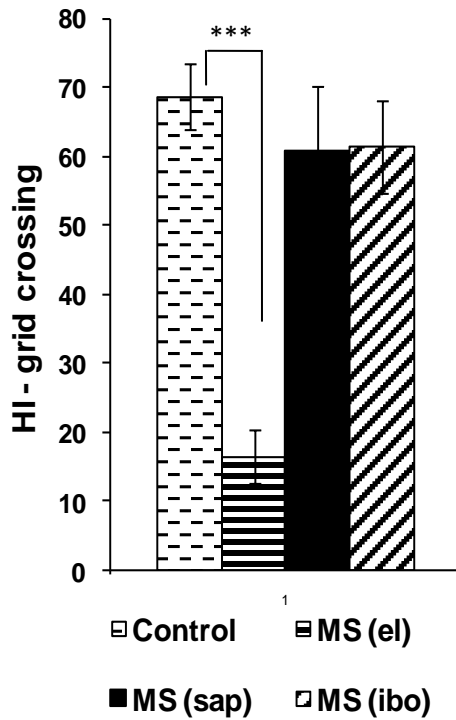
პირველ და მესამე სესიას შორის კვადრატების გადაკვეთათა რიცხვის შემცირება ფასდება როგორც გარემოსადმი ჰაბიტუაცია. მე-4 სურათზე წარმოდგენილია მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების ეფექტები გარემოს მიმართ ჰაბიტუაციაზე. ჰაბიტუაციის ინდექსების შეფასებისას One-way ANOVA-მ აჩვენა მნიშვნელოვანი ჯგუფის ეფექტი ($F_{3,34}=11.596$, $P<0.0001$). Post hoc ანალიზმა აჩვენა არასარწმუნო განსხვავება საკონტროლო, იმუნო- და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P>0.5$), თუმცა

ცხრილი 2

მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები ღია ველში ლოკომოტორულ აქტიურობასა და ობიექტების კვლევაზე: სესიებს (1, 2, 3) შორის განსხვავების post hoc (Tukey HSD) ანალიზი ცალკეულ 4 ჯგუფში.

| ჯგუფი | სესიები | | ლოკომოტორული აქტიურობა | | | ობიექტების კვლევა | | |
|----------|---------|---------|------------------------|------------|------|-----------------------|------------|------|
| | (I) Ses | (J) Ses | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. |
| კონტროლი | 1 | 2 | 54.42* | 4.07 | .000 | 20.00* | 3.79 | .000 |
| | | 3 | 68.58* | | .000 | 28.33* | | .000 |
| | 2 | 3 | 14.17* | | .004 | 8.33 | | .086 |
| MS (sap) | | | 32.56* | 9.34 | .005 | 11.33* | 3.41 | .008 |
| | | | 60.89* | | .000 | 14.67* | | .001 |
| | | | 28.33* | | .015 | 3.33 | | .597 |
| MS (ibo) | 1 | 2 | 35.14* | 6.29 | .000 | 3.43 | 7.99 | .904 |
| | | 3 | 61.29* | | .000 | 6.14 | | .727 |
| | 2 | 3 | 26.14* | | .002 | 2.71 | | .939 |
| MS (el) | 1 | 2 | 9.43 | 8.87 | .548 | .71 | 7.66 | .995 |
| | | 3 | 16.43 | | .182 | 4.86 | | .804 |
| | 2 | 3 | 7.00 | | .714 | 4.14 | | .852 |

*განსხვავება სარწმუნოა ,05 დონეზე



სურ.4. მედიალური სეპტუმის (MS) დაზიანების ეფექტები გარემოს მიმართ ჰაბიტუაციაზე რომელიც განისაზღვრება ჰაბიტუაციის ინდექსით (HI).

ჰაბიტუაციის ინდექსი გამოითვლება კვადრატების გადაკვეთათა (grid crossing) რაოდენობის პირველ და მესამე სესიებს შორის მიღებული შედეგების სხვაობით.

მონაცემები წარმოდგენილია როგორც mean ± SEM.

*** $P \leq 0.0001$.

ცხრილი 3

მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები ლოკომოტორული აქტიურობისა (HI_LOC) და ობიექტების კვლევის (HI_OBJ) ჰაბიტუაციის ინდექსზე: ჯგუფებს შორის განსხვავების post hoc (Tukey HSD) ანალიზი.

*

| Dependent Variable | (I) Group | (J) Group | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig |
|--------------------|-----------|-----------|-----------------------|------------|------|
| HI_LOC | control | sap | 7.69 | 8.59 | .807 |
| | | ibo | 7.30 | 9.27 | .860 |
| | | el | 52.15* | 9.27 | .000 |
| HI_OBJ | control | sap | 14.67 | 6.57 | .137 |
| | | ibo | 22.19* | 7.09 | .019 |
| | | el | 23.48* | 7.09 | .012 |

განსხვავება სარწმუნოა ,05 დონეზე

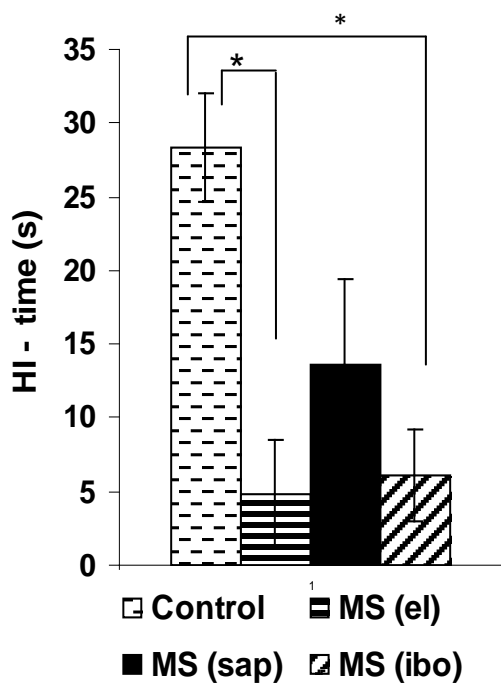
მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის ($P < 0.0001$). ჯგუფებს შორის განსხვავების Post hoc ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია მე-3 ცხრილში.

3.2.2.2. ობიექტების კვლევა და ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია

ANOVA-ამ (The Two-Way Repeated Measures) ობიექტების კვლევაში გამოავლინა როგორც სესიების ($F_{2,62}=19.031, P < 0.0001$), ასევე ჯგუფის ($F_{3,31}=14.731, P < 0.0001$) სარწმუნო ეფექტი. ამასთან, გამოვლინდა სარწმუნო ურთიერთკავშირი ჯგუფსა და სესიებს შორის ($F_{6,62}=3.840, P < 0.003$). Post hoc ანალიზმა აჩვენა სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების ($P < 0.0001$) და იბოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P < 0.004$). განსხვავება არ გამოვლინდა კონტროლსა და საპორინით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის და არც იბოტენის მჟავით და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P > 0.5$). სესიებს შორის ობიექტების მიერ აღმოცენებული კვლევითი ქცევის შეფასებამ The ANOVA-ს

მეშვეობით აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება საკონტროლო ($F_{2,35}=29.493, P < 0.0001$) და იმუნოტოქსინით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($F_{2,26}=10.176, P < 0,001$). სარწმუნო განსხვავება არ იქნა გამოვლენილი, იგივე პარამეტრების შეფასებისას, ელექტროლიზური დაზიანების ($F_{2,20}=0.234, P=0.794$) და ნეიროტოქსინით მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($F_{2,20}=0.297, P=0,747$). 1, 2 და 3 სესიას შორის განსხვავება გამოვლენილი post hoc ანალიზით, წარმოდგენილია მეორე ცხრილში.

ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია იზომება პირველ და მესამე სესიაში ოთხივე ფიგურასთან გატარებული დროის შემცირებით. მე-5 სურათზე ნაჩვენებია მედიალური სეპტუმის დაზიანების გავლენა ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციის პროცესზე. სტატისტიკურმა ანალიზმა (One-way ANOVA) გამოავლინა ჰაბიტუაციის ინდექსის სარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის ($F_{3,34}=5.120, P < 0.005$). Post hoc ანალიზი არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება საკონტროლო და იმუნოტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის ($P > 0.5$) მაგრამ განსხვავება სარწმუნოა საკონტროლო, ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P < 0.05$). შედეგები წარმოდგენილია მესამე ცხრილში.



სურ. 5. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციის პროცესზე, რომელიც გამოხატულია ჰაბიტუაციის ინდექსით (HI).

ჰაბიტუაციის ინდექსი გამოითვლება პირველ და მესამე სესიებს შორის მიღებული შედეგების სხვაობით.

მონაცემები წარმოდგენილია როგორც mean ±SEM.

** P ≤ 0.05;*

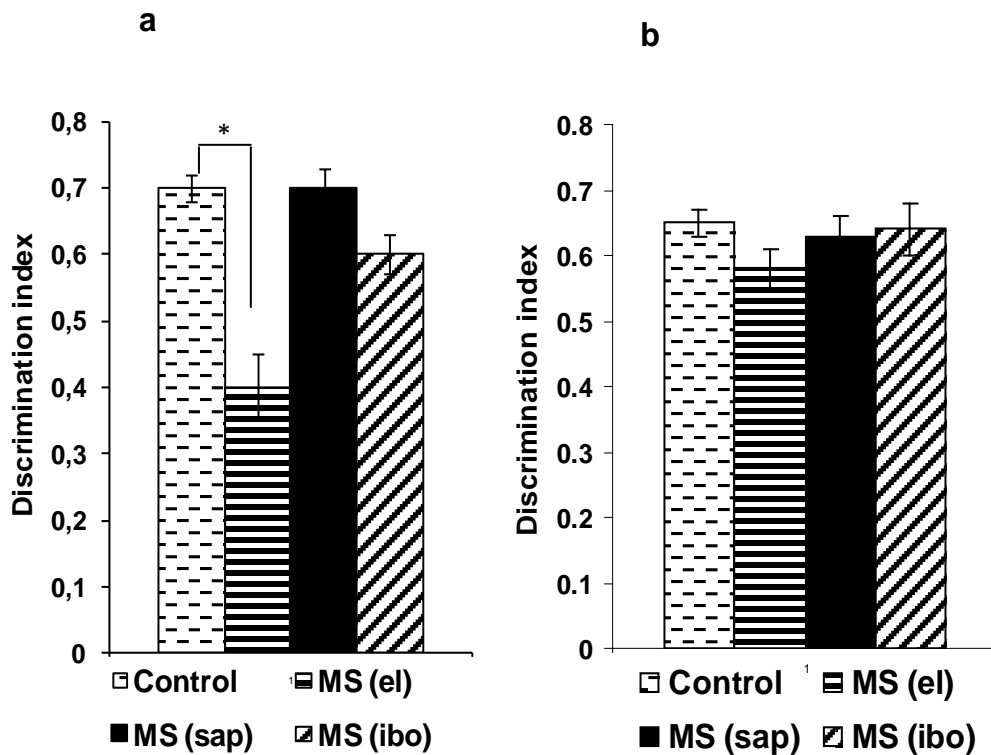
3.2.2.3. ადგილის სიახლის დეტექცია

მეოთხე სესიაში საკონტროლო და მედიალური სექტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველთა პასუხებს შორის განსხვავება სივრცით ცვლილებაზე (შეფასებულია DI-ით) წარმოდგენილია მე-6 ა სურათზე. One-way ANOVA-მ გამოავლინა ადგილის სიახლის დისკრიმინაციული ინდექსის მიხედვით სარწმუნო ჯგუფის ეფექტი ($F_{3,34}=11,821, P<0.0001$). Post hoc ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P<0.0001$) და არასარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და მედიალური სექტუმის იმუნო- და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ჯგუფებს შორის ($P>0.2$). დისკრიმინაციული ინდექსის საშუალო მნიშვნელობა საკონტროლო ($DID=0.69\pm 0.023$), იმუნო- ($DID=0.65\pm 0.034$) და ნეიროტოქსინით ($DID=0.6\pm 0.027$) დაზიანების მქონე ცხოველებში შესრულების შესაძლებელ დონეზე (chance level) გაცილებით მაღალი იყო ($t=8.11, P<.0001, t=4.5, P<0.002, t=3.87, P<0.008$ შეადგინა). ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველების დისკრიმინაციული ინდექსის საშუალო მნიშვნელობა ($DID=0.43\pm 0.051$) შესრულების შესაძლებელ დონისაგან არ განსხვავდება ($t=1.229, P>0.2$).

3.2.2.4. ობიექტის ცვლილების დეტექცია

მეხუთე სესიაში მედიალური სექტუმის დაზიანების მქონე ცხოველთა პასუხები ობიექტის სიახლეზე (შეფასებულია DI-ით) წარმოდგენილია მე-6 სურათზე. One-way ANOVA-მ გამოავლინა ობიექტის სიახლის დისკრიმინაციული ინდექსების მიხედვით ჯგუფის არასარწმუნო ეფექტი ($F_{3,34}=1.632, P>0.2$). დისკრიმინაციული ინდექსი საშუალო მნიშვნელობა საკონტროლო ($DIN=0.65\pm 0.021$), იმუნოტოქსინით ($DIN=0.62\pm 0.039$), ნეიროტოქსინით ($DIN=0.64\pm 0.036$) და ელექტროლიზური ($DIN=0.58\pm 0.034$) დაზიანების მქონე ცხოველებში შესრულების შესაძლებელ დონეზე სარწმუნოდ მაღალი იყო ($t=7.0, P<0.0001, t=3.212, P<0.012, t=3.873, P<0.008, t=2.521, P<0.045$, შესაბამისად).

ჩატარებულ ექსპერიმენტში ერთმანეთთან შედარებულ იქნა მედიალური სექტუმის სამი ტიპის დაზიანება: ელექტროლიზური დაზიანება, რომელიც მოიცავს როგორც იქ არსებული უჯრედების, ისე გამავალი ბოჭკოების დაზიანებას, იბოტენის მქავით დაზიანება, რომელიც ძირითადად არაქოლინერგულ უჯრედებს აზიანებს



სურ. 6. მედიალური სეპტუმის (MS) დაზიანების ეფექტები სივრცითი ცვლილების (a) და ობიექტის ცვლილების (b) ქცევით პასუხზე, რომელიც გამოხატულია დისკრიმინაციული ინდექსით.

სივრცით ცვლილებაზე დისკრიმინაციის ინდექსის განსაზღვრა ხდებოდა შემდეგი გამოთვლით $DID = tD / (tND + tD)$, სადაც tD არის გადაადგილებული ობიექტის კვლევის დრო, tND დანარჩენი გადაუადგილებელი ობიექტების კვლევის საშუალო დრო.

ობიექტის სიახლის დეტექციის დისკრიმინაციული ინდექსის გამოთვლა $DIN = tN / (tF + tN)$. სადაც tN არის ახალი ობიექტის კვლევის დრო, ხოლო tF ნაცნობი ობიექტების კვლევის საშუალო დრო.

მონაცემები წარმოდგენილია როგორც $mean \pm SEM$.

* $P \leq 0.05$.

და ჰიპოკამპის ქოლინერგულ პროექციებს ძირითადად ინაქტურს ტოვებს და საპორინით დაზიანება, რომელიც შერჩევითად აზიანებს ქოლინერგულ ნეირონებს.

ჩატარებული ექსპერიმენტებით გამოვლინდა, რომ როგორც საკონტროლო, ისე მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველები რეაგირებენ ობიექტის სიახლეზე. ყველა ჯგუფის ცხოველი მეტ დროს ატარებს ახალ ობიექტთან ვიდრე ნაცნობ ობიექტებთან. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ობიექტის სიახლის დეტექციის მექანიზმებში მედიალური სეპტუმი არ მონაწილეობს.

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში გამოვლინდა გაზრდილი კვლევითი ქცევა ნაცნობი ობიექტის ახალ ადგილას წარდგენის დროს, მაშინ როცა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში აღნიშნულ ფაქტს ადგილი არ ჰქონია. წარმოდგენილი შედეგები აჩვენებს, რომ მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება აუარესებს სივრცით ამოცნობის მეხსიერებას და რომ მედიალური სეპტუმი უფრო მეტად პასუხისმგებელია სივრცითი ცვლილების დეტექციაზე, ვიდრე გარემოში ობიექტის ცვლილებაზე.

მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში ახალ ადგილას წარდგენილი ობიექტის დეტექციის დეფიციტი, შესაძლოა განპირობებული იყოს დაზიანების შედეგად სიახლის მიმართ ბუნებრივი კვლევითი ქცევის შემცირებით. თუმცა, ის ფაქტი, რომ იგივე ჯგუფის ცხოველები ავლენდნენ ნორმალურ კვლევით ქცევას გარემოში წარდგენილი ახალი ობიექტის მიმართ, უარყოფს ამ ვარაუდს.

ჩვენს ექსპერიმენტებში იბოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ცხოველებმა გამოავლინეს ობიექტების მიმართ გაზრდილი კვლევით ქცევა. ეს ფენომენი არ არის დამოკიდებული ლოკომოტორული აქტიურობის ცვლილებასთან, რადგან ამ ჯგუფის ცხოველები ამ მაჩვენებლით საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებისგან არ განსხვავდებიან. გარდა ამისა, იბოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ცხოველებში გაუარესებულია ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია უცვლელ გარემოში, თუმცა სივრცითი და ობიექტის ფიზიკური მახასიათებლის ცვლილების დეტექციის უნარი შენარჩუნებულია: მედიალურ სეპტუმში იბოტენის მჟავის ინექციით

არაქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების დაზიანებამ, განაპირობა კვლევითი ქცევის ორგანიზაციის დარღვევა, მაგრამ არ გამოიწვია ჰიპოკამპის ფუნქციის ისეთი დარღვევა, რაც საკმარისი იქნებოდა ამოცნობის მეხსიერების დეფიციტისათვის.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, კონტროლთან შედარებით, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იბოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ცხოველებში ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია შემცირებულია. თუმცა ობიექტების მიმართ კვლევითი ქცევა მესამე სესიაში პირველ სესიასთან შედარებით შემცირებულია (თუმცა ეს შემცირება ნაკლებია ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში). ეს შეიძლება მიანიშნებდეს, რომ მიუხედავად ჰაბიტუაციის შემცირებისა, მაინც ხდება გარემოში წარმოდგენილი ობიექტების შესახებ ინფორმაციის აღქმა და შენახვა რაც საკმარისია გარემოში ცვლილების შემდგომი დეტექციისათვის.

ექსპერიმენტის შედეგად გამოვლინდა, რომ 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველებს შენარჩუნებული აქვთ უცვლელ გარემოში ჰაბიტუაცია და ასევე ახალი ობიექტის და სივრცითი ცვლილების დეტექციის უნარი. მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონები არ არის აუცილებელი სივრცითი ცვლილების დეტექციისათვის და სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად განვითარებული დეფიციტი არ შეიძლება განპირობებული იყოს მხოლოდ ქოლინერგული ნეირონების რაოდენობის შემცირებით.

3.3. მედიალური სეპტუმის ნეირონების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე მორისის წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში

ამოცანების შესრულებაში, რომელთა შესრულება დამოკიდებულია ადგილის დასწავლასთან ან დისკრეტული სიგნალისა და ქცევითი პასუხის ასოციაციის ფორმირებასთან თავის ტვინის განსხვავებული სისტემები მონაწილეობს (Ragozzino et al., 2001; Packard, Knowlton, 2002). მაგალითად, ჰიპოკამპის ან ფიმბრია-ფორნიქსის გადაჭრა აუარესებს მორისის აუზში ადგილის დასწავლას, რომლის დროსაც აუზში უხილავი ბაქნის ადგილის განსაზღვრისათვის გამოიყენება ინფორმაცია აუზის გარეთ არსებული სიგნალების კონფიგურაციის შესახებ, ხოლო არ აუარესებს

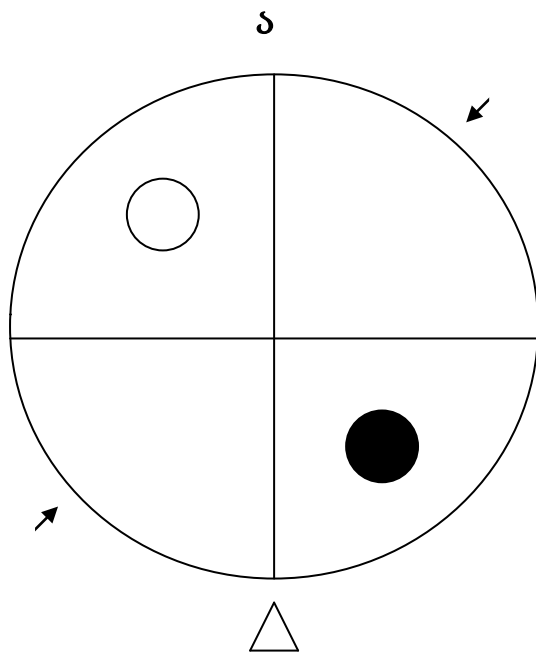
სიგნალის დასწავლას, რომლის დროსაც უსიამოვნო გარემოდან განრიდებისთვის გამოიყენება ხილული ბაქანი. პირიქით, დორსალური სტრიატუმის დაზიანების პირობებში იგივე ამოცანით ტრენირებისას უარესდება სიგნალის დასწავლა და ინტექტური რჩება ადგილის დასწავლა (Packard, McGaugh, 1992). სხვა შრომებში მნემონურ ფუნქციათა ანალოგიური დისოციაცია აღწერილია ადამიანისმაგვარ (Cohen, Squire, 1980; Knowlton et al., 1996) და უმდაბლეს პრიმატებში (Zola-Morgan et al., 1982; Mishkin, Petri, 1984). ამ სისტემათა შესახებ უფრო დახვეწილი მანიპულაციები არის შემოთავაზებული ექსპერიმენტებში ვირთაგვებზე, სადაც აღწერილია, რომ ამ სისტემებზე ზემოქმედება გავლენას ახდენს ტესტის შესრულებისას სტრატეგიის არჩევანზე. მაგალითად, T-ს მაგვარ ლაბირინთში, სადაც საკვები მუდმივად ერთერთ მკლავში არის მოთავსებული, ცხოველებს საკვების მოპოვებისთვის შეუძლიათ გამოიყენონ ექსტრალაბირინთული სივრცითი ინფორმაცია (ადგილის დასწავლის სტრატეგია) ან განახორციელონ ქცევა მოტორული პასუხის დასწავლის სტრატეგიით (განახორციელონ მარცხენა მკლავში შესვლა). ჰიპოკამპის შექცევადი ინაქტივაცია ამ ამოცანის დასწავლის დროს, განაპირობებს ერთეულ სიგნალზე ან მოტორული პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებას, ხოლო დორსალური სტრიატუმის ინაქტივაცია - ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებას (Packard, McGaugh, 1996). ეს მონაცემები წარმოადგენს მტკიცებულებას, რომ ჰიპოკამპი და დორსალური სტრიატუმი წარმოადგენენ ტვინის სისტემათა დისოცირებად კომპონენტებს, რომლებიც განსხვავებული სახის ინფორმაციას იყენებენ სივრცით ნავიგაციაში. დიფუზურად პროცირებადი ნეიროტრანსმიტერული სისტემების როლი ქცევითი დისოციაციის პროცესებში შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი. სეპტოჰიპოკამპური პროექციები წარმოადგენენ ჰიპოკამპის ძირითად ქერქვეშა შესავალს. აცეტილქოლინი ერთერთი ის ნეიროტრანსმიტერია, რომელიც ჩართულია კოგნიტიურ ფუნქციებში (Butt, Bowman, 2002), თუმცა მრავალ შრომაში სადაც ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანებისათვის გამოიყენებოდა იმუნოტოქსინი - 192 IgG-saporin ადგილის დასწავლის დეფიციტი არ გამოვლინდა. (Pang, Nocera, 1999). ტესტის შესრულებისას თუ არსებობს სხვადასხვა სტრატეგიის ეფექტურად გამოყენების შესაძლებლობა, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ჰიპოკამპში

აცეტილქოლინის ნაკლებობის დროს ცხოველების ქცევა კომპენსირდება სიგნალზე ორიენტაციის ან პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით. მაგ. აღწერილია, რომ სტრიატუმსა და ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის დონის მიხედვით შესაძლებელია ტესტში გამოყენებული სტრატეგიის განსაზღვრა. სტრიატუმთან შედარებით ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის მაღალი დონე მიანიშნებს ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებაზე, ხოლო ჰიპოკამპთან შედარებით სტრიატუმში აცეტილქოლინის მაღალი დონე მიანიშნებს სიგნალზე ორიენტაციის ან პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებაზე. ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ ბაზალური წინატვინის ქოლინერგული ნეირონები არ არიან კრიტიკულნი ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებისათვის, თუმცა, როცა შესაძლოა ტესტის შესრულებისთვის სხვადასხვა სტრატეგიის გამოყენება ჰიპოკამპის ქოლინერგული ინერვაცია მნიშვნელოვანია ადგილის დასწავლის სტრატეგიის არჩევისთვის. რაც შეეხება აღნიშნულ პროცესებში არაქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობას ნაკლებად არის შესწავლილი და არსებული მონაცემები ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების ანალიზი აჩვენებს, რომ ჰიპოკამპზე დამოკიდებული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების მოდულაციაში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და არაქოლინერგული პროექციების მონაწილეობა, სათანადოდ შესწავლილი არ არის. წარმოდგენილ ექსპერიმენტებში შეისწავლებოდა მედიალური სეპტუმის ნეირონების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე მორისის წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში.

3.3.1. წყლის ავზში ცხოველთა ტესტირების მეთოდი.

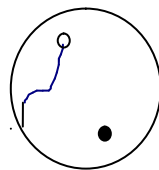
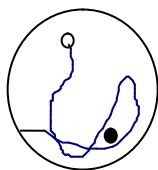
მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები ფასდებოდა მორისის ავზში ადგილისა და სიგნალის დასწავლის ამოცანებით, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური, იმუნო- და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ცხოველებზე (თითოეულ ჯგუფში $n=8$). ნეიროქირურგიული ოპერაციების ჩატარების პროცედურებს, აღწერილია მეთოდის ზოგად ნაწილში (იხ. პარაგრაფი 2.2).



ბ

ადგილის დასწავლა

სიგნალით ორიენტაცია



სურ.7 მორისის ავზში სივრცითი ამოცანის ხილულ ბაქნიანი ვერსიით ტესტირების პირობები (ა) და გაცურვების ტრაექტორია ამოცანის სხვადასხვა სტრატეგიით შესრულებისას (ბ)

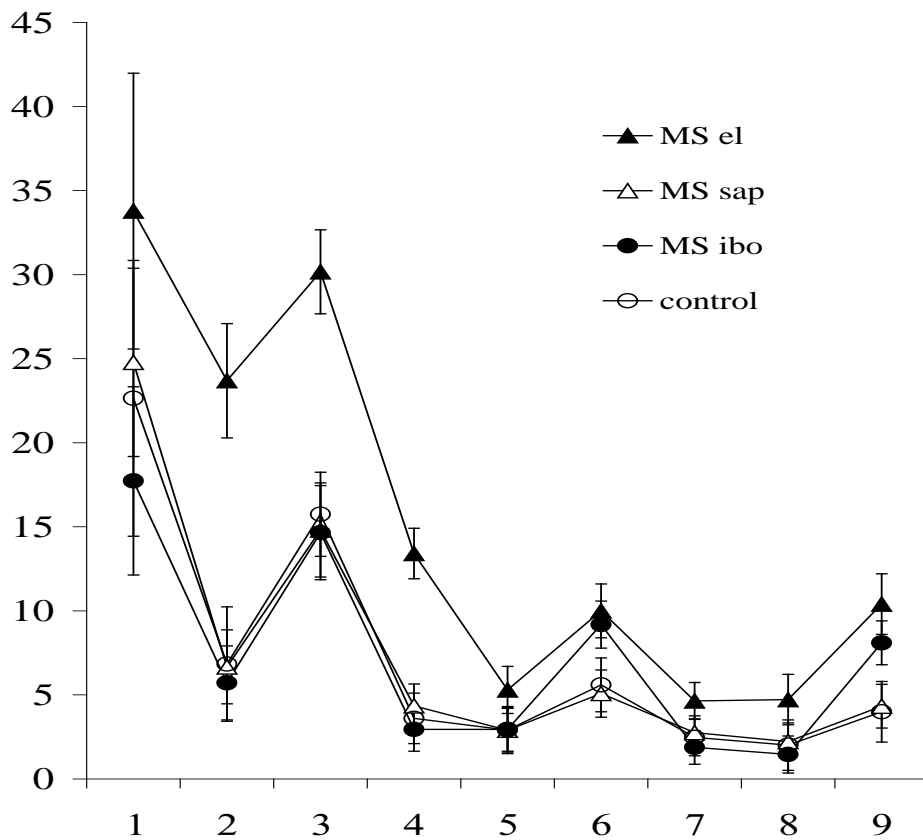
△ - სასტარტო ადგილი

● - ბაქნის ადგილმდებარეობა დასწავლის პროცესში

○ - ბაქნის ადგილმდებარეობა სატესტო სინჯების დროს

↗ - სასტარტო ადგილი სატესტო სინჯებში

მეხსიერების დეკლარატიული და არადეკლარატიული ფორმები თავდაცვით მოტივაციაზე დაფუძნებული სივრცითი ამოცანით ფასდებოდა. ცხოველთა ტესტირება ორიენტირებით მდიდარ გარემოში მორისის ავზის პირობებში ტარდებოდა. ექსპერიმენტების დროს ავზი შევსებული იყო გაუმჭვირვალე (თეთრად შეფერილი) წყლით. ცხოველს უნდა დაესწავლა ავზის ერთ-ერთ სექტორში განთავსებული ბაქნის ადგილმდებარეობა (სურ 7). ამოცანის დასწავლის პროცედურა გრძელდებოდა 9 დღე. დღიური სესია მოიცავდა 4 სინჯს. ყოველ სინჯში ცხოველი შემთხვევითი თანმიმდევრობით, ოთხიდან ერთ-ერთ სასტარტო ადგილზე, სახით კედლისკენ თავსდებოდა. 1 წუთის განმავლობაში მას ბაქნის მოძიების, ხოლო შემდეგ 15 წმ ბაქანზე ყოფნის საშუალება ეძლეოდა. ამოცანის სხვადასხვა სინჯში ბაქნის ადგილმდებარეობა გარემოში არსებული ორიენტირების მიმართ არ იცვლებოდა. პირველი ორი დღე ტესტირება ხილული (წყლის ზედაპირიდან 2 სმ-ით ამოწეული), ხოლო მესამე დღეს უხილავი (წყლის ზედაპირიდან 2 სმ-ით ჩაძირული) ბაქნის პირობებში ტარდებოდა. ამოცანის დასწავლის შემდგომ პერიოდში ეს 3-დღიანი ციკლი, იგივე პროცედურითა და თანმიმდევრობით, მე-4-6 და მე-7-9 დღეს განმეორებით ტარდებოდა. მეათე დღეს ცხოველს ორი სატესტო სინჯი წარედგინებოდა. ტრენირების დღეებისაგან განსხვავებით, სატესტო სინჯებში ხილული ბაქანი განთავსებული იყო ბაქნის ძველი ადგილმდებარეობის მიმართ მოპირდაპირე სექტორში, ხოლო სტარტი, ბაქნის ძველი და ახალი ადგილმდებარეობის მიმართ თანაბარი მანძილით დაშორებული, ორი სხვადასხვა ადგილიდან ხორციელდებოდა. სატესტო სინჯებში განხორციელებული პასუხები, ცურვის ტრაექტორიის საფუძველზე, კლასიფიცირდებოდა როგორც ადგილის დასწავლის სტრატეგია, ან ერთეულ მხედველობით სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგია. სურ. 7-ზე წარმოდგენილია მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება და სხვადასხვა სტრატეგიით განხორციელებულ გაცურვათა ტრაექტორიები. წყლის ავზში აღირიცხებოდა გადაადგილების ტრაექტორია, ასევე, სხვა რაოდენობრივი მონაცემები (ავზის ცალკეულ ზონაში გატარებული დრო, ბაქნის პოვნის ლატენტობა, ცურვის სიჩქარე, გავლილი მანძილი და სხვ.).



სურ. 8. ამოცანის დასწავლის პროცესში ცრუოპერირებული და MS-ის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველების ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა დინამიკა

ორდინატაზე – ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო წმ-ში
 აბსცისაზე – ტესტირების დღეები ხილული (1, 2, 4, 5, 7, 8)
 და უხილავი (3, 6, 9) ბაქნის პირობებში

ქცევით ექსპერიმენტებში ტესტირების სხვადასხვა პირობებში მიღებული მონაცემების განსხვავების სარწმუნოება ფასდებოდა არაპარამეტრული (ვილკოქსონ-მან-უიტნის U კრიტერიუმით, ნიშანთა კრიტერიუმით) და პარამეტრული (სტიუდენტის T კრიტერიუმით) სტატისტიკის მეთოდებით. სხვადასხვა ჯგუფში მიღებული შედეგების განსხვავება სტიუდენტის სარწმუნობის კოეფიციენტის (t_a) გამოთვლის საფუძველზე ხდებოდა.

3.3.2. მიღებული შედეგები

ამოცანის დასწავლის პროცესში ცრუოპერირებული და მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველების ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა დინამიკა მოცემულია სურ. 8-ზე. ცრუოპერირებული და მედიალური სეპტუმის იმუნო- და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველები, ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებზე ადრე სწავლობენ უსიამოვნო გარემოდან განრიდებას და ბაქანზე ასვლას. ბაქნის პოვნის ლატენტური დროის 6 წმ-იან ზღვარს ამ ჯგუფის ცხოველები უკვე მეორე დღეს აღწევენ. იგივე სტრუქტურის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში დასწავლის პროცესი პირველი 4 დღე შენელებულია, თუმცა, ბაქნის პოვნის 5 წმ-იან ზღვარს ამ ჯგუფის ცხოველები ტესტირების მე-5 დღეს აღწევენ. ამრიგად, მიღებული შედეგების თანახმად, ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში დასწავლის პროცესი საწყის ეტაპზე გაუარესებულია, თუმცა, ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში ლატენტური დროის ცვლილებები შესაძლებელია განპირობებული იყოს დაზიანების შედეგად პერცეპტუალური, მოტივაციური ან მოტორული უნარების ცვლილებით. ამოცანის დასწავლის მე-6 და მე-9 დღეს, როცა ტესტირება უხილავი ბაქნის პირობებში ტარდებოდა, ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში სარწმუნოდ აღემატება სხვა ჯგუფის ცხოველების იგივე მაჩვენებლებს ($P < 0,05$). ეს ფაქტი მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების დეფიციტზე მიანიშნებს.

მოსალოდნელისაგან განსხვავებით, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველთა უმრავლესობა, ისევე, როგორც

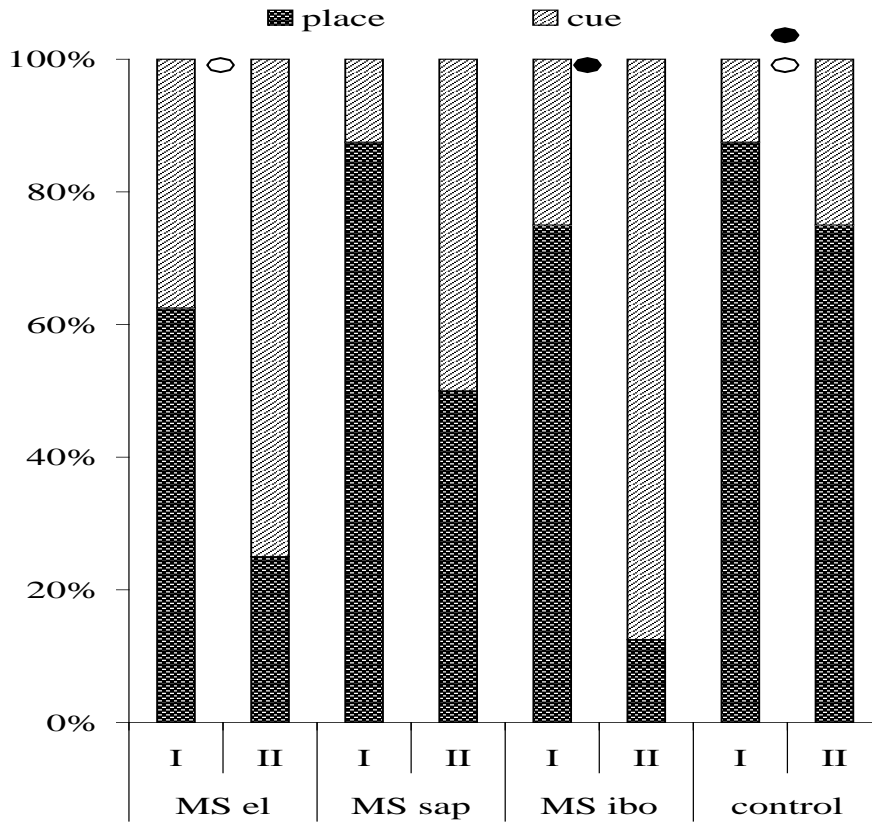
ცრუოპერირებული და მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები, პირველ სატესტო სინჯს ადგილის დასწავლის სტრატეგიით, ანუ კოგნიტიური რუკის საფუძველზე ახორციელებდნენ. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებზე I სატესტო სინჯში მიღებულ შედეგებს შორის განსხვავება სარწმუნო არ არის ($P > 0,05$), თუმცა, ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანებისა და ცრუოპერირებული ცხოველების მიერ ორივე სატესტო სინჯში განხორციელებული პასუხების შედარების საფუძველზე სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა ($t_{d1} = 1,98$; $P < 0,05$; ნიშანთა სიხშირეთა შორის განსხვავების სტიუდენტის სარწმუნობის კოეფიციენტი). ორივე სატესტო სინჯში განხორციელებული პასუხების შედარების საფუძველზე ცრუოპერირებულ და მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($t_{d1} = 1,08$; $P > 0,05$). ცრუოპერირებული და იმუნოტოქსინით დაზიანებული ცხოველებისაგან განსხვავებით, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველები პირველ სატესტო სინჯში წარუმატებელი სტრატეგიის (ადგილის დასწავლა) გამოყენების შემდეგ, ადვილად გადადიან სხვა სტრატეგიის (სიგნალზე ორიენტაცია) გამოყენებაზე (სურ. 9). ცრუოპერირებული და იმუნოტოქსინით დაზიანებული ცხოველები კი, მეორე სინჯშიც ტრენირების დროს დასწავლილ სტრატეგიას (ადგილის დასწავლა) იყენებენ, რაც მიანიშნებს, რომ ამოცანის შესრულებისას კოგნიტიურ რუკაზე დამოკიდებულება ამ ჯგუფებში უფრო მყარია, ვიდრე ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში.

ამრიგად, მიღებული შედეგები საფუძველს გვაძლევს, რომ ჰიპოკამპთან ერთად, მედიალური სეპტუმი იმ ფუნქციური სისტემის შემადგენლობაში განვიხილოთ, რომელიც სივრცითი მეხსიერების კოგნიტიური ფორმების რეალიზაციაში მონაწილეობს. რამდენადაც, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები ცრუოპერირებულ ცხოველებზე მიღებული შედეგების მსგავსია, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სივრცითი მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური სისტემის მონაწილეობა, მხოლოდ მისი ქოლინერგული პროექციებით არ განისაზღვრება. რამდენადაც მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანებისას ქოლინერგულთან

ერთად GABA-ერგული და სხვა ერგული სისტემებიც ზიანდება შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ მეხსიერების დეფიციტი სწორედ ამ სისტემების დაზიანებას უკავშირდება.

3.4. NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტის მემანტინის ეფექტები მეხსიერებისა და დასწავლის სხვადასხვა ფორმაზე ვირთაგვებში

მედიალური სეპტუმის დაზიანების შედეგად მეხსიერების დარღვევა შესაძლოა, განპირობებული იყოს ჰიპოკამპში გლუტამატის დონის down- ან up-რეგულაციის პროცესებით. გლუტამატურულ ტრანსმისიას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს. გლუტამატურულ ტრანსმისიას უზრუნველყოფს გლუტამატური იონოტროპული რეცეპტორები: AMPA-რეცეპტორი (α-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლექსპროპიონის მჟავა); კაინატური; NMDA (N-მეთილ-D-ასპარტატი) რეცეპტორები (Parsons et al., 1998). NMDA რეცეპტორებს ახასიათებს Ca^{2+} -ის იონების მიმართ მაღალი გამტარობა, Mg^{2+} -ის იონებით ძაბვადამოკიდებული ბლოკადა და გამტარებლობის დაბალი კინეტიკა. ნორმაში, Mg^{2+} -ის იონები რეცეპტორის არხის სიღრმეშია განთავსებული და არხის ბლოკირებას ახდენს. ასეთ პირობებში NMDA რეცეპტორი, არხის გახსნის მიუხედავად, იონებს არ ატარებს. მემბრანის დეპოლარიზაციის შემთხვევაში Mg^{2+} -ი იონური არხიდან ამოვარდება და პრესინაფსიდან გამოყოფილი გლუტამატის მოქმედებით გახსნილი იონური არხი იწყებს Na^{+} -ის და განსაკუთრებით, Ca^{2+} -ის იონების უჯრედში გატარებას, რასაც თან სდევს მემბრანული პოტენციალის შეცვლა და მეორად-მესენჯერული სისტემის გააქტივება. ვარაუდობენ, რომ NMDA რეცეპტორებში მიმდინარე ეს პროცესები განაპირობებენ ნერვულ სისტემაში მიმდინარე სინაფსურ პლასტიკურობას, რაც საფუძვლად უნდა ედოს მეხსიერების მექანიზმების ფუნქციობას (Hebb, 1949). ამ თვისებებიდან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორებს განიხილავენ როგორც დასწავლის პროცესების განმსაზღვრელ ძირითად ერთეულს (Kandel, et al., 2000). ამავე დროს, მეხსიერების



სურ. 9. სატესტო სინჯებში (I, II) სივრცითი ამოცანის დასწავლის სტრატეგიები მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველებში.

ორდინატაზე: ადგილის ან სიგნალის დასწავლის სტრატეგიათა ფარდობითი რაოდენობა %-ში. თითოეულ სვეტში წარმოდგენილია ჯგუფის გასაშუალებული მონაცემები.

დარღვევები შეიძლება განვითარდეს არა მხოლოდ იმ პროცესების გამო, რომლებიც სინაფსური პლასტიკურობის გაუარესებას იწვევს, არამედ გარემომცველ არეში გლუტამატის ჭარბი რაოდენობის შედეგად, რაც სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს აღინიშნება. უჯრედგარე გლუტამატმა ზეზღვრულ დონეს შესაძლოა მიაღწიოს ხანგრძლივი კრუნჩხვითი აქტივობის ან ტვინის იშემიის დროს, რაც NMDA რეცეპტორების გააქტივებას განაპირობებს. ამგვარ პათოლოგიურ პირობებში ნეირონის მემბრანა ქრონიკული დეპოლარიზაციის მდგომარეობაშია და NMDA იონური არხი თავისუფალია Mg^{2+} -ის იონებისაგან; ამის გამო, გლუტამატის მოლეკულებთან დაკავშირების შედეგად გახსნილი იონური არხი Ca^{2+} -ის იონების დიდ რაოდენობას გაატარებს. თუ ასეთი მდგომარეობა დიდ ხანს გრძელდება, Ca^{2+} -ის იონების ჭარბი რაოდენობა ნეირონის დაზიანებას გამოიწვევს. ვარაუდობენ, რომ AD-ს დროს ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებშიც ქრონიკული დეპოლარიზაციის მსგავსი პროცესები ვითარდება. თუმცა, რა პროცესები განაპირობებენ პირამიდული ნეირონების ქრონიკულ დეპოლარიზაციას, არ არის გამოვლენილი.

არსებული მონაცემების თანახმად, NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებს აქვთ Ca^{2+} -ის იონოტოქსიკურობით გამოწვეული ნეიროდეგენერაციული პროცესების მიმართ ნეიროპროტექტორული როლის შესრულების პოტენცია. იმის გათვალისწინებით, რომ AD პაციენტებში უჯრედების დაღუპვას და ასაკზე დამოკიდებულ ნეიროდეგენერაციის პროცესებს შესაძლოა საფუძვლად მსგავსი პროცესები ედოს, თეორიულად შეიძლება ივარაუდო, რომ NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტები შეაფერხებენ ასეთი პროცესების განვითარებას. შესაბამისად, აუცილებელია გლუტამატის ანტაგონისტების ნეიროპროტექტორული თვისებების ექსპერიმენტული გამოკვლევა. კლინიკურმა გამოკვლევებმა დაადასტურა AD-ის სიმპტომური მკურნალობისთვის NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტის 1-ამინო-3,5-დიმეთილადამანტანის (მემანტინი) ეფექტურობა და მეხსიერების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება მისი ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორთან ერთად გამოყენებისას (Tariot et al., 2004; Gauthier et al., 2005; Reisberg et al., 2006).

არსებული კვლევებით არ არის დადგენილი მემანტინის თერაპიული დოზების შესაძლო ეფექტები მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე. ასევე არ არის შესწავლილი აქვს თუ არა მემანტინს მედიალური სეპტუმის დაზიანებით

განპირობებული მეხსიერების დარღვევის კორექციის პოტენცია და იწვევს თუ არა მემანტინი ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერული სისტემების აქტიურობის მოდულაციას.

შესაბამისად, წარმოდგენილ ნაშრომში მემანტინის (2,5 მგ/კგ ან 5 მგ/კგ) ზემოქმედების ეფექტები შეისწავლებოდა ექსპერიმენტების სამ სერიაში: 1. ღია ველში კვლევით ქცევასა და ამოცნობის მეხსიერებაზე; 2. სივრცით მეხსიერებაზე მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებში; 3. ჰიპოკამპის უჯრედგარეთ სივრცეში გლუტამატის და GABA-ის დონის ცვლილებაზე სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას.

ჩვენს მიერ შერჩეული მემანტინის დოზები განისაზღვრა ლიტერატურაში არსებული მონაცემების საფუძველზე. გამოქვეყნებულ შრომებში აღწერილია, რომ მემანტინის თერაპიული დოზით (ჩვეულებრივ 20-30 მგ/დღეში) ქრონიკული მკურნალობისას რამოდენიმე კვირის განმავლობაში, მემანტინის დონე პლაზმაში აღწევს 0,4-1 მმოლ/ლ-ში მმოლ/ლ-ში (Periclou, et al., 2006) ვირთაგვებში კონცენტრაციის ამ დონის მიღწევა შესაძლებელია ოსმოსური პამპით 10-30 მგ/კგ/დღე შეყვანისას (დაახლოებით 20წთ), ან 2,5-5 მგ/კგ დოზით მწვავე ინტრაპერიტონიალური შეყვანისას (15-30 წთ) (Wenk, et al., 1996) შესაბამისად, მემანტინის 5მგ/კგ დოზით მწვავე ინტრაპერიტონიალური დოზა, შეიძლება მიჩნეულ იქნას ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში გამოყენებული თერაპიული დოზის შესაბამის დოზად, რომელიც კონცენტრაციის პიკს აღწევს ინექციიდან 30 წუთში.

3.4.1. მემანტინის ეფექტები კვლევით ქცევასა და ამოცნობის მეხსიერებაზე ვირთაგვებში

3.4.1.1.მეთოდოლოგია

მასალა. ექსპერიმენტები ჩატარებულია 24 ზრდასრულ მამრ ვირთაგვაზე, რომლებიც ექსპერიმენტის დაწყებისას იწონიდნენ 200-250 გრ. ღია ველში აქტიურობასა და ამოცნობის მეხსიერებაზე მემანტინის ეფექტების კვლევისათვის ვირთაგვებში ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი ($n = 8$) ან მემანტინი დოზით 2,5 ან 5 მგ/კგ ($n = 8-8$ თვითოეული დოზისათვის). ღია ველში ცხოველთა ტესტირების პირობები და აპარატურა აღწერილია პარაგრაფში 3.2.1.

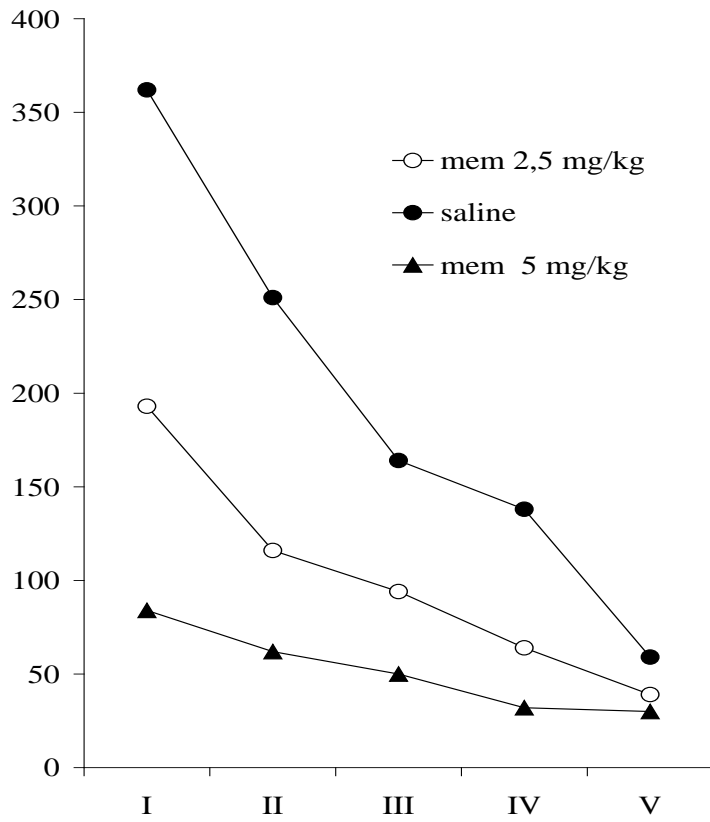
მემანტინის ინექცია. მემანტინი (2,5 ან 5 მგ/კგ; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) ან ფიზიოლოგიური ხსნარი ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა ყოველდღე 30 წუთით ადრე ქცევითი ექსპერიმენტების დაწყებიდან 5 დღის განმავლობაში.

3.4.1.2. მიღებული შედეგები

საკონტროლო და მემანტინის ჯგუფის ცხოველების ლოკომოტორული აქტიურობა (გამოითვლებოდა კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობით) ღია ველში წარმოდგენილია სურ. 10–ზე. მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ მემანტინის ზემოქმედებით მცირდება ლოკომოტორული აქტიურობა, განსხვავება საკონტროლო და მემანტინის ჯგუფებს შორის კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობის მიხედვით სარწმუნოა ($P < 0,05$).

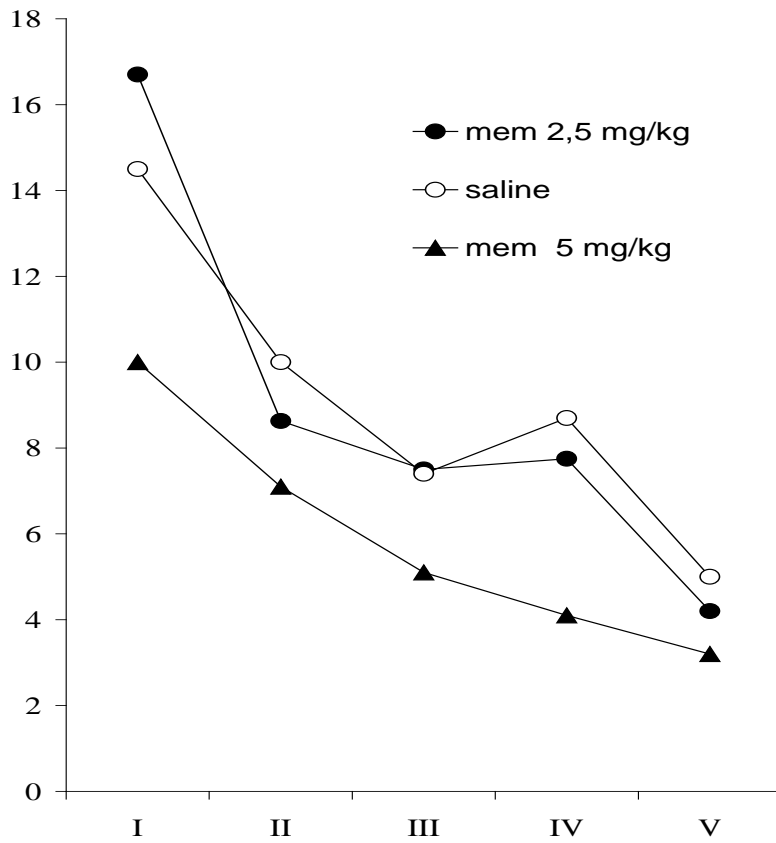
ლოკომოტორული აქტიურობის შემცირება ვლინდება უკვე პირველ სესიაში. პირველ სესიაში ლოკომოტორული აქტიურობის მიხედვით სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მემანტინის სხვადასხვა დოზით ზემოქმედების პირობებში ($P < 0,05$). საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები მომდევნო სესიებში ამცირებენ აქტიურობას, ანუ ავლენენ გარემოს კვლევის ჰაბიტუაციას უცვლელი გარემოს მიმართ. ვირთაგვები, რომლებშიც მემანტინის ინექცია ხდებოდა 2,5მგ/კგ დოზით იგივე გარემოში ავლენენ ჰაბიტუაციის პროცესის შესუსტებას და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებისაგანსარწმუნოდ განსხვავდებიან. 5მგ/კგ დოზით მემანტინის ინექცია იმდენად ამცირებს ლოკომოტორულ აქტიურობას, რომ ჰაბიტუაციის პროცესის გაზომვა შეუძლებელი გახდა.

მიუხედავად იმისა, რომ აქტიურობის დონის შეფასება კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობის მიხედვით აჩვენებს ვირთაგვების ჰაბიტუაციას გარემოს მიმართ, თუმცა, ამ მონაცემების საფუძველზე არ შეიძლება ვიმსჯელოთ ცხოველთა ჰაბიტუაციაზე ღია ველში განთავსებული ობიექტების მიმართ. ობიექტთა კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ ვირთაგვები, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 5 მგ/კგ დოზით ობიექტების კვლევის მაჩვენებლების მიხედვით ნაკლებად აქტიურები არიან იმ ცხოველებთან შედარებით, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 2,5 მგ/კგ დოზით (სურ,11). ღია ველში კვლევითი ქცევის შემცირება ვლინდება უკვე ტესტირების პირველ სესიაში. პირველ სესიაში



სურ. 10. ჰაბიტუაციის პროცესი, რომელიც გამოხატულია ლოკომოტორული აქტიურობის შემცირებით 5 მომდევნო 3 წუთიან სესიაში

ორდინატაზე - კვადრატების გადაკვეთათა რაოდენობა



სურ. 11. ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციის პროცესი, რომელიც გამოხატულია ღია ველში განლაგებული 4 ობიექტის კვლევის საშუალო დროის შემცირებით 5 მომდევნო 3 წუთიან სესიაში

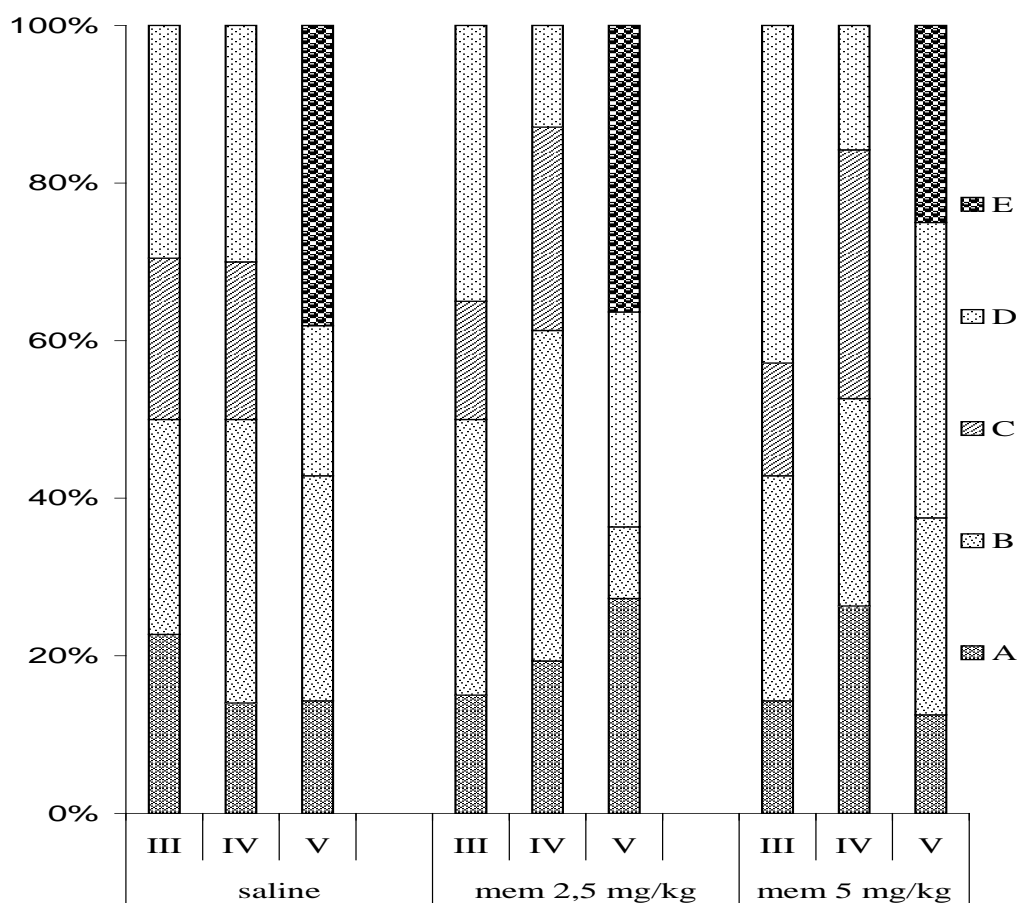
ორდინატაზე - ობიექტების კვლევის საშუალო დრო (წმ-ში)

ობიექტების კვლევის მიხედვით სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მემანტინის ჯგუფებს შორის ($P < 0,05$). კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციის პროცესში სარწმუნო განსხვავება არ არის. მიუხედავად იმისა, რომ ვირთაგვები, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 5 მგ/კგ დოზით ობიექტების კვლევის ჯამური დრო ნაკლებია საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, ისინი აჩვენებენ ჰაბიტუაციის ნორმალურ პატერნს.

ექსპერიმენტში მონაწილე ყველა ჯგუფში გამოვლინდა ობიექტების კვლევის შემცირება მე-2 და მე-3 სესიაში, რაც მიუთითებს, რომ ჰაბიტუაციის პროცესი ნორმალურად მიმდინარეობს (სურ,11).

ამოცნობის მეხსიერების შესაფასებლად გამოიყენებოდა ობიექტის სიახლის უპირატესობის ტესტი, რომელშიც ცხოველების მიერ ახალი ობიექტის კვლევის შედარება ხდება ნაცნობი ობიექტების კვლევასთან და ობიექტთა ლოკალიზაციის ტესტი, რომელიც აფასებს ნაცნობი ობიექტის ახალ ადგილზე გადანაცვლების დეტექციის უნარს. მე-12 სურათი აჩვენებს, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები, ასევე ცხოველები, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 2,5 მგ/კგ დოზით ნორმალურად რეაგირებენ ღია ველში ფიგურების კონფიგურაციის ცვლილებაზე, ანუ უფრო აქტიურად იკვლვენ ადგილნაცვალ ობიექტს. ამ მიმართებით ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P > 0,05$). ვირთაგვები, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 5 მგ/კგ დოზით, არ რეაგირებენ ობიექტის ადგილის ცვლილებაზე, ანუ ვერ ახდენენ სივრცეში ობიექტთა კონფიგურაციის ცვლილების დეტექციას.

მემანტინის 2,5 მგ/კგ დოზა არ მოქმედებს ცხოველების უნარზე მოახდინონ ობიექტის სიახლის დეტექცია. ამ ჯგუფის ცხოველები, ისევე როგორც საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები რეაგირებენ ობიექტის სიახლეზე და ნაცნობობიექტებთან შედარებით მეტ დროს ატარებენ ახალ ობიექტთან. ამ მაჩვენებლის მიხედვით აღნიშნულ ჯგუფებს შორის არ არის სარწმუნო განსხვავება ($P > 0,05$). საპირისპირო შედეგია მიღებული ვირთაგვებში, რომლებშიც გამოიყენებოდა მემანტინი 5 მგ/კგ დოზით: ისინი არ ამჟღავნებენ ობიექტის სიახლის დეტექციის უნარს. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ: მემანტინით ზემოქმედება იწვევს კვლევითი აქტიურობის დოზაზე



სურ. 12. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების რეაქტიულობა ღია ველში ობიექტის სივრცით (IV დღე) და არასივრცით (V დღე) ცვლილებაზე. ჰისტოგრამა წარმოადგენს ტესტირების მეოთხე დღეს გადაადგილებული (B) და გადაუადგილებელი (A,C,D) და ასევე ტესტირების მეხუთე დღეს ახალი (E) და ნაცნობი ობიექტების (A,B,D) კვლევის ფარდობით დროს 3 წთ-იან სესიაში.

ორდინატაზე - ობიექტების კვლევის დრო (%-ში) 3 წთ-იან სესიაში

დამოკიდებულ დაქვეითებას; მემანტინის 2.5 მგ/კგ დოზა არ იწვევს სივრცითი და ობიექტთა სიახლის დეტექციის უნარის დაქვეითებას; მემანტინის 5მგ/კგ დოზა არღვევს როგორც ამოცნობის მახსიერების ორივე სახეს, ასევე ზოგადად ლოკომოტორულ აქტიურობას.

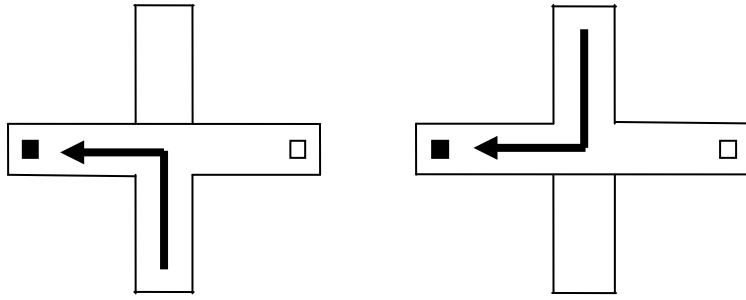
3.4.2. მემანტინის ეფექტები სივრცით მახსიერებაზე მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში.

3.4.2.1. მასალა და მეთოდოლოგია.

მასალა. წარმოდგენილ კვლევაში გამოყენებული იყო 49 მამრი ზრდასრული ვირთაგვა, რომლებიც ექსპერიმენტების დაწყებისას იწონიდნენ 200–250 გრ–ს. ცხოველები განაწილებული იყვნენ შემდეგ ჯგუფებში: ცრუოპერირებული ცხოველები (n = 25) და მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველები (n = 24). სივრცით მახსიერებაზე მემანტინის ეფექტების კვლევისათვის ცრუოპერირებული და მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ცხოველები იყოფოდა ჯგუფებად, რომელთაგან ნაწილში ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი, ხოლო ნაწილში მემანტინი (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 2,5 მგ/კგ ან 5 მგ/კგ დოზით. მემანტინი ან ფიზიოლოგიური ხსნარი შეგვყავდა 30 წუთით ადრე ქცევითი ტესტირების დაწყებამდე.

ნეიროქირურგიული ოპერაცია. ნეიროქირურგიული ოპერაციის პირობები და მედიალური სეპტუმის ელექტროფიზიოლოგიური დაზიანების მეთოდოლოგია აღწერილია პარაგრაფში 2.2.

ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში. ცხოველთა ტრენირება მინდინარეობდა 4 მკლავიან ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომლის იატაკი და კედლები დამზადებული იყო ყავისფერი პლექსიგლასისაგან. ცენტრალური მოედნიდან (გვერდები=13 სმ) ლაბირინთის მკლავები (12.5 სმ სიგანე, 46 სმ სიგრძე, 7 სმ სიმაღლე) რადიალურად იყო განლაგებული. ლაბირინთი მოთავსებული იყო საექსპერიმენტო ოთახის იატაკიდან 0.7 მეტრის სიმაღლეზე. ლაბირინთის ყოველი მკლავის ბოლოს მოთავსებული იყო საკვებური. სასტარტო მკლავის მკლავის მოპირდაპირე მკლავი ბლოკირებული იყო შავი პლექსიგლასის ფარით (13.5 სმ სიგანე), რის გამოც, ლაბირინთი იღებდა "T"-ს მაგვარ ფორმას. საექსპერიმენტო ოთახი (3 მ x 4 მ) მდიდარი იყო ორიენტირებით, მათ ფერადი პოსტერებით და მუქი ფერის სამგანზომილებიანი



ადგილის დასწავლა

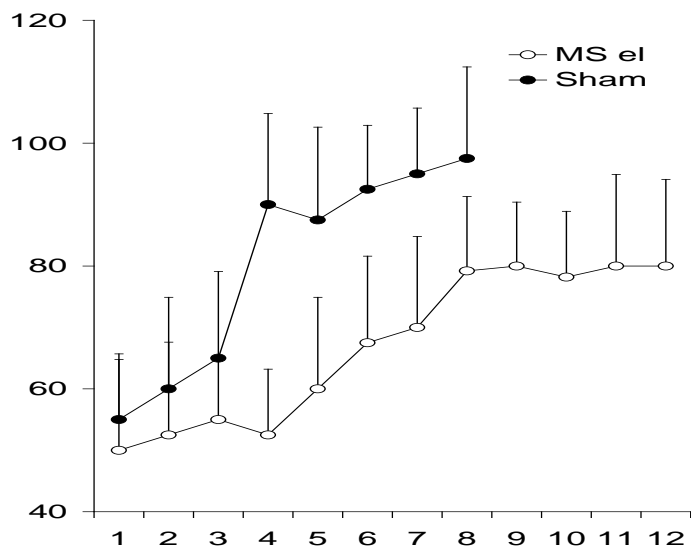
სურ. 13. ლაბირინთის კონფიგურაცია. ჩრდილოეთი და სამხრეთი მკლავები წარმოადგენდა სასტარტო მკლავებს, ხოლო დასავლეთი და აღმოსავლეთი მკლავები სამიზნე მკლავს. როცა გაშვება ხდებოდა სამხრეთ სასტარტო მკლავიდან, ჩრდილოეთის მკლავი იყო დაბლოკილი. ადგილის დასწავლის ამოცანაში, ცხოველს უნდა დაესწავლა საკვების ადგილმდებარეობა („დასავლეთით“ ამ ამოცანაში).

ობიექტებით, რომლებიც ღია შეფერილობის კედელთან საკმაოდ კონტრასტულები იყვნენ. ადგილის დასწავლის ვერსიაში (სურ. 13) (90 ცდა, 1 ცდა/წთ) ვირთაგვები თავსდებოდნენ რომელიმე მკლავში (მაგ., მკლავში რომელიც ორიენტირებული იყო დასავლეთისკენ) და ცხოველებს უნდა მოემეზნათ ჯილდო (საკვები). სასტარტო მკლავი იცვლებოდა შემთხვევითი თანმიმდევრობით. ყოველი სინჯის დაწყებამდე საკვების მცირე ულუფა თავსდებოდა სამიზნე მკლავის ბოლოში, ვირთაგვის ჩასმა სასტარტო მკლავში სახით ლაბირინთის ცენტრისკენ. ჯილდოს მიღების ან არასწორ მკლავში შესვლის შემდეგ ცხოველებს ვაბრუნებდით თავიანთ გალიებში. სინჯებს შორის ინტერვალი შეადგენდა 60 სეკ–ს. კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის (10 მომდევნო სინჯიდან 9 სწორი პასუხი) სინჯების რაოდენობათა განსხვავება ჯგუფებს შორის ფასდებოდა ვილკოვსონ–მან–უიტნის ტესტით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება ფასდებოდა $P < 0.05$ დონეზე.

ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ ხდებოდა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების ვერიფიკაცია (მეთოდი აღწერილია პარაგრაფში 2.2).

3.4.2.2. მიღებული შედეგები

ქცევითი ტესტირების შედეგები წარმოდგენილია მე-14 სურათზე. ცრუოპერირებული ცხოველები ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას სწავლობენ უფრო სწრაფად, ვიდრე მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველები. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ადგილის დასწავლის ვერსიაში ცრუოპერირებული ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს (9/10 სწორი პასუხი) აღწევენ დაახლოებით 28,6 სინჯში, ხოლო მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში 64 სინჯში ($P < 0.01$). ეს ფაქტი მიუთითებს ადგილის დასწავლის სტრატეგიის აშკარა დეფიციტზე მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ვირთაგვებში. ჩვენი შედეგები აჩვენებს, რომ მედიალური სეპტუმი აუცილებელია ადგილის დასწავლისათვის და ასევე, მიუთითებს მის როლზე სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავებაში.



სურ. 14. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის მრუდი სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში

ორდინატაზე: - სწორი პასუხები %-ში (საშ+sem)
 აფსცისაზე- ცდის ბლოკები (5 ცდა ბლოკში).

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ მემანტინის თერაპიული დოზა 5 მგ/კგ-ზე იწვევს ზოგიერთ ცხოველში მოძრაობის შენელებას. ამის გამო ცრუოპერირებული ცხოველების 25 % (12-დან 3) და მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველების 33 % (12-დან 4) გამოეთიშნენ ქცევით ტესტირებას. არცერთი ცხოველი არ იქნა გამოთიშული იმ ჯგუფის ცხოველებიდან რომლებიც იღებდნენ მემანტინს დოზით 2.5 მგ/კგ-ზე და ფიზიოლოგიურ ხსნარს. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებულ იქნა ცხოველთა შემდეგი ჯგუფების მონაცემები: ცრუოპერირებული-ფიზიოლოგიური, (n=8) და ცრუოპერირებული-მემანტინი 2.5 მგ/კგ-ზე (n=8), 5 მგ/კგ-ზე (n=9). მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე, ფიზიოლოგიური (n=8), მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე მემანტინი 2,5 მგ/კგ (n=8), 5 მგ/კგ-ზე (n=8).

მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ცხოველებზე მემანტინის გავლენა ადგილის დასწავლაზე წარმოდგენილია მე-15 სურათზე. ცრუოპერირებული+მემანტინი (5 მგ/კგ-ზე) ჯგუფის ცხოველები კრიტერიუმს საშუალოდ 53.5 სინჯში აღწევენ. ქცევითი ტესტის დაწყებამდე 30 წუთით ადრე მემანტინის 2.5 მგ/კგ-ზე დოზით შეყვანა ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებაზე გავლენას არ ახდენს. მიღებული შედეგები მიუთითებს რომ ცრუოპერირებულ ცხოველებში მემანტინის შეყვანა (5 მგ/კგ-ზე), საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით (ცრუოპერირებული+ფიზიოლოგიური), მნიშვნელოვნად აუარესებს ადგილის დასწავლას: კრიტერიუმამდე დასწავლა სარწმუნოდ არის გაუარესებული ($P < 0.05$). ქცევით ტესტირებამდე 30 წუთით ადრე 2.5 მგ/კგ-ზე და 5 მგ.კგ-ზე მემანტინის შეყვანა არ აუმჯობესებს ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში.

ამრიგად, ჩვენი კვლევებით გამოვლინდა, რომ ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით მწვავე შეყვანა აუარესებს მეხსიერებას ცრუოპერირებულ ცხოველებში და არ აუმჯობესებს სივრცით მეხსიერებას მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში.

3.4.3. ჰიპოკამპის უჯრედგარე სივრცეში გლუტამატის და GABA-ს გამოთავისუფლება სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას ვირთაგვებში.

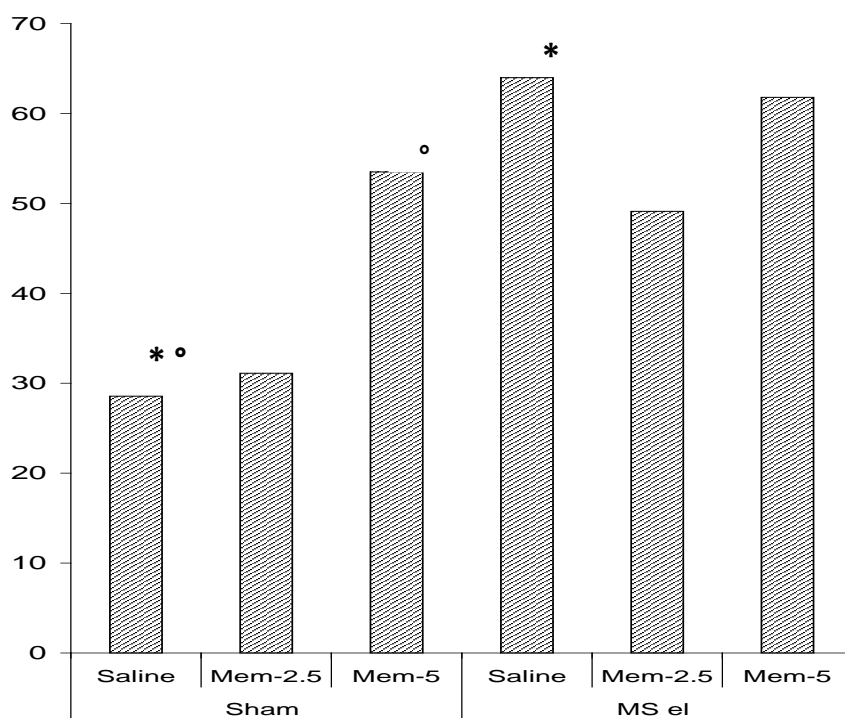
წარმოდგენილ ნაშრომში შესწავლილია მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები ჰიპოკამპში გლუტამატისა და გამა-ამინო-ერბომჟავას (GABA) გამოთავისუფლებაზე სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში ტესტირებამდე, ტესტირებისას და ტესტირების შემდეგ. ამას გარდა, შესწავლილია მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები გლუტამატისა და GABA-ის გამოთავისუფლებაზე KCl-ით სტიმულაციის პირობებში.

3.4.3.1. მასალა და მეთოდები.

მასალა. ექსპერიმენტები ჩატარებულია 18 მამრ, უჯიშო, 200 და 250 გრამამდე წონის მქონე ვირთაგვაზე. კვლევა ჩატარდა ორ ჯგუფზე: ერთი ჯგუფი, რომლებშიც ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა მემანტინი დოზით – 2,5 მგ/კგ/დღეში (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) და მეორე ჯგუფი, რომლებშიც ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი 4 კვირის განმავლობაში.

ოპერაცია: მიკროდიალიზის მიმმართველი კანულის (CMA/11; CMA/Microdialysis, Stockholm, Sweden) ჩანერგვა ხდებოდა სტერეოტაქსული აპარატით მარცხენა ჰიპოკამპში კოორდინატებით: 4.8 მმ-ით უკან ბრეგმადან, 4,5 მმ-ით ლატერალურად მუა ხაზიდან და 3.2 მმ-ით ვენტრალურად ქალას ძვლიდან სტერეოტაქსული ატლასის შესაბამისად Paxinos and Watson (Paxinos, Watson, 1998)

სპონტანური მორიგეობა: ცხოველთა ტრენირება ხდებოდა ოთხ მკლავიან, ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში (დაწვრილებით აღწერილია 3.4.2.1. პარაგრაფში). ყოველი ცხოველი თავსდებოდა ლაბირინთის ცენტრში და ეძლეოდა თავისუფლად გადაადგილების საშუალება 20 წუთის განმავლობაში. აღირიცხებოდა მკლავებში შესვლათა რაოდენობა და თანმიმდევრობა მორიგეობის დონის განსაზღვრისათვის (McIntyre, et al., 2002). მკლავებში შესვლათა სიხშირე აღირიცხებოდა ვიდეო კამერით. მორიგეობად ითვლებოდა, თუ ხუთი სინჯიდან ცხოველი ოთხ განსხვავებულ მკლავში შევიდოდა. ამ პროცედურის გამოყენებით მორიგეობის პროცენტული მაჩვენებლების დათვლა ხდებოდა შემდეგი



სურ. 15. მემანტინის ზემოქმედების ეფექტები ადგილის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ცხოველებში.

ორდინატაზე: ამოცანის კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა . (*, ° - $P < 0.05$).

გამოთვლებით: (რეალური მორიგეობის შეფარდება შესაძლო მორიგეობასთან, გამრავლებული 100-ზე). შესაძლო მორიგეობა ექვივალენტურია მკლავში შესვლათა რაოდენობას გამოკლებული ოთხი.

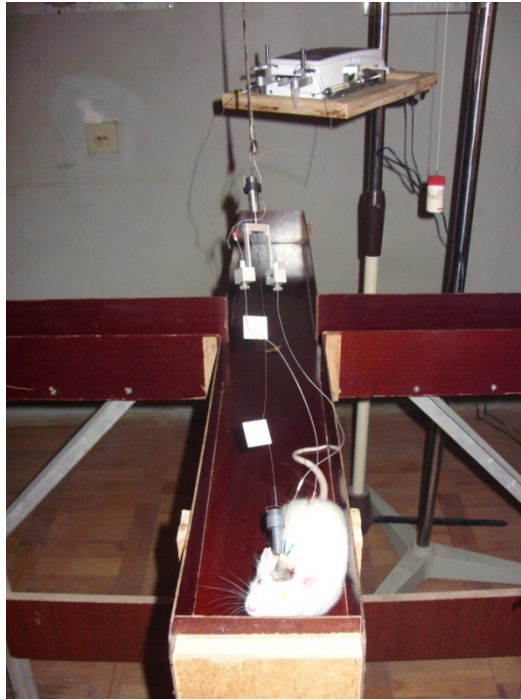
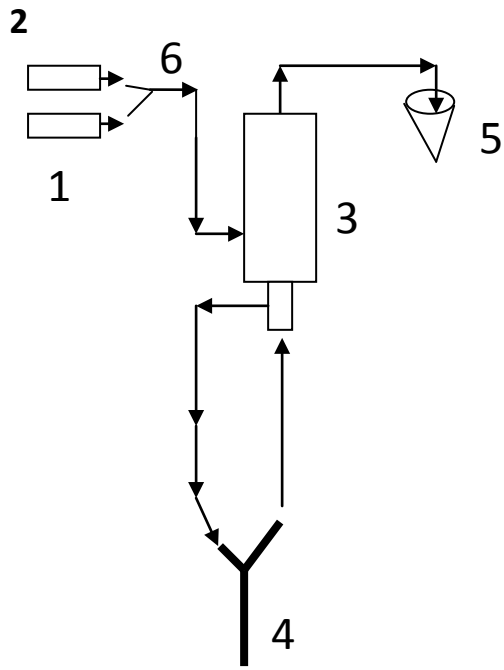
მიკროდიალიზი. ლაბირინთში ტესტირებამდე, მიკროდიალიზის ზონდი თავსდებოდა ჰიპოკამპში ჩანერგილ კანულაში და ცხოველი თავსდებოდა კამერაში (45სმ, 35 სმ, 35 სმ). ზონდი დაკავშირებული იყო, პლასტიური მილით ერთ მილილიტრიან შპრიცთან, რომელიც ჩამაგრებული იყო მიკროსაინექციო ტუმბოში (იხ. სურ. 16) და ხელოვნური ცერებროსპინალური სითხის პერფუზია მიმდინარეობდა 2.0 ნლ/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.

3.4.3.2. მიღებული შედეგები

ჩვენს ექსპერიმენტებში მამრ ვირთაგვებში მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზის გამოყენებით შეისწავლებოდა, იწვევს თუ არა NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტის ზემოქმედება დასწავლის პროცესის გაუარესებას ინტაქტურ ცხოველებში. როგორც ნაჩვენებია სურ 17-ზე კონტროლთან შედარებით მემანტინის ჯგუფის ვირთაგვებს, ტესტირებისას მკლავებში შესვლათა რაოდენობა გაცილებით დაბალი აქვთ. თუმცა, ჯგუფები არ განსხვავდებიან მორიგეობის დონით. შედეგები მიუთითებს, რომ ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის ზემოქმედება იწვევს ლოკომოტორული აქტიურობის

ა

ბ



სურ. 16. ა - მიკროდიალიზატის სინჯების აღების მეთოდის სქემატური გამოსახულება

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

ზონდის მემბრანიდან გამომავალი მოცულობა 0,56 მკლ.

შემავალი მოცულობა 28,4 მკლ.

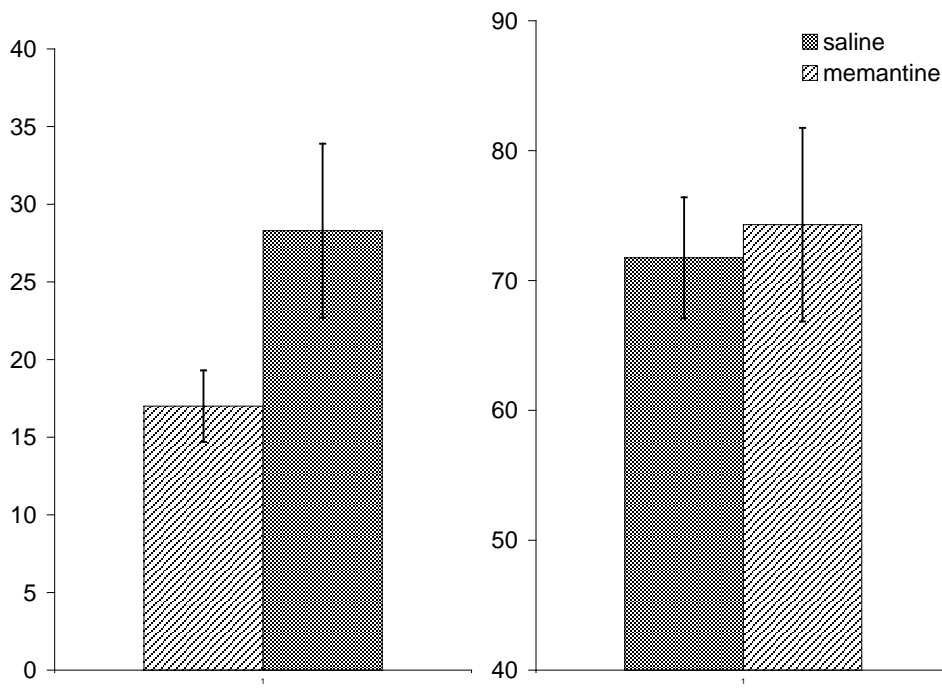
ჯამური მოცულობა დაახლოებით 40 მკლ.

ბ - საექსპერიმენტო გარემო ჯვრისმაგვარ ლაბორინტში ტესტირებისას გამდინარე მიკროდიალიზის მეთოდით მიკროდიალიზატის სინჯების აღებისათვის

(კვლევითი ქცევის) დაქვეითებას ($p < 0,05$), მაგრამ არ ახდენს გავლენას სივრცით მუშა მენსიერებაზე, რომელიც ფასდებოდა ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში.

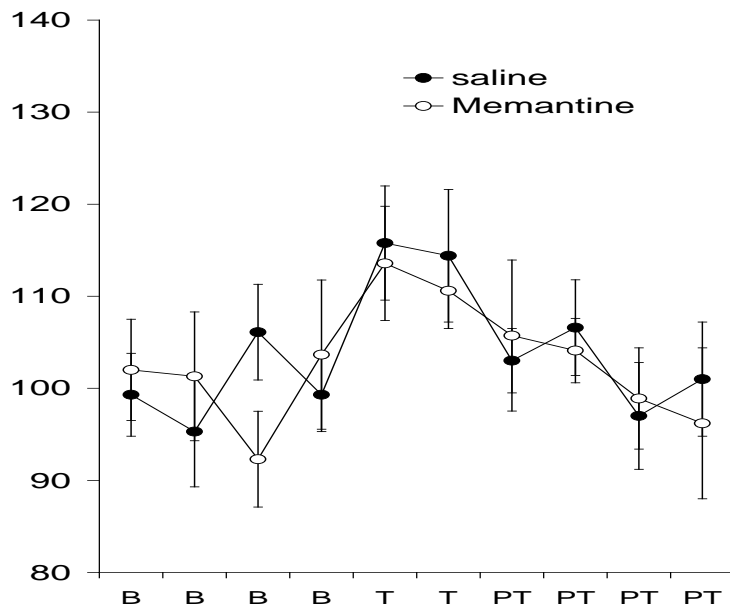
ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობდნენ ქცევით ექსპერიმენტებში მიკროდიალიზატის სინჯების აღებით, იყო შემდეგი: მემანტინის შეყვანით ($n = 5$), ფიზიოლოგიურის შეყვანით – კონტროლი ($n = 6$). მემანტინის და პლაცებოს ჯგუფებში ქცევითი ტესტირებისას აღებული დიალიზატის 10 წუთიან სინჯებში ტესტის შესრულებისას გლუტამატის გამოთავისუფლება მომატებულია (ფონურ მაჩვენებელთან შედარებით ცვლილება %-ში), თუმცა ფონური მაჩვენებლებისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება ($p > 0,05$) (სურ.18). ქცევითი ტესტირების დროს ჰიპოკამპური GABA-ის დონე არცერთ ჯგუფში არ იცვლება ($p > 0,05$).

ტვინიდან მიკროდიალიზით მიღებული გლუტამატის და GABA-ს ნიმუშები ყოველთვის არ იძლევა საშუალებას ვიმსჯელოთ მათ სინაპსურ წარმოშობაზე. ამის გამო, მიკროდიალიზით შეგროვებული გლუტამატის და GABA-ის წარმოქმნის წყარო დღემდე დავის საგანია – ნეირონულია თუ ასტროგლიური, სინაპსურია თუ ექსტრასინაპსური. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ KCl-ით სტიმულაცია, ეს არ იძლევა სრულ გარანტიას, რომ გამონთავისუფლებული გლუტამატი არის მხოლოდ ნეირონული წარმოშობის, რამდენადაც უკანასკნელი მონაცემები მიუთითებს, რომ ასტროციტებსაც შეუძლია ციტოზოლში ტრანსმიტერული ვეზიკულებიდან გამოთავისუფლოს გლუტამატი Ca^{2+} იონების მომატების საპასუხოდ (Montana, et al., 2006).



სურ. 17. სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ტესტირების შედეგები (საშ ± SEM) საკონტროლო ცხოველებსა და მემანტინით ზემოქმედების პირობებში.

ორდინატაზე: A - ლაბირინთის მკლავებში შესვლათა რაოდენობა
 B - მორიგეობა %-ში



სურ. 18. ჰიპოკამპში გლუტამატის დონის ცვლილება სივრცითი მორიგეობის ამოცანით ტესტირებისას მემანტინის ზემოქმედების პირობებში და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში (*B* - ფონური მაჩვენებლები, *T* - ტესტის შესრულების დროს და *PT* - ტესტის შესრულების შემდეგ)

ორდინატაზე: გლუტამატის ფონური მაჩვენებლების ცვლილება %-ში (*Mean ± SEM*).

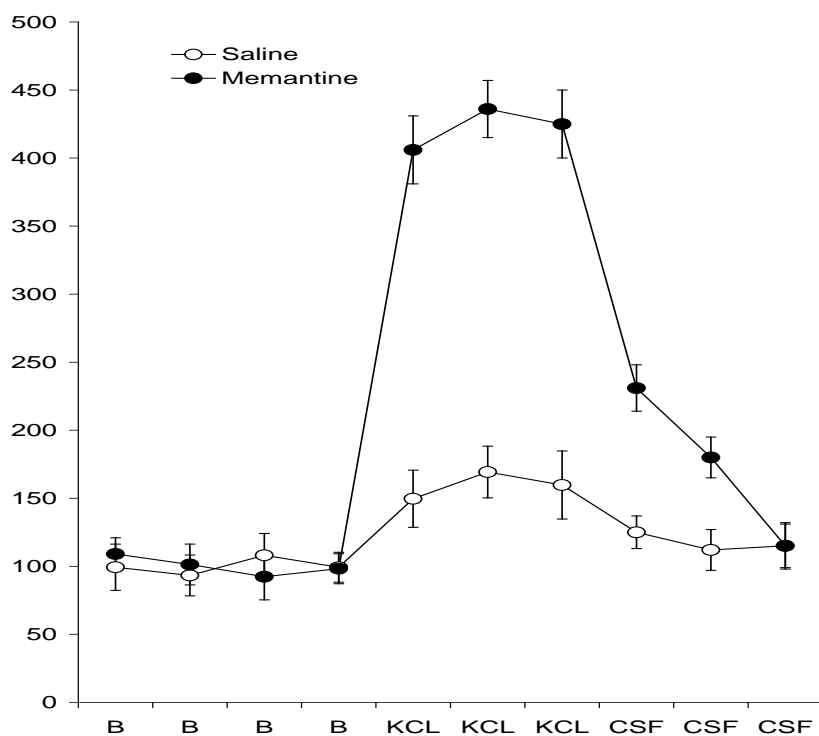
წარმოდგენილ ნაშრომში ჩვენ გამოვიკვლიეთ მემანტინით ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები ჰიპოკამპში ფონურ და KCl-ით სტიმულაციის პირობებში გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლებაზე თავისუფლად მოძრავ ცხოველებზე. ვინაიდან, ნეიროტრანსმიტერთა გამოთავისუფლების აბსოლუტური პიკი მნიშვნელოვნად ვარირებს ცალკეულ ცხოველთა შორის, რაც მნიშვნელოვნად ცვლის ჯგუფებს შორის მონაცემებს, ჩვენ 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 4 აჩვენებს ცხოველთა რაოდენობას, რომლებშიც გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლება KCl-ით სტიმულაციის საპასუხოდ 25%-ით გაიზარდა. ამ კრიტერიუმის მიხედვით, მემანტინის ჯგუფის ცხოველები იყვნენ მოპასუხეები, ხოლო საკონტროლო ჯგუფიდან მხოლოდ ერთ ცხოველში იქნა გამოვლენილი GABA-ის დონის ზრდა სტიმულაციის საპასუხოდ. ჰისტოლოგიურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ მიკროდიალიზის ზონდი ეხებოდა ჰიპოკამპს, შესაბამისად მიღებული განსხვავებები არ შეიძლება განპირობებული იყოს ტვინში მათი გასხვავებული მდებარეობით.

გამოვლინდა KCl-ით სტიმულაციით ჰიპოკამპში გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლების ზრდა მემანტინის ჯგუფის ცხოველებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. KCl-ის სტიმულაციის პასუხის სხვაობა ამ ორ ჯგუფს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0,01$). აღსანიშნავია, რომ გლუტამატის და GABA-ის დონის დაბრუნება ფონურ მონაცემებამდე აჩვენებს, რომ KCl-ით სტიმულაციას არ აქვს რაიმე ხანგრძლივი დამაზიანებელი ეფექტი. ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას უჯრედგართა გლუტამატის და GABA-ის დონის ცვლილება წარმოდგენილია სურ. 19 და სურ 20-ზე.

მიღებული შედეგების თანახმად, ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედებით ჰიპოკამპის გლუტამატერგული ნეიროტრანსმისის ცვლილება არ მოქმედებს სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში სივრცით მუშა მესხიერებაზე.

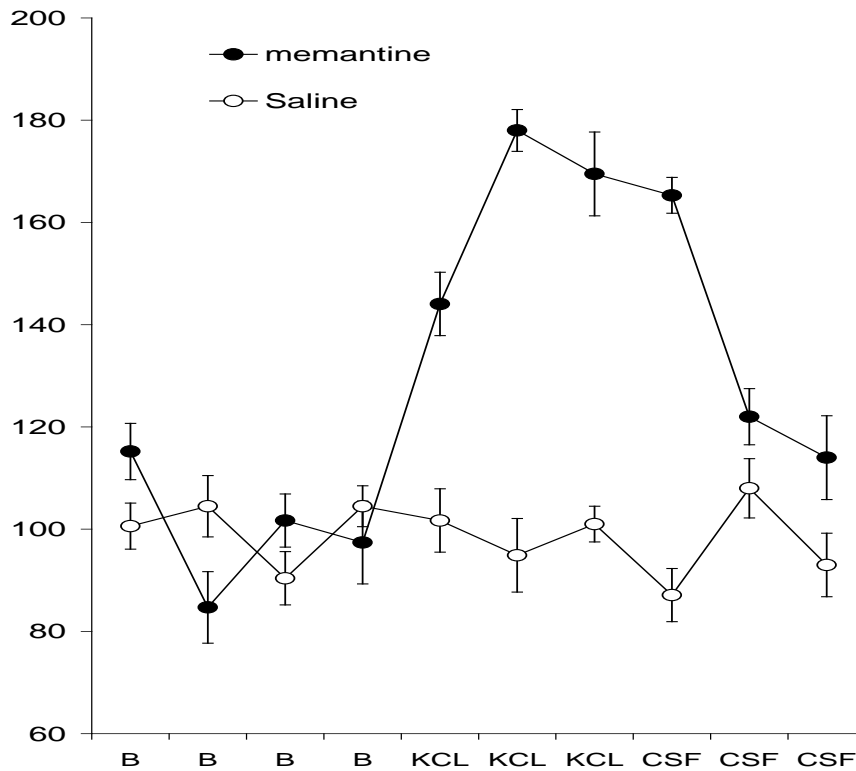
ცხრილი 4. თითოეულ ჯგუფში ცხოველთა რაოდენობა, რომლებიც KCl-ით სტიმულაციის პირობებში აჩვენებენ გლუტამატის და GABA-ს დონის 25%-იან ზრდას (მოპასუხეები) ფონთან შედარებით

| ჯგუფი | ნეიროტრანსმიტერი | მოპასუხე | არამოპასუხე |
|----------------|------------------|----------|-------------|
| ფიზიოლ. ხსნარი | გლუტამატი | 5 | 1 |
| | GABA | 1 | 5 |
| მემანტინი | გლუტამატი | 5 | 0 |
| | GABA | 4 | 1 |



სურ. 19. KCl-ით სტიმულაციით ჰიპოკამპში გლუტამატის დონის ცვლილება მემანტინის ზემოქმედების პირობებში და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში. (B – ფონი, KCl - სტიმულაცია კალიუმის ქლორიდით. CSF - ცერებროსპინალური სითხე)

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



სურ. 20. KCl-ით სტიმულაციით ჰიპოკამპში GABA-ს დონის ცვლილება მემანტინის ზემოქმედების პირობებში და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში. (B – ფონი, KCl - სტიმულაცია კალიუმის ქლორიდით. CSF - ცერებროსპინალური სითხე)

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

მიღებული შედეგების საერთო განხილვა

წარმოდგენილ ნაშრომში მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში სექტოპიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობას სხვადასხვა ქცევითი ამოცანებით ტესტირების საფუძველზე, მედიალური სექტუმის ელექტროლიზური, იმუნო- და/ან ნეიროტოქსინით დაზიანების პირობებში შევისწავლიდით. მედიალური სექტუმის ელექტროლიზური დაზიანება მოიცავს როგორც იქ არსებული უჯრედების, ისე გამავალი ბოჭკოების დაზიანებას, იბოტენის მჟავით დაზიანება, უპირატესად GABA-ერგულ უჯრედებს აზიანებს და ჰიპოკამპის ქოლინერგულ პროექციებს ძირითადად ინაქტურს ტოვებს, ხოლო იმუნოტოქსინ საპორინით დაზიანება შერჩევითად აზიანებს ქოლინერგულ ნეირონებს. ჩვენს ექსპერიმენტებში სივრცისა და ობიექტთა ამოცნობის მეხსიერებას ვაფასებდით ტესტით, რომელიც ახალი ობიექტის (ან მისი ახალი ადგილმდებარეობის) მიმართ სპონტანურად აღმოცენებული კვლევითი ქცევის გამოვლენაზეა დაფუძნებული. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს ვიმსჯელოთ მედიალური სექტუმის ჩართულობის შესახებ კვლევით ქცევაში, ჰაბიტუაციასა და ამოცნობის მეხსიერებაში და აგრეთვე სექტოპიპოკამპური პროექციების ცალკეული შემადგენლის მონაწილეობაზე აღნიშნულ პროცესებში.

მიღებული შედეგებისა და მათი ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ მედიალური სექტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველები ისევე რეაგირებენ ობიექტის სიახლეზე, როგორც ცრუოპერირებული ცხოველები, რაც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ობიექტის სიახლის დეტექციის მექანიზმებში მედიალური სექტუმი არ მონაწილეობს. მსგავსი შედეგებია აღწერილი კორნეკუკისა და თანაავტორების (Kornecook et al, 1999) მიერ ამოცნობის მეხსიერების სხვა პარადიგმით შეფასებისას: მედიალური სექტუმის და ბროკას დიაგონალური კონის ელექტროლიზური დაზიანება არ იწვევს ორი-ნიმუშის მიხედვით ობიექტის დისკრიმინაციის ამოცანის (two-choice object-discrimination task) შესრულების დარღვევას. განსხვავებით ამ მონაცემებისაგან მიჰრერის (Myhrer, 1989) შრომებში ნაჩვენებია, რომ მედიალური სექტუმის ელექტროლიზური დაზიანება იწვევს სიახლის მიმართ უპირატესი ინტერესის ტენდენციის შემცირებას. მრავალი მიზეზი შეიძლება არსებობდეს, რაც შედეგებს შორის ამგვარ განსხვავებებს იწვევს. პირველ

რიგში, მიჰრერის შრომაში დაზიანების მქონე ცხოველებში აღინიშნება კვლევითი ქცევის შემცირება, როგორც ნაცნობი, ისე ახალი ობიექტების მიმართ. ეს შესაძლოა მიანიშნებდეს, რომ ამ ცხოველებში სიახლეზე რეაქციის შემცირება განპირობებულია იმით, რომ ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, ზოგადად შემცირებულია კვლევითი ქცევის დონე. მიღებული შედეგების განსხვავების ერთერთი მიზეზი ასევე შესაძლოა იყოს სხვადასხვა ქცევითი პარადიგმის გამოყენება: განსხვავებით ჩვენი ექსპერიმენტებისაგან, ამ ცხოველებს ეძლეოდათ საშუალება წინასწარ ეკვლიათ ცარიელი (ობიექტების გარეშე) ღია ველი. უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთ კვლევაში ობიექტების წარდგენას წინ უსწრებს ჰაბიტუაციის სესია/სესიები ცარიელ ღია ველში (Paban et.al. 2005). რადგან ამოცნობის ამოცანაში ტრენირება არ არის დაკავშირებული დაჯილდოებასთან ან განრიდების გამომწვევ სტიმულთან, დასწავლა მიმდინარეობს ნაკლები სტრესისა და აქტიურობის პირობებში (Ennaceur, Delacour 1988). ამიტომ, საექსპერიმენტო გარემოს შეჩვეული ცხოველები სავარაუდოდ ნაკლებად აქტიურები არიან ამოცნობის ამოცანაში ტრენირებისას, იმ ცხოველებთან შედარებით, რომელთაც არ მიეცათ წინაპერიოდში საექსპერიმენტო გარემოსთან შეგუების საშუალება. ასევე გასათვალისწინებელია განსხვავებები ტესტირების პირობებში: ღია ველის ზომა, გამოყენებული ობიექტების რაოდენობა და ასევე სესიებს შორის ინტერვალი, ანუ დაყოვნების პერიოდის ხანგრძლივობა. ტესტირების პირობებისა და პროცედურული განსხვავებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ღია ველში შესაფასებელ სხვადასხვა ქცევით პარამეტრებზე, რაც სხვადასხვა ლაბორატორიაში მიღებული შედეგების შედარების შესაძლებლობას ართულებს. შესაბამისად, მედიალური სეპტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველების მეხსიერების შეფასების შედეგები, რომლებიც მიღებულია ერთიდაიგივე პირობებში ტესტირებისას, გაცილებით ღირებულია, ვიდრე სხვადასხვა ლაბორატორიებში, განსხვავებული პროცედურით ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგები.

მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება აუარესებს სივრცით ამოცნობის მეხსიერებას და რომ მედიალური სეპტუმი უფრო მეტად პასუხისმგებელია სივრცითი ცვლილების დეტექციაზე, ვიდრე გარემოში ობიექტის ცვლილებაზე. რადგან, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველები არ ავლენენ ახალი

ობიექტის სიახლის დეტექციის დეფიციტს და დეფიციტი ვლინდება მხოლოდ სივრცითი სიახლის დეტექციაში, იგი არ შეიძლება განპირობებული იყოს ყურადღების დეფიციტით: ყურადღების მექანიზმების დარღვევის შემთხვევაში დეფიციტი უნდა გამოვლენილიყო ტესტის ორივე ვარიანტში. მიღებული შედეგებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მედიალური სექტუმი აუცილებელია ნორმალური სივრცითი ამოცნობის მეხსიერებისა და სივრცითი გარემოს შესახებ ინფორმაციის დამუშავების პროცესისათვის, და ობიექტების და სივრცითი ამოცნობის მეხსიერებას განსხვავებული ნერვული სუბსტრატები ემსახურებიან.

იბოტენის მჟავით დაზიანების მქონე ცხოველებში გაუარესებულია ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია უცვლელ გარემოში, თუმცა სივრცითი და ობიექტის ფიზიკური მახასიათებლის ცვლილების დეტექციის უნარი შენარჩუნებულია: მედიალურ სექტუმში იბოტენის მჟავის ინექციით არაქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების დაზიანებამ, განაპირობა კვლევითი ქცევის ორგანიზაციის დარღვევა, მაგრამ არ გამოიწვია ჰიპოკამპის ფუნქციის ისეთი დარღვევა, რაც საკმარისი იქნებოდა ამოცნობის მეხსიერების დეფიციტისათვის. ეს ფაქტი მიანიშნებს რომ ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაციისა და ობიექტების ამოცნობის პროცესებში განსხვავებული ნერვული სუბსტრატი უნდა მონაწილეობდეს.

ღია ველში მედიალური სექტუმის სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველების ტესტირებით ასევე გამოვლინდა, რომ ობიექტების მიმართ კვლევითი ქცევა (ჰაბიტუაცია) გაუარესებულია, როგორც ელექტროლიზური ისე ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში და არ იცვლება ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში, რაც აჩვენებს მედიალური სექტუმის არაქოლინერგული ნეირონების ჩართულობას კვლევითი ქცევის ორგანიზაციაში და ასევე, ავლენს ფუნქციათა დისოციაციას სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ქოლინერგულ და არაქოლინერგულ შემადგენელს შორის.

წარმოდგენილი ნაშრომის ერთერთ მიზანს მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა წარმოადგენდა. აღნიშნული საკითხისადმი ინტერესი განპირობებული იყო ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევების შედეგებით, რომელთა მიხედვით, სხვადასხვა მანიპულაციებით მეხსიერების დარღვევათა თანადროულად, ჰიპოკამპის

ქოლინერგულ აქტიურობაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები ვითარდება, ხოლო აგენტები, რომლებიც აძლიერებენ ჰიპოკამპის ქოლინერგულ ფუნქციებს, იწვევენ სეპტოჰიპოკამპური სისტემის დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დარღვევის აღდგენას. ექსპერიმენტის შედეგად გამოვლინდა, რომ 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველებს შენარჩუნებული აქვთ როგორც გარემოს მიმართ, ასევე ცალკეული ობიექტების მიმართ ჰაბიტუაცია და ასევე ახალი ობიექტის და სივრცითი ცვლილების დეტექციის უნარი. მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონები არ არის აუცილებელი სივრცითი ცვლილების დეტექციისათვის და სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად განვითარებული დეფიციტი არ შეიძლება განპირობებული იყოს მხოლოდ ქოლინერგული ნეირონების რაოდენობის შემცირებით.

მეხსიერების დეკლარატიულ და არადეკლარატიულ ფორმებში მედიალური სეპტუმის მონაწილეობას ვაფასებდით მორისის წყლის აუზში. ამ ამოცანით ტესტირების პირობები უზრუნველყოფდა დასწავლის პროცესში ამოცანის შესრულების სტრატეგიის თავისუფალ არჩევანს, ხოლო სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ არჩეული სტრატეგიის გამოვლენა სატესტო სინჯებში იყო შესაძლებელი. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ერთი და იგივე ამოცანის განსხვავებული სტრატეგიით შესრულებას ტვინის განსხვავებული უბნების ფუნქციობა განაპირობებს, ტვინის სტრუქტურათა დაზიანების შედეგად ერთ-ერთი ფუნქციური სისტემის გამოთიშვა, ცხოველის მიერ შესაბამისი სტრატეგიის გამოყენების შეზღუდვას გამოიწვევს. სხვადასხვა დაზიანების მქონე ცხოველებში ამოცანის შესრულების სტრატეგიათა გამოვლენისა და შედარების საფუძველზე, შესაძლებელია დეკლარატიული და არადეკლარატიული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში გარკვეული ტვინოვანი სუბსტრატის მონაწილეობის განსაზღვრა. მორისის აუზში ადგილის დასწავლისა და ერთეულ სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიას, თავისუფალი არჩევანის პირობებში - სატესტო სინჯებში გაცურვების მიმართულების საფუძველზე ვაფასებდით.

ჩატარებული ექსპერტიმენტების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ მორისის ავზში ადგილის დასწავლის დეფიციტი აღინიშნება მედიალური სეპტუმის, როგორც ელექტროლიზური, ასევე იბოტენის მჟავით დაზიანების პირობებში. ამ ამოცანით

უხილავი ბაქნის პირობებში ტესტირებისას ამ ჯგუფის ცხოველების ბაქნის პოვნის ლატენტური დრო სარწმუნოდ აღემატება საკონტროლო და ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ჯგუფის ცხოველების იგივე მაჩვენებლებს ($P < 0,05$). ეს ფაქტი მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების დეფიციტზე მიანიშნებს. იგივე დასკვნის საფუძველს გვაძლევს ამ ამოცანის ორივე სატესტო სინჯში განხორციელებული პასუხების ანალიზი. ამოცანის შესრულებისას კოგნიტიურ რუკაზე დამოკიდებულება ამ ჯგუფებში უფრო მყარია, ვიდრე ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანების მქონე ცხოველებში.

ამრიგად, მიღებული შედეგები საფუძველს გვაძლევს, რომ ჰიპოკამპთან ერთად, მედიალური სეპტუმი იმ ფუნქციური სისტემის შემადგენლობაში განვიხილოთ, რომელიც სივრცითი მეხსიერების კოგნიტიური ფორმების რეალიზაციაში მონაწილეობს. რამდენადაც, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები ცრუოპერირებულ ცხოველებზე მიღებული შედეგების მსგავსია, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სივრცითი მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური სისტემის მონაწილეობა, მხოლოდ მისი ქოლინერგული პროექციებით არ განისაზღვრება. რამდენადაც მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და ნეიროტოქსინით დაზიანებისას ქოლინერგულთან ერთად GABA-ერგული და სხვა ერგული სისტემებიც ზიანდება შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ მეხსიერების დეფიციტი სწორედ ამ სისტემების დაზიანებას უკავშირდება.

აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე უნდა ვივარაუდოთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციები დეკლარატიული მეხსიერებისა და სივრცითი ამოცანების დასწავლის პროცესებში, ასევე ამოცნობითი მეხსიერებისა და არასოციაციური დასწავლის პროცესებში არ მონაწილეობს. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, 192 IgG-საპორინით ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში მიღებული შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგოა (Kirby, Rawlins, 2003; Frick et al., 2004; Lehmann et al., 2003). თუმცა, მეხსიერების დეფიციტი, უპირატესად, აღწერილია შრომებში, რომლებშიც 192 IgG- საპორინის პარკუჭებში შეყვანა ხდებოდა. არსებული მონაცემების მიხედვით, 192 IgG- საპორინის პარკუჭში

მიკროინექცია 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). ქოლინერგული ნეირონების თანადროულად, ნათხემის დაზიანება ართულებს დაზიანების ეფექტის ინტერპრეტაციას. შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ იმუნოტოქსინის პარკუჭებში მიკროინექციით გამოწვეული ეფექტი ბაზალური წინა ტვინის გარეთ მდებარე სტრუქტურების დაზიანებასთან არის დაკავშირებული.

ფაქტი, რომ სეპტოჰიპოკამპური სისტემის ქოლინერგული პროექციების სელექტიური დაზიანება სივრცითი მეხსიერების დეფიციტს არ იწვევს, ეწინააღმდეგება შეხედულებას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის მნიშვნელობის შესახებ. შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ, საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა ხდება, ან დაზიანების მოცულობა არასაკმარისია. საკომპენსაციო მექანიზმების ამოქმედების სასარგებლოდ არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმად, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების შემდეგ ჰიპოკამპის გადარჩენილ ნერვულ ელემენტებში აცეტილქოლინის სინთეზი მატულობს (Waite, Chen, 2001); აღწერილია, აგრეთვე, პოსტსინაფსური მუსკარინული რეცეპტორების რაოდენობის მომატება (Rofner et al., 1995). შესაძლოა, დაკარგული პროექციების კომპენსირებას აღნიშნული ცვლილებები განაპირობებს. თუმცა, საინტერესოა, რატომ არ ხდება იგივე საკომპენსაციო მექანიზმების ჩართვა მედიალური სეპტუმის ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში. ჩვენს ექსპერიმენტებში, მედიალური სეპტუმის იზოტენის მჟავით, ან ელექტროლიზური დაზიანება, სივრცითი მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების მნიშვნელოვან ცვლილებებს იწვევს. ამავე დროს, სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ნეიროტოქსინით დაზიანება, რომელიც სეპტუმის როგორც ქოლინერგულ, ისე არაქოლინერგულ ნეირონებს აზიანებს, ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის რაოდენობის უფრო ნაკლებ დაქვეითებას იწვევს, ვიდრე იმუნოტოქსინით 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 სელექტიური დაზიანების შემდეგ სივრცითი მეხსიერების შენარჩუნება, მხოლოდ დაზიანების სიმცირით, ან საკომპენსაციო მექანიზმების ამოქმედებით არ შეიძლება აიხსნას.

მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციების მონაწილეობის ერთერთ არგუმენტად ქოლინერგული აგონისტებით ჰიპოკამპზე ზემოქმედებისას, სეპტოჰიპოკამპური სისტემის დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტის აღდგენას განიხილავენ. აღსანიშნავია, რომ ქოლინერგული აგენტების გამოყენებისას, ძირითადად, განიხილავენ ქოლინერგულ ნეირონებზე მათ ეფექტებს, მაგრამ მუსკარინული რეცეპტორები წარმოდგენილია როგორც ქოლინერგულ, ასევე GABA-ერგულ საპროექციო ნეირონებზე (Rouse, Levey, 1996). უნდა აღინიშნოს, რომ მუსკარინული აგენტები, ქოლინერგულ პროექციებზე მეტად, მედიალური სეპტუმიდან ჰიპოკამპში მიმავალი GABA-ერგული პროექციების მოდულაციას ახდენენ (Alreja et al., 2000; Wu et al., 2000). შესაბამისად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ქოლინერგული აგენტების ზემოქმედებით მეხსიერების გაუმჯობესება, სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ პროექციებზე ზემოქმედებით ხორციელდება.

მეხსიერების პროცესებში ქოლინერგული სისტემის მონაწილეობის სასარგებლოდ, აგრეთვე, ანტიქოლინერგული პრეპარატების (სკოპოლამინი, ატროპინი) ამნეზიურ ეფექტს განიხილავენ. რამდენადაც აცეტილქოლინური რეცეპტორები ცნს-ში ვრცლად არის განლაგებული, მათ შორის ჰიპოკამპში, ნეოკორტექსში, ნუშისებრ კომპლექსში, თალამუსსა და სტრიატუმში (Perry, Kellar, 1995), ხოლო აღნიშნული ექსპერიმენტები, უპირატესად, ამ პრეპარატების სისტემური შეყვანის პირობებში ტარდებოდა, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ მეხსიერებაზე მათი ეფექტები სხვა სტრუქტურებზე ზემოქმედებით რეალიზდება. ამ მოსაზრებას ადასტურებს მონაცემები, რომლის თანახმად, სკოპოლამინის ზემოქმედებით მეხსიერების გაუარესება ჰიპოკამპის დაზიანების მქონე ცხოველებშიც ხდება (Wan et al., 1997).

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

ექსპერიმენტების შემდეგი სერიები ითვალისწინებდა მედიალური სეპტუმის დაზიანებით განპირობებული მეხსიერების დარღვევათა კორექციის გზების გამოვლენას. ცნობილია, რომ გლუტამატერგულ ტრანსმისიას მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს: გლუტამატერგულ NMDA რეცეპტორებში მიმდინარე პროცესები განაპირობებენ ნერვულ სისტემაში მიმდინარე სინაფსურ პლასტიკურობას, რაც საფუძველად უნდა ედოს მეხსიერების მექანიზმების ფუნქციობას (Hebb, 1949). მეხსიერების დარღვევები შეიძლება განვითარდეს არა მხოლოდ იმ პროცესების გამო, რომლებიც სინაფსური პლასტიკურობის გაუარესებას იწვევს, არამედ გარემომცველ არეში გლუტამატის ჭარბი რაოდენობის შედეგად, რაც სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს აღინიშნება. ვარაუდობენ, რომ AD-ს დროს ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებშიც ქრონიკული დეპოლარიზაციის მსგავსი პროცესები ვითარდება. თუმცა, რა პროცესები განაპირობებენ პირამიდული ნეირონების ქრონიკულ დეპოლარიზაციას, არ არის გამოვლენილი. შესაბამისად, მედიალური სეპტუმის დაზიანების შედეგად მეხსიერების დარღვევა შესაძლოა, განპირობებული იყოს ჰიპოკამპში გლუტამატერგული ტრანსმისიის ცვლილებებით - გლუტამატის დონის down- ან up- რეგულაციის პროცესებით.

არსებული მონაცემების თანახმად, NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებს აქვთ Ca^{2+} -ის იონოტოქსიკურობით გამოწვეული ნეიროდეგენერაციული პროცესების მიმართ ნეიროპროტექტორული როლის შესრულების პოტენცია. კლინიკურმა გამოკვლევებმა დაადასტურა AD-ის სიმპტომატური მკურნალობისთვის NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტის 1-ამინო-3,5-დიმეთილადამანტანის (მემანტინი) ეფექტურობა და მეხსიერების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება მისი ქოლინესთერაზას

ინჰიბიტორთან ერთად გამოყენებისას (Tariot et al., 2004; Gauthier et al., 2005; Reisberg et al., 2006).

არსებული კვლევებით არ არის დადგენილი მემანტინის თერაპიული დოზების შესაძლო ეფექტები მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე. ასევე არ არის შესწავლილი აქვს თუ არა მემანტინს მედიალური სეპტუმის დაზიანებით განპირობებული მეხსიერების დარღვევის კორექციის პოტენცია და იწვევს თუ არა მემანტინი ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერული სისტემების აქტიურობის მოდულაციას.

წარმოდგენილ ნაშრომში შეისწავლებოდა მემანტინის სხვადასხვა დოზით ზემოქმედების ეფექტები ღია ველში ცხოველთა ქცევაზე, სივრცით მეხსიერებაზე მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში და ასევე, ჰიპოკამპის უჯრედგარეთ სივრცეში გლუტამატის და GABA-ს დონის ცვლილებაზე სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას.

გამოვლინდა, რომ მემანტინით ზემოქმედება იწვევს ღია ველში ცხოველთა აქტიურობის დოზაზე დამოკიდებულ დაქვეითებას; მემანტინის 2.5 მგ/კგ დოზა არ იწვევს სივრცითი და ობიექტთა სიახლის დეტექციის უნარის დაქვეითებას; მემანტინის 5მგ/კგ დოზა არღვევს როგორც ამოცნობის მეხსიერების ორივე სახეს, ასევე ზოგადად ლოკომოტორულ აქტიურობას.

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში მემანტინი შეგვყავდა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში დოზით 2.5 და 5 მგ/კგ-ზე და ვაფასებდით, მემანტინით ზემოქმედების მწვავე ეფექტებს სივრცით მეხსიერებასა და დასწავლის პროცესებზე. გამოვლინდა, რომ 2.5 მგ/კგ-ზე და 5 მგ.კგ-ზე დოზით მემანტინის ინტრაპერიტონიალურად შეყვანა ქცევით ტესტირებამდე 30 წუთით ადრე არ აუმჯობესებს ადგილის დასწავლის ამოცანის შესრულებას მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველებში და აუარესებს მეხსიერებას ცრუოპერირებულ ცხოველებში.

ამრიგად, ჩვენი კვლევებით გამოვლინდა, რომ ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით მწვავე შეყვანა აუარესებს მეხსიერებას ცრუოპერირებულ ცხოველებში და არ აუმჯობესებს სივრცით მეხსიერებას მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში. როგორ

შეიძლება აიხსნას ეს შედეგები იმ მონაცემების ფონზე, რომელთა მიხედვით მემანტინი გვერდითი მოვლენების გარეშე სიმპტომატურ გაუმჯობესებას იწვევს AD პაციენტებში? აღნიშნულ შეუსაბამობას მრავალი მიზეზი შეიძლება განსაზღვრავდეს.

თუ გავითვალისწინებთ, რომ ექსციტოტოქსიკური ნეიროდეგენერაციის პრევენციისათვის ეფექტურია მემანტინის დოზა 20 მგ/კგ–ზე, ხოლო ჩვენს ექსპერიმენტებში გაცილებით ნაკლები დოზით ზემოქმედების პირობებში გამოვლინდა მეხსიერების დეფიციტი, შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ AD პაციენტებში მემანტინის დადებითი გავლენები უკავშირდებოდეს სხვა ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებზე ზემოქმედებას. მემანტინის, როგორც ანტი-პარკინსონული აგენტის პრეკლინიკური შესწავლა (Danysz et al. 1997) ცხადყოფს, რომ მემანტინი ურთიერთქმედებს დოფამინერგულ, სეროტონინერგულ და ქოლინერგულ ტრანსმიტერულ სისტემებთან. უკანასკნელი შრომები, ასევე მიუთითებს მემანტინის უფრო ეფექტურ კავშირს ქოლინერგულ რეცეპტორებთან, ვიდრე MND-ს რეცეპტორებთან (Aracava, et al., 2005).

უნდა აღინიშნოს, რომ პრეპარატის შეყვანის გზებმა და დრომ შესაძლოა შეცვალოს ნივთიერებების ეფექტები ქცევით ტესტებზე, რომლებიც აფასებს კოგნიტიურ პროცესებს. მემანტინის ქრონიკული შეყვანა ორალურად ან კანქვეშ ოსმოსური მინი-პამპით შეყვანა, განაპირობებს პლაზმაში წამლის მდგრად დონეს (Danysz, et al., 1997; Minkeviciene, et al., 2008; Van Dam, De Deyn, 2006), ამის საწინააღმდეგოდ მემანტინის მწვავე ერთჯერადმა ინექციამ შესაძლებელია გამოიწვიოს უფრო მაღალი პიკური კონცენტრაცია პლაზმაში და შეიძლება გამოიწვიოს გვერდითი ეფექტები, ისეთი როგორცაა ატაქსია, სტერეოტიპული ქცევის და დასწავლის გაუარესება (Danysz, et al., 1997; Sukhanov, et al., 2004). მემანტინის განმეორებითი ინტრაპერიტონიალური დოზები თაგვებში არ იწვევს რაიმე სენსომოტორულ გაუარესებას, თუმცა იგივე ერთჯერადმა დოზამ შეიძლება გამოიწვიოს მისი გამოვლენა (Kos, Popik, 2005). ეს შედეგები მიუთითებს რომ მემანტინის განმეორებითი შეყვანა იწვევს ტოლერანტობას უარყოფითი გვერდით ეფექტების განვითარების მიმართ.

უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოიყენებოდა მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება, რომელიც იწვევს ალცჰეიმერით

დაავადების მსგავს მეხსიერების დეფიციტს. თუმცა, ელექტროლიზური დაზიანება არასპეციფიკურია, რადგანაც ამგვარი ტექნიკის გამოყენება აზიანების როგორც უჯრედის სხეულს, ასევე აფერენტულ, ეფერენტულ და გამავალ ბოჭკოებს. აქედან გამომდინარე, მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანებით გამოწვეული ქცევითი დარღვევები შესაძლოა განპირობებული იყოს ნებისმიერი ამ სისტემის ფუნქციის დარღვევით. სეპტოჰიპოკამპური პროექციები ძირითადად არის ქოლინერგული და GABA-ერგული (Rye, et al., 1984), ხოლო მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური დაზიანება აუცილებლად მოიცავს ამ ორი სისტემის დაზიანებას. იწვევს როგორც ქოლინერგული ისე GABA-ერგული პროექციების შემცირებას.

იმისათვის, რომ უფრო ნატიფად განისაზღვროს სეპტოჰიპოკამპური საპროექციო ნეირონებიდან რომელი მათგანის დაზიანებას უკავშირდება სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი და ასევე, განისაზღვროს მემანტინის პოტენცია გააუმჯობესოს მედიალური სეპტუმის დაზიანებით გამოწვეული დაქვეითებული მეხსიერება, მნიშვნელოვანია ექსპერიმენტების ჩატარება მემანტინის სხვადასხვა დოზის გამოყენებით (როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული) ცხოველებზე, რომელთაც მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ისე GABA-ერგული პროექციები სელექტიურად ექნებათ დაზიანებული სპეციფიკური იმუნოტოქსინებით.

ჯერჯერობით გაურკვევეელია, თუ როგორ ახდენს მემანტინი მეხსიერების სიმპტომურ გაუმჯობესებას დემენციის მქონე პაციენტებში. არ არსებობს ინფორმაცია ტვინში გლუტამატის ცვლილებაზე NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტებით მკურნალობის საპასუხოდ ადამიანებში. კორტიკალური გლუტამატის დაქვეითება დაფიქსირდა რამდენიმე ალცჰეიმერის voxel 1H-MRS კვლევაში. ხოლო, ცხოველური მოდელებიდან მიღებული ინფორმაცია მწირია. მემანტინის ეფექტები in vivo ჰიპოკამპური გლუტამატის დონეზე არ არის შესწავლილი.

ტვინის მიკროდიალიზის მეთოდი ხშირად გამოყენებადი მეთოდია ტვინის განსაზღვრულ არეში ნეიროტრანსმიტერთა კონცენტრაციის შესასწავლად. მნიშვნელოვანი და მზარდია პუბლიკაციები მიკროდიალიზის შედეგებზე, რადგან ეს ტექნიკა საშუალებას იძლევა ონლაინ რეჟიმში განისაზღვროს ნეიროტრანსმიტერები მოძრავ ცხოველებში და არის შესაბამისი მეთოდი ნეიროტრანსმიტერების

უჯრედგარეთა დონის მონიტორინგისათვის ფარმაკოლოგიური აგენტების ადმინისტრირებისას.

ჩვენს ექსპერიმენტებში ვირთაგვებში მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები შეისწავლებოდა ჰიპოკამპში გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლებაზე KCl-ით სტიმულაციის პირობებში და სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას.

გამოვლინდა, რომ ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის ზემოქმედება იწვევს ლოკომოტორული აქტიურობის (კვლევიითი ქცევის) დაქვეითებას, მაგრამ არ ახდენს გავლენას სივრცით მუშა მახსიერებაზე, რომელიც ფასდებოდა ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში.

ამაგზნებელ ნეიროტრანსმისიაში, გლუტამატი გამოთავისუფლდება სინაფსურ ნაპრალში და უკავშირდება რეცეპტორს პოსტსინაფსურ ნეირონზე. გლუტამატი უკუმიტაციების გზით სწრაფად განიღვენება სინაფსური ნაპრალიდან, ხვდება ასტროციტში, სადაც გარდაიქმნება გლუტამინად და შემდეგ ბრუნდება პრესინაფსურ ნეირონში გლუტამატის სახით. შესაბამისად, აღწერილი ციკლი მნიშვნელოვანია როგორც გლუტამატერგული ტრანსმისისათვის, ასევე ტვინის მრავალი ფუნქციისათვის. შესაძლებელია NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტის ქრონიკული მიღება იწვევდეს უკუმიტაციების პროცესის შეცვლას. ჰიპოკამპის კულტურაში NMDA რეცეპტორების აქტივაცია იწვევს EAAC1-ის (neuronal transporter excitatory amino acid carrier 1) ენდოციტოზს. NMDA რეცეპტორები აკავებენ ამ ეფექტს (Waxman, et al., 2007) რის გა მოც, შესაძლებელია იმატებს უჯრედგარეთა გლუტამატის კონცენტრაცია. გლუტამატის მიტაციების პროცესი მნიშვნელოვანია ახალი GABA-ის სინთეზისათვის (Gonzalez, et al., 2007) და გლუტამატის მიტაციების ცვლილებამ, შესაძლოა მისი ტოტალური კონცენტრაციაც შეცვალოს.

მიღებული შედეგების თანახმად, მემანტინით ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს გლუტამატერგული და GABA-ერგული ტრანსმისის ცვლილებას, რომელიც ვლინდება KCl-ით სტიმულაციის პირობებში, თუმცა არ მოქმედებს სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში სივრცით მუშა მახსიერებაზე.

დასკვნები

1. მედიალური სექტუმის არასელექტიური დაზიანებით გამოწვეული დეფიციტი მოიცავს ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ კოგნიტიურ ფუნქციებს;
2. ობიექტების და სივრცითი ამოცნობის მეხსიერებას განსხვავებული ნერვული სუბსტრატი ემსახურება
3. მედიალური სექტუმი მნიშვნელოვანია სივრცითი ამოცნობის მეხსიერებისათვის, ხოლო ობიექტის ამოცნობის მეხსიერება სექტოჰიპოკამპური სისტემის ჩართულობის გარეშე რეალიზდება;
4. სექტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ან არაქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება არ იწვევს ჰიპოკამპის ფუნქციის ისეთ დარღვევას, რომელიც საკმარისია სივრცითი ამოცნობის მეხსიერების დარღვევისათვის.
5. სექტოჰიპოკამპური გზის ორ მთავარ (ქოლინერგული და არაქოლინერგული) კომპონენტს შორის გამოვლინდა ფუნქციათა დისოციაცია კვლევით ქცევაში - ობიექტების მიმართ კვლევითი ქცევა გაუარესებულია არაქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველებში და არ იცვლება ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების პირობებში.
6. მედიალური სექტუმის მონაწილეობა დეკლარატიული მეხსიერებისა და სივრცითი ამოცანების დასწავლის პროცესებში, ასევე ამოცნობით მეხსიერებისა და არასოციაციური დასწავლის პროცესებში არ განისაზღვრება მხოლოდ სექტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციებით.
7. გამოვლინდა მედიალური სექტუმის არაქოლინერგული ნეირონების ჩართულობა დეკლარატიული მეხსიერების პროცესებში და ფუნქციათა დისოციაცია სექტოჰიპოკამპური პროექციების ქოლინერგულ და არაქოლინერგულ შემადგენელს შორის.
8. გამოვლინდა, რომ NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტით - მემანტინით ზემოქმედება იწვევს ღია ველში ცხოველთა აქტიურობის დოზაზე დამოკიდებულ დაქვეითებას;
9. ვირთაგვებში მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით მწვავე შეყვანა აუარესებს სივრცით ხანგრძლივ მეხსიერებას ინტაქტურ ცხოველებში

და არ იწვევს სივრცით მეხსიერების დეფიციტის კორექციას მედიალური სექტუმის დაზიანების მქონე ვირთაგვებში.

10. მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების პირობებში გამოვლინდა KCl-ით სტიმულაციით გამოწვეული გლუტამატის და GABA-ის გამოთავისუფლების ზრდა ჰიპოკამპში
11. ზრდასრულ ვირთაგვებში მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედება არ ახდენს გავლენას სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში სივრცით მუშა მეხსიერებაზე.

ამრიგად, მიღებული შედეგები საფუძველს გვაძლევს, რომ ჰიპოკამპთან ერთად, მედიალური სექტუმი იმ ფუნქციური სისტემის შემადგენლობაში განვიხილოთ, რომელიც სივრცითი მეხსიერების კოგნიტიური ფორმების რეალიზაციაში მონაწილეობს. სექტოჰიპოკამპური პროექციების სხვადასხვა კომპონენტი (ქოლინერგული, არაქოლინერგული) განსხვავებულად ახდენს ჰიპოკამპის ფუნქციის მოდულაციას, რაც ვლინდება ამ კომპონენტებს შორის ფუნქციათა დისოციაციაში.

ლიტერატურის სია

1. Abrahams S., Pickering A., Polkey C.E., Morris R. G. Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*. 1997. 35:11-24.
2. Acquas, E., Wilson, C., and Fibiger, H.C. Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: Effects of novelty, habituation, and fear. *J. Neurosci*. 1996; 16:3089 –3096.
3. Aguirre G. K., D'Esposito M. Environmental knowledge is subserved by separable dorsal/ventral neural areas. *J Neurosci*. 1997. 17:2512-2518.
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. Andersen P, Bland HB, Myhrer T and Schwartzkroin PA. Septo-hippocampal pathway necessary for dentate theta production. *Brain Res* 1979; 165:13-22
7. Andersen R. A., Asanuma C, Essick G, Siegel R. M. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobe. *Journal of Comparative Neurology*. 1990. 296. 65–113.
8. Aracava Y, Pereira EF, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005. 312: 3:1195–1205.
9. Arendash, G.W., Millard, W.J., Dunn, A.J., and Meyer, E.M. Long-term neuropathological and neurochemical effects of nucleus basalis lesions in the rat. *Science* 1987; 238:952 –956.
10. Balderas I, Morin JP, Rodriguez-Ortiz CJ, Bermudez-Rattoni F: Muscarinic receptors activity in the perirhinal cortex and hippocampus has differential

- involvement in the formation of recognition memory. *Neurobiol Learn Mem* 97: 418-24, 2012.
11. Barbosa FF, de Olivera Pontes IM, Ribeiro AM, Silva RH: Differential roles of the dorsal hippocampal regions in the acquisition of spatial and temporal aspects of episodic-like memory. *Behav Brain Res* 232: 269-277, 2012.
 12. Barker, G. R. I., & Warburton, E. C. (2011). When is the hippocampus involved in recognition memory?. *The Journal of Neuroscience*, 31(29), 10721 - 10731. 10.1523/J.Neurosci.6413-10.201
 13. Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., and Lippa, A.D. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408 –417
 14. Batting K., Rosvold H., Mishkin M. Comparison of prefrontal and caudate lesions on delayed response and delayed alternation in monkeys. *Journal of Comparative Physiological Psychology*. 1960. 53. 400-404.
 15. 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.
 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., Frick, K.M., Price, D.L., Breckler, S.J., Markowska, A.L., and Gorman, L.K. Presynaptic markers of cholinergic function in the rat brain: Relationship with age and cognitive status. *Neuroscience* 1999; 89:771 –779.
 18. Bennett TL, Nunn PJ and Inman DP. Effects of scopolamine on hippocampal theta and correlated discrimination performance. *Physiol Behav* 1971; 7:451-454.
 19. Bizon, J.L., Han, J.-S., Hudon, C., and Gallagher, M. Effects of hippocampal cholinergic deafferentation on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. *Hippocampus* 2003; 13:676 –684

20. 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.
21. Bliss TV and Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361: 31–39
22. Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P., and Davison, A.N. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976; 99:459 –496.
23. Brioni, J.D., Decker, M.W., Gamboa, L.P., Izquierdo, I., and McGaugh, J.L. Muscimol injections into the medial septum impair spatial learning. *Brain Res.* 1990; 522:227 – 234.
24. Brown M. E., Moor J. A. In the dark II: Spatial choice when access to extrinsic spatial cues is eliminated. *Animal Learning & Behavior.* 1997. 25. 3. 335-346.
25. Bunsey M., Eichenbaum H. Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature.* 1996. 379: 255 – 257.
26. Butt, A. E.& Bowman, T. D. (2002). Transverse patterning reveals a dissociation of simple and configural association learning abilities in rats with 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Neurobiology of Learning and Memory,* 77, 211–233.
27. Cahill, J.F.X. and Baxter, M.G. Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14:1856 –1864.
28. Calabrese KS, Lagrange PH, Gonçalves da Costa SC1996. Chagas disease: enhancement of systemic in-flammatory reaction in cyclophosphamide treatedmice. *Int J Immunopharmacol* 18: 505-514
29. Caminiti R., Ferraina S., Mayer A. B. Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Cuur Opin Neurobiol.* 1998. 8. 753-761.
30. Cartwright B. A., Collet T. S. How honey bees use landmarks to guide their return to a food source. *Nature.* 1982. 295. 560-564.
31. Cassel, J.-C., Gaurivaud, M., Lazarus, C., Bertrand, F., Galani, R., and Jeltsch, H. Grafts of fetal septal cells after cholinergic immunotoxic denervation of the hippocampus: A

- functional dissociation between dorsal and ventral implantation sites. *Neuroscience* 2002; 113:871 –882
32. Chang, Q. and Gold, P.E. Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J. Neurosci.* 2003; 23:3001 –3005.
 33. Cheng K. The vector sum model of pigeon landmark use. *Animal Behavior Processes.* 1989. 15, 366-375.
 34. Choi, D.W. Excitotoxic cell death, *J. Neurobiol.* 1992.23, 1261e1276
 35. Choi, S., Park, C., Koo, J., Seo, J., Kim, H., Jeong, S., Lee, J., Kim, S., and Suh, Y. Memory impairment and cholinergic dysfunction by centrally administered Ab and carboxyl-terminal fragment of Alzheimer's APP in mice. *FASEB J.* 2001; 15:1816 – 1818.
 36. Chrobak JJ, András Lörincz and György Buzsáki. Physiological patterns in the hippocampo-entorhinal cortex system. *Hippocampus. Volume 10, Issue 4, pages 457–465, 2000*
 37. Czeh G, Horvath Z, and Czopf J. Long-term potentiation in slices from subcortically deafferented hippocampi *Brain Res* 1990, 518: 279–282.
 38. Cocco, S., Diaz, G., Stancampiano, R., Diana, A., Carta, M., Curreli, R., Sarais, L., and Fadda, F. Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairments in rats. *Neuroscience* 2002; 115:475 –482
 39. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980; 210(4466):207–10.
 40. Collett T. S., Cartwright B. A., Smith B. A. Landmark learning and visuo-spatial memories in gerbils. *Journal of Comparative Psychology A.* 1986. 158. 835-851.
 41. Colom LV, Nassif-Caudarella S, Dickson CT, Smythe JW and Bland BH. In vivo intrahippocampal microinfusion of carbachol and bicuculline induces theta-like oscillations in the septally deafferented hippocampus. *Hippocampus* 1991; 1:381-390.

42. Courtney S. M., Petit L., Maisog J. M., Ungerleider L. G., Hazby J. V. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*. 1998. Feb.27. 279 (5355):1347-51
43. Coyle, J.T., Price, D.L., and DeLong, M.R. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219:1184 –1190.
44. Czeh G, Horvath Z, and Czopf J. Long-term potentiation in slices from subcortically deafferented hippocampi *Brain Res* 1990, 518: 279–282.
45. Dallal N. J., Meck W. H. Hierarchical structures: chunking by food type facilitates spatial memory. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. 1990. 16. 69-84.
46. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents: preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997, 21:455–468.
47. Darnaudery, M., Pallares, M., Piazza, P.V., Le Moal, M., and Mayo, W. The neurosteroid pregnenolone sulfate infused into the medial septum nucleus increases hippocampal acetylcholine and spatial memory in rats. *Brain Res*. 2002; 951:237 –242.
48. Dashniani M., Beselia G., Maglakelidze G., Burjanadze M., Chkhikvishvili N.. Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process**Georgian Medical News*, 1 (166), 2009, 81-85.
49. Davies, P. and Maloney, A.J.F. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2:1943.
50. Decker, M.W. and Gallagher, M. Scopolamine-disruption of radial arm maze performance: Modification by noradrenergic depletion. *Brain Res*. 1987; 417:59 – 69.
51. Dickinson-Anson, H., Aubert, I., Gage, F.H., and Fisher, L.J. Hippocampal grafts of acetylcholine-producing cells are sufficient to improve behavioural performance following a unilateral fimbria-fornix lesion. *Neuroscience* 1998; 84:771 –781.

52. Dix S, Aggleton J: Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res* 99: 191–200, 1999.
53. Drachman DA and Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol* 1974;30:113-121.
54. Dragoi, G., Harris, K.D., Buzsaki, G. Place representation within hippocampal networks is modified by long-term potentiation. *Neuron*. 2003. 5, 843-853
55. Dudek SM, Bear MF (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-d-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4363–4367.
56. Dudchenko, P.A. How do animals actually solve the T maze? *Behav. Neurosci.* 2001; 115:850 –860.
57. Dunnett SB, Low WC, Iversen SD, Stenevi U and Bjorklund A. Septal transplants restore maze learning in rats with fornix-fimbria lesions. *Brain Res* 1982; 251:335-348.
58. Durkin, T.P. GABAergic mediation of indirect transsynaptic control over basal and spatial memory testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice. *Behav. Brain Res.* 1992; 50:155 –165.
59. Dusek JA and Eichenbaum H. The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:7109-7114.
60. Ennancuer A, Delacour J: A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 31: 47–59, 1988.
61. Esiri MM. The basis for behavioural disturbances in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:127-130
62. Etienne A. S. Navigation of a small mammal by dead reckoning and local cue. *Curent Direction in Psychological Science.* 1992. 1. 48-52.
63. Francis, P.T., Palmer, A.M., Sims, N.R., Bowen, D.M., Davison, A.N., Esiri, M.M., Neary, D., Snowden, J.S., and Wilcock, G.K. Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *New Eng. J. Med.* 1985; 313:7–11.

64. Freund TF and Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* 1988; 336:170-173.
65. 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.
66. Friedman H. R., Goldman-Rakic P. S. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 1994. 14. 2775–2788.
67. Fox K. A critical period for experience-dependent synaptic plasticity in rat barrel cortex. *J Neurosci.* 1992;12:1826–38.
68. 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.
69. Fuster J. M. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance. Neuronal correlates of transient memory. *J. Neurophysiology.* 1973. 36. 1. 61-78.
70. Galey, D., Destrade, C., and Jaffard, R. Relationships between septo-hippocampal cholinergic activation and the improvement of long-term retention produced by medial septal electrical stimulation in two inbred strains of mice. *Behav. Brain Res.* 1994; 60:183 –189.
71. Gallistel C. R. *The organization of learning.* MIT Press. Cambridg. MA.1990.
72. Gauthier, S., Wirth, Y., Mobius, H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int. J.Geriatr. Psychiatry.* 2005.20, 459-464.
73. Gaykema RP, Luiten PG, Nyakas C and Traber J. Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J Comp Neurol* 1990; 293:103-124.
74. Geula C and Mesulam M-M. Cholinergic systems in Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL and Sisodia SS, eds. *Alzheimer's disease*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; pp. 269-292.

75. Gonzalez MI, Susarla BTS, Fournier KM, Sheldon AL, Robinson MB. Constitutive endocytosis and recycling of the neuronal glutamate transporter, excitatory amino acid carrier 1. *J Neurochem.* 2007. 103:1917–1931
76. Gorman, L.K., Pang, K., Frick, K.M., Givens, B., and Olton, D.S. Acetylcholine release in the hippocampus: Effects of cholinergic and GABAergic compounds in the medial septal area. *Neurosci. Lett.* 1994; 166:199 –202.
77. 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.
78. Hartley, C., Noradrenergic and locus coeruleus modulation of the perforant path-evoked potential in rat dentate gyrus supports a role for the locus coeruleus in attentional and memorial processes. *Prog. Brain Res.*, 1991, 88, 307-321.
79. Hebb, D. O. *The Organization of Behaviour*, Wiley, New York, 1949.
80. Hermer-Vazquez L., Spelke E., Katsnelson A. Source of flexibility in human cognition: dual-task studies of space and language. *Cognitive Psychology.* 1999. 39. 1. 3-36.
81. Herzog, C.D., Gandhi, C., Bhattacharya, P., and Walsh, T.J. Effects of intraseptal zolpidem and chlordiazepoxide on spatial working memory and high-affinity choline uptake in the hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2000; 73:168 –179.
82. Hironaka, N., Tanaka, K., Izaki, Y., Hori, K., and Nomura, M. Memory-related acetylcholine efflux from rat prefrontal cortex and hippocampus: A microdialysis study. *Brain Res.* 2001; 901:143 –150.
83. Hyman, B.T. and Trojanowski, J.Q. Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.* 1997; 56:1095 – 1097.
84. Jakab RL and Leranth C. Septum. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*. San Diego: Academic Press, 1995; pp. 405-442
85. Jouvenceau A, Billard J-M, Lamour Y, and Dutar P *Neuroreport* 1996, 7: 948–952.
Karmiloff-Smit N. Annotation: the extraordinary cognitive journey from foetus through infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 1995. 36. 8. 1293-1312.

86. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neuroscience. New York 2000.
87. Karmiloff-Smit. Beyond modularity : a developmental perspective on cognitive science
Cambridge, Mass. MIT Press, 1995.
88. Katzman, R. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. Arch. Neurol. 1976;
33:217–218.
89. Katzman R. The dementias: Alzheimer disease. In: Rowland LL, ed. Merritt's Textbook of
Neurology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1989; 637–644.
90. Kelsey J. E.; Vargas H. Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working
memory in rats. Behavioral Neuroscience. 1993; Aug Vol 107(4) 565-574.
91. Kemp A, Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term depression and long-term
potentiation encode different aspects of novelty acquisition. Proc Natl Acad Sci USA
2004,101:8192–8197.
92. 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
93. Klancnik, J.M. and Phillips, A.G., Modulation of synaptic plasticity in the dentate gyrus
of the rat by electrical stimulation of the median raphe nucleus, Brain Res., 557, 1991,
236-240.
94. Knowlton, B.J. et al. A neostriatal habit learning system in humans. Science. 1996; 273,
1399–1402
95. Konopacki J, Maciver MB, Bland BH and Roth SH. Theta in hippocampal slices: relation
to synaptic responses of dentate neurons. Brain Res Bull 1987; 18:25-27.
96. Kopf, S.R., Buchholzer, M.L., Hilgert, M., Loffelholz, K., and Klein, J. Glucose plus
choline improve passive avoidance behaviour and increase hippocampal acetylcholine
release in mice. Neuroscience 2001; 103:365–371.
97. Kornecook TJ, Kippin TE, Pinel JPJ: Basal forebrain damage and object-recognition in
rats. Behavioural Brain Research 98: 67–76, 1999.
98. Kos, T., Popik, P. A comparison of the predictive therapeutic and undesired side-effects
of the NMDA receptor antagonist, memantine, in mice. Behav. Pharmacol. 2005. 16,
155-61.
99. Kraepelin, E. Lehrbuch der Psychiatrie. Leipzig, Barth. 1910.

100. Kramis R, Vanderwolf CH and Bland BH. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Exp Neurol* 1975; 49:58-85.
101. Lee MG, Chrobak JJ, Sik A, Wiley RG and Buzsaki G. Hippocampal theta activity following selective lesion of the septal cholinergic system. *Neuroscience* 1994; 62:1033-1047.
102. Lee, I., Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. The role of hippocampal subregions in detecting spatial novelty. *Behavioral Neuroscience*. 2005; 119.
103. Lehericy S, Hirsch EC, Cervera-Pierot P, Hersh LB, Bakchine S, Piette F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Javoy-Agid F and Agid Y. Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1993;330:15-31
104. 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.
105. Lecourtier L, de Vasconcelos AP, Leroux E, CosQuer B, Geiger K, Lithfous S, Cassel JC. Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. *Hippocampus* 21: 1277-89, 2011.
106. Leung LS, Martin LA and Stewart DJ. Hippocampal theta rhythm in behaving rats following ibotenic acid lesion of the septum. *Hippocampus* 1994; 4:136-147.
107. Levin, E.D., Bradley, A., Addy, N., and Sigurani, N. Hippocampal $\alpha 7$ and $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience* 2002; 109:757 –765.
108. Li, Y.J., Simon, J.R., and Low, W.C. Intrahippocampal grafts of cholinergic-rich striatal tissue ameliorate spatial memory deficits in rats with fornix lesions. *Brain Res. Bull*. 1992; 29:147 –155.
109. Li C., Maier DL., Cross B., Doherty JJ., and Christian EP. Fimbria-fornix lesions compromise the induction of long-term potentiation at the Schaffer collateral-CA1 synapse in the rat in vivo. *J Neurophysiol* 2005;93: 3001–3006.

110. Loomis J. M., Klotzky P. L., et al. Path integration: Aneglected form of human navigation. *Navigation and Enviromental Cignition: Ecological considerations*. Symposium coducted at the 7-th International conference on perception and action, Vancouver. BC. August H. Heft. 1993.
111. Mackintosh N. J. Selective attention in animal discrimination learning. *Psychological Bulletin*. 1965. 64. 124-150.
112. Marighetto, A., Durkin, T., Toumane, A., Lebrun, C., and Jaffard, R. Septal α -noradrenergic antagonism in vivo blocks the testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic neurones and produces a concomitant deficit in working memory performance of mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989; 34:553–558.
113. Matsumura N., Nishijo H., Tamura R., Eifuku S., Endo S., Ono T. Spatial- and Task-dependent neural responses during real and virtual translokation in the monkey hippokampal formation. *The Journal of Neuroscience*, March 15. 1999. 19(6):2381-2393.
114. 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.
115. McGaugh J. L., Madson M. C. Amnesic and punishing effects of electroconvulsive shock. *Science*. 1964. 144. 182-183
116. McNaughton BL, Barnes CA, Gerrard JL, Gothard K, Jung MW, Knierim JJ, Kudrimoti H, Qin Y, Skaggs WE, Suster M, Weaver KL. Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *J Exp Biol.* 1996; 199:173-185.
117. McIntyre, C.K., Pal, S.N., Marriott, L.K., and Gold, P.E. Competition between memory systems: Acetylcholine release in the hippocampus correlates negatively with good performance on an amygdala-dependent task. *J. Neurosci* 2002; 22:1171–1176.
118. McKhann, G., Drachman, D.A., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939–944.
119. Melis, F., Stancampiano, R., Imperato, A., Carta, G., and Fadda, F. Chronic ethanol consumption in rats: Correlation between performance and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Neuroscience* 1996; 74:155–159.

120. Mesulam, M.M. and Van Hoesen, G.W. Acetylcholinesterase-rich projections from the basal forebrain of the rhesus monkey to neocortex. *Brain Res.* 1976; 109:152–157.
121. Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH and Levey AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983;10:1185-1201.
122. Miller B, Squire L R, and Kendel E R 1998 Review: Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron.* Vol.20. March, 445-468
123. Milner TA and Amaral DG. Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Exp Brain Res* 1984; 55:579-585.
124. Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Cognition-enhancing and anxiolytic effects of memantine. *Neuropharmacology.* 2008. 54:1079–1085.
125. Mishima, K., Egashira, N., Matsumoto, Y., Iwasaki, K., and Fugiwara, M. Involvement of reduced acetylcholine release in Delta9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory in the 8-arm radial maze. *Life Sci.* 2002; 72:397–407.
126. Mishkin M., Petri, H. L. Memories and habits: Some implications for the analysis of learning and retention. In L. R. Squire and N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory.* 1984; (pp. 287–296). New York: Guilford.
127. Moghaddam M., Bures J. Rotation of water in the Morris water maze interferes with path integration mechanisms of place navigation. *Neurobiology of Learning and Memory.* 1997. 68. 239-251.
128. Monmaur P and Breton P. Elicitation of hippocampal theta by intraseptal carbachol injection in freely moving rats. *Brain Res* 1991; 544:150-155.
129. 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.
130. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, 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.
131. Montana V., Malarkey E. B., Verderio C., Matteoli M. and Parpura V. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia.* 2006, 54, 700–715.

132. Mullan M. Genetic contributions to causes of Alzheimer's disease: current perspectives and future directions. pp 307–309. In: *New Insights Into Genetics and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: What Are the Clinical and Therapeutic Implications?* [ACADEMIC HIGHLIGHTS] *J Clin Psychiatry* 2000; 61:307–315.
133. Myhrer T: Exploratory behavior and reaction to novelty in rats: effects of medial and lateral septal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 103: 1226-1233, 1989.
134. Nakao K, Ikegaya Y, Yamada MK, Nishiyama N, and Matsuki N. *Spatial performance correlates with long-term potentiation of the dentate gyrus but not of the CA1 region in rats with fimbria-fornix lesions.* *Neurosci Lett* 2001.307: 159–162.
135. Nakao K, Ikegaya Y, Yamada MK, Nishiyama N, and Matsuki N. *Fimbrial control of bidirectional synaptic plasticity of medial perforant path-dentate transmission.* *Synapse* 2003.47: 163–168.
136. Nakamura, A., Suzuki, Y., Umegaki, H., Ikari, H., Tajima, T., Endo, H., and Iguchi, A. Dietary restriction of choline reduces hippocampal acetylcholine release in rats: In vivo microdialysis study. *Brain Res. Bull.* 2001; 56:593 –597.
137. 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.
138. Niewiadomska G, Baksalerska-Pazera M, Gasiorowska A, Mietelska: Nerve Growth Factor Differentially Affects Spatial and Recognition Memory in Aged Rats. *Neurochem Res* DOI 10.1007/s11064-006-9209-5, 2006.
139. Okada K and Okaichi H: Functional cooperation between the hippocampal subregions and the medial septum in unreinforced and reinforced spatial memory tasks. *Behavioural Brain Research* 209: 295–304, 2010.
140. O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971. 34:171-175.
141. O'Keefe J., Nadel L. In: *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford: Clarendon Press. 1978.
142. O'Keefe J. The hippocampal cognitive map and navigational strategies. In J. Paillard (Ed.), *Brain and space.* Oxford: Oxford Univ. Press. 1991. 273-295.

143. Olton D.S., Samuelson R.J. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. 1976. 2. 97-116.
144. Ossenkopp K., Hargcaues E. I. Spatial learning in an enclosed eight-arm radial maze in rat with sodiumarsanilate induced labyrinthectomies. *Behavioral & Neural Biology*. 1993. 59. 253-257.
145. Ovsepian SV, Anwyl R, Rowan MJ. Endogenous acetylcholine lowers the threshold for long-term potentiation induction in the CA1 area through muscarinic receptor activation: In vivo study. *Eur J Neurosci*. 2004 Sep;20(5):1267-75.
146. Owen A. M., Evans A. C., Petrides. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb. Cortex*. 1996. Jan.-Feb. 6(1). 31-38.
147. Paban V., Jaffard M., Chambon C., Malafosse M., Alescio-Lautier B. Time course of behavioral changes following basal forebrain cholinergic damage in rats: environmental enrichment as a therapeutic intervention. *Neuroscience*, 2005, 132, 13-32.
148. 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.
149. Packard MG, McGaugh JL. Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*. 1992;106(3):439-46.
150. Packard, M.G. and McGaugh, J.L. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem*. 1996; 65, 65-72.
151. Packard, M., & Knowlton, B. (2002). Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 563-593.
152. 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.

153. Pang KC, Nocera R, Secor AJ, Yoder RM: GABAergic septohippocampal neurons are not necessary for spatial memory. *Hippocampus* 11: 814-827, 2001.
154. Park, G.A., Pappas, B.A., Maurtha, S.M., and Ally, A. Enriched environment primes forebrain choline acetyltransferase activity to respond to learning experience. *Neurosci. Lett.* 1992 ; 143:259 –262
155. 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
156. Pavlides C, Greenstein YJ, 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.
157. Paxinos G, Watson C. In: *The rat brain in stereotaxic coordinates* Ed 4 San Diego: Academic. 1998.
158. Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006. 79:134–143.
159. Perry EK, Perry RH, Blessed G and Tomlinson BE. Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1977;1:189.
160. Perry, D.C. and Kellar, K.J. [3H] epibatidine labels nicotinic receptors in rat brain: An autoradiographic study. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1995; 275:1030 –1034.
161. Petsche H, Stumpf C and Gogolak G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between midbrain and the hippocampus: I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1962; 14:202-211.
162. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., and Kokmen, E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56:303 –308.
163. Peterson, G.M. and Shurlow, C.L. Morphological evidence for a substance P projection from medial septum to hippocampus. *Peptides* 1992; 13:509 –517.
164. Potegal M. Vestibular and neostriatal contributions to spatial orientation. *Spatial abilities. Developmental and Physiological Foundations.* New York: Academy Press. 1982. 361-387.

165. Ragozzino, M.E. and Gold, P.E. Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience* 1995; 68:981 –988.
166. Ragozzino KE, Leutgeb S, Mizumori SJ. Dorsal striatal head direction and hippocampal place representations during spatial navigation. *Exp Brain Res* 139: 372–376, 2001
167. Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease *Arch Neurol.* 2006. 63:49-54.
168. Roberts W. A. Principles of animal cognition. Boston. Massachusetts. McGraw-Hill. 1998. 17-39.
169. Robinson, G.B. and Racine R.S., Heterosynaptic interactions between septal and entorhinal inputs to the dentate gyrus: long-term potentiation effects. *Brain Res.*, 249, 1982, 162-166.
170. Rosenkilde C.E. Functions of the prefrontal cortex. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum.* 1983. 514. 1-47.
171. Rouse, S.T. and Levey, A.I. Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor immunoreactivity in septohippocampal neurons and other identified hippocampal afferents. *J. Comp. Neurol.* 1996; 375:406 –416
172. Roßner, S., Schliebs, R., Perez-Polo, J.R., Wiley, R.G., and Bigl, V. Differential changes in cholinergic markers from selected brain regions after specific immunolesion of the rat cholinergic basal forebrain. *J. Neurosci. Res.* 1995; 40:31 –43
173. Rye, D.B., Wainer, B.H., Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., and Saper, C.B. Cortical projections arising from the basal forebrain: A study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. *Neuroscience* 1984; 13:627 –643.
174. Scoville W. B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurobiology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1957; 20, 11-21.

175. Selemon L. D., Goldman-Rakic P. S. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex in the rhesus monkey: evidence for distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci.* 1988. 8:4049–4068.
176. Sherry D. F., Duff S. J. Behavioral and neural bases of orientation in food-storing birds. *Journal of Experimental Biology.* 1996. 199. 165-172.
177. Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., and Wang, Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 1992; 257, 201-206.
178. Simon S. R., Meunier M., Piettre L., Berardi A. M., Segebarth C. M., Boussaoud D. Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fMRI. *J Neurophysiol.* 2002. 88. 2047-2057.
179. Sotty, F., Danik, M., Manseau, F., Laplante, F., Quirion, R., and Williams, S. Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic septohippocampal neurons: Novel implications for hippocampal rhythmicity. *J. Physiol.* 2003; 551.3:927 –943.
180. Spetch M. L., Cheng K., MacDonald S. E., Linbenhoken B. A., Kelly D. M., Doerkson S. R. Learning the configuration of a landmark array in pigeons and humans: II Generality across search tasks. *J. of Comparative Psychology.* 1997. 111. 14-24.
181. Squire LR and Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253:1380-1386.
182. Squire L. R., Kandel E. R. *Memory – from Mind to Molecules.* Scientific American Library, A division of HPHLP. New York. 2000.
183. Stefani, M.R. and Gold, P.E. Intrahippocampal infusions of K-ATP channel modulators influence spontaneous alternation performance: Relationships to acetylcholine release in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2001; 21:609 –614.
184. Stern C. E., Owen A. M., Tracey I., Look R. B., Rosen B. R., Petrides M. Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual working memory processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2000. 11. 392-399.

185. Sukhanov,LM., Zakharova, IS., Danysz, W., Bespalov,AY. Effects of NMDA receptor channel blockers, MK-801 and memantine, on locomotor activity and tolerance to delay of reward in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Behav. Pharmacol.* 2004. 15, 263-271.
186. Summers, W.K., Majorski, L.V., Marsh, G.M., Tachiki, K., and Kling, A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *New Eng. J. Med.* 1986; 315:1241 –1245.
187. Suzuki S., Angerinos G., Black A. H. Stimulus control of spatial behavior cue the eight-arm maze in rats. *Learning & Motivation.* 1980. 11. 1-18.
188. Suzuki W. A., Miller E. K., Desimone R. Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *J Neurophysiol.* 1997. 78:1062-1081.
189. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004. 291:317–324.
190. Tarricone, B.J., Simon, J.R., and Low, W.C. Intrahippocampal transplants of septal cholinergic neurons: Choline acetyltransferase activity, muscarinic receptor binding, and spatial memory formation. *Brain Res.* 1993; 632:41 –47.
191. Teitelbaum H, Lee JF and Johannessen JN. Behaviorally evoked hippocampal theta waves: a cholinergic response. *Science* 1975; 188:1114-1116.
192. Thompson E. C., Guilford M. O., Hicks L. H. The effects of caudate and cortical lesions on place and response learning in rats. *Physiological Psychology.* 1980. 8. 473-478.
193. Tolman, E. C. Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 1948; 56, 144–155.
194. Toth K., Freund TF., Miles R. Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J. Physiol.* 1997; 500:463–474.
195. Tuszynski MH, Buzsaki G and Gage FH. Nerve growth factor infusions combined with fetal hippocampal grafts enhance reconstruction of the lesioned septohippocampal projection. *Neuroscience* 1990; 36:33-44.

196. Van Dam, D., De Deyn, P.P. Cognitive evaluation of disease-modifying efficacy of Galantamine and Memantine in the APP23 model. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006.16, 59-69.
197. 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
198. 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.
199. Wallenstein, G.V. and Vago, D.R. Intrahippocampal scopolamine impairs both acquisition and consolidation of contextual fear conditioning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2001; 75:245–252.
200. Wan, R.Q., Pang, K., and Olton, D.S. Nonhippocampal muscarinic receptors are required for nonspatial working memory. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997; 58:361–367.
201. Waxman EA, Baconguis I, Lynch DR, Robinson MB. N-Methyl-D-aspartate Receptor-dependent Regulation of the Glutamate Transporter Excitatory Amino Acid Carrier 1. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282:17594–17607.
202. Wenk GL, Danysz W, Roice DD. The effects of mitochondrial failure upon cholinergic toxicity in the nucleus basalis. *Neuroreport.* 1996. 7:1453–1456.
203. Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., Bear, M.F. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science.* 2006. 5790, 1093-1097.
204. Wiener S., Berthoz A. Forebrain structures mediating the vestibular contribution during navigation. In A. Berthoz (Ed.), *Multisensory control of movement.* Oxford, UK: Oxford Univ. Press. 1993. 427-456.
205. Winson J. Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 1978; 201:160-163.
206. Woo NH, et al. Activation of p75^{NTR} by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 2005, 8:1069–1077.

207. Wood ER, Dudchenko PA and Eichenbaum H. The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature* 1999; 397:613-616.
208. Wu, M., Shanabrough, M., Leranth, C., and Alreja, M. Cholinergic excitation of septohippocampal GABA but not cholinergic neurons: Implications for learning and memory. *J. Neurosci.* 2000; 20:3900–3908
209. Yoder RM and Pang KCH: Involvement of GABAergic and cholinergic medial septal neurons in hippocampal theta rhythm. *Hippocampus.* 15(3): 381–392, 2005
210. Zoladek I., Robers W. A. The sensory basic of spatial memory in rat. *Animal Learning and Behavior.* 1978. 6. 77-81.
211. Zola-Morgan S and Squire LR. Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behav Neurosci* 1986; 100:155-1
212. Беритов И. С. Физиол. журн. СССР. (10 сообщения о поведении собак). 1934-1936.
213. Бериташвили И. С. Нейрофизиология и нейропсихология. Изд. «Наука». Москва. 1975.
214. Бериташвили И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. Москва. Изд-во АН СССР. 1967.
215. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М. Изд. МГУ. 1973.
216. Нанейшвили Т. Л., Бурджанадзе М. А., Носелидзе А. Г. Влияние локальных удалений вокруг главной борозды на общее поведение обезьян и на исполнение пространственных отсроченных реакции. *Известия АН ГССР. Серия биологическая.* 1986. 1. 67-70.

დოსერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო ნაშრომების სია:

217. Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., **Kruashvili L.** Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on spatial memory in medial septal lesioned rats. *Georg. Med. News.* 2011, no 12 (201) 2011. 54-60
218. Dashniani M., Burjanadze M., Naneishvili T., **Kruashvili L.** Sephashvili M Effects of chronic memantine treatment on hippocampal extracellular glutamate and GABA levels during spatial alternation testing *Georg. Med. News.* no 1 (202) 68-75
219. Dashniani M., **Kruashvili L.** , Rusadze X., Mataradze S., Beselia G., „Effects of immunotoxic and electrolytic lesions of medial septal area on spatial short-term memory in rats“ *Georg. Med. News.* N2 (239) Georgia, 2015;
220. Dashniani M., Burjanadze M., Naneishvili T., Chckikvishvili N., Beselia G., **Kruashvili L.** , Pochkidze N., Jigladze M., „Exploratory behavior and recognition memory in medial septal electrolytic, neuro- and immunotoxic lesioned rats“ *Czech Republic, No. 5/2015, vol 64. Jurnal Physiological Research*(in print)