



საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

ეკატერინე ყიფიანი

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი

ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერების და
გამა რიტმის მოდულაცია სეპტოჰიპოკამპური
და ჰიპოკამპის GABA-ერგული პროექციებით:
ქცევითი, ელექტროფიზიოლოგიური
და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა

დოქტორანტის სამეცნიერო ხელმძღვანელები
მანანა დაშნიანი
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
ვერა ცინცაძე
PhD დოქტორი

თბილისი

2018

სარჩევი

ანოტაცია	6
Annotation	8
შესავალი	10
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	15
1.1 ჰიპოკამპის ანატომია, აფერენტული და ეფერენტული კავშირები, ფუნქცია	15
1.1.1 ფიმბრია-ფორნიქსის ანუ ფოჩისა და თაღის სისტემა	16
1.1.2 მედიალური სეპტუმი	17
1.1.3 ქერქული კავშირები	19
1.1.4 ტრისინაპსური გზა	19
1.1.5 კომისურული კავშირები და სხვა შესავალები	20
1.1.6 ჰიპოკამპის როლი ეპიზოდურ მეხსიერებაში - მინიშნების თეორია	20
1.1.7 სეპტოჰიპოკამპური პროექციების როლი მეხსიერებაში	26
1.2 თავის ტვინის რიტმები	28
1.2.1 თავის ტვინის რიტმების კლასიფიკაცია	29
1.2.2 გამა ოსცილაციები	31
1.2.3 მედიალური სეპტუმის მაკონტროლებელი გავლენა ჰიპოკამპის გამა რიტმზე	31
1.3 ჰიპოკამპის ინტერნეირონები	32
1.3.1 ჰიპოკამპის ინტერნეირონების ზოგადი დახასიათება	32
1.3.2 ინტერნეირონების კლასიფიკაცია	34
1.3.3 ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიური კლასიფიკაცია	34
1.3.4 ინტერნეირონების კლასიფიკაცია მოლეკულური მარკერების მიხედვით	36
1.3.5 ინტერნეირონების მორფოლოგიური კლასიფიკაცია	37
1.3.6 ჰიპოკამპში შორ მანძილზე პროეცირებადი ინტერნეირონები	38
1.3.7 ინტერნეირონებთან პროეცირებადი ინტერნეირონები	39
1.4 GABA-ერგული ტრანსმისიის როლი ნეირონული ქსელების ოსცილაციაში	40

1.4.1 GABA რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავების მექანიზმები	41
1.4.2 მადეპოლარიზებული ანუ „მანთინგ“ შეკავების როლი ოსცილაციებში.....	44
1.4.3 რებაუნდი ანუ ურთიერთქმედება GABA-თი გამოწვეულ მოვლენებსა და პოტენციალმგრძნობიარე განვლადობას შორის.....	47
1.5 ინტერნეირონების როლი გამა ოსცილაციის მექანიზმებში	48
1.5.1 გამა ოსცილაციის მოდელები	48
1.5.2 პერიოდმატული შეკავების მნიშვნელობა გამა ოსცილაციებისთვის.....	53
1.5.3 GABA-ერგული ურთიერთქმედების უპირატესობა მოქმედების პოტენციალების გენერირებისთვის	56
1.5.4 სწრაფი ოსცილაციების გენერირება	57
1.6 სიხშირის და დროის ნეირონული კოდი, ფაზის სინქრონიზაცია	60
1.6.1 დროის ნეირონული კოდი და ფაზის სინქრონიზაცია მეხსიერების პროცესებში.....	62
1.6.1.1 ნეირონული კომუნიკაციის უზრუნველყოფა	62
1.6.1.2 ნეირონული პლასტიკურობის ხელშეწყობა	64
1.6.2 ფაზის სინქრონიზაცია მეხსიერების პროცესებში	66
1.6.2.1 ფაზის სინქრონიზაცია და მუშა მეხსიერება.....	66
1.6.2.2 ფაზის სინქრონიზაცია და ხანგრძლივი მეხსიერება.....	67
1.6.3 ფაზაზე დამოკიდებული დამატებითი მექანიზმები	68
1.6.3.1 სიხშირეთაშორისი ფაზა-ამპლიტუდის კავშირი (<i>cross-frequency phase - amplitude coupling</i>).....	68
1.6.3.2 სიხშირეთაშორისი ფაზა-ფაზის კავშირი (<i>cross-frequency phase - phase coupling</i>)	69
1.6.3.3 მუშა მეხსიერებისა და ხანგრძლივი მეხსიერების შესასწავლად გამოყენებული პარადიგმები	69
თავი 2. მეთოდები	71
2.1 მასალა.....	71
2.2 ნეიროქირურგიული ოპერაციები	71

2.3 ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.....	72
2.4 თავის ტვინის ანათლების დამზადება.....	74
2.5 ველის პოტენციალის რეგისტრაცია in vitro	74
2.6 მთელი უჯრედის რეგისტრაცია in vitro	75
2.7 ჰისტოლოგიური ანალიზი	76
2.8 უჯრედების მორფოლოგიური იდენტიფიკაცია	76
2.9 სტატისტიკური ანალიზი	77
თავი 3. მიღებული შედეგები.....	78
3.1 მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში	78
3.2 ჰიპოკამპის ინტერნეირონების კლასიფიკაცია.....	82
3.2.1 ინტერნეირონების მორფოლოგიური ჯგუფები და მათი ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლები	84
3.2.1.1 ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური ინტერნეირონები.....	84
3.2.1.2 პერისომატული ინტერნეირონები.....	87
3.2.1.3 ტრილამინარული ინტერნეირონები.....	90
3.3 ველის პოტენციალის გამა სიხშირის ოსცილაციის მახასიათებლები ჰიპოკამპის CA1 უბანში	92
3.4 ჰიპოკამპის CA1 ველის ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური ინტერნეირონების როლი გამა ოსცილაციებში.....	96
3.5 პერისომატული და ტრილამინარული ინტერნეირონების მახასიათებლები კაინატიტ გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს	102
3.5.1 პერისომატული და ტრილამინარული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალები	102
3.5.2 პერისომატული და ტრილამინარული ინტერნეირონების ამაგზნებელი პოსტსინაპსური დენები	105

3.5.3 პერიოდული და ტრინალმინარული ინტერნეირონების შემაკავებელი

პოსტინაპსური დენები	107
მიღებული შედეგების განხილვა.....	110
შემაჯამებელი დასკვნები	120
ლიტერატურის სია	122
Ad Se ipsum	138
Acknowledgements	140

ანოტაცია

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის მიზანი იყო ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული პროექციების კვლევა და ჰიპოკამპის CA1 უბანში GABA-ერგული უჯრედების აქტიურობის შესწავლა ნეირონული ქსელის გამა სიხშირით ოსცილაციის დროს.

ექსპერიმენტული მონაცემები აჩვენებს, რომ სეპტოჰიპოკამპური სისტემა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებშია ჩართული. მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების შედეგად მეხსიერების დეფიციტი ან არ ვლინდება, ან გაცილებით მცირეა, ვიდრე არასელექტიური დაზიანების შემთხვევაში. ამდენად ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში, მეხსიერების დეფიციტი შესაძლოა არაქოლინერგული ბუნების იყოს და არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც მხოლოდ ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის შემცირებით განპირობებული.

წარმოდგენილ ნაშრომში გამოვიყენეთ მულტიდისციპლინური კვლევები: ქცევითი, უჯრედული და ნეირონული ქსელების დონეზე, რათა გამოგვევლინა სეპტალური შესავლის ჩართულობა და სხვადასხვა ტიპის ინტერნეირონის როლი ჰიპოკამპის რიტმული ოსცილაციების გენერირებასა და მართვაში, რამაც საშუალება მოგვცა დაგვედგინა კაუზალური კავშირები სეპტოჰიპოკამპური პროექციების აქტიურობას, ჰიპოკამპის ქსელებსა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის.

ჩატარებული კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა შემდეგი დაკვნების ჩამოყალიბება:

1. მედიალური სეპტუმიდან ჰიპოკამპში პროეცირებადი ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას.
2. ჰიპოკამპის CA1 უბნის ნეირონული ქსელები დამოუკიდებლად გენერირებს ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციებს.
3. ველის გამა ოსცილაციის დროს პერიოდული ინტერნეირონების მარეგულირებელი მოქმედება CA1 ველის გამა ოსცილაციაზე გამოხატულია მოქმედების პოტენციალების გამა სიხშირით გენერირებით და ფაზის როტაციით.

4. ტრილამინარული უჯრედები ფიქსირებული ფაზით გენერირებს მოქმედების პოტენციალებს ველის ოსცილაციის გამა ციკლის უარყოფითი პიკის სიახლოვეს. ამიტომ, ტრილამინარული უჯრედები CA1 ველის გამა ოსცილაციის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს.
5. გამოწვეული ამაგზნებელი პოსტსინაპსური დენების ამპლიტუდის ზრდა ინტერნეირონებში მიუთითებს პირამიდული უჯრედების გაზრდილ აქტიურობაზე, რომელიც გამოიწვია გამა ოსცილაციამ და რომლის გამეორებითაც შესაძლებელია განხორციელდეს სპაიკის დროზე დამოკიდებულ პლასტიკურობა, რაც მეხსიერების საფუძველია.
6. ჰიპოკამპის CA1 უბანის ოლმ ინტერნეირონების ნაწილი სომატოსტატინის გარდა შეიცავს პარვალუმინს და ავლენს არააკომოდაციურ თვისებებს სომაში მადეპოლარიზებული დენის გატარების საპასუხოდ. არააკომოდაციური ოლმ უჯრედები გამა ოსცილაციის დროს გამა სიხშირით განიმუხტება. ამიტომ მართებულია დაეუშვათ, რომ ჰიპოკამპის CA1 ველის ოლმ ინტერნეირონები ელექტროფიზიოლოგიურად განსხვავებული ორი ჯგუფის სახითაა წარმოდგენილი.
7. პარვალუმინის შემცველი ოლმ ინტერნეირონები გამა სიხშირით განიმუხტება ველის გამა ოსცილაციის დროს და სავარაუდოდ, მონაწილეობს ამ რიტმის რეგულაციაში.
8. პარვალუმინიანი ოლმ ინტერნეირონები GABA-ერგულ პროექციებს იღებს სეპტუმიდან და ამრიგად, სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციები ასევე ჩართულია ჰიპოკამპის CA1 უბნის გამა ოსცილაციაში, რომელიც მნიშვნელოვანია დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირებისათვის.

Anotation

The aim of the presented work was the investigation of the role of medial septum GABAergic projections in hippocampus-dependent memory and learning processes and the study of GABAergic neurons activity during gamma oscillations of neuronal network in CA1 hippocampus.

Experimental data shows that septo-hippocampal system is involved in memory and learning processes. Selective lesions of medial septum cholinergic neurons either do not cause memory deficit or cause less deficit compared with nonselective lesions. Thus, memory deficit induced by electrolytic or neurotoxic lesions of medial septum may have noncholinergic nature and should not be considered as conditioned by reduction of acetylcholin in hippocampus.

We applied multidisciplinary approaches in the presented investigation: behavioural, cellular and network level studies in order to reveal the involvement of septohippocampal input and the role of various interneurons in regulation and generation of gamma rhythm of hippocampus. All these enabled us to state the causal relationships between the activity of septo-hippocampal projections, hippocampal networks and memory and learning processes.

Depending on the implemented experiments we made following conclusions:

1. Lesions of the cholinergic and GABAergic septo-hippocampal projections to hippocampus cause hippocampus-dependent memory deficit.
2. Neuronal networks of CA1 hippocampus generate field potential gamma oscillations independent from other regions of hippocampus.
3. The regulatory action of perisomatic interneurons on field potential gamma oscillations in CA1 region of hippocampus is expressed by gamma frequency discharge of action potentials and the rotation of the phase between the action potentials and the gamma cycles.
4. Trilaminar interneurons discharge action potentials in phase-locked manner during field potential gamma oscillations in CA1 region of hippocampus. Therefore, they should play more important role in the regulation of gamma oscillations compared with perisomatic interneurons.
5. The increase of the amplitude of induced excitatory postsynaptic currents indicates to the augmented activity of pyramidal cells due to field gamma oscillation, though reoccurrence of the gamma activity may induce spike time dependent plasticity that is a foundation of memory.

6. The part of O-LM interneurons of CA1 hippocampus contain protein parvalbumin together with other protein somatostatin and they reveal non-accommodating properties in response to depolarizing current injections in their somata. Since nonaccommodating OLM cells discharge action potentials with gamma frequency during field gamma oscillations we can conclude that there are two electrophysiologically different groups of O-LM interneurons in CA1 hippocampus.
7. Parvalbumin containing O-LM interneurons discharge action potentials with gamma frequency during field potential gamma oscillations and supposedly take part in the regulation of the mentioned rhythm.
8. Parvalbumin containing O-LM interneurons receive GABAergic inputs from septum and therefore, septo-hippocampal GABAergic projections are also involved in gamma oscillations in CA1 hippocampus, that is an important process for declarative memory formation.

შესავალი

თემის აქტუალობა

დეკლარაციული მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის მნიშვნელობის გათვალისწინებით და MS-დან მძლავრი შესავალის არსებობის გამო, ვარაუდობენ, რომ სექტოჰიპოკამპური პროექციები ჰიპოკამპის ნერვულ ქსელებში მიმდინარე პროცესების მოდულაციის გზით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მეხსიერების პროცესებში. მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპოკამპის ცალკეულ უბნებში შესაძლებელია ლოკალური ოსცილაციების გამოწვევა, არსებული მონაცემების თანახმად მედიალური სექტუმი მაკონტროლებელ გავლენას ახდენს ჰიპოკამპის ელექტრულ აქტიურობასა და რიტმული ოსცილაციების გენერირებასა და მართვაში. ამ მიმართებით განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ჰიპოკამპში ველის პოტენციალების სინქრონული გამა ოსცილაცია, რომელიც რეგისტრირებულია ეპიზოდური მეხსიერების დროს, ხოლო ისეთი მენტალური დარღვევების დროს, როგორცაა შიზოფრენია, დემენცია და აუტიზმი (Uhlhaas, Singer, 2006) გამა ოსცილაცია შეცვლილი ფორმით ვლინდება. როგორც გამა, ისე სხვა სიხშირის ლოკალური რიტმული ოსცილაციების მართვის ფუნქციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიპოკამპის GABA-ერგული ინტერნეირონები. ვარაუდობენ, რომ ჰიპოკამპის ეს უჯრედები წარმართავს მეხსიერების შენახვისა და გახსენებისთვის საჭირო დროებით ჩამოყალიბებული ნეირონული ქსელების მოქმედებას. მედიალური სექტუმის GABA-ერგული ნეირონები უპირატესად ჰიპოკამპის GABA-ერგულ ინტერნეირონებზე პროეცირდება და განსხვავებულად აინერვირებს ჰიპოკამპის ინტერნეირონების მრავალფეროვან ტიპებს, რომლებიც პირამიდული უჯრედების განსაზღვრულ უბნებზე ზემოქმედებენ.

ვვარაუდობთ, რომ მეხსიერების პროცესებში მედიალური სექტუმის GABA-ერგული პროექციების შესაძლო მონაწილეობას გარკვეულწილად მათი გამა სიხშირის ლოკალური რიტმული ოსცილაციების პროცესებში ჩართულობა განაპირობებს, რაც ინტერნეირონებზე ზემოქმედების საშუალებით უნდა ხორციელდებოდეს.

დღეისათვის განსხვავებული მონაცემები არსებობს მეხსიერების პროცესებში სექტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების მონაწილეობის შესახებ. შესწავლის

პროცესშია თვით ჰიპოკამპის სხვადასხვა უბნის ინტერნეირონების ზუსტი როლი გამა სიხშირის ოსცილაციებში. სპეციფიკური მარკერის არ არსებობის გამო შეფერხებულია ცალკეული ტიპის ინტერნეირონის ზუსტი როლის განსაზღვრა ჰიპოკამპში მიმდინარე ქსელური აქტიურობებისთვის.

მულტიდისციპლინური კვლევები, როგორც ქცევით, ასევე უჯრედული და ნეირონული ქსელების დონეზე ხელს შეუწყობს გამოვლინდეს სეპტალური შესავლის ჩართულობა და სხვადასხვა ტიპის ინტერნეირონების როლი ჰიპოკამპის რიტმული ოსცილაციების გენერირებასა და მართვაში, რაც საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ კაუზალური კავშირები სეპტოჰიპოკამპური პროექციების აქტიურობას, ჰიპოკამპის ქსელებსა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის.

კვლევის ძირითადი მიზნები და ამოცანები

შესრულებული სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში მედიალური სეპტუმისა და ჰიპოკამპის GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა, ჰიპოკამპის CA1 ველის GABA-ერგული ნეირონების მორფოლოგიის და ელექტროფიზიოლოგიის განსაზღვრა C57Bl6 ხაზის და ტრანსგენური (ფლოუორესცენციული მარკერის - EGFP-ის და პარვალბუმინის პრომოუტერის კომბინაცია) თავის ცოცხალ ანათლებზე „პეჩ-კლემპ“ ტექნოლოგიის და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით, მათი როლის დადგენა მეხსიერების ფორმირებისთვის მნიშვნელოვანი გამა რიტმის მიმდინარეობაში.

ამოცანები:

1. იმუნოტოქსინებით მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტების კვლევა ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.

2. ჰიპოკამპის CA1 ველში კაინატის ზემოქმედებით ლოკალური ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის გენერირება, მისი დახასიათება ამპლიტუდისა და სიხშირის მიხედვით.

3. კალციუმთან დაკავშირებული ცილა პარვალბუმინის შემცველი CA1 ველის ინტერნეირონების ვიზუალიზაცია და „პერ-კლემპ“ ტექნიკის საშუალებით მათი ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლების შესწავლა.

4. ინტერნეირონების მორფოლოგიური ტიპების განსაზღვრა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით.

5. კაინატის აპლიკაციის საპასუხოდ შესასწავლი ინტერნეირონის ჩართულობის გამოვლენა გააქტიურებულ ნეირონულ ქსელებში. ნეირონული ქსელის შემადგენელი ინტერნეირონის მოქმედების პოტენციალებისა და ამგზნებელი და შემაკავებელი დენების რეგისტრაცია როგორც სპონტანური, ისე გამოწვეული გამა ოსცილაციის დროს;

6. კაინატის ზემოქმედებით გამოწვეული ქსელის გამა ოსცილაციასა და ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიურ აქტიურობას შორის კორელაციის გამოკვლევა და მოქმედების პოტენციალსა და ველს შორის არსებული ფაზის განსაზღვრა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა

ნაშრომში წარმოდგენილ სიახლეს ასახვას სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობის შესწავლა დეკლარაციული და არადეკლარაციული სივრცითი მეხსიერების პროცესებში.

წარმოდგენილ სადისერტაციო ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ ჰიპოკამპის CA1 ველის გამა ოსცილაციების გამოწვევა შესაძლებელია არამხოლოდ „ინტერფეისის“, არამედ ჩამირული ტიპის კამერაშიც. სიახლეს წარმოადგენს ჰიპოკამპის CA1 უბანში ამ ოსცილაციის ლოკალური გამოწვევაც, რომელიც წინა გამოკვლევების თანახმად CA3-ში წარმოქმნილი გამა ოსცილაციის შედეგად უნდა ყოფილიყო გამოწვეული.

სიახლეა სწრაფად განმუხტვადი ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური (ოლმ) ინტერნეირონების აღმოჩენა, რასაც მოჰყვა ოლმ ინტერნეირონების გამა რიტმში მონაწილეობის შესახებ მათემატიკური მოდელების შექმნა და ამ უჯრედების შესწავლა მათი ონტოგენეზური განვითარების მიხედვით. განხილულია პერიოდმატული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების როტაციულია ბუნება, რომელიც ასევე ნაშრომის აქტუალობის დამადასტურებელია.

კვლევის შედეგად მიღებული შედეგები გააღრმავებს ფუნდამენტურ ცოდნას ჰიპოკამპში მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესების, კერძოდ მეხსიერებისთვის მნიშვნელოვანი გამა ოსცილაციის უჯრედული მექანიზმების შესახებ, რაც საშუალებას მოგვცემს შევიმუშაოთ პრევენციული მეთოდები მეხსიერების გაუარესების შესაჩერებლად. კვლევის შედეგების გამოქვეყნება ხელს შეუწყობს არამარტო მეხსიერების პრობლემების, არამედ ზოგიერთი კოგნიტური დარღვევების (შიზოფრენია, აუტიზმი) თერაპიული გზების პოვნასაც. მედიცინისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებისთვის გამოჩნდება უჯრედული სამიზნეები ახალი სამკურნალო პრეპარატების შექმნის მიზნით.

ნაშრომის აპრობაცია

განხორციელებული კვლევის შედეგად მიღებული ძირითადი შედეგები მოხსენებულია საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციებსა და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ კოლოქვიუმებზე.

სამეცნიერო კონფერენციებში მონაწილეობა:

1. 2018 - L. Kruashvili, G. Beselia, **E. Kipiani**. Exploratory behavior and recognition memory in medial septal lesioned rats. 31st ECNP Congress, 6-9 October 2018, Barcelona, Spain

პუბლიკაციები

დისერტაციაში მიღებული შედეგები გამოქვეყნებულია 5 სამეცნიერო ნაშრომში (47, 99-102)

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა შესაბამისობაშია კვლევაში დასმულ მიზნებსა და ამოცანებთან და შედგება შემდეგი ნაწილებისგან:

- სადისერტაციო ნაშრომის სარჩევი;
- ანოტაცია, რომელიც შესრულებულია ქართულ და ინგლისურ ენებზე;

- შესავალი, რომელიც მოიცავს ნაშრომის ზოგად დახასიათებას და მიღებული შედეგების აქტუალობასა და სამეცნიერო და პრაქტიკულ მნიშვნელობას;
- სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი ნაწილი, რომელიც 3 თავს მოიცავს;
- მიღებული შედეგების საერთო განხილვა;
- დასკვნითი ნაწილი, რომელშიც მოყვანილია ნაშრომის შემაჯამებელი დასკვნები;
- გამოყენებული ლიტერატურის სია.

სადისერტაციო ნაშრომის სრული მოცულობა 140 გვერდს შეადგენს და მოიცავს 31 სურათს, 4 ცხრილს და 208 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ჰიპოკამპის ანატომია, აფერენტული და ეფერენტული კავშირები, ფუნქცია

ჰიპოკამპური ფორმაციის ანატომიის შესწავლა მღრნელებზე დაიწყო კახალმა 1911 წელს და შემდეგ კი განაგრძო მისმა მოსწავლემ - ლორენტე დე ნომ, რომელმაც 1934 წელს გამოიყენა კლასიკური გოლჯის შეღებვის მეთოდი. მას შემდეგ იხვეწება და ღრმავდება ჰიპოკამპის ციტოარქიტექტურის შესწავლა.

ჰიპოკამპური ფორმაცია შედგება ამონის რქის (Cornu Ammonis - CA), დაკბილული ხვეულის (Dentate Gyrus - DG), ენტორინალური ქერქის, სუბიკულუმის, პრე- და პარასუბიკულუმისგან. ჰიპოკამპური ფორმაციის უბნებში ნეირონების ზომა, ადგილმდებარეობა, აფერენტები და ეფერენტები განსხვავებულია.

თვით ჰიპოკამპი შედგება დაკბილული ხვეულისა და ამონის რქის სამი ველისგან: CA1, CA2 და CA3. ჰიპოკამპი მდებარეობს დიდი ტვინის ქერქის ვენტროპოსტერიორ და ვენტროლატერალურ მიდამოში და კარგად ჩანს თავის ტვინის ჰორიზონტალურ ანათლებზე. ეს სტრუქტურა კორძიანი სხეულის (corpus callosum) ქვეშაა მოქცეული წინა ნაწილში და სეპტუმის ბირთვებს აღწევს. მის კაუდალურ მხარეს სხვანაირად ტემპორალურ უბანს უწოდებენ (Bayer, 1985).

ჰიპოკამპი არქიკორტექსს მიეკუთვნება და წარმოდგენილია უჯრედების სამი შრით. ერთი შრე წარმოადგენს ძირითადად პირამიდული უჯრედების თავმოყრის ადგილს, თუმცა აქვე წარმოდგენილია ინტერნეირონებიც. შემდეგ მოდის ე.წ. მოლუკულური შრე - stratum moleculare (str. lacunosum-moleculare) და მესამე, რადიალური შრე - stratum radiatum (Amaral, Witter, 1989).

დაკბილული ხვეული რკალისებური სტრუქტურაა. ისიც სამი შრითაა წარმოდგენილი, მაგრამ პირამიდული უჯრედების ნაცვლად მის მთავარ უჯრედებს მარცვლოვანი უჯრედები წარმოადგენს.

CA1 ველის უშუალო გაგრძელებას წარმოადგენს სუბიკულუმი, რომელსაც მოსდევს ჯერ პრესუბიკულუმი და შემდეგ პარასუბიკულუმი. ეს უკანასკნელი კი ენტორინალურ ქერქს ემიჯნება (Amaral, Witter, 1989).

ამრიგად, სუბიკულუმი წარმოადგენს გარდამავალ უბანს არქიკორტექსსა და ნეოკორტექსს შორის. სუბიკულუმშიც იგივე შრეებია წარმოდგენილი, რაც ჰიპოკამპში, მხოლოდ აქ პირამიდულ შრეში ნეირონები შედარებით ნაკლები სიმჭიდროვით ანუ მეჩხერადაა წარმოდგენილი. პრე- და პარასუბიკულუმში შეიმჩნევა ახალი შრეების წარმოშობა და ამიტომ მათ პერიალოკორტექსს მიაკუთვნებენ.

ენტორინალური ქერქი უკვე ექვსი შრითაა წარმოდგენილი და მიეკუთვნება ნეოკორტექსს. ზედაპირული პლექსიფორმული შრე, მომდევნო დიდი ვარსკვლავისებური უჯრედების შრე, შემდეგ მესამე, საშუალო ზომის პირამიდული უჯრედების შრე, მეოთხე, გაფანტული დიდი ზომის პირამიდული უჯრედების შრე, ხოლო მეხუთე და მეექვსე საშუალო ზომის უჯრედების შრე (Amaral, Witter, 1989).

ჰიპოკამპი თავის ტვინის სხვა უბნებს უკავშირდება ფიმბრია-ფორნიქსის ანუ ფოჩისა და თაღის სისტემის და ენტორინალური ქერქის საშუალებით.

1.1.1 ფიმბრია-ფორნიქსის ანუ ფოჩისა და თაღის სისტემა

ჰიპოკამპის ზედაპირზე პარაკუჭის მხარეს მდებარეობს ალვეუსი, რომელიც წარმოადგენს ნეირონული ბოჭკოების ერთობლიობას. ეს ბოჭკოები წარმოდგენილია სუბიკულუმისა და CA1 უბნის პირამიდული ნეირონების აქსონებით. საფეთქლის ანუ ტემპორალურ მხარეს ბოჭკოები ერთიანდება და წარმოქმნის ფიმბრიას ანუ ფოჩს.

ფიმბრია გადადის ფორნიქსში, რომელიც წარმოადგენს აქსონების ძირითად გროვას და მოიცავს ქერქქვეშა სტრუქტურებთან დამაკავშირებელ აფერენტებსა და ეფერენტებს. წინა კომისურასთან ის ორად იყოფა, მისი ნაწილი მიემართება როსტრალურად და უკავშირდება სეპტუმის ბირთვებსა და nucleus accumbence-ს, მეორე ნაწილი კი ეშვება ვენტრალურად დიენცეფალონისკენ და აღწევს მამილარულ ბირთვებს. ფორნიქსი აინერვირებს ჰიპოთალამუსს და თალამუსის წინა ბირთვებს (Daitz, Powell, 1954).

მხოლოდ სუბიკულუმიდან წამოსული აქსონები სცილდება კომისურას, ხოლო CA1 ველის პროექციები პრეკომისურული ფორნიქსის გავლით ბოლოვდება ძგიდის ანუ სეპტუმის ბირთვებზე. პრესუბიკულუმის ბოჭკოები კი უკავშირდება ფორნიქსის პოსტკომისურულ ნაწილს (Meibach, Siegel, 1977a).

ფიმბრია-ფორნიქსის საშუალებით ჰიპოკამპში მოდის სეპტალური ანუ გამჭვირვალე ძგიდის (Septum pellucidum) ბირთვების, ლურჯი ლაქის (Locus Coeruleus) და რაფეს ბირთვის პროექციებიც. ამასთან, მედიალური სეპტუმი ჰიპოკამპში აგზავნის ქოლინერგულ (Lewis, Shute, 1967), GABA-ერგულ (Köhler et al., 1984), და გლუტამატერგულ (Sotty et al., 2003; Colom et al., 2005) პროექციებს (Amaral, Lavenex, 2007). ლურჯი ლაქა ნორეპინეფრინერგულ პროექციებს აგზავნის ჰილუსსა და CA3 stratum lucidum-ში, რაფეს ბირთვი კი სეროტონინერგულს ასევე ჰილუსში, ვენტრალური სახურავის მიდამო (Ventral tegmental Area) - დოფამინერგულს ისევე ჰილუსის მიდამოში.

1.1.2 მედიალური სეპტუმი

ჰიპოკამპი ტვინის ღეროს სტრუქტურებს მედიალური სეპტუმის გადამრთველი ბირთვების გავლით უკავშირდება. მედიალური სეპტუმი ძველ - დიენცეფალონსა და ახალ ტვინს — ტელენცეფალონს შორის დამაკავშირებელ სტრუქტურად ითვლება.

მედიალურ 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 ბირთვებს შორის ანატომიურად გამოკვეთილი საზღვარი არ არსებობს. 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, Leranthe, 1995). მედიალური სეპტუმის უჯრედები პროეცირდება, ძირითადად, ჰიპოკამპზე და შედარებით ნაკლებად, ენტორინალურ და ცინგულარულ ქერქზე (Gaykema et al., 1990). მისი ქოლინერგული

უჯრედები წარმოადგენს ჰიპოკამპის ქოლინერგული ინერვაციის ძირითად წყაროს. მედიალური სეპტუმის ფუნქციონირებაში ასევე მნიშვნელოვან როლს GABA-ერგული უჯრედები ასრულებს (Lee et al., 1994).

მედიალურ სეპტუმსა და ჰიპოკამპს შორის კავშირი რეციპროკულია. ჰიპოკამპის ქოლინერგული ინერვაციის 90% მედიალური სეპტუმიდან იწყება. ქოლინერგული შესავალი მოდულატორულ გავლენას ახდენს ჰიპოკამპის ძირითად უჯრედებსა და GABA-ერგულ ინტერნეირონებზე (Frotscher, Leranth, 1985). სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ბოჭკოები კლასიფიცირებულია, როგორც სქელი, მიელინიზირებული აქსონები, რომლებსაც აქვთ დიდი ტერმინალური ბუტონები, რომლებიც ნანახია ჰიპოკამპის *stratum oriens*-ში, *stratum radiatum*-ში, *stratum launosum-moleculare*-ში, დაკბილული ხვეულის *hilus*-სა და ინფრამარცვლოვან ზონაში; წვრილი, არამიელინიზირებული ვარიკოზული ბოჭკოები ნანახია ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების შრეში, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან და მოლეკულურ ფენებში (Gaykema et al., 1991).

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

სეპტალური GABA-ერგული ნეირონები ძირითადად აინერვირებს ჰიპოკამპის GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Zarrindast et al., 2012; Henderson, Jones, 2005; De Paula et al., 2012), რომელთაგან ნაწილი პროეცირდება უკან - მედიალურ სეპტუმში და იქმნება სეპტო-ჰიპოკამპო-სეპტალური მარყუქი (Elvander-Tottie et al., 2006). სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული აფერენტების სტიმულაცია იწვევს ჰიპოკამპში ინტერნეირონების შეკავებას (Thinschmidt et al., 2005; Manns et al., 2001) და განაპირობებს პირამიდული უჯრედების განშეკავებას. GABA-ერგული (GABA-to-GABA) შესავალი, ისევე როგორც ქოლინერგული,

მთლიანად ჰიპოკამპური ფორმაციის სინქრონულ აქტიურობას უზრუნველყოფს (Chrobak, 2000).

მედიალურ სექტუმის და ჰიპოკამპის დამაკავშირებელი ბოჭკოები გაივლის თაღისა 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 დეროდან ჰიპოკამპში.

1.1.3 ქერქული კავშირები

პარაჰიპოკამპური უბნებიდან, კერძოდ პერირინალური, პოსტრინალური, ენტორინალური, პრე და პარასუბიკულური ქერქიდან პროექციები ასევე მიდის ჰიპოკამპში (Agster, Burwell, 2013). უფრო წინ მდებარე ქერქული სტრუქტურებიდან, როგორცაა ყნოსვის, წინა ცინგულარული, ფრონტალური მიდამოს ქერქი, კავშირები პერირინალურ და ლატერალურ ენტორინალურ ქერქთან მიდის. უფრო უკან მდებარე ქერქული უბნებიდან კი (მაგ. პარიეტალური და საფეთქლის წილის ქერქი) ბოჭკოები უკანა პერირინალურ და ენტორინალური ქერქის ლატერალურ ნაწილზე ბოლოვდება.

ენტორინალური ქერქი უკავშირდება დაკბილულ ხვეულს, ჰიპოკამპს და სუბიკულუმს ე.წ ანგულარული კონის საშუალებით, რომლის სახელდება ეკუთვნის რამონ ი კახალს და რომელიც მდებარეობს ენტორინულ ქერქსა და პრე და პარასუბიკულუმს შორის. ეს გზა ინფორმაციას აწვდის ჰიპოკამპს პერფორანტული გზისა და ალვეუსის საშუალებით.

პერფორანტულ გზას ქმნის ენტორინული ქერქის ის აქსონები, რომლებიც ჰიპოკამპის ღარის ახლოს გაივლის და აღწევს დაკბილულ ხვეულსა და CA3 უბანს. პერფორანტული გზის ბოჭკოები იწყება ენტორინული ქერქის მეორე შრიდან (Leranth, Hajszan, 2007).

1.1.4 ტრისინაპსური გზა

ტრისინაპსური გზის პირველი ნაწილი არის პერფორანტული გზის სინაპსები დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებზე. მეორე ნაწილი შედგება მარცვლოვანი

უჯრედების პროექციებისაგან, რომლებსაც ხავსისებურ ბოჭკოებს უწოდებენ და პროეცირდება CA3 ველის პირამიდულ უჯრედებზე. CA3-ის პირამიდული უჯრედების ბოჭკოები წარმოქმნის მესამე სინაპსურ კავშირს - შაფერის კოლატერალებს, რომლის საშუალებით CA1 ველის პირამიდული უჯრედების დენდრიტებზე ბოლოვდება (Witter et al., 2000). CA3 უბნის სხვა კოლატერალები თვით CA3-ის სხვადასხვა უჯრედებზე პროეცირდება ასოციაციური ბოჭკოების საშუალებით და ასევე გადის კომისურაში (Witter, 2007).

ენტორინალური პროექციები პირდაპირ აღვეუსის გავლით აღწევს სუბიკულუმს და CA1 უბნის ლაკუნოზუმ-მოლეკულარე შრეს. ეს გზა იწყება ენტორინალური ქერქის მესამე შრიდან (Deller et al., 1996).

CA1 უბნის პირამიდული უჯრედები პროეცირდება სუბიკულუმის ნეირონებზე და ენტორინალურ ქერქში (Amaral, Witter, 1989). CA1 ველის და სუბიკულუმის ბოჭკოები კი ენტორინალური ქერქის მესამე და მეხუთე შრეზე წარმოქმნის სინაპსურ კავშირებს. ამრიგად იკვრება წრე. გარდა ამისა, პრეფრონტალური ქერქიც პირდაპირ კავშირებს იღებს CA1 უბნიდან (Witter et al., 2000).

1.1.5 კომისურული კავშირები და სხვა შესავლები

დორსალური და ვენტრალური კომისურის საშუალებით ჰიპოკამპი პროეცირდება კონტრალატერალურ ჰიპოკამპზე, როგორც ჰომოტოპიურ ასევე ჰეტეროტოპიურ უბნებში (Laurberg, 1979).

წინა თალამუსი სუბიკულუმზე, პრე და პარასუბიკულუმზე და ასევე ენტორინალურ ქერქზე პროეცირდება ცინგულარული კონის (Shibata, 1993) ან რეტროსპლენიალური ქერქის გავლით. გარე კაფსულა კი აერთიანებს ჰიპოკამპს და ამიგდალას (Pitkänen et al., 2000).

1.1.6 ჰიპოკამპის როლი ეპიზოდურ მეხსიერებაში - მინიშნების თეორია

მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარში მინიშნელოვანი აღმოჩენები თანმიმდევრულად მიყვა ერთმანეთს, რამაც განაპირობა ჰიპოკამპის როლის განსაზღვრა და მინიშნების

თეორიის ჩამოყალიბება. პაციენტ HM-ს ეპილეფსიის მძიმე ფორმისგან განკურნების მიზნით ორმხრივად ამოკვეთეს ჰიპოკამპი, რის გამოც მან დაკარგა ახალი ფაქტების დამახსოვრების უნარი. ბრენდა მილნერმა გააანალიზა პაციენტ HM-ის შემთხვევა და განაცხადა, რომ ჰიპოკამპი მნიშვნელოვან სტრუქტურას წარმოადგენდა ადამიანის ცხოვრების მომენტების დასამახსოვრებლად (Milner, 1959, Milner, 1970). ბლისმა და ლომომ აღმოაჩინეს ხანგრძლივი პოტენციაციის ფენომენი, რომელიც ინფორმაციის შენახვის მექანიზმად დაასახელეს (Bliss and Lomo, 1973). ჰიპოკამპის ტოპოლოგიური ანატომია უკვე კარგად იყო შესწავლილი და წინარე ცოდნაზე დაფუძნებით ტეილერმა და დიშენამ (Teyler, DiScenna, 1986) წამოაყენეს ჰიპოკამპის მეხსიერების მინიშნების თეორია (The Hippocampal memory indexing theory).

იმავდროულად, ნეირობიოლოგებმა და ფსიქოლოგებმა დაიწყეს მეხსიერების მრავალი სისტემების კონცეფციის ჩამოყალიბება, რაც იმას ნიშნავდა, რომ მეხსიერება თავის ტვინის ერთ უბანში კი არ ინახება, არამედ თავის ტვინი შეიცავს მრავალ სისტემას, სადაც სხვადასხვა სახის ინფორმაცია ინახება. მაშინ დაიწყეს მეხსიერების კლასიფიკაციის შემუშავება. მეცნიერები მივიდნენ საერთო დასკვნამდე, რომ ჰიპოკამპის დაზიანება ყველა სახის მეხსიერებაზე არ ახდენს უარყოფით გავლენას (Teyler, Rudy, 2007).

მინიშნების თეორიის მიზანი იყო ნეირომეცნიერებისთვის კარგად ცნობილი პაციენტ HM-ის მეხსიერების პრობლემის ახსნა. დაკარგულ მეხსიერებას მათ „გამოცდილების მეხსიერება“ უწოდეს. მეხსიერების ამ ფორმას ტულვინგმა უწოდა ეპიზოდური (Tulving, 1983), თანაც განაცხადა, რომ ჰიპოკამპი მხოლოდ ეპიზოდურ მეხსიერებაში მონაწილეობდა, თუმცა ეს მოსაზრება არ დადასტურდა.

ეპიზოდური მეხსიერების მახასიათებელი არის ის, რომ ინახავს ცხოვრებისეულ ეპიზოდებს. რა ხანგრძლივობის უნდა იყოს თითოეული ეპიზოდი ამის შესახებ ცნობები არ არსებობს. ჩვენი ცხოვრების თითოეული ეპიზოდი უნიკალურია. ამიტომ ადვილად შეგვიძლია გავარჩიოთ პიანინოზე მეცადინეობის ერთიდაიგივე რუტინა, რომელიც სხვადასხვა დღეს შევასრულეთ (Teyler, Rudy, 2007). ეპიზოდური მეხსიერების საშუალებით შესაძლებელია მიზანმინართულად გავიხსენოთ წარსულში თავს გადამხდარი ესა თუ ის ამბავი, თანაც ისე, რომ ცნობიერ მდგომარეობაში უნდა ვიმყოფებოდეთ. ამრიგად,

ეპიზოდური მეხსიერების გახსენება მიზანმიმართული და ცნობიერზე დამოკიდებული პროცესია.

ცნობილია, რომ მეხსიერების ნეირონული საფუძველი არის სინაპსური კავშირების პლასტიკური ცვლილებები. მინიშნების თეორია ცდილობს განმარტოს, როგორ და სად არის შენახული ეპიზოდური მეხსიერება და როგორ ხდება მასზე წვდომა, რათა განხორციელდეს გახსენების პროცესი. ამ თეორიის თანახმად ზემოხსენებული მეხსიერების შენახვის ადგილი არის ახალი ქერქის მრავალ უბანში, ჰიპოკამპი კი ინახავს სანიშნებს ამ უბნებთან სწავლად დასაკავშირებლად.

ამიტომ საინტერესოა ახალი ქერქის აგებულება, რომელიც ნახევრადიერარქიული და სვეტოვანი აგებულებისაა. ნახევრადიერარქიული იმიტომ, რომ ეპიზოდური მეხსიერებისთვის საჭირო სენსორული ინფორმაცია მიეწოდება ქერქის პირველად სენსორულ უბნებს. მეორადი სენსორული უბნები მოქმედებენ როგორ თანმიმდევრულ (ყოველი უბანი მომდევნოს გადასცემს ინფორმაციას), ისე პარალელურ (ყველა მათგანი თალამუსიდან იღებს შესავალს) რეჟიმში. მეორადი სენსორული უბნები კიდევ ამუშავებს ინფორმაციას და გადასცემს ქერქის ასოციაციურ უბნებს, რომლებიც მულტიმოდალურია და სხვადასხვა სენსორული უბნებიდან მიღებული ინფორმაციის თავმოყრის ადგილს წარმოადგენს. ნახევრადიერარქიული იმიტომაა ქერქის აგებულების სქემა, რომ თითოეული სენსორული უბანი სპეციფიკურ მოდალობაზეა პასუხისმგებელი, და თან თითოეული უბანი შეიცავს განსხვავებული მგრძნობიარე რეცეპტორების რუკას, ახალ ქერქზე წარმოდგენილია სხეულის ზედაპირის, ბადურის, ენის, კუნთების შეგრძნების უბნები. მართალია ვიცით, როგორაა სხეულის შესახებ ინფორმაცია დალაგებული სენსორულ და მოტორულ ქერქზე, არ ვიცით მათი განლაგება პოლიმოდალურ ასოციაციურ ქერქში. ახალი ქერქის აღნიშნულ უბნებში გადამუშავებული ინფორმაცია საბოლოოდ ჰიპოკამპს გადაეცემა.

ქერქის აგებულების მეორე პრინციპი არის მისი ვერტიკალურად განლაგებული 0.5 მმ დიამეტრის ექვსშრიანი სვეტები. თითოეული სვეტი შედგება დაახლოებით 10000 პირამიდული უჯრედისა და მრავალი ინტერნეირონისგან, რომელთა შორის არის რთული კავშირები და რომლებთანაც აღწევს თალამუსის ნეირონების მორჩები ინფორმაციის

გადამუშავებისა და თავის ტვინის სხვა სტრუქტურებისთვის გადაცემის მიზნით. სვეტები ფუნქციურ ერთეულებს წარმოადგენს და მხოლოდ ერთი მოდალობის გამდიზიანებელზე რეაგირებს პირველად სენსორულ უბნებში. მეორადი და ასოციაციური უბნებისკენ კი ისინი უფროდაუფრო მულტიმოდალური ხდება, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ამ უბნებში მიმდინარეობს შედარებით მარტივი სვეტებიდან წამოსული ინფორმაციის ინტეგრირება (Lavenex, Amaral, 2000).

მინიშნების თეორიის მიხედვით შემოსული მულტიმოდალური სენსორული ინფორმაციის დამუშავება მიმდინარეობს ახალი ქერქის სხვადასხვა მოდულებში, რომლებიც ერთად მოქმედებენ და შედეგად ეპიზოდური ინფორმაციის აღქმა ხდება. რადგან ამ დროს მუშავდება კომპლექსური სენსორული ინფორმაცია მრავალ ერთმანეთისგან შორს მყოფ მოდულში, მათი ერთმანეთთან დაკავშირება უნდა იყოს საჭირო. ამ უბნების ერთმანეთთან დაკავშირების პრინციპი დიდხანს წარმოადგენდა თავსატეხს და სავარაუდო პროცესს „დაკავშირების პრობლემა“ (binding problem) უწოდეს. მიიჩნევენ, რომ დაკავშირების ფუნქციას ასრულებს თავის ტვინის ქერქის მრავალ უბანში რეგისტრირებული სინქრონული ნეირონული აქტიურობა გამა სიხშირით (Singer, 2001; Melloni et al., 2007).

ქერქის ასოციაციური უბნებიდან დამუშავებული ინფორმაცია მიეწოდება ჯერ ენტორინალურ ქერქს, ხოლო შემდეგ კი ჰიპოკამპს. კონტრალატერალური მხარის ჰიპოკამპები ერთმანეთთან კომისურული კავშირებითაა დაკავშირებული და ასევე იპსილატერალურ ასოციაციურ შესავალსაც იღებენ. ჰიპოკამპში ინფორმაციის გადაცემა ძირითადად შემდეგი მიმართულებით ხდება: დაკბილული ხვეული > CA3 > CA1 > სუბიკულუმი.

გარდა ამისა, თითოეული წარმოდგენილი რგოლი იღებს დამატებით ინფორმაციას. ჰიპოკამპიდან ინფორმაცია ისევ ენტორინალურ ქერქს გადაეცემა, ამ უკანასკნელიდან კი ქერქის ისევ იმ უბნებს, საიდანაც თვითონ იღებდა ინფორმაციას. ჰიპოკამპი იმ სტრუქტურებსაც აწვდის ინფორმაციას, საიდანაც თვითონ იღებდა აფერენტებს: სეპტუმი, თალამუსი, და სხვ. ამრიგად, ჰიპოკამპს გააჩნია ისეთი აფერენტები და ეფერენტები, რომ ის ჩართული უნდა იყოს ინფორმაციის ინტეგრაციის პროცესში.

მინიშნების თეორიის თანახმად ცხოვრებისეული გამოცდილება, ეპიზოდი ჰიპოკამპში ქმნის სანიშნს, რომელიც ქერქის კონკრეტული უბნების შესახებ შეიცავს ინფორმაციას, სადაც წარიმართა დამახსოვრება. თუ მოხდა სანიშნის გააქტიურება, განხორციელდება გახსენება. ნეოკორტექსა და ჰიპოკამპს შორის საჭირო რეციპროკული კავშირები მყარდება ენტორინალური ქერქის გავლით.

ცხადია, ნეოკორტექსა და ჰიპოკამპს შორის უნდა მოხდეს სინაპსური კავშირების პლასტიკური ცვლილებები. ჩვენი ცხოვრების ეპიზოდებიდან მრავალი მათგანის დამახსოვრება ენერჯის ტყუილი ხარჯვა იქნებოდა. ამიტომ ჰიპოკამპსა და ნეოკორტექსში მიმდინარე პლასტიკური ცვლილებები უნდა განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან, კერძოდ, ჰიპოკამპის სინაპსური კავშირების შეცვლა უფრო იოლი პროცესი უნდა იყოს, ვიდრე ქერქის მოდულებს შორის არსებული კავშირებისა.

სინაპსური კავშირების პლასტიკური ცვლილებების შესახებ ინფორმაციის დიდი ნაწილი მოდის ჰიპოკამპის CA1 უბნიდან, სადაც ხანგრძლივი პოტენციაციის გამოწვევა ახალ ქერქთან შედარებით მართლაც იოლია. ცნობილია ისიც, რომ ხანგრძლივი პოტენციაციის რამდენიმე ფორმა არსებობს. ჰიპოკამპში ადგილი აქვს NMDA რეცეპტორთან დაკავშირებულ ხანგრძლივ პოტენციაციას, რისთვისაც საჭიროა აფერენტების შედარებით სუსტი გაღიზიანება და შესაბამისად, სუსტი პოსტსინაპსური დეპოლარიზაცია. ამ დროს განხორციელდება NMDA რეცეპტორზე დამოკიდებული Ca^{2+} შესვლა და რევერსიული ბუნების მქონე (რომელსაც დეპოტენციაცია შეუძლია) ხანგრძლივი პოტენციაციის ჩამოყალიბება. ამრიგად, სანიშნების ჩამოყალიბება ჰიპოკამპში სწრაფად მიმდინარეობს.

დიდი განსხვავებაა იმ პროცესებს შორის, რაც ხდება ახალ ქერქში. ხანგრძლივი პოტენციაციის ჩამოყალიბებას სჭირდება აფერენტების ძლიერი გაღიზიანება, რაც გამოიწვევს პოსტსინაპსური ნეირონის ძლიერ დეპოლარიზაციას. ამ დროს ექსტრაცელულარულად არსებული კალციუმი უჯრედში შეაღწევს პოტენციალმგრძობიარე კალციუმის არხებით (voltage dependent calcium channels – VDCCs). ამ მექანიზმით ხანგრძლივი პოტენციაციის ჩამოყალიბება უფრო ნელა მიმდინარეობს, მაგრამ უფრო სტაბილურია (Raymond, 2007). აღნიშნული გზით წარმოქმნილი ხანგრძლივი

პოტენციაცია მიმდინარეობს ახალი ქერქის თანადროულად გააქტიურებულ ნეირონულ ქსელებში.

ჰიპოკამპში უფრო ადვილად მყარდება NMDA რეცეპტორთან დაკავშირებული ხანგრძლივი პოტენციაცია, რომლის დასტაბილურება შესაძლებელია, თუ მოხდება იგივე აქტიურობის გამეორება, მაგალითად მრავალჯერადი დაჯილდოვება, როგორც დადებითი განმამტკიცებელი რომელიმე ქცევის დასწავლის დროს. ნეოკორტექსში სინაპსების გაძლიერებას კი, შესაძლოა, ხელს უწყობდეს პერცეპტუალურ დაკავშირებასთან ასოცირებული გამა სიხშირის ოსცილაცია (Melloni et al., 2007) და ძილის დროს დროდადრო აღმოცენებული ე.წ მახვილი ტალღა-ჭავლის (sharp wave-ripple) მაგვარი აქტიურობა (Behrens et al., 2005).

ცხოვრების ეპიზოდის პატარა მონაკვეთის გააქტიურება მთელი ამბის გახსენებას იწვევს. ამ პროცესს **ნიმუშის გამთლიანებას** (pattern completion) უწოდებენ. ჰიპოკამპის სანიშნის საშუალებით პირველ რიგში ეს ფუნდამენტური პროცესი მიიღწევა. როცა ეპიზოდის ელემენტები ნეოკორტექსში ამა თუ იმ უბნის გააქტიურებას გამოიწვევს, მისი პროექციები ჰიპოკამპში გააქტიურებს სანიშნს. სანიშნი კი ახალი ქერქის ყველა იმ უბანს გააქტიურებს, რომლებიც სასურველ ეპიზოდს უკავშირდება.

მრავალი თეორია არსებობს, რომელიც აღიარებს, რომ ეპიზოდური მეხსიერების გახსენების პროცესისთვის საჭიროა ნიმუშის გამთლიანება. ამ თეორიების თანახმად, ჰიპოკამპი ცენტრალურ სტრუქტურას წარმოადგენს ცნობიერ მდგომარეობაში ეპიზოდების გახსენებისთვის.

საინტერესოა, როგორ ახერხებს ჰიპოკამპი მხოლოდ იმ უბნების გააქტიურებას, რაც ამათუიმ ეპიზოდს უკავშირდება. ერთერთი თეორიის თანახმად, ნეოკორტექსის გააქტიურებისას ინფორმაცია ჰიპოკამპს ენტორინალური ქერქის საშუალებით მიეწოდება (O'Reilly, Rudy, 2001). ენტორინალური ქერქი კი ორი გზით აწვდის რეპრეზენტაციას ჰიპოკამპს. ერთი, დაკბილული ხვეულის გავლით CA3-ისკენ, სადაც იქმნება სანიშნი. მეორე რეპრეზენტაცია იქმნება CA1 უბანში, რომელსაც პირდაპირ უკავშირდება ენტორინალური ქერქი. როდესაც ენტორინალური ქერქი სიგნალს აგზავნის CA1 და CA3 უბანში, ეს ორი უბანი ერთდროულად აღმოჩნდება აქტიურ მდგომარეობაში და მათ შორის

სინაპსური კავშირები გამყარდება. CA1 უბნის ნეირონები ისევ ენტორინალურ ქერქს უკავშირდება. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ მეხსიერების კოდირების დროს CA1 უბნის ნეირონებსა და ენტორინალური ქერქის იმ ნეირონებს შორის, რომლებიც სიგნალს აწვდიდა ჰიპოკამპს, ხდება სინაპსების გაძლიერება. შედეგად, ეპიზოდის გახსენების დროს ენტორინალური ქერქიდან ჰიპოკამპთან მისული ნაწილობრივი სიგნალი საკმარისი აღმოჩნდება CA3 უბნის გააქტიურებისთვის, რომელიც თავის მხრივ CA1 უბანში არსებულ რეპრეზენტაციას გააქტიურებს, ეს უკანასკნელი კი ისევ ენტორინალურ ქერქს მიაწვდის სიგნალს.

ეპიზოდური მეხსიერების კიდევ ერთი ღირსშესანიშნაობა არის ის, რომ შეუძლია მცირედი განსხვავების დროსაც კი სხვა ეპიზოდის სახით შეინახოს ინფორმაცია. ამ თვისებას ნიმუშის განცალკევებას (pattern separation) უწოდებენ.

ამრიგად, ჰიპოკამპის აგებულება, მისი შიგა ქსელების ორგანიზაცია და აფერენტული-ეფერენტული კავშირები ხელს უწყობს ეპიზოდური მეხსიერების შექმნას, შენახვასა და გახსენებას. ნეირონულ კომუნიკაციას ხელს უწყობს გამა სიხშირის აქტიურობა, ხოლო მუშა მეხსიერების პროცესებში დადასტურებულია გამა სიხშირით ფაზის სინქრონიზაციის მნიშვნელოვნება (იხ. Fell, Axmacher, 2011).

1.1.7 სეპტოჰიპოკამპური პროექციების როლი მეხსიერებაში

დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირებაში ჰიპოკამპის ცენტრალური როლის გათვალისწინებით და ასევე, ის ფაქტი, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციები წარმოადგენს მძლავრ აფერენტულ შესავალს ჰიპოკამპში, სავარაუდოა, რომ ეს შესავალი მნიშვნელოვანია მეხსიერების პროცესებისათვის (Hasselmo, 2006; Drevier et al., 2011). მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მონაწილეობის შესახებ მონაცემები ურთიერთსაწინააღმდეგოა (McGaughy et al., 2000; Lecourtier et al., 2011).

ქოლინერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციები ერთერთი მთავარი და კარგად აღწერილი ეფერენტული პროექციებია (Manns et al., 2001; Lopes Aguiar et al., 2008), რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დასწავლის და მეხსიერების პროცესებში (Roland, Savage, 2009; Giovannini et al., 2001). მედიალურ სეპტუმზე ფარმაკოლოგიური

მანიპულაციების ეფექტები ასოცირდება ჰიპოკამპში აცეტილქოლინის მარკერების ცვლილებებთან. ჰიპოკამპში ქოლინერგული ფუნქციის გაზრდა ან შემცირება იწვევს მეხსიერების პროცესების გაძლიერებას ან გაუარესებას (Gold, 2003). ქოლინერგული ბოჭკოები პროეცირდება ჰიპოკამპის ყველა ტიპის უჯრედზე, როგორცაა ინტერნეირონები, მარცვლოვანი და პირამიდული უჯრედები, სინაფსებს ქმნის ჰიპოკამპური ნეირონების დენდრიტებზე, ხორკლებზე და ნეირონების სხეულებზე (Van der Zee and Luiten, 1999).

თაღისა და ფოჩის სისტემის დაზიანება, ან გამჭვირვალე ძგიდის მედიალური ბირთვის (MS – medial septal nucleus) ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინებით დაზიანება ჰიპოკამპზე დამოკიდებული დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევას იწვევს (Kelsey, Vargas, 1993; Bernalov et al 2000). აღნიშნული დაზიანებები აუცილებლად მოიცავს როგორც ქოლინერგულ, ისე არაქოლინერგულ სეპტოჰიპოკამპურ პროექციებს. ამასთან, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების შედეგად მეხსიერების დეფიციტი ან არ ვლინდება ან გაცილებით მცირეა ვიდრე არასელექტიური დაზიანების შემთხვევაში (Dashniani et al., 2009; Dashniani et al., 2016; Winters, Dunnett, 2004). ამდენად ელექტროლიზური ან ნეიროტოქსინით დაზიანების შემთხვევაში, მეხსიერების დეფიციტი შესაძლოა არაქოლინერგული ბუნების იყოს და არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც მხოლოდ ჰიპოკამპური აცეტილქოლინის შემცირებით განპირობებული.

უკანასკნელ დრომდე, მეხსიერების პროცესებში GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობაზე მსჯელობდნენ ბაზალური წინატვინის ნეიროტოქსინით დაზიანების ეფექტების საფუძველზე, რომელიც ნაკლებად აზიანებს ქოლინერგულ ნეირონებს, თუმცა GABA-ერგული ნეირონების გარდა, აზიანებს MS-ის სხვა ერგულ ნეირონებს. ამ ექსპერიმენტებში ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემებია მიღებული: იბოტენის მჟავით მედიალური სეპტუმის დაზიანება, აუარესებს ადგილის დასწავლას (Cahill, Baxter, 2001), ხოლო კაინის მჟავით დაზიანება არ მოქმედებს სივრცით დასწავლაზე (Pang et al., 2001).

ბოლო პერიოდში მეცნიერთათვის ხელმისაწვდომი გახდა ახალი იმუნოტოქსინი GABA-ტრანსპორტერ-საპორინი (GAT1-SAP, Advanced Targeting Systems) რომელიც

სპეციფიკურად აზიანებს GABA-ერგულ ნეირონებს და ინტაქტურს ტოვებს ყველა დანარჩენ ერგულ ნეირონებს. იმუნოტოქსინ GAT1-SAP-ით მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების შედეგები სივრცითი მეხსიერების პროცესებში ნაკლებად არის შესწავლილი.

1.2 თავის ტვინის რიტმები

თავის ტვინის რიტმული ელექტრული აქტიურობის გამომწვევი ორი მიზეზი არსებობს: მემბრანის აგებულება და სინაპსური კავშირები. მემბრანის აგებულებით გამოწვეული რიტმული აქტიურობა პირველად ცენტრალური ნერვული სისტემის პეისმეიკერული ბუნების მქონე ნეირონებში ნახეს. მათი მემბრანის აგებულების შესწავლის შემდეგ კი გაირკვა, რომ გააჩნდათ სხვადასხვანაირი იონური არხები (შედეგად იონური განვლადობაც), რის გამოც გამლიზიანებელზე პასუხობდნენ სხვადასხვა სიხშირის ოსცილაციით. რიტმული აქტიურობა მხოლოდ ცალკეული ნეირონების ბუნება არაა. ის ნეირონულ ქსელებშიც აღმოცენდება სხვადასხვა სიხშირით და ხანგრძლივობით.

თავის ტვინი ინფორმაციას არამარტო გადაამუშავებს, არამედ წარმოქმნის კიდეც და ამაზე მიუთითებს თავის ტვინის სპონტანური აქტიურობა, რომელიც ნანახია არამარტო ადამიანში, არამედ ყველა ცოცხალ ორგანიზმში. ამრიგად, სპონტანური აქტიურობა გარეგანი სტიმულაციის გარეშეც მიმდინარეობს ამ ორგანოში, რაც იმას ნიშნავს, რომ თავის ტვინს ენდოგენური, ავტოქტონური აქტივობა ახასიათებს. ცალკეული ნეირონის როლი ასეთი კომპლექსური ორგანოსთვის ძალიან უმნიშვნელო უნდა იყოს, მაგრამ თუ ერთი ნეირონი აღმოჩნდება საჭირო ადგილას საჭირო დროს და მონაწილეობას მიიღებს სხვა ნეირონებთან ერთად საერთო პროცესში, გახდება ნეირონული ქსელის წევრი და გარკვეულ ფუნქციას შეასრულებს. სხვადასხვა ზომის ნეირონული ქსელები ანუ ასამბლები წარმოადგენს ამაგზნებელი და შემაკავებელი ნეირონების დროებით გაერთიანებებს ამა თუ იმ ფუნქციის შესასრულებლად. რიტმული აქტიურობის განხორციელებისთვის ნეირონებს შორის ურთიერთობა დროში განსაზღვრული პრინციპებით უნდა მიმდინარეობდეს. ამ ურთიერთობების შესწავლა წარმოადგენს ნეირომეცნიერების მიზანს თავის ტვინის რიტმების გამოკვლევის დროს.

ცნობილი მეცნიერი გ. ბუზჟაკი თავის ცნობილ წიგნში „Rhythms of the brain“ (Buzsaki, 2006) განიხილავს ფსიქოფიზიკური ექსპერიმენტის მაგალითს: კომპიუტერის ეკრანზე ჩანს, როგორ უახლოვდება ბილიარდის ერთი ბურთი მეორეს. პირველი ბურთის მოსვლისთანავე მეორე ბურთი იწყებს მოძრაობას იმ მიმართულებით, საითაც მოძრაობდა პირველი ბურთი. რადგან მეორე ბურთი მაშინვე, დაახლოებით 70 მილისეკუნდის განმავლობაში, იწყებს ეკრანზე მოძრაობას, გამოგვაქვს დასკვნა, რომ პირველი ბურთი დაეჯახა მეორეს. თუ პირველი ბურთის მეორესთან მოსვლასა და მეორე ბურთის მოძრაობის დაწყებას შორის დაყოვნება 140 მილისეკუნდი იქნება, დავინახავთ, რომ პირველი ბურთი მოვიდა მეორესთან და გაჩერდა, რაღაც დროის შემდეგ კი მეორემ დაიწყო მოძრაობა, ანუ მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი არ არის. 70 დან 140 მილისეკუნდამდე ინტერვალის განმავლობაში ვხედავთ, რომ ეს ორი ბურთი ერთმანეთს მიეწება. ამრიგად, დრო არის კრიტიკული ფაქტორი პერცეფციისათვის, კერძოდ კი მიზეზ-შედეგობრივი პერცეფციისათვის. როგორც ბუზჟაკი წერს, თავის ტვინი ახარისხებს, აცალკევებს აღქმულ მოვლენებს ინფორმაციის დროში გადანაწილების გზით და ასეთი დახარისხება მიიღწევა ნეირონული ოსცილაციების საშუალებით (Buzsaki, 2006).

1.2.1 თავის ტვინის რიტმების კლასიფიკაცია

თავის ტვინის რიტმული აქტიურობის შესწავალა ინტენსიურად დაიწყო იენის უნივერსიტეტის პროფესორმა ჰანს ბერგერმა. 1929 წელს მან შემოიტანა ბერძნული ასოები თავის ტვინის რიტმული აქტიურობის სახელდებისთვის. კერძოდ, ალფა უწოდა 12 ჰც-ზე ნაკლები სიხშირის დიდი ამპლიტუდის რიტმულ აქტიურობას, ხოლო 12 ჰც-ზე სწრაფი დაბალამპლიტუდიანი რიტმული აქტიურობებისთვის მან ბეტა აირჩია. 1938 წელს იასპერმა და ანდრიუმ პირველებმა შემოიღეს ტერმინი „გამა ტალღები“ დაბალი ამპლიტუდის ბეტა ტალღების მსგავსი 35-45 ჰც სიხშირის აქტიურობისთვის (Jasper, Andrews, 1938). ამ სიხშირის აღმნიშვნელი სხვა ტერმინებია 40 ჰც ოსცილაცია და კოგნიტური რიტმი.

ბერგერის ტრადიციის მიხედვით, ყოველ ახალ აღმოჩენილ რიტმს უნდა დარქმეოდა ბერძნული ანბანის მომდევნო ასოს სახელი. მაგრამ 1974 წელს საერთაშორისო

ფედერაციაზე ელექტროენცეფალოგრაფიის და კლინიკური ნეიროფიზიოლოგიის საზოგადოების სპეციალისტებმა გადაწყვიტეს კლასიფიკაციის განახლება და რიტმებს შორის ზუსტი ზღვარის გავლება. თუმცა გამა რიტმის ფარგლებს მრავალი მეცნიერი დღესაც განსხვავებულად ასახელებს. მაგ. ერთი წყაროს მიხედვით გამა რიტმი არის 30-80 ჰც სიხშირის აქტიურობა (Buzsaki, 2006). სხვა წყაროს მიხედვით გამა სიხშირე 200 ჰც-ს აღწევს. 30-60 ჰც არის დაბალი სიხშირის გამა რიტმი, 60- 120 ჰც-მდე სიხშირის არის გამა რიტმი, მაღალი სიხშირის გამად ასახელებენ 60-200 ჰც სიხშირეს, ხოლო მის ზემოთ ძალიან ხანმოკლედ არსებულ რიტმულ აქტიურობას (100-200 ჰც) „ჭავლი“-ს (ripple) სახელწოდებით ცნობილს, გამა რიტმის ერთერთ ფორმად მიიჩნევენ (Uhlhaas et al, 2011).

1.2.2 გამა ოსცილაციები

ნეირონების აქტიურობა გამა რიტმის სიხშირით განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს, რადგან ეს რიტმი კოგნიტური ფუნქციების შესრულებას უკავშირდება (Buzsaki, 2006). სხვადასხვა სახეობის ცოცხალი ორგანიზმების თავის ტვინის სხვადასხვა უბნიდან ჩაწერილი გამა სიხშირის ოსცილაციებს აქვთ მსგავსი კინეტიკა. ეს კი იმის საშუალებას გვაძლევს, რომ ვივარაუდოთ ამ რიტმის მექანიზმის შემადგენელი ელემენტების რაობა. გამა რიტმი აღწერილია ახალი ქერქის სხვადასხვა უბანში, ენტორინალურ ქერქში, ამიგდალაში, ჰიპოკამპში, სტრიატუმში, ყნოსვის ბოლქვებში, თალამუსში და სხვა მიდამოებშიც (Buzsaki, Wang, 2012).

გამა სიხშირის რიტმი რეგისტრირებულია ყურადღების, სენსორული კავშირების დამყარების (Singer, 2001), ხანგრძლივი ეპიზოდური მეხსიერების (Nyhus, Curran, 2010), მუშა მეხსიერების, ნეირონული კომუნიკაციის და ხანგრძლივი პოტენციაციის მოვლენების (Fell, Axmacher, 2011) დროს.

In vitro გამა ოსცილაციის მოდელების შექმნა მრავალი განსხვავებული მეთოდითაა შესაძლებელი. ჰიპოკამპის აფერენტული კავშირების მაღალსიხშიროვანი ელექტრული სტიმულაციით (Whittington et al., 1995, 1997a, b; Traub et al., 1996), კაინატის დაწვეთებით წნევის ქვეშ (Hajos et al., 2000; Hormuzdi et al., 2001), კალიუმის კონცენტრაციის გაზრდით (LeBeau et al., 2002; Towers et al., 2002), მუსკარინული ქოლინერგული რეცეპტორის

აგონისტის - კარბაქოლის გამოყენებით (Buhl et al., 1998; Fisahn et al., 1998; Traub et al., 2000; Hajos et al., 2004) და მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების (mGluR) გააქტიურებით (Whittington et al., 1995; Boddeke et al., 1997).

1.2.3 მედიალური სეპტუმის მაკონტროლებელი გავლენა ჰიპოკამპის გამა რიტმზე

მედიალური სეპტუმი ცობილია როგორც ჰიპოკამპის ელექტრული აქტიურობის მაკონტროლირებელი სტრუქტურა (Vanderwolf, Leung, 1983). მედიალური სეპტუმი ახდენს ჰიპოკამპის გამა რიტმის მოდულაციასაც NMDA რეცეპტორებზე ზემოქმედების გზით.

NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტები, მაგ. MK-801, კეტამინი, ფენციკლიდინი (PCP), გამოიყენება შიზოფრენიის ცხოველური მოდელის შესაქმნელად. ფენციკლიდინი ცხოველებში იწვევს ლოკომოციის მატებას და გამა რიტმის წარმოშობას სხვა სიმპტომებთან ერთად. მედიალურ სეპტუმში GABA_A რეცეპტორის აგონისტი მუსციმოლის შეყვანა ფენციკლიდინის შეყვანამდე 15 წუთით ადრე ჰიპოკამპში აქრობს გამა აქტიურობას (Ma, Leung, 2000). გარდა ამისა, გამა აქტიურობა უფრო ძლიერადაა გამოვლენილი მოძრაობის დროს, ვიდრე ფხიზელი, არა აქტიური მდგომარეობისას (Leung, Ma, 2018). NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტების სისტემური შეყვანა უფრო მეტად ზრდის გამა აქტიურობას ჰიპოკამპში სიარულის დროს. ცხოველების ახალ ქერქსა და ჰიპოკამპში NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტების მაღალი დოზით შეყვანა მაშინაც იწვევს გამა აქტიურობის მომატებას, როდესაც ცხოველები უმოძრაო მდგომარეობაში იმყოფებიან. ამრიგად, გამა აქტიურობის გაზრდა გამოწვეულია NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტების მოქმედებით და არა ლოკომოტორული ქმედებით (Leung, Ma, 2017). მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება ორექსინ-საპორინით აღარ აღძრავს ცვლილებებს ჰიპოკამპში მიმდინარე გამა აქტიურობაში NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტების მოქმედების შემდეგ, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ჰიპოკამპში მიმდინარე გამა აქტიურობას აკონტროლებს მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონები.

1.3 ჰიპოკამპის ინტერნეირონები

1.3.1 ჰიპოკამპის ინტერნეირონების ზოგადი დახასიათება

თავის ტვინში გარდა ძირითადი უჯრედებისა წარმოდგენილია გამა ამინო ერბო მჟავის (გამე, gamma aminobutyric acid - GABA) შემცველი უჯრედების ჯგუფი, რომლებსაც ინტერნეირონებს უწოდებენ. სიტყვა „ინტერნეირონი“ შემორჩა თავდაპირველი აღმოჩენებიდან, როდესაც ნახეს, რომ GABA-ს შემცველი უჯრედები სტრუქტურის შიგნით იყო წარმოდგენილი და შორ მანძილზე არ პროეცირდებოდა. მოგვიანებით ნახეს, რომ ეს უჯრედები სტრუქტურის გარეთაც შეიძლება პროეცირდეს. ქერქის ინტერნეირონების რაოდენობა მერყეობს 5-დან 30 %-მდე სხვადასხვა წყაროზე დაყრდნობით (Buzsaki, 2006; Markram et al, 2004). უჯრედების ეს უმცირესობა აკონტროლებს ქერქის ძირითადი ნეირონებით - პირამიდული უჯრედებით გამოწვეულ აგზნებას, რადგან ინტერნეირონებს განსაკუთრებული თვისებები და კონტროლის მრავალი მექანიზმი გააჩნია (Buzsaki, 2006). აღნიშნული მახასიათებლები მოკლედ შემდეგნაირად შეიძლება ჩამოვაცალიოთ:

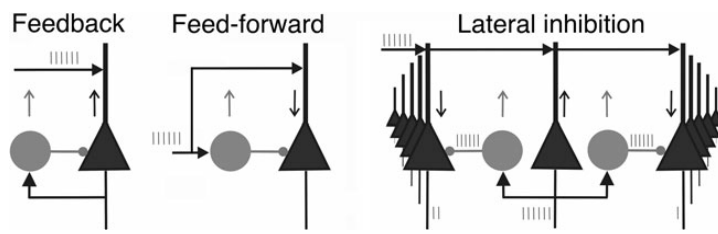
1. პირამიდულ უჯრედებს შორის სინაპსური კავშირები ზოგადად სუსტია. ინტერნეირონსა და პირამიდულ უჯრედს შორის წარმოქმნილი კავშირები კი ძლიერად ითვლება.
2. ტიპური ინტერნეირონი პირამიდულ უჯრედზე წარმოქმნის 5-15 სინაპსურ ტერმინალს.
3. შემაკავებელი დაბოლოებები მოთავსებულია ძირითადი უჯრედების სტრატეგიულად მნიშვნელოვან უბნებზე: აქსონის საწყის უბანსა და თვით ნეირონის სხეულზე. ამ უბნებში თავმოყრილია შემაკავებელი სინაპსები, რომლებსაც ძირითადად პერისომატური ინტერნეირონების ორი ჯგუფი, ჭადისებური და კალათისებური უჯრედები ქმნის, რათა აკონტროლოს მოქმედების პოტენციალის გაგზავნა საჭირო მიმართულებით.
4. ინტერნეირონებში მოქმედების პოტენციალის გენერირების ზღურბლი შედარებით დაბალია, ვიდრე ძირითად უჯრედებში და ხშირად პრესინაპსური პირამიდული უჯრედის ერთი მოქმედების პოტენციალიც კი საკმარისია, რომ ინტერნეირონი მოქმედებაში მოვიდეს (Csicsvari et al. 1998).

მიუხედავად ინტერნეირონების მრავალფეროვნებისა, მათ ბევრი ისეთი საერთო თვისება გააჩნია, რაც ძირითადი უჯრედებისგან მნიშვნელოვნად განასხვავებს (Markram et al., 2004). პირველი ის, რომ ინტერნეირონები იღებს როგორც ამაგზნებელ, ასევე შემაკავებელ სინაპსებს სომას ანუ სხეულის მიდამოში, მაშინ როცა პირამიდული უჯრედების სომას ირგვლივ მხოლოდ პერისომატული GABA-ერგული ნეირონების შემაკავებელი სინაპსებია თავმოყრილი. მეორე ის, რომ ინტერნეირონების სხვადასხვა ტიპები პირამიდული უჯრედების აქსო-დენდრიტული ღერძის სხვადასხვა უბანში ქმნის კავშირებს (Somogyi et al., 1998; DeFelipe, 1997).

ამაგზნებელი და შემაკავებელი ელემენტებისგან წარმოქმნილ ნეირონულ ქსელს შეუძლია თვითონ აკონტროლოს თავის ტვინის კომპლექსური ფუნქციები (Buzsaki, 2006). ეს კომპლექსურობა დამოკიდებულია უჯრედებს შორის კავშირის ტიპზე. შემაკავებელი კავშირები სამ ძირითად ჯგუფად იყოფა:

პირდაპირი შემაკავებელი სისტემა (feedforward inhibitory system) - შემაკავებელი უჯრედების აქტიურობა ამცირებს ძირითადი უჯრედების განმუხტვას.

უკუქცევითი შემაკავებელი კავშირი (recurrent inhibitory circuit), - ძირითადი უჯრედების გაღიზიანებისას გააქტიურებული პირამიდული უჯრედი ააქტიურებს ინტერნეირონებს, რომლებიც შემაკავებლად მოქმედებს პირამიდულ უჯრედზე.



სურ.1. შეკავების ფორმები. სამკუთხედით აღნიშნულია პირამიდული უჯრედები, წრით კი შემაკავებელი ინტერნეირონები. ნაცრისფერი მოკლე ხაზები მიუთითებს გაღიზიანების ადგილზე (Buzsaki, 2006).

ლატერალური შემაკავებელი სისტემა (lateral inhibitory system), რომელიც უკუქცევითი შეკავების ფორმაა. პირამიდული უჯრედების გააქტიურება იწვევს ინტერნეირონების აგზნებას, რომელიც თავის გარშემო მყოფ სხვა ძირითად უჯრედებს შეაკავებს (სურ1).

ნეირონების განმუხტვის სიზუსტის მაღალი ხარისხის უზრუნველყოფას აგზნებისა და შეკავების ზემოთ აღნიშნული კავშირები განაპირობებს. შემაკავებელი კავშირების საშუალებით ხდება განმუხტვის დროის ზუსტად განსაზღვრა დროის მცირე ინტერვალში.

1.3.2 ინტერნეირონების კლასიფიკაცია

ქერქის ქსელების კომპლექსურ ბუნებას ინტერნეირონების სისტემა ქმნის. ამიტომ, მათ შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს. ინტერნეირონების ტაქსონომია ბოლომდე არ არის შედგენილი (Buzsaki, 2006) და ახალი ტიპის ინტერნეირონების აღმოჩენა კვლავაც გრძელდება. ამასთან, ინტერნეირონების კლასიფიკაცია კვლავაც საკამათო თემას წარმოადგენს (Markram et al., 2004; Golomb et al., 2007; Buzsaki, 2006).

პირველი წარმოდგენის თანახმად ინტერნეირონის განმუხტვის ფორმა შეესაბამებოდა მის მორფოლოგიურ ტიპს. მრავალი ნეოკორტიკალური ინტერნეირონის შესწავლის შემდეგ ნახეს, რომ მორფოლოგიურად ერთი და იგივე ტიპის ინტერნეირონს შესაძლოა ბევრად განსხვავებული განმუხტვის ფორმა გააჩნდეს (Markram et al., 2004; Gupta et al., 2004; Golomb et al., 2007). თუმცა, ნეირომეცნიერებს მიაჩნიათ, რომ ელექტრული პასუხების ზუსტად განსაზღვრა ამა თუ იმ მორფოლოგიურ ჯგუფს მაინც გამოარჩევს.

ინტერნეირონების კვლევის საწყის ეტაპზე ფიქრობდნენ, რომ ყველა მათგანი სწრაფად განიმუხტებოდა. კვლევებმა აღმოაჩინა, რომ ზოგი ნელი განმუხტვით ხასიათდება (Markram et al, 2004) . მაგ. ნელა განმუხტვადი, დაბალი ზღურბლის მქონე, ფეთქებადად (ჯგუფურად) განმუხტვადი (burst-spiking), რეგულარულად განმუხტვადი, გვიან განმუხტვადი, არარეგულარულად განმუხტვადი ინტერნეირონები და სხვ. თუმცა ამგვარი ელექტროფიზიოლოგიური კლასიფიკაცია არასაკმარისი აღმოჩნდა შუამდებარე ნეირონების დასახასიათებლად.

1.3.3 ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიური კლასიფიკაცია

მარქრამმა და მისმა კოლეგებმა შეიმუშავეს კლასიფიკაციის ახალი სქემა, რომელიც დაფუძნებულია ნეირონის სომაში საფეხურებრივად მზარდი მადეპოლარიზებული ელექტრული დენის გატარებით გამოწვეულ საპასუხო რეაქციაზე. ელექტრული

გამლიზიანება არ იცვლება 0.5 ან 1 წუთის განმავლობაში. გამლიზიანებელი აგენტის ასეთი ნელი ცვლილების საპაუხოდ ნეირონი სპეციფიკურად განიმუხტება. ის ავლენს ორ დამახასიათებელ თვისებას: საწყის პასუხს და მუდმივ, შეგუებულ, ჩამოყალიბებულ პასუხს (steady state response). ამიტომ ძირითად მახასიათებლად იღებენ ნეირონის გამლიზიანებელი აგენტით გამოწვეული პასუხის დასაწყისში არსებულ და უკვე ჩამოყალიბებული განმუხტვის გვარობას (Markham et al., 2004). ამგვარად, ყურადღებას აქცევენ ნეირონის აკომოდაციურ ბუნებას. აკომოდაცია ლათინური სიტყვაა და ნიშნავს შეგუებას.

ამ ელექტროფიზიოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით ინტერნეირონები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

- არაკომოდაციური - non-accomodating (NAC),
- აკომოდაციური - accommodating (AC),
- დროდადრო განმუხტვადი - stuttering (STUT),
- არარეგულარულად განმუხტვადი - irregular spiking (IS)
- ფეთქებადად განმუხტვადი - bursting (BST).

არაკომოდაციური ინტერნეირონები. ეს ინტერნეირონები მოქმედების პოტენციალების გენერირებას ახდენს თითქმის ერთი და იგივე სპაიკთაშორისი ინტერვალით სომაში ელექტრული დენის გატარების შედეგად. სპაიკთაშორისი ინტერვალი შეიძლება ოდნავ იცვლებოდეს 0.5 მილისეკუნდის ფარგლებში. ამასთან, განმუხტვის სიხშირე იზრდება სომაში შეყვანილი დენის რაოდენობის პირდაპირპროპორციულად. თითოეული მოქმედების პოტენციალი სწრაფია და აქვს სწრაფი ჰიპერპოლარიზაციის შემდგომი კომპონენტი (fast afterhyperpolarisation - fAHP).

აკომოდაციური ინტერნეირონები. აკომოდაციური ინტერნეირონები განიცდის მოქმედების პოტენციალების განმუხტვის სიხშირის ადაპტაციას და ვერ აღწევს განმუხტვის მაღალ სიხშირეს, თუმცა ზოგი მათგანი შეიძლება განიცდიდეს აკომოდაციას, მაგრამ სწრაფად განიმუხტებოდეს.

დროდადრო განმუხტვადი ინტერნეირონები. დროდადრო განმუხტვადი უჯრედები მოქმედების პოტენციალებს წარმოქმნის კლასტერების ანუ ჯგუფების სახით

ისე, რომ ამ 3-5 მოქმედების პოტენციალისგან შემდგარ ჯგუფებს შორის არის თავისუფალი ადგილები წარმოდგენილი მხოლოდ ფლუქტუირებადი მოსვენების მემბრანული პოტენციალით. კლასტერებში გაერთიანებული მოქმედების პოტენციალები აკომოდაციას არ განიცდის, ხოლო თავისუფალი ადგილების ხანგრძლივობა არაპროგნოზირებადია.

არარეგულარულად განმუხტვადი ინტერნეირონები. თუ ინტერნეირონები შემთხვევითად განიმუხტებიან, მოქმედების პოტენციალები იშვიათად და სხვადასხვა დროს წარმოიქმნება, შეიმჩნევა აკომოდაცია, მაშინ ამ ტიპის უჯრედებს არარეგულარულად განმუხტვადს უწოდებენ.

ფეთქებადად განმუხტვადი ინტერნეირონები. ფეთქებადად განმუხტვადი ნეირონები გენერირებს 2-5 მოქმედების პოტენციალს ჯგუფურად, დროგამოშვებით და აქვს ნელი ჰიპერპოლარიზაციის შემდგომი კომპონენტი.

ინტერნეირონების ზემოთ ჩამოთვლილი ხუთი ჯგუფიდან ყველაზე ხშირია აკომოდაციური და არაკომოდაციური ინტერნეირონები. დროდადრო, არარეგულარულად და კონისებურად განმუხტვადი ნეირონები კი უფრო იშვიათად გვხვდება.

განმუხტვის საწყისი ეტაპის მიხედვით თითოეული ჯგუფი შეიძლება კიდევ დაიყოს შემდეგ ქვეჯგუფებად: საწყისი ფეთქებადი განმუხტვა (burst), საწყისი დაყოვნებული განმუხტვა (delayed) და საწყისი კლასიკური (classical) ტიპის განმუხტვა. ეს უკანასკნელი არც კონისებურად განიმუხტება საწყის ეტაპზე და არც დაყოვნებით (Markram et al, 2004).

1.3.4 ინტერნეირონების კლასიფიკაცია მოლეკულური მარკერების მიხედვით

ინტერნეირონების კლასიფიკაცია შესაძლოა მოხდეს მათში არსებული მოლეკულური მარკერების მიხედვით. ეს მარკერები შესაძლოა იყოს კალციუმთან დაკავშირებული ცილები, როგორცაა პარვალბუმინი, კალბინდინი და კალრეტინინი. კალრეტინინი არაწესიერად განმუხტვადი უჯრედების მარკერია, კალბინდინი - ფეთქებადად განმუხტვადის, პარვალბუმინი კი - სწრაფად განმუხტვადი ინტერნეირონების.

მოლეკულურ მარკერად შეიძლება აირჩიონ ნეიროპეპტიდები, რომლებიც არის სომატოსტატინი, ვაზოაქტიური ინტესტიციალური ცილა, ქოლეცისტოკინინი და ნეიროპეპტიდი Y. ინტერნეირონებს აქვს კალციუმთან დაკავშირებული სხვადასხვა ცილისა და ნეიროპეპტიდების კომბინაცია.

სხვა მარკერებია უჯრედის ზედაპირზე არსებული მოლეკულები - მემბრანული ცილები ან ლიპიდები, რომლებსაც მათთვის დამახასიათებელი ნახშირწყლები აქვს და რომელთა აღმოჩენა ანტისხეულებითა და ლექტინებითა შესაძლებელია. ისინი განსხვავდება მათზე არსებული ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორების მიხედვითაც. ამრიგად, ბიომარკერები კლასიფიკაციის კიდევ ერთი მომაწესრიგებელი ფაქტორია.

1.3.5 ინტერნეირონების მორფოლოგიური კლასიფიკაცია

მორფოლოგიური თვალსაზრისით ინტერნეირონები იყოფა სომა-დენდრიტული არქიტექტურისა და აქსონის დატოტიანების მიხედვით (McBain, Fisahn, 2001; Maccaferri, Lacaille, 2003). იმის მიხედვით, თუ პირამიდული უჯრედის რა ნაწილზე ხდება ინტერნეირონის აქსონის დატოტიანება ეს შუამდებარე ნეირონები იყოფა **პერისომატულ უჯრედებად**, როგორცაა **აქსო-აქსონური ანუ ჭადისებური და კალათისებური ინტერნეირონები**. მათი სხეულები მოთავსებულია ჰიპოკამპის პირამიდული უჯრედების შრეში ან მის მიმდებარედ. პირამიდული უჯრედების დენდრიტების დისტალურ ნაწილზე პროეცირდება ე.წ. „**ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური**“ ინტერნეირონები (Oriens Lacunosum-Moleculare - O-LM, ოლმ), რომლის სხეული მოთავსებულია ალვეუსის ან stratum orience-სის მიდამოში. პირამიდული უჯრედების აპიკალური დენდრიტების უფრო პროქსიმალურ უბანს უკავშირდება **ტრილამინარული** ინტერნეირონები, რომლის აქსონები ჰიპოკამპის სამ შრეში განიცდის დატოტიანებას, საიდანაც წარმოდგება მისი სახელწოდება. ტრილამინარული ინტერნეირონების სხეულები ყველა შრეში შეიძლება იყოს წარმოდგენილი. „**ორ შრეში დატოტვილი**“ (bistratified) ინტერნეირონები, როგორც სახელწოდება მიგვანიშნებს, ორ შრეში განიცდის აქსონის დატოტიანებას. როგორც ზემოთ იყო ნათქვამი, ერთიდაიგივე მორფოლოგია ყოველთვის ერთნაირ ელექტროფიზიოლოგიურ თვისებებს არ ნიშნავს. ამიტომ ჰიპოკამპის სხვადასხვა უბნის

ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიის შესწავლა გრძელდება როგორც სომამი დენის საფეხურებრივად გატარების, ასევე მათი ნეირონულ ქსელში (რომლის გამოვლინებაცაა ოსცილაციები) ჩართულობის შესწავლის მხრივ.

ინტერნეირონების კლასიფიკაციისთვის გარდა ზემოხსენებული მახასიათებლების გამოყენებისა დაინერგა მათი დაჯგუფება ემბრიონული წარმოშობის მიხედვით (Lee et al., 2010).

1.3.6 ჰიპოკამპში შორ მანძილზე პროეცირებადი GABA-ერგული უჯრედები

აღწერილია შორ მანძილზე პროეცირებადი GABA-ერგული ინტერნეირონებიც, რომლებიც აღწევს სეპტუმს და მათ ჰიპოკამპო-სეპტალურ ინტერნეირონებს უწოდებენ (Toth and Freund, 1992). ისინი შეიცავს კალბინდინს. მათი სხეული stratum oriens-შია მოთავსებული და დენდრიტებიც ჰორიზონტალურ მდებარეობას იკავებს იგივე შრეში. ეს ინტერნეირონები ძირითადად მედიალური სეპტუმის GABA-ერგულ ნეირონებს აინერვირებს და უფრო იშვიათად კი ქოლინერგულ უჯრედებს აღწევს. აღნიშნული ინტერნეირონები გავრცელებულია ჰიპოკამპის CA3/CA1 ველის stratum oriens-სა, CA3 ველის stratum lucidum-ში და ასევე ჰილუსში. გარდა კალბინდინისა, ნანახია, რომ ისინი შეიცავს კიდევ კალრეტინინს, სომატოსტატინს, ნეიროპეპტიდ Y, მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების პირველ ტიპს და მუსკარინული რეცეპტორების მეორე ტიპს (Gulyás et al., 2003). CA1 ველის ჰიპოკამპო-სეპტალური ნეირონები გარდა მედიალური სეპტუმისა თვით CA1 ველის ინტერნეირონებსაც აინერვირებს. ამ ნეირონების აქსონები დატოტვილია ყველა შრეში. მათი მსგავსი აგებულების ე. წ. „ორიენს-ორ შრეში დატოტვილი ინტერნეირონები“ კი იტოტება ორიენსსა და რადიატუმში და აინერვირებს მხოლოდ ლოკალურ პირამიდულ უჯრედებს.

ჰიპოკამპო-სეპტალური ნეირონები ნაკლებადაა შესწავლილი. ამის ერთერთი მიზეზი ისაა, რომ ისინი ადვილად ზიანდება ანათლების დამზადების დროს: 60-80 % იღუპება.

CA1 ველის ჰიპოკამპო-სეპტალური ნეირონები იღებს უხვ ამაგზნებელ სინაპსებს პირამიდული უჯრედებიდან. ნაკლებადაა ცნობილი CA3 ველის ჰიპოკამპო-სეპტალური

ნეირონების აფერენტების გვარობა. ასეთ დიდ მანძილზე შერევითად პროეცირებადი ჰიპოკამპო-სეპტალური ნეირონები ხელსაყრელ მდებარეობას იკავებს როგორც ჰიპოკამპის, ასევე სეპტუმის შემაკავებელი ნეირონების აქტიურობის გასაკონტროლებლად და შესაძლოა თავის ტვინის ამ ორ უბანს შორის ნეირონების სინქრონიზაციასაც უწყობდეს ხელს. მათ შეუძლიათ როგორც ოსცილაციების ფაზის კონტროლი სეპტუმში, ასევე მისი გამოთიშვა ჰიპოკამპში მიმდინარე მახვილი ტალღების დროს (sharp waves) (Dragoi et al., 1999).

1.3.7 ინტერნეირონებთან პროეცირებადი ინტერნეირონები

ინტერნეირონები მხოლოდ პირამიდულ უჯრედებს არ აინერვირებს, ისინი ერთმანეთთანაც წარმოქმნის რეციპროკულ კავშირებს (Misgeld, Frotscher, 1986), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ თვით ინტერნეირონები სხვა ინტერნეირონების კონტროლის ქვეშაა. ერთი და იგივე ტიპის ინტერნეირონები ქმნის ინტერნეირონების ქსელს. გარდა სეპტუმიდან მომავალი გრძელ მანძილზე პროეცირებადი GABA-ერგული უჯრედებისა, ჰიპოკამპის ინტერნეირონებზე ადგილობრივი შემაკავებელი უჯრედებიც ახდენს მარეგულირებელ გავლენას. ეს უჯრედები ცნობილია როგორც ინტერნეირონებთან პროეცირებადი ინტერნეირონები და მათ სამ ტიპად ყოფენ (Ascady et al., 1996).

ინტერნეირონებთან პროეცირებადი ინტერნეირონების პირველი ტიპის უჯრედების სომა მოთავსებულია სტრატუმ ორიენსში, ალვეუსში, პირამიდულ შრესა და რადიატუმში და შეიცავს მარკერ კალრეტინინს. ისინი არასდროს აინერვირებს პარვალბუმინის შემცველ პერისომატულ ინტერნეირონებს და უმთავრესად კალრეტინინისა და კალბინდინის მქონე ინტერნეირონებს უკავშირდება (Ascady et al., 1996).

მეორე ტიპის ინტერნეირონებთან პროეცირებადი ინტერნეირონების სომა მდებარეობს რადიალური და ლაკუნოზუმ-მოლეკულური შრის საზღვარზე. მათი მარკერია ვაზოაქტიური ინტესტიციალური ცილა და არ გააჩნიათ კალრეტინინი. სომა ვერტიკალური მდებარეობისაა, დენდრიტები მხოლოდ ლაკუნოზუმ-მოლეკულურ შრეშია გაშლილი და პროეცირდება იმ კალათისებურ უჯრედებზე, რომლებშიც ერთდროულად ხდება ქოლევისტოკინინისა და ვაზოაქტიური ინტესტიციალური ცილის ექსპრესია.

ინტერნეირონებთან პროეცირებადი მესამე ტიპის ინტერნეირონები უკავშირდება მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების 1ა ლფა სუბერთეულის მქონე (mGluR1a) ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულარულ ინტერნეირონებს. შესაბამისად, ისინი უნდა მონაწილეობდეს პირამიდული უჯრედების დისტალური დენდრიტების შეკავების რეგულაციაში. ინტერნეირონებთან პროეცირებადი მესამე ტიპის ინტერნეირონები სხვა ინტერნეირონებთანაც (ორიენს-ორიენს, ორ შრეში დატოტვილი) წარმოქმნის პროექციებს (Tyan et al., 2014).

1.4 GABA-ერგული ტრანსმისიის როლი ნეირონული ქსელების ოსცილაციაში

გამა ამინო ერბოს მჟავა (GABA) წარმოადგენს შემაკავებელ ნეიროტრანსმიტერს, რომელიც უმთავრესად თავის ტვინის იმ უბნებში გვხვდება, რომლებიც უმაღლეს ნერვულ აქტიურობაზეა პასუხისმგებელი (მაგ. ქერქი და ჰიპოკამპი). GABA-ის შემცველი ანუ GABA-ერგული ნეირონების პრესინაპსიდან გამოყოფილი GABA მოქმედებს სამი სახის რეცეპტორზე: GABA_A, GABA_B და GABA_C. GABA_A რეცეპტორი არის ლიგანდისადმი მგრძნობიარე იონური არხი, რომელიც ატარებს ქლორის ანიონებს (Cl⁻). GABA_A რეცეპტორების უმრავლესობა შეიცავს ალფა 1, ბეტა 2 და გამა 2 სუბერთეულებს სავარაუდოდ ასეთი შეფარდებით 2:2:1 (Sigel, Steinmann, 2012; Jonas, Buzsaki, 2007). GABA_A რეცეპტორები მხოლოდ ქლორისთვის კი არაა განვლადი, არამედ მცირე რაოდენობით ბიკარბონატის ანიონებისთვისაც (Kaila et al., 1994). სწორედ ამიტომაც, რომ სინაპსური რევერსიის ანუ წონასწორობის პოტენციალი ოდნავ დადებითი მნიშვნელობისაა ქლორის ანიონის იმ წონასწორობის პოტენციალზე, რომელიც ნერვსტის ტოლობით შეიძლება გამოითვალოს.

პოსტსინაპსური GABA_B რეცეპტორები ჰეპტაჰელიქსის ფორმისაა და კალიუმის ე.წ. inwardly rectifying K⁺ არხებთან დაკავშირებულია G ცილების (GTP-binding proteins - G proteins) საშუალებით (Jonas, Buzsaki, 2007).

GABA_C რეცეპტორები ასევე ქლორის ანიონებისთვისაა განვლადი და გვხვდება თვალის ბადურაში.

1.4.1 GABA რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავების მექანიზმები

GABA რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავების მექანიზმები მრავალგვარია. რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავების დაჯგუფება შეიძლება ამგვარად: პრესინაპსური და პოსტინაპსური შეკავება, ასევე ტონური და ფაზური შეკავება, მაჰიპერპოლარიზებული და „შანთინგ“ შეკავება.

ფაზური და ტონური შეკავება. ფაზური შეკავება არის ხანმოკლე პროცესი, რომელსაც იწვევს GABA_A რეცეპტორების გააქტიურება პრესინაპსურ ნეირონში მოქმედების პოტენციალის გენერირების საპასუხოდ. GABA_B რეცეპტორების გააქტიურება უფრო ხანგრძლივ ანუ ტონურ შეკავებას იწვევს. შესაძლოა ხანგრძლივი შეკავება გამოიწვიოს GABA_A რეცეპტორების გააქტიურებამაც (Farrant, Nusser, 2005), ასევე GABA-ის ასინქრონულმა ან სპონტანურმა გამოყოფამ.

პრესინაპსური შეკავება. პრესინაპსური შეკავების დროს შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერი აფერხებს გლუტამატის (ან სხვადასხვა ამაგზნებელი ნეიროტრანსმიტერის) გამოყოფას მიმდებარე ამაგზნებელი სინაპსებიდან. ეს შეიძლება მოხდეს შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერის როგორც იონოტროპული, ასევე მეტაბოტროპული რეცეპტორებით (GABA_B). ფიქრობენ, რომ მეტაბოტროპული რეცეპტორები ახდენს კალციუმის იონების არხების ბლოკირებას (იხ. ნანეიშვილი, 2002). რადგან პრესინაპსურად კალციუმის შესვლა მნიშვნელოვანია ვეზიკულების ნეიროტრანსმიტერებისგან გათავისუფლებისთვის, შედეგად ხდება ნეირონზე არსებული ამაგზნებელი სინაპსების ეფექტურობის შემცირება. ასე რომ, ადგილი აქვს ნეირონის არაპირდაპირ შეკავებას.

პოსტინაპსური შეკავება. პოსტინაპსური შეკავების დროს შემაკავებელი ტრანსმიტერის რეცეპტორები პოსტინაპსურადაა განლაგებული. რეცეპტორების გააქტიურებას მოსდევს პოსტინაპსური განვლადობის გაზრდა, პოსტინაპსური ნეირონის მემბრანული პოტენციალის შეცვლა ან ორივე ერთად. საბოლოოდ, ეს შედეგები აკავებს მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნას პოსტინაპსურ ნეირონში.

მაჰიპერპოლარიზებული და მადეპოლარიზებული ანუ „შანთინგ“ შეკავება. GABA_A რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავება ხორციელდება ქლორის იონური არხების გზით.

შემაკავებელ ზეგავლენას კი განსაზღვრავს ქლორის იონების არათანაბარი განაწილება უჯრედული მემბრანის სხვადასხვა მხარეს. GABA_A რეცეპტორებით გამოწვეული დენის (იონთა ნაკადის) სინაპსური რევერსიის პოტენციალი იცვლება პოსტნატალური განვითარების პერიოდის შესაბამისად და თანაც სხვადასხვა უჯრედისთვის განსხვავებულია. თუ სინაპსური რევერსიის პოტენციალი მოსვენების პოტენციალზე დაბალია შეკავებას ექნება მაჰიპერპოლარიზებული გავლენა.

თუ სინაპსური რევერსიის ანუ მოსვენების პოტენციალი უჯრედის მოსვენების პოტენციალზე მეტია ანუ ნაკლებ უარყოფითი მნიშვნელობა აქვს, მაგრამ ნაკლებია ზღურბლოვან პოტენციალზე, მაშინ შეკავებას ექნება ე.წ. „შანთინგ“ გავლენა (Alger, Nicoll, 1979). ხოლო, თუ სინაპსური რევერსიის პოტენციალი ზღურბლოვან პოტენციალზე მეტია, მაშინ გაემ-ერგული მოქმედება ამგზნები შეიძლება აღმოჩნდეს (Ben-Ari, 2002). ამგვარი მოქმედება პოსტნატალური განვითარების ადრეულ ეტაპზე აღინიშნება. GABA_A რეცეპტორის რევერსიის პოტენციალი და ნეირონული მემბრანის პოტენციალი იცვლება განვითარების ეტაპების, ქცევითი მდგომარეობისა და ნეირონების ტიპის მიხედვით.

ქერქის მოუმწიფებელ ნეირონებში GABA_A-ს რევერსიის პოტენციალი მოსვენების მემბრანული პოტენციალის მიმართ უფრო დადებითია, რაც გამოიწვევს დეპოლარიზაციას და რასაც მოჰყვება ქსელის აქტიურობის წამოწყება (Ben-Ari, 2002).

მომწიფებული პირამიდული უჯრედების GABA_A რეცეპტორის რევერსიის პოტენციალი კი მერყეობს -60-სა და -75 მილივოლტს შორის, რაც გამოწვეულია K⁺/Cl⁻ კოტრანსპორტერ KCC2 მოქმედებით, რომლის ექსპრესია იზრდება განვითარების ეტაპებთან ერთად (Ben-Ari, 2002; Rivera et al., 1999). ქლორის იონის კონცენტრაციული გრადიენტი განპირობებულია არამარტო K⁺/ Cl⁻ კოტრანსპორტერის (KCC, რომელიც ქლორის იონებს გადატუმბავს ნეირონის გარეთ, უჯრედშორის სივრცეში), მოქმედებით, არამედ ასევე Na⁺/ K⁺ /2Cl⁻ კოტრანსპორტერით (NKCC, რომელიც ქლორის იონებს გადატუმბავს ნეირონში). მამოძრავებელ ძალას წარმოქმნის ის იონები, რომლებიც ქლორის იონებთან ერთად გადაიტანება კონცენტრაციული გრადიენტის შესაბამისად (K⁺ და Na⁺) (Jonas, Buzsaki, 2012).

GABA_A რეცეპტორის მიერ გამოწვეული მაჰიპერპოლარიზებული და მადეპოლარიზებული მოქმედება შესაძლოა აკონტროლებდეს GABA-ერგულ ინტერნეირონებში მოქმედების პოტენციალის წარმოშობის დროს აქტიური ქსელის პირობებში, რადგან GABA_A რეცეპტორის რევერსიის პოტენციალი ნაკლებ უარყოფითია, ვიდრე პირამიდული უჯრედების და ახლოს იმყოფება მოქმედების პოტენციალის გენერირების ზღურბლთან (Vida et al., 2006). ეს გამოწვეულია იმით, რომ KCC2 ექსპრესია ინტერნეირონების გარკვეულ ჯგუფებში არ იმატებს განვითარების პარალელურად (Banke, McBain 2006). ამიტომ GABA-ერგულ ნეირონებში შემაკავებელი მოვლენა იქნება „შანთინგ“ შეკავება, რაც უზრუნველყოფს მემბრანის პოტენციალის გაჩერებას (clamping), ფიქსირებას ზღურბლთან ახლოს. შედეგად იზრდება მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის სიხშირე, რეგულარულობა, დროში სიზუსტე და განმუხტვის ჰომოგენური ტემპი (Bartos et al., 2007; Vida et al., 2006).

ტერმინი „შანთინგ“ დამკვიდრდა იმ მოვლენის მიხედვით, რაც ხდება მეზობელ ამგზნებ სინაპსებში: „შანთინგ“ შემაკავებელი სინაპსის გააქტიურებას მოსდევს მეზობელ უბნებში წინაღობის (input resistance) ლოკალური შემცირება, რასაც ომის კანონის თანახმად, მოჰყვება ამგზნები პოსტსინაპსური პოტენციალის (აპსპ) ამპლიტუდის შემცირდება (Jonas, Buzsaki, 2012).

აღნიშნული ტერმინი „შანთინგ“ გამოიყენება იმგვარი შეკავების ასახსნელად, როდესაც რევერსიის პოტენციალი მემბრანული პოტენციალის ფლუქტუაციის სიახლოვესაა და გულისხმობს მის გავლენას როგორც მემბრანის განვლადობაზე, ასევე მის პოტენციალზე (Bartos et al., 2007).

1.4.2 მადეპოლარიზებული ანუ „შანთინგ“ შეკავების როლი ოსცილაციებში

იმრე ვიდამ 2006 წელს აჩვენა რომ ვირთაგვის და თაგვის დაკბილული ხვეულის კალათისებურ ინტერნეირონებში მიმდინარეობს ე.წ. „შანთინგ“ შეკავება, რაც გამოწვეულია იმით, რომ შემაკავებელი რეცეპტორების წონასწორობის პოტენციალი მოსვენების პოტენციალისა და ზღურბლოვანი პოტენციალის მნიშვნელობების შორისაა ან ზღურბლოვან პოტენციალთან ახლოს. შედეგად, შეკავება იწვევს დეპოლარიზაციას

წონასწორობის პოტენციალამდე ან ზღურბლოვან პოტენციალამდე. ამრიგად, მოქმედი შეკავება მაჰიპერპოლარიზებული მოქმედების ნაცვლად მადეპოლარიზებულ ბუნებას ავლენს.

აღიარებულია, რომ ინტერნეირონებს და კერძოდ სწავად განმუხტვად კალათისებურ ინტერნეირონებს მთავარი როლი აკისრია გამა სიხშირის რიტმის გენერირებაში. თუმცა, ისევ შესწავლის პროცესშია ამ მოქმედების მექანიზმის საფუძვლები (Vida et al, 2006).

რიგმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ გამა რიტმის წარმოშობას სჭირდება ტონური აგზნება (Traub et al., 1996; Wang, Buzsaki, 1996; Bartos et al., 2002). ამაგზნებელი ნეირონების დიდი რაოდენობა სინქრონულად თუ წარმოშობს მოქმედების პოტენციალებს, მაშინ შესაძლებელი ხდება შემაკავებელი ინტერნეირონების სინქრონული გაღიზიანება და შემაკავებელი მოქმედებაც სინქრონულად გამოიხატება ნეირონების ქსელში. ნეირონები ერთდროულად გამოვა შეკავების ზემოქმედებისგან და ისევ ერთდროულად წარმოქმნის მოქმედების პოტენციალებს, რაც გამოიწვევს ქსელის სინქრონიზაციას. თუ ნეირონებს შორის კავშირები საკმარისია და სინაპსები კი ძლიერი, მაშინ ნეირონების მცირე რაოდენობაში განვითარებული სინქრონიზაცია საკმარისი აღმოჩნდება იმისთვის, რომ მთელი ქსელის სინქრონიზაცია მოხდეს (Bartos et al., 2002). მიაჩნდათ, რომ ამ დროს შეკავება მაჰიპერპოლარიზებული მოქმედების იყო (Traub et al., 1996; Wang, Buzsaki; 1996; Bartos et al., 2002).

გამა ოსცილაციის შემაკავებელი ნეირონების მოდელების განხილვისას ამზობენ, რომ საჭიროა ჰომოგენური ტონური აგზნება (ამაგზნებელი დრაივი). თუ დრაივი ჰეტეროგენურია, მაშინ ქსელის ცალკეული ნეირონის მიერ მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის დროც იქნება ჰეტეროგენური და გლობალური სინქრონიზაცია ვერ მიიღწევა (Koppel and Ermentraut, 2004). თუ სინაპსები ნელია ან სუსტი და ამაგზნებელი დრაივი კი ჰეტეროგენური, მაშინ კოჰერენტული ოსცილაცია ირღვევა (Wang, Buzsaki; 1996). ამრიგად, ოსცილაცია რომ არ დაირღვას, საჭიროა ძლიერი და სწრაფი სინაპსები, და მაღალამპლიტუდიანი ჰომოგენური ტონური ამაგზნებელი დრაივი.

ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად, კი მაღალამპლიტუდიანი და თანაც ჰომოგენური ამაგზნებელი დრაივი ერთად არ დაფიქსირებულა. ასე მაგალითად, მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების და კაინატური რეცეპტორების გააქტიურება ცალცალკე იწვევს გამა რიტმის აღმოცენებას ჰიპოკამპში (Wittington et al., 1995; Fisahn, 2004), მაგრამ ამაგზნებელი დრაივი (ამაგზნებელი დენები) დაბალამპლიტუდიანია და ძალიან მრავალგვარი ანუ ჰეტეროგენური CA1 და CA3 ველის ინტერნეირონებში.

ამრიგად, გამა რიტმის მოდელებსა და ექსპერიმენტულ მონაცემებს შორის არის ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები.

მაღალამპლიტუდიანი ამაგზნებელი დრაივის საჭიროება რომ გამოირიცხოს, მაშინ სინაპსური რევერსიის პოტენციალი უნდა გადაიწიოს უფრო მადეპოლარიზებელ მხარეს ანუ უნდა ჰქონდეს ნაკლებ უარყოფითი მნიშვნელობა მოსვენების მემბრანულ პოტენციალთან შედარებით. თუ შეკავება იქნება მადეპოლარიზებული ან ე.წ. „შანთინგ“ და არა მაჰიპერპოლარიზებული ბუნების, როგორც ეს არის ამიგდალასა და ნათხემში (Martina et al., 2001; Chavas et al., 2003), მაშინ პატარა ამაგზნებელი დრაივიც საკმარისი იქნებოდა ქსელის ნეირონების აგზნებისთვის და კოჰერენტული ოსცილაციის ჩამოსაყალიბებლად. უანგმა და ბუზსაკმა კი 1996 წელს აჩვენეს, რომ შემაკავებელი რეცეპტორების წონასწორობის პოტენციალის მაჰიპერპოლარიზებული მნიშვნელობიდან მადეპოლარიზებელ ან „შანთინგ“ მნიშვნელობისკენ გადახრა იწვევს ოსცილაციის შესუსტებას (Wang, Buzsaki, 1996).

იმრე ვიდას ჯგუფმა გადაამოწმა მონაცემები სამი მაჩვენებლის მიხედვით:

1. GABA_A რეცეპტორებით გამოწვეული შეკავების სინაპსური წონასწორობის პოტენციალის შესწავლა სწრაფად განმუხტვად კალათისებურ ინტერნეირონებში;
2. შეკავების სინაპსური წონასწორობის პოტენციალის გავლენა გამა ოსცილაციის რიტმსა და კოჰერენტულობაზე;
3. სხვადასხვა ფორმის შეკავების გავლენა თითოეულ კალათისებურ ნეირონში მოქმედების პოტენციალის წარმოშობის დროზე.

ნახეს, რომ შემაკავებელი სინაპსური რევერსიის პოტენციალი ჰიპოკამპის კალათისებურ ინტერნეირონებში მდებარეობს მოსვენების პოტენციალსა და ზღურბლოვან პოტენციალს შორის. აღმოჩნდა, რომ ზემოხსენებულ ინტერნეირონებში „შანთინგ“ შეკავებას ჰქონია ადგილი. ქართულენოვან ლიტერატურაში ამ მოვლენას მოიხსენიებენ როგორც „შემაკავებელი სინაპსის რეპოლარიზაციული ბუნება“ (იოსელიანი, 1993).

ასევე დაადგინეს, რომ „შანთინგ“ შეკავების არსებობა ინტერნეირონების ქსელში იწვევს კოჰერენტულ ოსცილაციებს. დაბოლოს, „შანთინგ“ შეკავებას გააჩნია რიგი უპირატესობები. კერძოდ, მისი საშუალებით გამა ოსცილაცია უფრო გამძლე ხდება ჰეტეროგენური ამგზნები დრაივის მიმართ. ეს სამი აღმოჩენა ძალაშია არამარტო ოსცილაციის ინტერნეირონული მოდელის მიმართ, არამედ ინტერნეირონი-ამგზნები მოდელისთვისაც, მაშინაც, როცა პირამიდული უჯრედების მოქმედება სუსტია.

ვიდა და მისი თანამშრომლები წერენ, რომ ინტერნეირონებს შორის კავშირი „შანთინგ“ შეკავებაზეა დაფუძნებული. რა მექანიზმი უდევს საფუძვლად სინაპსური პოტენციალის შედარებით დადებითი მნიშვნელობის არსებობას ინტერნეირონებში? ამ დროს ქლორის იონების განაწილება უნდა ხდებოდეს პასიურად და უნდა იყოს დაახლოებით - 58 მილივოლტი ნერნსტის ტოლობის თანახმად. რაკი ქლორის ანიონების გარდა ბიკარბონატის ანიონებიც მონაწილეობს ამ წონასწორობაში ახლიდან ჩატარებული გამოთვლების მიხედვით ეს პოტენციალი - 55 და -52-ს შორის უნდა მდებარეობდეს. მართლაც, ვიდას ჯგუფმა დაასაბუთა, რომ კალათისებრი ინტერნეირონების სინაპსური წონასწორობის პოტენციალი - 52.3 მილივოლტია.

1.4.3 რებაუნდი ანუ ურთიერთქმედება GABA-თი გამოწვეულ მოვლენებსა და პოტენციალმგრძობიარე განვლადობას შორის

პარადოქსული მოვლენაა, მაგრამ ცნობილია, რომ შემაკავებელი მოქმედებას მაშინაც შეუძლია გამოიწვიოს უჯრედის აგზნება, როდესაც ის მაჰიპერპოლარიზებელი ბუნებისაა. ამ დროს შემაკავებელი აგენტის მოქმედება ვრცელდება მემბრანის პოტენციალმგრძობიარე განვლადობაზე. შედეგად ადგილი აქვს „რებაუნდს“, რომელიც წარმოადგენს აგზნებას ჰიპერპოლარიზაციის შემდეგ (Cobb et al., 1995; Andersen, Eccles,

1962). მემბრანის ამგვარი ჰიპერპოლარიზაცია გამოიწვევა შიგნით მიმართული (მადეპოლარიზებელი) დენებით, როგორცაა I_H , ან გარეთ მიმართული (მაჰიპერპოლარიზებელი) I_M დენით, ან შიგნით მიმართული Na^+ და Ca^{2+} დენის დინამიკით. მოქმედების პოტენციალის რეზულტატად შეიძლება აიხსნას სპაიკის წარმოშობის დროის კონტროლი (Cobb et al., 1995).

I_H დენი, ისევე როგორც I_M არის კალიუმის იონებით გამოწვეული ცვლილება. ნერვული სისტემის მრავალ უბანში ჰიპერპოლარიზაცია იწვევს იონების იმგვარ გადაადგილებას, რომ მემბრანის პოტენციალი უფრო დაბალით მნიშვნელობას იძენს ანუ უახლოვდება მოსვენების მემბრანულ პოტენციალს. იონების ამ ნაკადს უწოდებენ ჰიპერპოლარიზაციით გამოწვეულ დენს (Hyperpolarization-activated Intensity of current – I_h or I_H) (იხ. The synaptic organization of Brain, 2004). იონთა ეს ნაკადი კალიუმის კათიონების გარდა შეიცავს ნატრიუმის კათიონებსაც, რომლებიც შედარებით ნელა მოძრაობს. თუმცა, უჯრედების ტიპის მიხედვით, მათი მოძრაობის სისწრაფე განსხვავებულია.

ნანახია, რომ I_H მნიშვნელოვანია რიტმული ოსცილაციების მიმდინარეობისთვის თალამუსის ბირთვებში. ამ დენის გააქტიურება იწვევს უჯრედის ნელ დეპოლარიზაციას და მას პეისმეიკერულ თვისებებს სძენს.

რაც შეეხება I_M დენს, ეს არის მუსკარინის მიმართ მგრძობიარე კალიუმის დენი. აღმოჩენილ იქნა 1980 წელს. აღიძვრება მემბრანის -65 მვ-მდე დეპოლარიზაციის დროს, არ განიცდის ინაქტივაციას დროში და მისი ბლოკირება ხდება მუსკარინული ქოლინერგული რეცეპტორების გალიზიანების საპასუხოდ. აქედან მოდის მისი სახელწოდებაც. I_M ნანახია ჰიპოკამპისა და ქერქის პირამიდულ ნეირონებში. მისი ნელი კინეტიკიდან გამომდინარე, ის არ მონაწილეობს მოქმედების პოტენციალის გენერირებაში, მაგრამ ჩართულია მოქმედების პოტენციალების სიხშირის ადაპტაციაში (აკომოდაციაში), რომელიც ხდება ხანგრძლივი დეპოლარიზაციის დროს (იხ. The synaptic organization of Brain, 2004).

1.5 ინტერნეირონების როლი გამა ოსცილაციის მექანიზმებში

1.5.1 გამა ოსცილაციის მოდელები

საყოველთაოდ გავრცელებული აზრის თანახმად, ჰიპოკამპში მიმდინარე ოსცილაციებისთვის მნიშვნელოვანია GABA-ერგული ინტერნეირონები (Whittington et al., 1995), მაგრამ როგორ აკონტროლებს ეს ინტერნეირონები მოქმედების პოტენციალის დროის განსაზღვრას, ბოლომდე გარკვეული არ არის. პირველი და მარტივი მექანიზმი, რაც მოიფიქრეს ინტერნეირონების როლის ასახსნელად იყო ამგზნები-შემაკავებელი უკუკავშირის წრე (Freeman WJ 1968). ამრიგად, პირველად შეიქმნა ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელი. რამდენიმე ათწლეულის შემდეგ დაადასტურეს, რომ ინტერნეირონების ქსელსაც შეუძლია დამოუკიდებლად ოსცილაციების გენერირება (Whittington et al., 1995). შესაბამისად, შეიქმნა შემაკავებელი ნეირონების მოდელი. დღეს მიაჩნიათ, რომ ფიზიოლოგიური ოსცილაციების მექანიზმს ორივე ზემოხსენებული ფორმა ემსახურება, ხოლო მათი ფარდობითი მნიშვნელობა თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებისთვის შესაძლოა განსხვავებული იყოს.

შემაკავებელი ნეირონების მოდელი. შემაკავებელი ნეირონების მოდელი ეკუთვნის მაილს უიტინგტონს და მის კოლეგებს (Whittington et al. 1995). მათ ექსპერიმენტულად და ნეირონული მოდელირების საშუალებით შეისწავლეს ჰიპოკამპის CA1 ველში მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორებით გამოწვეული 40 ჰც სიხშირის გამა ოსცილაციის მახასიათებლები. ნახეს, რომ CA1 ველში აღმოცენებული გამა სიხშირის ოსცილაციის მიმდინარეობას ახანგრძლივებს GABA_b რეცეპტორების ანტაგონისტის 2-ჰიდროქსისაკლოფენის მოქმედება ანათლებზე. GABA_b რეცეპტორების და იონოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორების ბლოკირებისას გამა ოსცილაცია მაინც მიმდინარეობს. GABA_a რეცეპტორის ანტაგონისტის ბიკუკულინის მოქმედება კი საერთოდ აქრობს ოსცილაციას.

როგორც ჩანს, 40 ჰც სიხშირის გამა ოსცილაცია ჰიპოკამპის ინტერნეირონების ქსელის კოლექტიური მოქმედების შედეგია. პირველ რიგში იმიტომ, რომ რეგისტრირებული შემაკავებელი პოსტინაპსური პოტენციალები (შპსპ) არის დიდი

ზომის, 10-ჯერ აღემატება ცალკეული ინტერნეირონის მიერ გამოწვეულ შპსპ-ს. მეორე, ინდივიდუალურ კომპონენტს აქვს კომპლექსური სახე.

აღნიშნული მოდელის თანახმად 40 ჰც სიხშირის ოსცილაციას იწვევს ინტერნეირონების ქსელი, რომელიც ჩართავს პირამიდულ უჯრედებს ამ აქტიურობაში. შემაკავებელი ნეირონებისგან შექმნილი ოსცილატორი ექვემდებარება სინაპსურ კონტროლს: GABA_B რეცეპტორებით გამოწვეული ნელი შპსპ-ები იწვევს გამა ოსცილაციის ბლოკირებას, ხოლო შემაკავებელი ნეირონების ტონური გააქტიურება მეტაბოტროპული გლუტამატერგული რეცეპტორებით აღძრავს ოსცილაციას. როდესაც უიტინგტონის ჯგუფმა ეს მოდელი გამოაქვეყნა ჟურნალ Nature-ში, 1995 წლის თებერვალში, ჯერ არ იყო ცნობილი, ინტერნეირონების რომელი ტიპის წარმომადგენლები ქმნიდნენ ამგვარ ქსელს გამა სიხშირის ოსცილაციის გამოსაწვევად (Whittington et al., 1995). ერთი თვით ადრე ბრაგინის და ბუზჟაკის ჯგუფმა ჟურნალ Journal of Neuroscience-ში დაბეჭდა გამოკვლევა, სადაც აჩვენეს, რომ ჰიპოკამპის ნეირონების სინქრონიზაციაში წამყვანი როლი პერიოდმატული შეკავების უნარის მქონე კალათისებურ უჯრედებს უნდა ჰქონოდათ (Bragin et al., 1995).

ამრიგად, შემაკავებელი ნეირონების მოდელში ანუ მხოლოდ ინტერნეირონებისგან შემდგარ მოდელში სამი პირობაა საჭირო იმისათვის, რომ გამა ოსცილაციები აღმოცენდეს: ერთმანეთთან ორმხრივად დაკავშირებული შემაკავებელი ინტერნეირონები, GABA_A რეცეპტორების მონაწილეობა და საკმარისი ამაგზნებელი ძალა ანუ დრაივი იმისათვის, რომ ინტერნეირონებში აღმოცენდეს მოქმედების პოტენციალები (Whittington et al. 1995).

შემაკავებელი ნეირონების მოდელში გამა ოსცილაცია შეიძლება აღმოცენდეს ორი განსხვავებული გზით: როცა შესავალი დრაივი არის შედარებით ტონური, ნეირონები მოქმედების პოტენციალებს წარმოქმნის კარგად განსაზღვრული პერიოდებით (Kopell, Ermentrout, 2002) და როცა ნეირონები იღებს შემთხვევით ამაგზნებელ შესავალს და არარეგულარულად წარმოქმნის მოქმედების პოტენციალებს. ორივე შემთხვევაში სინქრონიზაცია მოხდება მაშინ, როცა ინტერნეირონების ნაწილი ერთად დაიწყებს განმუხტვებს და წარმოქმნის სინქრონულ შპსპ-ებს მასთან დაკავშირებულ ნეირონებში. შედეგად, შეკავებული ნეირონები დიდი ალბათობით მაშინ წარმოქმნიან მოქმედების

პოტენციალებს, როდესაც GABA_A რეცეპტორებით გამოწვეული ჰიპერპოლარიზაცია გაივლის და ციკლი განმეორდება. რადგან შემაკავებელი პოტენციალების ხანგრძლივობა GABA_A რეცეპტორის შემადგებელი სუბერთეულებითაა განსაზღვრული (Farrant & Nusser, 2005), გამა ოსცილაციის სიხშირე შემაკავებელი ნეირონების მოდელში განისაზღვრება შპსპ-ების კინეტიკითა და ინტერნეირონების ჯამური აგზნებით (Whittington et al. 1995, Wang, Buzsaki, 1996).

გამა ოსცილაციები სხვა გზითაც გამოიწვევა, მაგ. მუსკარინულ-ქოლინერგული რეცეპტორების (Fisahn et al. 1998) ან კაინატური რეცეპტორების (Fisahn et al. 1998, Hajos, Paulsen 2009) გააქტიურებით. ამ სამივე პროცესს აერთიანებს სინაპსურად დაკავშირებული ინტერნეირონების ჭარბი აქტიურობა.

ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელი. გამა ოსცილაციების პირველი მოდელი გულისხმობდა ამაგზნებელი პირამიდული უჯრედებისა და შემაკავებელი ინტერნეირონების ურთიერთკავშირს (Wilson & Cowan, 1972). ნეირონების ორი ტიპისგან შემდგარ მოდელში სწრაფი აგზნება და დაყოვნებული უკუქცევითი შეკავება ენაცვლება ერთმანეთს. თუ აგზნება და შეკავება საკმაოდ ძლიერია, ციკლური ქმედება შეიძლება გარკვეული დროის განმავლობაში გაგრძელდეს. ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელსაც ორ რეჟიმში შეუძლია მუშაობა იმაზე დამოკიდებულებით, ცალკეული ნეირონი პერიოდულად მოქმედებს თუ სტოქასტურად ანუ არარეგულარულად. ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელის დამადასტურებელი ფაქტი ისაა, რომ პირამიდულ უჯრედებისა და ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალებს შორის დაყოვნება in vivo და in vitro არის გამა რიტმის შესაბამისი.

სხვა დამამტიკიცებელი საბუთი არის სწრაფად განმუხტვად ინტერნეირონებზე არსებული AMPA რეცეპტორების გენური ნოკაუტი, რაც იწვევს პირამიდულ უჯრედებსა და ინტერნეირონებს შორის კავშირების შესუსტებას და ამცირებს გამა რიტმის ამპლიტუდას (Fuchs et al. 2007).

შემაკავებელი და ამგზნები-შემაკავებელი ნეირონების მოდელები შეიქმნა იმიტომ, რომ აეხსნათ ქერქში არსებული გამა რიტმის მექანიზმი, მაგრამ შესაძლებელია ეს რიტმი

კიდევ სხვა მექანიზმების საშუალებითაც წარმოიქმნება (Wang, 1993, Minlebaev et al. 2011, Mann, Paulsen, 2005).

კონკურენტული და კოოპერაციული კავშირი შემაკავებელი და ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელებს შორის. გამა ოსცილაციების მექანიზმის როგორც შემაკავებელი, ასევე ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელს აქვს დადებითი და უარყოფითი მხარეები. შემაკავებელი ნეირონების მოდელში ცალკეული ნეირონის ოსცილაციის სიხშირეს განსაზღვრავს აგზნების დონე. ამიტომ ჰეტეროგენული ამაგზნებელი შესავალი ფართო სპექტრის სიხშირეებს წარმოშობს და პოპულაციების სინქრონიზაცია იკლებს. ამის კომპენსაციას ახდენს „ნაპრალური კონტაქტები“ ანუ ელექტრული სინაპსები, რომლებიც ზრდის სინქრონიზაციის ხარისხს, ასევე კალათისებური უჯრედების რეზონანტული თვისებები და სწრაფი და ძლიერი „მანთინგ“ შეკავება ინტერნეირონებს შორის (Bartos et al., 2007). ნეირონების განმუხტვის განსხვავებული სიხშირეები შესაძლოა სასარგებლოც კი იყოს: ქსელში, რომელიც სხვადასხვანაირად განმუხტვის უნარის მქონე ნეირონებისგან შედგება, გამა ოსცილაცია სელექციის მექანიზმს წარმოადგენს, რადგან ხანმოკლე სინქრონიზაცია იმ ნეირონებს შორის ხდება, რომელიც ერთდროულად გააქტიურდა. ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელების უმრავლესობაში ინტერნეირონებს შორის კავშირის არსებობა აუცილებლობას არ წაემოადგენს .

ამ ვარაუდის შესამოწმებლად ინტერნეირონებს შორის კავშირები გააუქმეს თავგებში ნოკაუტის მეთოდით (Wulf et al., 2009). ჰიპოკამპის CA1 უბანში ამას გამა ოსცილაციის ძალაზე ანუ ამპლიტუდაზე დიდი გავლენა არ ქონდა. ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელში ოსცილაციის მამოძრავებელი ძალა პირამიდული უჯრედებია. აღსანიშნავია, რომ გამა რიტმი იმ სტრუქტურებშიც აღმოცენდება, სადაც ამაგზნებელ და შემაკავებელ ნეირონებს შორის კავშირების ნაკლებობაა. მაგ, ბაზალური ბირთვები ან ვენტრალური ტემენტური მიდამო. ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელისთვის საჭიროა ამაგზნებელი და შემაკავებელი ნეირონების მოქმედების პოტენციალებს შორის დაყოვნების დროის ინტერვალი, რადგან ინტერნეირონების განმუხტვის დროს პირამიდული უჯრედები განსზღვრავს, შემაკავებელი ნეირონების

მოდელში კი პირამიდების მოქმედების პოტენციალების ფაზა მათ ტონურ დრაივს ასახავს (Buzsaki, Wang, 2012).

ჰიპოკამპის CA1 ველში ინტერნეირონებს ახასიათებს პირამიდული უჯრედების მიმართ ფაზის ჩამორჩენა ან წინსწრება (Bragin et al., 1995; Csicsvari et al., 2003; Tukker et al., 2007). ეს შედეგები იმაზე მეტყველებს, რომ ამაგზნებელი-შემაკავებელი და შემაკავებელი ნეირონების ქსელები ერთად ჰიბრიდულ ნეირონულ ქსელს ქმნის და ერთად წარმოშობს გამა სიხშირის ოსცილაციებს (Brunel, Wang, 2003; Belluscio et al., 2012). ამრიგად, ამაგზნები-შემაკავებელი ნეირონების და შემაკავებელი ნეირონების მოდელებს შორის არის კოოპერაციული ურთიერთქმედება.

უკუქცევითი ამაგზნებელი კავშირები პირამიდულ უჯრედებს შორის გამა მოდელებში კარგად არაა შესწავლილი (Kopell et al., 2000, Whittington et al., 2000). ქერქში გამა ოსცილაცია ზედაპირზეა უფრო გამოსახული ვიდრე ღრმა შრეებში, სადაც ლოკალური უკუქცევითი კავშირები ქარბადაა. ამისგან განსხვავებით, ჰიპოკამპში ოსცილაცია ყველაზე უკეთ გამოხატულია (აქვს დიდი ამპლიტუდით) დაკბილულ ხვეულში (Buzsaki et al., 1983), მუხედავათ იმისა, რომ მარცვლოვან უჯრედებს შორის ამაგზნები უკუქცევითი კავშირები არ არსებობს. ამაგზნებელი უკუქცევითი კავშირების შემცირება გამა ოსცილაციის ძალაზე (ამპლიტუდაზე) გავლენას არ ახდენს (Morita et al., 2008).

როგორც ჩანს, პირამიდულ უჯრედებს შორის უკუქცევითი აგზნება ნაკლებად მნიშვნელოვანია. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს ის, რომ პირამიდული უჯრედები თავისუფლდება რიტმის მიერ განსაზღვრული დროის ჩარჩოებისგან. ამიტომ ისინი სტოქასტურად წარმოქმნის მოქმედების პოტენციალებს გამა ციკლის სხვადასხვა ფაზაში ინპუტის დრაივზე დამოკიდებული გზით, ისე რომ რიტმს არ არღვევს (Buzsaki, Wang, 2012).

1.5.2 პერისომატული შეკავების მნიშვნელობა გამა ოსცილაციებისთვის

ქცევითი ექსპერიმენტების დროს პირველად გამა ოსცილაციების რეგისტრაცია ვირთაგვების ჰიპოკამპში განხორციელდა (Buzsaki et al., 1983). ნახეს, რომ სწრაფად

განმუხტვადი ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალები კორელაციაში იყო ადგილობრივ ველის პოტენციალებთან. შემდგომმა კვლევებმა და ჰისტოლოგიურმა მეთოდებმა აჩვენა, რომ სწრაფად განმუხტვადი ინტერნეირონები პარვალბუმინის შემცველი პერისომატული კალათისებური ინტერნეირონები იყო და მათ მიერ მოქმედების პოტენციალების გენერირების დრო გარშემომყოფი პირამიდული უჯრედების განმუხტვას რამდენიმე მილისეკუნდით ჩამორჩებოდა ამაგზნებელი-შემაკავებელი ნეირონების მოდელში (Bragin et al. 1995, Hajos, Paulsen, 2009). მსგავსად ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალი-ველის პოტენციალთან ურთიერთობისა, ან როგორც სხვანაირად ამბობენ სპაიკი-ველის ურთიერთობის მსგავსად, პირამიდული უჯრედებიდან რეგისტრირებული პოსტსინაპსური პოტენციალები კორელაციაში აღმოჩნდა ველის პოტენციალის გამა რიტმთან. აღრიცხული პოსტსინაპსური პოტენციალები პოლარობას იცვლიდა ქლორის იონების წონასწორობის პოტენციალის სიახლოვეს, რაც იმათ ახსნეს, რომ გამა რიტმით მიმდინარე პოსტსინაპსური პოტენციალები გამოწვეული უნდა ყოფილიყო GABA_A რეცეპტორებით და შემაკავებელი ბუნება ჰქონოდა (Soltesz, Deschenes, 1993).

პირამიდულ უჯრედებზე რეგისტრირებული შემაკავებელი პოსტსინაპსური პოტენციალები (შპსპ), რომლებსაც იწვევს პარვალბუმინის შემცველი კალათისებური ინტერნეირონები, სამიზნე პირამიდულ ნეირონებზე ახდენს ძლიერ ტრანსმემბრანულ ფლუქტუაციებს და პირამიდული უჯრედების შრეში აღირიცხება ძლიერი შემაკავებელი პოსტსინაპსური დენები (Penttonen et al., 1998; Gloveli et al., 2005). ზოგიერთ GABA-ერგულ ნეირონს აქვს იმის უნარი, რომ ზუსტად განსაზღვროს მოქმედების პოტენციალების გენერირების დრო. ეს უნარი დამოკიდებულია მემბრანის იმ უბნის აგებულებაზე, რომელსაც უკავშირდება GABA-ერგული ნეირონი.

კალათისებრი და აქსო-აქსონური უჯრედები, რომლებიც პირამიდულ უჯრედებს პერისომატულ უბანში უკავშირდება და რომელთა პოსტსინაპსური უბანი მოკლებულია GABA_B რეცეპტორებს, ხასიათდება მოქმედების პოტენციალების დროში ზუსტად განსაზღვრული გენერირების უნარით (Cobb et al., 1995; Miles et al., 1996; Mann, 2005).

პარვალბუმინის შემცველი ინტერნეირონების ქსელი, რომლებიც პირამიდულ უჯრედებზე განსხვავებულ კავშირებს ქმნის, განაპირობებს პირამიდული უჯრედების

განმუხტვის ზუსტი დროის განსაზღვრასაც (Buhl et al. 1994). ეს მონაცემები იმაზე მეტყველებს, რომ ველის ოსცილაციის უჯრედგარე ჩანაწერი შეესაბამება სინქრონულ ანუ ერთდროულად წარმოქმნილ შემაკავებელ პოტენციალებს პირამიდულ შრეებში და ეს შპსპ-ები გამოწვეულია სწრაფად განმუხტვადი კალათისებური ინტერნეირონებით (Buzsaki et al. 1983, Hajos, Paulsen 2009).

სწრაფად განმუხტვად კალათისებურ ინტერნეირონებს აქვს განსაკუთრებული თვისებები, რის გამოც მათ შეუძლია პირამიდული უჯრედების მოქმედების კონტროლი. ეს თვისებებია: აგზნების დაბალი ზღურბლი, სწრაფი განმუხტვა და დიდი გარეშე, ვიწრო სპაიკები ანუ ხანმოკლე მოქმედების პოტენციალები, რაც გამოწვეულია კალიუმის სპეციფიკური არხების - KV 3.1/3.2 -ის სიჭარბით. ეს არხები განსაზღვრავს მოქმედების პოტენციალის სისწრაფეს, ნეირონის აგზნებადობასა და პლასტიკურ თვისებებს. ამრიგად, გამა ოსცილაციების გამოწვევა შესაძლებელია მხოლოდ ერთმანეთთან ურთიერთდაკავშირებული პარვალბუმინის შემცველი ინტერნეირონების გააქტიურებითაც (Whittington et al., 1995).

სხვა ინტერნეირონების როლი გამა ოსცილაციების წარმოშობაში (Klausberger, Somogyi, 2008) ნაკლებადაა შესწავლილი (Buzsaki, Wang, 2012). როგორც ფიქრობენ, პერიოდული აქსო-აქსონური, იგივე ქალისებრი უჯრედები ნაკლებად მონაწილეობს შემაკავებელი ნეირონების მოდელში, რადგან ისინი მხოლოდ ძირითადი ანუ პირამიდული უჯრედების აქსონის საწყის სეგმენტს აინერვირებს.

ის ინტერნეირონები, რომლებიც დენდრიტულ შეკავებას განაპირობებს, მოქმედების პოტენციალების დროში ზუსტად გენერირების უნარს მოკლებულია, რადგან შემაკავებელი პოსტსინაპსური პოტენციალები მოქმედების პოტენციალის გენერირების ადგილას მცირე ამპლიტუდისაა და აქვს უფრო ნელი კინეტიკა ელექტროტონური გაფილტვრის გამო.

სომატოსტატინის შემცველი ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური ანუ ოლმ ინტერნეირონები და მარტინეტის უჯრედები ძირითადად დისტალურ დენდრიტებს უკავშირდება. მათი რეზონანსი ხდება თეტა სიხშირით და არა გამა რიტმით (Pike et al. 2000, Gloveli et al. 2005). დენდრიტებზე შესაძლოა GABA_A რეცეპტორის სუბერთეულების შემადგენლობაც განსხვავებული იყოს (Mody, Pearce 2004). ამიტომ დენდრიტული შეკავება

უფრო დენდრიტებსა და სომას შორის ლოკალურ კომნიკაციას ემსახურება და მოდულაციას უკეთებს მოქმედების პოტენციალის უკან დაბრუნებასა და დენდრიტულ ელექტროგენეზს (Buhl et al., 1994; Miles et al., 1996).

ქოლეცისტოკინინის (CCK) შემცველი კალათისებური ინტერნეირონები უკავშირდება სხვა ქოლეცისტოკინინიან უჯრედებს და ეს ინტერნეირონები გამა რიტმის შენარჩუნებას ვერ ახერხებს (Hajos et al., 2004, Tukker et al., 2007). ჰიპოკამპის CA1 ველის ორ შრეში დატოტვილი ინტერნეირონები ფიქსირებულ ფაზაშია (phase locked) გამა სიხშირის ტალღებთან პარვალბუმინის შემცველ კალათისებურ ინტერნეირონებზე მეტად (Tukker et al. 2007). შესაძლოა ეს ფიქსირებული ფაზა CA3 აფერენტებით იყოს განპირობებული, როგორც ამას ცისვარი აღწერს (Csicsvari et al., 2003), მაგრამ შპსპ-ები, რომლებსაც ის პირამიდული უჯრედების დენდრიტებზე წარმოქმნის შესაძლოა სრულად არ მიეწოდებოდეს სომას (Lytton, Sejnowski 1991). როგორც ჩანს, ეს სხვა ინტერნეირონები უფრო იმისთვისაა, რომ ნელ რიტმებში მონაწილეობდეს, მათაც კალათისებური ინტერნეირონები აკონტროლებს და ეხმარებათ სიხშირეთაშორის მაგ. გამა და მასზე ნელ რიტმს შორის კავშირის დამყარებაში (Buzsaki, Wang, 2012).

ამრიგად, პერიოდული ნეირონები სწრაფი ოსცილაციების სინქრონიზაციას უნდა ემსახურებოდეს (Mann et al., 2005; Hajos et al., 2004), დენდრიტებზე პროეცირებული ინტერნეირონები კი ნელი რიტმების ტემპს უნდა განსაზღვრავდეს (Gloveli et al., 2005).

GABA ტრანსმისია ემსახურება ნეირონული აგზნებადობის მოდულაციას. მოქმედების პოტენციალების გენერირება მილისეკუნდების სიზუსტით პირამიდულ უჯრედებზე მაჰიპერპოლარიზებელი, ინტერნეირონებზე კი ფაზური „შანთინგ“ შეკავების გზით აიხსნება.

1.5.3 GABA-ერგული ურთიერთქმედების უპირატესობა მოქმედების პოტენციალების გენერირებისთვის

მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის დროს ცალკეული GABA-ერგული ნეირონი არ განსაზღვრავს. ამ მოქმედებას ისინი ერთმანეთთან ურთიერთობის გზით ახორციელებს. ამიტომ საჭიროა იმის გარკვევა, როგორ ურთიერთქმედებს ერთმანეთთან

ინტერნეირონები, რომ არეგულიროს რიტმული პოპულაციური აქტიურობა. GABA-ერგული ნეირონები ლოკალური წრედის უჯრედებია და ერთმანეთს უკავშირდება როგორც ქიმიური (Freund and Buzsaki, 1996,) ისე ელექტრული სინაპსებით ანუ ე.წ. „ნაპრალური კავშირებით“ – Gap Junctions (Fukuda and Kosaka, 2000). ასევე იღებს საერთო უკუქცევით აგზნებას (Freund and Buzsaki, 1996). ლოკალური წრის ინტერნეირონებს შეუძლია რიტმების გენერირება სიხშირის ფართო სპექტრით. მათ მიერ გამოწვეული ოსცილაცია კი აკონტროლებს პირამიდული უჯრედების განმუხტვის დროს, რაც თავის მხრივ ისევ ააგზნებს ინტერნეირონებს (Csicsvari et al., 1999).

რატომ ამჯობინა ევოლუციამ შეკავება და არა აგზნება მოქმედების პოტენციალების დროის განსასაზღვრავად? პირამიდულ უჯრედებს აქვს უხვად დატოტვილი დენდრიტები, რომლებიც მეტად ხელსაყრელია დროში ინტეგრაციისათვის. ამ ფუნქციას პირამიდული უჯრედების დენდრიტებზე არსებული სხვადასხვა სახის პოტენციალმგრძობიარე არხების განვლადობა განსაზღვრავს. ამის საპირისპიროდ, ინტერნეირონების უმრავლესობა ელექტროტონურად კომპაქტურია და გააჩნია დროში სუმაციის სწრაფი მუდმივა და შედეგად, იგივე ამგზნები სტიმულის საპასუხოდ მოქმედების პოტენციალების გენერირებას ახდენს უფრო მაღალი სიზუსტით პირამიდულ უჯრედებთან შედარებით (Jonas et al., 2004). გარდა ამისა, შემაკავებელი ინტერნეირონებს აქვს სტრატეგიული განლაგება. იკავებს რა პერისომატულ უბანს, მათ შეუძლია აკონტროლოს პირამიდული უჯრედების განმუხტვა (Miles et al., 1996). როგორც ჩანს, კარგადაა გამოხატული შრომის განაწილება დენდრიტულ შეკავებასა და აგზნებას და პერისომატულ შეკავებას შორის: ერთ შემთხვევაში ხდება განმუხტვის სიხშირის ნელი მოდულაცია, მეორე შემთხვევაში კი მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის დროის ზუსტი განსაზღვრა.

1.5.4 სწრაფი ოსცილაციების გენერირება

საყოველთაოდ გავრცელებული აზრის თანახმად, ჰიპოკამპის სწრაფი ოსცილაციებისთვის მნიშვნელოვანია GABA-ერგული ინტერნეირონების მოქმედება (Whittington et al., 1995), მაგრამ საინტერესოა, როგორ აკონტროლებს ეს ინტერნეირონები მოქმედების პოტენციალების დროის განსაზღვრას.

GABA-ერგული ნეირონები აინერვირებს პირამიდულ უჯრედებს და ერთმანეთს. GABA-ერგული თვითინერვაცია ზრდის მოქმედების პოტენციალის წარმოშობის რეგულარულობას და სიზუსტეს. ასევე, განაპირობებს ოსცილაციების გენერირებას ინტერნეირონების ქსელში (Whittington et al., 1995). ქერქული და ქერქვეშა GABA-ერგული ნეირონების წრები ნელი რიტმების მაგ. ჰიპოკამპის თეტა რიტმის გენერირებაში მონაწილეობს, მაგრამ მრავალი კვლევა მიემდგინა ინტერნეირონების ქსელის ჩართულობას ჰიპოკამპის სწრაფი ოსცილაციების სინქრონიზაციაში (Bartos et al., 2007; Whittington and Traub, 2003).

ინტერნეირონებით გამოწვეული სინქრონიზაციის მექანიზმის გაგება რთულად მიაჩნიათ, რადგან მათ მთელი რიგი უჯრედული და სინაპსური თვისებები გააჩნიათ. გამოთვლებმა კი აჩვენა რომ რეციპროკული შემაკავებელი კავშირებით გამოწვეული სწრაფი ოსცილაცია საჭიროებს ინტერნეირონების ქსელის ჰეტეროგენურობას (Bartos M et al., 2007). თუმცა ნანახია ისიც, რომ ერთი და იგივე ფიზიოლოგიური მახასიათებლების მქონე ინტერნეირონები ერთიანდება, მოდის სინქრონიზაციაში და სხვა ინტერნეირონებისგან განცალკევებულ განმუხტვას ახორციელებს (Klausberger et al., 2003). მართალია ინტერნეირონების მრავალი ტიპი შეიძლება ჩაერთოს სწრაფ ოსცილაციებში, პერიოდულ ინტერნეირონებს მაინც განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ გამა რიტმის გენერირებისთვის (Mann et al., 2005; Hajos et al., 2004). ამგვარ სელექციურ სინქრონიზაციას ხელს უწყობს ნაპრაღური კავშირების არსებობა ინტერნეირონებს შორის, რომლებიც მხოლოდ ერთი და იგივე ტიპის ინტერნეირონებს შორის არსებობს (Fukuda, Kosaka 2000). მეორე ხელშემწყობი ფაქტორი არის „შანთინგ“ შეკავება, რომელიც არამარტო ხელს უწყობს სინქრონიზაციას, არამედ ჰომოგენურს ხდის განმუხტვის ტემპს უჯრედებს შორის (Vida et al., 2006).

GABA-ერგული ნეირონები პირამიდული უჯრედებიდან იღებს ძლიერ უკუქცევით ფაზურ აგზნებას (Oren et al., 2006). აგზნებისა და შეკავების მექანიზმებს შორის ბალანსის დამყარების გზით ხდება ინტერნეირონების განმუხტვის დროს დადგენა. ინტერნეირონებს შეუძლია განავითაროს ფართო სპექტრის ოსცილაციები ბეტა სიხშირიდან (13-30 ჰც) სწრაფ „ჭავლისებურ“ (ripple) სიხშირემდე (140-200 ჰც). მართლაც, თეორიული კვლევები

ცხადყოფს, რომ მხოლოდ ინტერნეირონებისგან შემდგარმა ნეირონულმა ქსელმა შესაძლოა განავითაროს 200 ჰც-მდე სიხშირის ოსცილაციები, ხოლო პირამიდული უჯრედების შემოსავლის მატებასთან ერთად რიტმის სიხშირე მცირდება (Brunel, Wang, 2003). აქედან გამომდინარე, მიღებული კლასიფიკაციით არსებული ოსცილაციების სახელი შესაძლოა ზუსტად არ შეესაბამებოდეს იმ უჯრედულ მექანიზმებს, რაც ამ ოსცილაციას უდევს საფუძვლად. მაგ. მხოლოდ ინტერნეირონების ქსელი და უკუქცევითი კავშირები პირამიდულ უჯრედებს და ინტერნეირონებს შორის - ორივე ახდენს გამა სიხშირის რიტმის გენერირებას (Mann et al., 2005; Whittington et al., 1995). ინტერნეირონების უკუქცევითი კავშირების GABA სინაპსებს სწრაფი კინეტიკა ახასიათებს. პირამიდულ უჯრედებსა და ინტერნეირონებს შორის უკუქცევითი კავშირები კი მოიცავს ნელ GABA-ერგულ სინაპსებს, გარდა იმისა, რომ არსებობს სინაპსური აგზნებით გამოწვეული დაყოვნება. ამიტომ, პირამიდა-ინტერნეირონების დაწყვილება ჩართული უნდა იყოს ბეტა და დაბალი სიხშირის გამა ოსცილაციებში, ხოლო ქერქის მაღალი სიხშირის გამა რიტმები (80-140 ჰც) ინტერნეირონების ქსელს უნდა ეფუძნებოდეს (Mann, Paulsen, 2007).

თავდაპირველი წარმოდგენა ინტერნეირონებზე განსხვავდებოდა დღევანდელი ცოდნისგან. მიაჩნდათ, რომ ისინი მხოლოდ სომატურ უბანში უკავშირდებოდა ლოკალურ პირამიდულ უჯრედებს უკუქცევითი შეკავებისთვის. ამიტომ მათ „ლოკალური წრედის ინტერნეირონები“ და „ქერქის ინტერნეირონები“ უწოდეს. დღეს ცნობილია, რომ ზოგი ტიპის ინტერნეირონი პირამიდული უჯრედების მსგავსად დიდ მანძილზე გზავნის პროექციებს, მაგალითად ჰიპოკამპო-სეპტალური ან სეპტო-ჰიპოკამპური ინტერნეირონები (Gulyás et al., 2003; Tyan et al., 2014). თუმცა ბერძნული სიტყვა „ატომის“ მსგავსად, რაც განუყოფელს ნიშნავს, მათაც შემორჩათ ქერქის ინტერნეირონების სახელი.

ყველაზე დიდ სამუშაოს ჭადისებრი და კალათისებრი უჯრედები ასრულებს. მათი განმუხტვის სიხშირე ბევრად აღემატება პირამიდული უჯრედების განმუხტვის სიხშირეს. პირამიდულ უჯრედებზე ჩაწერილი შემაკავებელი პოსტსინაპსური პოტენციალების სიხშირე შეესაბამება ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალების სიხშირეს.

მიუხედავად სიხშირეთა ამ მსგავსებისა, შემაკავებელი და ამაგზნებელი პოსტსინაპსური პოტენციალების (შპსპ, აპსპ) კინეტიკა და სივრცითი მდებარეობა

მნიშვნელოვნად განსხვავებულია. შპსპ-ს ზრდისა და კლების დრო უფრო სწრაფია და ამპლიტუდა უფრო მაღალი ვიდრე აპსპ-ისა. სწორედ ამ სისწრაფის გამო შეუძლიათ ინტერნეირონებს უფრო ეფექტურად არეგულიროს პირამიდული უჯრედების მოქმედების პოტენციალის დრო პირამიდული უჯრედებიდან მოსულ აპსპ-ებთან შედარებით.

ამაგზნებელი სინაპსები ძირითადად პირამიდული უჯრედების დენდრიტებზეა განთავსებული. ხოლო შპსპ-ები სომას გარშემო. ასეთი განლაგების შედეგად სომას მახლობლად აღირიცხება მაღალი სიხშირის და დიდი ამპლიტუდის დენები, დენდრიტებისგან განსხვავებით, სადაც ძირითადად ამაგზნებელი სინაპსებია თავმოყრილი.

ქერქის აქტიურობის ჰარმონიულობა სწორედ ინტერნეირონებიდან მოსული შპსპ-ებისა და პირამიდული უჯრედებიდან წამოსული აპსპ-ების ერთობლივი მოქმედების შედეგია. სწორედ მათი გაწონასწორებული ურთიერთობა ქმნის თავის ტვინში მიმდინარე ოსცილაციების ჰომეოსტაზს. ოსცილაციების რეგულაციისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს წონასწორობას და უკუკავშირს, ხოლო ინტერნეირონების ქსელი ოსცილაციების ჩონჩხს წარმოქმნის.

მათემატიკური მოდელირების გზით აჩვენეს (Mainen, Sejnowski, 1996), რომ დიდი და პატარა დენდრიტული ხის მქონე ნეირონები, ისევე როგორც ფორმით მსგავსი, მაგრამ იონური არხების მიხედვით განსხვავებული უჯრედები ერთსა და იმავე გალიზიანებაზე განსხვავებულ შედეგს იძლევა. მთავარ უჯრედებს აქვთ გამოთვლების უნარი, მაგრამ ეს უნარი მთლიანად არ ვლინდება ერთ ჯერზე. ის, რომ უჯრედს შეუძლია, ამ მოდელის თანახმად, თავისი გამოთვლების უნარის მოთხოვნის შესაბამისად გამოყენება, არის დიდი უპირატესობა. ამგვარი მოქმედება კი ინტერნეირონების საშუალებით მიიღწევა. ინტერნეირონებს შეუძლია ფუნქციურად „წაშალოს“ დენდრიტის ნაწილი ან მთელი დენდრიტი მოაშოროს უჯრედის სხეულს, ან აქსონი მოაშოროს სხეულს (Buzsaki, 2006). ინტერნეირონების ამგვარი ქმედება შეიძლება შევადაროთ იმას, რომ ძირითადი უჯრედი სხვადასხვა დროს მორფოლოგიურად განსხვავებული უჯრედის ფუნქციას შეასრულებს. ამრიგად, ძირითადი უჯრედების მორფოლოგიური ცვლილების შედეგად ის ფუნქციურადაც განსხვავებულ თვისებებს შეასრულებს. ინტერნეირონებს კი მთელი ამ

მოვლენის განხორციელება მილისეკუნდებში შეუძლიათ. ინტერნეირონების კავშირები პირამიდულ უჯრედებზე ზრდის ინფორმაციის უკეთ გადამუშავების შესაძლებლობას.

1.6 სიხშირის და დროის ნეირონული კოდი, ფაზის სინქრონიზაცია

მეხსიერების წარმოქმნის სამ ეტაპს გამოყოფენ: მეხსიერების კოდირება, კონსოლიდაცია და რეკონსტრუქცია (retrieval) ანუ გახსენება. ნეირომეცნიერების სხვა ფუნდამენტურ კითხვას წარმოადგენს ნეირონული კოდის რაობა. როგორ ახდენს ნეირონები ინფორმაციის რეპრეზენტაციას და გადაცემას? მიაჩნიათ, რომ ნეირონული კოდის ელემენტი არის მოქმედების პოტენციალი, მაგრამ რას წარმოადგენს თვით ნეირონული კოდი, საკამათო საკითხად რჩება (Rieke et al., 1997). დიდი ხნის წინ აღწერილი ექსპერიმენტის შემდეგ ნეირონულ კოდად მიიჩნევენ ნეირონის განმუხტვის სიხშირეს (Adrian, 1926), ანუ ნეირონის მიერ წარმოქმნილი მოქმედების პოტენციალების რაოდენობას დროის გარკვეულ ინტერვალში. აქედან გამომდინარე, ამ კოდს სიხშირის კოდს (rate code) უწოდებენ (Mc Lelland, Paulsen, 2009). გარდა ამისა, ცნობილია, რომ მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნის დროს აქვს ძალიან დიდი მნიშვნელობა ინფორმაციის კოდირებისთვის და მას დროის კოდს (temporal code) უწოდებენ.

ნეირონების ბიოფიზიკური მახასიათებლების გამო დიდხანს გამორიცხავდნენ, რომ ნეირონებს შესაძლოა ჰქონოდათ მოქმედების პოტენციალების გენერირების დროის ზუსტად განსაზღვრის უნარი. ტექნიკურმა ინოვაციამ, კერძოდ „პეჩ-კლემპ“ მეთოდიკამ შესაძლებელი გახადა ნეირონების ბიოფიზიკური მახასიათებლების შესწავლა და იმ ფაქტის გამოვლენა, რომ სხვადასხვა ნეირონები ზუსტად ერთიდაიგივე წესით განიმუხტება სხვადასხვა დროს და მათი ეს თვისება მემბრანის პოტენციალის ფლუქტუაციითაა გამოწვეული და არა უშუალოდ სინაპსური გადაცემით.

ნეირონმა რომ განსაზღვროს მოქმედების პოტენციალის გენერირების ზუსტი დრო, საჭიროა ათვლის წერტილის არსებობა. ამ ათვლის სათავეს წარმოადგენს სხვადასხვა სიხშირის ოსცილაციები, რომელიც მიმდინარეობს ქერქში.

ჰიპოკამპში შესწავლილია ოსცილაციებზე დამოკიდებული დროის ნეირონული კოდი. გარემოს კვლევის დროს მღრღნელების ჰიპოკამპში აღირიცხება თეტა სიხშირის

რიტმი. ინდივიდუალური ნეირონები კი ადგილის შესაბამისად განიმუხტება, ამასთან, ადგილის ნეირონის განმუხტვა ცხოველის გადაადგილებასთან ერთად იცვლის თეტა რიტმის ციკლის მიმართ განმუხტვის დროს ანუ ფაზას (O’Keefe, Recce, 1993). მაგ. ცხოველი რაც უფრო ახლოს მიდის ადგილთან, რომლის მიმართაც სპეციფიურია ესა თუ ის პირამიდული ადგილის ნეირონი, მით უფრო ადრე ხდება ამ ნეირონის მიერ მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა თეტა ოსცილაციის ციკლთან მიმართებაში. ამ მოვლენას უწოდეს „phase precision” (O’Keefe, Recce, 1993). ოკიფმა და ცოლ-ქმარმა მოსერებმა 2014 წელს მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში ამ ადგილის უჯრედების აღმოჩენის გამო. თუმცა, ისევ პასუხგასაცემია კითხვები: როგორ იქმნება ადგილის უჯრედები? რა მნიშვნელობა აქვს თითოეული მოდალობის სენსორულ ინფორმაციას მათი ჩამოყალიბებისთვის? როგორ ხდება განმუხტვის ფაზის კონტროლი?

ამ კითხვებზე პასუხის გასაცემად შექმნეს სხვადასხვა მოდელები. ერთი თეორიის თანახმად (Hopfield, 1995), განმუხტვის ფაზას განსაზღვრავს ნეირონის მიერ მიღებული ამაგზნებელი იმპულსები, რისი საშუალებითაც ნეირონის განმუხტვის სიხშირის ტრანსფორმაცია ხდება განმუხტვის ფაზაში. მაკლელანდმა და პაულსენმა აჩვენეს, რომ ზემოთ მოყვანილი ვარაუდი სამართლიანია თეტა სიხშირის ოსცილაციის შემთხვევაში, მაგრამ საინტერესოა, რატომ იცვლის ფაზას ეს ნეირონი, რატომ უსწრებს წინ ან ჩამორჩება ფაზის გარკვეულ წერტილს (McLelland, Paulsen, 2009) ამიტომ, ოსცილაციის ფაზა მიაჩნიათ დროის ნეირონული კოდის ერთეულად (Fell, Axmacher, 2011).

საინტერესო აღმოჩნდა ის ფაქტი, რომ გამა სიხშირის ოსცილაციის დროს ნეირონის განმუხტვის ფაზა მიღებულ ამაგზნებელ იმპულსებზე დამოკიდებული არაა (McLelland, Paulsen, 2009). ამასთან, დაადასტურეს ისიც, რომ ფაზის ანუ დროის ნეირონული კოდი უფრო ეფექტური მექანიზმია, ვიდრე სიხშირის კოდი. ამავე დროს, პირველ შემთხვევაში გაცილებით ნაკლები დროა საჭირო ინფორმაციის გადამუშავებისთვის.

აქ განხილული ინფორმაციის კოდირების ორი სქემა ცხადია ერთმანეთის არსებობას არ გამორიცხავს და შესაძლებელია პარალელურ რეჟიმში მოქმედებდეს. ამის კარგი მაგალითია ერთდროულად მიმდინარე თეტა და გამა ოსცილაცია, რის გამოც ვარაუდობენ, რომ ამ დროს ნეირონული კოდი წარმოდგენილია როგორც ნეირონების ერთი ჯგუფის

განმუხტვის სიხშირით, ასევე მეორე ჯგუფის ნეირონების პოპულაციური აქტივობის მიმართ ფაზის განსაზღვრით (Lisman, Idiart, 1995; Lisman Buzsaki, 2008).

1.6.1 დროის ნეირონული კოდი და ფაზის სინქრონიზაცია მეხსიერების პროცესებში

ფაზის სინქრონიზაცია ფუნდამენტური ნერვული მექანიზმია. ხელს უწყობს ნეირონულ კომუნიკაციას, ნეირონულ შანთინგს და უაღრესად მნიშვნელოვანია მრავალი კოგნიტური პროცესისთვის (Fell, Axmacher, 2011). თუმცა მისი როლი ამ ფუნქციებში ბოლომდე არაა ახსნილი. დღეს ინტენსიურად მიმდინარეობს ფაზის სინქრონიზაციის როლის შესწავლა მეხსიერების პროცესში.

1.6.1.1 ნეირონული კომუნიკაციის უზრუნველყოფა

ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაფუძნებით 1980 წლიდანაა ცნობილი, რომ გამა სიხშირის ფაზის სინქრონიზაცია ხელს უწყობს წარმავალი ხასიათის ხანმოკლე ასოციაციების დამყარებას თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებს შორის, რომლებიც სტიმულის სხვადასხვა მახასიათებლებზე რეაგირებს. მაგ. წითელი სპორტული მანქანა ფერარი რომ აღვიქვათ, ინფორმაცია მის ფერზე, კატეგორიაზე (რომ ის მანქანაა), მოძრაობაზე (რომ სწრაფად მოძრაობს) თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში გადამუშავდება. ეს რეპრეზენტაციები ერთმანეთს უნდა დაუკავშირდეს რაღაც მექანიზმის საშუალებით, რომელიც უზრუნველყოფს იმას, რომ სამივე მახასიათებელი ერთ ობიექტს ეკუთვნის. ამას უწოდებენ სინქრონიზაციის „დაკავშირების ფუნქციას“ (Binding function).

ამრიგად, ფაზის სინქრონიზაცია ხელს უწყობს ნეირონულ კომუნიკაციას. პოსტსინაპსურ ნეირონზე რამდენიმე სინაპსური შესავალი მიდის ერთდროულად. თუ აფერენტული ნეირონებიდან მოსული იმპულსები ერთმანეთს ემთხვევა დროში, მაშინ დეპოლარიზაცია სწრაფად მოხდება და გაიზრდება იმის ალბათობა, რომ მემბრანული პოტენციალის დაყვანა ზღურბლოვან დონემდე მყისიერად განხორციელდეს. სწრაფი დეპოლარიზაციის დროს უფრო მაღალია მოქმედების პოტენციალის წარმოშობის მოსალოდნელობა ნატრიუმის არხების სწრაფი ინაქტივაციის დროის კონსტანტის გამო (Azouz, Grey, 2000).

ნეირონული კომუნიკაციის გასაიოლებლად საჭიროა, რომ თანხვედნილი სინაპსური შესავალები მილისეკუნდების ჩარჩოში ეტეოდეს (Daoudal, Debanne, 2003). ამგვარი სიზუსტე კი შესაძლებელია გამა ოსცილაციების დროს. მართლაც, ნეირონულმა ასამბლებმა, რომლებიც სინქრონულ გამა ოსცილაციას აჩვენებენ, შეუძლიათ წარმოქმნან მოქმედების პოტენციალი თანხვედრის დეტექტორ ნეირონებში.

აღსანიშნავია, რომ თანხვედრის დეტექცია დამოკიდებულია ნეირონის მემბრანის გასწვრივ არსებულ არხებზე, რომლებიც შეიძლება შეიცვალოს ნეირონული აქტივობიდან გამომდინარე (Daoudal, Debanne, 2003). გამა ოსცილაცია აძლიერებს ინფორმაციის გადაცემას ერთიდან მეორე უბანში. გამა ფაზის სინქრონიზაცია აადვილებს ინფორმაციის გადაცემას დაბალი საფეხურის სენსორული უბნებიდან მაღალი საფეხურის ასოციაციურ და მაკონტროლებელ რეგიონებამდე (bottom-up processing) და პირიქით (top-down processing) (Engel et al., 2001).

ფაზის სინქრონიზაცია ქმნის დროის ჩარჩოს ორ უბანს შორის ოპტიმალური კომუნიკაციისთვის. ველის ლოკალური პოტენციალის და ელექტროენცეფალოგრამის სიგნალები წარმოადგენს მემბრანების პოტენციალების ფლუქტუაციას და ამრიგად აჩვენებს ნეირონების აგზნებადობის დონეს. ეს ფლუქტუაცია არა მარტო გამოსავალზე (output) ახდენს გავლენას, არამედ შესავალზეც (input). კერძოდ, უჯრედგარე სივრცეებში ოსცილაციების შებრუნებული ფაზა (0° და 180°) წარმოადგენს მემბრანის დეპოლარიზაციას (up-state) და ჰიპერპოლარიზაციას (down-state). თუ up-state დროს წარმოქმნილი მოქმედების პოტენციალი მივიდა თავის ტვინის იმ უბანში, სადაც ოსცილაცია ასევე დეპოლარიზაციის ფაზაშია, იქაც მოხდება მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა. თუ ამ ორ უბანს შორის არ არის ფაზის სინქრონიზაცია ან ადგილი აქვს ფაზის დიდად ჩამორჩენას, მაშინ მოქმედების პოტენციალი იმ დროს მივა მეორე უბანში, როცა მგრძნობელობა ნეირონული შესავალისთვის არაა ოპტიმალური და კომუნიკაცია არ შედეგება (Fell, Axmacher, 2011).

1.6.1.2 ნეირონული პლასტიკურობის ხელის შეწყობა

ადამიანებსა და ცხოველებზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ფაზის სინქრონიზაციას ადგილი აქვს ინფორმაციის კოდირების დროს, ანუ მაშინ, როდესაც წარდგენილი ინფორმაცია ამახსოვრდებათ. ხოლო წარუმატებელი კოდირების შემთხვევაში (რაც არ დაამახსოვრდათ) ფაზის სინქრონიზაცია კოჰერენტული არაა. ჰების კანონის შესაბამისად, ეს დაკვირვებაც მიუთითებს იმაზე, რომ ფაზის სინქრონიზაცია ხელს უწყობს სპაიკის (მოქმედების პოტენციალის) აღმოცენების დროზე დამოკიდებულ პლასტიკურობას (Axmacher et al., 2006; Jutras, Buffalo, 2010).

არსებულ მოდელებში სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობა, ანუ სინაპსური ხანგრძლივი პოტენციაცია (Long Term Potentiation – LTP) მაშინ ხორციელდება, როცა პოსტსინაპსური ნეირონი პრესინაპსური ნეირონის განმუხტვას 10-20 მს.-ზე მეტი დროით არ ჩამორჩება (Markram et al., 1997). რადგან მოქმედების პოტენციალი ძირითადად ოსცილაციის დეპოლარიზაციულ ფაზაში აღმოცენდება, პრე და პოსტსინაპსური ოსცილაციის სინქრონიზაცია უზრუნველყოფს პრე და პოსტსინაპსური მოქმედების პოტენციალების კორელაციას დროში. გამა ოსცილაცია არის ის რიტმი, რომელიც ყველაზე კარგად უწყობს ხელს ხანგრძლივი პოტენციაციის წარმოქმნას (Nyhus, Curran, 2010).

გამა ოსცილაცია უზრუნველყოფს დროის ზუსტად განსაზღვრას სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობისთვის. LTP წარმოიქმნება პოსტსინაპსურ ნეირონში კალციუმის შესვლით და მოლეკულური პროცესების კასკადის აღძვრით, რასაც მოსდევს სინაპსური მოდიფიკაცია და მეხსიერების ფორმირება. სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობა არის LTP-ს ფორმა, რომელიც დამოკიდებულია პრე და პოსტსინაპსური ნეირონების აქტიურობას შორის არსებულ დროის ინტერვალზე. სპაიკის დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობა განხორციელდება თუ შესრულდება ორი პირობა: პრესინაპსური ნეირონიდან უნდა გამოთავისუფლდეს გლუტამატი, რომელიც დაუკავშირდება NMDA რეცეპტორებს; მეორე, პოსტსინაპსური ნეირონი უნდა იყოს დეპოლარიზებულ მდგომარეობაში, რათა მოსცილდეს მაგნიუმის საცობი, რომელიც კეტავს NMDA რეცეპტორს. გლუტამატის დაკავშირება ხდება ნელა (20 მს), მაგრამ

მაგნიუმის მოცილება ხდება სწრაფად (1 მს). ამ შუზღუდევიდან გამომდინარე, სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობა განხორციელდება, თუკი პრესინაპსური ნეირონი განიმუხტება და გლუტამატს გამოყოფს პოსტინაპსური ნეირონის დეპოლარიზაციამდე.

ბოლო გამოკვლევების თანახმად გამა ოსცილაცია მნიშვნელოვანია სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობისთვის (Axmacher et al., 2006). ნეირონული ოსცილაციები განსაზღვრავს, როდის უნდა განიმუხტოს ამგზნებელი ძირითადი უჯრედები. პირამიდული უჯრედები ოსცილაციის დადებითი პიკის სიახლოვეს განიმუხტება. რადგან გამა ოსცილაციის სიხშირე 25-100 ჰც-ია, ეს დრო ზუსტად შეესაბამება სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობისთვის საჭირო დროს. ნელი ოსცილაციები ვერ უზრუნველყოფს ზუსტ დროის ჩარჩოს პრე და პოსტინაპსური ნეირონების თანხვედრისთვის, სწრაფი ოსცილაციების დროს კი მრავალი ციკლი წარმოიქმნება დროის იმ ინტერვალში, რაც სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობისთვისაა საჭირო. შესაბამისად მოქმედების პოტენციალები პოსტინაპსური ნეირონის სპაიკებამდე ან მათ შემდეგ აღმოცენდება.

ამრიგად, ფაზის სინქრონიზაცია ორ უბანს შორის წარმოქმნის LTP-ს. აღსანიშნავია, რომ დროის ჩარჩო, როცა მოქმედების პოტენციალი უნდა აღმოცენდეს მცირდება ოსცილაციის სიხშირის მატებასთან ერთად. მაგ 40 ჰც გამა სიხშირის დროს ეს დროის ჩარჩო არის ციკლის ერთი მეოთხედი 6.25 მს და 5 ჰც თეტა სიხშირის დროს კი 50 მს. ამიტომ გამა სიხშირის დროის ჩარჩო უფრო ზუსტად შეესაბამება მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნის დროს, რაც ხელს უწყობს სპაიკის დროზე დამოკიდებულ პლასტიკურობას.

აღსანიშნავია ისიც, რომ ნეირონული კომუნიკაცია და პლასტიკურობა ხელს უწყობს ერთმანეთს. ორ უბანს შორის ნეირონული კომუნიკაცია ფაზის სინქრონიზაციის საშუალებით გამოიწვევს სინაპსურ პლასტიკურობასაც ამ უბნებში, რისი მოსალოდნელობა იზრდება განსაკუთრებით მაშინ, თუ ფაზის სინქრონიზაციით გამოწვეული კომუნიკაცია განმეორებით ხდება ან გრძელდება დიდხანს, მაგალითად როგორც ეს ხდება მუშა მეხსიერების დროს ინფორმაციის მცირე დროით შენახვისას. უფრო მეტიც, თუ სინაპსური

კავშირები გამყარდა ამ უბნებს შორის, მაშინ ფაზის სინქრონიზაცია უფრო ადვილად გამოიწვევა და ეს ორი უბანი უფრო იოლად ჩაერთვება ერთმანეთთან კომუნიკაციაში.

1.6.2 ფაზის სინქრონიზაცია მეხსიერების პროცესებში

მეხსიერების პროცესები ეფუძნება ნეირონულ კომუნიკაციასა და პლასტიკურობას. მაგ. მუშა მეხსიერება, როგორცაა ტელეფონის ნომრის დამახსოვრება მის გამოყენებამდე- ეფუძნება შენახვის პროცესსა და ცენტრალური აღმასრულებლის სისტემას. ხანგრძლივ მეხსიერებას განაპირობებს სინაპსების გაძლიერება და კომუნიკაცია ნეოკორტექსსა და ჰიპოკამპს შორის. რადგან ფაზის სინქრონიზაცია ხელს უწყობს როგორც ნეირონულ კომუნიკაციას, ისე პლასტიკურობას, ის ჩართული უნდა იყოს როგორც მუშა ასევე ხანგრძლივ მეხსიერებაში.

1.6.2.1 ფაზის სინქრონიზაცია და მუშა მეხსიერება

მუშა მეხსიერება შეზღუდული რაოდენობის ინფორმაციის შენახვას განაპირობებს მოკლე დროით (რამდენიმე წამი), რომ შეასრულოს მენტალური ოპერაციები ამ მარაგზე დაყრდნობით. კლასიკური მოდელის თანახმად მუშა მეხსიერება ეფუძნება ყურადღების კონტროლის სისტემას - ცენტრალურ აღმასრულებელს - რისთვისაც საჭიროა პრეფრონტალური ქერქის აქტიურობა. ასევე საჭიროა ხანმოკლე შენახვისთვის ბუფერები. სხვა მოდელის თანახმად ეს ბუფერები არაა საჭირო, რადგან მუშა მეხსიერება ეყრდნობა პერცეპტუალურ ანუ ხანგრძლივ მეხსიერებას. ორივე მოდელის თანახმად ინფორმაციის შენახვა უნდა მოხდეს მოკლე დროით, სენსორული შესავალის არსებობის გარეშე. ის დამოკიდებული უნდა იყოს ინფორმაციის რაოდენობაზე, რასაც ის ინახავს ანუ მუშა მეხსიერების ტევადობაზე.

გამოკვლევებმა დაადასტურა მუშა მეხსიერებაში თეტა, ბეტა და გამა ოსცილაციების როლი. როგორ იზრდება თეტა კოჰერენტულობა ფრონტალურ და ტემპორო-პარიეტალურ ქერქს შორის მუშა მეხსიერების გააქტიურების დროს. თითოეული რიტმი თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებს შორის სინქრონიზაციის მაჩვენებელია.

1.6.2.2 ფაზის სინქრონიზაცია და ხანგრძლივი მეხსიერება

ხანგრძლივი მეხსიერება არის ინფორმაციის დიდი ტევადობის ხანგრძლივი დროით შენახვის სისტემა. გამოკვლევებში მუშა და ხანგრძლივი მეხსიერება განცალკევებულად შეისწავლება: ინფორმაციის კოდირება და გახსენება დროის დიდი მონაკვეთით (რამდენიმე წუთი) არის დაშორებული ხანგრძლივი მეხსიერების შესწავლის დროს, მეორე შემთხვევაში კიუნდა მოხდეს ყურადღების გაფანტვა, რაც გამოთიშავს მუშა მეხსიერების მოქმედებას. აქაც, აღრიცხულია თეტა, დელტა და გამა სიხშირის სინქრონიზაცია ქერქის სხვადასხვა უბნებს შორის (Gruber et al., 2001).

მედიალურ-ტემპორალური სტრუქტურები, კერძოდ კი ჰიპოკამპი მნიშვნელოვანი ნაწილია ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირებაში. რინალური ქერქი წარმოადგენს მცველს ქერქიდან ჰიპოკამპისკენ და პირიქით, ჰიპოკამპიტად ქერქისკენ მიმავალი ინფორმაციისთვის. ჰიპოკამპი უზრუნველყოფს სინაპსურ პლასტიურობას და ასოციაციურ კოდირებას. თუ ფაზის სინქრონიზაცია მონაწილეობს ნეირონულ კომუნიკაციასა და პლასტიურობაში, რაც ხანგრძლივი მეხსიერების წარმოქმნისთვისაა საჭირო, მაშინ რინალურ-ჰიპოკამპური და შიდაჰიპოკამპური ფაზის სინქრონიზაცია უნდა გაძლიერდეს მეხსიერების წარმოქმნის დროს. ამგვარი გაძლიერება დადასტურდა ეპილეფსიის მქონე პაციენტებზე ინტრაკრანიალური ჩანაწერების დროს (Fell et al., 2001). აღმოჩნდა, რომ რინალურ-ჰიპოკამპური გამა ფაზის სინქრონიზაცია გამოიკვეთა ინფორმაციის (რომელიც დაამახსოვრდათ) წარდგენიდან 200 მს-ის შემდეგ, მაგრამ არ გამოიკვეთა იმ სიტყვების წარდგენის შემდეგ, რომლებიც ვერ დაიმახსოვრეს. მსგავსი მონაცემები მიიღეს მაიმუნებზეც სურათის ამოცნობის დავალებების შესრულების დროს. ადამიანებში სიხშირის გახსენებაც დაკავშირებულია რინალურ-ჰიპოკამპური და ინტრაჰიპოკამპური სიხშირეების (1-40 ჰც) ფაზის სინქრონიზაციასთან. ამგვარი ფაზის სინქრონიზაცია დაკავშირებული უნდა იყოს ინფორმაციის ხანგრძლივ მეხსიერებაში გადასვლასთან და სპაიკის დროზე დამოკიდებული პლასტიურობის მოქმედებასთან.

ფაზის სინქრონიზაციის გაძლიერება გამოიხატა არადეკლარატიული ხანგრძლივი მეხსიერების პარადიგმების დროსაც განრიდების რეაქციებში.

1.6.3 ფაზაზე დამოკიდებული დამატებითი მექანიზმები

1.6.3.1 სიხშირეთაშორისი ფაზა-ამპლიტუდის კავშირი (cross-frequency phase-amplitude coupling).

დაბალი სიხშირის ფაზის სინქრონიზაცია შეიძლება მოხდეს არამარტო ფაზასთან, არამედ მაღალი სიხშირის ოსცილაციის ამპლიტუდასთანაც. ეს ფენომენი პირველად აღწერა ბრაგინმა 1995 წელს ჰიპოკამპსა და შემდეგ მაიმუნების სმენით ქერქში და ადამიანების თავის ტვინშიც ინტრაკრანიალური ეეგ საშუალებით 2005 და 2006 წწ-ებში (Bragin et al., 1995; Fell, ib. Axmacher, 2011). მართალია ამგვარი კავშირის მექანიზმები კვლავაც ამოუხსნელია, მაგრამ შეიძლება ვარაუდის გამოთქმა, რომ დაბალი სიხშირის ოსცილაციის ფაზა ფამოხატავს თავის ტვინში მემბრანული პოტენციალის ფლუქტუაციებს და შესაბამისად, წარმოადგენს ნეირონული აგზნებადობის სურათს, ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ გავლენას ახდენს იგივე უბანში მიმდინარე მაღალი სიხშირის ოსცილაციების ამპლიტუდაზე.

ფაზა-ამპლიტუდის კავშირი მნიშვნელოვანი პროცესია მეხსიერებისთვის. მუშა მეხსიერებაში შენახული ინფორმაცია გამა და თეტა რიტმის ციკლებთანაა დაკავშირებული. ამ მოდელის თანახმად თითოეული ინფორმაცია წარმოდგენილია ნეირონული ქსელებით, რომელთა სინქრონიზაცია ხდება გამა სიხშირით (გამას დაკავშირების ფუნქცია binding function უკვე იყო აღწერილი ამ ნაშრომში).

დავუშვათ, რომ გამას სიხშირეა 40 ჰც. მისი პერიოდი იქნება 25 მს. ინფორმაციის პირველი ნაწილის წარმოდგენა ხდება გამას პირველი ციკლით, მეორესი მეორე ციკლით და ა.შ. თუ მუშა მეხსიერებაში ეტევა 3 ერთეული, მაშინ გამა ოსცილაცია ხდება პირველი 75 მს დროს. ამ დროს თუ მიმდინარეობს თეტა ოსცილაცია 5 ჰც სიხშირის, 200 მს პერიოდით, მაშინ თეტა ციკლის პირველი 75 მს ადგილი აქვს გამა ციკლების წარმოქმნას, დარჩენილი 125 მს კი ცარიელია. შესაბამისად, თეტა გავლენას ახდენს გამაზე და 75 მს განმავლობაში გამას ამპლიტუდა იზრდება ანუ ხდება გამას მოდულაცია დაბალი თეტა რითმით.

ამგვარი ფაზა-ამპლიტუდის კავშირი აღწერეს მუშა მეხსიერების ტესტებში, როცა ვირთაგვები უახლოვდებოდნენ T ტიპის ლაბირინთის განტოტვის ადგილს და უნდა

მიეღოთ გადაწყვეტილება, თუ საით წასულიყვნენ. ფაზა-ამპლიტუდის კავშირი აღწერილია სხვადასხვა სიხშირეების დროს (იხ. Axmacher, 2011).

1.6.3.2 სიხშირეთაშორისი ფაზა-ფაზის კავშირი (cross-frequency phase-phase coupling)

სხვადასხვა სიხშირეებს შორის ფაზებს შორის კავშირი განსხვავებული შეიძლება იყოს. მაგ 5 ჰც თეტა და 40 ჰც გამა ოსცილაცია ერთმანეთთან შეიძლება იყოს 1:8 ფაზის კავშირში. მაგ. გამას 0° ფაზა შეიძლება დაემთხვას ჩამოთვლილთაგან რომელიმეს: თეტას $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ, 225^\circ, 270^\circ$ და 315° უბნებს. მიაჩნიათ, რომ ფაზა-ფაზასთან კავშირი უფრო ზუსტად ასახავს დროით ურთიერთობებს, ვიდრე ფაზა-ამპლიტუდასთან და მსგავსი კავშირი აღწერილია მუშა მეხსიერების დროსაც.

1.6.3.3 მუშა მეხსიერებისა და ხანგრძლივი მეხსიერების შესასწავლად გამოყენებული პარადიგმები

ლაბორინთში დაყოფილი სივრცითი მონაცვლეობის ტესტით ჩატარებული დასწავლის ქცევის შესრულების დროს ვირთაგვების CA3 და CA1 უბნებს შორის ნახეს გამა ფაზის სინქრონიზაცია (Montgomery, Buzsaki, 2007). ვირთაგვებს უნდა აერჩიათ ორიდან ერთ გასასვლელში შესვლა საკვების მოსაპოვებლად. ეს გადაწყვეტილება დამოკიდებულია წინარე ცოდნაზე, რაც უნდა გაიხსენონ ცხოველებმა მუშა მეხსიერების ან ხანგრძლივი მეხსიერების საცავებიდან.

ამიტომ ფიქრობენ, რომ ჰიპოკამპი წარმოადგენს მუშა მეხსიერებისა და ხანგრძლივი მეხსიერების ურთიერთობის სტრუქტურას. თუმცა ჰიპოკამპდაზიანებულ ადამიანებს არ შეუძლიათ მოვლენების დამახსოვრება, მაგრამ მათი მუშა მეხსიერება დარღვეული არაა.

მონტგომერმა და ბუზაკმა (Montgomery, Buzsaki, 2007) აჩვენეს, რომ ჰიპოკამპის CA3 და CA1 უბნებს შორის ინტაქტური კავშირი წარმოადგენს დასწავლილი ინფორმაციის გახსენებისთვის აუცილებელ პირობას, და ამისთვის საჭიროა გამა ოსცილაციის მიმდინარეობა ორივე სტრუქტურაში. მათ ექსპერიმენტში CA3 - CA1 უბნებს შორის გამა კოორდინაცია განსაკუთრებით გაიზარდა მაშინ, როდესაც ცხოველები T ლაბორინთის ცენტრალურ მკლავში იმყოფებოდნენ, სადაც საჭირო იყო არჩევანის გაკეთება წინარე

ცოდნაზე დაფუძნებით. გადაწყვეტილება ცხოველებმა ლაბირინთის ჯვარედინთან მისვლამდე უნდა მიიღონ. ამ დროს გაძლიერებული ნეირონული აქტიურობა ნანახია CA1 ველში (Shapiro et al., 2006).

გამა ფაზის სინქრონიზაციის ზუსტი როლის გარკვევა ეპიზოდური მეხსიერების პროცესში მოითხოვს მეტ კვლევას. როგორც ცნობილია, ყურადღება, სიახლე, დაჯილდოვება - ეს ის ფაქტორებია, რაც დასწავლასა და მეხსიერებაზე ახდენს გავლენას და აკონტროლებს მეხსიერების პროცესებს. გამოსაკვლევიანია მეხსიერების და მისი მექანიზმების მოდულაცია ამ ფაქტორების ზეგავლენით.

თავი 2. მეთოდები

2.1 მასალა

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

თავის ტვინის ანათლებზე შესრულებულ ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში, რომელიც შესრულდა იოჰანეს მიულერის ნეიროფიზიოლოგიის ინსტიტუტში, ბერლინში, ვიყენებდით C57/Bl6 ხაზის და ტრანსგენურ თაგვებს. ცხოველების მოვლისას დაცული იყო ბერლინის რეგიონული ეთიკის კომიტეტის მიერ შემუშავებული ნორმები.

2.2. ნეიროქირურგიული ოპერაციები

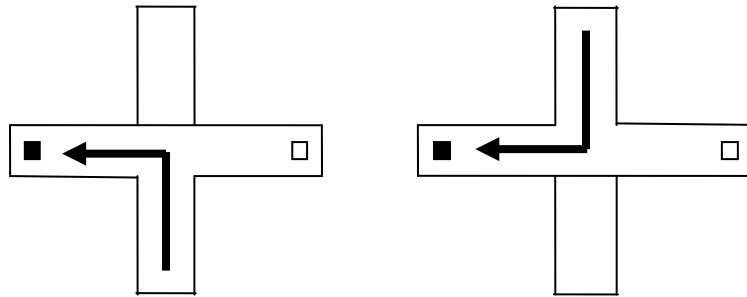
ნეიროქირურგიული ოპერაციისთვის ცხოველთა ანესთეზირება ქლორალ-ჰიდრატის 4%-იანი ხსნარის (0,9 მლ/კგ-ზე) საშუალებით ხორციელდებოდა. მედიალური სეპტუმის (Medial Septum - MS) კოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანებისათვის გამოიყენებოდა იმუნოტოქსინები 192 IgG saporin-ი და GAT1-SAP-ი, შესაბამისად. მიკროინექციები, GAT1-SAP-ისა (325 ng/μl) და 192 IgG-saporin-ის (1 μg/μl) იმუნოდაზიანებისათვის, ხოლო mouse saporin-ის (არ იწვევს ნეირონების დაღუპვას) საკონტროლო ჯგუფისათვის (Advanced Targetting System, San Diego, USA), ხორციელდებოდა სტერეოტაქსული მეთოდის გამოყენებით Paxinos-ისა და Watson-ის ატლასის მიხედვით შერჩეული კოორდინატებით (Paxinos, Watson, 1998). MS-ში GAT1-SAP-ის ინექცია ტარდებოდა გვერდიდან 15 გრადუსიანი დახრის კუთხით, შემდეგი კოორდინატებით: AP- 0.4; M L -1.7; DV - 6.4 (0.5 μl; 0.05 μl/min). მიკროინექციის შემდეგ, იმუნოტოქსინის დიფუზიის მიზნით, საინექციო ნემსი ინექციის დონეზე ყოვნდებოდა 10

წუთის განმავლობაში. მიკროინექციისათვის გამოიყენებოდა 1 მკლ-იანი ჰამილტონის შპრიცი და მიკროსაინექციო ტუმბო (CMA 402 Syringe Pump, Sweden). ქცევითი ამოცანებით ცხოველთა ტესტირება ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ, ცხოველების სრული გამოჯანმრთელების შემდეგ იწყებოდა.

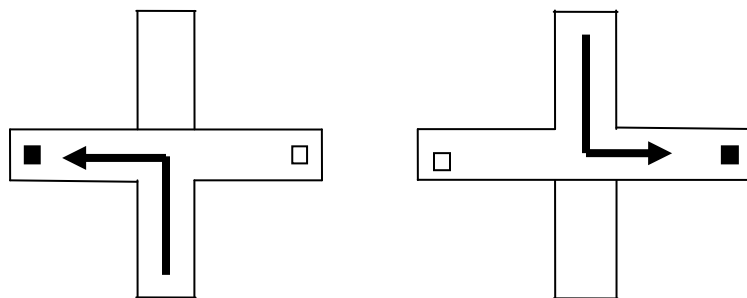
2.3 ტრენირება ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში

ტესტირებამდე ერთი კვირის განმავლობაში ცხოველებს შეზღუდულად მიეწოდებოდათ საკვები (სხეულის წონის საწყისი მაჩვენებლის 85%-მდე შემცირებამდე). საექსპერიმენტო გარემოსთან შეჩვევის მიზნით ცხოველებს ქცევითი ექსპერიმენტების დაწყებამდე 5 დღე სამი წუთის განმავლობაში უტარდებოდათ ხელში აყვანის პროცედურა და საკვების მიმართ ნეოფობიის გამორიცხვის მიზნით ეძლეოდათ მცირე (სამი მარცვალი) რაოდენობით ის საკვები, რომელიც ტესტირების დროს წარმოადგენდა ჯილდოს. ცხოველთა ტრენირება მინდინარეობდა 4 მკლავიან ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში, რომლის იატაკი და კედლები დამზადებული იყო ყავისფერი პლექსიგლასისაგან. ცენტრალური მოედნიდან (გვერდები = 13 სმ) ლაბირინთის მკლავები (12.5 სმ სიგანე, 46 სმ სიგრძე, 7 სმ სიმაღლე) რადიალურად იყო განლაგებული. ლაბირინთი მოთავსებული იყო საექსპერიმენტო ოთახის იატაკიდან 0.7 მეტრის სიმაღლეზე. ლაბირინთის ორი მკლავის ბოლოს მოთავსებული იყო საკვებური. სასტარტო მკლავის მოპირდაპირე მკლავი ბლოკირებული იყო შავი პლექსიგლასის ფარით (13.5 სმ სიგანე), რის გამოც, ლაბირინთი იღებდა "T"-ს მაგვარ ფორმას. საექსპერიმენტო ოთახი (3 მ x 4 მ) მდიდარი იყო ორიენტირებით, ფერადი პოსტერებით და მუქი ფერის სამგანზომილებიანი ობიექტებით. საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველთა ნაწილის ტრენირება ლაბირინთში ხდებოდა ადგილის, ხოლო ნაწილის პასუხის დასწავლის ამოცანაში (90 სინჯი, 1 სინჯი/წთ). ადგილის დასწავლის ვერსიაში (სურ. 2ა), ვირთავები იყენებენ სივრცით სიგნალებს სამიზნის ადგილის განსაზღვრისათვის, მაშინ როცა, მოტორული პასუხის დასწავლის (სურ. 2ბ) შემთხვევაში ჯილდო (საკვები) მიიღწევა სხეულის განსაზღვრული მოძრაობით (მაგ. მობრუნება მარცხნივ).

ა. ადგილის დასწავლა



ბ. პასუხის დასწავლა



სურ. 2. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის კონფიგურაცია. ჩრდილოეთი და სამხრეთი მკლავები წარმოადგენდა სასტარტო მკლავებს, ხოლო დასავლეთი და აღმოსავლეთი მკლავები - სამიზნე მკლავებს.

ლაბირინთის ოთხი მკლავიდან ორი იყო სასტარტო (ჩრდილოეთი და სამხრეთი), ხოლო დანარჩენი ორი კი სამიზნე მკლავი (აღმოსავლეთი და დასავლეთი); სასტარტო მკლავების მორიგეობა განისაზღვრებოდა შემთხვევითად. ყოველი ტესტის დაწყებამდე საკვების მცირე ულუფა (ნახევარი მარცვალი) თავსდება სამიზნე მკლავის ბოლოს არსებულ საკვებურში. სასტარტო მკლავში ვირთავას ჩასმა ხორციელდებოდა სახით ლაბირინთის ცენტრისკენ. ჯილდოს მიღების ან არასწორ მკლავში შესვლის შემდეგ, ცხოველებს ექსპერიმენტატორი აბრუნებდა თავიანთ გალიებში. სინჯებს შორის ინტერვალი შეადგენდა 60 წმ-ს. ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ადგილის ან პასუხის

დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს წარმოადგენდა 10 თანმიმდევრულ სინჯში 9 სწორი პასუხი.

2.4 თავის ტვინის ანათლების დამზადება

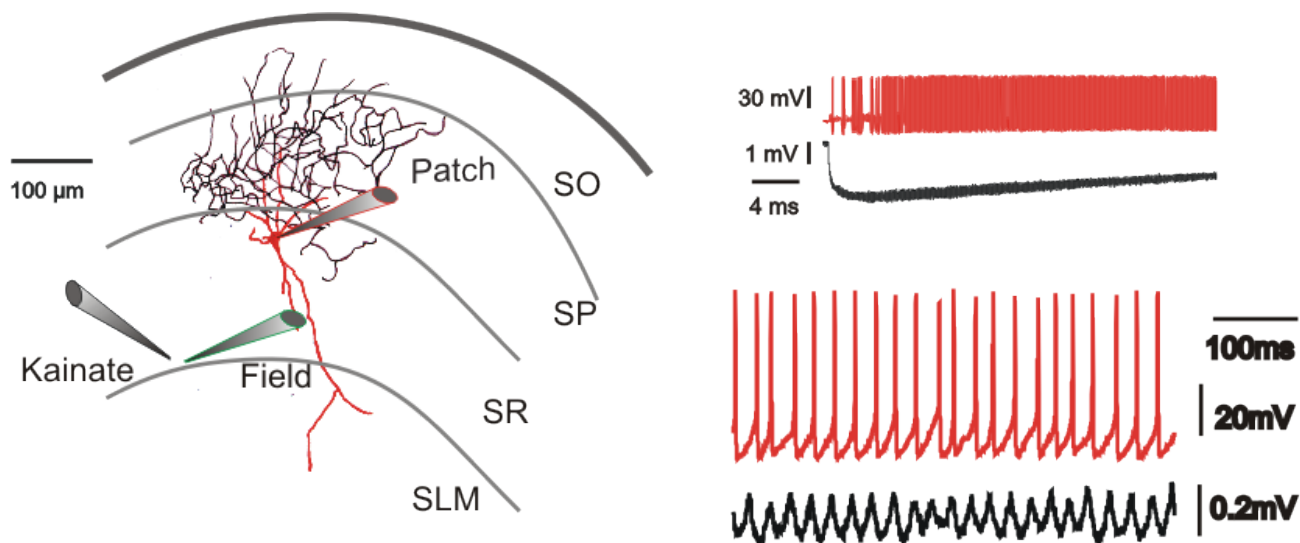
თაგვების თავის ტვინიდან კორონალური ანათლების მომზადების წინ ცხოველების ანესთეზიისთვის ვიყენებდით იზოფლურანს. სწრაფად შესრულებული თავის მოკვეთის შემდეგ ასევე სწრაფად გადაგვქონდა თავის ტვინი ვიბრატომზე (Leica VT1200), რომლის ბაქანზეც ვაწებებდით ტვინს და ბაქნიან კამერას ვავსებდით ყინულიანი ხელოვნური ცერებროსპინალური სითხით. ტვინიდან ვამზადებდით კორონალურ 300-400 მკმ სისქის ანათლებს. ერთი საათის განმავლობაში ვასვენებდით ანათლებს ჟანგბადით გამდიდრებულ (95 % ჟანგბადი, 5 % ნახშირორჟანგი) ხელოვნური ცერებროსპინალური სითხით სავსე „ინტერფეისის“ ტიპის კამერაში. ამ დროის გასვლის შემდეგ ელექტროფიზიოლოგიური პროცესების რეგისტრაციისთვის ანათლები მორიგეობით გადაგვქონდა ჩაძირული ტიპის კამერაში, სადაც ხელოვნური ცერებროსპინალური სითხის მიწოდების სიჩქარე იყო 5 მლ/წთ.-ში.

2.5 ველის პოტენციალის რეგისტრაცია in vitro

ლოკალური ველის პოტენციალის რეგისტრაცია ხდებოდა CA1 ველის რადიალურ შრეში. გარდა გამომყვანი შუშის მიკროელექტროდისა 5-10 მკმ მოშორებით ქსოვილის ზედაპირზე დამაგრებული იყო მეორე შუშის მიკროპიპეტი, რომლიდანაც ხდებოდა 1 მილიმოლური კაინატის დაწვეთება წნევის გამოყენებით (სურ. 3). ველის ოსცილაციის გაფილტვრა ხდებოდა 5 კჰც, დიგიტალიზაცია 10კჰც (Digidata 1440A, Axon Instruments), ხოლო ანალიზისთვის გამოიყენებოდა pClamp (Axon Instruments) პროგრამა. სიხშირის გამოთვლა ხდებოდა ფასტ ფურიეს ტრანსფორმაციის გამოყენებით 1 წუთის ხანგრძლივობის მოვლენებისთვის.

2.6 მთელი უჯრედის რეგისტრაცია in vitro

ზემოხსენებული ხსნარის შემადგენლობა იყო 126 NaCl; 3 KCl; 2 CaCl₂; 2 MgSO₄; 1.25 NaH₂PO₄; 24 NaHCO₃; 21 გლუკოზა; pH 7.4. უჯრედშიდა ხსნარი, რომლითაც ივსება პიპეტი შემდეგნაირი შემადგენლობისაა: 135 კალიუმის გლუკონატი; 5 KCl; 2 ATP-Mg; 0.3 GTP-Na; 10 HEPES; pH 7.3, რომლის გასწორებაც ხდება KOH-ით. ოსმოლარობა 280 მლოსმ. შერჩეული უჯრედების შეღებვის მიზნით ინტრაცელულარულ ხსნარში ვხსნიდით 0.5% ბიოციტინს. ჰიპოკამპის CA1 ველის უჯრედების შერჩევა ხდებოდა EGFP-ის (Enhanced Green Fluorescent Protein) სამუალებით, რომელიც პარვალბუმინის პრომოტორთან იყო დაკავშირებული. ანათალის სიღრმეში განლაგებული ინტაქტური უჯრედების იდენტიფიკაციისთვის ვიყენებდით ინფრაწითელ დიფერენციალურ-ინტერფერენციულ კონტრასტულ ვიდეო მიკროსკოპს (Zeiss Axioscope microscope, Hamamatsu CCD camera).



სურ. 3. ჰიპოკამპის CA1 ველში რეგისტრაციის და აპლიკაციის მიკროპიპეტების განლაგების სქემა. „Patch“-ით აღნიშნულია მთელი უჯრედის გამომყვანი შუშის მიკროელექტროდი, „Field“ - ველის პოტენციალის გამომყვანი შუშის მიკროელექტროდი, ხოლო „Kainate“-ით წარმოდგენილია კაინატის დასაწვეთებელი მიკროპიპეტის ადგილმდებარეობა. უჯრედში შავი ფერით აღნიშნულია აქსონები, წითელით კი - დენდრიტები და სხეული ანუ სომა. მარჯვნივ, ნეირონის აქტიურობა წითელი ფერითაა წარმოდგენილი, ველის აქტიურობა კი შავად.

2.7. ჰისტოლოგიური ანალიზი

ქვევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების პერფუზია ინტრაკარდიალურად, ქლორალჰიდრატის 4% ხსნარით (60 მგ/კგ-ზე), ინტრაპერიტონიალური ნარკოზის ქვეშ ტარდებოდა. პერფუზიის საწყის ეტაპზე, 2 წთ-ის განმავლობაში, NaCl-ის 0.9% ხსნარი (30 მლ/წთ-ში), შემდეგ კი, 15 წთ-ის განმავლობაში ფიქსატორი - 4%-იანი ფორმალინის ხსნარი (30 მლ/წთ, დამზადებული 0.1 მოლ-ის Na-ის ფოსფატურ ბუფერზე, PH = 7.4) შეგვყავდა. პერფუზიის შემდეგ, ტვინის პოსტფიქსირება იგივე ფიქსატორში, 4 სთ-ის განმავლობაში მიმდინარეობდა. შემდეგ, ტვინი იჭრებოდა ბლოკებად და გამოყენებამდე ინახებოდა – 70°C-ზე.

იმუნოტოქსინებით (GAT1-SAP, 192 IgG-saporin) MS-ის დაზიანების ეფექტები ფასდებოდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. MS-ის ანათლებზე ვაფასებდით აცეტილქოლინტრანსფერაზა (CholinAcetylTansferase – ChAT) და პარვალბუმინ (parvalbumine - PV) მგძნობიარე გამა-ამინო-ერბო მჟავა ერგული (GABA) უჯრედების რაოდენობას. თვითოეული ჯგუფიდან შემთხვევითი შერჩევით ხდებოდა ნიმუშების აღება იმუნოშეღებისათვის. კორონალური ანათლები (20 მკმ) იჭრებოდა გამყინავ მიკროტომზე და დაფიქსირებული ანათალი იღებებოდა AChE, ასევე ChAT და PV პირველადი ანტისხეულებით და ABC შეღებვის სისტემით. შეღებილი პრეპარატების შესწავლა ხდებოდა ოპტიკური მიკროსკოპით – Leica MM AF. დასათვლელად გამოიყენებოდა ორ განზომილებიანი დასათვლელი ბადე (250 μ m X 250 μ m) და გადიდება შეადგენდა 400-ს. როგორც საექსპერიმენტო, ისე საკონტროლო ჯგუფიდან ხდებოდა მედიალური სეპტუმის და ჰიპოკამპის 6-10 ანათლის შერჩევა. ჯამურად, თვითეულ ცხოველში ანალიზდებოდა 30 მხედველობის ველი. ყველა რეაგენტი მოწოდებულ იქნა Santa Cruz Biotechnology-ის (Inc. USA) მიერ.

2.8 უჯრედების მორფოლოგიური იდენტიფიკაცია

თავის ტვინის ანათლებს, სადაც ბიოციტინით შევსებული უჯრედები მდებარეობდა, ვათავსებდით 4 %-იან პარაფორმალდეჰიდის ხსნარში და ვინახავდით

4°C ტემპერატურაზე ერთი თვის განმავლობაში. მორფოლოგიური ანალიზისთვის ანათლები იჭრებოდა გამყინავ მიკროტომზე 80 მკმ-იან ნაწილებად. ანათლების ინკუბაცია მიმდინარეობდა ავიდინ-ბიოტონის მქონე „ჰორსრედიშ“ პეროქსიდაზასთან ერთად (ABC, Vector Laboratories). შემდეგ მათი დამუშავება ხდებოდა დიამინობენზიდინითა (Sigma D5673) და წყალბადის პეროქსიდაზით. ბოლოს კი უჯრედების უკეთ ვიზუალიზაციის მიზნით 0.5% OsO₄ ვათავსებდით. შემდეგ ხდებოდა დეჰიდრატაცია და ანათლების გადატანა სასაგნე მინაზე ეპოქსიდით მუდმივი პრეპარატების დასამზადებლად. უჯრედების რეკონსტრუქციისთვის ვიყენებდით კამერა ლუციდასა ან ნეიროლუციდას (MicroBridgeField, Inc., Williston, VT, USA).

2.9 სტატისტიკური ანალიზი.

ქვევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - SigmaStat statistical software. მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ერთფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *post hoc* ანალიზი (Tukey's ტესტი). საკონტროლო და დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა Two-sample ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც $\text{საშ} \pm \text{SEM}$. In vitro ექსპერიმენტებში სტატისტიკური შედარებებისთვის ვიყენებდით სტუდენტის *t*-ტესტს. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობები \pm სტანდარტული გადახრა. განსხვავებათა სარწმუნოება ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

თავი 3. მიღებული შედეგები

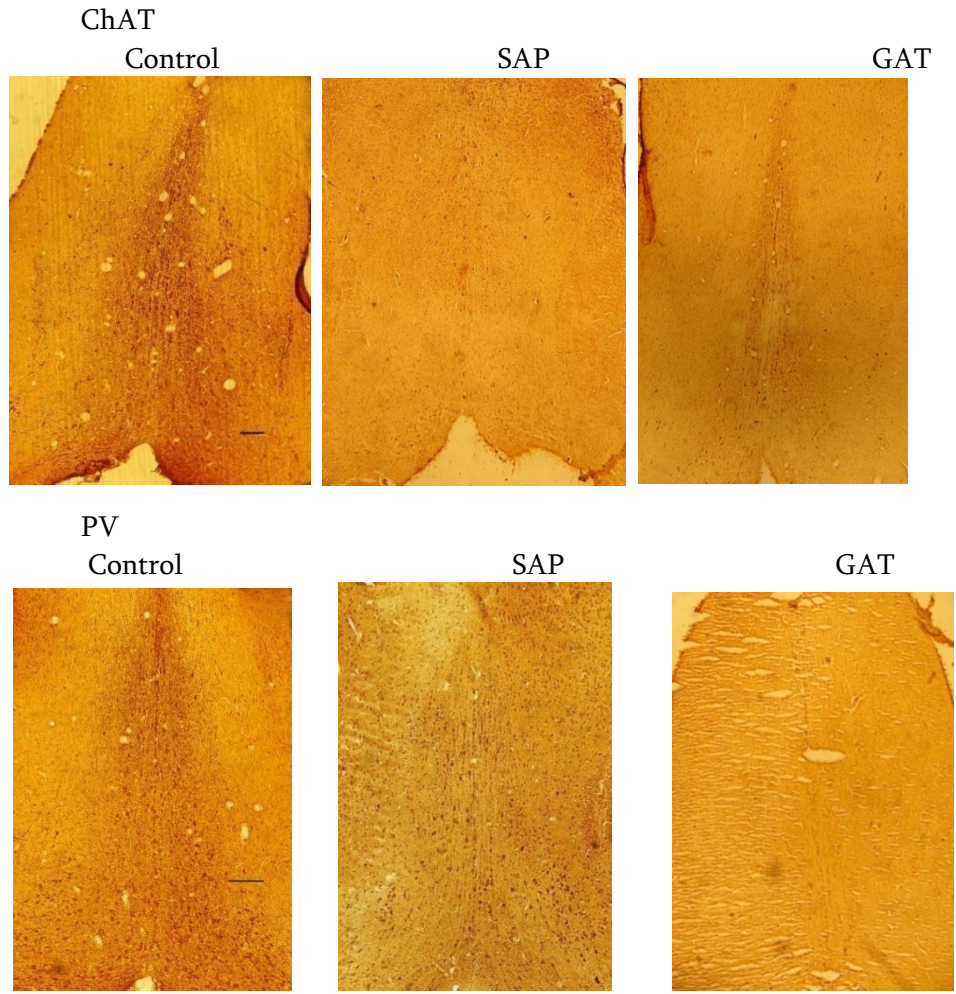
3.1 მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში.

წარმოდგენილ ნაშრომში დეკლარაციული და არადეკლარაციული სივრცითი მეხსიერების პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობის შეფასების მიზნით ვიყენებდით აღნიშნული საპროექციო ნეირონების იმუნოტოქსინებით სელექტიური დაზიანების მეთოდს, ხოლო სივრცითი მეხსიერების სხვადასხვა ფორმას ვაფასებდით ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილისა და პასუხის დასწავლის ამოცანებით.

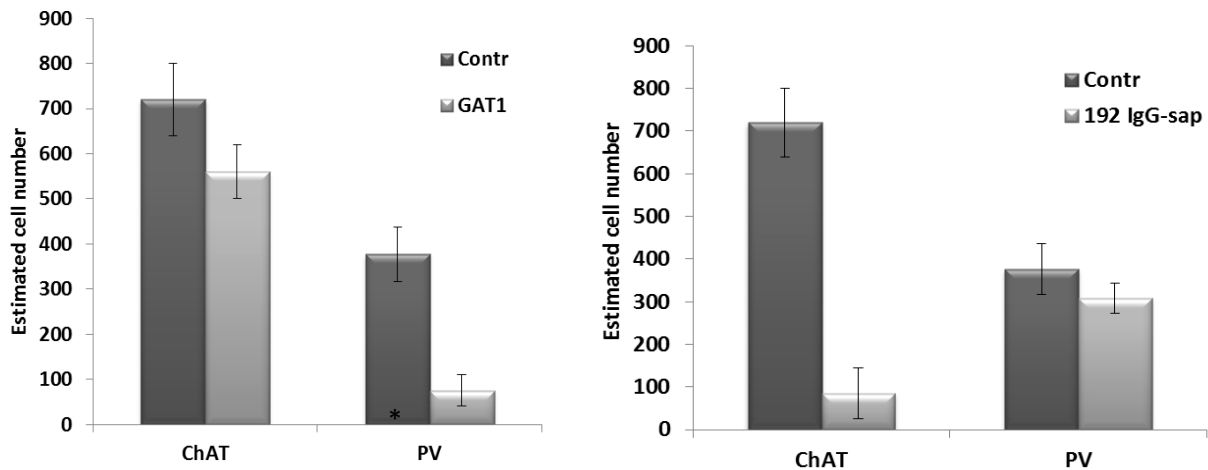
განსხვავებით მორისის წყლის აუზის ან ჯვრისმაგვარი ლაბირინთის ორმაგი გადაწყვეტის ამოცანისაგან, რომლებშიც ამოცანის შესრულება ცხოველს შეუძლია როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით, ამ ქცევით პარადიგმაში, სადაც საკვები წარმოადგენს ჯილდოს, ცხოველს ლაბირინთში მისი ადგილმდებარეობის დასწავლა შეუძლია მხოლოდ ადგილის (სივრცითი კოორდინატების საფუძველზე) ან პასუხის (განსაზღვრული მოტორული პასუხის) დასწავლის სტრატეგიით.

MS-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანების მქონე ცხოველების ტვინის ანათლების იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ MS-ში 192 IgG saporin-ის მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგული ChAT-მგრძობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსივობას კონტროლთან შედარებით ($P < 0.001$), მაშინ როცა MS-ის GABA-ერგული PV-მგრძობიარე ნეირონების შემცირება კონტროლთან შედარებით არასარწმუნოა ($P > 0.05$). MS-ში GAT1-SAP-ის მიკროინექცია იწვევს MS-ის GABA-ერგული PV-მგრძობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ($P < 0.001$), ხოლო ქოლინერგული ChAT-მგრძობიარე ნეირონების რაოდენობა კონტროლთან შედარებით მცირდება მხოლოდ 26%-ით ($P < 0.05$). საკონტროლო და იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველების იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით შეღებილი MS-ის ანათლების ნიმუშები და სტატისტიკური დამუშავების შედეგების ამსახველი ჰისტოგრამები მოცემულია სურ. 4 – 5-ზე.

ამრიგად, 192-IgG saporin და GAT1-SAP წარმოადგენენ MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების (შესაბამისად) დაზიანების მიმართ მადალსელექტიურ იმუნოტოქსინებს.



სურ. 4. ტვინის ანატომიის ნიმუშები: MS-ის ChAT- და GABA-ერგული PV-მგრძობიარე იმუნოშეღებილი ნეირონები MS-ში Mouse saporin-ის (Control), 192-IgG saporin-ის (SAP) ან GAT1-SAP-ის (GAT) შეყვანის შემდეგ. Scale bar, 250 μ m.

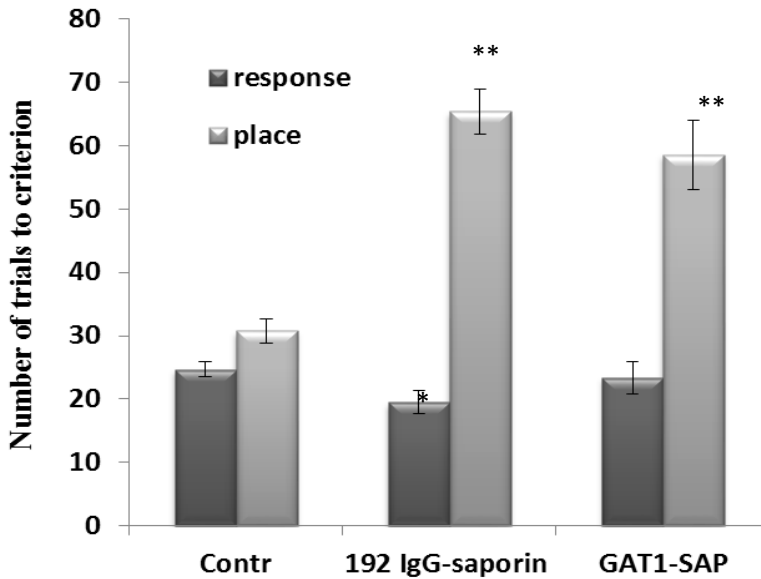


სურ. 5. საკონტროლო და იმუნოტოქსინებით (192 IgG-saporin, GAT1-SAP) MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ChAT-მგრძობიარე და GABA-ერგული PV-მგრძობიარე ნეირონების რაოდენობა. * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$ vs. control.

ქცევითი ექსპერიმენტების შედეგები საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ნაჩვენებია 6-ე სურათზე. ცხოველთა ტრენირება ხდებოდა როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის ამოცანაში.

ქცევითი ექსპერიმენტებით გამოვლინდა, რომ MS-ის ქოლინერგული ან GABAერგული ნეირონების დაზიანება აუარესებს ლაბირინთში საკვების ადგილმდებარეობის დასწავლას (ადგილის დასწავლა). მონაცემთა სტატისტიკურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ ადგილის დასწავლის ამოცანაში კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებში ($F(2,23) = 90.272$, $P < 0.001$), ხოლო, განსხვავება პასუხის დასწავლის ამოცანაში არ არის სარწმუნო ($F(2,23) = 6.645$, $P = 0.006$). საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები პასუხის დასწავლის ამოცანაში დასწავლის კრიტერიუმს (10 მოდევნო სინჯიდან 9 სწორი პასუხი) აღწევენ საშუალოდ 24.75 ± 3.2 სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს აღწევენ 30.75 ± 4.4 სინჯში. MS-ის GABAერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს პასუხის დასწავლის ამოცანაში აღწევენ საშუალოდ 23.37 ± 2.6 სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს აღწევენ 58.5 ± 5.4 სინჯში. MS-ის

ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს პასუხის დასწავლის ამოცანაში აღწევენ საშუალოდ 18.25 ± 1.77 სინჯში, ხოლო ადგილის დასწავლის ვერსიაში დასწავლის კრიტერიუმს აღწევენ 65.37 ± 3.54 სინჯში.



სურ. 6. ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში საკონტროლო და MS-ის დაზიანების მქონე სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ პასუხის და ადგილის დასწავლის ამოცანაში კრიტერიუმამდე დასწავლისათვის საჭირო სინჯების რაოდენობა.

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

მონაცემთა post hoc (Tukey Test) ანალიზით სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო და MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ($P < 0.001$), ასევე საკონტროლო და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ($P < 0.001$) ჯგუფებს შორის. პასუხის დასწავლის ამოცანაში MS-ის GABA-ერგული ნეირონების დაზიანების მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა. საინტერესოა აღინიშნოს, რომ პასუხის დასწავლის ამოცანას MS-ის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანების მქონე ცხოველები უფრო სწრაფად სწავლობენ ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები და ამ ორ ჯგუფს შორის განსხვავება სარწმუნოა

($P < 0.05$). ამრიგად, MS-ის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება აუარესებს ადგილის დასწავლას.

3.2 ჰიპოკამპის ინტერნეირონების კლასიფიკაცია

MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების სამიზნე უჯრედები ჰიპოკამპშია თავმოყრილი. სუბტო-ჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციები ჰიპოკამპის CA1 ველის GABA-ერგულ უჯრედებთან ქმნის სინაპსებს. ჰიპოკამპის CA1 ველი ის უბანია, რომელიც უშუალოდაა ჩართული დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირებაში. ამიტომ, საინტერესოა, რა ტიპის შემაკავებელი უჯრედებია წარმოდგენილი ჰიპოკამპის ამ უბანში და როგორ მონაწილეობს თითოეული მათგანი დეკლარაციული მეხსიერებისთვის მნიშვნელოვანი გამა რიტმის მოდულირებასა თუ გენერირებაში.

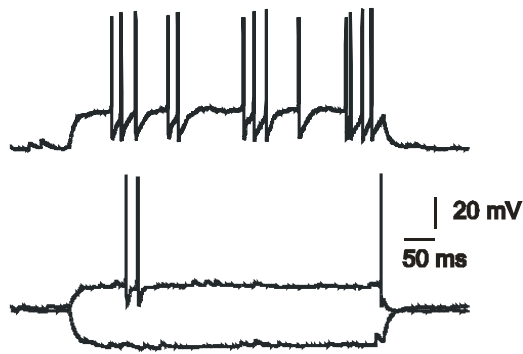
ჰიპოკამპის CA1 ველიდან წარმოდგენილია 92 ინტერნეირონი. უჯრედების სხეულში 200 pA მადეპოლარიზებული დენის გატარების საპასუხოდ აღმოცენებული მოქმედების პოტენციალების პირველ და ბოლო ორ წარმომადგენელს შორის არსებული დროის ინტერვალის შეფარდების მიხედვით განისაზღვრა რეგისტრირებული უჯრედების ელექტროფიზიოლოგიური ჯგუფები: აკომოდაციური, არაკომოდაციური, დროდადრო და არარეგულარულად განმუხტვადი. თუ ბოლო და პირველ ორ სპაიკს შორის არსებული ინტერვალის შეფარდება ნაკლებია 1.5, მაშინ უჯრედი არაკომოდაციურ ტიპს მიეკუთვნება, ხოლო თუ 1.5-ზე მეტი მნიშვნელობის დროს უჯრედი აკომოდაციური ტიპისაა (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1996). 92 უჯრედიდან 38 აღმოჩნდა არაკომოდაციური ტიპის (ცხრილი 1). მათგან 5 იყო ფეთქებადად განმუხტვადი არაკომოდაციური ტიპის (b-NAC) და ერთი - დაყოვნებით განმუხტვადი არაკომოდაციური ტიპის (d-NAC). რეგისტრირებული ნეირონებიდა 33 აკომოდაციური ტიპის აღმოჩნდა. მათგან 3 იყო ფეთქებადად განმუხტვადი და 1 დაყოვნებული, დანარჩენი კი კლასიკური ტიპის.

ცხრილი 1. თაგვის ჰიპოკამპის CA1 ველის ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიური ჯგუფები

CA1 ველის ინტერნეირონები	აკომოდაციური	არაკომოდაციური	არარეგულარულად განმუხტვადი	რეგულარულად განმუხტვადი	სულ
კლასიკური	29	32	14	3	78
ფეთქებადი	3	5	1	0	9
დაყოვნებული	1	1	3	0	5
სულ	33	38	18	3	92

არარეგულარულად განმუხტვადი 18 ნეირონიდან 14 იყო კლასიკური, 3 დაყოვნებული და 1 ფეთქებადად განმუხტვადი. რეგულარულად განმუხტვადი ინტერნეირონი იყო 3. დროდადრო განმუხტვადი ნეირონები არ დაფიქსირებულა აღნიშნული ჩანაწერების შესწავლის დროს.

ნეირონების სომაში 500 მს-ის განმავლობაში 200 პა მადეპოლარიზებული დენის გატარების შედეგად აღმოცენებული მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა იცვლებოდა 13-დან 42-მდე აკომოდაციური ტიპის ნეირონებში (საშუალო რაოდენობა 24.73, SD = 7.31, n = 33). არაკომოდაციური ტიპის ინტერნეირონებში მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა ვარირებდა 16-დან 57-მდე (საშუალო რაოდენობა 34.54, SD = 11.69, n = 38). რეგულარულად განმუხტვად ნეირონებში მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა ყველაზე დაბალი იყო (საშუალო რაოდენობა 16.3, SD = 4.16, n = 3). ხოლო არარეგულარულად განმუხტვადი ინტერნეირონებისთვის (n = 18) მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის სიხშირე არ გამოგვითვლია (სურ. 7).



სურ.7. არარეგულარულად განმუხტვადი ინტერნეირონის ელექტროფიზიოლოგიური პასუხი უჯრედის სხეულში მადეპოლარიზებული (200 პა და 40 პა, ზედა ორი ჩანაწერი, შესაბამისად) და მაჰიპერპოლარიზებული (-200 პა, ქვედა ჩანაწერი) დენის გატარების საპასუხოდ.

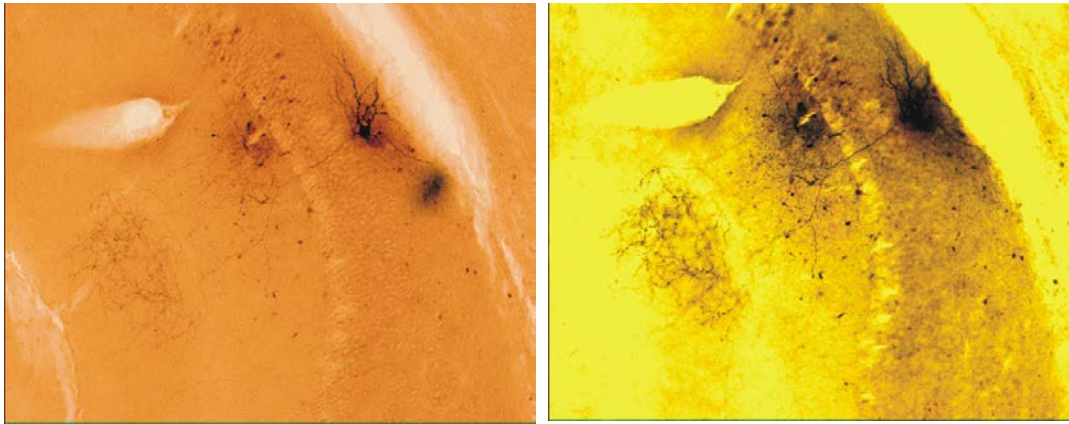
სომაში 500 მს განმავლობაში -200 პა მაჰიპერპოლარიზებული დენის გატარების საპასუხოდ SAG პოტენციალი განსაკუთრებით კარგად იყო გამოხატული იმ ინტერნეირონებში ($n = 64$), რომელთა მოქმედების პოტენციალების განმუხტვის რაოდენობა 33-ზე მეტი იყო.

3.2.1 ინტერნეირონების მორფოლოგიური ჯგუფები და მათი ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლები

ბიოციტინით შეღებვის შედეგად 55 უჯრედის რეკონსტრუქცია გახდა შესაძლებელი. მათი აქსონების არბორიზაციის მიხედვით ნეირონები დაიყო შემდეგ ჯგუფებად: ტრილამინარული ($n = 13$), პერისომატული ($n = 30$) და ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური (ოლმ) ინტერნეირონები ($n = 12$).

3.2.1.1 ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური ინტერნეირონები

12 ორიენს-ლაკუნოზუმ-მოლეკულური ინტერნეირონიდან (სურ. 8) 2 აღმოჩნდა კლასიკური აკომოდაციური, ხოლო 9 - კლასიკური არაკომოდაციური ტიპის. 1 უჯრედი იყო არარეგულარულად განმუხტვადი (ცხრილი 2).



სურ. 8. ჰიპოკამპის CA1 ველის ოლმ ინტერნეირონები. სომა მოთავსებულია ორიენსის შრეში, აქსონი დატოტვილია ორიენსსა და ლაკუნოზუმ-მოლეკულურ შრეში.

ცხრილი 2. თავის ჰიპოკამპის CA1 ველის ინტერნეირონების მორფოლოგიური ჯგუფები და მათი ელექტროფიზიოლოგიური თვისებები

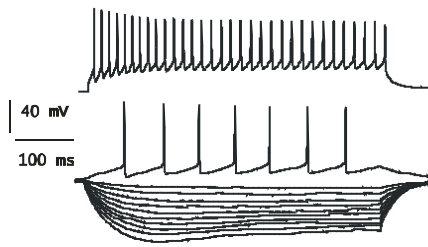
CA1 ინტერნეირონები	პერიოდმატული	ოლმ	ტრილამინარული	სულ
c-AC	9	2	7	18
b-AC	1	0	0	1
d-AC	1	0	0	1
c-NAC	8	9	6	23
b-NAC	2	0	0	2
c-IS	9	1	0	10
სულ	30	12	13	55

c-NAC ინტერნეირონების განმუხტვის სიხშირე იცვლებოდა 64-დან 102-მდე, ხოლო აკომოდაციურ უჯრედებში 62-დან 68-მდე. არაკომოდაციური O-LM უჯრედების მოქმედების პოტენციალების განმუხტვის რაოდენობა 500 მს განმავლობაში იყო 39.33, SD = 5.68, აკომოდაციურების კი - 32.5, SD = 2.12 (ცხრილი 3).

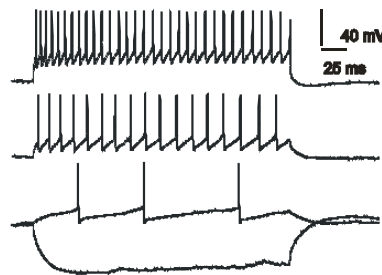
ცხრილი 3. მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა და სპაიკთაშორისი ინტერვალი (ISI – interspike interval) ჰიპოკამპის CA1 ველის ინტერნეირონებში სომაში 200 კა მადეპოლარიზებული დენის 500 მს განმავლობაში გატარების საპასუხოდ

<u>NAC ნეირონები</u>	ბოლო და პირველი ISI შეფარდება	ბოლო ISI (მს)	პირველი ISI (მს)	მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა
ოლმ	1.33 ± 0.15	14.11 ± 1.96	10.67 ± 1.5	39.33 ± 5.68
პერიოდმატული	1.2 ± 0.15	19.0 ± 8.06	16.2 ± 7.45	29.3 ± 10.44
ტრილამინარული	1.4 ± 0.2	15.7 ± 5.5	11.3 ± 3.4	37.2 ± 12.9
<u>AC ნეირონები</u>				
ოლმ	1.78 ± 0.16	19.5 ± 0.71	11.0 ± 1.41	32.5 ± 2.12
პერიოდმატული	2.5 ± 0.78	28.1 ± 15.19	11.0 ± 3.71	25.9 ± 7.8
ტრილამინარული	2.0 ± 0.5	37.2 ± 17.8	18.8 ± 9.1	25.6 ± 3.3

არაკომოდაციური ინტერნეირონების აკომოდაციის კოეფიციენტი (ბოლო და პირველი სპაიკთაშორისი ინტერვალის შეფარდება) ბევრად ნაკლები იყო აკომოდაციურ ინტერნეირონებთან შედარებით (1.3, SD = 0.15 vs. 1.78, SD = 0.16, p = 0.0018). პირველი ISI საშუალო მნიშვნელობა დაახლოებით შეადგენდა (10.67 მს, SD = 1.5 vs. 11 მს, SD = 1.41, p = 0.39). ბოლო ISI საშუალო მნიშვნელობა კი მნიშვნელოვნად ხანმოკლე იყო არაკომოდაციურ ინტერნეირონებში (14.11 მს, SD = 1.96 vs. 19.5 მს, SD = 0.71, p = 0.002). არარეგულარულად განმუხტვად ოლმ ინტერნეირონებში SAG პოტენციალი არ იყო გამოხატული. ორი კლასიკური აკომოდაციური ოლმ ინტერნეირონიდან ერთს ჰქონდა SAG 9 მკ სიდიდის (სურ. 9), მეორეს კი არა (სურ. 10).



სურ. 9. კლასიკური აკომოდაციური ოლმ ინტერნეირონის განმუხტვა სომაში მაჰიპერპოლარიზებელი (-200 პა-დან 20 პა-იანი ინტერვალებით) და მადეპოლარიზებელი დენის (200 პა-მდე) გატარების საპასუხოდ (ქვემოდან ზემოთ). სურათზე ჩანს SAG პოტენციალი.



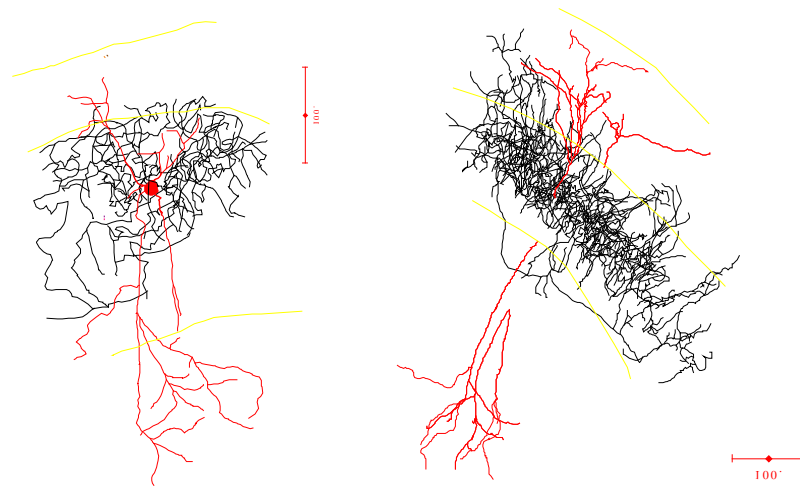
სურ. 10. კლასიკური აკომოდაციური ოლმ ინტერნეირონის განმუხტვა სომაში მაჰიპერპოლარიზებელი (-200 pA-დან 20 pA-იანი ინტერვალებით) და მადეპოლარიზებელი დენის (- 200 pA -მდე) გატარების საპასუხოდ (ქვემოდან ზემოთ). უჯრედს არ ახასიათებს SAG პოტენციალი.

9 კლასიკური არაკომოდაციური ინტერნეირონიდან ერთის გარდა ყველას ჰქონდა გამოხატული SAG პოტენციალი საშუალო მნიშვნელობით 17.13 მვ, SD = 5.74. აღნიშნული 9 უჯრედიდან 6 აღმოჩნდა პარვალუმინის შემცველი.

3.2.1.2 პერისომატული ინტერნეირონები

92 ანათლის იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვის შემდეგ რეკონსტრუირებული 55 უჯრედიდან 30 აღმოჩნდა პერისომატული ინტერნეირონი. მათგან 10 იყო არაკომოდაციური: 8 კლასიკური, 2 კი - ფეთქებადად განმუხტვადი. სხვა 9 უჯრედი

აღმოჩნდა კლასიკური არარეგულარულად განმუტვადი. დანარჩენი 11 კი აკომოდაციური ტიპის: 9 კლასიკური, 1 ფეთქებადად განმუტვადი და 1 დაყოვნებული ტიპის.

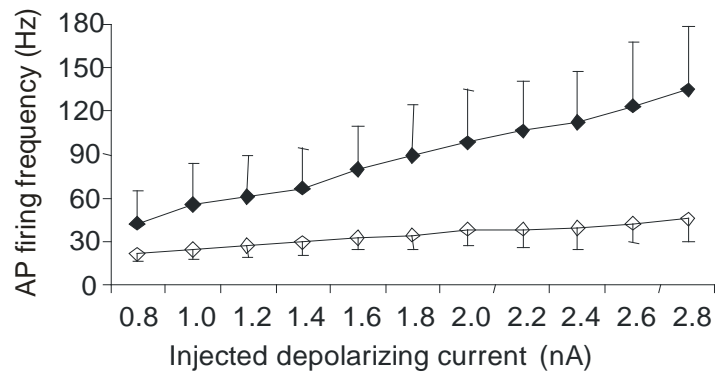


სურ. 11. თავის ჰიპოკამპის CA1 ველის პერისომატული ინტერნეირონების ორი წარმომადგენელი. შავად აღნიშნულია აქსონები, წითელი ფერით კი - დენდრიტი. სომა მოთავსებულია პირამიდულ შრეში. სკალა მოცემულია მკმ-ებში. ნახატი შესრულებულია ნეიროლუციდას საშუალებით.

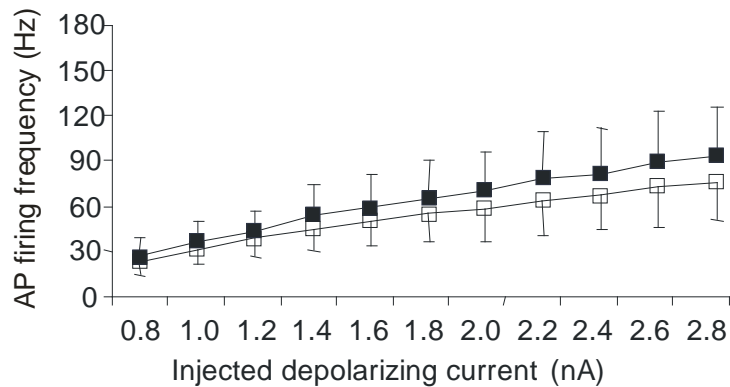
აღნიშნული 30 უჯრედიდან 6 ჩაწერილია ტრანსგენული თავგების თავის ტვინიდან, რომლებსაც EGFP დაკავშირებული იყო პარვალბუმინის პრომოტორთან, რაც აიოლებდა პარვალბუმინის შემცველი ნეირონების იდენტიფიცირებას ჩაწერის დაწყებამდე. აღმოჩნდა, რომ პარვალბუმინის შემცველი უჯრედები იყო როგორც არაკომოდაციური კლასიკური ($n = 5$), ისე აკომოდაციური კლასიკური ბუნების ($n = 1$). SAG პოტენციალი გამოხატული იყო როგორც აკომოდაციურ (საშუალო მნიშვნელობა = 4.75 მვ, $SD = 2.22$, $n = 4$), ისე არაკომოდაციური ტიპის პერისომატულ ნეირონებში (საშუალო მნიშვნელობა = 13.25 მვ, $SD = 8.77$, $n = 4$).

აკომოდაციური ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების განმუტვის რაოდენობა 500მს-ის განმავლობაში შეადგენდა საშუალოდ 25.9, $SD = 7.8$. პირველი

სპაიკთაშორისი ინტერვალი საშუალოდ 11 მს-ია, SD = 3.71. ბოლო ISI კი 28.1 მს, SD = 15.19. სპაიკთაშორისი შეფარდება საშუალოდ 2.5, SD = 0.78 (ცხრილი 3).



სურ. 12. აკომოდაციური პერიოდმატული ინტერნეირონების განმუხტვის სიხშირე მადეპოლარიზებული დენის გატარების დასაწყისსა (შავი რომბები) და დასასრულის (თეთრი რომბები) დროს. აბსცისა აჩვენებს სომაში გატარებული დენის ოდენობას, ორდინატა კი - მოქმედების პოტენციალების რაოდენობას.



სურ. 13. არაკომოდაციური პერიოდმატული ინტერნეირონების განმუხტვის სიხშირე მადეპოლარიზებული დენის გატარების დასაწყისსა (შავი რომბები) და დასასრულის (თეთრი რომბები) დროს. აბსცისა აჩვენებს სომაში გატარებული დენის ოდენობას, ორდინატა კი - მოქმედების პოტენციალების რაოდენობას.

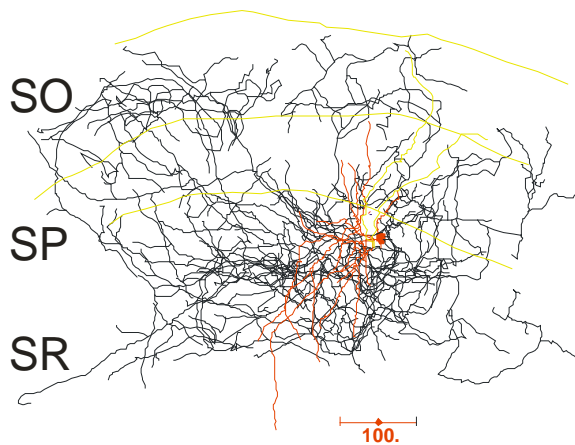
არაკომოდაციური ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა 500 მს-ის განმავლობაში შეადგენდა 29.3 , $SD = 10.44$. პირველი ISI საშუალოდ 16.2 მს, $SD = 7.45$. ბოლო ISI საშუალოდ 19 მს, $SD = 8.06$. საშუალო სპაიკთაშორისი შეფარდება კი $- 1.2$, $SD = 0.15$.

აკომოდაციურ და არაკომოდაციურ ინტერნეირონებს შორის განსხვავებების სარწმუნოების საჩვენებლად გამოვიყენეთ t-test. საშალო სიხშირესთვის $p=0.22$, პირველი ISI $p=0.04$, ბოლო ISI $p = 0.07$, სპაიკთაშორისი შეფარდებების განსხვავებისთვის კი $p = 0.00059$.

არაკომოდაციური პერისომატული ინტერნეირონებისგან განსხვავებით არაკომოდაციური ოლმ ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა უფრო მეტია (შესაბამისად, 29.3 ± 10.44 vs. 39.33 ± 5.68 , $p = 0.01$), პირველი ISI ხანგრძლივობა უფრო ნაკლებია (16.2 ± 7.45 მს vs. 10.67 ± 1.5 მს, $p = 0.02$), ხოლო ბოლო ISI ხანგრძლივობებს შორის განსხვავება უმნიშვნელოა (19 ± 8.06 მს vs. 14.11 ± 1.96 მს, $p = 0.07$). მიუხედავად ამისა, პერისომატულ ინტერნეირონებში არაკომოდაციური თვისებები უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული, ვიდრე ოლმ ინტერნეირონებში სპაიკთაშორისი ინტერვალის შეფარდებების მიხედვით (1.2 ± 0.15 vs. 1.33 ± 0.15).

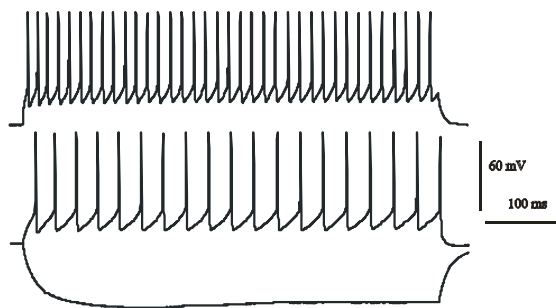
3.2.1.3 ტრილამინარული ინტერნეირონები

მორფოლოგიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ 13 უჯრედი იყო ტრილამინარული. მათგან 6 შეიცავდა პარვალბუმინს. ამ 6-დან 2 კლასიკური აკომოდაციური უჯრედი იყო, 4 - კლასიკური არაკომოდაციური. არც ერთ ტრილამინარულ უჯრედში SAG პოტენციალი არ იყო გამოხატული (სურ. 14 და 15).



სურ. 14. ჰიპოკამპის CA1 ველის ტრილამინარული უჯრედი, აღდგენილი კამერა ლუციდას საშუალებით. შავი ფერით წარმოდგენილია აქსონები. წითელი ფერით აღნიშნულია დენდრიტები. სომა მოთავსებულია პირამიდულ შრეში. სკალა წარმოდგენილია მიკრომეტრებში.

აკომოდაციურ და არაკომოდაციურ ინტერნეირონებს შორის განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია. არაკომოდაციურ უჯრედებში მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა უფრო მეტია აკომოდაციურებთან შედარებით (37.2 ± 12.9 vs. 25.8 ± 3.3 , $p = 0.04$) (ცხრილი 3). არაკომოდაციურ უჯრედებში პირველი სპაიკთაშორისი ინტერვალი უფრო მოკლეა (11.3 ± 3.4 მს vs. 18.8 ± 9.1 მს, $p = 0.04$), ისევე როგორც ბოლო ISI (15.7 ± 5.5 მს vs. 37.2 ± 17.8 მს, $p = 0.009$). შესაბამისად, აკომოდაციის კოეფიციენტიც უფრო სწრაფია არაკომოდაციური უჯრედებისთვის (1.4 ± 0.2 vs. 2 ± 0.5 , $p = 0.005$).



სურ. 15. კლასიკური არაკომოდაციური ტრილამინარული ინტერნეირონის ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლები. სომაში მაჰიპერპოლარიზებული (-200 pA-დან 20 pA-იანი ინტერვალებით) და მადეპოლარიზებული დენის (- 200 pA -მდე) გატარების საპასუხოდ (ქვემოდან ზემოთ). უჯრედს არ ახასიათებს SAG პოტენციალი.

არაკომოდაციურ ოლმ და ტრილამინარულ ინტერნირონების ზემოთ ჩამოთვლ პარამეტრებს შორის განსხვავება არ იყო მნიშვნელოვანი. არაკომოდაციურ ტრილამინარულ და პერისომატულ ინტერნირონებს შორის კი მნიშვნელოვანი განსხვავება იყო აკომოდაციის კოეფიციენტის მხრივ ($p = 0.015$).

3.3 ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის მახასიათებლები ჰიპოკამპის CA1 უბანში

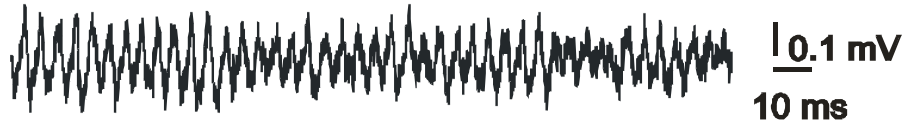
თაგვების თავის ტვინის ჰიპოკამპის CA1 ველში ხანმოკლე ოსცილაციების გამოწვევა ხდებოდა 1 მლმოლი კაინის მჟავის (Tocris/Biotrend, Cologne, Germany) დაწვეთებით სტრატუმ რადიატუმისა და სტრატუმ ლაკუნოზუმ-მოლეკულარეს საზღვარზე CA3 უბნის სიახლოვეს. კაინატის მოქმედება იწვევდა ველის ანუ ნეირონების პოპულაციური აქტიურობის პოტენციალის 0.5 წამის განმავლობაში 1.5-დან 2 მვ-მდე უარყოფით გადახრას. ლოკალური ველის პოტენციალის (LFP - local field potential) ჩანაწერი გაკეთდა 32 თაგვიდან მიღებულ 44 ანათალზე. ხოლო რეგისტრირებული ოსცილაციების რაოდენობა 70 ტოლია.

44-დან 13 ანათალში LFP ოსცილაციის გამოწვევა მოხდა განსხვავებული რაოდენობით (3-დან 6 მდე). დანარჩენ 31 ანათალში კი ძირითადად 2 ჯერ მოხდა ოსცილაციის გამოწვევა, მათ შორის განსხვავებული დროის ინტერვალების გასვლის შემდეგ. მეორედ გამოწვეული გამა ოსცილაცია შედარებით სუსტი იყო, შედგებოდა დროდადრო აღმოცენებული გამა ციკლების და მათ შორის ოსცილაციის არ მქონე უბნებისგან. ამიტომ მეორე ოსცილაცია დეტალურად არ იქნება წარმოდგენილი.

რაც შეეხება ზემოხსენებულ 13 ანათალს, იქ ოსცილაციების რეგისტრირება მოხდა შემდეგნაირად: 6 ანათალში ორჯერ, 3 ანათალში სამჯერ, ორ ანათალში 4-ჯერ და ბოლო ორ ანათალში 5-ჯერ. ყველა შემთხვევაში კიდევ ერთხელ იყო ოსცილაციის გამოწვევის მცდელობა, მაგრამ რადგან უკანასკნელი ოსცილაცია შედარებით სუსტად იყო გამოხატული, შედეგები აქ წარმოდგენილი არ იქნება.

საბოლოო ჯამში 13 ანათალიდან დარეგისტრირდა 39 ოსცილაცია. ამ ნეირონული აქტიურობის განვითარებას სჭირდებოდა 0.16 ± 0.21 წამი. ოსცილაციებს ხშირად ჰქონდა

მზარდი და კლებადი ამპლიტუდის მქონე ციკლების მონაცვლეობა, რაც მიუთითებს გამა რიტმის უფრო დაბალი რიტმით მოდულირებაზე. ოსცილაციის ამპლიტუდა დასაწყისში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მომდევნო პერიოდში (სურ. 16). თუმცა, რამდენიმე შემთხვევაში, ამპლიტუდის მომატება უფრო გვიან განხორციელდა.

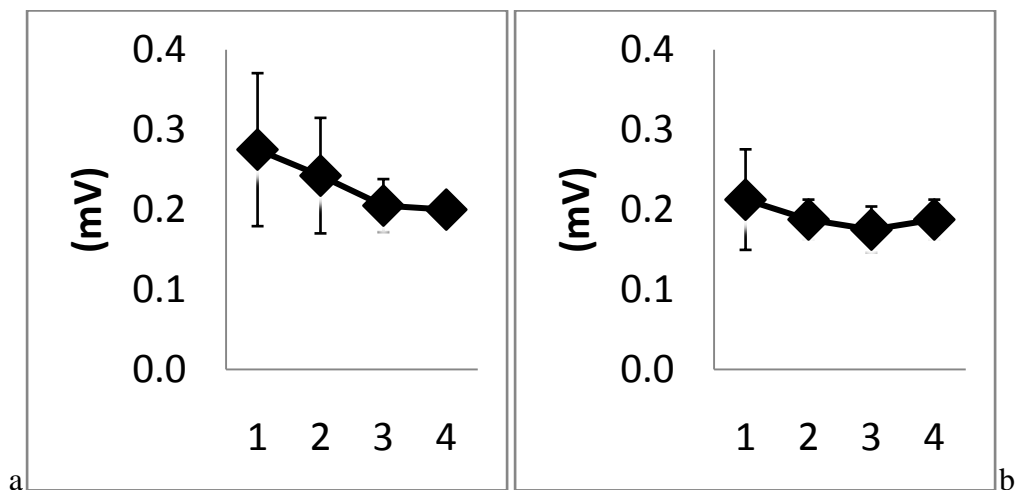


სურ. 16. თავის CA1 ჰიპოკამპში კაინატის დაწვეთებით გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა სიხშირის ოსცილაცია, რომლის ამპლიტუდაც იკლებს დროის გასვლასთან ერთად.

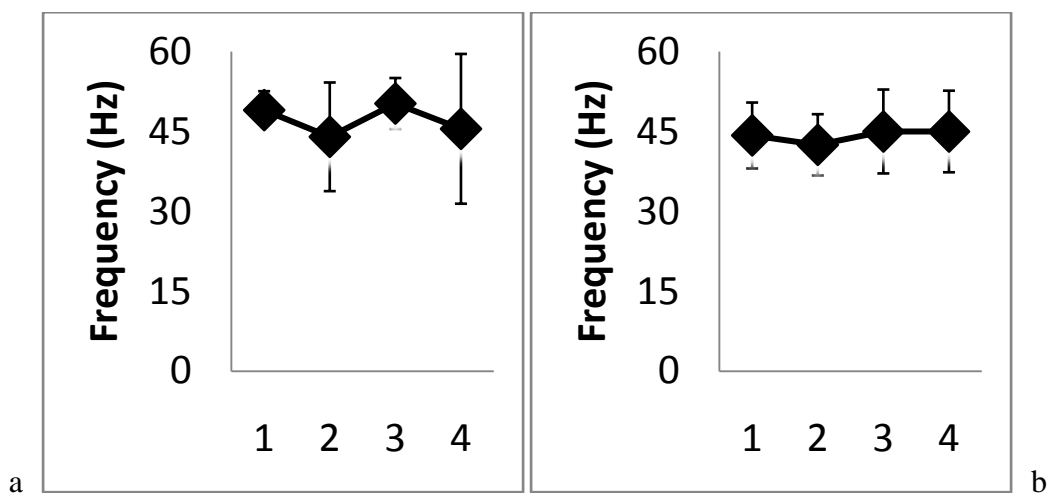
სხვადასხვა ანათალში ველის ოსცილაციის განვითარებას სხვადასხვა დრო სჭირდებოდა. გამოწვევიდან 1.3 წამის შემდეგ ხდებოდა ამპლიტუდის მომატება და ჩამოყალიბებული ოსცილაციის მიღება.

ლოკალური ველის პოტენციალის ოსცილაციის მთელი ხანგრძლივობა დაყვავით ორ ან სამ ეპოქად ჰეტეროგენური ბუნების გამო: მაქსიმალური ამპლიტუდის მქონე LFP ოსცილაცია (ოსცილაციის საწყისი ეპოქა), შემცირებული ამპლიტუდის მქონე ეპოქა (შუა ან ბოლო ნაწილი ოსცილაციის) და უმცირესი ამპლიტუდის მქონე ოსცილაცია (სულ ბოლო ნაწილი) (სურ. 16). ბოლო ეპოქის დროს შეიმჩნეოდა გამა ოსცილაციის ერთეული ციკლები დროგამოშვებით. ანუ, ამპლიტუდის კლებას თან ახლდა გამა ციკლების შემცირებაც, რაც ოსცილაციის მიღვევის ნიშანი იყო. ამიტომ ბოლო ეპოქა არაა წარმოდგენილი სურათზე.

აღსანიშნავია, რომ ყოველი მომდევნო ოსცილაციის გამოწვევის დროსაც შეინიშნებოდა ამპლიტუდის კლება წინა ოსცილაციასთან შედარებით. საშუალო საწყისი ამპლიტუდა იყო 0.23 ± 0.06 მვ, ხოლო შუა ნაწილში 0.19 ± 0.3 მვ. მათ შორის განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ($p = 0.0001$). ამპლიტუდისგან განსხვავებით, 13 ანათალში შესწავლილი ოსცილაციების საწყისი და შუა ნაწილის სიხშირე მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა (44.24 ± 8.42 ჰც vs. 49.31 ± 10.96 ჰც, $p = 0.03$, $n = 39$) (სურ. 18).



სურ. 17. ერთიდაიგივე CA1 ჰიპოკამპში თანმიმდევრულად ოთხჯერ გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის ამპლიტუდა (ორდინატა). აბსცისაზე წარმოდგენილი გამოწვევების თანმიმდევრობა. a - ოსცილაციის ეპოქის დასაწყისი, b - ეპოქის შუა ნაწილი.



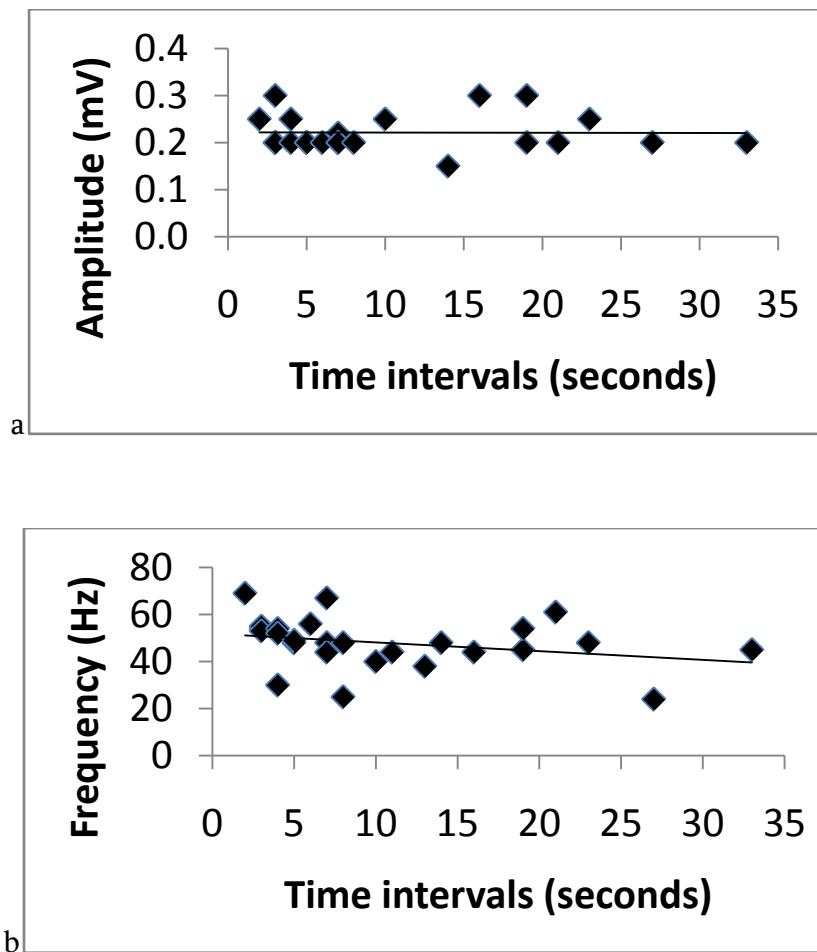
სურ. 18. ერთიდაიგივე CA1 ჰიპოკამპში თანმიმდევრულად ოთხჯერ გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის სიხშირე (ორდინატა). აბსცისაზე წარმოდგენილი გამოწვევების თანმიმდევრობა. a - ოსცილაციის ეპოქის დასაწყისი, b - ეპოქის შუა ნაწილი.

აქ წარმოდგენილი ოსცილაციის 70 შემთხვევიდან 20 დავეყავით სამ ეპოქად, 47 ორ ეპოქად (საწყისი და შუა ნაწილი), ხოლო 3 ოსცილაცია ჰომოგენური ბუნების იყო მთელი აქტიურობის განმავლობაში და ეპოქებად არ დაგვიყვია.

ოსცილაციის საწყისი ეპოქის ხანგრძლივობა იყო 3.52 წამი, სტანდარტული გადახრა 2.20 წამი. შუალედური ნაწილის ხანგრძლივობა იყო 3.24 წამი, SD = 1.91. ხოლო მთელი ოსცილაციების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 7.55 ± 3.77 წამს.

გამა ოსცილაციების გამოწვევა ხდებოდა რანდომიზებული დროის ინტერვლების შემდეგ 3-დან 33 წუთის განმავლობაში. არსებობდა მოსაზრება, იმის თაობაზე, რომ რაც უფრო დიდი დრო გავა ერთიდან მეორე ოსცილაციის გამოწვევამდე, უფრო უკეთ ჩამოყალიბებული ოსცილაცია მიიღება. აღმოჩნდა, რომ მინიმალური დრო, ოსცილაციის ხელმეორედ გამოსაწვევად 3 წუთია, ხოლო დროის ინტერვალის სიდიდე სტატისტიკურად სარწმუნო მნიშვნელობის პარამეტრს არ წარმოადგენს, რადგან არ არის კორელაცია დროის ინტერვალის სიდიდესა და ოსცილაციის ამპლიტუდას შორის (სურ. 19 ა). პირიქით, დროის დიდი შუალედის (10 წთ და მეტი) გასვლასთან ერთად ოსცილაციის სიხშირის შემცირებას ჰქონდა ადგილი (სურ. 19 ბ).

ცხრა ოსცილაციის გამოკვლევა მოხდა ფურიეს ტრანსფორმაციის გამოყენებით ერთი წამის ინტერვალის ეპოქებისთვის გადაფარვის გარეშე. აღმოჩნდა, რომ ყოველი მომდევნო წამის განმავლობაში ოსცილაციის სიხშირე იკლებდა. ამრიგად, ჩამირული ტიპის კამერაში გამოწვეული გამა სიხშირის ოსცილაციები ჰეტეროგენული ბუნების აღმოჩნდა. მომდევნო ოსცილაციის გამოწვევა არ არის დამოკიდებული ოსცილაციებს შორის დროის ინტერვალზე. ოსცილაციების ამპლიტუდა იკლებს ყოველი მომდევნო ოსცილაციის დროს, მაგრამ შენარჩუნებულია ოსცილაციის სიხშირე. ოსცილაციებს შორის დროის ინტერვალი კორელაციაში არაა ოსცილაციების ამპლიტუდასა და სიხშირესთან.



სურ. 19. ურთიერთდამოკიდებულება დროის ინტერვალსა და მომდევნო გამა ოსცილაციის ამპლიტუდასა (a) და სიხშირეს (b) შორის.

3.4 ჰიპოკამპის CA1 ველის ორიენს-ლაკუნოზუმ მოლეკულური ინტერნეირონების როლი გამა ოსცილაციებში

გააქტიურებული ველის პირობებში მიმდინარეობდა მწვანე ფლუორესცენციული მარკერის EGFP საშუალებით შერჩეული ინტერნეირონების რეგისტრაცია. რადგან EGFP პარვალბუმინის პრომოტორთან იყო დაკავშირებული, რეგისტრირებული ინტერნეირონები პერისომატული უჯრედები უნდა ყოფილიყო. ელექტროფიზიოლოგიური ჩანაწერების გაკეთების და ბიოციტინის შეყვანის შემდეგ

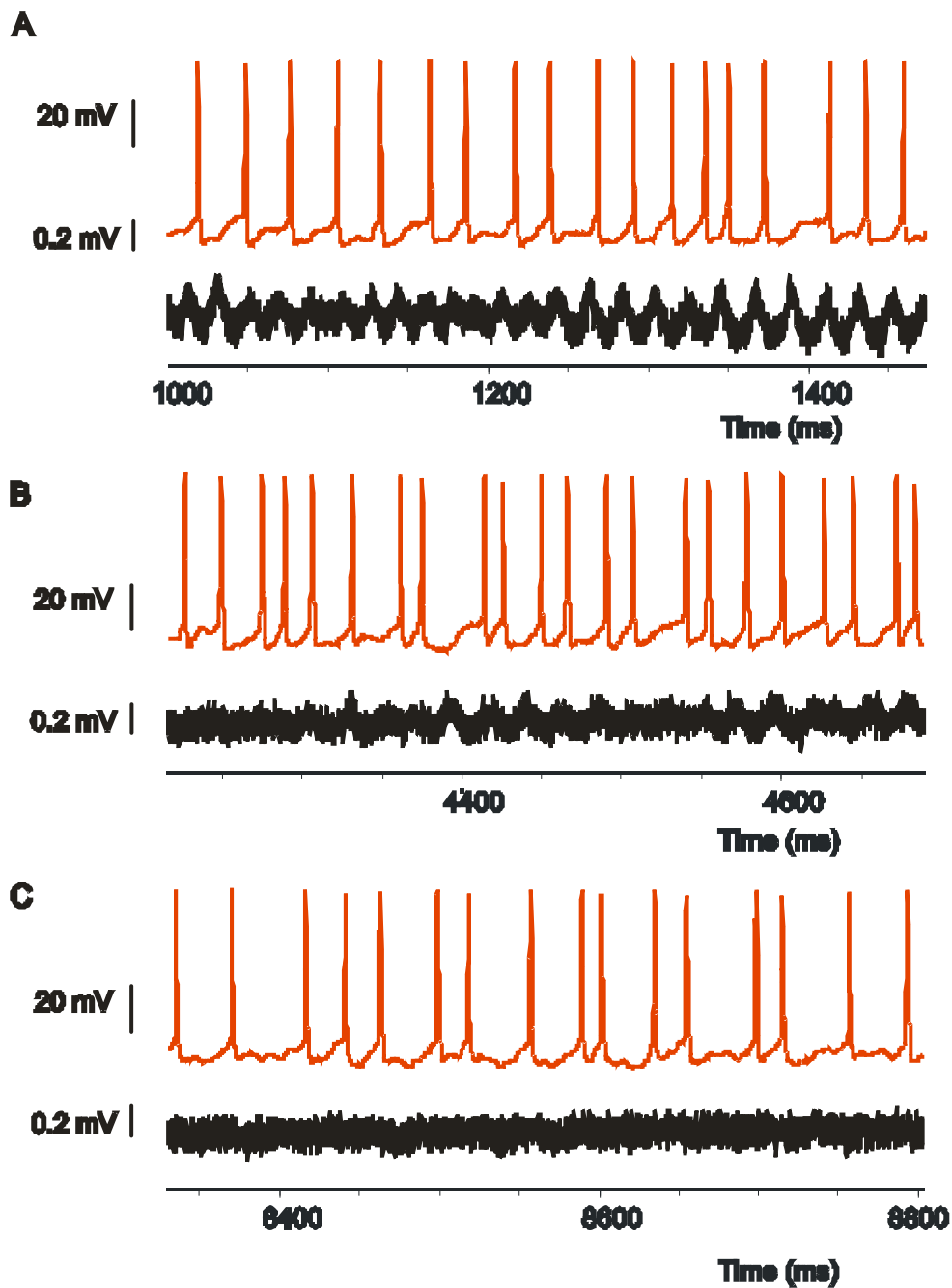
ჩატარებულმა იმუნოჰისტოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ შერჩეული უჯრედებიდან 9 ოლმ ინტერნეირონს წარმოადგენდა.

უჯრედების ჩაწერა ხდებოდა როგორც დენის ფიქსაციის (current clamp) ისე პოტენციალის ფიქსაციის (voltage clamp) პირობებში -50 mV და 20 mV -ზე. მიმდევრობითი წინაღობა (series resistance) ($8-18$ M Ω) იცვლებოდა 10 %-ის ფარგლებში უჯრედის პარამეტრების ჩაწერის დროს, ხოლო შესავალის წინაღობა (input resistance) განისაზღვრებოდა -20 პა მაჰიპერპოლარიზებული დენის გატარების დროს და იყო 231 ± 44.7 M Ω . მემბრანის დროის კონსტანტა იყო 47.2 ± 17.7 მს. ყველა უჯრედს აღმოაჩნდა SAG პოტენციალი 18.7 ± 7.1 მგ -200 პა დენის გატარების საპასუხოდ. მოქმედების პოტენციალების ამპლიტუდა იყო 80.4 ± 3.4 მგ, ხოლო ნახევარი ხანგრძლივობა 0.9 ± 0.3 მს. მოსვენების მემბრანული პოტენციალის რეგისტრაციის დროს უჯრედში არ ხდებოდა მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნა. 280 პა მადეპოლარიზებული დენის გატარებისას 500 მილისეკუნდის განმავლობაში უჯრედების განმუხტვის სიხშირე აღწევდა 100 ჰც-ს და მცირედ შეიმჩნეოდა აკომოდაცია. საშუალო საწყისი და ჩამოყალიბებული სიხშირე შესაბამისად იყო 88.3 ± 8.9 ჰც და 69.1 ± 12.5 ჰც.

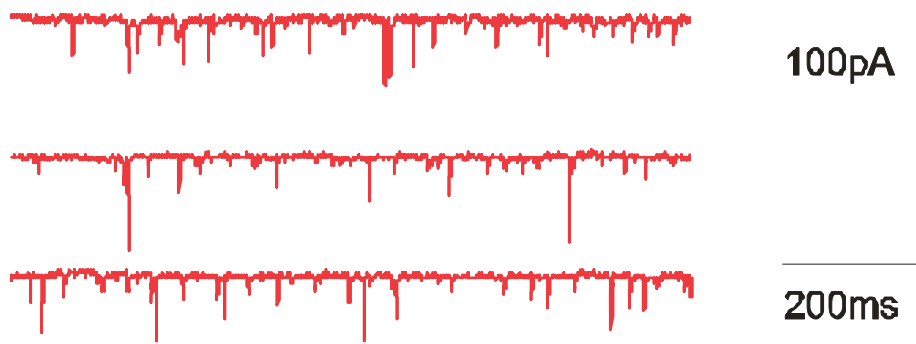
კაინატის აპლიკაცია $1-5$ მილისეკუნდის განმავლობაში იწვევდა 44.7 ± 4.5 ჰც სიხშირის ოსცილაციებს ზემოხსენებული უჯრედების მქონე 9 ანათალში. ლოკალური ველის პოტენციალის ხანგრძლივობა შეადგენდა 8.9 ± 3.5 წამს. 9 წამის გავსვლის შემდეგ საშუალო საწყისი სიხშირე 49.5 ± 6.6 ჰც-დან 32.3 ± 6.4 ჰც-მდე შემცირდა (სურ 20).

სპონტანური ამაგზნებული პოსტინაპსური დენების (აპსდ) (სურ. 21) ჩაწერა ხდებოდა უჯრედის მემბრანული პოტენციალის -70 მგ-ზე ფიქსირების პირობებში. ამ დროს ხდებოდა ნატრიუმის უჯრედში შესვლა და აღირიცხებოდა უჯრედის შიგნით მიმართული დენი.

ცალკეული სპონტანური ამაგზნებული პოსტინაპსური დენის (აპსდ) ამპლიტუდა საშუალოდ -20.8 ± 4.9 პა შეადგენდა, რომლის ზრდის დრო (rise time) (10-90 %) იყო 0.63 ± 0.05 მილისეკუნდი, ხოლო კლების დროის კონსტანტა (decay time constant) იყო 3.6 ± 1 მილისეკუნდი. სპონტანური ამაგზნებული პოსტინაპსური დენების სიხშირე იყო 3 ± 1 ჰც.

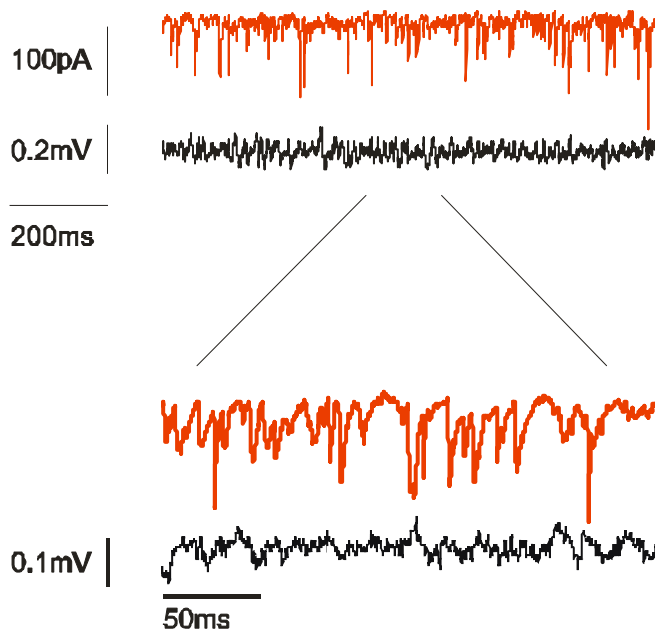


სურ. 20. ოლმ ინტერნეირონის აქტიურობა კაინატის დაწვეთების საპასუხოდ ოსცილაციის დასაწყისში (A), შუაში (B) და მიღეული ოსცილაციის (C) დროს. აქ და ყველა სხვა ქვემოთ მოცემულ სურათში წითელი ფერით აღნიშნულია მოქმედების პოტენციალები, შავი ფერით კი ველის პოტენციალის ოსცილაცია.



სურ. 21. ოლმ ინტერნეირონების სპონტანური აქსდ-ები.

კაინატის აპლიკაცია მომენტალურად ზრდიდა გამოწვეულ აქსდ ამპლიტუდას და სიხშირეს (სურ 21). გამოწვეული აქსდ-ის ამპლიტუდა იზრდებოდა 1-2 წამის შემდეგ. მაღალი ამპლიტუდის მრავალკომპონენტური (compound) დენების ჩაწერა ხდებოდა 10 ± 4.2 წამის განმავლობაში.



სურ. 22. ოლმ ინტერნეირონებში კაინატის ზემოქმედებით გააქტიურებული ნეირონული ქსელის დროს რეგისტრირებული გამოწვეული აქსდ-ები.

ცალკეული მოქმედების (single event) ამპლიტუდა სპონტანურ აქსდ-ის ამპლიტუდასთან შედარებით ოდნავ მეტი იყო ($- 64.1 \pm 39.5$ pA). არ იყო შეცვლილი ზრდის კონსტანტა (0.74 ± 0.13 მილისეკუნდი), მაგრამ მნიშვნელოვნად ხანგრძლივდებოდა

კლების დროის კონსტანტა (7.2 ± 5.6 მილისეკუნდი, $p < 0.04$). ცალკეულ შემთხვევებში დაფიქსირდა გამოწვეული აპსდ-ის ამპლიტუდა -220 პა-დან -494 პა-მდე სიდიდის.

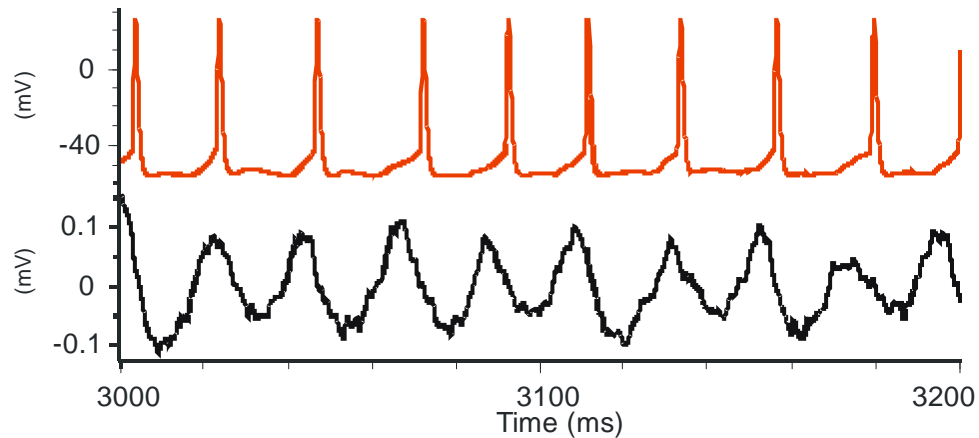
ლოკალური ველის პოტენციალის და გამოწვეული აპსდ-ის გაზომვამ ფასტ ფურის ტრანსფორმაციით (FFT) აჩვენა, რომ ორივე მოვლენა გამა რიტმს შეესაბამებოდა (44.1 ± 10.8 ჰც და 43.4 ± 11.1 ჰც, შესაბამისად). კორელაცია ზემოხსენებულ ორ მოვლენას შორის გაკეთდა 1 წამის ხანგრძლივობის მოვლენებისთვის. კორელაციის კოეფიციენტი ვარირებდა 0.3-დან 0.5-მდე. გამოწვეული აპსდ-ის პიკი ველის გამა ოსცილაციის დადებითი პიკის სიახლოვეს დაფიქსირდა.

შემაკავებელი პოსტინაპსური დენები (შპსდ) ჩავიწერეთ ამაგზნებელი პოსტინაპსური პოტენციალის რევერსიის პოტენციალის ფიქსირების დროს 0 მილივოლტზე. სპონტანური ცალკეული შპსდ-ის ამპლიტუდა იყო 43.5 ± 8.9 პა, 10-90 % ზრდის დროის კონსტანტა იყო 0.7 ± 0.1 მს, ხოლო კლების დროის კონსტანტა კი 4.6 ± 0.4 მს. სპონტანური შპსდ-ის სიხშირე იყო 1 ± 0.5 ჰც, სპონტანურ აპსდ-თან შედარებით სამჯერ უფრო ნაკლები სიხშირის.

კაინატით გამოწვეული გამა ოსცილაციების დროს შპსდ-ის სიხშირე აღწევდა 34.4 ± 16.6 ჰც. ცალკეული შპსდ-ის ამპლიტუდა იზრდებოდა 65.3 ± 28.1 pA-მდე. ზრდის დროის კონსტანტა 0.8 ± 0.2 მილისეკუნდი, კლების კი 4.9 ± 0.9 მილისეკუნდი ხანგრძლივობით. არც ზრდის, და არც კლების დროის კონსტანტა სპონტანური შპსდ-ის მონაცემებისგან არ განსხვავდებოდა. განსხვავებით გამოწვეული აპსდ-ისა, რომელიც კაინატის დაწვეთებიდან 2 მილისეკუნდის შემდეგ ყალიბდებოდა, გამოწვეული შპსდ-ის ამპლიტუდა და სიხშირე მცისიერად გაიზარდა (0.02 წამი). კორელაციის გაზომვამ აჩვენა, რომ გამოწვეული შპსდ-ის პიკი ველის გამა ციკლის უარყოფითი პიკის სიახლოვეს ფიქსირდებოდა. კორელაციის კოეფიციენტი კი აღწევდა 0.5-ს. შპსდ-ის ველის გამა ოსცილაციათან არ იმყოფებოდა ფიქსირებულ ფაზაში (not phase locked).

ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების ჩაწერა ხდებოდა დენის ფიქსაციის პირობებში. კაინატის აპლიკაციის შედეგად უჯრედების არ განიცდიდა 2 მგ-ზე მეტ დეპოლარიზაციას, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ კაინტს პირდაპირი ზემოქმედება არ

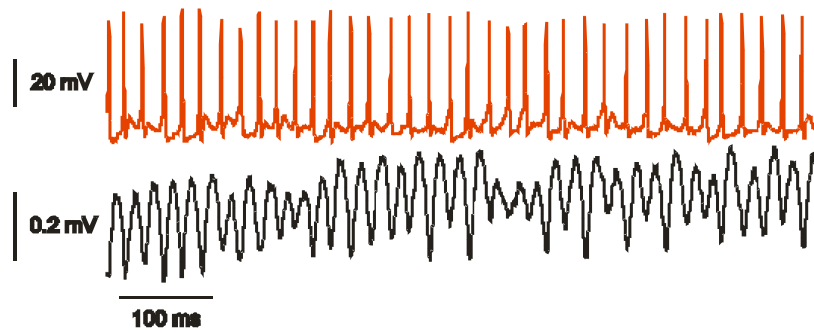
ჰქონდა უჯრედებზე. კაინატის აპლიკაციიდან უმნიშვნელო დროის შემდეგ (0.3 ± 0.4 წამი) უჯრედები იწყებდნენ მოქმედების პოტენციალების განმუხტვებს 25.9 ± 9 ჰც სიხშირით.



სურ. 23. ოლმ ინტერნეირონის განმუხტვა ფაზა-ფიქსირებული ფორმით ჰიპოკამპის CA1 უბანზე კაინატის დაწვეთების საპასუხოდ.

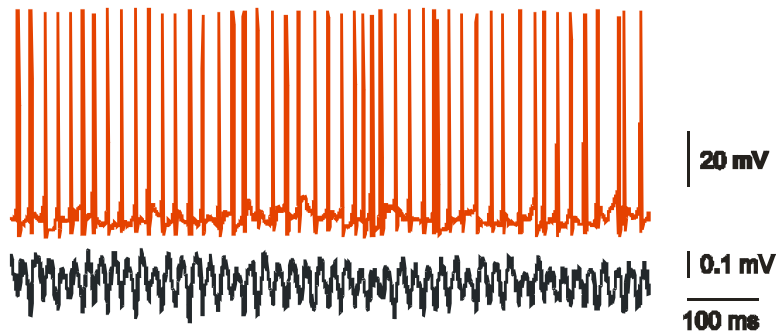
მოქმედების პოტენციალების სიხშირე იზრდებოდა პირველი 2 ან 3 წამის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ აღინიშნებოდა მოქმედების პოტენციალების სიხშირის კლება, როგორც ეს ხდებოდა გამოწვეული აქსდ-ის შემთხვევაში. ველის ოსცილაციების ბოლოს კი ინტერნეირონების განმუხტვის სიხშირე მკვეთრად ეცემოდა 8 ჰც-მდე და რამდენიმე წამის განმავლობაში განაგრძობდა ამგვარი სიხშირით განმუხტვას. ინტერნეირონების განმუხტვის სიხშირე მცირედ ჩამორჩებოდა ველის ოსცილაციის სიხშირეს. სამაგიეროდ, შეინიშნებოდა მოქმედების პოტენციალების პიკისა და ველის გამა ოსცილაციის ციკლების დადებით პიკებს შორის ფაზის ფიქსაცია (phase lock) (სურ. 23).

მოქმედების პოტენციალებს შორის აღინიშნებოდა დეპოლარიზაციული პოტენციალები, რაც უჯრედების სომაში სხვადასხვა ამპლიტუდის მადეპოლარიზებული დენის გატარების დროს არ აღინიშნა (სურ. 24). ველის პოტენციალის ოსცილაციის დროს შეიმჩნეოდა მზარდი და კლებადი ამპლიტუდის გამა ციკლები.



სურ. 24. ტრილამინარული ინტერნეირონის განმუხტვა ველის გამა ოსცილაციის დროს. მოქმედების პოტენციალებს შორის შეიმჩნევა დეპოლარიზაციული პოტენციალები.

ოსცილაციის მიწურულს ზოგი უჯრედი ფეთქებით ორმაგი და სამმაგი მოქმედების პოტენციალების განმუხტვით გამოირჩეოდა (სურ. 25).



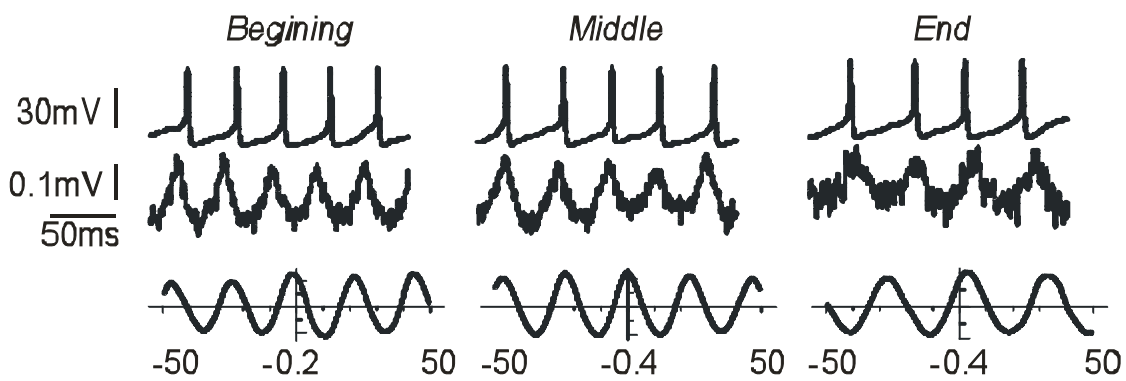
სურ. 25. ტრილამინარული ინტერნეირონი. ორმაგი მოქმედების პოტენციალები ანათალზე კაინატის ზემოქმედებით გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს.

3.5 პერიოდული და ტრილამინარული ინტერნეირონების მახასიათებლები კაინატით გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს

3.5.1 პერიოდული და ტრილამინარული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალები

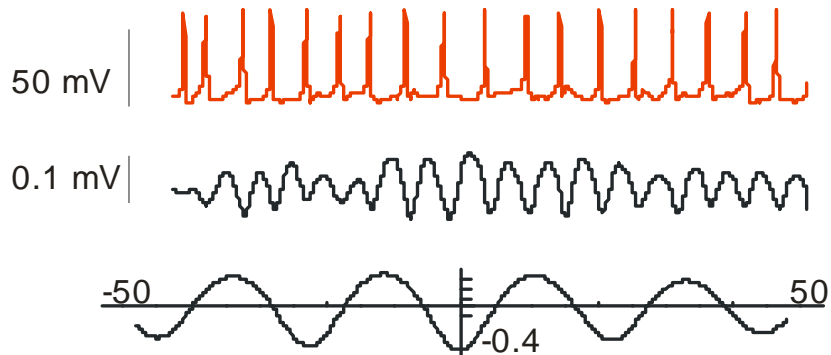
CA1 ველის ინტერნეირონების ნაწილი, რომელიც შეიცავდა პარვალუმინთან დაკავშირებულ ცილა EGFP სომაში მადეპოლარიზებული დენის გატარების საპასუხოდ

წარმოქმნიდა მოქმედების პოტენციალებს, რომლებიც არ განიცდიდა აკომოდაციას. აღნიშნული უჯრედების განმუხტვის სიხშირე საშუალოდ 35 ± 7 ჰც აღწევდა. იგივე სიხშირის ველის პოტენციალის ოსცილაციის (30 – 60 ჰც ფარგლებში) დროს ჩატარებულმა ჯვრულმა კორელაციამ აჩვენა, რომ ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების პიკი წარმოიქმნებოდა ან ველის პოტენციალის გამა ციკლების დადებითი პიკის სიახლოვეს (ჩამორჩენა დროში ტოლი იყო 0.31 ± 0.8 მილისეკუნდი, $n = 12$) ან უარყოფით პიკთან ერთად (მოქმედების პოტენციალების განმუხტვის სიხშირე 39.88 ± 7.46 ჰც; ჩამორჩენა დროში 0° , $n = 6$). კაინატიტ გამოწვეული ნეირონული ქსელის აქტიურობის ერთი წამის ხანგრძლივობის მონაკვეთების ჯვრული კორელაციის გაზომვამ აჩვენა, რომ ის ნეირონები, რომლებიც განიმუხტებოდნენ ველის გამა ციკლების დადებითი პიკის სიახლოვეს, არ იყო მუდმივად ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობში და მოქმედების პოტენციალის პიკის როტაციას ჰქონდა ადგილი გამა ციკლის მარჯვნიდან მარცხენა მდგომარეობისკენ, ანუ სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, თუ ოსცილაციის დასაწყისში მოქმედების პოტენციალის პიკი ჩამორჩებოდა ველის გამა ციკლის დადებით პიკს, რამდენიმე წამის შემდეგ მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნა უკვე პიკის გასწვრივ (0° სხვაობა) ხდებოდა, ხოლო ოსცილაციის მიწურულს მოქმედების პოტენციალების პიკი ველის გამა ციკლის დადებით პიკს წინ უსწრებდა (-0.22 ± 0.81 მს; სურ 26).



სურ. 26. ჰიპოკამპის CA1 ველის პერიოდული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების როტაციაკაინატიტ გამოწვეული ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს.

ინტერნეირონების მეორე ჯგუფის განმუხტვის დროს მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნა ხდებოდა ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობაში ველის გამა ოსცილაციის უარყოფითი პიკის სიახლოვეს (სურ. 27).



სურ.27. ინტერნეირონის მოქმედების პოტენციალების პიკი ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობაშია ველის უარყოფითი პიკის მიმართ.

მათი მოქმედების პოტენციალები ხშირად კონისებურად ორმაგი და სამმაგი წარმოიქმნებოდა ოსცილაციის მიღების დროს. მოქმედების პოტენციალებს შორის კი მთელი ოსცილაციის განმავლობაში შეინიშნებოდა მემბრანის ოსცილაცია პრეპოტენციალების სახით. შესაბამისად, „სწრაფი ფურიეს ტრანსფორმაციით“ გაზომვისას დაფიქსირდა მაღალი სიხშირის ოსცილაციის მეორე პიკი გარდა გამა სიხშირის პიკისა.

სომაში ბიოციტინის შეყვანის შემდეგ იმუნოჰისტოქიმიურმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ის ინტერნეირონები, რომელთა მოქმედების პოტენციალებიც როტაციას განიცდიდა ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს აქსონებს პირამიდულ შრეში აგზავნიდა ($n = 12$) და ამიტომ, პერისომატულ ინტერნეირონებს წარმოადგენდა. ხოლო მეორე ჯგუფის ინტერნეირონების აქსონები იტოტებოდა პირამიდულ, რადიალურ და ნაწილობრივ ორიენსის შრეში. მათი მორფოლოგიური აგებულება ცხადყოფდა, რომ ტრილამინარული ინტერნეირონებთან გვექონდა საქმე ($n = 6$).

ცალკეული ინტერნეირონის მოქმედების პოტენციალების რაოდენობა, წარმოქმნილი გამა სიხშირით, ზუსტად არ შეესაბამებოდა ველის პოტენციალის გამა

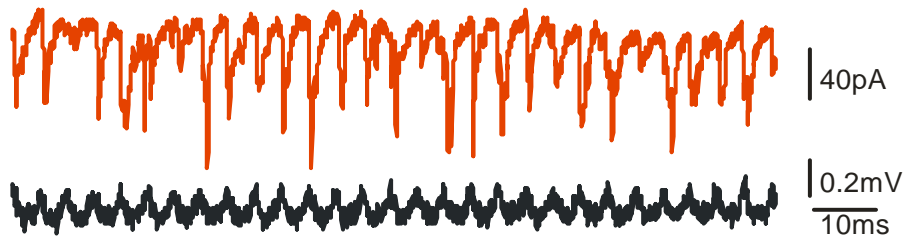
ოსცილაციის ციკლების რაოდენობას. შედეგად შეიძლება ითქვას, რომ თითოეული პერისომატული და ტრილამინარული ინტერნეირონის მოქმედების პოტენციალები არ წარმოადგენს ნეირონული ქსელის ოსცილაციის სიხშირის მარეგულირებელ ინსტრუმენტს. რაც შეეხება მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნის განსხვავებულ დროს, ეს გამოწვეული უნდა იყოს ინტერნეირონებზე აფერენტებით მოსული სინაპსური გადაცემის მოქმედებით. იმისთვის, რომ გამოვლენილიყო, რა სახის ამგზნებ და შემაკავებელ სინაპსურ გადაცემას იღებს აღნიშნული ინტერნეირონები, განხორციელდა პოტენციალის ფიქსაცია - 60 mV-ზე, ანუ შემაკავებელი პოსტსინაპსური პოტენციალის რევერსიის მაჩვენებელზე და ასევე 0 mV-ზე, ანუ ამგზნები პოსტსინაპსური პოტენციალის რევერსიის (წონასწორობის) მაჩვენებელზე, შესაბამისად.

3.5.2 პერისომატული და ტრინალმინარული ინტერნეირონების ამაგზნებელი პოსტსინაპსური დენები

პერისომატული ინტერნეირონები იღებდა როგორც მაღალი სიხშირის (100 ჰც.-მდე), ისე გამა (40 ჰც) მოდულირებულ მრავალკომპონენტთან ამაგზნებელ პოსტსინაპსურ დენს ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის დროს. ტრილამინარული ინტერნეირონების სომადან რეგისტრირებული იგივე დენის სიხშირე კი 39.33 ± 9.1 ჰც.-ს უტოლდებოდა. ამასთან, აპს დენის სიხშირე და ამპლიტუდა არ იცვლებოდა მთელი ოსცილაციის განმავლობაში.

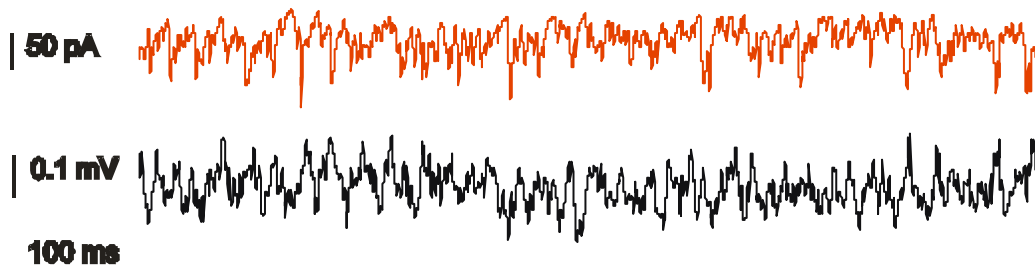
პერისომატულ ინტერნეირონების ნაწილში მრავალკომპონენტთან აპსდ-ის ამპლიტუდა იზრდებოდა ოსცილაციის დაწყებიდან 5-6 წამის შემდეგ. როგორც სპონტანური ასევე გამოწვეული აპსდ 3-7 კომპონენტისგან შედგებოდა, რომლის ცალკეული კომპონენტის კლების დროის კონსტანტა პირველ შემთხვევაში 1.9 ± 0.2 მს უდრიდა, მეორეში კი 2.5 ± 0.7 მს. სპონტანური აპსდ-ის ამპლიტუდა აღწევდა - 64.3 ± 22 pA. გამოწვეული აპს დენის ამპლიტუდა კი - 156.67 ± 36.4 pA. გამოწვეული აპსდ-ის ხანგრძლივობა იზრდებოდა უმნიშვნელოდ სპონტანურთან შედარებით (დროის ნახევარი = 2 ± 0.4 მს). ზრდის დროის კონსტანტა დარჩა იგივე (0.3 მს). განსხვავებული იყო სპონტანური და გამოწვეული აპსდ-ის სიხშირეც (8.9 ± 7.8 ჰც და 56.4 ± 20.1 ჰც, $p < 0.003$).

ამრიგად, გამა მოდულირებული აპსდ იწვევდა მოქმედების პოტენციალების გამა სიხშირით გენერირებას კაინატის ზემოქმედებით გამოწვეული ველის პოტენციალის ოსცილაციის საპასუხოდ, ხოლო ძალიან მაღალი სიხშირის ამაგზნებელი დენი იწვევდა მოქმედების პოტენციალებს შორის აპს პოტენციალების წარმოშობას. როგორც აღვნიშნეთ, მოქმედების პოტენციალების პიკი ველის გამა ციკლის დადებითი პიკის სიახლოვეს წარმოიქმნებოდა (სურ. 28).



სურ. 28. პერისომატული ინტერნეირონის აპსდ (წითელი ფერის ჩანაწერი) ველის პოტენციალის (შავი ფერის ჩანაწერი) გამა ოსცილაციის დროს.

ტრილამინარული უჯრედების გამოწვეული აპსდ სიხშირე მნიშვნელოვნად გაიზარდა სპონტანურთან შედარებით (39.33 ± 9.1 ჰც vs. 5.02 ± 4.9 ჰც, $P < 0.005$). რაც შეეხება ამპლიტუდის ზრდას გამოწვეული აპსდ-ის შემთხვევაში სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო ($p = 0.15$). სპონტანური აპსდ-ის კლების დროის კონსტანტა იყო 4.68 ± 1.76 მს, ხოლო გამოწვეულისთვის 5.45 ± 1.02 მს. ზრდის დროის კონსტანტა შედარებით სტაბილური რჩებოდა (0.38 ± 0.1 მს და 0.21 ± 1.1 მს). გამოწვეული აპსდ-ის და ველის პოტენციალის ოსცილაციის ჯვრულმა კორელაციამ აჩვენა, რომ პოსტინაპსური დენის პიკი ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობაში იმყოფებოდა ველის გამა ციკლის უარყოფით პიკთან.

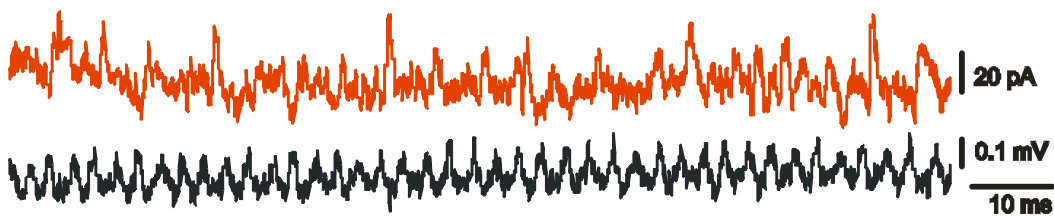


სურ. 29. გამოწვეული აპსდ-ები ტრილამინარულ ინტერნეირონში (წითელი ფერის ჩანაწერი) ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის (შავი ფერის ჩანაწერი) დროს.

3.5.3 პერისომატული და ტრინალმინარული ინტერნეირონების შემაკავებელი პოსტსინაპსური დენები

პერისომატული ინტერნეირონებში რეგისტრირებული შპსდ რამდენიმე კომპონენტისგან შედგებოდა ველის ოსცილაციის დროს. შპსდ-ის ამპლიტუდა და სიხშირე უფრო ძლიერ იყო გამოხატული ოსცილაციის დასაწყისში პირველი 4-5 წამის განმავლობაში. რაც შეეხება ტრინალმინარულ ინტერნეირონებს, მათი შპსდ-ის ამპლიტუდა და სიხშირე არ იცვლებოდა ველის ოსცილაციის განმავლობაში.

პერისომატული ინტერნეირონების სპონტანური შპსდ-ის სიხშირე იყო 0.6 ± 0.1 ჰც, ხოლო ამპლიტუდა 82.16 ± 7.84 pA. გამოწვეული შპსდ-ის სიხშირე გამას ფარგლებს შეესაბამებოდა (42.86 ± 14.31 ჰც), რომელიც ველის ოსცილაციის სიხშირეზე ოდნავ ნაკლები იყო.

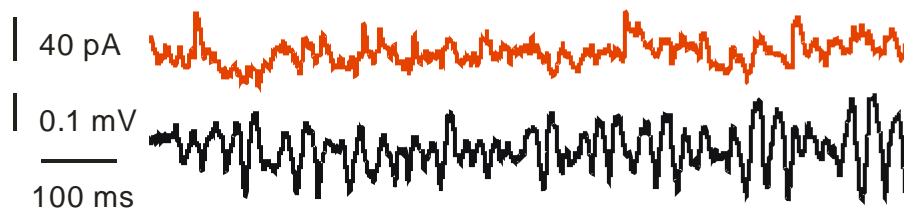


სურ. 30. პერისომატული ინტერნეირონების შპსდ (წითელი ფერის ჩანაწერი) ველის პოტენციალის (შავი ფერის ჩანაწერი) ოსცილაციის დროს.

კაინატის ზემოქმედება არ იწვევდა ამპლიტუდის შეცვლას, რომლის სიდიდეც უდრიდა 82.94 ± 34.54 pA. გამოწვეული შპსდ-ის ხანგრძლივობა (დროის ნახევარი) დაახლოებით ორჯერ ნაკლები იყო ვიდრე სპონტანური შპსდ-ის ხანგრძლივობა (5.21 ± 2.04 მს და 8.74 ± 2.39 მს; $p < 0.01$). ზრდის დროის კონსტანტა არ იცვლებოდა (სპონტანური შპსდ 0.81 ± 0.11 მს; გამოწვეული შპსდ 0.74 ± 0.17 მს). კლების დროის კონსტანტა მნიშვნელოვნად იცვლებოდა (სპონტანური შპსდ 10.82 ± 2.81 მს; გამოწვეული შპსდ 5.81 ± 0.96 მს, $p < 0.0007$). გამოწვეული შპსდ-ის პიკი ველის პოტენციალების გამა ციკლის უარყოფით პიკს ემთხვეოდა დროში, რაც იმას ნიშნავს, რომ კაინატის ზემოქმედების შედეგად

გააქტიურებული ნეირონული ქსელის დროს წარმოქმნილ მოქმედების პოტენციალებამდე დროის ინტერვალი $\pi/2$ უდრიდა.

ტრილამინარული ინტერნეირონების სპონტანური და გამოწვეული შპსდ-ის სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან (1.1 ± 1.09 ჰც და 33 ± 4.2 ჰც, $p < 0.02$). მათ ამპლიტუდებს შორის სხვაობა არ იყო მნიშვნელოვანი (21.2 ± 4.8 pA და 23 ± 0.1 pA). ასევე, არ იყო განსხვავებული ნახევარი დრო (4.4 ± 0.4 და 4.7 ± 0.3 მს). სტაბილური იყო ზრდის (0.5 ± 0.1 მს და 0.5 ± 0.4 მს) და კლების დროის კონსტანტაც (7.6 ± 0.2 და 7.2 ± 1.1 მს) ორივე შემთხვევაში. შპსდ-ის პიკი დროში ემთხვეოდა ველის გამა ციკლის დადებით პიკს და ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობაში იმყოფებოდა, მაშინ როცა აპსდ-ის კორელაციას ადგილი ჰქონდა ველის გამა ციკლების უარყოფითი პიკის სიახლოვეს.



სურ. 31. შპსდ-ები ტრილამინარულ უჯრედებში აღნიშნულია წითელი ფერით. შავი ფერის ჩანაწერით წარმოდგენილია ველის პოტენციალის ოსცილაცია.

საინტერესო ფაქტი იყო ის, რომ ტრილამინარული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალები ფაზა-ფიქსირებულ ურთიერთობაში იყო ველის პოტენციალის გამა ციკლების უარყოფით პიკთან, აპს და შპს დენები კი ნაკლებად ფაზა-ფიქსირებულ ურთიერთობას ავლენდა ველის პოტენციალის გამა ციკლების უარყოფით და დადებით პიკებთან, შესაბამისად.

პერისომატულ ინტერნეირონებში მოქმედების პოტენციალები ავლენდა სუსტ ფაზა-ფიქსირებულ ურთიერთობას (როტაცია მარჯვნიდან მარცხნივ) ველის გამა ციკლების დადებით პიკთან, ხოლო აპს და შპს დენები კორელაციაში იყო ველის გამა ციკლის დადებით და უარყოფით პიკებთან.

როგორც აღმოჩნდა, კაინატის ზემოქმედების შედეგად გააქტიურებულ ნეირონულ ქსელში ტრილამინარული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების გენერირება უფრო ზუსტად და დროში სტრუქტურებულად მიმდინარეობს, ვიდრე პერიოდმატულ ინტერნეირონებში, რომლებიც მოქმედების პოტენციალებს გენერირებს ველის გამა ციკლის დადებითი პიკის სიახლოვეს და თანაც როტაციულად. ამრიგად, პირამიდული უჯრედების სომა და დენდრიტები, რომლებიც CA3 ველიდან მომავალი შაფერის კოლატერალებით ინერვირდება რადიალურ შრეში, სხვადასხვა დროს განიცდის შემაკავებელ სინაპსურ ზემოქმედებას.

ცხრილი 4. ჰიპოკამპის CA1 ველის ოლმ, პერიოდმატული და ტრილამინარული ინტერნეირონების მემბრანული მახასიათებლები სპონტანური და კაინატიტ გამოწვეული აქტიურობების დროს. შემოკლებები: ზრ.τ - ზრდის τ, კლ.τ - კლების τ, პ.ა - პიკოამპერი, ჰც. - ჰერცი.

აპსდ	ოლმ		პერიოდმატული		ტრილამინარული	
	სპონტ.	გამოწვ.	სპონტ.	გამოწვ.	სპონტ.	გამოწვ.
პ.ა.	-20.8±4.9	-64.1±39.5	-64.3±22	-157.67±36.4	-21.15 ± 8.26	-133.62 ± 103.12
ჰც.	3±1	50.2±18.7	8.9±7.8	56.4±20.1	5.02±4.9	39.33±9.1
ზრ.τ(მს)	0.63±0.05	0.74±0.13	0.3	0.3	0.38±0.1	0.21±1.1
კლ. τ(მს)	3.6±1	7.2±5.6	1.9±0.2	2.5±0.7	4.68±1.76	5.45±1.02

შპსდ

პ.ა.	43.5±8.9	65.3±28.1	82.16±7.84	82.94±34.54	21.2±4.8	23±0.1
ჰც.	1±0.5	34.4±16.6	0.6±0.1	42.86±14.31	1.1±1.09	33±4.2
ზრ.τ(მს)	0.7±0.1	0.8±0.2	0.81±0.11	0.74±0.17	0.5±0.1	0.5±0.4
კლ. τ(მს)	4.9	4.9±0.9	10.82±2.81	5.81±0.96	7.6±0.2	7.2±1.1

მიღებული შედეგების განხილვა

ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების თანახმად MS-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება აუარესებს, თუმცა მთლიანად არ თრგუნავს ლაბირინთში საკვების ადგილმდებარეობის დასწავლის (ადგილის დასწავლა) უნარს. მრავალი ექსპერიმენტული მონაცემის მიხედვით სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული სისტემა მნიშვნელოვანია მეხსიერების ფუნქციისთვის (Lecourtier et al. 2011). თუმცა კვლევები, რომლებშიც იყენებენ MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების მეთოდს სხვადასხვა სივრცით ამოცანებით ტესტირებისას აღწერენ სივრცითი მეხსიერების, როგორც გაუარესებას (Cai et al 2012; Paban et al 2005), ასევე, ინტაქტურ ქცევას (Dashniani et al 2009; Dashniani et al 2015; Winters, Dunnett, 2004). სივრცითი მეხსიერების შეფასებისას სხვადასხვა ლაბორატორიაში ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების განსხვავება არ არის არაპრეცედენტული. ცნობილია, რომ სივრცითი გარემო (ლაბირინთის გარე და შიგა ორიენტირები) მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადგილისა და პასუხის დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე (Nilsson et al, 1990).

საინტერესო შედეგი გამოვლინდა MS-ის 192 IgG-საპორინით დაზიანების მქონე ცხოველებში პასუხის დასწავლის ვერსიაში: MS-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ცხოველები დასწავლის კრიტერიუმს აღწევდნენ უფრო სწრაფად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები. ამ ფაქტის ასახსნელად შეგვიძლია განვიხილოთ ლიტერატურაში არსებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში, ჰიპოკამპის ან სტრიატუმის დაზიანებამ ან ინაქტივაციამ ანუ მეხსიერების პროცესებთან ასოცირებული ერთ-ერთი სისტემის *down*-რეგულაციამ შესაძლოა გააუმჯობესოს მეორე სისტემასთან ასოცირებული დასწავლის და მეხსიერების პროცესები. მაგალითად, Chang-მა და Gold-მა (Chang, Gold, 2004) აჩვენეს, რომ ჰიპოკამპში ლიდოკაინის ინექცია არღვევს ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში სივრცით დასწავლას, მაგრამ აადვილებს პასუხის დასწავლას. ამ ფაქტების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ მეხსიერების ზოგიერთი ფუნქციური სისტემა დასწავლის პროცესში კონკურენციაშია მეხსიერების სხვა

სისტემასთან და მიიჩნევენ, რომ ასეთ შემთხვევებში დასწავლის გაუმჯობესება კარგი მტკიცებულებაა მეხსიერების მრავლობითი სისტემების ფუნქციობის შესახებ. (White, McDonald, 2002; Poldrack, Packard, 2003; Gold, 2004). ადგილის დასწავლისას, ვირთაგვები იყენებენ სივრცით ორიენტირებს სამიზნის ადგილის განსაზღვრისათვის, მაშინ როცა, მოტორული პასუხის დასწავლის შემთხვევაში ჯილდო (საკვები) მიიღწევა სხეულის განსაზღვრული მოძრაობის დასწავლით (მაგ. მობრუნება მარცხნივ).

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). ჰიპოკამპისა და სტრიატუმს შორის ამ ტიპის დისოციაცია ნაჩვენებია ადამიანებშიც (Doeller et al. 2008).

მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული პროექციების მონაწილეობის გარდა ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოვლინდა GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობა (Dashniani et al., 2018). ეს მონაცემები თანხმობაშია ზოგიერთი სხვა ავტორების მონაცემებთან (Lucas, Clem, 2018), რომლებიც ასევე იზიარებენ GABA-ერგული პროექციების ჩართულობას მეხსიერების ფუნქციაში. მეხსიერების დეფიციტი გაცილებით მცირეა, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში ვიდრე არასელექტიური დაზიანების პირობებში, რაც სივრცითი მეხსიერების პროცესებში მედიალური სეპტუმის არაქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელობაზე მიანიშნებს. ზოგიერთ კვლევაში აღწერილია, რომ MS-ში იბოტენის ან კაინის მჟავის მიკროინექცია, რომელიც უპირატესად GABA-ერგულ ნეირონებს აზიანებს, აუარესებს დასწავლას (Dwyer et al., 2007). ანატომიურად სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ პროექციებს შეუძლიათ არაპირდაპირი, თუმცა მძლავრი გავლენა მოახდინონ ჰიპოკამპის

პირამიდულ ნეირონებზე. სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ნეირონებისაგან განსხვავებით, რომლებიც ჰიპოკამპის ყველა ტიპის ნეირონებს (პირამიდულ ნეირონებს, დაკბილული ხვეულის მარცვლოვან უჯრედებს, შემაკავებელ ინტერნეირონებს) აინერვირებენ (Frotscher, Léránth, 1985), სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული ნეირონები სელექტიურად უკავშირდებიან მხოლოდ ჰიპოკამპის GABA-ერგულ ინტერნეირონებს (Freund, Antal, 1988). ამ სელექტიური კავშირებით სეპტოჰიპოკამპურ GABA-ერგულ ნეირონებს თეორიულად შეუძლიათ მძლავრი გავლენა მოახდინონ ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებზე და გამოიწვიონ მათი განშეკავება. მართლაც, კომბინირებულ სეპტოჰიპოკამპურ ანათლებზე მიღებული ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემების თანახმად სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული ნეირონების აქტივაცია იწვევს პირამიდული ნეირონების განშეკავებას (Toth et al., 1997) და ხელს უწყობს ჰიპოკამპში ხანგრძლივი პოტენციაციის ინდუცირებას. ხანგრძლივი პოტენციაცია უპირატესად ინდუცირდება, როცა პირამიდული ნეირონები მაქსიმალურად არიან გააქტივებული (Pavlidis et al., 1988).

ამრიგად, ჩვენს ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების თანახმად გამოვლინდა სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების ჩართულობა ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში. როგორ ახდენს სეპტოჰიპოკამპური პროექციები ჰიპოკამპის ელექტრული აქტიურობისა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების მოდულაციას, ჯერჯერობით სრულად შესწავლილი არ არის. ამ მიმართებით განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ჰიპოკამპის CA1 ველის პოტენციალის გამა ოსცილაცია, რომელიც არსებული მონაცემების მიხედვით დაკავშირებულია დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებთან (Fell, Axmacher, 2011). წარმოდგენილი ნაშრომის ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები ჩატარდა ჰიპოკამპის CA1 ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციის გენერირებაში სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციებისა და ამ პროექციების სამიზნე ნეირონების - ჰიპოკამპის ინტერნეირონების ჩართულობის კვლევის მიზნით.

ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში შევისწავლიდით მორფოლოგიურად იდენტიფიცირებულ ჰიპოკამპის ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიურ

მახასიათებლებს და მათ ჩართულობას კაინატის აპლიკაციის შედეგად განვითარებულ ჰიპოკამპის CA1 ველის გამა ოსცილაციებში. ინტერნეირონების სხვადასხვა ჯგუფები განსხვავებული აგებულებისა და ელექტროფიზიოლოგიური თვისებების გამო სხვადასხვანაირ მადულაციას ავლენს გამა ოსცილაციებზე და ზოგადად, თავის ტვინის რიტმებზე.

ინტერნეირონების ერთერთი ჯგუფის უჯრედები, ე.წ ოლმ ინტერნეირონები აქამდე არსებული მონაცემების თანახმად იმუნოპოზიტიური იყო მარკერ სომატოსტატინის მიმართ (Maccaferri et al. 2000; Martina et al. 2000; Oliva et al. 2000) და სუსტად იმუნოპოზიტიური პარვალბუმინისადმი (Klausberger et al., 2003; Somogyi, Klausberger, 2005). ჩვენს გამოკვლევაში აღმოჩნდა, რომ ოლმ უჯრედების ერთი ჯგუფი ხასიათდება სწრაფი განმუხტვით. ეს უჯრედები შეიცავს ცილა პარვალბუმინს, რაც განაპირობებს განმუხტვის მაღალ სიხშირეს (Kipiani, 2018 a). აქამდე კარგად ცნობილი სომატოსტატინის შემცველი ოლმ ინტერნეირონები თეტა რიტმის წამყვანი უჯრედებია როგორც ცოცხალ ცხოველებში in vivo (Buzsaki, 2002; Klausberger et al., 2003), ასევე ანათლებზე in vitro (Pike et al., 2000; Gillies et al., 2002; Hajos et al., 2004; Gloveli et al., 2005a,b) ჩატარებული ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით. აქ წარმოდგენილი პარვალბუმინის შემცველი ოლმ ინტერნეირონები განიმუხტებოდნენ გამა სიხშირით კაინატის აპლიკაციის საპასუხოდ CA1 ველში განვითარებული ველის გამა ოსცილაციის დროს (Kipiani, 2009 a).

გარდა პარვალბუმინის შემცველი ინტერნეირონებისა, მოხდა პარვალბუმინის მიმართ ნეგატიური ოლმ ინტერნეირონების რეგისტრაციაც, რომელთა განმუხტვის სიხშირე კაინატის დაწვეთების საპასუხოდ შეესაბამებოდა თეტა სიხშირეს ველის გამა ოსცილაციის ფონზე.

მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ CA1 უბანში ოლმ ინტერნეირონების ორი ჯგუფი არსებობს და თითოეული მათგანი განსხვავებული რიტმის რეგულაციაში მონაწილეობს. რადგან CA1 და CA3 ველის ანატომიური აგებულება განსხვავებულია, სრულიად მოსალოდნელია, რომ კაინატის ზემოქმედებით გამოწვეულ გამა ოსცილაციას სხვადასხვა მექანიზმი ედოს საფუძველად ამ ორ უბანში.

ზემოხსენებული შედეგების მსგავსი მონაცემები გამოქვეყნდა რამდენიმე შრომაში. თუმცა, ოლმ ინტერნეირონების განმუხტვის მაღალი სიხშირე ტემპორალური წილის ეპილეფსიას დაუკავშირეს (Dugladze et al., 2007). წარმოდგენილი მონაცემების თანახმად ოლმ ინტერნეირონებში შეზღუდული იყო ჰიპერპოლარიზაციით გააქტიურებული კათიონების დენი (I_h) ამ უჯრედების მომატებული აქტიურობის კომპენსაციის მიზნით. ჩვენს მიერ რეგისტრირებულ ოლმ ინტერნეირონებში I_h დენი შეუცვლელი იყო და ყველა ნეირონში გამოხატული იყო SAG კომპონენტი. ამრიგად, აქ წარმოდგენილ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება ითქვას, რომ ოლმ ინტერნეირონების განმუხტვის მაღალი სიხშირე გამოწვეულია მათი შინაგანი თვისებებით და არ ასახავს რაიმე დაავადების სიმპტომს. ამ მოსაზრებას ადასტურებს ახალი კვლევითი მონაცემები: ჩიტაჯალუმ და მისმა კოლეგებმა აჩვენეს, რომ მანამდე ჰომოგენურ ჯგუფად აღიარებული ოლმ ინტერნეირონები ჰეტეროგენული ნაკრებია (Chittajallu et al., 2013). ისინი ონტოგენეზური წარმოშობის მიხედვით ან კაუდალური განგლიონური შემაღლებიდანაა (caudal ganglionic eminence) წარმოშობილი, ან მედიალური შემაღლებიდან და შესაბამისად, მათი ჩართულობა ნეირონული ქსელის ოსცილაციებშიც განსხვავებულია. კაუდალური განგლიონიდან წარმოშობილი ოლმ ინტერნეირონები შეიცავს კალრეტინინს, ვაზოაქტიურ პეპტიდ Y-ს, ქოლეცისტოკინინს, რილინს და ნეიროპეპტიდ Y-ს, ხოლო მედიალური განგლიონიდან წარმოშობილი ოლმ ინტერნეირონები შეიცავს პარვალბუმინსა და სომატოსტატინს. ეს კიდევ ერთი დადასტურებაა აქ წარმოდგენილი მასალის შედეგებისა, კერძოდ, ოლმ უჯრედებში პარვალბუმინის არსებობის შესახებ. მართალია, ამ მეცნიერებმა ნახეს, რომ ოლმ უჯრედების ორი ჯგუფი განსხვავებულად მონაწილეობს ჰიპოკამპის ოსცილაციებში, მათი ფიზიოლოგიური მახასიათებლები არ გასხვავდებოდა მნიშვნელოვნად ერთმანეთისგან. ორივე ჯგუფის წარმომადგენლებს ჰქონდა მაღალი შესავალი წინაღობა, მემბრანის ნელი დროის კონსტანტა, მნიშვნელოვანი დეპოლარიზაციული SAG კომპონენტი მაჰიპერპოლარიზებული დენის გატარების საპასუხოდ, ნელი მოქმედების პოტენციალები და ზომიერად გამოხატული მოქმედების პოტენციალების აკომოდაცია სომაში მადეპოლარიზებული დენის გატარების დროს. ჩვენი

მონაცემების თანახმად, ამ ორი ტიპის ინტერნეირონების ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან (Kipiani, 2009 a; Kipiani, 2018 a).

ოლმ უჯრედების შინაგანი თვისებების განსხვავება ჩიტაჯალუს და აქ წარმოდგენილ შედეგებს შორის შესაძლოა გამოწვეული იყოს ექსპერიმენტში განსხვავებული გენეტიკური მოდიფიკაციების მქონე თავგების გამოყენებით. ზემოხსენებული ავტორების თანახმად, კაუდალური განგლიონიდან წარმოქმნილი ოლმ ინტერნეირონების განმუხტვის ალბათობა 1 mM კაინატის დაწვეთების საპასუხოდ სტრატუმ რადიატუმში უფრო დაბალია, ვიდრე მედიალური განგლიონიდან წარმოშობილი ინტერნეირონების განმუხტვის ალბათობა. ამასთან, კაუდალური განგლიონის ოლმ ინტერნეირონები განსხვავებულ ფაზა-ფიქსირებულ მდგომარეობაშია (phase locked) 211° ველის გამა ოსცილაციის ციკლების მიმართ მედიალური განგლიონის ოლმ ინტერნეირონების ფაზასთან (177°) შედარებით. შესაბამისად, კიდევ ერთხელ დადასტურდა ის ფაქტი, რომ პარვალბუმინის მიმართ იმუნოპოზიტიური და იმუნონეგატიური ოლმ ინტერნეირონები განსხვავებულად მონაწილეობს კაინატით გამოწვეულ ჰიპოკამპის გამა ოსცილაციებში.

სომატოსტატინის ექსპრესია იცვლება ჰიპოკამპის ნეირონებში განვითარების პარალელურად და მისი რაოდენობა ზრდასრულ მღრღნელებშია მაღალი. თუ თავიდან ორიენსის შრის ნეირონები იყო სომატოსტატინისადმი პოზიტიური, მოგვიანებით პირამიდულ შრეშიც აღინიშნება ამ ცილის სიუხვე (Kosaka et al., 1988). აქ წარმოდგენილი მასალა ადასტურებს იმ აღმოჩენას, რომ მხოლოდ პარვალბუმინის და სომატოსტატინის არჩევა გამოკვლევისთვის (მაგ. ოპტოგენეტიკური, ან „პეჩ-კლემპ“ ტექნოლოგიისთვის) არ იქნება ოპტიმალური გადაწყვეტილება CA1 ველის ინტერნეირონების იდენტიფიცირებისთვის (Mikulovic et al., 2015).

ოლმ ინტერნეირონების აქსონებს აქვს ასევე სტრატეგიული მნიშვნელობა ენტორინალური ქერქიდან და შაფერის კოლატერალებიდან შემოსული სიგნალების გასაკონტროლებლად. ისინი შემაკავებლად მოქმედებს პირამიდული უჯრედების აპიკალურ დენდრიტებზე ლაკუნოზუმ-მოლეკულურ შრეში, სადაც შემოდის ენტორინალური ქერქის მე-3 შრიდან წამოსული ეფერენტები და პირამიდული

უჯრედების აპიკალურ დენდრიტებზე ოლმ ახორციელებს შეკავებას (Leao et al., 2012). იგივე ოლმ უჯრედები შემაკავებლად მოქმედებს რადიალური შრის ინტერნეირონებზე და შედეგად, მონაწილეობს პირამიდული უჯრედების რადიალური შრის დენდრიტების განშეკავებაში, ხელს უწყობს რა CA3 ველიდან წამოსული ამაგზნებელი სიგნალების გადაცემას (Leao et al., 2012). იგივე ავტორებმა აჩვენეს, რომ ოლმ ინტერნეირონები ერთმანეთს ნაპრალური კავშირებით უკავშირდება. ხოლო მედიალური სექტუმიდან წამოსული ქოლინერგული კავშირები სწორედ ოლმ ინტერნეირონებთან მოდის. ხოლო CA1 ველის ყველა ტიპის GABA-ერგული ინტერნეირონი სექტუმის GABA-ერგული უჯრედებიდან იღებს პროექციებს და მათ შორის ჰიპოკამპის ოლმ ნეირონებიც (Buzsaki, 2006). ამრიგად, ოლმ უჯრედები აკონტროლებს CA1 ველის პირამიდულ უჯრედებში ინფორმაციის მიწოდებას. ოლმ ინტერნეირონების გამა სიხშირით განმუხტვა ხელს შეუწყობს CA1 ველის გამა ოსცილაციის კოჰერენტულობას, მითუმეტეს თუ სწრაფად განმუხტვადი პერისომატული ინტერნეირონები არ მონაწილეობენ გამა რიტმში, როგორც ამას კრაიგი და მაკბაინი ამტკიცებენ (Craig, McBain, 2015).

კრაიგისა და მაკბაინის მიერ აღწერილია CA1 უბნის უჯრედები, რომლებიც ფიქსირებულ ფაზაშია ველის პოტენციალის ფლუქტუაციის გამა რიტმთან. ეს უჯრედებია შორ მანძილზე პროეცირებადი ინტერნეირონები, რომლებიც უკავშირდება ერთი მხრივ CA3 ველის, მეორე მხრივ კი სექტუმის ნეირონებს (Craig, McBain, 2015). ამრიგად, სექტუმსა და ჰიპოკამპის CA1 უბანს შორის არის რეციპროკული GABA-ერგული კავშირები და სექტოჰიპოკამპური პროექციები ოლმ ინტერნეირონებთან მოდის, რომელიც მონაწილეობს რა გამა რიტმის მიმდინარეობაში, ექვემდებარება სექტუმიდან მოსულ ინფორმაციას.

პარვალუმინის შემცველი პერისომატული ინტერნეირონები მიჩნეულია გამა რიტმის წამყვან ინტერნეირონებად (Buzsaki, Wang, 2012; Hajos, Paulsen, 2009). როგორც ჩანს, ეს ჯგუფი მედიალური განგლიონიდან იღებს დასაბამს. ზემოთ აღვნიშნეთ, რომ გამა რიტმში ჩართული ოლმ უჯრედებიც მედიალური განგლიონიდანაა წარმოქმნილი. შეიძლება ვიფიქროთ, რომ მედიალური განგლიონიდან წარმოქმნილი ყველა ინტერნეირონი მონაწილეობს გამა რიტმში, მაგრამ კრაიგმა და მაკბაინმა ექსპერიმენტებში

აჩვენებს, რომ მედიალური განგლიონიდან წარმოქმნილი პერისომატული ინტერნეირონები CA1 ველის გამა ოსცილაციაში ნაკლებად მონაწილეობს (Craig, McBain, 2015).

ჩვენს მიერ წარმოდგენილი გამოკვლევის თანახმად, კაინატიტ გამოწვეული გამა ოსცილაციის დროს CA1 ველში ტრილამინარული უჯრედები განიმუხტებოდა ფიქსირებული ფაზით, ხოლო პერისომატული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების ფაზა როტაციას განიცდიდა ანუ არ იყო ფიქსირებულ ფაზაში გამა რიტმთან (Kipiani, 2009 b). წარმოდგენილი მონაცემები თანხვედრაშია ბოლო დროს გამოქვეყნებულ შედეგებთან (Craig, McBain, 2015). ამ ავტორებმა აჩვენეს, რომ როგორც კაუდალური (ქოლეცისტოკინინის შემცველი) ისე მედიალური (პარვალბუმინის შემცველი) განგლიონიდან წარმოქმნილი კალათისებური ინტერნეირონები არ არის ფიქსირებულ ფაზაში ველის გამა ციკლებთან. ამასთან, ნეირონების სხვა ჯგუფი, რომელიც კაუდალური განგლიონიდან იღებს დასაბამს ფიქსირებულ ფაზაში განიმუხტება ველის გამა ციკლების მიმართ და ეს უჯრედები ტრილამინარული ინტერნეირონებია. აღნიშნული შედეგები აჩვენებს, რომ ჩვენს მიერ წარმოდგენილი მონაცემები განმეორებადია და სარწმუნო.

ამრიგად, ტრილამინური უჯრედები CA1 ველის გამა რიტმის დროს ფიქსირებულ ფაზაში განიმუხტება და შესაძლებელია გამა რიტმის მარეგულირებელ ფუნქციას ასრულებდეს, რადგან ტრილამინარულ უჯრედებს შეუძლიათ რადიალურ შრეში CA3 ველიდან შემოსულ ამაგზნებელ სიგნალებზე „შანთინგ“ შეკავების განხორციელებაც (Craig, McBain, 2015).

სწრაფად განმუხტვადი კალათისებური ინტერნეირონები, რომლებიც პერისომატული ინტერნეირონების ერთერთ ქვეჯგუფს წარმოადგენს, კაინატიტა და კარბაქლით გამოწვეულ გამა ოსცილაციებში მთავარ როლს ასრულებს (Fisahn et al., 2004; Mann et al., 2005). თუმცა ამ ინტერნეირონების წვლილი *in vivo* ექსპერიმენტებში განსხვავებულ შედეგს აჩვენებს: მედიალური განგლიონიდან წარმოშობილი კალათისებური ინტერნეირონები გამა ოსცილაციას არეგულირებს მხოლოდ პირამიდულ შრეში და მათი გავლენა სხვა შრეებში არ აღინიშნება (Lasztocki, Klausberger, 2014). ამიტომ ჩვენი დაკვირვება არ წარმოადგენს ერთადერთ ექსპერიმენტულ შედეგს იმის თაობაზე, რომ

რომ პერიოდული ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალები არაა ფიქსირებულ ფაზაში ველის ოსცილაციის გამა ციკლებთან.

ჰიპოკამპის CA3 და CA1 უბნებში განსხვავებული გენერატორებია გამა რიტმისთვის და კალათისებური უჯრედები CA3-ში წარმოადგენს რიტმის გენერატორს (Buzsaki, Wang, 2012). CA1 უბანში კალათისებური ინტერნეირონების მოქმედების პოტენციალების როტაციას აქვს ადგილი, რაც იმას ნიშნავს, რომ ეს უჯრედები ნაკლებადაა ჩართული გამა რიტმის რეგულაციაში ტრილამინარულ უჯრედებთან შედარებით. შესაძლებელია, CA1 უბანში პერიოდული კალათისებური ინტერნეირონები მოდულატორულ ფუნქციას ასრულებდეს გამა რიტმის დროის განსაზღვრაში.

ამრიგად, ექსპერიმენტულად დადასტურდა, რომ ჰიპოკამპის CA1 უბანში შესაძლებელია გამა ოსცილაციის გამოწვევა მხოლოდ ლოკალური ნეირონული ქსელების აქტიურობის შედეგად და ამ უბნის შემაკავებელი GABA-ერგული უჯრედების ჩართულობა აღნიშნულ ოსცილაციაში განსხვავდება ჰიპოკამპის CA3 უბანში არსებული იგივე უჯრედების მოქმედებებისგან.

წარმოდგენილი შედეგები ტოვებს პასუხგაუცემელ კითხვებს გამა ოსცილაციებთან დაკავშირებით:

როგორ გამოვაცალკევოთ ტრილამინარული ან ოლმ ინტერნეირონების ქსელი სხვა ინტერნეირონებისგან რომ ვნახოთ, მხოლოდ მათი აქტიურობით თუ მოხდება გამა ოსცილაციის რეგისტრაცია CA1 უბანში?

ჰიპოკამპის CA1 ველის ოლმ ინტერნეირონები გამა რიტმის წამყვანია თუ თვითონ განიცდიან გამა რიტმით გააქტიურებას?

მომავალ გამოკვლევებში საჭიროა სწორად შეირჩეს ვიწრო სპეციფიკის, ინტერნეირონების ცალკეული ჯგუფისთვის სპეციფიკური მარკერები, რათა გაირკვას მათი ზუსტი როლი CA1 ველის აფერენტული და ეფერენტული კავშირებით შემოსული სიგნალების კონტროლსა და ლოკალური ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციაში.

ამრიგად, ქცევით და ელექტროფიზიოლოგიურ ექსპერიმენტებში მიღებული შედეგების და არსებული სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე ვვარაუდობთ, რომ სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციების მეხსიერების

პროცესებში მონაწილეობას გარკვეულწილად მათი ჰიპოკამპის CA1 ველის გამა სინშირის ლოკალური რიტმული ოსცილაციების პროცესებში ჩართულობა განაპირობებს, რაც CA1 ველის ოლმ ინტერნეირონებზე ზემოქმედების საშუალებით უნდა ხორციელდებოდეს.

შემაჯამებელი დასკვნები

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შეიძლება შემდეგი დასკვნების გამოტანა:

1. მედიალური სექტუმიდან ჰიპოკამპში პროეცირებადი ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს ჰიპოკამპდამოკიდებული სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას.
2. ჰიპოკამპის CA1 უბნის ნეირონული ქსელები დამოუკიდებლად გენერირებს ველის პოტენციალის გამა ოსცილაციებს.
3. ველის გამა ოსცილაციის დროს პერისომატული ინტერნეირონების მარეგულირებელი მოქმედება CA1 ველის გამა ოსცილაციაზე გამოხატულია მოქმედების პოტენციალების გამა სიხშირით გენერირებით და ფაზის როტაციით.
4. ტრილამინარული უჯრედები ფიქსირებული ფაზით გენერირებს მოქმედების პოტენციალებს ველის ოსცილაციის გამა ციკლის უარყოფითი პიკის სიახლოვეს. ამიტომ, ტრილამინარული უჯრედები CA1 ველის გამა ოსცილაციის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს.
5. გამოწვეული ამაგზნებელი პოსტინაპსური დენების ამპლიტუდის ზრდა ინტერნეირონებში მიუთითებს პირამიდული უჯრედების გაზრდილ აქტიურობაზე, რომელიც გამოიწვია გამა ოსცილაციამ და რომლის გამეორებითაც შესაძლებელია განხორციელდეს სპაიკის აღმოცენების დროზე დამოკიდებული პლასტიკურობა, რაც მეხსიერების საფუძველია.
6. ჰიპოკამპის CA1 უბანის ოლმ ინტერნეირონების ნაწილი სომატოსტატინის გარდა შეიცავს პარვალბუმინს და ავლენს არააკომოდაციურ თვისებებს სომაში მადეპოლარიზებელი დენის გატარების საპასუხოდ. არააკომოდაციური ოლმ უჯრედები გამა ოსცილაციის დროს გამა სიხშირით განიმუხტება. ამიტომ მართებულია დავუშვათ, რომ ჰიპოკამპის CA1 ველის ოლმ ინტერნეირონები ელექტროფიზიოლოგიურად განსხვავებული ორი ჯგუფის სახითაა წარმოდგენილი.

7. პარვალბუმინის შემცველი ოლმ ინტერნეირონები გამა სიხშირით განიმუხტება ველის გამა ოსცილაციის დროს და სავარაუდოდ მონაწილეობს ამ რიტმის რეგულაციაში.
8. პარვალბუმინიანი ოლმ ინტერნეირონები GABA-ერგულ პროექციებს იღებს სეპტუმიდან და ამრიგად, სეპტოჰიპოკამპური GABA-ერგული პროექციები ასევე ჩართულია ჰიპოკამპის CA1 უბნის გამა ოსცილაციაში, რომელიც მნიშვნელოვანია დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირებისათვის.

ლიტერატურის სია

1. იოსელიანი, თ. 1993, ზოგადი ნეიროფიზიოლოგია, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა.
2. ნანიშვილი, თ. 2002, სინაპსი. გამომცემლობა „მეგობარი“, თბილისი.
3. Adrian E. The impulses produced by sensory nerve endings: Part I. *J Physiol* 1926. 61, 49–72.
4. Agster KL and Burwell RD. Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Behavioural brain research* 2013. 254: 50-64
5. Alger B.E. and Nicoll R.A. GABA-mediated biphasic inhibitory responses in hippocampus. *Nature* 1979. 281: 315-317.
6. Amaral and Lavenex, hippocampal neuroanatomy. In: Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss T, O'Keefe, J. (Eds), *The hippocampus Book*. Oxford University, Oxford, 2007. 37-132
7. Amaral DG and Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989. 31:571-591.
8. Andersen P, Eccles J. Inhibitory phasing of neuronal discharge. *Nature*. 1962. Nov 17;196:645-7
9. Ascady L, Gorcs TJ, Freund TF. Different populations of VIP-immunoreactive interneurons are specialized to control pyramidal cells or interneurons in the hippocampus. *Neuroscience* 1996. 73, 317-334.
10. Axmacher N, Mormann F, Fernar ndez G, Elger CE, Fell J. Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Research Reviews* 2006. 52:170–182.
11. Azouz R and Gray C M. Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000. 97, 8110–8115
12. Banke T. G. and McBain CJ. GABAergic input onto CA3 hippocampal interneurons remains shunting throughout the development. *J Neurosci*. 2006. 26(45): 11720-11725.
13. Beshpalov AY, Dravolina OA, Zvartau EE, Beardsley PM, Balster RL. Effects of NMDA receptor antagonists on cocaine-conditioned motor activity in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2000, 390, 303–311.

14. Bunsey M, Eichenbaum H. Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*. 1996. 379: 255 – 257.
15. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*. 2007. 8(1):45-56.
16. Bartos M, Vida I, Frotscher M, Meyer A, Monyer H, Geiger JRP and Jonas P. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99, 13222–13227.
17. Bayer SA. *The rat nervous system*, Academic press australia, 1985. 335-352
18. Behrens CJ, van den Boom LP, de Hoz L, Friedman A, Heinemann U. Induction of sharp wave-ripple complexes in vitro and reorganization of hippocampal networks. *Nat Neurosci* 2005. 8:1560–1567.
19. Belluscio MA, Mizuseki K, Schmidt R, Kempter R, Buzsáki G. Cross-frequency phase-phase coupling between θ and γ oscillations in the hippocampus. *J Neurosci*. 2012 11;32(2):423-35..
20. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci*. 2002. 3:728-739.
21. Bliss TV, 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.
22. Boddeke HW, Best R, Boeijinga PH. Synchronous 20 Hz rhythmic activity in hippocampal networks induced by activation of metabotropic glutamate receptors in vitro. *Neuroscience*. 1997. 76(3):653-8.
23. Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*. 1995. 15(1 Pt 1):47-60.
24. Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, van Landeghem M, Buzsáki G. Dentate EEG spikes and associated interneuronal population bursts in the hippocampal hilar region of the rat. *J Neurophysiol*. 1995. 73(4):1691-705.
25. Brunel N, Wang XJ. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J Neurophysiol*. 2003. 90(1):415-30.
26. Buhl EH, Halasy K, Somogyi P. Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature*. 1994. 28;368(6474):823-8.

27. Buhl EH, Tamás G, Fisahn A. Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol*. 1998. 513 (Pt 1):117-26.
28. Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*. 1983. 287(2):139-71.
29. Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*. 2012. 35:203-25.
30. Buzsáki G. Neural syntax: cell assemblies, synapsesembles, and readers. *Neuron*. 2010. 4;68(3):362-85.
31. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*. 2002; 33:325–340.
32. Cai L, Gibbs RB, Johnson DA. Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum. *Neurosci Lett*. 2012. 506(2):261-5.
33. Carre GP, Harley CW. Glutamatergic activation of the medial septum complex: an enhancement of the dentate gyrus population spike and accompanying EEG and unit changes. *Brain Res*. 2000.861(1):16-25.
34. Chavas J and Marty A. Coexistence of excitatory and inhibitory GABA synapses in the cerebellar interneuron network. *J. Neurosci*. 2003. 23, 2019–2031.
35. Chittajallu R, Craig MT, McFarland A, Yuan X, Gerfen S, Tricoire1 L, Erkkila, Barron SC, Lopez CM, Liang BJ, Jeffries BW, Pelkey KA, and McBain CJ, Dual embryonic origins of functionally distinct hippocampal O-LM cells revealed by differential 5-HT3AR expression *Nat Neurosci*. 2013. 16(11): 1598–1607.
36. Chrobak JJ, András Lörincz and György Buzsáki. Physiological patterns in the hippocamp-entorhinal cortex system. *Hippocampus*. 2000. 10, (4), 457–465,
37. Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*. 1995. 378 (6552):75-8.
38. Cohen NJ, Poldrack RA, Eichenbaum H. Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*. 1997. 5(1-2):131-78.
39. Colom LV, Castaneda MT, Reyna T, Hernandez S, Garrido-Sanabria E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse* 2005. 58:151–164.
40. Craig MT and McBain CJ. Fast gamma oscillations are generated intrinsically in CA1 without the involvement of fast-spiking basket cells. *J Neurosci*. 2015. 35(8):3616-3624.

41. Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, Buzsáki G. Reliability and state dependence of pyramidal cell-interneuron synapses in the hippocampus: an ensemble approach in the behaving rat. *Neuron*. 1998. 21(1):179-89.
42. Csicsvari J, Hirase H, Czurkó A, Mamiya A, Buzsáki G. Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J Neurosci*. 1999. 19(16):RC20.
43. Daitz HM and Powell TP. Studies of the connections of the fornix system. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1954. 17, 75-82
44. Daoudal G and Debanne D. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. *Learn. Mem.* 2003. 10, 456–465
45. Dashniani MG, Beseliia GV, Maglakelidze GA, Burdzhnanadze MA, Chkhikvishvili NTs. Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process. *Georgian Med News*. 2009.(166):81-5.
46. Dashniani MG, Burjanadze MA, Naneishvili TL, Chkhikvishvili NC, Beselia GV, Kruashvili LB, Pochkhidze NO, Chighladze MR. Exploratory behavior and recognition memory in medial septal electrolytic, neuro- and immunotoxic lesioned rats. *Physiol Res*. 2015;64(5):755-67.
47. Dashniani M, **Kipiani E**, Burdzhnanadze M, Chkhikvishvili N, Beselia G, Kruashvili L, Naneishvili T. Effects of selective cholinergic and GABAergic lesions on the medial septal nucleus of place or response learning in plus-shaped maze. *Proceedings Of the Georgian National Academy of Science. Biomedical series*. 2018. 3-4; 44:129-135
48. DeFelipe J. Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex. *J Chem Neuroanat*. 1997. 14(1):1-19. Review.
49. De Paula DC, Torricelli AS, Lopreato MR, Nascimento JO and Viana MB. 5-HT(2A) receptor activation in the dorsolateral septum facilitates inhibitory avoidance in the elevated T-maze. *Behav Brain Res*. 2012. 226(1): 50-5.
50. Doeller CF and Burgess N. Distinct error-correcting and incidental learning of location relative to landmarks and boundaries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008. 105(15):5909-14.
51. Dragoi G, Carpi D, Recce M, Csicsvari J, Buzsaki G, Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *J Neurosci* 1999. 19, 6191-6199.
52. Drever BD, Riedel G and Platt B. The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behav. Brain Res*. 2011. 221: 505–514.

53. Dugladze T, Vida I, Tort AB, Gross A, Otahal J, Heinemann U, Kopell NJ, Gloveli T. Impaired hippocampal rhythmogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(44):17530-5.
54. Dwyer TA, Servatius RJ, Pang KC. Noncholinergic lesions of the medial septum impair sequential learning of different spatial locations. *J Neurosci*. 2007 Jan 10;27(2):299-303.
55. Elvander-Tottie E, Eriksson TM, Sandin J, Ogren SO. N-methyl-D-aspartate receptors in the medial septal area have a role in spatial and emotional learning in the rat. *Neuroscience*. 2006. 142(4):963-78.
56. Engel, A. K., Fries, P. & Singer, W. Dynamic predictions, oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Rev. Neurosci*. 2001. 2, 704–716
57. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005. 6:215-229.
58. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2005. 6(3):215-29.
59. Fell J. and Axmacher, N. 2011. The role of phase synchronisation in memory processes, *Nature reviews*. 12. 105-118
60. Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Fernandez G. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*. 2001. 4(12):1259-1264.
61. Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, Paulsen O. Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature*. 1998. 394(6689):186-9.
62. Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, Paulsen O. Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature*. 1998. 9;394(6689):186-9.
63. Fisahn A, Contractor A, Traub RD, Buhl EH, Heinemann SF and McBain CJ. Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainate-induced hippocampal gamma oscillations. *J. Neurosci*. 2004. 24, 9658–9668.
64. Freeman WJ. Relations between unit activity and evoked potentials in prepyriform cortex of cats. *J Neurophysiol*. 1968. 31(3):337-48.
65. Freund TF and Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* 1988. 336:170-173.
66. Freund TF, Buzsáki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*. 1996. 6(4):347-470.

67. 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.
68. Fuchs EC, Zivkovic AR, Cunningham MO, Middleton S, Lebeau FE, Bannerman DM, Rozov A, Whittington MA, Traub RD, Rawlins JN, Monyer H. Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. *Neuron*. 2007
69. Fukuda T, Kosaka T. Gap junctions linking the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus. *J Neurosci*. 2000. 15;20(4):1519-28.
70. Fukuda T, Kosaka T. The dual network of GABAergic interneurons linked by both chemical and electrical synapses: a possible infrastructure of the cerebral cortex. *Neurosci Res*. 2000. 38(2):123-30.
71. 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.
72. Gaykema RP, Van Der Kuil J, Hersh LB and Luiten PG. Patterns of direct projections from the hippocampus to the medial septum-diagonal band complex: anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunohistochemistry of choline acetyltransferase. *Neuroscience*. 1991. 43:349–360.
73. Gillies MJ, Traub RD, LeBeau FE, Davies CH, Gloveli T, Buhl EH, Whittington MA. A model of atropine-resistant theta oscillations in rat hippocampal area CA1. *J Physiol (Lond)*. 2002. 543:779 –793
74. Giovannini, MG., Rakovska A, Benton RS., Pazzagli M, Bianchi L and Pepeu G. Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience*. 2001. 106(1): 43-53.
75. Gloveli T, Dugladze T, Rotstein HG, Traub RD, Monyer H, Heinemann U, Whittington MA, Kopell NJ. Orthogonal arrangement of rhythm-generating microcircuits in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005a. 102(37):13295-300.
76. Gloveli T, Dugladze T, Saha S, Monyer H, Heinemann U, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. Differential involvement of oriens/pyramidal interneurons in hippocampal network oscillations in vitro. *J Physiol (Lond)*. 2005b. 562:131–147.
77. Gold PE, "Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory." *Neurobiol Learn Mem.*, 2003. 80(3): 194-210.

78. Golomb D, Donner K, Shacham L, Shlosberg D, Amitai Y, Hansel D. Mechanisms of firing patterns in fast-spiking cortical interneurons. *PLoS Comput Biol.* 2007. 3(8):e156
79. Gruber, T., Keil, A. & Müller, M. M. Modulation of induced gamma band responses and phase synchrony in a paired associate learning task in the human EEG. *Neurosci. Lett.* 2001. 316, 29–32.
80. Gulyás AI, Hájos N, Katona I, Freund TF. Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur J Neurosci.* 2003. 17(9):1861-72.
81. Gupta A, Wang Y, Markram H. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science.* 2000. 14;287(5451):273-8.
82. Haider B, McCormick DA. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron.* 2009. 30;62(2):171-89.
83. Hájos N, Katona I, Naiem SS, MacKie K, Ledent C, Mody I, Freund TF. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci.* 2000. 12(9):3239-49.
84. Hajos N, Palhalmi J, Mann EO, Nemeth B, Paulsen O, Freund TF. Spike timing of distinct types of GABAergic interneuron during hippocampal gamma oscillations *in vitro*. *J Neurosci.* 2004. 24:9127–9137.
85. Hájos N, Paulsen O. Network mechanisms of gamma oscillations in the CA3 region of the hippocampus. *Neural Netw.* 2009. 22(8):1113-9.
86. Harris KD, Csicsvari J, Hirase H, Dragoi G, Buzsáki G. Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature.* 2003. 31;424(6948):552-6.
87. Henderson Z and Jones GA. GABA receptors in the medial septum/diagonal band slice from 16-25 day rat. *Neuroscience.* 2005. 132(3): 789-800.
88. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2006. 16: 710–715.
89. Hopfield J. Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature.* 1995. 376, 33–36.
90. Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FE, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, Whittington MA, Monyer H. Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron.* 2001. 16;31(3):487-95.
91. Jakab RL and Leranath C. Septum. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*. San Diego: Academic Press, 1995. 405-442.

92. Jasper HH and Andrews HL, Brain potentials and voluntary muscle activity in man. *J. Neurophysiol.* 1938. 1:87-100
93. Jonas P, Bischofberger J, Fricker D, Miles R. Interneuron Diversity series: Fast in, fast out--temporal and spatial signal processing in hippocampal interneurons. *Trends Neurosci.* 2004. 27(1):30-40.
94. Jutras, M. J. & Buffalo, E. A. Synchronous neural activity and memory formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. 20, 150–155.
95. Kaila K. Ionic basis of GABA_A receptor channel function in the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1994. 42:489-537.
96. Kawaguchi Y, Kubota Y. Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. *J Neurosci.* 1996. 15;16(8):2701-15.
97. Kawaguchi Y. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci.* 1993. 13(11):4908-23.
98. Kelsey JE, Vargas H. Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behav Neurosci.* 1993. 107(4):565-74.
99. **Kipiani E. a** O-LM interneurons are transiently recruited into field gamma oscillations evoked by brief kainate pressure ejection onto area CA 1 in mice hippocampal slices. 2009. 2, 63-68.
100. **Kipiani E. b** Timing of action potentials and input currents in perisomatic and trilaminar interneurons during kainite induced gamma oscillations in mice CA 1 hippocampus. 2009. 5, 75-80.
101. **Kipiani E.a** Electrophysiological groups of O-LM, perisomatic and trilaminar interneurons in CA1 mice hippocampus. *J. Experimental and Clinical medicine.* 2018. 1, 80-85
102. **Kipiani E.b** Characteristics of gamma oscillations induced by kainate pressure ejection on CA1 hippocampus of mice brain slices in submerged chambers. *Georgian Medical News.* 2018. 5, 158-163.
103. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JD, Cobden PM, Buzsaki G, Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature.* 2003. 421:844–848.
104. Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science.* 2008. 4;321(5885):53-7..

105. Köhler C, Chan-Palay V, Wu JY. Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project to the hippocampal region in the rat brain. *Anat Embryol.* 1984. 169:41–44.
106. Kopell N and Ermentrout GB, Mechanisms of phase locking and frequency control in pairs of coupled neural oscillators. In: Fielder B editor, *Handbook on Dynamical Systems.* New York: Elsevier, 2002. 3-54
107. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000. 15;97(4):1867-72.
108. Kosaka T, Wu JY and Benoit R. GABAergic neurons containing somatostatin-like immunoreactivity in the rat hippocampus and dentate gyrus. *Exp. Brain Res.* 1988. 71, 388-398.
109. Laszotzci B, Klausberger T. Layer-specific GABAergic control of distinct gamma oscillations via Kir3 channel activation. *J Physiology* 2014. 592:4187-4199
110. Laurberg, S. Commissural and intrinsic connections of the rat hippocampus. *The Journal of comparative neurology* 1979. 184:685-708.
111. Lavenex P, Amaral DG. Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus* 2000. 10:420–430.
112. Leao RN, Mikulovic S, Leao KE, Munguba H, Gezelius H, Enjin A, Patra K, Eriksson A, leaw LM, Tort AB, Kullander K. OLM interneurons differentially modulate CA3 and entorhinal inputs to hippocampal CA1 neurons. *Nat Neurosci.* 2012. 15(11):1524-1530.
113. LeBeau FE, Towers SK, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. Fast network oscillations induced by potassium transients in the rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* 2002. 542:167-79.
114. Lecourtier L, De Vasconcelos AP, Leroux E, Cosquer B, Geiger K, Lithfous S et al., Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. *Hippocampus.* 2011. 21:1277–1289.
115. 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.
116. Lee S, Hjerling-Leffler J, Zaghera E, Fishell G, Rudy B. The largest group of superficial neocortical GABAergic interneurons expresses ionotropic serotonin receptors. *J Neurosci* 2010. 30:16796 –16808.
117. Leranath C and Hajszan T. Extrinsic afferent system to the dentate gyrus. *Progress in brain research* 2007. 163, 63-799

118. Leung LS and Ma J. MS modulates hpc gamma activity and PPI in NMDA receptor antagonist model of schizophrenia, *Schizop Res.* 2018. 198:36-44.
119. Lewis PR, Shute CC. The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain* 1967. 90:521–540.
120. Lisman JE and Buzsaki G. A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillation, *Schizophrenia. Bull.* 2008. 34. 974-980
121. Lisman JE and Idiart MAP. Storage of 7 ± 2 short term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 1995. 267, 1512-1515
122. Lopes Aguiar C. Romcy-Pereira RN, Escorsim Szawka R, Galvis-Alonso OY, Anselmo-Franci JA. and Pereira Leite J. "Muscarinic acetylcholine neurotransmission enhances the late-phase of long-term potentiation in the hippocampal-prefrontal cortex pathway of rats in vivo: a possible involvement of monoaminergic systems." *Neuroscience*. 2008. 153(4): 1309-19.
123. Lucas EK, Clem RL. GABAergic interneurons: The orchestra or the conductor in fear learning and memory? *Brain Res Bull.* 2018 Jul;141:13-19.
124. Lytton WW, Sejnowski TJ. Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *J Neurophysiol.* 1991.66(3):1059-1079.
125. Ma J, Leung LWS, Relation between hippocampal γ waves and behavioral disturbances induced by phencyclidine and methamphetamine. *Behavioral Brain Research* 2000. 111, 1-11
126. Maccaferri G, Lacaille JC. Interneuron Diversity series: Hippocampal interneuron classifications - making things as simple as possible, not simpler. *Trends Neurosci.* 2003. 26(10):564-571.
127. Maccaferri G, Roberts JD, Szucs P, Cottingham CA & Somogyi P. Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAergic neurones in rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* 2000. 524, 91–116.
128. Mainen ZF, Sejnowski TJ. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature.* 1996. 382(6589):363-366.
129. Mann EO and Paulsen O. Mechanisms underlying gamma ('40 Hz') network oscillations in the hippocampus – a mini-review, *Biophysics and molecular biology*, 2005. 87, 67-76

130. Mann EO, Suckling JM, Hajos N, Greenfield SA, Paulsen O. Perisomatic feedback inhibition underlies cholinergically induced fast network oscillations in the rat hippocampus in vitro. *Neuron*. 2005. 6;45(1):105-117.
131. Manns ID, Mainville L and Jones BE. Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to the entorhinal cortex. *Neuroscience*. 2001. 107(2): 249-63.
132. Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci*. 2004. 5(10):793-807.
133. Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M. & Sakmann, B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997. 275, 213–215,
134. Martina M, Vida I and Jonas P. Distal initiation and active propagation of action potentials in interneuron dendrites. *Science*. 2000. 287, 295–300.
135. Martina, M., Royer, S., and Pare´ , D. Cell-type-specific GABA responses and chloride homeostasis in the cortex and amygdala. *J. Neurophysiol*. 2001. 86, 2887–2895.
136. Mc Lelland D and Paulsen O. Neuronal oscillations and the rate-to-phase transform: mechanism, model and mutual information. *J Physiol*. 2009. 587, 769-785
137. McBain CJ, Fisahn A. Interneurons unbound. *Nat Rev Neurosci*. 2001. 2(1):11-23.
138. McGaughy J, Everitt BJ, Robbins TW and Sarter M. The role of cortical cholinergic afferent projections in cognition: impact of new selective immunotoxins. *Behav. Brain Res*. 2000. 115: 251–263.
139. Meibach RC and Siegel A. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Brain Research* 1977a. 124, 197-224.
140. Melloni L, Molina C, Pena M, Torres D, Singer W, Rodriguez E. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci* 2007. 27:2858–2865.
141. Mikulovic C, Rostrepo CE, Hilscher MM, Kullander K and Leao RN. Novel markers for OLM interneurons in the hippocampus. *Frontiers in cellular neurosci*. 2015. Vol.9:201
142. Miles R, Tóth K, Gulyás AI, Hájos N, Freund TF. Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron*. 1996.16(4):815-823.
143. Milner B. The memory defect in bilateral hippocampal lesions. *Psychiatr Res Rep* 1959. 11:43–52.

144. Milner B. Memory and the medial temporal regions of the brain. In: Pribram KP, Broadbent DE, editors. *Biology of Memory*. New York: Academic Press. 1970. 29–50.
145. 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.
146. Minlebaev M, Colonnese M, Tsintsadze T, Sirota A, Khazipov R. Early γ oscillations synchronize developing thalamus and cortex. *Science*. 2011. 14;334(6053):226-229.
147. Misgeld U, Frotscher M. Postsynaptic GABAergic inhibition of non-pyramidal neurons in the guinea-pig hippocampus. *Neuroscience*. 1986. 19, 193-206.
148. Mody I, Pearce RA. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends Neurosci*. 2004. 27(9):569-575.
149. Montgomery SM, Buzsáki G. Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *Proc. Natl Acad.Sci. USA* 2007. 104, 14495–14500
150. Morita K, Kalra R, Aihara K, Robinson HP. Recurrent synaptic input and the timing of gamma-frequency-modulated firing of pyramidal cells during neocortical "UP" states. *J Neurosci*. 2008. 28(8):1871-81.
151. Nilsson OG, Brundin P, Björklund A. Amelioration of spatial memory impairment by intrahippocampal grafts of mixed septal and raphe tissue in rats with combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain. *Brain Res*. 1990. 515(1-2):193-206
152. Nyhus E, Curran T. Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci and behav*. 2010. 34; 1023-1035.
153. O'Reilly RC, Rudy JW. Conjunctive representations in learning and memory: Principles of cortical and hippocampal function. *Psychol Rev* 2001. 108:311–345.
154. O'Keefe J, Recce ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*. 1993. 3(3):317-30.
155. Oliva AA Jr, Jiang M, Lam T, Smith KL & Swann JW. Novel hippocampal interneuronal subtypes identified using transgenic mice that express green fluorescent protein in GABAergic interneurons. *J Neurosci*. 2000; 20, 3354–3368.
156. Oren I, Mann EO, Paulsen O, Hájos N. Synaptic currents in anatomically identified CA3 neurons during hippocampal gamma oscillations in vitro. *J Neurosci*. 2006. 26(39):9923-34.

157. Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, Fernánde z G, Maris E, Jensen O, Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci*, 2006. 26(28):7523–7531.
158. Paban V, Chambon C, Jaffard M, Alescio-Lautier B. Behavioral effects of basal forebrain cholinergic lesions in young adult and aging rats. *Behav Neurosci*. 2005. 119(4):933-45.
159. Packard MG, Hirsh R., White NM. 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.
160. 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(1-2):383-7.
161. Penttonen M, Kamondi A, Ascady L, Buzsaki G. Gamma frequency oscillation in the hippocampus of rat: intracellular analysis in vivo. *Eur J Neurosci*. 1998. 10:718-728.
162. Pike FG, Goddard RS, Suckling JM, Ganter P, Kasthuri N, Paulsen O. Distinct frequency preferences of different types of rat hippocampal neurones in response to oscillatory input currents. *J Physiol (Lond)*. 2000. 529:205–213.
163. Pitkänen A, Pikkarainen M, Nurminen N and Ylinen A. Reciprocal Connections between the Amygdala and the Hippocampal Formation, Perirhinal Cortex, and Postrhinal Cortex in Rat: A Review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000. 911, 369-391.
164. Poldrack RA, Packard MG. Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*. 2003;41(3):245-51.
165. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: Different mechanisms for the “long” in long-term potentiation. *Trends Neurosci* 2007. 30:167– 175.
166. Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R & Bialek W. *Spikes: Exploring the Neural Code*. The MIT Press, Cambridge, MA, USA. 1997.
167. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pirvola U, Saarma M, Kaila K. The K^+/Cl^- cotransporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999. 397, 251-255
168. Roland JJ and Savage LM. "The role of cholinergic and GABAergic medial septal/diagonal band cell populations in the emergence of diencephalic amnesia." *Neuroscience*. 2009. 160(1): 32-41.
169. Shapiro ML, Ferbinteanu J. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006. 103: 4287-4292.

170. Shibata, H. Direct projections from the anterior thalamic nuclei to the retrohippocampal region in the rat. *The Journal of comparative neurology*. 1993. 337, 431-445.
171. Sigel E. and Steinmann M. Structure, function and modulation of GABA_A receptors. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012. 287. 48, 40224-40231
172. Singer W. Consciousness and the binding problem. *Ann NY Acad Sci* 2001. 929:123–146.
173. Soltesz I, Deschênes M. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *J Neurophysiol*. 1993. 70(1):97-116.
174. Somogyi P, Katona L, Klausberger T, Lasztozci B, Vi Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in hippocampus. *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci* 2013.
175. Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol*. 2005. 562(Pt 1):9-26.
176. Somogyi P, Tamás G, Lujan R, Buhl EH. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998. 26(2-3):113-35.
177. Sotty F, Danik M, Manseau F, Laplante F, Quirion R, Williams S. Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J Physiol* 2003. 551:927–943.
178. Squire LR, Kandel E. R. *Memory – from Mind to Molecules*. Scientific American Library, A division of HPHLP. New York. 2000.
179. Sun Y, Nguyen JP, Le L, Saur D, Choi J, Callaway EM, Xu X. Cell-type-specific circuit connectivity of hippocampal CA1 revealed through cre-dependent rabies tracing. *Cell Rep*. 2014. 7(1):269-280.
180. Tateno T, Robinson HP. Integration of broadband conductance input in rat somatosensory cortical inhibitory interneurons: an inhibition-controlled switch between intrinsic and input-driven spiking in fast-spiking cells. *J Neurophysiol*. 2009. 101(2):1056-72.
181. Teyler TJ and DiScenna P. The Hippocampal memory indexing theory. *Behav neurosci* 1986. 100:147-152
182. Teyler TJ and Rudy JW. The Hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus* 2007. 17:1158-1169

183. The Synaptic Organization of the Brain. Fifth Edition. Edited by Gordon M Shepherd. 2004. Oxford University Press.
184. Thinschmidt JS, Frazier CJ, King MA, Meyer EM and Papke RL. "Septal innervation regulates the function of alpha7 nicotinic receptors in CA1 hippocampal interneurons." *Exp Neurol* . 2005. 195(2): 342-52.
185. Tóth K, Freund TF, Miles R. Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J Physiol*. 1997 (Pt 2):463-74.
186. Towers SK, LeBeau FE, Gloveli T, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. Fast network oscillations in the rat dentate gyrus in vitro. *J Neurophysiol*. 2002. 87(2):1165-1168.
187. Traub, R.D., Whittington, M.A., Colling, S.B., Buzsáki, G., and Jefferys, J.G.R. Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus in vitro and in vivo. *J. Physiol*. 1996. 493, 471–484.
188. Tukker JJ, Fuentealba P, Hartwich K, Somogyi P, Klausberger T. Cell type-specific tuning of hippocampal interneuron firing during gamma oscillations in vivo. *J Neurosci*. 2007 Aug 1;27(31):8184-9. Erratum in: *J Neurosci*. 2009. 29(9):3009.
189. Tulving E. *Elements of Episodic Memory*. 1983. Oxford: Clarendon Press.
190. Tyan L, Chamberland S, Magnin E, Camiré O, Francavilla R, David LS, Deisseroth K, Topolnik L. Dendritic inhibition provided by interneuron-specific cells controls the firing rate and timing of the hippocampal feedback inhibitory circuitry. *J Neurosci*. 2014. 34(13):4534-47.
191. Uhlhaas and Singer. Neural synchrony in brain disorders:relevance for cognitive disfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006. 53: 155-168
192. Uhlhaas PJ, Pipa G, Neueschwander S, Wibral M, Singer W. A new look at gamma? High – (>60 Hz) gamma-band activity in cortical networks: Function, mechanisms and impairment. *Progress in biophysics and Molecular Biology* 2011. 105. 14-28.
193. Unal G, Joshi A, Viney TJ, Kis V, Somogyi P. Synaptic targets of MS projections in the hpc and extrahpc cortices of the mouse. *J Neurosci*. 2015.35(48):15812-15826.
194. Vanderwolf and Leung. Hippocampal rhythmic slow activity: a brief history and effects of entorhinal lesions and phencyclidine. In: Siefert, G. (Ed). *Neurobiology of the hippocampus*. Academic. London. 1983. 275-302.
195. Van der Zee EA and Luiten PG. Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol.*, 1999, 58(5): 409-71.

196. Vida, I, Bartos, M, Jonas P. Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron network by homogenizing firing rates. *Neuron* 2006. 49, 107-117
197. Wang XJ, Buzsáki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci.* 1996. 16(20):6402-13.
198. Wang XJ. Ionic basis for intrinsic 40 Hz neuronal oscillations. *Neuroreport.* 1993 Dec 13;5(3):221-4. Erratum in: *Neuroreport.* 12;5(4):531.
199. Wang XJ Buzsaki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J. Neurosci.* 1996. 16, 6402–6413.
200. White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2002 Mar;77(2):125-84.
201. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature.* 1995. 373(6515):612-615.
202. Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol.* 2000. 38(3):315-36.
203. Whittington MA, Traub RD. Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci.* 2003. 26(12):676-82.
204. Wilson HR, Cowan JD. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys J.* 1972. 12(1):1-24.
205. F SB. Selective lesioning of the cholinergic septo-hippocampal pathway does not disrupt spatial short-term memory: a comparison with the effects of fimbria-fornix lesions. *Behav Neurosci.* 2004. 118(3):546-62.
206. Witter, M.P. Intrinsic and extrinsic wiring of CA3: indications for connectional heterogeneity. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)* 2007. 14, 705-713.
207. Witter, M.P., Wouterlood, F.G., Naber, P.A., and Van Haeften, T. Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000. 911, 1-24.
208. Zarrindast MR., Ardjmand A, Ahmadi S and Rezayof A. "Activation of dopamine D1 receptors in the medial septum improves scopolamine-induced amnesia in the dorsal hippocampus." *Behav Brain Res.* 2012. 229(1): 68-73.

AD SE IPSUM

მადლიერების გრძნობით ვარ აღსავსე ყველა იმ ადამიანის მიმართ, ვინც დისერტაციაზე მუშაობის დროს იყო ჩემს გვერდით, მამხნევებდა და მხარს მიჭერდა შრომის გასაგრძელებლად და დასაბოლოოვებლად.

უპირველესყოვლისა, განსაკუთრებულ მადლობას ვუხდის ჩემს ხელმძღვანელს, ქალბატონ მანანა დაშნიანს. მასთან მუშაობა იყო მეტად სასიამოვნო პროცესი. მის ლაბორატორიაში არის გამორჩეულად თბილი ურთიერთობა თანამშრომლებს შორის. არამარტო სამეცნიერო საკითხებს ვსწავლობდი მასთან, არამედ ზეადამიანურ ურთიერთობას, რომელიც სამაგალითოა ყოველი თაობისთვის. მადლობელი ვარ, რომ წილად მხვდა ქალბატონ მანანასთან მუშაობა.

მადლობას ვუხდის ჩემს მეორე ხელმძღვანელს, ქალბატონ ვერა ცინცაძეს, დიდი მხარდაჭერისთვის, ვის გარეშეც ვერ შევძლებდი ნაშრომის დასრულებას.

მადლობას ვუხდის აკადემიკოს თემურ ნანეიშვილს. სტუდენტობისას, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიის ფაკულტეტზე სწავლის დროს, პირადად გაცნობამდე იმდენი კარგი რამ მქონდა მოსმენილი მისი სამეცნიერო შრომების შესახებ, რომ ჩემი სამაგისტრო ნაშრომის შესასრულებლად მას მივაკითხე ფიზიოლოგიის ინსტიტუტში. მას მერე ყოველთვის ტკბილად ვიხსენებ მის ლაბორატორიაში გატარებულ დროს, რადგან ჩემი შთაგონება ნეირომეცნიერებისადმი იმ ლაბორატორიიდან იწყება და მომყვება დღემდე. მასთან თანამშრომლობა ჩემთვის ძალის მომცემია.

მადლობას ვუხდის ქალბატონ მაია ბურჯანაძეს უამრავი რჩევისთვის, რომელსაც დაუზარებლად მიზიარებდა. დიდი მადლობა ქალბატონ ნინო ჩხიკვიშვილს თანადგომისა და გაწეული შრომისთვის.

მადლობას ვუხდის ლაბორატორიის ყველა თანამშრომელს, რომლებიც არაჩვეულებრივ გარემოს ქმნიდნენ მუშაობისთვის. გულთბილი და მეგობრული მადლობა ლალი ყრუაშვილს და გელა ბესელიას.

მადლიერი ვარ რექტორის, ბატონი სერგო ვარდოსანიძის, რომელმაც გამაბედინა ნაშრომის ბოლომდე მიყვანა. მადლობას ვუხდის უნივერსიტეტის თანამშრომლებს, დეკანს, ბატონ ლევან ქისტაურს, ქალბატონ მადლენა ტორონჯაძეს, ბატონ პაატა გოგიშვილს და ბატონ ვაჟა ნებიერიძეს. მათი გვერდში დგომის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ჩემი ნაშრომის დასრულება.

მადლიერება მინდა გამოვხატო ჩემი გარდაცვლილი ხელმძღვანელების - აკადემიკოს თეიმურაზ იოსელიანის და დოქტორ უვე ჰაინემანის მიმართ, აქ წარმოდგენილ სადისერტაციო ნაშრომში მათი დიდი წვლილის გამო.

მადლობას ვუხდის ჩემს მეგობრებს, ჩემს მოსწავლეებს, რომლებიც ნამდვილად იყვნენ ჩემი შთაგონების წყაროები ამ თემაზე მუშაობის დროს, ჩემი სკოლის თანამშრომლებს, რომლებსაც არაერთხელ გავუმხნევებივარ და გავუძლიერებებარ, რაც ესოდენ მნიშვნელოვანია დისერტაციაზე მუშაობის დროს.

Acknowledgements

I feel grateful towards all the people who were next to me while working on the dissertation, who inspired and supported me to keep on working and bring it to the end.

First of all I would like to express special thankfulness towards my supervisor Dr. Manana Dashniani. Working with her was a pleasant process. There is uniquely warm atmosphere among the colleagues in her laboratory. I learned not only scientific approaches from her but also social relationships, that should be an example for all generations. I am thankful and I feel lucky that I had been given an opportunity to work under her supervision.

I am thankful to my other supervisor Dr. Vera Tsintsadze for her enormous support, without which I would not be able to finish my PhD thesis.

I am grateful to Academician Temur Naneishvili. When I was a student of Faculty of Biology at Tbilisi State University before I met him personally I had heard so many good things about his scientific works that I visited him at the Institute of Physiology for asking to supervise my Master's thesis. Ever since I have great memories about the good time spent in the lab, since my inspiration with neuroscience began there. Working with him empowers me.

I am thankful towards Dr. Maia Burjanadze for timely advices which she shared immediately when necessary. Many thanks to Dr. Nino Chkhikvishvili for encouragement and support.

I would like to thank all lab coworkers, who created a wonderful working atmosphere. Cordial and friendly thanks to Dr. Lali Kruashvili and Dr. Gela Beselia.

I feel grateful towards the rector of the university, Prof. Dr. Sergo Vardosanidze, who encouraged me to finish the PhD work. I am also thankful to the dean of the faculty Prof. Dr. Levan Qistauri, Ms. Madlena Toronjadze, Dr. Paata Gogishvili and Dr. Vazha Nebieridze. Without their support it would not be possible to end the work.

I would like to mention the merit of my passed away supervisors Acad. Teimuraz Ioseliani and Dr. Uwe Heinemann. Here presented work owes them a lot.

Lots of thanks to my friends, to my school students, who were really my inspirations during the working process on the thesis. Many thanks to my colleagues who were immensely supportive to my work.