



აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ხათუნა რუსაძე

**მეხსიერებისა და ჰიპოკამპის ქოლინერგული ტრანსმისიის
მოდულაცია სექტოჰიპოკამპური პროექციებით**

05 მეცნიერება/საბუნებისმეტყველო მეცნიერებანი
0504 ბიოლოგია/სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებანი
050404 ფიზიოლოგია (ადამიანისა და ცხოველთა)

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

ქუთაისი

2016

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ბიოლოგიის დეპარტამენტის ფიზიოლოგიის ლაბორატორიასა და ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ქცევისა და კოგნიტიურ ფუნქციათა ლაბორატორიაში.

სამეცნიერო

ხელმძღვანელი:

თემურ ნანიეშვილი

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, აკადემიკოსი,

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვიცე-პრეზიდენტი

თანახელმძღვანელი:

რენკო საკანდელიძე

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი

რეცენზენტები:

1. ელენე აზიანიძე

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი,

მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის უფროსი

2. მზია ჟვანია

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი,

ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის თავის

ტვინის ულტრასტრუქტურის და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიის

გამგე

დისერტაციის დაცვა შედგება აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს მიერ შექმნილ სადისერტაციო კომისიის სხდომაზე 2016 წლის 17 ივლისს 13 საათზე.

მისამართი: 4600, ქუთაისი, თამარ მეფის ქუჩა N59, პირველი კორპუსი, აუდიტორია N1114.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სამეცნიერო ბიბლიოთეკაში (4600, ქუთაისი, თამარ მეფის ქუჩა N59).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 16.06.2016.

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი

პროფესორი ზ.სოხაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა

ჰიპოკამპი და მედიალური სეპტუმი (მედიალ სეპტუმ-Mშ) ერთმანეთს უკავშირდება ფიმბრია-ფორნიქსის სისტემაში გამავალი ბოჭკოებით და ფუნქციურ სისტემას ქმნიან, რომელსაც ერთიანობაში მოიხსენიებენ როგორც სეპტოჰიპოკამპურ სისტემას. ცნობილია, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციები მოიცავს ქოლინერგულ და GABA-ერგულ კომპონენტებს. ახალი ელექტროფიზიოლოგიური და ანატომიური შრომებით გამოვლენილია Mშ-ის გლუტამატერგული ნეირონები, რომლებიც ჰიპოკამპზე პროეცირდება. დეკლარატიული მეხსიერების პროცესებში ჰიპოკამპის მნიშვნელობის გათვალისწინებით და Mშ-დან მძლავრი შესავალის არსებობის გამო, ვარაუდობენ, რომ სეპტოჰიპოკამპური პროექციები ჰიპოკამპის ნერვულ ქსელებში მიმდინარე პროცესების მოდულაციის გზით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მეხსიერების პროცესებში. შH პროექციების მეხსიერების პროცესებში მონაწილეობა მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული მონაცემებით დასტურდება.

ტრადიციულად, ბაზალური წინატვინის ფუნქციების დიდ ნაწილს მის ქოლინერგულ ნეირონებს უკავშირებენ. თუმცა არსებობს კვლევები რომლებშიც ნაჩვენებია, რომ ქოლინერგული ბირთვების დაზიანებისას ქცევითი დეფიციტი არ უკავშირდება მხოლოდ ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებას. 192-IgG საპორინით Mშ-ის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანებით აღწერილია, როგორც მეხსიერების დარღვევა, ასევე ამ ფუნქციის შენარჩუნება. Mშ-ის არაქოლინერგული ნეირონების უმრავლესობა GABA-ერგულია. რაც შეეხება მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში GABA-ერგული სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობას, ეს საკითხი არ არის სათანადოდ შესწავლილი. თუმცა, ახალი იმუნოტოქსინი GAთ1-შAP, რომელიც GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურ დაზიანებას იწვევს, აღნიშნული საკითხის კვლევის ახალ პერსპექტივას ქმნის.

Mშ-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს ჰიპოკამპში ნეიროტრანსმიტერების და მათი რეცეპტორების აქტიურობის ცვლილებები. სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული

პროექციების მამოდულირებელი როლის კვლევა ჰიპოკამპის კომპლექსურ სინაპსურ მექანიზმებსა და ნერვულ წრეებში, რომლის სრულყოფილი შეცნობისათვის საჭიროა დეტალური და მულტიდისციპლინური კვლევა, შესაძლოა წარმოადგენდეს საკვანძო საკითხს მეხსიერების პროცესების ფუნდამენტური მექანიზმების და მეხსიერების დარღვევებში სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობის გარკვევისათვის.

ჰიპოკამპის შიგა წრეებში აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება იწვევს როგორც მუსკარინული (mAChR), ასევე ნიკოტინური (nAChR) ქოლინერგული რეცეპტორების აქტივაციას, რაც განაპირობებს უჯრედის აგზნებადობასა და სინაპსური ტრანსმისიის მოდულაციას. რეცეპტორთა ეს ორი ტიპი განსხვავებულად არის წარმოდგენილი ჰიპოკამპში და სხვადასხვა ფუნქციებში არის ჩართული. ქოლინერგულ რეცეპტორთა ქვეტიპების ფართო სპექტრი, მათი ლოკალიზაცია პრე და პოსტსინაპსურ უბნებში როგორც ამაგზნებელ, ასევე შემაკავებელ ნეირონებზე, საშუალებას აძლევს სეპტოჰიპოკამპურ საპროექციო ნეირონებს მოახდინონ ჰიპოკამპის აქტიურობის მოდულაცია უჯრედულ, სინაპსურ და ნეირონული ქსელების დონეზე. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების მნიშვნელობა ჰიპოკამპის ქოლინერგული ტრანსმისიის მოდულაციაში არ არის სათანადოდ შესწავლილი, ხოლო არსებული მონაცემები ხშირ შემთხვევაში ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების მნიშვნელობის კვლევა მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებში. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ჩართულობა მეხსიერების მოდულაციაში შეისწავლებოდა მეხსიერების სხვადასხვა ფორმასა და ჰიპოკამპში ქოლინერგული რეცეპტორების ექსპრესიაზე Mშ-ის ელექტროლიზური, ასევე ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით სელექტიურად დაზიანების ეფექტების შედარების საფუძველზე. მულტიდისციპლინური კვლევა ქცევით და მოლეკულურ დონეზე ქმნის წინაპირობას ჰიპოკამპში ქერქქვეშა შესავლის ფუნქციის შესახებ ახალი ინფორმაციის მიღებისათვის გვაძლევს შესაძლებლობას გამოვლინდეს კაუზალური კავშირები სეპტოჰიპოკამპურ სისტემას, ჰიპოკამპის შიგა ნერვული ქსელების ფუნქციასა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის.

კვლევის მიზნები და ამოცანები

მეხსიერების სხვადასხვა ფორმისა და დასწავლის პროცესის მიმდინარეობის, ასევე, იმუნოქიმიური მეთოდით ქოლინერგული ($\alpha 7$ ნAჩ3, M_1 მAჩ3) რეცეპტორების ექსპრესიის შესწავლა Mშ-ის ელექტროლიზური დაზიანების და იმუნოტოქსინებით (192-IgG საპორინი, GAთ1-შAP) ქოლინერგული ან/და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიურად დაზიანების მქონე ვირთაგვებში. ანტიდემენციური პრეპარატის – მემანტინით ზემოქმედების ეფექტების შეფასება Mშ-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში.

ამოცანები:

- მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის და დასწავლის პროცესის შესწავლა Mშ-ის დაზიანების (ელექტროლიზური, ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით) მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- ქოლინერგული ($\alpha 7$ ნAჩ3 და M_1) რეცეპტორების ექსპრესიის იმუნოციტოქიმიური განსაზღვრა Mშ-ის დაზიანების (ელექტროლიზური, ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით) მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- მეხსიერების სხვადასხვა ფორმის და დასწავლის პროცესის შესწავლა Mშ-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით თანადროული დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში.
- მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესების შესწავლა Mშ-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ქცევით ამოცანებში ტრენირებამდე ანტიდემენციური პრეპარატით – მემანტინით ზემოქმედების პირობებში.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე

პირველად არის გამოვლენილი, რომ მედიალური სეპტუმის არასელექტიური ან იმუნოტოქსინით GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება, ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებისაგან განსხვავებით, იწვევს ჰიპოკამპში α -7 ნAჩ3 რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას.

გამოვლენილია სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ქოლინერგულ და GABA-ერგული შემადგენელს შორის ფუნქციათა დისოციაცია სივრცითი მეხსიერების

პროცესებში და ამ პროცესებში მედიალური სექტუმის GABA-ერგული ნეირონების ჩართულობა.

გამოვლენილია კორელაცია მედიალური სექტუმის დაზიანებით გამოწვეულ მეხსიერების დაღვევასა და ჰიპოკამპში α -7 nA₁R₃ რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებს შორის.

გამოვლენილია, რომ მედიალური სექტუმის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანება, ამ პროექციების სელექტიური დაზიანებისაგან განსხვავებით, იწვევს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტს.

გამოვლენილია, რომ მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის პრევენციას მედიალური სექტუმის დაზიანებისას.

პრაქტიკული მნიშვნელობა

მულტიდისციპლინური კვლევა ქცევით და მოლეკულურ დონეზე ქმნის წინაპირობას ჰიპოკამპში ქერქქვეშა შესავლის ფუნქციის შესახებ ახალი ინფორმაციის მიღებისათვის და გვაძლევს შესაძლებლობას გამოვლინდეს კაუზალური კავშირები სექტოჰიპოკამურ სისტემას, ჰიპოკამპის შიგა ნერვული ქსელების ფუნქციასა და მეხსიერებისა და დასწავლის პროცესებს შორის. მეხსიერებაზე სექტოჰიპოკამური სისტემის მამოძლერიბელი მექანიზმების შეცნობა, ასევე მეხსიერების იმ ასპექტების განსაზღვრა, რომლისთვისაც მნიშვნელოვანია ეს სისტემა ხელს შეუწყობს მეხსიერების ფუნდამენტური ნეირობიოლოგიური მექანიზმების შეცნობას და ნეიროდეგენერაციული დაავადების მქონე პაციენტებში მეხსიერების გაუმჯობესებისათვის ახალი სტრატეგიების განსაზღვრას.

დისერტაციის მოკლე შინაარსი:

დისერტაცია მოიცავს საკვლევი პრობლემის შესახებ არსებული ლიტერატურის მიმოხილვას, ექსპერიმენტებში გამოყენებული მეთოდების აღწერას, მიღებულ შედეგებს, მათ განხილვას და დასკვნებს, რომელთა ჩამოყალიბება შესაძლებელი გახდა ჩატარებული კვლევის შედეგად .

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 105 გვერდს, და მოიცავს 17 სურათს, 2 ცხრილს და 188 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

ექსპერიმენტის მეთოდთა

ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრი ფერის, 220-300 გრ წონის, 102 ზრდასრულ, მამრ ვირთაგვაზე. ნეიროქირურგიული ოპერაციები ჩატარებულია სპეციალური პროტოკოლის მიხედვით მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით [GAთ1-შAP (325ნგ/μლ) და 192 IgG-საპორინ-ით (1 μგ/μლ)] დაზიანებისათვის. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა ცრუოპერირებული ცხოველები. ქცევითი ამოცანებით ცხოველთა ტესტირება ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ, ცხოველების სრული გამოჯანმრთელების შემდეგ იწყებოდა. ექსპერიმენტების სხვადასხვა სერიაში ქცევითი ამოცანებით ტესტირების პირობები და პროცედურა კონკრეტული ამოცანის შესაბამისად იცვლებოდა. ცალკეულ ექსპერიმენტთან დაკავშირებული მასალა და ქცევითი ექსპერიმენტების მეთოდთა აღწერილია შესაბამის ქვეთავებში.

მედიალური სეპტუმის (Mედიალ სეპტუმ - Mშ) ელექტროლიზური დაზიანების იდენტიფიკაციისათვის გამოიყენებოდა ნისლის მეთოდი, რისთვისაც ანათლები კრეზილ-ვიოლეტით, სტანდარტული მეთოდის მიხედვით იღებებოდა. იმუნოტოქსინებით (GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ) Mშ-ის დაზიანების ეფექტები ფასდებოდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით აცეტილქოლინტრანსფერაზა-მგრძნობიარე (Aცეტყლცჰოლინტრანსფერაზე - ჩჰAთ) და გამა-ამინო-ერბო მჟავა ერგული (GABA-ერგული) პარალუმინ-მგრძნობიარე (პარვალუმინე - PV) ნეირონების შეღებვის ინტენსივობის შემცირებაზე დაკვირვებით. Mშ-ის იმუნოტოქსინით დაზიანება, ასევე ფასდებოდა აცეტილქოლინესტერაზა მგრძნობიარე ((Aცეტყლცჰოლინესტერაზე - ჩჰ3E) უჯრედების შემცირებით ჰიპოკამპის ანათლებზე. მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპში ქოლინერგული რეცეპტორების ექსპრესიაზე ფასდებოდა ვესტერნ ბლოტის იმუნოქიმიური მეთოდით.

ქცევით ექსპერიმენტებში მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა სტატისტიკური პროგრამა - შიგმაშტატ სტატისტიკალ სოფტწარე. მონაცემთა დამუშავება ხდებოდა ორ- ან ერთფაქტორიანი ANOVA-ს გამოყენებით. საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა *პოსტ ჰოც* ანალიზი (თუკეყს ტესტი). საკონტროლო და მედიალური სეპტუმის დაზიანების მქონე ჯგუფებიდან მიღებული ჰისტოლოგიური მონაცემების შესადარებლად გამოიყენებოდა თწო-სამპლე ტ-ტესტი. ყველა მონაცემი წარმოდგენილია როგორც $\text{სამ} \pm \text{შEM}$. განსხვავებათა სარწმუნობა ფასდებოდა $p < 0.05$ დონეზე.

მიღებული შედეგები

3.1. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპის ქოლინერგულ აქტიურობასა და მეხსიერებაზე

ჰიპოკამპის შიგა წრეებში აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება იწვევს, როგორც მუსკარინული (mAChR), ასევე ნიკოტინური (nAChR) ქოლინერგული რეცეპტორების აქტივაციას, რაც განაპირობებს უჯრედის აგზნებადობასა და სინაპსური ტრანსმისიის მოდულაციას. რეცეპტორთა ეს ორი ტიპი განსხვავებულად არის წარმოდგენილი ჰიპოკამპში და სხვადასხვა ფუნქციებში არის ჩართული. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების ჩართულობა მეხსიერების მოდულაციაში, შეისწავლებოდა მეხსიერების სხვადასხვა ფორმასა და ჰიპოკამპში ქოლინერგული რეცეპტორების ექსპრესიაზე Mშ-ის ელექტროლიზური, ასევე ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინით სელექტიურად დაზიანების ეფექტების შედარების საფუძველზე.

3.1.1. სეპტოჰიპოკამპური პროექციების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპის ქოლინერგული რეცეპტორების ექსპრესიაზე

იმუნოქიმიური კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვესტერნ ბლოტის მეთოდით ჰიპოკამპში ქოლინერგული ნიკოტინური $\alpha 7$ და მუსკარინული M_1 რეცეპტორების ექსპრესიის შესწავლა Mშ-ის ელექტროლიზური (არასელექტიური) და იმუნოტოქსინებით (GAთ1-შAP და 192 IgG საპორინ) სეპტოჰიპოკამპური ქოლინერგული ან GABA-ერგული პროექციების დაზიანების პირობებში.

ქცევითი ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ყველა ცხოველში ხდებოდა დაზიანების ლოკალიზაციისა და ფართობის ვერიფიკაცია ნისლის მეთოდით შეღებულ ტვინის ანათლებზე. ჩვენს ექსპერიმენტებში ელექტროლიზური დაზიანება მოიცავდა საშუალოდ ინტაქტური Mშ-ის 69%-ს (50%-88%). საკონტროლო და იმუნოდაზიანების მქონე ჯგუფებიდან შემთხვევითად ხდებოდა 4 ცხოველის შერჩევა, რომელთა ტვინიდან აღებული ჰიპოკამპის და Mშ-ის ანათლებზე იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ფასდებოდა იმუნოტოქსინების (GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ) Mშ-ში მიკროინექციით გამოწვეული დაზიანების ხარისხი.

იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ Mშ-ში 192 IgG საპორინ-ის მიკროინექცია სარწმუნოდ ამცირებს ქოლინერგული ჩჰAთ-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსიობას კონტროლთან შედარებით ($P < 0.001$), მაშინ როცა Mშ-ის GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების შემცირება კონტროლთან შედარებით არასარწმუნოა ($P > 0,05$). Mშ-ში GAთ1-შAP-ის მიკროინექცია იწვევს Mშ-ის GABA-ერგული PV-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ($P < 0.001$), ხოლო ქოლინერგული ჩჰAთ-მგრძნობიარე ნეირონების რაოდენობა კონტროლთან შედარებით მცირდება მხოლოდ 26%-ით ($P < 0.05$). იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევებში Mშ-ის იმუნოტოქსინებით დაზიანება, ასევე ფასდებოდა ჰიპოკამპის ჩA1 და ჩA3 ველებში AჩჰE-მგრძნობიარე ნეირონების შეღებვის ინტენსიობის შეფასებით. მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა, რომ Mშ-ში 192 IgG-საპორინ-ის ინექცია იწვევს AჩჰE-მგრძნობიარე ნეირონების სარწმუნო შემცირებას ჰიპოკამპში საკონტროლო ჯგუფის (ჩA1 - $P < 0.01$, ჩA3 - $P < 0.01$) და Mშ-ში GAთ1-შAP-ის ინექციის მქონე ცხოველებთან შედარებით (ჩA1 - $P < 0.01$, ჩA3 - $P < 0.01$).

სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების ჰიპოკამპის ქოლინერგული ნიკოტინური $\alpha 7$ რეცეპტორების ექსპრესიის ვესტერნ ბლოტის მეთოდით ჩატარებული იმუნოქიმიური კვლევის შედეგების სტატისტიკურმა დამუშავებამ (თქვე $O\eta\epsilon\text{-}\nu\alpha\gamma\text{-}\kappa\alpha\gamma$ ANOVA) გამოავლინა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($P < 0.001$). P ოსტ H ოცკ ანალიზით (თუკეყ თესტ) გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო ჯგუფისა და Mშ-ის GAთ1-შAP-ით ($P < 0.01$) და ელექტროლიზური ($P < 0.05$) დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის და

არასარწმუნო განსხვავება საკონტროლო ჯგუფისა და Mშ-ის 192 IgG-საპორინ-ით დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის ($P=0,094$). საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოველების ჰიპოკამპის ქოლინერგული მუსკარინული M_1 რეცეპტორების ექსპრესიის კვლევის სტატისტიკურმა დამუშავებამ გამოავლინა არასარწმუნო განსხვავება ამ ჯგუფებს შორის ($P=1,000$). რადგან ელექტროლიზური დაზიანება არ იწვევს ჰიპოკამპის ქოლინერგული მუსკარინული M_1 რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებას, იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტების კვლევა არ მივიჩნიეთ მიზანშეწონილად.

3.1.2. მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანგრძლივ მეხსიერებაზე.

ჰიპოკამპის დეკლარატიული მეხსიერებაში განსაკუთრებული როლის და ჰიპოკამპის შიგა ნერვული წრეების მოდულაციაში Mშ-ის როლის გათვალისწინებით, ექსპერიმენტების ამ სერიაში შეისწავლებოდა ვირთაგვებში Mშ-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით (GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ) დაზიანების ეფექტები მორისის წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე.

ქვევითი ექსპერიმენტები ჩატარებულია 32 ვირთაგვაზე; მათგან 8 ვირთაგვას ჩაუტარდა Mშ-ში GAთ1-შAP-ის (GAთ), 8 ვირთაგვას 192 IgG საპორინ –ის (შAP) მიკროინექცია, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის 4 ვირთაგვას - მოუსე საპორინ-ის ინექცია. Mშ-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ჯგუფშიც (EL) $n = 8$, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის 4 ვირთაგვას ჩაუტარდათ ცრუოპერაცია დაზიანების გარეშე.

საკონტროლო ჯგუფის და შAP-ის მიკროინექციის მქონე ვირთაგვები სწრაფად სწავლობენ ხილული ბაქნის მოძიებას და 6-7 წმ-იან ზღვარს უკვე მეორე დღეს აღწევენ. Mშ-ის ელექტროლიზური და GAთ1-შAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველები პირველი ოთხი დღე ბაქნის მოძიების ლატენტური დროით ჩამორჩებიან საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს. შესაბამისად, Mშ-ის ელექტროლიზური და GAთ1-შAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებში ადგილის დასწავლის პროცესი სარწმუნოდ შენელებულია.

სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში 9 დღიან დასწავლის სესიაში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა სტატისტიკურმა დამუშავებამ (ტწო წყ ANOVA; ფაქტორები: ჯგუფი და სატესტო სიტუაცია - ხილული/უხილავი ბაქანი) გამოავლინა ჯგუფის ($F(4,287) = 12.569$; $P < 0.001$) და სატესტო სიტუაციის ($F(1,287) = 28.556$; $P < 0,001$) სარწმუნო ეფექტი; ასევე, გამოვლინდა ჯგუფსა და სატესტო სიტუაციას შორის სარწმუნო ურთიერთკავშირი ($F(4,287) = 3.744$; $P = 0.006$). სხვადასხვა ჯგუფს შორის განსხვავება დამოკიდებულია სატესტო სიტუაციაზე, ანუ ტესტირება ტარდება ხილული თუ უხილავი ბაქნის პირობებში. ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში *Post Hoc* ანალიზით გამოვლინდა ჯგუფებს შორის არასარწმუნო განსხვავება ($P > 0,05$), ხოლო უხილავბაქნიან ვერსიაში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა შორის განსხვავება საკონტროლო ჯგუფის და Mშ-ის ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($P < 0,001$) ან GAთ1-შAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის განსხვავება სარწმუნოა ($P < 0,001$), თუმცა საკონტროლო და შAP-ით დაზიანების მქონე ცხოველებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა ($P = 0,286$). სატესტო სინჯებში საკონტროლო და შAP ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა იყენებდა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. EL და GAთ ჯგუფის ცხოველები, საკონტროლო და შAP ჯგუფის ცხოველებისაგან განსხვავებით ტესტს ასრულებდნენ უპირატესად სიგნალის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენებით. საკონტროლო და შAP ჯგუფის ცხოველები სარწმუნოდ წარმატებულები იყვნენ უხილავი ბაქნის პირობებში, რაც უკავშირდება მათ მიერ ადგილის დასწავლის სტრატეგიის ეფექტურად გამოყენების უნარს.

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

ექსპერიმენტების ამ სერიაში შეისწავლებოდა ვირთაგვებში Mშ-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით (GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ) დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე. ხანმოკლე სივრცითი მეხსიერება ფასდებოდა სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში. ექსპერიმენტები ჩატარებულია 220-250 გ. წონის დაახლოებით 4 თვის ასაკის 34 მამრ ვირთაგვაზე,

რომლებიც დაყოფილი იყვნენ 4 ჯგუფად: ჩონტროლ (n=8), EL (n=8), შAP (n=8) და GAთ (n=10).

სხვადასხვა ჯგუფში მკლავებში შესვლის რაოდენობრივ მაჩვენებლების სტატისტიკური დამუშავებით (One-way-ჟაჟ ANOVA) გამოვლინდა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31}=6,783$, $P=0.001$). Post ჰოც (თუჟეჟ თესტ) ანალიზით არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($P=0.381$), GAთ ($P=0.759$) ან შAP ($P=0.072$) ჯგუფის ვირთაგვებს შორის. სხვადასხვა ჯგუფებში სპონტანური მორიგეობის პროცენტული მაჩვენებლების სტატისტიკური დამუშავებით (One-way-ჟაჟ ANOVA) გამოვლინდა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31}=5,332$, $P=0.005$). Post ჰოც (თუჟეჟ თესტ) ანალიზით გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ($P=0.006$) ვირთაგვებს შორის, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებსა და GABA-ერგული ($P=0.968$) ან ქოლინერგული ($P=0.834$) დაზიანების მქონე ვირთაგვებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა.

3.2. მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები მეხსიერების სხვადასხვა

ფორმაზე მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების

თანადროული დაზიანების პირობებში

ჩვენს ექსპერიმენტებში შევისწავლიდით მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტებს მეხსიერების სხვადასხვა ფორმაზე მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების თანადროული დაზიანების პირობებში. ქცევით ექსპერიმენტებში მონაწილეობდა ცხოველების ოთხი ჯგუფი: საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები, რომლებსაც უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის - ჩონტრ(შ) ან მემანტინის - ჩონტრ(M) შეყვანა და იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველების ჯგუფები, რომელთაც ასევე უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის - MშIMM(შ) ან მემანტინის - MშIMM(M) შეყვანა. თვითოეულ ჯგუფში ცხოველთა რაოდენობა შეადგენდა 8-ს. მემანტინი (5 მგ/კგ, ი.პ; შიგმა ჩჟემიცალ ჩო., შტ. Lოუის, MO) ან ფიზიოლოგიური ხსნარი ყოველდღიურად

ინტრაპერიტონიალურად შეიყვანებოდა მედიალური სეპტუმის დაზიანების პროცედურის შემდეგ 13 დღის განმავლობაში.

3.2.1. მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები ხანგრძლივ სივრცით მებსიერებაზე მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების თანადროული დაზიანების პირობებში

ექსპერიმენტების ამ სერიაში შეისწავლებოდა ვირთაგვებში Mშ-ის იმუნოტოქსინებით – GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ თანადროული დაზიანების და მემანტინის ქრონიკული შეყვანის ეფექტები მორისის წყლის აუზის ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე.

ჩონტრ(M) და Mშ_{IMM}(M) ჯგუფის ცხოველები, ისევე როგორც საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები სწრაფად სწავლობენ ხილული ბაქნის მოძიებას და 6-7 წმ-იან ზღვარს უკვე მეოთხე დღეს აღწევენ. Mშ-ის იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველები, რომელთაც უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა, პირველი ექვსი დღე ბაქნის მოძიების ლატენტური დროით ჩამორჩებიან სხვა ჯგუფის ცხოველებს და 7 წმ-იან ზღვარს მეშვიდე დღეს აღწევენ. შესაბამისად, Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფში ადგილის დასწავლის პროცესი სარწმუნოდ შენელებულია. სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველებში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა სტატისტიკურმა დამუშავებამ (ტწო წყ ANOVA; ფაქტორები: ჯგუფი და სატესტო სიტუაცია - ხილული/უხილავი ბაქანი) გამოავლინა ჯგუფის ($F(3, 287) = 19,986; P < 0.001$) და სატესტო სიტუაციის ($F(1, 287) = 7,706; P = 0,006$) სარწმუნო ეფექტი; თუმცა, გამოვლინდა ჯგუფსა და სატესტო სიტუაციას შორის არასარწმუნო ურთიერთკავშირი ($F(3, 287) = 1,782; P = 0.151$). სხვადასხვა ჯგუფს შორის განსხვავება დამოკიდებულია სატესტო სიტუაციაზე. ამოცანის ხილულბაქნიან ვერსიაში *Post Hoc* ანალიზით გამოვლინდა ჯგუფებს შორის არასარწმუნო განსხვავება ჩონტრ(შ) და ჩონტრ(M) ან Mშ_{IMM}(M) ჯგუფებს შორის ($P=0,88; P=0,082$, შესაბამისად), ხოლო უხილავბაქნიან ვერსიაში ბაქნის პოვნის ლატენტურ დროთა შორის განსხვავება ჩონტრ(შ) და Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფებს შორის ($P<0,001$), ასევე Mშ_{IMM}(შ) და Mშ_{IMM}(M) ჯგუფებს შორის ($P<0,001$) სარწმუნოა. სატესტო სინჯებში

პასუხები, ვირთაგვების გაცურვების ტრაექტორიის მიხედვით, კლასიფიცირდებოდა როგორც სიგნალზე ორიენტაციის ან ადგილის დასწავლის სტრატეგია. პირველ სატესტო სინჯში $M_{IMM}(შ)$ ჯგუფის ცხოველებისაგან განსხვავებით, ჩონტრ(შ), ჩონტრ(M) და $M_{IMM}(M)$ ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა იყენებდა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. $M_{IMM}(შ)$ ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა ამოცანას ასრულებს სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიით. ამ ჯგუფში სიგნალის დასწავლაზე დამოკიდებულების გაზრდა ჩონტრ(შ), ჩონტრ(M) და $M_{IMM}(M)$ ჯგუფებთან შედარებით სარწმუნოა ($P < 0,05$, ყველა ჯგუფისთვის). მეორე სატესტო სინჯში $M_{IMM}(შ)$ ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა ამოცანას ასრულებდა სიგნალზე ორიენტაციის სტრატეგიით, ჩონტრ(შ), ჩონტრ(M) და $M_{IMM}(M)$ ჯგუფის ცხოველების უმრავლესობა კი, იყენებდა ადგილის დასწავლის სტრატეგიას. ამ ჯგუფებს შორის გამოყენებული სტრატეგიების მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P > 0,1$). სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების მიერ ორივე სატესტო სინჯში გამოყენებული სტრატეგიების შეფასებამ გამოავლინა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები, რომელთაც უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა, 16 სინჯიდან ადგილის დასწავლის სტრატეგიას იყენებდნენ 14 სინჯში, მაშინ როცა M_{IMM} -ის იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველები, რომელთაც უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა, ეს სტრატეგია მხოლოდ ექვსჯერ გამოიყენეს. ადგილის დასწავლაზე დამოკიდებულების შემცირება ამ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოა ($P < 0,02$). საინტერესოა, რომ M_{IMM} -ის იმუნოდაზიანების მქონე ცხოველები, რომელთაც უტარდებოდათ ინტრაპერიტონიალურად ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა ავლენდნენ მნიშვნელოვან განსხვავებას დასწავლის სესიის განმავლობაში. ჩონტრ(შ), ჩონტრ(M) და $M_{IMM}(M)$ ჯგუფების ვირთაგვების უმრავლესობა (ადგილის დამსწავლელები) $M_{IMM}(შ)$ ჯგუფის ცხოველებთან (სიგნალის დამსწავლელები) შედარებით, სარწმუნოდ წარმატებულები იყვნენ უხილავი ბაქნის პირობებში, რაც უკავშირდება მათ მიერ ადგილის დასწავლის სტრატეგიის ეფექტურად გამოყენების უნარს.

3.2.2. მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები ხანმოკლე სივრცით

მეხსიერებაზე მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული და GABA-ერგული პროექციების თანადროული დაზიანების პირობებში

ექსპერიმენტების ამ სერიაში შეისწავლებოდა ვირთაგვებში Mშ-ის იმუნოტოქსინებით – GAთ1-შAP და 192 IgG-საპორინ თანადროული დაზიანების და მემანტინის ქრონიკული შეყვანის ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე. ხანმოკლე სივრცითი მეხსიერება ფასდებოდა სპონტანური მორიგეობის ამოცანაში. სატესტო სესიაში სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების ლაბირინთის მკლავებში შესვლათა რაოდენობის სტატისტიკურმა ანალიზმა (თქე ონე წყ ANOVA) აჩვენა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31}=5.962$, $P=0.003$). პოსტ ჰოც (თუკეყ თესტ) ანალიზმა აჩვენა სარწმუნო განსხვავება ჩონტრ(F) და ჩონტრ(M) ჯგუფებს შორის ($P = 0.008$). ასევე სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა ჩონტრ(F) ჯგუფსა და Mშ_{IMM}(M) ან Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფებს შორის ($P = 0.007$; $\beta = 0.016$, შესაბამისად). სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა Mშ_{IMM} (M) და Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფებს შორის ($P=0.983$).

ქცევითმა ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედება სარწმუნოდ ამცირებს მკლავებში შესვლათა რაოდენობას [ჩონტრ(M) ვს. ჩონტრ(F)]. Mშ-ის იმუნოდაზიანება სარწმუნოდ აუარესებს სივრცითი მორიგეობის მაჩვენებელს. სატესტო სესიაში სხვადასხვა ჯგუფის ცხოველების სივრცითი მორიგეობის მაჩვენებლების სტატისტიკურმა ანალიზმა (თქე ონე წყ ANOVA) გამოავლინა ჯგუფის სარწმუნო ეფექტი ($F_{3,31}=20.449$, $P=0.001$). პოსტ ჰოც (თუკეყ თესტ) ანალიზმა აჩვენა სარწმუნო განსხვავება ჩონტრ(F) და Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფის ცხოველებს შორის ($P < 0.001$), თუმცა ჩონტრ(M) და ჩონტრ(F), და ასევე ჩონტრ(F) და Mშ_{IMM}(M) ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P = 0.993$, $P = 0.454$, შესაბამისად). მემანტინის ქრონიკული შეყვანა იწვევს სპონტანური მორიგეობის გაუმჯობესებას. Mშ_{IMM}(M) და Mშ_{IMM}(შ) ჯგუფის ცხოველებს შორის განსხვავება სარწმუნოა ($P < 0.001$).

დასკვნები

1. მედიალური სექტუმის არასელექტიური ან იმუნოტოქსინით GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება, ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებისაგან განსხვავებით, იწვევს ჰიპოკამპში α -7 nAChR რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას;
2. მედიალური სექტუმის ელექტროლიზური დაზიანება არ იწვევს M_1 mAChR რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებას;
3. სექტოჰიპოკამპური პროექციების არასელექტიური დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტი მოიცავს ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ კოგნიტიურ ფუნქციებს.
4. მედიალური სექტუმი მონაწილეობს დეკლარატიული სივრცითი მეხსიერების პროცესებში, ხოლო არადეკლარატიული სივრცითი მეხსიერება სექტოჰიპოკამპური სისტემის ჩართულობის გარეშე რეალიზდება.
5. გამოვლენილია სექტოჰიპოკამპური პროექციების ქოლინერგულ და GABA-ერგული შემადგენელს შორის ფუნქციათა დისოციაცია სივრცითი მეხსიერების პროცესებში და ამ პროცესებში მედიალური სექტუმის GABA-ერგული ნეირონების ჩართულობა.
6. გამოვლენილია კორელაცია მედიალური სექტუმის დაზიანებით გამოწვეულ მეხსიერების დაღვევასა და ჰიპოკამპში α -7 nAChR რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებს შორის; დაზიანებით გამოწვეული მეხსიერების დეფიციტი შესაძლოა, განპირობებულია მედიალური სექტუმის GABA-ერგული სექტოჰიპოკამპური პროექციების დაზიანებისას ჰიპოკამპში α -7 nAChR რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებით.
7. მედიალური სექტუმის ქოლინერგული ან GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება არ არის საკმარისი სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტის გამოსავლენად.
8. იმუნოტოქსინებით ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანება იწვევს სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტს.

9. მემანტინის თერაპიული დოზის რელევანტური დოზით ქრონიკული ზემოქმედება არ აუარესებს სივრცით მებხიერებას ინტაქტურ ცხოველებში და იწვევს სივრცითი მებხიერების დეფიციტის პრევენციას მედიალური სეპტუმის დაზიანებისას.

ამრიგად, მედიალური სეპტუმის ქოლინერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანება, მიუხედავად იმისა, რომ იწვევს მედიალურ სეპტუმში ჩ3Aთ, ხოლო ჰიპოკამპში Aჩ3E იმუნოშეღებვის ინტენსივობის მნიშვნელოვან შემცირებას, არ იწვევს $\alpha 7$ ნAცკ რეცეპტორების ექსპრესიის მნიშვნელოვან ცვლილებას. ჩვენს ექსპერიმენტებში პირველად არის გამოვლენილი $\alpha 7$ ნAცკ რეცეპტორების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება მედიალური სეპტუმის GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების პირობებში, რომელიც კორელირებს მედიალური სეპტუმის დაზიანებით განპირობებულ მებხიერების დარღვევებთან. მიღებული მონაცემების მიხედვით ჰიპოკამპის GABA-ერგული შესავალი უფრო მნიშვნელოვან როლს ასრულებს $\alpha 7$ ნიკოტინური რეცეპტორების ფუნქციის რეგულაციაში ვიდრე ჰიპოკამპის ქოლინერგული შესავალი, ამასთან $\alpha 7$ ნიკოტინური რეცეპტორები შეიძლება მიჩნეულ იქნას იმ დაავადებათა თერაპიულ სამიზნედ, რომლებიც დაკავშირებულია სეპტოჰიპოკამპური გზების ნეიროდეგენერაციასთან.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომში მოყვანილი ძირითადი შედეგები მოხსენებულ იქნა სხვადასხვა

საერთაშორისო სამეცნიერო ფორუმზე და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ კოლოკვიუმებზე.

სამეცნიერო ფორუმებზე მონაწილეობა:

- ლუსადზე Kპ., მეპარისკვილი M., ნანეისკვილი თ., ბესელია G., XII ნატიონალ შციენტისფიც ჩონფერენცე ოფ გეორგია " აცტუალ პრობლემს ოფ Pჰყსიოლოგყ ანდ ბიომედიცინე" შპატიალ სპორტ-ტერმ მემორყ ანდ მოდულატონ ოფ NMDA რეცეპტორ სუბუნიტ ეხპრესსიონ ინ მედიალ სეპტალ იმმუნოლესიონედ რატს. Kუტაისი, გეორგია 2014

- მატარაძე შ., ნანეისკვილი თ., დემურისკვილი M., ჩვიგლაძე M., ღუსაძე KH., 9ტკ Fენს Forუმ ოფ ნეუროსციენცე “შტუდუ ოფ სელექტივე იმმუნოლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ ცჰოლინერგიც ანდ GABA-ერგიც ნეურონს ონ ჰიპოკამპალ დეპენდენტ მემორუ ანდ ლეარნიგ პროცესს” მილან, იტალუ 2014
- რუსაძე ხ., საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, ახალგაზრდა მეცნიერთა კონფერენცია „სეპტოჰიპოკამპური პროექციებით სივრცითი ხანმოკლე მეხსიერების და ჰიპოკამპში NMDA რეცეპტორების ექსპრესიის მოდულაცია“ თბილისი, საქართველო 2015
- რუსაძე ხ., ბიოლოგიისა და მედიცინის აქტუალური საკითხები „მედიალური სეპტუმის ნეირონების სელექტიური და არასელექტიური დაზიანების ეფექტები დასწავლის სტრატეგიის არჩევაზე მორისის წყლის ავზის პირობებში“ თელავი საქართველო 2015
- რუსაძე ხ., საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, ახალგაზრდა მეცნიერთა კონფერენცია „მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებაზე ვირთაგვებში“ ბაკურიანი, საქართველო 2016
- Lალი Kრუასკვილი, Mაია Bურჯანაძე, Mაია Dემურისკვილი, Nინო ჩჰკვიკვისკვილი ანდ Kჰატუნა ღუსაძე, 29ტკ EBNP ჩონგრესს ოფ Aჰპლიედ ანდ თრანსლატიონალ ნეუროსციენცე. შპატიალ მემორუ იმპაირმენტს ფოლლოწინგ ეხციტოტოხიგ ლესიონს ოფ ტჰე ბასალ ფორებრან ნონცჰოლინერგიც ნეურონალ ენსემბლეს. Vიენნა, Aუსტრია 2016
- თ. ნანეისკვილი, Kჰ. ღუსაძე, ღ. შაკანდელიძე, 29ტკ EBNP ჩონგრესს ოფ Aჰპლიედ ანდ თრანსლატიონალ ნეუროსციენცე. ჩჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ პრევენტს სჰორტ-ტერმ მემორუ იმპაირმენტ ცაუსედ ბუ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს ონ რატს. Vიენნა, Aუსტრია 2016

პუბლიკაციები

დისერტაციაში მიღებული ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომში.

- Dასჰნიანი M., Kრუასჰვილი L ., ღუსადზე Kჰ., Mატარადზე შ., Bესელია G. Eფეცტს ოფ იმმუნოტოხიც ანდ ელექტროლყტიც ლესიონს ოფ მედიალ სეჰტალ არეა ონ სჰატიალ სჰორტ-ტერმ მემორყ ინ რატს. Gეორგ. Mედ. Nეწს. N2 (239) Gეორგია, 2015;
- Bურჯანადზე M., Mატარადზე შ., ღუსადზე Kჰ., ჩჰკვიკვისჰვილი N., Dასჰნიანი M. შელეცტივე ლესიონ ოფ GABA-ერგიც ნეურონს ინ ტჰე მედიალ სეჰტუმ ბყ GAთ1-საჰორინ იმჰაირს სჰატიალ ლეარნინგ ინ ა წატერ-მაზე. Gეორგ. Mედ. Nეწს. N3 (240) Gეორგია, 2015;
- Nანეისჰვილი თ., ღუსადზე Kჰ., Dასჰნიანი M., Bურჯანადზე M., ჩჰკვიკვისჰვილი N., Bესელია G., Kრუასჰვილი L., Pოცჰკვიდზე N. ჩჰრონიც Mემანტინე თრეატმენტ Pრევენტს შჰორტ-თერმ მემორყ იმჰაირმენტ ჩაუსედ ბყ ჩონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ჩჰოლინერგიც მედიალ შეჰტალ ნეურონს ინ ღატს” Bულლეტინ ოფ Gეორგიან ნატონალ აცადემყ ოფ სციენცე. ვოლ.10, ნო.2, 2016;

აკაკი თსერეტელი შტატე სნივერსიტყ
ფაცულტყ ოფ ეხაცტ ანდ ნატურალ შციენცეს
ონ ტჰე მანუსკრიპტ ლიგჰტს

კჰატუნა ლუსადზე

**Modulation of hippocampal cholinergic transmission and memory
function by septohippocampal projections**

05 შციენცეს/ნატურალ შციენცეს
0504 ბიოლოგყ/ლიფე შციენცეს
050404 პჰყზიოლოგყ (ჰუმანს ანდ ანიმალს)

აბშოლაციონ

ოფ ტჰე დისსერტაციონ ფორ ტჰე აცადემიკ დეგრეე
ოფ დოცტორ ოფ ბიოლოგყ

კუტაისი

2016

თპის სციენტოფიც პაპერ ჰას ბეენ პერფორმედ ინ ტჰე აკაკი თსერეტელი შტატე სნივერსიტყ დეპარტმენტ
ოფ ბიოლოგყ ანდ ტჰე ივანე ბერიტასჰვილი ჩენტერ ოფ ეხპერიმენტალ ბიომედიცინე.

შციენტოფიც შუპერვისორ: **თემურ ნანეისჰვილი**

დოცტორ ოფ ბიოლოგიცალ შციენტეს,

აცადემიციან

შციენტოფიც ჩო-შუპერვისორ: **ლენიკო შაკანდელიძე**

დოცტორ ოფ ბიოლოგიცალ შციენტეს,

პროფესსორ ოფ აკაკი თსერეტელყ შტატე სნივერსიტყ

ღევიწერს:

1. ელენე აბზიანიძე

დოცტორ ოფ ბიოლოგიცალ შციენტეს,

პროფესსორ ოფ თბილისი შტატე მედიცალ სნივერსიტყ

2. მზია ძჰვანია

დოცტორ ოფ ბიოლოგიცალ შციენტეს,

პროფესსორ ოფ ილია შტატე სნივერსიტყ

თჰე დეფენსე ოფ ტჰე დისსერტატიონ წილლ ბე ჰელდ ონ 17 ჟულყ 2016, ატ 13:00 ატ ტჰე მეეტინგ ოფ
დისსერტატიონ ცომისსიონ ცრეტედ ბყ დისსერტატიონ ბოარდ ოფ ტჰე ფაცულტყ ოფ ეხაცტ ანდ
ნატურალ შციენტეს ოფ აკაკი თსერეტელი შტატე სნივერსიტყ.

ადდრესს: ბლოცკ I, როომ 1114, 59 თამარ მეპე შტ., კუტაისი 4600.

თჰე დისსერტატიონ წილლ ბე ავიალაბლე ინ ტჰე აკაკი თსერეტელი შტატე სნივერსიტყ ლიბრარყ (59
თამარ მეპე შტ., კუტაისი, 4600)

თჰე აბსტრაცტ ოფ ტჰე დისსერტატიონ ის დისპატცჰედ ონ 16.06.2016.

თქვე შეცვრეტარყ ოფ ტჰე
Disserტატიონ ჩოუნცილ
d. შოკჰადზე

Proფესსორ

შჰორტ Desკრიპტიონ ოფ ტჰე ჰორე

თოპიკალიტყ ოფ ლესეარტჰ

თჰე სეპტემ ანდ ტჰე ჰიპოკამპუს არე ჰეავილყ ინტერკონნეცტედ ტჰროუჰჰ ტჰე ფიმბრია-ფორნიხ ანდ არე ფუნკციონალლყ ცოუპლედ, ოფტენ რეფერედ ტო ცოლლექტიველყ ას ტჰე სეპტოჰიპოკამპალ (შH) სყსტემ. თჰე შH პროჰეცტიონ ინცლუდეს წელლ-კნოწნ ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც ცომპონენტს ანდ ა სუბპოპულატიონ ოფ სეპტალ გლუტამატერგიც ნეურონს. გივენ ტჰე ცენტრალ როლე ტჰე ჰიპოკამპუს პლაცს ინ დეცლარატივე მემორყ ფორმატიონ ანდ ტჰე სტრონგ ინჰუტ ტო ტჰე ჰიპოკამპუს ფრომ ტჰე შH პატჰჰყყ, იტ ის ტემპტინგ ტო ჰყპოტჰესიზე ტჰატ ტჰის ინჰუტ ის კრიტიკალ ფორ მემორყ პროცესეს. ეხტენსივე დატა ფრომ ა ნუმბერ ოფ დიფფერენტ ეხპერიმენტალ აპპროაქტეს სუგგესტ ტჰატ ტჰე სეპტოჰიპოკამპალ ცჰოლინერგიც სყსტემ ის სუფფიციენტ ფორ ნორმალ მემორყ ფუნკციონ.

თრადიტიონალლყ, მოსტ ბასალ ფორებრაინ (BF) ფუნკციონს ჰავე ბენ ატტრიბუტედ ტო იტს ცჰოლინერგიც ნეურონს. ოოწვეერ, ან ინცრეასინგ ბოდყ ოფ ევიდენცე სუგგესტს ტჰატ ბეჰავიორალ დეფიციტს აფტერ ლესიონს ოფ ცჰოლინერგიც ნუცლეი არე ნოტ ენტირელყ დუე ტო დესტრუცტიონ ოფ ცჰოლინერგიც ცელლს. შელექტივე დამაგე ოფ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ (Mშ) ნეურონს უსინგ 192-IგG საპორინ ჰას გენერატედ ექუივოცალ რესულტს წიტჰ ბოტჰ იმპაირმენტს ანდ ნო იმპაირმენტს რეპორტედ. ანალყზინგ ბულჰ ოფ სციენტიფიკ ლიტერატურე დევოტედ ტო ტჰე ისსუე, იტ ბეცამე ცლეარ ტჰატ ტჰე ქუესტიონ ოფ ჰოწ შH პროჰეცტიონს ცან

მოდულატე მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს ის ფარ ფრომ რესოლვედ. $I\bar{n}$ ორდერ ტო ცლარიფყ ფურტჰერ ტჰე როლე ოფ ტჰე ცჰოლინერგიც ანდ ნონცჰოლინერგიც პროჯეცტიონს ფრომ ტჰე $M\bar{m}$, ტჰე ეფფეცტს ოფ ელექტროლყტიც, სელექტივე იმმუნოტოხიცი ლესიონს ოფ ცჰოლინერგიც ორ GABAერგიც ნეურონს ოფ ტჰის ნუცლეი წილლ ბე ცომპარედ ინ ტჰე სამე სუბჯეცტს ინ ტესტს ტახინგ დიფფერენტ ფორმს ოფ მემორყ.

A ლოსს ოფ ცჰოლინერგიც ორ GABAერგიც $M\bar{m}$ ნეურონს ცან აფფეცტ ტჰე აცტივიტყ ოფ ნეუროტრანსმიტერს ანდ ტჰეირ რეცეპტორს ინ ტჰე ჰიჰჰოცამჰუს. შტუდყ ოფ მოდულაციონ ოფ ცომპლეს სყნაპტიცი მეცჰანისმს ანდ ნეურალ ცირცუიტს ოფ ტჰე ჰიჰჰოცამჰუს ბყ ცჰოლინერგიც ანდ ნონცჰოლინერგიც შH პროჯეცტიონს, წჰიცჰ წოულდ ნეედ დეტაილედ ანდ მულტიდისციპლინარყ სტუდიეს ტო ბე ცომპლეთელყ უნდერსტოოდ, მიგჰტ ბე ცრუციალ სტეჰ ფორ ტჰე ბეტერ უნდერსტანდინგ ოფ ტჰე ფუნდამენტალ ნეურობიოლოგყ ოფ მემორყ ანდ ფორ უნდერსტანდინგ ტჰე როლე ოფ შH პროჯეცტიონს ინ დისორდერს ოფ მემორყ. $P\bar{h}$ არმაცოლოგიცალ ორ გენეტიცი ინჰიბიტიონ ოფ აცეტყლცჰოლინე რეცეპტორს ცაუსე მემორყ დეფიციტს ზუტ იტ ის ოფტენ უნცლეარ წჰიცჰ რეცეპტორ სუბტყჰეს არე ინვოლვედ.

Aცეტყლცჰოლინე რელეასე წიტჰინ ჰიჰჰოცამჰალ ცირცუიტს რესულტს ინ ტჰე აცტივატიონ ოფ ზოტჰ მუსცარინიცი ($m\bar{A}\bar{c}\bar{h}$) ანდ ნიცოტინიცი ($n\bar{A}\bar{c}\bar{h}$) აცეტყლცჰოლინე რეცეპტორს, ცაუსინგ ტჰე სუბსეჰუენტ მოდულაციონ ოფ ცელლულარ ეხციტაბილიტყ ანდ სყნაპტიცი ტრანსმისიონ. თჰესე ტწო ტყჰეს ოფ რეცეპტორს არე დიფფერენტიალყ ეხპრესსედ აცროსს ტჰე ჰიჰჰოცამჰუს ანდ ფულფილლ დიფფერენტ ფუნცტიონს.

თჰე პურჰოსე ოფ რესეარცჰ ის ტო ობტაინ ინფორმაციონ ფორ უნდერსტანდინგ ტჰე როლე ოფ ტჰე მედიალ სეჰტალ ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც პროჯეცტიონს ინ მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს. თჰე იდეა ტჰატ ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც შH პროჯეცტიონს ცან მოდულატე მემორყ წას ტესტედ ბყ ცომპარინგ ეფფეცტს ოფ ელექტროლყტიცი, სელექტივე $A\bar{c}\bar{h}$ ორ GABA იმმუნოტოხიცი ლესიონს ოფ $M\bar{m}$ ონ დიფფერენტ ფორმ ოფ მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს ანდ ონ ეხპრესიონ ოფ ჰიჰჰოცამჰალ ცჰოლინერგიც რეცეპტორს.

პრინციპალ გოალს ანდ თასკს ოფ ტჰე ღესერცჰ

დიფფერენტ ფორმს ოფ მემორყ ანდ დეველოპმენტ ოფ ლეარნინგ პროცესს წერე სტუდიედ ანდ ტჰე იმმუნოცეტოცჰემიციალ დეტერმინატიონ ოფ ეხპრესსიონ ლეველ ოფ ცჰოლინერგიც (α 7 ნარჰლს ანდ M1) ჰიპოკამპალ რეცეპტორს წერე ცარრიედ ოუტ ინ Mშ ელექტროლყტიც, სელექტივე ცჰოლინერგიც ანდ/ორ GABAერგიც იმმუნოტოხიც ლესიონედ ანდ სჰამ-ოპერატედ რატს. ინვესტიგატიონ ტჰე ეფფეცტს ოფ ანტიდემენტიც დრუგ - მემანტინე ტრეატმენტ ონ მემორყ ინ Mშ ლესიონედ რატს ალსო წერე ცარრიედ ოუტ .

თჰე ობჰეცტივეს:

- შტუდყ ოფ დიფფერენტ ფორმს ოფ მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს ინ Mშ ელექტროლყტიც, სელექტივე არჰ ორ GABA იმმუნოტოხიც ლესიონედ ანდ სჰამ-ოპერატედ რატს.
- იმმუნოცეტოცჰემიციალ დეტერმინატიონ ოფ ეხპრესსიონ ლეველ ოფ ცჰოლინერგიც (α 7 ნარჰლს ანდ M1) რეცეპტორს ინ Mშ ელექტროლყტიც, სელექტივე არჰ ორ GABA იმმუნოტოხიც ლესიონედ ანდ სჰამ-ოპერატედ რატს.
- შტუდყ ოფ დიფფერენტ ფორმს ოფ მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს ინ Mშ არჰ ანდ GABA ცონჰოინტ იმმუნოტოხიც ლესიონედ ანდ სჰამ-ოპერატედ რატს.
- შტუდყ ოფ ანტიდემენტიც დრუგ - მემანტინე ტრეატმენტ ონ მემორყ ინ Mშ ლესიონედ რატს

თჰე სციენტიფიცი ნოველტყ

იტ ის ტჰე ფირსტ ტიმე ტო ფოუნდ ტჰატ:

ეხპრესსიონ ოფ α -7 ნარჰ რეცეპტორს ინ ტჰე ჰიპოკამპუს ის რედუცედ ზყ ეიტჰერ ნონსელექტივე ორ იმმუნოტოხიც ლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ GABAერგიც, ზუტ ნოტ ცჰოლინერგიც ნეურონს; ეხპრესსიონ ოფ M₁ მარჰ რეცეპტორს ინ ტჰე ჰიპოკამპუს ის

უნცჰანგედ ბე ნონსელეცტივე - ელექტროლყტიც ლესიონ ოფ ტჰე მედიალ სეპტალ ნეცლეუს;

თჰერე ის დისსოციატიონ ბეტწეენ ტჰე ტწო მაჯორ ცომპონენტს (ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც) ოფ ტჰე სეპტოჰიპოცამპალ პატჰწაყ ინ ჰიპოცამპალ დეჰენდენტ სპატიალ მემორყ ასესსედ ინ Mორრის წატერ მაზე – ტჰე ჰიპოცამპალ დეჰენდენტ სპატიალ მემორყ ის აფფეცტედ ბე ეიტჰერ ნონსელეცტივე ორ იმმუნოტოხიც ლესიონს ოფ GABAერგიც, ბუტ ნოტ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;

თჰერე ის ცორრელატიონ ბეტწეენ სპატიალ მემორყ იმპაირმენტ ანდ ტჰე რედუცტიონ ოფ $\alpha 7$ nAჩჰ რეცეპტორს ეხპრესსიონ ინ ტჰე ჰიპოცამპუს ინდუცედ ბე მედიალ სეპტალ ლესიონს. Lესიონ-ინდუცედ სპატიალ მემორყ იმპაირმენტ მაყ ბე ატტრიბუტედ, ატ ლეასტ ინ პარტ, ტო ტჰე რედუცტიონ ოფ ჰიპოცამპალ $\alpha 7$ nAჩჰ რეცეპტორს ეხპრესსიონ ცაუსედ ბე ტჰე ლესიონ ოფ GABAერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;

თჰე სელეცტივე ლოსს ოფ სეპტოჰიპოცამპალ ცჰოლინერგიც ორ GABAერგიც პროჯეცტიონს დოეს ნოტ დისრუპტ ტჰე ფუნციონ ოფ ტჰე ჰიპოცამპუს ტო ა სუფფიციენტ ეხტენტ ტო იმპაირ სპატიალ სჰორტ-ტერმ სპატიალ მემორყ; სპატიალ სჰორტ-ტერმ მემორყ ის აფფეცტედ ბე ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;

ჩჰრონიც ადმინისტრაციონ ოფ მემანტინე ატ დოსეს წჰიცჰ ის ტჰერაპეუტიც რელეევანცე ფორ იტს უსე ინ AD პატიენტს სიგნიფიციანტლყ ატტენუატედ ლესიონ-ინდუცედ სპატიალ მემორყ იმპაირმენტ.

თჰე ცომბინატიონ ოფ ბეჰავიორალ ანდ მოლეცულარ აპპროაცჰეს მაყ ლეად ტო ნეწ კნოწლედგე ოფ ტჰე ფუნციონს ოფ Mწ ინჰუტს ტო ტჰე ჰიპოცამპუს ანდ რევეალ ჰოწ ჰიპოცამპალ ცჰოლინერგიც რეცეპტორს მედიატე ტჰოსე ფუნციონს, ტჰერეფორე პრესენტინგ ან ოპპორტუნიტყ ტო ესტაბლისჰ ცაუსალ ცონნეცტიონს ბეტწეენ ტჰე შH სყსტემ, ჰიპოცამპალ ნეტწორკ ფუნციონ, ლეარნინგ ანდ მემორყ.

პრაქტიკალ იმპორტანცე ოფ ტჰე ჭორკ

თჰე ცომბინატიონ ოფ ბეჰავიორალ ანდ მოლეცულარ აპპროაცჰეს მაყ ლეად ტო ნეწ კნოწლედე ოფ ტჰე ფუნცტიონს ოფ Mშ ინჰუტს ტო ტჰე ჰიპპოცამპუს ანდ რევეალ ჰოწ ჰიპპოცამპალ ცჰოლინერგიც რეცეპტორს მედიატე ტჰოსე ფუნცტიონს, ტჰერეფორე პრესენტინგ ან ოპპორტუნიტყ ტო ესტაბლისჰ ცაუსალ ცონნეცტიონს ბეტწეენ ტჰე შH სესტემ, ჰიპპოცამპალ ნეტწორკ ფუნცტიონ, ლეარნინგ ანდ მემორყ. უნდერსტანდინგ ოფ ტჰე მეცჰანისმს ბყ წჰიციჰ შH სესტემს ცან მოდულატე მემორყ, ანდ ტჰე ასპეცტს ოფ მემორყ ფორ წჰიციჰ იტ მაყ ბე ნეცესსარყ, მაყ ლეად ტო ნეწ სტრატეგიეს ფორ მემორყ იმპროვემენტ ინ პატიენტს წიტჰ ნეუროდეგენერატივე დისეასე, ას წელლ ას ტო ა ბეტტერ უნდერსტანდინგ ოფ ტჰე ფუნდამენტალ ნეურობიოლოგყ ოფ მემორყ.

შტრუცტურე ანდ Eხტენტ ოფ ტჰე ჭორკ.

თჰე ტჰესის ცონსისტს ოფ:

- **Aნ ინტროდუცტიონ** - ტჰე სუბჰეცტ აცტუალიტყ, პრინციპალ გოალს ანდ ტასკს ოფ ტჰე რესერცჰ, სციენტიფიცი ნოველტყ ოფ ტჰე წორკ ანდ პრაქტიცალ იმპორტანცე ოფ ტჰე წორკ
- **3 ცჰაპტერს** - რევიეწ ოფ ლიტერატურე, რესეარცჰ მეტჰოდს, რესულტს.
- **Disცუსიონ**
- **ჩონცლუსიონს**
- **A ლისტ ოფ რეფერენცეს**

თჰე ტჰესის ცონტაინს 106 პაგეს, ინცლუდინგ 17 ფიგურეს, 2 ტაბლეს ანდ რეფერენცეს ფრომ 188 ნამეს.

პუბლიცატიონ. მატერიალს ოფ ტჰესის პუბლისჰედ 3 პაპერს, ალსო მაინ რესულტ ოფ ტჰის წორკ წერე პრესენტედ ატ ეიგჰტ სციენტიფიცი ფორუმს ანდ ტჰრეე ცოლოოქიუმს

მატერიალს ანდ მეტჰოდს

A ტოტალ ოფ 102 მალე ოუტბრედ წჷტიე რატს წეიგჷინგ ბეტწენ 200 ანდ 250 გმ ატ ტჷე ბეგინინგ ოფ ტჷე ეხპერიმენტ წერე უსედ ინ ტჷე სტუდუ. თჷე რატს წერე ჰოუსედ ინ სტანდარდ ცაგეს ატ ა ნატურალ ლიგჷტ/დარკ ცყცლე ანდ წერე ტესტედ დურინგ ტჷე ლიგჷტ პერიოდ. ალლ ანიმალს წერე გივენ აცცესს ტო ფოოდ ანდ წატერ ად ლიბიტუდ.

შურგერუ. ლატს წერე ანაესტეტიზედ წიტჷ ი.პ. ინჯეცტიონ ოფ 4% ცჷლორალ ჰედრატე (9 მლ/კგ) ანდ პლაცედ ინ ა სტერეოტახიც აპპარატუს. ფორ ელექტროლუტიც ლესიონს ა სტაინლესს სტეელ ელექტროდე (0.15 მმ ინ დიამეტერ), ინსულატედ ეხცეპტ ატ ტჷე ტიპ, წას ინსერტედ ინ ტჷე Mშ (AP – 0.7; ML – 0; DV – 6.5), აცცორდინგ ტო პახინოს ანდ ჰატსონ სტეროტახიც ატლას; A 1.0 მA ანოდალ ცურრენტ წას პასსედ ტჷროუგჷ ტჷე ელექტროდე ტწიცე ფორ 30 ს. შჷამ ოპერაციონს წერე პერფორმედ ბე ინსერტინგ ტჷე ელექტროდე ატ ტჷე სამე ცოორდინატეს ეხცეპტ ტჷატ ტჷე დეპტჷ წას ონლუ 0.5 მმ ანდ ელექტროლუტიც ლესიონ წას ნოტ პროდუცედ. ალლ ინჯეცტიონს ოფ 192 IgG-საპორინ (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) ანდ GAთ1-შAP (325ნგ/ μl) ფორ იმმუნოლესიონ სურგერიეს ორ მოუსე საპორინ (ტჷის პროდუცტ სერვეს ას ა ცონტროლ ფორ ტჷე იმმუნოტოხინ) ფორ ცონტროლ სურგერიეს (ადვანცედ თარგეტტინგ შესტემ, შან Diიეგო, UშA) წერე პერფორმედ სტერეოტახიცალლუ. ინჯეცტიონ ოფ GAთ1-შAP წერე პერფორმედ ფრომ ტჷე სიდე ბე ა 15 დეგრეე ანგლე წიტჷ ტჷე ფოლლოწინგ ცოორდინატეს AP- 0.4; ML -1.7; DV - 6.4 (0.5 μl ; 0.05 $\mu\text{l}/\text{მინ}$). ინჯეცტიონ ოფ 192 IgG-საპორინ წერე პერფორმედ ბილატერალუ ატ ტწო დეპტჷს ონ ეაცჷ სიდე: AP - 0.45; ML - 0.25; DV - 7.8 (0.3 μl ; 0.05 $\mu\text{l}/\text{მინ}$) ანდ DV - 6.2 (0.2 μl ; 0.05 $\mu\text{l}/\text{მინ}$). აფტერ ინჯეცტიონ ტჷე ნეედლე წას ლეფტ ინ პლაცე ფორ ან ადდიტიონალ 9 მინ ანდ 6 მინ, რესპეცტიველუ, ტო ალლოწ ტჷე ტოხინ ტო დიფფუსე ფრომ ტჷე ინჯეცტიონ სიტე. ალლ ინჯეცტიონს წერე მადე წიტჷ ა 1- μl ჰამილტონ სერინგე წიტჷ ა მიცროინჯეცტიონ პუმპ (ჩMA 402 შერინგე Pუმპ, შწედენ). თჷე რატს წერე ალლოწედ ტო რეცოვერ ფრომ ტჷე სურგერუ ფორ ტწო წეეკს ბეფორე სტარტინგ ტჷე ბეჰავიორალ ეხპერიმენტს.

იმმუნოჰისტოცჷემისტრუ. თჷე სიზე ანდ ლოცატიონ ოფ ტჷე ელექტროლუტიც ლესიონს წერე დეტერმინედ ბე მიცროსცოპიც ეხამინატიონ ოფ სერიალ ცორონალ სეცტიონს (25 μm) სტაინედ წიტჷცრესელ ვიოლუეტ. თჷე იმმუნოტოხიც 192 IgG-საპორინ

ლესიონს ოფ Mშ წერე ვერიფიედ ბე ობსერვინგ დეცრეასედ აცეტელცჰოლინესტერასე (AჩჰE) სტაინინგ ოფ ტჰე Mშ ანდ ჰიპოკამპალ სეცტიონს (ჰიპოკამპალ AჩჰE ის უსედ ას ა ქუანტიტატივე მესაურე ოფ ლესიონ ეხტენტ). თჰე იმმუნოტოხიცი GAთ1-შAP ლესიონს ოფ Mშ წერე ვერიფიედ ბე ობსერვინგ დეცრეასედ აცეტელცჰოლინტრანსფერასე (ჩჰAთ) ანდ პარვალბუმინე (PV) სტაინინგ ოფ ტჰე Mშ. თჰე 20 μ ტჰიკვი ცორონალ სეცტიონს უსინგ ფრეეზინგ მიცროტომე წერე სტაინედ წიტჰ ჩჰAთ ანდ PV პრიმარე ანტიბოდე ანდ ABR შტაინინგ შესტემ. ალლ ნეცესსარე რეაგენტს ანდ ბუფერს წერე რეცივიედ ფრომ შანტა ჩრუზ ბიოტეცჰნოლოგი, ინც. (UშA). თოტალლე 30 ფიელდს პერ ანიმალ წერე ანალეზედ ანდ ავერაგე ოფ იმმუნოსტაინედ ცელლს პერ ფიელდ წას უსედ ტო ასესს ტჰე ეფფეცტ ოფ Mშ ლესიონ ონ AჩჰE, ჩჰAთ ანდ PV-სტაინედ ნეურონს. თჰე სეცტიონს წერე ანალეზედ წიტჰ ა მიცროსკოპე Lეიცი MM AF.

ელეცტროჰჰორესის ანდ იმმუნობლოტტინგ. აფტერ დეცაპიტატიონ ჰიპოკამპუს წას რემოვიედ ანდ ფროზენ იმმედიატელე ონ დრე იცი. თისსუე ფრომ ჰიპოკამპუს ანდ სინგლე რატ ფორმედ ა სინგლე სამპლე ანდ სტანდარდ იმმუნოცჰემიციალ პროცედურეს წერე ცარრიედ ოუტ.

შტატისტიცალ ანალესის. Diფფერენცეს ბეტწენ გროუპს წერე დეტერმინედ ბე ANOVA (შიგმაშტატ სტატისტიცალ სოფტწარე). თწო-სამპლე ტ-ტესტ წას უსედ ტო ცომპარე იმმუნოჰისტოლოგიცალ დატა ბეტწენ ცონტროლ ანდ ლესიონედ გროუპს. ალლ დატა არე პრესენტედ ას მეან \pm სტანდარდ ერორ ოფ ტჰე მეან. Diფფერენცეს წერე ცონსიდერედ სიგნიფიციანტ წჰენ $p < 0.05$.

დესულტს

3.1. ეფფეცტს ოფ მედიალ სეპტალ სელეცტივე ანდ ნონსელეცტივე ლესიონს ონ ჰიპოკამპალ ცჰოლინერგიც აცტივიტე ანდ მემორე

აცეტელცჰოლინე რელეასე წიტჰინ ჰიპოკამპალ ცირცუიტს რესულტს ინ ტჰე აცტივატიონ ოფ ბოტჰ მუსცარინიცი (მAჩჰლს) ანდ ნიცოტინიცი (ნAჩჰლს) აცეტელცჰოლინე რეცეპტორს, ცაუსინგ ტჰე სუბსექუენტ მოდულატიონ ოფ ცელლულარ ეხციტაბილიტე

ანდ სენაპტიც ტრანსმიისიონ. თქვესე ტწო ტყპეს ოფ რეცეპტორს არე დიფფერენტიალლყ ეხპრესსედ აცროსს ტჰე ჰიპპოცამპუს ანდ ფულფილლ დიფფერენტ ფუნციონს.

თჰე იდეა ტჰატ ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც შH პროჰეცტიონს ცან მოდულატე მემორყ წას ტესტედ ზყ ცომპარინგ ეფფეცტს ოფ ელექტროლყტიც, სელექტივე Aჩჰ ორ GABA იმმუნოტოხიცი ლესიონს ოფ Mშ ონ დიფფერენტ ფორმ ოფ მემორყ ანდ ლეარნინგ პროცესს ანდ ონ ეხპრესსიონ ოფ ჰიპპოცამპალ ცჰოლინერგიც რეცეპტორს.

3.1.1. ეფფეცტს ოფ მედიალ სეპტალ სელექტივე ანდ ნონსელექტივე ლესიონს ონ ჰიპპოცამპალ ცჰოლინერგიც რეცეპტორს ეხპრესსიონ

თჰე აიმი ოფ ტჰის სტუდყ წას ტო ინვესტიგატე ტჰე ეფფეცტს ოფ მედიალ სეპტალ სელექტივე (ზყ GAთ1-შAP ანდ 192 IgG საპორინ) ანდ ნონსელექტივე (ელექტროლყტიც) ლესიონს ონ ჰიპპოცამპალ ცჰოლინერგიც $\alpha 7$ ანდ M_1 რეცეპტორს ეხპრესსიონ.

ინ ოურ ეხპერიმენტს ელექტროლყტიც ლესიონს დესტროყედ ონ ავერაგე 69% (რანგე - 50%-88%) ოფ ტჰე ინტაცტ Mშ. ეხამინატიონ ოფ ტჰე ჩჰათ სტაინედ სეცტიონს სჰოწედ ტჰატ აფტერ ინჰეცტიონს ოფ 192 IgG საპორინ ინტო ტჰე Mშ, ანიმალს ეხჰიბიტედ სიგნიფიციანტლყ ლესს ჩჰათ სტაინინგ ონ Mშ ($P < 0.001$) ას ცომპარედ ტო სეცტიონს ობტაინედ ფრომ ცონტროლ ანიმალს. ჩოუნტს ოფ PV-ირ ნეურონს ნეურონს მადე ონ ტჰე სამე რატს უსედ ტო ასსესს ჩჰათ-ირ ნეურონს დემონსტრატედ ა მილდ რედუცტიონ ფოლლოწინგ 192 IgG საპორინ. ინტრასეპტალ GAთ1-შAP პრეფერენტიალლყ რედუცედ GABAერგიც ნეურონს ას ცომპარედ ტო ცჰოლინერგიც ნეურონს ონ ტჰე Mშ ($P < 0.001$). ჩოუნტს ოფ ჩჰათ-ირ ნეურონს მადე ონ ტჰე სამე რატს უსედ ტო ასსესს PV-ირ ნეურონს დემონსტრატედ ა მილდ რედუცტიონ ფოლლოწინგ GAთ1-შAP ($P < 0.05$). თჰე რედუცტიონ ოფ ცჰოლინერგიც ნეურონს რეპრესენტედ ა ლოსს ოფ ონლყ 26%. თჰუს, GAთ1-შAP წჰენ ინფუსედ ინტო ტჰე Mშ ეხტენსიველყ დამაგედ GABAერგიც Mშ ნეურონს ანდ სპარედ მოსტ ცჰოლინერგიც ნეურონს. თჰე რესულტს სჰოწედ ტჰატ აფტერ ინჰეცტიონს ოფ 192 IgG საპორინ ინტო ტჰე Mშ, ანიმალს ეხჰიბიტედ სიგნიფიციანტლყ ლესს AჩჰE სტაინინგ ონ ჰიპპოცამპუს ას ცომპარედ ტო

სეციონს ობტაინედ ფრომ ცონტროლ (FA1 - $P < 0.01$, FA3 - $P < 0.01$) ანდ GAთ1-შAP ტრეატედ (FA1 - $P < 0.01$, FA3 - $P < 0.01$) ანიმალს.

დატა ფორ ტჰე ამოუნტს ოფ $\alpha 7$ ანდ M_1 წერე ანალეზედ ბე ტჰე ონე-წაყ ანალეზის ოფ ვარიანცეს (ფაცტორ ტეჰე ოფ ტრეატმენტ). ფორ $\alpha 7$ ტჰე ონე წაყ ANOVA ინდიცატედ სტატისტიცალე სიგნიფიკანტ ეფფექტ ოფ გროუპ ($P < 0.001$). პოსტ ჰოკ ანალეზის (თუკეე თესტ) სჰოწედ სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ Mშ GAთ ($P < 0.01$) ანდ ელ ლესიონედ ($P > 0.05$) გროუპს ანდ ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ Mშ შAP ლესიონედ ($P = 0.094$) გროუპს. ორ GAთ ლესიონედ ($P < 0.001$), ბუტ ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ შAP ტრეატედ რატს ($P = 0.286$). ანალეზის ფორ ჰიპოკამპალ ცჰოლინერგიც M_1 რეცეპტორს სჰოწედ ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ ელ ლესიონედ ($P = 1.000$) გროუპს.

3.1.2. ეფფექტს ოფ ელექტროლეტიც ანდ იმმუნოტოხიც ლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ ნეურონს ონ სჰატიალ ლონგ-ტერმ მემორე

თჰე აიმ ოფ ტჰის სტუდე წას ტო ინვესტიგატე ტჰე როლე ოფ ტჰე Mშ ცელლს ონ ჰიპოკამპალ დეპენდენტ სჰატიალ ლეარნიგ უსინგ ტჰე ელექტროლეტიც ანდ იმმუნოტოხიც (GAთ1-შAP ანდ 192 IgG საპორინ) ტო პროდუცე ნონსელექტივე ანდ სელექტივე ლესიონს ოფ Mშ ნეურონს, რესპეცივე. ინ ცურენტ სტუდე რატს წერე ტრანედ ონ ა ვისიბლე პლატფორმ ვერსიონ ოფ ტჰე მორის წატერ მაზე ონ წჰიციკ ეიტჰერ ა პლაცე ორ ცუე სტრატეგე ცოულდ ბე უსედ ტო ესცაპე სუცესსფულე.

თჰე ნუმბერ ოფ ანიმალს ონ ეაცჰ გროუპ წას ას ფოლოოწს: Mშ ელექტროლეტიც ($n = 8$), Mშ იმმუნოტოხიც (192 IgG საპორინ, $n = 8$ ანდ GAთ1-შAP, $n = 8$) ლესიონედ. შინცე ტჰერე წერე ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცეს ($P > 0.05$) ბეტწენ სჰამ-ოპერატედ (4 რატს) ანდ ვეჰიცილე-ინჰეცტედ რატს (4 რატს) ტჰესე გროუპს წერე ცომბინედ ინტო ა სინგლე ონე, ას ოფ ნოწ დესიგნატედ ას ცონტროლ ($n = 8$).

თჰე ცონტროლ ანდ შAP ტრეატედ რატს რაჰიდლე ლეარნედ ტო ესცაპე ტო ტჰე ვისიბლე პლატფორმ ანდ რეაცჰედ ტჰე 6-7 ს ასემპტოტე ონ დაყ 2. თჰე Mშ ელექტროლეტიც ანდ GAთ ლესიონედ რატს წერე სიგნიფიკანტლე იმპაირედ ონ ტჰე

ფირსტ 4 დაყს ანდ იმპროვედ ინ ტჰეირ აბილიტყ ტო ესცაჰე ტო ტჰე პლატფორმ ატ სლოწერ რატე.

ჟორ ტრანინგ ტრიალს, ა ტწო წყ ANOVA [გროუპ X ტესტინგ ცონდიტიონ (ვისიბლე/უნვისიბლე პლატფორმ)] ინდიცატედ სტატისტიცალყ სიგნიფიკანტ ეფფეცტ ოფ გროუპ ($F(4,287) = 12.569$; $P < 0.001$) ანდ ტესტინგ ცონდიტიონ ($F(1,287) = 28.556$; $P < 0,001$) ანდ ტჰერე ის ა სტატისტიცალყ სიგნიფიკანტ ინტერაცტიონ ბეტწენ გროუპ ანდ ტესტინგ ცონდიტიონ ($F(4,287) = 3.744$; $P = 0.006$). თჰე ეფფეცტ ოფ დიფფერენტ გროუპ დეჰენდს ონ წჰატ ტესტინგ ცონდიტიონ ის პრესენტ. ჟოსტ ჰოცკ ანალყსის (თუყყ თესტ) სჰოწედ ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ გროუპს ($P > 0,05$) ინ ვისიბლე პლატფორმ ტრიალს ანდ სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ Mშ ელ ლესიონედ ($P < 0,001$) ორ GAთ ლესიონედ ($P < 0,001$), ბუტ ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცე ბეტწენ ცონტროლ ანდ შAP ტრეატედ რატს ($P = 0,286$).

ონ ტჰე ცომპეტიტიონ ტრიალს, ა გრეატერ ნუმბერ ოფ ცონტროლ ანდ შAP ტრეატედ რატს უსედ ა პლაცე სტრატეგყ. თჰე რატს ოფ EL ლესიონედ ანდ GAთ ტრეატედ გროუპს, ინ ცონტრასტ ოფ ცონტროლ ანდ შAP ტრეატედ რატს პრეფერენტიალყ პერფორმ ტჰე ტესტ ტრიალს, უსინგ სინგლე ვისუალ ცუეს.

თჰე რატს ოფ ჩონტროლ ანდ შAP ტრეატედ გროუპს, ჰად სიგნიფიკანტყ მორე აცცურატე სეარცჰეს ონ ჰიდდენ პლატფორმ დაყს, პროვიდინგ ან ადდიტიონალ ევიდენცე ოფ ტჰეირ ეფფეცტივე უსე ოფ ა პლაცე ლეარნინგ სტრატეგყ რატჰერ ტჰან ტჰე რატს ოფ EL ორ GAთ ტრეატედ გროუპს ეხჰიბიტინგ ა ცუე ორ პლაცე სტრატეგყ ინ ცომპეტიტიონ ტრიალს.

3.1.3. ეფფეცტს ოფ ელექტროლყტიც ანდ იმმუნოტოხიც ლესიონს ოფ მედიალ სეჰტალ ნეურონს ონ სჰატიალ სჰორტ-ტერმ მემორყ

ინ ტჰე პრესენტ სტუდყ ელექტროლყტიც ანდ იმმუნოტოხიც (GAთ1-შAP ანდ 192 IgG საპორინ) ლესიონს ოფ Mშ წერე უსედ ტო ინვესტიგატე ტჰე იმპორტანცე ოფ შH

პროჯექციონს ინ სპატიალ წორკინგ მემორყ. შპატიალ ალტერნატიონ (შA) ის ასსუმედ ტო ბე ა ჰიპოკამპალ-დეპენდენტ მეასურე ოფ სპატიალ წორკინგ მემორყ.

თჰე ნუმბერ ოფ ანიმალს ინ ეაცჰ გროუპ წას ას ფოლლოფს: Mშ ელექტროლყტიც (n = 8), Mშ იმმუნოტოხიც (192 IgG საპორინ, n = 8 ანდ GAთ1-შAP, n = 8) ლესიონედ. შინცე ტჰერე წერე ნო სიგნიფიკანტ დიფფერენცეს ($P > 0.05$) ბეტწეენ სჰამ-ოპერატედ (4 რატს) ანდ ვეჰიცლე-ინჰეცტედ რატს (4 რატს) ტჰესე გროუპს წერე ცომბინედ ინტო ა სინგლე ონე, ას ოფ ნოწ დესიგნატედ ას ცონტროლ (n = 8).

თჰე ელექტროლყტიც ლესიონ ოფ Mშ სიგნიფიკანტლყ იმჰაირედ შA პერფორმანცე. შპეციფიკალლყ, ტჰე პერცენტ ალტერნატიონ სცორეს ოფ Mშ ლესიონედ რატს წერე სიგნიფიკანტლყ ლოწერ ტჰან ცონტროლ რატს ($P < 0.05$). ოოწევერ, ტჰე გროუპს დიდ ნოტ დიფფერ ინ ტჰე ნუმბერ ოფ არმს ენტერედ დურინგ ტჰე ტესტინგ სესსიონ. აცცორდინგ ტო ტჰე დატა ობტაინედ იტ ცოულდ ბე სუგგესტედ ტჰატ ტჰე Mშ ის ნეცესსარყ ფორ ნორმალ სჰორტ-ტერმ სპატიალ მემორყ ფუნცტიონ.

3.2. ეფფეცტ ოფ ცჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ ონ დიფფერენტ ფორმს მემორყ ინ რატს წიტჰ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც Mშ ნეურონს

ინ ტჰე პრესენტ სტუდყ ტჰე ეფფეცტ ოფ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც Mშ ნეურონს ონ სპატიალ ლონგ-ტერმ ანდ სჰორტ-ტერმ მემორყ ის ანდ ინვესტიგატედ ტჰე ეფფეცტს ოფ ცჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ ინ ცონტროლ ანდ Mშ ლესიონედ რატს არე ევალუატედ. A ტოტალ ოფ 32 მალე ოუტბრედ წჰიტე რატს წერე უსედ ინ ტჰე პრესენტ სტუდყ. ანიმალს წერე დივიდედ ინტო ფოურ გროუპს წიტჰ ეიგჰტ რატს ინ ეაცჰ გროუპ: ცონტროლ რატს ინჰეცტედ ი.პ. წიტჰ სალინე - ჩონტრ(შ) ორ მემანტინე - ჩონტრ(M) ანდ იმმუნოლესიონედ რატს ინჰეცტედ ი.პ. წიტჰ სალინე - Mშ_{IMM}(შ) ორ მემანტინე - Mშ_{IMM}(M). მემანტინე (5 მგ/კგ ი.პ.) ორ სალინე წერე გივენ დაილყ ფორ ტწო წეეკს სტარტინგ ფრომ ტჰე დაყ ოფ იმმუნოტოხინს ინჰეცტიონ.

3.2.1. ეფფეცტ ოფ ცჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ ონ სჰატიალ ლონგ-ტერმ მემორე ინ რატს წიტჰ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც Mშ ნეურონს

ინ ცურრენტ სტუდუ რატს წერე ტრანედ ინ ა ვისიბლე პლატფორმ ვერსიონ ოფ ტჰე Mორრის წატერ მაზე. თჰე რატს ოფ ჩონტრ(M) ანდ Mშ_{IMM}(M) გროუპს ას ცონტროლ რატს რაჰიდლუ ლეარნედ ტო ესცაჰე ტო ტჰე ვისიბლე პლატფორმ ანდ რეაცჰედ ტჰე 6-7 ს ასემპტოტე ონ დაე 4. შალინე ტრეატედ Mშ იმმუნოლესიონედ რატს წერე სიგნიფიციანტლუ იმჰაირედ ონ ტჰე ფირსტ 6 დაეს ანდ იმჰროვედ ინ ტჰეირ აბილიტე ტო ესცაჰე ტო ტჰე პლატფორმ ატ სლოწერ რატე. თჰუს, ტჰე ლეარნინგ წას სლოწერ ინ ტჰის გროუპ.

ფორ ტრანინგ ტრიალს, ა ტწო წაე ANOVA [გროუპ X ტესტინგ ცონდიტიონ (ვისიბლე/უნვისიბლე პლატფორმ)] ინდიცატედ სტატისტიცალლუ სიგნიფიციანტ ეფფეცტ ოფ გროუპ ($F(3, 287) = 19,986; P < 0.001$) ანდ ტესტინგ ცონდიტიონ ($F(1, 287) = 7,706; P = 0,006$) ანდ ტჰერე ის ნო სიგნიფიციანტ ინტერაცტიონ ბეტწეენ გროუპ ანდ ტესტინგ ცონდიტიონ ($F(3, 287) = 1,782; P = 0.151$). თჰე ეფფეცტ ოფ დიფფერენტ გროუპ დეჰენდს ონ წჰატ ტესტინგ ცონდიტიონტ ის პრესენტ. პოსტ ჰოცკ ანალესის (თუკეე თესტ) სჰოწედ ნო სიგნიფიციანტ დიფფერენცე ბეტწეენ ჩონტრ(შ) ანდ ჩონტრ(M) ორ Mშ_{IMM}(M) გროუპს ($P=0,88; P=0,082$, რესპეციტეველუ) ინ ვისიბლე პლატფორმ ტრიალს ანდ სიგნიფიციანტ დიფფერენცე ბეტწეენ ჩონტრ(შ) ანდ Mშ_{IMM}(შ) ($P<0,001$), ალსო ბეტწეენ Mშ_{IMM}(შ) ანდ Mშ_{IMM}(M) ($P<0,001$) გროუპს ინ ჰიდდენ პლატფორმ ტრიალს.

თჰე რატს' რესპონსეს ონ ტჰე ცომპეტიტიონ ტესტ წერე ცლასსიფიედ ას ეიტჰერ ცუე ორ პლაცე, ბასედ ონ ტჰე სწიმ ჰატჰ ფორ ტჰოსე ტრიალს. ონ ტჰე ფირსტ ცომპეტიტიონ ტრიალ, ა გრეატერ ნუმბერ ოფ ცონტრ(შ), ცონტრ(M) ანდ Mშ_{IMM}(M) რატს უსედ ა პლაცე სტრატეგე ცომჰარედ წიტჰ Mშ_{IMM}(შ) რატს. თჰე ინცრეასედ ცუე-ბიას ინ Mშ_{IMM}(შ) რატს ცომჰარედ წიტჰ ცონტრ(შ), ცონტრ(M) ანდ Mშ_{IMM}(M) რატს წას სიგნიფიციანტ ($P < 0,05$ ფორ ალლ გროუპს). ონ ტჰე სეცონდ ტრიალ, ტჰე მაჯორიტე ოფ Mშ_{IMM}(შ) რატს უსედ ა ცუე სტრატეგე. თჰე მაჯორიტე ოფ რატ ოფ ტჰე ცონტრ(შ),

ცონტრ(M) ანდ Mშ_{IMM}(M) გროუპს უსედ ა პლაცე სტრატეგე. თჰერე წას ნო დიფფერენცე ინ სტრატეგე ბეტწენ ტჰესე გროუპს ($P>0,1$).

AN ოვერვიეწ ოფ ტჰე დატა ფრომ ბოტჰ ცომპეტიციონ ტრიალს ფორ ეაცჰ გროუპ სჰოწ ტჰატ ტჰე სალინე ტრეატედ ცონტროლ რატს ინ 16 ტრიალს ოუტ ოფ 14 ცომპეტიციონ ტესტ ტრიალ უსედ პლაცე სტრატეგე, წჰილე შალინე ტრეატედ Mშ იმმუნოლესიონედ ონეს უსედ ტჰის სტრატეგე ინ 6 ტრიალს ონლყ. Dეცრეასედ პლაცე-ბიას ინ Mშ ლესიონედ რატს ცომპარედ ტო ტჰე ცონტროლ რატს წას სიგნიფიცანტ ($P<0,02$). ნოტაბლყ, ტჰე შალინე ტრეატედ Mშ იმმუნოლესიონედ რატს, ეხჰიბიტედ ცორრესპონდინგ დიფფერენცეს ინ პერფორმანცე დურინგ ტრანინგ ტრიალს. თჰე მაჯორიტყ ოფ რატ ოფ ტჰე ცონტრ(შ), ცონტრ(M) ანდ Mშ_{IMM}(M) გროუპს, იდენტიფიედ ას პლაცე რესპონდერს, ჰად სიგნიფიცანტლყ მორე აცცურატე სეარცჰეს ონ ჰიდდენ პლაცეფორმ დაყს, პროვიდინგ ან ადდიციონალ ევიდენცე ოფ ტჰეირ ეფფეციტივე უსე ოფ ა პლაცე ლეარნინგ სტრატეგე რატჰერ ტჰან ტჰე Mშ_{IMM}(შ) რატს ეხჰიბიტინგ ა ცუე სტრატეგე ინ ცომპეტიციონ ტრიალს.

3.2.2. ეფფეცტ ოფ ცჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ ონ სჰატიალ სჰორტ-ტერმ მემორყ ინ რატს წიტჰ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც Mშ ნეურონს

IN ტჰე პრესენტ სტუდყ ტჰე ეფფეცტ ოფ ცჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ ონ სჰატიალ ალტერნატიონ ბეჰავიორ (შA) ინ ცონტროლ ანდ Mშ იმმუნოლესიონედ რატს არე ევალუატედ.

თჰე ონე წაყ ANOVA ფორ ტჰე ნუმბერ ოფ არმს ენტერედ დურინგ ტჰე ტესტინგ სესსიონ სჰოწედ სიგნიფიცანტ ეფფეცტ ოფ გროუპ ($F_{3,31}=5.962$, $P=0.003$). პოსტ ჰოც (თუკყ თესტ) ანალყსის სჰოწედ ა სიგნიფიცანტ დიფფერენცე ბეტწენ ტჰე სალინე ანდ მემანტინე ტრეატედ ცონტროლ რატს ($P = 0.008$). თჰე სიგნიფიცანტ დიფფერენცე რევეალედ ბეტწენ ტჰე სალინე ტრეატედ ცონტროლ ანდ სალინე ორ მემანტინე ტრეატედ იმმუნოლესიონედ რატს ($P = 0.007$; $ჰ = 0.016$, რესპეციტიველყ). თჰერე წას ნო

სიგნიფიკანტ დიფერენცე ბეტწენ ტჰე სალინე ანდ მემანტინე ტრეატედ იმმუნოლესიონედ რატს ($P=0.983$).

ბეჰავიორალ სტუდუ სჰოწედ ტჰატ მემანტინე ტრეატედ ცონტროლ რატს, რელატივე ტო სალინე ტრეატედ ცონტროლ რატს, ჰად ა სიგნიფიკანტლუ ლოწერ ლეველ ინ ტჰე ნუმბერ ოფ არმს ენტერედ დურინგ ტჰე ტესტინგ სესსიონ.

იმმუნოლესიონ ოფ Mშ სიგნიფიკანტლუ იმჰაირედ შA პერფორმანცე. თჰე ონე წაყ ANOVA ფორ სჰატიალ ალტერნატიონ სცორე სჰოწედ სიგნიფიკანტ ეფფექტ ოფ გროუპ ($F_{3,31}=20.449$, $P=0.001$). P ოსტ ჰოც (თუკეყ თესტ) ანალისის სჰოწედ ა სიგნიფიკანტ დიფერენცე ბეტწენ ტჰე სალინე ტრეატედ ცონტროლ ანდ იმმუნოლესიონედ რატს ($P < 0.001$), ბუტ ტჰერე წას ნო სიგნიფიკანტ დიფერენცე ბეტწენ ტჰე სალინე ანდ მემანტინე ტრეატედ ცონტროლ ($P = 0.993$) რატს ანდ ბეტწენ სალინე ტრეატედ ცონტროლ ანდ მემანტინე ტრეატედ იმმუნოლესიონედ ($P = 0.454$) რატს. მემანტინე ტრეატემენტ ცაუსეს იმპროვემენტ ოფ სჰონტანეოუს ალტერნატიონ პერფორმანცე; ტჰე დიფერენცე ბეტწენ სალინე ანდ მემანტინე ტრეატედ იმმუნოლესიონედ რატს ის სიგნიფიკანტ ($P < 0.001$).

ჩონცლუსიონს:

ოურ რესულტს ინდიცატე ტჰატ:

1. ეხპრესსიონ ოფ α -7 ნAჩჰ რეცეპტორს ინ ტჰე ჰიპპოცამპუს ის რედუცედ ბე ეიტჰერ ნონსელეცტივე ორ იმმუნოტოხიც ლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ GABAერგიც, ბუტ ნოტ ცჰოლინერგიც ნეურონს;
2. ეხპრესსიონ ოფ M_1 მAჩჰ რეცეპტორს ინ ტჰე ჰიპპოცამპუს ის უნცჰანგედ ბე ნონსელეცტივე - ელექტროლუცტიც ლესიონ ოფ ტჰე მედიალ სეპტალ ნეცლეუს;
3. ტჰე დეფიციტს აფტერ ნონსელეცტივე დამაგე ოფ მედიალ სეპტუმ არე ლიმიტედ ტო ა სუბსეტ ოფ ცოგნიტივე პროცესსეს დეჰენდენტ ონ ტჰე ჰიპპოცამპუს;

4. მედიალ სეპტუმ ის სუბსტანტიალ ფორ დეცლარატივე ფორმ ოფ სპატიალ მემორყ, ბუტ ნოტ ფორ ნონდეცლარატივე ფორმ ოფ სპატიალ მემორყ - ნონდეცლარატივე ფორმ ოფ სპატიალ მემორყ ცან ბე სუპპორტედ ოუტსიდე ტჰე სეპტოჰიპოცამპალ სესტემ;
5. ტჰერე ის დისსოციატიონ ბეტწენ ტჰე ტწო მაჯორ ცომპონენტს (ცჰოლინერგიც ანდ GABAერგიც) ოფ ტჰე სეპტოჰიპოცამპალ პატჰწყ ინ ჰიპოცამპალ დეპენდენტ სპატიალ მემორყ ასესსედ ინ Mორრის წატერ მაზე - ტჰე ჰიპოცამპალ დეპენდენტ სპატიალ მემორყ ის აფფეცტედ ბე ეიტჰერ ნონსელეცტივე ორ იმმუნოტოხიცი ლესიონს ოფ GABAერგიც, ბუტ ნოტ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;
6. ტჰერე ის ცორრელატიონ ბეტწენ სპატიალ მემორყ იმჰაირმენტ ანდ ტჰე რედუცტიონ ოფ $\alpha 7$ ნAჩჰ რეცეპტორს ეხპრესსიონ ინ ტჰე ჰიპოცამპუს ინდუცედ ბე მედიალ სეპტალ ლესიონს. Lესიონ-ინდუცედ სპატიალ მემორყ იმჰაირმენტ მაყ ბე ატტრიბუტედ, ატ ლეასტ ინ პარტ, ტო ტჰე რედუცტიონ ოფ ჰიპოცამპალ $\alpha 7$ ნAჩჰ რეცეპტორს ეხპრესსიონ ცაუსედ ბე ტჰე ლესიონ ოფ GABAერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;
7. ტჰე სელეცტივე ლოსს ოფ სეპტოჰიპოცამპალ ცჰოლინერგიც ორ GABAერგიც პროჯეცტიონს დოეს ნოტ დისრუბტ ტჰე ფუნციონ ოფ ტჰე ჰიპოცამპუს ტო ა სუფფიციენტ ეხტენტ ტო იმჰაირ სპატიალ სჰორტ-ტერმ სპატიალ მემორყ;
8. სპატიალ სჰორტ-ტერმ მემორყ ის აფფეცტედ ბე ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს;
9. ცჰრონიცი ადმინისტრაციონ ოფ მემანტინე ატ დოსეს წჰიციკ ის ტჰერაპეუტიცი რელევანციე ფორ იტს უსე ინ AD პატიენტს სიგნიფიციანტლყ ატტენუატედ ლესიონ-ინდუცედ სპატიალ მემორყ იმჰაირმენტ;

ინ ცონცლუსიონ, სელეცტივე ცჰოლინერგიცი ლესიონ ოფ მედიალ სეპტალ ნეურონს დიდ ნოტ აფფეცტ ეხპრესსიონ ოფ $\alpha 7$ რეცეპტორს, ალტჰოუჰჰ მედიალ სეპტალ ჩჰAთ ანდ ჰიპოცამპალ ჩჰჰE იმმუნოლაბელინგ წერე სიგნიფიციანტლყ რედუცედ. ინ

კონტრასტ, GAთ1 შAP ლესიონს ოფ ტჰე მედიალ სეპტუმ, მორე სელეცტივე ფორ GABAერგიც პროჯექციონ ნეურონს, პროდუცედ სიგნიფიკანტ რედუცტიონს ინ α -7 რეცეპტორს ეხპრესსიონ. თჰესე ფინდინგს არე ტჰე ფირსტ ტო სჰოწ ცჰანგეს ინ α 7 რეცეპტორს ეხპრესსიონ ინ ასსოციაციონ ოფ მემორე დეფიციტ ფოლოლოწინგ ჰიპპოკამპალ დენერვატიონ ანდ სუგგესტ ტჰატ მედიალ სეპტალ ჰიპპოკამპალ ინნერვატიონ რეგულატეს სომე ფუნციონალ ასპექტს ოფ ჰიპპოკამპალ α 7 რეცეპტორს. თჰე რესულტს ცონფირმ ჰიპპოკამპალ α 7 ნიცოტინიც რეცეპტორს ას ვიაბლე ტჰერაპეუტიც ტარგეტს ინ დისეასეს ტჰატ ინვოლვე დეგრადაციონ ოფ ტჰე სეპტოჰიპპოკამპალ პატჰჯაყ ანდ მაყ ინდიცატიე ტჰატ GABAერგიც მედიალ სეპტალ ჰიპპოკამპალ ინპუტ პლასყ ა მორე სუბსტანტიალ როლე ინ ტჰე რეგულაციონ ოფ α 7 ნიცოტინიც რეცეპტორ ფუნციონ ტჰან მედიალ სეპტალ ჰიპპოკამპალ ცჰოლინერგიც ინპუტ.

თჰე ლისტ ოფ პაპერს პუბლისჰედ ბყ ტჰე აუტჰორ ონ ტჰე ტჰემე ოფ დისსერტატიონ:

არტიცლეს:

- Dასჰნიანი M., Kრუასჰვილი L ., ლუსადზე Kჰ., მატარადზე შ., მესელია G. ეფექტს ოფ იმმუნოტოხიც ანდ ელექტროლყტიც ლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ არეა ონ სჰატიალ სჰორტ-ტერმ მემორე ინ რატს. გეორგ. მედ. ნეწს. N2 (239) გეორგია, 2015;
- მურჯანადზე M., მატარადზე შ., ლუსადზე Kჰ., ჩჰკვიკვისჰვილი N., Dასჰნიანი M. შელეცტივე ლესიონ ოფ GABA-ერგიც ნეურონს ინ ტჰე მედიალ სეპტუმ ბყ GAთ1-საპორინ იმჰაირს სჰატიალ ლეარნინგ ინ ა წატერ-მაზე. გეორგ. მედ. ნეწს. N3 (240) გეორგია, 2015;
- ნანეისჰვილი თ., ლუსადზე Kჰ., Dასჰნიანი M., მურჯანადზე M., ჩჰკვიკვისჰვილი N., მესელია G., Kრუასჰვილი L., როცჰკვიდზე N. ჩჰრონიც მემანტინე თრეატმენტ პრევენტს შჰორტ-თერმ მემორე იმჰაირმენტ ჩაუსედ ბყ ჩონჯოინტ იმმუნოლესიონს ოფ GABAერგიც ანდ ჩჰოლინერგიც მედიალ შეპტალ ნეურონს ინ ღატს” ბულლეტინ ოფ გეორგიან ნატიონალ აცადემყ ოფ სციენცე. ვოლ.10, ნო.2, 2016;

აბსტრაქტს:

- ლუსაძე Kკ., მეპარისკვილი M., ნანეისკვილი თ., ხესელია G., XII ნაციონალ შციენტოფიც ჩონფერენცე ოფ გეორგია "აცტუალ პრობლემს ოფ Pკესიოლოგე ანდ ბიომედიცინე" შპატიალ სკორტ-ტერმ მემორე ანდ მოდულაციონ ოფ NMDA რეცეპტორ სუბუნიტ ეხპრესიონ ინ მედიალ სეპტალ იმმუნოლესიონედ რატს. კუტაისი, გეორგია 2014
- მატარაძე შ., ნანეისკვილი თ., დემურისკვილი M., ჩიგლაძე M., ლუსაძე KH., 9ტკ ენს ფორუმ ოფ ნეუროსციენცე "შტუდუ ოფ სელეცტივე იმმუნოლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ ცკოლინერგიც ანდ GABA-ერგიც ნეურონს ონ კიპპოცამპალ დეპენდენტ მემორე ანდ ლეარნინგ პროცესს" მილან, იტალიე 2014
- ლუსაძე Kკ., გეორგიან ნაციონალ აცადემე ოფ შციენცეს, ჩონფერენცე ოფ ჯოუნგ შციენტისტს "მოდულაციონ ოფ სპატიალ სკორტ-ტერმ მემორე ანდ NMDA რეცეპტორს ეხპრესიონ ზე სეპტოკიპპოცამპალ პროჯეცტიონ". თბილისი, გეორგია 2015
- ლუსაძე Kკ., "აცტუალ პრობლემს ოფ ბიოლოგე ანდ მედიცინე" ეფფეცტს ოფ სელეცტივე ანდ ნონსელეცტივე ლესიონს ოფ მედიალ სეპტუმ ონ ლეარნინგ სტრატეგე ინ მორრის წატერ მაზე. თელავი, გეორგია 2015
- ლუსაძე Kკ., გეორგიან ნაციონალ აცადემე ოფ შციენცეს, ჩონფერენცე ოფ ჯოუნგ შციენტისტს "ეფფეცტს ოფ იმმუნოტოხიც ანდ ელექტროლუც ლესიონს ოფ მედიალ სეპტალ არეა ონ სპატიალ სკორტ-ტერმ მემორე ინ რატს" ბაკურიანი, გეორგია 2016
- ლალი კრუასკვილი, მაია ბურჯანაძე, მაია დემურისკვილი, ნინო ჩკვიკვიისკვილი ანდ კვატუნა ლუსაძე, 29ტკ EჰNP ჩონგრესს ოფ აკპლიედ ანდ თრანსლაციონალ ნეუროსციენცე. შპატიალ მემორე იმპაირმენტს ფოლოლოწინგ ეხციტოტოხიც ლესიონს ოფ ტკე ბასალ ფორებრანინ ნონცკოლინერგიც ნეურონალ ენსემბლეს, ვიენა, აუსტრია 2016

- თ. ნანეისკვილი, K3. ღუსადზე, ღ. შაკანდელიძეზე, 29ტკ EBNP ჩონგრესს ოფ
Aპპლიედ ანდ თრანსლატიონალ ნეუროსციენცე. ჩჰრონიც მემანტინე ტრეატმენტ
პრევენტს სჰორტ-ტერმ მემორყ იმპაირმენტ ცაუსედ ბყ ცონჯოინტ იმმუნოლესიონს
ოფ GABAერგიც ანდ ცჰოლინერგიც მედიალ სეპტალ ნეურონს ინ რატს. Vიენნა,
Aუსტრია 2016