

საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის
ქართული უნივერსიტეტი

მელანო შავგულიძე

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი

თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის
დისრეგულაცია, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის
ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების
თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების ძირითადი
ფაქტორი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი
ნარგიზ ნაჭყებია,
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

თბილისი, 2017 წელი

ს ა რ ზ ე ვ ი

ანოტაცია -----	4-8
შესავალი -----	9-14
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	15-35
კვლევის მიზანი და ამოცანები -----	32-35
თავი II. მასალა და მეთოდები -----	36-43
თავი III. მიღებული შედეგები -----	44-120
ამოცანა 1. ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში -----	44-54
ამოცანა 2. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში -----	54-57
ამოცანა 3. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში -----	58-62
ამოცანა 4. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში -----	63-76
ამოცანა 5. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში -----	77-80
ამოცანა 6 - ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ -----	81-90

ამოცანა 7. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ -----	91-94
ამოცანა 8. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ -----	95-100
ამოცანა 9. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ -----	101-116
ამოცანა 10. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.-----	117-120
თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა -----	121-144
დასკვნა -----	145-146
გამოყენებული ლიტერატურის სია -----	147-161

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

დეპრესია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც ადამიანთა სიკვდილიანობის სერიოზულ მიზეზს წარმოადგენს. პრობლემის მნიშვნელობის და იმ საფუძვლიანი პროგრესის მიუხედავად, რაც მისი მკურნალობის თვალსაზრისით დღემდე არის მიღწეული, დეპრესიის მკურნალობის სწორი სტრატეგია ჯერ კიდევ არ არის სრულად გააზრებული. ამას ხელს ის გარემოება უშლის, რომ ძირითადი დეპრესიული დაავადება რთული, მრავალ-განზომილებიანი, ჰეტეროგენული სინდრომია, რომელსაც ცვლილებათა მთელი სპექტრი ახლავს თან. ეს ცვლილებები მოიცავს: კოგნიტიურ დარღვევებს, გუნება-განწყობის დაქვეითებას, ანჰედონიას, მადის, ლიბიდოს დაქვეითებას და ძილის დარღვევებს.

სწორედ ამიტომ, ძალიან აქტუალური და მნიშვნელოვანია ახალი კვლევითი მიდგომების ძიება დეპრესიის პათოფიზიოლოგიის გარკვევისთვის, რისთვისაც აუცილებელად მიგვაჩნია დეპრესიული დაავადების თანმდევი ცალკეული სიმპტომების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების საფუძვლიანი კვლევა ამ დაავადების ადექვატურ ვალიდურ ცხოველურ მოდელებზე. ასეთ კვლევებს დიდი მნიშვნელობა აქვს, როგორც ბაზისური მეცნიერების, ისე კლინიკური მედიცინის თვალსაზრისით.

საკითხის ამგვარი დასმა მნიშვნელოვანია ვინაიდან მოიაზრება, რომ დეპრესიის თანმდევ, ზემოთ ჩამოთვლილ, დარღვევებს შესაძლოა განსხვავებული ნეიროტრანსმიტერების დისფუნქციები ემსახურებოდეს. ერთ-ერთი მათგანია თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემა, რომელიც ძირითად როლს თამაშობს ცნს-ის სხვადასხვა ფუნქციების რეგულაციაში, როგორიცაა ერაუზალი, ყურადღების კონცენტრაცია, კოგნიტიური პროცესები და მეხსიერება. არსებობს ვარაუდი, რომ ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას შეუძლია თავისი წვლილის შეტანა კოგნიტიური დარღვევების განვითარებაში, დეპრესიის მიმდინარეობისას.

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში უზარმაზარი ინტერესი მოიპოვა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის მონაწილეობამ დეპრესიული დაავადების პათოგენეზში და მის მკურნალობაში. ზრდასრულ ჰიპოკამპში ნეიროგენეზის აღმოჩენამ გარდატეხა მოახდინა დეპრესიის ნეირობიოლოგიური მექანიზმების და ანტიდეპრესიული თერაპიების შესახებ არსებულ ცოდნაში. გაჩნდა მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ზრდასრული პერიოდის ნეიროგენეზის ცვლილებები ჰიპოკამპში შეიძლება ქოლინერგული სისტემით ხდებოდეს და ეს ყველაფერი დაკავშირებული იყოს კოგნიტიურ დარღვევებთან დეპრესიის დროს.

დეპრესიის კოგნიტიური სიმპტომები, როგორიცაა გაუარესებული ყურადღება და კონცენტრაცია, აგრეთვე გაუარესებული მეხსიერება და ინფორმაციის დამუშავება, ქოლინერგული ფუნქციის დეფიციტზე უნდა მიუთითებდეს, თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ძირითადი ინფორმაცია ქოლინერგული სისტემის მონაწილეობის შესახებ ნეიროგენეზსა და დეპრესიის დამახასიათებელ კოგნიტიურ დარღვევებში მიღებულია პოსტ-მორტემ შესწავლებით, ან ამ სისტემის იმუნოტოქსიკური დაზიანებებით ცხოველებში, რასაც ბევრი დამატებითი ფაქტორები შეიძლება ახლდეს თან (დაზიანების შემდგომი ნეიროდეგენერაცია, სპრუტინგების განვითარება), რომლებიც სუფთა ეფექტის გამოვლენას უშლის ხელს.

ჩვენი ჰიპოთეზა რამდენადმე განსხვავდება ზემოთ მოყვანილი მსჯელობებიდან. თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების ძირითადი ფაქტორის კვლევისთვის აუცილებელია ექსპერიმენტების ჩატარება ისეთ მოდელებზე, სადაც ნერვული უჯრედების ეგზოგენური ფაქტორებით დაზიანების გარეშე მიიღწევა დეპრესიის მსგავსი ქცევითი მდგომარეობის განვითარება. ასეთ მოდელებად სადისერტაციო ნაშრომში გამოყენებულია იძულებითი ცურვის ტესტში იმობილიზაციის დონის მიხედვით გადარჩეული ვირთაგვები და დეპრესიის ახალი ცხოველური მოდელი, რომლის გამოყვანაც ემყარება თავის ტვინის მუსკარინული

ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციის გამოწვევას ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში. დეკლარაციული და არა-დეკლარაციული მეხსიერების სხვადასხვა ამოცანების შესწავლა დეპრესიის აღნიშნულ ცხოველურ მოდელებში კოგნიტური პროცესების დარღვევის ხასიათის და სუფთა ეფექტის გამოვლენის საშუალებას იძლევა.

ცენტრალური ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურმა დისრეგულაციამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ზრდასრული ჰიპოკამპური ფორმაციის ნეიროგენეზზე, რამაც შესაძლოა დეპრესიისთვის დამახასიათებელი კოგნიტური დარღვევები გამოიწვიოს. სწორედ ამიტომ, სადოქტორო დისერტაციაში ჩვენ განვიხილავთ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ჩართულობის ხარისხს ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში, განსაკუთრებული ფოკუსირებით მის როლზე დეპრესიასთან ასოცირებულ კოგნიტიურ დარღვევებში.

მიღებული შედეგები მოგვცემს საშუალებას უფრო ზუსტად გავარკვიოთ: ა) სხვადასხვა ტიპის დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევათა ხასიათი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში; ბ) ამ პროცესების პარალელურად მიმდინარე ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შესაძლო ცვლილებები და გ) თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის როლი დეპრესიის ცხოველური მოდელების კოგნიტიურ დარღვევებსა და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში.

A n n o t a t i o n

Depression is one of diseases widespread all around the world, representing the serious cause for human death. Despite the significance of the problem and substantial progress achieved until today in depression therapy the right strategy for depression treatment is not wholly conceptualized yet. This is interfered by the fact that major depressive disorder (MDD) is a complex heterogenic syndrome accompanied by wide spectrum of changes, such as: cognitive and mood disorders, anhedony, reduced appetite and libido and sleep disturbances. Therefore searching for new research approaches are very topical for clarifying the pathophysiology of depression. We think that investigation of pathophysiological mechanisms for each symptoms, accompanying depression, in adequate animal models of depression, is the most necessary condition for this. Such studies will have the great value for basic science and clinical medicine.

Muscarinic cholinergic system plays a major role in the regulation of arousal, attention, concentration, cognitive processes and memory. There is suggestion that dysfunction in muscarinic cholinergic system can contribute to the development of cognitive impairment during MDD.

Over the past decade, a huge interest was devoted to the involvement of adult hippocampal neurogenesis in pathogenesis of major depressive disorder. It has been stated that the changes in adult hippocampal neurogenesis could, in part, realized by muscarinic cholinergic system and it will be associated with cognitive disorders during MDD. However, it should be noted that basic information about the participation of muscarinic cholinergic system in neurogenesis and cognitive disorders characterized for depression was obtained from post-mortem study and/or in result of imunotoxic lesion of brain cholinergic neurons leading to many undesirable compensatory changes namely, neurodegeneration and/or sproutings which, in turn, interfere identification of the net effects.

Our hypothesis is somewhat different from above propositions. For the exploration of muscarinic cholinergic system dysregulation as the main factor for the changes of adult hippocampal neurogenesis and cognitive disorders accompanying MDD, it is necessary to conduct experiments in animal models where the muscarinic cholinergic system dysregulation can be achieved without damage of cholinergic cells by exogenous factors. Under dysregulation we mean its functional suppression by anticholinergic drugs in the period of early ontogenesis. Study of declarative and non-declarative memory tasks in these animal models of depression will enable us to obtain considerable net effect. Dysfunctioning of muscarinic cholinergic system by this way may affect adult hippocampal neurogenesis, which in turn, can lead to depression and cognitive disorders alike to MDD. That is why we are investigating the level of involvement of muscarinic cholinergic system in the adult hippocampal neurogenesis, with special focus on its role in cognitive disorders associated with MDD.

The obtained results will allow us to more accurately define: a) character of disturbances in different types of learning and memory in animal models of depression; b) possible changes in adult hippocampal neurogenesis in parallel with memory disturbances and c) the role of brain muscarinic cholinergic system in cognitive disorders in animal models of depression and adult hippocampal neurogenesis.

შესავალი

თემის აქტუალობა

ძირითადი დეპრესიული დაავადება (მდდ) მძიმე ფსიქიატრიული მდგომარეობაა, რომელიც წარმოქმნის მნიშვნელოვან ტვირთს პაციენტისა და საზოგადოებისთვის. დაავადების ეტიოლოგიის და პათოფიზიოლოგიის გასარკვევად მიმართული ხანგრძლივი მცდელობების მიუხედავად, ამ მიმართულებით, ბევრი საკითხი ღიად რჩება. ნეირობიოლოგიური კვლევების უმეტესობა მდდ-ს განიხილავდა, როგორც მონოამინერგული ნეიროტრანსმიტერული სისტემების აქტივობის დათრგუნვის შედეგს. ბოლო ათწლეულში არანორმალური ინტერესი დაიმსახურა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ჩართულობამ დეპრესიული დარღვევის პათოგენეზსა და მკურნალობაში და მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის მიზეზობრივი კავშირის შესწავლამ ამ პროცესებთან. მუსკარინული ქოლინერგული სისტემა ერთ-ერთ მთავარ როლს თამაშობს ცნს-ის სხვადასხვა ფუნქციების რეგულაციაში, როგორცაა ერაუზალი, ყურადღება, კოგნიტიური პროცესები და მეხსიერება, ძილი. კოგნიტიური გაუარესება ხშირად შეიმჩნევა დეპრესიის დროს, გუნება განწყობის დაქვეითების, ანჰედონიის, და სხვა კლინიკური სიმპტომების შემდეგ.

თვლიან, რომ ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას თავისი წვლილი შეაქვს კოგნიტიური სიმპტომების განვითარებაში დეპრესიის მიმდინარეობისას, თუმცა საფუძვლიანად არ არის გარკვეული დასწავლისა და მეხსიერების სხვადასხვა ამოცანების დარღვევათა ხასიათი მდდ-ს დროს, რაც ამ საკითხის დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე კვლევის დიდ მოტივაციას აჩენს. მცირერიცხოვანი მონაცემებია აგრეთვე ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებებზე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში და მათ მიზეზობრივ კავშირზე თავის ტვინის ქოლინერგულ სისტემასთან, რაც თავის მხრივ, შეიძლება საფუძვლად დაედოს დეპრესიისასთან ასოცირებული კოგნიტიური დარღვევების განვითარებას.

აქედან გამომდინარე, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების განვითარების ძირითადი ფაქტორის კვლევა აქტუალურია მდდ-ის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების გარკვევის თვალსაზრისით. დეპრესიის დამახასიათებელი ცალკეული დარღვევის მექანიზმების კვლევა აქტუალურია, ვინაიდან დეპრესია რთული ჰეტეროგენული დაავადებაა. ასეთი მიდგომა მნიშვნელოვნად დაეხმარება, ერთი მხრივ, ამ დაავადების პათოფიზიოლოგიის უფრო საფუძვლიან შეცნობას, ხოლო, მეორე მხრივ, საფუძველს მისცემს ადამიანებში მდდ-ის თერაპიის ახალი სტრატეგიის შემუშავებას.

კვლევის ძირითადი მიზანი და ამოცანები:

ა) **კვლევის მიზანი.** კვლევის მიზანს შეადგენდა თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების განვითარების ძირითადი ფაქტორის კვლევა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. დეპრესიის დამახასიათებელი კოგნიტიური დარღვევების და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებათა ხასიათის კვლევისთვის დაგეგმილი იყო ექსპერიმენტების ჩატარება ისეთ ცხოველურ მოდელებზე, რომლებშიც დეპრესიის მსგავსი ქცევითი ცვლილებები ნერვული უჯრედების ეგზოგენური ფაქტორებით დაზიანების გარეშე მიიღწევა. გათვალისწინებული იყო კვლევების ჩატარება დეპრესიის ორ, სხვადასხვა გზით მიღებულ, ცხოველურ მოდელებზე. ერთი მოდელი არის იძულებითი ცურვის ტესტში გადარჩეული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები. მეორე მოდელს შეადგენდა ვირთაგვები, რომლებიც პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. აღნიშნულ მოდელებზე შეისწავლებოდა დასწავლისა და

მეხსიერების დარღვევათა ხასიათი, ზრდასრული პერიოდის ნეიროგენეზის ცვლილებები ჰიპოკამპში და მისი შესაძლო კავშირი ძდდ-ს მსგავსი ლოკომოტორული, კვლევითი, მოტივაციურ-ემოციური და კოგნიტიური ცვლილებების განვითარებასთან.

სადისერტაციო ნაშრომში, რამოდენიმე მიმართულების პრიორიტეტული კვლევები იყო დაგეგმილი, რაც საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციისა და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესაძლო მიზეზობრივი კავშირი დეკლარაციული და არა-დეკლარაციული ამოცანების დასწავლისა და მეხსიერების, კვლევითი და მოტივაციურ-ემოციური ქცევების დარღვევებთან დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

საკვლევი ამოცანები. სადოქტორო დისერტაციის მეცნიერული ნაწილი 10 კონკრეტული ამოცანის შესრულებას ითვალისწინებდა:

ამოცანა 1. ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანა 2. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანა 3. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანა 4. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, მორისის წყლიანი ავზის მეთოდით.

ამოცანა 5. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არა-დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანა 6. ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 7. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 8. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 9. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებების შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 10. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა.

მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების

თანმდევრი კოგნიტიური დარღვევების განვითარების ძირითადი ფაქტორის კვლევა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში რამოდენიმე მიმართულებით არის მნიშვნელოვანი: მიღებული შედეგები მოგვცემს საშუალებას უფრო ზუსტად გავარკვიოთ: ა) სხვადასხვა ტიპის დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევათა ხასიათი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში; ბ) ამ პროცესების პარალელურად მიმდინარე ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შესაძლო ცვლილებები და ბ) თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის როლი დეპრესიის ცხოველური მოდელების კოგნიტიურ დარღვევებსა და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში.

გამოკვლევების ჩატარება დეპრესიის ორი სხვადასხვა ტიპის ცხოველურ მოდელზე საშუალებას მოგვცემს გავაკეთოთ მნიშვნელოვანი დასკვნა იმის შესახებ, თუ რა უფრო მნიშვნელოვანია ნეიროგენეზის და კოგნიტიური ცვლილებების განვითარებისთვის, მონოამინების შემცველობის დეფიციტი, თუ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დისრეგულაცია. მიღებული შედეგები გამოავლენს მიზეზობრივ კავშირს ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის დათრგუნვას, დეპრესიის მსგავსი კოგნიტიური დარღვევების განვითარებასა და მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას შორის, რაც ხელს შეუწყობს დეპრესიის ორი ძირითადი კომპონენტის, ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის და კოგნიტიური დარღვევების, პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შეცნობას და საფუძველს მისცემს ადამიანებში ძირითადი დეპრესიული დაავადების თერაპიის ახალი სტრატეგიის შემუშავებას. სწორედ ამიტომ, მიღებულ შედეგებს შეიძლება დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს მედიცინისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებისთვის.

ნაშრომის აპრობაცია.

ნაშრომში მოყვანილი ძირითადი შედეგები მოხსენებულია 3 სამეცნიერო კონფერენციაზე და სასწავლო პროგრამით გათვალისწინებულ 3 კოლოკვიუმზე:

პუბლიკაციები:

დისერტაციაში მიღებულ ძირითად შედეგებზე 3 სტატიაა გამოქვეყნებული:

1. Shavgulidze M., Chkhartishvili E., Babilodze M., Rogava N., Nachkebia N. Changes of Exploratory, Locomotor and Motivational-Emotional Behavior in the High Immobilization “Depressive” Rats. Proceedings Georgian Nat. Acad. Sci. 2016; 10(3): 119-126
2. Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N. Character of the changes in Fear Motivated Declarative Memory in the High Immobilization “Depressive” Rats. Georgian Medical News, 2016; (259): 10, 83-89.
3. Nachkebia N., Shavgulidze M., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Chijavadze E. Acquisition and Consolidation of Two-way Active Avoidance in the High Immobilization “Depressive” Rats. Georgian Medical News, 2016; (259): 10.

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

- შესავალი, რომელიც მოიცავს ნაშრომის ზოგად დახასიათებას და მიღებული შედეგების აქტუალობას, სამეცნიერო და პრაქტიკულ მნიშვნელობას;
- შინაარსი (სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი ნაწილი), რომელიც სამ თავს შეიცავს;
- თავი IV, მიღებული შედეგების საერთო განხილვა;
- შემაჯამებელი დასკვნები;
- გამოყენებული ლიტერატურის სია.

დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 161 გვერდს, მოიცავს 53 სურათს და 138 დასახელების ციტირებული ლიტერატურის სიას.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

ძირითადი დეპრესიული დაავადება (მდდ) მძიმე ფსიქიატრიული მდგომარეობაა, რომელიც წარმოქმნის მნიშვნელოვან ტვირთს პაციენტისა და საზოგადოებისთვის. მდდ არის მრავალგანზომილებიანი სინდრომი, რომელიც მოიცავს გუნება-განწყობის და სხვა სერიოზული პროცესების, მათ შორის ძილის, კვებითი მოტივაციის, ლიბიდოს, სიამოვნების განცდის უნარის დარღვევას (Nestler et al., 2002). დეპრესია ჯერ კიდევ ანტიკურ პერიოდში იქნა აღწერილი, მაგრამ ის დღესაც მოიაზრება, როგორც რთული, უცნობი ეტიოლოგიის დაავადება. კვლევითმა მცდელობებმა, რომლებიც დეპრესიის განვითარების და მკურნალობის საფუძვლად მდებარე მექანიზმების შეფასებას ეძღვნებოდა, განაპირობა ღირებული მინიშნებები, თუმცა ამ დაავადების პათოფიზიოლოგიის სრული სურათი მაინც იდუმალი რჩება. ნახევარი საუკუნის განმავლობაში ნეირობიოლოგიური კვლევების უმეტესობა და კლასიკური ფარმაკოთერაპიები ამ დაავადების ბუნებას დეპრესიის მონოამინური ჰიპოთეზის პოზიციიდან ხსნიდა, რომელიც ადასტურებს, რომ თავის ტვინის მონოამინების, სეროტონინის, ნორადრენალინის და დოფამინის, დაბალი დონეები პასუხისმგებელია დეპრესიის განვითარებაზე (Shildkraut 1965). მართლაც, ბევრი ამჟამად გამოყენებული ანტიდეპრესანტი, როგორიცაა სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორები, ნორადრენალინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორები, ტრიციკლები და მათი ინჰიბიტორები, აძლიერებს თავის ტვინის მონოამინერგული სისტემის აქტივობას, მონოამინების შემცველობის დონის ზრდით თავის ტვინში (Wong and Licinio, 2001), თუმცა, მონოამინერგულ სისტემაზე მათი მწვავე ეფექტის მიუხედავად, ამ წამლების ანტიდეპრესიული ეფექტის გამოვლენა რამოდენიმე კვირას მაინც მოითხოვს (Berton and Nestler, 2006). გარდა ამისა, ძალიან ხშირია აღნიშნული ანტიდეპრესანტების მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევები. აქედან გამომდინარე, ცხადი ხდება, რომ დეპრესიის მონოამინერგული ჰიპოთეზა სრულად ვერ ხსნის მდდ-ს ბუნებას (Maes, 2009).

ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის აღმოჩენამ ახალი რევოლუცია მოახდინა დეპრესიის ნეირობიოლოგიური მექანიზმების და ანტიდეპრესიული თერაპიების მექანიზმების გაგებაში, რადგანაც ნაჩვენები იქნა, რომ ნეიროგენეზს აუარესებს სტრესი, თუმცა აღადგენს ანტიდეპრესანტების მოქმედება (Krishnan and Nestler, 2008). ლიტერატურაში არსებული წინააღმდეგობების მიუხედავად, იმის შესაძლებლობამ, რომ ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი შეიძლება ურთიერთსაპირისპიროდ რეგულირდებოდეს დეპრესიისა და ანტიდეპრესანტების მიერ, არანორმალური ინტერესი მიიპყრო მკვლევარების და კლინიცისტების მხრიდან. ამ კავშირმა, საწყისი პერსპექტიულობის მიუხედავად, თანდათან, ნაწილობრივ დაკარგა თავისი მიმზიდველობა, იმ სირთულეების გამო, რაც დეპრესიის ეტიოლოგიის ფუნქციურ მექანიზმებთან არის დაკავშირებული.

გასაოცარი არ არის, რომ ერთი ნეირობიოლოგიური სისტემის დანაკლისი არ არის საკმარისი ისეთი რთული დარღვევის ბუნების გასარკვევად როგორც დეპრესია. ნორმალური ფუნქციობის შესანარჩუნებლად თავის ტვინის მრავალჯერადი სისტემები და ნეირონული ანსამბლები მოქმედებენ შეთანხმებულად. ამის მსგავსად, დეპრესიას ბევრი მათგანის დისრეგულაცია ხდება. ერთ-ერთი მათგანია ქოლინერგული სისტემა, რომელიც ცნს-ის მრავალ ფუნქციაზე პასუხისმგებელი, როგორიცაა ერაუზალი, ყურადღება, დასწავლა და მეხსიერება.

კოგნიტიური დარღვევები ხშირად შეიმჩნევა დეპრესიის დროს, გუნება განწყობის და სხვა მოტორულ, ავტონომიურ, ენდოკრინულ და ძილ-ღვიძილის დარღვევებთან ერთად. მოიაზრება, რომ სიმპტომების ეს სპექტრი მრავალჯერადი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება (Manji et al., 2001). წამოყენებულ იქნა ჰიპოთეზა, რომ სპეციფიკური სიმპტომების დომენებს შეიძლება სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერით განხორციელებული დისფუნქცია ემსახურებოდეს. ფიქრობენ, რომ დეპრესიასთან ასოცირებული შფოთვა წარმოიშობა სეროტონერგული ფუნქციის დარღვევის გამო, ხოლო სიამოვნების, ინტერესის და ენერგიის დაკარგვა

შეიძლება განპირობებული იყოს დოფამინერგული და ნორადრენერგული დეფიციტით (Nutt et al., 2007).

ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას შეიძლება თავისი წვლილი ჰქონდეს დეპრესიასთან ასოცირებული კოგნიტიური სიმპტომების განვითარებაში, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც დაავადება ხანგრძლივია და წამლების მიმართ რეზისტენტული. უფრო მეტიც, ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებები ნაწილობრივ შეიძლება ხორციელდებოდეს ქოლინერგული სისტემით და შეიძლება დაკავშირებული იყოს დეპრესიის კოგნიტიურ დარღვევებთან.

ქვემოთ ჩვენ განვიხილავთ ლიტერატურას ქოლინერგული სისტემის ჩართულობის შესახებ დეპრესიული დაავადების პათოფიზიოლოგიაში, კერძოდ, დეპრესიის ქოლინერგული ჰიპოთეზის ისტორიას და ქოლინერგული ცვლილებების როლს დეპრესიასთან ასოცირებული გუნება-განწყობის და კოგნიტიურ დარღვევებში. ამ საკითხების განხილვისას ჩვენ გამოვკვეთავთ პოტენციურ კავშირს ქოლინერგულ სისტემას, ჰიპოკამპის ნეიროგენეზსა და კოგნიტიურ დისფუნქციას შორის მდდ დროს.

ქოლინერგული ნეიროგადაცემის მოდიფიკაციით განხორციელებულ ჰიპოკამპის ცვლილებებთან ერთად, მოკლედ მიმოვიხილავთ თავის ტვინის სხვა უბნების ცვლილებებს, რომლებიც ჩართულია დეპრესიაში და ქოლინერგული ნეირონებიდან ინერვირდება.

დეპრესიის ქოლინერგული ჰიპოთეზა.

ქოლინერგული სისტემის ჩართულობა მდდ ეტიოლოგიაში, რომელიც არ არის ისე ფართოდ აღიარებული, როგორც მონოამინური ჰიპოთეზა, რამოდენიმე ათწლეულის წინ იქნა ნავარაუდევო. გამოითქვა მოსაზრება, რომ ცენტრალური ქოლინერგული აქტივაცია დეპრესანტების შემაკავებელ ეფექტს ახდენს, ხოლო ანტიქოლინერგული წამლები, ან ადრენერგული სტიმულაცია, ქცევით აქტივაციას და ერაუზაღს იწვევს (Carlton, 1963; Domino and Olds, 1968). ამ მონაცემებზე დაყრდნობით ჯანოვსკი და

კოლეგებმა წამოაყენეს დეპრესიისა და მანიის ქოლინერგულ-ადრენერგული დისბალანსის ჰიპოთეზა (Janowsky et al., 1972). ნავარაუდები იქნა, რომ ცენტრალური ქოლინერგული ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს უნდა თამაშობდეს აფექტური დარღვევების ეტიოლოგიაში და შემოთავაზებულ იქნა, რომ დეპრესია არის ქოლინერგული დომინირების დაავადება. ეს ჰიპოთეზა წარმოიშვა იმ მონაცემებზე დაყრდნობით, რომლებიც აჩვენებდა, რომ ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები დეპრესიულ სიმპტომებს იწვევს, სავარაუდოდ, ცენტრალური აცეტილქოლინის დონის გაზრდის გზით. ამ სახის პირველ შესწავლაში ნაჩვენები იქნა, რომ ჯანმრთელ ადამიანებში ქოლინესთერაზას არარევერსირებადი ინჰიბიტორის დიიზოპროპილფლუოროფოსფონატის (დფპ) ადმინისტრაცია დეპრესიის მსგავს სიმპტომებს იწვევს, ხოლო მანიაკალურ პაციენტებში მანიას ამცირებს (Rowntree et al., 1950). ამ მონაცემებს მხარი დაუჭირა თემატურმა მოხსენებამ იმ პირებზე, რომლებიც მოიწამლნენ ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორით, ინსექტიციდით, რამაც დეპრესიის სიმპტომების განვითარება და პერიფერიული ტოქსიკურობა გამოიწვია (Gershon and Shaw, 1961). ქოლინესთერაზას სხვა არარევერსირებადი ინჰიბიტორი, EA-1701, აგრეთვე იწვევდა დეპრესიულ გუნება-განწყობას და ლეთარგიას ჯანმრთელ მოხალისეებში (Bowers et al., 1964). მოგვიანებით ნანახი იქნა, რომ ქოლინესთერაზას რევერსირებადი ინჰიბიტორი, ფიზოსტიგმინი, იწვევს დეპრესიულ სიმპტომებს და ამწვავებს გუნება-განწყობის დარღვევებს (Janowsky et al., 1973; Janowsky et al., 1974; Davis et al., 1976). დამატებითი მონაცემები დეპრესიის ქოლინერგულ მექანიზმებთან დაკავშირებით განაპირობა დაკვირვებებმა იმის შესახებ, რომ რეზერპინს, რომელიც ცნს-ში მონოამინების გამოფიტვას და გუნება-განწყობის მადეპრესირებელ ეფექტს იწვევს, ცენტრალური ქოლინომიმეტიკური თვისებები აქვს (Janowsky et al., 1972; Davis et al., 1978). ქოლინერგული ჰიპერსენსიტიურობა განხილულ იქნა, როგორც ძირითადი ფაქტორი დეპრესიის განვითარებაში, იმ მონაცემების საფუძველზე, რომლებიც აჩვენებდა, რომ ანტიქოლინესთერაზები და ქოლინომიმეტიკები იწვევენ მწვავე სინდრომს, რომელსაც თან ახლავს დისფორია, ფსიქომოტორული შენელება და

ენერგიის დაკარგვა (Dilsaver, 1986). მაგრამ, ამ წამლების მწვავე დეპრესოგენური და ანტიმანიური თვისებების მიუხედავად, არ არის ნათელი არის თუ არა ეს დეპრესიის სპეციფიკური სიმპტომატოლოგიის გამომწვევი, თუ არასპეციფიკური პასუხია ქცევით შეკავებაზე, რაც ქოლინერგული მანიპულაციების მეორადი ეფექტი შეიძლება იყოს (Leong and Brown, 1987). ამ კლინიკური დაკვირვებების გათვალისწინებით ანტიქოლინერგული ნაერთები გამოიკვლეოდა, როგორც დეპრესიის პოტენციური სამკურნალო საშუალებები, მაგრამ ვერ იქნა მიღებული მყარი ანტიდეპრესიული ეფექტები (Goldman and Erickson, 1983; Shytle et al., 2002; Howland, 2009). ნეიროვიზუალიზაციის შესწავლებმა აჩვენა აცეტილქოლინის პრეკურსორის, ქოლინის, კონცენტრაციის გაზრდა იმ პაციენტების თავის ტვინში, რომლებსაც გუნება-განწყობის დარღვევა ჰქონდათ და აგრეთვე დეპრესიიდან გამოსვლის შემდეგ (Charles et al., 1994; Steingard et al., 2000). მაგრამ, თავის ტვინის პოსტმორტემ ანალიზმა ვერ გამოავლინა რაიმე მყარი შედეგი აცეტილქოლინის რეცეპტორების ჩართულობის შესახებ დეპრესიაში. თუმცა, მუსკარინული რეცეპტორების ბაინდინგ საიტების მაღალი როდენობა იქნა ნანახი სუიციდის მსხვერპლთა ფრონტალურ ქერქში (Meyerson et al., 1982), მომდევნო შრომებში ეს მონაცემები ვერ განმეორდა (Kaufmann et al., 1984; Stanley, 1984; Zavitsanou et al., 2004), ან საწინააღმდეგო იქნა მიღებული (Gibbons et al., 2009). ქოლინერგული ჰიპერსენსიტიურობა დაკავშირებულ იქნა პერსონალურ თვისებასთან, რომელიც დეპრესიისადმი განწყობას აყალიბებს, ვიდრე თვით დეპრესიასთან (Fritze et al., 1995).

დეპრესიის ქოლინერგული ჰიპოთეზის მნიშვნელობა დროსთან ერთად თითქოს შესუსტდა, რაც გამოწვეული იყო იმ მონაცემების ნაკლებობით, რომლებიც მას დეპრესიის ეტიოლოგიასთან დააკავშირებდა. 1980-იან წლებშიც კი, როდესაც ეს ჰიპოთეზა იყო ფართოდ ცნობილი, აღიარებული იყო, რომ ქოლინერგული პათოლოგია ვერ ხსნიდა დეპრესიის ყველა ნიუანსს (Dilsaver, 1986). მიუხედავად ამისა, ქოლინერგული სისტემის როლის აღიარებას დეპრესიაში შეუძლია ნათელი მოჰფინოს იმ მექანიზმებს, რომლებიც ამ დაავადების ზოგიერთ ასპექტებში

მონაწილეობენ. აქედან გამომდინარე, ამ მიმოხილვის მომდევნო ტექსტი ყურადღებას გაამახვილებს ქოლინერგულ ცვლილებებზე, რომლებიც შეიძლება განვითარდეს დეპრესიის დროს და ამრიგად, შეიძლება მონაწილეობდეს ამ დაავადებასთან დაკავშირებული კლინიკური სიმპტომების განვითარებაში.

ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის ცვლილება ძდდ დროს - ჩართულობა დეპრესიის კოგნიტიურ და აფექტურ სიმპტომებში.

გუნება-განწყობის დაქვეითება ძდდ-ს ყველაზე მეტად გამოხატული კლინიკური სიმპტომია. დეპრესიას ხშირად ახლავს თან ნეიროკოგნიტიური ფუნქციების მნიშვნელოვანი გაუარესებები, რომელიც შეიძლება დამოუკიდებელი იყოს გუნება-განწყობისგან (Austin et al., 2001; Porter et al., 2003; Clark et al., 2009). დეპრესიის კოგნიტიური სიმპტომები, როგორიცაა ცუდი ყურადღება და კონცენტრაცია აგრეთვე ინფორმაციის დამუშავების და მეხსიერების გაუარესება მიუთითებს ქოლინერგული ფუნქციის დეფიციტზე. აცეტილქოლინი ფართოდ არის პასუხისმგებელი ამ კოგნიტიური პროცესების რეგულაციაზე (Deutsch, 1971). ქოლინერგული პროექციები, ბაზალური წინა ტვინის სისტემიდან, ამოდულირებს თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების ფუნქციას, რომლებიც დეპრესიაშია ჩართული და ქოლინერგული ტონუსის ოპტიმალური ფარგლები სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია თავის ტვინის ოპტიმალური ფუნქციონირებისთვის (Roland et al., 2008). ამრიგად, შესაძლოა, რომ დისბალანსი მრავალ ნეირობიოლოგიურ სისტემას შორის, რომლებიც დეპრესიას უდევს საფუძვლად, იწვევს ქოლინერგულ დისფუნქციას, რომელიც, თავის მხრივ, შემდგომი სხვადასხვა სახის დარღვევების საფუძველი ხდება.

მონაცემები ქოლინერგული ფუნქციის ცვლილების შესახებ დეპრესიაში ძირითადად იმ შესწავლებიდან მოდის, რომლებიც ნიკოტინურ და მუსკარინულ რეცეპტორებზე დამიზნებულ წამლებს იყენებდა. ქოლინერგული რეცეპტორების ეს ორი ტიპი ფართოდ ექსპრესირდება თავის ტვინში და ხშირად კოექსპრესირდება ნეირონებში (van der Zee et al., 1991). ვარაუდობდნენ, რომ მათ მოქმედებას თავისი

წვლილი შეაქვს გუნება-განწყობის და კოგნიტიურ სიმპტომებში, თუმცა, ბოლო ვარაუდი უფრო დამაჯერებელია, თუ გავითვალისწინებთ აცეტილქოლინის ფუნქციურ როლს თავის ტვინის კოგნიტიურ პროცესებში. მიუხედავად ამისა, ნაჩვენები იქნა, რომ ნიკოტინი ასუსტებს დეპრესიის სიმპტომებს არამწველ დეპრესიულ პაციენტებში (Salin-Pascual et al., 1995). მეორე მხრივ, ნიკოტინის მოხმარების შეწყვეტას დეპრესიული სიმპტომების გამძაფრება შეუძლია (Laje et al., 2001). ნიკოტინ-დამოკიდებულება ძლიერ კორელაციაშია გუნება-განწყობის დარღვევასთან, მოწვევის ქცევა დაკავშირებულია გენეტიკურ მიდრეკილებასთან დეპრესიის მიმართ (Kendler et al., 1993; Lerman et al., 1998). ზუსტი ცვლილებები ქოლინერგულ სიგნალირებაში, დეპრესიისას, რომლებიც ნიკოტინური რეცეპტორების გზით ხორციელდება, არ არის ცნობილი. ლიტერატურაში დაბნეულობაა იმ შრომების გამო, რომლებიც იტყობინება, რომ ნიკოტინის რეცეპტორების აგონისტები და ანტაგონისტები შეიძლება აჩვენებდნენ ანტიდეპრესანტის თვისებებს (Ferguson et al., 2000; Shytle et al., 2002; Gatto et al., 2004; Lippiello et al., 2008). მაგრამ, მათი ეფექტები კოგნიტიურ ფუნქციაზე, როგორც ჩანს, განსხვავებულია, მაშინ როდესაც ნიკოტინის აგონისტებს შეუძლიათ გაადვილონ ყურადღება, დასწავლა და მეხსიერება, მის ანტაგონისტებს შეუძლიათ გააუარესონ ეს პროცესები (Levin and Simon, 1998; Hasselmo, 2006; McKay et al., 2007).

თუმცა, მიუხედავად ცალკეული შრომებისა, სადაც ნავარაუდევია, რომ ნიკოტინური რეცეპტორების აქტივაციას და აგრეთვე დესენსიტიზაციას თავისი წვლილის შეტანა შეუძლია ნიკოტინურ ადიქციასთან და გუნება-განწყობასთან დაკავშირებულ ქცევებში (Picciotto et al., 2008), მათი ზუსტი როლი დეპრესიაში გაურკვეველი რჩება.

ამის მსგავსად, მცირე რაოდენობის პირდაპირი მონაცემები არსებობს მუსკარინული რეცეპტორების როლის შესახებ მდდ-ს პათოფიზიოლოგიაში. თუმცა, ფარმაკოლოგიური შესწავლები ჯერ კიდევ აგრძელებს მუსკარინული სისტემის მოდულაციის პოტენციალის აღიარებას დეპრესიასთან ასოცირებული სიმპტომების

შემცირებისთვის (Scarr, 2009). ნაჩვენებია, რომ მუსკარინული ქოლინერგული აგონისტები აადვილებენ დასწავლასა და მეხსიერებას, ხოლო ანტაგონისტები ამ პროცესების დეფიციტთან არის ასოცირებული (Jerusalinsky et al., 1997; Power et al., 2003; Hasselmo, 2006). M1 მეტაბოტროპული მუსკარინული რეცეპტორები აფექტურ დარღვევებთან დაკავშირებული კოგნიტიური დეფიციტის შესუსტებისთვის აუცილებელ ეფექტურ სამიზნეს წარმოადგენს, თუ გავითვალისწინებთ მათ როლს კოგნიტიურ პროცესებში (Scarr, 2009). ერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის ასოციაციის შესწავლაში ნავარაუდევია იქნა, რომ M2 რეცეპტორები ჩართულია ძდდ-ში (Comings et al., 2002; Wang et al., 2004). ეს მოსაზრება შემდგომში მხარდაჭერილი იქნა ახალი პოსტმორტემ შესწავლებით, რომლებიც იტყობინებოდა M2 და/ან M4 მუსკარინული რეცეპტორების ბაინდინგის შემცირებას, დორზოვენტრალურ პრეფრონტალურ ქერქში, დეპრესიულ სუბიექტებში (Gibbons et al., 2009). ქოლინერგული ტერმინალების დაკარგვა იწვევს მეხსიერების დეფიციტს, რაც ამტკიცებს ზემოთ მოყვანილ ნეიროფარმაკოლოგიურ მონაცემებს ქოლინერგულ ტრანსმისიასა და კოგნიტიურ პროცესებზე (Jerusalinsky et al., 1997) და ვარაუდობს, რომ ქოლინერგული სისტემის ერთ ქვე-ანსამბლში დეპრესიით გამოწვეული ცვლილებები მეორე ქვე-ანსამბლის ფუნქციასაც ამოდუღიერებს (Schroder et al., 1991; van der Zee et al., 1991; Lucas-Meunier et al., 2003). დღეისთვის რთულია ამ ორი ქოლინერგული რეცეპტორული სისტემის ინდივიდუალურ როლზე მსჯელობა დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში და ამ სირთულის ფარგლები ჩვენი მიმოხილვის მიზნებს სცდება. ჩვენ არ შევალთ აგრეთვე ქოლინერგული რეცეპტორების ქვეტიპების გზით მიღწეული სეციფიკური ეფექტების განხილვაში, არამედ ფოკუსირებას მოვახდენთ ქოლინერგული ცვლილებების უფრო დიდ ჩარჩოზე, რომლებიც დაკავშირებულია ზოგადი ქცევის და კოგნიტიურ დარღვევებთან.

აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთი კლასიკური ანტიდეპრესანტის სამიზნეს, ნაწილობრივ, ქოლინერგული ნეიროტრანსმისიაც წარმოადგენს. ნაჩვენებია იქნა, რომ სეროტონინის უკუშთანთქმის სელექციური ინჰიბიტორი, ციტალოპრამი, ლაბორატორიულ

ცხოველებში, მეხსიერების გაუარესების რევერსიას ახდენს, აცეტილქოლინის გამოყოფის გაზრდით ჰიპოკამპში (Egashira et al., 2006). ნანახი იქნა აგრეთვე, რომ ის აუმჯობესებს ფსიქოზურ სიპტომებს და ქცევით დარღვევებს დემენციისას (Pollock et al., 2002) და აადვილებს მეხსიერების კონსოლიდაციას ჯანმრთელ მოხალისეებში (Harmer et al., 2002). ამრიგად, ციტალოპრამს შეუძლია გააუმჯობესოს მეხსიერების გაუარესება დეპრესიულ პაციენტებში, აცეტილქოლინის გამოყოფის გაძლიერებით (Egashira et al., 2006). გუნება-განწყობის მასტაბილიზებული პრეპარატი, ლითიუმი აგრეთვე ახდენს ჰიპოკამპის მუსკარინული ქოლინერგული რეცეპტორების აფრეგულაციას (Marinho et al., 1998).

ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო კვლევა შესრულდა, ნაჩვენებია M2 და M4 რეცეპტორების სიხშირის მატება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელთაც მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერსენსიტიურობა ახასიათებთ, რაც კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის როლს დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში. (Nachkebia et al., 2012)

ურთიერთკავშირი ქოლინერგულ სისტემასა და ჰიპოკამპის ნეიროგენეზს შორის - ჩართულობა დეპრესიაში

სხვადასხვა მიმართულების ექსპერიმენტებსა და დაკვირვებებში მიღებული მონაცემები მხარს უჭერს ჰიპოთეზას დეპრესიის დროს ნეიროდეგენერაციის გაზრდის და ნეიროგენეზის შემცირების შესახებ (Maes, 2009). დეპრესიულ პაციენტებში ნანახი იქნა თავის ტვინის სტრუქტურული ცვლილებები, მათ შორის ჰიპოკამპის, ამიგდალას, პრეფრონტალური ქერქის, წინა ცინგულარული ქერქის და ბაზალური განგლიის მოცულობითი ცვლილებები (Sheline, 2003; Campbell and MacQueen, 2006). უფრო მეტი, პოსტმორტემ შესწავლებმა გამოავლინა ნეირონული და გლიური უჯრედების მოდიფიკაციები ჰიპოკამპში ძდდ დროს (Stockmeier et al., 2004). ჰიპოკამპი გუნება-განწყობასთან, დასწავლასა და მეხსიერებასთან დაკავშირებული თავის ტვინის უბნებიდან მომავალი შესავლების ინტეგრატორს წარმოადგენს. თავის

ტვინის ამ ვიტალური უბნის სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები შეიძლება დაკავშირებული იყოს აღნიშნული ფუნქციების დეპრესიასთან დაკავშირებულ გაუარესებასთან.

ჰიპოკამპი ღებულობს უხვ ქოლინერგულ ინერვაციას დიაგონალური კონიდან და სეპტუმიდან (Houser et al., 1983; Gaykema et al., 1990; Semba and Fibiger, 1992; van der Zee and Luiten, 1999). ქოლინერგული შესავლის შემცირებამ შეიძლება თავისი წვლილი შეიტანოს ჰიპოკამპის ფუნქციობის დათრგუნვაში და გაზარდოს მისი მოწყვლადობა სტრესის მიმართ (Craig et al., 2008). აღმოჩნდა, რომ ჰიპოკამპზე პროექცირებადი ქოლინერგული ნეირონების დაზიანება თრგუნავს ზრდასრულ ნეიროგენეზს (Cooper-Kuhn et al., 2004; Van der Borgh et al., 2005c) და იმავდროულად აუარესებს სივრცით მეხსიერებას ვირთაგვებში (Mohapel et al., 2005). ამრიგად, როგორც ჩანს, აცეტილქოლინი გადამწყვეტია ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის რეგულაციაში (Brüel-Jungferman et al., 2010). ტრანსგენური თაგვები, რომლებიც აცეტილქოლინესტერაზას ინაქტიური ფორმის ექსპრესიას ახდენენ, და ამის გამო აცეტილქოლინის დონე აქვთ მომატებული, აჩვენებენ უჯრედების პროლიფერაციის ზრდას დაკბილულ ხვეულში (Cohen et al., 2008). ამის მსგავსად, აცეტილქოლინესტერაზას ფარმაკოლოგიური შეკავება აგრეთვე აძლიერებს ჰიპოკამპის ნეიროგენეზს (Mohapel et al., 2005; Kotani et al., 2006). აცეტილქოლინესტერაზას ინჰიბიტორი, დონეპეზილი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება კოგნიტური ფუნქციის გასაუმჯობესებლად, ალცჰეიმერის დაავადების დროს, ჰიპოკამპის ახალდაბადებული ნეირონების გადარჩენის სტრესით გამოწვეული შემცირების რევერსიას ახდენს (Kaneko et al., 2006).

წამოყენებული იქნა ჰიპოთეზა, რომ ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი რელევანტურია ძდდ-ს პათოფიზიოლოგიისა და მკურნალობისთვის (Jacobs et al., 2000; Duman, 2004b). ქრონიკული სტრესით გამოწვეული დეპრესიული მდგომარეობის დროს მდრღნელები ხშირად აჩვენებენ ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირებას (Gould and Tanapat, 1999; Mirescu and Gould, 2006; Krishnan and Nestler,

2008). ახალი ნეირონების წარმოქმნის ასეთი შემცირება რევერსირებადია ანტიდეპრესანტებით, რომლებიც ნაწილობრივ გუნება-განწყობის გამაუმჯობესებელ ეფექტსაც ავლენენ (Santarelli et al., 2003). მაგრამ ჰიპოკამპის ხელოვნურად დარღვეული ნეიროგენეზი ლაბორატორიულ ცხოველებში არ იწვევს დეპრესიულ ფენოტიპს (Sapolsky, 2004; Eisch et al., 2008). გარდა ამისა, მომდევნო კვლევამ ცალსახად ვერ დაადასტურა, რომ ანტიდეპრესანტების გუნება-განწყობის გამაუმჯობესებელი ეფექტი ჰიპოკამპის ნეიროგენეზზეა დამოკიდებული (Bessa et al., 2009). იმის მიუხედავად, რომ ნეიროგენეზის დარღვევის პროცესს არ შეუძლია სრულად ახსნას დეპრესიის ეტიოლოგია, მასთან დაკავშირებული კოგნიტიური დარღვევების გამო მას შეუძლია ნაწილობრივ ახსნას თუ შეცვლილი ქოლინერგული ნეიროტრანსმისია როგორ ამცირებს ნეიროგენეზს და შედეგად იწვევს დასწავლისა და მეხსიერების დეფიციტს. ამრიგად, მოიაზრება, რომ ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებებს თავისი წვლილი შეაქვს ძდდ-ს ჰიპოკამპურ ასპექტებში.

ჰიპოკამპი მთავარ როლს თამაშობს დეკლარაციული (ექსპლიციტური) მეხსიერების ფუნქციაში (Scoville and Milner, 2000; Burgess et al., 2002; Squire et al., 2004). ადამიანები, რომლებიც დეპრესიას განიცდიან ავლენენ მეხსიერების დეფიციტს, რომელიც ჰიპოკამპის დაზიანებისთვისაა დამახასიათებელი (Sheline et al., 1999; Becker and Wojtowicz, 2007). ჰიპოკამპის ზომის შემცირება, დეპრესიული სუბიექტების ჯფუფში, აგრეთვე იქნა დაკავშირებული დეპრესიისთვის სპეციფიკურ ნეიროკოგნიტიურ დეფიციტთან (Sheline et al., 1996; Sheline et al., 1999). ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირება ნავარაუდევია იქნა, როგორც საბოლოო საერთო გზა გუნება-განწყობასთან დაკავშირებული ბევრი დარღვევისთვის (Duman, 2004) და კოგნიტიური დისფუნქციისთვის, რაც ასაკობრივი დეპრესიისას ხდება (Maes, 2009). თუკი აცეტილქოლინი არეგულირებს ნეიროგენეზს, ცვლილებები ახალი ნეირონების პროდუქციაში შეიძლება მოსდევდეს უფრო გლობალურ ცვლილებებს ქოლინერგულ სისტემაში.

ამრიგად, დეპრესიასთან დაკავშირებული კოგნიტიური და მეხსიერების დეფიციტი შეიძლება წარმოადგენდეს გაუარესებული ქოლინერგული ნეიროტრანსმისიის და ჰიპოკამპის შეცვლილი ნეიროგენეზის პოტენციურ კლინიკურ კორელატებს (Manji et al., 2001; Becker and Wojtowicz, 2007). ძირითადი ფაქტორი, რომელიც დეპრესიისკენ განწყობას იწვევს, ქრონიკული სტრესი, ჰიპოკამპის სტრუქტურულ და ფუნქციურ დაზიანებას იწვევს ცხოველურ მოდელებში (Duman et al., 1999; McEwen, 2000a; Sapolsky, 2000). ქოლინერგულ სისტემაზე დარტყმის გარდა ის ამცირებს ჰიპოკამპის ნეიროგენეზს და აუარესებს ჰიპოკამპ-დამოკიდებულ დასწავლასა და მეხსიერებას (Gould et al., 1999a; Sapolsky, 2003; Mirescu and Gould, 2006).

ზრდადი მონაცემები იუწყება ურთიერთკავშირს ჰიპოკამპის ნეიროგენეზსა და სხვადასხვა ტიპის დასწავლასა და მეხსიერებას შორის (Leuner et al., 2006). თუმცა უცნობი რჩება არის თუ არა ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი მიზეზობრივად ჩართული მეხსიერების ფუნქციაში (Gould et al., 1999a; Feng et al., 2001; Shors et al., 2002; Van der Borgh et al., 2005b; Van der Borgh et al., 2005). ნაკლებ სავარაუდოა, რომ ჰიპოკამპის ნეირონების პროდუქციის ცვლილებებს ჰქონდეს უშუალო ეფექტი დასწავლის საფუძვლად მდებარე პროცესებზე, ვინაიდან ახალდაბადებული უჯრედები საჭიროებენ დროს ფუნქციურ ნეირონებად დიფერენციაციისთვის და იმისათვის, რომ მოხდეს მათი ინტეგრაცია უკვე არსებულ ნეირონულ წრეებში (Carlen et al., 2002; Leuner et al., 2006). ამიტომ, თუმცა სტრესს შეუძლია დააქვეითოს ჰიპოკამპის უჯრედების პროლიფერაცია ის აუცილებლად არ გამოიწვევს დასწავლის მწვავე დეფიციტს ჰიპოკამპ-დამოკიდებულ ამოცანებში (Akirav et al., 2004). სავარაუდოა იქნა, რომ ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი საფუძვლად უდევს შორეული და არა ახალი მეხსიერების ფორმირებას, თუმცა საპირისპირო შედეგიც არსებობს (Feng et al., 2001; Kitamura et al., 2009).

შემოთავაზებულ იქნა ალტერნატიული ვარიანტი, რომელიც ვარაუდობს, რომ ზრდასრული დაკბილული ხვეულის ნეიროგენეზი თავის როლს თამაშობს

ჰიპოკამპში მოძველებული მეხსიერებების კვალის პერიოდულ გასუფთავებაში (Feng et al., 2001; Van der Borgh et al., 2007). ამ მოსაზრებას მხარი დაუჭირა ახალმა შესწავლამ რომელმაც აჩვენა, რომ დათრგუნულ ნეიროგენეზს, მღრღნელებში, თან ახლავს შიშზე ასოციაციური მეხსიერების ჰიპოკამპ-დამოკიდებული პერიოდის გაგრძელება (Kitamura et al., 2009). ამრიგად, ნეიროგენეზის შემცირებას შეუძლია შეეწინააღმდეგოს ჰიპოკამპში მეხსიერების კვალის წაშლას და მის გადაცემას ახალ ქერქში. ძველი, მივიწყებული მეხსიერების წმენდის ასეთი დარღვევა, თავის მხრივ, საფრთხის ქვეშ აყენებს დასწავლის უნარს და გავლენას ახდენს გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირებაზე. ყოველივე ზემოთ თქმულის ფონზე, ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის სავარაუდო გაუარესება, დეპრესიის დროს, ნაწილობრივ მაინც მონაწილეობს ჰიპოკამპის დისფუნქციის განვითარებაში, რასაც კოგნიტიურ და მნემონურ დეფიციტამდე მივყავართ.

ამ მონაცემების საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ცვლილებებს ცენტრალურ ქოლინერგულ სისტემაში შეუძლია იმოქმედოს ზრდასრულ ნეიროგენეზზე და ჰიპოკამპის ფუნქციაზე და სათავე დაუდოს დეპრესიასთან ასოცირებულ მეხსიერების დეფიციტს.

სამუშაო ჰიპოთეზის ჩამოყალიბება. სადისერტაციო მაშრომის მიზანს შეადგენს თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების განვითარების ძირითადი ფაქტორის კვლევა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. პრობლემა მეტად აქტუალურია ვინაიდან დეპრესია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც ადამიანთა სიკვდილიანობის სერიოზულ მიზეზს წარმოადგენს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ დეპრესია ანტიკური პერიოდიდან არის აღწერილი, თუმცა ის ჯერ კიდევ მოიაზრება, როგორც უცნობი ეტიოლოგიის რთული

დაავადება. ნახევარ საუკუნეზე მეტია, რაც ნეირობიოლოგიური კვლევები და კლასიკური ფარმაცოთერაპიების დიდი ნაწილი ამ დაავადებას განმარტავს დეპრესიის მონომინური ჰიპოთეზის პოზიციიდან, რომლის მიხედვითაც თავის ტვინში მონომინების - სეროტონინის, ნორადრენალინის, და დოფამინის - დაბალი დონეები პასუხისმგებელია დეპრესიული სიმპტომების განვითარებაზე.

ამის საპირისპიროდ, ბევრი დღეისთვის გამოყენებადი ანტიდეპრესანტი, როგორებიცაა მონომინების უკუშთანთქმის სელექციური და არა-სელექციური ინჰიბიტორები და მონომინოქსიდაზას ინჰიბიტორები, აძლიერებენ თავის ტვინის მონომინერგულ სისტემას და ზრდიან მონომინების დონეს (Wong and Licinio, 2001). მაგრამ, მონომინერგულ სისტემაზე მათი მწვავე ეფექტების მიუხედავად, ყველა ამ ანტიდეპრესანტის გამოყენებისას თერაპიული ეფექტის გამოსავლენად რამოდენიმე კვირაა საჭირო (Berton and Nestler, 2006). აქედან გამომდინარე, მონომინური ჰიპოთეზა სრულად ვერ ხსნის ძირითადი დეპრესიული დაავადების ბუნებას (Maes, 2009).

ამრიგად, პრობლემის აქტუალობის და იმ საფუძვლიანი პროგრესის მიუხედავად, რაც მისი მკურნალობის თვალსაზრისით დღემდე არის მიღწეული, დეპრესიის მკურნალობის სწორი სტრატეგია ჯერ კიდევ არ არის სრულად გააზრებული. ამას ხელს ის გარემოება უშლის, რომ ძირითადი დეპრესიული დაავადება რთული, მრავალ-განზომილებიანი, ჰეტეროგენული სინდრომია, რომელსაც ცვლილებათა მთელი სპექტრი ახლავს თან. ეს ცვლილებები მოიცავს: კოგნიტიურ დარღვევებს, გუნება-განწყობის დაქვეითებას, ანჰედონიას, მადის, ლიბიდოს დაქვეითებას და ძილის დარღვევებს (Nestler et al., 2002).

სწორედ ამიტომ, ძალიან აქტუალური და მნიშვნელოვანია ახალი კვლევითი მიდგომების ძიება დეპრესიის პათოფიზიოლოგიის გარკვევისთვის, რისთვისაც აუცილებელად მიგვაჩნია დეპრესიული დაავადების თანმდევი ცალკეული სიმპტომების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების საფუძვლიანი კვლევა ამ დაავადების ადექვატურ, ვალიდურ, ცხოველურ მოდელებზე. ასეთ კვლევებს დიდი

მნიშვნელობა აქვს, როგორც ბაზისური მეცნიერების, ისე კლინიკური მედიცინის თვალსაზრისით.

საკითხის ამგვარი დასმა მნიშვნელოვანია ვინაიდან მოიაზრება, რომ დეპრესიის თანმდევი სიმპტომების ზემოთ ჩამოთვლილი სპექტრი სხვადასხვა შინაგანი მექანიზმების მონაწილეობით უნდა ვითარდებოდეს (Manji et al., 2001). წამოყენებულ იქნა ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ ცალკეულ სპეციფიკურ სიმპტომებს შესაძლოა განსხვავებული ნეიროტრანსმიტერების დისფუნქციები ემსახურებოდეს. ასე მაგ. ფიქრობენ, რომ დეპრესიასთან დაკავშირებული შფოთვა დაკავშირებული უნდა იყოს სეროტონინის არანორმალურ ფუნქციასთან, ხოლო სიამოვნების განცდის უუნარობა, ინტერესის და ენერგიის დაკარგვა, დოფამინერგულ და ნორ-ადრენერგულ დეფიციტთან (Nutt et al., 2007). თავის ტვინის ერთ-ერთი საკვანძო ნეიროტრანსმიტერული სისტემის - მუსკარინული ქოლინერგული წრის დისფუნქცია დეპრესიასთან დაკავშირებული კოგნიტიური დარღვევების განვითარებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული.

ამრიგად, შესაძლოა, რომ ძირითად დეპრესიულ დაავადებას ბევრი ნეირობიოლოგიური სისტემა და ნეირონული წრეები ედოს საფუძვლად. ერთ-ერთი მათგანია თავის ტვინის ქოლინერგული სისტემა, რომელიც ძირითად როლს თამაშობს ცნს-ის სხვადასხვა ფუნქციების რეგულაციაში, როგორიცაა ერაუზალი (Sarter and Bruno 2000), ყურადღების კონცენტრაცია (Sarter and Bruno 2000), კოგნიტიური პროცესები და მეხსიერება (Deutsch, 1971).

ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო პროექტის სამეცნიერო ნაწილი შესრულდა, ბოლო წლების განმავლობაში, დეპრესიული დაავადების პათოფიზიოლოგიაში ჩართული ახალი ნეიროქიმიური სამიზნეების ძიება მიმდინარეობს. ამ მხრივ განსაკუთრებული ყურადღება იქნა გამახვილებული თავის ტვინის მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემაზე, ვინაიდან ეს სისტემა ჩართულია ერთი მხრივ ძილის, ხოლო მეორე მხრივ დასწავლისა და მეხსიერების მექანიზმებში, რომლებიც დეპრესიის დროს მნიშვნელოვან დარღვევებს განიცდის. ნაჩვენები იქნა, რომ თავის

ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა ძირითადი დეპრესიული დაავადების მსგავს ქცევით და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევებს იწვევს (Nachkebia et. al. 2005; 2012; 2013; Maglakelidze et.al. 2012). წარმოდგენილ სადოქტორო დისერტაციაშიც განსაკუთრებული ყურადღება თავის ტვინის მუსკარინულ ქოლინერგულ სისტემაზე იქნება გამახვილებული, ვინაიდან ეს სისტემა ჩართულია, ერთი მხრივ, ძილ-ღვიძილის ციკლის, ხოლო, მეორე მხრივ, დასწავლისა და მეხსიერების მექანიზმებში, რომლებიც დეპრესიის დროს მნიშვნელოვან დარღვევებს განიცდის (Sarter, Bruno 2000). სწორედ ამიტომ, არსებობს ვარაუდი, და ჩვენც ამ მოსაზრებას ვიზიარებთ, რომ ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას შეუძლია თავისი წვლილის შეტანა კოგნიტიური დარღვევების განვითარებაში დეპრესიის მიმდინარეობისას.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში უზარმაზარი ინტერესი მოიპოვა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის მონაწილეობამ დეპრესიული დაავადების პათოგენეზში და მის მკურნალობაში. ზრდასრულ ჰიპოკამპში ნეიროგენეზის აღმოჩენამ გარდატეხა მოახდინა დეპრესიის ნეირობიოლოგიური მექანიზმების და ანტიდეპრესიული თერაპიების შესახებ არსებულ ცოდნაში, რადგანაც ნაჩვენები იყო, რომ ქრონიკული სტრესი, რაც დეპრესიის ერთ-ერთი გამომწვევი ფაქტორია, თრგუნავს ნეიროგენეზს, ხოლო ანტიდეპრესანტები აღადგენენ მას (Krishnan and Nestler, 2008). ლიტერატურაში არსებული განსხვავებული მოსაზრებების მიუხედავად იმის შესაძლებლობამ, რომ ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი შეიძლება განსხვავებულად რეგულირდებოდეს დეპრესიისას და ანტიდეპრესანტების გამოყენების დროს, არანორმალური ინტერესი გააჩინა მკვლევარებში და დიდი ენთუზიაზმი კლინიცისტებში.

გაჩნდა მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ზრდასრული პერიოდის ნეიროგენეზის ცვლილებები ჰიპოკამპში შეიძლება, ნაწილობრივ, ქოლინერგული სისტემით ხდებოდეს და ეს ყველაფერი დაკავშირებული იყოს კოგნიტიურ დარღვევებთან დეპრესიის დროს (Austin et al., 2001; Porter et al., 2003; Clark et al., 2009). დეპრესიის

კოგნიტიური სიმპტომები, როგორცაა გაუარესებული ყურადღება და კონცენტრაცია, აგრეთვე გაუარესებული მეხსიერება და ინფორმაციის დამუშავება, ქოლინერგული ფუნქციის დეფიციტზე უნდა მიუთითებდეს.

ბაზალური წინა ტვინის ქოლინერგული პროექციები დეპრესიაში ჩართული სხვადასხვა უბნების ფუნქციის მოდულაციას ახდენს, ხოლო ქოლინერგული ტონუსის ოპტიმალური დონე სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია თავის ტვინის ოპტიმალური ფუნქციონირებისთვის (Roland et al., 2008). ვარაუდობენ, რომ შესაძლოა დეპრესიის საფუძვლად მდებარე მრავალჯერადი ნეირობიოლოგიური სისტემების დისბალანსი იწვევდეს ქოლინერგულ დისფუნქციას, რაც თავის მხრივ გამოიწვევს დეპრესიის თანხლებ კოგნიტიურ დარღვევებს - დასწავლისა და მეხსიერების გაუარესებას.

თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ძირითადი ინფორმაცია ქოლინერგული სისტემის მონაწილეობის შესახებ ნეიროგენეზსა და დეპრესიის დამახასიათებელ კოგნიტიურ დარღვევებში მიღებულია პოსტ-მორტემ შესწავლებით, ან ამ სისტემის იმუნოტოქსიკური დაზიანებებით ცხოველებში, რასაც ბევრი დამატებითი ფაქტორები შეიძლება ახლდეს თან (დაზიანების შემდგომი ნეიროდეგენერაცია, სპრუტინგების განვითარება და ა.შ.), რომლებიც, თავის მხრივ, სუფთა ეფექტის გამოვლენას უშლის ხელს.

ჩვენი ჰიპოთეზა რამდენადმე განსხვავდება ზემოთ მოყვანილი მსჯელობებიდან. თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების ძირითადი ფაქტორის კვლევისათვის აუცილებელია ექსპერიმენტების ჩატარება ისეთ მოდელებზე, სადაც ნერვული უჯრედების ეგზოგენური ფაქტორებით დაზიანების გარეშე მიიღწევა თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქცია. ასეთ მიდგომად, სადისერტაციო ნაშრომში, ჩვენ განვიხილავთ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დათრგუნვას ადრეული ონტოგენეზის

პერიოდში, რაც სადისერტაციო ნაშრომის მეთოდური სიახლეა. დეკლარაციული და არა-დეკლარაციული მეხსიერების სხვადასხვა ცალკეული ამოცანების შესწავლა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას ექვემდებარებოდნენ, სუფთა ეფექტის გამოვლენის საშუალებას მოგვცემს.

მიგვაჩნია, რომ ცენტრალური მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურმა დისრეგულაციამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ზრდასრული ჰიპოკამპური ფორმაციის ნეიროგენეზზე, რამაც თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს დეპრესიისთვის დამახასიათებელი კოგნიტიური დარღვევები. სწორედ ამიტომ, დისერტაციაში ჩვენ განვიხილავთ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ჩართულობის ხარისხს ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში, განსაკუთრებული ფოკუსირებით მის როლზე დეპრესიასთან ასოცირებულ კოგნიტიურ დარღვევებში.

მიღებული მონაცემები შეიძლება გახდეს ახალი თერაპიული მიდგომის თეორიული საფუძველი, ასეთი თერაპია შეიძლება იყოს ქოლინერგული აგენტები თუკი დადასტურდება, რომ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დისრეგულაცია აუარესებს ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზს. მიღებული შედეგები მოგვცემს აგრეთვე ღირებულ მინიშნებას ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი მნიშვნელოვანი სინდრომების, ნეიროგენეზის დათრგუნვის და კოგნიტიური პროცესების დარღვევის, პათოფიზიოლოგიის გარკვევის ასპექტში.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

ა) **კვლევის მიზანი.** კვლევის მიზანს შეადგენს თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დისრეგულაციის, როგორც ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების და ძირითადი დეპრესიული დაავადების თანმდევი კოგნიტიური დარღვევების განვითარების ძირითადი ფაქტორის შესწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. დეპრესიის დამახასიათებელი კოგნიტიური დარღვევების და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებათა ხასიათის

კვლევისათვის დაგეგმილია ექსპერიმენტების ჩატარება ისეთ ცხოველურ მოდელებზე, რომლებშიც დეპრესიის მსგავსი ქცევითი ცვლილებები ნერვული უჯრედების ეგზოგენური ფაქტორებით დაზიანების გარეშე მიიღწევა. გათვალისწინებულია კვლევების ჩატარება ორ, სხვადასხვა გზით მიღებულ, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე. ერთი მოდელი არის იძულებითი ცურვის ტესტში გადარჩეული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები. მეორე მოდელს შეადგენენ ვირთაგვები, რომლებიც პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. აღნიშნულ მოდელებზე მოხდება ზრდასრული პერიოდის ნეიროგენეზის ცვლილებების კვლევა ჰიპოკამპში და მისი შესაძლო კავშირის დადგენა ძირითადი დეპრესიის მსგავსი მოტივაციურ-ემოციური და კოგნიტიური ცვლილებების განვითარებასთან.

სადისერტაციო ნაშრომში რამოდენიმე მიმართულების პრიორიტეტული კვლევებია დაგეგმილი, რაც საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციისა და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესაძლო მიზეზობრივი კავშირი დეკლარაციული და არა-დეკლარაციული ამოცანების დასწავლასა და მეხსიერებასთან, კვლევითი და მოტივაციურ-ემოციური ქცევების დარღვევებთან, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ბ) საკვლევი ამოცანები. სადოქტორო დისერტაციის მეცნიერული ნაწილი, მთლიანობაში, 10 კონკრეტული ამოცანის შესრულებას ითვალისწინებდა:

ამოცანა 1. ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში;

ამოცანა 2. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში;

ამოცანა 3. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში;

ამოცანა 4. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში;

ამოცანა 5. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში;

ამოცანა 6. ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 7. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 8. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 9. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

ამოცანა 10. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში

მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას
ექვემდებარებოდნენ.

თავი II. მასალა და მეთოდები.

მასალა. კვლევა ჩატარებულია თეთრ, ველურ ვირთაგვებზე ($n= 150$, 10 თითოეულ ჯგუფში, წონა 220-250 გ).

იძულებითი ცურვის, ანუ პორსოლტის ტესტის მოწყობილობა და პროცედურა.

ვირთაგვების გადარჩევა იმობილიზაციის დონის მიხედვით იძულებითი ცურვის, ანუ პორსოლტის ტესტის (Porsolt et al., 1977;1978) საშუალებით ხდებოდა. იძულებითი ცურვის ტესტი გულისხმობს სპეციალური კამერის გამოყენებას, რომელიც შევსებულია წყლით და იქ მოთავსებულ ცხოველს არა აქვს წყლიდან თავის დაღწევის საშუალება. თითოეული ცხოველი ორჯერ თავსდება კამერაში. პირველ დღეს დაკვირვება მიმდინარეობს 15 წთ განმავლობაში, ხოლო მეორე დღეს, ზუსტად 24 სთ შემდეგ, 5 წთ განმავლობაში. ცილინდრის წყალი იცვლება ყოველი ვირთაგვის შემდეგ. ცურვის ყოველი პერიოდის შემდეგ ვირთაგვა ამოიყვანება წყლიდან, გამშრალდება ქაღალდის პირსახოცით და თავსდება გამთბარ გალიაში 15 წთ განმავლობაში. თითოეული სესიის განმავლობა იზომება იმობილიზაციის, ცურვის და კამერის კედელზე აცოცების დრო, თუმცა იმობილიზაციის დროის ხანგრძლივობა ყველაზე ადექვატური ინდიკატორია ვირთაგვებში, დეპრესიის-მსგავსი მდგომარეობის შესაფასებლად. სადისერტაციო ნაშრომში დაგეგმილი კვლევების პირველი ნაწილი იძულებითი ცურვის ტესტით გადარჩეულ ორი ტიპის ვირთაგვებზე ჩატარდა. ესენია: 1. დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები, რომლებიც საკონტროლო ჯგუფებს შეადგენდა და 2. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები, რომლებიც ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შეადგენდა.

დეპრესიის ცხოველური მოდელის გამოყვანა ახალი (Nachkebia et. al. 2013) მეთოდით.

ვირთაგვების ღლაპებში, დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, იწყებოდა სკოპოლამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციები, დღეში ორჯერ, ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, ზრდასრული

ასაკის მიღწევამდე, ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. ექსპერიმენტული კვლევები 2 – 3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ იწყებოდა. ამრიგად, დეპრესიის ცხოველურ მოდელს შეადგენენ ცხოველები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

საკონტროლო ჯგუფი. იმ მოდელებისთვის, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, საკონტროლო ვირთაგვები გამოიყვანებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენებით, ამიტომ მათ ვუწოდებთ მოდელებს ფიზიოლოგიური ხსნარით. მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით იმავე პროცედურით გამოიყვანებოდა, როგორც დეპრესიის ცხოველური მოდელები, იმ განსხვავებით, რომ ამ შემთხვევაში ვირთაგვების ღლაპებს, დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, ორი კვირის განმავლობაში, ეძლეოდათ იმავე რაოდენობის (15 მგ/კგ) ფიზიოლოგიური ხსნარი. 2–3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ ისინი გამოიყენებოდნენ, როგორც საკონტროლო მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით.

ღია ველის მოწყობილობა. მოტივაციურ–ემოციური ქცევის ცვლილებები ღია ველის მეთოდით შეისწავლებოდა. ღია ველი (Hall, 1934) წარმოადგენს წრიული ფორმის მრავალკუთხედს, რომლის დიამეტრიც 96 სანტიმეტრია, ხოლო კედლების სიმაღლე 50 სმ. ღია ველის იატაკზე გამოსახულია 52 თეთრი ფერის კვადრატი (თითოეულის ფართობი 12 სმ²). ღია ველის პერიფერია ზევიდან ნათდება სამი ელექტრონათურით (სიმძლავრე 60 ვტ), ხოლო ცენტრი ერთი ნათურით (100 ვტ). ცდის დასაწყისში ვირთაგვა თავსდება ღია ველის პერიფერიაზე და შემდეგ მიმდინარეობს მისი ქცევის შესწავლა 10 წუთის განმავლობაში. აღირიცხება ქცევის შემდეგი პარამეტრები: ჰორიზონტალურად გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა, ვერტიკალური დგომა, თავის აწევა და ყნოსვა, და ემოციურობის

გამომხატველი პარამეტრები - ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირე, გრუმინგების (ბანვების) რაოდენობა, დეფეკაციის და ურინაციის სიხშირე.

პასიური განრიდების ამოცანა. დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები შეისწავლებოდა პასიური განრიდების ტესტში, რომელიც საკმაოდ რთულია და მოიცავს დეკლარაციულ მეხსიერებას, რომელიც ჰიპოკამპზე დამოკიდებულია. პასიური განრიდების ამოცანა არის ერთ სინჯიანი შიშით მოტივირებული განრიდების ამოცანა, რომელშიც ვირთაგვა სწავლობს თავის შეკავებას ბუნებრივად უსაფრთხო გარემოში შესვლისგან, სადაც ადრე დაისაჯა. თავის შეკავების ლატენტობის ხანგრძლივობა წარმოადგენს განრიდების უნარის მაჩვენებელს და მეხსიერების შეფასების საშუალებას იძლევა.

პასიური განრიდების კამერა და პროცედურა. პასიური განრიდების კამერა წარმოადგენს სწორკუთხოვან მოწყობილობას, რომელიც ორ ნაწილად არის დაყოფილი. ერთი ნაწილი განათებულია, ხოლო მეორე ბნელი. ეს ორი ნაწილი ერთმანეთისგან სპეციალური კარით არის გამოყოფილი. ბნელ ნაწილს აქვს ელექტროფიცირებული იატაკი, საიდანაც ცხოველი კიდურებზე ღებულობს ელექტროშოკს (0.5 მა, ხანგრძლივობა 2 წმ). პასიური განრიდების კამერაში თითოეული ვირთაგვა შემდეგ პროცედურებს გადის:

1. ჰაბიტუაცია

ჰაბიტუაციის დღეს ვირთაგვა თავსდება კამერის განათებულ ნაწილში, ზურგით ბნელი ნაწილისკენ, და ნება ეძლევა 30 წმ განმავლობაში თავისუფლად გამოიკვლიოს გარემომცველი არე. როდესაც ის, ოთხივე თათით, კამერის ბნელ ნაწილი შედის ნათელი და ბნელი ნაწილების დამაკავშირებელი კარი იკეტება და ფიქსირდება ბნელ ნაწილში შესვლის ფარული პერიოდი. შემდეგ ვირთაგვა ამოიყვანება ბნელი ნაწილიდან და ბრუნდება საცხოვრებელ გალიაში.

2. დასწავლა.

დასწავლის დღეს ცხოველი კვლავ თავსდება ნათელ განყოფილებაში, ზურგით ბნელი განყოფილებისკენ (დაკვირვების პერიოდი მაქსიმუმ 10 წუთს შეადგენს) და

ედლევა 30 წმ თავისუფალი გამოკვლევისთვის. 30 წმ შემდეგ ნათელი და ბნელი ნაწილების დამაკავშირებელი კარი იღება. როდესაც ვირთაგვა ოთხივე თათით შევა ბნელ განყოფილებაში კარი იკეტება და ფიქსირდება ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდი. კარის დაკეტვიდან 3 წმ შემდეგ ცხოველს ეძლევა მტკივნეული ელექტრული გაღიზიანება (0.5 მა, ხანგრძლივობა 2 წმ). მტკივნეული გაღიზიანების მიცემიდან 30 წმ შემდეგ ვირთაგვა ამოიყვანება ბნელი განყოფილებიდან და თავსდება საცხოვრებელ გალიაში.

3. ტესტირება.

სატესტო დღეს (დასწავლიდან 24 სთ შემდეგ), ვირთაგვა ისევ თავსდება პასიური განრიდების კამერის ნათელ ნაწილში, ზურგით ბნელი ნაწილისკენ და 5 წმ შემდეგ ორი განყოფილების დამაკავშირებელი კარი იღება. სატესტო სესია სრულდება, თუ რომელიმე ვირთაგვა შედის ბნელ განყოფილებაში, ან დაკვირვების მთლიანი 10 წთ-ის გასვლის შემდეგ.

ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერა. ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერა წარმოადგენს მოწყობილობას, რომელიც მღრღნელებში დასწავლისა და მეხსიერების შესაფასებლად გამოიყენება. კამერა გაყოფილია ორ თანაბარ ნაწილად სპეციალური ბარიერით, რომელზედაც ცხოველს გადახტომა და კამერის ერთი ნაწილიდან მეორეში გადასვლა შეუძლია. კამერის თითოეულ ნაწილის იატაკი შედგება მეტალის წვრილი მილებისგან, საიდანაც ცხოველს თათებზე მტკივნეული ელექტრული გაღიზიანება ეძლევა. ამ იატაკზე მოძრაობს ვირთაგვა აქტიური განრიდების კამერის ერთი განყოფილებიდან მეორეში გადასასვლელად და გაურბის მტკივნეულ გაღიზიანებას. კამერას აქვს აგრეთვე ბგერის გენერატორი და განათება.

ორმხრივი აქტიური განრიდების პროცედურა. ცხოველი თავსდება აქტიური განრიდების კამერის ერთ-ერთ ნაწილში და დაახლოებით 3 წუთის შემდეგ ირთება პირობითი გამღიზიანებელი (ტონი 200 ჰც სიხშირის). ტონის ჩართვიდან 10 წმ შემდეგ ცხოველს კამერის იატაკიდან ეძლევა მტკივნეული ელექტრული გაღიზიანება, რის პასუხადაც ვირთაგვა იწყებს სირბილს და ბოლოს და ბოლოს

გადახტება მეორე განყოფილებაში. ამის საპასუხოდ მაშინვე წყდება ელექტრული გალიზიანება და მთავრდება ტონის მიცემა. 40 წამის შემდეგ ცხოველს დასწავლის ახალი სინჯი ეძლევა, სადაც ყველაფერი მეორდება და ამჯერად ვირთაგვა კვლავ გაურბის მტკივნეულ გალიზიანებას და ბრუნდება პირველ განყოფილებაში. დასწავლის სესია სრულდება ზედიზედ 10 სწორი პასუხის (სხვა განყოფილებაში გადახტომა ტონის პასუხად, ელექტრული გალიზიანების გარეშე) მიღწევის შედეგ. დასწავლის აღწერილი პროცედურა მეორდება მეორე, მესამე და მეოთხე დღესაც ვიდრე ცხოველი თავიდანვე არ განახორციელებს ზედიზედ 10 სწორ პასუხს.

აღსანიშნავია, რომ ცხოველს შეუძლია განერიდოს მტკივნეულ გალიზიანებას გადახტომით მარცხნიდან მარჯვენა განყოფილებაში და პირიქით. სწორედ ამიტომ ამოცანას ორმხრივი აქტიური განრიდება ჰქვია. ამ ამოცანაში დასწავლისა და მეხსიერების შესფასებლად საჭირო განზომილებებია: დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა, სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა, პასუხის (გაქცევის, განრიდების) ფარული პერიოდი.

მორისის წყლიანი ავზი და პროცედურა. ავზის დიამეტრი 150 სმ შეადგენს, სიღრმე 60 სმ-ია, წყლით შევსებულია 30 სმ სიმაღლემდე. ავზში მოთავსებული პლატფორმის ფართობი 10 კვადრატული სმ-ია, სიმაღლე კი 18 სმ. ხილულ პლატფორმიან ვარიანტში პლატფორმა წყლის დონიდან 2 სმ-ით ზემოთ არის განთავსებული, ხოლო უხილავ ვერსიაში პლატფორმა 2 სმ-ით იძირება შემღვრეულ წყალში. ავზში ვირთაგვა ოთხ სხვადასხვა სასტარტო ლოკალიზაციაში თავსდება, წრის მეოთხედების მიხედვით. იზომება ხილული, ან უხილავი, პლატფორმის მოძიების დრო, გავლილი მანძილი და ცხოველის გადაადგილების სიჩქარე.

მორისის წყლიანი ავზი მეხსიერების დეკლარაციული და არადეკლარაციული ფორმების შესაფასებლად არის მოწოდებული, რაც შიშის მოტივაციაზე დაფუძნებული თავდაცვითი ქცევის განხორციელებით ხდება ავზში, ადგილისა და სიგნალის დასწავლის ამოცანებში.

სხვადასხვა სახის პროტოკოლი შეიძლება იქნას გამოყენებული არა-სივრცითი მეხსიერების პროცესების შესაფასებლად (სტიმულიანი ვერსია). ამ ტესტში შემდეგი ექსპერიმენტული ფაზები გამოიყენება:

ხილულპლატფორმიანი ტესტი

მორისის წყლის ავზის ხილულპლატფორმიანი ვერსია გამოიყენება არასივრცითი მეხსიერების შესაფასებლად და იმის შესაძლებლობის გამოსარიცხად, რომ აღრიცხული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი სინამდვილეში არ აღმოჩნდეს გაქცევის მოტივაციის დათრგუნვის, მხედველობითი და/ან მოტორული უნარების გაუარესების შედეგი. პლატფორმის ლოკალიზაცია მითითებულია მარკერით, რომელიც დაკიდებულია წყლის ზემოთ, მაგალითის სახით შეიძლება იყოს მიმაგრებული ზოლიანი დროშა მაღალი კონტრასტის ფერებით. ნორმალური ცხოველები იყენებენ ამ მხედველობით მინიშნებას იმისათვის, რომ გაექცნენ წყალს. ითვლება, რომ ეს მარტივი ასოციაციური არასივრცითი ტესტი არ არის დამოკიდებული ჰიპოკამპის ფუნქციაზე.

უხილავპლატფორმიანი ტესტი

სივრცეში ნავიგაცია მოითხოვს, რომ ვირთაგვამ დაისწავლოს ცურვა ნებისმიერი სასტარტო პოზიციიდან გასაქცევი პლატფორმისკენ და ამ გზით შეიძინოს ხანგრძლივი მეხსიერება სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ. იმისათვის, რომ პლატფორმა უხილავი გახდეს მორისის ავზში ჩასხმული წყალი ხდება გაუმჭვირვალე, იმღვრევა სპეციალური დანამატებით. ცხოველების ტესტირება ხდება ინდივიდუალურად, ისინი ავზის სხვადასხვა მეოთხედში თავსდებიან და რეგისტრირდება უხილავი პლატფორმის მიღწევის დრო და გავლილი მანძილი. ხშირად სატესტო ოთახში თავსდება სხვადასხვა გეომეტრიული გამოსახულებები (წრეები, სამკუთხედები, ოთხკუთხედები) ან იკიდება კედელზე ისე, რომ ცხოველს შეუძლია მხედველობითი სიგნალების, როგორც ლაბირინთში ნავიგაციის საშუალებების, გამოყენება.

ლაბირინთში ყოველ მომდევნო შესვლასთან ერთად ცხოველები თანდათან უფრო ეფექტურად პოულობენ პლატფორმას და ამრიგად გაურბიან წყლიან არეს დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის დასწავლის გზით.

სასინჯი ტესტი

უხილავპლატფორმიანი ტესტის დასრულების შემდეგ, სირცითი მიდრეკილების გასაზომად, ცხოველს ეძლევა სინჯები, რომლებშიც პლატფორმა მოცილებულია ავზიდან. ეს სრულდება დროის და მანძილის გაზომვით ავზის ორი მეოთხედისთვის. მნიშვნელოვანი განზომილებაა მთლიანი გასული დროის პროცენტულობა და მანძილი, რომელიც ცხოველმა გადაცურა წინა სამიზნე მეოთხედის ზონაში. სასინჯი ტესტი იძლევა ცხოველის ტენდენციის ინდექსს დარჩეს პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის ირგვლივ და ზოგადად განიხილება როგორც შენახვის განზომილება.

ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლის მეთოდი.

ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შეფასება ხდებოდა ნეირონების რაოდენობრივი ანალიზით ჰიპოკამპის სხვადასხვა ველების სხვადასხვა უბნებში. ჰიპოკამპის ანათლების მისაღებად ორივე ტიპის დეპრესიის მოდელებში და მათ შესაბამის საკონტროლო ცხოველებში თავის ტვინის აღება ხდებოდა ზოგადი ნარკოზის ქვეშ. დაახლოებით ერთი თვის განმავლობაში ვირთაგვების თავის ტვინი მოთავსებული იყო 10% ფორმალინის ხსნარში. შემდეგ მზადდებოდა გაყინული ტვინიდან აღებული ჰიპოკამპის ანათლები, რომლებიც ნისლის მეთოდით იღებებოდა.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანს შეადგენდა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებათა შესწავლა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში. კერძოდ, შეისწავლებოდა ნეირონების რაოდენობათა ცვლილებები CA1 ველის დასაწყის, შუა და ზედა უბნებში და CA3 ველის დასწყის, ქვედა და ბოლო უბნებში.

ნისლის შეღებვის მეთოდი და თავის ტვინის სტრუქტურების გაყინული ანათლების აღების პროტოკოლი. ნისლის მეთოდი გამოიყენება პარაფორმალდეჰიდში

დაფიქსირებულ გაყინულ ანათლებში ნეირონების ციტოპლაზმაში ნისლის სხეულების დეტექციისთვის. ნისლის სხეულები იღებება იისფერ-ცისფრად. ეს შედეგა ზოგადად გამოიყენება ნეირონების ძირითადი სტრუქტურის გამოსავლენად თავის ან ზურგის ტვინის ანათლებში. გამოყენებული იყო შედეგის სტანდარტული მეთოდისა.

ნისლის მეთოდით შედეგა არის კლასიკური ნუკლეინის მჟავის შედეგის მეთოდი, რომელიც ტრადიციულად ნერვული ქსოვილის ნაწილების შესაღებად გამოიყენება. მიკროსკოპში უჯრედის სხეულების დანახვის მიზნით, ჩვეულებრივ, გამოიყენება სპეციფიკური ქიმიური ნივთიერებები, რომლებსაც საღებავს უწოდებენ და რომლებიც უჯრედის სპეციფიკურ ორგანოებს უკავშირდება. ხსნარში შემავალი აქტიური საღებავი შეიძლება ვარიირდეს, მაგრამ ტოლუოიდინის ლურჯი ან კრესილის იისფერი ყველაზე ჩვეულებრივი კომპონენტებია.

ეს მეთოდი გამოავლენს უჯრედის სხეულების ფორმას, რადგანაც ნისლის მეთოდით შედეგისას სელექციურად უჯრედის სხეულები იღებება.

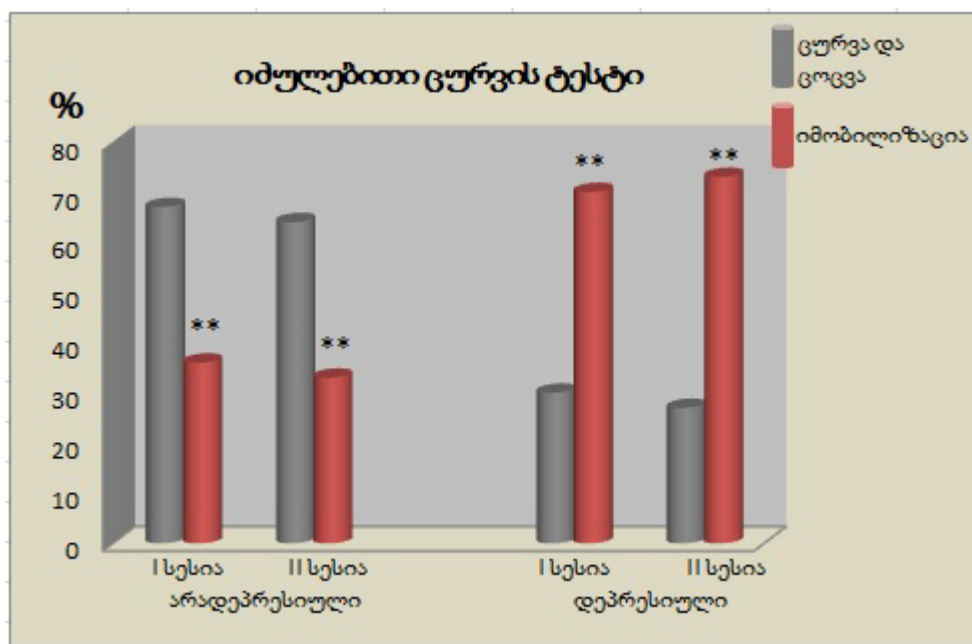
სტატისტიკური დამუშავება. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად მუშავდებოდა სტიუდენტის t კრიტერიუმის მიხედვით. $*$ = $p < 0.05$ და $**$ = $p < 0.01$ აღებული იყო სარწმუნოების მაჩვენებლად.

თავი III. მიღებული შედეგები

ამოცანა 1 - ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

სადოქტორო დისერტაციით გათვალისწინებული კვლევების პირველი ნახევარი (პირველი ხუთი ამოცანა) იმობილიზაციის დონის მიხედვით განსხვავებულ „დეპრესიულ“ და „არა-დეპრესიულ“ ვირთაგვებზე შესრულდა. როგორც მეთოდოლოგიაში იქნა აღნიშნული, ვირთაგვების გადარჩევა იმობილიზაციის დონის მიხედვით იძულებითი ცურვის, ანუ პორსოლტის ტესტის (Porsolt et al., 1977;1978) საშუალებით ხდებოდა. პორსოლტის ტესტი გულისხმობს სპეციალური კამერის გამოყენებას, რომელიც შევსებულია წყლით და იქ მოთავსებულ ცხოველს არა აქვს წყლიდან თავის დაღწევის საშუალება. თითოეული ცხოველი ორჯერ თავსდება კამერაში. პირველ დღეს დაკვირვება მიმდინარეობს 15 წთ განმავლობაში, ხოლო მეორე დღეს, ზუსტად 24 სთ შემდეგ, 5 წთ განმავლობაში.

იძულებითი ცურვის ტესტში იზომება იმობილიზაციის, ცურვის და კამერის კედელზე აცოცების დრო. იმობილიზაცია განისაზღვრება როგორც წყალში ტივტივი, ბრძოლის გარეშე, და მხოლოდ მცირე მოძრაობების გამოყენება იმისათვის რომ ცხოველმა თავი წყლის ზემოთ შეინარჩუნოს და შესძლოს სუნთქვა. ცურვა განისაზღვრება, როგორც კიდურების აქტიური მოძრაობა (იმაზე მეტად, ვიდრე ეს საჭიროა თავის დასაჭერად წყლის ზემოთ), რაც იწვევს ცხოველის გადაადგილებას ცილინდრის სექტორებს შორის. ცოცვა განისაზღვრებოდა, როგორც აქტიური მოძრაობების კეთება წინა თათებით, რაც ჩვეულებრივ მიმართულია წყლიდან ცილინდრის კედლისკენ და საპირისპიროდ. თუმცა, იმობილიზაციის დროის ხანგრძლივობა ყველაზე ადექვატური ინდიკატორია ვირთაგვებში დეპრესიის-მსგავსი მდგომარეობის შესაფასებლად.



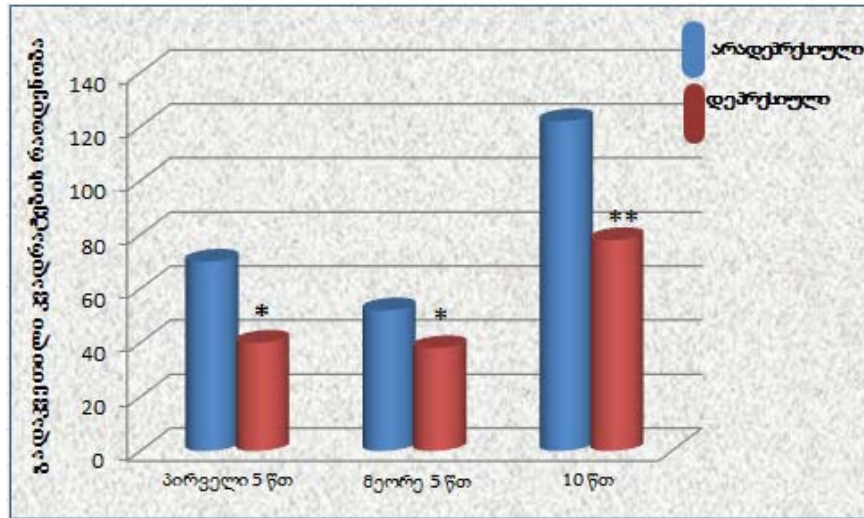
სურ.1 ვირთაგვების ქცევის სხვადასხვა პარამეტრების პროცენტული თანაფარდობა, იბულებითი ცურვის კამერაში.

**= $p < 0.01$

ჩვენ მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ ჯანმრთელი ე.წ. არა-დეპრესიული ცხოველები პორსოლტის კამერაში ყოფნის ძირითად დროს წყალში ცურვას, კამერის კედლებზე ცოცვას და კამერიდან გამოსავლის მიებას ანდომებენ. ვირთაგები ძირითადად ცურავენ და კამერის კედლებზე ცოცავენ, როგორც პირველ, ისე მეორე ექსპერიმენტულ სესიაში, და ეს ქცევები იკავებს დაკვირვების მთელი დროის 64% და 67% ექსპერიმენტის პირველი და მეორე სესიის შესაბამისად (სურ.1). მათი იმობილიზაციის ხანგრძლივობა ძალიან დაბალია და იკავებს 15 წთ-ის 36%-ს, პირველ სესიაში, და 5 წუთის 33%-ს, მეორე სესიაში (სურ.1). ამ მონაცემების საფუძველზე, და საერთაშორისო პრაქტიკის გათვალისწინებით, ეს ვირთაგები დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ საკონტროლო ჯგუფში გავაერთიანეთ.

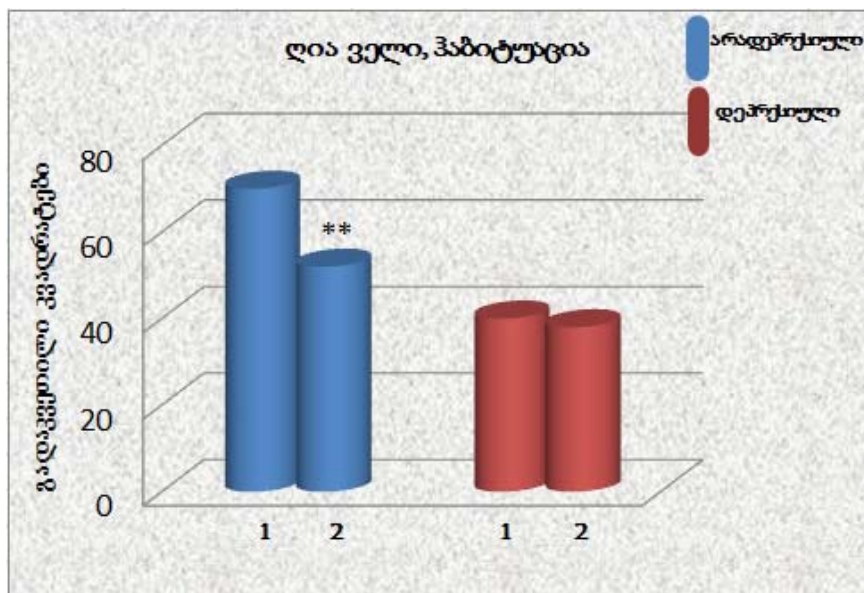
ვირთაგების მეორე ნაწილს ბუნებრივად აქვს მიდრეკილება დეპრესიული მდგომარეობისკენ, რაც იმაში ვლინდება, რომ პორსოლტის კამერაში ჩასმის შემდეგ ისინი ძალიან მალე ნებდებიან გამოუვალ სიტუაციას და ძირითად დროს წყალში ჩაკიდებულ მდგომარეობაში ატარებენ. მათი იმობილიზაციის ხანგრძლივობა ძალიან მაღალია - 15 წუთის 70%, პირველ სესიაში, და 5 წუთის 73%, მეორე სესიაში (სურ.1). ცურვასა და კედელზე ცოცვაზე დახარჯული დრო ძალიან მოკლეა და შეადგენს 15 წუთის 30%, პირველ სესიაში, და 5 წუთის 27%, მეორე სესიაში (სურ.1). ამ მონაცემების საფუძველზე, და საერთაშორისო პრაქტიკის გათვალისწინებით, ეს ვირთაგები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ჯგუფში გავაერთიანეთ.

ამოცანა 1. ითვალისწინებდა ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებების და მწვავე ჰაბიტუაციის შესწავლას ღია ველში. ქვემოთ მოტანილ სურათებზე წარმოდგენილია ღია ველში დაკვირვების 10 წუთის განმავლობაში აღრიცხული პარამეტრების: ჰორიზონტალურად გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა, ვერტიკალური დგომის, თავის აწევის და ყნოსვის, ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირეების, გრუმინგების (ბანვების) რაოდენობის, დეფეკაციის და ურინაციის სიხშირეების სტატისტიკური დამუშავების შედეგები. ღია ველში მწვავე ჰაბიტუაციის



სურ. 2 გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის ცვლილება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველში.

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$



სურ.3 მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მიხედვით.

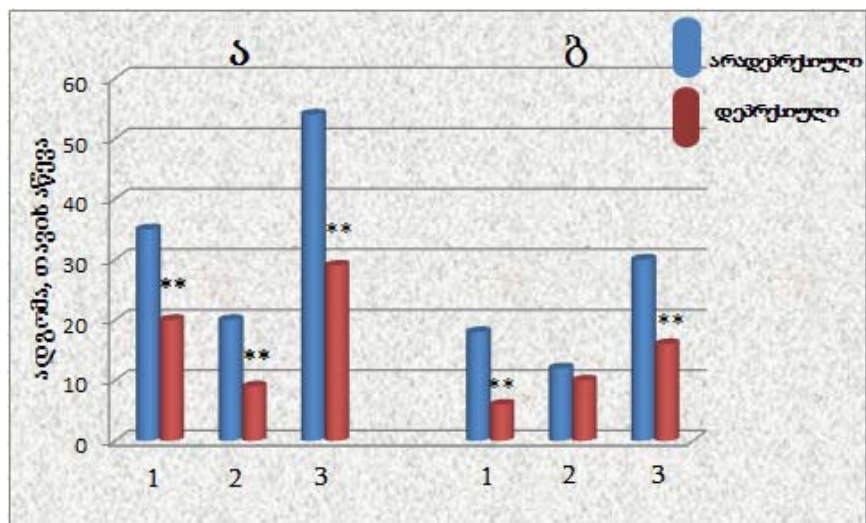
1 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით. $**=p<0.01$

პარალელური შეფასების მიზნით მონაცემების გაანალიზება ხდებოდა დაკვირვების პირველი 5 წუთის, მეორე 5 წუთის და მთლიანი 10 წთ მიხედვით.

ჩვენ მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან მათი ქცევის მიხედვით ღია ველში. სურ.2-ზე წარმოდგენილი მონაცემები ნათლად აჩვენებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები ნაკლებ აქტიური არიან ღია ველში. ეს ვლინდება გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მკვეთრ რედუქციაში, დაკვირვების მთლიანი პერიოდის განმავლობაში, დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემებთან შედარებით. გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, 25%-ით ნაკლებია დაკვირვების პირველი 5 წთ განმავლობაში, 20%-ით მეორე ხუთი წუთის განმავლობაში და 22.5%-ით არის შემცირებული მთლიანი 10 წუთის მონაცემების მიხედვით (სურ.2). ღია ველთან მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, რაც ამ შემთხვევაში გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მიხედვით ფასდება, სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ხოლო მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ცხოველებში, ღია ველის მოწყობილობასთან ჰაბიტუაცია არ გამოვლინდა (სურ.3).

მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში მკვეთრად არის შემცირებული აგრეთვე ვერტიკალური აქტივობის მაჩვენებელი პარამეტრების, ადგომის, თავის აწევის, რაოდენობრივი მაჩვენებლები დაკვირვების მთლიანი პერიოდის განმავლობაში (სურ.4) თავის აწევის და ადგომის (ვერტიკალური აქტივობის) რაოდენობის სტატისტიკური დამუშავების შედეგებმა აჩვენა, რომ თავის აწევათა რაოდენობა თანდათანობით მნიშვნელოვან შემცირებას განიცდის დაკვირვების პირველი და მეორე 5 წუთის განმავლობაში. ამ ინდექსის სიდიდე

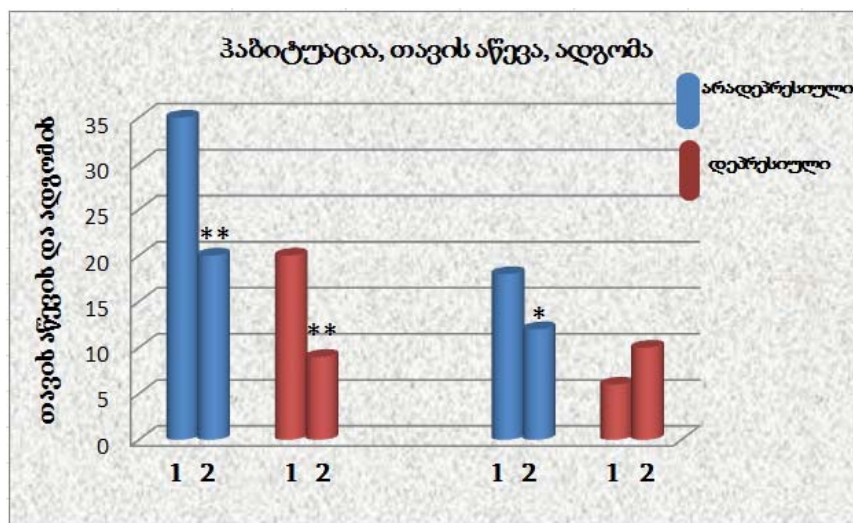
ორჯერ მცირდება, როგორც მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“, ისე დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვებში (სურ.5.ა.1 და 5.ა.2). ამრიგად, ღია



სურ.4 ადგომის და თავის აწვევის რაოდენობის ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველში

1 - მონაცემები დაკვირვების მთლიანი 10 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 3 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით.

**= $p<0.01$



სურ. 5 მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში თავის აწვევის და ადგომის სიხშირის მიხედვით.

1 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით. *= $p<0.05$, **= $p<0.01$

ველში თავის აწევის რაოდენობის მიხედვით შეფასებული მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, ორივე ჯგუფის ცხოველებში ერთნაირად მიმდინარეობს. რაც შეეხება ადგომების რაოდენობას (ვერტიკალური დგომა ღია ველის კედელზე მიყრდნობის გარეშე), ამ პარამეტრის რაოდენობრივი მაჩვენებლის მიხედვით „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში მწვავე ჰაბიტუაცია არ ხდება (სურ.5ბ2).

დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ წარმოდგენილი მონაცემები მიუთითებს ჰორიზონტალური და ვერტიკალური ლოკომოტორული აქტივობის მკვეთრ შემცირებაზე, რაც კვლევითი ქცევის დათრგუნვის მაჩვენებელია და მწვავე ჰაბიტუაციის დარღვევაზე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ცალკე ვანალიზებიდან ღია ველის იმ პარამეტრებს, რომელიც ვირთაგვების მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებების ინდიკატორებს წარმოადგენს. ესენია ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირე, გრუმინგების (ბანვების) რაოდენობა, დეფეკაციის რაოდენობა და ურინაციის სიხშირე. აღმოჩნდა, რომ ღია ველის ცენტრში შესვლათა რაოდენობა მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის. კერძოდ, მისი საშუალო სიდიდე „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, დაკვირვების სამივე პერიოდის განმავლობაში, თითქმის ნულს უტოლდება (სურ.6ა). სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, შიშის ემოცია იმდენად ძლიერია „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, რომ ისინი საერთოდ არ შედიან ღია ველის ცენტრში დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში, და ზოგადად, მათი მოძრაობის ტრაექტორია მხოლოდ ღია ველის პერიფერიას მოიცავს.

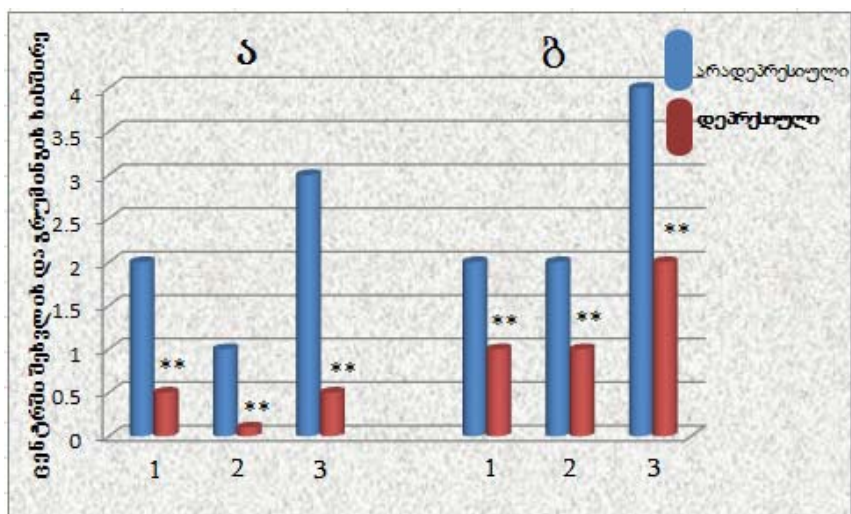
საჭიროა აღინიშნოს, რომ ღია ველში გრუმინგების რაოდენობა, საკონტროლო ვირთაგვებში, ბუნებრივად დაბალია. ამის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ღია ველის სპეციფიკურობა, რაც იმაში გამოიხატება, რომ ვირთაგვებისთვის ეს არის ღია, მკვეთრად განათებული, სტრესული არე და ამიტომ, საკონტროლო ვირთაგვების უმეტესობა გრუმინგის ქცევას მხოლოდ 3-4 -ჯერ აჩვენებს, დაკვირვების მთლიანი

პერიოდის განმავლობაში. აღმოჩნდა, რომ ეს სიდიდე კიდევ უფრო კლებულობს მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში. რედუქცია სახეზეა როგორც პირველი 5 წუთიანი, ისე მეორე 5 წუთიანი და მთლიანი 10 წუთიანი დაკვირვების პერიოდებში (სურ.6.ბ) მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი არც ამ პარამეტრის მაჩვენებლების მიხედვით ვლინდება (სურ.7).

აღმოჩნდა, რომ ურინაციის სიხშირე ღია ველში დაბალია საკონტროლო „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში და უფრო კლებულობს მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, როგორც პირველი 5 წუთიანი, ისე მეორე 5 წუთიანი და მთლიანი 10 წუთიანი დაკვირვების პერიოდებში (სურ.8ა, სურ.9). დეფეკაციის სიხშირე „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში გაზრდილია „არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემებთან შედარებით, თუმცა შედეგები სტატისტიკურად არასარწმუნოა (სურ.8ბ, სურ.9).

ამრიგად, ამოცანა 1-ის შესრულების შედეგად ნაჩვენები იქნა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ადგილი აქვს ლოკომოციის მკვეთრ დათრგუნვას, რაც გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებაში ვლინდება. მკვეთრად არის შემცირებული აგრეთვე ვერტიკალური აქტივობის პარამეტრების, ადგომის, თავის აწევის, რაოდენობრივი მაჩვენებლები. დეპრესიული ვირთაგვები შიშის რეაქციის მნიშვნელოვად გაზრდას აჩვენებენ, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების მკვეთრ შემცირებაში და დეფეკაციის ზრდაში ვლინდება.

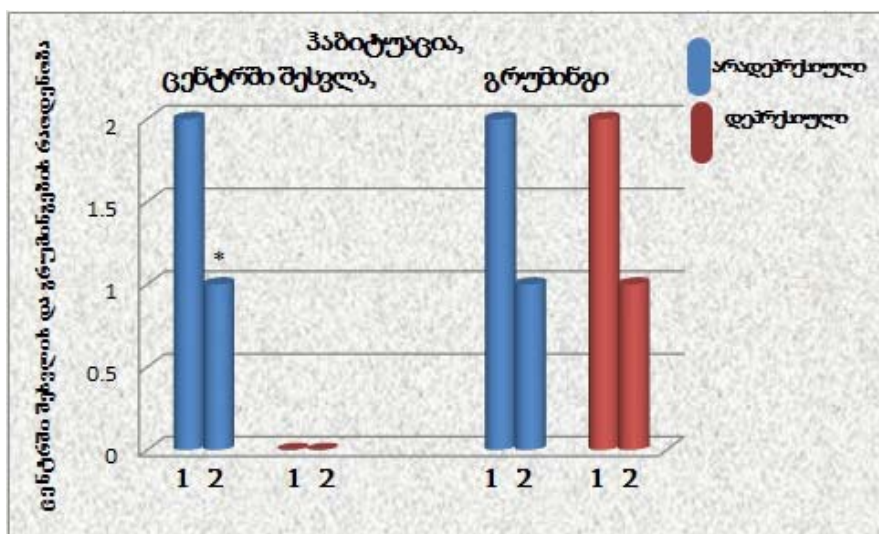
დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში ადგილი აქვს მწვავე ჰაბიტუაციას, ღია ველის ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით, ხოლო მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველთან მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი დარღვეულია, რაც ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერების გაუარესებაზე მიუთითებს.



სურ.6 ცენტრში შესვლის და გრუმიანგების სიხშირის ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველში

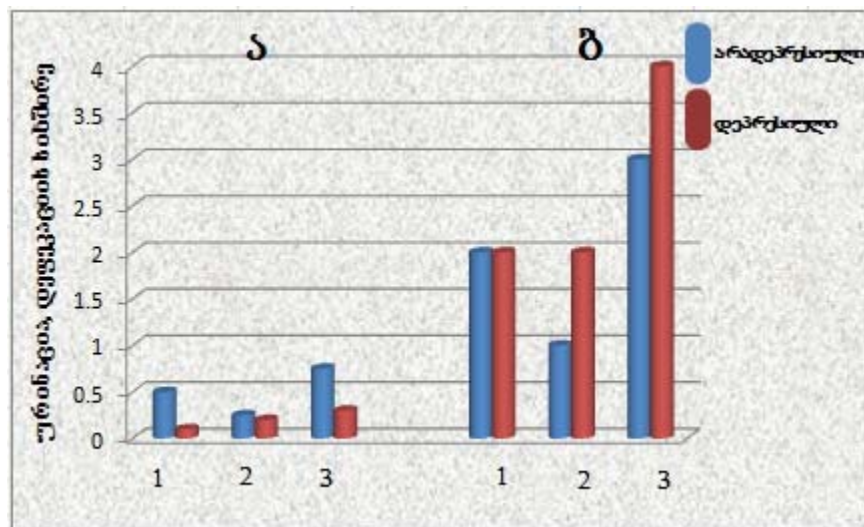
1 - მონაცემები დაკვირვების მთლიანი 10 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 3 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით.

**= $p < 0.01$



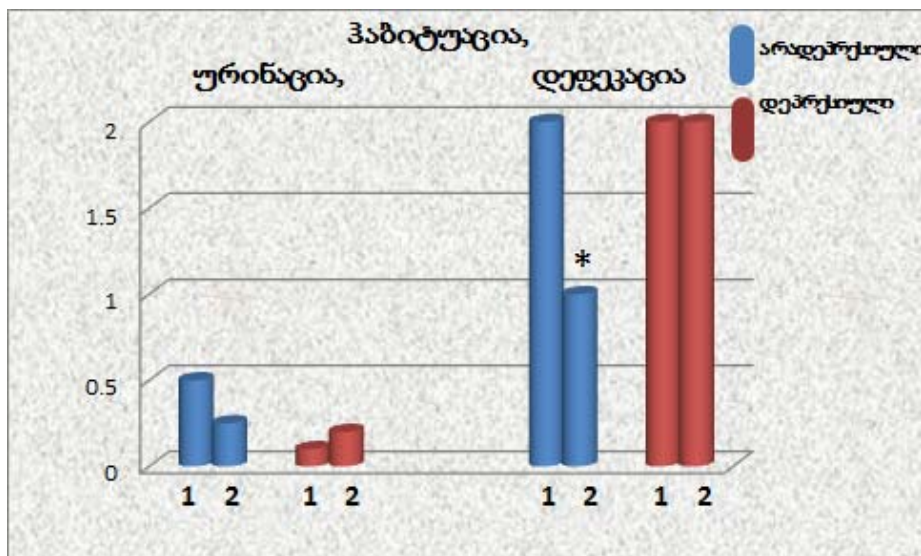
სურ. 7 მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში ცენტრში შესვლის და გრუმინგების სიხშირის მიხედვით.

1 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით. $*=p<0.05$



სურ. 8 ურინაციის და დეფეკაციის სიხშირის ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეგრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველში

1 - მონაცემები დაკვირვების მთლიანი 10 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 3 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით.



სურ. 9 მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში ურინაციის და დეფეკაციის სიხშირის მიხედვით.

1 - მონაცემები დაკვირვების პირველი 5 წთ მიხედვით, 2 - მონაცემები დაკვირვების მეორე 5 წთ მიხედვით. $*=p<0.05$

ამოცანა 2. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

პასიური განრიდების ტესტი გამოიყენება იმ ტიპის მეხსიერების შესაფასებლად, რომელიც ემყარება ასოციაციის ფორმირებას გარემოს სპეციფიკურ კონტექსტსა, რომლისგან გაქცევასაც სწავლობს ცხოველი, და ავერსიულ სტიმულს შორის, რომელსაც ცხოველის თათებზე მიყენებული სუსტი ელექტრული შოკი წარმოადგენს. როგორც უკვე ავღნიშნეთ პასიური განრიდების ტესტში ცხოველი სწავლობს იმ ბუნებრივად უსაფრთხო გარემოში შესვლისგან თავის შეკავებას, სადაც ის 24 სთ წინ დაისაჯა. თავის შეკავების ხანგრძლივობა წარმოადგენს პასიური განრიდების უნარის ინდიკატორს და ძალიან მნიშვნელოვანია დასწავლისა და მეხსიერების შესაფასებლად. როგორც დასწავლის, ისე სატეტსო სესიაში ცხოველებზე დაკვირვება 10 წთ განმავლობაში ხდება. თუკი ამ პერიოდის განმავლობაში ვირთაგვა ბნელ განყოფილებაში არ შედის ეს იმას მიგვანიშნებს, რომ მას ახსოვს წინა დღით მიღებული ინფორმაცია მტკივნეული გაღიზიანების შესახებ და ანხორციელებს თავდაცვით რეაქციას, ანუ საფრთხის შემცველ გარემოს პასიურად არიდებს თავს. მეხსიერების ეს ტესტი განიხილება, როგორც ცხოველებში დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ტესტი, რომელიც დეპრესიული დაავადების დროს უფრო მეტად მოწყვლადი უნდა იყოს.

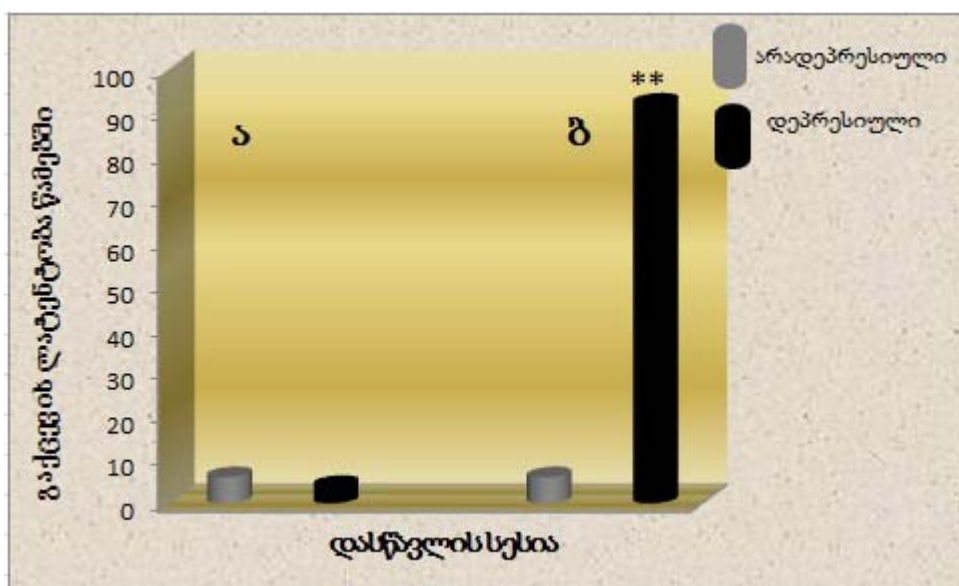
ჩვენ გამოკვლევებში ნაჩვენები იქნა, რომ დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები, დასწავლის სესიაში, სწრაფად (ლატენცია 5 ± 1 წამი, სურ.10) გაურბიან პასიური განრიდების კამერის განათებულ ნაწილს, ბნელ, უსაფრთხო ნაწილში შედგენის გზით. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“

ვირთაგვების 50%-ში დასწავლის პერიოდში ბნელ განყოფილებაში შეღწევის ლატენტობა ბუნებრივად ძალიან მაღალია (5 ± 1 წმ „არადეპრესიულ“ კონტროლში, 92 ± 10 წმ „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, სურ. 10ბ). მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვების დარჩენილი 50% მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვებისგან, დასწავლის სესიაში, პასიური განრიდების კამერის ბნელ განყოფილებაში შესვლის ლატენტობის მიხედვით (სურ.10ა).

ქცევითი განსხვავებები, ერთი მხრივ, „დეპრესიულ“ და „არადეპრესიულ“ ჯგუფებს, და მეორე მხრივ, „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს შორის კიდევ უფრო მკვეთრი ხდება სატესტო სესიაში, ანუ პასიური განრიდების ბნელ კამერაში თათებზე მტკივნეული ელექტროშოკის მიღებიდან 24 სთ შემდეგ. კერძოდ, დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვების 100%-ს ახსოვს მტკივნეული გაღიზიანება და მისი მიღების ადგილი და ამიტომ ისინი აღარ შედიან პასიური განრიდების კამერის ბნელ განყოფილებაში სატესტო სესიის დაკვირვების მთლიანი პერიოდის განმავლობაში (სურ.11ა). მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვების ქცევა არ არის ერთგვაროვანი, მათ 50%-ს, რომელსაც დასწავლის სესიაში ბნელ განყოფილებაში შესვლის ხანგრძლივი ფარული პერიოდი ჰქონდა (სურ.11ბ) კარგად ახსოვს მტკივნეული გაღიზიანება და სატესტო სესიაში აღარ შედის პასიური განრიდების კამერის ბნელ განყოფილებაში დაკვირვების მთლიანი პერიოდის განმავლობაში (სურ.11გ).

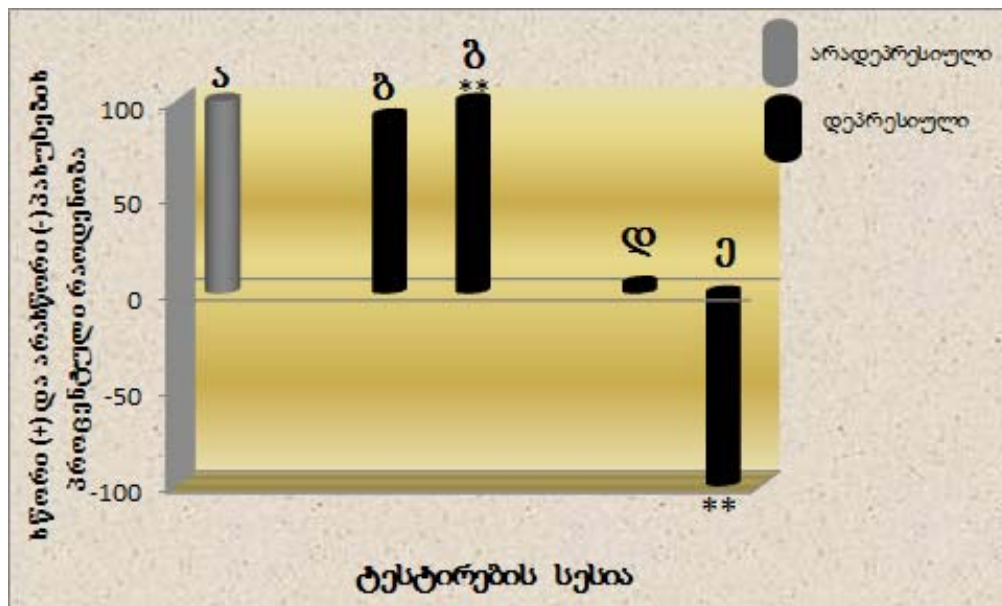
„დეპრესიული“ ვირთაგვების მეორე 50%-ს, რომელსაც დასწავლის სესიაში ბნელ განყოფილებაში შესვლის ხანმოკლე ფარული პერიოდი ჰქონდა (5 ± 1 წმ; სურ. 11დ), არ ახსოვს დასწავლის სესიაში მიღებული მტკივნეული გაღიზიანება და ამიტომ, სატესტო სესიაში, პასიური განრიდების ბნელ განყოფილებაში მცირე ლატენტური პერიოდის (6 ± 1 წმ) შემდეგ შედის, ანუ არასწორი პასუხების რაოდენობა ამ ვირთაგვებში 100%-ია (სურ.11ე).

ამრიგად, ამოცანა 2-ის შესრულების შედეგად მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ შიშით მოტივირებული დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ამოცანის, ერთსინჯიანი პასიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება მნიშვნელოვნად არის დარღვეული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში - ისინი ამ ამოცანას 50%-იან, ანუ შემთხვევით დონეზე ასრულებენ.



სურ. 10 პასიური განრიდების კამერის ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდი დასწავლის სესიაში.

ა - მონაცემები „დეპრესიული“ ვირთაგვების პირველი ჯგუფისთვის, ბ - მონაცემები „დეპრესიული“ ვირთაგვების მეორე ჯგუფისთვის, **= $p<0.01$.



სურ.11 სწორი და არასწორი პასუხების რაოდენობის ცვლილებები პასიური განრიდების სატესტო სესიაში და მისი დამოკიდებულება ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარულ პერიოდზე, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ ვირთაგვებში“

ა - სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ბ - ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდი „დეპრესიული“ ვირთაგვების პირველ ჯგუფში, გ - სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა „დეპრესიული“ ვირთაგვების პირველ ჯგუფში, დ - ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდი „დეპრესიული“ ვირთაგვების მეორე ჯგუფში, ე - არასწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა „დეპრესიული“ ვირთაგვების მეორე ჯგუფში. $**=p<0.01$.

ამოცანა 3. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ორმხრივი აქტიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება შემდეგი მაჩვენებლებით ფასდებოდა: დასწავლის კრიტერიუმის (ზედიზედ 10 სწორი პასუხი) მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა თითოეულ სესიაში; სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა თითოეულ სესიაში. პირველ სესიაში მიღებული მონაცემები ინფორმაციის შეძენის პროცესის დახასიათების საშუალებას გვაძლევს, ხოლო მომდევნო სესიებში მიღებული მონაცემები, კონსოლიდაციის პროცესის მიმდინარეობის.

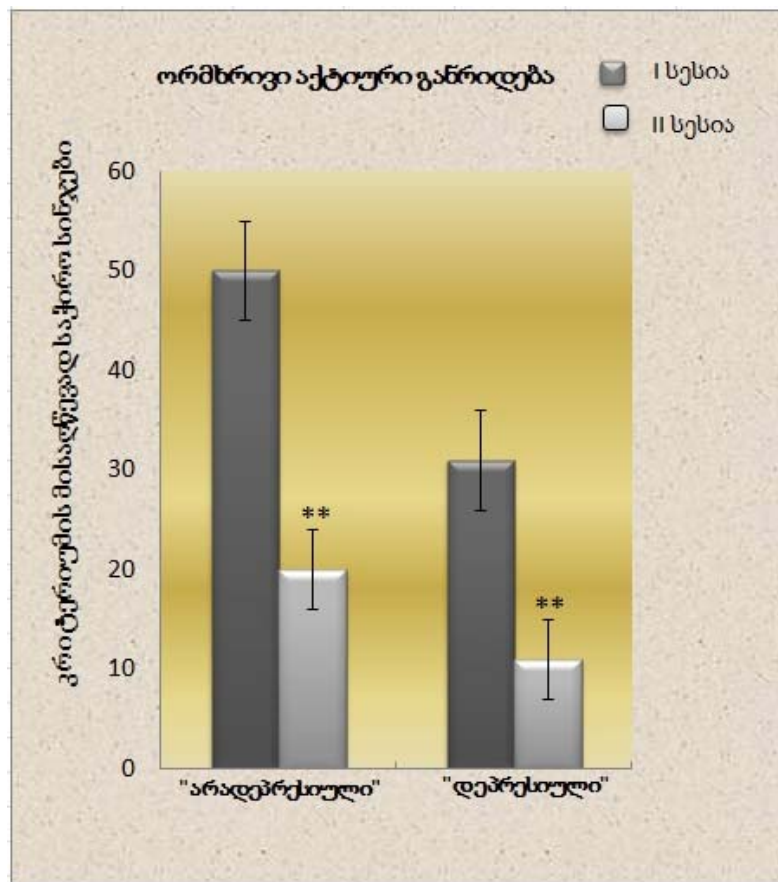
სურ.12-ზე წარმოდგენილი მონაცემები აჩვენებს, რომ დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანას ორი სესიის განმავლობაში სწავლობენ. დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა მნიშვნელოვნად მცირდება მეორე სესიაში და მესამე და მეოთხე სესიაში დასწავლის კრიტერიუმი სესიის დასაწყისიდანვე მიიღწევა. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები დასწავლის კრიტერიუმს აგრეთვე მეორე სესიაში აღწევენ და კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას აჩვენებენ (სურ.12).

ამ მონაცემების ფონზე ბუნებრივად ჩნდება კითხვა - არსებობს თუ არ რაიმე განსხვავება ამ ორი ჯგუფის ვირთაგვებს შორის ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის შეძენასა და კონსოლიდაციაში? ამ კითხვაზე საპასუხოდ აღმოჩნდა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს, პირველ სესიაში, დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად სინჯების გაცილებით ნაკლები რაოდენობა სჭირდებათ. კერძოდ, „არადეპრესიული ვირთაგვები“, პირველ სესიაში, დასწავლის კრიტერიუმს 50 ± 5 სინჯის შემდეგ აღწევენ, ხოლო „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს 30 ± 4 სინჯი ესაჭიროებათ (სურ. 13). ეს ფაქტები იმას მიუთითებს, რომ ინფორმაციის შეძენა ორმხრივი აქტიური განრიდების შესახებ უფრო იოლი აღმოჩნდა მაღალი

იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით. იმ მონაცემების შედარებამ, რომელიც მეორე სესიაში იქნა მიღებული, პირველ სესიათან შედარებით, მცირე, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება გამოავლინა, დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობაში. დეპრესიულ ვირთაგვებს ამჯერადაც სინჯების უფრო მცირე რაოდენობა სჭირდებოდათ დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად (სურ.13).

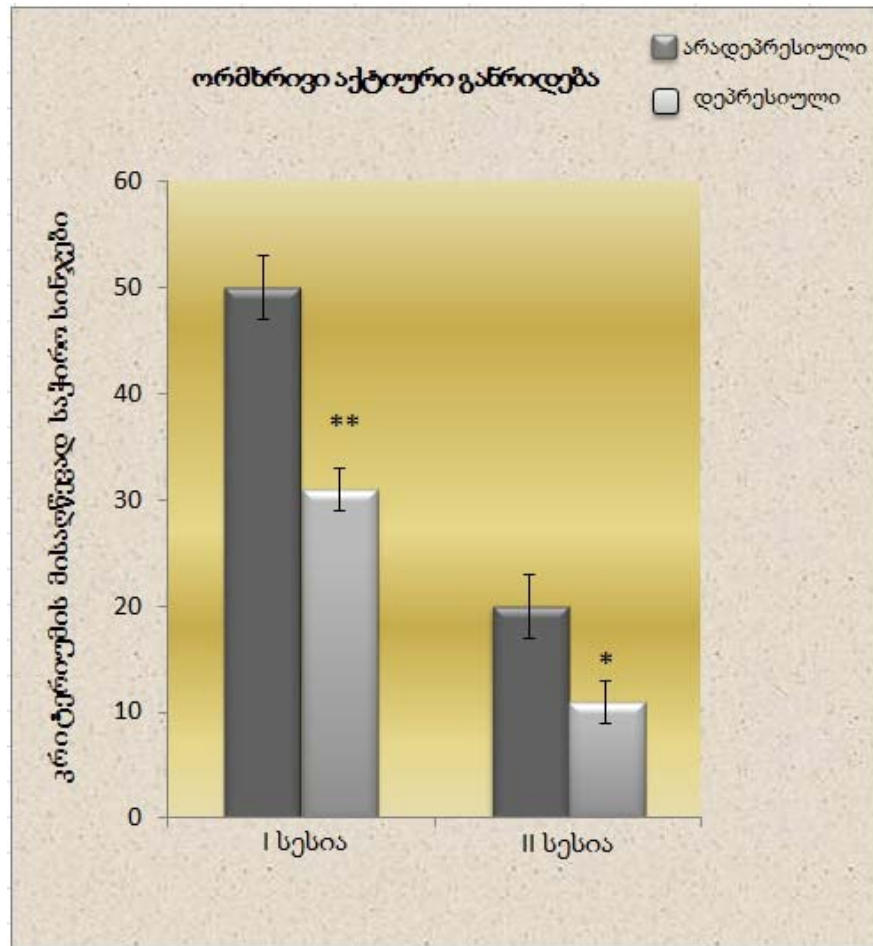
სწორი პასუხების (აქტიური განრიდების კამერის სხვა განყოფილებაში გადახტომა ტონის პასუხად, ელექტრული შოკის გარეშე) რაოდენობის გაანგარიშებამ დასწავლის სესიების მიხედვით აჩვენა, რომ პირველი სესიის განმავლობაში მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში გაცილებით დიდია სწორი პასუხების რაოდენობა, „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით (სურ. 14). დასწავლის მეორე სესიაში კი მნიშვნელოვანი განსხვავება სწორი პასუხების რაოდენობის მიხედვით არ შეიმჩნევა (სურ. 14).

ამრიგად, წარმოდგენილი მონაცემების მიხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ ასოციაციური მეხსიერების ერთ-ერთი ამოცანის, ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის, შეძენა უფრო იოლად „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ხდება მაშინ, როდესაც აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაცია, როგორც მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“, ისე დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, დაახლოებით ერთნაირი სიჩქარით მიმდინარეობს.



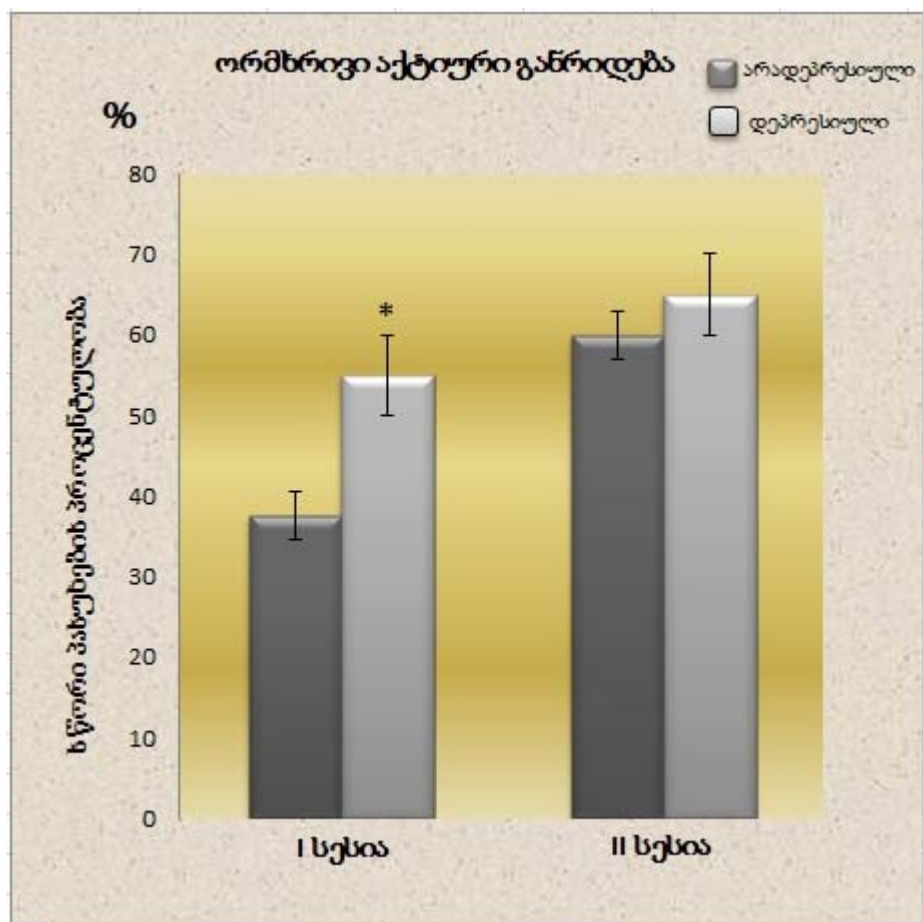
სურ. 12 დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობის ცვლილება „არადებრესიულ“ და „დებრესიულ“ ვირთაგვებში, ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანაში.

**= $p < 0.01$.



სურ. 13 დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობის ცვლილება სესიების მიხედვით „არადეპრესიულ“ და „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანაში.

**= $p<0.01$, *= $p<0.05$.



სურ.14 სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება სესიების მიხედვით „არადეპრესიულ“ და „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანაში.

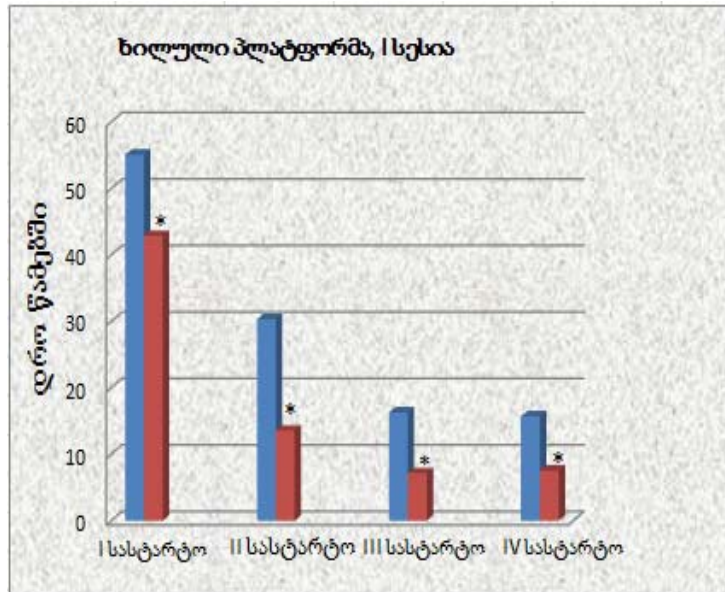
*= $p < 0.05$.

ამოცანა 4. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანის შესრულებისას მორისის წყლის ავზის ხილულპლატფორმიანი და უხილავპლატფორმიანი ვერსიები გამოიყენებოდა. ხილულპლატფორმიანი (სტიმულიანი) ვერსია იძლევა არადეკლარაციული მეხსიერების შეფასების საშუალებას და გვაძლევს შესაძლებლობას გამოვრიცხოთ გაქცევის მოტივაციის დეფიციტის, ან მხედველობითი და მოტორული უნარების გაუარესების როლი აღრიცხულ სივრცითი მეხსიერების დეფიციტში.

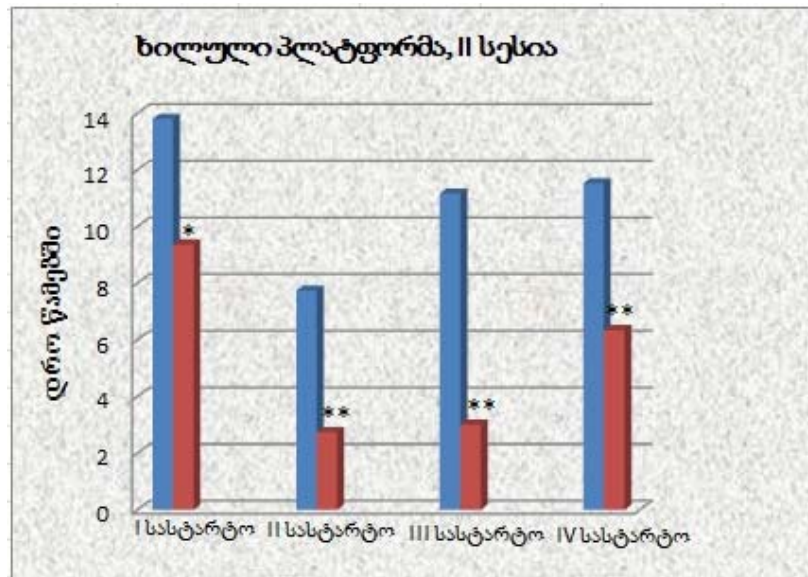
ავზში ყოველი მომდევნო სასტარტო ადგილიდან (სასტარტო ადგილი ავზის თითოეული მეოთხედია) გაშვებასთან ერთად ჯანმრთელმა ცხოველებმა, თანდათან, უფრო ეფექტურად უნდა იპოვონ პლატფორმა და ამრიგად, გაეცნენ წყლიან არეს, დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის დასწავლის გზით.

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების შედეგებმა აჩვენა, რომ ხილულპლატფორმიანი ვარიანტის პირველ სესიაში ამოცანის დასწავლა, წარმატებით მიმდინარეობს, როგორც დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“, ისე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში. ამას მიუთითებს პლატფორმის მოძიების დროის მნიშვნელოვანი შემცირება, ავზში ყოველი მომდევნო სასტარტო ადგილიდან გაშვებასთან ერთად (სურ.15). აღმოჩნდა აგრეთვე, რომ ხილულპლატფორმიანი ვარიანტის პირველ სესიაში ხანმოკლე დასწავლის პროცესი უფრო სწრაფად მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ხდება, განსხვავება, პლატფორმის მოძიების დროის მიხედვით, სარწმუნოა ოთხივე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემთხვევაში (55 წმ/42 წმ, $p<0.05$; 30 წმ/13 წმ, $p<0.05$; 16/7 წმ, $p<0.05$; 15/4 წმ, $p<0.05$; სურ.15). დასწავლის მეორე სესიაში, პირველი სასტარტო პოზიციიდან გაშვებისას, პლატფორმის მოძიების დრო მკვეთრად არის შემცირებული, პირველი სესიის მონაცემებთან შედარებით, როგორც დაბალი



სურ.15 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა პირველ სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები. *= $p<0.05$.



სურ.16 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მეორე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

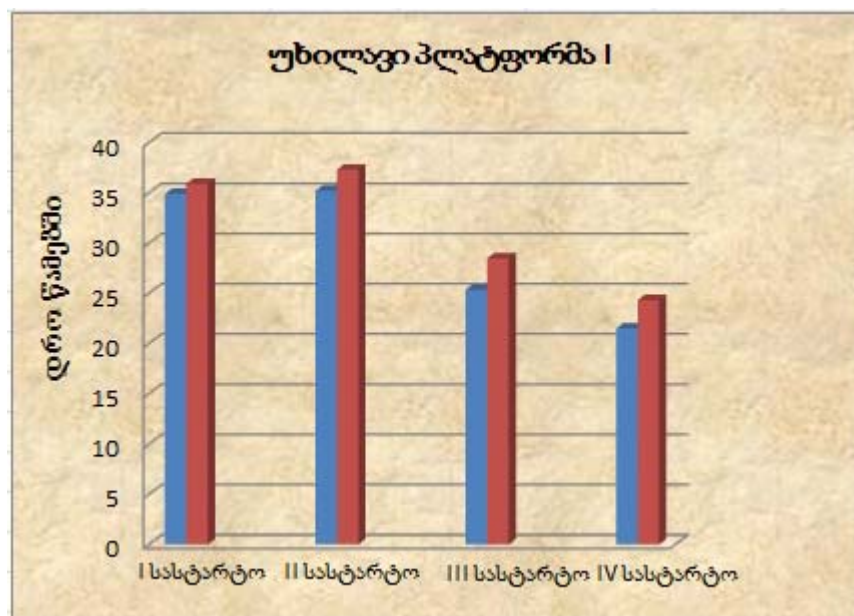
ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები. *= $p<0.05$, **= $p<0.01$.

იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“, ისე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, რაც იმას მიუთითებს, რომ არადეკლარაციული გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესი არ არის დარღვეული. შემცირება სახეზეა მომდევნო სამი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემთხვევებშიც (სურ.16,1; 16.2; 16.3). საერთო ჯამში, მეორე სესიის მონაცემების მიხედვით, არადეკლარაციული მეხსიერების ხილულპლატფორმიანი ვერსიის დასწავლის პროცესი მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში უფრო სწრაფად ხდება.

მესამე სესიაში დეკლარაციული მეხსიერების შეფასება ხდებოდა მორისის წყლიანი ავზის უხილავპლატფორმიანი ვერსიის გამოყენებით. სივრცეში ნავიგაცია მოითხოვს, რომ ვირთაგვამ დაისწავლოს ცურვა ნებისმიერი სასტარტო პოზიციიდან გასაქცევი პლატფორმისკენ და ამ გზით შეიძინოს ხანგრძლივი მეხსიერება, სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ.

იმისათვის, რომ პლატფორმა გახდეს უხილავი მორისის ავზში ჩასხმული წყალი ხდება გაუმჭვირვალე, იმღვრევა სპეციალური დანამატებით. ცხოველების ტესტირება ხდება ინდივიდუალურად, ისინი ავზის სხვადასხვა მეოთხედში თავსდებათ და რეგისტრირდება უხილავი პლატფორმის მიღწევის დრო და გავლილი მანძილი. ხშირად სატესტო ოთახში თავსდება სხვადასხვა გეომეტრიული გამოსახულებები (წრეები, სამკუთხედები, ოთხკუთხედები) ან იკიდება კედელზე ისე, რომ ცხოველს შეუძლია მხედველობითი სიგნალების გამოყენება, როგორც ლაბირინთში ნავიგაციის საშუალებების.

ამოცანის ამ ვარიანტში ნაჩვენებია იქნა, რომ როგორც დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“, ისე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში მკვეთრად არის გაზრდილი პლატფორმის მოძიებისათვის საჭირო დრო, ხილულპლატფორმიან ვარიანტთან შედარებით. გარდა ამისა, ორივე ჯგუფის ვირთაგვებს ერთნაირად უჭირთ უხილავი პლატფორმის მოძიება და ამ გზით წყლიდან გაქცევა. ის განსხვავება, რაც არადეკლარაციული მეხსიერების ხილულპლატფორმიანი ვერსიის დასწავლის პროცესში მაღალი იმობილიზაციის



სურ.17 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა პირველ სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

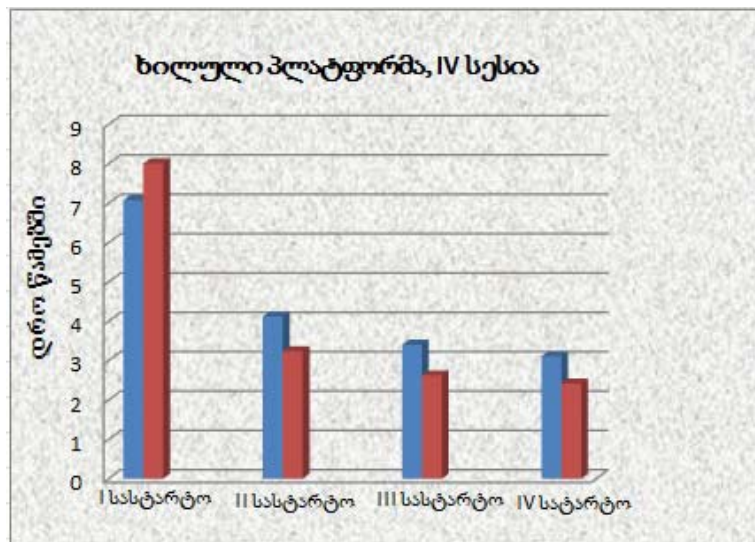
ლურჯი სვეტები - „არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.

„დეპრესიული“ ვირთაგვების მიერ ამოცანის უფრო სწრაფად დასწავლაში გამოიხატებოდა, უხილავპლატფორმიან ვერსიაში სრულიად ქრება (სურ.17).

მეოთხე და მეხუთე სესიებში მეხსიერების პროცესების შესწავლა კვლავ ხილულპლატფორმიან ვერსიაში ხდებოდა. აღმოჩნდა, რომ პლატფორმის მოძიების დრო, სესიების მიხედვით და ავზში ყოველი მომდევნო სასტარტო ადგილიდან გაშვებასთან ერთად, მნიშვნელოვნად მცირდება. მინიმუმამდე დადის აგრეთვე განსხვავება დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ და მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვების მონაცემებს შორის ხილული პლატფორმის მოძიების დროის მიხედვით და „დეპრესიული“ ვირთაგვების უპირატესობა დასწავლის პროცესში, რაც პირველ და მეორე სესიაში იყო აღრიცხული, აღარ შეიმჩნევა (სურ. 18; სურ. 19).

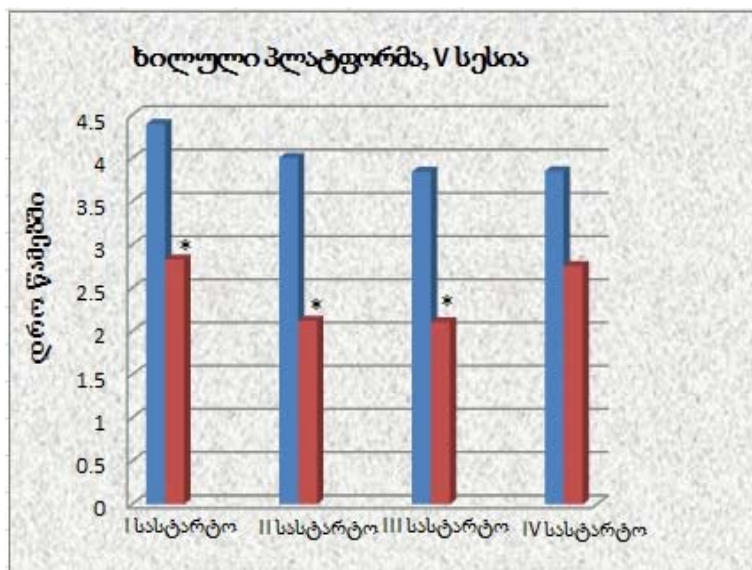
ექსპერიმენტების მეექვსე სესია კვლავ უხილავი პლატფორმის მოძიების ალბათობას, ანუ სივრცითი დეკლარაციული მეხსიერების ხარისხს იკვლევდა იძულებითი ცურვის ტესტით გადარჩეულ ვირთაგვებში. აღმოჩნდა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში უხილავი პლატფორმის მოძიების დრო გაზრდილია, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა, ოთხივე სასტარტო პოზიციიდან გაშვებისას, არ აღირიცხება (სურ.20).

მეშვიდე და მერვე ხილულპლატფორმიან სესიებში პლატფორმის მოძიების დროის მიხედვით დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ და მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები მნიშვნელოვან განსხვავებებს არ აჩვენებენ, თუმცა ჯამში ხილული პლატფორმის მოძიების დრო მნიშვნელოვნად არის შემცირებული, წინა სესიების მონაცემებთან შედარებით (სურ.21; სურ.22). ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ასოციაციური ამოცანის დასწავლა მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში ერთნაირი წარმატებით მიმდინარეობს.

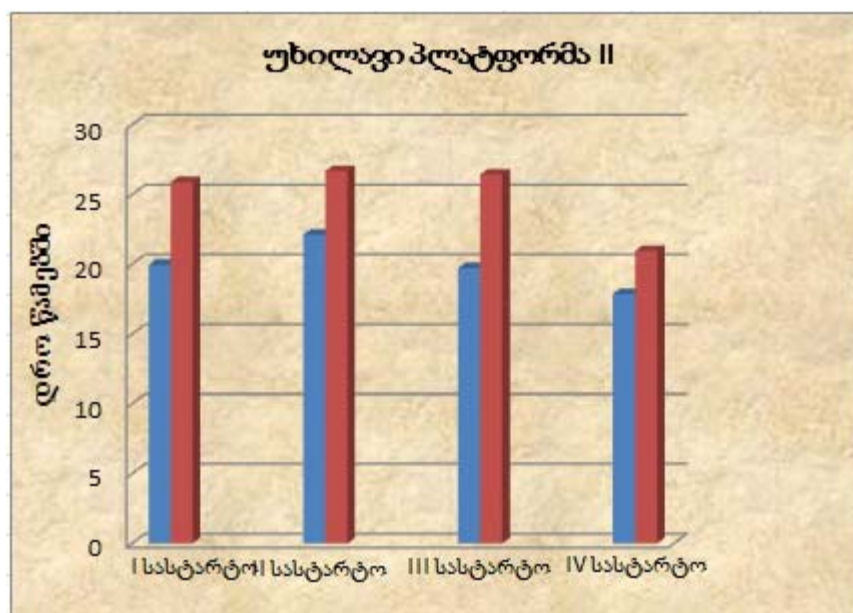


სურ.18 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მეოთხე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

ლურჯი სვეტები - „არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.



სურ.19 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მეხუთე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში. ლურჯი სვეტები - „არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები. * $p < 0.05$



სურ.20 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მეორე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.

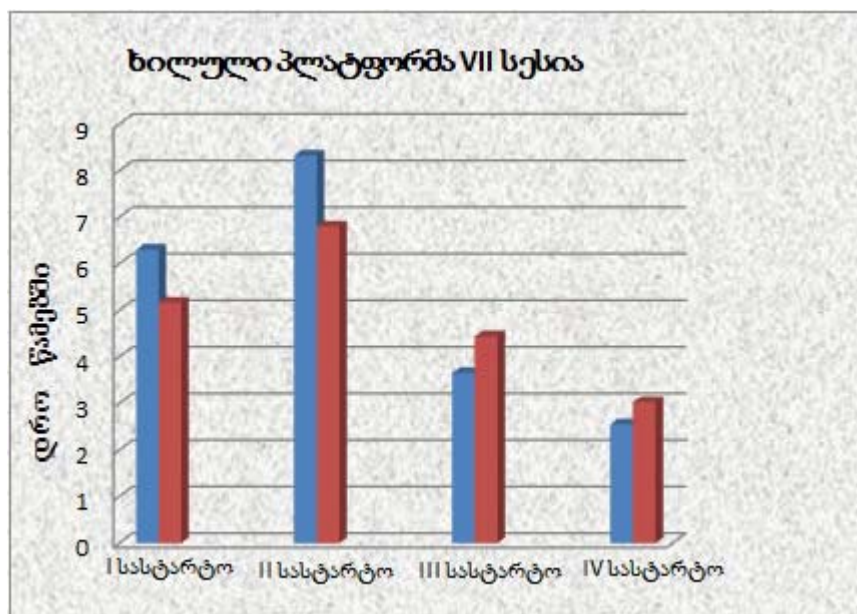
მეცხრე სესიაში უკვე მესამედ მოწმდებოდა ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერება, სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ. მოწმდებოდა თუ რამდენად შეუძლიათ ცხოველებს მხედველობითი სიგნალების, როგორც ლაბირინთში ნავიგაციის საშუალებების გამოყენება. აღმოჩნდა, რომ ეს პროცესი მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში უმნიშვნელოდ არის გაუარესებული საკონტროლო „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით (სურ.23).

უხილავპლატფორმიანი ტესტის დასრულების შემდეგ, სირცითი მიდრეკილების გასაზომად, ცხოველს ეძლევა სინჯები, რომლებშიც პლატფორმა მოცილებულია ავზიდან. სასინჯი ტესტი იძლევა ცხოველის ტენდენციის ინდექსს დარჩეს პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის ირგვლივ და ზოგადად განიხილება, როგორც დეკლარაციული მეხსიერების გრძელვადიანი შენახვის განზომილება. მეათე სესია სასინჯი ტესტის გამოყენებას ეძღვნებოდა. აღმოჩნდა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ეს დრო შემცირებულია. დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები, პირველი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში სინჯის მთელი დროის 68%, ხოლო მეორე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ 60% ხარჯავენ. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ეს დრო ძალიან არის შემცირებული, კერძოდ, ისინი, პირველი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში სინჯის მთელი დროის 30%, ხოლო მეორე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, 25% ხარჯავენ (სურ.24), რაც დეკლარაციული სივრცითი ხანგრძლივი მეხსიერების დეფიციტზე მიუთითებს.

ამრიგად, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში მორისის წყლიან ავზში არადეკლარაციული გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესი არ არის დარღვეული. ხილულპლატფორმიანი სტიმულიანი ვერსიის დასწავლა მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში ერთნაირი წარმატებით მიმდინარეობს.

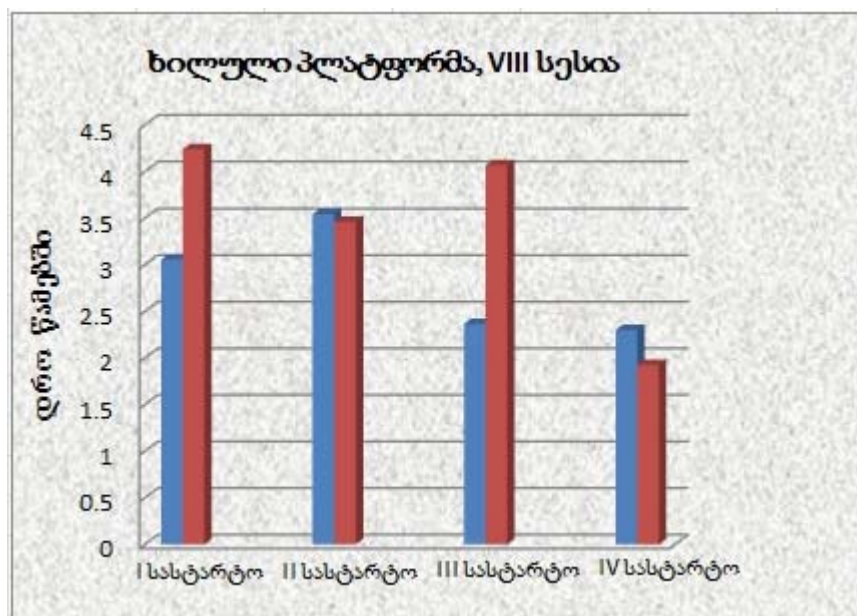
ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერება, სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში გაუარესებულია საკონტროლო „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით.

სატესტო სინჯში მიღებული მონაცემების მიხედვით მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ძალიან არის შემცირებული პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში გატარებული დროის ხანგრძლივობა, რაც სივრცეში ადგილის სტრატეგიის დეფიციტზე მიუთითებს.



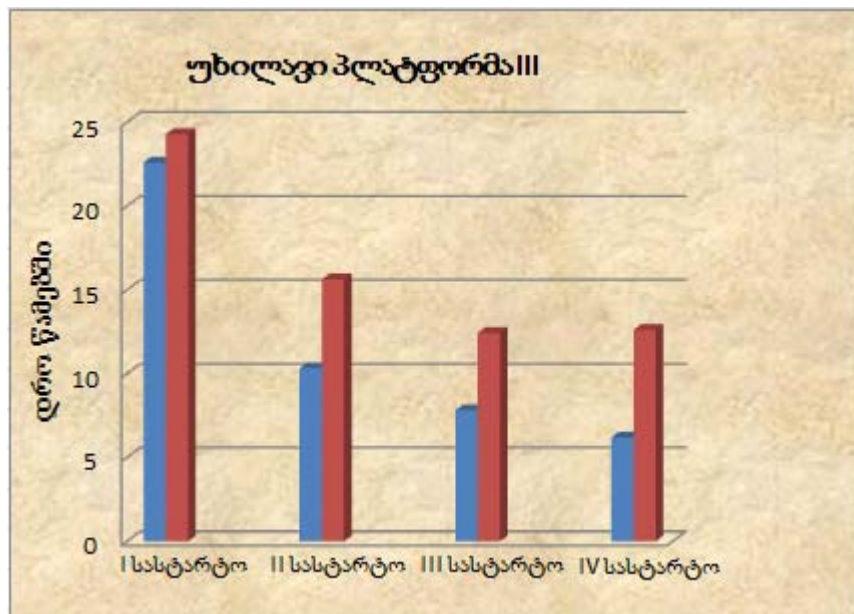
სურ.21 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მეშვიდე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.



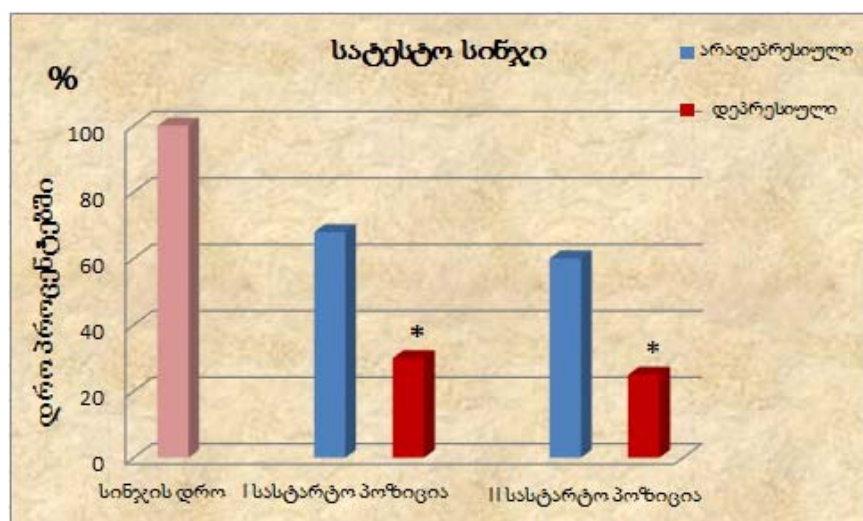
სურ.22 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა VIII სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.



სურ.23 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა მესამე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ლურჯი სვეტები-„არადეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები, წითელი სვეტები - „დეპრესიული“ ვირთაგვების მონაცემები.



სურ.24 პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის კვადრატში გატარებული დროის ცვლილება მორისის წყლიან ავზში, სატესტო სესიაში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

*= $p<0.05$

ამოცანა 5. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ და დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შეფასება ხდებოდა ნეირონების რაოდენობრივი ანალიზით ჰიპოკამპის სხვადასხვა ველების სხვადასხვა უბნებში. ჰიპოკამპის ანათლების მისაღებად იძულებითი ცურვის ტესტით გადარჩეული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ და დაბალი იმობილიზაციის „არა-დეპრესიული“ ვირთაგვების თავის ტვინის აღება ზოგადი ნარკოზის ქვეშ ხდებოდა. დაახლოებით ერთი თვის განმავლობაში ვირთაგვების თავის ტვინი 10% ფორმალინის ხსნარში იყო მოთავსებული. შემდეგ მზადდებოდა გაყინული ტვინიდან აღებული ჰიპოკამპის ანათლები, როლებიც ნისლის მეთოდით იღებებოდა.

ნისლის მეთოდით შეღებვა არის კლასიკური ნუკლეინის მჟავის შეღებვის მეთოდი, რომელიც ტრადიციულად ნერვული ქსოვილის ნაწილების შესაღებად გამოიყენება. მიკროსკოპში უჯრედის სხეულების დანახვის მიზნით, ჩვეულებრივ, გამოიყენება სპეციფიკური ქიმიური ნივთიერებები, რომლებსაც საღებავს უწოდებენ და რომლებიც უჯრედის სპეციფიკურ ორგანოებს უკავშირდება. ხსნარში შემავალი აქტიური საღებავი შეიძლება ვარიერებდეს, მაგრამ ტოლუოიდინის ლურჯი ან კრესილის იისფერი ყველაზე ხშირად გამოყენებული კომპონენტებია.

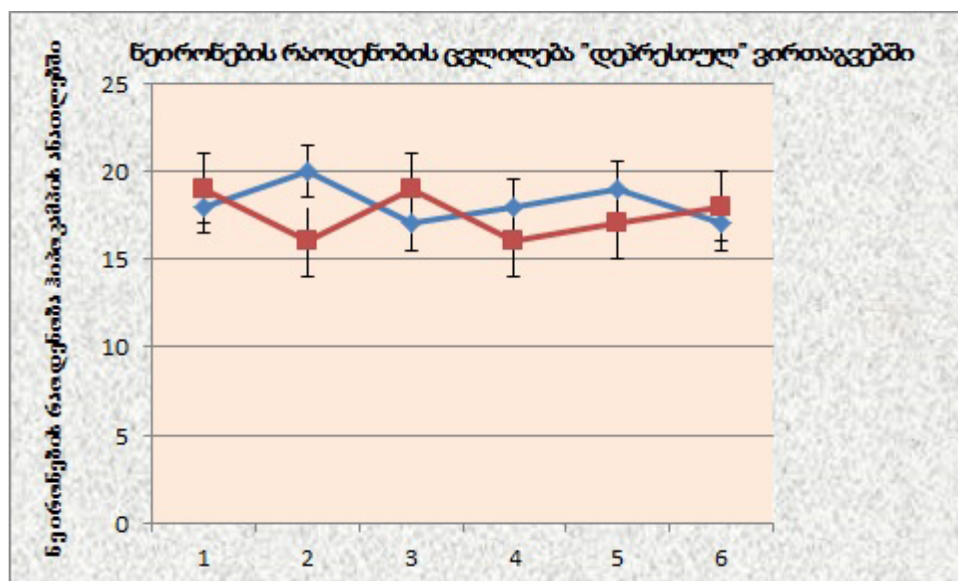
ნეირონების პირველი ეფექტური შეღებვის მეთოდი და პირველი მეთოდი, რომელიც ნეირონების ვიზუალიზაციის საშუალებას იძლევა დამუშავებულ იქნა გერმანელ ნევროლოგის ფრანც ნისლის მიერ დაახლოებით 1880 წელს. ნისლის სხეული არის უჯრედის ორგანოიდი, რომელიც პასუხობს ნისლის მეთოდით შეღებვაზე და ძირითადად მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადისგან შედგება. ნისლის მეთოდით იღებება უჯრედი იმიტომ, რომ ის რეაგირებს ნუკლეინის მჟავებზე (დნმ, რნმ) და ენდოპლაზმურ რეტისკულუმზე. ეს მეთოდი ადექვატურია თავის ტვინის ამა თუ იმ უბნის უჯრედული პატერნების შესასწავლად. ის

გამოავლენს უჯრედის სხეულების ფორმას, რადგანაც ნისლის მეთოდით შეღებვისას სელექციურად უჯრედის სხეულები იღებება.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანს შეადგენდა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებათა შესწავლა CA1 და CA3 ველებში. კერძოდ, შეისწავლებოდა ნეირონების რაოდენობათა ცვლილებები CA1 ველის დასაწყის, შუა და ზედა უბნებში და CA3 ველის დასაწყის, ქვედა და ბოლო უბნებში. მიღებული მონაცემები სურ.25-ზეა წარმოდგენილი. მარცვლოვანი უჯრედების რაოდენობრივმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მაღალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ და მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები, უჯრედების რაოდენობის მიხედვით ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, მკვეთრად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან, რაც იმას მიუთითებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ ხდება (სურ.25).

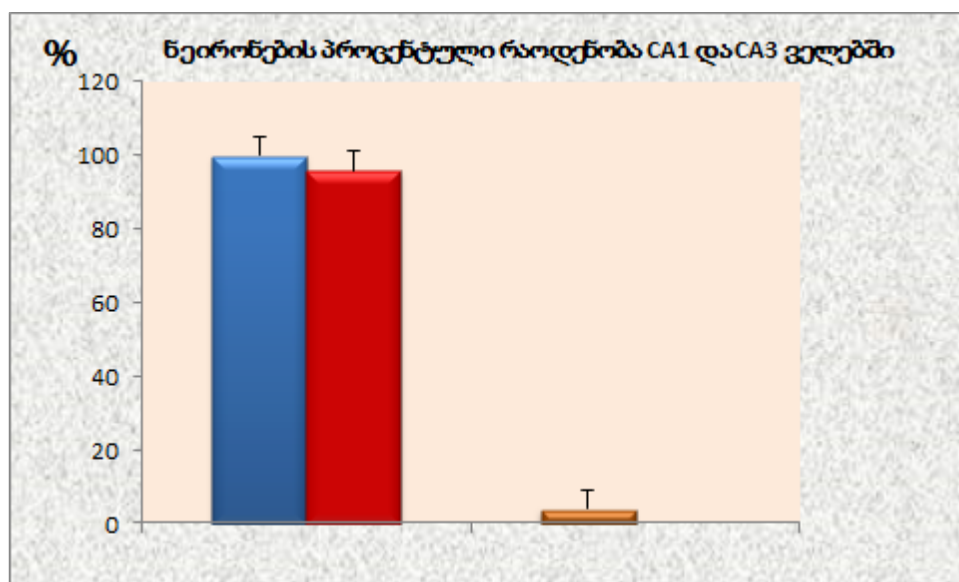
ნეირონების ჯამური პროცენტული რაოდენობის ცვლილებათა შესწავლამ CA1 და CA3 ველების ყველა შესწავლილი უბნის მიხედვით აჩვენა, რომ ამ უბნებში ნეირონების რაოდენობა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, 4%-ით არის შემცირებული (სურ.26).

ამრიგად, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებში, ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში უჯრედების რაოდენობის მიხედვით, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის 4%-იანი შემცირება ხდება.



სურ.25 ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილება დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ და მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

აბსცისაზე: 1- ჰიპოკამპის CA1 ველის დასაწყისი; 2 - CA1 ველის შუა უბანი; 3 - CA1 ველის ზედა უბანი; 4 - CA3 ველის დასაწყისი უბანი; 5 - CA3 ველის ქვედა უბანი; 6 - CA3 ველის ბოლო უბანი. ორდინატაზე - ნეირონების რაოდენობა მითითებულ უბნებში. ლურჯი მრუდი - დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ცხოველების მონაცემები, წითელი მრუდი - მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ცხოველების მონაცემები.



სურ.26 ზრდასრული ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების ჯამური პროცენტული რაოდენობის ცვლილება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

აბსცისაზე: ლურჯი სვეტი - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების პროცენტული რაოდენობა „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში; წითელი სვეტი - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების პროცენტული რაოდენობა „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში; ნარინჯისფერი სვეტი - შემცირებული ნეირონების პროცენტული რაოდენობა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ამოცანა 6 - ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები და მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

სადისერტაციო ნაშრომში წარმოდგენილი კვლევების მეორე ნაწილი (ამოცანები 6-10) ჩატარებულ იქნა დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელზე, რომელიც პირველად იქნა გამოყვანილი ლაბორატორიაში, სადაც სადოქტორო დისერტაცია შესრულდა. ამ მიზნით ვირთაგვების ღლაპებში დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, იწყებოდა სკოპოლამინის (15 მგ/კგ) კანქვეშა ინექციები, დღეში ორჯერ, ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, ზრდასრული ასაკის მიღწევამდე, ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციალური მოვლის პირობებში. ექსპერიმენტული კვლევები 2 – 3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ იწყებოდა. ეს არის მოდელი, რომელიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდა.

მოდელებისთვის, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, საკონტროლო ვირთაგვებს შეადგენდნენ მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით. მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით იმავე პროცედურით გამოიყვანებოდა, როგორც დეპრესიის ცხოველური მოდელები, იმ განსხვავებით, რომ ამ შემთხვევაში ვირთაგვების ღლაპებს, დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ, ანუ პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში, ორი კვირის განმავლობაში ეძლეოდათ იმავე რაოდენობის (15 მგ/კგ) ფიზიოლოგიური ხსნარი. 2–3 თვიანი ასაკის მიღწევის შემდეგ ისინი გამოიყენებოდნენ, როგორც საკონტროლო მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით. 6-10 ამოცანებით გათვალისწინებული ექსპერიმენტები აღწერილ საკონტროლო და დეპრესიის მოდელებზე ჩატარდა.

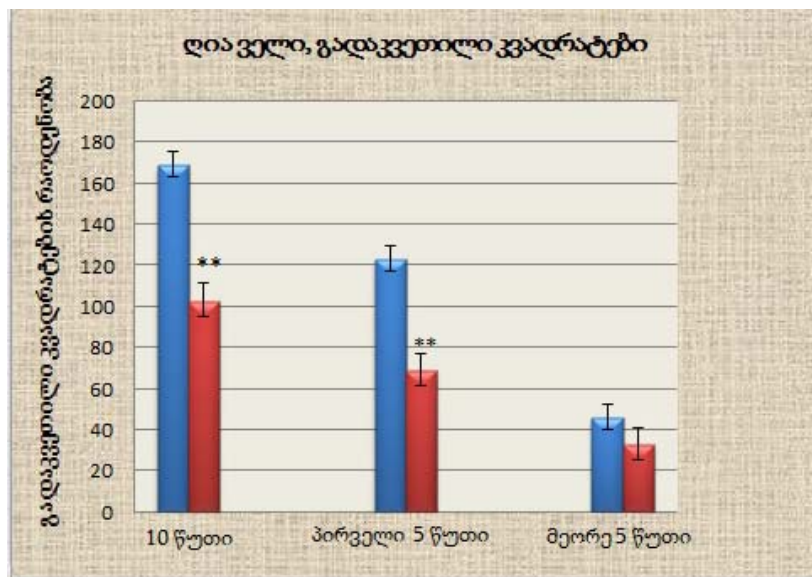
ამოცანა 6 ითვალისწინებდა ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებების და მწვავე ჰაბიტუაციის შესწავლას ღია ველში, დეპრესიის ცხოველურ

მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

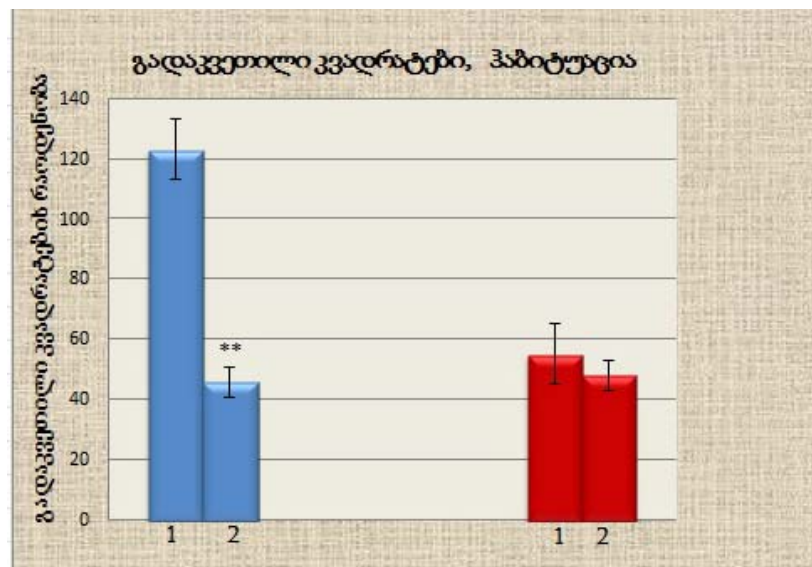
ღია ველში 10 წუთიანი დაკვირვების პერიოდში შემდეგი პარამეტრები აღირიცხებოდა: ჰორიზონტალურად გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა; ვერტიკალური დგომის; თავის აწევის; ყნოსვის; ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირეები; გრუმინგების (ბანვების) რაოდენობა; დეფეკაციის და ურინაციის სიხშირე. ღია ველში მწვავე ჰაბიტუაციის პარალელური შეფასების მიზნით მონაცემების გაანალიზება ხდებოდა დაკვირვების პირველი 5 წუთის, მეორე 5 წუთის და მთლიანი 10 წთ პერიოდების მიხედვით.

ნაჩვენები იქნა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დაკვირვების მთლიანი 10 წთ პერიოდის განმავლობაში, მკვეთრად არის შემცირებული ჰორიზონტალურად გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა (სურ.27). საკონტროლო ცხოველებსა და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს შორის მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესში განსხვავებების გამოსავლენად ცალკე იქნა შედარებული მონაცემები ღია ველში დაკვირვების პირველი და მეორე ხუთწუთიანი პერიოდებისთვის. აღმოჩნდა, რომ მწვავე ჰაბიტუაციის ხარისხი მაღალია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მწვავე ჰაბიტუაცია, ღია ველის ამ პარამეტრის მიხედვით, დარღვეულია (სურ.28).

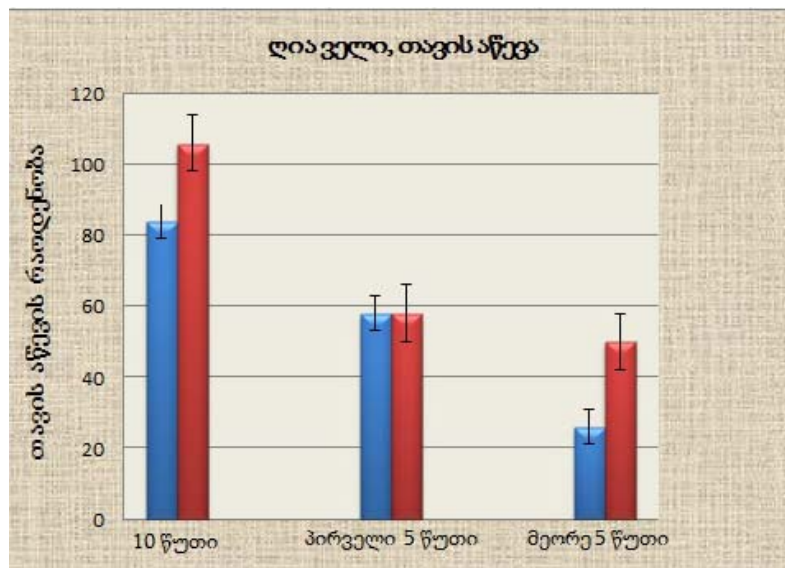
თავის აწევათა რაოდენობის სტატისტიკური დამუშავების შედეგებმა აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დაკვირვების 10 წთ პერიოდის მიხედვით, ამ პარამეტრის მნიშვნელოვანი რაოდენობრივი ცვლილებები არ ხდება (სურ.29). მწვავე ჰაბიტუაცია, დაკვირვების პირველ და მეორე ხუთწუთიან პერიოდებში, თავის აწევათა რაოდენობის ცვლილებების მიხედვით, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში დარღვეულია (სურ.30).



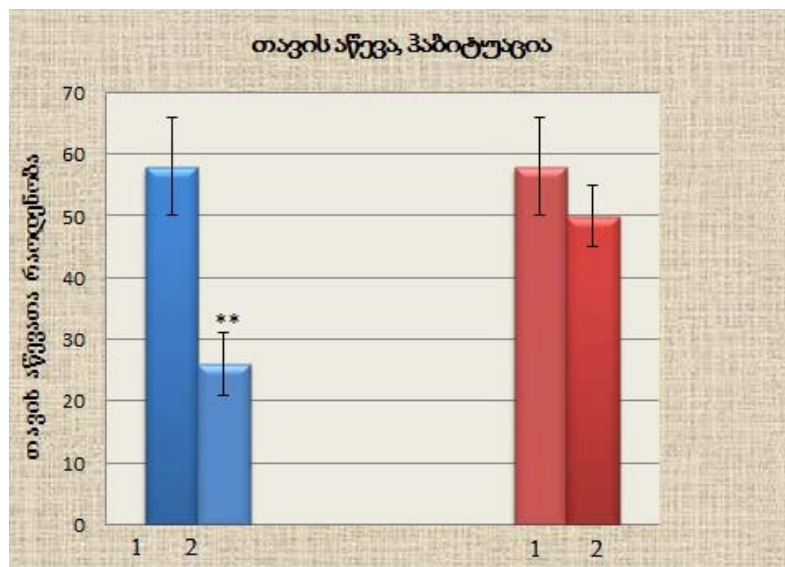
სურ.27 გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის ცვლილება ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეულიონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p<0.01$.



სურ.28 ჰაბიტუაცია ღია ველში გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის მიხედვით. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. 1 - პირველი 5 წთ მონაცემები, 2 - მეორე 5 წთ მონაცემები. **= $p<0.01$.



სურ.29 თავის აწევის რაოდენობის ცვლილება ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეულიონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.



სურ.30 ჰაბიტუაცია ღია ველში თავის აწევის რაოდენობის მიხედვით.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. 1 - პირველი 5 წთ მონაცემები, 2 - მეორე 5 წთ მონაცემები. **= $p<0.01$.

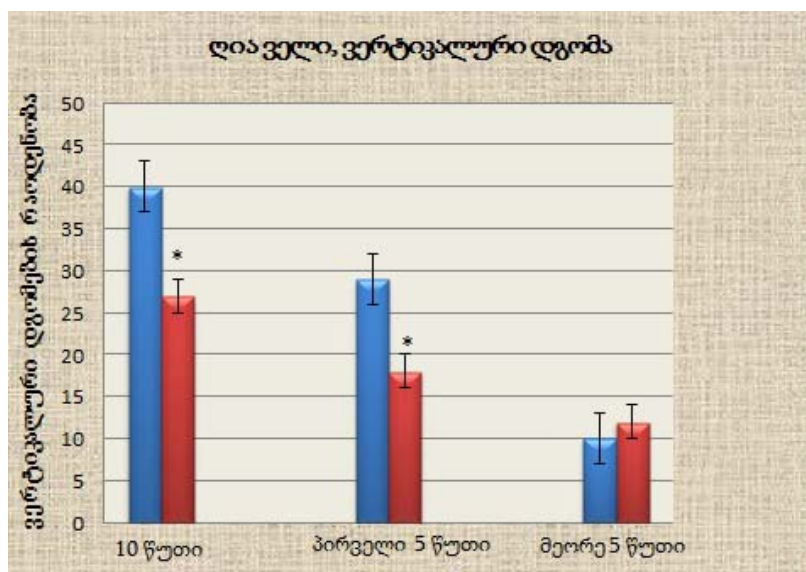
აღმოჩნდა, რომ ვერტიკალური დგომების რაოდენობა, ღია ველში ქცევითი ცვლილებების შესაფასებელი სხვა პარამეტრების მსგავსად, მკვეთრად არის შემცირებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ (სურ.31). სხვაობა საკონტროლო ცხოველების და დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემებს შორის სახეზეა დაკვირვების პირველი 5 წთ განმავლობაში, ხოლო მეორე 5 წთ პერიოდში ქრება.

რაც შეეხება მწვავე ჰაბიტუაციის მაჩვენებლებს საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველებისთვის ასე გამოიყურება - ვერტიკალური დგომების რაოდენობა საკონტროლო ცხოველებში, პირველ ხუთ წუთში, საშუალოდ 29 ± 5 -ია, ხოლო მეორე ხუთ წუთში 10 ± 3 -მდე მცირდება (სურ.32, ლურჯი სვეტები). დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ვერტიკალური დგომების რაოდენობა, პირველ ხუთ წუთში, საშუალოდ 18 ± 3 -ია, ხოლო მეორე ხუთ წუთში 12 ± 4 -მდე მცირდება, რაც იმას მიუთითებს, რომ მწვავე ჰაბიტუაცია საკონტროლო ცხოველებში ნორმალურად მიმდინარეობს, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, გაძნელებულია (სურ.32, წითელი სვეტები).

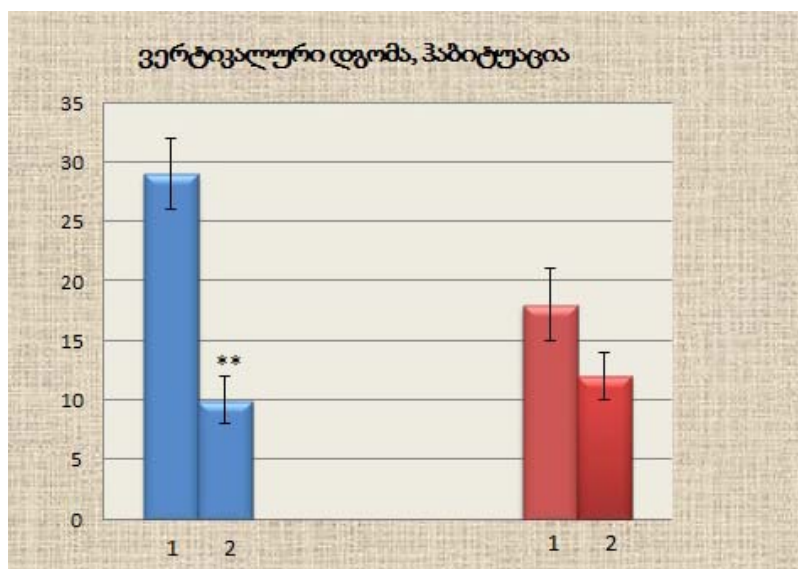
გრუმინგების რაოდენობა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით, უფრო მცირეა, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება, დაკვირვების პერიოდების მიხედვით, არ ფიქსირდება (სურ.33).

ცენტრში შესვლის სიხშირე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დაკვირვების მთლიანი პერიოდში, განახევრებულია და დაკვირვების პირველ და მეორე 5 წთ პერიოდებში ჰაბიტუაციას არ ექვემდებარება (სურ. 34).

დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, დაკვირვების მთლიან, 10 წუთიან პერიოდში გაზრდილია დეფეკაციის სიხშირე. პერიოდების მიხედვით ანალიზი აჩვენებს, რომ პირველ 5 წთ პერიოდში საკონტროლო ცხოველები და დეპრესიის ცხოველური



სურ.31 ვერტიკალური დგომების რაოდენობის ცვლილება ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. * $p < 0.05$



სურ.32 ჰაბიტუაცია ღია ველში თავის აწევის რაოდენობის მიხედვით.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. 1 - პირველი 5 წთ მონაცემები, 2 - მეორე 5 წთ მონაცემები. ** $p < 0.01$.

მოდელები, ამ პარამეტრის მიხედვით, არ განსხვავდებიან, მეორე 5 წუთიან პერიოდში საკონტროლო ცხოველებში დეფეკაციას საერთოდ არა აქვს ადგილი ხოლო დეპრესიის ცხოველური მოდელებში შენარჩუნებულია (სურ.35). ამრიგად, საკონტროლო ცხოველებში, პირველი და მეორე 5 წუთიანი პერიოდების მონაცემების მიხედვით, ვითარდება მწვავე ჰაბიტუაცია, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ჰაბიტუაციის პროცესი დარღვეულია (სურ.36).

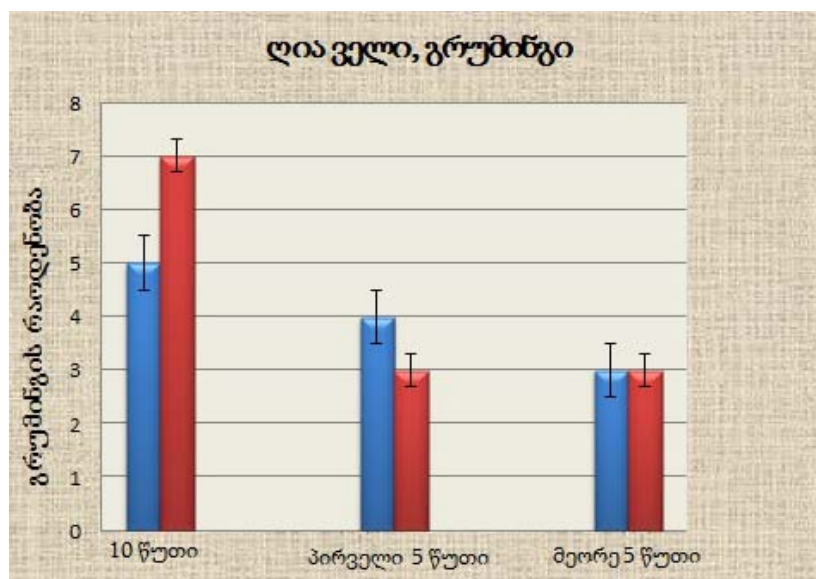
ამრიგად, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მნიშვნელოვნად არის შემცირებული გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა და აგრეთვე ვერტიკალური აქტივობის მაჩვენებელი პარამეტრების, ადგომის, თავის აწევის, რაოდენობრივი მაჩვენებლები, რაც ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის დათრგუნვის მაჩვენებელია. დეპრესიული ვირთაგვები შიშის რეაქციის მნიშვნელოვად გაზრდას აჩვენებენ, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების შემცირებაში და დეფეკაციის ზრდაში ვლინდება.

მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, ღია ველის ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით, ნორმალურად მიმდინარეობს, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ღია ველთან მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი დარღვეულია, რაც იმას მიუთითებს, რომ ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერება მნიშვნელოვნად არის გაუარესებული.

მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებსა და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მიღებული მონაცემების შედარებითი ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ლოკომოტორული და კვლევითი აქტივობა ღია ველში გაცილებით მკვეთრადაა დათრგუნული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ; უფრო მკვეთრად არის გაზრდილი აგრეთვე შიშის

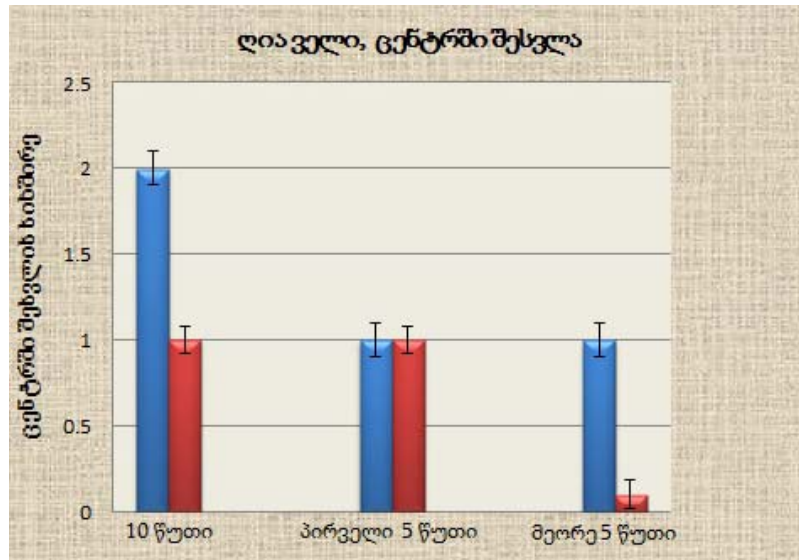
მოტივაცია, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების მკვეთრ შემცირებაში და დეფექაციის ზრდაში ვლინდება.

მოდელებს შორის განსხვავება მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესშიც გამოვლინდა. კერძოდ, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით, უფრო მეტად დარღვეული აღმოჩნდა. რაც ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერების უფრო მკვეთრ გაუარესებაზე მიუთითებს.

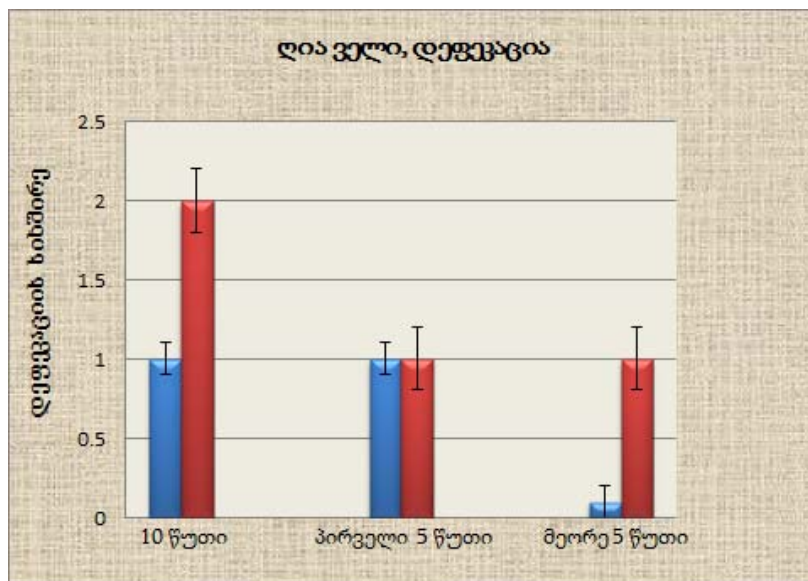


სურ.33 გრუმინგების რაოდენობის ცვლილება ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.

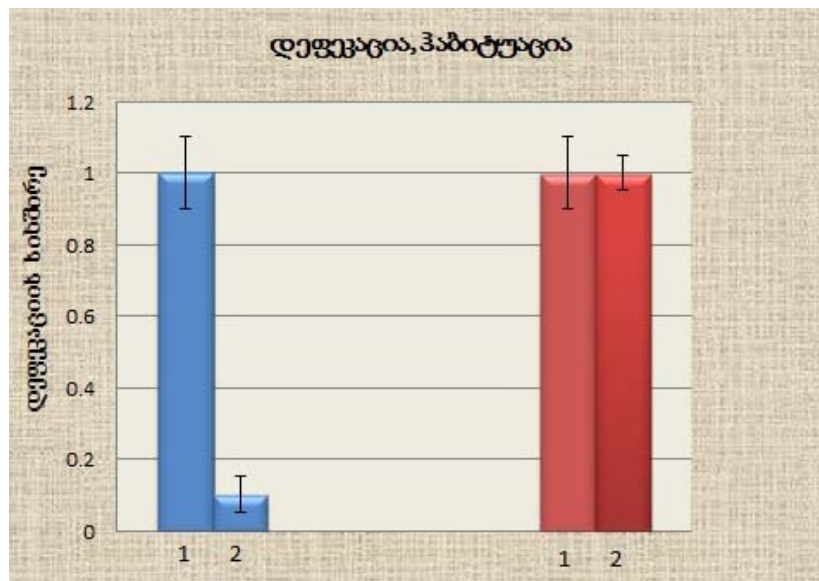


სურ.34 ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირის ცვლილება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.



სურ.35 დეფეკაციის სიხშირე ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.



სურ.36 ჰაბიტუაცია ღია ველში თავის აწევის რაოდენობის მიხედვით. ლურჯი სვეტები - საკონტროლო მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. 1 - პირველი 5 წთ მონაცემები, 2 - მეორე 5 წთ მონაცემები.

ამოცანა 7. შიშით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ამოცანა 2-ის შესრულების შედეგად ნაჩვენები იქნა, რომ შიშით მოტივირებული დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ამოცანის, ერთსინჯიანი პასიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება მნიშვნელოვნად არის დარღვეული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში - ისინი ამ ამოცანას 50%-იან ანუ შემთხვევით დონეზე ასრულებენ (სურ. 11). უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ვირთაგვები გადარჩეულია მათი ქცევის ბუნებრივი განსხვავებების საფუძველზე იძულებითი ცურვის ტესტში.

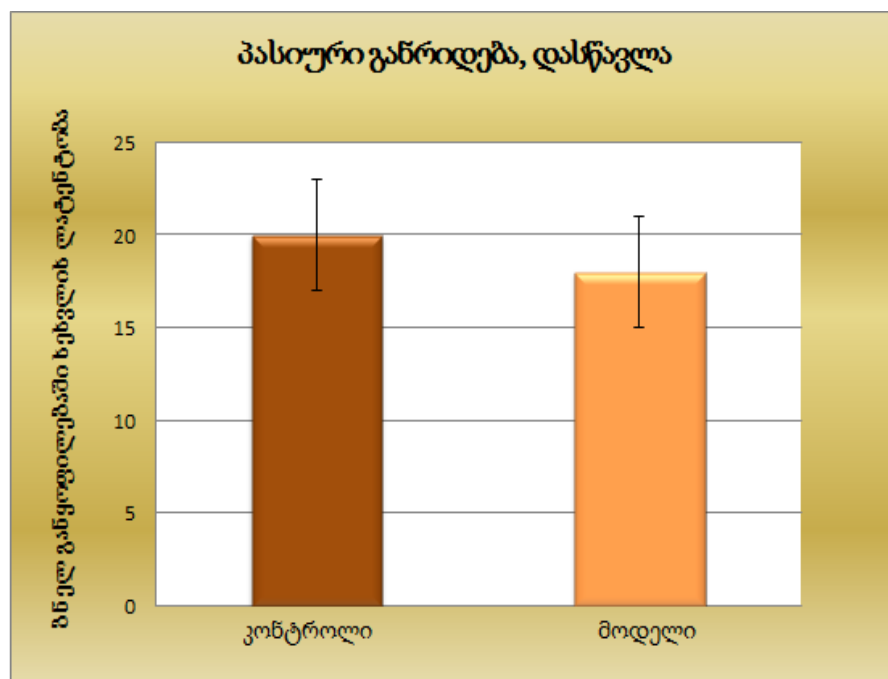
ამოცანა 7 ითვალისწინებდა ერთსინჯიანი პასიური განრიდების დასწავლისა და მეხსიერების შესაძლო ცვლილებების კვლევას დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელში, რომელიც სპეციალურად არის გამოყვანილი ისეთი მეთოდური მიდგომით, რაც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას იწვევს. ამიტომ, საინტერესო იყო დეკლარაციული მეხსიერების ამ ამოცანის დასწავლის თავისებურებების კვლევა აღნიშნული ცვლილებების ფონზე.

პასიური კამერის ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში ბუნებრივი შესვლის ფარული პერიოდის გაზომვამ, დასწავლის სესიაში, აჩვენა, რომ საკონტროლო მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით და დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ამ პარამეტრის მიხედვით არ განსხვავდებიან (სურ.37). ორივე ჯგუფის ცხოველები ერთნაირი სიჩქარით გაურბიან განათებულ, საფრთხის შემცველ გარემოს და უსაფრთხო ბნელ განყოფილებას ირჩევენ. როგორც ეს პასიური განრიდების პროცედურით არის დადგენილი, ბნელ განყოფილებაში შესვლისას ორივე განყოფილების დამაკავშირებელი კარი იკეტება და

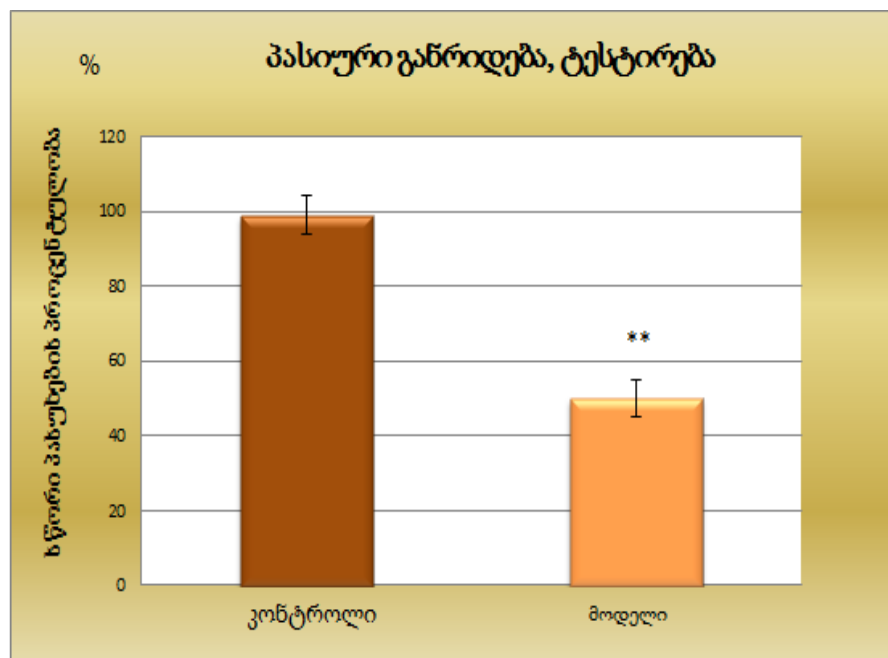
რამოდენიმე წამის შემდეგ ცხოველს ეძლევა მტკივნეული გაღიზიანება ე.წ. შოკი თათებზე. ცხოველმა უნდა დაიმახსოვროს ის გარემო, სადაც დაისაჯა და განერიდოს მას. სწორი პასუხია სატესტო სესიაში პასიური განრიდების კამერის ბნელ განყოფილებაში შესვლისგან თავის შეკავება, ანუ პასიური განრიდება.

სატესტო სესიაში სწორი პასუხების რაოდენობრივმა ანალიზმა აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, პასიური განრიდების ერთსინჯიან ამოცანას შემთხვევით დონეზე ასრულებენ, სწორი პასუხების რაოდენობა 50% უტოლდება (სურ.38), რაც დეკლარაციული ხანგრძლივი მეხსიერების სრულ დეფიციტზე მიუთითებს.

ამოცანა 2-ში და ამოცანა 7-ში მიღებული მონაცემების შედარება გვიჩვენებს, რომ პასიური განრიდების შიშით მოტივირებული ერთსინჯიანი ამოცანის დასწავლა და მეხსიერება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ერთნაირად არის დარღვეული, რაც დეკლარაციული მეხსიერების საერთო დეფიციტზე მიუთითებს.



სურ.37 ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდის ცვლილება პასიური განრიდების დასწავლის სესიაში, დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.



სურ.38 სწორი პასუხების რაოდენობის ცვლილება პასიური განრიდების ტესტირების სესიაში, დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

**= $p < 0.01$

ამოცანა 8. შიშით მოტივირებული ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ორმხრივი აქტიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება შემდეგი მაჩვენებლებით ფასდებოდა: დასწავლის კრიტერიუმის (ზედიზედ 10 სწორი პასუხი) მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა თითოეულ სესიაში; სწორი პასუხების პროცენტული რაოდენობა თითოეულ სესიაში. პირველ სესიაში მიღებული მონაცემები ინფორმაციის შეძენის პროცესის დახასიათების საშუალებას გვაძლევს, ხოლო მომდევნო სესიებში მიღებული მონაცემები, კონსოლიდაციის პროცესის მიმდინარეობის.

სურ.39-ზე წარმოდგენილი მონაცემები აჩვენებს, რომ როგორც საკონტროლო ცხოველები (მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით), ისე დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანას ორი სესიის განმავლობაში სწავლობენ. დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობა, ორივე ჯგუფში, დასწავლის სესიების მიხედვით, მნიშვნელოვნად მცირდება (სურ.39).

ამ მონაცემების ფონზე ბუნებრივად ჩნდება კითხვა - არსებობს რაიმე განსხვავება ამ ორ ჯგუფს შორის, ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანის შეძენასა და კონსოლიდაციაში? მონაცემების ჯგუფებს შორის შედარებამ აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებს, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ესაჭიროებათ სინჯების გაცილებით ნაკლები რაოდენობა კრიტერიუმის მისაღწევად დასწავლის პირველ სესიაში (სურ.40), რაც იმას მიუთითებს, რომ ინფორმაციის შეძენა ორმხრივი აქტიური განრიდების შესახებ უფრო იოლი აღმოჩნდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, საკონტროლო ჯგუფის

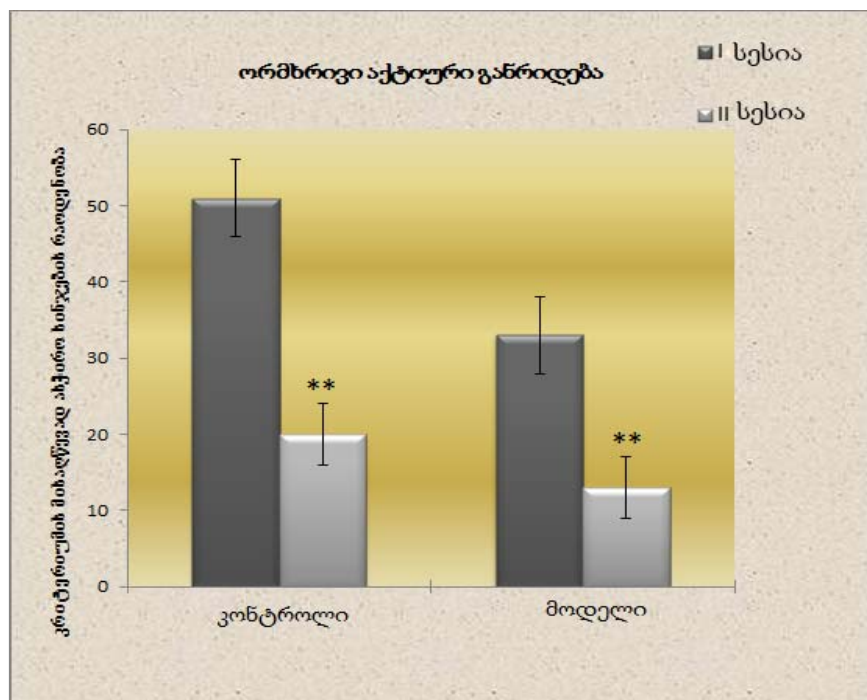
ვირთაგვებთან შედარებით. იმ მონაცემების შედარებამ, რომელიც მეორე სესიაში იქნა მიღებული ვერ გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დასწავლის კრიტერიუმის მისაღწევად საჭირო სინჯების რაოდენობაში, დეპრესიულ ვირთაგვებში მხოლოდ სტატისტიკურად არასარწმუნო შემცირება აღინიშნებოდა (სურ.40).

სწორი პასუხების (აქტიური განრიდების კამერის სხვა განყოფილებაში გადახტომა ტონის პასუხად, ელექტრული შოკის გარეშე) რაოდენობის გაანგარიშებამ დასწავლის სესიების მიხედვით აჩვენა, რომ პირველი სესიის განმავლობაში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, გაცილებით დიდია სწორი პასუხების რაოდენობა, საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით. განსხვავება სწორი პასუხების რაოდენობის მიხედვით, დასწავლის მეორე სესიაში, კიდევ უფრო მკვეთრი ხდება (სურ. 41).

ამრიგად, ამოცანა 8-ის შესრულების შედეგად მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მნიშვნელოვნად არის გაადვილებული, გაზრდილია აგრეთვე ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაციის სიჩქარე.

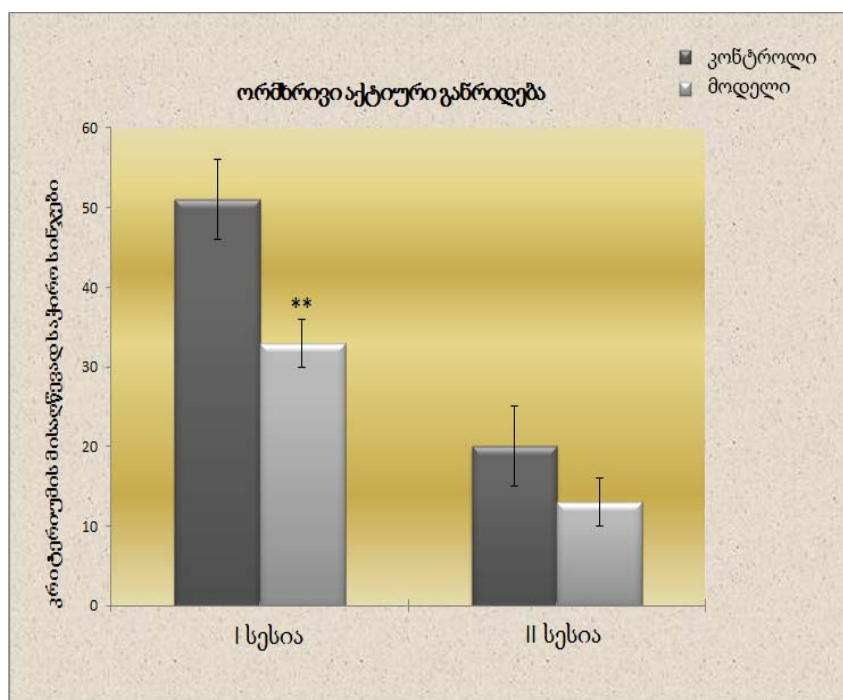
ამ მონაცემების შედარება ამოცანა 3-ში მიღებულ მონაცემებთან გვიჩვენებს, რომ ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა დეპრესიის ორივე ცხოველურ მოდელში გაადვილებულია. აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაცია, როგორც მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“, ისე დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, დაახლოებით ერთნაირი სიჩქარით მიმდინარეობს, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული

ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, გაზრდილია.



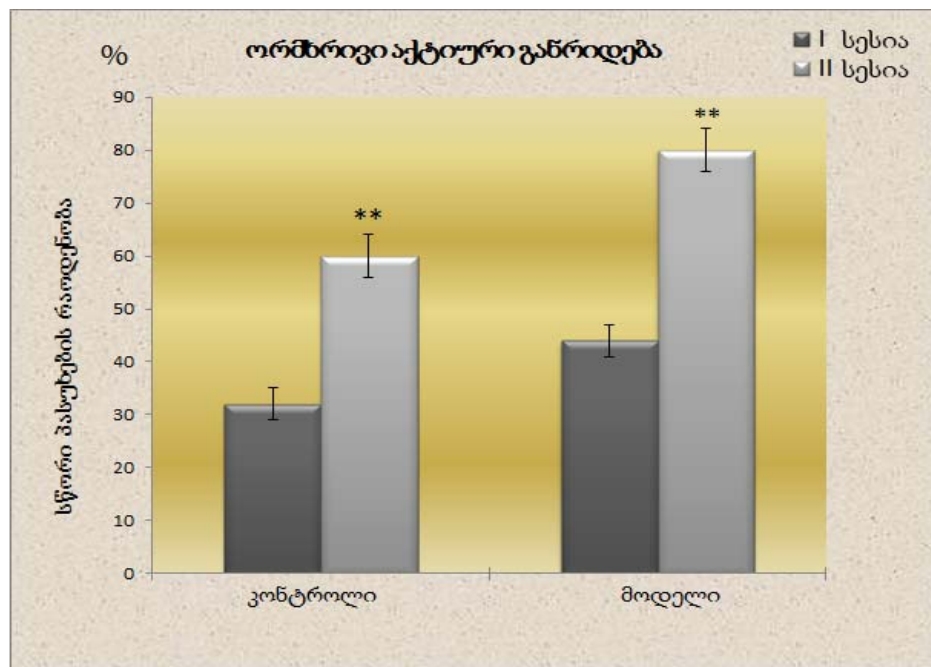
სურ.39 ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა და კონსოლიდაცია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

**= $p < 0.01$



სურ.40 ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა და კონსოლიდაცია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

**= $p < 0.01$



სურ.41 ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა და კონსოლიდაცია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

**= $p < 0.01$

ამოცანა 9. შიშით მოტივირებული სივრცითი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ

ამოცანა 9 შესრულებულია დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელებზე, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით (ორივეს გამოყვანის მეთოდიკა ამოცანა 6-ის შესავალშია აღწერილი).

ამოცანის შესრულებისას მორისის წყლის ავზის ხილულპლატფორმიანი და უხილავპლატფორმიანი ვერსიები გამოიყენებოდა, არადეკლარაციული და დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევების ხასიათის შესასწავლად დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ხილულპლატფორმიანი ვერსია იძლევა არადეკლარაციული მეხსიერების შეფასების საშუალებას და გვადლევს აგრეთვე იმის შესაძლებლობას, რომ გამოვრიცხოთ გაქცევის მოტივაციის დეფიციტის, ან მხედველობითი და მოტორული უნარების გაუარესების როლი აღრიცხულ სივრცითი მეხსიერების დეფიციტში.

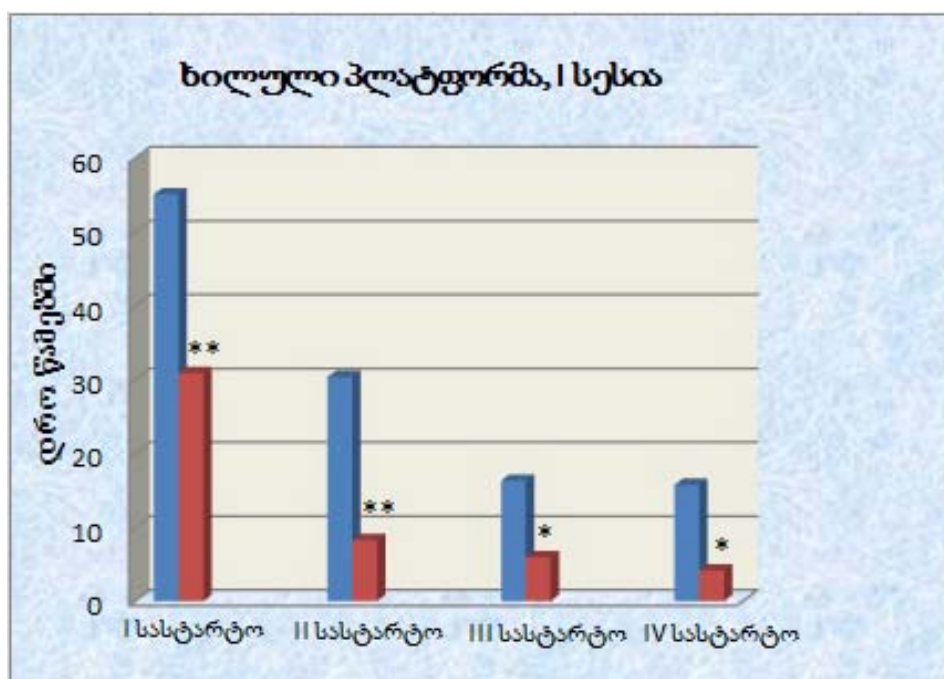
მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების შედეგებმა აჩვენა, რომ ხილულპლატფორმიანი ვარიანტის პირველ სესიაში ამოცანის დასწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, წარმატებით მიმდინარეობს. პლატფორმის მოძიების დრო, ავზში ყოველი მომდევნო სასტარტო ადგილიდან გაშვებასთან ერთად, მნიშვნელოვნად არის შემცირებული იმ მონაცემებთან შედარებით, რომელიც მიღებულია მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით (სურ.42). სხვაგვარად რომ ითქვას, აღმოჩნდა აგრეთვე, რომ ხილულპლატფორმიანი ვარიანტის პირველ სესიაში არადეკლარაციული ამოცანის ხანმოკლე დასწავლის პროცესი უფრო სწრაფად

მიმდინარეობს დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. განსხვავება, პლატფორმის მოძიების დროის მიხედვით, სარწმუნოა ოთხივე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემთხვევაში (55 წმ/30 წმ, $p<0.01$; 30 წმ/8 წმ, $p<0.01$; 16/9 წმ, $p<0.05$; 15/7 წმ, $p<0.01$; სურ.42). ხილულპლატფორმიანი ვერსიის დასწავლის მეორე სესიაში, პირველი სასტარტო პოზიციიდან გაშვებისას, პლატფორმის მოძიების დრო აგრეთვე მკვეთრად არის შემცირებული, პირველი სესიის მონაცემებთან შედარებით, როგორც მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით, ისე დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ეს ფაქტი იმას მიუთითებს, რომ არადეკლარაციული გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესი არ არის დარღვეული, პირიქით მის გაადვილებასთან გვაქვს საქმე. დროის შემცირება სახეზეა მომდევნო სამი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემთხვევებშიც (სურ.43,2; 43.3; 43.4).

საერთო ჯამში, ორი სესიის მონაცემების მიხედვით, არადეკლარაციული მეხსიერების ხილულპლატფორმიანი ვერსიის დასწავლის პროცესი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, უფრო სწრაფად ხდება.

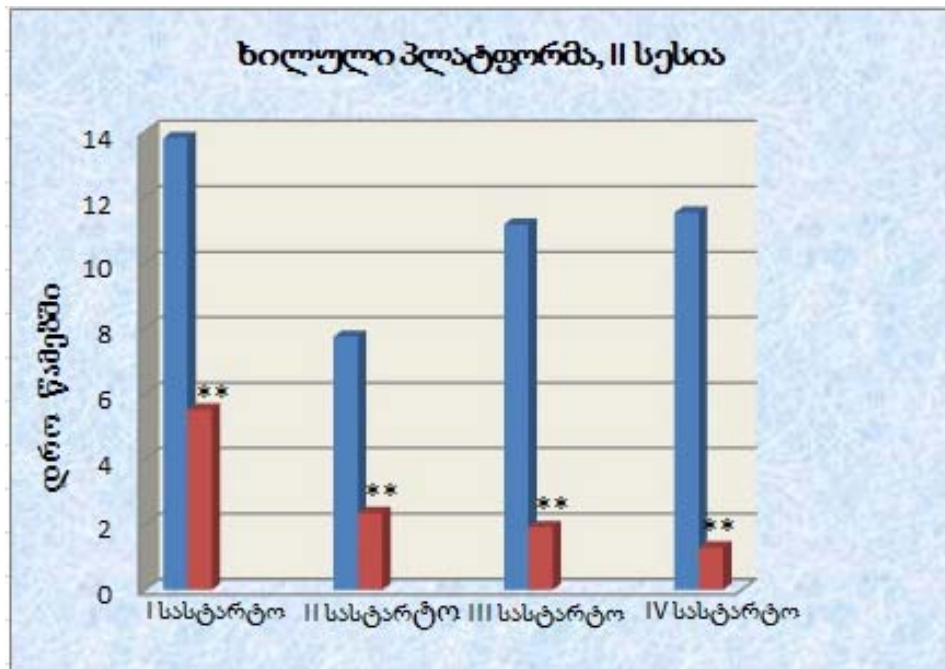
მესამე სესიაში მორისის წყლიანი ავზის უხილავპლატფორმიანი ვერსია გამოიყენებოდა. სივრცეში ნავიგაცია მოითხოვს, რომ ვირთაგვამ დაისწავლოს ცურვა ნებისმიერი სასტარტო პოზიციიდან გასაქცევი პლატფორმისკენ და ამ გზით შეიძინოს ხანგრძლივი მეხსიერება, სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ.

ამოცანის ამ ვარიანტში ნაჩვენები იქნა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მკვეთრად არის გაზრდილი პლატფორმის მოძიებისთვის საჭირო დრო. ისინი ხილულპლატფორმიანი ამოცანის



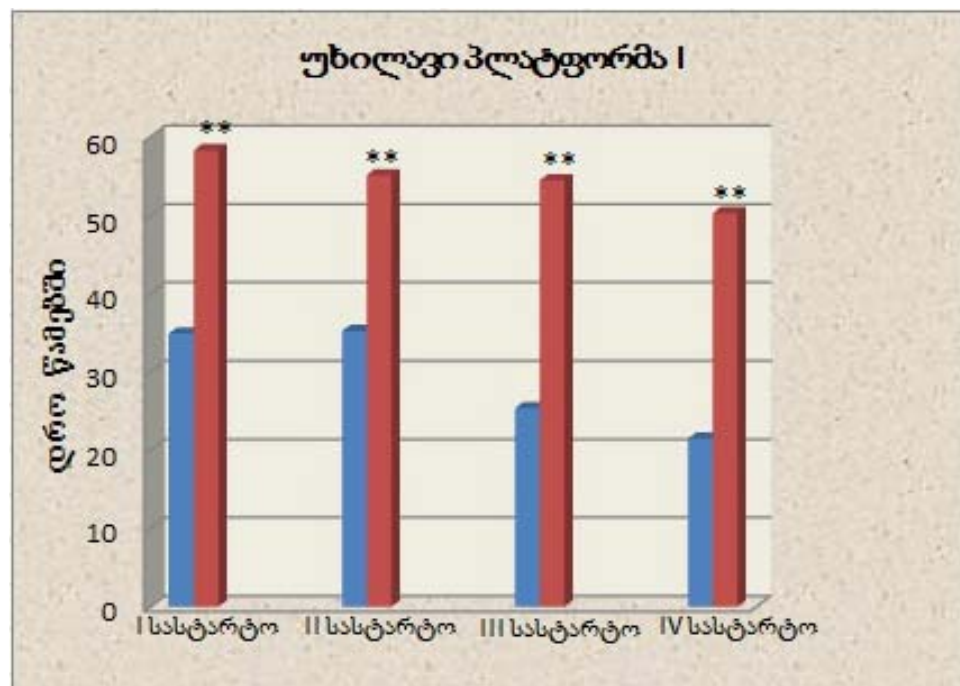
სურ.42 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დიმანკა პირველ სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. $*=p<0.05$, $**=p<0.01$



სურ.43 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მეორე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p < 0.01$



სურ.44 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა პირველ სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p<0.01$

წინა ორ სესიაში წარმატებული დასწავლის შემდეგ ვერ ახერხებენ ხანგრძლივი მეხსიერების შეძენას, სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ, დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის დასწავლის გზით (სურ.44).

მეოთხე და მეხუთე სესიებში მეხსიერების პროცესების შესწავლა კვლავ ხილულპლატფორმიან ვერსიაში ხდებოდა. აღმოჩნდა, რომ პლატფორმის მოძიების დრო, სესიების მიხედვით და ავზში ყოველი მომდევნო სასტარტო ადგილიდან გაშვებასთან ერთად, განსხვავებულად იცვლება. მეოთხე სესიაში პირველი სასტარტო მეოთხედიდან გაშვებისას დეპრესიის ცხოველური მოდელები მნიშვნელოვნად სწრაფად პოულობენ ხილულ პლატფორმას, თუმცა მომდევნო სასტარტო პოზიციებიდან გაშვების შემდეგ საკონტროლო ცხოველების უპირატესობა ვლინდება და მეორე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ დეპრესიის ცხოველური მოდელები ორჯერ უფრო მეტ დროს ანდომებენ უსაფრთხო პლატფორმის მოძიებას (სურ.45). მეხუთე სესიის მონაცემები დაახლოებით იგივე ხასიათისაა, რაც მეოთხე სესიაში იყო აღწერილი (სურ.46).

ექსპერიმენტების მეექვსე სესია კვლავ უხილავი პლატფორმის მოძიების ალბათობას, ანუ სივრცითი გრძელვადიანი დეკლარაციული მეხსიერების ხარისხს იკვლევდა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, უხილავი პლატფორმის მოძიების დრო, ოთხივე სასტარტო პოზიციიდან გაშვებისას, სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის გაზრდილი (სურ.47). ეს ფაქტი იმას მიუთითებს, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელები, ჯერ კიდევ ვერ ახერხებენ სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ ხანგრძლივი მეხსიერების შეძენას, ანუ დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის ხანგრძლივ დასწავლას.

მეშვიდე ხილულპლატფორმიან სესიაში, პირველი ორი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, დეპრესიის ცხოველური მოდელების მიერ პლატფორმის მოძიებაზე დახარჯული დრო მკვეთრად ნაკლებია საკონტროლო ცხოველების მონაცემებთან შედარებით. მესამე და მეოთხე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ სხვაობა ქრება და ორივე ჯგუფის ცხოველები ერთნაირი სისწრაფით პოულობენ ხილულ პლატფორმას (სურ.48). მერვე ხილულპლატფორმიან სესიაში დეპრესიის ცხოველური მოდელები და მოდელები ფიზიოლოგიური ხსნარით ერთნაირი სიჩქარით პოულობენ ხილულ პლატფორმას (სურ. 49).

მეცხრე სესიაში მესამედ მოწმდებოდა ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერება სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ. მოწმდებოდა თუ რამდენად შეუძლიათ ცხოველებს მხედველობითი სიგნალების, როგორც ლაბირინთში ნავიგაციის საშუალებების, გამოყენება დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის დასწავლის მიზნით. აღმოჩნდა, რომ ეს პროცესი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მკვეთრად არის გაუარესებული (სურ.50). დეპრესიის ცხოველურ მოდელები ოთხივე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, ვერ ასრულებენ უხილავი პლატფორმის მოძიების ამოცანას, რაც ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევის მაჩვენებელია.

უხილავპლატფორმიანი ტესტის დასრულების შემდეგ, სირცითი მიდრეკილების გასაზომად, ცხოველებს ეძლეოდათ სასინჯი ტესტი, რომელშიც პლატფორმა მოცილებულია ავზიდან. თუკი ცხოველს აქვს ტენდენცია დარჩეს პლატფორმის წინა სამიზნე მეოთხედის ზონაში ეს, ზოგადად, განიხილება, როგორც გრძელვადიანი მეხსიერების შენახვის განზომილება. მეათე სესიაში სასინჯი ტესტი გამოიყენებოდა. აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, გრძელვადიანი დეკლარაციული მეხსიერების

მნიშვნელოვანი დარღვევა ხდება. ისინი, პირველი სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ, პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში სინჯის მთელი დროის 17%, ხოლო მეორე სასტარტო პოზიციიდან გაშვების შემდეგ 13% ხარჯავენ (სურ.51), რაც დეკლარაციული ამოცანის სივრცითი გრძელვადიანი მეხსიერების დეფიციტზე მიუთითებს.

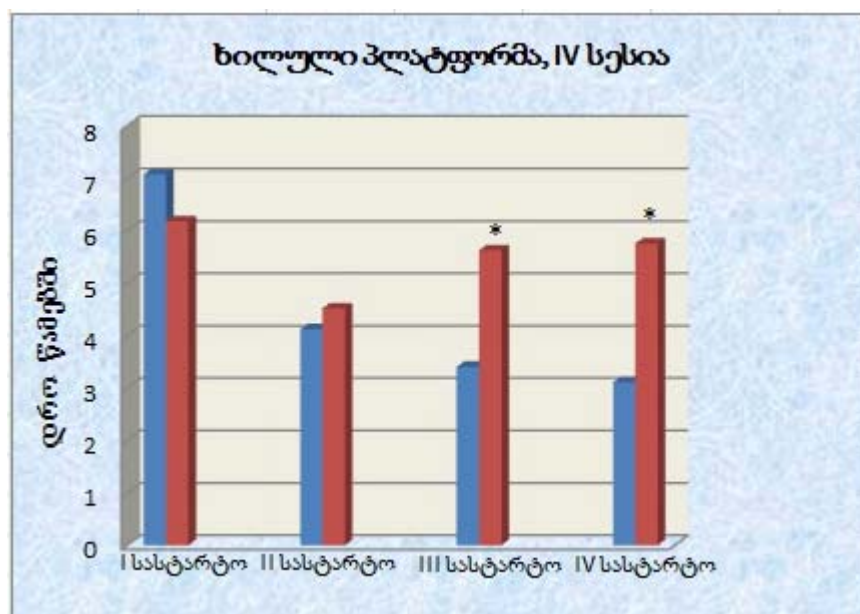
ამრიგად, ხილულპლატფორმიანი ამოცანის ექვსი სესიის მონაცემების შეჯამება გვიჩვენებს, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ არადეკლარაციული გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესი არ არის დარღვეული და იგივე სიჩქარით მიმდინარეობს, როგორც მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით.

უხილავი პლატფორმის სესიებში მიღებული მონაცემების მიხედვით დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ვერ ახერხებენ სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ ხანგრძლივი მეხსიერების შეძენას, ანუ დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის ხანგრძლივ დასწავლას, რაც ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევის მაჩვენებელია.

სატესტო სესიაში მკვეთრად არის შემცირებული პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში დახარჯული დროის სიდიდე, რაც დეკლარაციული ამოცანის სივრცითი გრძელვადიანი მეხსიერების დეფიციტზე მიუთითებს.

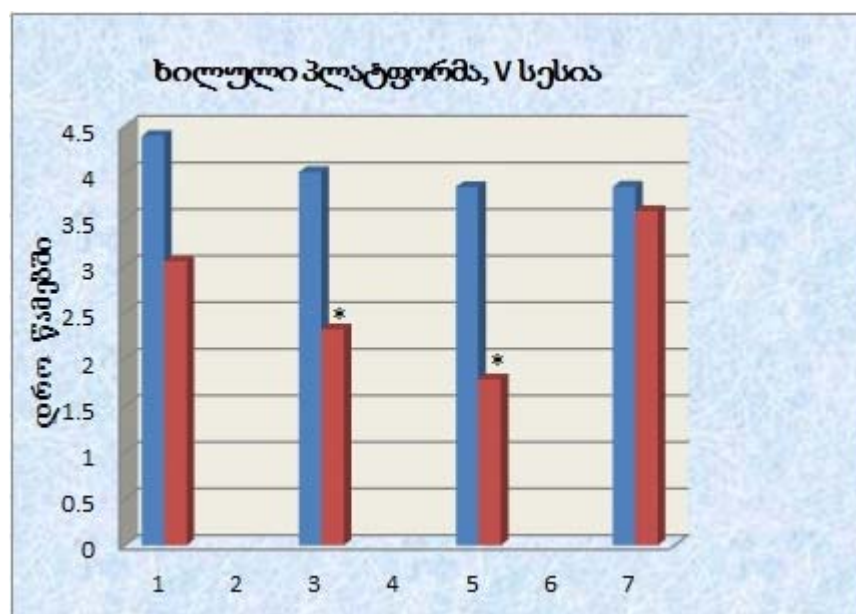
მოდელებზე მიღებული შედეგების შედარება გვიჩვენებს, რომ მორისის წყლიანი ავზის ხილულ და უხილავპლატფორმიან ვერსიებში მიღებული შედეგები ხარისხობრივად ერთმანეთის მსგავსია, თუმცა სივრცითი დეკლარაციული მეხსიერება უფრო მკვეთრად დარღვეულია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ამას ადასტურებს აგრეთვე

სატესტო სინჯში მიღებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ძალიან არის შემცირებული პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში გატარებული დროის ხანგრძლივობა, რაც სივრცეში ადგილის სტრატეგიის დეფიციტზე მიუთითებს.



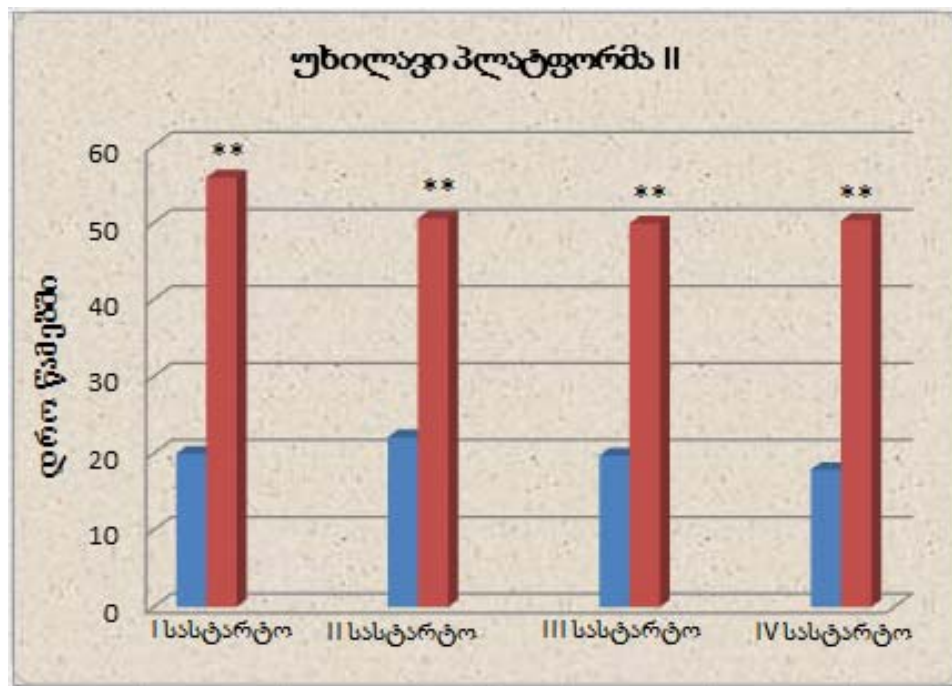
სურ.45 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მეოთხე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. $*=p<0.05$



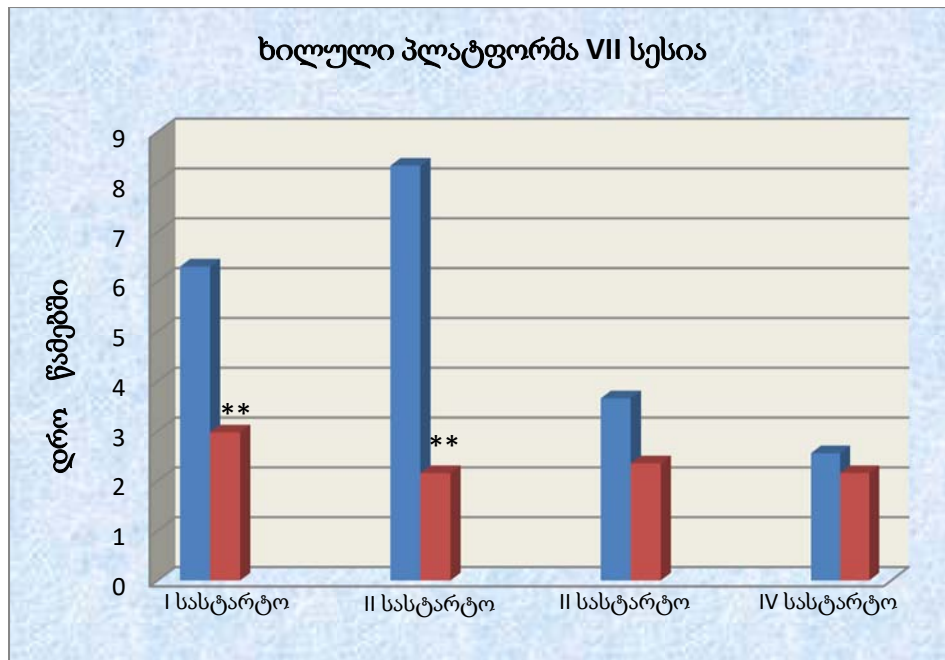
სურ.46 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მეხუთე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. $*=p<0.05$



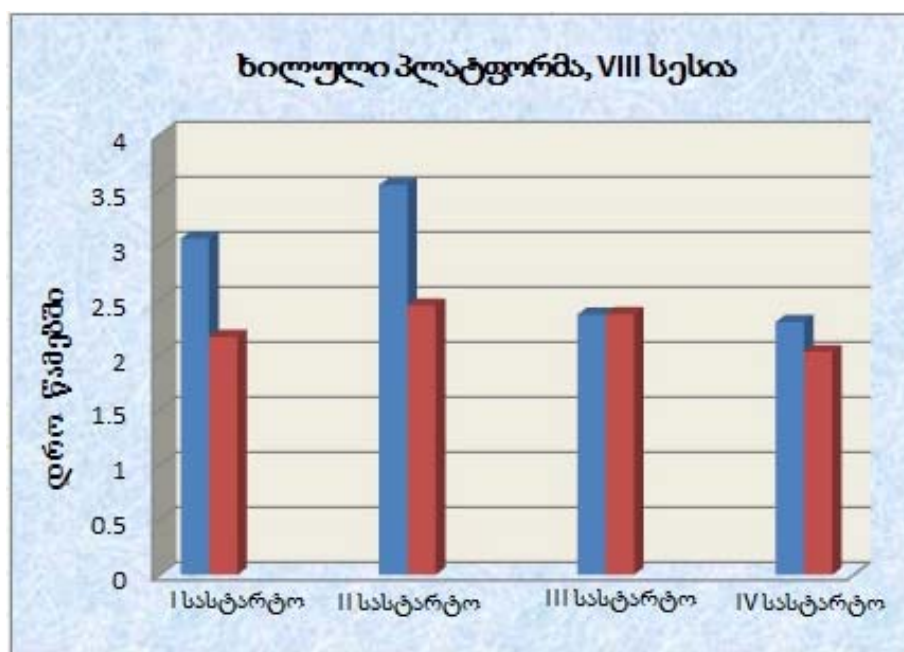
სურ.47 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მეორე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p<0.01$



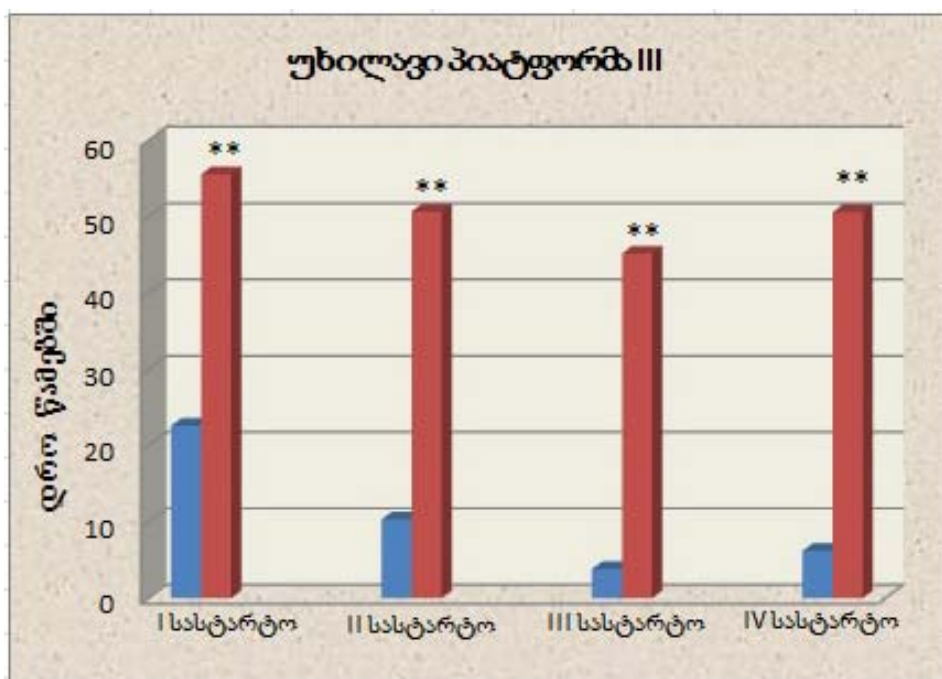
სურ.48 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მეშვიდე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p<0.01$



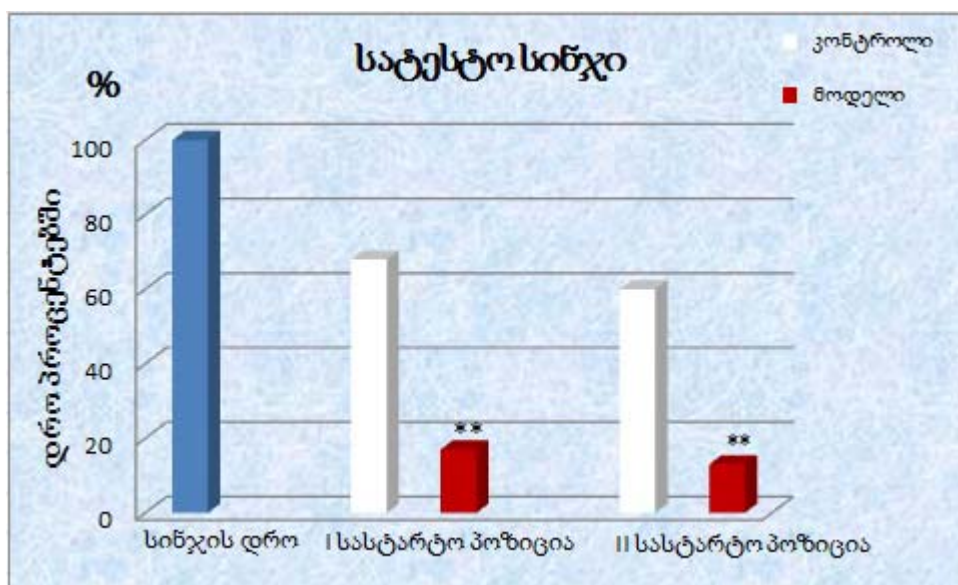
სურ.49 ხილული პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მერვე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.



სურ.50 უხილავი პლატფორმის სივრცეში ლოკალიზაციის დასწავლის დინამიკა მესამე სესიაში, მორისის წყლიან ავზში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

ლურჯი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები. **= $p<0.01$



სურ.51 პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის კვადრატში გატარებული დროის ცვლილება მორისის წყლიან ავზში, სატესტო სესიაში, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

ლურჯი სვეტი - სატესტო სინჯის დრო, თეთრი სვეტები - საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები, წითელი სვეტები - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.

**= $p<0.01$

ამოცანა 10. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შესწავლა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

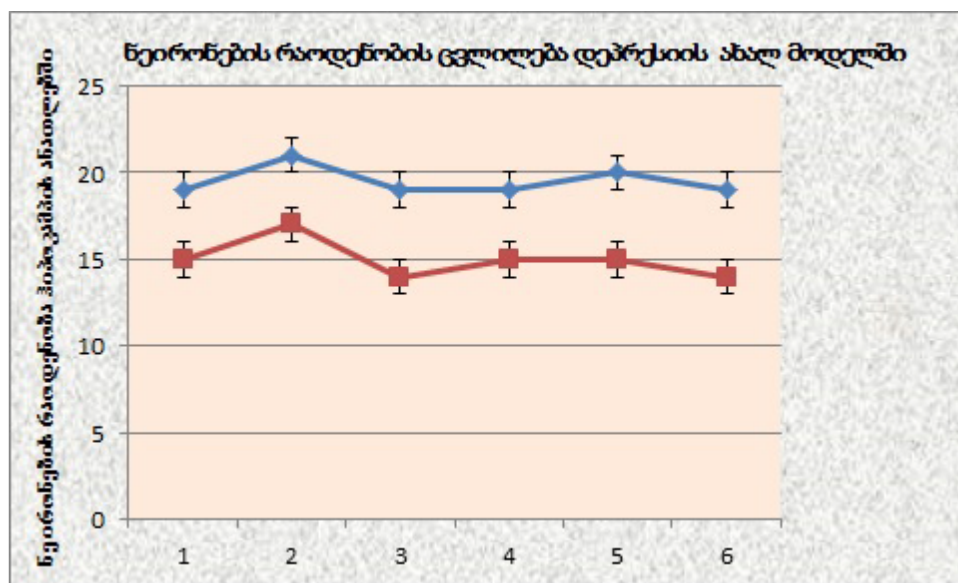
ამოცანის მიზანს შეადგენდა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების შეფასება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ამ მიზნით, ზრდასრული ასაკის მიღწევის შემდეგ (2-3 თვიანი ასაკი), დეპრესიის ცხოველური მოდელების თავის ტვინის აღება ზოგადი ნარკოზის ქვეშ ხდებოდა. დაახლოებით ერთი თვის განმავლობაში ვირთაგვების თავის ტვინი მოთავსებული იყო 10% ფორმალინის ხსნარში. შემდეგ მზადდებოდა გაყინული ტვინიდან აღებული ჰიპოკამპის ანათომები, რომლებიც ნისლის მეთოდით იღებოდა.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანს შეადგენდა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებათა შესწავლა CA1 და CA3 ველებში. კერძოდ, შეისწავლებოდა ნეირონების რაოდენობათა ცვლილებები CA1 ველის დასაწყის, შუა და ზედა უბნებში და CA3 ველის დასაწყის, ქვედა და ბოლო უბნებში. მიღებული მონაცემები 52-ე სურათზეა წარმოდგენილი. უჯრედების რაოდენობრივმა ანალიზმა აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელების ჰიპოკამპის ანათომებში მნიშვნელოვნად არის შემცირებული უჯრედების რაოდენობა, საკონტროლო ვირთაგვების მონაცემებთან შედარებით. შემცირება აღინიშნება ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ყველა შესწავლილი უბნების მიხედვით (სურ.52). ამრიგად ამოცანა 10-ის შესრულებისას მიღებულია სრულიად ახალი მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი დათრგუნულია.

ნეირონების ჯამური პროცენტული რაოდენობის ცვლილებათა შესწავლამ CA1 და CA3 ველების ყველა შესწავლილი უბნის მიხედვით აჩვენა, რომ ამ უბნებში ნეირონების რაოდენობა, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის

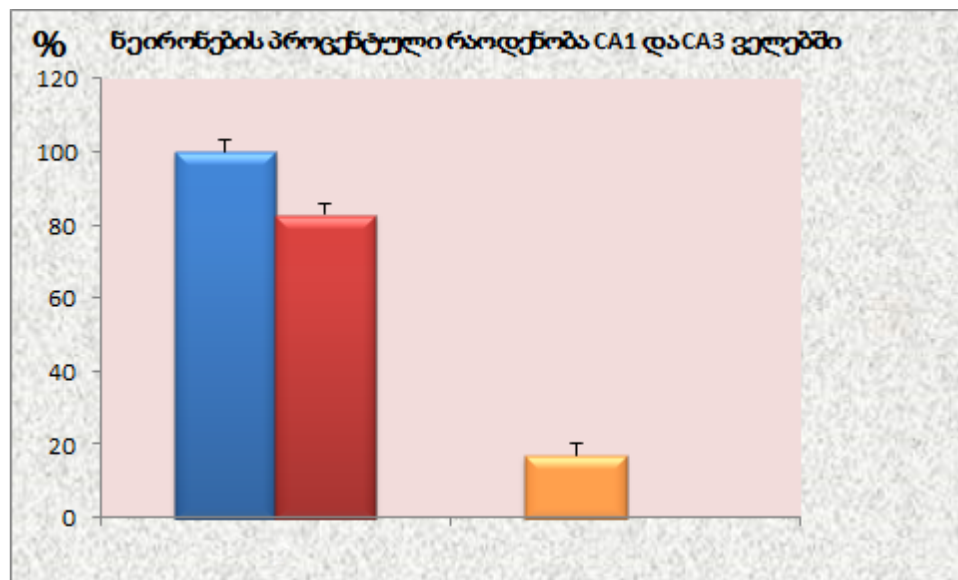
პერიოდში, ორი კვირის განმავლობაში, თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი მნიშვნელოვნად არის შემცირებული. პროცენტული სხვაობა ნეირონების რაოდენობაში, ფიზიოლოგიური ხსნარით გამოყვანილ საკონტროლო მოდელებსა და დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელებს შორის 17%-ს შეადგენს, რაც ნეიროგენეზის დათრგუნვის შესაფასებლად საკმაოდ დიდი მაჩვენებელია (სურ.53).

ამრიგად, სადისერტაციო ნაშრომში მიღებულია სრულიად ახალი ფაქტი, იმის შესახებ, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ორი კვირის განმავლობაში, თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის მნიშვნელოვანი შემცირება ხდება. ჩვენ მიერ პირველად იქნა აგრეთვე ნაჩვენები (ამოცანა 5), რომ ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი შემცირებულია აგრეთვე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, თუმცა შემცირება 4-ჯერ უფრო დიდია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.



სურ.52 ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილება დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ

აბსცისაზე: 1- CA1 ველის დასაწყისი; 2 - CA1 ველის შუა უბანი; 3 - CA1 ველის ზედა უბანი; 4 - CA3 ველის დასაწყისი უბანი; 5 - CA3 ველის ქვედა უბანი; 6 - CA3 ველის ბოლო უბანი. ორდინატაზე - ნეირონების რაოდენობა მითითებულ უბნებში. ლურჯი მრუდი - საკონტროლო ცხოველების მონაცემები, წითელი მრუდი - დეპრესიის ცხოველური მოდელების მონაცემები.



სურ.53 ზრდასრული ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

აბსცისაზე: ლურჯი სვეტი - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების პროცენტული რაოდენობა მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით; წითელი სვეტი - ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ნეირონების პროცენტული რაოდენობა დეპრესიის ცხოველურ მოდელში; ნარინჯისფერი სვეტი - შემცირებული ნეირონების პროცენტული რაოდენობა ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელში.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა

ლიტერატურის მიმოხილვაში უკვე იყო აღნიშნული, რომ დეპრესია რთული, მრავალ-განზომილებიანი, ჰეტეროგენული დაავადებაა, რომელსაც ცვლილებათა მთელი სპექტრი ახლავს თან. ეს ცვლილებები მოიცავს: კოგნიტიურ დარღვევებს, გუნება-განწყობის დაქვეითებას, ანჰედონიას, მადის, ლიბიდოს დაქვეითებას და ძილის დარღვევებს (Nestler et al., 2002; Wegener, Mathe and Neumann 2012). დარღვევათა ასეთი მრავალფეროვნება ძალიან ართულებს ძდდ-ს პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევას, რაც, თავის მხრივ, დეპრესიის ადექვატური თერაპიების განვითარების სერიოზული შემაფერხებელი გარემოებაა. სწორედ ამიტომ, ძალიან აქტუალური და მნიშვნელოვანია ახალი კვლევითი მიდგომების ძიება დეპრესიის პათოფიზიოლოგიის გარკვევისთვის, რისთვისაც აუცილებელად მიგვაჩნია დეპრესიული დაავადების თანმდევი ცალკეული სიმპტომების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების დამოუკიდებელი, საფუძვლიანი, პრეკლინიკური კვლევა.

ძდდ პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების გარკვევის მიზნით ძალიან აქტუალურია ამ დაავადების ადექვატური, ვალიდური, ცხოველური მოდელების გამოყენება. ასეთ კვლევებს დიდი მნიშვნელობა აქვს, როგორც ბაზისური მეცნიერების, ისე კლინიკური მედიცინის თვალსაზრისით.

დეპრესიის ცხოველური მოდელები. ძდდ-ს მოდელირება ცხოველებზე შედარებით ახალი კვლევითი მიდგომაა, რომელსაც მსოფლიოს მრავალი ქვეყნის მეცნიერები იყენებენ, თუმცა ეს პრობლემა ჯერ კიდევ ძალიან შორსაა საბოლოო გადაწყვეტისგან. ამიტომ ცხოველური მოდელების მიმართ წაყენებული მოთხოვნები საკმაოდ სერიოზულია და იმისათვის, რომ ცხოველი, ზოგადად ამა თუ იმ დაავადების, და ჩვენს შემთხვევაში ძირითადი დეპრესიული დაავადების მოდელად იქნეს განხილული მასში დეპრესიის დამახასიათებელი სიმპტომების შედარებით სრულყოფილი რეპროდუქცია უნდა იყოს შესაძლო. ამ მიმართულებით, დღემდე,

ბევრი მცდელობა გაკეთდა (Overstreet 1993; 2012; Vogel et. al. 1990; Drugan et. al. 1997; Vollmayr, Henn 2001; Meaney, 2001; El Yacoubi et. al. 2003; Mchedlidze et.al. 2011) მაგრამ, ამის მიუხედავად, მაინც არსებობს პოტენციური მოთხოვნილება დეპრესიის ახალი, უფრო სრულყოფილი, მოდელის შესაქმნელად, რომელიც უფრო მეტად შესატყვისი იქნება ადამიანის დეპრესიული დაავადებისადმი.

ამრიგად, ძირითადი დეპრესიული დაავადების პათოფიზიოლოგიის სრულყოფილი გარკვევის პროცესში დღის წესრიგში დადგა დეპრესიული დაავადების ცხოველური მოდელების აუცილებლობა და შედეგად რამოდენიმე მოდელი იქნა გამოყვანილი: 1) აღმოჩნდა, რომ თუკი პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში აქტიური ძილი, რომელიც ზრდასრულის ცხოველების პარადოქსული ძილის ანალოგია, ითრგუნება ანტიდეპრესანტებით, მაშინ, ასეთ ცხოველებში, ზრდასრულ ასაკში, დეპრესიის მსგავსი დარღვევები ვითარდება (Mirmiran et. al. 1981; Vogel et.al. 1990; Vogel, Hagler 1996; Femg, Ma 2002). ასეთი მოდელი თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტით ხასიათდება; 2) ფლინდერის სენსიტიური ხაზი, რომელიც გამოყვანილია მგრძნობიარე ვირთაგვების გადარჩევით და გამრავლებით თაობებში (Overstreet, Russel 1984; Overstreet 1993). გადარჩევა ორგანოფოსფატური ანტიქოლინესტერაზული აგენტის დიიზოპროპილფლუოროფოსფატის (დფპ) მიმართ სენსიტიურობის მიხედვით ხდება. ითვლება, რომ ეს დეპრესიის ქოლინერგული მოდელია, მაგრამ ცხადია, ეს არის მოდელი, რომელსაც ზოგადად ქოლინერგული სისტემის სენსიტიურობის ცვლილება ახასიათებს; 3) დასწავლილი უძღურების მეთოდით გამოყვანილი მოდელი (El Yacoubi et.al. 2003; Popa et.al. 2006); 4) ქრონიკული საშუალო სიძლიერის სტრესით გამოყვანილი მოდელი (Drugan et. al. 1997) და სხვა.

დასაწყისში მოდელების უმეტესობაზე შეისწავლებოდა ქცევითი ცვლილებები და მათი შესაბამისობა დეპრესიულ ადამიანებში აღწერილ ქცევით

დარღვევებთან, ხოლო დასწავლისა და მეხსიერების პროცესები არ იყო ფართოდ შესწავლილი.

გარდა ამისა, ფლინდერის სენსიტიურ ხაზს და დასწავლილი უძღურებით გამოყვანილ მოდელებს ახასიათებთ ზოგადად ქოლინერგული სისტემის, და არა მხოლოდ მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის, სუპერსენსიტიურობა.

აქედან გამომდინარე, მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის მნიშვნელობის უფრო ზუსტი შეფასებისთვის, არსებობდა ახალი ტიპის ცხოველური მოდელის შექმნის პოტენციური მოთხოვნილება, რომელიც უფრო ახლოს იდგებოდა ადამიანების დეპრესიულ დაავადებასთან.

სადისერტაციო ნაშრომის მეთოდურ სიახლეს წარმოადგენს კვლევების ჩატარება დეპრესიის ახალი ცხოველურ მოდელზე, რომელიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დისრეგულაციას/დათრგუნვას ექვემდებარებოდა. მოდელი გამოყვანილ იქნა ლაბორატორიაში სადაც სადოქტორო პროგრამის სამეცნიერო ნაწილი შესრულდა (Nachkebia et.al. 2011; 2013; 2014). მეთოდური მიდგომა, რომლითაც დეპრესიის ახალი ცხოველური მოდელი იქნა გამოყვანილი მნიშვნელოვნად განსხვავდება ადრე გამოყენებული მეთოდური მიდგომებიდან. კერძოდ, ჩვენ შემთხვევაში, ხდებოდა მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დისრეგულაცია, რაც გულისხმობს M1-M5 მუსკარინული რეცეპტორების მრავალჯერად დაბლოკვას, პოსტნატალური განვითარების ადრეულ პერიოდში. ეს პროცედურა საშუალებას გვაძლევს ვიმსჯელოთ მის ხანგრძლივ ეფექტებზე, ზრდასრულ პერიოდში.

ჩვენ მიერ გამოყენებული მოდელები არ არის გამოყვანილი ვირთაგვების ბუნებრივი სელექციით, რაიმე ნიშნის მიხედვით, როგორც მაგ. ფლინდერის სენსიტიური ხაზი (Flinder's sensitive lyne, Overstreet, 1993), და არც რაიმე გარეგანი, ეგზოგენური, ფაქტორების მოქმედებით, როგორცაა დღემდე ფართოდ გამოყენებული სუსტი ქრონიკული სტრესი (Drugan et. al. 1997), თავდაუღწევადი მტკივნეული გაღიზიანება, რაც უძღურების სინდრომს იწვევს (Vollmayr, Henn 2001),

სოციალური იზოლაცია (Meaney, 2001), სინათლის დეპრივაცია და სხვა, ვინაიდან ვთვლით, რომ ეს არის ზოგადი გავლენები ცხოველის მთლიან ორგანიზმზე და ამიტომ მათი მოქმედება უფრო მეტად კომპლექსური ხასიათის ცვლილებებს უნდა იწვევდეს.

დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელზე მიღებული შედეგების უფრო მეტი დამაჯერებლობისთვის პარალელური კვლევები ტარდებოდა დეპრესიის სხვა მოდელზე, კერძოდ იძულებითი ცურვის ტესტით (Porsolt et. al. 1977;1978) გადარჩეულ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებზე, რომელთა საკონტროლო ჯგუფს დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები შეადგენდა. ეს ის მოდელია, სადაც ნერვული უჯრედების ეგზოგენური ფაქტორებით დაზიანების გარეშე მიიღწევა დეპრესიის მსგავსი ქცევითი ცვლილებები. როგორც მოსალოდნელი იყო ჩვენ ექსპერიმენტებშიც აღმოჩნდა, რომ ჯანმრთელი ე.წ. „არადეპრესიული“ ცხოველები იძულებითი ცურვის ტესტის კამერაში ყოფნის ძირითად დროს წყალში ცურვას და კამერიდან გამოსავლის ძებნას ანდომებენ. მათი იმობილიზაციის დონე ძალიან დაბალია. ვირთაგვების ნაწილს ბუნებრივად აქვს მიდრეკილება დეპრესიული მდგომარეობისკენ, რაც იმაში ვლინდება, რომ იძულებითი ცურვის კამერაში ჩასმის შემდეგ ისინი ძალიან მალე ნებდებიან გამოუვალ სიტუაციას და ძირითად დროს წყალში ჩაკიდებულ მდგომარეობაში ატარებენ. ასეთ ვირთაგვებს იმობილიზაციის დონე მაღალი აქვთ და მათ „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს უწოდებენ. ჩვენი კვლევების ნაწილი აღნიშნული ორი ტიპის ვირთაგვებზე იქნა ჩატარებული. დაბალი იმობილიზაციის ვირთაგვები საკონტროლო ჯგუფებს შეადგენდა, ხოლო მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები - ექსპერიმენტულს. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებს.

სწორედ ამ ორი ტიპის ცხოველურ მოდელზე განხორციელდა კვლევები სადისერტაციო ნაშრომის შერულებისას. განსხვავებული მექანიზმებით გამოყვანილი

დეპრესიის ცხოველური მოდელების გამოყენება მიზნად ისახავდა იმის დადგენას, თუ როგორია მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ჩართულობა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში არადეკლარაციული და დეკლარაციული ამოცანების დასწავლასა და მეხსიერებაში და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში. მიღებული შედეგები მნიშვნელოვანია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებების კავშირის დასადგენად, ერთი მხრივ, დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევების ხასიათთან და მეორე მხრივ, ამ პროცესებში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ჩართულობის შესახებ მსჯელობის საშუალებას იძლევა. ამ მიმართულებებით მნიშვნელოვანი ახალი შედეგები იქნა მიღებული, რომელთაც ქვემოთ განვიხილავთ.

ლოკომოტორული, კვლევითი და მოტივაციურ-ემოციური ცვლილებები. იძულებითი ცურვის ტესტი არის მეთოდი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ანტირეპრესანტების ეფექტურობის შეფასებისთვის და სხვადასხვა ქცევითი თუ ნეირობიოლოგიური მანიპულაციების ეფექტების შესასწავლად, საბაზისო და პრეკლინიკურ კვლევებში (Porsolt at. al., 1978; Petit-Demouliere at. al., 2005; Millstein, Holmes, 2007; Can at. al., 2012). ის აღწერილ იქნა როგორც სიტუაცია, რომელიც იწვევს „ქცევით უძლურებას“, ანუ ამ სიტუაციაში ცხოველი კარგავს სტრესული სიტუაციიდან გაქცევის იმედს (Porsolt at.al.1977;1978). ამ მეთოდის დიდი პოპულარობის გამო მრავალრიცხოვანი მონაცემებია დაგროვილი სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების ეფექტების ირგვლივ იმობილიზაციის აღდგენის მიმართულებით (იხ. Hascoët, Bourin, 2009 განხილვა). სხვა სფერო სადაც იძულებითი ცურვის ტესტი გამოიყენება ნეიროგენეტიკური კვლევებია, სადაც დეპრესიასთან დაკავშირებული ქცევების გენეტიკური საფუძვლების კვლევა ხდება. ამ მხრივ იძულებითი ცურვის ტესტი დადასტურდა, როგორც სასარგებლო მეთოდი საბაზისო კვლევებისთვის გუნება-განწყობის ნეირობიოლოგიისა და გენეტიკის მიმართულებით (Can at. al. 2012).

კარგადაა ცნობილი, რომ დეპრესიულ პაციენტებს ზოგიერთი ქცევითი დარღვევა ახასიათებთ, მათ შორის ზოგადი აქტიურობის და ლოკომოციის შემცირება და ინტერესის ზოგადი დაკარგვა. ეს ქცევითი მაჩვენებლები ადვილად შესასწავლია მღრღნელებში ღია ველის მეთოდის გამოყენებით, რომელიც ქცევითი პასუხების გასაზომად არის შექმნილი, როგორიცაა ლოკომოცია, კვლევითი და მოტივაციური ქცევა. ღია ველი მოწოდებულია აგრეთვე შფოთვისა და შიშის დონის გასაზომად. ეს ტექნიკური მოწყობილობა ემყარება კარგად ცნობილ ფაქტს იმის შესახებ, რომ ვირთაგვებს ბუნებრივად აქვთ ახალი, ღია, მკვეთრად განათებული არედან გაქცევის ტენდენცია. ეს არის სტრესული სიტუაცია, რომელიც დასაწყისში ბუნებრივად იწვევს კვლევითი ქცევის შეკავებას. თუმცა, ჯანრთელ ვირთაგვებში, ღია ველში მცირე პერიოდით ყოფნის შემდეგ, ეს გარემო ნაკლებად სტრესული ხდება. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, დასაწყისში, წარმოიქმნება ერთგვარი შეჯიბრი კვლევით ქცევასა და შიშის რეაქციას შორის, თუმცა, გარკვეული პერიოდის შემდეგ ვირთაგვები ახალი სივრცის კვლევას იწყებენ, ე.ი. ჯანმრთელ ცხოველებს ღია ველის გარემოს სტრესულობის რეალური აღქმის უნარი აქვთ. აქედან გამომდინარე ჩვენთვის ძალიან საინტერესო იყო გამოგვეკვლია: 1. ქცევითი დარღვევების ხასიათი ღია ველში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში; 2. ღია ველის სიტუაციის სიახლისა და სტრესულობის აღქმის ხარისხი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რაც დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ახალი გარემოს სტრესულობის რეალური აღქმის უნარზე მსჯელობის საშუალებას მოგვცემს. ეს საკითხები ადრე უკვე იყო შესწავლილი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ (Chkhartishvili et. al, 2011). აღმოჩნდა, რომ მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიული” და დაბალი იმობილიზაციის “არადეპრესიული” ვირთაგვები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან მათი ქცევით ღია ველში. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ადგილი აქვს ლოკომოციის მკვეთრ დათრგუნვას, რაც გადაკვეთილი კვდრატების რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებაში ვლინდება. მკვეთრად არის შემცირებული აგრეთვე

ვერტიკალური აქტივობის პარამეტრების, ადგომის, თავის აწევის, რაოდენობრივი მაჩვენებლები. დეპრესიული ვირთაგვები შიშის რეაქციის მნიშვნელოვად გაზრდას აჩვენებენ, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების მკვეთრ შემცირებაში და დეფეკაციის ზრდაში ვლინდება.

საჭიროა აღინიშნოს, რომ ბუნებრივად გრუმინგების სიხშირე ღია ველში არ არის მაღალი ინტაქტურ ცხოველებში. ამის მთავარი მიზეზი ღია ველის სპეციფიკურობაა, რაც იმაში ვლინდება, რომ ღია ველი წარმოადგენს ახალ, მკვეთრად განათებულ, სტრესულ გარემოს და ამიტომ ვირთაგვების უმეტესობა, დაკვირვების 10 წთ პერიოდის განმავლობაში, მხოლოდ 3-4-ჯერ აჩვენებს გრუმინგის ქცევას. ეს სიდიდე კიდევ უფრო მცირდება „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში. „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში ასევე დაბალია ურინაციის სიხშირე და კიდევ უფრო მცირდება „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში

ამრიგად, ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ დეპრესიულ ვირთაგვებში ლოკომოტორული აქტივობის მნიშვნელოვან დათრგუნვას აქვს ადგილი. ისინი აშკარად დეპრესირებული არიან ღია ველში ყოფნის მთელი პერიოდის განმავლობაში. ეს მონაცემები შესაბამისობაშია შედეგებთან, რომელიც მიღებულია ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვებში (Hasey, Hanin 1991). უნდა აღინიშნოს, რომ გადაჭარბებული იმობილიზაცია არ არის მოულოდნელი, ვინაიდან ლიტერატურაში არსებობს მინიშნებები იმის შესახებ, რომ ქოლინერგული აგონისტები აძლიერებენ, ხოლო ანტაგონისტები ამცირებენ იმობილიზაციას იძულებითი ცურვის ტესტში (Hasey, Hanin 1991; Overstreet et. al. 2005). „დეპრესიული ვირთაგვები“ ჩვენ მიერაც ამ ტესტის გამოყენებით იყო გადარჩეული. დადასტურდა, ქოლინერგული აგონისტების (მაგ ფიზოსტიგმინის) მწვავე დეპრესიული ეფექტები იმობილიზაციაზე იძულებითი ცურვის ტესტში (Hasey, Hanin 1991; Overstreet et. al. 2005). ამ მკვლევარებმა აგრეთვე აჩვენეს, რომ ქოლინერგული აგონისტების ეფექტები შეიძლება ნაწილობრივ დაძლეულ იქნას ნორადრენერგული მანიპულაციებით და მათ მიერ შემოთავაზებულ

იქნა ბალანსის მოდელი, რომელიც აფექტური დარღვევების ორიგინალურ ადრენერგული /ქოლინერგული ბალანსის მოდელს მოგვაგონებს (Hasey, Hanin 1991).

ჩვენ მიერ ნაჩვენები იქნა აგრეთვე, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები ხასიათდებიან შიშის ემოციის მნიშვნელოვანი გაძლიერებით, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების სიხშირის შემცირებაში და დეფეკაციის სიხშირის ზრდაში ვლინდება.

კვლევითი და ემოციური ქცევის ცვლილებები მნიშვნელოვანი მაჩვენებლებია ცხოველების დეპრესიის მსგავსი მდგომარეობის შესაფასებლად და ჩვენ ძალზე საინტერესო მონაცემები მივიღეთ ამ მიმართულებით. კერძოდ, ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ „დეპრესიული“ ვირთაგვები ხასიათდებიან გრუმინგის ქცევის მნიშვნელოვანი შემცირებით, რაც ნორმაში წარმოადგენს ცხოველის სურვილის ინდიკატორს მოიყვანოს თავისი თავი უფრო კომფორტულ მდგომარეობაში. აშკარა რედუქცია იყო სახეზე ღია ველის ცენტრში შესვლის სიხშირის მიხედვითაც. სხვა სიტყვებით რომ ითქვას, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები ექსპლორატორული მოტივაციის დაკარგვას აჩენებენ. ჩვენ ვფიქრობთ, რომ ინტერესის დაკარგვა არ არის დაკავშირებული მხოლოდ შიშის მოტივაციის გაზრდასთან. ასეთი მოსაზრებას მხარს უჭერს ურინაციის სიხშირის უცვლელობა ჩვენ ექსპერიმენტებში. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის დეპრესიული ვირთაგვები ხასიათდებიან ქცევითი „უძლურებით“ და „ინტერესის რეფრაქტორული დაკარგვით“.

ჯამში გენეტიკურად განპირობებული ბუნებრივი განსხვავებები ვირთაგვების ქცევაში იძულებითი ცურვის ტესტში, რაც ვლინდებოდა იმობილიზაციის დონეში, თავდაუდღწევად სიტუაციის მიმართ უძლურებაში და ამ სიტუაციის მიმართ დანებების სიჩქარეში, აღმოჩნდა ის მნიშვნელოვანი ფაქტორები, რამაც შესაძლო გახდა გამოგვევლინა უფრო არსებითი განსხვავებები ღია ველის ქცევაში „დეპრესიულ“ და „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებს შორის. სახელდობრ, ჩვენ მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ მაღალი იმობილიზაციის ვირთაგვები, რომლებიც უფრო სწრაფად ნებდებიან იძულებითი ცურვის ტესტის სიტუაციას, ღია ველში მდდ-ს

მსგავს ქცევით დარღვევებს ავლენენ. ისინი ზოგადი აქტივობის, ლოკომოტორული და ექსპლორატორული ქცევის, მნიშვნელოვანი დათრგუნვით, შიშის მოტივაციის ზრდით და ახალი ზედმეტად განათებული არედან მომდინარე საფრთხის რეალური შეფასების უნარის შემცირებით ხასიათდებიან.

ლოკომოტორული და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებების შესწავლამ დეპრესიის ახალ ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ იგივე მიმართულების ქცევითი ცვლილებები გამოავლინა, რაც „დეპრესიულ“ ვირთაგვებზე იყო მიღებული. კერძოდ ამ ექსპერიმენტებში ნაჩვენები იქნა გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობის და აგრეთვე ვერტიკალური აქტივობის მაჩვენებელი პარამეტრების, ადგომის, თავის აწევის, რაოდენობრივი მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი შემცირება, რაც ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის დათრგუნვის მაჩვენებელია. დეპრესიის ცხოველური მოდელები შიშის რეაქციის მნიშვნელოვნად გაზრდას აჩვენებდნენ, რაც ღია ველის ცენტრში შესვლის და გრუმინგების შემცირებაში და დეფეკაციის ზრდაში ვლინდებოდა. ეს საკითხი პირველად იყო შესწავლილი ჩვენ მიერ იმ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ.

მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებსა და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში მიღებული მონაცემების შედარებითი ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ლოკომოტორული და კვლევითი აქტივობის და აგრეთვე ემოციური ცვლილებები გაცილებით მკვეთრადაა გამოხატული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. თუ გავითვალისწინებთ მონაცემებს იმის შესახებ, რომ იძულებითი ცურვის ტესტში გადარჩეულ „დეპრესიულ“ ვირთაგვებს თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, შეიძლება დავასკვნათ, რომ თავის ტვინის მუსკარინული

ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დათრგუნვა ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში წარმოადგენს უფრო მნიშვნელოვან ფაქტორს ცხოველებში დეპრესიის მსგავსი ქცევითი და ემოციური დარღვევების განვითარებაში, ვიდრე თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი.

კოგნიტიურ დარღვევათა ხასიათი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. კოგნიტიური პროცესების დარღვევათა ხასიათის დასადგენად დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში დასწავლისა და მეხსიერების ოთხი განსხვავებული ტიპის ამოცანა იყო გამოყენებული: 1. ჰაბიტუაცია ღია ველში - ამ ამოცანაში შევისწავლიდით ხანმოკლე არასივრცითი დეკლარაციული მეხსიერების ფორმირების პროცესს; 2. პასიური განრიდება - ამოცანაში შევისწავლიდით ხანგრძლივ არასივრცით დეკლარაციულ დასწავლასა და მეხსიერებას; 3. მორისის წყლიანი ავზის უხილავპლატფორმიანი ვერსია - ამოცანაში შევისწავლიდით ხანგრძლივ სივრცით დეკლარაციულ მეხსიერებას; 4. მორისის წყლიანი ავზის ხილულპლატფორმიანი ვერსია - ამოცანაში შევისწავლიდით სივრცით არადეკლარაციულ დასწავლასა და მეხსიერებას; 5. აქტიური განრიდება - ამოცანაში შევისწავლიდით ასოციაციურ არადეკლარაციულ დასწავლასა და მეხსიერებას. ხუთივე ამოცანა შიშით მოტივირებულია და ამიტომ ავერსიული დასწავლის ტიპს მიეკუთვნება.

მიგვაჩნია, რომ დასწავლისა და მეხსიერების ასეთი განსხვავებული ტიპის ამოცანების გამოყენება და მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ის მეთოდური საფუძველია, რომელიც დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში კოგნიტიური პროცესების დარღვევათა ხასიათზე განზოგადებული მსჯელობის საშუალებას იძლევა.

ა) აქტიური განრიდების ასოციაციური ამოცანის შემენა და კონსოლიდაცია.

აქტიური განრიდების ამოცანა არის შიშით მოტივირებული ასოციაციური განრიდების ტესტი, რომელიც ემყარება ელექტრულ დენს, როგორც დასჯის წყაროს.

ამ ამოცანაში ვირთაგვა სწავლობს ავერსიული მოვლენის განვითარების წინასწარმეტყველებას, სპეციფიკური სტიმულის წარდგენის საფუძველზე, იმ მიზნით რომ გაექცეს ავერსიულ მოვლენას, აქტიური გადაადგილებით სხვა განყოფილებაში. ეს ამოცანა ასოციაციური დასწავლისა და მეხსიერების შეფასების მარტივ გზას განაპირობებს. აქტიური განრიდების ამოცანა შექმნილია იმის შესაფასებლად თუ რამდენადაა აქვთ მღრღნელებს ავერსიული მოვლენისგან გაქცევის/განრიდების უნარი, პირობითი სიგნალის საპასუხოდ სპეციფიკური ქცევის შესრულებით. ამ ტესტის დასწავლის პირველ სესიაში მიღებული მონაცემები ახასიათებს ინფორმაციის შეძენის პროცესს, ხოლო მეორე და მომდევნო სესიებში მიღებული მონაცემები - კონსოლიდაციის პროცესს.

დღემდე გამოქვეყნებული მონაცემები მიუთითებს, რომ შიშით მოტივირებული ორმხრივი განრიდების ამოცანა ადვილი დასაძლევია ვირთაგვებისთვის. სპეციალურ კვლევაში, რომელიც სქესობრივი განსხვავებების შესწავლას ეძღვნებოდა ვერ იქნა ნანახი რაიმე განსხვავება მდედრ და მამრ ვირთაგვებს შორის ამ ამოცანის დასწავლაში (Brush et. al., 1985; Rubio et. al. 1999) ორივე სქესის ცხოველები სწრაფად იძენდნენ პირობითი გაქცევის ქცევას და დასწავლის ოპტიმალური დონე უკვე მეორე სესიაში მიიღწეოდა. არ იყო ნანახი აგრეთვე განსხვავება ინფორმაციის შეძენასა და კონსოლიდაციაში ჯანმრთელ მდედრ და მამრ ვირთაგვებს შორის. ჩვენ ექსპერიმენტებში, „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებზე და მოდელებზე ფიზიოლოგიური ხსნარით, მიღებული მონაცემები შეესაბამება ინტაქტურ ვირთაგვებზე მიღებულ მონაცემებს (Brush et. al., 1985; Rubio et. al. 1999). კერძოდ დასწავლისა და კონსოლიდაციის სიჩქარე იძულებითი ცურვის ტესტით გადარჩეულ არადეპრესიულ ვირთაგვებში და ფიზიოლოგიური ხსნარით გამოყვანილ საკონტროლო ვირთაგვებში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან, რაც იმას მიუთითებს რომ ორივე ჯგუფის ვირთაგვებს მაღალ დონეზე აქვთ ავერსიული მოვლენისგან განრიდების/გაქცევის უნარი, რაც პირობითი სიგნალის საპასუხოდ სპეციფიკური ქცევის დასწავლით ხდება.

აქტიური განრიდების ამოცანაში ინფორმაციის შეძენისა და კონსოლიდაციის შეწავლამ აჩვენა, რომ ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა უფრო ადვილია „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ხოლო კონსოლიდაცია ერთნაირი სიჩქარით მიმდინარეობს როგორც დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“, ისე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში.

უნდა აღინიშნოს, რომ ასოციაციური დასწავლისა და მეხსიერების ცვლილებები, ორმხრივი აქტიური განრიდების ტესტის გამოყენებით, არ არის ფართოდ შესწავლილი დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. ჩვენ მიერ პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ ამ ამოცანის შეძენა და კონსოლიდაცია განსხვავებულად იცვლება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში. კერძოდ შეძენის პროცესი გაადვილებულია, ხოლო კონსოლიდაცია, როგორც „დეპრესიულ“, ისე „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ერთნაირი სიჩქარით ხდება. ჩვენი მონაცემებისგან განსხვავებით ადრე ნაჩვენები იქნა, რომ მაღალი შფოთვის მქონე ვისტარის ვირთაგვები, რომლებიც უფრო მეტად არიან მიდრეკილი დეპრესიული მდგომარეობისკენ, აჩვენებენ ინფორმაციის შეძენის შენელებას აქტიური განრიდების დასწავლისას და გაქცევის უფრო ხანგრძლივ ლატენცობას, დაბალი შფოთვის ვირთაგვებთან შედარებით (Ho et. al. 2002). ჩვენ ვფიქრობთ, რომ ეს ძირითადად შეიძლება გამოწვეული იყოს ამ ვირთაგვების შფოთვითი მდგომარეობით, რაც კარდინალურად განსხვავდება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებისგან.

ნანახი იქნა აგრეთვე, რომ ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვები, რომლებიც სელექციურად არიან გამოყვანილი ქოლინერგული სუპერ-სენსიტიურობით, ცუდად ასრულებენ ტონით სიგნალიზირებულ ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანას, ფლინდერის რეზინსტენტული ხაზის ვირთაგვებთან შედარებით (Overstreet et. al. 1990). ეს ფაქტი ცოტა ძნელი ასახსნელია თუკი გავითვალისწინებთ ქოლინერგული სისტემის მნიშვნელოვან როლს კოგნიტიურ პროცესებში, მაგრამ როგორც ჩანს ქოლინერგული სისტემის სუპერ-სენსიტიურობა,

რომელიც ფლინდერის სენსტიური ხაზის ვირთაგვების დამახასიათებელი თვისებაა, ხდება შემაფერხებელი ფაქტორი ინფორმაციის შეძენისა და კონსოლიდაციისთვის ორმხრივი განრიდების ამოცანაში, ამ ტიპის ცხოველურ მოდელში.

სადისერტაციო ნაშრომში ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები, რომლებიც ფლინდერის სენსტიური ხაზის ვირთაგვებისგან განსხვავებით, არ არიან სუპერსენსიტიური ქოლინერგული აგენტების მიმართ, ამ ამოცანას ისევე ადვილად ასრულებენ, როგორც დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიული“ ვირთაგვები. სხვა სიტყვებით რომ ითქვას, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები არ აჩვენებენ ასოციაციური დასწავლისა და მეხსიერების დეფიციტს, დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ამოცანის, პასიური განრიდების, დასწავლისა და მეხსიერების სრული დეფიციტისგან განსხვავებით (Nachkebia et. al. 2016). აქედან გამომდინარე, ჩვენ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ავერსიული მოვლენისგან გაქცევის/განრიდების უნარი მაღალ დონეზეა შენარჩუნებული მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, რაც პირობითი სიგნალის საპასუხოდ სპეციფიკური ქცევის შესრულებით ხდება. უფრო მეტიც, ახალი ინფორმაციის შეძენა ავერსიული სტიმულის შესახებ მნიშვნელოვნად არის გაადვილებული. ეს ყველაფერი მიუთითებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები არ ხასიათდებიან ასოციაციური დასწავლისა და მეხსიერების დეფიციტით, ორმხრივი აქტიური განრიდების ტესტში.

რამდენადმე განსხვავებული მონაცემები იქნა მიღებული დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ - ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა, მნიშვნელოვნად გაადვილებული აღმოჩნდა, გაზრდილი იყო აგრეთვე ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაციის სიჩქარე.

ამ მონაცემების შედარება გვიჩვენებს, რომ რომ ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა, დეპრესიის ორივე ცხოველურ მოდელში გაადვილებულია, მაშინ,

როდესაც აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაცია, როგორც მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“, ისე დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში, დაახლოებით ერთნაირი სიჩქარით მიმდინარეობს. ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, როგორც ორმხრივი აქტიური განრიდების რეაქციის შეძენა, ისე ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერაში შეძენილი ინფორმაციის კონსოლიდაციის სიჩქარე მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი. მაშასადამე, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ასოციაციური დასწავლა და მეხსიერება გაადვილებულია.

ბ) მწვავე ჰაბიტუაცია ღია ველში.

ჰაბიტუაცია ღია ველში წარმოადგენს დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთ ამოცანას და ვთვლიდით, რომ ის მოწყვლადი უნდა ყოფილიყო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში დეპრესიული მდგომარეობის გამომწვევი ფაქტორების მიმართ. ჩვენ მიერ არჩეული იქნა მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, რაც დაკვირვების 10 წთ პერიოდს მოიცავდა. ასეთი კვლევა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ჩვენ მიერ პირველად ჩატარდა. ნაჩვენები იქნა, რომ დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვებში ადგილი აქვს მწვავე ჰაბიტუაციას, ღია ველის ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით, ხოლო მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, ღია ველთან მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი დარღვეულია, რაც ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერების გაუარესებაზე მიუთითებს.

მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, ღია ველის ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით, ნორმალურად მიმდინარეობს, ხოლო დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას

ექვემდებარებოდნენ, ღია ველთან მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი დარღვეულია, რაც იმას მიუთითებს, რომ ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერება მნიშვნელოვნად არის გაუარესებული.

მოდელებს შორის განსხვავება მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესშიც გამოვლინდა. კერძოდ, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, მწვავე ჰაბიტუაციის პროცესი, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებთან შედარებით, უფრო მეტად დარღვეული აღმოჩნდა. რაც ხანმოკლე დეკლარაციული მეხსიერების უფრო მკვეთრ გაუარესებაზე მიუთითებს.

პასიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება. როგორც უკვე ავღნიშნეთ, პასიური განრიდების ამოცანა არის ერთ სინჯიანი შიშით მოტივირებული განრიდების ამოცანა, რომელშიც ვირთაგვამ უნდა დაისწავლოს თავის შეკავება ბუნებრივად უსაფრთხო გარემოში შესვლისგან, სადაც ადრე დაისაჯა. თავის შეკავების ხანგრძლივობა წარმოადგენს განრიდების უნარის მაჩვენებელს და მეხსიერების შეფასების საშუალებას იძლევა. მეხსიერების ეს ტესტი განიხილება, როგორც ცხოველებში დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ტესტი, რომელიც დეპრესიული დაავადების დროს უფრო მეტად მოწყვლადი უნდა იყოს.

ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, შიშით მოტივირებული დეკლარაციული მეხსიერების ერთ-ერთი ამოცანის, ერთსინჯიანი პასიური განრიდების დასწავლა და მეხსიერება მნიშვნელოვნად არის დარღვეული, ისინი ამ ამოცანას 50%-იან, ანუ შემთხვევით დონეზე ასრულებენ.

სატესტო სესიაში სწორი პასუხების რაოდენობრივმა ანალიზმა აჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას

ექვემდებარებოდნენ, პასიური განრიდების ერთსინჯიან ამოცანას შემთხვევით დონეზე ასრულებენ - მოდელების 50% ამ ამოცანას სწორად ასრულებს, ხოლო მეორე 50%-ში სრული დეფიციტი ვლინდება, რაც დეკლარაციული ხანგრძლივი მეხსიერების სრულ დეფიციტზე მიუთითებს.

ამრიგად, მიღებული მონაცემების შედარება გვიჩვენებს, რომ პასიური განრიდების შიშით მოტივირებული ერთსინჯიანი ამოცანის დასწავლა და მეხსიერება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ერთნაირად არის დარღვეული, რაც დეკლარაციული მეხსიერების საერთო დეფიციტზე მიუთითებს.

შეიძლება გვეფიქრა, რომ დეკლარაციული მეხსიერების ჩვენ მიერ შესწავლილი ამოცანის, პასიური განრიდების რეაქციის, დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევა, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ ვირთაგვებში“, შიშის ემოციის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. ამ მოსაზრებას მხარს უჭერს ჩვენ მიერ სხვა გამოკვლევაში მიღებული შედეგები იმის შესახებ, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ ვირთაგვებში“ მკვეთრად არის გაზრდილი შიშის ემოცია, რაც ღია ველში დეფეკაციის და ცენტრში შესვლის სიხშირის მკვეთრ შემცირებაში ვლინდება (Shavgulidze et.al. 2016). თუმცა, პასიური განრიდების დასწავლისა და მეხსიერების მკვეთრი გაუარესების ამგვარ ახსნას ეწინააღმდეგება ჩვენ მიერ ტრენირების სესიაში მიღებული მონაცემები, რომლებიც პირდაპირ აჩვენებს, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ ვირთაგვებში“ მკვეთრად არის გაზრდილი პასიური განრიდების კამერის ნათელიდან ბნელ განყოფილებაში შესვლის ფარული პერიოდი. აქედან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ ვირთაგვებში“ გაუარესებულია ნათელი არედან მომდინარე საფრთხის შეფასების რეალური უნარი და ამიტომ, ტრენირების პერიოდშიც კი, მნიშვნელოვნად აყოვნებენ საფრთხის შემცველი არედან გაქცევის მცდელობას.

შეიძლება გვეფიქრა, რომ პასიური განრიდების ერთ სინჯიანი ამოცანის დასწავლისა და მეხსიერების გაუარესება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში ზრდასრულ პერიოდში ქოლინერგული სისტემის ჰიპერაქტივაციასთან უნდა იყოს დაკავშირებული, თუმცა ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვებზე მიღებული მონაცემები, რომლებიც მაღალი ქოლინერგული სენსიტიურობით ხასიათდებიან, ამ მოსაზრებას არ უჭერს მხარს. კერძოდ ამ ტიპის მოდელებზე ჩატარებულ შესწავლებში, სადაც მოტივაციურ სტიმულად ძირითადად ფუტშოკი იყო გამოყენებული, ნაჩვენები იქნა დიდი სირთულეები შოკით მოტივირებული აქტიური განრიდების ამოცანის დასწავლაში (Overstreet et al. 1990), ხოლო ფუტშოკით მოტივირებული პასიური განრიდების ამოცანის დასწავლა და მეხსიერება ნორმალური დარჩა (Overstreet et al. 1992; Russell et al. 1982). შესრულების მსგავსი მაჩვენებლები იყო მიღებული აგრეთვე ფლინდერის სენსიტიური ხაზის და ფლინდერის რეზინსტენტული ხაზის ვირთაგვებში, კვებით მოტივირებულ ამოცანაში, ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვებში ადგილი ჰქონდა საკვები გრანულების რაოდენობის შემცირებას (Bushnell et al. 1995). ისინი ვერ ასრულებენ ამ ამოცანას ისე სწრაფად, როგორც ფლინდერის რეზინსტენტული ხაზის ვირთაგვები, თუმცა სწორ ბერკეტს ისევე ეფექტურად ირჩევენ (Bushnell et al. 1995). ამრიგად, არ არსებობს არავითარი მტკიცებულებები ბაზალურ პირობებში კოგნიტიური დარღვევების შესახებ ფლინდერის სენსიტიური ხაზის ვირთაგვებში, რასაც ხაზს უსვამს აგრეთვე ახალი მონაცემები იმის შესახებ, რომ ფლინდერის სენსიტიური ხაზის და ფლინდერის რეზინსტენტული ხაზის ვირთაგვებს მსგავსი სივრცითი მეხსიერების უნარი აქვთ მორისის წყლიან ლაბირინთში (Wegener et al. 2012). თუკი გავიხსენებთ, რომ ქოლინერგული ტონუსის ოპტიმალური დონე სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია თავის ტვინის ოპტიმალური ფუნქციონირებისთვის (Roland et al., 2008) შესაძლოა, დავუშვათ, რომ დეპრესიის საფუძვლად მდებარე მრავალჯერადი ნეირობიოლოგიური სისტემების დისბალანსი იწვევდეს ქოლინერგულ დისფუნქციას, რაც თავის მხრივ მთელ რიგ დარღვევებს უდებს საფუძველს. მეორე მხრივ, როგორც

სტრესი, ისე დეპრესია დაკავშირებულია ქოლინერგულ დისფუნქციასთან და აგრეთვე სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცვლილებებთან თავის ტვინის მრავალ უბანში. (Austin et al., 2001; Porter et al., 2003; Clark et al., 2009).

სხვა ავტორების მიერ (Minami et. al. 1997) ნაჩვენები იქნა, რომ ცუდ შესრულებას პასიური განრიდების ტესტში თან ახლავს ქოლინის შემცირება ჰიპოკამპში, ინსულტისატმი მიდრეკილ სპონტანურად ჰიპერტენზიულ ვირთაგვებში, ნორმოტენზიულ საკონტროლო ვირთაგვებთან შედარებით. ეს შედეგები ვარაუდობდა, რომ ქოლინერგული დისფუნქცია თავის ტვინში საკონტროლო ვირთაგვებში, ყოველ შემთხვევაში ნაწილობრივ მაინც, პასუხისმგებელია დასწავლის უნარის გაუარესებაზე და დიეტური კვება აუმჯობესებს შესრულების ამ უუნარობას. ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჩვენი მონაცემები ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების შესახებ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომელიც ქვემოთ იქნება განხილული.

დ) სივრცითი დეკლარაციული და არადეკლარაციული მეხსიერების ცვლილებები მორისის წყლიან ავზში დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში.

ეს საკითხი სადისერტაციო ნაშრომში პირველად იქნა შესწავლილი ჩვენ მიერ გამოყენებულ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე და საინტერესო ფაქტები იქნა მიღებული. მორისის წყლიან ავზში ხილულპლატფორმიანი ამოცანის ექვსი სესიის მონაცემების შეჯამებამ გვიჩვენა, რომ დეპრესიის ცხოველური მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ არადეკლარაციული გრძელვადიანი მეხსიერების ფორმირების პროცესი არ არის დარღვეული და იგივე სიჩქარით მიმდინარეობს, როგორც მოდელებში ფიზიოლოგიური ხსნარით.

უხილავი პლატფორმის სესიებში მიღებული მონაცემების მიხედვით დეპრესიის ცხოველური მოდელები, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ვერ ახერხებენ სივრცეში პლატფორმის ლოკალიზაციის შესახებ

ხანგრძლივი მეხსიერების შეძენას ანუ დისტანტურ მხედველობით სტიმულებთან პლატფორმის შესაბამისი ლოკალიზაციის ხანგრძლივ დასწავლას, რაც ხანგრძლივი დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევის მაჩვენებელია.

სატესტო სესიაში მკვეთრად არის შემცირებული პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში დახარჯული დროის სიდიდე, რაც დეკლარაციული ამოცანის სივრცითი გრძელვადიანი მეხსიერების დეფიციტზე მიუთითებს.

მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებზე და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებზე მიღებული შედეგების შედარება გვიჩვენებს, რომ მორისის წყლიანი ავზის ხილულ და უხილავპლატფორმიან ვერსიებში მიღებული შედეგები, ამ ორი ჯგუფის ცხოველებში, ხარისხობრივად ერთმანეთის მსგავსია, თუმცა სივრცითი დეკლარაციული მეხსიერება უფრო მკვეთრად დარღვეულია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ. ამას ადასტურებს აგრეთვე სატესტო სინჯში მიღებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ძალიან არის შემცირებული პლატფორმის წინა ლოკალიზაციის მეოთხედში გატარებული დროის ხანგრძლივობა, რაც სივრცეში ადგილის სტრატეგიის დეფიციტზე მიუთითებს.

მაშასადამე, ჩვენ მიერ მიღებული შედეგების მიხედვით უკვე შეგვიძლია ვიმსჯელოთ დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევათა ზოგად ხასიათზე მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში, რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას ექვემდებარებოდნენ. ზოგადი ხასიათი კი იმაში გამოიხატება, რომ აღნიშნულ ცხოველებში არ ირღვევა ასოციაციური, არასივრცითი და სივრცითი, დასწავლა და მეხსიერება, რაზედაც ორმხრივი აქტიური

განრიდების ტესტში და მორისის წყლიანი ავზის ხილულპლატფორმიან ვერსიაში მიღებული შედეგები მიუთითებს და ირღვევა დეკლარაციული, არასივრცითი და სივრცითი, დასწავლა და მეხსიერება, რასაც მწვავე ჰაბიტუაციის, პასიური განრიდების და მორისის წყლიანი ავზის უხილავპლატფორმიან ვერსიაში მიღებული შედეგები ადასტურებს.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ ურთიერთსაპირისპირო ცურვითი ქცევები, იძულებითი ცურვის ტესტში, შეიძლება პარალელური იყოს კოგნიტიური შესრულების ზოგიერთი განსხვავებების, უფრო კონკრეტულად, დაკავშირებული იყოს სივრცით მუშა მეხსიერებასთან (Naudon, Jay, 2005). ვარაუდობენ, რომ ჰიპოკამპი სპეციფიკურად არის ჩართული დეპრესიულ დაავადებაში. არსებული დაკვირვებები ადასტურებს მეხსიერების დისფუნქციას დეპრესიულ პაციენტებში, თუმცა ამ დისფუნქციის ხასიათი ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია. ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი იყო მონაცემები, რომელთაც აჩვენეს კორელაცია ჰიპოკამპის ატროფიასა და ვერბალური დასწავლის გაუარესებას შორის პაციენტებში, რომელთაც ქრონიკული მკურნალობის მიმართ რეზინსტენტული დეპრესია ჰქონდათ (Shah et al. 1998). აქედან გამომდინარე, ჰიპოკამური დისფუნქციის ნეიროფსიქოლოგიური ჰალმარკი - დისოციაცია ორი ტიპის მეხსიერებებს შორის - გაუარესებული მეხსიერება მოვლენებზე და მეხსიერების შენარჩუნება უნარებსა და პროცედურებზე - სახეზე აღმოჩნდა დეპრესიულ პაციენტებში (Bazin et al. 1996). Abas et al. (1990) ნახეს, რომ მოხუცი დეპრესიული პაციენტების მიერ იმ ამოცანის შესრულება, რომელიც მგრძნობიარეა ჰიპოკამპის დისფუნქციის მიმართ, ისეთივე ცუდი იყო, როგორც ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში. თუმცა, შესრულება უმჯობესდებოდა დეპრესიის აღდგენის შემდეგ, ის არ უბრუნდებოდა იმ დონეს, რომელსაც იმავე ასაკის ჯანმრთელი პირები აჩვენებდნენ. აბასისა და მისი კოლეგების მიერ აღწერილი მეხსიერების ფუნქციის გაუმჯობესება, დეპრესიის მკურნალობის შემდეგ, ტროფიკული (ციტოარქიტექტონული) და პლასტიკური (კავშირუნარიანობის) ცვლილებების

ფარგლებში, შეიძლება წარმოადგენდეს ჰიპოკამპის პლასტიკურობის ნაწილობრივი აღდგენის შედეგს, ხოლო შესრულების მყარი დეკრემენტი, ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით, შეიძლება ასახავდეს უჯრედების დაკარგვის ხანგრძლივ ეფექტს.

კოგნიტიურ დისფუნქციაში მონაწილეობის გარდა ჰიპოკამპის დისფუნქციას შეუძლია აგრეთვე მნიშვნელოვანი როლის თამაში დეპრესიული გუნება განწყობის გენერაციასა და შენარჩუნებაში. იმის შესახებ, თუ რამდენადაა ჰიპოკამპი მიზეზობრივად ჩართული სადისერტაციო ნაშრომში აღწერილ დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევებში, დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, ვიმსჯელებთ ბოლო განყოფილებაში, რომელიც ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებებს ეძღვნება.

ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილებები დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში. „დეპრესია არა მხოლოდ აიძულებს ადამიანს, რომ თავი მოწყენილად და დათრგუნულად იგრძნოს, არამედ ის მუდმივად აზიანებს თავის ტვინს, ისე რომ ინდივიდს უჩნდება გახსენებისა და კონცენტრირების სირთულეები, დაავადების დაწყების შემდეგ. დეპრესიული პაციენტების დაახლოებით 20%-ში არასოდეს არ დგება გამოჯანმრთელება“. ეს არის ორი სამეცნიერო პროექტის შესრულების შედეგად მიღებული დასკვნა, რომლებიც პროფესორმა პოლ ვიდებექმა შეასრულა ფსიქიატრიული კვლევების ცენტრში, ორჰუსის უნივერსიტეტის ჰოსპიტალში, დანიაში. ერთ-ერთი პროექტის ფარგლებში ის ახდენდა დეპრესიული პაციენტების თავის ტვინის სკანირებას და მეორეში ახდენდა დეპრესიისთან დაკავშირებული ყველა სამეცნიერო ლიტერატურის სისტემატურ მიმოხილვას. „ჩემმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ დეპრესია თავის კვალს ტოვებს თავის ტვინში, ვინაიდან ის იწვევს ჰიპოკამპის 10%-იან რედუქციას. ზოგიერთ შემთხვევაში რედუქცია გრძელდება მას შემდეგაც, როდესაც დეპრესია გაივლის“ ასკვნის ვიდებექი. კვლევებმა რომლებიც ფსიქიატრიული კვლევების ცენტრში, ორჰუსის უნივერსიტეტის ჰოსპიტალში, დეპრესიულ პაციენტებზე 10 წელზე მეტი ხნის დაკვირვებებით მიმდინარეობდა ტვინის სკანირების გამოყენებით დამაჯერებლად აჩვენა, რომ ჰიპოკამპის შეჭმუხვნა

არის რევერსირებადი თუკი დეპრესია საბოლოოდ იკურნება (Videbech 2004). სხვა ავტორებმაც აჩვენეს, რომ თავის ტვინის რამოდენიმე სტრუქტურა, მათ შორის ჰიპოკამპი, შეიძლება ატროფიული გახდეს დეპრესიის დროს (Shah et. Al. 1998).

ეს მონაცემები ახლა სპეციალურ მნიშვნელობას იძენს, რადგანაც აშკარაა, რომ ჰიპოკამპში სხვადასხვა ცხოველებში, და მათ შორის ადამიანებში, ახალი ნეირონები სიცოცხლის განმავლობაშიც გენერირდება. ნავარაუდევია იქნა, რომ ფაქტორების სპექტრი ემუქრება ნეირონული სიცოცხლისუნარიანობის ბალანსს ჰიპოკამპში, როგორებიცაა გენეტიკური გავლენები, სტრესისა და მომატებული კორტიზოლის ეფექტები, იშემია, ჰიპოგლიკემია, ნეიროტოქსინები და ვირუსული ინფექციები და ა.შ. (Duman et.al. 1997).

ცენტრალური ქოლინერგული სისტემის ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ზრდასრული ჰიპოკამპური ფორმაციის ნეიროგენეზზე, რამაც თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს დეპრესიისთვის დამახასიათებელი კოგნიტური დარღვევები. აცეტილქოლინერგულ სტიმულაციას შეუძლია დაეხმაროს ნეირონების მომწიფებისთვის საჭირო ხელსაყრელი არის შექმნას. აფერენტები და მათი ქერქული სამიზნე უჯრედები ურთიერთქმედებენ და სავარაუდოდ გავლენას ახდენენ ერთმანეთზე კავშირების ჩამოყალიბების და დახვეწის პერიოდში. ქერქშიდა ქოლინერგულ ინტერნეირონებს, ამის მსგავსად, აქვთ ლოკალური ეფექტი ქერქულ წრეებზე. აქედან გამომდინარე, ნაჩვენები იქნა, რომ განვითარების პერიოდში შემცირებული ქოლინერგული ინერვაცია იწვევს ქერქის სისქის შემცირებას და დენდრიტების არანორმალურობებს. ნაჩვენები იქნა, რომ ქოლინერგული სისტემა არეგულირებს ნეიროგენეზს ჰიპოკამპში ზრდასრულ პერიოდში, პოზიტიურად უწყობს ხელს პროლიფერაციას, დიფერენციაციას, ინტეგრაციას და ახალშობილი უჯრედების პოტენციურ გადარჩენას (Bruehl-Jungerman, Lucassen, Francis, 2011).

ჩვენი ექსპერიმენტული მიდგომა სრულიად განსხვავებული იყო მეცნიერულ კვლევებში დღემდე გამოყენებული მეთოდური მიდგომებიდან. ჩვენ ვიწვევთ ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დეფიციტს ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში

და ვარაუდობდით, რომ ამ პროცედურას უნდა ჰქონოდა ხანგრძლივი ეფექტები ზოგად ქცევაზე, დასწავლასა და მეხსიერებაზე და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზზე. როგორც ეს წინა განყოფილებებში წარმოდგენილმა განხილვებმა აჩვენა ეს ვარაუდი ზოგადი ქცევის და კოგნიტიური პროცესების ცვლილებებთან მიმართებაში მართებული აღმოჩნდა. კიდევ უფრო მეტად საინტერესო აღმოჩნდა ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ცვლილების შესწავლისას მიღებული ფაქტები.

სადისერტაციო ნაშრომში პირველად არის ნაჩვენები, რომ ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი (რაც ჩვენ შემთხვევაში განისაზღვრებოდა ნეირონების რაოდენობის შესწავლით ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების სხვადასხვა უბნებში) მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებში 4%-ით არის შემცირებული, დაბალი იმობილიზაციის „არადეპრესიულ“ ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების სხვადასხვა უბნებთან შედარებით.

ასევე პირველად არის ნაჩვენები, რომ დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, რაც M1-M5 მუსკარინული რეცეპტორების მრავალჯერადი ანტაგონიზებით ხდებოდა, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი 17%-ით არის შემცირებული. ეს საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელია თუკი გავიხსენებთ ვიდებეჩის მიერ (Videbech 2004) დეპრესიული პაციენტების თავის ტვინის სკანირებისას მიღებულ მონაცემებს ჰიპოკამპის 10%-იანი რედუქციის შესახებ.

ამრიგად, სადისერტაციო ნაშრომში მიღებული ახალი ფაქტები, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირების და ამ შემცირების მკვეთრი განსხვავებულობის შესახებ მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიულ“ ვირთაგვებსა (რომელთაც თავის ტვინში მონოამინების დეფიციტი ახასიათებთ) და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას

ექვემდებარებოდნენ, ორ მნიშვნელოვან გარემოებას უსვამს ხაზს: 1. მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დათრგუნვა, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ცხოველებში, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირების და ძდდ-ს მსგავსი ქცევითი და კოგნიტიური დარღვევების განვითარების უპირატეს ფაქტორს უნდა წარმოადგენდეს; 2. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირება მიზეზობრივად უნდა იყოს დაკავშირებული ძდდ-ს მსგავსი ქცევითი და კოგნიტიური დარღვევების განვითარებასთან ცხოველებში.

სადისერტაციო ნაშრომში მიღებული შედეგები მნიშვნელოვანია თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის როლის დასადგენად ძდდ-ს პათოგენეზში და ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზში, ამიტომ ძალიან დიდია მათი მნიშვნელობა როგორც ძდდ-ს მსგავსი ქცევითი და კოგნიტიური დარღვევების პათოფიზიოლოგიის, ისე ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის ჩართულობის მხრივ დეპრესიის დამახასიათებელ კოგნიტიურ დარღვევებში.

დასკვნები:

1. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვები, რომელთაც თავის ტვინში მონომინების შემცველობის დეფიციტი ახასიათებთ, ქცევის მკვეთრი ცვლილებებით ხასიათდებიან, ისინი ლოკომოტორული და კვლევითი ქცევის ყველა პარამეტრის შემცირებას და შიშის ემოციის ზრდას აჩვენებენ;
2. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ლოკომოტორული, კვლევითი და მოტივაციურ-ემოციური ქცევის ცვლილებები კიდევ უფრო ძლიერია, მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებთან შედარებით;
3. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, არ ირღვევა ასოციაციური, არასივრცითი და სივრცითი, დასწავლა და მეხსიერება. ამაზე ორმხრივი აქტიური განრიდების ტესტში და მორისის წყლიანი ავზის ხილულპლატფორმიან ვერსიაში მიღებული შედეგები მიუთითებს;
4. მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებში და დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ, ირღვევა დეკლარაციული, არასივრცითი და სივრცითი, დასწავლა და მეხსიერება. ამას მწვავე ჰაბიტუაციის, პასიური განრიდების და მორისის წყლიანი ავზის უხილავპლატფორმიან ვერსიაში მიღებული შედეგები ადასტურებს.
5. დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევები უფრო მკვეთრია დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის

ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;

6. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზი მცირდება მაღალი იმობილიზაციის „დეპრესიული“ ვირთაგვებში და ოთხჯერ უფრო მეტად მცირდება დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციურ დათრგუნვას ექვემდებარებოდნენ;
7. მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ფუნქციური დათრგუნვა, ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში, ცხოველებში, ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირების და ძდდ-ს მსგავსი ქცევითი და კოგნიტიური დარღვევების განვითარების უპირატეს ფაქტორს უნდა წარმოადგენდეს;
8. ზრდასრული ჰიპოკამპის ნეიროგენეზის შემცირება მიზეზობრივად უნდა იყოს დაკავშირებული ძირითადი დეპრესიული დაავადების მსგავსი ქცევითი და კოგნიტიური დარღვევების განვითარებასთან ცხოველებში.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Akirav I., Kozenicky M., Tal D., Sandi C., Venero C', Richter-Levin G. A facilitative role for corticosterone in the acquisition of a spatial task under moderate stress. *Learn Mem*, 2004, 11: 188–195
2. Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 2001; 178: 200 -206.
3. Barak S., Weiner I. Putative cognitive enhancers in preclinical models related to schizophrenia: The search for an elusive target. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2011; 99, 2: 164-189
4. Becker S., Wojtowicz J.M. A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2007, 2: 70-76
5. Berton O., Nestler E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7, 2: 137-151
6. Bessa J.M., Ferreira D., Melo I., Marques F., Cerqueira J.J., Palha J.A., Almeida O.F., Sousa N. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. 2009, 14, 8: 764-773
7. Bowers M.B., Goodman E., Sim V.M. Some behavioral changes in man following anticholinesterase administration. *J Nerv Ment Dis*, 1964, 138:383–389
8. Bruel-Jungerman E., Davis S., Rampon C., and Laroche S. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci*. 200, 26: 5888–5893
9. Brush, F. R., Baron, S., Froehlich, J. C., Ison, J. R., Pellegrino, L. J., Phillips, D. S., Sakellaris, P. C., and Williams, V. N. (1985). Genetic differences in avoidance learning by *rattus norvegicus*: escape/avoidance responding, discrimination learning and open-field behavior. *J. Comp. Psychol*. 9, 60-73

10. Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002, 35, 4: 625-641
11. Campbell S., MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 1: 25-33
12. Can A., Dao D. T., Arad M., Terrillion Ch. E., Piantadosi S. C., and Gould T. D. The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* 2012; 59, 10: 3638-3791
13. Carlén M., Robert M. Cassidy R.M., Brismar R., Gregory A. Smith G.A., Enquist L.W., Frisén J. Functional Integration of Adult-Born Neurons, *Current Biology*, 2002, 12: 7, 606–608
14. Charles H.C., Lazeyras F., K.Ranga Rama Krishnan K.R., Orest B. Boyko O.B., Payne M., Moore D. Brain choline in depression: *In vivo* detection of potential pharmacodynamic effects of antidepressant therapy using hydrogen localized spectroscopy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 1994, 18: 7, 1121-1127
15. Chkhartishvili E., Maglakelidze N., Babilodze M., Chijavadze E., Nachkebia N. Changes of open field behavior in animal model of depression, *Georgian Medical News*, 2011; 11, 200: 107-112
16. Clark L., Chamberlain S.R., Sahakian B.J. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment, *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 57–74
17. Clark D.M., Ehlers A. Posttraumatic stress disorder: From theory to therapy. In: Leahy R.L., editor. *Contemporary Cognitive Therapy*. New York: Guilford; 2004; 141–160
18. Cohen A.L., Fair D.A., Dosenbach N.U.F., Miezin F.M., Dierker D., Van Essen D.C., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. *Neuroimage*. 2008, 41: 45–57
19. Comings D.E., Wu S., Rostamkhani M., McGue M., Iacono W.G., MacMurray J.P. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women. *Am J Med Genet*. 2002, 114: 527–529

20. Cooper-Kuhn C.M., Winkler J., Kuhn H.G. Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat. *J. Neurosci Res*, 2004, 77: 155-165
21. Craig L.A., Hong N.S., Kopp J., McDonald R.J. Emergence of spatial impairment in rats following specific cholinergic depletion of the medial septum combined with chronic stress. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 2262-2271
22. Cryan J. F., Holmes A. (2005). The ascent of mouse: advances in modeling human depression and anxiety. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 775–790
23. Dagytė G., Den Boer J. A., Trentani A. The Cholinergic system and depression. *Behavioural Brain Research*, 2011, 221, 2: 574-582
24. Davis K.L., Hollister L.E., Overall J., Johnson A., Train K. Physostigmine: Effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology* 1976, 51: 1, 23–27
25. Deutsch J.A. The cholinergic synapse and the site of memory, *Science*, 1971, 174, 4011: 788-794
26. Dilsaver S.C. Cholinergic mechanisms in affective disorders Future directions for investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1986, 74: 4, 312-334
27. Domino E. F., Olds M. E. Cholinergic inhibition of self-stimulation behavior. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968, 164, 1: 202-211
28. Drugan R.C., Basilie A.S., Ha J.H., Ferland R.J. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functions. *Brain Res Protoc.* 1997, 2: 69-74
29. Duman R.S., Malberg J., Thome J. (1999) Neural Plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, 1999, 46: 1181–1191
30. Duman, R.S. Structural alterations in depression: cellular mechanisms underlying pathology and treatment of mood disorders. *CNS Spectr.* 2002; 7: 140–142, 144–147
31. Duman R. S. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004a, 56, 3: 140-145

32. Duman R.S. Role of neurotropic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med.* 2004b, 5, 1: 11-25
33. El Yacoubi M., Bouali S., Popa D., Naudon L., Leroux-Nicollet I., Hamon M., Costentin J., Adrien J., Vaugeois J.M. Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2003; 100, 10: 6227-6232
34. Eisch A.J., Cameron H.A., Encinas J.M., Meltzer L.A., Guo-Li Ming, and Overstreet-Wadiche L.S. Adult Neurogenesis, Mental Health, and Mental Illness: Hope or Hype? *J Neurosci.* 2008, 28, 46: 11785–11791
35. Egashira N., Matsumoto Y., Mishima K., Iwasaki K., Fujioka M., Matsushita M., Shoyama Y., Nishimura R., Fujiwara M. Low dose citalopram reverses memory impairment and electroconvulsive shock-induced immobilization, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2006, 83: 1, 161–167
36. Feng P., Ma Y. Clomipramine suppresses postnatal REM sleep without increasing wakefulness: implications for the production of depressive behaviors. *Sleep.* 2002, 25, 2: 177-184
37. Feng R., Rampon C., Tang Y.P., Shrom D., Jin J., Kyin M., Sopher B., Miller M.W., Ware C.B., Martin G.M., et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron*, 2001, 32: 911–926
38. Gatto G.J., Bohme G. A., Caldwell W. S., Letchworth S.R., Traina V.M., Obinu M. C., Laville M., Reibaud M., Pradier L., Dunbar G., et al. TC-1734: an orally active neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulator with antidepressant, neuroprotective, and long-lasting cognitive effects. *CNS Drug Rev.* 2004, 10: 147–166
39. Gaykema R.P., Luiten P.G., Nyakas C., Traber J. Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J Comp Neurol* 1990, 293: 103–124

40. Gerson S., Shaw F. H. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, 1961, 1, 7191: 1371-1374
41. Gibbons AS, Scarr E, McLean C, Sundram S, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *J Affect Disord*. 2009, 116: 184–191
42. Goldman M.E., Erickson C.K. Effects of acute and chronic administration of antidepressant drugs on the central cholinergic nervous system, Comparison with anticholinergic drugs. *Neuropharmacology*, 1983, 22, 10: 1215-1222
43. Gould E., Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 1999a 46, 11: 1472-1479
44. Gould E., Beylin A., Tanapat P., Reeves A., Shors T.J. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*. 1999b, 3: 260-265
45. Grossman S.P., Grossman L., Walsh L.L. Emotional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior. I. *Comp. Physiol. Psychol*. 1975, 88: 829-850.
46. Harmer C.J., Shelley N.C., McTavish S.F.B., Cowen P.J., Goodwin G.M. Repeated administration of citalopram or reboxetine reduces the perception of negative emotions from facial expression. *J Psychopharmacol*, 2002, 16 (Suppl.): A70
47. Hascoët M., Bourin M. In *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice*. 2009; 42: 85–118.
48. Hasselmo, M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opinion Neurobiol*. 2006, 16, 6: 710-715
49. Hasey G, Hanin I. The cholinergic-adrenergic hypothesis of depression reexamined using clonidine, metoprolol, and physostigmine in an animal model. *Biol Psychiatry*. 1991, 29, 2: 127-38
50. Ho Y.J., Eichendorff J., Schwarting R.K.W. Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behavioral Brain Research*, 2002, 136: 1, 1-12

51. Houser C.R., Crawford D.J., Barber R.P., Salvaterra P.M., Vaughn J.N. 1983, Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase, *Brain Res*, 1983, 266: 97-119
52. Howland R.H. An overview of seasonal affective disorder and its treatment options. *Phys Sportsmed*, 2009, 4:104-115
53. Jacobs B.L., van Praag H., Gage F.H. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*. 2000, 5: 262–269
54. Janowsky D. S., El-Yosef, M. K., Davis, J. M., Sekerke, H. J. Cholinergic Hypothesis of Mania and Depression. *Lancet*, 1972; II: 632-640
55. Janowsky D. S., El-Yosef, M. K., Davis, J. M., Sekerke, H. J. Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J. Psychiatry*, 1973, 130: 1370-1378
56. Janowsky D. S., El-Yosef, M. K., Davis, J. M. Acetylcholine and depression. *Psychosom. Med.* 1974, 36: 248-253
57. Jerusalinsky D., Kornisiuk E., Izquierdo I. Cholinergic neurotransmission and synaptic plasticity concerning memory processing. *Neurochemical Res*, 1997, 22: 507–515
58. Kaneko N., Kudo K., Mabuchi T., Takemoto K., Fujimaki K., Wati H., Iguchi H., Tezuka H., Kanba S. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus, *Neuropsychopharmacology*. 2006, 12: 2619-2626
59. Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., and Eaves, L.J. (1993). A longitudinal twin study of personality and major depression in women, *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 853–862
60. Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N., Murayama A., Niibori Y., Ageta H., Sekiguchi M., Sugiyama H., Inokuch K. Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory. *Cell*, 2009, 139: 4, 814–827

61. Krishnan, V., and Nestler, E .J. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008, 455: 894–902
62. Kotani S., Sakaguchi E., Warashina S., Matsukawa N., Ishikura Y., Kiso Y., Sakakibara M, Yoshimoto T, Guo J, Yamashima T. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 2006, 2: 159-64
63. Lippiello P.M., Beaver J.S., Gatto C.J., James J.W., Jordan K.G., Triana V.M., et. al, TC-5214(S-(+)-mecamylamine: a neuronal nicotinic receptor modulator with antidepressant activity. *CNS Neurosci Ther.* 2008, 14: 266-277
64. Leong S.S., Brown W.A. Acetylcholine and affective disorder. *Journal of Neural Transmission* 1987, 70: 3, 295–312
65. Lerman C., Caporaso N., Main D., Audrain J., Boyd N.R., Bowman E.D., Shields P.G. Depression and self-medication with nicotine: The modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. *Health Psychology.* 1998, 17: 56–62
66. Leuner B., Gould E., and Shors T.J. Is There A Link Between Adult Neurogenesis and Learning? *Hippocampus*, 2006, 16: 216–224
67. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl).* 1998, 3-4: 217-230
68. Lucas-Meunier E., Fossier P., Baux G., Amar M. Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflugers Arch.* 2003, 446: 17–29
69. Maes M., Yirmiya R., Norberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis* 2009; 24, 1: 27–53.
70. Maglakelidze N.T. , Chkhartishvili E,V ., Mchedlidze O.M., Dzaghamia Sh. Sh., Nachkebia N.G. The character of sleep disturbances produced by multiple administrations of atropine the antagonist of brain muscarinic cholinergic system. *Georgian Medical News*, 2012, 204: 78-84

71. Manji H. K., Drevets W.C., & Charney D.S. The cellular neurobiology of depression. Nat. Med. 2001, 7: 541–547
72. Marinho M.M., de Sousa F.C., de Bruin V.M., Vale M.R., Viana G.S. Effects of lithium, alone or associated with pilocarpine, on muscarinic and dopaminergic receptors and on phosphoinositide metabolism in rat hippocampus and striatum. Neurochem Int. 1998, 33: 299–306
73. Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N. Changes of locomotor, exploratory and emotional behavior in animal model of depression produced by deficiency of brain monoamine content. Georgian Medical News, 2011; 9, 198: 76-82
74. McEwen B.C. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol psychiatry, 2000, 48: 721-731
75. McKay B.E., Placzek A.N., Dani J.A. Regulation of synaptic transmission and plasticity by neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Pharmacol, 2007, 74: 1120–1133
76. Meaney M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annu Rev Neurosci. 2001; 24: 1161-1192.
77. Meieron L., Wennogle L., Abel M., Coupet J., Lippa A., Raauh C., Beer B. Human brain receptor alternations in suicide victims. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1982, 17, 159-163
78. Millstein R. A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety and depression-related phenotypes in different mouse strains. Neurosci Biobehav Rev. 2007; 31, 1: 3-17
79. Mirescu C., Gould E. Stress and adult neurogenesis. Hippocampus. 2006, 16, 3: 233-238

80. Mirmiran M., van de Poll N.E., Corner M.A., van Oyen H.G., Bour H.L. Suppression of active sleep by chronic treatment with chlorimipramine during early postnatal development: effects upon adult sleep and behavior in the rat. *Brain Res.* 1981, 204: 129–146
81. Mitchell P. J., Redfern P. H. Animal Models of Depressive Illness: The Importance of Chronic Drug Treatment *Current Pharmaceutical Design*, 2005; 11, 2: 171-203
82. Mohapel P., Leanza G., Kokaia M., et al. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiol Aging*. 2005, 26: 939–946
83. Muigg P., Hoelzl U., Palfrader K., Neumann I., Wigger A., Landgraf R., et al. Altered brain activation pattern associated with drug-induced attenuation of enhanced depression-like behavior in rats bred for high anxiety. *Biol. Psychiatry*, 2007, 61: 782–796
84. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia S., Maglakelidze N., Babilodze M., Chijavadze E., Oniani T. Disturbances of Sleep-Wakefulness Cycle and Changes in Density of M2/M4 Muscarinic Receptors in Animal Model of Depression with Super-Sensitivity of Brain Muscarinic Cholinergic System. *Journal of Sleep Research*, Volume 21, Supplement issue 1, 2012, P 568–570
85. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Maglakelidze N., Chijavadze E. Malfunctioning of Brain Muscarinic Cholinergic System in the Period of Early Postnatal Development Leads to Behavioral and Sleep Disturbances in Adult Age Rats and Changes in Density of M2/M4 Muscarinic Receptors. *Journal of Sleep Medicine* Volume 14, Supplement 1, December 2013, e216
86. Nachkebia N., E. Chkhartishvili, O. Mchedlidze, S. Dzadzamia, N. Maglakelidze, M. Babilodze, E. Chijavadze, Development of animal model of depression by new approach intended to induce early postnatal malfunctioning of brain muscarinic cholinergic system leading to its lasting adult super-sensitivity. 7th World Congress of the World Sleep Federation (WSF), Istanbul, Turkey, abstract Book, 2015; 310, 177

87. Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N. Character of the changes in Fear Motivated Declarative Memory in the High Immobilization “Depressive” Rats. *Georgian Medical News*, 2016, 259: 10, 83-89
88. Naudon L., Jay T.M. Opposite behaviors in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat, *Neuroscience*, 130, 2, 2005; 285–293
89. Nestler, E.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
90. Nam H., Clinton S. M., Jackson N.L., Kerman I.A. Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 109, 1-18
91. Nestler, E.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
92. Nestler, E. J., and Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 13, 1161–1169.
93. Nutt D., Leslie A King L.A., Saulsbury W., Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*, 2007, 369, 9566, 1047-1053
94. Overstreet D.H., Rezvani A. H., Janowsky D. S. Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Physiol Behav* 1990; 47, 4: 787–788
95. Overstreet D.H, Russell R.W. Animal models of memory disorders. In *Animal Models of Psychopathology*. In N.W. Bond ed. *Animal Models of Psychopathology*, Sydney Acad. Press, 257-278
96. Overstreet D.H, Russell R.W., Hay D.A., Crocker A.D. Selective breeding for increased cholinergic function: biometrical genetic analysis of muscarinic responses. *Euro psychopharmacology*, 1992; 7, 3: 197–204
97. Overstreet D. H. The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993; 17, 1: 51-68.

98. Overstreet D.H., Friedman E., et.al. The Flinder's sensitive lyne rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci. Behav. Rev.* 29, 4-5: 739-759
99. Overstreet D.H. Modeling Depression in Animal Models. *Methods Mol. Biol.* 2012, 829: 125-144
100. Petit-Demouliere B., Chenu F., Bourin M. Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl.)* 2005; 177: 245–255
101. Picciotto M.R., Addy N.A., Mineur Y.S., Brunzell D.H. It is not “either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol*, 2008, 84: 329-342
102. Pollock B.G. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159: 460–465
103. Popa D., Lena C., Alexandre C., Adrien J. Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *J Neurosci.* 2008; 28: 3546–3554
104. Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977; 229: 327–336
105. Porter R.J., Gallagher P., Thompson J. M., Young A. H. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 214-20.
106. Power A. E., Vazdarjanova A., James L. McGaugh J. L. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2003, 3, 80: 178–193
107. Roland J. J., Mark K., Vetreno R. P., Savage L. M. Increasing Hippocampal Acetylcholine Levels Enhances Behavioral Performance in an Animal Model of Diencephalic Amnesia. *Brain Res.* 2008, 9, 123: 116–127

108. Rowntree D.W., Nevin S., Wilson A. The effects of diisopropylfluorophosphate in schizophrenia and manic-depressive psychosis. *J Neurol Neurosurg*, 1950, 13: 47–62.
109. Rubio S., Miranda R., Cuesta M., Begega A., Santín L.J., Arias J.L. Active Avoidance Conditioning in Rats: Absence of Sex Difference and Estrous Effect. *Psicothema*, 1999, 11: 3, 655-661
110. Salin-Pascual R.J., de la Fuente J.R., Galicia-Polo L., Drucker-Colin R. Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology*, 1995, 121, 4: 476-47
111. Santarelli L., Saxe M, Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants, *Science*. 2003, 301, 5634: 805-809
112. Sarter M., Bruno J.P. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: Differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience*, 2000, 95, 4: 933-952
113. Sapolsky R.M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression a primer of neuron death. *Biological Psychiatry*, 2000, 48: 755-765
114. Sapolsky R.M. Social status and health in humans and other animals, *Annu. Rev. Anthropol.* 2004, 33: 393–418
115. Scarr E. Muscarinic receptors in psychiatric disorders – can we mimic “health”? *Neurosignals*, 2009, 17: 298-310
116. Semba K., Fibiger H.C. Afferent connections of the laterodorsal and the pedunclopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Neurology*. 1992, 323: 387–410

117. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999, 19, 12: 5034-5043
118. Shytle R.D., Silver A.A., Lukas R.J., Newman M.B., Sheehan D.V., Sanberg P.R. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol Psychiatry*, 2002, 7: 525-535
119. Shavgulidze M., Chkhartishvili E., Babilodze M., Rogava N., Nachkebia N. Changes of Exploratory, Locomotor and Motivational-Emotional Behavior in the High Immobilization "Depressive" Rats. *Proceedings Georgian Nat. Acad. Sci.* 2016; 10, 3: 119-125
120. Schildkraut, J., J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry.* 1965, 122, 509-522
121. Scoville W.B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000, 12, 1: 103-113
122. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mark A. Mintun M.A. and Mokhtar H. Gado H.M. Depression Duration but not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 12: 5034-5043
123. Sheline Y.I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry.* 2003, 54, 3: 338-352
124. Shors T.J., Townsend D.A., Zhao M., Kozorovitskiy Y., Gould E. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal dependent learning. *Hippocampus.* 2002; 12: 578-584.
125. Squire L.R., Stark C.E., Clark R.E. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci.* 2004, 27: 279-306
126. Steingard R.J., Yurgelun-Todd D.A., Hennen J., Moore J.C., Moore C.M., Vakili K., Joungh D.A., Katic A., Beardslee W.R., Ranshaw P.F. Increased orbito-

- frontal levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol. Psychiatry*, 2000, 48, 11: 1053-1061
127. Stockmeier C.A., Konick Lisa C. L. C., Overholser J.C., Jurjus G.J., Meltzer H.Y., Harry B.M., Friedman U.L., Rajkowska C. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, 2004, 56: 9, 640-650
 128. Van der Zee E. A., Streefland C., Strosberg A. D., Schroder H., Luiten P. G. Colocalization of muscarinic and nicotinic receptors in cholinceptive neurons of the suprachiasmatic region in young and aged rats. *Brain Res.* 1991, 542, 348–352
 129. van der Zee E.A., Luiten P.G. Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol.* 1999 58 5: 409-471
 130. Van der Borght K., Wallinga A.E., Luiten P.G., Eggen B.J., van der Zee E.A. Morris water maze learning in two rat strains increases the expression of the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule in the dentate gyrus but has no effect on hippocampal neurogenesis. *Behav Neurosci*, 2005, 119: 926-932
 131. Van der Borght K., Havekes R., Bos T., Eggen B. J., Van der Zee E. A. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: relationship with hippocampal neurogenesis. *Behav. Neurosci.* 2007, 121: 324–334
 132. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 2004, 161, 11: 1957-1966
 133. Vogel G. W., Buffenstein A., Minter K., Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990; 14, 1: 49-63
 134. Vogel G., Hagler M. Effects of neonatally administered iprindole on adult behaviors of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996, 55, 1: 157-161
 135. Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res Protocol*, 2001, 8, 1: 1-7

136. Wang J.C., Hinrichs A.L., Stock H., Budde J., Allen R., et. al. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome Human Molecular Genetics, 2004, Vol. 13, No. 17 1903–1911
137. Wegener G., Mathe A. A., Neumann I. D. Selectively Bred Rodents as Models of Depression and Anxiety. Curr Topics in Behavioral Neuroscience, 2012; 12: 139-187.
138. Wong M. L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. Nat Rev Neurosci. 2001; 2, 5: 343-351.