ასაკის ეფექტი ემოციურ სფეროზე, კოგნიტურ ფუნქციებზე და ემოციურ სფეროსა და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობაზე

ნინო ლომიძე

სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებების დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად

სადოქტორო პროგრამა: უჯრედული ნეირომეცნიერება

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მზია ჟვანია, პროფესორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი

2022

როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

ნინო ლომიძე

თარიღი: 25.05.2022

აბსტრაქტი

ასაკი ემოციურ და კოგნიტურ ცვლილებებთან ასოცირდება. ასეთი ცვლილებების ნეიროანატომიური საფუძველი სრულად იდენტიფიცირებული არ არის, თუმცა შესაძლებელია, რომ ერთ-ერთი განმაპირობებელი ფაქტორი ასაკის მატებასთან ერთად, ემოციურ და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართულ თავის ტვინის წამყვან უბნებში განვითარებულ ულტრასტრუქტურულ ალტერაციებს უკავშირდებოდეს.

წარმოდგენილ კვლევაში, **ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტის, ღია ველის ტესტის და მაღალრეზოლუციური ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით, *ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან ვისტარის ხაზის მამრ ვირთაგვებში* შფოთვის ტიპის ქცევა, ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა და მისი პრესინაფსური არქიტექტონიკა ავღწერეთ.**

გარდა ამისა, **მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტის, მორისის წყლის ავზის ტესტის და ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, *ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან ვისტარის ხაზის მამრ და მდედრ ვირთაგვებში* კოგნიტური ფუნქციები და ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა შევისწავლეთ.**

ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტების შესრულებისას, სხვა ჯგუფების ცხოველებთან შედარებით, შფოთვის ტიპის ქცევა გაცილებით გამოხატული ასაკოვან ცხოველებში აღმოჩნდა. პარალელურად, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში - ლიმბურ უბანში, რომელიც შფოთვის ტიპის ქცევის ფორმირებასა და კოგნიტურ ფუნქციებში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს - ულტრასტრუქტურული ცვლილებები განვითარდა. მათი ნაწილი აღდგენას დაუქვემდებარებადი იყო, რაც აღნიშნულ უბანში რიგი ნეირონული ქსელების რეორგანიზაციაზე მიუთითებს. ამის საპირისპიროდ, სხვა ულტრასტრუქტურული ალტერაციები რევერსირებადი იყო, რაც კომპენსატორული პროცესების განვითარების

შესაძლებლობაზე მიანიშნებს. ასაკოვანი ცხოველების ამიგდალას სინაფსების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობის და სინაფსების საერთო რაოდენობის სარწმუნო შემცირება და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რიცხვის სარწმუნო მატება.

მრავალხიდიანი ლაბირინთის და მორისის წყლის ავზის ტესტების შედეგების მიხედვით, ცხოველებში ასაკი- და კონტექტს-დამოკიდებული კოგნიტური ფუნქციების დეფიციტი აღინიშნა. ასაკთან ერთად, ორივე სქესის ვირთაგვებში შეიცვალა ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურაც, ამასთანავე, განსაკუთრებით გამოხატული ალტერაციები CA1 ველში განვითარდა. ამიგდალას მსგავსად, ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურული ალტერაციების ნაწილი ირევერსიული, მეორე ნაწილი კი რევერსიული იყო. ასაკთან ერთად, ცვლილებები მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის პრესინაფსურ არქიტექტონიკასაც შეეხო. კერძოდ, ორივე სქესის ცხოველებში აღინიშნა სხვადასხვა ტიპის სინაფსური ვეზიკულების, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის, და სინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობრივი ცვლილებები. ამგვარად, ასაკოვან ცხოველებში კოგნიტური ფუნქციების შემცირებას თან ახლავს ჰიპოკამპის სპეციფიური უბნის სელექციური ულტრასტრუქტურული რეორგანიზაცია.

საბოლოო ჯამში, ულტრასტრუქტურული და მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები მიუთითებენ, რომ ასაკოვან ორგანიზმებში კომპენსატორული მექანიზმები ჯერ კიდევ მოქმედებენ და ამგვარად, შესაძლებელია განხილული იქნენ, როგორც ასაკის შეჩერების/პრევენციის თერაპიული სამიზნე.

საკვანძო სიტყვები: ასაკის მატება; კოგნიტური ფუნქციები და შფოთვა; ჰიპოკამპის და ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა; სქესთან დაკავშირებული განსხვავება; ვირთაგვა.

Abstract

It is now well established that aging is associated with emotional and cognitive changes. Alghouth the basis of such changes is not fully understood, ultrastructural alterations in key brain areas are likely contributiong factors.

In the present study, using elevated plus maze and open field, we evaluate anxiety-like behavior *in adolescent, adult and aged male Wistar rats.* Besides, using high-resolution transmission electron microscope, we described the ultrastructure and presynaptic architecture of central nucleus of amygdala in Wistar rats of similar age groups.

In addition, using multi-branch maze test, Morris water maze test and transmission electron microscopy, we assess cognitive performance, as well as the ultrastructure and presynaptic architecture of CA1 and CA3 hippocampal areas *in male and female Wistar rats of similar age groups.*

We show that in comparing with adolescent and adult rats, aged animals are more anxious as evidenced by their scores in the elevated plus maze and open field. Aging-related anxiety is associated with ultrastructural changes in the central nucleus of amygdala, brain area intimately involved in anxiety-like behavior and learning and memory. Some modifications are irreversible and indicate the reorganization of neuronal networks. Other modifications are reversible and point to the possibility of the development of compensatory processes. Morphometric analysis of amygdala synapses revealed that the aged rats had a lower presynaptic area as well as the decreased number of synapses, but unexpectedly a higher number of presynaptic mitochondria.

The data of multi-branch maze and Morris water maze tests show age-related decline of cognitive funcions, which is gender- and context-dependent. In aged animas, ultrastructural changes were detected in both areas of the male and female hippocampus, however, the CA1 was the most changed. Like in the case of amygdala, some hippocampal changes are

irreversiable, while other changes are reversible. Concomitantly with ageing, the presynaptic archtitecture of the male and female CA1 area is changed. Thus, quantitative alterations of different types of synaptic vesicles, the number of presynaptic terminals, the length of active zone as well as the number and area of synaptic mitochondria were observed in both, male and female rats. These results indicate that selective ultrastructural changes in specific hippocampal region may accompany cognitive decline in aging rats.

In general, the data of ultrastructural and morphometric analysis demonstrate that compensatory mechanisms are still orepating during aging and hence may be a target for therapeutic intervention at this stage of lifespan.

Key words: Aging; Cognition and anxiety; Ultrastructure and presynaptic architecture of the hippocampus and central nucleus of amygdala; sex-related difference; Rat.

მადლობა

განსაკუთრებული მადლობა მინდა გადავუხადო სადოქტორო ნაშრომის სამეცნიერო ხელმძღვანელს, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის სრულ პროფესორს, ქალბატონ მზია ჟვანიას, თავდაუზოგავი შრომისა და კვლევის განხორციელების თითოეულ ეტაპში აქტიური მონაწილეობისთვის და უკუკავშირისთვის.

მადლობას ვუხდი ი. ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრს, რომლის ბაზაზე მოხდა ქცევითი ტესტების ჩატარება და ანალიზი. განსაკუთრებული მადლობა ნინო ფოჩხიძეს გაწეული დახმარებისთვის.

და ბოლოს, მადლობას ვუხდი ჩემს მეუღლეს ალექსანდრე მუმლაძეს ნაშრომზე მუშაობის პროცესში უწყვეტი მხარდაჭერისა და ხელშეწყობისათვის.

სარჩევი

აბსტრაქტი ii
სარჩევი vii
გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი ix
ცხრილების ჩამონათვალი x

შესავალი 1

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ასაკი - ზოგადი დახასიათება. 5

1.2. ასაკი და ცენტრალური ნერვული სისტემა; ამიგდალა და ჰიპოკამპი 8

1.3. შფოთვა - ამიგდალას და ჰიპოკამპის სტრუქტურული ცვლილებები 14

1.4. ასაკი - ამიგდალა და ჰიპოკამპი 15

1.5. თავის ტვინის პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია 19

1.6. ასაკი და თავის ტვინის უბნების პრესინაფსური არქიტექტონიკა 20

1.7. ასაკი და სქესი 23

2. მასალა და მეთოდები 28

2.1. ცხოველები 28

2.2. ქცევითი ექსპერიმენტები 28

2.2.1. მრავლხიდიანი ლაბირინთის ტესტი - დასწავლა და მეხსიერება 29

2.2.1.1. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი 31

2.2.2. მორისის წყლის ავზის ტესტი - სივრცითი მეხსიერების შეფასება 31

2.2.2.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი 34

2.2.3. ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი - შფოთვის ტიპის ქცევის შეფასება 34

2.2.3.1. ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი 36

2.2.4. ღია ველის ტესტი - შფოთვის ტიპის ქცევის შეფასება 36
2.2.4.1. ღია ველის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი 37
2.3. ელექტრონული მიკროსკოპია 38
2.3.1. მასალის მომზადება 38
2.3.2. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ჰიპოკამპის CA1 ველი 40
2.3.2.1. რაოდენობრივი მონაცემების სტატიტიკური ანალიზი 44
2.3.3. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვი 44
2.3.3.1. რაოდენობრივი მონაცემების სტატიტიკური ანალიზი 45
3. საკუთარი მონაცემები 46
3.1. ქცევა 46
3.1.1. ქცევა მრავალხიდიან ლაბირინთში 46
3.1.2. ქცევა მორისის წყლის ავზში 48
3.1.3. ქცევა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში 58
3.1.4. ქცევა ღია ველში 60
3.2. ელექტრონული მიკროსკოპია 62
3.2.1. ჰიპოკამპი - ულტრასტრუქტურა 62
3.2.1.1. ჰიპოკამპი - პრესინაფსური არქიტექტონიკა 65
3.2.2. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი - ულტრასტრუქტურა 76
3.2.2.1. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი - პრესინაფსური არქიტექტონიკა 80
4. მონაცემების განსჯა 86
4.1. ასაკი, შფოთვა და შფოთვის ფორმირებაში ჩართული ლიმბური კომპონენტის, ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა 86
4.1.1. შფოთვის ტიპის დარღვევები 86
4.1.1.1. ასაკთან დაკავშირებული შფოთვა და ამიგდალას მორფოლოგიის ცვლილებები 87

4.1.3. ასაკი და ამიგდალას პრესინაფსოარქიტექტონიკა 89
4.2. ასაკი, კოგნიტური ფუნქციები და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული ლიმბური წარმონაქმნის, ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა 92
4.2.1. ასაკი და ჰიპოკამპის პრესინაფსოარქიტექტონიკა 99
შედეგები 104

გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება 30
სურათი 2. მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება 33
სურათი 3. ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება 35
სურათი 4. ლოკომოტორული აქტივობის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება 37
სურათი 5. ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეიროპილის ფრაგმენტი 41
სურათი 6. სინაფსური ვეზიკულები, გაერთიანებული სამ ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერში 43
სურათი 7. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტის შედეგები 47
სურათი 8. მორისის წყლის ავზის ტესტის შედეგები. მეხსიერების შეძენის ფაზა. 51
სურათი 9. მორისის წყლის ავზის ტესტის ინფორმაციის ამოღების ფაზის პირველი სესიის შედეგები - ინფორმაციის დაგროვებიდან 30 წუთის შემდეგ: 53
სურათი 10. მორისის წყლის ავზის ტესტის ინფორმაციის ამოღების ფაზის მეორე სესიის შედეგები - ინფორმაციის დაგროვებიდან 24 საათის შემდეგ: 57
სურათი 11. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველების ქცევა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში 59

სურათი 12. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველების ქცევა ღია ველში 61
სურათი 13. ჰიპოკამპის CA1 ველი - მამრი ვირთაგვები 64
სურათი 14. სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსური კომპონენტების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები 70
სურათი 15. სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსურ ტერმინალებში არსებული სინაფსური ვეზიკულების კლასტერები 74
სურათი 16. სხვადასხვა ასაკის მამრი ვირთაგვების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი 78
სურათი 17. ასაკოვანი მამრი ვირთაგვას ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ნეიროპილის ფრაგმენტები 80
სურათი 18. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი მამრი ვირთაგვების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები 83

ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. მორისის წყლის ავზი, ინფორმაციის შეძენის ფაზა. მრავალჯერადი შედარების შედეგები 49
ცხრილი 2. მორისის წყლის ავზი, ინფორმაციის ამოღების ფაზა. მრავალჯერადი შედარების შედეგები 55

შესავალი

ასაკის მატება (აქტიური დაბერება, ეიჯინგი) ბუნებრივი, უნივერსალური და გარდაუვალი ფიზიოლოგიური პროცესია. ასაკთან ერთად ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემებში მრავალი ნეგატიური ცვლილება აკუმულირდება, რაც შესაბამისი ფუნქციების პროგრესულ შემცირებას, საბოლოო ჯამში კი, ორგანიზმის სიკვდილს იწვევს. ფუნქციების შემცირებასთან ერთად, მნიშვნელოვნად იზრდება ორგანიზმის მოწყვლადობა მთელი რიგი დაავადებების მიმართ. კერძოდ, ქრონოლოგიურ ასაკთან ერთად, პროგრესულად მატულობს კარდიოვასკულარული პათოლოგიების, ართრიტების, კატარაქტას, დიაბეტის, ჰიპერტენზიის, ჰანტინგტონის, პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადებების, ასევე რიგი სხვა დარღვევების მქონე პაციენტების რიცხვი. ამიტომ აღნიშნული პათოლოგიები ხშირად განიხილება, როგორც ასაკთან ასოცირებული. თუმცა ასაკის მატება მხოლოდ ფიზიოლოგიური ფენომენი არ არის: იმავდროულად ის ფსიქოლოგიური და სოციალური პროცესების დინამიურ ალტერაციებთან და ინდივიდისა და გარემოს ურთიერთდამოკიდებულების შეცვლასთან ასოცირდება.

ამასთანავე, არსებობს ხანშიშესული ადამიანების (80 წელი და მეტი) საკმაოდ დიდი ჯგუფი, რომელთა ფიზიკური და მენტალური მდგომარეობა ასაკის მატებასთან ერთად არ იცვლება. მეორე მხრივ, არიან ინდივიდები, რომლებშიც ეიჯინგის ნიშნები უკვე ახალგაზრდობაში ვლინდება. ვინაიდან ასაკის მექანიზმები სრულყოფილად შესწავლილი არ არის, ასეთი ვარიაბელობის მიზეზი უცნობია. თუმცა თავისთავად ასეთი ვარიაბელობის არსებობის ფაქტი მიუთითებს, რომ ფიზიოლოგიური დაბერება ყოველთვის პათოლოგიურ ცვლილებებთან ასოცირებული არ არის. ამგვარად, აუცილებელია ასაკის მატების მექანიზმების სრულყოფილი ცოდნა, რათა შესაძლებელი გახდეს ასაკთან დაკავშირებული ნეგატიური პროცესების შეჩერება და/ან პრევენცია.

ვინაიდან ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები თავდაპირველად უჯრედის დონეზე ვითარდებიან, უკანასკნელ წლებში, ასაკის ფენომენის შესწავლისას, განსაკუთრებულ ყურადღებას უჯრედულ და მოლეკულურ დონეს ანიჭებენ. მაგრამ თუ ასაკთან ასოცირებული მოლეკულური ალტერაციები შედარებით მრავალრიცხოვან შრომებშია აღწერილი, გაცილებით მცირეა მონაცემები სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ნატიფ აღნაგობაში ასაკთან ერთად განვითარებული ალტერაციების თაობაზე. ასეთი ტიპის კვლევები კი უმნიშვნელოვანესია, განსაკუთრებით, თუ გავითვლისწინებთ უკანასკნელ წლებში დამკვიდრებულ შეხედულებას, რომლის თანახმად ნებისმიერი ნანოპათოლოგიის მკურნალობა, შესაბამისი მოლეკულური ცვლილებების ზედმიწევნით ცოდნასთან ერთად, უჯრედის ნანოსტრუქტურული მოდიფიკაციების სიღრმისეულ ანალიზს მოითხოვს.

ასაკის მატების მიმართ ერთ-ერთი განსაკუთრებით მგრძნობიარე ცენტრალური ნერვული სისტემაა. კერძოდ, კარგად ცნობილია, რომ ასაკოვან ინდივიდებში ხშირად დარღვეულია კოგნიტური ფუნქციები და ემოციური სფერო. ვითარდება ასევე მთელი რიგი ნევროლოგიური მდგომარეობები - პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადებები, ჰანტინგტონის ქორეა და სხვ. კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, ყოველი ასეთი მდგომარეობის დროს, ცენტრალური ნერვული სისტემის მთელ რიგ უბნებში სპეციფიური მაკრო-, მიკრო- და მოლეკულური დარღვევები ვითარდებიან. ასეთ უბნებს შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია ლიმბური სისტემის ინტეგრალური კომპონენტები, პირველ რიგში კი, ამიგდალა და ჰიპოკამპი. აღნიშნული კომპონენტების ასეთი განსაკუთრებულობა მათ ფუნქციებს უკავშირდება: ამიგდალა წამყვან როლს ასრულებს ემოციური სფეროს სხვადასხვა პროცესების ფორმირებასა და მოდულაციაში, ხოლო ჰიპოკამპი კოგნიტური ფუნქციების ორგანიზაციაშია უმნიშვნელოვანესი. შესაბამისად, გაჩნდა მყარი მოსაზრება, რომ ასაკთან ასოცირებული კოგნიტური დარღვევები და ემოციური დეფიციტი დიდწილად სწორედ ამიგდალას და ჰიპოკამპის ნეიროანატომიურ ცვლილებებს უნდა უკავშირდებოდეს. მაგრამ, თუ აღნიშნულ უბნებში ასაკის მატების

პარალელურად განვითარებული რიგი მაკრო-, მიკრო- და მოლეკულური ცვლილებები შედარებით კარგად არის გაშუქებული, შესაბამისი ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები მხოლოდ მცირერიცხოვან კვლევებში და მხოლოდ ნაწილობრივად არის აღწერილი. მითუმეტეს, არაფერია ცნობილი თუ როგორ ვლინდება ასაკი აღნიშნული უბნების პრესინაფსოარქიტექტონიკაზე. თუმცა, დამატებით შესწავლას ასევე მოითხოვს ასაკისთვის დამახასიათებელი კოგნიტური და ემოციური ქცევითი დარღვევების მთელი რიგი ასპექტები - მიუხედავად იმისა, რომ ასაკთან დაკავშირებულ საკითხებს შორის, კოგნიტური და ემოციური სფერო განსაკუთრებით კარგად არის გაშუქებული. ამის მიზეზი შემდეგია: ძირითადად, ერთი კლინიკური ან ერთი ექსპერიმენტული კვლევის ფარგლებში, ასაკთან დაკავშირებული ემოციური და კოგნიტური ცვლილებების დინამიკა მხოლოდ ორ ასაკობრივ ჯგუფზეა შედარებული (ახალგაზრდა და ზრდასრული ინდივიდები/ცხოველები, ზრდასრული და ასაკოვანი ინდივიდები/ცხოველები, ახალგაზრდა და ასაკოვანი ინდივიდები/ცხოველები), რაც მნიშვნელოვნად ზღუდავს ეიჯინგთან დაკავშირებული პროცესების ანალიზს. თავის მხრივ, ცნობილი მიზეზების გამო, სხვადასხვა კვლევებზე მიღებული შედეგების შედარება მეტწილად მართებული არ არის. შესაბამისად, განსაკუთრებით მრავლისმომტანი უნდა იყოს ერთი კვლევის ფარგლებში რაც შეიძლება მეტი ასაკობრივი ჯგუფების ცხოველების ემოციური და კოგნიტური ფუნქციების სხვადასხვა ასპექტების, მათ შორის, მორფოლოგიური საკითხების შეფასება. კიდევ ერთი უმნიშვნელოვანესი საკითხი, რომელიც განსაკუთრებულ ყურადღებას მოითხოვს, ასაკის და სქესის ურთიერთდამოკიდებულება ანუ ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებების განვითარებაში სქესის როლის გამოვლენაა. თუმცა ამ მიმართულებითაც, მეტწილად მხოლოდ კლინიკური, მოლეკულურ-ბიოლოგიური და ქცევის მონაცემებია შეფასებული. ამასთანავე, უმეტეს შემთხვევებში, ასეთი მონაცემებიც მხოლოდ ორ ასაკობრივ ჯგუფზეა მიღებული. რაც შეეხება მორფოლოგიურ, განსაკუთრებით კი,

ელექტრონულ-მიკროსკოპულ ასპექტებს, სხვადასხვა სქესის ცხოველებში ასაკის გავლენა მხოლოდ ერთეულ კვლევებშია აღწერილი.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, **წარდგენილ კვლევაში *ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან ვისტარის ხაზის მამრ ვირთაგვებში*, შესაბამისი ტესტების გამოყენებით, შფოთვის ტიპის ქცევა ავღწერეთ. პარალელურად, მაღალრეზოლუციური ელექტრონული მიკროსკოპიის და ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული მიდგომით, იგივე ცხოველებში შფოთვის ტიპის ქცევაში ჩართული თავის ტვინის ლიმბური წარმონაქმნის - ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა შევისწავლეთ. და ბოლოს: *იგივე ასაკის ვისტარის ხაზის მამრ და მდედრ ვირთაგვებში,* ქცევითი ტესტებით და ელექტრონული მიკროსკოპიით, კოგნიტური ფუნქციები და ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა შევაფასეთ.**

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ასაკი - ზოგადი დახასიათება

მსოფლიოში ასაკოვან ადამიანთა რიცხვი ყოველწლიურად მატულობს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2021 ოქტომბრის მონაცემების თანახმად, 2015 წელთან შედარებით, 2050 წლისთვის ეს რიცხვი თითქმის გაორმაგდება (12% vs. 22%) (Ageing and health, who.int). თავის მხრივ, ასაკის მატება (აქტიური დაბერება, ეიჯინგი) ხშირად ინდივიდის ბიოლოგიური, ფიზიოლოგიური, ფსიქოლოგიური, სოციალური პროცესების და გარემოსთან მისი ურთიერთამდოკიდებულების ცვლილებებთან ასოცირდება. გარდა ამისა, ასაკის მატება ადამიანებში სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების განვითარების ერთ-ერთ მთავარ რისკ-ფაქტორად მოიაზრება. კერძოდ, ქრონოლოგიურ ასაკთან ერთად, სარწმუნოდ იზრდება ათეროსკლეროზის, კარდიოვასკულარული პათოლოგიების, ართრიტების, კატარაქტას, ოსტეოპოროზის, მე-2 ტიპის დიაბეტის, ჰიპერტენზიის, ჰანტინგტონის, პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადებების და რიგი სხვა დარღვევების მქონე პაციენტების რიცხვი. ამგვარად, ასაკის მატება მედიცინის და სოციალური ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. თუმცა ასევე აღსანიშნავია, რომ არსებობს ხანდაზმული ინდივიდების (მათ შორის, 80 წლის და მეტი) საკმაოდ მრავალრიცხოვანი ჯგუფი, რომელთა ფიზიკური და მენტალური უნარები 20-25 წლის ინდივიდების მსგავსია. ამის საწინააღმდეგოდ, არც თუ ისე იშვიათია ინდივიდები, რომლებშიც ასაკისთვის დამახასიათებელი ფიზიკური და მენტალური უნარების დაქვეითება უკვე ადრეულ ასაკში ვლინდება (United Nations. Population Aging, 2015). ასეთი ვარიაბელობის მიზეზი კომპლექსურია და ბოლომდე გარკვეული არ არის. ამგვარად, აუცილებელია ასაკის მატებასთან დაკავშირებული პროცესების შემდგომი სიღრმისეული გაშუქება.

ცნობილია, რომ ასაკის მატებასთან (ეიჯინგთან) ასოცირებული პროცესები თავდაპირველად უჯრედის დონეზე ვითარდებიან. თავის მხრივ, უჯრედის „დაბერება“, რაც, პირველ რიგში, მისი კომპლექსური ფიზიოლოგიური ციკლის პროგრესულ შემცირებაში ვლინდება, იმავდროულად დაბერებასთან ასოცირებული მთელი რიგი დაავადებების (ათეროსკლეროზის, ოსტეოართრიტის, დიაბეტის და სხვ.) შემთხვევებშიც აღინიშნება. ამიტომ ვარაუდობენ, რომ დაბერების და ასაკთან ასოცირებული ზოგიერთი დაავადებების გამომწვევი რიგი მექანიზმები საერთო შეიძლება იყოს.

კლინიკური და ლაბორატორიული კვლევების საფუძველზე, ასაკის გამომწვევ ბიოლოგიურ მიზეზებთან დაკავშირებით, მთელი რიგი თეორიები შემუშავდა (Kirkwood, 2005; Weinert and Timiras, 2003; Goldsmith, 2017). ამასთანავე, თუ შედარებით ადრეულ კვლევებში, რომლებშიც ეიჯინგის მოლეკულური მექანიზმები განიხილება, ყურადღება, ძირითადად, რომელიმე ერთ კონკრეტულ ფაქტორზეა ფოკუსირებული - მაგალითად, **სომატური მუტაციების აკუმულაციაზე, ტელომერების დამოკლებაზე, ცილების დაზიანებაზე ან მიტოქონდრიების დისფუნქციებზე,** 1990-იანი წლების ბოლოს ნათელი ხდება, რომ ერთი კონკრეტული მექანიზმის ამოქმედება დაბერების კომპლექსურ პროცესს ვერ გამოიწვევს. ამგვარად, აუცილებელია ეიჯინგთან დაკავშირებული სხვადასხვა მექანიზმების გამოვლენა და ასეთი მექანიზმების კომპლექსური მოქმედების შეფასება. ამასთანავე, ვარაუდობენ, რომ ეიჯინგის ერთ-ერთი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი მექანიზმი თავისუფალი რადიკალების ფორმირებას და, შესაბამისად, მიტოქონდრიების ჩართულობას ეფუძნება (ეიჯინგის „თავისუფალი რადიკალების თეორია“ - Biesalski, 2002; Stefanakos and Sanz, 2018). კერძოდ, ასაკთან ერთად, მიტოქონდრიების დაზიანებას ROS-ის (Reactive Oxygen Species) სიჭარბეს უკავშირებენ, რამაც, თავის მხრივ, ყველა მოლეკულური კომპონენტების პროგრესული დაზიანება უნდა გამოიწვიოს (Biesalki, 2002; Kowald and Kirkwood, 1996). Aging network თეორიის და აღნიშნული ფიზიოლოგიური პროცესის

პირველი ინტეგრაციული მათემატიკური მოდელი სწორედ ასეთი ტიპის მონაცემებს ეფუძნება (Kowald and Kirkwood, 1996).

ამგვარად, ასაკის მატებასთან ერთად უჯრედის დონეზე განვითარებული ცვლილებები რიგი შეუქცევადი მოლეკულური დარღვევების შედეგი უნდა იყოს. ასეთი მოლეკულური დეფექტები, აკუმულირდებიან რა უჯრედებში (Auley et al., 2017; Kirkwood, 2005; Grimm and Eckert, 2017; Sanchez-Contreras and Kennedy, 2022), ასაკოვან ორგანიზმში სხვადასხვა ტიპის ქსოვილების დისფუნქციებს და, შესაბამის პათოლოგიებს, მათ შორის, ასაკთან ასოცირებული დაავადებების განვითარებას იწვევენ. კერძოდ, ცნობილია, რომ ორგანიზმის ყველა ტიპის უჯრედებში ე.წ. უჯრედის ფუნქციობის საკონტროლო სისტემები არსებობს. ასეთი სისტემების აქტივობა მოლეკულური დარღვევების ამოცნობას და მათზე საპასუხოდ სპეციალური, დამცველობითი მექანიზმების ჩართვას გულისხმობს. თავის მხრივ, ასეთი მექანიზმების ამოქმედება აღნიშნული მოლეკულური დარღვევების აღდგენისკენ და/ან უჯრედის მოლეკულური/სტრუქტურული დეფექტებისგან განთავისუფლებისკენ არის მიმართული. თუმცა, ძირითადად, ასეთი მექანიზმების ეფექტურობა სრულყოფილი (100%-იანი), ჯანმრთელ ორგანიზმშიც კი არ არის. მითუმეტეს, მათი მნიშვნელობა საგრძნობლად მცირდება მთელი რიგი პათოლოგიური და ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის, ეიჯინგის დროს. მაგრამ უკლებლივ ყველა მოლეკულური კომპონენტი, დნმ-ის, ცილების, ლიპიდების და ორგანელების ჩათვლით, დაზიანებისადმი მოწვლადია. დაზიანების მიზეზი კი მრავალგვარია: კერძოდ, შესაძლებელია იყოს (1) ინტრაცელულარული - როგორიცაა, მაგალითად, რეაქტიული ჟანგბადის ან რეაქტიული ნიტროგენის ნაერთების (ROS ან RNS) მოქმედება და (2) ექსტრაცელულარული, რაც გარე ფაქტორების, მაგალითად, ულტრაიისფერი სხივების, ირადიაციის ან ტოქსინების ნეგატიურ ეფექტებს გულისხმობს. სიცოცხლის განმავლობაში სხვადასხვა ინდივიდებზე ასეთი ფაქტორების ზემოქმედება განსხვავებულია. დიდწილად სწორედ ამით შეიძლება აიხსნას ასაკთან

დაკავშირებული ცვლილებების ჰეტეროგენურობა, რაც სხვადასხვა ინდივიდებში ვლინდება (Jansen-Durr and Osiewacz, 2002; Gasek et al., 2021; Ferrucci and Kuchel, 2021). თუმცა გასათვალისწინებელია ასევე გენეტიკა, ეპიგენეტიკა, ფიზიკური აქტივობა და შანსი.

როგორც აღინიშნა, ასაკის ფენომენის მრავალი წარმატებული კვლევების მიუხედავად, აღნიშნული ფიზიოლოგიური პროცესის და მასთან ასოცირებული ნეგატიური მდგომარეობების განვითარების გამომწვევი მექანიზმები და მიზეზები შემდგომ სიღრმისეულ გაშუქებას მოითხოვს. სწორედ ასეთი ტიპის ცოდნას დაეფუძნება ახალი ტიპის ნანოთერაპიული სტრატეგიების შემუშავება, რომელთა გამოყენებით შესაძლებელი გახდება ასაკის მატებასთან ერთად უჯრედების სტრუქტურულ და მოლეკულურ დონეზე განვითარებული დარღვევების აღმოფხვრა (მაგალითად, სენესცენტურ უჯრედებზე სელექციური მოქმედებით და მათი სეკრეტომების დარღვევის გზით). არანაკლებ მნიშვნელოვანია ე.წ. ფიზიოლოგიური დაბერების ფენომენის შესწავლა, ანუ ასაკის მატების ისეთი ფორმის, რომელიც სპეციფიური დაავადებების განვითარებასთან ასოცირებული არ არის.

1.2. ასაკი და ცენტრალური ნერვული სისტემა; ამიგდალა და ჰიპოკამპი

ასაკის მიმართ ერთ-ერთი განსაკუთრებით მოწვლადი ცენტრალური ნერვული სისტემა, კერძოდ კი, თავის ტვინია (Fulop et al., 2019; da Costa et al., 2016). მართლაც, სწორედ ხანშიშესულ ინდივიდებში ხშირად აღინიშნება სხვადასხვა სახის ნევროლოგიური და ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, მათ შორის, ჰანტინგტონის, პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადებებები და მრავალრიცხოვანი ემოციური, მოტორული და კოგნიტური დეფექტები (Risacher and Saykin, 2019; Geraudie et al., 2021; Ito et al., 2022).

არსებობს მთელი რიგი *თეორიული მტკიცებულებები,* რომელთა თანახმად, ასაკის მატებასთან ერთად ემოციებთან დაკავშირებული პროცესები შედარებით პოზიტურ ელფერს უნდა იღებდნენ. თუმცა რიგი კლინიკური კვლევები ასაკოვან ინდივიდებში აფექტურ გამოცდილებასთან, ემოციების რეგულაციებსა და ემოციების აღქმასთან დაკავშირებით, გარკვეულწილად განსხვავებულ სურათს გვთავაზობენ. კერძოდ, თუ აფექტურ გამოცდილებასთან დაკავშირებით, მართლაც არის მთელი რიგი მონაცემები ასაკთან ასოცირებული დადებითი ტრაექტორიების თაობაზე, ემოციების რეგულაციებთან მიმართებაში ცალსახა სურათი არ აღინიშნება, ხოლო ემოციების აღქმაზე ასაკის ეფექტი დიდწილად უარყოფითია. შესაბამისად, გაჩნდა ვარაუდი, რომ ასაკი ემოციების ორგანიზაციასა და მოდულაციაში ჩართულ თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების აღნაგობაზე, ფუნქციასა და ქიმიზმზე განსხვავებულად უნდა მოქმედებდეს (Gurera and Isaacowitz, 2019; Peterson et al., 2020; Schweizer et al., 2019; Wang et al., 2020). ემოციურ სფეროზე ასაკის ეფექტების შეფასებისას, ასეთი მოსაზრება აუცილებლად ყურადსაღებია, თუმცა უმნიშვნელოვანესია რიგი სხვა დამატებითი მოდერატორების, მათ შორის, კონტექსტუალური ფაქტორების და ინდივიდუალური განსხვავებების გათვალისწინება (Peterson et al., 2020; Schweizer et al., 2019).

ასაკის მატებასთან ასოცირებულ ემოციური სფეროს დარღვევებს შორის, განსაკუთრებით ხშირად შფოთვასთან ასოცირებული მდგომარეობები ვლინდებიან (ინდივიდების 10-20%). მათ შორის ყველაზე გავრცელებული გენერალიზებული შფოთვაა (Generalized Anxiety Disorder). მრავალი ნეიროკლინიცისტის აზრით, ასაკოვან ადამიანებში ასეთი მდგომარეობა გაცილებით ხშირია, ვიდრე დეპრესიები და კოგნიტური დარღვევები. აღინიშნება ასევე ფობიები, პანიკური დარღვევები და ობსესიურ-კომპულსიური მოშლილობები.

თავის მხრივ, მრავალრიცხოვანი კვლევების საფუძველზე ცნობილი გახდა, რომ შფოთვა თავის ტვინის გარკვეულ უბნებს შორის მუდმივი „ჩეთის“ შედეგია.

ასეთი უბნები პირობითად „შიშის ნეირონულ ქსელში“ არიან გაერთიანებული. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული ქსელის არც ერთ უბანს შფოთვის გამოწვევა დამოუკიდებლად არ შეუძლია. თუ რა იწვევს შფოთვას და როგორ აღიქვამს მას ინდივიდი, ასეთი უბნების კომპლექსურ ურთიერთობებზეა დამოკიდებული. აღსანიშნავია ისიც, რომ შფოთვას და ზოგადად შიშს, პირველ რიგში, როგორც ავტონომიური ნერვული სისტემით ტრიგერირებული ქიმიური და ელექტრული სიგნალების კომპლექსური ნაკადის შედეგს განიხილავენ. ქცევის დონეზე ასეთი შედეგი, ძირითადად, ბრძოლა-გაქცევის რეაქციაში (fight or flight), კერძოდ კი, სპეციფიურ ფიზიკურ მახასიათებლებში - გულის სიხშირის, წნევის და კუნთების შეკუმშვის მატებასა და სტრეს-პასუხის განვითარებაში ვლინდება. პარალელურად, შიშთან დაკავშირებულ სტიმულზე საპასუხოდ, თავის ტვინის მთელი რიგი უბნები ირთვებიან. ყოველი უბანი მისთვის მკაცრად განკუთვნილ როლს ასრულებს, თუმცა წამყვანი მნიშვნელობას ნუშისებრ სხეულს - ამიგდალას ენიჭება *(განხილულია ქვევით).*

შფოთვის და ზოგადად შიშის აღმოცენების მექანიზმები მთელ რიგ თეორიებშია განხილული. ყოველი ასეთი თეორია, მეტ-ნაკლები განსხვავებით, შფოთვასთან/შიშთან ასოცირებულ პროცესებში თავის ტვინის ორი უმნიშვნელოვანესი პირობითი დანაყოფის - „კოგნიტური თავის ტვინის“ და „ემოციური თავის ტვინის“ კომპონენტების მონაწილეობას ეფუძნება. „კოგნიტური თავის ტვინი“ ფრონტალური წილის სტრუქტურებით არის წარმოდგენილი. ასეთ სტრუქტურებში სენსორული შეგრძნებების და აზრების ერთ გამოცდილებაში ინტეგრირება ხდება. თავის მხრივ, „ემოციური თავის ტვინის“ კომპონენტების აბსოლუტური უმრავლესობა (მათ შორის, **ლიმბური ამიგდალა, ჰიპოკამპი, თალამუსი და ჰიპოთალამუსი)** თავის ტვინის სიღრმეში არიან განლაგებული. „ემოციური თავის ტვინის“ კიდევ ერთი კომპონენტი, რომელიც შფოთვის ტიპის ქცევაში აქტიურად არის ჩართული, **სენსორული ქერქია**, კერძოდ, მისი გარკვეული უბნებია.

შფოთვის/შიშის ფორმირების თეორიების თანახმად, შფოთვა ვითარდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ემოციური თავის ტვინის სიგნალები კოგნიტური თავის ტვინის სიგნალებს ახშობენ და ცნობიერებაში აღწევენ.

როგორც აღინიშნა, შიშთან/შფოთვასთან დაკავშირებული ქცევის ფორმირებაში განსაკუთრებული როლ ამიგდალას ენიჭება (Guadagno et al., 2017; Sah, 2017; Shi et al., 2022). ლიმბური სისტემის აღნიშნული კომპონენტი შიშის სტიმულებს *შეუცნობლად* აღიქვამს და მათ გარკვეულ ემოციურ შეფერილობას და კონტექსტს ანიჭებს. შემდეგ ეტაპზე ამიგდალაში, კოგნიტური და ემოციური კონფლიქტის თაობაზე, ექსტრაამიგდალური სიგნალები ფორმირდება, რაც საშუალებას აძლევს „კოგნიტურ თავის ტვინს“ მოახდინოს შეუცნობადი რეაქციის კომპენსირება და სწორი რეაგირების უნარი შეინარჩუნოს. კერძოდ, ამიგდალას ემოციური პასუხების ჩახშობა მეტწილად ფრონტალური წილის „კოგნიტურ“ დანაყოფში - ცინგულარული ქერქის წინა უბანში ხდება. შედეგად, ინდივიდს საშუალება აქვს განსაზღვროს, თუ რამდენად საჭიროა ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში “fight or flight” რეაქცია. ამგვარად, როგორც აღინიშნა, შფოთვა ვითარდება მაშინ, როდესაც „ემოციურ“ და კოგნიტურ ტვინს“ შორის სწორი ურთიერთობა დარღვეულია.

შფოთვის რეაქციის ფორმირებაში არანაკლებ მნიშვნელოვანია ლიმბური სისტემის მეორე წამყვანი კომპონენტის, ჰიპოკამპის როლი. ცნობილია, რომ ჰიპოკამპი მეხსიერების ფორმირებასა და კოგნიტურ ფუნქციებში ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს. თავის მხრივ, შიშის ფორმირებასა და აღქმაში მეხსიერების მონაწილეობა აუცილებელია. კერძოდ, თუ ამიგდალა სტიმულს გარკვეულ ემოციურ კონტექსტს ანიჭებს, ჰიპოკამპი ასეთ სტიმულზე საპასუხოდ შიშის დასწავლასა და განპირობებაში ირთვება. მისი დაზიანების შემთხვევაში, შიშთან დაკავშირებულ მოვლენაზე არასწორი რეაქციის განვითარებაა შესაძლებელი.

„ემოციური თავის ტვინის“ კიდევ ერთი დანაყოფი, რომელიც სენსორულ (სმენის, მხედველობის და ყნოსვით) სტიმულებზე საპასუხოდ ემოციური პასუხების,

მათ შორის, შფოთვის ფორმირებაში მონაწილეობს, მეორადი სენსორული ქერქია. კერძოდ, სენსორული ქერქის და ამიგდალას ურთიერთკავშირის მეშვეობით, სენსორული ქერქის შესაბამისი რეცეპტორები შიშთან დაკავშირებულ სტიმულებს აღიქვამენ. შედეგად, ჰიპოკამპის მონაწილეობით „შენახული“ მეხსიერების საფუძველზე, შიშზე საპასუხოდ კომპლექსური რეაქცია ტრიგერირება (Lacagnina et al., 2019; Li et al., 2021; Zhang et al.,et al., 2021).

შფოთვის ფორმირებაში მნიშვნელოვანია ასევე ქერქქვეშა დანაყოფების - თალამუსის და ჰიპოთალამუსის როლი. კერძოდ, ცნობილია, რომ თალამუსის ერთ-ერთი წამყვანი ფუქცია თავის ტვინის სხვადასხა დანაყოფებიდან შემოსული სიგნალების, მათ შორის, „შიშის სიგნალების“ ინტეგრაციაა (Chen and Bi, 2019; Chen and al., 2022; Zhu et al., 2022). თალამუსის მეორე მნიშვნელოვანი ფუნქცია თავის ტვინის ქერქის სხვადასხვა უბნებში სტიმულების, მათ შორის, შიშთან ასოცირებული სტიმულების მიზანმიმართული გადაცემაა *(მეტწილად პრეფრონტალური ქერქის დანაყოფებში)* (Jacques et al., 2019; Izquierdo et al., 2016).

თავის მხრივ, **ჰიპოთალამუსი უშუალოდ ჩართულია fight or flight პასუხის ფორმირებასა და განხორციელებაში.** ძალიან ზოგადად: ცენტრალური პროექციების მეშვეობით, ამიგდალა ჰიპოთალამუსის და თავის ტვინის ღეროს შესაბამის სტრუქტურებს უშუალოდ უკავშირდება. შიშის სტიმულებზე საპასუხოდ, აღნიშნული კავშირები ქცევით და ფიზიოლოგიურ რეაქციებს ასტიმულირებენ: იგულისხმება ჰიპოთალამუსის სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაზე და სტრეს-ღერძზე მოქმედება (Baldi et al., 2021; Esteban et al., 2020; Hasan et al., 2019).

მაგრამ ასეთი ტიპის კვლევების მნიშვნელობის მიუხედავად, ემოციების, კერძოდ კი, შიშის/შფოთვის ფორმირებასთან დაკაშირებული მთელი რიგი ფიზიოლოგიური ასპექტები შემდგომ გაშუქებას მოითხოვს. ამასთანავე უდავოა, რომ შიშზე პასუხების ფორმირებაში წამყვანი როლი ამიგდალას, ჰიპოკამპს, ჰიპოთალამუსს და სენსორულ ქერქს ეკუთვნის. შიშის სტიმულზე საპასუხოდ, ისინი კომპლექსურად მოქმედებენ, თუმცა შესაბამისი რთული ნევროლოგიური პასუხების

რეგულაციაში ყოველი მათგანის ნეირონული კავშირების და ქიმიური სიგნალების მონაწილეობა დღესაც ბუნდოვანია. აღნიშნული საკითხის გარკვევის მიზნით, კვლევები მრავალი მიმართულებით მიმდინარეობს. უმნიშვნელოვანესი მიმართულება შფოთვის დროს შფოთვასთან ასოცირებულ თავის ტვინის უბნებში პოტენციური სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენაა.

როგორც აღინიშნა, ჩვენი კვლევის ქცევით ნაწილში სხვადასხვა ასაკის ვისტარის ხაზის ვირთაგვებში ემოციური და კოგნიტური ფუნქციები შევისწავლეთ. შესაბამისად, მორფოლოგიურ ნაწილში ავღწერეთ ის უნატიფესი სტრუქტურული ალტერაციები, რომლებსაც ასაკის მატება ემოციურ და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართულ თავის ტვინის უბნებში - ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვსა (ემოციური თავის ტვინის კომპონენტი) და ჰიპოკამპში (კოგნიტური თავის ტვინის კომპონენტი) იწვევს. ზევით უკვე ავღნიშნეთ, თუ როგორი მჭიდროა აღნიშნული ორი ლიმბური კომპონენტის ურთიერთკავშირი შიშთან/შფოთვასთან ასოცირებული რეაქციების ფორმირებაში: რომელიმე მათგანის დაზიანების შემთხვევაში, შიშის შემცველ სტიმულზე საპასუხოდ არაადექვატური რეაქცია შეიძლება განვითარდეს. აღსანიშნავია ისიც, რომ ამიგდალა და ჰიპოკამპი ერთმანეთის კომოდულატორები არიან (Martin et al., 2021; Nawa et al., 2019; Tottenham and Sheridan, 2010). მაგალითად, ჰიპოკამპით მედიტირებული მეხსიერების ფორმირებაზე ამიგდალას გარკვეული ეფექტის მოხდენა შეუძლია. თავის მხრივ, ჰიპოკამპი ამიგდალას მიერ შიშის/შფოთვის ფორმირების პროცესზე მოქმედებს (Tottenham and Sheridan, 2010). ამიგდალასა და ჰიპოკამპს შორის სტრუქტურული ურთიერთობაც არსებობს. მაგალითად, ცნობილია, რომ ამიგდალას ბაზოლატერალური ბირთვის დაზიანება ვენტრალური ჰიპოკამპის და პრეფრონტალური ქერქის ნეირონოარქიტექტონიკის, კერძოდ კი, ნეირონების დენდრიტული მორფოლოგიის ცვლილებებს იწვევს, რაც აღნიშნული ლიმბური უბნების ურთიერთკავშირის ალტერაციებზე მიუთითებს (Solis et al., 2009; Vazques-Roque et al., 2012).

1.3. შფოთვა - ამიგდალას და ჰიპოკამპის სტრუქტურული ცვლილებები

კლინიკაში შფოთვასთან დაკავშირებული ამიგდალას და ჰიპოკამპის სტრუქტურული ცვლილებები მეტწილად მაგნიტური რეზონანსის გამოყენებით, მნიშვნელოვანი ნევროლოგიური სინდრომების და დაავადებების მქონე პაციენტებზეა აღწერილი. მაგრამ ერთი და იგივე სინდრომის/დაავადების მქონე პაციენტებზე მიღებული მონაცემებიც კი, ხშირად ჰეტეროგენური და გარკვეულწილად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ამასთანავე, არსებობს მხოლოდ მცირერიცხოვანი შრომები, რომლებშიც შფოთვასთან ასოცირებული ამიგდალას და ჰიპოკამპის ალტერაციები კლინიკური დიაგნოზის არმქონე ინდივიდებშია აღწერილი. ერთ-ერთ ასეთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ სოციალურად მშფოთვად, თუმცა ჯანმრთელ ინდივიდებში, მშვიდ ინდივიდებთან შედარებით, ბილატერალური ამიგდალა და მარცხენა ჰიპოკამპი სარწმუნოდ გაფართოებულია. ამასთანავე, გამოვლენილია პირდაპირი კორელაცია ასეთი ცვლილების ხარისხსა და ქცევით სიმპტომებს შორის (Machado-de-Sousa et al., 2014). კიდევ ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ჯანმრთელ ქალბატონებში, პოტენციურ საფრთხეზე საპასუხოდ, სარწმუნოდ იზრდება სოციალურ აღქმაში, შფოთვასა და საშიშროებისგან თავის არიდების პროცესებში აქტიურად ჩართული უბნების - ამიგდალას და სტრიატუმის რუხი ნივთიერების მოცულობა (Gunter et al., 2018). მაგრამ ამიგდალა ჰეტეროგენური სტრუქტურაა; ის რამოდენიმე, ევოლუციურად, სტრუქტურულად, ფუნქციურად და ქიმიურად განსხვავებული დანაყოფისგან შედგება. ყოველი ასეთი დანაყოფი ემოციების ფორმირებასა და მოდულაციაში განსხვავებულ როლს ასრულებს. ამიტომ უკანასკნელ წლებში გამოითქვა მართებული მოსაზრება, რომ სოციალური შფოთვის დროს ამიგდალას ცვლილებების აღწერისას, ინტერინდივიდუალურ განსხვავებთან ერთად, აუცილებელია ამიგდალას ცალკეული დანაყოფების სტრუქტურულ-ფუნქციურ-ქიმიური სპეციფიურობის გათვალისწინებაც (Jayakar et al., 2020). და ბოლოს, ნაჩვენები

იქნა, რომ ჯანმრთელ ინდივიდებშიც კი, სოციალური შფოთვის დროს ამიგდალას ჭარბ აქტივაციას ჰიპოკამპის და პრეფრონტალური ქერქის სტრუქტურული დეგენერაციის გამოწვევა შეუძლია, რაც პრეფრონტალური ქერქი/ჰიპოკამპის კონტროლის შემცირებაზე მიუთითებს (Mah et al., 2016).

ზევით მოყვანილი კვლევები მხოლოდ მცირე ნაწილია იმ მრავალრიცხოვანი შრომებისა, რომლებშიც შფოთვის შედეგად ამიგდალასა და ჰიპოკამპში განვითარებული ცვლილებებია შეფასებული. უმნიშვნელოვანესია გარკვევა, თუ რამდენად წარმოადგენენ ამიგდალას და ჰიპოკამპის ასეთი მორფოლოგიური ალტერაციები სოციალური შფოთვის ნეიროანატომიურ საფუძველს. თუმცა ასეთი მონაცემების არსებობის ფაქტი უკვე თავისთავად მიუთითებს, თუ რამდენად აუცილებელია შფოთვის მექანიზმების სრულყოფილი ცოდნისთვის ლიმბური პლასტიურობის უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმების შემდგომი აღწერა.

1.4. ასაკი - ამიგდალა და ჰიპოკამპი

არსებობს მთელი რიგი კვლევები, რომლებშიც ასაკის მატებასთან ერთად, ამიგდალას სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებებია აღწერილი. მრავალრიცხოვანია ასევე მონაცემები, რომელთა თანახმად ასაკოვან ინდივიდებში ამიგდალას და ჰიპოკამპის სტრუქტურული და ფუნქციური მდგრადობა ინდივიდის ჯანმრთელობაზე, მის ფიზიოლოგიურ სტატუსზე და რიგ სხვა ფაქტორებზეა დამოკიდებული. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ ჯანმრთელ ხანდაზმულებში და ასეთივე ასაკის დეპრესიულ ინდივიდებში ამიგდალას სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობა განსხვავებულია (Ancelin et al., 2021; Barbour et al., 2020; Leaver et al., 2018). შესაბამისად, ვარაუდობენ, რომ ყოველი კონკრეტული ასაკოვანი ინდივიდის ემოციური მდგრადობა დიდწილად ამიგდალას სტრუქტურასა და ფუნქციას უკავშირდება (Barbour et al., 2018; Leaver et al., 2018; Saviola et al., 2020). მეორე მხრივ, არსებობს მონაცემები, რომელთა თანახმად ასაკის მატება ემოციური მდგრადობის ზრდასთან

ასოცირდება. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ ახალგაზრდებთან შედარებით, ხანდაზმული ინდივიდები ნეგატიური სტიმულების მიმართ ნაკლებ ყურადღებას იჩენენ. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ ასეთ ინდივიდებში ამიგდალას და შესაბამისი ნერვული ქსელების სტრუქტურულ-ფუნქციური აღნაგობა და ქიმიზმი მნიშვნელოვნად შეცვლილია (Leaver et al., 2018; Luders et al., 2021). მეტიც: რიგ უახლეს კვლევებზე დაყრდნობით, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ასაკი ამიგდალას სხვადასხვა სტრუქტურულ-ფუნქციურ დანაყოფებზე განსხვავებულად მოქმედებს. თავის მხრივ, ასეთი ასაკ-დამოკიდებული ეფექტები იმავდროულად სქეს-დამოკიდებულებიც არიან *(ასაკის და სქესის ურთიერთდამოკიდებულება განხილულია ქვევით*) (Dulka et al., 2021; Farell et al., 2021). მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ უბიქვიტინ-პროტეოსომული სისტემა (რომელიც მეხსიერებასა და სინაფსურ პლასტიურობაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს) სხვადასხვა ასაკის და სქესის ვირთაგვების ამიგდალაში განსხვავებულად ფუნქციობს (Dulka et al., 2021).

ასაკთან ერთად, ნეირობიოლოგიური ცვლილებები ჰიპოკამპშიც ვითარდება. მეტიც: შესაძლებელია ითქვას, რომ ასაკის მიმართ აღნიშნული ლიმბური სტრუქტურა განსაკუთრებით მგრძნობიარეა. ასეთი შეხედულების სასარგებლოდ შედარებით ადრეული კვლევებიც მეტყველებენ, რომელთა თანახმად ჰიპოკამპის ფუნქციური დარღვევები ხშირად ეიჯინგის ადრეულ სტადიებზეც კი ვლინდებიან (Miller and Callaghan 2005). ასაკთან ერთად, ჰიპოკამპში რიგი მოლეკულური ცვლილებებიც ვითარდებიან (Arezoumandan et al., 2021; Butler et al., 2020; Fang et al., 2017; Zhang et al., 2020; Zhu et al., 2022). აღსანიშნავია ასევე, რომ ჰიპოკამპის ალტერაციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ასაკთან დაკავშირებული რიგი ნევროლოგიური დარღვევების, მათ შორის, პარკინსონის და ალცჰაიმერის დაავადებების განვითარებაში; ორივე დაავადებისთვის, სხვადასხვა ხარისხით, კოგნიტური დეფიციტია დამახასიათებელი (Swerdlow, 2011; Lin and Beal, 2006). თავის მხრივ, არის ერთეული მონაცემები, რომელთა თანახმად, ჰიპოკამპში განვითარებულ გარკვეულ

პროცესებს ასაკთან ასოცირებული კოგნიტური დეფიციტის შეჩერება შეუძლიათ. მაგალითად, ასაკოვან ვირთაგვებში ფიზიკური ვარჯიში ჰიპოკამპ-დაფუძნებული სივრცითი მეხსიერების დარღვევების გაუმჯობესებას იწვევს. ავტორები ასეთ პოზიტურ ცვლილებებს ვარჯიშის შედეგად დაკბილულ ფასციაში ნეიროგენეზის მატებას და მედიალურ ენტორინალურ ქერქთან დორსალური ჰიპოკამპის კავშირების აქტივაციას უკავშირებენ (Yao et al., 2020, 2021; Zho et al., 2021).

ასეთი მონაცემების საფუძველზე გაჩნდა ვარაუდი, რომ ასაკისთვის დამახასიათებელ კოგნიტური ფუნქციების შემცირებაში მნიშვნელოვანი წვლილი ჰიპოკამპში განვითარებულ ასაკ-დამოკიდებულ ცვლილებებს უნდა შეჰქონდეთ (Corona-Long et al., 2020; Jimenez-Balado and Eich, 2021; Jimenez-Balado et al., 2021). შესაბამისად, ასაკთან დაკავშირებული კოგნიტური ფუნქციების დეფიციტის შეჩერება, პირველ რიგში, სწორედ ჰიპოკამპზე მიზნობრივი მოქმედების გზით უნდა მოხდეს (Arezoumandan et al., 2021; Butler et al., 2020; Fang et al., 2017; Zhang et al., 2020; Zhu et al., 2022). თუმცა ასეთი გლობალური ვარაუდის დამტკიცება ფართო დამატებით კვლევებს მოითხოვს. არანაკლებ აუცილებელია, სიბერის პრევენციის მიზნით, სხვა (ექსტრაჰიპოკამპალური) სამიზნე სტრუქტურების/ქვესტრუქტურების გამოვლენა.

მაგრამ, ამიგდალას მსგავსად, ასაკოვან ინდივიდებში ჰიპოკამპის სტრუქტურის და ფუნქციის ცვლილებები ძირითადად სხვადასხვა ნევროლოგიური და ნეიროდეგენერაციული დარღვევების შემთხვევებშია აღწერილი (Saktor et al., 2018; Oethinghaus et al., 2016). თავის მხრივ, გაცილებით მწირედ არის შესწავლილი ფიზიოლოგიური დაბერების დროს (თანმხლები დაავადების გარეშე), კოგნიტურ ეიჯინგსა და ჰიპოკამპის აღნაგობას შორის არსებული ურთიერთდამოკიდებულება. მაგრამ ეიჯინგის მკვლევარების და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთ-ერთი მთავარი ამოცანა სწორედ ფიზიოლოგიური დაბერების ინდექსის გაზრდაა. ამგვარად, აღნიშნული საკითხის შემდგომი გაშუქება უმნიშვნელოვანესია.

დამატებით კვლევას ასევე მოითხოვს ამიგდალასა და ჰიპოკამპზე ასაკის ეფექტებთან დაკავშირებული მთელი რიგი სხვა საკითხებიც. ასეთ საკითხებს შორის

არის იმ მორფოლოგიური ალტერაციების გამოვლენა, რომლებიც აღნიშნულ ლიმბურ კომპონენტებში ასაკის მატებასთან ერთად ვითარდებიან. კერძოდ, თუ ადამიანებსა და სხვა ძუძუმწოვრებში ასაკის ზრდასთან ასოცირებული კოგნიტური დისფუნქციები მრავალი წელია ცნობილი, ასეთი დისფუნქციების ნეიროანატომიური საფუძველი დიდი ხნის განმავლობაში მხოლოდ მცირერიცხოვან შრომებში იყო გაშუქებული; ამასთანავე, მონაცემების ნაწილი მეტწილად ურთიერთგამომრიცხავი იყო (von Bohlen und Halbach and Unsicker, 2002, 2010; von Bohlen et al., 2006). მაგალითად, შედარებით ადრეული კვლევების თანახმად, ასაკთან ასოცირებულ კოგნიტურ ცვლილებებს ჰიპოკამპის უჯრედების დაღუპვას უკავშირებდნენ (van Bohlen und Halbach and Unsicker, 2002), თუმცა შემდგომში, სტერეოლოგიურმა კვლევებმა ასეთი შეხედულება გარკვეულწილად ეჭვქვეშ დააყენეს. არ არის ასევე კარგად გაშუქებული ასაკის ეფექტი ლიმბური სისტემის მეორე უმნიშვნელოვანესი კომპონენტის, ამიგდალას მორფოლოგიაზე. თუმცა არსებული მონაცემებიც გაცილებით ფართო ანალიზს მოითხოვს. მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ასაკთან ერთად, თაგვების ამიგდალას და ჰიპოკამპის მოცულობა არ იცვლება, ნეირონების დაღუპვა კი უმნიშვნელოა. ამასთანავე, ორივე სტრუქტურაში იზრდება დეგენერირებული აქსონების ფრაგმენტების რაოდენობა ანუ მცირდება იმ აქსონების რიცხვი, რომლებიც ჰიპოკამპსა და ამიგდალას ანერვირებენ (van Bohlen und Halbach and Unsicker, 2002). ამგვარად, შესაძლებელია დაშვება, რომ ასაკთან დაკავშირებული ამიგდალას და ჰიპოკამპის დისფუნქციები ეფუძნებიან არა იმდენად უჯრედების რიცხვის შემცირება, რამდენადაც სხვა მორფოლოგიური პარამეტრების ცვლილებებს (van Bohlen und Halbach and Unsicker, 2002). ასეთი პარამეტრების გამოვლენა და მათი ანალიზი უმნიშვნელოვანესია.

1.5. თავის ტვინის პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია

უკანასკნელი ორი დეკადის განმავლობაში, ნორმასა და პათოლოგიების დროს თავის ტვინის მორფოლოგიის შესწავლისას, წამყვანი მნიშვნელობა სუპერრეზოლუციურ მიკროსკოპულ მიდგომებს, მათ შორის, მაღალრეზოლუციური ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებას ენიჭება. მართლაც, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია შეუცვლელი საშუალებაა თავის ტვინის უბნების უნატიფესი აღნაგობის აღსაწერად და იმ სტრუქტურული ცვლილებების გამოსავლენად, რომლებიც სხვადასხვა ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პირობების ზემოქმედების შედეგად, ნეირონების, სინაფსების, გლიური უჯრედების, უჯრედშორისი სივრცის, კაპილარების და პერიკაპილარული უბნების ნანოდონეზე ვითარდებიან. აღსანიშნავია, რომ მთელ რიგ შემთხვევებში ოპტიკური მიკროსკოპის დონეზე სტრუქტურული ალტერაციები მხოლოდ ნაწილობრივ ან საერთოდ არ ვლინდებიან. ამასთანავე, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით თავის ტვინის ნანოაღნაგობის გაცილებით სრულყოფილი სურათის მიღებაა შესაძლებელი (Shi et al., 2015; Song et al., 2018). აღსანიშნავია ასევე, რომ უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ნორმასა და სხვადასხვა ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური ზემოქმედებების პირობებში თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების პრესინაფსური არქიტექტონიკის - პრესინაფსური ტერმინალების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის, ფართობის და მოცულობის, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის და სისქის, სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობის, ფართობის და ლოკალიზაციის, ამაგზნებელი და შემაკავებელი სინაფსების ბალანსის და სხვა გაზომვადი პარამეტრების ანალიზს, რაც მხოლოდ მაღალრეზოლუციური ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით არის შესაძლებელი. აღნიშნული პარამეტრების ნებისმიერი ცვლილება ნეიროტრანსისიაში განვითარებულ

მოდიფიკაციებს, და ამგვარად, თავის ტვინის შესაბამისი უბნების ნეირონული ქსელების ფუნქციურ ალტერაციებს ასახავს.

1.6. ასაკი და თავის ტვინის უბნების პრესინაფსური არქიტექტონიკა

ზევით უკვე აღინიშნა, რომ ასაკთან ერთად კოგნიტური ფუნქციების შემცირება თავის ტვინის შესაბამის უბნებში ნეირონების გლობალურ დაკლებასთან ყოველთვის ასოცირებული არ არის. ამიტომ სულ უფრო მკვიდრდება აზრი, რომ ასაკთან დაკავშირებული კოგნიტური დეფიციტის მთავარი მიზეზი თავის ტვინის „კოგნიტურ უბნებში“ უჯრედების გლობალური ან ნაწილობრივი დაკარგვა კი არ არის, არამედ ასევე ასაკის თანმხლები მთელი რიგი სხვა, ხილვადი სტრუქტურული ალტერაციები - მათ შორის, სინაფსების სხვადასხვა კომპონენტების თვისობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებები, კავშირების მოშლა და სხვ. (Burns et al., 2020; Greenwood and Brown, 2021).

მართალია, ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, ასაკთან ასოცირებული თავის ტვინის ნატიფი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები უკვე ადრეულ შრომებშია აღწერილი, მაგრამ ამ საკითხის კვლევა ამჟამადაც აქტუალურია (Casey and Feldman, 1985; Miu et al., 2004; Nag et al., 2019). რაც შეეხება ასაკის ეფექტს თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე, ეს საკითხი მხოლოდ ერთეულ კვლევებში არის გაშუქებული. თუმცა მცირერიცხოვნობის მიუხედავად, ყოველ ასეთ კვლევაში ვლინდება, რომ ასაკი თავის ანაბეჭდს სინაფსების სტუქტურული კომპონენტების აღნაგობაზეც ტოვებს. მაგალითად, მღრღნელებზე ჩატარებულ შედარებით ადრეულ ელექტრონულ-მიკროსკოპულ შრომაში ნაჩვენებია, რომ ასაკთან ერთად, ჰიპოკამპის დაკბილული ფასციის მოლეკულური შრის ქვედა და შუა დანაყოფებში - ანუ დაკბილული ფასციის იმ ზონებში, სადაც სინაფსებს მეტწილად ენტორინალური ქერქის აფერენტული სისტემები და კომისურული

ბოჭკოები ჰქმნიან - სარწმუნოდ მცირდება აქსო-ხორკლოვანი პერფორირებული სინაფსების (წყვეტილი აქტიური ზონის მქონე ფორმები) რაოდენობა; ამასთანავე, უცვლელი რჩება არაპერფორირებული (უწყვეტი აქტიური ზონის მქონე ფორმები) ხორკლოვანი და აქსო-დენდრიტული სინაფსების რიცხვი. ასეთი მონაცემების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ დაკბილულ ფასციაში ამაგზნებელი პოსტსინაფსური პოტენციალების ამპლიტუდის და ფუნქციური სინაფსური პლასტიურობის შემცირებას საფუძვლად მხოლოდ აქსო-ხორკლოვანი პერფორირებული სინაფსების რაოდენობრივი ცვლილებები უდევს (Geinisman et al., 1992). ამგვარად, ნაჩვენები იქნა, რომ ასაკი დაკბილულ ფასშიაში სელექციურად, მხოლოდ გარკვეული ტიპის სინაფსებზე მოქმედებს.

კიდევ ერთ შედარებით ადრეულ კვლევაში, რომელიც Brown Norway X Fischer 344 ვირთგვებზე ჩატარდა, სენესცენტური ვირთაგვების სომატომოტორულ ქერქში სინაფსების რიცხვის სარწმუნო ცვლილება მხოლოდ ერთ გარკვეულ (მეორე) შრეში გამოვლინდა, და მხოლოდ ისეთ აქსო-ხორკლოვან ასიმეტრიულ ფორმებს შეეხო, რომელთა სინაფსურ პრეტერმინალებში, მრგვალ ვეზიკულებთან ერთად, ბრტყელი სინაფსური ვეზიკულებიც აღინიშნებოდა. ავტორების აზრით, ასეთი პრეტერმინალები შემაკავებელ სინაფსებს უნდა ეკუთვნოდნენ (Brunso-Bechtold et al., 2000).

ასაკის მატებასთან ერთად, სინაფსების აღნაგობის სარწმუნო ცვლილებები თანამედროვე კვლევებშიც დადასტურდა. მაგალითად, ფიშერის ხაზის ასაკოვან ვირთაგვების CA1 ველში, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა სინაფსური კონტაქტების რაოდენობა და გაიზარდა დაზიანებული პრე- და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების რიცხვი. გარდა ამისა, რაოდენობრივი ცვლილებები სინაფსის აქტიურ ზონასაც შეეხო. კერძოდ, შემცირდა ასიმეტრიული სინაფსების რიცხვი შეზნექილი აქტიური ზონით და გაიზარდა ამოზნექილი აქტიური ზონის მქონე სინაფსების რაოდენობა (Rybka et al., 2019). ასეთი მონაცემების თანახმად, ასაკთან ასოცირებული კოგნიტური დეფიციტი კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული

ლიმბური წარმონაქმნის, ჰიპოკამპის სინაფსების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობრივ ალტერაციებთან უნდა იყოს დაკავშირებული.

აღსანიშნავია ასევე კიდევ ერთი ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული კვლევა, რომელიც ახალგაზრდა და ასაკოვანი ვირთაგვების სომატოსენსორული ქერქის ერთი და იგივე უბნიდან მიღებულ და რეკონსტრუირებულ სერიულ ანათლებზე ჩატარდა. კერძოდ, ნაჩვენები იქნა, რომ ასაკოვან ცხოველებში ამაგზნებელი სინაფსების საერთო რაოდენობა სარწმუნოდ მცირდება, თუმცა ასეთი ცვლილება დარჩენილი პრესინაფსური ტერმინალების ფართობების მატებით ბალანსირდება. ასაკთან ერთად, სარწმუნოდ შემცირდა დენდრიტულ ხორკლებზე არსებული შემაკავებელი სინაფსების რაოდენობაც, რაც აგზნება/შეკავების ბალანსის ცვლილებაზე უნდა მიუთითებდეს. ამასთანავე, ორივე ასაკის ცხოველებში უცვლელი დარჩა ხორკლების და პრესინაფსური ტერმინალების მოცულობა, აქტიური ზონის სიგრძე და პრესინაფსურ მემბრანებთან შერწყმული ვეზიკულების რაოდენობა. ასეთი მონაცემები, ერთის მხრივ, ასკაოვანი ცხოველების კორტიკალური შრეების ნაკლებ პლასტიურობაზე მიუთითებენ (მცირდება სინაფსური კავშირების რაოდენობა), მეორე მხრივ კი, დარჩენილი კავშირების გაძლიერებაზე. ეს კი იძლევა საფუძველს დაშვებისთვის, რომ დარჩენილმა კავშირებმა სინაფსების დაკარგვის კომპენსირება შეიძლება მოახდინონ (Cali et al., 2018).

ასეთი კვლევების მნიშვნელობა უდავოდ დიდია, თუმცა მეტწილად განხილულია ისევ, მხოლოდ ორი ასაკოვანი ჯგუფის - ზრდასრული და სენესცენტური ან ახალგაზრდა და სენესცენტური ცხოველები. ამასთანავე, ასაკის მექანიზმების სრულყოფილი ანალიზისთვის პრესინაფსური არქიტექტონიკის გაშუქება გაცილებით მეტ ასაკობრივ ჯგუფზე არის აუცილებელი.

და ბოლოს: აღსანიშნავია, რომ „ასაკთან“ ერთად, სინაფსების ალტერაციები უხერხემლოთა ცხოველებშიც ვითარდებიან. მეტიც: ელექტრონულმა მიკროსკოპიამ ცხადჰყო, რომ „ასაკოვან“ უხერხემლოთა ულტრასტრუქტურული ალტერაციები მეტწილად ასაკოვან ძუძუმწოვრებში განვითარებული ულტრასტრუქტურული

ალტერაციების მსგავსია. მაგალითად, „ასაკთან“ ერთად, დროზოფილაში და C. elegans-ში აქსონების და დენდრიტების ნაწილობრივი რეტრაქცია, სინაფსების გადანაცილება და პრესინაფსური ციღოვანი კომპლექსების ცვლილებები ვლინდება (Koch et al., 2021).

ამგვარად, შესაძლებელია ითქვას, რომ ასაკთან დაკავშირებული პრესინაფსური არქიტექტონიკის ცვლილებები უნივერსალურია. მათი სიღრმისეული შესწავლა ასაკთან ასოცირებული უჯრედული და მოლეკულური პროცესების ასახსნელად, უმნიშვნელოვანესი იქნება.

1.7. ასაკი და სქესი

უდავოა, რომ ასაკი სხვადასხვა სქესის ორგანიზმების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე განსხვავებულად ვლინდება (Hagg and Jylhava, 2021; Hernandez et al., 2020; Koh et al., 2022). უდავოა ისიც, რომ ნებისმიერი სქესის ინდივიდის დაბერებასთან დაკავშირებული ცვლილებების განხილვისას, მთელი რიგი სუბიექტური ფაქტორებია გასათვალისწინებელი: გენეტიკა, ცხოვრების ნირი, კვება, გარემო და სხვ. ცნობილია ასევე, რომ სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებში გარკვეულწილად განსხვავებულია, როგორც ასაკის მაჩვენებლები, ასევე ის პროცესები/გზები, რომლებიც ორგანიზმის დაბერებას განაპირობებენ. სავარაუდოდ, ამის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი ის განსხვავებებია, რომლებიც მამრი და მდედრი ინდივიდების თავის ტვინის აღნაგობაში არსებობს (Kurth et al., 2018; Luders and Kurth, 2020; Luders and Toga, 2010). არანაკლებ უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია ჰორმონების მოქმედება. კერძოდ, ცნობილია, რომ მამრებსა და მდედრებში უპირატესობა სხვადასხვა ჰორმონების პროდუცირებას ენიჭება (Gurvich et al., 2018, 2021; Horstman et al., 2012; Zhao et al., 2021). მაგალითად, თუ მდედრებში მთავარი პრობლემები ესტროგენის დონეს უკავშირდება, მამრებში დომინანტური ჰორმონი ტესტოსტერონია. ასაკთან ერთად ორივე ჰორმონის დონე ორგანიზმში იცვლება, რაც მამრი და მდედრი ინდივიდების მრავალ ფუნქციაზე

ვლინდება (Aggarwal et al., 2021; Fu et al., 2019, 2021; Moreau et al., 2020). საკითხის მნიშვნელობიდან გამომდინარე, ეიჯინგის პროცესში ჰორმონების როლის შესწავლას გაანსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ; თუმცა, როგორც აღინიშნა, ასაკის მატებასთან ერთად, მამრების და მდედრების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ცვლილებების განსხვავებულ განვითარებას, ჰორმონების უშუალო მოქმედების გარდა, სხვა ფაქტორებსაც/ფაქტორების კომპლექსს უკავშირებენ.

კერძოდ, მრავალრიცხოვანი კვლევების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ ეიჯინგის პროცესში საინტერესო უნდა იყოს იმ ფაქტორების როლის განსაზღვრა, რომლებიც თავის ტვინის განვითარებას - სქესთან დაკავშირებული დიფერენციაციის ჩათვლით - განაპირობებენ. სქესთაშორისი განსხვავება თავდაპირველად უკვე ბავშვების, შემდეგ კი, ახალგაზრდა ორგანიზმების თავის ტვინის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ასპექტებზე ვლინდება (განსხვავება რუხი ნივთიერების სისქეში, მოცულობაში, მასაში, ქერქის სისქეში, სისხლის ნაკადში და სხვ.) (Gennatas et al., 2017; Satterthwaite et al., 2014). მაგალითად, ცნობილია, რომ ახალგაზრდა მდედრ ინდივიდებში, ახალგაზრდა მამრ ინდივიდებთან შედარებით, სისხლის ნაკადის ცვლილებები გაცილებით ნელა იმდინარეობს (Satterhwaite et al., 2014). ასეთი მონაცემები კი იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ ზრდასრული მდედრი ინდივიდების თავის ტვინი, თანატოლ მამრ ინდივიდებთან შედარებით, უფრო ახალგაზრდა, „ნეოტენურია“. ასეთი შეხედულების სასარგებლოდ ტრანსკრიპტომული მონაცემებიც მიუთითებენ. კერძოდ, უკვე შედარებით ადრეულ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ გენური ექსპრესიის ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები განსხვავებულია, არა მარტო თავის ტვინის სხვადასხვა დანაყოფებში, არამედ სხვადასხვა სქესის ინდივიდებშიც (Berchold et al., 2008). მაგალითად, ასაკის მატებასთან ერთად, მდედრებში, მამრებთან შედარებით, ნაკლებად გამოხატულია იმ გენების ალტერაციები, რომლებიც ენერგიის პროდუცირებასა და ცილების სინთეზთან ასოცირდებიან და გაცილებით ხშირია იმ გენების ექსპრესიის ცვლილებები, რომლებიც იმუნური სისტემის აქტივაციასთან და გარემოს

სტრესორებზე საპასუხოდ რეაქციების განვითარებასთან არიან ასოცირებული (Berchold et al., 2008; Yuan et al., 2012). აღსანიშნავია ასევე შედარებით ახალი შრომები, რომელთა თანახმად მდედრების (ადამიანების და მღრღნელების) თავის ტვინში ტრანსკრიპტომების პიკური ცვლილებები, მამრებთან შედარებით, უფრო გვიან ვლინდებიან (Skene et al., 2017). კიდევ ერთ კლინიკურ კვლევაში, მამრი და მდედრი ინდივიდების თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების მეტაბოლიზმის (ჟანგბადის და გლუკოზას ტოტალური მოხმარება, ცერებრალური სისხლის ნაკადი, აერობული მეტაბოლიზმი) in vivo, პოზიტრონ ემისიური ტომოგრაფიის და მათემატიკური მოდელირების კომპლექსური მიდგომით შესწავლის შედეგად, გამოვლინდა, რომ ცერებრალური მეტაბოლიზმის მხრივ, ზრდასრული მდედრი ინდივიდების თავის ტვინი, იგივე ასაკის მამრი ინდივიდების თავის ტვინთან შედარებით, გაცილებით ახალგაზრდაა (Goyal et al., 2019).

ერთ-ერთი ასპექტი, რომელიც ასაკთან მიმართებაში სქესის როლის გათვალისწინებას თხოულობს, ასაკის მატებასთან ერთად, არარეპროდუქციულ ქცევაში ჩართული თავის ტვინის უბნების სტრუქტურულ-ფუნქციურ ორგანიზაციაში განვითარებული ცვლილებების გაშუქებაა. უახლესი მონაცემების თანახმად, სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებში ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები თავის ტვინის მრავალ ასეთ უბანში, მათ შორის მეტყველების პროდუცირებასთან დაკავშირებულ ზონებში, ვიზუოსპაციალური ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართულ წარმონაქმნებში, მეხსიერებისა და ემოციების ფორმირებაში მონაწილე „კოგნიტურ“ და „ემოციურ“ კომპონენტებში ვითარდებიან. აღსანინავია, რომ სქესზე დამოკიდებულებით, ასეთი ცვლილებები განსხვავებული შეიძლება იყვნენ (Perkins et al., 2019; Porcher et al., 2021; Santin-Marquez et al., 2021). კერძოდ, უკვე შედარებით ადრეულ პოზიტრონ ტომოგრაფიის კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ასაკთან ერთად თავის ტვინის მოცულობა მდედრებში და მამრებში განსხვავებულად იცვლება: მამრებში ასეთი ცვლილება განსაკუთრებით გამოხატული ფრონტალურ და ტემპორალურ წილებშია, მდედრებში

კი, ჰიპოკამპსა და პარიეტალურ წილში. იგივე კვლევაში სქესთან დაკავშირებული მეტაბოლიზმის ასიმეტრია განსაკუთრებით გამოხატული ტემპორალურ და პარიეტალურ წილებში, ბროკას ზონაში, თალამუსში და ჰიპოკამპში აღინიშნა (Murphy et al., 1996). ამგვარად, ასეთი მონაცემების თანახმად, ორივე სქესის ინდივიდებში ასაკთან დაკავშირებული სტრუქტურული და მეტაბოლური ცვლილებები განსაკუთრებით გამოხატული უმაღლეს კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართულ თავის ტვინის უბნებშია; თუმცა მამრებსა და მდედრებში ასეთი ცვლილებების მაქსიმალური კონცენტრაციები სხვადასხვა უბნებში განსხვავებულია. ამგვარად, გამოითქვა მოსაზრება, რომლის თანახმად, კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული უბნების მორფოლოგიური და მეტაბოლური სქესთაშორისი განსხვავებები საფუძველს წარმოადგენენ იმ სპეციფიური პასუხებისთვის, რომლებსაც მამრი და მდედრი ორგანიზმები, ასაკის მატებასთან ერთად, თავის ტვინის დაზიანებაზე საპასუხოდ ავლენენ (Murphy et al., 1996). ასეთი ვარაუდი შემდგომში სხვა ავტორებმაც გამოთქვეს (Armstrong et al., 2019; Kakimoto et al., 2016; Cavedo et al., 2018; Rosende-Rocaet al., 2021). მაგალითად, ორივე სქესის ჯანმრთელ ხანდაზმულ ინდივიდებში (65 წლის და მეტი), მაგნიტური რეზონანსით, პოზიტრონ ემისიური ტომოგრაფიით, მორფომეტრიული ანალიზით და გლუკოზას მეტაბოლიზმის შესწავლის შედეგად, ფრონტალურ, ტემპორალურ და პარიეტალურ ქერქში ზომიერი ატროფია და ჰიპომეტაბოლიზმი გამოვლინდა, თუმცა მამრებსა და მდედრებში - განსხვავებულად. კერძოდ, მამრებში სტრუქტურული ატროფია მეტწილად მედიალურ ფრონტალურ ქერქშია, მდედრებში კი, ლატერალურ და მედიალურ ტემპორალურ ქერქში. ამის საწინააღმდეგოდ, მეტაბოლიზმის დომინანტური რედუქცია მამრებში ლატერალურ და მედიალურ პარიეტალურ ქერქშია, ხოლო მდედრებში - ვენტრალურ პრეფრონტალურ ქერქში, ბროკას ზონას ჩათვლით. ამგვარად, მამრებში ასაკის მატება უფრო ვიზუოსპაციალურ აქტივობებში ჩართულ პარიეტალურ ქერქს შეეხო, ხოლო მდედრებში - მეტყველების პროდუცირების უმნიშვნელოვანეს კომპონენტს, ბროკას ზონას (Kakimoto et al., 2016).

მაგრამ ასაკის მატებასთან ერთად სქესის ეფექტი მხოლოდ მცირერიცხოვან კვლევებშია გათვალისწინებული. პირველ რიგში, ეს ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებს ეხება: ექსპერიმენტული მონაცემების დიდი ნაწილი მხოლოდ მამრებზეა მიღებული. თავის მხრივ, სხვადასხვა ასაკის მამრ და მდედრ ცხოველებზე მეტწილად მხოლოდ ქცევითი ალტერაციებია აღწერილი. თუმცა ასეთი კვლევებიც, ძირითადად, მხოლოდ ორი ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველებზეა შესრულებული. თავის მხრივ, განსაკუთრებით მცირეა ისეთი მორფოლოგიური კვლევები, რომლებშიც ორივე ფაქტორი - ცხოველების ასაკი და სქესია გათვალისწინებული. ამასთანავე, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, არ არსებობს ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევები, რომლებშიც ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებშია შედარებული.

შედარებით მრავალრიცხოვანია კლინიკური კვლევები, თუმცა ასეთ კვლევებშიც, ძირითადად, სხვადასხვა სქესის ინდივიდების მხოლოდ ერთი ან ორი ასაკობრივი ჯგუფია განხილული - მეტწილად, ასაკთან ასოცირებული რომელიმე პათოლოგიის დროს. თავისთავად ეს ფაქტი მნიშვნელოვნად ზღუდავს ასაკის და სქესის ურთიერთობების სრულყოფილი ანალიზის შესაძლებლობას. გარდა ამისა, გარკვეულ შეზღუდვებს თავისთავად კლინიკური კვლევები გულისხმობენ.

ჩვენი კვლევა ყველაფერი ზემოხსენებულის გათვალისწინებით ჩატარდა.

2. მასალა და მეთოდები

2.1. ცხოველები

კვლევა ჩატარდა ვისტარის ხაზის ახალგაზრდა (P30-36), ზრდასრულ (P125-130) და ასაკოვან (P450-470) მამრ და მდედრ ვირთაგვაზე. ყოველ ასაკობრივ ჯგუფში იყო 30 ცხოველი: 15 მამრი და 15 მდედრი.

ცხოველები იმყოფებოდნენ სამ-სამნი, მავთულის სახურავის მქონე, პოლიპროპილენის გალიებში (30 სმ × 30 სმ × 25 სმ). ოთახში, სადაც განლაგებული იყო გალიები, დაცული იყო ექსპერიმენტული ცხოველების შენახვისთვის აუცილებელი ყველა პირობა: ტემპერატურა - 20°C –22°C, ტენიანობა – 55-60%, სინათლე-სიბნელის ციკლი: 12:12 სთ (სინათლე - 07.30 – 7.30); საკვები და წყალი ცხოველებს ჰქონდათ ad libitum. დროულად ხდებოდა ოთახის განიავება; დაცული იყო ცხოველების ჰიგიენაც.

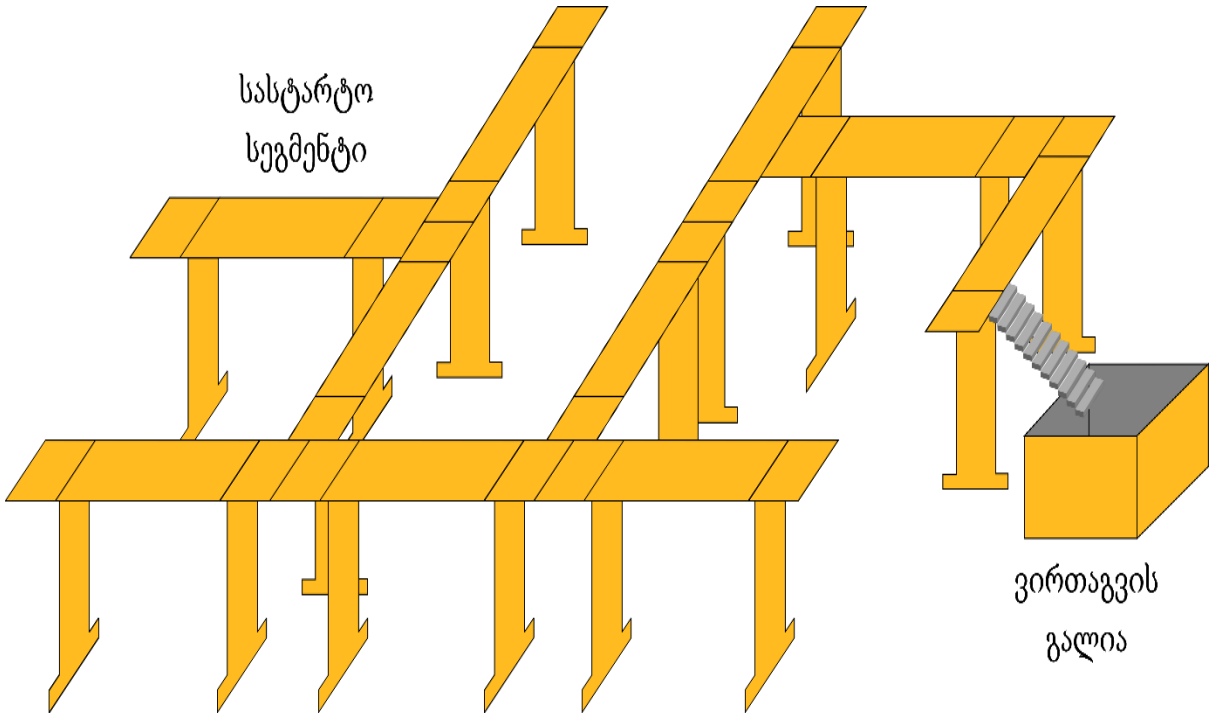
ამგვარად, ცხოველების შენახვის პირობები შესაბამისობაში იყო ევროკავშირის მიერ შემუშავებულ დირექტივებთან. ასევე დირექტივების შესაბამისად მიმდინარეობდა ქცევითი ექსპერიმენტები და ელექტრონულ-მიკროსკოპული პროცედურები. კვლევის პროტოკოლები დამტკიცდა ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ბიოეთიკის კომისიის და ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის შესაბამისი კომიტეტის მიერ.

2.2. ქცევითი ექსპერიმენტები

ქცევითი ექსპერიმენტები ჩატარდა სინათლის ფაზის დროს (09.00 am–12.05 pm.), ბგერაგაუმტარ ოთახში. ყოველი ასაკობრივი ჯგუფიდან ფასდებოდა 15 მამრი და 15 მდედრი ცხოველის ქცევა.

2.2.1. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტი - დასწავლა და მეხსიერება

მრავალხიდიანი ლაბირინთის (რადიალური ლაბირინთის მოდიფიცირებული ვარიანტი) ტესტით, დასწავლისა და მეხსიერების შეფასება ***ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ და მდედრ ვირთაგვებში მოვახდინეთ*** (Bikashvili et al., 2012; Lobzhanidze et al., 2020; Zimcikova et al., 2017). ლაბირინთი განლაგებული იყო ბგერაგაუმტარ ოთახში, იატაკიდან 30 სმ-ით დაშორებით. ლაბირინთის ზომები იყო 45 სმ x 8 სმ x 35.5 სმ. ლაბირინთის ერთ ბოლოში იყო სასტარტო პლატფორმა - სეგმენტი, საიდანაც ცხოველი ლაბირინთის კვლევას იწყებდა, მეორე ბოლოში - ღია ყუთი/„გალია“, რომელშიც შესვლას ცხოველი ლაბირინთისგან განთავისუფლებად „აღიქვამდა“. ლაბირინთი შედგებოდა ათი, ერთმანეთისგან თანაბარი მანძილით დაშორებული ტოტისგან. ლაბირინთის ხუთი ტოტი „ღია“ იყო, დანარჩენი ხუთი კი, „დახშული“. ყოველ „ღია“ ტოტში შესვლისას, ცხოველს ჰქონდა საშუალება გაეგრძელებინა მოძრაობა წინ, სამიზნე გალიისკენ. ამის საწინააღმდეგოდ, „დახშულ“ ტოტში შესვლის შემთხვევაში, ცხოველი „ღია“ ტოტში უნდა დაბრუნებულიყო, ვინაიდან გალიისკენ მოძრაობა მხოლოდ „ღია“ ტოტიდან იყო შესაძლებელი (სურათი 1).



სურათი 1. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება

ყოველი ვირთაგვა მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტს 10 დღის განმავლობაში, ყოველდღიურად ხუთჯერ, 5-5 წუთის განმავლობაში ასრულებდა. ტესტი იწყებოდა ცხოველის მოთავსებით სასტარტო პლატფორმაზე. მას ჰქონდა საშუალება შეცდომების და მცდელობების გზით ეპოვა სწორი გზა ყუთამდე და შესულიყო მასში. ყოველი "ღია" ტოტის გავლა ცხოველისთვის იყო შესაძლებლობა გაეგრძელებინა გზა ყუთისკენ, რომელშიც შესვლა ანუ პლატფორმისგან/არაეთიოლოგიური პირობებისგან განთავისუფლება განიხილებოდა, როგორც დაჯილდოება და ლაბირინთის შესწავლის მოტივაცია. თავის მხრივ, „დახურულ" ტოტში შესვლა ფასდებოდა, როგორც შეცდომა, რომელიც აიძულებდა ცხოველს „ღია" ტოტში დაბრუნებულიყო, და ყუთის მიმართულებით გადაადგილება „ღია ტოტიდან" გაეგრძელებინა. დასწავლა ფასდებოდა ტესტის ყოველი მცდელობის დროს ცალკეული ცხოველის მიერ დაშვებული შეცდომების რაოდენობით („დახურულ" ტოტებში შესვლა) და იმ დროის მიხედვით, რომელსაც საჭიროებდა ცხოველი ლაბირინთის გასავლელად.

2.2.1.1. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზს ვახდენდით ვასარის პროგრამით (http://vassarstats.net). ქცევის პარამეტრებზე (შეცდომების რაოდენობა და ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებში გატარებული დრო) ცხოველების სქესის და ასაკის ეფექტების გამოსავლენად გამოყენებული იქნა ორფაქტორიანი ANOVA. კერძოდ, ფასდებოდა „ასაკის“ (სამი დონე - ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველები) და „სქესის“ (ორი დონე - მამრები და მდედრები) ეფექტები. ANOVA-თი სარწმუნო ცვლილების გამოვლენის შემთხვევაში, იმის გასაგებად, თუ რა განაპირობებს ასეთ განსხვავებას, ვიყენებდით Tukey honestly significant difference (Tukey HSD) ტესტს. P- მნიშვნელობა ითვლებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, თუ ის ნაკლები იყო 0.05-ზე. თავში „საკუთარი მონაცემები“ სტატისტიკური ანალიზის შედეგები წარდგენილია, როგორც საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (mean ± standard error of the mean - SEM).

2.2.2. მორისის წყლის ავზის ტესტი - სივრცითი მეხსიერების შეფასება

მორისის წყლის ავზის ტესტის საშუალებით, სივრცითი მეხსიერება ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე შევაფასეთ. გამოყენებული იქნა მორისის წყლის ავზის ტესტის „ფარული ბაქანის“ ადაპტირებული ვერსია (de Quervain et al., 1998; Ge et al., 2010; Vorhees & Williams, 2006). მორისის ავზი წარმოადგენდა წრიულ დანადგარდს, რომლის დიამეტრი იყო 1.5 მ, ხოლო სიღრმე - 0.5 მ. ავზი დაფარული იყო ონკანის წყლით, რომელსაც დამატებული ჰქონდა არატოქსიური თეთრი საღებავი. საღებავის დამატება წყალს გაუმჭვირვალეს ხდიდა. წყლის ტემპერატურა იყო 22°C±1°C. ოთახი, სადაც განლაგებული იყო ავზი, შეიცავდა რამოდენიმე სივრცულ ნიშანს: კარს, ფანჯარას, კარადას, კედლის საათს, კედლის პოსტერებს და სხვ. ორი წარმოსახვითი ხაზით აუზი გაყოფილი იყო ოთხ სექტორად.

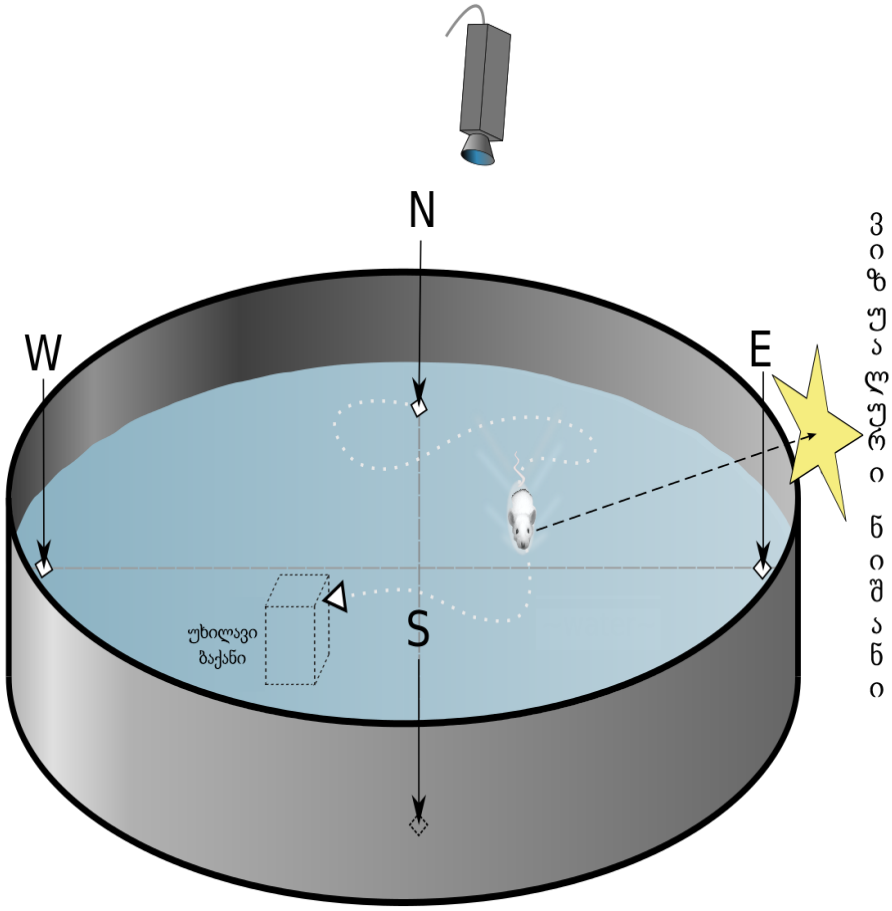
ყოველი სექტორის ბოლო აღინიშნებოდა, როგორც ჩრდილოეთი (N), სამხრეთი (S), აღმოსავლეთი (E) და დასავლეთი (W). ასეთ აღნიშვნებს კომპასის მიმართულებებთან საერთო არ ჰქონდათ. ისინი ასახავდნენ: S – ექსპერიმენტატორის პოზიციას, N – ექსპერიმენტატორის საწინააღმდეგო პოზიციას, E – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარჯვნივ, და W – პოზიციას ექსპერიმენტატორიდან მარცხნივ (Vorhees and Williams, 2006). სამხრეთ-დასავლეთის სექტორში (SW), წყლის ქვეშ, ზედაპირიდან 1.3 სმ-ის მოშორებით, განლაგებული იყო 4.5 სმ დიამეტრის „ფარული“ ბაქანი (სურათი 2).

ტესტი შედგებოდა ინფორმაციის შეძენის (acquisition) და ინფორმაციის „ამოღების“ (retrieval) ფაზებისგან.

ინფორმაციის შეძენის ფაზა შედგებოდა ორი სესიისგან, ხოლო ყოველი სესია - ცხოველის ოთხი გაშვებისგან. ყოველი გაშვება იწყებოდა ცხოველის წყალში მოთავსებით, სახით აუზის კედლისკენ, ოთხი სხვადასხვა პოზიციიდან: E, N, S, W - პირველი სესიის დროს, და N, S, W, E - მეორე სესიის დროს. ამგვარად, ყოველი სესიის დროს, პოზიციების თანმიმდევრობა განსხვავებული იყო (Vorhees and Williams, 2006). ცხოველს ჰქონდა საშუალება მაქსიმუმ 60 წმ-ის განმავლობაში ყოფილიყო/ეცურავა წყალში, რათა ეპოვა SW სექტორში განლაგებული, წყლით დაფარული ბაქანი და ასულიყო მასზე. თუ ცხოველი ამას ახერხებდა, გალიაში გადაყვანამდე ის პლატფორმაზე 30 წმ-ის განმავლობაში რჩებოდა. თუ ცხოველი ბაქანს 60 წმ-ის განმავლობაში ვერ პოულობდა, ექსპერიმენტატორი ფაქიზად „ეხმარებოდა“ მას ბაქანის პოვნაში. ასეთი ცხოველიც ბაქანზე 30 წამი იმყოფებოდა, შემდეგ კი, გალიაში ბრუნდებოდა. **ამგვარად, ინფორმაციის შეძენის ფაზის დროს, ყოველ ვირთაგვას გალიის მოსაძებნად რვა საშუალება ჰქონდა.**

ინფორმაციის „ამოღების“ შეფასება, ხდებოდა პირველი ფაზიდან 30 წუთის და 24 საათის შემდეგ. ამ დროს ბაქანი აუზში აღარ იყო. მიზანი იყო გამოგვევლინა, თუ რამდენად ახსოვს ვირთაგვას ბაქანის ადგილსამყოფელი ანუ შესაბამისი სექტორი. ფაზა იწყებოდა ვირთაგვას წყალში მოთავსებით - სახით, აუზის კედლისკენ: 30 წუთის შემდეგ – A პოზიციაში ანუ სექტორში, სადაც ადრე ბაქანი იყო („სამიზნე“ სექტორი),

ხოლო 24 საათის შემდეგ - B პოზიციაში, ანუ იმ სექტორის საწინააღმდეგოდ, რომელშიც პირველი ფაზის დროს ბაქანი იყო განლაგებული (საწინააღმდეგო სექტორი). როგორც 30 წუთის, ასევე 24 საათის შემდეგ, ინფორმაციის (ბაქანის განლაგების) დამახსოვრება ფასდებოდა 60-წამიანი ერთჯერადი ცდით, რომლის დროს ცხოველს ჰქონდა საშუალება ეპოვა „სწორი“/სამიზნე სექტორი. ვირთაგვას ქცევა ფიქსირდებოდა აუზის ზევით დამაგრებული და კომპიუტერთან დაკავშირებული ვიდეოკამერით. ფასდებოდა ბაქანის „ძებნისას“ ცურვით გავლილი დისტანცია და ყოველ სექტორში გატარებული დრო. თუ ოპოზიციურ სექტორთან შედარებით, ვირთაგვა სარწმუნოდ მეტ დროს „სამიზნე“ სექტორში ატარებდა, ეს ნიშნავდა, რომ მან ბაქანის ადგილსამყოფელი დაიმახსოვრა.



სურათი 2. მორისის ავზის სქემატური გამოსახულება

2.2.2.1. მორისის წყლის ავზის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

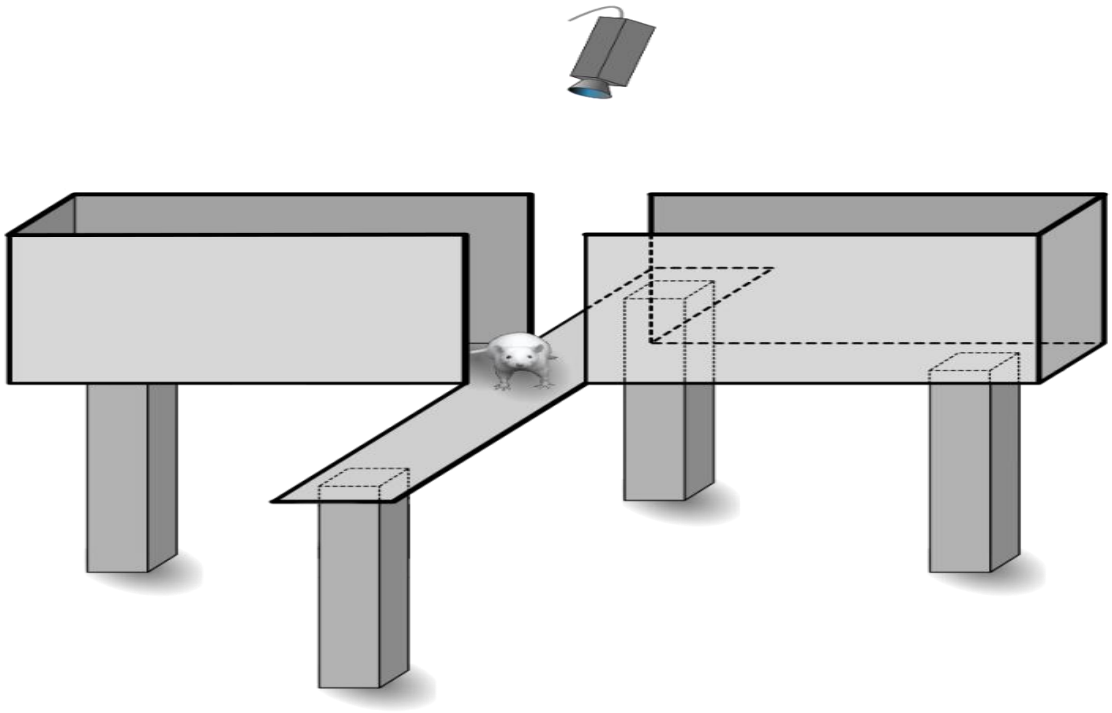
ტესტის შესრულებისას მიღებული რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზისთვის VassarStats პროგრამა (http://vassarstats.net) გამოვიყენეთ. სივრცით მეხსიერებაზე სქესის და ასაკის ზემოქმედებას ორფაქტორიანი ANOVA-თი ვაფასებდით. კერძოდ, ვახდენდით ორი ფაქტორის - "ასაკის" (სამი დონე: ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველები) და „სქესის" (ორი დონე: მამრები და მდედრები) ეფექტების ანალიზს. თუ ANOVA-თი სარწმუნო განსხვავება ვლინდებოდა, იმის გასაგებად, თუ რამ განაპირობა ასეთი განსხვავება, ვიყენებდით Tukey HSD ტესტს. P მნიშვნელობა ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ ის ნაკლები იყო 0.05. მონაცემები *(თავი: „საკუთარი მონაცემები")* წარმოდგენილია როგორც საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (mean ± standard error of the mean - SEM).

2.2.3. ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი - შფოთვის ტიპის ქცევის შეფასება

ემოციური სფერო, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევა ***ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ ვირთაგვებზე შეფასდა.*** ამისთვის გამოვიყენეთ ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი (Balaan et al., 2019; Lobzhanidze et al., 2019). ხის მასალისგან დამზადებული, ჯვარედინი ლაბირინთი ორი ღია (ნათელი) და ორი დახურული (ბნელი), ერთმანეთისგან საპირისპიროდ განლაგებული ტოტისგან შედგებოდა (45 სმ x 15 სმ x 30 სმ). ტოტების გადაჯვარედინების ადგილზე ლაბირინთის ე.წ. ცენტრალური ზონა იყო (სურათი 3). ლაბირინთი განლაგებული იყო იატაკიდან 40 სმ-ით ზევით, ბგერაგაუმტარ ოთახში, მუდმივი განათებით.

ტესტი იწყებოდა ვირთაგვას მოთავსებით ლაბირინთის ცენტრალურ ზონაში. მას ეძლეოდა საშუალება თავისუფლად ემოძრავა ლაბირინთის სივრცეში, 5 წუთის განმავლობაში. ვირთაგვას ქცევას აფიქსირებდა ლაბირინთის ზევით განლაგებული და კომპიუტერთან დაკავშირებული ციფრული ვიდეოკამერა. ფასდებოდა: ღია და

დახურულ ტოტებში შესვლების რაოდენობა, ღია და დახურულ ტოტებში გატარებული დრო, ღია და დახურულ ტოტებში უკანა თათებზე ან ვერტიკალურ მდგომარეობაში დგომების რაოდენობები (rearing) და გრუმინგის ტიპის ჯამური აქტივობა. ტესტის ვალიდობა ეფუძნება შემდეგ ფაქტს: ნორმალურ პირობებში ვირთაგვები პრიორიტეტს სიბნელეს ანიჭებენ (მკვეთრი სინათლე ვირთაგვასთვის მეტწილად სტრესოგენულია). შესაბამისად, ჩვეულებრივ ისინი გაცილებით მეტ დროს ბნელ სივრცეში, ლაბირინთის შემთხვევაში კი, ბნელ ტოტებში ატარებენ. ასეთი მდგომარეობიდან გადახრა, მაგალითად, განსაკუთრებული „ინტერესი“ ნათელი ტოტების მიმართ, შფოთვის ტიპის ქცევასთან უნდა ასოცირდებოდეს (Arrant et al., 2013; Verbitsky et al., 2020). ასევე შფოთვის ტიპის ქცევასთან ასოცირდება გრუმინგის ტიპის და უკანა თათებზე დგომების გაზრდილი რაოდენობა (Estanislau et al., 2019).



სურათი 3. ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება

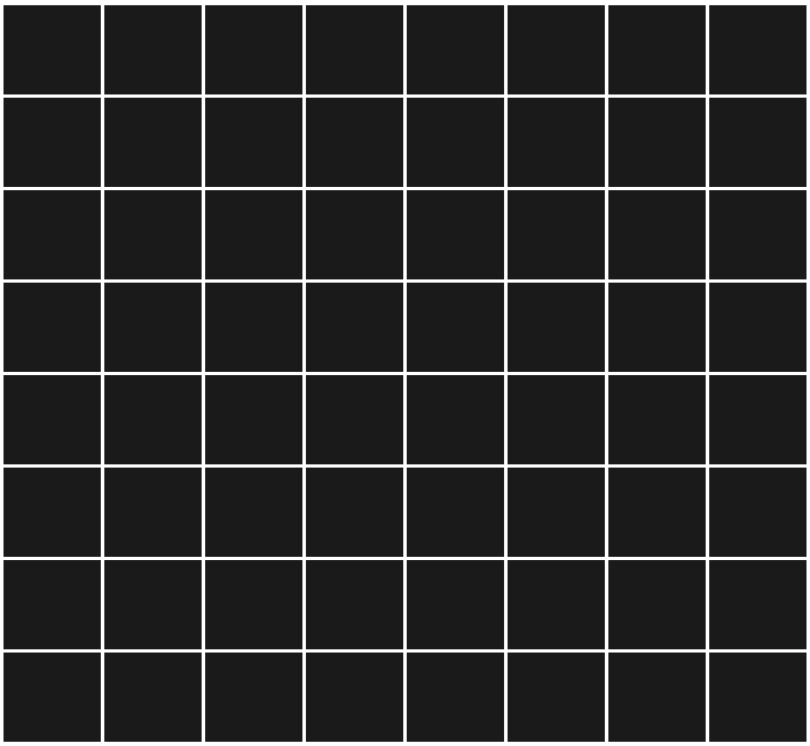
2.2.3.1. ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

სხვადასხვა ასაკის ცხოველების რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზს ვახდენდით კომპიუტერული პროგრამის, VassarStats-ის საშუალებით (http://vassarstats.net). ცხოველების ქცევაზე ასაკის ეფექტის გასარკვევად ვიყენებდით ერთფაქტორიან ANOVA-ს, ხოლო სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში - Tukey's honestly significant difference test (Tukey's HSD)-ს. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ P-ს მნიშვნელობა ნაკლები იყო 0.05-ზე. მონაცემები (იხ. თავი: „საკუთარი მონაცემები“) წარმოდგენილია როგორც საშუალო ± საშუალოდ სტანდარტული შეცდომა (mean ± standard error of the mean - SEM).

სურათებზე ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მაჩვენებლები მოცემულია პროცენტებში; 100%-ად ახალგაზრდა ცხოველების მონაცემებია მიჩნეული.

2.2.4. ღია ველის ტესტი - შფოთვის ტიპის ქცევის შეფასება

ღია ველის ტესტი კიდევ ერთი განსაკუთრებით გავრცელებული მეთოდია, რომლითაც სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში შფოთვის ტიპის ქცევა შევაფასეთ. ***ტესტი ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ ვირთაგვებზე ჩატარდა***. ღია ველს ჰქონდა კვადრატული ფორმა. მისი ზომები იყო 70 სმ x 70 სმ x 60 სმ. ღია ველის მუქი ზედაპირი დახაზული იყო ვერტიკალური და ჰორიზონტალური თეთრი ზოლებით. ზოლების გადაკვეთით იქმნებოდა 14 სმ x 14 სმ-ს ზომის კვადრატები (სურათი 4). ტესტის დაწყებისას, ყოველი ცხოველი თავსდებოდა ღია ველის ცენტრში. მას ჰქონდა საშუალება 10 წუთის განმავლობაში თავისუფლად ემოძრავა ველში. ცხოველთა ქცევა ფიქსირდებოდა კომპიუტერთან დაკავშირებული ვიდეოკამერით. ქცევის შეფასებისას, ვითვალისწინებდით: ცხოველის მიერ თეთრი ზოლების ოთხივე თათით გადაკვეთების რაოდენობას და გრუმინგის საერთო აქტივობებს.



სურათი 4. ლოკომოტორული აქტივობის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება

2.2.4.1. ღია ველის ტესტი: მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

სხვადასხვა ასაკის ცხოველების რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზს ვახდენდით კომპიუტერული პროგრამის VassarStats (http://vassarstats.net) საშუალებით. იმის გასარკვევად, თუ როგორია ასაკის ეფექტი ცხოველების ღია ველში ქცევაზე, გამოვიყენეთ ერთფაქტორიანი ANOVA. ANOVA-თი სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში, იმისთვის, რომ გაგვერკვია, თუ რამ განაპირობა აღნიშნული განსხვავება, ვიყენებდით Tukey's HSD ტესტს. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ P-ს მნიშვნელობა ნაკლები იყო 0.05-ზე. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (standard error of the mean, SEM).

სურათებზე (იხ. თავი „საკუთარი მონაცემები“) ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მაჩვენებლები მოცემულია პროცენტებში; 100%-ად მიჩნეულია ახალგაზრდა ცხოველების მონაცემები.

2.3. ელექტრონული მიკროსკოპია

იმის გამოსავლენად, თუ როგორია ასაკის ეფექტი ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებსა და ემოციურ სფეროში ჩართული თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობასა (ნეირონი, გლიური უჯრედები, სინაფსი, პერიკაპილარული და უჯრედშორისი სივრცე) და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე, ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების (მამრი და მდედრი ვირთაგვები) და ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის (მამრი ვირთაგვები) ულტრასტრუქტურა და სინაფსების აღნაგობა ავღწერეთ. ამ მიზნისთვის თითო ჯგუფიდან 5-5, შემთხვევითობის პრინციპით არჩეული მამრი და მდედრი ცხოველები გამოვიყენეთ.

2.3.1. მასალის მომზადება

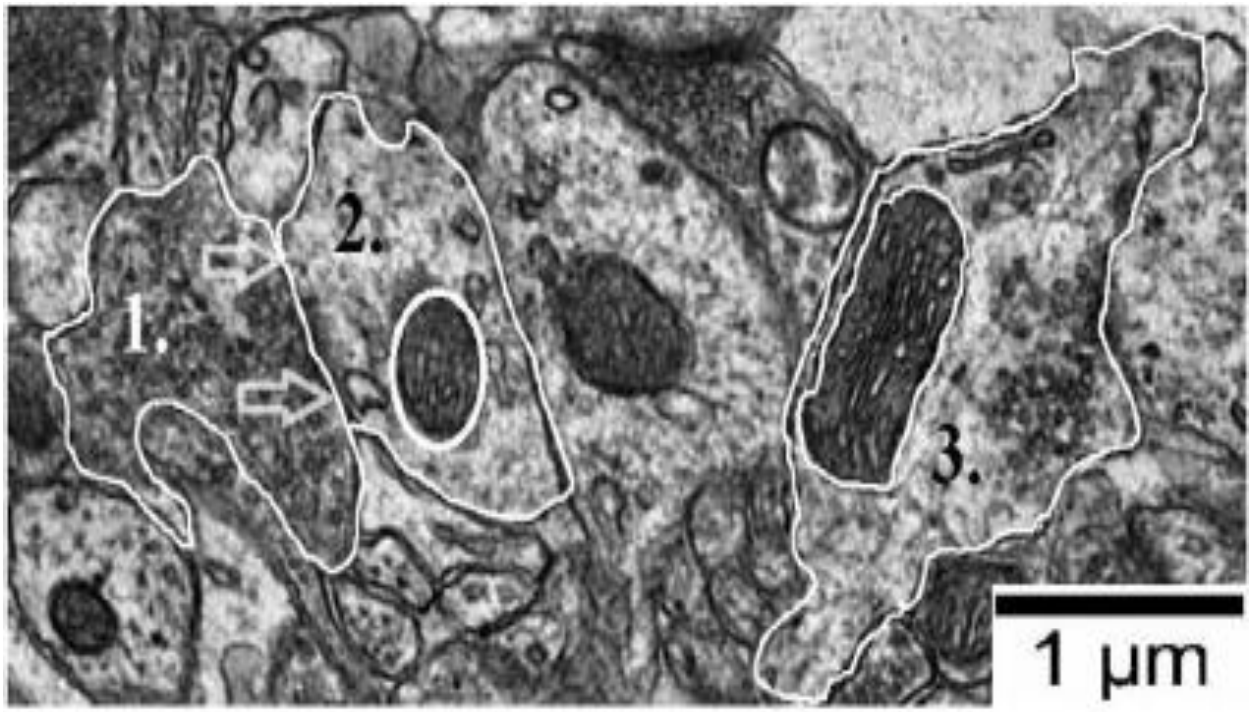
მასალა ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიისთვის მომზადდა კონვენციური მეთოდით (Lobzhanidze et al. 2019, 2020; Zhvania et al., 2021, 2022), ყოველი ასაკობრივი ჯგუფიდან ხუთ, შემთხვევითად არჩეულ ცხოველებზე. ცხოველებს, პენტობარბიტალის ინტრაპერიტონიული ინექციის ქვეშ (100 მგ/კგ) უკეთდებოდათ ტრანსკარდიალური პერფუზია: თავდაპირველად, 0.9% NaCl ხსნარით, შემდეგ კი, 0.1 M ფოსფატ-ბუფერის ხსნარზე დამზადებული 4% პარაფორმალდეჰიდის და 2.5% გლუტარალდეჰიდის ნარევით (500 მლ, pH – 7.4, პერფუზიის წნევა – 120 მმ Hg). ქალადან თავის ტვინის ექსტირპაციას ვახდენდით პერფუზიიდან 60

წუთის შემდეგ. თავის ტვინს, შემდგომი ფიქსაციისთვის, 2 საათით ვათავსებდით იგივე შემადგენლობის საპერფუზიო სითხეში. შემდეგ ეტაპზე ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების და ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის შემცველ თავის ტვინის ქსოვილს ვაქუცმაცებდით უმცირეს ნაჭრებად და ვახდენდით მათ პოსტფიქსაციას ოსმიუმის ტეტროქსიდის 2%-იან ხსნარში, 2 საათის განმავლობაში. პოსტფიქსაციის შემდეგ ნაჭრები ვრეცხავდით 0.1 M ფოსფატური ბუფერის ხსნარში და ვამუშავებდით აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში, აცეტონის ხსნარებში და აცეტონის და დიურკუპანის სხვადასხვა პროცენტობის ნარევებში. ბოლო ეტაპზე ტვინის ნაჭრები ჩავაყალიბეთ დიურკუპანში, მანუფაქტურის პროტოკოლის მიხედვით (Electron Microscopy Sciences, USA; www.emsdiasum.com). ჩაყალიბებული ქსოვილიდან, ულტრატომ Leica EM UC7 საშუალებით, ვიღებდით 45-50 ნმ სისქის ულტრათხელ ანათლებს, ვათავსებდით მათ 200-დანაყოფიან სპილენძის ბადეებზე და ვღებავდით ურანილ-აცეტატის და ტყვიის ციტრატის ხსნარებში. ანათლებს ვიკვლევდით ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპში JEM 1400 (JEOL, Japan). **იმისთვის, რომ გამოგვერიცხა სხვადასხვა ანათლებზე ერთი და იგივე სტრუქტურული კომპონენტის (ნეირონის, სინაფსის, გლიური უჯრედის, ნეიროპილის და პერიკაპილარული სივრცის) განმეორებითი გადაღება, ყოველი უბნიდან ყოველი მეხუთე ანათალი შევსწავლეთ: 20 ანათალი ცხოველიდან.**

ულტრათხელ ანათლებზე სხვადასხვა ასაკის ცხოველების ზევით ჩამოთვლილი უბნების ნეირონების, გლიური უჯრედების, სინაფსების, პერიკაპილარული სივრცის და უჯრედშორისი სივრცის ნატიფი აღნაგობა ავღწერეთ. გარდა ამისა, სპეციალური მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით, ჰიპოკამპის CA1 ველის და ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის პრესინაფსური არქიტექტონიკა შევისწავლეთ.

2.3.2. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ჰიპოკამპის CA1 ველი

ჰიპოკამპის ველების ულტრასტრუქტურის შესწავლისას, ასაკის ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატული CA1 ველში აღმოჩნდა (იხ. დანაყოფი: საკუთარი მონაცემები). ამიტომ ***ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ და მდედრ ვირთაგვებში ჰიპოკამპის პრესინაფსური არქიტექტონიკა*** სწორედ აღნიშნულ ველში ავღწერეთ. კერძოდ, CA1 ველიდან მიღებულ 300 ელექტრონულ მიკროგრაფებზე (20-20 მიკროგრაფი ყოველი ასაკობრივი ჯგუფის ყოველი ცხოველიდან) გაიზომა აქსო-დენდრიტული სინაფსების შემდეგი პარამეტრები: პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა ფართობის ერთეულზე (მკმ^2), პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, აქტიური ზონის სიგრძე, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი, პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი (სურათი 5), პრესინაფსურ ტერმინალებში სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა, პრესინაფსურ მემბრანასთან უშუალოდ მიახლოებული (0-80 ნმ) სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (readily released pool - RRP), სინაფსის აქტიური ზონისგან 80-200 ნმ-ის დაშორებული სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (recycling pool - RecP) და სინაფსის აქტიური ზონისგან > 200 ნმ-ით დაშორებული დანარჩენი სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (resting pool - ResP) (სურათი 5). ზუსტი გაზომვებისთვის ელექტრონული მიკროგრაფები ImageJ პროგრამაში გადაგვქონდა (ვერსია 1.44, The National Institute of Mental Health)



სურათი 5. ჰიპოკამპის CA1 ველის ნეიროპილის ფრაგმენტი. ImageJ პროგრამის საშუალებით, თეთრი ხაზებით აღნიშნულია: პროფილები 1, 3 - პრესინაფსური ტერმინალები, პროფილი 2 – პოსტსინაფსური კომპონენტი. პროფილ 2-ზე გამოყოფილია პოსტსინაფსური მიტოქონდრია, ხოლო პროფილ 3-ზე - პრესინაფსური მიტოქონდრია. პროფილ 1-ზე, თეთრი ისრებით აღნიშნულია სინაფსის აქტიური ზონა.

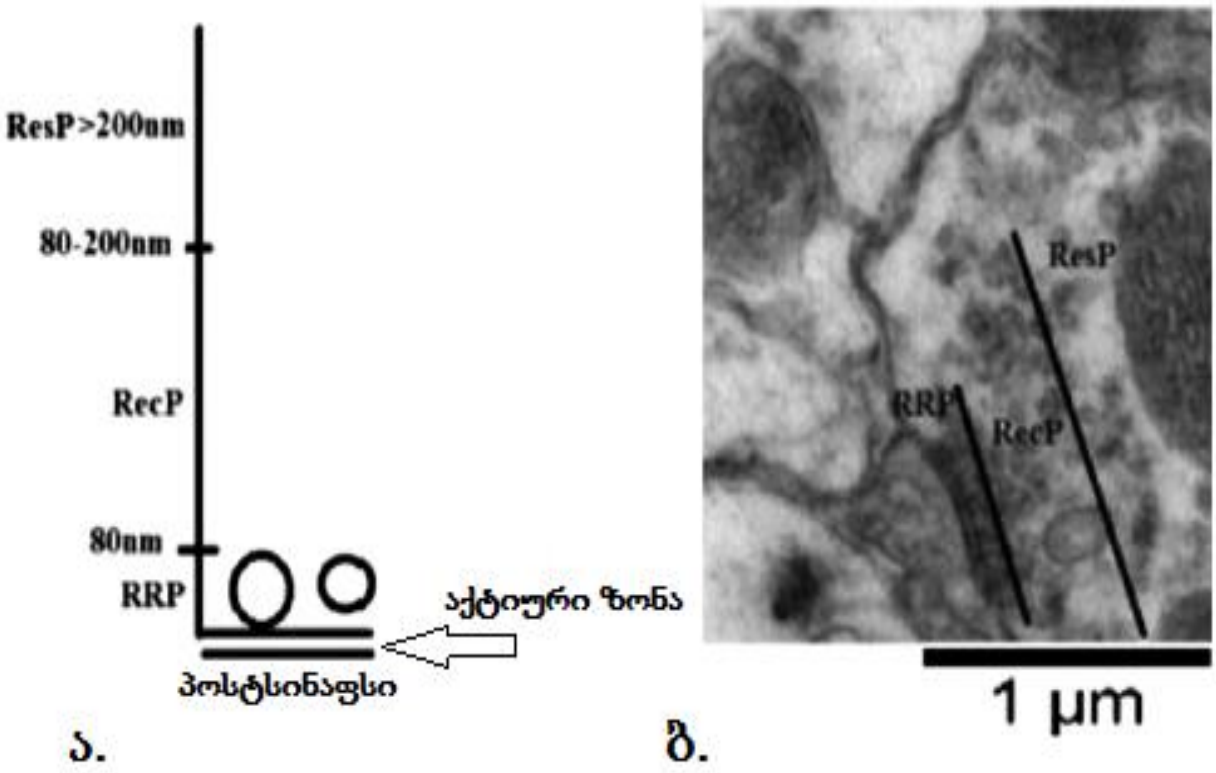
ცალკეულ სურათებზე პარამეტრების გაზომვისას, ვითვალისწინებდით სურათის მასშტაბს (მასშტაბი ეფუძნებოდა მიკროსკოპის გადიდებას; დატანილია ყოველ სურათზე). ჩატარდა შემდეგი პროცედურები:

პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობას ვანგარიშობდით ფართობის ერთეულზე. ამისთვის ყოველ მიკროგრაფზე გამოვლენილი სინაფსური ტერმინალების საერთო რაოდენობა იყოფოდა მიკროგრაფის ფართობზე.

პრესინაფსური ტერმინალების და მიტოქონდრიების ფართობის გაზომვის მიზნით, ყოველ მიკროგრაფზე, კომპიუტერის free hand line ოფციის საშუალებით, ვახდენდით ყოველი პრეტერმინალის და ყოველი მიტოქონდრიის შემოხაზვას. პროგრამის პროცედურების საშუალებით, ვიღებდით შესაბამის რაოდენობრივ მნიშვნელობებს.

სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის გაზომვისას, ვეფუძნებოდით სინაფსის იდენტიფიკაციის შემდეგ პარამეტრებს: (1) პრესინაფსური და პოსტსინაფსური მემბრანები ერთმანეთის მკვეთრად საპირისპიროდ უნდა ყოფილიყვნენ განლაგებული, (2) პრესინაფსური მემბრანას სიახლოვეს განლაგებული უნდა ყოფილიყო სინაფსური ვეზიკულების კლასტერები, (3) პოსტსინაფსურ კომპონენტში მკვეთრად უნდა ყოფილიყო გამოხატული პოსტსინაფსური მემრაბანას ასიმეტრია (Sudhof, 2012).

სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის გარდა, ვანგარიშობდით ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობას. კლასტერებად დაყოფა ეფუძნებოდა Denker & Rizzoli, (2010) და Rizzoli & Betz (2005)-ის მიერ შემოთავაზებულ კლასიფიკაციას, რომელიც ეფუძნებოდა სინაფსის აქტიურ ზონასთან მიმართებაში ვეზიკულების განსხვავებულ გადანაწილებას. კერძოდ, სინაფსური ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 0-80 ნმ-ის მანძილით იყვნენ დაშორებული, readily released pool/docking vesicles (ნეიროტრანსმიტერის გამოსაყოფად მზადმყოფი ან პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული ვეზიკულების კლასტერი) – RRP-ს შეადგენდენ, ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 80-200 ნმ-ით იყვნენ დაშორებული - recycling pool (RecP)-ს განეკუთვნებოდნენ (რეციკლირებული ვეზიკულების კლასტერი), ხოლო ვეზიკულები, რომლებიც აქტიური ზონისგან 200 ნმ-ზე მეტი მანძილით იყვნენ დაშორებული, „დანარჩენი“ ან სარეზერვო“ ვეზიკულების კლასტერში (resting pool - ResP) შედიოდნენ (სურათი 6).



სურათი 6. სინაფსური ვეზიკულები, გაერთიანებული სამ ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერში: (ა) სქემატური გამოსახულება - ვეზიკულების სხვადასხვა კლასტერებად დაყოფა ეფუძნება მანძილს ვეზიკულებსა და სინაფსის აქტიურ ზონას შორის: Readily Released Pool, RRP - პრესინაფსური მემბრანისგან 0-80 ნმ-ით დაშორებული, ტრანსმიტერის გამოსაყოფად მზადმყოფი, აქტიური ვეზიკულები; Recycling Pool, RecP - პრესინაფსური მემბრანისგან 80-200 ნმ-ით დაშორებული, რეციკლირებადი ან ხელახლა გამოსაყენებადი ვეზიკულები; Resting Pool, ResP - პრესინაფსური მემბრანისგან >200 ნმ-ით დაშორებული,დანარჩენი, არააქტიური ვეზიკულები. (ბ) ელექტრონული მიკროგრაფი: აღნიშნულია სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციურად განსხვავებული კლასტერები

2.3.2.1. რაოდენობრივი მონაცემების სტატიტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ ანალიზს ვახდენდით კომპიუტერული პროგრამა VassarStats-ის საშუალებით (http://vassarstats.net). აქსო-დენდრიტული სინაფსების ზემოთჩამოთვლილ თვლად პარამეტრებზე ცხოველების სქესის და ასაკის ეფექტების გამოსავლენად ვიყენებდით ორფაქტორიან ANOVA (სქესი × ასაკი), ხოლო სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში - Tukey's HSD ტესტს. P ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ მისი მნიშვნელობა 0.05-ზე ნაკლები იყო. მონაცემები მოცემულია, როგორც საშუალო ± საშუალო სტანდარტული შეცდომა (SEM).

2.3.3. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვი

ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ***მამრი ვირთაგვების*** ამიგდალას ცენტრალური ბირთვიდან მიღებულ ელექტრონულ მიკროგრაფებზე, ცნობილი მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით, გაიზომა აქსო-დენდრიტული სინაფსების პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა, პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი და სინაფსების აქტიური ზონის სიგრძე (Lobzhanidze et al., 2019, 2020). ყოველი ცხოველიდან შესწავლილი იქნა 20 მიკროგრაფი. ზუსტი გაზომვისთვის კომპიუტერული პროგრამა ImageJ გამოვიყენეთ (ვერსია 1.44, The National Institute of Mental Health). გაზომვების დროს ვითვალისწინებდით ყოველი სურათის მასშტაბს.

პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობას ფართობის ერთეულზე ვითვლიდით. ამისთვის ყოველ მიკროგრაფზე არსებული პრესინაფსური ტერმინალების რიცხვი იყოფოდა მიკროფოტოგრაფის ფართობზე.

პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რაოდენობა. ყოველ მიკროგრაფზე არსებული პრესინაფსური მიტოქონდრიების საერთო რიცხვი იყოფოდა იგივე მიკროგრაფზე არსებული პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე.

პრესინაფსური ტერმინალების და მიტოქონდრიების ფართობის გაზომვის მიზნით, ყოველ მიკროგრაფზე, კომპიუტერის ფუნჯით, ვახდენდით პრეტერმინმალების და მიტოქონდრიების ზუსტ შემოხაზვას. პარამეტრები გაიზომა კომპიუტერულ პროგრამა ImageJ საშუალებით..

სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე. სინაფსური ზონის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებული იქნა იგივე კრიტერიუმები, რაც ჰიპოკამპის CA1 ველის შემთხვევაში (Sudhof, 2018).

2.3.3.1. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

აქსო-დენდრიტული სინაფსების ზევით ჩამოთვლილ პარამეტრებზე ასაკის შესაძლო ეფექტის გამოსავლენად, გამოვიყენეთ ერთფაქტორიანი ANOVA. სარწმუნო განსხვავების შემთხვევაში, იმისთვის, რომ გაგვესაზღვრა თუ რა განაპირობებს ასეთ განსხვავებას, ვიყენებდით Tukey's HSD ტესტს. P-მნიშვნელობა ითვლებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, თუ ის ნაკლები იყო 0.05 -ზე. მონაცემები მოცემულია, როგორც mean ± standard error of the mean (SEM).

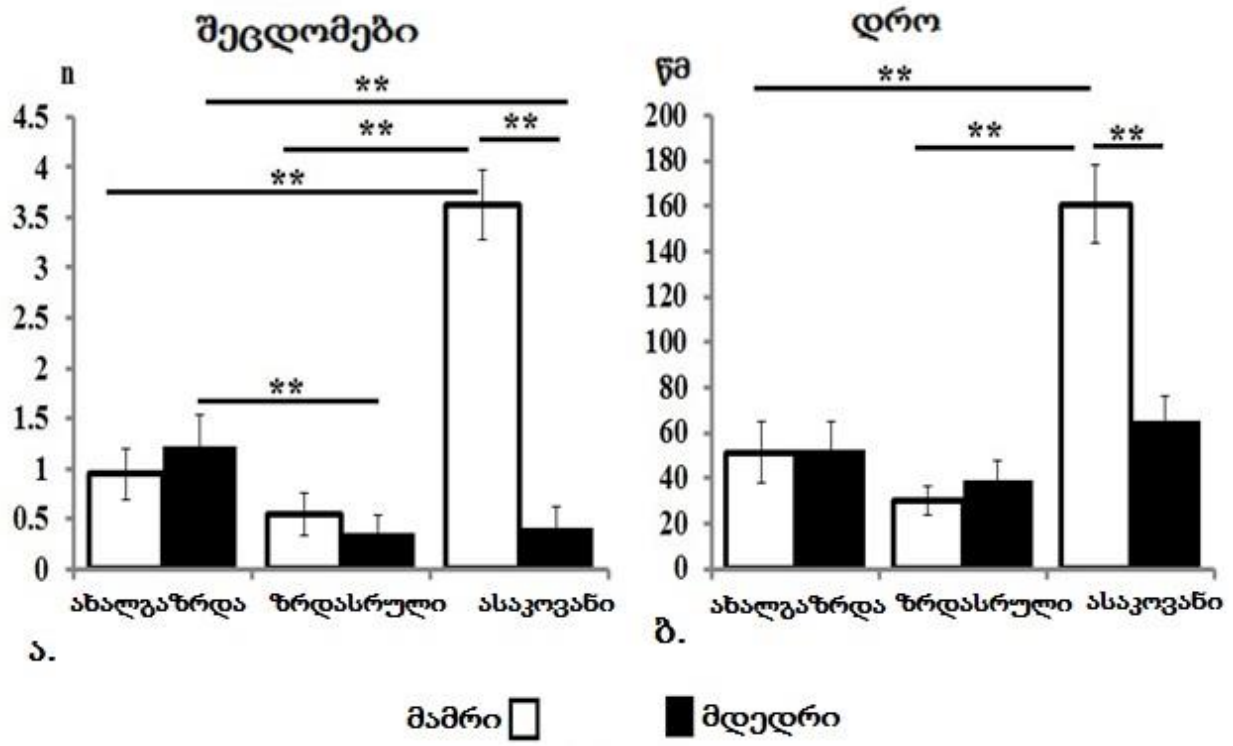
3. მიღებული შედეგები

3.1. ქცევა

3.1.1. ქცევა მრავალხიდიან ლაბირინთში

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ორივე ფაქტორი - „ასაკი“ და „სქესი“ გავლენას ახდენს მრავალხიდიან ლაბირინთში ცხოველების ქცევაზე. დაშვებული შეცდომების რაოდენობის მხრივ, სარწმუნოა, როგორც სქესის [$F(1,59)=25.45$, $P<0.0001$] და ასაკის ეფექტები [$F(1,59)=18.57$, $P<0.0001$], ასევე ფაქტორთა ინტერაქცია [$F(1,59)=26.87$, $P<0.0001$]. ასეთი მონაცემები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ მრავალხიდიან ლაბირინთში შეცდომების დაშვება ასაკი- და სქეს- დამოკიდებულია. Tukey HSD ტესტის მიხედვით, სხვადასხვა სქესის ცხოველებს შორის, შეცდომების სარწმუნოდ მეტ რაოდენობას („დახურულ“ ტოტებში შესვლა) მხოლოდ ასაკოვანი მამრი ვირთაგვები უშვებენ (მამრი ცხოველები: 3.63 ± 0.35, მდედრი ცხოველები: 0.41 ± 0.22; $P<0.01$). სხვა ასაკობრივი ჯგუფების მამრებსა და მდედრ ცხოველებს შორის, სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ($P>0.05$) (სურათი 7 ა).

აღმოჩნდა ასევე, რომ ახალგაზრდა მდედრი ვირთაგვები მრავალხიდიან ლაბირინთში სარწმუნოდ მეტ შეცდომებს უშვებენ, ვიდრე ზრდასრული (1.23 ± 0.3 vs. 0.35 ± 0.18, $P<0.01$) და ასაკოვანი მდედრები (1.23 ± 0.3 vs. 0.41 ± 0.22, $P<0.01$). თუმცა ასეთი განსხვავება არ გამოვლინდა მამრ ვირთაგვებში, რომელთა შორის სარწმუნოდ მეტ შეცდომებს მხოლოდ ასაკოვანი ცხოველები უშვებდნენ (ორივე შემთხვევაში - $P<0.01$) (სურათი 7 ა).



სურათი 7. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტის შედეგები. განსხვავებები ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი მამრი და მდედრი ცხოველების მიერ (ა) დაშვებული შეცდომების და (ბ) ლაბირინთში გატარებული დროს საშუალო მაჩვენებლებს შორის. n - შეცდომების რაოდენობა; **P<0.01; ცხოველების რაოდენობა=12/ჯგუფი.

ორივე პარამეტრი - „ასაკი“ და „სქესი“, სარწმუნო გავლენას ასევე ახდენს ცხოველების მიერ მრავალხიდიან ლაბირინთში გატარებულ დროზეც [ასაკი:[F(1,59) =23.82, P< 0.001], [სქესი: F(1,59) =8.45, P< 0.01]. ამ შემთხვევაშიც, ლაბირინთში დაშვებული შეცდომების მსგავსად, ლაბირინთის გასავლელად განსაკუთრებით დიდ დროს ასაკოვანი ცხოველები, კერძოდ, მამრები საჭიროებენ: ეს დრო 3-4 -ჯერ მეტია (სურათი 7 ბ).

თავის მხრივ, მრავალჯერადმა შედარებამ მდედრი ვირთაგვების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოავლინა ($P>0.05$). ამასთანავე, ასაკოვანი მამრი ვირთაგვები, ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრებთან შედარებით, ლაბირინთში სარწმუნოდ მეტ დროს ატარებდნენ ($P<0.01$) (სურათი 7 ბ).

ამგვარად, მონაცემები მიუთითებენ, რომ მრავალხიდიანი ტესტის შესრულებისას დასწავლის დარღვევები მხოლოდ ასაკოვან მამრებშია, მდედრების ქცევა კი, ძირითადად უცვლელი რჩება.

3.1.2. ქცევა მორისის წყლის ავზში

როგორც ზევით აღინიშნა, მორისის წყლის ავზის ტესტი ინფორმაციის შეძენის (დასწავლა) და ინფორმაციის ამოღების (მეხსიერება) ფაზებისგან შედგებოდა. თავის მხრივ, ინფორმაციის შეძენის ფაზა ორი საწვრთნელი სესიისგან შედგებოდა, ხოლო თითოეული მათგანი - ოთხი გაშვებისგან. ასევე ორ სესიას მოიცავდა ინფორმაციის ამოღების ფაზა: ავზიდან ბაქანის ამოღებიდან 30 წუთის შემდეგ (ხანმოკლე მეხსიერება) და 24 საათის შემდეგ (ხანგრძლივი მეხსიერება) *(ტესტის დეტალური აღწერა მოცემულია დანაყოფში: მასალა და მეთოდები).*

ინფორმაციის შეძენის ფაზა:

დრო, რომელსაც საჭიროებდნენ ცხოველები ბაქნამდე მისაღწევად: ინფორმაციის შეძენის ფაზის შემთხვევაში, სქესი გავლენას ახდენდა იმ დროის ხანგრძლივობაზე, რომელსაც ცხოველები ბაქნამდე მისაღწევად საჭიროებდნენ [$F(1.67)=25.85$, $P<0.001$]. კერძოდ, ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი მამრი ვირთაგვები იმყოფებოდნენ წყალში/ცურავდნენ სარწმუნოდ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, ვიდრე მათი მდედრი თანატოლები (ორივე შემთხვევაში - $P<0.05$) (სურათი 8 ა, ცხრილი 1).

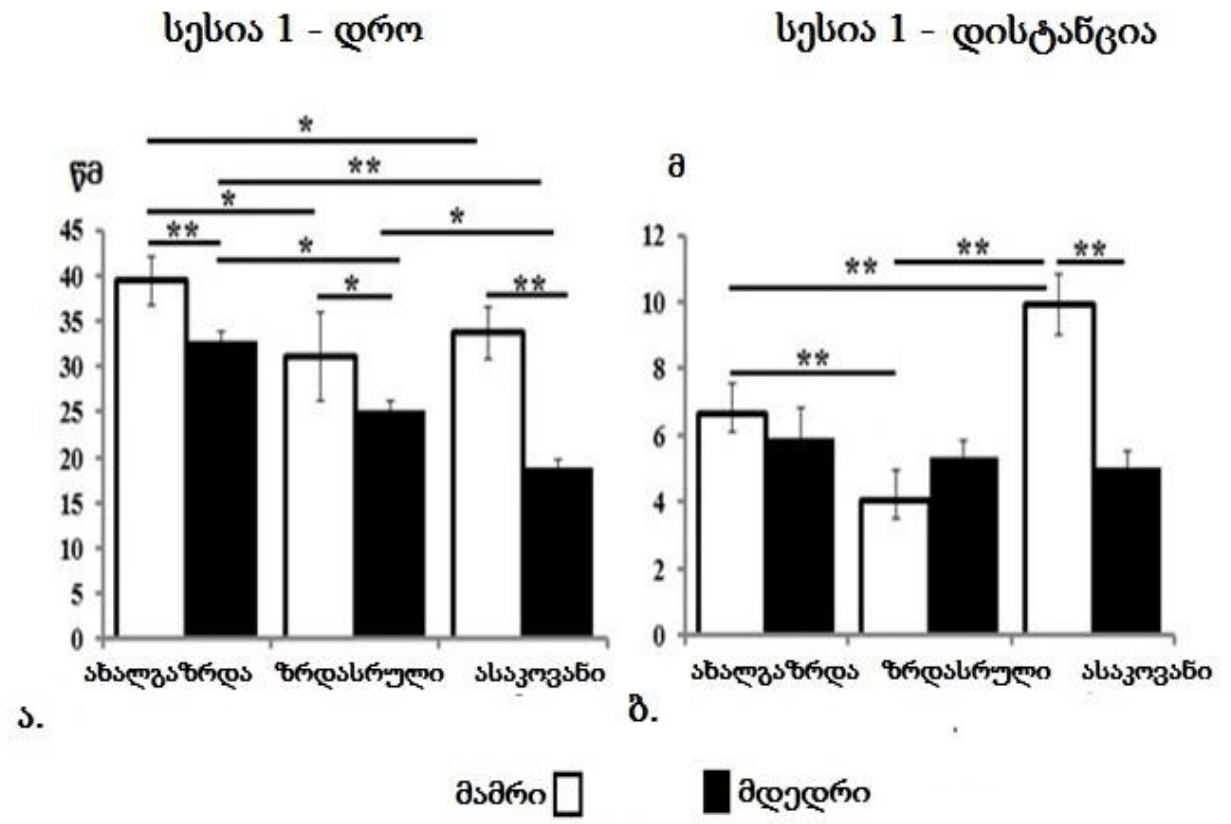
ცხრილი 1. მორისის წყლის ავზი, ინფორმაციის შეძენის ფაზა. მრავალჯერადი შედარების შედეგები. ახალგ, ახ - ახალგაზრდა, ზრდასრ, ზრ - ზრდასრული, ასაკოვ, ას - ასაკოვანი.

ინფორმაციის შეძენის ფაზა, საწვრთნელი სესია 1						
	დრო (წმ)			დისტანცია (მ)		
	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ
მდედრი	32.77±449	25.162.18	18.78±2.1	5.93±0.9	5.36±0.45	5.01±0.5
მამრი	39.39±2.7	31.11±4.9	33.67±2.8	6.65±0.55	4.04±0.56	9.93±0.9
P- მდედრი vs. მამრი	P<0.01	P<0.05	P<0.01	P>0.05	P<0.05	P<0.01
P - სხვადასხვა ასაკის მდედრების შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P<0.05	P<0.01	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
P - სხვადასხვა ასაკის მამრების შედარება	ახ vs. ზრდასრ	ახ vs. ზრდასრ	ახ vs. ზრდას	ახ vs. ზრდასრ	ახ vs. Aასაკ	Adu vs. ასაკ
	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01
ინფორმაციის შეძენის ფაზა, საწვრთნელი სესია 2						
	დრო (წმ)			დისტანცია (მ)		
	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ
მდედრი	26.11±4.2	16.83±2.98	17.56±2.8	4.65±0.91	3.57±0.91	4.28±0.3
მამრი	21.93±3.4	24.08±3.13	18.80±4.2	3.54±0.56	3.20±0.75	3.77±0.7
P - მდედრი vs. მამრი	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
P - სხვადასხვა ასაკის მდედრების შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
P - სხვადასხვა ასაკის მამრების შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

დისტანცია, რომელსაც გადიოდნენ ცხოველები. პირველი სესიის დროს, სხვადასხვა სქესის ცხოველებს შორის, სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ ასაკოვან ცხოველებში გამოვლინდა. კერძოდ, ასაკოვანი მამრები, ასაკოვან მდედრებთან შედარებით, სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას გადიოდნენ ($P<0.01$) (სურათი 8 ბ). გარდა ამისა, ასაკოვანი მამრები სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრებთან შედარებითაც გადიოდნენ (ორივე შემთხვევაში - $P<0.01$) (სურათი 8 ბ). თავის მხრივ, სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა სხვადასხვა ასაკის მდედრ ცხოველებს შორის (სურათი 8 ბ, ცხრილი 1).

პირველი სესიისგან განსხვავებით, მეორე სესიის დროს, ცხოველების სქესი და ასაკი ცურვის ხანგრძლივობაზე და გავლილ დისტანციაზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენდნენ (სქესი - $[F(1,67)=0.07, P=0.7922]$, ასაკი - $[F(1.67)=1.08, P=0.346]$. დიდი ვარაუდით, ასეთი არასარწმუნო შედეგები ინფორმაციის შეძენის მეორე სესიის დროს, ტესტისადმი ადაპტაციის შედეგი უნდა იყოს (ცხრილი 1).

ამგვარად, ტესტის შედეგების მიხედვით, შესაძლებელია დაშვება, რომ თავიდაპირველად, ასაკთან ერთად, ასაკოვან მამრებში, ასაკოვან მდედრებთან შედარებით, ინფორმაციის შეძენის პროცესი ირღვევა, თუმცა შემდეგ ასეთი განსხვავება იშლება.



სურათი 8. მორისის წყლის ავზის ტესტის შედეგები. მეხსიერების შეძენის ფაზა. ა, ბ - პირველი სესიის ქცევის პარამეტრები (დრო, დისტანცია). დასწავლის პროცესში ცვლილებები ვლინდება, როგორც ასაკობრივ ჯგუფებს შორის, ასევე ასაკობრივი ჯგუფების შიგნითაც. *P<0.05, **P<0.01.

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 1:

სექტორებში გატარებული დრო. ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ტესტში, რომელიც ინფორმაციის შეძენის ფაზიდან 30 წუთის შემდეგ ჩატარდა, მდედრი ახალგაზრდა და ასაკოვანი ვირთაგვების მიერ სამიზნე და საინააღმდეგო სექტორებში გატარებულ დროზე ორივე ფაქტორის სარწმუნო ეფექტი გამოვლინდა. კერძოდ, სამიზნე სექტორის შემთხვევაში, სქესის ეფექტია $F(1,66)=15.16$, $P<0.001$,

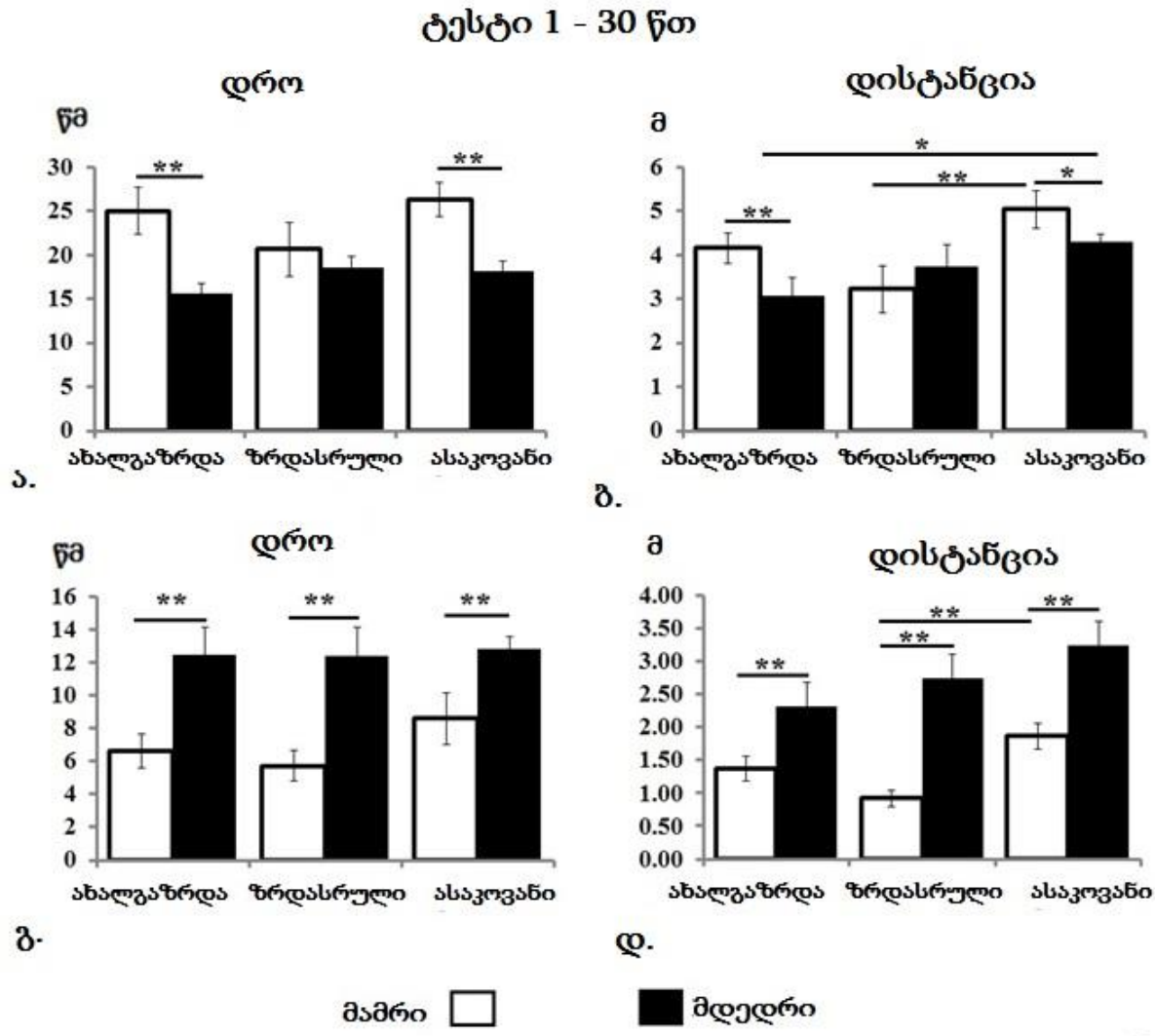
საწინააღმდეგო სექტორის შემთხვევაში - $F(1,66)=20.45$, $P<0.001$, თუმცა ფაქტორების ზემოქმედება არც ერთ სექტორში სარწმუნო არ აღმოჩნდა: სამიზნე სექტორი - $F(1,66)=0.67$, $P>0.05$, საწინააღმდეგო სექტორი -$F(2.66)=0.33$, $P=0.72$.

საშუალო სიდიდეების Post hoc ანალიზით გამოვლინდა, რომ მდედრი ცხოველები სამიზნე სექტორში სარწმუნოდ ნაკლებ დროს ატარებდნენ, ვიდრე იგივე ასაკის მამრი ცხოველები. ამისგან განსხვავებით, საწინააღმდეგო სექტორში ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მდედრები, თანატოლ მამრებთან შედარებით, სარწმუნოდ მეტი დროის განმავლობაში იმყოფებოდნენ (ცხრილი 2, სურათები 9 ა და 9 გ). თავის მხრივ, სამიზნე და საწინააღმდეგო სექტორებში აღნიშნული პარამეტრის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა მდედრი და მამრი ცხოველების ასაკობრივი ჯგუფების შიგნით (ცხრილი 2, სურათი 9, ა და გ,).

სექტორებში გავლილი დისტანცია. გარკვეულწილად მსგავსი პატერნები აღინიშნენ გავლილი დისტანციის მიმართებაშიც. კერძოდ, მდედრი ახალგაზრდა და ასაკოვანი ცხოველები სამიზნე სექტორში სარწმუნოდ მცირე დისტანციას გადიოდნენ, ვიდრე მათი მამრი თანატოლები. ამის საპირისპიროდ, საწინააღმდეგო სექტორში ყველა ასაკის მდედრი ვირთაგვები, მამრ ცხოველებთან შედარებით, გაცილებით დიდ დისტანციას გადიოდნენ [ფაქტორი „სქესი“: $F(1,66)=34.45$, $P<0.001$]) (სურათები 9 ბ და დ, ცხრილი 2) (სამიზნე სექტორი: ფაქტორი „ასაკი“ - [$F(2, 66)=5.51$, $P=0.0063$], ფაქტორთა ინტერაქცია - [$F(2,66)=1.17$, $P=0.32$]. საწინააღმდეგო სექტორი: ფაქტორი „ასაკი“ - [$F(2,66)=3.18$, $P=0.0486$], ფაქტორთა ზემოქმედება - [$F(2,66)=2.78$, $P=0.07$]).

კიდევ ერთი სქესთაშორისი განსხვავება იყო შემდეგი: **სამიზნე სექტორში** მამრი ასაკოვანი ვირთაგვები, ზრდასრულ ვირთაგვებთან შედარებით, სარწმუნოდ გრძელ დისტანციას გადიოდნენ ($P<0.05$), ხოლო მდედრ ვირთაგვებში ასეთი განსხვავება ასაკოვან და ახალგაზრდა ვირთაგვებს შორის აღინიშნა ($P<0.05$). თავის მხრივ, **საწინააღმდეგო სექტორში** მხოლოდ ერთი სარწმუნო განსხვავება - მამრ ცხოველებში გამოვლინდა. კერძოდ, ასაკოვანი მამრები, ზრდასრულ მამრებთან შედარებით, უფრო გრძელ დისტანციას გადიან ($P<0.01$) (სურათი 9 დ, ცხრილი 2).

ასეთი მონაცემები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ ასაკთან ერთად, ხანმოკლე მეხსიერება მამრებში, მდედრებთან შედარებით, უფრო შენარჩუნებულია.



სურათი 9. მორისის წყლის ავზის ტესტის ინფორმაციის ამოღების ფაზის პირველი სესიის შედეგები - ინფორმაციის დაგროვებიდან 30 წუთის შემდეგ: ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველების მიერ ავზში გატარებული დრო და ცურვით გავლილი დისტანცია. ა - დრო, რომელიც ცხოველებმა სამიზნე სექტორში გაატარეს;

ბ - ცხოველების მიერ სამიზნე სექტორში გავლილი დისტანცია; გ - დრო, რომელიც ცხოველებმა საწინააღმდეგო სექტორში გაატარეს; დ - ცხოველების მიერ საწინააღმდეგო სექტორში გავლილი დისტანცია

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 2:

სექტორებში გატარებული დრო. ტესტში, რომელიც მეხსიერების შეძენიდან 24 საათის შემდეგ ჩატარდა, სქესის, როგორც ფაქტორის, სარწმუნო ეფექტი გამოვლინდა. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მამრები, თანატოლ მდედრებთან შედარებით, სამიზნე სექტორში სარწმუნოდ მეტ დროს ატარებდნენ [სქესის ეფექტი - $F(1,66)=12.06$, $P=0.001$] (სურათი 10 ა). ამის საწინააღმდეგოდ, ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მდედრები, თანატოლ მამრებთან შედარებით, სარწმუნოდ მეტი დროის განმავლობაში საწინააღმდეგო სექტორში იმყოფებოდნენ [სქესის ეფექტი - $F(2,66)=27.02$, $P<0.001$]. თავის მხრივ, ასაკი, როგორც ფაქტორი, ცხოველების მიერ სამიზნე და საწინააღმდეგო სექტორებში გატარებულ დროზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენდა (სამიზნე სექტორი: [$F(2,66)=2.12$, $P=0.123$]; საწინააღმდეგო სექტორი: [$F(2,66)=0.22$, $P=0.803$]). სარწმუნო არც ფაქტორთა ურთიერთმოქმედება აღმოჩნდა (სამიზნე სექტორი: [$F(2,66)=3.29$, $P=0.044$]; საწინააღმდეგო სექტორი: [$F(2,66)=1.91$, $P=0.157$]).

კიდევ ერთი განსხვავება მამრ და მდედრ ცხოველებს შორის, შემდეგია: სამიზნე სექტორში ასაკოვანი მამრები, ზრდასრულ მამრებთან შედარებით, სარწმუნოდ ნაკლებ დროს ატარებენ ($P<0.01$), თუმცა მდედრ ცხოველებში ასეთი განსხვავება არ გამოვლინდა (სურათი 10 ა, ცხრილი 2).

სექტორებში გავლილი დისტანცია. როგორც ზრდასრული, ასევე ასაკოვანი მამრი ვირთაგვები სამიზნე სექტორში უფრო გრძელ დისტანციას გადიოდნენ, ვიდრე მდედრი თანატოლები [სქესის ეფექტი - $F(2,66)=8.08$, $P=0.006$] (სურათი 10 ბ). ამისგან განსხვავებით, ყველა ასაკობრივი ჯგუფების მდედრი ვირთაგვები სარწმუნოდ გრძელ

დისტანციას საწინააღმდეგო სექტორში გადიოდნენ [სქეესის ეფექტი - F(2,66)=30.77, P<0.001] (სურათი 10 დ, ცხრილი 2).

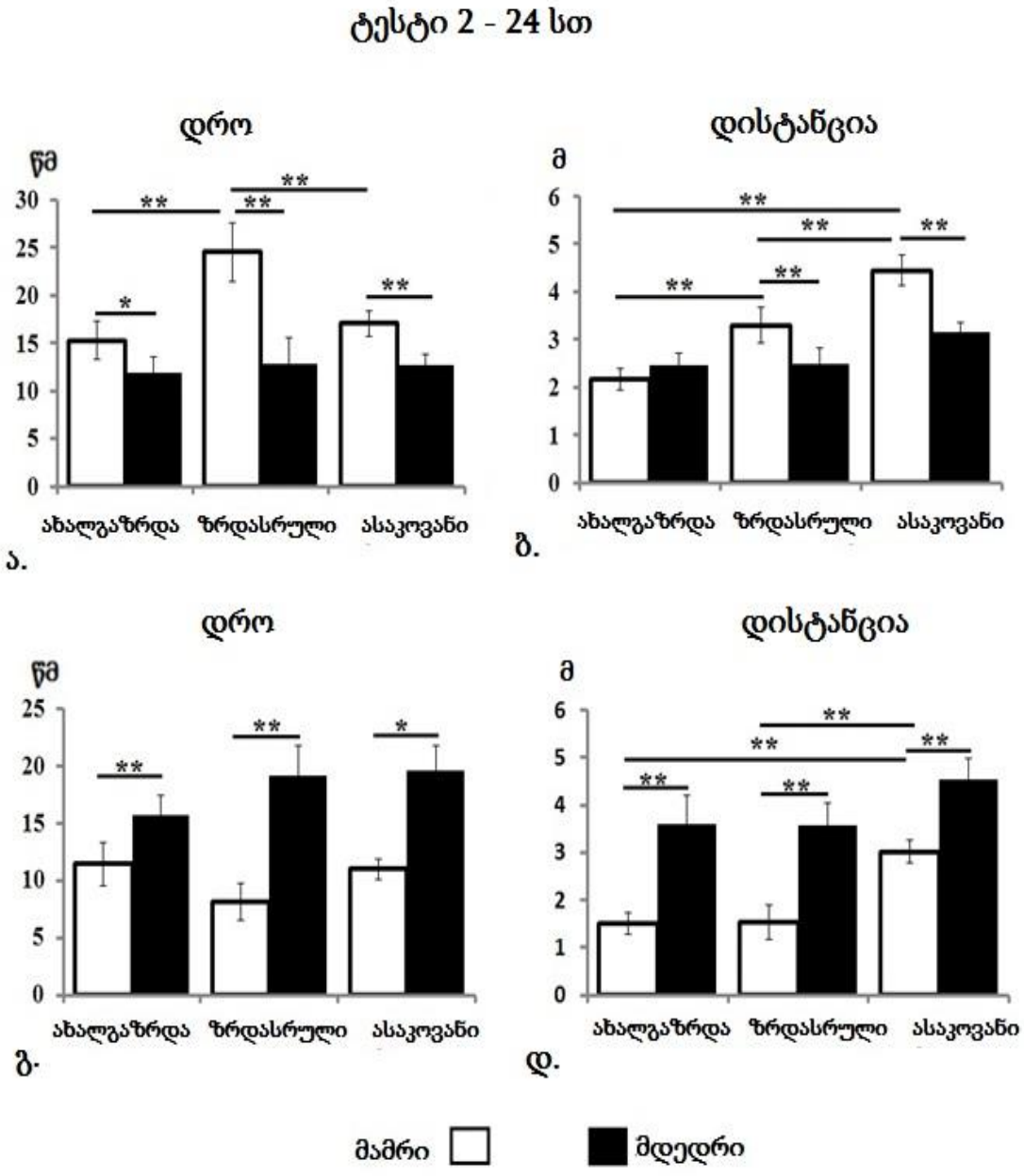
ცხრილი 2. მორისის წყლის ავზი, ინფორმაციის ამოღების ფაზა. მრავალჯერადი შედარების შედეგები. ახალგ, ახ - ახალგაზრდა, ზრდასრ, ზრ - ზრდასრული, ასაკ, ას - ასაკოვანი.

ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 1- 30 წთ – დრო (წმ)						
	სამიზნე სექტორი			საწინააღმდეგო სექტორი		
	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ
მდედრი	15.63±2.1	18.63±2	18.21±1.6	12.47±1.64	12.39±1.3	12.81±0.8
მამრი	25.05±2.6	20.66±3.07	26.33±1.9	6.61±1.03	5.74±0.91	8.61±1.57
P - მდედრი vs. მამრი	P<0.01	P>0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
P - მდედრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
P - მამრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs.ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 1- 30 წთ – დისტანცია (მ)						
	სამიზნე სექტორი			საწინააღმდეგო სექტორი		
	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ
მდედრი	3.08±0.4	3.74±0.5	4.30±0.18	2.32±0.29	2.75±0.38	3.25±0.36
მამრი	4.16±0.35	3.22±0.53	5.04±0.42	1.37±0.19	0.92±0.13	1.86±0.2
P - მდედრი vs. მამრი	P<0.01	P>0.05	P<0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01
P - მდედრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.01	P>0.05
P - მამრი, სხვადასხვა	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P<0.01	P>0.05	P>0.05	P<0.01

ასაკის შედარება						
ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 2 - 24 სთ – დრო (წმ)						
	სამიზნე სექტორი			საწინააღმდეგო სექტორი		
	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ	ახალგ	ზრდასრ	ასაკოვ
მდედრი	11.94±1.7	12.82±2.75	12.74±1.3	15.73±1.73	19.19±2.7	19.65±2.5
მამრი	15.30±2.3	24.56±3.09	17.04±1.3	11.42±1.93	8.10±1.59	11.02±0.9
P - მდედრი vs. მამრი	P>0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.05
P - მდედრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
P - მამრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P<0.01	P>0.05	P<0.01	P>0.05	P>0.05	P>0.05
ინფორმაციის ამოღების ფაზა, ტესტი 1 – 24 სთ – დისტანცია (მ)						
	სამიზნე სექტორი			საწინააღმდეგო სექტორი		
მდედრი	2.45±.25	2.49±0.33	3.14±0.22	3.60±0.6	3.58±0.48	4.54±0.44
მამრი	2.17±0.23	3.30±0.37	4.45±0.33	1.50±0.22	1.54±0.37	3.02±0.24
P - მდედრი vs. მამრი	P>0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
P - მდედრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.05
P - მამრი, სხვადასხვა ასაკის შედარება	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას	ახ vs. ზრ	ახ vs. ას	ზრ vs. ას
	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P>0.05	P<0.01	P<0.01

თავის მხრივ, სტატისტიკურად სარწმუნოა ასაკის ეფექტი სამიზნე და საწინააღმდეგო სექტორებში გავლილ მანძილზე: სამიზნე სექტორი - $F(2,66)=17.04$, $P<0.0001$, საწინააღმდეგო სექტორი - $F(2,66)=5.89$, $P=0.005$. ფაქტორთა ინტერაქცია: სამიზნე სექტორი - $F(2,66) = 2.75$, $P=0.0719$; საწინააღმდეგო სექტორი - $F(2,66) = 2.28$, $P=0.111$.

განსხვავება ასევე აღინიშნა ასაკოვან მამრ და ასაკოვან მდედრ ცხოველებს შორის. კერძოდ, ასაკოვანი მამრები, ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრებთან შედარებით, ორივე სექტორში გაცილებით გრძელ დისტანციას გადიოდნენ, მდედრებში კი ასეთი სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (სურ. 10 ბ, დ, ცხრილი 2).



სურათი 10. მორისის წყლის ავზის ტესტის ინფორმაციის ამოღების ფაზის მეორე სესიის შედეგები - ინფორმაციის დაგროვებიდან 24 საათის შემდეგ: ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ვირთაგვების მიერ ავზში გატარებული დრო და ცურვით გავლილი დისტანცია. ა - დრო, რომელიც ცხოველებმა სამიზნე სექტორში გაატარეს; ბ - ცხოველების მიერ სამიზნე სექტორში გავლილი დისტანცია; გ - დრო, რომელიც გაატარეს ექსპერიმენტულმა ცხოველებმა საწინააღმდეგო სექტორში; დ - ექსპერიმენტული ცხოველების მიერ საწინააღმდეგო სექტორში გავლილი დისტანცია. *P < 0.05, **P < 0.01.

ამგვარად, მრავალხიდიანი და მორისის წყლის ავზის ტესტის ძირითადი შედეგი შემდეგია: ვისტარის ხაზის ვირთაგვებში გამოვლენილი კოგნიტური ცვლილებები ასაკი- და სქეს-დამოკიდებულია. ასაკოვან მდედრებში, ასაკოვან მამრებთან შედარებით, მეხსიერება უფრო შენარჩუნებულია.

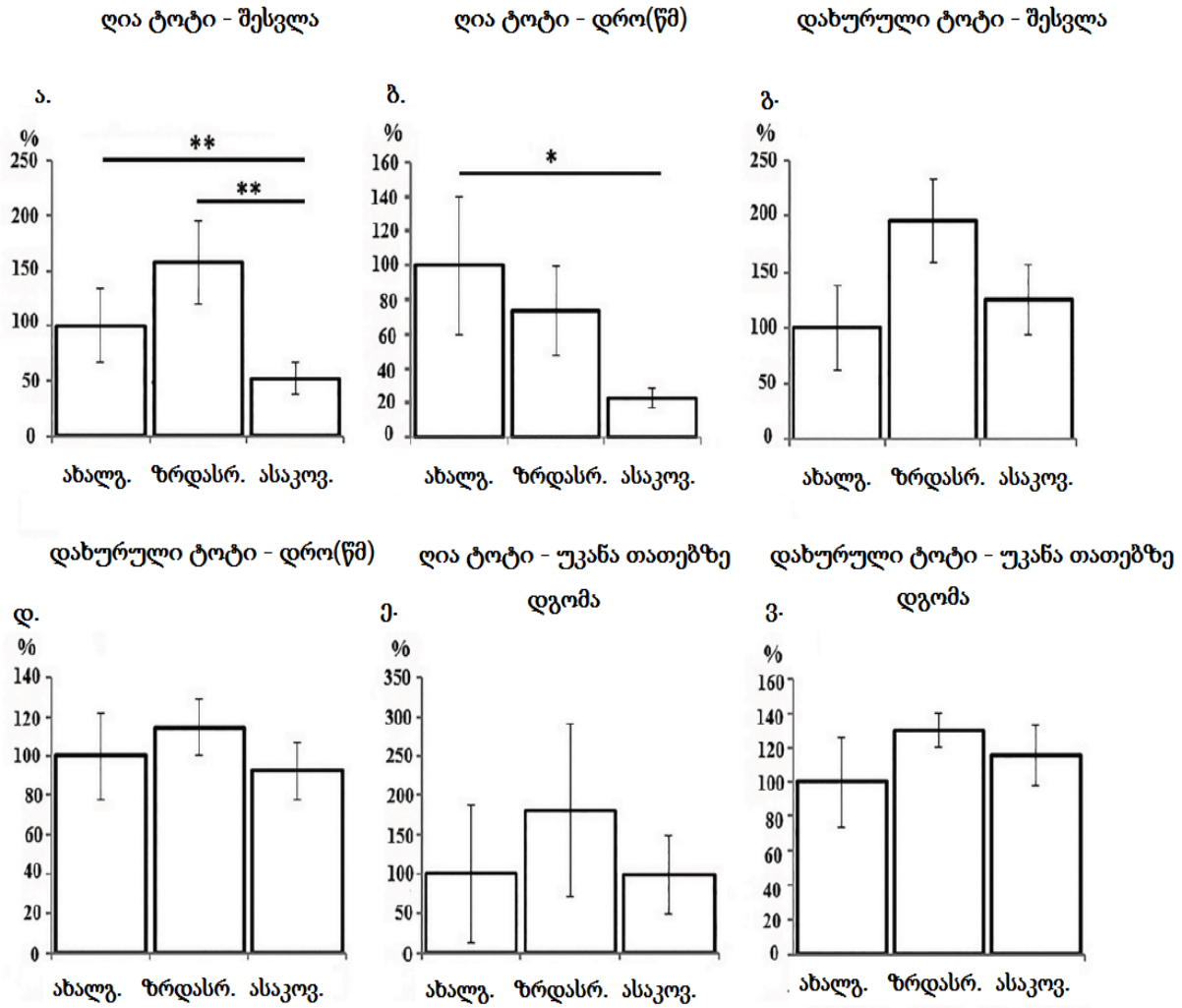
3.1.3. ქცევა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში

ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი ***სხვადასხვა ასაკის მამრ ვირთაგვებზე ჩატარდა.*** ერთფაქტორიანი ANOVA-თი გამოვლინდა ასაკის სარწმუნო ეფექტი ღია ტოტებში შესვლების რაოდენობაზე ($F_{1.29} = 4.59$, $p < 0.05$), რაც, როგორც ასაკოვან და ახალგაზრდა ცხოველებს შორის (სხვაობა 52.3%, 1.27 ± 0.36 vs. 2.43± 0.81; $P < 0.05$), ასევე ასაკოვან და ზრდასრულ ცხოველებს შორის (სხვაობა პროცენტებში - 57.6%; 1.27 ± 0.36 vs. 3.83± 0.91; $P<0.05$) აღინიშნა (სურათი 11 ა).

სარწმუნო განსხვავება იყო ასევე ასაკოვან და ახალგაზრდა ცხოველების მიერ ლაბირინთის ღია ტოტებში გატარებულ დროს შორის (77.1% - ით ნაკლები, 24.57± 5.95 vs. 107.42 ± 42.82; $P<0.05$) (სურათი 11 ბ).

სხვა პარამეტრების მიმართებაში (დახურულ ტოტებში შესვლა, დახურულ ტოტებში გატარებული დრო, უკანა თათებზე დგომა) ჯგუფთაშორისი განსხვავება არ გამოვლინდა (სურათი 11 გ - 11 ვ).

ამგვარად, ასაკი სარწმუნო ეფექტს ახდენს ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში მამრი ვირაგვების ქცევაზე. კერძოდ, ასაკოვანი მამრები, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ლაბირინთის ღია ტოტებში გაცილებით იშვიათად შედიან და ასეთ ტოტებში ნაკლებ დროს ატარებენ. ასეთი ქცევა ასაკოვან ცხოველებში შფოთვის ქცევის მომატებულ დონეზე მიუთითებენ (Arrant et al., 2013; Verbitsky et al., 2020).



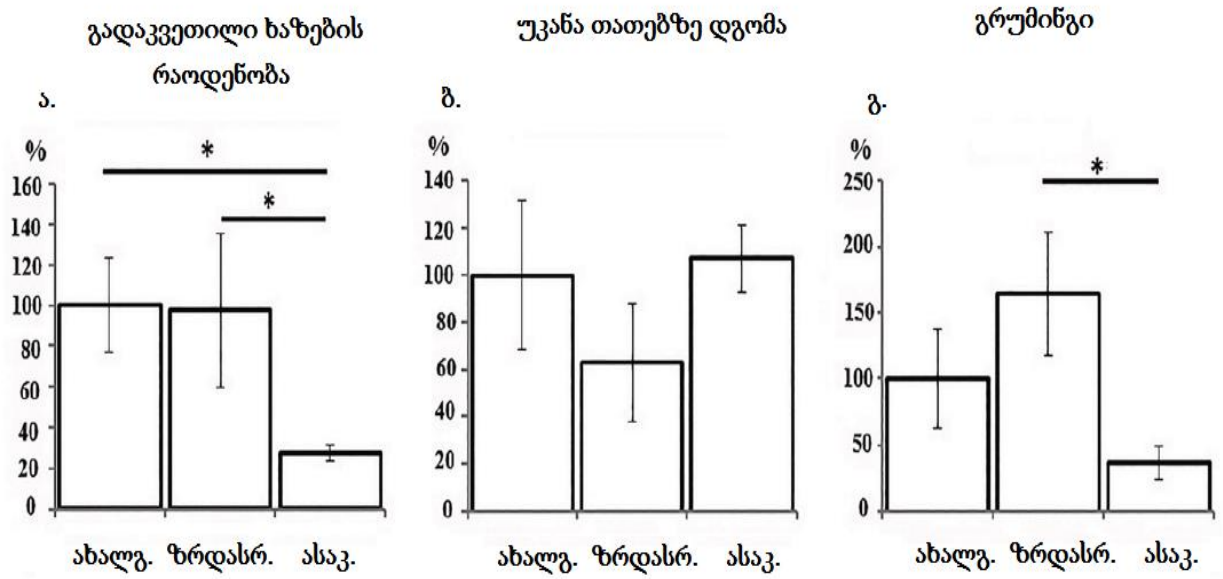
სურათი 11. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველების ქცევა ამაღლებულ ჯვარედინ ლაბირინთში. აღინიშნა სარწმუნო განსხვავება ლაბირინთის ღია ტოტებში შესვლების რაოდენობის მხრივ, როგორც ასაკოვან და ახალგაზრდა ცხოველებს, ასევე ასაკოვან და ზრდასრულ ცხოველებს შორის. სარწმუნო განსხვავებაა ასევე ასაკოვან და ახალგაზრდა ცხოველების მიერ ღია ტოტებში გატარებულ დროს მხრივ (15 ცხოველი/ჯგუფში).

3.1.4. ქცევა ღია ველში

ღია ველის ტესტიც სხვადასხვა ასაკის მამრ ვირთაგვებზე ჩატარდა. ერთფაქტორიანი ANOVA-თი ასაკობრივ ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა ($F_{1,29} = 6.48$, $P=0.005$). Tukey's HSD ტესტის მონაცემების თანახმად, ასაკოვანი ცხოველების მიერ გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობა, ახალგაზრდა ცხოველებთან და ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირეა (72.4%-ით) და ზრდასრული - შესაბამისად, 72,4% და 79%-ით) (ახალგაზრდა ცხოველები: 21±4.9, ზრდასრული ცხოველები - 21 ± 8.0, ასაკოვანი ცხოველები - 5.8 ± 0.9, $P < 0.05$) (სურათი 12 ა). ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ცხოველების მიერ უკანა თათებზე დგომის მხრივ ($F_{1,29} =1.05$, $P=0.36$) (სურათი 12 ბ), თუმცა აღინიშნა გრუმინგის საერთო აქტივობების მიმართებაში ($F_{1,29} = 5.25$, $P=0.01$) (სურათი 12 გ). კერძოდ, ასაკოვან ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა ($P<0.05$), თუმცა ახალგაზრდა ცხოველებთან მიმართებაში განსხვავება არ იყო (ახალგაზრდა ცხოველები - 4.86±1.8, 100%; ზრდასრული ცხოველები - 8±2.3; 164%-ით; ასაკოვანი ცხოველები - 1.77±0.6, 36%-ით).

ამგვარად, ღია ველის ტესტის მონაცემების თანახმად, ასაკოვან ცხოველებში, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ

შემცირდა ლოკომოტორული აქტივობა (გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობის მიხედვით) და გრუმინგი, რაც ასაკოვან ცხოველებში, სხვა ჯგუფების ცხოველებთან შედარებით, შფოთვის დონის გაზრდაზე უნდა მიუთითებდეს.



სურათი 12. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველების ქცევა ღია ველში. სარწმუნო განსხვავება აღინიშნა ასაკოვან, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობის მხრივ. გარდა ამისა, ასაკოვან ცხოველებში, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა გრუმინგი. *P<0.05. (15 ცხოველი/ჯგუფი).

3.2. ელექტრონული მიკროსკოპია

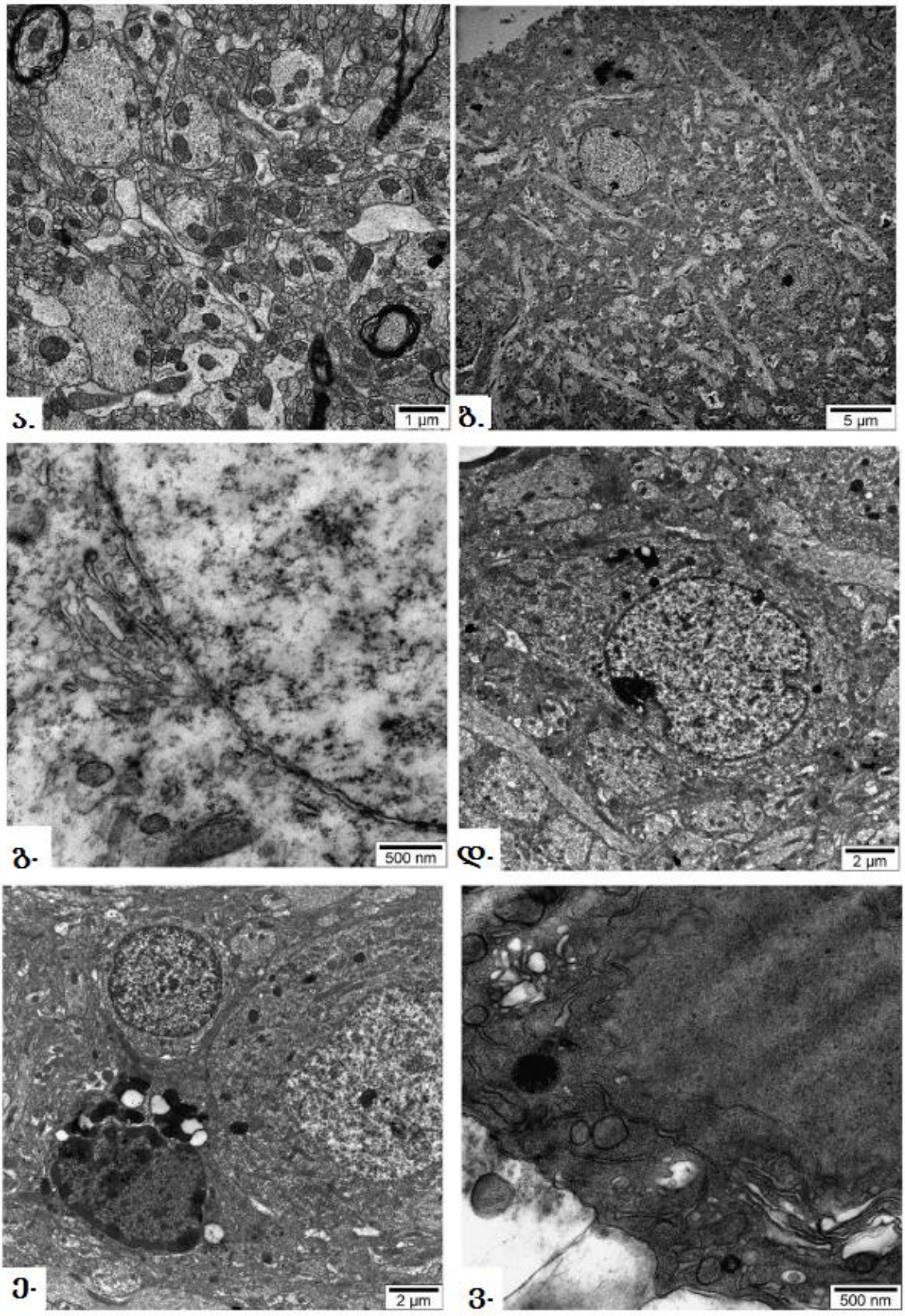
3.2.1. ჰიპოკამპი - ულტრასტრუქტურა

ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა შესწავლილი იქნა ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ და მდედრ ცხოველებში. გამოვლინდა შემდეგი სურათი:

ახალგაზრდა მამრ და მდედრ და ზრდასრულ მამრ და მდედრ ცხოველებში ჰიპოკამპის ორივე ველის ულტრასტრუქტურა მეტწილად მსგავსი იყო (სურათი 13 ა, ბ), თუმცა ორივე სქესის ზრდასრული ცხოველების მცირერიცხოვან უჯრედებში აღინიშნა ლიპოფუსცინის და სხვა ტიპის ლიპიდური გრანულები, ერთეული მეორადი ლიზოსომები, ზომიერი ქრომატოლიზი და რიგი ორგანელების ზომიერი გაჯირჯვევა (სურათები 13 გ და 13 დ).

ამის საწინააღმდეგოდ, ორივე სქესის ასაკოვანი ცხოველების ჰიპოკამის აღნაგობა მკვეთრად შეცვლილი იყო. კერძოდ, მამრი ცოველების CA1 ველის დიდი ზომის ნეირონების დაახლოებით 15%-ში და CA3 ველის დაახლოებით 12%-ში, ხოლო მდედრებში, შესაბამისად, 14% და 12%-ში, ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები ავღწერეთ. მათ შორის, აღინიშნებოდა ციტოპლაზმური ორგანელების - მიტოქოდრიების, გოლჯის აპარატის და ენდოპლაზმური ბადის კომპონენტების მეტწილად ზომიერი ცვლილებები, ზომიერი ქრომატოლიზი, პირველადი და მეორადი ლიზოსომები, ლიპოფუსცინის გრანულები, თუმცა შეცვლილი უჯრედების დაახლოებით 6%-ში დარღვევები გაცილებით მნიშვნელოვანი იყო. კერძოდ, გამოვლინდა დაზიანებული ან გაჯირჯვებული მიტოქონდრიები, გოლჯის აპარატის და ენდოპლაზმური ბადის მნიშვნელოვანი გაფართოებები, კეროვანი, თუმცა მნიშვნელოვანი ქრომატოლიზი, უჯრედების მუქი დეგენერაცია, აპოპტოზის ტიპის ცვლილებები, მემბრანის ან მიელინის ტიპის ციტოპლაზმური ჩანართები, ასევე, ზომიერად დემიელინიზირებული აქსონები და მესამეული ლიზოსომები. პარალელურად აღინიშნა უჯრედები მკვეთრად გამოხატული ბირთვული

ინვაგინაციებით და მრავალირცხოვანი ნორმალური აღნაგობის ორგანელებით. ზოგიერთი პრესინაფსური ტერმინალები გაჯირჯვებული იყო, ოსმიოფილური აქტიური ზონის ფონზე, აღინიშნებოდა მხოლოდ მცირერიცხოვანი ან ერთეული ვეზიკულები; რიგ გაჯირჯვებულ დენდრიტებში მნიშვნელოვნად მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო მიკროტუბულები. აღინიშნა ასევე აქტივირებული ასტროციტები ან ასტროციტები გაჯირჯვებული ორგანელებით, ლიპოფუსცინის გრანულებით და/ან მიელინის/მემბრანის ტიპის ჩანართებით (სურათი 13 ე და ვ).


ა.
1 µm
ბ.
5 µm
გ.
500 nm
დ.
2 µm
ე.
2 µm
ვ.
500 nm

სურათი 13. ჰიპოკამპის CA1 ველი - მამრი ვირთაგვები. (ა) ახალგაზრდა და (ბ) ზრდასრული ცხოველების ნეიროპილი. ორივე შემთხვევაში სტრუქტურული კომპონენტების აღნაგობა ნორმალურია. (გ) ასაკოვანი ცხოველის ნეირონის ფრაგმენტი: აღინიშნება ზომიერი ქრომატოლიზი და ზომიერად გაჯირჯვებული ორგანელები. (დ) ზრდასრული ცხოველის ნეირონი: აღინიშნება ერთეული მეორადი ლიზოსომები. (ე) ასაკოვანი ცხოველის ნეიროპილის ფრაგმენტი. ციტოპლაზმაში სხვადასხვა ტიპის ლიზოსომებია. (ვ) ასაკოვანი ცხოველის ნეიროპილის ფრაგმენტი: აღდგენას დაუქვემდებარებადი მუქად დეგენერირებული ნეირონის ფრაგმენტი დაზიანებული ორგანელებით და ლიზოსომით; ნეირონი შემოსაზღვრულია გაჯირჯვებული ასტროციტებით და გაჯირჯვებული პრესინაფსური ტერმინალით.

3.2.1.1. ჰიპოკამპი - პრესინაფსური არქიტექტონიკა

პრესინაფსური არქიტექტონიკის მორფომეტრიული ანალიზი სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ცხოველების CA1 ველში ჩატარდა: CA3 ველთან შედარებით, ამ ველში თვისობრივი ცვლილებები გაცილებით გამოხატული იყო (15% და 14% vs. 12%).

სინაფსების რაოდენობა ფართობის ერთეულზე (მკმ²)

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე ცხოველის ასაკი ($F_{1, 81}=1.19$, $P=28$) და სქესი გავლენას არ ახდენს ($F_{2, 81}=2.1$, $P=0.13$). არ იყო სარწმუნო ფაქტორების ურთიერთქმედებაც ($F_{2, 81}=0.21$, $P=81$). სხვადასხვა ასაკის მდედრების და მამრების შედარებისას, სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ ასაკოვან ცხოველებში გამოვლინდა: მამრებთან შედარებით, მდედრებში აღნიშნული პარამეტრი სარწმუნოდ დიდი იყო (1.07 ± 0.76 vs. 0.31 ± 0.1, $P<0.05$). სხვა ასაკობრივ ჯგუფებში მისი საშუალო მნიშვნელობა იყო: მდედრი ახალგაზრდები - 0.2 ± 0.03, მდედრი ზრდასრულები - 0.27 ± 0.03, მამრი ახალაზრდები - 0.09 ± 0.01, მამრი ზრდასრულები – 0.03 ± 0.02 ($P>0.05$) (სურათი 14 ა).

პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, აღნიშნულ პარამეტრზე ფაქტორების ურთიერთქმედება სარწმუნო არ იყო (სქესი x ასაკი: F2, 463 =1.17, P=0.3113). სარწმუნო ეფექტს არც ცალკეული ფაქტორები ახდენდნენ (სქესი: F1,463 =1.38, p=0.2407; ასაკი: F2,463=2.2, P=0.112). სხვადასხვა ჯგუფების ცხოველებში პრესინაფსური ტერმინალების ფართობის საშუალო მნიშვნელობა იყო: მდედრი ახალგაზრდები – 0.40±0.4 მკმ^2; მდედრი ზრდასრულები - 0.31±0.02 მკმ^2; მდედრი ასაკოვნები – 0.396±0.03 მკმ^2; მამრი ახალგაზრდები – 0.385±0.03 მკმ^2, მამრი ზრდასრულები – 0.379±0.02 მკმ^2, მამრი ასაკოვანები - 0.408±0.03 მკმ^2.

Post hoc ტესტით, **ასაკთან დაკავშირებული სარწმუნო განსხვავება** გამოვლინდა ახალგაზრდა და ზრდასრულ (P<0.01), და ახალგაზრდა და ასაკოვან ცხოველებს შორის (P<0.01), ხოლო **სქესთან დაკავშირებული განსხვავება** - ზრდასრულ მდედრ და მამრ ცხოველებს შორის (P<0.01) (სურათი 14 ბ).

ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ ჰიპოკამპის CA1 ველში პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი მდედრ ვირთაგვებში ასაკთან ერთად იცვლება: ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებში ის სარწმუნოდ შემცირებულია. მამრ ცხოველებში ასეთი ასაკ-დამოკიდებული ალტერაცია არ გამოვლინდა.

სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ცხოველების სქესსა და ასაკს შორის, სარწუნო ურთიერთქდამოკიდებულება გამოვლინდა (F2, 448=8.09, P=0.0004). აღნიშნულ პარამეტრზე სარწმუნოა ასევე სქესის (F1, 448=21, P<0.0001) და ასაკის ეფექტები (F2, 448=8.19, P=0.0003). Tukey' ტესტის მიხედვით, მდედრი და მამრი ცხოველების აქტიური ზონის სიგრძის საშუალო მაჩვენებლებს შორის, სარწმუნო განსხვავება ზრდასრულ მდედრებსა და მამრებს (163.81±7.94 მკმ vs. 241.08±8.12 მკმ, P<0.01) და ასაკოვან მდედრებსა და მამრებს შორის გამოვლინდა (199±14.1 მკმ vs.

258.61±10.95 მკმ, P < 0.01). სარწმუნო განსხვავება ასევე აღინიშნა ყველა ასაკის მდედრ ცხოველებს შორის (ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები - 249.19±9.41 მკმ vs. 163.81±7.94 მკმ, P<0.01; ახალგაზრდა და ასაკოვანი ცხოველები - 249.19±9.41 მკმ vs. 199±14.1 მკმ, P<0.01; ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველები -163.81±7.94 მკმ vs. 199±14.1 მკმ, P < 0.01).

რაც შეეხება მამრ ვირთაგვებს, აღნიშნული პარამეტრის მიმართებაში ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (ახალგაზრდა ცხოველები - 252.82±8.25 მკმ, ზრდასრული ცხოველები - 241. 08±8.12 მკმ, ასაკოვანი ცხოველები - 258.61±10.95 მკმ, P>0.05) (სურათი 14 გ).

ამგვარად, მდედრი ცხოველების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე განსხვავებულია: ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში ის შემცირებულია, ასაკოვან ცხოველებში კი ისევ იზრდება, თუმცა ახალგაზრდა ცხოველების აქტიური ზონის მაჩვენებელს ვერ აღწევს. სარწმუნო განსხვავებაა ასევე ახალგაზრდა მდედრ და მამრ ცხოველებს, და ასაკოვან მდედრ და მამრ ცხოველებს შორის: ორივე შემთხვევაში აქტიური ზონის სიგრძე მამრებში მეტია.

პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობზე სარწმუნო ეფექტს სქესი (F1, 448=13.19, P=0.0003) და ასაკი ახდენენ (F2, 448= 10.5, P<0.0001), თუმცა ფაქტორების ურთიერთქმედება (სქესი x ასაკი) სარწმუნო არ არის (F2,448=0, P=1). Post hoc ტესტის თანახმად, აღნიშნული ცვლადი ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრ ცხოველებში, იგივე ასაკის მდედრ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირეა (ახალგაზრდა მდედრები - 0.064± 0.004 მკმ^2 vs. ახალგაზრდა მამრები - 0.051± 0.02 მკმ^2, P<0.01; ზრდასრული მდედრები - 0.058± 0.007 მკმ^2 vs. ზრდასრული მამრები 0.042 ± 0.01 მკმ^2, P<0.01).

მდედრ ცხოველებს შორის, სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის. კერძოდ, ასაკოვან ცხოველებში ის სარწმუნოდ დიდი აღმოჩნდა (0.058± 0.007 მკმ2 vs. 0.071± 0.004 მკმ^2, P<0.01).

მამრ ცხოველებში, აღნიშნული პარამეტრი ასაკოვან ცხოველებში სარწმუნოდ გაზრდილია, როგორც ახალგაზრდა (0.072 ± 0.008 vs. 0.051± 0.02 მკმ^2, P<0.01), ასევე ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით (0.072 ± 0.008 vs. 0.042 ± 0.01 მკმ^2, P<0.01) (სურათი 14 დ).

ამგვარად, თანახმად, თანატოლ მდედრებთან შედარებით, ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრ ცხოველებში პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი მცირეა. თუმცა, აღნიშნული პარამეტრი გაზრდილია ასაკოვან ცხოველებში: მამრებში - ზრდასრულ და ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ხოლო მდედრებში - ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით.

პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, სქესის და ასაკის ურთიერთქმედება პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობზე სარწმუნო არ არის (F2, 852 = 0, P=1). ამასთანავე, აღნიშნულ პარამეტრზე სარწმუნოა, როგორც სქესის (F1, 852 =7.49, P=0.006), ასევე ასაკის ეფექტი (F1, 852 =9.75, P=0.001).

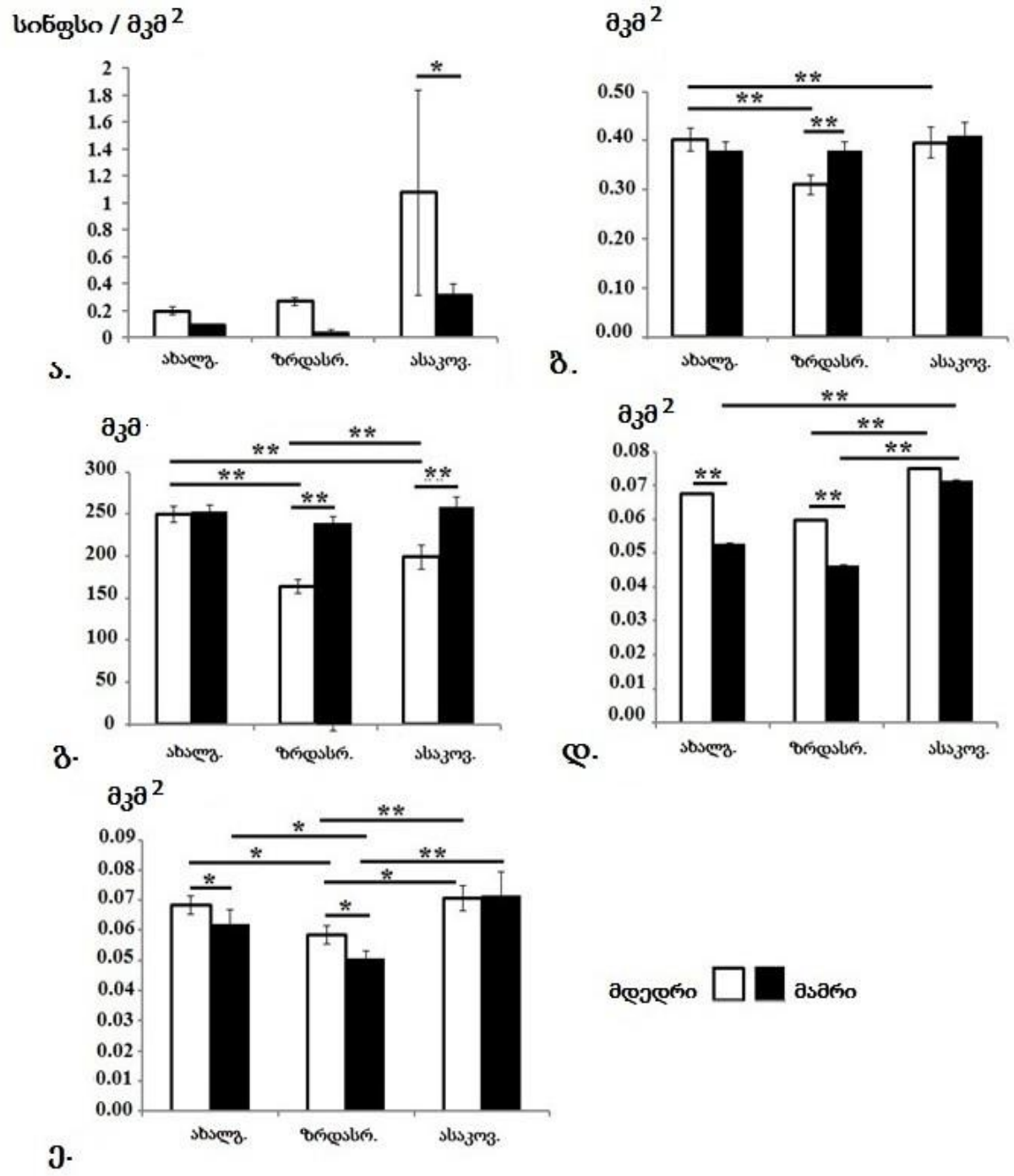
მრავლობითმა შედარებამ გამოავლინა სარწმუნო განსხვავება ახალგაზრდა მდედრებს და ახალგაზრდა მამრებს (0.07±0.003 მკმ^2 vs. 0.06±0.005 მკმ^2, P<0.05) და ზრდასრულ მდედრებსა და ზრდასრულ მამრებს შორის (0.06±0.003 მკმ^2 vs. 0.05±0.002 მკმ^2, P<0.05): ორივე შემთხვევაში აღნიშნული პარამეტრი მდედრებში სარწმუნოდ დიდი იყო.

მდედრი ცხოველების ჯგუფში სარწმუნო განსხვავება აღინიშნა ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს (0.07±0.003 მკმ^2 vs. 0.06±0.003 მკმ^2 , P<0.05) და ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის (0.06±0.003 მკმ^2 vs. 0.07±0.004 მკმ^2 , P<0.01). ამგვარად,

ზრდასრულ ცხოველებში, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ფართობი მცირე იყო, თუმცა ასაკოვან ცხოველებში ისევ სარწმუნოდ გაიზარდა (სურათი 14 ე).

მამრ ცხოველებში სარწმუნო განსხვავება ყველა ასაკობრივ ჯგუფებს შორის აღინიშნა: ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები: 0.06 ± 0.005 მკმ^2 vs. 0.05±0.002 მკმ^2, P<0.05; ახალგაზრდა და ასაკოვანი ცხოველები: 0.06 ± 0.005 მკმ^2 vs. 0.07±0.008 მკმ^2, P<0.01; ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველები: 0.05±0.002 მკმ^2 vs. 0.07±0.008 მკმ^2, P<0.01) (სურათი 14 ე).

ამგვარად, ჩვენი შედეგების მიხედვით, პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი ასაკი- და სქესდამოკიდებულია. ამასთანავე, მამრებსა და მდედრებში აღნიშნული პარამეტრი ერთი მიმართულებით იცვლება: ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში სარწმუნოდ მცირდება, ასაკოვან ცხოველებში კი, სარწმუნოდ იმატებს.



სურათი 14. სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსური კომპონენტების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები. ა - სინაფსების რაოდენობა ფართობის ერთეულზე, ბ - პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, გ - სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე, დ - პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი, ე

- პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი. ა, ბ, დ, ე - ვერტიკალურ ღერძზე - აღნიშნულია შესწავლილი ფართობი მკმ^2 -ში; გ - ვერტიკალურ ღერძზე აღნიშნულია აქტიური ზონის სიგრძე მკმ-ში; * P <0.05, ** P < 0.01.

პრესინაფსურ უბანში სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, გამოვლინდა ფაქტორთა შემდეგი ეფექტი: სქესი - F1, 395=4.08, P=0.0441; ასაკი – F2, 395=0.97, P=0.38; ფაქტორების ურთიერთქმედება - F2, 395=6.6, P=0.0015.

Post hoc ტესტის მიხედვით, მდედრებსა და მამრებს შორის, სარწმუნო განსხვავება სამივე ასაკობრივ ჯგუფშია: ახალგაზრდა ცხოველები - 83±6 vs. 93±5, P<0.05, ზრდასრული ცხოველები - 72±6 vs. 102±5, P<0.01, ასაკოვანი ცხოველები - 84±6 vs. 71±3, P<0.01. ამგვარად, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში ვეზიკულების საერთო რაოდენობა სარწმუნოდ მაღალი მამრებშია, ასაკოვან ცხოველებში კი, მდედრებში (სურათი 15 გ).

მდედრ ცხოველებს შორის, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა ასაკთან ერთად სარწმუნოდ არ იცვლება (ახალგაზრდა ცხოველები - 83±6, ზრდასრული ცხოველები - 72±6, ასაკოვანი ცხოველები - 84±6, P>0.05). თავის მხრივ, მამრ ვირთაგვებში სარწმუნო განსხვავება აღინიშნა ახალგაზრდა და ასაკოვან (93±5 vs. 71±3, P<0.01) და ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის აღინიშნა (102±5 vs. 71±3, P<0.01 (სურათი 15 გ). ამგვარად, ასაკოვან მამრებში, ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრებთან შედარებით, ვეზიკულების საერთო რაოდენობა შემცირებულია.

სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა RRP კლასტერში - პრესინაფსური მემბრანიდან მანძილი: 0-80 ნმ

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, აღნიშნულ კლასტერში გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობაზე სარწმუნოა, როგორც სქესის (F1,

395=11.79, P=0.0007), ასევე ასაკის ეფექტი (F2, 395=5.15, P=0.0062). სარწმუნოა ასევე ფაქტორების ურთიერთქმედება (F2, 395=5.75, P=0.0034).

Post hoc ტესტმა ერთი და იგივე ასაკის მდედრებსა და მამრებს შორის შემდეგი სარწმუნო განსხვავება გამოავლინა: ახალგაზრდა მდედრები და მამრები - 10±1 vs. 12±0.8, P<0.01; ზრდასრული მდედრები და მამრები - 9±0.6 vs. 14±0.8, P<0.01; ასაკოვან მდედრებსა და მამრებში კი ვეზიკულების რაოდენობა არ განსხვავდება - 8±0.8 vs. 8±0.4, P>0.05.

მრავალჯერადმა შედარებამ მამრ ცხოველებში სარწმუნო განსხვავება ყველა ასაკობრივ ჯგუფებს შორის გამოვლინდა: ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველები: 12±0.8 s. 14±0.8, P<0.05; ახალგაზრდა და ასაკოვანი ცხოველები - 12±0.8 vs. 8±0.4, P<0.01; ზრდასრული და ასაკოვანი ცხოველები - 14±0.8 vs. 8±0.4, P<0.01 (სურათი 15 გ).

ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ პრესინაფსური მემბრანის უშუალო სიახლოვეს განლაგებული სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობის ცვლილებები ასაკ- და სქესდამოკიდებულია. ახალგაზრდა და ზრდასრულ მამრებში ასეთი მაჩვენებელი, ასაკოვან ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია; თუმცა სხვადასხვა სქესის ასაკოვან ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება. აღნიშნული პარამეტრი მსგავსია მდედრი ცხოველების ყველა ჯგუფებშიც.

სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა რეციკლირებულ კლასტერში (RecP) - პრესინაფსური მემბრანიდან მანძილი: 80 – 200 ნმ

ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, რეციკლირებულ კლასტერში გაერთიანებული სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა სქესდამოკიდებულია (F1, 395=29.15, P<0.0001). სარწმუნოა ასევე ფაქტორების ურთიერთქმედება (F2, 295=5.19, P=0.006), თუმცა ასაკის ეფექტი არ ვლინდება (F2,295=0.57, P=0.57). თავის მხრივ, რეციკლირებული ვეზიკულების რაოდენობა, მდედრ ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი მამრების ყველა ასაკობრივ ჯგუფში აღმოჩნდა (ახალგაზრდა

მდედრები და მამრები - 19±1 vs. 22±2, P<0.05; ზრდასრული მდედრები და მამრები - 16±1 vs. 28±2, P<0.05; ასაკოვანი მდედრები და მამრები - 17±2 vs. 22±1, P<0.01.

მდედრების და მამრების ჯგუფებს შიგნით სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მხოლოდ ზრდასრულ და ასაკოვან მამრებს შორის: 28±2 vs. 22±1, P<0.0 (სურათი 15 დ).

ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ სამივე ასაკის ცხოველებში რეციკლირებული ვეზიკულები, მდედრებთან შედარებით, სარწმუნოდ მეტი მამრებშია.

სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა სარეზერვო კლასტერში (ResP) - პრესინაფსური მემბრანიდან მანძილი: > 200 ნმ

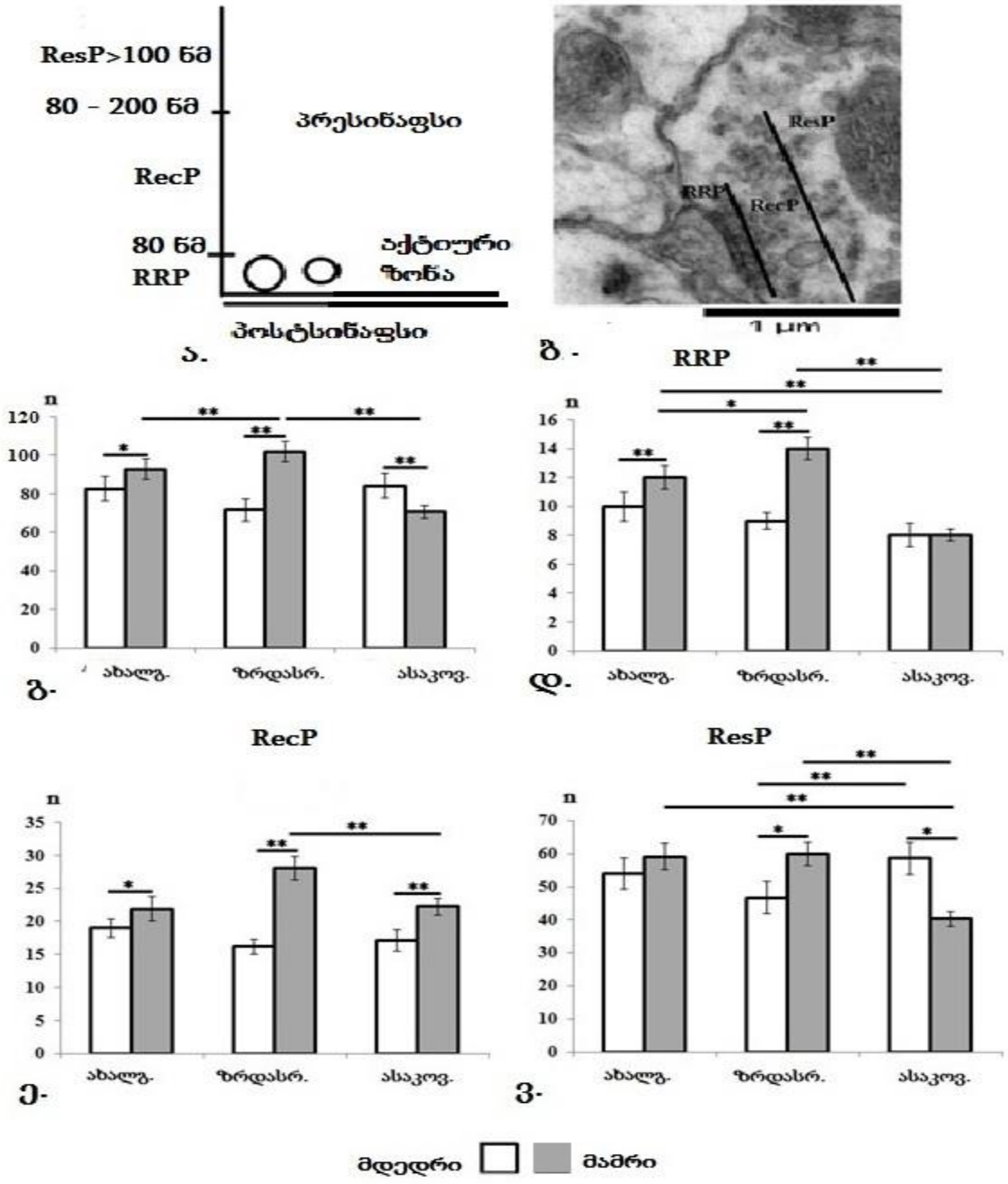
ორფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, აღნიშნულ პარამეტრზე სარწმუნოა ფაქტორების ურთიერთქმედება (F2, 395=6.07, P=0.0025) და ასაკის ეფექტი (F2, 395=0.72, P=0.487.), სქესის ეფექტი კი, არასარწმუნოა (F1, 395=0.05, P=0.82).

Post hoc ტესტის მიხედვით, განსხვავება სხვადასხვა ასაკის და სქესის ცხოველებს შორის, შემდეგია: ახალგაზრდა მდედრები და მამრები - 54±5 vs. 59±4, P>0.05; ზრდასრული მდედრები და მამრები - 47±5 vs. 60±4, P<0.05; ასაკოვანი მდედრები და მამრები - 59±5 vs. 40±2, P<0.05. ამგვარად, სარწმუნო განსხვავება ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებში გამოვლინდა. კერძოდ, ზრდასრული ცხოველების ჯგუფში სარეზერვო ვეზიკულების რაოდენობა სარწმუნოდ დიდი მამრ ვირთაგვებში იყო, ხოლო ასაკოვან ცხოველებში - მდედრებში (სურათი 15 ვ).

მდედრი ცხოველების ასაკობრივ ჯგუფებში, სარწმუნო განსხვავება ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის აღინიშნა: 47±5 vs. 59±5, P<0.01. ამგვარად, მდედრ ასაკოვან ცხოველებში, სხვა ასაკობრივი ჯგუფების ცხოველებთან შედარებით, ასეთი ვეზიკულების რიცხვი სარწმუნოდ მეტია (სურათი 15 ვ).

მამრი ვირთაგვების ასაკობრივ ჯგუფებში, არასარწმუნო განსხვავება იყო ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის (59±4 vs. 60±4, P>0.05), ხოლო სარწმუნო განსხვავება - ახალგაზრდა და ასაკოვან (59±4 vs. 40±2, P<0.01) და

ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის (60±4 vs. 40±2, P<0.01) (სურათი 15 ე). ამგვარად, მდედრი ცხოველებისგან განსხვავებით, მამრ ასაკოვან ვირთაგვებში, სხვა ასაკის მამრებთან შედარებით, სარეზერვო ვეზიკულების რაოდენობა სარწმუნოდ მცირეა (სურათი 15 ვ).



სურათი 15. სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსურ ტერმინალებში არსებული სინაფსური ვეზიკულების კლასტერები. ა - სქემატური გამოსახულება: სინაფსური ვეზიკულები დაყოფილია სამ ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერად, სინაფსის **აქტიური ზონისგან** მათი დაშორების მიხედვით. RRP - ვეზიკულებს და პრესინაფსურ მემბრანასთან შორის მანძილი 0-80 ნმ-ია. RecP - ვეზიკულები აქტიური ზონისგან 80-200 ნმ-ით არიან დაშორებული. ResP - ვეზიკულები აქტიური ზონისგან 200 ნმ-ზე მეტი მანძილით არიან დაშორებული. ბ – სინაფსური ვეზიკულების კლასტერები ელექტრონულ მიკროგრაფებზე. გ – სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა; დ - ვეზიკულების რაოდენობა RRP კლასტერში; ე - ვეზიკულების რაოდენობა RecP კლასტერში; ვ. - ვეზიკულების რაოდენობა ResP კლასტერში.

ამგვარად, სხვადასხვა ასაკის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველში ორივე ფაქტორის - ასაკის და სქესის სარწმუნო ეფექტები სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე, პრესინაფსურ ტერმინალებში სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობაზე და სხვადასხვა კლასტერებში (RRP, RecP, ResP) გაერთიანებული ვეზიკულების რაოდენობაზე გამოვლინდა. რაც შეეხება სინაფსების რაოდენობას ფართობის ერთეულზე, პრესინაფსის ფართობს და პრესინაფსური და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების პროფილების ფართობს, ასეთ პარამეტრებზე მხოლოდ ასაკის ეფექტი აღინიშნა.

აღსანიშნავია ისიც, რომ სინაფსური კავშირების რაოდენობა ახალგაზრდა და ზრდასრულ მდედრ და მამრ ვირთაგვებში მსგავსია, თუმცა განსხვავება ასაკოვან ცხოველებში ვლინდება; კერძოდ, მდედრებთან შედარებით, მამრებში სინაფსების რაოდენობა სარწმუნოდ მცირდება. თავის მხრივ, ასაკოვან მდედრებში, სხვა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით, მცირეა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, მამრ ცხოველებში კი, ასეთი განსხვავება არ აღინიშნება. ასაკზე დამოკიდებულით

განსხვავებულია მდედრი ცხოველების სინაფსების აქტიური ზონის სიგრძეც, თუმცა მამრებში ასეთი დაამოკიდებულება არ ვლინდება.

თავის მხრივ, ორივე სქესის ცხოველებში, ასაკ-დამოკიდებული ერთმიმართულებიანი ცვლილებებია პრე- და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობშიც: ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი მცირეა, ხოლო ასაკოვან ცხოველებში გაზრდილია. ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრები სარწმუნოდ დიდია მდედრებშია, ხოლო ასაკოვან ცხოველებში სქესთაშორისი განსხვავება ნიველირებულია.

მდედრ და მამრ ცხოველებში ასაკდამოკიდებული ცვლილებებია სხვადასხვა კლასტერებში გაერთიანებული სინაფსური ვეზიკულების მხრივაც. ძირითადი დასკვნა შემდეგია: ასაკოვან ცხოველებში, სინაფსური ვეზიკულების ყველა კლასტერებში ვეზიკულების რაოდენობა შემცირებულია. ამასთანავე, ვლინდებასქესთაშორისო განსხვავებებიც.

ასეთი ცვლილებების მაღალი სიზუსტით ანალიზი ვეზიკულების 3-განზომილებიან რეკონსტრუქციას და ლაზერული კონფოკალური მიკროსკოპიის კომპლექსურ მიდგომას მოითხოვს *(მიმდინარე და მომავალი კვლევის ამოცანა).*

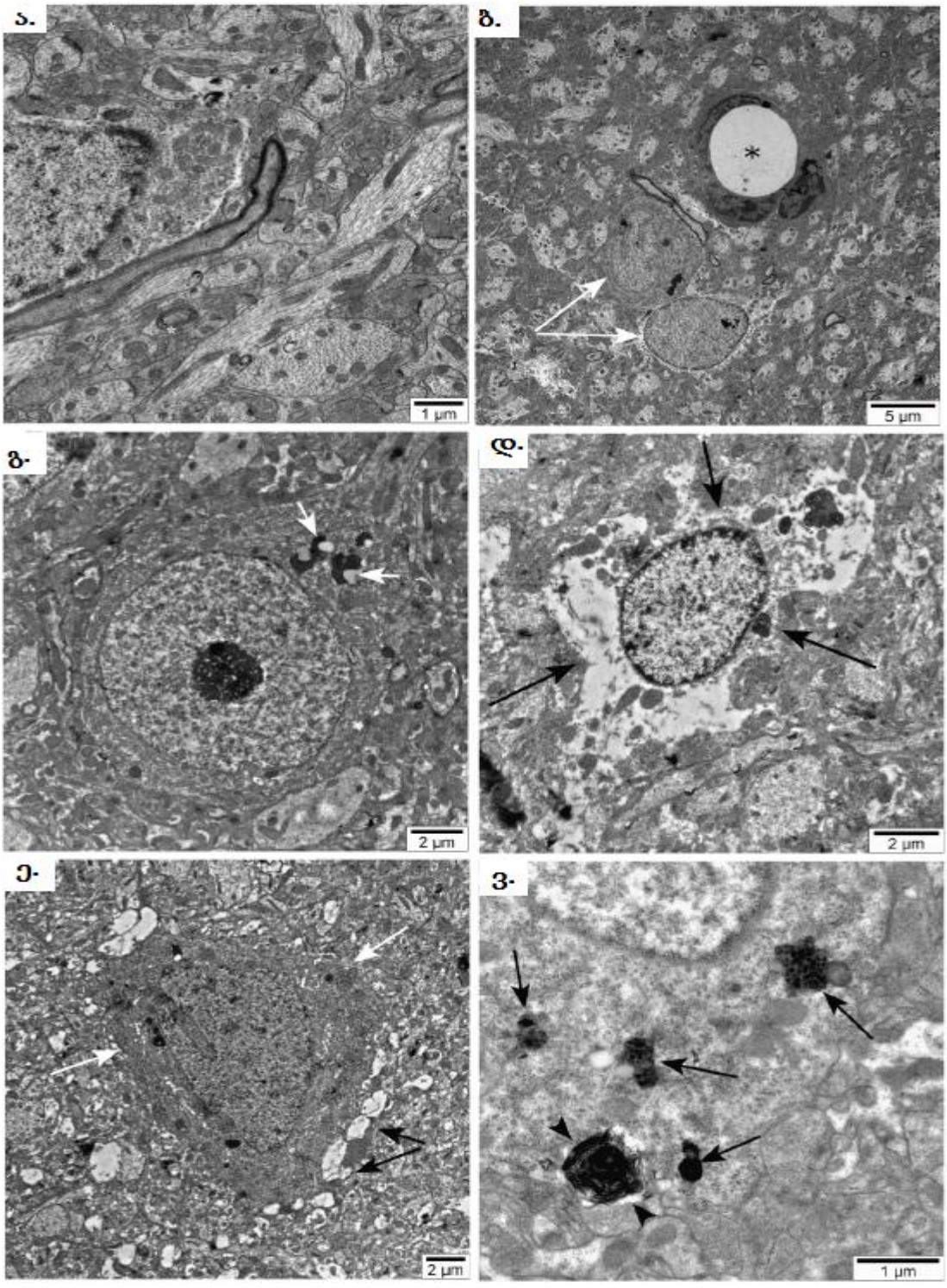
3.2.2. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი - ულტრასტრუქტურა

ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ნატიფი აღნაგობა სხვადასხვა ასაკის მამრ ვირთაგვებში ავღწერეთ. ჰიპოკამპის CA1 ველის მსგავსად, ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის სტრუქტურული კომპონენტების ულტრასტრუქტურა თითქმის არ განსხვავდება (სურათები 16 ა, ბ) გამონაკლისი ზრდასრული ცხოველების მცირერიცხოვან უჯრედებში სხვადასხვა ზომის ლიპოპიგმენტური გრანულების გამოჩენა იყო (სურათები 16 ბ, გ). ამასთანავე, განსხვავებული სურათია ასაკოვან ვირთაგვებში, რომელთა დიდი ზომის ნეირონების

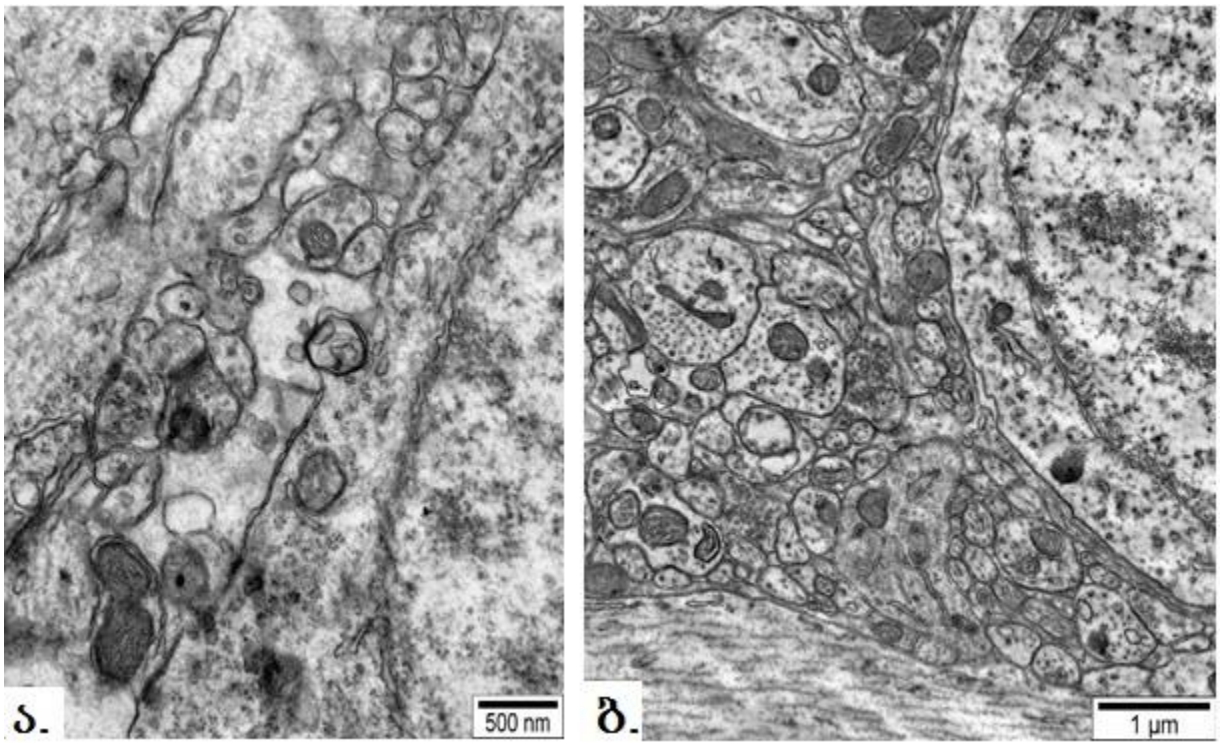
დაახლოებით 12%-ში და მაკროგლიას უჯრედებში აღინიშნა ლიპოფუსცინის და სხვა ლიპოპიგმენტების სხვადასხვა ზომის კონცენტრაციები, ციტოპლაზმას რეკონფიგურაციები, ზომიერი ან კეროვანი ქრომატოლიზი, დესტრუქტურირებული ან გაჯირჯვებული მიტოქონდრიები, სხვადასხვა ტიპის ლიზოსომები, გოლჯის აპარატის ან ენდოპლაზმური ბადის გაჯირჯვებული ცისტერნები, აპოპტოზის ტიპის ცვლილებები, მუქად დეგენერირებული ნეირონები შემოსაზღვრული გაჯირჯვებული ასტროციტებით, სხვადასხვა ზომის მიელინისმაგვარი ჩანართები, ასევე მცირერიცხოვანი ზომიერად დემიელინიზირებული აქსონები და გაჯირჯვებული დენდრიტები ერთეული დენდროტუბულებით (სურათები 16 დ, ე, ვ).

თუმცა, ასეთი ცვლილებების პარალელურად, ასაკოვანი ცხოველების რიგ სხვა უჯრედებში აღინიშნა მრავალრიცხოვანი პოლირიბოსომები, ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის კარგად განვითარებული ცისტერნები, ბირთვული მემბრანის ღრმა ინვაგინაციები და მიტოქონდრიების კონცენტრაციები. ასეთი ტიპის ნეირონებში ცილის და ენერგიის აქტიური სინთეზი და ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის აქტიური გაცვლითი პროცესები მიმდინარეობს.

გარკვეული მოდიფიკაციები აღინიშნა ასაკოვანი ცხოველების სინაფსებშიც. კერძოდ, გამოვლინდნენ მცირერიხოვანი გამჭვირვალე/გაჯირჯვებული აქსონური ტერმინალები სხვადასხვა რაოდენობის სინაფსური ვეზიკულებით და მკვეთრად ოსმიოფილური პოსტსინაფსური მემბრანით. გაცილებით იშვიათი იყო სინაფსების სტრუქტურული პათოლოგიები: აგლუტინირებული სინაფსური ვეზიკულები, დესტრუქტურირებული პრესინაფსური მიტოქონდრიები და/ან მემბრანის ან ვაკუოლის ტიპის პრესინაფსური ჩანართები (სურათი 17 ა, ბ).


1 µm
5 µm
2 µm
2 µm
2 µm
1 µm

სურათი 16. სხვადასხვა ასაკის მამრი ვირთაგვების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი. ა - ახალგაზრდა ცხოველის ნეიროპილი: ყველა სტრუქტურულ კომპონენტს გააჩნია ნორმალური აღნაგობა. ბ - ზრდასრული ცხოველის ნეიროპილი კაპილარით (ვარსკლავი) და ორი ოლიგოდენდროციტით (თეთრი ისრები). ოლიგოდენდროციტებში მცირერიცხოვანი, სხვადასხვა ზომის ლიპოფისცინის გრანულებია. გ - ზრდასრული ცხოველის დიდი ზომის ნეირონის ფრაგმენტი: თეთრი ისრებით აღნიშნულია ლიპოფუსცინის გრანულები ვაკუოლებით. დ - ასაკოვანი ვირთაგვას ნეიროპილი ასტროციტით (შავი ისრები). ციტოპლაზმაში სხვადასხვა ზომის ლიპოპიგმენტური გრანულებია. ე - ასაკოვანი ცხოველის ნეიროპილის ფრაგმენტი. თეთრი ისრებით აღნიშნულია მუქად დეგენერირებული, უფორმო, აღდგენას დაუქვემდებარებადი ნეირონი ნაწილობრივად გარშემორტყმული ასტროციტების გამონაზრდებით (შავი ისრები). ვ - ასაკოვანი ცხოველის დიდი ზომის ნეირონის ფრაგმენტი. ციტოპლაზმაში მიელინის ტიპის ფართო ჩანართი (მოკლე ისარი) და სხვადასხვა ზომის ლიპოპიგმენტური გრანულებია (გრძელი ისრები).



სურათი 17. ასაკოვანი მამრი ვირთაგვას ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ნეიროპილის ფრაგმენტები. ა და ბ - აღინიშნებიან პრესინაფსური ტერმინალები მიელინისმაგვარი ჩანართებით და დაზიანებული მიტოქონდრიები

3.2.2.1. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი - პრესინაფსური არქიტექტონიკა

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს მიხედვით, ასაკი სარწმუნო ეფექტს ახდენს სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეზე ($F_{1, 239} = 12.49$, $P<0.0001$), პრესინაფსური ტერმინალების ფართობზე ($F_{1,6226} = 117.52$, $P<0.0001$), ფართობის ერთეულზე (μm^2) პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობაზე ($F_{1,87} = 18.37$, $P<0.0001$), პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობაზე ($F_{1,87} = 51.85$, $P<0.0001$) და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობზე ($F_{1,1899} = 13.86$, $P<0.0001$).

სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე: როგორც აღნიშნულია სურათი 18 ა-ზე, ზრდასრულ ცხოველებში სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ გრძელია (განსხვავება - 37.2%; 289.4±15.7 vs.

397.06±16.83. P<0.01). ამასთანავე, ასაკოვან ცხოველებში, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, აქტიური ზონა სარწმუნოდ მოკლეა (განსხვავება - 22.6%-ით; 397.06±16.83 vs. 331.60±13.29, P<0.01). ასაკოვან და ახალგაზრდა ცხოველებს შორის, განსხვავება არ აღინიშნა (სურათი 18 ა).

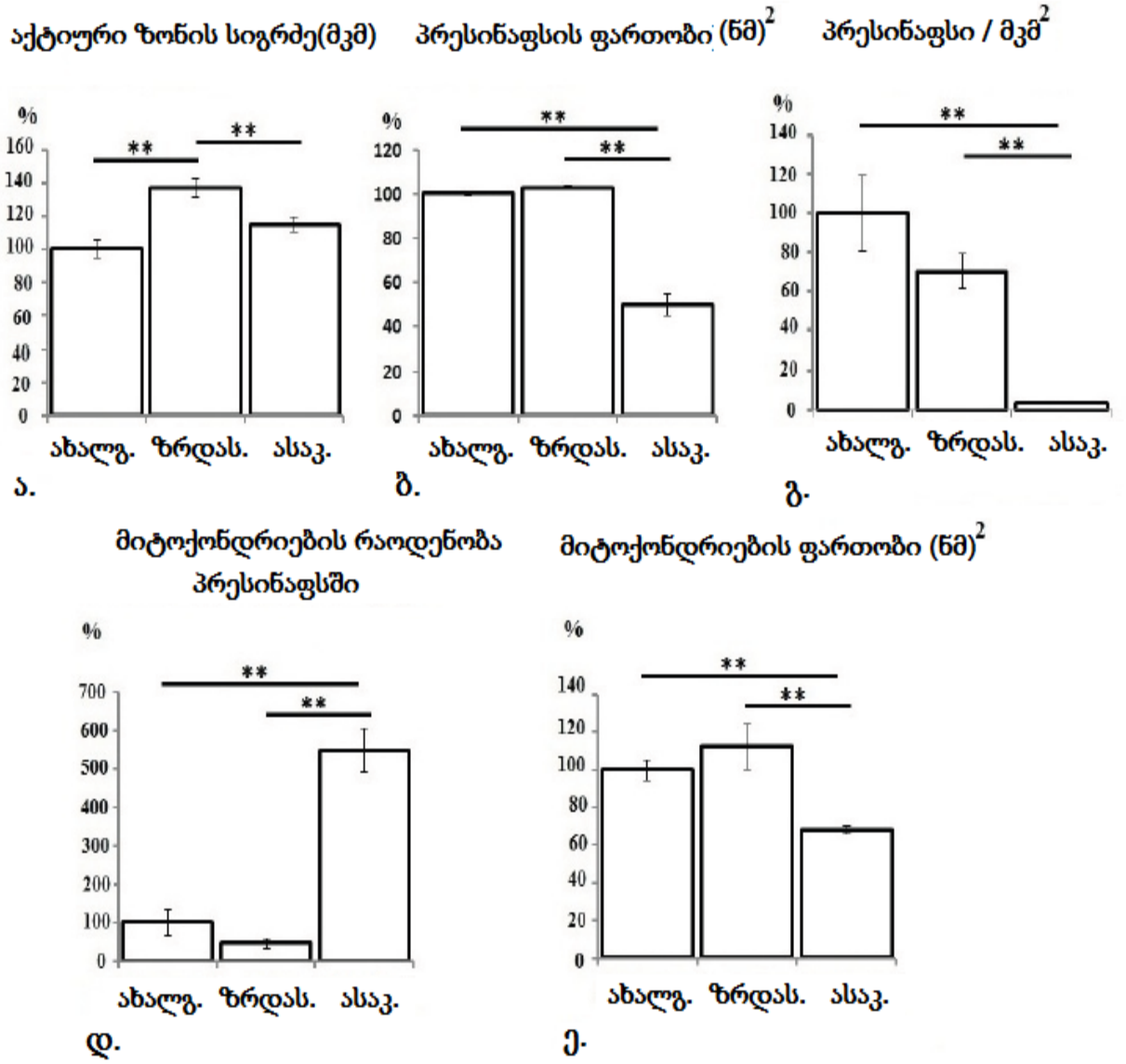
ამგვარად, ჩვენი მონაცემების მიხედვით, ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის სინაფსების აქტიური ზონის სიგრძე განვითარების პროცესში ორ ფაზად იცვლება: ზრდასრულობასთან ერთად იზრდება, ხოლო ასაკთან ერთად მცირდება და ახალგაზრდა ცხოველების აქტიური ზონის სიგრძეს უახლოვდება.

პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი: ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (982.8±9.9 vs. 1009.2±10.2, P>0.05). თავის მხრივ, ასაკოვან ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი შემცირდა: ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით - 53%-ით (488±23.1 vs. 982.8± 9.9), ხოლო ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით - 50.3%-ით (488±23.1 vs. 982.8± 9.9) (ორივე შემთხვევაში P<0.01) (სურათი 18 ბ).

პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა/მკმ: ამ შემთხვევაშიც, სარწმუნო განსხვავება ზრდასრულ და ახალგაზრდა ცხოველებს შორის არ გამოვლინდა (5.7± 1.1 vs. 4.0±0.5, P>0.05), თუმცა ასაკოვან ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრი ზრდასრულ და ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე იყო (შესაბამისად 66,7% და 96,5%) (ორივე შემთხვევაში P<0.01) (სურათი 18 გ).

პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა: ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობაში სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა (0.47±0.16 vs. 0.22±0.06) (P>0.05). ამასთანავე, ასაკოვან ცხოველებში აღნიშნული პარამეტრის მნიშვნელობა, ორ დანარჩენ ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ გაიზარდა (ასაკოვანი ცხოველები - 2.59±0.27, ახალგაზრდა ცხოველები - 0.47±0.16, ზრდასრული ცხოველები - 0.22±0.06, ორივე შემთხვევაში - P<0.01). ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, განსხვავება 451%-ს შეადგენს, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით - 504%-ს (სურათი 18 დ).

პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი: ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (147.4±8.1 vs. 165.2±19.3) ($P>0.05$). ამასთანავე, ასაკოვან ცხოველებში, აღნიშნული პარამეტრი, ორივე ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა (99.6±2.3): ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით - 32.3%-ით, ხოლო ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით - 44.4%-ით (ორივე შემთხვევაში $P<0.01$) სურათი 18 ე).



სურათი 18. ახალგაზრდა, ზრდასრული და ასაკოვანი მამრი ვირთაგვების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტილი სინაფსების სხვადასხვა პარამეტრების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგები. ა - სინაფსების აქტიური ზონის სიგრძე, ბ - პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, გ - პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობა/მკმ^2, დ - პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, ე - პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი. **P < 0.01 (5 ცხოველი/ჯგუფი).

ამგვარად, ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის აქსო-დენდრიტული სინაფსების მორფომეტრიული პარამეტრების ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზის შედეგების მიხედვით, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძეშია. სხვა პარამეტრები სარწმუნოდ განსხვავდებიან ახალგაზრდა და ასაკოვან, და ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებს შორის. ასაკოვან ცხოველებში თითქმის ყველა პარამეტრები სარწმუნოდ მცირდება. გამონაკლისი მიტოქოდრიების რაოდენობაა, რომელთა რიცხვი, ასაკთან ერთად სარწმუნოდ გაიზარდა. აღსანიშნავია, რომ ასაკოვან ცხოველებში პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის მატება ფართობის სარწმუნო შემცირების პარალელურად მოხდა.

შეჯამების სახით: ახალგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან ცხოველებზე მიღებული ძირითადი ქცევითი და ულტრასტრუქტურული მონაცემები შემდეგია:

- მრავალხიდიანი ლაბირინთის და მორისის ავზის ტესტების შესრულებისას, კოგნიტური ფუნქციების (დასწავლის და მეხსიერების) დარღვევები, განსაკუთრებით გამოხატული ასაკოვან ცხოველებში, კერძოდ, მამრებშია.
- ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტების შესრულებისას, შფოთვის დონე ასაკოვან ცხოველებში იზრდება.
- ასაკთან ერთად, იცვლება ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა, რაც განსაკუთრებით გამოხატული ასაკოვან ცხოველებშია. ასაკოვან ცხოველებში არარევერსიულ პათოლოგიებთან ერთად, ცვლილებების ერთი ნაწილი კომპენსატორული პროცესების განვითარების შესაძლებლობაზე მიუთითებს. - ასაკთან ერთად, შეიცვალა ცენტრალური ბირთვის პრესინაფსური არქიტექტონიკაც; კერძოდ - პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, ფართობი და სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძე. **ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ** ასაკოვან ცხოველებში პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის და ფართობის ცვლილებები

ურთიერთსაწინააღმდეგოა: მიტოქონდრიების რაოდენობის სარწმუნოდ გაზრდის პარალელურად, სარწმუნოდ მცირდება მათი ფართობი.

- ასაკთან ერთად, მამრ და მდედრ ცხოველებში იცვლება ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ველების ულტრასტრუქტურა. განსაკუთრებით გამოხატული ცვლილებები CA1 ველშია. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის მსგავსად, განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის მცირეა, ასაკოვან ცხოველებში კი, გაცილებით გამოხატული. ამასთანავე, ამიგდალას მსგავსად, აღინიშნა, როგორც პათოლოგიური, არარევერსირებადი ალტერაციები, ასევე ალტერაციები, რომლებიც კომპენსატორული პროცესების განვითარების შესაძლებლობაზე მიუთითებენ.

სხვადასხვა სქესის ცხოველებში, ასაკთან ერთად იცვლება ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსური არქიტექტონიკა. კერძოდ, სინაფსების გაზომვადი პარამეტრების უმრავლესობა ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებში მსგავსია, თუმცა ასაკოვან ცხოველებში შეცვლილია პრე- და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა და ფართობი, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობა და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რიცხვი.

ძირითადი მონაცემები განხილულია დანაყოფში: მონაცემების განსჯა

3. მონაცემების განსჯა

4.1. ასაკი, შფოთვა და შფოთვის ფორმირებაში ჩართული ლიმბური კომპონენტის, ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა

4.1.1. *შფოთვის ტიპის დარღვევები*

შფოთვის ტიპის დარღვევები საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ასეთი დარღვევების მქონე ინდივიდებს ხშირად ახასიათებთ ყოველდღიური ფუნქციების მოშლა, პროდუქტიულობის და სიცოცხლის ხარისხის შემცირება, დაბალი იმუნიტეტი, ნევროლოგორიური, მენტალური და სხვა ტიპის დაავადებებისადმი მიდრეკილება (Correa and Brown, 2019; Nilsson et al., 2019; Santabarbara et al., 2020). სიცოცხლის სხვადასხვა პერიოდებში შფოთვის გამომწვევი მიზეზები და შფოთვასთან ასოცირებული ქცევა შესაძლებელია განსხვავებული იყოს. მაგალითად, ახალგაზრდა ინდივიდებში შფოთვას მთელი რიგი ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური ფაქტორები იწვევენ; ზრდასრულ ინდივიდებში შფოთვა მეტწილად სხვადასხვა სტრესული ფაქტორების მოქმედებას უკავშირდება, ასაკთან ერთად კი, ფიზიკური უნარების შემცირებას და თავის ტვინში მიმდინარე სპეციფიური ცვლილებების განვითარებას. ცხოველების მოდელები საუკეთესო საშუალებაა ასაკის მატებასთან დაკავშირებული შფოთვის კომპლექსური ბუნების გასაგებად. მართალია, ქცევის ზოგიერთი ფორმების, მათ შორის ადამიანებში სოციალური შფოთვის აღმძვრელი ურთიერთობების მოდელირება ცხოველებზე ძნელია, მაგრამ სპეციალური ტესტებით, პირველ რიგში კი, ჩვენს მიერ გამოყენებული ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტების საშუალებით, შფოთვის ტიპის ქცევის ძირითადი სურათი თავისუფლად ვლინდება. მეტწილად სწორედ ასეთ ტესტებს იყენებენ შფოთვის ნეირობიოლოგიური საფუძვლების კვლევის და შფოთვის

საწინააღმდეგო ფარმაკოთერაპიული საშუალებების შემუშავებისას (Estanislau et al. 2019; Kalueff et al., 2016; Mu et al., 2020; Verbitsky et al., 2020).

4.1.1.1.ასაკთან დაკავშირებული შფოთვა და ამიგდალას მორფოლოგიის ცვლილებები

უკვე შედარებით ადრეულ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ასაკოვანი ვირთაგვები, ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, აქტიურ სოციალურ ურთიერთობებს გაცილებით მცირე დროს უთმობენ, რაც ასეთ ცხოველებში შფოთვის ტიპის მოჭარბებაზე უნდა მიუთითებდეს (Salchner et al 2004). შფოთვის შეფასების სხვა ტესტების მიხედვითაც (ჯვარედინი ლაბირინთი, შავი/თეთრი ბოქსი, ღია ველი), ასაკოვან მღრღნელებში, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, შფოთვის ტიპის ქცევა მნიშვნელოვნად გაზრდილია (Bedrosian et al., 2011; Schulz et al 2007). ასაკთან ერთად, შფოთვის მატება კლინიკურ შრმოებშიც არის აღწერილი (Andreescu and Lee, 2020; de Oliviera et al., 2019). ყოველი ასეთი ტიპის კვლევა უმნიშვნელოვანესია, თუმცა მთელი რიგი შეზღუდვები მაინც არსებობს. პირველ რიგში: მათი დიდი ნაწილი მხოლოდ ორ ასაკობრივ ჯგუფზე - ახალგაზრდა და ზრდასრულ ინდივიდებზე/ცხოველებზე ან ზრდასრულ და ასაკოვან ინდივიდებზე/ცხოველებზე ჩატარდა (Albani et al., 2015; Hernandes et al., 2020; Shoji et. 2016, 2019). მაგრამ ასაკთან დაკავშირებული შფოთვის ტიპის ცვლილებების განვითარების დინამიკის გამოსავლენად გაცილებით მაღალინფორმაციული იქნება ერთი და იგივე კვლევის ფარგლებში უფრო მეტ ასაკობრივ ჯგუფებზე მიღებული შედეგების შედარება. ამასთანავე, კიდევ უფრო მრავლისმოტანი იქნება შფოთვაში ჩართული თავის ტვინის უბნების მორფოლოგიის პარალელური შეფასება.

ამის გათვალისწინებით, ჩვენს კვლევაში, სამი ასაკობრივი ჯგუფის ცხოველებში შფოთვის ტიპის ქცევის აღწერის პარალელურად, შფოთვის ფორმირებაში ჩართული ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა ავღწერეთ. აღსანიშნავია, რომ თუ ასაკთან

დაკავშირებული ამიგდალას *თვისობრივი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები ნაწილობრივ* მაინც შესწავლილია, **ასაკის ეფექტები ამიგდალას პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე ანუ სინაფსების ძირითად სტრუქტურულ პარამეტრებზე პირველად ჩვენს კვლევაშია აღწერილი.**

ჩვენი მონაცემების თანახმად, განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრული მამრი ცხოველების შფოთვის ტიპის ქცევას შორის, მცირეა. მინიმალური იყო განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ლიმბური ამიგდალას ულტრასტრუქტურას შორისაც - უბნის, რომელიც შფოთვის ტიპის ქცევაში წამყვან როლს ასრულებს. თუმცა ორივე ტიპის ცვლილებები გაცილებით გამოხატული ასაკოვან ცხოველებშია.

აღსანიშნავია, რომ ასაკოვან ცხოველებში მორფოლოგიურ დარღვევებს შორის იყო არავერსირებადი პათოლოგიებიც, რომლებიც, ძირითადად, ცილის სინთეზის/იმპორტის კომპონენტების (ენდოპლაზმური ბადე და გოლჯის აპარატი) და ენერგიის მასინთეზირებელი აპარატის (მიტოქონდრიები) მნიშვნელოვან დაზიანებებში და უჯრედის მეტაბოლიზმის დარღვევებში (მემბრანის'მიელინის ტიპის ჩანართების გამოჩენა) გამოვლინდნენ. არანაკლებ მნიშვნელოვანია ასაკოვანი ცხოველების ნეირონებსა და გლიურ უჯრედებში სხვადასხვა ტიპის ლიპიდების/ლიპოფუსცინის გრანულების და ლიზოსომების, განსაკუთრებით კი, მათი მეორეული და მესამეული ფორმების არსებობა. ასეთი სპეციფიური ცვლილებები, რომლებიც ასაკოვან ცხოველებზე შესრულებულ რიგ შედარებით ადრეულ ელექტრონულ-მიკროსკოპულ კვლევებშიც არის აღწერილი, უჯრედის საციცოხლო ციკლის საკონტროლო მანქანის დისფუნქციაზე მიუთითებენ. თავის მხრივ, მაკონტროლირებადი მექანიზმის მოშლა ხელს უნდა უშლიდეს დაზიანებული ორგანელებისგან უჯრედების განთავისუფლებას და მათი სწორი ფუნქციობის აღდგენას (Grune et al., 2004; Kushwaha et al., 2018; Abbruzzese et al., 2019). ამგვარად, პროგრესულად უნდა გაიზარდოს აღდგენას დაუქვემდებარებადი უჯრედების

რაოდენობა, რაც განვითარების აღნიშნულ სტადიაზე ამიგდალას რიგი ნეირონული წრეების მოშლის მანიშნებელი უნდა იყოს.

თავის ტვინის სპეციფიურ უბნებში ლიპოფუსცინის და სხვადასხვა ტიპის ლიზოსომების კონცენტრირება ასაკთან ასოცირებული მთელი რიგი ნეიროდეგენერაციული დაავადებებისთვის (პარკინსონის, ალცჰეიმერის, ჰანტოგტონის და სხვ.) არის დამახასიათებელი (Ferreira et al., 2020; Moreno-Garcia et al., 2018; Reeg and Grune, 2015; Yang et al., 2018). თუმცა ასეთ შემთხვევებში ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები თავისუფალი რადიკალების ფორმირებასთან და გარკვეული დაავადებებისთვის დამახასიათებელი სპეციფიური ცილების ინტრაცელულარულ და ექსტრაცელულარულ კონცენტრაციებთან ასოცირდებიან. ტრასნმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპში ცილების ასეთი კონცენტრაციები კარგად ვლინდებიან (Moreno-Garcia et al., 2018; Reeg and Grune, 2015), მაგრამ ჩვენს მასალაზე ცილების პათოლოგიური ჩანართები არ აღინიშნა. შედარებით მცირერიცხოვანი იყო დაზიანებული მიტოქონდრიებიც, რომელთა რაოდენობის პროგრესული მატება უჯრედში თავისუფალი რადიკალების ფორმირებისთვის არის დამახასიათებელი. ამგვარად, შესაძლებელია დავუშვათ, რომ ჩვენს კვლევაში ცხოველების დაბერება ფიზიოლოგიური პროცესების შედეგია და პათოლოგიური მდგომარეობების განვითარებასთან არ ასოცირდება.

4.1.3. ასაკი და ამიგდალას პრესინაფსოარქიტექტონიკა

აღსანიშნავია მთელი რიგი სარწმუნო ცვლილებები, რომლებიც ასაკთან ერთად ამიგდალას პრესინაფსურ არქიტექტონიკაში განვითარდა. ერთ-ერთი მათგანი სინაფსური ზონის სიგრძეს ეხება, რომლის ალტერაცია ორ ფაზად მიმდინარეობს: ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში იზრდება, ასაკოვან ცხოველებში კი მცირდება.

პრე- და პოსტსინაფსურ მემბრანებს შორის განლაგებული სინაფსის აქტიური ზონის მთავარი ფუნქცია პრესინაფსური მოქმედების პოტენციალის ნეიროტრანსმიტერის სიგნალში გარდაქმნაა (Michel et al., 2015; Sudhof, 2012). გარდა ამისა, აქტიური ზონა ხანმოკლე და ხანგრძლივ პლასტიურობაში მონაწილეობს (Monday et al., 2018; Sudhof, 2012). თავის მხრივ, არსებობს უშუალო კორელაცია აქტიური ზონის მორფოლოგიასა და სინაფსის ეფექტურობას შორის: ფართო აქტიური ზონა მეტწილად მრავალრიცხოვან სინაფსურ ვეზიკულებთან და ფუნქციურად მძლავრ სინაფსთან ასოცირდება ანუ სინაფსთან, რომელსაც მძლავრი ელექტრული დენების პროდუცირება შეუძლია, მოკლე აქტიური ზონა კი, „სუსტ“ სინაფსთან (Michel et al., 2015; Sudhof et al., 2012; Vencatesan et al., 2020). ამგვარად, შესაძლებელია, რომ ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ზრდასრულ ცხოველებში სინაფსის აქტიური ზონის სარწმუნო მატება სიცოცხლის აღნიშნულ ეტაპზე ნეირონული წრეების დინამიურ მომწიფებას ასახავს. ასაკთან ერთად კი, აღნიშნული ფენომენი თანდათანობით მცირდება, რაც, შესაბამისად, სინაფსის აქტიური ზონის სიგრძის სარწმუნო შემცირებაში ვლინდება. უდავოა, რომ ამიგდალას სინაფსების ძალის შემცირებამ, ამიგდალაში განვითარებული ულტრასტრუქტურული პათოლოგიების პარალელურად, თავისი წვლილი უნდა შეიტანოს ასაკოვანი ცხოველების ქცევის ისეთ პროცესებში, რომლებიც ამიგდალას მონაწილეობას მოითხოვენ. მათ შორის არის შფოთვის ტიპის ქცევა, რომელშიც, როგორც ცნობილია, თავის ტვინის აღნიშნული უბანი უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს.

ყურადსაღებია ასევე ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, ასაკოვანი ცხოველების ამიგდალაში პრესინაფსური ტერმინალების და პრესინაფსური მიტოქონდრიების სარწმუნო მორფომეტრიული ცვლილებები; კერძოდ - პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობისა და ფართობის, ასევე პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის სარწმუნო შემცირების ფონზე, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის სარწმუნო მატება. პრესინაფსური ტერმინალების ასეთი ცვლილებები ასევე - ასაკოვან ორგანიზმებში სინაფსური

პლასტიურობის შემცირებაზე უნდა მიუთითებდნენ, რაც ამიგდალას ფუნქციის დარღვევაში უნდა აირეკლოს. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ასაკთან ერთად აქსონების მიელინის გარსი თხელდება, რაც ჩვენს მასალაზეც აღინიშნა. თავის მხრივ, მიელენის გარსის გათხელებასთან ერთად, უნდა შემცირდეს მოქმედების პოტენციალის გავრცელების სიჩქარე. შესაბამისად, პოსტსინაფსურ მემბრანაზე მოქმედების პოტენციალის შესაქმნელად მეტი დრო იქნება საჭირო. მნიშვნელოვანია ასევე პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის მატება, რაც, როგორც აღინიშნა, მათი ფართობის შემცირების პარალელურად აღინიშნა. არ არის გამორიცხული, რომ ასეთი ცვლილება კომპენსატორული რეაქციაა, მიმართული ასაკთან დაკავშირებული სინაფსური ძალის და პლასტიურობის (აქტიური ზონის სიგძრე), სინაფსური ტრანსმისიის (სინაფსური პრეტერმინალების რაოდენობა და ფართობი) და ნეიროტრანსმისიისთვის საჭირო ენერგიის (პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი) შემცირებაზე საპასუხოდ. აღსანიშნავია, რომ ასაკოვანი ცხოველების ამიგდალაში კომპენსატორული პროცესების განვითარების სასარგებლოდ, ისეთი ულტრასტრუქტურული მახასიათებლებიც უნდა მიუთითებენ, როგორიცაა რიგ ნეირონებში პირველადი ლიზოსომების რიცხვის მატება, ბირთვული მემბრანას ღრმა ინვაგინაციები, პერინუკლეარულ სივრცეში მიტოქონდრიების კონცენტრაციები და ციტოპლაზმას სხვადასხვა უბნებში „ნორმალური“ ორგანელების მნიშვნელოვანი კონცენტრაციების გამოჩენა. როგორც ცნობილია, ასეთი მახასიათებლები ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის გააქტიურებულ ურთიერთობებზე, ცილის სინთეზის მაღალ ინტენსიობაზე და შესაბამისად, უჯრედის მაღალ ფუნქციურ აქტივაბზე უნდა მიუთითებდეს.

აღსანიშნავია, რომ ამიგდალას ულტრასტრუქტურული ალტერაციების პარალელურად, ასაკოვან ცხოველებში შფოთვის ტიპის ქცევა გამოვლინდა. ამგვარად, ქცევის დონეზე შფოთვის მატება თავის ტვინის იმ უბნის ცვლილებებთან ასოცირდება, რომელიც მის ფორმირებასა და მოდულაციაში წამყვან როლს ასრულებს. ამასთან დაკავშირებით, საინტერესოა შფოთვის ტიპის ქცევის ორგანიზაციასა და

მოდულაციაში ჩართული თავის ტვინის სხვა დანაყოფების ულტრასტრუქტურის/პრესინაფსური არქიტექტონიკის შეფასება *(ერთ-ერთი ასეთი დანაყოფის, ჰიპოკამპის, ულტრასტრუქტურული ცვლილებები განხილულია ქვევით).*

4.3. ასაკი, კოგნიტური ფუნქციები და კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული ლიმბური წარმონაქმნის, ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურა

ასაკის თანმხლები კოგნიტური დეფიციტი მრავალ კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებშია აღწერილი *(დანაყოფი: ლიტერატურული მონაცემები).* თუ რა ხარისხით ვითარდება ასეთი ცვლილებები, დიდწილად ორგანიზმის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზეა დამოკიდებული. ერთი და იგივე ასაკის ჯანმრთელ ხანშიშესულ ინდივიდებშიც კი, კოგნიტური დეფიციტის დონე ხშირად განსხვავებულია. ამასთანავე, უახლესი მონაცემების თანახმად, კოგნიტურ სტიმულაციას, ფიზიკურ ვარჯიშს, სოციალურ ჩართულობას და რიგ სხვა ფაქტორებს ასაკით გამოწვეული კოგნიტური ცვლილებების შემცირება ან პრევენციაც კი შეუძლიათ (Salhouse, 2019; Jin et al., 2021; Papismadov et al., 2021), თუმცა, რა მექანიზმები მონაწილეობენ ამ პროცესში, ბოლომდე გარკვეული არ არის. ერთ-ერთი მიმართულება, რომელიც მნიშვნელოვნად ხელს შეუწყობს ასეთი მექანიზმების იდენტიფიცირებას, „ასაკოვანი“ თავის ტვინის კოგნიტური უბნების სხვადასხვა სტრუქტურული კომპონენტების ნანოაღნაგობის და მოლეკულური ასპექტების შესწავლაა.

მთელ რიგ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ასაკის მატებასთან ერთად, განვითარებული კოგნიტური დეფიციტი სქესდამოკიდებულია (Adenzato et al., 2019; Janke, 2018; Lundervold et al., 2014). ცნობილია ასევე, რომ ასაკთან ასოცირებული დაავადებების მიმართ სხვადასხვა სქესის ინდივიდები განსხვავებულ მდგრადობას ავლენენ (Hernandez et al., 2020; Levine et al., 2021; Yagi et al., 2019). განსხვავებულია სხვადასხვა ასაკის და სქესის ცხოველების გარემოს რიგი ფაქტორების მიმართ (მაგალითად, თეთრო ხმაურის) მდგრადობაც (Gogokhia et al., 2020). მაგრამ

მიუხედავად იმისა, რომ ხანშიშესული პოპულაციის (65 და ზევით) დიდ ნაწილს ქალბატონები შეადგენენ (Hernandez et al., 2020; Hyde, 2016), ასაკთან დაკავშირებული პრეკლინიკური, კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევები მეტწილად მამაკაცებზე და მამრ ცხოველებზე სრულდება. ასეთი კვლევებისგან განსხვავებით, წარმოდგენილ ნაშრომში ასაკთან დაკავშირებული კოგნიტური ქცევითი ცვლილებები ორივე სქესის და სხვადასხვა ასაკის ცხოველებზე ავღწერეთ.

კვლევის ქცევითი ნაწილის ძირითადი შედეგია: მართალია, სქესზე დამოკიდებული გარკვეული განსხვავებები ყოველი კონკრეტული ასაკობრივი ჯგუფის ფარგლებშიც აღინიშნა, დასწავლის და მეხსიერების განსაკუთრებით გამოხატული ცვლილებები ასაკოვან ვირთაგვებში იყო. ამასთანავე, ორივე ტესტის შესრულებისას, კოგნიტური ფუნქციების ალტერაციები მამრებში ჭარბობდნენ.

ლიტერატურული მონაცემები სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების მიერ სივრცითი ამოცანის შესრულების თაობაზე ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. მაგალითად, შედარებით ადრეულ კვლევებში სქესთაშორისი განსხვავება აღწერილი არ არის (Healy et al., 1999). სხვა შრომების თანახმად, ზოგიერთი ნავიგაციური ამოცანის შესრულებისას, სენესცენტური მამრი ვირთაგვების შედეგები, სენესცენტურ მდედრ ცხოველებთან შედარებით, უკეთესია (Jonasson, 2005; Yagi et al., 2017). ასეთი ურთიერთგამომრიცხავი შედეგების მიზეზი შესაძლებელია სივრცითი ამოცანის ტიპს, ამოცანის შესრულებისას გამოყენებულ სტრატეგიას/მინიშნებებს, პოტენციურ სტრესს, ჰორმონების დონეს ან რომელიმე სხვა უცნობი ფაქტორის/ფაქტორების გავლენას უკავშირდებოდეს (Yagi et al., 2017; Wong et al., 2007; Yagi and Galea, 2019). მაგალითად, ცნობილია, რომ მორისის წყლის ავზში სივრცითი ნავიგაციური ამოცანების შესრულებისას, ვირთაგვებს შეუძლიათ დასწავლის სხვადასხვა სტრატეგიების გამოყენება, რაც ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურების პრიორიტეტულ ჩართულობას გულისხმობს. მაგალითად, ადგილის სტრატეგიის გამოყენებისას, წამყვანი მნიშვნელობა ჰიპოკამპს ენიჭება, ხოლო თუ სტრატეგია მინიშნებებს ეფუძნება, მაშინ წამყვანი კუდიანი

ბირთვია (Botreau and Gisquet-Verrier, 2010; Grissom et al., 2013; Xin et al., 2019). აღსანიშნავია ასევე მთელ რიგ მონაცემებზე დაფუძნებული მოსაზრება, რომლის თანახმად, სხვადასხვა სქესის, როგორც ადამიანები, ასევე ცხოველები, ერთი და იგივე კოგნიტური ტესტის შესრულებისას, პრიორიტეტს ხშირად განსხვავებულ სტრატეგიებს აკუთვნებენ (Grissom et al., 2013; Xin et al., 2019; Jones and Healy, 2006). კერძოდ, სივრცითი ამოცანების შესრულებისას, მამრი ვირთაგვები უპირატესობას გეომეტრიულ მინიშნებებს ანიჭებენ, მდედრი ვირთაგვები კი, ორიენტირებს და ვიზუალურ მინიშნებებს. მაგალითად, მამრი ვირთაგვები მორისის ავზის ტესტს გაცილებით უკეთ ასრულებენ, თუ ტესტის შესრულებისას სხვადასხვა ტიპის გეომეტრიულ ვირტუალურ მინიშნებებს ეყრდნობიან (Yagi et al., 2017). უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია ასევე ორგანიზმში ჰორმონების დონე. მაგალითად, კარგად ცნობილია ესტრადიოლის ეფექტი სივრცითი ამოცანების შესრულებაზე: ესტრადიოლოს დაბალი დონე ასეთი ამოცანის უკეთ შესრულებასთან ასოცირდება, ხოლო თუ ესტრადიოლის დონე მაღალია, ეფექტი მეტწილად საპირისპიროა (Bayer et al., 2018; Duarte-Guterman et al., 2015; Jones and Healy, 2006; William et al., 1990). თავის მხრივ, ასევე ცნობილია, რომ სტრესის დროს ესტრადიოლის დონე იზრდება (Xin et al., 2019). ამგვარად, თუ ჩავთვლით, რომ ვირთაგვებისთვის ცურვა სტრესის გამომწვევი ფაქტორია, მაშინ მორისის წყლის ავზის ტესტის შესრულებისას, მდედრ ვირთაგვებში ესტრადიოლის დონე უნდა გაზრდილიყო, რაც უარყოფითად იმოქმედებდა მათ მიერ აღნიშნული ტესტის შესრულებაზე. თავის მხრივ, მრავალხიდიანი ლაბირინთის გავლა მდედრ ვირთაგვებში სტრესთან არ უნდა ასოცირდებოდეს (Viau and Meaney, 1991). შესაბამისად, მათ აქვთ შანსი აღნიშნული ტესტი გაცილებით უკეთ შეასრულონ. ასეთი დაშვება კი, ორივე კოგნიტური ტესტის მიმართებაში სტრეს-ღერძის აქტივაციის დონის ანალიზს მოითხოვს. თუმცა მამრების და მდედრების ქცევითი პასუხების დიქოტომია სხვა ფაქტორებზეც უნდა იყოს დამოკიდებული. მაგალითად, ყურადსაღები და უმნიშვნელოვანესია თავის ტვინის კოგნიტური უბნების რიგი ნეირონული წრეების, და შესაბამისად, მოლეკულური მექანიზმების სქესთან

დაკავშირებული განსხვავების არსებობა, რომლის საფუძველი ამ ეტაპზე დადგენილი არ არის (Vila, 2019; Gurvich et al., 2020; Williams et al., 1990).

ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგები, რიგი ლიტერატურული მონაცემების მსგავსად, კიდევ ერთხელ ადასტურებს მოსაზრებას, რომლის თანახმად, ეიჯინგის პროცესზე სპეციფიური თერაპიული ჩარევა სქესის და ასაკის ურთიერთდამოკიდებულების ზედმიწევნით ცოდნას მოითხოვს. სხვა საკითხების შესწავლასთან ერთად, ამ მხრივ უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს ანალოგიური კვლევების კიდევ უფრო ასაკოვან/„ბებერ“ ცხოველებზე ჩატარება. ეს საშუალებას მოგვცემს გაცილებით სრულყოფილი სურათი მივიღოთ სხვადასხვა სქესის ცხოველებში ასაკთან ერთად განვითარებული კოგნიტური დარღვევების დინამიკაზე და გამოვავლინოთ, თუ როგორ ირეკლება ასეთი დარღვევები კოგნიტური ფუნქციების შესრულებაში ჩართული თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობაზე.

ჩვენს კვლევაში ასაკოვან ცხოველებში ჰიპოკამპის ველებს შორის ულტრასტრუქტურული ალტერაციები CA1 ველში ჭარბობდნენ. ველებს შორის ასეთი განსხვავება აღნიშნული უბნების მორფოლოგიურ, ფუნქციურ და ქიმიურ სპეციფიურობასთან უნდა იყოს დაკავშირებული (Lana et al., 2020, 2021; Schmidt-Kastner, 2015; Ugolini et al., 2018). ამასთანავე, მართალია, დასწავლასა და მეხსიერებაში ჰიპოკამპის ორივე ველია ჩართული, მათი მონაწილეობა ამ პროცესებში განსხვავებულია (Bahar et al., 2011; Langston et al., 2010; Lee and Park, 2013). მრავალი ავტორი ამ პროცესებში განსაკუთრებულ როლს CA1 ველს ანიჭებს (Guo et al., 2021; Hamilton and Harvey, 2021; Scheff et al., 2007). მაგალითად, უახლეს ექსპერიმენტულ კვლევაში გამოთქმულია მოსაზრება, რომ იშემიით გამოწვეული კოგნიტური ფუნქციების აღდგენა ღეროვანი უჯრედების ხელოვნურად გამოწვეული ფოტომოდულაციის გზით სწორედ CA1 ველზე მოქმედებით არის შესაძლებელი (Guo et al., 2021). ანალოგიურად: ნაჩვენებია, რომ Keap1-tat ცილას ჰიპოკამპის CA1 ველში გლობალური იშემიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის ჩახშობა შეუძლია, რაც, თავის მხრივ, დასწავლისა და მეხსიერების ფუნქციის გაუმჯობესებას იწვევს (Tu et al.,

2016). ცნობილია ასევე აღნიშნული უბნის მაღალი მგრძნობელობა სხვადასხვა პათოლოგიური ზემოქმედებების მიმართ, მათ შორის, ისეთი ზემოქმედებების მიმართ, რომლებიც კოგნიტური ფუნქციების მნიშვნელოვან დარღვევებთან ასოცირდებიან (Chapman et al., 2010; Gulyaeva 2021; Marks et al., 2021).

ყურადსაღებია გარკვეული მსგავსება ასაკოვანი ცხოველების ჰიპოკამპის ველებსა და ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში განვითარებული ულტრასტრუქტურულ ალტერაციებს შორის, რაც, პირველ რიგში, ორივე ლიმბურ უბანში აპოპტოზის ტიპის ცვლილებების, სხვადასხვა სახის ლიზოსომების, ლიპოფუსცინის გრანულების და ლიზოსომური დეგრადაციის ლიპიდების შემცველი ნარჩენების მკვეთრ მატებაში ვლინდება. ზევით აღინიშნა, რომ ლიპოფუსცინის გრანულების, ლიზოსომური დეგრადაციის შემცველი ნარჩენების და მეორადი ლიზოსომების მომრავლებას ასაკისთვის დამახასიათებელ ნიშნებად მოიაზრებენ (Moreno-Garcia et al., 2018; Singh Kushwaha et al., 2018; Wong et al., 2020). რიგი ავტორები მათ გამოჩენას ასაკთან დაკავშირებულ ლიზოსომური გენეზის მოშლას და მიტოქონდრიების ჩართულობას უკავშირებენ (Keller et al., 2004; Konig et al., 2017; Escreventre et al., 2021). მაგალითად, ერთ-ერთი შეხედულების თანახმად, ასაკთან ერთად, მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციები ოქსიდაციურ დაზიანებებს ინიცირებენ, რაც შემდგომში ოქსიდაციური სტრესს, და, შესაბამისად, უჯრედის დაზიანებების მთელ ციკლს იწვევს (D'Anca et al., 2019; Giovanetti et al., 2020; Kowalska et al., 2020). კერძოდ, ცნობილია, რომ მიტოქონდრიული პროტეაზების „down" რეგულაცია გავლენას ახდენს მიტოქონდრიების აღდგენით სისტემაზე, იცავს რა მას დეგრადირებული ოქსიდაციური ცილების დამაზიანებელი მოქმედებისგან (Lee et al., 2011; Panel et al., 2018). შესაბამისად, უჯრედის საკონტროლო მექანიზმები ასტიმულირებენ მიტოფაგიას დაზიანებული მიტოქონდრიების ლიზოსომების საშუალებით მოსაშორებლად (Bakula & Scheibye-Knudsen, 2020; Chen et al., 2020; Jang et al., 2018). მაგრამ უჯრედის საკონტროლო მექანიზმის მოშლა არადეგრადირებული მოლეკულების შემცველი ლიზოსომების რაოდენობის მატებას და ფუნქციური

მიტოქონდრიების ბრუნვის შემცირებას უნდა იწვევდეს. შედეგად ძლიერდება ოქსიდაციური სტრესი, მცირდება ენერგიის პროდუქცია და კატაბოლური დისფუნქციები ვითარდებიან (Carmona-Gutierrez et al., 2016; Moore, 2020; Wang and Zennadi, 2020). თავის მხრივ, პროაპოპტოზური ცილები ეფექტურად არ დეგრადირდებიან. ამიტომ ლიპოფუსცინის მოჭარბებული კონცენტრაციები ხშირად აპოპტოზური უჯრედების მატებასთან ასოცირდებიან (Gray and Woulfe, 2005; Ng'oma et al., 2014).

მართალია, ზევით ჩამოთვილი რიგი ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები იმ დარღვევების მსგავსია, რომლებიც ასაკოვანი ინდივიდების/ცხოველების ჰიპოკამპში პარკინსონის, ალცჰაიმერის, ჰანტინგტონის და რიგი სხვა ნევროლოგიური დაავადებების/მოდელების დროს ვლინდებიან (Ferreira et al., 2010; Yang et al., 2018), მაგრამ, როგორც აღინიშნა, ასეთი დაავადებების დროს აღნიშნული დარღვევები გაცილებით უფრო გამოხატულია და სპეციფიური ცილების კონცენტრაციებთან ასოცირდებიან (Feng et al., 2020; Liu et al., 2019; Tatton et al., 2003), ვინაიდან ჩვენს მასალაზე ასეთი სურათი, ამიგდალას მსგავსად, არც ჰიპოკამპში აღინიშნა, გვაქვს კიდევ უფრო მყარი საფუძველი დავუშვათ, რომ კვლევაში გამოყენებული ასაკოვანი ცხოველები ფიზიოლოგიური დაბერების პროცესში არიან. თავის მხრივ, თვისობრივი მსგავსება ასაკოვანი ცხოველების ამიგდალასა და ჰიპოკამპში განვითარებულ ულტრასტრუქტურულ ალტერაციებს შორის, იძლევა საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ ასაკთან ერთად ორივე ლიმბურ კომპონენტებში მსგავსი მექანიზმები ირთვებიან. თუმცა ასევე აღსანიშნავია, რომ თვისობრივი მსგავსების მიუხედავად, ალტერაციებმა ჰიპოკამპში, ამიგდალასთან შედარებით, უჯრედების მეტი რაოდენობა მოიცვეს. ასეთი შედეგები ეხმიანებიან რიგ ლიტერატურულ მონაცემებს, რომელთა თანახმად, ასაკთან ასოცირებული თავის ტვინის მეტაბოლიზმის დარღვევები (იგულისხმება მეტწილად გლუკოზას არაოქსიდაციური და ოქსიდაციური კომპლექსური მოხმარებისგან ოქსიდაციური მეტაბოლიზმისკენ გადახრა, რაც ფიზიოლოგიური დაბერების დროსაც ხშირია) (Martin et al., 1991; Goyal et al., 2017), განსაკუთრებით

გამოხატული თავის ტვინის იმ უბნებშია, რომლებიც ნეოტენიის ფენომენი ხანგრძლივი დროის განმავლობაშია შენარჩუნებული. ასეთ უბნებს კი, პირველ რიგში, კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული დანაყოფები, ჰიპოკამპი და პრეფრონტალური ქერქი განეკუთვნებიან (Goyal et al., 2017). მაგალითად, ცნობილია, რომ პრეფრონტალური ქერქის და ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების რემოდელირება მოზარდობის პერიოდში და სიცოცხლის მესამე ათწლეულის განმავლობაშიც კი გრძელდება; მაქსიმალურად შენარჩუნებულია ამ უბნებში ტრანსკრიფციული, სტრუქტურული და მეტაბოლური ნეოტენიაც (Petanjek et al., 2011; Somel et al., 2014). ამიტომ ასაკოვან ინდივიდებში კოგნიტური უნარების შესანარჩუნებლად საჭირო თერაპიული პრეპარატების შემუშავებისას, აუცილებელია აღნიშნული უბნების ნეირონული წრეების საოცრად გახანგრძლივებული რეორგანიზაციის გათვალისიწინება.

ჩვენი მონაცემები გარკვეულწილად ეწინააღმდეგებიან გავრცელებულ მოსაზრებას, ასაკთან ერთად განვითარებული კოგნიტური და ემოციური სფეროს ცვლილებების არარევერსიულობის შესახებ (Juan and Adlard, 2019; Park and Festini, 2017; Rossini et al., 2007), თუმცა ეხმიანებიან სხვა შეხედულებას, რომლის თანახმად რიგ პოტენციურ ჩარევებს *(კალორიების შემცირება, მენტალური ვარჯიშები, გარემოს ფაქტორები და სხვ.)* ასეთი ცვლილებების შენელება ან პრევენციაც კი შეუძლიათ (Brivio et al., 2019; Lu et al., 2019; Michel et al., 2019). ამგვარად, ასაკოვან ორგანიზმებში კომპენსატორული პროცესების განვითარების რესურსები ჯერ კიდევ შენარჩუნებული უნდა იყოს. სავარაუდოდ ასეთ პოტენციაზე მიუთითებს ასაკოვანი ცხოველების ამიგდალასა და ჰიპოკამპის რიგ უჯრედებში განვითარებული ისეთი ალტერაციები, რომლებიც ცილების და ენერგიის სინთეზის აქტივაციაზე, დაზიანებული ორგანელებისგან და მოლეკულებისგან უჯრედების განთავისუფლებაზე და სინაფსური კომპონენტების ფუნქციის გაძლიერების შესაძლებლობაზე მეტყველებენ.

4.3.1. ასაკი და ჰიპოკამპის პრესინაფსოარქიტექტონიკა

როგორც აღინიშნა, შესაძლებელია ჰიპოკამპში კომპენსატორული პროცესების განვითარებასთან არის დაკავშირებული, სხვა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით, ასაკოვან მდედრ ცხოველებში პრესინაფსური ტერმინალების რაოდენობის და ფართობის სარწმუნო მატება. აღსანიშნავია, რომ ასეთი ცვლილებები სინაფსის აქტიური ზონის სარწმუნო შემცირების ფონზე მოხდა, ანუ ალტერაციის, რომელიც სინაფსის ფუნქციური დასუსტების მანიშნებელია. უმნიშვნელოვანესია გარკვევა, არის თუ არა ასეთი ულტრასტრუქტურული ალტერაციები მყარი, თუ ასაკის შემდგომ მატებასთან ერთად მათი ჩანაცვლება სხვა პროცესებით მოხდება.

კიდევ ერთი სარწმუნო განსხვავება, რომელიც ორივე სქესის ასაკოვან ცხოველებში გამოვლინდა, ზრდასრულ ცხოველებთან შედარებით, პრე- და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის გაზრდაა. ასაკთან ერთად განვითარებული სინაფსური მიტოქონდრიების ალტერაციები განსაკუთრებით საინტერესოა, თუ გავითვალისწინებთ, რომ აღნიშნული ორგანელები არა მარტო ნეიროტრანსმისიისთვის და უჯრედის სხვა პროცესებისთვის ენერგიის მთავარი მიმწოდებლები არიან, არამედ ასევე ჟანგბადის აქტიური ფორმების მთავარ წყაროს წარმოადგენენ (Becanovic et al., 2021). „დაბერების/ეიჯინგის თავისუფალი რადიკალების თეორია“ (Biesalski, 2002; Stefanakos and Sanz, 2018) სწორედ მიტოქონდრიების ალტერაციებს ეფუძნება. მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ასაკთან ერთად და ალცჰეიმერის დაავადების პრეკლინიკურ სტადიებზე, ჰიპოკამპში, მოსვემებულ მდგომარეობაში მყოფ და დეპოლარიზებულ სინაფსურ ტერმინალებში, მიტოქონდრიული აქტივობის შემცირების პარალელურად, იზრდება ოქსიდაციური სტრესის მარკერები და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ზომები, ამასთანავე, მცირდება სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (Quiroz-Baez et al., 2013). ასეთი ტიპის მონაცემების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ ასაკის პრევენციის და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი

თერაპიული სამიზნე შესაძლებელია მიტოქონდრიები იყვნენ (Reddy and Reddy, 2011). ექსპერიმენტულ ნანომედიცინაში ასეთი შეხედულება სულ უფრო მკვიდრდება. თუ ის საბოლოოდ დადასტურდა, მაშინ ნანოთერაპიული ჩარევა, რომელიც გაზრდის ნეიროტრანსმისიისთის საჭირო ენერგიის პროდუქციას, განხილული იქნება, როგორც ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებების განვითარების პრევენციის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიდგომა.

შემდეგი სარწმუნო ცვლილება, რომელიც ასაკოვან ცხოველებში გამოვლინდა, ზრდასრულ, რიგ შემთხვევებში კი, ახალგაზრდა ცხოველებთანაც შედარებით, სინაფსური ვეზიკულების საერთო რაოდენობის და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული ვეზიკულების რიცხვის სარწმუნო შემცირება იყო. აღსანიშნავია, რომ ასაკთან დაკავშირებული ეს ცვლილებაც განსაკუთრებით გამოხატული მამრ ცხოველებში აღმოჩნდა.

ნეირონთაშორის ქიმიურ კომუნიკაციაში სინაფსური ვეზიკულების მონაწილეობა უმნიშვნელოვნელოვანესია. კერძოდ, პრესინაფსურ ტერმინალებში არსებული უმცირესი სფერული ორგანელები - ვეზიკულები, სინაფსური ვეზიკულების ცილებთან, პირველ რიგში კი, სინაფსინებთან ასოციაციაში (ნეირონ-სპეციფიური ფოსფოპროტეინები, სინაფსური ვეზიკულების „სასიცოცხლო ციკლის“ მთავარი რეგულატორები), ნეიროტრნასმიტერების შენახვასა და გამოყოფაში წამყვან როლს ასრულებენ (Hilfiker et al., 1999). ვეზიკულების ასეთი როლიდან გამომდინარე, უკანასკნელ წლებში მათი მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლას განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ (Kim et al., 2017; Patzke et al., 2021; Rollenhagen et al., 2020). ყოველი ასეთი ცვლილება სინაფსური პროტეინების ცვლილებებთან, პირველ რიგში კი, სინაფსინების ალტერაციებთან უნდა იყოს დაკავშირებული. მართალია, პრესინაფსურ ტერმინალებში არსებული ვეზიკულების რიცხვი პრეტერმინალებში არსებული ნეიროტრანსმტერების რაოდენობის უზუსტესი განმსაზღვრელი არ არის, მაგრამ, ვინაიდან ვეზიკულები ფუნქციობენ, როგორც ნეიროტრანსმიტერების შემნახველები, უდავოა, რომ მათი რაოდენობის მატება ან

შემცირება სინაფსურ ტერმინალებში არსებული ნეიროტრანსმიტერის რაოდენობრივი ცვლილების პროპორციულად უნდა მოხდეს. კერძოდ, პოსტსინაფსურ დანაყოფში პრესინაფსური უბნიდან ნეიროტრანსმიტერის დიდი რაოდენობის გადასატანად მრავალი ვეზიკულაა საჭირო. თავის მხრივ, ვეზიკულების მცირე რაოდენობა ნეიროტრანსმიტერის მცირე რაოდენობასთან და მის მცირე ტრანსფერთან უნდა იყოს ასოცორებული. აღსანიშნავია, რომ რიგი პათოლოგიების დროს, სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობრივი ცვლილებები სინაფსინების ალტერაციების პარალელურად მიმდინარეობს (Kim et al., 2017). ცნობილია ასევე, რომ თავის ტვინის განვითარების ადრეულ სტადიებზე სინაფსინების დონე მაღალია, შემდეგ კი მცირდება (Perlini et al., 2016). თავის მხრივ, SynI და SynII-ის მუტაციები კოგნიტური ფუნქციების დარღვევებთან ასოცირდებიან. მონაცემების კიდევ ერთი ჯგუფის თანახმად, თავის ტვინში სინაფსინების დონის შემცირების პარალელურად, ასაკოვან ორგანზიმებში იზრდება აღდგენას დაუქვემდებარებადი, დაზიანებული ნეირონების რიცხვი (Chai et al., 2021; Corradi et al., 2008). ნაჩვენებია ასევე, რომ სინაფსინ I და/ან II-ის დეფიციტი თაგვის თავის ტვინის ჰიპოკამპში სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობრივ შემცირებასთან და, იმავდროულად, ვეზიკულების ზომების გაზრდასთან ასოცირდება; ვეზიკულების ზომების გაზრდას ავტორები ვეზიკულების რაოდენობრივ შემცირებაზე საპასუხოდ, კომპენსატორულ რეაქციად განიხილავენ (Awisio et al., 2007; Li et al., 1995; Takei et al., 1995). ამგვარად, არ არის გამორიცხული, რომ ჩვენს შემთხვევაში ვეზიკულების რაოდენობის შემცირება სინაფსინების დონის ცვლილებასთან ასოცირდება. ეს კი თავისთავად ბადებს ინტერესს ასაკის მატების სხვადასხვა სტადიებზე სინაფსინების პოტენსიური ცვლილებების დინამიკის მიმართ, რისი შესწავლაც ვეზიკულების მორფოლოგიის სხვადასხვა ასპექტების აღწერის პარალელურად უნდა მოხდეს; ამასთანავე, უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს არა მარტო ვეზიკულების რაოდენობის, არამედ ასევე მათი ზომების ანალიზიც. ამასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთი სტრეს-ფაქტორის (მაღალი ინტენსიობის ქრონიკული თეთრი ხმაური) ზემოქმედების შედეგად განვითარებულ

განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ულტრასტრქტურულ ალტერაციებს შორის, თავის ტვინის სპეციფიურ უბნებში სინაფსური ვეზიკულების ზომების შემცირება აღინიშნა (Pochkhidze et al., 2021). მიზანშეწონიად მიგვაჩნია ასევე მოვიყვანოთ აქ უკვე ციტირებული კვლევა, რომლის თანახმად, ჰიპოკამპის დეპოლარიზებულ სინაფსურ ტერმინალებში იზრდება ოქსიდაციური სტრესის მარკერები და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ზომები, პარალელურად კი მცირდება სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა (Quiroz-Baez et al., 2013) - ულტრასტრუქტურული ცვლილებები, რომლებიც ჩვენს კვლევაშიც გამოვლინდა.

და ბოლოს: აღსანიშნავია, რომ ასაკოვანი ცხოველების ჰიპოკამპში მცირდება ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა. ვეზიკულების ასეთი რაოდენობრივი ცვლილებები, ვეზიკულების შენელებულ ტრეფიკთან პარალელურად, რიგი პათოლოგიების დროს, მათ შორის, პარკინსონის დაავადების შემთხვევაში, შავ ნივთიერებაშია აღწერილი. მეზენცეფალური სტრუქტურის ასეთი რაოდენობრივი ალტერაციები საბოლოო ჯამში ორგანიზმის მოტორული აქტივობის დარღვევებში ვლინდება (Naskar et al., 2019). გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ისეთი უმნიშვნელოვანესი ფიზიოლოგიური ფენომენი, როგორიც მოკლევადიანი სინაფსური პლასტიურობა ან სინაფსური დინამიკაა, სხვა პროცესებთან ერთად, სინაფსური ვეზიკულების სწორედ RRP-ში გადაადგილებას/ამ კლასტერში „თავმოყრას“ საჭიროებს (Wesseling, 2019). ამიტომ, იმ ვეზიკულების რაოდენობა, რომლებიც მოქმედების პოტენციალზე საპასუხოდ ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფაში უშუალო მონაწილეობას იღებენ, სინაფსის ეფექტურობის ფუნდამენტურ განსამზღვრელად განიხილება. შესაბამისად, ასაკთან ერთად ასეთი ვეზიკულების რაოდენობის შემცირება ჰიპოკამპის რიგი სინაფსების ეფექტურობის შემცირებაზე უნდა მიუთითებდეს. აღსანიშნავია, რომ ასეთი ცვლილებებიც, ქცევითი ალტერაციების მსგავსად, განსაკუთრებით გამოხატული მამრებშია.

რაოდენობრივი მონაცემების დიდი მოცულობის გამო, ექსპერიმენტების ამ ნაწილის განსჯაში მთავარი ყურადღება სხვადასხვა სქესის ასაკოვანი ცხოველებისთვის დამახასიათებელ ალტერაციებზე გავამახვილეთ, თუმცა გარკვეული განსხვავება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორისაც გამოვლინდა.

ექსპერიმენტების ამ ნაწილის ძირითადი დასკვნა შემდეგია: ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურული და პრესინაფსური არქიტექტონიკის ალტერაციები განსაკუთრებით გამოხატული ასაკოვან ცხოველებშია. ამასთანავე, პრესინაფსური ალტერაციები, როგორც სქეს-, ასევე ასაკდამოკიდებულია. სხვადასხვა სქესის ცხოველებიდან, ისინი მეტწილად მამრ ცხოველებში ვლინდებიან და ჰიპოკამპის რიგი სინაფსების ფუნქციის შემცირებაზე მიუთითებენ. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ის, რომ ულტრასტრუქტურის და პრესინაფსური არქიტექტონიკის მონაცემების მიხედვით, ორივე სქესის ასაკოვან ცხოველებში კომპენსატორული პროცესების განვითარების პოტენციალი შენარჩუნებულია. ასეთი პოტენციალის უკეთ გამოვლენის მიზნით, ასაკოვან ორგანიზმებში განვითარებული სტრუქტურული და მოლეკულური ცვლილებების შემდგომი კვლევაა აუცილებელი. სხვა მიმართულებებთან ერთად, მრავლისმომტანი უნდა იყოს სინაფსური ტერმინალის სამგანზომილებიანი რეკონსტრუქცია და სინაფსის სხვადასხვა კომპონენტების სამგანზომილებიანი ანალიზი.

დასკვნა

- ასაკის მატებასთან ერთად, ვისტარის ხაზის მამრ ვირთაგვებში ემოციური სფერო იცვლება. კერძოდ, ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის განსხვავება მცირეა, ასაკოვან ცხოველებში კი, იზრდება შფოთვის ტიპის ქცევასთან დაკავშირებული აქტივობები. ემოციური სფეროს დარღვევის პარალელურად, ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები და პრესინაფსური არქიტექტონიკის მორფომეტრიული ცვლილებები ასაკოვანი ცხოველების ლიმბურ კომპონენტში, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ვითარდებიან - სტრუქტურაში, რომელიც შფოთვის ქცევის ფორმირებასა და მოდულაციაში წამყვან როლს ასრულებს.

- ასაკის მატებასთან ერთად, ვისტარის ხაზის მამრ და მდედრ ვირთაგვებში იცვლება კოგნიტური ფუნქციები. ახალგაზრდა და ზრდასრულ ცხოველებს შორის განსხვავება მცირეა, ასაკოვან ცხოველებში კი, დასწავლა და მეხსიერება ირღვევა. ასეთი დარღვევები სქეს- და კონტექსტ- დამოკიდებულია. კოგნიტური ფუნქციების ძირითადი პარამეტრების მიხედვით, კოგნიტური დარღვევები მეტწილად ასაკოვან მამრებშია. ქცევითი ცვლილებების პარალელურად, მნიშვნელოვანი ულტრასტრუქტურული ალტერაციებია ჰიპოკამპის ველებში - ლიმბურ დანაყოფში, რომელიც კოგნიტური ფუნქციების ჩამოყალიბებაში წამყვან როლს ასრულებს.

- ასაკოვანი ვირთაგვების ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის და ჰიპოკამპის ულტრასტრუქტურული ალტერაციები მსგავსია, რაც, ასაკთან ერთად, ორივე ლიმბურ დანაყოფში მსგავსი მექანიზმების ამოქმედებაზე უნდა მიუთითებდეს. ორივე ლიმბურ დანაყოფში, ზომიერ მოდიფიკაციებთან ერთად, მნიშვნელოვანი სტრუქტურული პათოლოგიები განვითარდა. ორივე უბანში ასევე აღინიშნა პრესინაფსური არქტექტონიკის ისეთი ცვლილებები, რომლებიც რიგი სინაფსების ფუნქციის შემცირების მანიშნებელია. ჰიპოკამპთან მიმართებაში, სინაფსების ასეთი მოდიფიკაციები მამრ ცხოველებში ჭარბობდნენ. ამასთანავე, ორივე სქესის ასაკოვანი ცხოველების ორივე ლიმბურ დანაყოფში აღინიშნა ისეთი ულტრასტრუქტურული

მოდიფიკაციები, რომლებიც კომპენსატორული პროცესების განვითარების შესაძლებლობაზე მიუთითებენ. ამგვარად, დიდი ვარაუდით, სიცოცხლის აღნიშნულ ეტაპზე ასაკთან დაკავშირებული რიგი ცვლილებები რევერსირებადია.

- მაღალრეზოლუციურ ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპს ძალუძს მოგვაწოდოს უნიკალური ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ როგორ ირეკლება ასაკის მატების ფიზიოლოგიური პროცესი თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების ნანოაღნაგობაზე და რომელი სტრუქტურული ნანოალტერაცია შესაძლებელია განხილული იქნეს, როგორც სამიზნე ასაკთან დაკავშირებული ნეგატიური პროცესების პრევენციასა და აღმოფხვრისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

Abbruzzese L, Magnani N, Robertson IH, Mancuso M. Age and Gender Differences in Emotion Recognition. Front Psychol. 2019 Oct 23;10:2371. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02371.

Adenzato M, Manenti R, Gobbi E, Enrici I, Rusich D, Cotelli M. Aging, sex and cognitive Theory of Mind: a transcranial direct current stimulation study. Sci Rep. 2019 Dec 2;9(1):18064. doi: 10.1038/s41598-019-54469-4.

Aggarwal V, Menon AS, Verma V. Prevalence of Testosterone Deficiency in Elderly Male and its Association with Frailty and Mobility at a Tertiary Care Centre. Indian J Endocrinol Metab. 2021 Jul-Aug;25(4):337-341. doi: 10.4103/ijem.ijem_289_21.

Arrant AE, Schramm-Sapyta NL, Kuhn CM. Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. Behav Brain Res. 2013 Nov 1;256:119-27. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.035.

Albani, S.H., Andrawis, M.M., Abella, R.J.H., Fulghum, J. T., Vafamand, N., & Dumas, T.C. (2015). Behavior in the elevated plus maze is differentially affected by testing conditions in rats under and over three weeks of age. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2015; 9: 31. Published online 2015 Feb 17. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00031.

Alkadhi KA. Cellular and Molecular Differences Between Area CA1 and the Dentate Gyrus of the Hippocampus. Mol Neurobiol. 2019 Sep;56(9):6566-6580. doi: 10.1007/s12035-019-1541-2.

Ancelin ML, Carrière I, Artero S, Maller JJ, Meslin C, Dupuy AM, Ritchie K, Ryan J, Chaudieu I. Structural brain alterations in older adults exposed to early-life adversity. Psychoneuroendocrinology. 2021 Jul;129:105272. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105272.

Andreescu C, Lee S. Anxiety Disorders in the Elderly. Adv Exp Med Biol. 2020;1191:561-576. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_28.

Arezoumandan S, Cai X, Kalkarni P, Davis SA, Wilson K, Ferris CF, Cairns NJ, Gitcho MA. Hippocampal neurobiology and function in an aged mouse model of TDP-43

proteinopathy in an APP/PSEN1 background. Neurosci Lett. 2021 Jul 27;758:136010. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136010.

Armstrong NM, An Y, Beason-Held L, Doshi J, Erus G, Ferrucci L, Davatzikos C, Resnick SM. Sex differences in brain aging and predictors of neurodegeneration in cognitively healthy older adults. Neurobiol Aging. 2019 Sep;81:146-156. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.020.

Awizio AK, Onofri F, Benfenati F, Bonaccurso E. Influence of synapsin I on synaptic vesicles: an analysis by force-volume mode of the atomic force microscope and dynamic light scattering. Biophys. J. 2007; 93(3):1051–60. https://doi.org/10.1529/biophysj.107.104406.

Bahar AS, Shirvalkar PR, Shapiro ML. Memory-guided learning: CA1 and CA3 neuronal ensembles differentially encode the commonalities and differences between situations. J Neurosci. 2011 Aug 24;31(34):12270-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1671-11.2011.

Bakula D, Scheibye-Knudsen M. MitophAging: Mitophagy in Aging and Disease. Front Cell Dev Biol. 2020 Apr 15;8:239. doi: 10.3389/fcell.2020.00239.

Balaan C, Corley MJ, Eulalio T, Leite-Ahyo K, Pang APS, Fang R, Khadka VS, Maunakea AK, Ward MA. Juvenile Shank3b deficient mice present with behavioral phenotype relevant to autism spectrum disorder. Behav Brain Res. 2019 Jan 1;356:137-147. doi: 10.1016/j.bbr.2018.08.005.

Baldi E, Costa A, Rani B, Passani MB, Blandina P, Romano A, Provensi G. Oxytocin and Fear Memory Extinction: Possible Implications for the Therapy of Fear Disorders? Int J Mol Sci. 2021 Sep 16;22(18):10000. doi: 10.3390/ijms221810000.

Barbour T, Holmes AJ, Farabaugh AH, DeCross SN, Coombs G, Boeke EA, Wolthusen RPF, Nyer M, Pedrelli P, Fava M, Holt DJ. Elevated Amygdala Activity in Young Adults With Familial Risk for Depression: A Potential Marker of Low Resilience. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2020 Feb;5(2):194-202. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.10.010.

Bayer J, Gläscher J, Finsterbusch J, Schulte LH, Sommer T. Linear and inverted U-shaped dose-response functions describe estrogen effects on hippocampal activity in young women. Nat Commun. 2018 Mar 23;9(1):1220. doi: 10.1038/s41467-018-03679-x.

Bečanović, K., Asghar, M., Gadawska, I. *et al.* Age-related mitochondrial alterations in brain and skeletal muscle of the YAC128 model of Huntington disease. *npj Aging Mech Dis* **7,** 26 (2021). https://doi.org/10.1038/s41514-021-00079-2

Bedrosian, T.A., Herring, K.L., Weil, Z.M., & Nelson, R.J. (2011) Altered temporal patterns of anxiety in aged and amyloid precursor protein (APP) transgenic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 108, 11686-11691. doi:10.1073/pnas.1103098108.

Berchtold NC, Cribbs DH, Coleman PD, Rogers J, Head E, Kim R, Beach T, Miller C, Troncoso J, Trojanowski JQ, Zielke HR, Cotman CW. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct 7;105(40):15605-10. doi: 10.1073/pnas.0806883105.

Bečanović, K., Asghar, M., Gadawska, I. *et al.* Age-related mitochondrial alterations in brain and skeletal muscle of the YAC128 model of Huntington disease. *npj Aging Mech Dis* **7,** 26 (2021). https://doi.org/10.1038/s41514-021-00079-2

Biesalski HK. Free radical theory of aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002 Jan;5(1):5-10. doi: 10.1097/00075197-200201000-00002.

Botreau F, Gisquet-Verrier P. Re-thinking the role of the dorsal striatum in egocentric/response strategy. Front Behav Neurosci. 2010 Feb 26;4:7. doi: 10.3389/neuro.08.007.2010.

Brivio P, Paladini MS, Racagni G, Riva MA, Calabrese F, Molteni R. From Healthy Aging to Frailty: In Search of the Underlying Mechanisms. Curr Med Chem. 2019;26(20):3685-3701. doi: 10.2174/0929867326666190717152739.

Brunso-Bechtold JK, Linville MC, Sonntag WE. Age-related synaptic changes in sensorimotor cortex of the Brown Norway X fischer 344 rat. Brain Res. 2000 Jul 28;872(1-2):125-33. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02515-4.

Burns JC, Cotleur B, Walther DM, Bajrami B, Rubino SJ, Wei R, Franchimont N, Cotman SL, Ransohoff RM, Mingueneau M. Differential accumulation of storage bodies with aging defines discrete subsets of microglia in the healthy brain. Elife. 2020 Jun 24;9:e57495. doi: 10.7554/eLife.57495.

Butler MJ, Cole RM, Deems NP, Belury MA, Barrientos RM. Fatty food, fatty acids, and microglial priming in the adult and aged hippocampus and amygdala. Brain Behav Immun. 2020 Oct;89:145-158. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.010.

Calì C, Wawrzyniak M, Becker C, Maco B, Cantoni M, Jorstad A, Nigro B, Grillo F, De Paola V, Fua P, Knott GW. The effects of aging on neuropil structure in mouse somatosensory cortex-A 3D electron microscopy analysis of layer 1. PLoS One. 2018 Jul 2;13(7):e0198131. doi: 10.1371/journal.pone.0198131.

Cantoni M, Jorstad A, Nigro B, Grillo F, De Paola V, Fua P, Knott GW. The effects of aging on neuropil structure in mouse somatosensory cortex-A 3D electron microscopy analysis of layer 1. PLoS One. 2018 Jul 2;13(7):e0198131. doi: 10.1371/journal.pone.0198131.

Carmona-Gutierrez D, Hughes AL, Madeo F, Ruckenstuhl C. The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. Ageing Res Rev. 2016 Dec;32:2-12. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.009.

Casey MA, Feldman ML. Aging in the rat medial nucleus of the trapezoid body. II. Electron microscopy. J Comp Neurol. 1985 Feb 15;232(3):401-13. doi: 10.1002/cne.902320311.

Cavedo E, Chiesa PA, Houot M, Ferretti MT, Grothe MJ, Teipel SJ, Lista S, Habert MO, Potier MC, Dubois B, Hampel H; INSIGHT-preAD Study Group; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Sex differences in functional and molecular neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults with subjective memory complaints. Alzheimers Dement. 2018 Sep;14(9):1204-1215. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.014.

Chai K, Liang J, Zhang X, Cao P, Chen S, Gu H, Ye W, Liu R, Hu W, Peng C, Liu GL, Shen D. Application of Machine Learning and Weighted Gene Co-expression Network

Algorithm to Explore the Hub Genes in the Aging Brain. Front Aging Neurosci. 2021 Oct 18;13:707165. doi: 10.3389/fnagi.2021.707165.

Chapman TR, Barrientos RM, Ahrendsen JT, Maier SF, Patterson SL. Synaptic correlates of increased cognitive vulnerability with aging: peripheral immune challenge and aging interact to disrupt theta-burst late-phase long-term potentiation in hippocampal area CA1. J Neurosci. 2010 Jun 2;30(22):7598-603. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5172-09.2010.

Chen M, Bi LL. Optogenetic Long-Term Depression Induction in the PVT-CeL Circuitry Mediates Decreased Fear Memory. Mol Neurobiol. 2019 Jul;56(7):4855-4865. doi: 10.1007/s12035-018-1407-z.

Chen G, Chen Z, Zhu Y. How the brain processes negative emotions. Elife. 2022 Mar 17;11:e77550. doi: 10.7554/eLife.77550.

Chen G, Kroemer G, Kepp O. Mitophagy: An Emerging Role in Aging and Age-Associated Diseases. Front Cell Dev Biol. 2020 Mar 26;8:200. doi: 10.3389/fcell.2020.00200.

Corradi A, Zanardi A, Giacomini C, Onofri F, Valtorta F, Zoli M, Benfenati F. Synapsin-I- and synapsin-II-null mice display an increased age-dependent cognitive impairment. J Cell Sci. 2008 Sep 15;121(Pt 18):3042-51. doi: 10.1242/jcs.035063.

Corona-Long CA, Tran TT, Chang E, Speck CL, Gallagher M, Bakker A. Comparison of male and female patients with amnestic mild cognitive impairment: Hippocampal hyperactivity and pattern separation memory performance. Alzheimers Dement (Amst). 2020 Aug 3;12(1):e12043. doi: 10.1002/dad2.12043.

Correa JK, Brown TA. Expression of Generalized Anxiety Disorder Across the Lifespan. J Psychopathol Behav Assess. 2019 Mar;41(1):53-59. doi:10.1007/s10862-018-9697 z.

D'Anca M, Fenoglio C, Serpente M, Arosio B, Cesari M, Scarpini EA, Galimberti D. Exosome Determinants of Physiological Aging and Age-Related Neurodegenerative Diseases. Front Aging Neurosci. 2019 Aug 28;11:232. doi: 10.3389/fnagi.2019.00232.

de Oliveira LDSSCB, Souza EC, Rodrigues RAS, Fett CA, Piva AB. The effects of physical activity on anxiety, depression, and quality of life in elderly people living in the

community. Trends Psychiatry Psychother. 2019 Jan-Mar;41(1):36-42. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0129.

de Quervain, D. J., Roozendal, B., McGaugh, J. L. Stress and glucocroticoids impair retrieval of long-term special memory. Nature 1998, 394, 787–790. https://doi.org/10.1038/29542.

Denker A, Rizzoli SO. Synaptic vesicle pools: an update. Front Synaptic Neurosci. 2010 Oct 5;2:135. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00135.

Duarte-Guterman P, Yagi S, Chow C, Galea LA. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. Horm Behav. 2015 Aug;74:37-52. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.05.024.

Dulka BN, Trask S, Helmstetter FJ. Age-Related Memory Impairment and Sex-Specific Alterations in Phosphorylation of the Rpt6 Proteasome Subunit and Polyubiquitination in the Basolateral Amygdala and Medial Prefrontal Cortex. Front Aging Neurosci. 2021 Apr 9;13:656944. doi: 10.3389/fnagi.2021.656944.

Erickson MA, Banks WA. Age-Associated Changes in the Immune System and Blood–Brain Barrier Functions. Int J Mol Sci. 2019 Apr 2;20(7):1632. doi: 10.3390/ijms20071632.

Escrevente C, Falcão AS, Hall MJ, Lopes-da-Silva M, Antas P, Mesquita MM, Ferreira IS, Cardoso MH, Oliveira D, Fradinho AC, Ciossek T, Nicklin P, Futter CE, Tenreiro S, Seabra MC. Formation of Lipofuscin-Like Autofluorescent Granules in the Retinal Pigment Epithelium Requires Lysosome Dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021 Jul 1;62(9):39. doi: 10.1167/iovs.62.9.39.

Estanislau C, Veloso AWN, Filgueiras GB, Maio TP, Dal-Cól MLC, Cunha DC, Klein R, Carmona LF, Fernández-Teruel A. Rat self-grooming and its relationships with anxiety, dearousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. Physiol Behav. 2019 Oct 1;209:112585. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112585.

Esteban Masferrer M, Silva BA, Nomoto K, Lima SQ, Gross CT. Differential Encoding of Predator Fear in the Ventromedial Hypothalamus and Periaqueductal Grey. J Neurosci. 2020 Nov 25;40(48):9283-9292. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0761-18.2020.

Estanislau C, Veloso AWN, Filgueiras GB, Maio TP, Dal-Cól MLC, Cunha DC, Klein R, Carmona LF, Fernández-Teruel A. Rat self-grooming and its relationships with anxiety, dearousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. Physiol Behav. 2019 Oct 1;209:112585. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112585.

Fang T, Kasbi K, Rothe S, Aziz W, Giese KP. Age-dependent changes in autophosphorylation of alpha calcium/calmodulin dependent kinase II in hippocampus and amygdala after contextual fear conditioning. Brain Res Bull. 2017 Sep;134:18-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.06.012.

Farrell K, Musaus M, Navabpour S, Martin K, Ray WK, Helm RF, Jarome TJ. Proteomic Analysis Reveals Sex-Specific Protein Degradation Targets in the Amygdala During Fear Memory Formation. Front Mol Neurosci. 2021 Sep 29;14:716284. doi: 10.3389/fnmol.2021.716284.

Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, Wang XL, Sun HM, Chen NH, Zhang Y. Dynamin-related protein 1: A protein critical for mitochondrial fission, mitophagy, and neuronal death in Parkinson's disease. Pharmacol Res. 2020 Jan;151:104553. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104553.

Ferreira, I. L., Nascimento, M. V., Ribeiro, M., Almeida, S., Cardoso, S. M., Grazina, M., Pratas, J., Santos, M. J., Januário, C., Oliveira, C. R., & Rego, A. C. (2010). Mitochondrial-dependent apoptosis in Huntington's disease human cybrids. Experimental Neurology, 222, 243–55. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.01.002.

Ferrucci L, Kuchel GA. Heterogeneity of Aging: Individual Risk Factors, Mechanisms, Patient Priorities, and Outcomes. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar;69(3):610-612. doi: 10.1111/jgs.17011.

Fu S, Ping P, Li Y, Li B, Zhao Y, Yao Y, Zhang P. Centenarian longevity had inverse relationships with nutritional status and abdominal obesity and positive relationships with sex

hormones and bone turnover in the oldest females. J Transl Med. 2021 Oct 18;19(1):436. doi: 10.1186/s12967-021-03115-7.

Fu S, Yao Y, Lv F, Zhang F, Zhao Y, Luan F. Relationships of Sex Hormone Levels with Activity of Daily Living in Chinese Female Centenarians. J Nutr Health Aging. 2019;23(8):753-757. doi: 10.1007/s12603-019-1247-1.

Gasek NS, Kuchel GA, Kirkland JL, Xu M. Strategies for Targeting Senescent Cells in Human Disease. Nat Aging. 2021 Oct;1(10):870-879. doi: 10.1038/s43587-021-00121-8.

Ge Y, Dong Z., Bagot, R. C., Howland, J. C., Phillips, A. G., Wong, T. P., & Wang, Y. T. (2010). Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107, 16697–16702. https://doi.org/10.1073/pnas

Geinisman Y, deToledo-Morrell L, Morrell F, Persina IS, Rossi M. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. Hippocampus. 1992 Oct;2(4):437-44. doi: 10.1002/hipo.450020411.

Gennatas ED, Avants BB, Wolf DH, Satterthwaite TD, Ruparel K, Ciric R, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC. Age-Related Effects and Sex Differences in Gray Matter Density, Volume, Mass, and Cortical Thickness from Childhood to Young Adulthood. J Neurosci. 2017 May 17;37(20):5065-5073. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017.

Geraudie A, Battista P, García AM, Allen IE, Miller ZA, Gorno-Tempini ML, Montembeault M. Speech and language impairments in behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Dec;131:1076-1095. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.015.

Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. Biol Psychiatry. 2015 May 15;77(10):859-69. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008.

Giovanetti A, Tortolici F, Rufini S. Why Do the Cosmic Rays Induce Aging? Front Physiol. 2020 Aug 12;11:955. doi: 10.3389/fphys.2020.00955.

Goldsmith TC. Evolvability, Population Benefit, and the Evolution of Programmed Aging in Mammals. Biochemistry (Mosc). 2017 Dec;82(12):1423-1429. doi: 10.1134/S0006297917120021.

Gogokhia N, Japaridze N, Tizabi Y, Pataraya L, Zhvania MG. Gender differences in anxiety response to high intensity white noise in rats. Neurosci Lett. 2021 Jan 18;742:135543. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135543.

Goyal MS, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ, Benzinger TL, Morris JC, Raichle ME, Vlassenko AG. Persistent metabolic youth in the aging female brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 19;116(8):3251-3255. doi: 10.1073/pnas.1815917116.

Goyal MS, Vlassenko AG, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ, Benzinger TL, Morris JC, Raichle ME. Loss of Brain Aerobic Glycolysis in Normal Human Aging. Cell Metab. 2017 Aug 1;26(2):353-360.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.010.

Goyal MS, Hawrylycz M, Miller JA, Snyder AZ, Raichle ME. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neotenous gene expression. Cell Metab. 2014 Jan 7;19(1):49-57. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.020.

Gray DA, Woulfe J. Lipofuscin and aging: a matter of toxic waste. Sci Aging Knowledge Environ. 2005 Feb 2;2005(5):re1. doi: 10.1126/sageke.2005.5.re1.

Greenwood EK, Brown DR. Senescent Microglia: The Key to the Ageing Brain? Int J Mol Sci. 2021 Apr 22;22(9):4402. doi: 10.3390/ijms22094402.

Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. J Neurochem. 2017 Nov;143(4):418-431. doi: 10.1111/jnc.14037.

Grissom EM, Hawley WR, Hodges KS, Fawcett-Patel JM, Dohanich GP. Biological sex influences learning strategy preference and muscarinic receptor binding in specific brain regions of prepubertal rats. Hippocampus. 2013 Apr;23(4):313-22. doi: 10.1002/hipo.22085.

Grune, T., Jung, T., Merker, K., Davies. K.J.A. (2004) Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 36, 2519- 2530. doi: 10.1016/j.biocel.2004.04.020.

Guadagno A, Wong TP, Walker CD. Morphological and functional changes in the preweaning basolateral amygdala induced by early chronic stress associate with anxiety and fear behavior in adult male, but not female rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Feb 2;81:25-37. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.09.025.

Gulyaeva NV. Does the inability of CA1 area to respond to ischemia with early rapid adenosine release contribute to hippocampal vulnerability? An Editorial Highlight for "Spontaneous, transient adenosine release is not enhanced in the CA1 region of hippocampus during severe ischemia models". J Neurochem. 2021 Dec;159(5):800-803. doi: 10.1111/jnc.15498.

Gunter V, Ihme K, Kersing A, Hoffmann K, Lobsien D, Suslow T. Volumetric Associations Between Amygdala, Nucleus Accumbens, and Socially Anxious Tendencies in Healthy Women. Neuroscience 2018, 374:25-32, doi: 0.1016/j.neuroscience.2018.01.034.

Gurera, J, W., & Issacowitz D.M. (2019) Emotion regulation and emotion perception in aging: a perspective on age-related differences and similarities. Progress in Brain Research, 247, 329-351. doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.02.007.

Gurvich C, Hoy K, Thomas N, Kulkarni J. Sex Differences and the Influence of Sex Hormones on Cognition through Adulthood and the Aging Process. Brain Sci. 2018 Aug 28;8(9):163. doi: 10.3390/brainsci8090163.

Gurvich C, Le J, Thomas N, Thomas EHX, Kulkarni J. Sex hormones and cognition in aging. Vitam Horm. 2021;115:511-533. doi: 10.1016/bs.vh.2020.12.020.

Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Sex differences in cognition and aging and the influence of sex hormones. Handb Clin Neurol. 2020;175:103-115. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00008-4.

Guo S, Wang R, Hu J, Sun L, Zhao X, Zhao Y, Han D, Hu S. Photobiomodulation Promotes Hippocampal CA1 NSC Differentiation Toward Neurons and Facilitates Cognitive Function Recovery Involving NLRP3 Inflammasome Mitigation Following Global Cerebral Ischemia. Front Cell Neurosci. 2021 Aug 20;15:731855. doi: 10.3389/fncel.2021.731855.

Hägg S, Jylhävä J. Sex differences in biological aging with a focus on human studies. Elife. 2021 May 13;10:e63425. doi: 10.7554/eLife.63425.

Hamilton K, Harvey J. The Neuronal actions of leptin and the implications for treating Alzheimer's Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan 11;14(1):52. doi: 10.3390/ph14010052.

Hasan MT, Althammer F, Silva da Gouveia M, Goyon S, Eliava M, Lefevre A, Kerspern D, Schimmer J, Raftogianni A, Wahis J, Knobloch-Bollmann HS, Tang Y, Liu X, Jain A, Chavant V, Goumon Y, Weislogel JM, Hurlemann R, Herpertz SC, Pitzer C, Darbon P, Dogbevia GK, Bertocchi I, Larkum ME, Sprengel R, Bading H, Charlet A, Grinevich V. A Fear Memory Engram and Its Plasticity in the Hypothalamic Oxytocin System. Neuron. 2019 Jul 3;103(1):133-146.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.029.

Healy SD, Braham SR, Braithwaite VA. Spatial working memory in rats: no differences between the sexes. Proc Biol Sci. 1999 Nov 22;266(1435):2303-8. doi: 10.1098/rspb.1999.0923.

Hernandez AR, Truckenbrod LM, Campos KT, Williams SA, Burke SN. Sex differences in age-related impairments vary across cognitive and physical assessments in rats. Behav Neurosci. 2020 Apr;134(2):69-81. doi: 10.1037/bne0000352.

Hilfiker S, Pieribone VA, Czernik AJ, Kao HT, Augustine GJ, Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 1999; 354(1381):269–79. Epub 1999/04/23. https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0378

Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012 Nov;67(11):1140-52. doi: 10.1093/gerona/gls068.

Ito N, Maruko A, Oshima K, Yoshida M, Honma K, Sugiyama C, Nagai T, Kobayashi Y, Odaguchi H, Okada N. Kampo formulas alleviate aging-related emotional disturbances and neuroinflammation in male senescence-accelerated mouse prone 8 mice. Aging (Albany NY). 2022 Jan 3;14(1):109-142. doi: 10.18632/aging.203811.

Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC. Fear Memory. Physiol Rev. 2016 Apr;96(2):695-750. doi: 10.1152/physrev.00018.2015.

Jacques A, Chaaya N, Hettiarachchi C, Carmody ML, Beecher K, Belmer A, Chehrehasa F, Bartlett S, Battle AR, Johnson LR. Microtopography of fear memory consolidation and extinction retrieval within prefrontal cortex and amygdala. Psychopharmacology (Berl). 2019 Jan;236(1):383-397. doi: 10.1007/s00213-018-5068-4.

Jäncke. L. Sex/gender differences in cognition, neurophysiology, and neuroanatomy. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-805. Published 2018 Jun 20. Doi: 10.12688/f1000research.13917.1.

Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest. 2018 Aug 31;128(9):3662-3670. doi: 10.1172/JCI120842.

Jansen-Durr, P. and Osiewacz, H.D. (2002) Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. EMBO Rep. 3, 1127–1132. doi: 10.1093/embo-reports/kvf247.

Jayakar R, Tone EB, Crosson B, Turner JA, Anderson PL, Phan KL, Klumpp H. Amygdala volume and social anxiety symptom severity: Does segmentation technique matter? Psychiatry Res Neuroimaging. 2020 Jan 30;295:111006. doi: 10.1016/j.pscychresns.2019.111006.

Jiménez-Balado J, Eich TS. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. Semin Cell Dev Biol. 2021 Aug;116:146-159. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.01.005.

Jiménez-Balado J, Ycaza Herrera A, Igwe K, Klem L, Buyukturkoglu K, Irimia A, Chen L, Guo J, Brickman AM, Eich TS. Reduced Hippocampal GABA+ Is Associated With

Poorer Episodic Memory in Healthy Older Women: A Pilot Study. Front Behav Neurosci. 2021 Aug 26;15:695416. doi: 10.3389/fnbeh.2021.695416.

Jin WN, Shi K, He W, Sun JH, Van Kaer L, Shi FD, Liu Q. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition. Nat Neurosci. 2021 Jan;24(1):61-73. doi: 10.1038/s41593-020-00745-w.

Jonasson Z. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. Neurosci Biobehav Rev. 2005 Jan;28(8):811-25. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.006.

Jones CM, Healy SD. Differences in cue use and spatial memory in men and women. Proc Biol Sci. 2006 Sep 7;273(1598):2241-7. doi: 10.1098/rspb.2006.3572.

Juan SMA, Adlard PA. Ageing and Cognition. Subcell Biochem. 2019;91:107-122. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_5.

Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. Age-Related Sex-Specific Changes in Brain Metabolism and Morphology. J Nucl Med. 2016 Feb;57(2):221-5. doi: 10.2967/jnumed.115.166439.

Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2016 Jan;17(1):45-59. doi: 10.1038/nrn.2015.8.

Keller JN, Dimayuga E, Chen Q, Thorpe J, Gee J, Ding Q. Autophagy, proteasomes, lipofuscin, and oxidative stress in the aging brain. Int J Biochem Cell Biol. 2004 Dec;36(12):2376-91. doi: 10.1016/j.biocel.2004.05.003.

Kim JH, Kim HJ, Yu DH, Kweon HS, Huh YH, Kim HR. Changes in numbers and size of synaptic vesicles of cortical neurons induced by exposure to 835 MHz radiofrequency-electromagnetic field. PLoS One. 2017 Oct 18;12(10): e0186416. doi: 10.1371/journal.pone.0186416.

Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. Cell. 2005 Feb 25;120(4):437-47. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.027.

Koch SC, Nelson A, Hartenstein V. Structural aspects of the aging invertebrate brain. Cell Tissue Res. 2021 Mar;383(3):931-947. doi: 10.1007/s00441-020-03314-6.

Koh MT, McMahan RW, Gallagher M. Individual differences in neurocognitive aging in outbred male and female long-evans rats. Behav Neurosci. 2022 Feb;136(1):13-18. doi: 10.1037/bne0000490.

König J, Ott C, Hugo M, Jung T, Bulteau AL, Grune T, Höhn A. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. Redox Biol. 2017 Apr;11:673-681. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.017.

Korn CW, Vunder J, Miró J, Fuentemilla L, Hurlemann R, Bach DR. Amygdala Lesions Reduce Anxiety-like Behavior in a Human Benzodiazepine-Sensitive Approach-Avoidance Conflict Test. Biol Psychiatry. 2017 Oct 1;82(7):522-531. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.01.018.

Kowald, A. and Kirkwood, T.B.L. (1996) A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. Mutat. Res. 316, 209–236. doi: 10.1016/s0921-8734(96)90005-3.

Kowalska M, Piekut T, Prendecki M, Sodel A, Kozubski W, Dorszewska J. Mitochondrial and Nuclear DNA Oxidative Damage in Physiological and Pathological Aging. DNA Cell Biol. 2020 Aug;39(8):1410-1420. doi: 10.1089/dna.2019.5347.

Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME (1982) Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. J Cereb Blood Flow Metab 2:163–171. DOI: 10.1038/jcbfm.1982.15.

Kurth F, Thompson PM, Luders E. Investigating the differential contributions of sex and brain size to gray matter asymmetry. Cortex. 2018 Feb;99:235-242. doi: 10.1016/j.cortex.2017.11.017.

Kushwaha, SS., Patro, N., Patro, I.K. (2018) A sequential study of age-related lipofuscin accumulation in hippocampus and striate cortex of rats. Annals of Neurosciences, 25, 223-233. doi: 10.1159/000490908.

Lacagnina AF, Brockway ET, Crovetti CR, Shue F, McCarty MJ, Sattler KP, Lim SC, Santos SL, Denny CA, Drew MR. Distinct hippocampal engrams control extinction and relapse of fear memory. Nat Neurosci. 2019 May;22(5):753-761. doi: 10.1038/s41593-019-0361-z.

Lana D, Ugolini F, Giovannini MG. An Overview on the Differential Interplay Among Neurons-Astrocytes-Microglia in CA1 and CA3 Hippocampus in Hypoxia/Ischemia. Front Cell Neurosci. 2020 Nov 11;14:585833. doi: 10.3389/fncel.2020.585833.

Lana D, Ugolini F, Nosi D, Wenk GL, Giovannini MG. The Emerging Role of the Interplay Among Astrocytes, Microglia, and Neurons in the Hippocampus in Health and Disease. Front Aging Neurosci. 2021 Apr 6;13:651973. doi: 10.3389/fnagi.2021.651973.

Langston RF, Stevenson CH, Wilson CL, Saunders I, Wood ER. The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations. Behav Brain Res. 2010 Dec 31;215(2):275-91. doi: 10.1016/j.bbr.2010.07.006.

Lee I, Park SB. Perirhinal cortical inactivation impairs object-in-place memory and disrupts task-dependent firing in hippocampal CA1, but not in CA3. Front Neural Circuits. 2013 Aug 14;7:134. doi: 10.3389/fncir.2013.00134.

Levine DA, Gross AL, Briceño EM, Tilton N, Giordani BJ, Sussman JB, Hayward RA, Burke JF, Hingtgen S, Elkind MSV, Manly JJ, Gottesman RF, Gaskin DJ, Sidney S, Sacco RL, Tom SE, Wright CB, Yaffe K, Galecki AT. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e210169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0169.

Li L, Chin LS, Shupliakov O, Brodin L, Sihra TS, Hvalby O, et al. Impairment of synaptic vesicle clustering and of synaptic transmission, and increased seizure propensity, in synapsin I-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995; 92(20):9235–9. doi: 10.1073/pnas.92.20.9235.

Li WG, Wu YJ, Gu X, Fan HR, Wang Q, Zhu JJ, Yi X, Wang Q, Jiang Q, Li Y, Yuan TF, Xu H, Lu J, Xu NJ, Zhu MX, Xu TL. Input associativity underlies fear memory renewal. Natl Sci Rev. 2021 Jan 8;8(9):nwab004. doi: 10.1093/nsr/nwab004.

Lobzhanidze G, Lordkipanidze T, Zhvania M, Japaridze N, MacFabe DF, Pochkidze N, Gasimov E, Rzaev F. Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior. Micron. 2019 Oct;125:102732. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732.

Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, Rzayev F, Lordkipanidze T. Aging affects cognition and hippocampal ultrastructure in male Wistar rats. Dev Neurobiol. 2021 Sep;81(6):833-846. doi: 10.1002/dneu.22839.

Lundervold AJ, Wollschläger D, Wehling E. Age and sex related changes in episodic memory function in middle aged and older adults. Scand J Psychol. 2014 Jun;55(3):225-32. doi: 10.1111/sjop.12114.

Leaver AM, Yang H, Siddarth P, Vlasova RM, Krause B, St Cyr N, Narr KL, Lavretsky H. Resilience and amygdala function in older healthy and depressed adults. J Affect Disord. 2018 Sep;237:27-34. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.109.

Lee HJ, Chung K, Lee H, Lee K, Lim JH, Song J. Downregulation of mitochondrial lon protease impairs mitochondrial function and causes hepatic insulin resistance in human liver SK-HEP-1 cells. Diabetologia. 2011 Jun;54(6):1437-46. doi: 10.1007/s00125-011-2074-z.

Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006 Oct 19;443(7113):787-95. doi: 10.1038/nature05292.

Liu J, Liu W, Yang H. Balancing Apoptosis and Autophagy for Parkinson's Disease Therapy: Targeting BCL-2. ACS Chem Neurosci. 2019 Feb 20;10(2):792-802. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00356.

Lu W, Pikhart H, Sacker A. Domains and Measurements of Healthy Aging in Epidemiological Studies: A Review. Gerontologist. 2019 Jul 16;59(4):e294-e310. doi: 10.1093/geront/gny029.

Luders E, Jain FA, Kurth F. Diminished Age-Related Decline of the Amygdala in Long-Term Meditation Practitioners. Psychosom Med. 2021 Jul-Aug 01;83(6):650-654. doi: 10.1097/PSY.0000000000000913.

Luders E, Kurth F. Structural differences between male and female brains. Handb Clin Neurol. 2020;175:3-11. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00001-1.

Luders E, Toga AW. Sex differences in brain anatomy. Prog Brain Res. 2010;186:3-12. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00001-4.

Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? Curr Opin Psychiatry. 2016 Jan;29(1):56-63. doi: 10.1097/YCO.0000000000000223.

Marks WD, Paris JJ, Barbour AJ, Moon J, Carpenter VJ, McLane VD, Lark ARS, Nass SR, Zhang J, Yarotskyy V, McQuiston AR, Knapp PE, Hauser KF. HIV-1 Tat and Morphine Differentially Disrupt Pyramidal Cell Structure and Function and Spatial Learning in Hippocampal Area CA1: Continuous versus Interrupted Morphine Exposure. eNeuro. 2021 May 24;8(3):ENEURO.0547-20.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0547-20.2021.

Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RS. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. J Cereb Blood Flow Metab. 1991 Jul;11(4):684-9. doi: 10.1038/jcbfm.1991.121.

Martin L, Rosales JH, Jaime K, Ramos F. Affective Episodic Memory System for Virtual Creatures: The First Step of Emotion-Oriented Memory. Comput Intell Neurosci. 2021 Oct 20;2021:7954140. doi: 10.1155/2021/7954140.

Mc Auley MT, Guimera AM, Hodgson D, Mcdonald N, Mooney KM, Morgan AE, Proctor CJ. Modelling the molecular mechanisms of aging. Biosci Rep. 2017 Feb 23;37(1):BSR20160177. doi: 10.1042/BSR20160177.

Michel JP, Graf C, Ecarnot F. Individual healthy aging indices, measurements and scores. Aging Clin Exp Res. 2019 Dec;31(12):1719-1725. doi: 10.1007/s40520-019-01327-y.

Miu AC, Olteanu AI, Miclea M. A behavioral and ultrastructural dissection of the interference of aluminum with aging. J Alzheimers Dis. 2004 Jun;6(3):315-28. doi: 10.3233/jad-2004-6312.

Monday HR, Younts TJ, Castillo PE. Long-Term Plasticity of Neurotransmitter Release: Emerging Mechanisms and Contributions to Brain Function and Disease. Annu Rev Neurosci. 2018 Jul 8;41:299-322. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-062155.

Moore MN. Lysosomes, Autophagy, and Hormesis in Cell Physiology, Pathology, and Age-Related Disease. Dose Response. 2020 Jul 7;18(3):1559325820934227. doi: 10.1177/1559325820934227.

Moreau KL, Babcock MC, Hildreth KL. Sex differences in vascular aging in response to testosterone. Biol Sex Differ. 2020 Apr 15;11(1):18. doi: 10.1186/s13293-020-00294-8.

Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. Front Neurosci. 2018 Jul 5;12:464. doi: 10.3389/fnins.2018.00464.

Mu MD, Geng HY, Rong KL, Peng RC, Wang ST, Geng LT, Qian ZM, Yung WH, Ke Y. A limbic circuitry involved in emotional stress-induced grooming. Nat Commun. 2020 May 8;11(1):2261. doi: 10.1038/s41467-020-16203-x.

Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, Daly E, Mentis MJ, Pietrini P, Szczepanik J, Schapiro MB, Grady CL, Horwitz B, Rapoport SI. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. Arch Gen Psychiatry. 1996 Jul;53(7):585-94. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830070031007.

Nag TC, Maurya M, Roy TS. Age-related changes of the human retinal vessels: Possible involvement of lipid peroxidation. Ann Anat. 2019 Nov;226:35-47. doi: 10.1016/j.aanat.2019.06.007.

Nakajima M, Schmitt LI. Understanding the circuit basis of cognitive functions using mouse models. Neurosci Res. 2020 Mar;152:44-58. doi: 10.1016/j.neures.2019.12.009.

Naskar A, Mahadevan A, Philip M, Alladi PA. Aging mildly affects dendritic arborisation and synaptic protein expression in human substantia nigra pars compacta. J Chem Neuroanat. 2019 Apr;97:57-65. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.02.001.

Nawa NE, Ando H. Effective connectivity within the ventromedial prefrontal cortex-hippocampus-amygdala network during the elaboration of emotional autobiographical memories. Neuroimage. 2019 Apr 1;189:316-328. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.042.

Nilsson J, Sigström R, Östling S, Waern M, Skoog I. Changes in the expression of worries, anxiety, and generalized anxiety disorder with increasing age: A population study of 70 to 85-year-olds. Int J Geriatr Psychiatry. 2019 Feb;34(2):249-257. doi: 10.1002/gps.5012.

Oettinghaus B, Schulz JM, Restelli LM, Licci M, Savoia C, Schmidt A, Schmitt K, Grimm A, Morè L, Hench J, Tolnay M, Eckert A, D'Adamo P, Franken P, Ishihara N, Mihara K, Bischofberger J, Scorrano L, Frank S. Synaptic dysfunction, memory deficits and hippocampal atrophy due to ablation of mitochondrial fission in adult forebrain neurons. Cell Death Differ. 2016 Jan;23(1):18-28. doi: 10.1038/cdd.2015.39.

Panel M, Ghaleh B, Morin D. Mitochondria and aging: A role for the mitochondrial transition pore? Aging Cell. 2018 Aug;17(4):e12793. doi: 10.1111/acel.12793.

Papismadov N, Krizhanovsky V. Natural killers of cognition. Nat Neurosci. 2021 Jan;24(1):2-4. doi: 10.1038/s41593-020-00749-6.

Patzke C, Dai J, Brockmann MM, Sun Z, Fenske P, Rosenmund C, Südhof TC. Cannabinoid receptor activation acutely increases synaptic vesicle numbers by activating synapsins in human synapses. Mol Psychiatry. 2021 Nov;26(11):6253-6268. doi: 10.1038/s41380-021-01095-0.

Perkins AE, Varlinskaya EI, Deak T. Impact of housing conditions on social behavior, neuroimmune markers, and oxytocin receptor expression in aged male and female Fischer 344 rats. Exp Gerontol. 2019 Aug;123:24-33. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.005.

Perlini LE, Benfenati F, Cancedda L. Synapsin III in brain development. Oncotarget. 2016; 7 (13):15288–9. Epub 2016/03/20. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8106.

Petanjek Z, Judaš M, Šimic G, Rasin MR, Uylings HB, Rakic P, Kostovic I. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Aug 9;108(32):13281-6. doi: 10.1073/pnas.1105108108.

Peterson, J.R., Baumgartner, D.A. & Austin, S.L. (2020) Healthy ageing in the far North: perspectives and prescriptions. International Journal of Circumpolar Health, 79:1, doi: 10.1080/22423982.2020.173503.

Pochkhidze N, Gogokhia N, Japaridze N, Lazrishvili I, Bikashvili T, Zhvania MG. Electron microscopy demonstrating noise exposure alters synaptic vesicle size in the inferior colliculus of cat. Noise Health. 2021 Apr-Jun;23(109):51-56. doi: 10.4103/nah.NAH_26_20.

Porcher L, Bruckmeier S, Burbano SD, Finnell JE, Gorny N, Klett J, Wood SK, Kelly MP. Aging triggers an upregulation of a multitude of cytokines in the male and especially the female rodent hippocampus but more discrete changes in other brain regions. J Neuroinflammation. 2021 Sep 22;18(1):219. doi: 10.1186/s12974-021-02252-6.

Reddy PH, Reddy TP. Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. Curr Alzheimer Res. 2011 Jun;8(4):393-409. doi: 10.2174/156720511795745401.

Quiroz-Baez R, Flores-Domínguez D, Arias C. Synaptic aging is associated with mitochondrial dysfunction, reduced antioxidant contents and increased vulnerability to amyloid-β toxicity. Curr Alzheimer Res. 2013 Mar;10(3):324-31. doi: 10.2174/1567205011310030012.

Rey S, Marra V, Smith C, Staras K. Nanoscale Remodeling of Functional Synaptic Vesicle Pools in Hebbian Plasticity. Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):2006-2017.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.051.

Ressler RL, Maren S. Synaptic encoding of fear memories in the amygdala. Curr Opin Neurobiol. 2019 Feb;54:54-59. doi: 10.1016/j.conb.2018.08.012.

Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. Handb Clin Neurol. 2019;167:191-227. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00012-1. PMID: 31753134.

Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. Nat Rev Neurosci. 2005 Jan;6(1):57-69. doi: 10.1038/nrn1583.

Rosahl TW, Spillane D, Missler M, Herz J, Selig DK, Wolff JR, et al. Essential functions of synapsins I and II in synaptic vesicle regulation. Nature. 1995; 375(6531):488–93.

Rosende-Roca M, Abdelnour C, Esteban E, Tartari JP, Alarcon E, Martínez-Atienza J, González-Pérez A, Sáez ME, Lafuente A, Buendía M, Pancho A, Aguilera N, Ibarria M, Diego S, Jofresa S, Hernández I, López R, Gurruchaga MJ, Tárraga L, Valero S, Ruiz A, Marquié M, Boada M. The role of sex and gender in the selection of Alzheimer patients for clinical trial pre-screening. Alzheimers Res Ther. 2021 May 5;13(1):95. doi: 10.1186/s13195-021-00833-4.

Rybka V, Suzuki YJ, Gavrish AS, Dibrova VA, Gychka SG, Shults NV. Transmission Electron Microscopy Study of Mitochondria in Aging Brain Synapses. Antioxidants (Basel). 2019 Jun 11;8(6):171. doi: 10.3390/antiox8060171.

Sacktor TC, Fenton AA. What does LTP tell us about the roles of CaMKII and PKMζ in memory? Mol Brain. 2018 Dec 28;11(1):77. doi: 10.1186/s13041-018-0420-5.

Sah P. Fear, Anxiety, and the Amygdala. Neuron. 2017 Sep 27;96(1):1-2. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.013.

Salchner. P., Lubec, G. & Singewald, N. (2004) Decreased social interaction in aged rats may not reflect changes in anxiety-related behaviour. Behavioral Brain Research, 151, 1-8. doi:10.1016/j.bbr.2003.07.002.

Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. Psychol Aging. 2019 Feb;34(1):17-24. doi: 10.1037/pag0000288.

Sanchez-Contreras M, Kennedy SR. The Complicated Nature of Somatic mtDNA Mutations in Aging. Front Aging. 2022;2:805126. doi: 10.3389/fragi.2021.805126.

Santabárbara J, Lipnicki DM, Olaya B, Villagrasa B, Bueno-Notivol J, Nuez L, López-Antón R, Gracia-García P. Does Anxiety Increase the Risk of All-Cause Dementia? An Updated Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Clin Med. 2020 Jun 9;9(6):1791. doi: 10.3390/jcm9061791.

Santín-Márquez R, Ramírez-Cordero B, Toledo-Pérez R, Luna-López A, López-Diazguerrero NE, Hernández-Arciga U, Pérez-Morales M, Ortíz-Retana JJ, García-Servín M, Alcauter S, Hernández-Godínez B, Ibañez-Contreras A, Concha L, Gómez-González B, Königsberg M. Sensory and memory processing in old female and male Wistar rat brain, and its relationship with the cortical and hippocampal redox state. Geroscience. 2021 Aug;43(4):1899-1920. doi: 10.1007/s11357-021-00353-x.

Satterthwaite TD, Shinohara RT, Wolf DH, Hopson RD, Elliott MA, Vandekar SN, Ruparel K, Calkins ME, Roalf DR, Gennatas ED, Jackson C, Erus G, Prabhakaran K, Davatzikos C, Detre JA, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE. Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jun 10;111(23):8643-8. doi: 10.1073/pnas.1400178111.

Saviola F, Pappaianni E, Monti A, Grecucci A, Jovicich J, De Pisapia N. Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. Sci Rep. 2020 Jul 6;10(1):11112. doi: 10.1038/s41598-020-68008-z.

Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology. 2007 May 1;68(18):1501-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f.

Shi L, Liu K, Wang H, Zhang Y, Hong Z, Wang M, Wang X, Jiang X, Yang S. Noise induced reversible changes of cochlear ribbon synapses contribute to temporary hearing loss in mice. Acta Otolaryngol. 2015;135(11):1093-102. doi: 10.3109/00016489.2015.1061699.

Schmidt-Kastner R. Genomic approach to selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia-hypoxia. Neuroscience. 2015 Nov 19;309:259-79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.034.

Schulz, D., Huston, J.P., Buddenberg, T., Topic, B. (2007) "Despair" induced by extinction trials in the water maze: relationship with measures of anxiety in aged and adult rats. Neurobiology of Learning and Memory, 87, 309-323. doi: 10.1016/j.nlm.2006.09.00

Schweizer, S., Stretton, J., Belle, J.V., Price, D., Calder, A.J., Cam-CAN, & Dalgleish, T. (2019) Age-related decline in positive emotional reactivity and emotion regulation in a populationderived cohort. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 14, 623–631. doi.org/10.1093/scan/nsz036.

Shoji, H, & Miyakawa T. (2019) Age-related behavioral changes from young to old age inmale mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. Neuropsychopharmacology Reports, 39, 100-118. doi: 10.1002/npr2.12052.

Shoji, H., Takao, K., Hattori, S., & Miyakawa, T. (2016) Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. Molecular Brain, 9: 11. Published online 2016 Jan 28. doi: 10.1186/s13041-016-0191-9.

Singh Kushwaha S, Patro N, Kumar Patro I. A Sequential Study of Age-Related Lipofuscin Accumulation in Hippocampus and Striate Cortex of Rats. Ann Neurosci. 2018 Dec;25(4):223-233. doi: 10.1159/000490908.

Skene NG, Roy M, Grant SG. A genomic lifespan program that reorganises the young adult brain is targeted in schizophrenia. Elife. 2017 Sep 12;6:e17915. doi: 10.7554/eLife.17915.

Solis O, Vázquez-Roque RA, Camacho-Abrego I, Gamboa C, De La Cruz F, Zamudio S, Flores G. Decreased dendritic spine density of neurons of the prefrontal cortex and nucleus accumbens and enhanced amphetamine sensitivity in postpubertal rats after a neonatal amygdala lesion. Synapse. 2009 Dec;63(12):1143-53. doi: 10.1002/syn.20697.

Somel M, Rohlfs R, Liu X. Transcriptomic insights into human brain evolution: acceleration, neutrality, heterochrony. Curr Opin Genet Dev. 2014 Dec;29:110-9. doi: 10.1016/j.gde.2014.09.001.

Song H, Konan LM, Cui J, Johnson CE, Langenderfer M, Grant D, Ndam T, Simonyi A, White T, Demirci U, Mott DR, Schwer D, Hubler GK, Cernak I, DePalma RG, Gu Z. Ultrastructural brain abnormalities and associated behavioral changes in mice after low-intensity blast exposure. Behav Brain Res. 2018 Jul 16;347:148-157. doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.007.

Stefanatos R, Sanz A. The role of mitochondrial ROS in the aging brain. FEBS Lett. 2018 Mar;592(5):743-758. doi: 10.1002/1873-3468.12902.

Südhof TC. The presynaptic active zone. Neuron. 2012 Jul 12;75(1):11-25. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.012.

Takei Y, Harada A, Takeda S, Kobayashi K, Terada S, Noda T, et al. Synapsin I deficiency results in the structural change in the presynaptic terminals in the murine nervous system. J. Cell Biol. 1995; 131(6 Pt 2):1789–800. Epub 1995/12/01.

Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. Ann Neurol. 2003;53 Suppl 3:S61-70; discussion S70-2. doi: 10.1002/ana.10489.

Tottenham N, Sheridan MA. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. Front Hum Neurosci. 2010 Jan 8;3:68. doi: 10.3389/neuro.09.068.2009.

Tu JY, Zhu Y, Shang SL, Zhang X, Tang H, Wang RM. [Keap1-tat peptide attenuates oxidative stress damage in hippocampal CA1 region and learning and memory deficits following global cerebral ischemia]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2016 Feb 18;48(1):154-9. Chinese. PMID: 26885927.

Ugolini F, Lana D, Nardiello P, Nosi D, Pantano D, Casamenti F, Giovannini MG. Different Patterns of Neurodegeneration and Glia Activation in CA1 and CA3 Hippocampal Regions of TgCRND8 Mice. Front Aging Neurosci. 2018 Nov 13;10:372. doi: 10.3389/fnagi.2018.00372.

United Nations. Population Aging, 2015. World Population Ageing 2015 (un.org)

Vázquez-Roque RA, Solis O, Camacho-Abrego I, Rodríguez-Moreno A, Cruz Fde L, Zamudio S, Flores G. Dendritic morphology of neurons in prefrontal cortex and ventral hippocampus of rats with neonatal amygdala lesion. Synapse. 2012 May;66(5):373-82. doi: 10.1002/syn.21517.

Venkatesan S, Subramaniam S, Rajeev P, Chopra Y, Jose M, Nair D. Differential Scaling of Synaptic Molecules within Functional Zones of an Excitatory Synapse during Homeostatic Plasticity. eNeuro. 2020 Apr 23;7(2):ENEURO.0407-19.2020. doi: 10.1523/ENEURO.0407-19.2020.

Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. Transl Psychiatry. 2020 May 6;10(1):132. doi: 10.1038/s41398-020-0806-x.

Viau V, Meaney MJ. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. Endocrinology. 1991 Nov;129(5):2503-11. doi: 10.1210/endo-129-5-2503.

Vila M. Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. Mov Disord. 2019 Oct;34(10):1440-1451. doi: 10.1002/mds.27776.

von Bohlen und Halbach O, Unsicker K. Morphological alterations in the amygdala and hippocampus of mice during ageing. Eur J Neurosci. 2002 Dec;16(12):2434-40. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.02405.x.

von Bohlen und Halbach O. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. Front Aging Neurosci. 2010 Aug 13;2:36. doi: 10.3389/fnagi.2010.00036.

von Bohlen und Halbach O, Zacher C, Gass P, Unsicker K. Age-related alterations in hippocampal spines and deficiencies in spatial memory in mice. J Neurosci Res. 2006 Mar;83(4):525-31. doi: 10.1002/jnr.20759.

Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nat Protoc. 2006;1(2):848-58. doi: 10.1038/nprot.2006.116.

Wang, D., Schneider, S., Schwartz, J.E., & Stone, A.A. (2020). Heightened stress in employed individuals is linked to altered variability and inertia in emotions. Frontiers in Psychology, 11: 1152. Published online 2020 Jun 16. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01152.

Wang Q, Zennadi R. Oxidative Stress and Thrombosis during Aging: The Roles of Oxidative Stress in RBCs in Venous Thrombosis. Int J Mol Sci. 2020 Jun 15;21(12):4259. doi: 10.3390/ijms21124259.

Weinert, B.T. and Timiras, P.S. (2003) Invited review: theories of aging. J. Appl. Physiol. (1985) 95, 1706–171. doi: 10.1152/japplphysiol.00288.2003.

Wesseling JF. Considerations for Measuring Activity-Dependence of Recruitment of Synaptic Vesicles to the Readily Releasable Pool. Front Synaptic Neurosci. 2019 Nov 20;11:32. doi: 10.3389/fnsyn.2019.00032.

World Health Organization (2021) - Ageing and health (who.int).

Williams CL, Barnett AM, Meck WH. Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. Behav Neurosci. 1990 Feb;104(1):84-97. doi: 10.1037//0735-7044.104.1.84.

Wong TP, Howland JG, Robillard JM, Ge Y, Yu W, Titterness AK, Brebner K, Liu L, Weinberg J, Christie BR, Phillips AG, Wang YT. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Jul 3;104(27):11471-6. doi: 10.1073/pnas.0702308104.

Wong SQ, Kumar AV, Mills J, Lapierre LR. Autophagy in aging and longevity. Hum Genet. 2020 Mar;139(3):277-290. doi: 10.1007/s00439-019-02031-7.

Xin J, Zhang Y, Tang Y, Yang Y. Brain Differences Between Men and Women: Evidence From Deep Learning. Front Neurosci. 2019 Mar 8;13:185. doi: 10.3389/fnins.2019.00185.

Yagi S, Drewczynski D, Wainwright SR, Barha CK, Hershorn O, Galea LAM. Sex and estrous cycle differences in immediate early gene activation in the hippocampus and the dorsal striatum after the cue competition task. Horm Behav. 2017 Jan;87:69-79. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.10.019.

Yagi S, Galea LAM. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. Neuropsychopharmacology. 2019 Jan;44(1):200-213. doi: 10.1038/s41386-018-0208-4.

Yang Y, Xue LJ, Xue X, Ou Z, Jiang T, Zhang YD. MFN2 ameliorates cell apoptosis in a cellular model of Parkinson's disease induced by rotenone. Exp Ther Med. 2018 Oct;16(4):3680-3685. doi: 10.3892/etm.2018.6595.

Yao R, Nishii K, Aizu N, Kito T, Sakai K, Yamada K. Maintaining Aging Hippocampal Function with Safe and Feasible Shaking Exercise in SAMP10 Mice. Dement Geriatr Cogn Disord. 2020;49(2):185-193. doi: 10.1159/000507884.

Yao R, Nishii K, Aizu N, Kito T, Sakai K, Yamada K. Maintenance of the Amygdala-Hippocampal Circuit Function with Safe and Feasible Shaking Exercise Therapy in SAMP-10 Mice. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2021 May 19;11(2):114-121. doi: 10.1159/000515957.

Yuan Y, Chen YP, Boyd-Kirkup J, Khaitovich P, Somel M. Accelerated aging-related transcriptome changes in the female prefrontal cortex. Aging Cell. 2012 Oct;11(5):894-901. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00859.x.

Zhang X, Kim J, Tonegawa S. Amygdala Reward Neurons Form and Store Fear Extinction Memory. Neuron. 2020 Mar 18;105(6):1077-1093.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.12.025.

Zhang L, Tang W, Chao FL, Zhou CN, Jiang L, Zhang Y, Liang X, Tang J, Qi YQ, Yang H, He Q, Zhang SS, Zhu L, Peng Y, Tang Y. Four-month treadmill exercise prevents the decline in spatial learning and memory abilities and the loss of spinophilin-immunoreactive puncta in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. Neurobiol Dis. 2020 Mar;136:104723. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104723.

Zhao X, Liang S, Wang N, Hong T, Sambou ML, Fan J, Zhu M, Wang C, Hang D, Jiang Y, Dai J. Sex-Specific Associations of Testosterone and Genetic Factors With Health Span. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 25;12:773464. doi: 10.3389/fendo.2021.773464.

Zhou XA, Blackmore DG, Zhuo J, Nasrallah FA, To X, Kurniawan ND, Carlisle A, Vien KY, Chuang KH, Jiang T, Bartlett PF. Neurogenic-dependent changes in hippocampal circuitry underlie the procognitive effect of exercise in aging mice. iScience. 2021 Nov 16;24(12):103450. doi: 10.1016/j.isci.2021.103450.

Zhu YB, Wang Y, Hua XX, Xu L, Liu MZ, Zhang R, Liu PF, Li JB, Zhang L, Mu D. PBN-PVT projections modulate negative affective states in mice. Elife. 2022 Feb 15;11:e68372. doi: 10.7554/eLife.68372.

Zhu L, Fan JH, Chao FL, Zhou CN, Jiang L, Zhang Y, Luo YM, Zhang L, Xiao Q, Yang H, Zhang SS, Wu H, Tang Y. Running exercise protects spinophilin-immunoreactive puncta and neurons in the medial prefrontal cortex of APP/PS1 transgenic mice. J Comp Neurol. 2022 Apr;530(6):858-870. doi: 10.1002/cne.25252.

Zhvania M, Gogokhia N, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkidze N, Lomidze N, Rzayev F, Gasimov E. Behavioral and neuroanatomical effects on exposure to White noise in rats. Neurosci Lett. 2020 May 29;728:134898. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134898.

Zhvania M, Japaridze N, Tizabi Y, Sharikadze I, Pochkhidze N, Cheishvili L. Anxiety and ultrastructural consequences of chronic mild stress in rats. Neurosci Lett. 2022 Feb 6;771:136390. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136390.