

УДК 557.1+612

Տարեց առնետների հիպոկամպ-կախյալ իմացական որոշ ցուցանիշների տեղաշարժերը սակավաշարժության պայմաններում

Կ.Ս. Սաֆարյան

*Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. սակավաշարժություն, ճառագայթաձև լաբիրինթոս, երկարատև և աշխատանքային հիշողություն

Շարժողական ակտիվության սահմանափակումը՝ սակավաշարժությունը (ՄՇ), ժամանակակից մարդու կյանքում տարածված ռիսկի գործոն է (սթրեսոր): Գրականության տվյալները վկայում են, որ ՄՇ-ը ենթադրում է ոչ միայն շարժումների սահմանափակում, այլ նաև տարածաիրադրական, վարքային գործունեության փոփոխություն [1,8,10,20,]: Որպես բազմաբաղադրյալ, հոգեհուզական մասնաբաժին ունեցող սթրես [1,16,17] այն ռիսկային դեր ունի առողջության խաթարման տարբեր դրսևորումներում, մասնավորապես սիրտանոթային հիվանդությունների, վարքային-իմացական գործընթացների վնասման ախտածնության մեջ [13,22]:

Վտանգի գործոն է նաև տարիքը: Ընդ որում՝ և ՄՇ, և տարիքը որոշակի դեր ունեն մարդու վարքաբանական ու իմացական նկարագրի փոփոխություններում [2,4-6]:

Հետևաբար, ՄՇ-ը և տարիքային գործոնի համակցման, փոխազդեցության ախտածնական դերի, նրանց հանդեպ սոցիալ-կենսաբանական հարմարվողականության մեխանիզմների վերհանումը կարևորվում է կյանքի որակի բարելավման, առողջ ապրելակերպի հիմնահարցերի պարզաբանման առումով:

Հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում ՄՇ և տարիքային գործոնի զուգակցված ազդեցությունը լիմբիկ համակարգի առանցքային օղակի՝ հիպոկամպի վրա, որը բացի ուսուցման և հիշողության, վարքաբանական ու հուզական ռեակցիաների վրա թողած անմիջական ազդեցությունից, կարգավորիչ դեր ունի տարաբնույթ սթրես ռեակցիաներում:

Հարկ է նշել, որ չափազանց սակավ ու հակասական են տեղեկությունները տարեցների վարքաբանության վրա ՄՇ թողած ազդեցության մասին, մինչդեռ այս հարցը ներկայումս կարևոր սոցիալ-առողջապահական խնդիր է հանդիսանում:

Ներկայացվող աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել տարեց առնետների՝ տարբեր տևողության ՄՇ պայմաններում, հիպոկամպ-կախյալ իմացական ունակությունների ու հիշողության տեղաշարժերը:

Նյութեր և մեթոդներ

Կենդանիներ

Փորձերը կատարվել են 180-200 գր քաշով սպիտակ, անցել սեռահասուն (5-6 ամսական) և տարեց (16-18 ամսական) արու առնետների վրա: Կրկնվող ՄՇ առաջ է բերվել առնետներին տեղադրելով նեղ անհատական վանդակների մեջ, 22ժ տևողությամբ: ՄՇ ամբողջ ընթացքում առնետների սննդային ու ջրային ռեժիմը չի խախտվել: Օրվա ընթացքում երկու ժամով կենդանիները դուրս են բերվել նեղ վանդակներից, նրանց տալով ազատ տեղաշարժվելու հնարավորություն: Փորձարարական կենդանիների մոտ առաջ է բերվել 7, 15, և 45 օրյա սակավաշարժություն (յուրաքանչյուր խմբում տասական առնետ): Ստուգիչ և փորձարարական խմբերում սննդակարգը և ջրային ռեժիմը եղել են միակերպ:

Հիպոկամպ-կախյալ վարքային թեստավորումը կատարվել է Y- ձև, 8-բազկային ճառագայթաձև և բարձրադիր խաչաձև լաբիրինթոսներում:

Փորձարարական դիզայնը

Բոլոր կենդանիները թեստավորվել են խաչաձև ու Y- ձև լաբիրինթոսներում, որից հետո բաժանվել են 4 վարքաբանորեն համանման խմբերի: Հիպոկլինետիկ առնետները ուսուցանվել են հինգ օրերի ընթացքում 8-բազկային ճառագայթաձև լաբիրինթոսում՝ օրվա մեջ չորսական փորձով: Ուսուցումը ներկայացնում էր ֆիքսված խրախուսման դիրքերով փորձ: Ութ բազուկներից չորսը (բազուկ 1, 2, 4 և 7) խրախուսվել են շոկոլադե խույսերով: Ուսուցումը բաղկացած է տաս րոպեանոց փորձից կամ 16 բազկային մուտքերից հինգ րոպեանոց միջփորձային ինտերվալներով: Լաբիրինթոսի լուծումից հետո առնետները մնում են այնտեղ ազատ հետազոտելու համար մինչև 10ր: Նախքան հաջորդ փորձի սկսելը լաբիրինթոսը շրջվում էր ձախ մեկ բազուկով (45°):

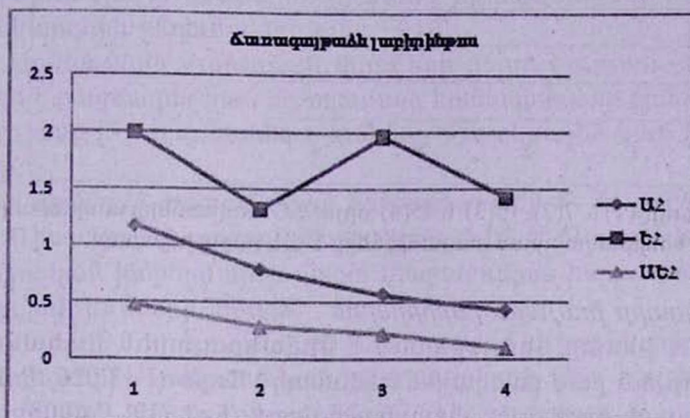
Գրանցվել են երկարաժամկետ հիշողության (ԵՀ) սխալը (մուտք չխրախուսվող բազուկ նախքան լաբիրինթոսի լուծումը), աշխատանքային հիշողության (ԱՀ) սխալը (կրկնակի մուտք խրախուսվող բազուկ նախքան լաբիրինթոսի լուծումը) և աշխատանքային երկարաժամկետ հիշողության (ԱԵՀ) սխալը (կրկնակի մուտք չխրախուսվող բազուկ նախքան լաբիրինթոսի լուծումը): Y- ձև և բարձրադիր խաչաձև լաբիրինթոսներում առնետները հետազոտվել են ՄՇ-ից առաջ ու հետո:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Ստյուդենտ-Ֆիշերի եղանակով ANOVA թեստով, իսկ Post hoc Dunnett C թեստը կիրառվել է նորմալ բաշխված հավասար վարիացիաներով տվյալների համար: Բոլոր տվյալները մշակվել են SPSS վիճակագրական ծրագրով:

Արդյունքները և դրանց քննարկում

8-բազկային ճառագայթածն լաբիրինթոս

ԵՀ, ԱՀ սխալների միջխմբային համեմատական պատկերը ներկայացված է նկ. 1-ում: ԵՀ ($F=14.979$, $P<0.001$), ԱՀ ($F=10.731$, $P<0.001$) և ԱԵՀ ($F=6.517$, $P<0.001$) սխալների համար One-way ANOVA թեստով վեր հանվել է խմբային գործոնի դերը: Post hoc Dunnett C թեստը ցույց է տվել հավաստի տարբերություն ԵՀ սխալների համար ստուգիչ և յոթօրյա ՀԿ խմբերի, ստուգիչ և 45-օրյա խմբերի միջև ($P < 0.05$): Ստուգիչ և ՀԿ խմբերի միջև հաստատվել է նաև ԱՀ սխալների հավաստի տարբերություն ($P < 0.05$):



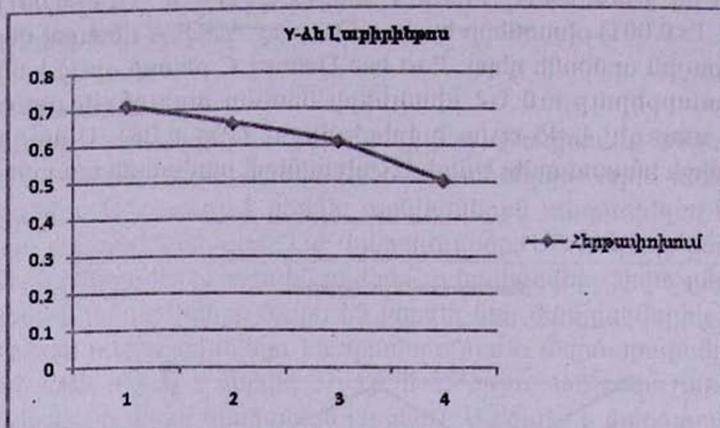
Նկ. 1. Ստուգիչ(1) և 7(2), 15(3) և 45(4) օրյա ՄՇ առնետների ԵՀ, ԱՀ և կրկնվող երկարաժամկետ հիշողության սխալները ճառագայթածն լաբիրինթոսում

Ուսուցման ընթացքում դիտվել է ԵՀ ու ԱՀ սխալների աստիճանական նվազում ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ ՄՇ խմբերում: Ուսուցման օրերի ընթացքում Two-way ANOVA թեստը բացահայտել է խմբային ($F=11.123$, $P<0.001$) և ուսուցման օրվա ($F=5.838$, $P<0.003$) գործոնների նշանակալի դերը ԵՀ բարելավման մեջ: Post hoc թեստը ցույց է տվել, որ 7-օրյա ՀԿ խումբը առաջին երեք օրերի ընթացքում կատարել է ավելի քիչ ԵՀ սխալներ, քան 45-օրյա հիպոկլինետիկները ($P<0.035$): Առաջին երեք օրերի ուսուցման ժամանակ ԱՀ համար Two-way ANOVA թեստով արձանագրվել է միայն խմբային գործոնի դերը ($F=11.123$, $P<0.001$): Post hoc թեստով բացահայտվել է ԱՀ սխալների տարբերություն ստուգիչ ու 45-օրյա ՀԿ խմբերի միջև ($P<0.001$): Բոլոր հիպոկլինետիկ խմբերը կատարել են ավելի քիչ ԱՀ սխալներ, քան ստուգիչ խումբը ($P<0.05$): Խմբերի և ուսուցման օրերի փոխազդեցությունը նշանակալի չէր ($F=0.314$, $P<0.961$):

Սպոնտան ինքնաբուխ տարածական հերթափոխումը Y- ձև լաբիրինթոսում

Ոչ պարամետրիկ թեստը բազմակի կրկնվող արժեքների համար ցույց է տվել ստուգիչ խմբի համեմատ տարածական հերթափոխման հարաճուն անկում ՄՇ ամբողջ ընթացքում (Friedman test, Chi-Square=57,

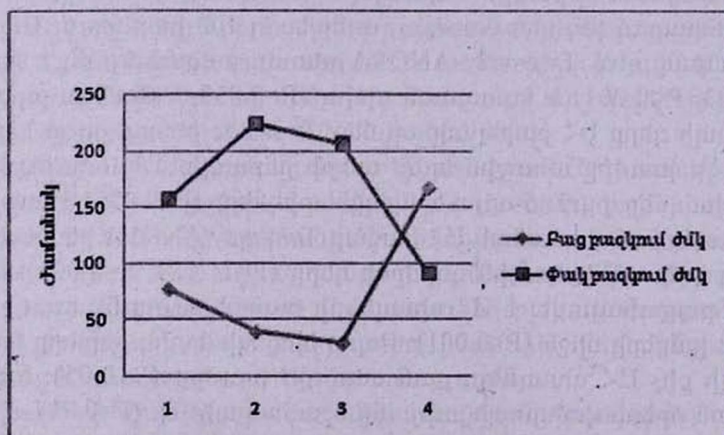
$P < 0.001$): Միևնույն ժամանակ էթիոլոգիական վերլուծությունը նկարագրում է ռեյտինգ (ուղղահայաց դիրք) էլեմենտի փոփոխությունը (Friedman test, Chi-Square=79, $P < 0.001$) (նկ.2):



Նկ. 2. Ստուգիչ(1) և 7(2), 15(3) և 45(4) օրյա ՄՇ առնետների տարածական հենքափոխման ցուցանիշները Y- ձև լարքրինքնություն

Բարձրադիր խաչածև լարքրինքնություն

ANOVA թեստը ցուցաբերում է վիճակագրորեն ոչ հավաստի փոխազդեցություն բաց բազկային ժամանակ^x Փորձ ($F=3.026$, $P < 0.061$), ինչպես նաև փակ բազկային ժամանակ^x Փորձ ($F=2.713$, $P < 0.08$) ցուցանիշների համար ստուգիչ, 7- և 15-օրյա հիպոկիներտիկ խմբերի համար: Ստյուդենտի թեստը վեր է հանել հավաստի տարբերություն մախորդների ու 45-օրյա հիպոկիներտիկ խմբի միջև ($P < 0.001$) (նկ. 3):



Նկ.3. Ստուգիչ(1) և 7(2), 15(3) և 45(4-օրյա) ՄՇ առնետների բաց և փակ բազկային դիրքում ժամանակների հարաբերակցությունը բարձրադիր խաչածև լարքրինքնություն

8-բազկային ճառագայթածեղ լաբիրինթոս

Փորձարարական ՀԿ չի վնասում առնետների 8-բազկային ճառագայթածեղ լաբիրինթոսը լուծելու ուսուցման ունակությունը: Այս հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս ԵՀ տարբերությունը փորձարարական և ստուգիչ խմբերի միջև ուսուցման հաջողական օրերի ընթացքում: Մասնավորապես, ԵՀ կայուն բարելավում փորձարարական և ստուգիչ խմբերում նկատելի է ուսուցման չորրորդ օրը, ի տարբերություն 7-օրյա հիպոկլինետիկ խմբի: Վերջինիս համար հավաստի բարելավումը նկատելի է ուսուցման երրորդ օրը:

Ուսուցման կայունությունը ՀԿ-ի ամբողջ ընթացքում արտացոլում է ինֆորմացիայի գույքահեռ մշակում իրականացնելու հիշողության համակարգերի ընդունակությունը [3,19]:

Առնետների ուսուցման փորձերի վերլուծության արդյունքները կարելի է բացատրել նաև հիշողության համակարգերի դիմամիկ փոխադրեցությամբ [3], որը կարող է ունենալ մրցակցային կամ կոռուպցիոն բնույթ:

Սպոնտան տարածական հերթափոխումը Y- ձև լաբիրինթոսում

Գիտափորձի արդյունքները վկայում են Y-ձև լաբիրինթոսում փորձարարական խմբերի միջև առկա տարածական հերթափոխման վարքի տարբերությունների մասին:

Հայտնի է, որ էզոցենտրիկ շարժողական ինֆորմացիայի համակցումը ալոցենտրիկ տարածական ինֆորմացիայի հետ պայմանավորում է տարածական հերթափոխությունը [7,11]: Տարածական ապակոդմոնոշումը պատասխանատու է տարածական հերթափոխման վարքի խախտման համար:

Մեր դիտարկմամբ՝ լաբիրինթոսում հաջողական հերթափոխական մոտքերի քչացումը 7- և 45-օրյա հիպոկլինետիկների մոտ այս երկու տիպի ինֆորմացիաների համակցման խանգարման հետևանք է [11,12]: Ըստ այդմ՝ էզոցենտրիկ շարժողական ինֆորմացիայի ընկալման խանգարման յուրօրինակությունը կարելի է վերագրել 7-օրյա, իսկ ալոցենտրիկ տարածական ինֆորմացիային՝ 45-օրյա հիպոկլինետիկներին:

Բարձրացված խաչածեղ լաբիրինթոս

Արդյունքները ցույց են տվել 7-օրյա հիպոկլինետիկ խմբի կենդանիների խուսափման և տագնապայնության ցուցանիշների մեծացում, մինչդեռ 45-օրյա հիպոկլինետիկ խմբում հետախուզական մոտեցումն էր գերակշռում:

Գիտափորձի արդյունքները ցույց են տալիս, որ ԱՀ սխալների կայուն իջեցում է դիտվում փորձարարական ՀԿ-ի ամբողջ ընթացքում: Մյուս կողմից, ԵՀ լավացումը դրսևորվում է 7- և 45-օրյա ՀԿ-ի պայմաններում: Y-ձև լաբիրինթոսում առնետների տարածական հերթափոխումը հարաճուն իջնում է ՀԿ-ի ամբողջ ընթացքում: Խաչածեղ լաբիրինթոսում գրանցվում է հետախուզական-որոնողական վարքի ակտիվացում: Այսպիսով, փորձարարական ՀԿ-ի պայմաններում տեղի են ունենում իմացական, հուզական և տարածական ընկալման տեղաշարժեր:

Տարածական ճառագայթաձև ալոցենտրիկ հետախուզական ռազմավարությունը առավել հաջողակն է: Ստուգիչ խմբի համեմատ ՄՇ առնետների կողմից ԱՀ սխալների քչացումը խոսում է խրախուսում-փոփոխում (win-shift) ռազմավարության գերակայության մասին:

Վերոնշյալով կարելի է բացատրել 7-օրյա հիպոկիներտիկների ավելի հաջող լաբիրինթոսային լուծումները 45-օրյա ՄՇ համեմատ: Մեր կարծիքով, 45-օրյա հիպոկիներտիկները զարգացնում են շարժողական էզոցենտրիկ լուծում, որը հաստատվում է մահ Y-լաբիրինթոսի տվյալներով:

Այսպիսով, տարեց առնետների վարքային փոփոխությունները [9] ՀԿ-ի պայմաններում կարող են բացատրվել ելքային իմացական ու հուզական անկման գործընթացներով [14,15,18,21,23,24]: ՀԿ-ի ամբողջ ընթացքում տեղի են ունենում իմացահուզական ոլորտի հերթափոխական վերակառուցումներ, որոնք կրում են տարաբնույթ պատկեր, ընդգրկելով ինչպես հարմարվողական, այնպես էլ ախտաբանական տեղաշարժեր:

Поступила 23.01.09

Изменение некоторых гиппокамп-зависимых когнитивных показателей у пожилых крыс в условиях гипокинезии

К.С. Сафарян

Гипокинезия является распространенным фактором риска в этиопатогенезе поражений различных органов и систем, в частности ЦНС. В настоящей работе представлены сравнительные данные некоторых гиппокамп-зависимых когнитивных тестов у старых гипокинетических крыс. Эксперименты проводились на белых половозрелых пожилых (16-18-месячных) беспородных крысах массой 180-250 г. Моделирование гипокинезии осуществляли помещая крыс на 22 часа в сутки в плексигласовые тесные камеры, ограничивающие движение животных во всех направлениях в течение 7, 15, 45 дней. Гипокинетические крысы обучались на восьмирукавном радиальном лабиринте в течение пяти дней, по четыре пробы в день. Обучение представляло пробу с фиксированными местами подкрепления. У 7-дневных гипокинетических крыс наблюдались наименьшие ошибки рабочей памяти, тогда как у контрольных пожилых крыс они были наибольшими. Наблюдалось относительное улучшение долгосрочной памяти у 7- и 45-дневных гипокинетических крыс по сравнению с контролем ($P < 0.047$). Пространственная спонтанная альтерация прогрессивно снижалась в течение всей гипокинезии ($P < 0.001$). В приподнятом крестообразном лабиринте было выявлено усиление реакций избегания после кратковременной гипокинезии, а при долгосрочной — наблюдалось усиление реакций обследования.

Changes of some hippocamp-dependent cognitive characteristics in aged rats conditioned by hypokinesia

K.S. Safaryan

Hypokinesia (HK) is widely experienced situation in life and work conditions, and especially, in the aging population. We studied hippocampal dysfunction by assessing behavioral parameters related to cognitive processing in aged rats, conditioned by an experimental HK model. Rats were exposed daily for 22 hours to HK in narrow cages allowing the animals to turn around. Avoidance-approach emotional conflict was tested in an elevated plus maze (EPM), reference and working memory (RM and WM) errors were tested in a spatial-form radial arm maze and consecutive spatial alternation behavior in a Y-maze on the 7; 15- and 45-th day of HK. The HK rats showed less WM errors than the control group ($P<0.05$) at all intervals. Relative improvement of RM in 7- and 45- day HK groups was noticed. The continuous spatial alternation progressively declined along the whole period of hypokinesia ($P<0.001$). EPM test revealed that rats undergoing short-term HK exhibit more anxiety by avoidance from the open arms, which disappeared by the 45th day.

The present study demonstrates that experimental HK induces phase-dependent patterns associated with cognitive and emotional sphere.

Գրականություն

1. Akopian, V.P., Kanaian, A.S., Gevorgian, G.A., Melkonian, K.V. Metabolic and morphological disorders of the brain under hypokinesia and their pharmacological correction. 1993, Eksp. Klin. Farmakol., 56(5):8-11.
2. Dardoua D., Datiche F., Cattarelli M. Memory is differently impaired during aging according to the learning tasks in the rat. Behavioural Brain Research, 2008, 194, p. 193-200.
3. Devan D.B. and White M.N. Parallel Information Processing in the Dorsal Striatum: Relation to Hippocampal Function. The Journal of Neuroscience, April 1, 1999, 19(7):2789-2798.
4. Driscoll S.R., Howard J.C., Stone M.H., Monfils B., Tomanek W., Brooks M. and Sutherland R.J. The aging hippocampus: a multi-level analysis in the rat. Neuroscience, 2006, 139, p.1173-1185.
5. Fordyce D.E., Farrar R.P. Physical activity effects on hippocampal and parietal cortical cholinergic function and spatial learning in F344 rats. Behav. Brain Res., 1991;43:115-23.
6. Frick K.M., Baxter M.G., Markowska A.L., Olton D.S. and Price D.L. Age related Spatial Reference and Working memory deficits assessed in water maze. Neurobiology of Aging, 1995, 1995, 16, 2, p. 149-160.
7. Holscher C., Jacob W., Mallot H.A. Learned association of allocentric and egocentric information in the hippocampus. Exp. Brain Res., 2004, 158(2):233-40.
8. Kocharyan A.G., Stepanyan Z.V. The Influence of the Hypokinesia on the Behavioral Reactions and Brain Morphology of the Rats. The World-Wide Web Journal of Biology, 1999, www.epress.com/w3gbio/vol. 7.
9. Kollen M., Stephan A., Faivre-Bauman A., Loudes C., Sinet P.-M., Alliot J., Billard J.M., Epelbaum J., Dutar P.A. Jouvence au Preserved memory capacities in aged Low/C/Jall rats. Neurobiology of aging, 2008, in press.

10. *Kuznetsova M.A., Meizerov E.S.* Effect of hypokinesia on the state of higher nervous activity in white rats. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.*, 1979 Sep-Oct;13(5):41-4.
11. *Lalonde R.* The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (2002) 26 91-104.
12. *LeDoux J.E.* The amygdala and emotion: a view through fear. (2000) In: *The amygdala: a functional analysis* (Aggleton JP, ed), New York: Oxford, UP, 2000, p. 289-310.
13. *Livshits N.N., Meizerov E.S., Apanasenko Z.I., Kuznetsova M.A.* Reactions of rats to behavior tasks of different degrees of difficulty after flight aboard the biosatellite "Cosmos-782". *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*, 1980 May-Jun; 30(3):507-12.
14. *Luu T.T., Pirogovsky E., Gilbert P.E.* Age-related changes in contextual associative learning. *Neurobiology of learning and memory*, 2008, 89, p. 81-85.
15. *Lynch M.A.* Age-related impairment in long-term potentiation in hippocampus: a role for cytokine, interleukin-1 beta? *Prog. Neurobiol.*, 1998 Dec;56:571-89.
16. *Manukian A.A., Hakobian A.A., Yedigaryova L.V., Balian L.S., Kocharian A.G., Stepanyan Z.V.* The Antioxidant Effect of GABA-ergic Remedies in Hypokinetic Stress. *Archives of Pharmacology*, 1998, v. 358, 1, p.146.
17. *Navasardyan G.A., Yeritsyan N.B.* The state of rat's conditioned defense-motor reflex in the early terms of hypokinesia. *Proceed. of 7-th Multidisciplinary International Conference of Biological Psychiatry "Stress and Behavior"*, Moscow, 2003, p.21.
18. *Nikol K.E., Parachenkova A.I., Cotman C.W.* Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. *Behav. Brain Res.*, 2007, Dec 3; 184(2) 124-32. Epub 2007. Jul 10.
19. *Phillips R.G., LeDoux J.E.* Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.*, 1992, 106:274-285.
20. *Shtemberg A.S.* Combined effect of hypokinesia of various duration and gamma-radiation on central nervous system activity in rats. *Aviakosm. Ekolog. Med.*, 1997;31(5):70-5.
21. *Shukitt-Hale B., Mouzakis G. and Joseph J.A.* Psychomotor and spatial memory performance in aging male Fisher 344 rats. *Experimental gerontology*, 1998, 33, 6, p. 615-624.
22. *Tezov A.A., Kiselev V.I., Kulikov V.P.* Effects of hypokinesia on cardiac activity in rats with high and low spontaneous motor activity. 1: *Aviakosm. Ekolog. Med.*, 1992 Mar-Apr; 26(2):46-9.
23. *Veng L.M., Mesches M.H., Browning M.D.* Age-related working memory impairment is correlated with increases in the L-type calcium channel protein α_1 (Ca_v1.3) in area CA1 of 1D the hippocampus and both are ameliorated by chronic nimodipine. *Molecular Brain Research*, 2003, 110, p. 193-202.
24. *Ward M.T., Stoelzel C.R., Markus E.J.* Hippocampal disfunction during aging. II: Deficit in radial maze. *Neurobiology of Aging*, 1999, 20, p. 373-380.