

*И.Н. Томилова***Нейрофизиологические механизмы поведенческой адаптации**

Поведенческая адаптация, являясь компонентом адаптивных реакций, по мнению [1], играет особую защитную роль, ее элементы присутствуют на всех этапах адаптационного процесса. Она связана не только с внешними формами поведенческих реакций, но и с внутренней психологической структурой деятельности.

В настоящее время адаптация рассматривается как процесс научения (вернее, переучивания) адекватно реагировать в изменившейся среде для сохранения гомеостаза. Однако от классических форм научения адаптация отличается императивностью, крайне сжатыми сроками переучивания, которые детерминированы градиентом изменений окружающей среды и функциональными возможностями организма [2].

В начальный период процесса адаптации улучшается воспроизведение энграмм. Последующий период адаптации характеризуется более быстрым накоплением и использованием следов новой информации об окружающей среде, т.е. активизацией процессов памяти для создания и закрепления новых программ [3]. Таким образом, скорость и прочность фиксации следа определяют процесс адаптации и составляют фундамент состояния адаптации. Состояние адаптации определяется не только прочностью фиксации следа при активизации процессов памяти для закрепления новых адаптивных программ, но и полнотой его воспроизведения. Следовательно, прочность фиксации энграммы и полнота ее воспроизведения – основа формирования и сохранения адаптивных программ при поведенческой адаптации [4].

Важная роль в механизмах регуляции памяти принадлежит нейромедиаторам, особенно взаимодействию адрено-, холин- и серотонинергических (5-ОТ-ергических) систем, характер которого меняется в различные фазы процесса консолидации [5–8]. Разные аспекты поведения обеспечиваются разными компонентами 5-ОТ- и холинергических систем [7, 9–13], характер влияния каждой из них изучен недостаточно. Можно предположить, что изменение функциональной активности отдельных компонентов одной из этих нейромедиаторных систем приведет к изменению адаптивных реакций. В на-

стоящей работе изучено влияние дегенерации нейронов мезолимбической 5-ОТ-ергической системы на формирование адаптивного поведения в открытом поле.

**Методика.** Участие 5-ОТ-ергических нейронов медианного ядра шва среднего мозга изучали с помощью метода локальных микроинъекций, который позволяет оценить роль определенных отделов мозга в генезе тех или иных эмоционально-поведенческих реакций и их нейрохимическую организацию. Необходимо отметить, что данный метод менее травматичен, чем электролитическое разрушение [14].

Особенности адаптивного поведения, вызванные вмешательством в активность серотонинергической системы, фиксировались в условиях «открытого поля».

Опыты проводились на 260 крысах-самцах линии «Вистар», массой 150–200 г.

Изменение активности 5-ОТ-ергической системы осуществляли с помощью локальной микроинъекции в медианное ядро шва среднего мозга (МЯШ) специфического нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина (5,7-ДГТ; пр-во «Сигма», США), избирательно разрушающего 5-ОТ-ергические нейроны. Препарат вводили в дозе 4 мкг/мкл ( $V_{\text{введения}} = 4 \text{ мкл}$ ,  $v=1 \text{ мкл/мин}$ ), растворяли в физиологическом растворе, куда с целью уменьшения неспецифического повреждающего действия токсина добавляли аскорбиновую кислоту (0,2 мг/мл).

Операция по разрушению 5-ОТ-ергических нейронов МЯШ производилась в стереотаксическом приборе для крыс по координатам атласа моноаминергических систем мозга крыс Кенига и Клиппеля: А=160μ, L=0, Н=8,75 мм. Токсин вводили с помощью канюли, которую извлекали через 30 с после введения. Для предотвращения повреждения венозного синуса канюля вводилась под углом 13° в ростокаудальном направлении, операция производилась под нембуталовым наркозом (40 мг/кг). С целью защиты катехоламинергических нейронов МЯШ от неспецифического действия 5,7-ДГТ животным вводили дезметилимипрамин (пр-во «Сигма», США) в дозе 25 мг/кг, внутрибрюшинно за 60 мин до инъекции токсина.

Таблица 1

Изменение двигательной активности после локальной инъекции  
5,7-ДГТ в МЯШ в условиях «открытого поля»

Дни тестирования	Время, 180 с	Пересеченные квадраты	
		Интактный контроль	Оперированные крысы
1	60	46,73 ± 3,78	39,65 ± 2,75
	60	32,65 ± 2,97	28,69 ± 3,15
	60	19,81 ± 2,50	18,85 ± 3,41
2	60	42,77 ± 3,29	36,39 ± 5,22
	60	25,35 ± 3,46	20,43 ± 4,16
	60	13,81 ± 3,50	12,35 ± 3,24
3	60	39,83 ± 2,68	36,26 ± 4,91
	60	7,92 ± 3,08	14,84 ± 3,31
	60	3,54 ± 1,15	10,50 ± 3,09

Используемой в эксперименте группе ложнооперированного контроля вместо 5,7-ДГТ вводили физиологический раствор (4 мкл,  $v=1$  мкл/мин), соответственно не проводили защиту катехоламинергических нейронов. Достоверность различий между группами оценивалась по t-критерию Стьюдента (при  $p < 0.05$ ).

**Результаты исследования.** Одним из показателей, оцениваемых в тесте открытого поля, была горизонтальная двигательная активность, которую определяли по количеству пересеченных квадратов в единицу времени. Как видно из таблицы 1, контроль и оперированные животные достоверно не отличались по двигательной активности ни в 1-й, ни в последующие дни тестирования. Это не противоречит результатам других исследователей, подтверждающих, что разрушение медианного ядра шва среднего мозга не влияло на локомоторную активность животных [15]. Адаптация по этому показателю четко выражена, но уменьшение двигательной активности в большей мере выражено внутри одного теста, нежели от теста к тесту. В первые минуты опыта двигательная активность практически одинакова

и в 1-й, и в 3-й дни тестирования, разница появляется лишь при сравнении первых минут с последующими (табл. 1).

В опыте регистрировался также ряд других показателей, отражающих изменение эмоциональности и локомоторной активности животных. По показателю вертикальной двигательной активности сравниваемые группы находились на одном уровне, различия статистически не достоверны; цифровые данные по этому показателю представлены в таблице 2.

Сравнивая уровень дефекации в двух группах, обнаружили, что на протяжении одного теста и при повторении тестов отмечается стойкое уменьшение величины дефекации: от наиболее высокой в первые минуты первого теста практически до нуля в последующие периоды времени, изменение этого показателя отражено в таблице 3.

В опыте не отмечено изменения латентного периода выхода (ЛПВ) из центра площадки, куда крыса помещалась первоначально. Как видно из таблицы 2, у группы оперированных животных этот показатель существенно не отличается от ЛПВ у контроля, наблюдаемые

Таблица 2

Изменение вертикальной двигательной активности и латентного периода выхода (ЛПВ) крысы из центра экспериментальной площадки после разрушения 5-ОТ-ергических нейронов МЯШ

Дни тестирования	Время (180 с)	Количество стоек		ЛПВ, с	
		Интактный контроль	Оперированные крысы	Интактный контроль	Оперированные крысы
1	60	3,00 ± 0,37	2,85 ± 0,36	7,67 ± 1,48	7,57 ± 1,06
	60	3,04 ± 0,33	2,81 ± 0,33		
	60	2,69 ± 0,34	1,35 ± 0,33		
2	60	1,85 ± 0,34	2,35 ± 0,29	4,23 ± 0,45	5,22 ± 0,84
	60	1,65 ± 0,31	1,30 ± 0,28		
	60	1,04 ± 0,27	0,74 ± 0,20		
3	60	1,00 ± 0,22	1,74 ± 0,29	3,00 ± 0,95	4,35 ± 0,65
	60	0,54 ± 0,18	0,84 ± 0,21		
	60	0,38 ± 0,18	0,75 ± 0,19		

Таблица 3

Изменение эмоциональности крыс при тестировании в «открытом поле» после разрушения 5-ОТ-ергических нейронов МЯШ

Дни тестирования	Время, 180 с	Количество болюсов	
		Интakтный контроль	Оперированные крысы
1	60	$1,08 \pm 0,31$	$1,00 \pm 0,23$
	60	$0,73 \pm 0,25$	$0,54 \pm 0,17$
	60	$0,35 \pm 0,17$	$0,27 \pm 0,10$
2	60	$1,00 \pm 0,27$	$0,52 \pm 0,15$
	60	$0,77 \pm 0,20$	$0,52 \pm 0,16$
	60	$0,35 \pm 0,18$	$0,48 \pm 0,18$
3	60	$0,77 \pm 0,19$	$1,35 \pm 0,47$
	60	$0,23 \pm 0,13$	$0,46 \pm 0,10$
	60	$0,31 \pm 0,21$	$0,40 \pm 0,17$

различия не достоверны. Как у одной, так и у другой группы крыс ЛПВ уменьшается от теста к тесту, однако адаптация по этому показателю у оперированных животных выражена слабее (табл. 2).

Анализ поведения крыс в «открытом поле» показал, что в первую минуту оба компонента исследовательского поведения (число пересеченных квадратов и количество вертикальных стоек) – находятся на одном уровне у животных всех групп (т.е. и у оперированных, и у контроля), к 3-й минуте наблюдения у крыс, получавших инъекцию 5,7-ДГТ в МЯШ, угасание исследовательского поведения развивалось слабее, чем в контроле, данные представлены в таблицах 1, 2.

Обобщая наблюдения, можно сказать, что у оперированных животных при увеличении суммарного времени тестирования степень адаптации животного к условиям эксперимента ниже, чем у контроля, но как отмечалось выше, различия в уровнях адаптации статистически не достоверны. Адаптация заключается в уменьшении эмоциональной реакции страха и, следовательно, ее вегетативных и поведенческих проявлений. В экспериментальных данных это отражается в относительном понижении суммарной двигательной активности, подсчитанной по отношению к исходной величине этого показателя, принятой за 100%. У крыс с инъекцией 5,7-ДГТ в МЯШ, двигательная активность (суммарная) снизилась от теста к тесту на 29,1%, у контрольной группы – на 48,3%.

Если учесть, что вегетативная реакция дефекации в «открытом поле» является достоверным показателем возбуждения вегетативной нервной системы и, следовательно, эмоциональной реакции животного [16], количество болюсов служило показателем эмоци-

ональности тестируемых крыс. При первом тестировании сравниваемые группы не отличались по количеству болюсов, два последующих показали, что относительное понижение суммарного уровня дефекации составило у контроля 40% и совершенно не наблюдалось у оперированных крыс.

Таким образом, можно сказать, что разрушение 5-ОТ-ергических нейронов МЯШ не сопровождается изменением исследовательского поведения крыс в «открытом поле» на ранних этапах адаптации. Однако введение 5,7-ДГТ в МЯШ, избирательно разрушающего 5-ОТ-ергические терминалы, сопровождается некоторым ухудшением адаптации оперированных животных к условиям эксперимента, на поздних сроках адаптации. Данное ухудшение адаптации не связано с нарушением элементарных форм поведения в «открытом поле» (двигательная активность, количество болюсов), что согласуется с результатами Przewlocka с соавторами [15], не обнаружившей изменения уровня двигательной активности и эмоциональности у животных с инъекцией нейротоксина при однократной высадке в «открытое поле».

Подобные изменения адаптивного поведения могут быть обусловлены истощением 5-ОТ в среднем мозге, что, учитывая анти-аверсивный эффект увеличения уровня 5-ОТ, вероятно, вызывают повышение уровня тревожности. Данное предположение согласуется с представлением о том, что при доминировании мотивации страха нейрoхимическая матрица тревожных состояний на уровне медиального ядра шва включает 5-ОТ-ергические нейроны [13]. Таким образом, можно сделать вывод об участии серотонинергических нейронов медиального ядра шва среднего мозга в формировании адаптивного поведения.

## Литература

1. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск, 1980.
2. Леутин В.П. Асимметричное формирование следа памяти как психофизиологический механизм нарушений адаптации // Очерки по экологической физиологии / Под ред. В.А. Труфакина и К.А. Шошенко. Новосибирск, 1999.
3. В.Н. Ласков, Л.А. Кайдашева. О роли серотонинергических структур ствола мозга в синаптической реорганизации нейронных ансамблей // XVII съезд физиологов России: Тез. докл. Ростов-на-Дону, 1998.
4. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. Новосибирск, 1980.
5. Селиванова А.Г., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. Л., 1975.
6. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., 1981.
7. Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. Л., 1982.
8. Громова Е.А. О роли биогенных моноаминов в механизмах памяти // Нейромедиаторные механизмы памяти и обучения. Пущино, 1984.
9. Ширяева Н.В. Некоторые физиологические и биохимические особенности формирования условного рефлекса пассивного избегания: Дис. ... канд. биол. наук. Л., 1974.
10. Lorens S.A., Guldberg H.C., Hol K., Köhler C. and Srebro B. Activity avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intrabrain stem 5.7-dihydroxytryptamine and electrolitic raphe lesions in the rat. // Brain. res. 1976. Vol. 108.
11. Ögren S.O., Ross B.S. Effects of reduced cerebral serotonin on learning // Brain Res. 1977. Vol. 127.
12. Matthies M. Effect of acetylcholine on the memory of the mouse // Psychopharm. 1979. Vol. 61.
13. Талалаенко А.Н., Гетманов В.В., Грицок В.П. Роль нейрохимических механизмов медиального ядра шва в тревожных состояниях, формируемых различными аверсивными воздействиями // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1989. №9.
14. Lorens S.A., Guldberg H.C., Hol K., Köhler C. and Srebro B. Activity avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intrabrain stem 5.7-dihydroxytryptamine and electrolitic raphe lesions in the rat. // Brain. res. 1976. Vol. 108.
15. Przewlocka B., Kukulka L., Iatarczynska E. The effects of lessions of dorsal or median raphe nucleus on rat behavior // J. Pharmacol. Pharm. 1977. Vol. 29.
16. Макрель А.М. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля // Журн. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. Вып. 2. С. 301.