

**Х.Ю. ИСМАЙЛОВА, Т.М. АГАЕВ, Т.П. СЕМЕНОВА**

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ**

*(моноаминергические механизмы)*

**Баку – «Нурлан» – 2007**

© Хадиджа Исмаилова - 2007

Все права защищены

УДК 612.821.6+ 612.822.3+ 615.78

Исмаилова, Х.Ю., Агаев, Т.М., Семенова, Т.П.

Индивидуальные особенности поведения:

(моноаминергические механизмы).

Баку: «Нурлан», 2007. – 228 стр.

**ISBN 978-9952-8094-0-4**

1. Поведение-Нейрофизиология

**612.8-dc22**

Монография посвящена изучению нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности организации различных отделов головного мозга. Выдвинуто представление о том, что регуляция врожденного и приобретенного поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу определяется различным врожденным соотношением активности серотонин-, норадреналин- и дофаминергических систем мозга. Результаты позитивных влияний на поведение животных, наблюдаемых при вмешательствах в баланс активности моноаминергических систем с помощью олигопептидов и предшественников оксида азота, открывают перспективу поиска новых психофармакологических подходов коррекции нарушений ряда врожденных и приобретенных форм поведения.

Исследование взаимосвязи между индивидуальными особенностями поведения животных и спецификой моноаминергического метаболизма их мозга имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлено на выяснение механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и эмоциональной устойчивости организма к действию стрессорных раздражителей. Понимание этих механизмов необходимо для разработки мер индивидуальной профилактики и терапии различных нарушений работы мозга, основанной на коррекции измененного метаболизма моноаминов мозга.

Книга предназначена для нейрофизиологов, нейрохимиков, нейрофармакологов, психологов и клиницистов.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время давление стресса на живые организмы, включая человека, не только не уменьшается, а, наоборот, увеличивается и потому проблемы индивидуальных и типологических основ устойчивости к стрессу приобретают общебиологическую актуальность. Реактивность к стрессу, стрессустойчивость, являются основным критерием приспособленности и жизнеспособности при изменении условий обитания, в экстремальных ситуациях и при других стрессовых воздействиях. В последние десятилетия широкое признание завоевала точка зрения, согласно которой устойчивость организма к действию физических и эмоциональных стресс-факторов определяется индивидуальным набором антистрессовых защитных механизмов.

В этой связи актуальным является выяснение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности организации различных отделов головного мозга. Монография, посвященная этой проблеме, как с теоретической, так и с практической стороны является весьма актуальной и своевременной.

Отличительной особенностью данного исследования является комплексный (поведенческий, фармакологический и биохимический) подход к решению поставленной задачи, позволивший решить вопрос о механизмах, определяющих зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности моноаминов мозга (серотонина, норадреналина, дофамина) и типологического статуса организма. В результате исследования, проведенного с использованием современных физиологических подходов для изуче-

ния исследовательской активности в различных поведенческих тестах, формирования условнорефлекторных реакций на фоне положительного и отрицательного подкреплений, дискриминации эмоционально различных воздействий, осуществляемых в рамках одной модальности подкрепления, оценки реактивности к сенсорным стимулам разной модальности, а также биохимических сдвигов в различных структурах головного мозга у животных с различной устойчивостью к акустическому стрессу вполне справедливо установлено, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения, а также в мнестических процессах у животных с типологическими особенностями высшей нервной деятельности важную роль играет генетически врожденное соотношение активности серотонин-, дофамин- и норадренергической систем мозга.

В опытах на животных в условиях патологии, обусловленной дисбалансом активности моноаминергических систем мозга, развивающемся при введении нейротоксина 6-оксидофамина в структуры мозга авторами выявлены дополнительные доказательства дифференцированного участия серотонин-, дофамин- и норадренергической систем мозга в регуляции поведения у животных с различной индивидуальной особенностью нервной системы.

В монографии также освещен вопрос о фармакологической коррекции нарушений высшей нервной деятельности, обусловленных фенотипическими особенностями организации мозга, проведенного с использованием короткого пептида - тафцина, способного оптимизировать функционирование эндогенной антистрессовой системы и обладающего нейрпсихотропной активностью. Сопоставление биохимических и поведенческих эффектов тафцина у животных с различной устойчивостью к стрессу позволило авторам су-

дить, что позитивный эффект этого олигопептида наиболее четко проявляется у животных с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции и с высоким уровнем тревоги-страха. Полученные данные указывают на перспективность поиска корректоров нарушений поведения путем использования пептидных препаратов эндогенной природы из группы тафцина.

Специальная серия экспериментов посвящена “Изучению функционального значения оксида азота в регуляции индивидуальной чувствительности животных к действию аудиогенного раздражителя”. Результаты исследования данной серии подтверждают представление об антиконвульсивном действии оксида азота у аудиогенно-судорожных крыс, которое, по мнению авторов, возможно, обусловлено вмешательством предшественника оксида азота в обмен моноаминов, изменяющим врожденное соотношение активности норадреналин-, серотонин- и дофаминергических систем мозга. В этом аспекте знание функционального значения оксида азота с моноаминами имеет большое практическое значение для понимания механизмов регуляции повышенной реактивности центральной нервной системы при эпилепсии и разработки адекватных подходов ее лечения с помощью антиконвульсантов.

На основании полученных материалов авторы вполне справедливо приходят к выводу, что существенная роль моноаминов мозга и их соотношения состоит в поддержании эмоционального статуса, который, в свою очередь, и определяет характер усвоения новых знаний и формирование целенаправленного поведения.

Авторы предполагают, что познание механизмов участия моноаминергических систем мозга в регуляции индивидуальной реактивности центральной нервной системы и

поведения животных играет важную роль в понимании этиологии и генеза патологических отклонений в поведении, а также для обоснования и разработки методов их коррекции с помощью правильного подбора фармакологических средств и их дозировок.

Оценивая монографию, надо отметить, что она оставляет хорошее впечатление, представляет результаты законченного исследования, имеющее теоретическое и научно-практическое значение. Монография может представлять интерес для специалистов в области физиологии, патофизиологии, психофармакологии и психологии.

**А.Н. Иноземцев**

*доктор биологических наук, ведущий научный  
сотрудник кафедры “Высшей Нервной  
Деятельности” Московского Государственного  
Университета им. М.В. Ломоносова*

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование механизмов индивидуально-типологических особенностей реагирования центральной нервной системы (ЦНС) человека и животных на воздействие факторов окружающей среды является одной из самых актуальных проблем в медико-биологических науках. В последние десятилетия широкое признание завоевала точка зрения, согласно которой устойчивость организма к действию физических и эмоциональных стресс-факторов определяется индивидуальным набором антистрессовых защитных механизмов (Громова и др., 1985в, 1986; Gromova, 1988; Ливанова и др., 1994, 1998; Семенова, 1992, 1997; Середенин и др., 1995, 1998; Гуляева, Степаничев, 1997; Судаков, 1997, 1998; Ашмарин, 1999, 2001; Seredenin, 2005).

Отсюда закономерно возникает вопрос о том, посредством каких нейрохимических процессов ЦНС управляет формированием реакций, являющихся физиологической основой индивидуальной устойчивости организма. При ближайшем рассмотрении проблема оказывается еще более сложной и многогранной, поскольку необходимо не только установить природу этих процессов, но и понять, как они зависят от индивидуальных (фенотипических) особенностей чувствительности ЦНС к действию стресс-факторов, обуславливающих различия в устойчивости организма к стрессорным воздействиям.

Вместе с тем, в последние годы все большее внимание уделяется изучению функциональной специфики ЦНС, обусловленной генетическими и фенотипическими особенностями, для решения таких проблем, как регуляция поведения, памяти, обучения и адаптации человека и животных в нормальных и патологических условиях (Саульская, 1988; Ширяева и др, 1992; Гуляева, Степаничев, 1997; Малых, Равич-Щербо, 1998; Герштейн и др., 2000). Поведение человека - явление высшей степени сложности. "Ни одна из био-

логических наук, ни психология, ни социология не могут претендовать на приоритет в раскрытии механизмов поведения. Только постоянно имея в виду это положение, можно рассматривать вклад отдельных дисциплин в эту проблему” - пишет академик И.П.Ашмарин (2001). Большую актуальность приобретает проблема изучения функциональной зависимости высших функций мозга от степени выраженности эмоциональной чувствительности нервной системы к действию стресс-факторов. Установлено, что лицам с повышенной эмоциональной реактивностью организма к стрессовым воздействиям присущи определенные способности к обучению и оценке жизненных ситуаций, а также определенный вид трудовой и социальной деятельности. Там, где необходимы хладнокровие и расчет, такие лица терпят неудачу, проявляют растерянность. Наоборот, лица с пониженной степенью эмоциональной чувствительности нервной системы к негативным факторам окружающей среды ведут себя неадекватно в ситуациях, где необходимы энергичные действия, им свойственна недооценка опасности обстановки (Симонов, 1992, 2004). В то же время вопрос о нейрофизиологических механизмах функциональной зависимости интегративной деятельности мозга от индивидуальной реактивности животных на действие стресс-факторов остается практически неизученным.

Появились первые экспериментальные работы, свидетельствующие о том, что структуры мозга, ответственные за регуляцию эмоциональной реактивности организма к стрессу, являются в то же время структурами, деятельность которых связана с регуляцией процессов памяти, обучения и биологической оценки значимости действующих раздражителей (Дьякова, Руденко, 1993). Показано, что разная степень выраженности эмоциональной реактивности формируется деятельностью фронтальной коры, миндалины, гиппокампа и гипоталамуса (Симонов, 1987). От уровня активности этих структур зависит - относится ли данный субъект

к подтипу эмоционально-резистентных или эмоционально-толерантных. Установлено, что эти же структуры непосредственно вовлечены в формирование как врожденных, так и приобретенных форм поведения (Хомская, 1972; Айвазшвили, 1975; Урываев, 1978; Гасанов, 1986; Гасанов, Меликов, 1986; Gasanov, Melikov, 1991). При этом подчеркивается их специфическая роль в формировании типа высшей нервной деятельности (ВНД) и характера поведения (Симонов, 1992, 2004).

В течение последних двух десятилетий все большее внимание привлекает связь нейрохимических факторов с различными сторонами поведения человека, в том числе и социального. Становится очевидной невозможность исправления таких патологических влечений, как наркомания и алкоголизм без воздействия на глубинные нейрохимические процессы. Накоплен значительный опыт медикаментозной коррекции таких патологических форм поведения детей, как дефицит внимания и гиперреактивность. Получены данные о наследственных отклонениях метаболизма таких нейромедиаторов, как серотонин (5-ОТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА), сопряженных с повышенной вероятностью развития и проявления агрессивного и неадекватного поведения.

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволил нам выдвинуть представление о том, что кроме функциональной двойственности ряда структур головного мозга имеет место функциональная двойственность и в деятельности его нейромедиаторных систем. Можно предположить, что указанные выше медиаторы (НА, ДА и 5-ОТ), с одной стороны, определяют врожденный эмоциональный статус нервной системы (Бенешова, 1978; Белова, 1985; Кулагин, Болондинский, 1986), с другой -, участвуют в нейрохимическом обеспечении процессов организации исследовательского поведения, обучения и памяти (Громова и др., 1985в; Gromova, 1988; Кругликов, 1989; Gasanov, Meli-

kov, 1991; Семенова, 1997; Аскеров и др., 2000; Melik et al., 2000; Мамедов, 2002; Мехтиев и др., 2003).

Известно, что различные виды врожденных и приобретенных форм поведения формируются и реализуются при доминирующем участии одного из моноаминов (МА). Так, рефлексы поискового типа и поведение, где решаются пространственные задачи, а также рефлексы положительного знака формируются в условиях преобладания активности ДА - и 5-ОТ-ергической систем мозга (Громова, Семенова, 1989; Семенова, 1992, 1997; Gasanov, Melikov, 1991), тогда как фрустрирующее поведение, рефлексы негативного знака формируются и осуществляются при доминантном участии катехоламинергической (КА) системы головного мозга (Айвазшвили и др., 1973; Алликметс, Жарковский, 1976).

Можно предположить, что существенная роль МА мозга и их соотношения состоит в поддержании эмоционального статуса, который, в свою очередь, и определяет характер усвоения новых знаний и формирование целенаправленного поведения. Нарушение нормального соотношения активности МА-ергических систем мозга может оказывать влияние на закрепление индивидуальных программ адекватного поведения, формирование задержек психического развития. В пользу этого предположения говорят и данные других исследователей, показавших, что тип поведенческой реакции тесно связан с эмоциональной устойчивостью подопытных особей к действию стресс-факторов (Вальдман и др., 1976), с особенностями их биохимического и вегетативного гомеостаза (Ротенберг, Аршавский, 1979).

В связи с вышеизложенным, актуальным является выяснение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально - типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности функционирования различных образований головного мозга. Несмотря на достаточно большое число работ, посвященных решению этой проблемы, до настоящего

времени не были предприняты попытки систематического изучения роли МА-ергических систем в регуляции интегративной деятельности мозга животных, характеризующихся различной устойчивостью к стрессовым воздействиям. Решение этих задач предполагает использование системного подхода, позволяющего корректно интегрировать в рамках единого исследования концепции и методы современной нейрофизиологии, нейрохимии и нейропсихофармакологии. Следует подчеркнуть, что успешное решение проблемы определяется во многом методическими подходами, используемые для оценки степени выраженности эмоциональной реактивности экспериментальных животных. До последнего времени разделение животных на эмоционально-резистентных (ЭР) и эмоционально-толерантных (ЭТ) проводили с использованием метода открытого поля. Детальный анализ такого подхода показал, что при его использовании не удается достаточно четко разграничить животных по их эмоциональному статусу вследствие интерференции показателей исследовательского и эмоционального поведения с двигательной активностью (Бенешова, 1978). В связи с этим, актуальной остается проблема поиска новых методов определения типа ВНД животных. Результаты исследования механизмов стресса привели к разработке более адекватного методического приема, позволившего проводить достаточно корректно их разделение по характеру реакции животного на действие стресс-стимулов. В частности, обнаружено, что сильный акустический раздражитель способен вызывать у животных стресс (Крушинский, 1960). Показано, что феномен аудиогенных судорог у грызунов является удобной моделью для изучения эмоциональной резистентности к стрессовым воздействиям (Долин, Долина, 1972).

Изучение особенностей индивидуальной реактивности животных на действие сильного звукового раздражителя, а также характеристик их поведения и биохимической организации мозга имеет значение не только для теории современ-

ной нейробиологии, но и для клинической практики. Результаты таких исследований открывают новые пути направленной коррекции патологических форм поведения в условиях действия на организм экологических, социальных, физических и эмоциональных стресс-факторов (Gromova, 1988; Семиохина и др., 1993; Федотова и др., 1996; Семенова, 1997; Ашмарин, 1999, 2001; Ермакова и др., 2000; Аллахвердиев, 2002), а также раскрывают новые подходы к оценке нейропсихотропной активности фармакологических препаратов и пониманию механизмов их антистрессового действия.

При изучении механизмов регуляции процессов обучения и памяти у животных, различающиеся по устойчивости к стрессу, большое значение имеет выявление взаимосвязи МА-ергических и пептидергических систем в механизмах регуляции поведения животных (Вальдман, 1984; Клуша, 1984; Чепурнов, Чепурнова, 1985; Иноземцев и др., 1990; Семенова, 1992; Середенин и др., 1995; Ашмарин, 1999, 2001; Saferov, 1999; Козловская и др., 2000). В связи с тем, что синтез коротких аминокислотных цепочек более перспективен для последующего производства фармакологических препаратов (Вальдман, 1984), весьма плодотворным является изучение роли отдельных фрагментов биорегуляторов, в частности, фрагмента иммуноглобулина – тетрапептида тафцина (L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинин), обладающего психотропной активностью (Вальдман, 1984; Каменский и др., 1986; Ашмарин и др., 1987; Середенин и др., 1998; Козловская и др., 2000) в механизмах регуляции поведения животных с различной устойчивостью к стрессу.

Для понимания молекулярных механизмов регуляции индивидуальной реактивности ЦНС животных большой интерес представляет изучение роли взаимодействия оксида азота (nitric oxide-NO) с МА. Исследованиями последних лет показано, что оксид азота - это реактивный свободный радикальный газ, действует как диффузная внутриклеточная ре-

гулирующая молекула, играющая роль универсального регулятора множества физиологических процессов в организме, в том числе и в ЦНС и обладающая защитными свойствами при стрессорных воздействиях (Мальшев, Манухина, 1998). В литературе обосновывается представление о системе оксид-азота как о новой стресс-лимитирующей системе. Выявлена способность экзогенных метаболитов данной системы повышать, а ингибиторов - снижать устойчивость организма к стрессу, а также регулировать адаптивные возможности организма (Манухина, Мальшев, 2000, 2005). Известно также, что оксид азота продуцируется в ЦНС и является нейротрансмиттером (Vincent, 1994), стимулирующим реализацию таких нейромедиаторов, как НА (Montague et al., 1994), ДА (Zhu et al., 1992), а также модулирует центральную 5-ОТ-ергическую систему (Squadrito et al., 1994; Yamada et al., 1995; Kadowaki et al., 1996; Yan et al., 1998).

В монографии представлены результаты многолетних исследований, посвященных изучению функциональной специфичности МА-ергических механизмов регуляции врожденных и приобретенных форм поведения у животных с различными типологическими особенностями ВНД, показателями которых являются не только индивидуальная реактивность к стрессовым воздействиям, но и различное соотношение активности 5-ОТ,- ДА и НА-ергической систем мозга.

Результаты исследования, проведенного с использованием современных методов анализа интегративной деятельности мозга и биохимических сдвигов уровня МА на фоне фармакологического вмешательства в активность МА-ергических, пептидергических систем и в активность оксид азота, позволили получить новые данные, характеризующие зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности МА мозга и типологического статуса организма.

Установлено, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных

с различными типологическими особенностями ВНД важную роль играет генетически врожденное соотношение активности 5-ОТ, ДА и НА-ергических систем мозга. Предполагается, что баланс активности МА-ергических систем мозга, являющийся структурной основой функциональной связи эмоций и когнитивных процессов, определяет типологические особенности ВНД животных.

Выявлено, что у животных, различающихся по степени эмоциональной устойчивости к стрессу, выявлены различия в характере участия МА в процессах сохранения и воспроизведения следовых процессов. Установлено, что ухудшение их воспроизведения коррелирует с врожденным преобладанием содержания НА в структурах мозга, а улучшение сохранения и воспроизведения следовых процессов - с врожденным преобладанием ДА и 5-ОТ в мозге.

Показано, что в условиях патологии, обусловленной дисбалансом активности МА-ергических систем мозга, развивающимся при внутрижелудочковом введении нейротоксина 6-оксидофамина (6-ОДА), ЭР к стрессовым раздражителям крысы подвержены резкому нарушению ряда показателей врожденных и приобретенных форм поведения, т.е. ЭР крысы более подвержены риску поломок при нарушении баланса МА мозга.

Установлено глубокое нарушение поведения у ЭР крыс и при нарушении НА-ергической иннервации фронтальной области неокортекса введением специфического нейротоксина 6-ОДА. Выявлено, что КА-ергическая система фронтальной области неокортекса по-разному вовлечена в регуляцию когнитивных процессов у животных, исходно различающихся по уровню активности этой системы и по их устойчивости к стрессу. Тем самым получены новые подтверждения структурной специфичности МА-ергических механизмов регуляции врожденных и приобретенных форм поведения у крыс с различными типологическими особенностями ВНД.

Выявлена взаимосвязь МА-ергических и пептидергических систем в механизмах регуляции поведения животных, различающиеся по эмоциональной чувствительности к стрессу. Обнаружено, что системное введение тетрапептида тафцина ЭТ к действию стрессового раздражителя животным сопровождается облегчением процесса обучения и дискриминации эмоционально-отрицательных воздействий, усилением ориентировочно - исследовательской активности и ослаблением экспериментально вызываемой реакции фрустрации. Длительное введение тафцина ЭТ к стрессу животным, воздействуя на МА-ергические системы мозга, улучшает у них показатели поведения.

В работе изучена роль взаимодействия оксида азота с МА в регуляции предрасположенности животных к судорожной активности. Ослабление паттернов эпилептических судорог в присутствии избытка предшественника оксида азота - аминокислоты L-аргинина у предрасположенных к судорожной активности крыс сопровождается усилением исследовательской активности, что, возможно, обусловлено вмешательством предшественника оксида азота в обмен МА.

Результаты позитивных влияний на поведение животных, наблюдаемых при вмешательстве в баланс активности МА-ергических систем с помощью олигопептидов и предшественников оксида азота, открывают перспективу поиска новых подходов для коррекции нарушений ряда врожденных и приобретенных форм поведения.

Исследование взаимосвязи между индивидуальными особенностями поведения животных и спецификой метаболизма МА мозга имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлено на выяснение механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и устойчивости организма к действию стрессорных раздражителей. Понимание нейрохимических механизмов, определяющих тип ВНД и характер его влияния на высшие интегративные процессы, позволяет выработать адекватные ре-

комендации для тестирования людей при отборе и оценке их профессиональной пригодности, а также для разработки рекомендаций при лечении больных с различными нарушениями работы мозга препаратами, влияющими на метаболизм МА головного мозга.

В настоящую работу вошли исследования, выполненные в лаборатории “Нейрофизиология обучения” Института Физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана (г.Баку), в отделе “Проблемы памяти” Института Биофизики клетки АН России (г.Пушино-на-Оке) и в Отделе Физиологии Медицинского факультета 19 Маис Университета (г.Самсун, Турция).

## ГЛАВА 1.

---

# ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ

---

### Общие представления о типологических особенностях ВНД

К настоящему времени накопилось множество бесспорных фактов, позволяющих утверждать, что индивидуальные свойства центральной нервной системы (ЦНС), определяют все многообразие форм отношения организма к окружающей его среде, в том числе поведение, а также характер функциональной деятельности внутренних органов, обменных, иммунобиологических реакций и т.д.

Интерес к изучению индивидуальных различий в поведении исходит из недр древней медицины. Уже в далекие времена врачи подмечали, что склонность к тем или иным заболеваниям связана с индивидуальными особенностями характера людей. Более того, как в клинике, так и в экспериментах исследователи сталкиваются с проблемой вариабельности реакций на идентичные внешние импульсы (лекарства, стресс и т.д.). Эти различия зависят не только от состояния организма к моменту воздействия на него, но также в значительной мере обусловлены генетическими факторами. Стремления объяснить разную реактивность отдельных индивидуумов их принадлежностью к определенному типу, а, следовательно, к врожденной, конституциональной основе ВНД уже известны со времен Гиппократов.

Первая попытка дать теоретическое обоснование наблюдавшимся явлениям была сделана Гиппократом в его учении о темпераментах, сохраняющим свою значимость на протяжении столетий. Гиппократ, исходя из учения о “соках

тела” считал, что преобладание горячей крови (sanguis) делает человека энергичным и решительным сангвиником, избыток охлажденной слизи (phlegma) придает ему черты хладнокровного и медлительного флегматика, едкая желчь (choli) обуславливает вспыльчивость и раздражительность холерика, а черная испорченная желчь (melan choli) определяет поведение вялого унылого меланхолика.

Теория Гиппократа, объяснявшая различия темпераментов соотношением жидкостей в организме, несмотря на то, что сейчас представляется нам наивной, замечательна тем, что в ней развивалась идея различий в соматической конституции организмов. В дальнейшем возникло немало новых гипотез, объяснявших различия в поведении не свойствами материальной основы, не объективными причинами, а свойствами «души».

Тип нервной системы И.П.Павлов (1951) рассматривал как наследственную основу нервной деятельности - генотип. Воздействия внешней среды, под влиянием которой организм постоянно находится в течение своей жизни, изменяет первоначальный тип, образуя новые качества нервной деятельности, единые с природными ее свойствами. По автору, взаимодействие между организмом животного и средой складывается из сложного сочетания врожденных реакций, образовавшихся в процессе эволюции данного вида и функциональных отношений, приобретенных в процессе индивидуальной жизни, т.е. временных связей. Изучение типов нервной системы И.П.Павлов приурочивал к трём явлениям: силе процессов возбуждения и торможения, их взаимной уравновешенности и подвижности. Сила нервных процессов, по Павлову, определяется большей или меньшей степенью работоспособности корковых клеток, способностью их выносить большое и длительное напряжение. Уравновешенность нервных процессов характеризуется соотношением силы процессов возбуждения и торможения, а их подвижность - способностью нервной системы быстрее или

медленнее переключаться в своей деятельности с возбудительного процесса на тормозной и, наоборот, с тормозного на возбудительный. Считается, что слабость, неуравновешенность и инертность нервных процессов является "отрицательной" чертой типа, в то время как сила, уравновешенность и подвижность - "положительной" чертой. По Б.М.Теплову (1963), характеристика свойств нервной деятельности не является по своему содержанию понятием "положительным" или "отрицательным". Слабость и инертность нервных процессов имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Автор считает, что "силу – слабость" и "лабильность - инертность" нервных процессов следует рассматривать как параметры, характеризующие качественно различные стороны способа уравновешивания организма со средой. Применительно к человеку павловская типология к началу 60-х годов подвергалась наиболее систематической экспериментальной и теоретической разработке в трудах Б.М.Теплова и В.Д.Небылицина (1971). Они пришли к выводу о том, что следует говорить не о типах, а о свойствах нервной системы, комбинация которых характеризует ту или иную индивидуальность. Школа Б.М.Теплова объяснила, почему в процессе эволюции сохранился так называемый слабый тип, почему он не был элиминирован естественным отбором. Если сильный тип обнаруживает высокую устойчивость в экстремальных ситуациях, то повышенная чувствительность слабого типа представляет не менее ценное качество в условиях, где требуется способность к быстрому и точному различению внешних сигналов. Было показано, что представители разных типов нервной системы решают одни и те же задачи в равной степени успешно, только каждый из них использует свою тактику деятельности. В.Д. Небылицин (1968), в свою очередь, ввел понятие об общих свойствах нервной системы, к числу которых отнес два основных параметра: активность и эмоциональность. Автор полагал, что в основе активности

лежат индивидуальные особенности взаимодействия активирующей ретикулярной формации мозгового ствола и передних отделов неокортекса, в то время как эмоциональность определяется индивидуальными особенностями взаимодействия передних отделов новой коры с образованиями лимбической системы головного мозга.

К сходным представлениям о морфофизиологических основах типологии человека пришла группа английских исследователей, которую связывают с именами Г.Айзенка (Eysenck, 1981) и Дж. Грея (Gray, 1972). С помощью специально разработанных тестов Г.Айзенк выделил три основных параметра: 1) экстраинтроверсивность, 2) эмоциональную устойчивость и противостоящий ей невротизм, 3) психотицизм, противоположным по-люсом которого является устойчивое следование социальным нормам. Автор характеризует экстраверта как открытого, разговорчивого, активного субъекта, а интроверта как необщительного, замкнутого, пассивного. Высоконевроидный субъект характеризуется как тревожный, озабоченный, легко склонный к гневу, эмоционально неустойчивый. Ему противостоит эмоционально устойчивая личность. По В.Д.Небылицину (1968), невротизм весьма близок "эмоциональности". Высокопсихоидный же тип Г.Айзенка предстает как холодный, эгоцентричный, безразличный к окружающим и агрессивный субъект, в то время как низкопсихоидный есть дружелюбный, сочувствующий, считающийся с правами альтруист. По мнению Г.Айзенка, в основе экстраинтроверсии лежат индивидуальные особенности взаимодействия активирующей ретикулярной формации и передних отделов новой коры. Более того, Дж. Грей (Gray, 1972) добавил к этим двум структурам гиппокамп и медиальную часть перегородки. У интроверта более развита септо-гиппокампальная система, тормозящая поведение; у экстраверта-побуждающая система, образованная латеральным гипоталамусом и медиальным пучком переднего мозга. Степень невротизма определяется, по Айзенку

(Eysenck, 1981), индивидуальными особенностями взаимодействия лимбических структур с образованиями новой коры. Согласно автору, эмоционально нестабильный экстраверт соответствует холерическому темпераменту античных авторов, стабильный экстраверт - сангвинику, нестабильный интроверт-меланхолику, а стабильный интроверт- флегматику. С другой стороны, некоторые исследователи (Garsio-Sevilla, 1984) попытались найти аналоги экстраинтроверсии, невротизма и психотицизма у животных, главным образом, у крыс. В качестве экспериментального приема здесь обычно используют методику открытого поля, где исследовательская активность служит показателем экстраинтровертивности, а так называемая "эмоциональность" (количество уриаций и дефекаций) - показателем невротизма. Степень агрессивности рассматривают в качестве аналога психотицизма. Показано, что в основе индивидуально-типологических различий поведения лежат определенные свойства нервной системы и, прежде всего, структурно-морфологические и биохимические особенности различных образований головного мозга. Среди последних особое значение придается гиппокампу, миндалине, гипоталамусу и фронтальной коре (Симонов, 1987). Автором (Simonov, 1981) была выдвинута гипотеза о формировании типологических особенностей, согласно которой индивидуальный характер взаимодействия этих 4-х структур лежит в основе типов ВНД человека и животных. По его мнению, взаимоотношения информационной (лобная кора-гиппокамп) и мотивационной (миндалина-гипоталамус) систем определяют индивидуальные (типологические) особенности, сопоставимые с классификацией Г.Айзенка. Так, взаимоотношения информационной и мотивационной систем обуславливают параметры экстра - интроверсии, а систем лобная кора-гипоталамус и гиппокамп-миндалины - общую эмоциональность (невротизм). От активности систем гипоталамус - гиппокамп зависит подвижность или инертность животных. Концепция "че-

тырех структур" постулирует существование экстра - и интровертов с такой же необходимостью, как темпераменты античных авторов и типы нервной системы по И.П.Павлову. Так, у холериков функционально-преобладающей является фронтальная кора и гипоталамус, у флегматиков - фронтальная кора и миндалина. Для сангвиников характерно преобладание гипоталамуса и гиппокампа, а для меланхоликов - гиппокампа и миндалины (Дьякова, Руденко, 1993). В подтверждение сказанному имеются работы, в которых сопоставлены типологические особенности ВНД собак с уровнем синхронизации биопотенциалов в разных парах перечисленных структур. Обнаружено, что условия для взаимодействия между ними, судя по максимуму функции кросскорреляции, являются важным фактором, определяющим типологию собак (Чилингарян, 1999). Более того, при исследовании межполушарной асимметрии параметров электрической активности гиппокампа и миндалины и уровня синхронизации между симметричными участками структур лимбической системы у собак, предполагается возможная связь большей активированности гиппокампа и миндалины в одном из полушарий мозга с конкретными составляющими типологии собак (Чилингарян, 2002).

Большой интерес представляет сравнительное исследование типов ВНД с помощью различных методических приемов. Так, индивидуально-типологические особенности ВНД обнаруживаются в методике выбора между вероятностью и ценностью пищевого подкрепления (Чилингарян, 2006), в двигательных пищевых реакциях, в секреторных и двигательных оборонительных условных рефлексах, а также в огромном разнообразии вегетативных процессов. А.Б.Коганом (1970) высказано мнение о том, что тип нервной системы животного следует определять с учетом экологических и эволюционных особенностей животных. А.М.Иваницкий (1971), изучая с помощью вызванных потенциалов истерию и шизофрению, выдвинул гипотезу об отражении типологи-

ческих особенностей нервной системы в характере позднего и раннего компонентов вызванного потенциала. В.Н.Семагиным с соавт. (1988) в основу разделения животных на группы было положено поведение при действии биологически сильного раздражителя: крика стимулируемой электрическим током особи того же вида. Методика "эмоционального резонанса" была задумана автором для выявления конкурирующих мотиваций, которые могут быть основой конфликта. Поведение животных определялось в этих условиях, с одной стороны, потребностью избежать сигналов оборонительного возбуждения партнера, а с другой, - свойственной крысам потребностью находиться в замкнутом пространстве (Хоничева, Ильяна Вильяр, 1981). При доминировании первой крыса избегает закрытый отсек, при доминировании второй - остается в нем. Однако, и в том и в другом случае степень напряженности эмоционального конфликта наименьшая. Характер поведения крыс в тесте "эмоциональный резонанс" позволяет быстро и с большой степенью достоверности разделить животных на группы в соответствии с индивидуальными типологическими особенностями поведения. О. Бенешова (1978) для характеристики типа ВНД у крыс и их генетического отбора использовала другие критерии: 1) интенсивность исследовательской активности в открытом поле, которая достоверно коррелировала с двигательной активностью, 2) частоту дефекаций. Этот критерий в качестве одной из первых реакций на умеренно стрессовое открытое поле представляет собой простой тест вегетативной реактивности животных. Ввиду того, что вегетативная реактивность тесно связана с тем, что называют эмоциональной реактивностью (Hess, 1948), О.Бенешова (1978) считает этот параметр критерием эмоциональной лабильности или стабильности. Кроме того, поскольку критерий интенсивности исследовательской активности и частота дефекаций имеют отношение к разным функциям ЦНС и между ними не обнаруживается корреляции (Venes et al., 1967), О.Бенешова

(1978) полагает, что в случае применения комбинации обоих критериев возможно получить более полную характеристику типа реактивности ВНД как с двигательной, так и с вегетативной (или эмоциональной) стороны.

### **Индивидуальные различия устойчивости организма к эмоциональному стрессу**

Экспериментальное изучение на животных типологических особенностей стрессустойчивости к различного рода воздействиям является важным и необходимым в современной медицине. Исследования, проведенные на белых крысах, показали, что они могут быть разделены на несколько типов по поведению в стрессорных ситуациях: агрессивно-конфликтной (Воронина, 1978), вынужденного - неизбежного плавания (Буреш и др., 1991; Мельников и др., 2004), открытого поля (Середенин и др., 1994; Петров и др., 1996; Лысенко и др., 2001; Мельников и др., 2004; Елишина и др., 2006). В связи с анализом индивидуальной устойчивости к эмоциональным стрессам особый интерес в плане изучения индивидуально-типологических особенностей поведения проявляется к тесту открытого поля (Маркель, 1981; Судаков, 1998). Указаны корреляционные отношения между показателями поведения животных в открытом поле и степенью их предрасположенности к эмоциональному стрессу (Белова и др., 1985; Abel, 1991; Коплик и др., 1995; Коплик, 1997). Регистрируемая в тесте открытого поля двигательная активность животного - горизонтальная (амбуляция) и вертикальная (вставание на задние лапы) находятся в определенной зависимости от эмоциональности и отражают также ориентировочно-исследовательскую активность (Маркель, 1981; Буреш и др., 1991). Так, согласно представлениям ряда авторов, фактор эмоциональности в открытом поле проявляется через локомоторную активность крыс (Титов, Каменский, 1980), в то время как норковые реакции,

вертикальные стойки и груминг могут рассматриваться как неспецифическое проявление ориентировочно-исследовательской активности (Пошивалов, 1978). В соответствии с уровнем двигательной активности в тесте открытого поля, учитывая средние значения показателя горизонтальной двигательной активности, ряд исследователей подразделяли крыс на особи с активным, средним и пассивным типами поведения (Семенова и др., 1979; Медведева, Маслова, 1993; Ливанова и др., 1998), предполагая при этом, что в основе такого разброса лежит различие в уровне активности нейромедиаторных систем мозга (Белова и др., 1985; Громова и др., 1985в). В частности, для слабоактивных крыс характерно превалирование функциональной активности 5-ОТ-ергической системы мозга, в то время как для животных высокоактивных - превалирование КА-ергической системы (Семенова и др., 1979). Некоторые исследователи (Бондаренко и др., 1988) в тесте "открытого поля" проводили отбор животных по уровню эмоционально-поведенческой реактивности по качественным и по количественным показателям. Так, по данным Е.А.Юматова, О.А.Мещеряковой (1990), индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу коррелирует с количественными показателями ориентировочно-исследовательского поведения, причем по количественным соотношениям вертикальной и горизонтальной составляющих двигательной активности можно прогнозировать устойчивость к эмоциональному стрессу у крыс. Повышенную эмоциональную реактивность связывают с низкой двигательной активностью и повышенной дефекацией и ряд других исследователей (Маркель и др., 1977). Однако существуют данные, свидетельствующие об ограничениях отмеченной обратной корреляции названных выше показателей (Archer, 1973). Возможность прогнозирования поведения после стрессирующего воздействия на основе исходных поведенческих параметров в тестах открытого поля, вынужденного плавания и эмоционального резонанса показали также ряд

других исследователей (Буреш и др., 1991; Симонов, 1992; Саркисова, Куликов, 1994; Середенин и др., 1994; Петров и др., 1996), что позволило им с определенной долей вероятности относить конкретных животных к типу особей, устойчивых или неустойчивых к острому стрессу, вызванному электрошоковым раздражением. Однако при высокой точности прогнозирования оценка степени информативности параметров проводилась лишь на основе поведенческих признаков, тогда как устойчивость к стрессу полнее отражена при сочетании поведенческих тестов с морфологическими методиками, позволяющими описать повреждения, вызванные стрессом (Петров и др., 1996). По мнению авторов, зависимость параметров поведения (двигательной и исследовательской активности) с уровнем повреждения сетчатого слоя надпочечника позволяет рекомендовать ее в качестве одного из возможных способов предварительного разделения животных на группы по уровню стрессустойчивости. Выявлены также корреляции между индивидуально типологическими особенностями поведения крыс и степенью их устойчивости к кислородной недостаточности (Ливанова и др., 1994). Авторами была показана устойчивость организма к повреждающим воздействиям и способность адаптироваться к ним: животные с низкой резистентностью к гипоксии обладают слабым типом нервной системы и повышенной эмоциональной реактивностью. Более того, рядом авторов (Бондаренко и др., 1985; Гуляева, Степаничев, 1997) исследовано свободнорадикальное окисление липидов в мозге, крови и некоторых других органах у крыс с разными индивидуально-типологическими особенностями поведения. Выявлено, что для «эмоциональных» крыс, отобранных в тесте «открытого поля», характерно более высокое содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов в мозге, печени, сердце до и после стресса по Десидерато в сравнении с «неэмоциональными» животными (Бондаренко и др., 1985). Представлены также радиоиммунологические

данные, свидетельствующие о том, что устойчивость животных к эмоциональному стрессу зависит и от содержания в гипоталамусе отдельных олигопептидов, таких как  $\beta$ -эндорфин, пептид, вызывающий дельта-сон и вазопрессин. При этом показано, что у устойчивых к эмоциональному стрессу животных наблюдается более высокое содержание указанных олигопептидов, чем у предрасположенных к стрессу (Судаков, 2003). Более того, имеются данные, позволяющие прогнозировать устойчивость животных к эмоциональному стрессу и по характеру электрической активности лимбико-ретикулярных структур и коры мозга. Так, у кроликов под воздействием стрессорных факторов выявлено возникновение групповых различий в электроэнцефалограмме: одна группа животных характеризовалась эпилептиформной активностью, другая - активацией электроэнцефалограммы в коре и подкорковых структурах (Судаков, 1977). Более конкретно это продемонстрировано в работе П.Е. Умрюхина (1996). Установлено, что различные группы животных достоверно отличались по выраженности у них дельта, тета- и альфа ритмов. Показано, что группа крыс, предрасположенная к эмоциональному стрессу, отличалась от устойчивых значительной выраженностью у них тета- и альфа-ритма и меньшей выраженностью дельта-ритма. Эти данные указывают на то, что характер электрической активности мозга также может служить прогностическим критерием устойчивости животных к эмоциональному стрессу. Показано также, что некоторые структуры головного мозга, в частности, лимбико-ретикулярные принимают участие в механизмах формирования и регуляции устойчивости животных к эмоциональному стрессу. Установлено, что двустороннее разрушение медиальных и латеральных ядер перегородки снижает устойчивость животных к эмоциональному стрессу, что проявляется в изменении поведения устойчивых крыс в открытом поле (их поведение напоминает поведение предрасположенных к стрессу животных),

а также в увеличении гипертрофии надпочечников и инволюции тимуса и повышения смертности животных в условиях стресса (Коплик, 1997). Предприняты также попытки выявить связь показателей поведения в открытом поле с показателями устойчивости регуляции артериального давления в условиях эмоционального стресса (Судаков и др., 1981), состояния сердечно-сосудистой системы (Gomes et al., 1989) и систем крови (Витриченко, 1987).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что индивидуальные различия устойчивости к патогенным воздействиям, в частности, к эмоциональному стрессу, необходимо учитывать при разработке профилактических мер и терапии нарушений, вызываемых стрессорными воздействиями, принимая во внимание специфику типологии поведения.

### **Физиолого-генетическое изучение эмоциональности у крыс**

Экстремальные условия существования, экстремальные воздействия накладывают определенный отпечаток на характер поведенческих реакций организма, призванных при этих воздействиях обеспечить сохранение оптимальных условий существования. Имеются работы, свидетельствующие о том, что специфика поведенческих признаков, характерная для экстремальных условий существования, обеспечивается генетическими механизмами, причем значимость генетических факторов в организации реагирования не одинакова в разных экстремальных (стрессовых) ситуациях у разных видов животных и у разных особей (Beazer, 1971). При этом автором показано, что стрессовые воздействия могут включать формы поведения, при которых проявляются генетические дефекты, скрытые в обычных условиях существования.

На протяжении длительного времени все большее число исследователей, работающих в области физиологии нерв-

ной системы и поведения, используют генетические модели, применение которых позволяет решать проблему причинно-следственных взаимоотношений между нейрохимическими и функциональными особенностями нервной системы и поведением. Важное место в этом отводится индивидуально-типологическим характеристикам нервной системы, которые во многом определяют индивидуальные особенности поведения человека и животных. В этой связи проводятся работы по исследованию мозга на генетически различных линиях крыс, отличающихся разной устойчивостью к эмоциональному стрессу (Герштейн и др., 2000). В ряде исследований показано, что устойчивость животных к эмоциональному стрессу обусловлена как генетически детерминированными, так и приобретенными особенностями организма (Симонов, 1987; Судаков и др., 1990; Юматов, Мещерякова, 1990; Горбунова, 2000). В основном, большое внимание уделяется изучению морфо-функциональной специфики ЦНС, обусловленной генетическими (различные линии крыс) и индивидуальными (выявление различий в пределах одной линии) особенностями, и, прежде всего, для решения таких проблем, как поведение, память, обучение, адаптация и пластичность. В основной массе это работы физиологические (Ширяева и др., 1992; Малых, Равич-Щербо, 1998), среди которых имеются единичные морфологические (Дмитриев и др., 1988; Герштейн и др., 2000) и биохимические (Белова и др., 1985; Саульская, 1988; Гуляева, Степаничев, 1997; Герштейн, 2001), но достаточно отрывочные и несистематичные.

Д.А.Кулагиным (1982) впервые изучены особенности эмоциональности и двигательной активности в открытом поле крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), первой в бывшем СССР линии крыс, селекционированной по поведенческому критерию. Автором на разных этапах оттога не за проведено сравнительно-генетическое исследование линейных особенностей эмоциональности и двигательной активности крыс линии Вистар и КМ, различающихся по степени

готовности к аудиогенным судорожным реакциям и по способности к обучению. Линия крыс КМ, для которой характерна более высокая двигательная активность и меньшая эмоциональность, обладает более высокой способностью к обучению в лабиринте по сравнению с животными линии Вистар, характеризующихся меньшей двигательной активностью и большими величинами эмоциональности. Имеются данные о поведении в методах открытое поле, вынужденное плавание, потребление и предпочтение 20% раствора сахарозы у крыс WAG /Rij, генетически предрасположенных к абсанс-эпилепсии, с крысами линии Wistar. О депрессивно-подобных особенностях поведения крыс WAG /Rij свидетельствовали достоверно низкие (по сравнению с Wistar) показатели активности в открытом поле, большее время иммобилизации в методе "вынужденное плавание" и сниженные потребление и предпочтение раствора сахарозы (Kozlovskaya et al., 2006). Животные различных линий отличаются также и разной устойчивостью физиологических показателей и возможностью адаптации к острому и хроническому эмоциональному стрессу (Gomes et al., 1989; Abel, 1991). Показано, что крысы линии Вистар обладают наибольшей устойчивостью к эмоциональному стрессу по сравнению с крысами линии Август (Судаков и др., 1990; Гуревич и др., 1998), и что животные этих линий различаются по характеристикам ответной реакции на идентичную электрокожную стимуляцию (Судаков и др., 1990). В частности, в исследованиях Т.В.Стрекаловой (1995) выявлено, что крысы линии Вистар в ответ на электрокожное раздражение преимущественно проявляли активно-оборонительные реакции, в то время как крысы линии Август в тех же условиях на однотипные раздражения реагировали в большем проценте случаев пассивно-оборонительной реакцией. Это позволило автору считать, что характер поведения у крыс в ответ на электрокожное раздражение тоже может быть одним из прогностических критериев их устойчивости к эмоциональному стрессу.

су. Показано, что крысы линии Август и Вистар, различающиеся как по степени устойчивости к стрессорным воздействиям, так и по поведенческим характеристикам, отличаются в норме и по уровню кортикостероидов в крови (Маркель, 1981), КА в головном мозгу (Иванова, 1979), а также по показателям нейромедиаторного и белкового видов обмена, которые рассматривают как тесты, адекватно отражающие функциональное состояние ЦНС (Герштейн и др., 2000; Герштейн, 2001). Более того, у этих крыс цитохимически показаны особенности ответной реакции на экспериментальную дисфункцию ДА-ергической системы различных структур головного мозга (Сергутина, 2000).

Выявлены линейные и индивидуальные различия содержания НА и ДА в разных структурах мозга у крыс при остром иммобилизационном эмоциональном стрессе и показано, что эти различия определенным образом коррелируют с устойчивостью крыс к эмоциональному стрессу (Судаков и др., 1990). У крыс линии Вистар, отличающихся от крыс линии Август большей устойчивостью к эмоциональному стрессу, обнаружено достоверно более высокое содержание НА в гипоталамусе и более низкий уровень ДА в области среднего мозга. При иммобилизационном стрессе у крыс обеих линий наблюдалось снижение уровня НА в гипоталамусе, причем у крыс, проявивших устойчивость к эмоциональному стрессу, снижение уровня НА в гипоталамусе было достоверно менее выражено, чем у предрасположенных к стрессу животных (Судаков, 1997). Результаты этих исследований показывают, что наиболее характерным признаком устойчивости животных к эмоциональному стрессу оказался высокий уровень содержания НА в гипоталамусе (Горбунова, Белова, 1992). С другой стороны, предрасположенность к судорогам у животных не во всех случаях связана с низким уровнем 5-ОТ. Так, по данным Розенцвейга (Rosenzweig, 1964), из двух линий крыс, различающихся по высоте порога электросудорог, уровень 5-ОТ мозга оказался

более высоким у линии, имеющей более низкий порог электросудорог. В основном, содержание 5-ОТ у крыс линии Август в различных структурах мозга было выше, чем у крыс линии Вистар (Горбунова, Белова, 1992). Уровень 5-ОТ выше и у крыс линии КМ, имеющей предрасположенность к аудиогенной эпилепсии выше, чем 90% случаев по сравнению с крысами линии Вистар, у которой эта предрасположенность составляет 15% (Крушинский, 1960). Тем не менее, работами Т.М.Ивановой (1979) выявлено, что и в пределах каждой линии выделяются животные, предрасположенные и устойчивые к стрессу, отличающиеся особенностями обмена биогенных аминов мозга. Автор считает, что поскольку имеется определенная зависимость между содержанием биогенных аминов мозга и ответом организма на эмоциональные перенапряжения, можно предположить, что неодинаковая устойчивость к стрессорному воздействию крыс разных линий в определенной степени обусловлена генетически.

Рядом исследователей изучены изменения активности моноаминоксидазы (МАО) типов А и В в нескольких анатомических структурах мозга у генетически предрасположенных к каталепсии крыс (генетическая каталепсия) (Колпаков, 1990), представляющих собой экспериментальную модель генетически детерминированной формы поведения-каталепсии (Войтенко и др., 2000). Известно, что в механизмах регуляции стрессорной реактивности принимает участие 5-ОТ (Науменко, 1975), а в регуляции спонтанной двигательной активности принимает участие ДА (Коновалов, Сериков, 2000). Н.Н.Войтенко с соавт. (2000) не исключают, что пониженная активность моноаминоксидазы А в среднем мозге и в полушариях у крыс с генетической каталепсией может участвовать в повышении стрессорной реактивности у крыс - каталептиков (Колпаков, 1990). В то же время повышенная активность моноаминоксидазы В в стриатуме, основной структуре мозга, вовлеченной в механизмы ката-

лепсии, у крыс с генетической каталепсией может участвовать в снижении спонтанной двигательной активности (Скринская и др., 1997). Подтверждением выше сказанному служат данные об участии 5-ОТ в возникновении каталепсии, выраженность которой зависит от активности ключевого фермента биосинтеза серотонин-триптофангидроксилазы (Ророва, Kulikov, 1995), тогда как дофаминовая система, как и ряд других, лишь модулирует ее проявление (Куликов и др., 1988). Эти данные, проведенные на различных линиях животных, подтверждают наличие метаболических особенностей, определяющих индивидуальные особенности поведения. Кроме того, многие авторы отмечают существенные половые различия у крыс в степени эмоциональности и двигательной активности: у самок величина дефекации ниже, а степень двигательной активности выше, чем у самцов (Hall, 1934; Broadhurst, 1958). При сравнении уровня 5-ОТ в лимбических и других структурах мозга установлено, что у самцов он выше, чем у самок. Та же закономерность (у высокореактивных самцов уровень 5-ОТ выше, чем у малореактивных) отмечена при сравнении между собой самцов двух линий-селекционированных на высокую и низкую реактивность. В то же время, среди самок не обнаружено отличий между высокореактивными и малореактивными особями ни по показателям двигательной активности, ни по уровню 5-ОТ (Sudak, Maas, 1969). Половые различия рассматриваются в различных поведенческих тестах: самки крыс демонстрируют лучшие результаты в различных задачах активного и пассивного избегания (Streenberg et al., 1990). Они более активны в тесте открытого поля (Cierpial et al., 1989) и обладают меньшей чувствительностью к действию патогенной стрессовой нагрузки (Streenberg et al., 1990).

## **Физиологические и психологические аспекты аудиогенного стресса**

Определенное значение имеют данные об общих закономерностях эмоционально-поведенческих проявлений стресса, а также исследования этих проявлений при кратковременных акустических экстремальных воздействиях, которые могут вызывать “врожденное” чувство страха (Уотсон, 1980). Сверхсильная, как и очень слабая, интенсивность раздражителя может ослабить или затормозить адаптивную активность биологической системы. Показано, что звуковое воздействие интенсивностью в диапазоне 80-90 дБ активизирует психические процессы и реакции (Goolkasian, Edwards, 1977). С другой стороны, при одном и том же уровне интенсивности акустического воздействия возникали поведенческие реакции, характеризовавшиеся у одних людей торможением двигательной активности, у других - ее возрастанием, что говорит о значении индивидуальной предрасположенности человека в той или иной направленности изменений поведения при акустическом стрессе (Китаев-Смык, 1980). Повышенная чувствительность к звуку - достаточно давно и подробно описанный патологический признак, свойственный лабораторным грызунам (крысам и мышам) (Крушинский, 1960; Попова, Полетаева, 1997). Чаще всего судорожные припадки, возникающие у мышей и крыс при действии сильного звука, исследуются как модель судорожных состояний человека и в этом качестве получено большое количество данных о биохимических и физиологических особенностях, свойственных этой патологии (Loscher, 1992; Семиохина и др., 1993; Jobe et al., 1995). Сильные звуки могут тормозить двигательную, поведенческую активность людей. Известно, что сверхсильный длительный звук, сопряженный с моделированием опасности, воспринимаемой как реальная, может на сравнительно длительный срок вводить людей в

шоковое состояние, которое подчас переходит в состояние протрации с катаплексией или в истерический припадок, подчас сопровождающийся судорогами (Ничков, Кривицкая, 1969).

В настоящее время известно несколько линий лабораторных животных, у которых в ответ на звуковой раздражитель с достаточным постоянством возникает генерализованный судорожный припадок (Jobe et al., 1995). В России еще в 60-е годы в лаборатории Л.В.Крушинского в Московском Университете была разработана модель аудиогенной эпилепсии на грызунах и выведена генетическая линия крыс, у которых сильный звуковой раздражитель вызывает эпилептиформные судорожные припадки (Крушинский, 1960). Однако работы последних лет показали, что у части крыс линии КМ эпилептиформный припадок может провоцироваться не только сильным звуком, но и стрессогенной обстановкой - в открытом поле в условиях красного света (Козенков, 2006). Линия крыс КМ успешно используется в экспериментах, являясь прекрасной моделью конвульсивной формы эпилепсии (Кузнецова, 1998; Ермакова и др., 2000). Исходная теоретическая предпосылка состояла в том, что у этих животных нарушен баланс возбуждательных и тормозных процессов в структурах головного мозга. В частности, Л.В.Крушинским (1960) отмечено, что значительно более неблагоприятные стрессовые реакции (вплоть до гибели животного) вызывают у определенных животных не первое экстремальное действие прерывистого звука, а повторное его воспроизведение спустя несколько секунд. Согласно его концепции, это объясняется тем, что после первого воздействия ослабляются тормозные процессы в нервной системе с повышением, соответственно, уровня ее возбудимости. Такая реакция возможна только при индивидуальной предрасположенности к ней, что является генетической особенностью особи. Г.Д. Кузнецовой (1998) показано, что у крыс линии КМ аудиогенный судорожный припадок протекает по

классическому типу: реакция начинается (через несколько секунд после начала стимуляции) коротким сильным моторным возбуждением, после чего развиваются клонические судороги и в большинстве случаев тоническая фаза припадка. Некоторые исследователи (Bures et al., 1983) для вызова аудиогенного судорожного припадка используют звонок или гудок силой 100 дБ и более. Анализ, проведенный Г.Д.Кузнецовой (1998), показал, что спектр этого сигнала находится в основном в звуковом диапазоне. Выше 15-20 кГц лежит лишь небольшая часть сигнала. В то же время было показано (Крушинский, 1960), что ультразвуковые раздражители (20 кГц и выше) имеют более низкий порог для вызова аудиогенного приступа. Л.В.Крушинский (1960) же для демонстрации аудиогенных судорог использовал «звон ключей», являющийся звуковым сигналом сложного состава, значительно меньший по интенсивности, чем звонок или гудок, и который может быть адекватным стимулом для вызова аудиогенного припадка. Основная мощность данного сигнала лежит в ультразвуковой части спектра. Кроме того, для него характерен сложный спектральный состав и прерывистый, фрагментарный характер звучания. Использованный автором для вызова аудиогенных припадков «звон ключей» представляет собой достаточно слабый (50-60 дБ) акустический сигнал с множеством пиков в частотном диапазоне от 13 до 85 кГц с максимумом в пределах 20-40 кГц со средней интенсивностью 50-60 дБ и величиной пиков до 80-90 дБ. Сложный состав и прерывистая структура данного ультразвукового раздражителя могут иметь существенное значение, поскольку по своей интенсивности, спектральному составу и сложной структуре они близки ко многим различным по биологической значимости естественным акустическим коммуникативным сигналам крыс (Кузнецова, 1998). Автор полагает, что существенными для вызова припадка являются не только частота и сила, но и форма сигнала. Использование такого сигнала может явиться причиной «ошибки» и

возникновения отрицательного эмоционального напряжения. У одних крыс это вызывает реакцию груминга или катаlepsии, а у других приводит к срыву и возникновению аудиогенных судорог. Тем не менее, для крыс линии Вистар, не реагировавших на “звон ключей” аудиогенным приступом, этот звуковой раздражитель все же не был безразличным. Практически все “неаудиогенные” крысы во время тестирования звуком начинали усиленно умываться. Появление груминга во время звукового тестирования и повышение тактильной чувствительности (легкое касание рукой шерсти животного), обнаруживающееся сразу после окончания стимуляции, свидетельствуют о появлении сильного эмоционального напряжения отрицательного характера - страха, беспокойства животного (Вальдман и др., 1984; Бондаренко и др., 1988). Возникновение каталептического состояния после звукового стимула у крыс с пассивно-оборонительными формами поведения также свидетельствует об усилении отрицательного эмоционального фона. Предполагается, что судорожный припадок у крыс в ответ на звуковое раздражение является результатом “конфликта” между стремлением избежать действие сильного звукового раздражителя и невозможностью это сделать из-за замкнутого пространства, в котором находится животное во время акустического воздействия (Bitterman, 1944).

Судорожный припадок - это активизация двигательной сферы в виде деформированной защитной двигательной реакции. Согласно концепции Л.А.Китаев-Смыка (1983) эта реакция, во-первых, уже “не может” не возникнуть из-за критического накопления “потенциала необходимости” защитных действий ввиду высокой определенности угрожающего, вредоносного фактора. Во-вторых, условия замкнутого пространства препятствуют проявлению адекватной защитной реакции в виде бегства или агрессии. У определенной части животных “потенциал необходимости” защитного реагирования достигает уровня, при котором это реаги-

рование не может не “включаться“. Поскольку защитное поведение не может проявиться в полной “целесообразной” форме, то оно распадается на некоторые элементарные движения, напряжение и расслабление мышц. При этом работают системы реципрокной регуляции мышц - антагонистов, механизмы, попеременно выключающие группу, достигшую максимального напряжения (усилия) с одновременным включением мышцы - антагониста. Это вызывает клоническую судорожную реакцию. Л.В.Крушинский и Л.М.Молодкина (1949), исследовавшие поведение белых крыс при прерывистом звуке электрического звонка 80-130 дБ, обнаружили, что у значительного числа животных в ответ на звук возникает двигательное возбуждение. У некоторых животных оно сразу переходит в судорожный припадок. Такие крысы названы “одноволновыми”. У других животных первичное двигательное возбуждение при непрерывном звучании звонка прерывалось на 10-15 секунд, после чего движения вновь активизировались, заканчиваясь судорожным припадком с тоническими и клоническими судорогами. Такие крысы обозначались как “двухволновыми”. После моторного возбуждения и судорожного припадка обычно наступало ступорное состояние и затем полная арефлексия. Через 1-2 минуты после восстановления рефлексов наблюдалась “восковая гибкость”, когда животному можно было придать любую вычурную позу. У большинства крыс в ответ на включение звонка не возникало судорожных припадков и либо возрастала двигательная активность, либо поведение существенно не изменялось. С.Ничков и Г.Н.Кривицкая (1969) при звуковом воздействии в структуре двигательной активности крыс отметили агрессивность, повышенную возбудимость, защитные движения, принятие позы беспокойства - поднимание на задние лапы. Некоторые животные в этих условиях вздрагивали, забивались в угол клетки или принимали “мимикрическую” защитную позу. Авторы указали, что сразу после прекращения действия звука крысы

оставались неподвижными, а в большинстве случаев животные были расслабленные и очень покорные. Однако у некоторых, напротив, появлялась пугливость (они вздрагивали при малейшем шорохе) и агрессивность с повышенной чувствительностью к прикосновениям.

В целях отыскания биологических основ феномена аудиогенной чувствительности показано, что у грызунов в силу анатомо-физиологических особенностей слуховой системы подобная высокая чувствительность в случае действия раздражителя экстремальной силы (звук 100 дБ) может вызвать столь высокое возбуждение, которое, в свою очередь, провоцирует механизм запуска генерализованного судорожного припадка (Попова, Полетаева, 1997). На основании исследований влияния акустического стресса на ЦНС животных С.Ничков и Г.Н.Кривицкая (1969) установили, что “звуковое возбуждение” через ряд подкорковых образований достигает коркового конца слухового анализатора, в котором патогенное раздражение создает патологический очаг возбуждения, который проявляется у разных животных по-разному в зависимости от состояния и типа ВНД. Это возбуждение всегда распространяется и на корковый концевой двигательный анализатор, о чем судят по возникновению в нем значительных изменений даже у, так называемых, невозбудимых крыс, у которых отсутствует внешняя поведенческая реакция на этот раздражитель. Известно, что аудиогенная судорожная чувствительность снижается при систематическом воздействии звуком (Батуев и др., 1997). Аудиогенные судорожные припадки у крыс снижаются также и в процессе латерализованной электрической стимуляции их мозга (Кановалов, Отмахова, 1989). Более того, в ряде работ исследовались подходы к коррекции судорожных состояний путем трансплантации нервной ткани (Ермакова и др., 2000). Установлено также, что электромагнитное излучение тормозит эпилептиформные поведенческие реакции, обусловленные звуковым стимулом, благодаря воздей-

ствию его на ДА-ергические структуры мозга и возникновению резонансных эффектов в корково-подкорковых структурах под действием модулированных электромагнитных излучений (Коновалов, Сериков, 2000). Показано, что снижение судорожной активности у крыс линии КМ с наследственными аудиогенными судорогами, может быть достигнуто также введением эпифизарного гормона мелатонина (Савина и др., 2005). Отмечена и важная роль различных фармакологических веществ в патогенезе аудиогенных судорожных припадков (Батуев и др., 1979; Федотова и др., 1996). Но, вместе с тем, существует ряд доказательств того, что аудиогенный судорожный припадок по механизму своего возникновения четко отличается от судорог, вызванных фармакологическим путем (Попова, Полетаева, 1997). Показано, что как пентилентетразол, так и стрихнин воздействуют непосредственно на синаптические мембранные процессы, вызывая патологическое усиление возбуждения нейронов. В то же время действие звука на организм, в первую очередь, провоцирует в ЦНС развитие сильнейшего процесса возбуждения, которое, не являясь судорожным, проявляется в виде мощного локомоторного ответа - фазы двигательного возбуждения. Эта фаза характерна только для аудиогенного приступа и отсутствует при фармакологически вызванных судорогах. На аудиогенной модели акустического стресса показано, что в мозге мышей линии ДБФ/2j, предрасположенных к акустическому стрессу, отмечено противоположное влияние блокаторов серотониновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов на возникновение аудиогенных судорог. При этом установлено, что на фоне блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов повышается эффективность реципрокных влияний антагонистов - рецепторов серотониновой природы на поведение (Semenova, Ticks, 1993; Семенова, 1997). В экспериментах на крысах с различным уровнем аудиогенной возбудимости изучены особенности возникновения судорожных реакций и содержание медиаторных аминокислот (глута-

мата, аспарата, глицина и таурина) в структурах головного мозга. Выявлено, что мозг высоковозбудимых животных характеризуется повышенным содержанием глутамата и сниженным содержанием глицина и таурина в различных его структурах (Якименко, 1999). При этом показано, что снижение судорожной активности у крыс линии КМ с наследственными аудиогенными судорогами может быть достигнуто введением таурина, противосудорожный эффект которого, возможно, связан с движением кальция между клеткой и средой (Гуревич, 1986). Более того, при экстремальных по интенсивности или по продолжительности акустических воздействиях отмечено изменение активности гипофиз-адреналовой системы, характерное для стресса (Ничков, Кривицкая, 1969). Зависимость в индивидуальной подверженности аудиогенному стрессу от особенностей функционирования гипофиз-адреналовой системы подтверждается тем, что у животных, подверженных аудиоприпадкам, резко снижена реакция этой системы на звук, удаление же надпочечников, напротив, повышает вероятность возникновения аудиогенного возбуждения и судорог (Пухов, 1964).

Таким образом, данные анализа литературы свидетельствуют о том, что живые организмы характеризуются типологическими особенностями их ВНД. Наиболее адекватным подходом для выявления индивидуальных особенностей организации ЦНС является оценка характера реакции животных на эмоционально-негативные воздействия в сопоставлении с характером изменения активности МА-ергических систем мозга, которые являются функциональной основой связи эмоций и памяти (Громова, 1985; Gromova, 1986). Показано, что наиболее адекватной моделью для экспериментального изучения данной проблемы являются крысы линии Вистар, характеризующиеся различной индивидуальной устойчивостью к действию стрессовых акустических раздражителей.

## ГЛАВА 2.

### **МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ**

#### **Структурная, функциональная и биохимическая организация моноаминергических систем мозга**

Достижения в изучении роли биогенных аминов (5-ОТ, НА, ДА) в деятельности ЦНС привели в последние годы к представлению о наличии в мозге МА-ергических систем. МА-ергическая система включает строго локализованные скопления нейронов с обширной сетью разветвленных отростков, в которых осуществляется ферментативный синтез, транспорт, хранение, выделение, специфический захват определенного моноамина и его инактивация.

Наличие в структурах мозга КА и 5-ОТ и их региональное распределение было показано с помощью биологических и биохимических методов еще в начале 50-х годов (Amin et al., 1954). Однако представление о МА-ергических системах мозга стало возможным лишь спустя десятилетие благодаря появлению флуоресцентно-гистохимического метода Фалька с соавт. (Falck et al., 1962). Этот метод впервые был привлечен к изучению мозга шведскими учеными Дальштром и Фуксом (Dahlstrom, Fuxe, 1964), которые с его помощью показали наличие в ЦНС различных животных специальных групп нейронов, синтезирующих КА (НА, ДА) и 5-ОТ. Ими подробно описана локализация в мозге МА-содержащих нейронов, тела которых образуют скопления в продолговатом и среднем мозге, т.е. в филогенетически старых его частях, относительно мало дифференцировавшихся в результате эволюционного развития позвоночных, и предложена их классификация, которая сохранила свое значение до настоящего времени. Аксоны этих клеток формируют компактные пути, оканчивающиеся в разных отделах голов-

ного и спинного мозга. В мозге млекопитающих авторы выявили 13 групп нейронов, синтезирующих КА, и обозначили их А<sub>1</sub>-А<sub>13</sub>. Выявленные указанным методом по желтому свечению эти нейроны локализованы на уровне продолговатого мозга (А<sub>1</sub>-А<sub>4</sub>), варолиева моста (А<sub>5</sub>-А<sub>7</sub>), среднего (А<sub>8</sub>-А<sub>10</sub>) и промежуточного (А<sub>11</sub>-А<sub>13</sub>) мозга. Группы нейронов А<sub>8</sub>, А<sub>9</sub> и А<sub>10</sub> среднего мозга составляют ДА-ергическую систему. Остальные группы нейронов, обозначенные индексом А, относятся к НА-ергической системе. Позднее были обнаружены еще две группы - А<sub>14</sub> и А<sub>15</sub>, содержащие ДА и локализованные в области перивентрикулярного ядра и обонятельных луковиц (Bjorklund, Nöbels, 1973). Нейроны же, содержащие 5-ОТ, характеризуются желтой флуоресценцией и сосредоточены в 9 ядрах ствола мозга, обозначенных, соответственно, В<sub>1</sub>-В<sub>9</sub>, расположенных также на уровне продолговатого мозга (В<sub>1</sub>-В<sub>4</sub>), варолиева моста (В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>9</sub>) и среднего мозга (В<sub>7</sub>-В<sub>9</sub>). Большинство этих ядер расположено в медиальной части мозга, составляющей систему - ядер шва. При этом отмечается, что КА-ергические нейроны представлены в виде парных структур, в то время как группы 5-ОТ нейронов (за исключением В<sub>9</sub>) являются непарными образованиями и располагаются по средней линии ствола мозга.

На основании того, в каком направлении отходят от МА-ергических нейронов аксоны, их делят на две большие группы (рис.1). К первой относится большинство клеток каудальной части продолговатого мозга, аксоны которых направляются в спинной мозг и образуют нисходящие пути. Ко второй группе относятся МА-ергические нейроны, дающие начало восходящим путям, проецирующимся к структурам переднего мозга. Подробное описание МА-ергических систем представлено в ряде обобщающих работ (Understedt, 1971б; Буданцев, 1976; Узбеков, Пигарева, 1979).



**Рис. 1.** Схема распределения МА путей в мозге крыс (Dahlstrom, Fuxe, 1964).

При исследовании роли МА-ергических систем мозга в регуляции поведения большой интерес представляет распределение в мозге восходящих МА-ергических волокон. Для 5-ОТ-ергической системы это в значительной степени аксоны, отходящие от перикарионов, локализованных в дорзальном (nucleus Raphe dorsalis, B<sub>7</sub>) и медианном (nucleus Raphe medianum, B<sub>8</sub>) ядрах среднего мозга (Understedt, 19716; O'Hearn, Molliver, 1984; Azmitia, 2001). Источником восходящих НА-проекций в мозге позвоночных является, в основном, парное ядро голубого пятна (locus coeruleus, A<sub>6</sub>) (Understedt, 19716; Swanson, Hartman, 1975). Восходящие мезокортикальная и мезолимбическая ДА-содержащие системы берут начало от черного вещества (pars compacta substantia nigra, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>), а также группы A<sub>10</sub>, локализованной в области интерпедункулярного ядра (Understedt, 19716).

С помощью чувствительного энзимо-изотопного микрометода, позволившего количественно определить содержание аминов в микрообъемах мозговой ткани, исследовано количественное содержание 5-ОТ, НА, ДА, а также активность ферментов, участвующих в их синтезе более чем в 100

отделах мозга (Saavedra et al., 1974), включая гиппокамп, новую кору, мозжечок. Согласно их данным, все исследованные образования содержат НА, ДА и 5-ГТ, хотя их количество является неодинаковым в различных структурах. Наибольшее количество 5-ОТ обнаружено в ядрах шва, где сосредоточены тела 5-ОТ нейронов и в местах с большой плотностью 5-ОТ волокон (медиальный пучок переднего мозга) и терминалей (супрахиазматическое ядро, амигдаларный комплекс). Содержание аминов в структурах мозга отчетливо коррелирует с активностью синтезирующих их ферментов в соответствующих структурах. Так, большому количеству 5-ОТ в дорзальном ядре шва соответствует наибольшая активность триптофангидроксилазы и 5-ОТ-декарбоксилазы, свидетельствующая об интенсивности синтеза 5-ОТ в этом ядре (Saavedra et al., 1974). Показано, что все исследованные ядра шва содержат наряду с 5-ОТ, также НА и ДА. В свою очередь, в группе НА - нейронов  $A_6$  (locus coeruleus) выявлено значительное количество 5-ОТ (Saavedra et al., 1974) и ДА (Versteeg et al., 1976). При этом снижение концентрации НА в ядрах шва и в голубом пятне, вызванное введением животным ингибиторов дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, сопровождается существенным увеличением 5-ОТ в ядрах шва, особенно в группе  $B_3$  без изменения его концентрации в дорзальном ядре шва и в голубом пятне (Saavedra et al., 1974). Эти данные указывают на существование определенной взаимосвязи между НА- и 5-ОТ-ергическими системами мозга. Из вышеизложенного очевидно, что одни и те же структуры мозга содержат различные МА. Имеются также данные о том, что на поверхности одного и того же нейрона оканчиваются различные МА терминали. Однако еще в первых флуоресцентно-гистохимических работах было обращено внимание на то, что число МА-терминалей и интенсивность их свечения не одинаковы в таких структурах-мишенях, как кора головного мозга, гиппокамп, мозжечок и другие (Fuxe, 1965). Показано, что общая концентрация 5-ОТ в гиппокампе зна-

чительно ниже, чем в коре головного мозга, но почти вдвое превосходит его содержание в мозжечке (Saavedra et al., 1974). В отличие от 5-ОТ, концентрация НА в гиппокампе выше, чем в коре головного мозга (Versteeg et al., 1976). В мозжечке содержание НА ниже по сравнению с гиппокампом и новой корой, однако его концентрация в этой структуре выше, чем 5-ОТ (Versteeg et al., 1976). Наряду с этим выявлено, что и разные отделы коры головного мозга содержат различное количество НА, ДА и 5-ОТ (Versteeg et al., 1976; Levitt, Moore, 1978). При помощи энзимо-изотопного микрометода Палкович (Palkovits, 1981), исследуя содержание НА и ДА в 27 участках коры мозга крыс, обнаружил их во всех исследованных микроучастках с наибольшей концентрацией НА в пириформном и энторинальном отделах коры мозга. Содержание ДА в целом было значительно ниже НА и крайне варьировало в разных отделах. По данным других авторов (Versteeg et al., 1976) во фронтальной коре выявляется минимальная концентрация НА, тогда как концентрация 5-ОТ во фронтальной коре втрое превосходит его концентрацию в затылочной области коры головного мозга (Bassant et al., 1984). Неравномерным является также и распределение МА в коре головного мозга по ее слоям (Lapierre et al., 1973; Descarries et al., 1979; Levitt, Moore, 1978). Методом Фалька-Хилларта (Falck et al., 1962) показано, что терминалы КА-ергических нейронов локализованы преимущественно в первом слое коры (Swanson, Hartman, 1975; Levitt, Moore, 1978), в то время как более чувствительные методы продемонстрировали плотную НА-ергическую иннервацию не только поверхностных, но и глубоких корковых слоев (Lidov et al., 1980). Послойный же анализ содержания 5-ОТ в коре головного мозга выявил его уменьшение по мере углубления (Descarries et al., 1979).

При анализе структурно-функциональной организации МА-ергических систем мозга широко используются методы электролитического и хирургического повреждения МА-ер-

гических нейронов ствола мозга и их проводящих путей с последующим биохимическим, гистохимическим, автордиографическим исследованием содержания МА, а также состояния МА-ергических волокон и терминалей в различных структурах мозга. Многочисленные исследования с избирательными разрушениями отдельных ядер 5-ОТ и КА-ергических систем мозга позволили судить о связях этих систем с другими структурами мозга. Так, разрушение голубого пятна, дорзального и медианного ядер шва и других роstralных МА-ергических нейронных групп ствола мозга сопровождается дегенерацией КА и 5-ОТ-терминалей и снижением уровня соответствующих аминов в гиппокампе, коре головного мозга и других переднемозговых структурах (Levitt, Moore, 1978). Эти данные свидетельствуют о том, что источником МА в переднемозговых структурах являются МА-синтезирующие нейроны ствола мозга. Такие исследования позволили также выявить существование избирательных проекций отдельных групп МА-ергических нейронов к определенным структурам. Так, например, локальное разрушение медианного ядра шва (B8) не влияет на уровень 5-ОТ в стриатуме и стволе мозга и резко снижает его содержание в септальных ядрах, гиппокампе, коре и гипоталамусе (Jacobs et al, 1977). Разрушение дорзального ядра шва (B7) сопровождается значительным снижением уровня 5-ОТ и активности триптофангидроксилазы, участвующей в его синтезе, в стриатуме, теленцефалоне, коре и стволе мозга без существенных изменений в септальной области и гиппокампе (Dray et al., 1978). Оба эти ядра дают моносинаптические проекции к черной субстанции, оказывая на ее ДА-нейроны 5-ОТ-ергическое тормозное влияние. Эти данные послужили основанием для представления о раздельном существовании и функциях мезостриатного и мезолимбического 5-ОТ путей. Избирательные проекции к переднемозговым структурам характерны и для НА-ергических нейронов ствола мозга (Levitt, Moore, 1978). Одностороннее разру-

шение синего пятна вызывает снижение уровня НА во всех слоях коры головного мозга крыс соответствующей стороны.

Сведения о структурно-функциональной организации МА-ергических систем мозга были получены также использованием метода селективного разрушения нейрональных систем с помощью химических веществ. Такая селективная нейрoхимическая дегенерация структур, связанных с синтезом определенных медиаторов, вначале была получена для КА-ергические системы.

Введение животным 6-ОДА в латеральные желудочки мозга сопровождается обильным разрушением не только КА-ергических волокон и терминалей, но и исчезновением флюоресценции в самих НА-ядрах, в частности, в голубом пятне (Understedt, 1971a; Descarries et al., 1975a). Аналогичные данные получены и для 5-ОТ-ергической системы мозга с помощью внутрижелудочкового введения животным 5,6-диокситриптамина (5,6-ДОТ), которое сопровождалось селективной дегенерацией 5-ОТ-волокон и терминалей (Baumgarten, Lachenmayer, 1972), резким и продолжительным (до месяца и более) снижением уровня мозгового 5-ОТ и конечного продукта его обмена-5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) (Daly et al., 1973). Показано, что эффекты указанных веществ зависят от способа их введения и от возраста животных (Tassin et al., 1975). Внутрибрюшинное или местное (в ствол мозга) введение 6-ОДА новорожденным крысятам (до 5-7 дня их постнатального онтогенеза) снижает уровень НА в гиппокампе и коре головного мозга, не влияя на его содержание в гипоталамусе. При этом обнаружено одновременное увеличение НА в стволе мозга, что не наблюдается при интрацистернальном введении токсина. В более поздних исследованиях установлено, что интрацистернальное введение 5,7-ДОТ 3-х дневным крысятам разрушает тела 5-ОТ нейронов в дорзальном и медиальном ядрах шва и их терминали. В отличие от этого введение 5,7-ДОТ

взрослым животным разрушает лишь 5-ОТ-терминали, оставляя интактными тела нейронов (Towle et al., 1984). В настоящее время эти вещества, позволяющие избирательно выключить ту или иную систему, широко используются при анализе структурной организации МА-ергических систем мозга и их компенсаторных возможностей (Sachs, Jonnson, 1975), а также для исследования роли МА в онтогенетическом развитии мозга (Schmidt, Bhatnagar, 1979) и регуляции поведения животных (Громова, Семенова, 1986). В частности, эти приемы широко используются при анализе роли 5-ОТ, НА, ДА в процессах обучения (Громова, Семенова, 1986).

Экспериментальные данные, полученные на различных животных (крысы, мыши, морские свинки) при изучении образования истинных синаптических контактов МА-терминалей со структурами-мишенями, показали, что МА-ергические волокна имеют как несинаптические варикозные расширения, так и типичные синаптические контакты с характерными для них пре- и постсинаптическими областями (Отеллин и др., 1984). В первом случае МА выделяются из терминалей непосредственно в межклеточное пространство и действуют на множество нейронов, оказывая генерализованное влияние на структуры-мишени (Descarries et al., 1979). В отличие от этого синаптическое высвобождение МА обеспечивает более локальное и специфическое их взаимодействие с постсинаптическими элементами (Olshowka et al., 1981). В соответствии с этим возникло представление о нейромодуляторной и нейромедиаторной функциях этих МА. Важным для утверждения представлений о медиаторной роли 5-ОТ является высокое содержание этого биогенного амина в синаптических окончаниях, т.е. месте, где осуществляется химическая передача импульса с аксона на воспринимающий рецептор (Anden et al., 1966). В пользу медиаторной роли МА свидетельствуют также многочисленные биохимические исследования, выявившие содержание

5-ОТ и КА, а также фермента дофамин-бета-гидроксилазы в синаптических пузырьках, выделенных из мозга (кора, мозжечок) крыс и морских свинок. Известно также, что синаптосомы из различных отделов мозга включают и выделяют меченые МА (Coyle, Henney, 1973).

Таким образом, анализ структурной организации МА-ергических терминалей свидетельствует о возможности функционирования МА в ЦНС как в виде синаптических передатчиков, так и в качестве дистантно действующих нейрогормонов.

В исследованиях шведских авторов показано, что МА-содержащие нейроны мозгового ствола дают обширные восходящие и нисходящие проекции, оканчивающиеся в различных структурах мозга тонкими МА-терминалями (Dahlstrom, Fuxe, 1964; Fuxe, 1965; Anden et al., 1966; Understedt, 1971), которые представляют собой окончания аксонов МА-содержащих нейронов ствола мозга. Волокна этих нейронов объединяются в пучки и образуют МА-пути. Первые сведения о ходе восходящих и нисходящих МА-путей обобщены Анденом с сотр. (Anden et al., 1966). Согласно этим данным большая часть восходящих МА-ергических волокон входит в состав медиального пучка переднего мозга, проходящего через латеральный гипоталамус. Впервые проводящие пути от ядра шва наблюдали Наута и Кейперс (1962), описав после разрушения медиального ядра шва дегенерацию в гипоталамусе и септуме.

С помощью гистохимического метода показано, что восходящие 5-ОТ-ергические пути идут от среднемозговых ядер шва (Falck et al., 1962). Азмитиа (Azmitia, 2001) описано шесть восходящих к структурам конечного мозга пучков волокон, берущих начало от дорзального (В<sub>7</sub>) и медианного (В<sub>8</sub>) ядер шва. Четыре из этих пучков берут начало от В<sub>7</sub>, два от обоих ядер. Обнаружено, что два пучка идут в составе медиального пучка переднего мозга, остальные - вне его. Установлено, что большее число клеток от дорзального

ядра шва проецируется к области фронтальной коры, а не к теменной, которая, в свою очередь, получает все больше афферентов от дорзального ядра шва, чем затылочная область коры (O'Hearn, Molliver, 1984). Эти данные согласуются с результатами биохимических исследований, обнаруживших, что передняя область фронтальной коры содержит в два раза больше 5-ОТ, чем теменная и затылочная (Reader, 1980). В отличие от дорзального ядра шва в медианном ядре шва не обнаружено различий в топографической организации. При этом каждая область коры получает однотипное число проекций от его нейронов.

Свенсон и Хартман (Swanson, Hartman, 1975), применяя более специфический для НА-нейронов и волокон иммунофлуоресцентный метод, отметили наличие двух восходящих НА-ергических путей: дорзального НА-пути, оканчивающегося в неокортексе и гиппокампе, и вентрального, волокна которого идут к области гипоталамуса. Детальный анализ восходящей системы НА-волокон проведен Луазу (Loizou, 1969), наблюдавшим при локальных разрушениях голубого пятна ослабление свечения в терминальной системе волокон, берущих начало от этого ядра. Ослабление флуоресценции обнаружено после разрушения голубого пятна как на ипсилатеральной, так и на контрлатеральной стороне относительно разрушения, что свидетельствует о наличии некоторого переkreшивания НА-ергических путей. Одностороннее стереотаксическое разрушение голубого пятна у крыс сопровождалось глубоким снижением уровня НА на ипсилатеральной стороне во всех областях коры: во фронтальной на 70%, сенсомоторной - на 86%, сингулярной - на 90%, слуховой - на 91% и зрительной на 94% (Levitt, Moore, 1978).

Использование энзим-изотопной методики (Falck et al., 1962) в сочетании с биохимическим определением тирозингидроксилазы позволило провести картирование в ЦНС клеточных групп, содержащих ДА (Versteeg et al., 1976; Palkovits, 1981). Результаты гистохимических и биохимических иссле-

дований показали, что ДА присутствует во всех мозговых структурах, однако его распределение, как и распределение НА в различных областях мозга, весьма неоднозначно. ДА рассматривается как предполагаемый нейромедиатор. Однако его повсеместное присутствие необязательно связано в этой функции, поскольку в ряде структур он выступает как предшественник НА. В областях с высоким содержанием НА в перикарионах (голубое пятно) или аксонах (гипоталамические ядра) содержание ДА составляет одну седьмую - одну десятую часть от концентрации НА, что рассматривается как доказательство того, что ДА в этих структурах является предшественником НА. Предполагается, что ДА в областях, где концентрация его эквивалентна или выше концентрации НА, выполняет медиаторную функцию.

Гистофлуоресцентная методика позволила обнаружить несколько областей, богатых ДА нервными терминалями (Lindwall, Bjorlund, 1974), перикарионы которых широко представлены в среднем мозге. Отсюда системы ДА-восходящих проекций обозначены как мезостриатная, мезокортикальная и мезолимбическая ДА-ергические системы.

Мезостриатная ДА-ергическая система начинается от клеточных групп А<sub>9</sub> и, вероятно, А<sub>8</sub>. Эта самая мощная из всех ДА-ергических систем: две трети ДА в ЦНС сосредоточены в ней. Медиальные клетки А<sub>9</sub> и А<sub>10</sub> посылают волокна к лимбическим областям, обонятельным луковицам и nucleus accumbens, латеральные проецируются к стриатуму и амигдале (Koob et al., 1975). Перерезка волокон, собранных в нигростриатный тракт, приводит к значительному понижению уровня ДА и тирозингидроксилазы в стриатуме (Understedt, 1971a).

Мезокортикальная ДА-ергическая система, образованная аксонами клеток, перикарионы которых лежат в группе А<sub>9</sub> и А<sub>10</sub> среднего мозга (Lindwall, Bjorlund, 1974), восходят в составе нигростриатного ДА-ергического пучка. Часть аксонов проходит через внутреннюю капсулу, другая часть через стриатум достигает коры. Наибольшая концентрация ДА

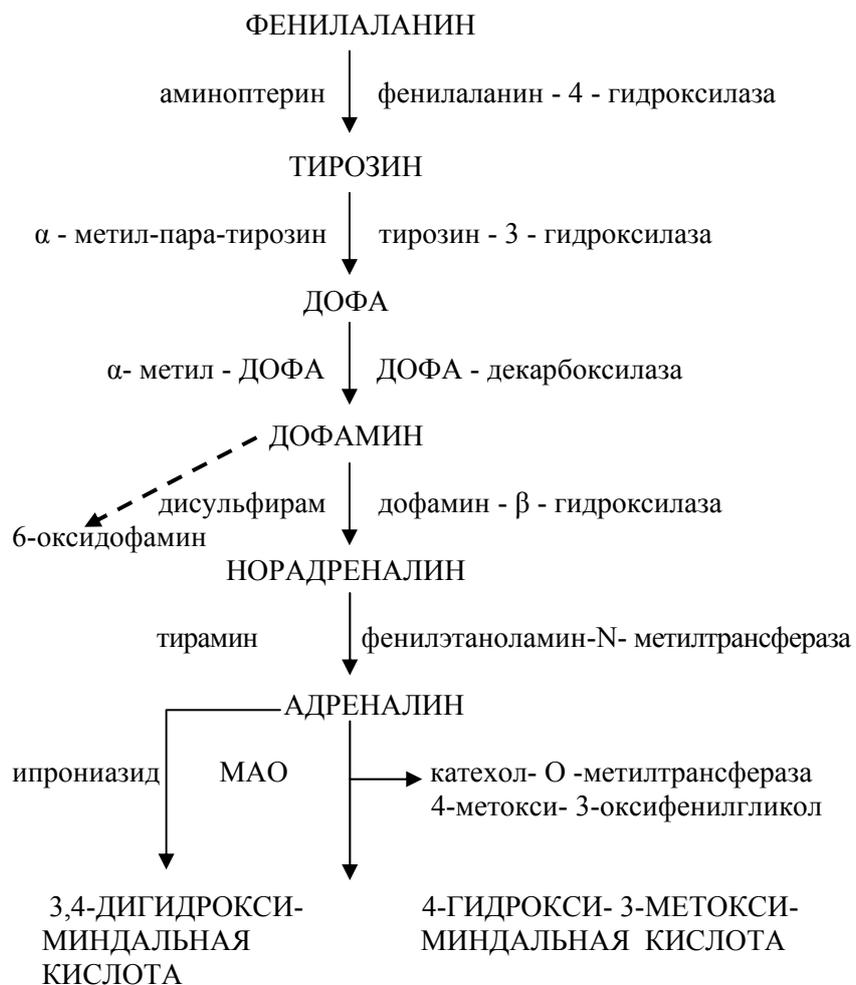
отмечается во фронтальной коре (Versteeg et al., 1976). Дофаминовые терминалы были найдены во всех корковых слоях, но более густо они представлены в глубоких – V и VI слоях.

Мезолимбическая ДА-ергическая система наиболее диффузна. Ее волокна иннервируют структуры лимбической системы - гиппокамп, прозрачную перегородку, уздечку, амигдалу и ряд таламических ядер (Fuxe et al., 1974).

Впервые представление о последовательности процессов, приводящих к образованию КА, было высказано Блашко (Blaschko, 1973). Согласно его взглядам, основным предшественником КА является фенилаланин, тирозин и дигидрооксифенилаланин (ДОФА). В настоящее время широкое признание получила схема образования КА, предложенная Дунканом (Duncan, 1972) (рис.2), согласно которой синтез ДА, НА и адреналина начинается с гидроксирования фенилаланина фенилаланин-4-гидроксилазой и превращения его в тирозин. Последний, в свою очередь, подвергаясь действию фермента тирозингидроксилазы, переходит в ДОФА. Тирозингидроксилаза, являясь начальным катализатором превращений тирозина, является лимитирующим ферментом на пути биосинтеза КА.

С целью снижения синтеза КА наиболее часто применяют альфа-метил-р-тирозин, который блокирует активность синтезирующего фермента. Если подобной блокады нет, то на следующем этапе ДОФА превращается в ДА. В этом процессе принимает участие фермент ДОФА-декарбоксилаза. Синтез ДОФА и ДА проходит в нейрональной цитоплазме, при этом ДА как и НА и адреналин сохраняется затем в мелких плотных везикулах, из которых высвобождается путем экзоцитоза. Блокатором активности ДОФА-декарбоксилазы является  $\alpha$ -метил-ДОФА, введение которого сопровождается значительным снижением уровня КА в мозге (Hess et al., 1961).

Еще одно гидроксирование, с помощью дофамин-бета-гидроксилазы, переводит ДА в НА. Экспериментально синтез

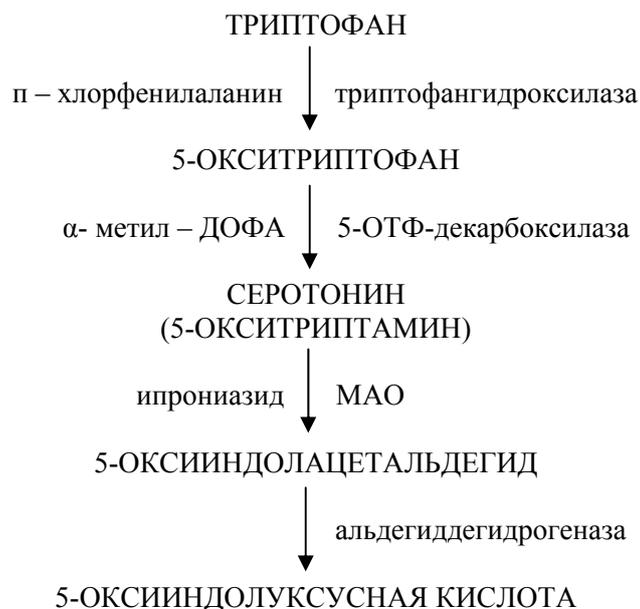


**Рис.2.** Основные пути синтеза и разрушения КА (Duncan, 1972; Мецлер, 1980).

НА может быть прерван на этом этапе с помощью дисульфирама (Goldstein, Nakajima, 1967). Участие же фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы завершает процесс образования эпинефрина или адреналина (Axelrod, Weinshilboun, 1972).

Выделение различных КА и биосинтезирующих ферментов зависит от фенотипа нейронов. Показано, что не все ферменты их синтеза выделяются вместе КА-ергическими нейронами (Axelrod, 1972). Так, ДА-ергическими клетками выделяется только тирозингидроксилаза, НА-ергические клетки выделяют тирозингидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу, но не выделяют фенилэтанолламин-N-метилтрансферазу, в то время как адренергические нейроны и хромаффинные клетки выделяют все три фермента.

Представления о путях образования 5-ОТ и дальнейших его превращениях в значительной степени базируются на исследованиях Юденфреда, в результате которых была опубликована первоначальная схема биосинтеза и метаболизма 5-ОТ в организме животных и человека (Underfriend et al., 1956). В последующие годы эта схема претерпела значительные изменения и дополнения на основании дальнейших исследований (Мецлер, 1980) (рис.3). Установлено, что в живом организме 5-ОТ образуется из триптофана. Последний в результате гидроксилирования триптофангидроксилазой превращается в 5-окситриптофан (5-ОТФ), который является непосредственным предшественником 5-ОТ (Ильющенок, 1977). В дальнейшем под влиянием фермента 5-ОТФ-декарбоксилазы из 5-ОТФ образуется 5-ОТ. Блокада активности ферментов на первой или второй стадиях с помощью пара-хлорфенилаланина (Кое, Weissman, 1966) или  $\alpha$ -метил-ДОФА нарушает процесс синтеза этого амина. Активность триптофангидроксилазы, в определенной степени, регулируется количеством триптофана. Внутривнутрибрюшинное введение мышам триптофана повышает ее активность в мозге (Diez et al., 1968). С другой стороны, считается, что триптофандекарбоксилаза не является специфическим для 5-ОТФ ферментом, а катализирует также декарбоксилирование и других аминокислот: 3,4-ДОФА, тирозина, триптофана (Попова и др., 1978). Представляется, что триптофандекарбок-



**Рис.3.** Схема синтеза и разрушения 5-ОТ (Мецлер, 1980).

силаза фактически не самостоятельный фермент, а один из видов активности фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, и при этом, возможно, она идентична ДОФА-декарбоксилазе, превращающей ДОФА в ДА (Christenson et al., 1972).

Последующие превращения КА и 5-ОТ связаны с процессами окислительного дезаминирования и трансметилирования. Катализатором реакции окислительного дезаминирования является моноаминоксидаза, которая участвует в инактивации биогенных аминов (Гурьянова, Буданцев, 1975). Специфическими конечными продуктами данного пути катаболизма КА и 5-ОТ являются, соответственно, 3,4-дигидроксиминдальная и 5-ОИУК. Инактивацию этих аминов останавливают с помощью таких ингибиторов моноаминоксидазы, как ипрониазид и ниаламид. Самая высокая активность моноаминоксидаз показана в гипоталамусе (Bogdanski, Udenfriend, 1956),

где отмечен и наибольший уровень 5-ОТ. Сходно с 5-ОТ и региональное распределение конечного продукта его метаболизма 5-ОИУК. Известно, что моноаминоксидаза, осуществляющая окислительное дезаминирование 5-ОТ, является ферментом с выраженной биологической универсальностью. Она не специфична для 5-ОТ, т.к. действует и на другие моноамины - НА, адреналин, ДА, триптамин и другие (Eble, 1965). Изменение функциональной активности 5-ОТ-нейронов не всегда сопровождается изменением уровня 5-ОТ в мозге. Содержание 5-ОТ в тканях представляет собой сложную величину, которая зависит от интенсивности синтеза, механизмов, осуществляющих депонирование 5-ОТ, от обратного поглощения 5-ОТ, выделившегося в ответ на нервный импульс, и, наконец, от интенсивности его разрушения. При повышении активности 5-ОТ-ергических нейронов содержание 5-ОТ может и не измениться, если повышенное разрушение компенсируется усилением его синтеза или повышением обратного поглощения. Поэтому более полное представление дает сочетанное определение 5-ОТ и каких-либо показателей, которые могут свидетельствовать об интенсивности его обмена – активности триптофангидроксилазы, активности моноаминоксидазы, содержания 5-ОИУК. Чаще других методов используется с этой целью определение 5-ОИУК, составляющей 90% от уровня всех метаболитов 5-ОТ (Weissbach et al., 1961). Поэтому определение 5-ОИУК четко отражает интенсивность разрушения 5-ОТ. Ярко выраженное сходство распределения 5-ОТ и НА-ергических систем практически в любом отделе головного мозга показано в исследованиях многих авторов (Morrison et al., 1981; Understedt 1981б). При этом выявлено наличие прямого биохимического и функционального взаимодействия этих систем. В морфологических исследованиях обнаружено присутствие в ядрах шва НА-ергических нейронов и терминалей (Baraban, Aghajanian, 1981). Биохимические исследования выявили в ядрах шва наличие НА (Versteed et al., 1976) и

ферментов, синтезирующих катехоламины-тирозингидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу (Saavedra et al., 1974). С другой стороны, в голубом пятне на ультраструктурном уровне продемонстрировано присутствие 5-ОТ-ергических терминалей (Baraban, Aghajanian, 1981), 5-ОТ-содержащих клеток (Lidov et al., 1978) и фермента синтеза 5-ОТ-триптофангидроксилазы (Pickel et al., 1977). В морфологических исследованиях выявлены прямые проекции от ядер шва к голубому пятну (Morgane, Jacobs, 1979) и, наоборот, моносинаптические проекции от нейрона голубого пятна к ядрам шва (Bogdanski, Udenfriend, 1956), а также имеются данные о наличии взаимной регуляции 5-ОТ- и НА-ергических систем на уровне рецепторного аппарата (Lanfumeu, Adrien, 1988). Совокупность этих данных указывает на прямое биохимическое и функциональное взаимодействие этих систем. Наряду с этим обнаружено, что повышение уровня 5-ОТ путем введения животным больших доз (500-600 мг/кг) предшественника его синтеза 5-ОТФ понижает концентрацию НА в мозге (Johnson et al., 1968). 5-ОТФ является средством для повышения содержания эндогенного 5-ОТ, особенно в головном мозге. Однако широкая распространенность и неспецифичность фермента, декарбоксилирующего триптофан, является причиной того, что 5-ОТ может образовываться после введения его предшественника не только там, где происходит естественное превращение 5-ОТФ в 5-ОТ, но и во всех других тканях, где имеется декарбоксилаза ароматических аминокислот, например, там, где образуется ДА из ДОФА. При этом показано, что 5-ОТ может вытеснять и замещать собой эндогенные КА (Ng et al., 1972). Точно так же и ДА после введения ДОФА может образовываться не только в ДОФА-ергических, но и в 5-ОТ-ергических нейронах (Ng et al., 1970), понижая уровень 5-ОТ (Karobath et al., 1971). С другой стороны, показано, что внутривенное или внутрибрюшинное введение животным предшественника НА - L-ДОФА приводит к падению содержания 5-ОТ в моз-

ге животных (Алликметс, 1977; Петков и др., 1984) за счет снижения его синтеза в синапсосомах (Karobath et al., 1972) или усиления катаболизма 5-ОТ (Алликметс, 1977). Приведенные данные согласуются с представлением о наличии общего фермента для процессов декарбоксилирования предшественников обоих аминов (Karobath et al., 1972). Взаимосвязь между 5-ОТ и НА-ергической систем мозга была обнаружена также в условиях снижения их активности. Так, при торможении синтеза КА под влиянием веществ, ингибирующих активность тирозингидроксилазы (Jouvet, 1973) или дофамин-бета-гидроксилазы (Johnson et al., 1968), наблюдается ускорение синтеза 5-ОТ. Более того, при определении содержания биогенных аминов в мозге после электролитического разрушения голубого пятна или ядер шва (Kostowski et al., 1974), в одном случае в конечном мозге было отмечено возрастание метаболизма 5-ОТ (при неизменном уровне содержания 5-ОТ достоверно увеличивался уровень 5-ОИУК), а в другом, при коагуляции ядер шва усиливался метаболизм НА. Последний эффект объясняется ускорением синтеза НА, т.к. было показано, что электролитическое разрушение дорзальных и медианных ядер шва приводит к возрастанию активности тирозингидроксилазы - одного из ферментов синтеза КА (Mc Rae Deguerce et al., 1982). С другой стороны установлено, что в условиях патологии взаиморегуляция МА-ергических систем может нарушаться. Это проявляется в том, что теряется специфичность синтеза медиаторов в случае введения предшественников. При введении ДОФА - предшественника синтеза КА, наблюдается повышение содержания в мозге уровня 5-ОТ и, наоборот, при введении 5-ОТФ - предшественника синтеза 5-ОТ, наряду с повышением его уровня отмечается увеличение содержания НА в целом мозге (Громова, 1980; Громова и др., 1985в). Имеются также определенные экспериментальные факты, которые дают основание предполагать и наличие сопряженных взаимоотношений между 5-ОТ- и ДА-ерги-

ческой системами (Rochette, Bralet, 1975). На это указывает присутствие в черной субстанции (средоточие тел дофамин-содержащих нейронов) 5-ОТ (Palkovits, 1981) и синтезирующего его фермента триптофангидроксилазы (Browstein et al., 1975), а также локализация 5-ОТ в везикулах нервных терминалей, расположенных в этой структуре мозга (Parizek et al., 1971). Кроме того, обнаружено, что после электролитического разрушения медианного ядра шва падение уровня 5-ОТ в черной субстанции коррелировало с возрастанием концентрации ДА (Dray et al., 1978) или его метаболита гомованилиновой кислоты (Samanin et al., 1978) в стриатуме - структуре, содержащей ДА-терминали.

Установлено, что действия биогенных аминов на клетки-мишени осуществляются через специальные образования - рецепторы, локализованные на мембранах вне - или внутри клеток. Показано, что активные участки рецепторов представляют собой белки, которые могут стереоспецифически связываться с соответствующими моноаминами (Пидевич, 1977). Известны два различных типа центральных 5-ОТ рецепторов: на самих 5-ОТ-ергических нейронах (пресинаптические рецепторы) и на нейронах, иннервируемых 5-ОТ-ергическими волокнами (постсинаптические рецепторы). Пресинаптические 5-ОТ рецепторы играют физиологическую роль в локальной регуляции синтеза или освобождения 5-ОТ терминалями по механизму обратной связи (Ahlquist, 1948). В мозге животных и человека большое внимание уделено изучению этих двух типов 5-ОТ рецепторов, названные 5-ОТ<sub>1</sub> и 5-ОТ<sub>2</sub>. Первый из них специфически связывается с <sup>3</sup>H-5-ОТ, а второй - с <sup>3</sup>H-спироперидолом (Peroutka et al., 1981). Распределение их в различных областях ЦНС указывает на наиболее высокую концентрацию 5-ОТ<sub>1</sub> рецепторов в дорзальных ядрах шва, черной субстанции и некоторых отделах гиппокампа, а 5-ОТ<sub>2</sub> рецепторы преимущественно встречаются в коре и гиппокампе (Cross-Isseroff et al., 1990). Считается, что влияние 5-ОТ на аденилатциклазу и его тор-

мозговое действие на активность нейронов передаются через 5-ОТ<sub>1</sub> рецепторы. В отличие от этого поведенческие эффекты 5-ОТ и его возбуждающее влияние на электрическую активность нейронов реализуются посредством 5-ОТ<sub>2</sub> рецепторов (Peroutka et al., 1981). Исследования с использованием высокоспецифичных лигандов показали существование подтипов рецепторов 5-ОТ<sub>1</sub>, обозначенных 5-ОТ<sub>1А</sub>, 5-ОТ<sub>1В</sub> и 5-ОТ<sub>1С</sub>. Установлено, что рецепторы подтипа 5-ОТ<sub>1А</sub> взаимодействуют с β-адренергическими веществами (Сергеев, Шимановский, 1987). Известно также, что одни и те же вещества (спироперидол, спиперон) могут связываться как с 5-ОТ<sub>2</sub>, так и с ДА<sub>2</sub>-рецепторами (Schotte et al., 1983). Эти данные вместе с наблюдениями о наличии 5-ОТ<sub>2</sub> рецепторов свидетельствуют о существовании реальных механизмов взаимодействия 5-ОТ с НА, ДА и холинергическими системами мозга. Используя агонисты рецепторов 5-ОТ<sub>1А</sub> и 5-ОТ<sub>1В</sub>, установлено, что эти рецепторы участвуют в ауторегуляции синтеза и высвобождения 5-ОТ. В опытах с использованием тетрадоксина было определено, что рецепторы 5-ОТ<sub>1А</sub> локализованы на телах нервных клеток, а рецепторы 5-ОТ<sub>1В</sub> присутствуют в окончаниях нервов в период раннего развития крысы, подобно тому, как это описано для мозга взрослых животных (Henry et al., 1999). В частности показано, что 5-ОТ может оказывать прямое влияние на α- и β-адренорецепторы. Предполагают, что такая возможность обусловлена некоторым сходством в структуре серотонин- и адренорецепторов (Guermek, 1966). В последние годы появились данные о наличии в ЦНС 5-ОТ<sub>3</sub>, 5-ОТ<sub>4</sub>, 5-ОТ<sub>5</sub>, 5-ОТ<sub>6</sub>, и 5-ОТ<sub>7</sub> рецепторов, однако, сведения о них весьма неполные. Установлено, что выделяющийся в синаптическую щель медиатор действует на специфическую рецепторную часть постсинаптической мембраны. Эта рецепторная часть, по-видимому, представляет собой дискретные молекулярные структуры, “каналы”, способные открываться (активироваться), пропускать определенного типа ионы и закры-

ваться (инактивироваться). Существенным компонентом “ворот”, обеспечивающим открытие или закрытие канала в тысячные доли секунды, является белковая группировка (Костюк, 1975).

### **Роль моноаминов мозга в реализации различных форм поведения**

Регуляторная роль нейромедиаторов в обеспечении функций клеток мозга и процессов памяти и обучения отражена в ряде монографий и руководств (Ильюченков, 1977; Азарашвили 1981; Громова и др., 1985в; Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Участие КА-ергических механизмов мозга, как и других нейромедиаторных систем, в процессах обучения и памяти подтверждается многочисленными фактами изменений метаболизма НА и ДА при обучении и изменений процесса обучения и памяти при варьировании функционального состояния НА-ергической и ДА-ергической нейромедиаторных систем (Ильюченков, 1977; Громова, 1980; Бородкин, 1986; Громова, Семенова, 1986; Кругликов, 1989). Эти изменения достигаются как путем хирургических и фармакологических воздействий, приводящих к количественным изменениям содержания КА в головном мозге, так и путем воздействий на соответствующие рецепторы. Большинство данных, свидетельствующие об изменении уровня КА в процессе фиксации и формирования энграмм памяти получены при внутрижелудочковом или при внутривентрикулярном введении (в голубое пятно, дорсальный пучок переднего мозга) 6-ОДА. Отмечаемое при этом снижение НА и ДА сопровождается нарушением выработки, фиксации и воспроизведения следа памяти на оборонительные реакции условного активного и пассивного избегания (Crow, Wendlandt, 1975; Кругликов, 1989). Напротив, повышение уровня эндогенных КА при введении предшественников этих медиаторов, в частности тирозина, или при введении

экзогенного НА непосредственно в структуры мозга способствует улучшению процессов запоминания и повышению эффективности воспроизведения условных рефлексов с отрицательным подкреплением у крыс (Bracs, Jackson, 1979).

В процессах формирования и фиксации временных связей важную роль играют и ДА-ергические механизмы мозга (Major, White, 1978). Показательны в этом отношении данные Н.Ф.Суворова (1983), который обнаружил возрастание уровня ДА в нигростриарной системе у крыс при выработке и реализации условнорефлекторных реакций избегания разной степени сложности. Тем не менее, данные о возможности участия ДА в регуляции обучения и памяти по сравнению с НА, несколько противоречивы. Некоторые исследователи (Разумникова, Ильюченко, 1984) приписывали ДА, как и НА, роль нейромедиатора, контролирующего выработку и упрочение навыков с отрицательным подкреплением на том основании, что активация нигростриарной системы ДА его агонистами (амфетамином, апоморфином и др.) значительно увеличивала стойкость оборонительных и аверсивных условных реакций у животных. Напротив, снижение функциональной активности нигростриарной системы (разрушениями, введением нейролептиков) нарушает выработку, хранение и выполнение различных выработанных типов поведения и вызывает амнезию (Routtenberg, Kim, 1978). В литературе показано, что эффекты ДА отчасти реализуются через образующийся из него НА. Так, облегчение извлечения следа памяти на пространственную дифференцировку под влиянием апоморфина, агониста ДА, коррелировало с повышением НА в коре мозга и гиппокампе крыс (Sara et al., 1984). Особенности выработки и закрепления временных связей зависят не только от абсолютных уровней НА и ДА, но и от соотношений между этими аминами (Cooper et al., 1973). В этом факте находят, в частности, выражение тесная взаимосвязь НА-ергических и ДА-ерги-

ческих механизмов мозга в организации поведения (Antelman, Caggiula, 1977).

Одним из подходов углубленного изучения роли КА в механизмах обучения и памяти связан с дифференцированной оценкой участия в них НА-, ДА-ергической мозговых систем. Так, для изучения отдельных эффектов ДА и НА в формировании условнорефлекторного поведения применяли нейротоксин 6-ОДА. Показано, что как внутрицистернальное (Heubach et al., 1978) введение 6-ОДА, так и локальное его введение животным в черную субстанцию (Price, Fibiger, 1975) или хвостатое ядро (Neill et al., 1974), нарушает формирование рефлексов на электрокожном и пищевом подкреплении. При этом результаты этих исследований не утверждают, что ДА-ергическая система мозга специфически участвует в регуляции условнорефлекторного поведения, поскольку ухудшение выполнения условного рефлекса активного избегания развивается параллельно с нарушением произвольных двигательных реакций животных и появлением у них реакций застывания (freezing) (Beer, Lenard, 1975). Основным аргументом в пользу преимущественного включения ДА системы в регуляцию обучения на электрокожном подкреплении являются данные о параллелизме нарушения у крыс формирования условного рефлекса активного избегания, понижения активности тирозингидроксилазы и уровня ДА в стриатуме. Представляется, что нарушения выработки условных рефлексов, возникающие при вмешательствах в активность КА-системы мозга, в большей степени обусловлены смещением баланса ДА/НА (Айвазашвили и др., 1973, Кругликов, 1989).

Роли 5-ОТ в деятельности высших отделов ЦНС посвящен ряд монографий и обзоров (Буданцев, 1975; Ильюченко, 1977; Пидевич, 1977; Попова, Науменко, Колпаков, 1978; Громова, 1980; Бородкин, Шабанов, 1986; Гасанов, Меликов, 1986; Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Участие 5-ОТ-ергических механизмов мозга в процессах обучения и

памяти подтверждается фактами изменения метаболизма 5-ОТ при обучении и изменения обучения и памяти при изменениях функционального состояния 5-ОТ-ергических механизмов мозга (Ильюченко, 1977; Громова, 1980; Бородин, Шабанов, 1986, Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Снижение содержания 5-ОТ в головном мозге в большинстве случаев приводит к ускорению выработки оборонительных условных рефлексов (реакций активного избегания) (Tenen, 1976). Однако, Вандервольф (Vanderwolf, 1989) приводит противоположные данные, где указывает на невозможность выработки реакции избегания после введения 5,7-ДОТ. Более того, снижение содержания 5-ОТ в головном мозге путем блокады его синтеза с помощью парахлорфенилаланина может как облегчить формирование и воспроизведение условных рефлексов (Vorhess, 1979), так и нарушить эти процессы (Klinberg et al., 1983). Возможно, что противоположные эффекты данных соединений обусловлены различием во времени введения веществ и последующим тестированием животных. Эти факты послужили основанием для предположения о том, что в мозге существует ряд относительно автономных 5-ОТ-ергических систем, регулирующих разные аспекты поведения. Различные способы снижения 5-ОТ в мозге в разной степени затрагивают каждую из этих систем, что и находит свое выражение в соответствующих изменениях обучения и памяти (Ogren, Ross, 1977). В то же время Р.И.Кругликовым (1989) было обнаружено, что дефицит 5-ОТ в мозге, обусловленный разрушением ядер шва, не препятствует закреплению оборонительных рефлексов, но избирательно и полностью предотвращает закрепление цепных двигательных пищевых условных рефлексов. На фоне введения парахлорфенилаланина нарушения этих видов рефлексов носят столь же глубокий характер, как и при разрушении ядер шва (Кругликов, 1989). На основании этих исследований предполагается, что для консолидации временных связей необходим определенный - оптимальный

диапазон концентраций 5-ОТ в головном мозге. Выход за пределы этого диапазона как в сторону снижения, так и, в особенности, в сторону повышения содержания 5-ОТ в мозге ухудшает условия консолидации временных связей, что приводит к развитию частичной или полной амнезии (Кругликов, 1989). Показано также, что у животных на фоне пониженного содержания 5-ОТ в мозге, обусловленного разрушением ядер шва, введением 5,7-ДОТ или парахлорфенилаланина, отмечено усиление ориентировочно-исследовательской деятельности (Jacobs et al., 1977). Более того, повреждение структуры 5-ОТ-, или КА-ергической системы фронтальной коры и гиппокампа, обусловленное локальным введением 5,7-ДОТ и 6-ОДА в одноименную область неокортекса, сопровождается разнонаправленными изменениями исследовательского поведения и обучения животных (Исмайлова и др., 1989). Введение 5,7-ДОТ сопровождается уменьшением времени выполнения условнорефлекторной пищедобывательной реакции и повышением уровня ориентировочно-исследовательской активности в открытом поле. Напротив, после введения 6-ОДА снижается уровень исследовательского поведения по сравнению с контролем и возрастает время выполнения формируемой у животных реакции. Эти данные нашли свое подтверждение и в работах Н.П.Шугалева с соавт. (2002), показавшие усиление исследовательской активности в открытом поле при введении 5,7-ДОТ в дорсальное ядро шва.

Повышение содержания 5-ОТ в головном мозге, достигаемое парэнтеральным введением 5-ОТФ или ингибирование моноаминоксидазы, расщепляющей 5-ОТ, существенно изменяет образование и закрепление временных связей. Показано, что при избытке 5-ОТ в мозге нарушается выработка пищевых (Воронина, Тушмалова, 1963) и оборонительных (Шаляпина, Телегди, 1972) условных рефлексов. Однако имеются указания, что при избытке 5-ОТ в мозге мо-

жет облегчаться выработка оборонительных условных рефлексов (Жигайло и др., 1971). С другой стороны, введение животным 5-ОТФ или триптофана, стимуляция ядер шва могли оказывать также и отрицательное влияние на скорость и эффективность обучения животных независимо от того, на пищевом или электрокожном подкреплении проходило формирование у них условнорефлекторных реакций (Воронина, Тушмалова, 1963; Бородкин, Шабанов, 1986). Эти и другие противоречия, помимо различий использованных методических приемов, частично находят свое объяснение в различиях количественных сдвигов содержания 5-ОТ в головном мозге. Эта зависимость четко показана в исследованиях Т.П.Семеновой (Семенова, 1973, 1997), согласно которым интраперитонеальное введение крысам 10 мг/кг 5-ОТФ за 1 час до выработки двигательно-пищевых условных рефлексов ускоряло их выработку и повышало устойчивость к последующему угашению, повышение же дозы вводимого 5-ОТФ до 50мг/кг, напротив, резко ухудшало выработку этих рефлексов.

Таким образом, выработка как оборонительных, так и пищевых условных рефлексов сопровождается изменениями активности 5-ОТ-, ДА- и НА-ергических систем мозга. Направленность и выраженность сдвигов в содержании каждого из аминов зависят от степени упроченности формируемых навыков, особенностей вырабатываемых рефлексов, эмоционального знака используемого подкрепления. С другой стороны, обнаружено наличие определенной зависимости между индивидуальными или генетическими особенностями эмоционального поведения животных и уровнем содержания НА, ДА и 5-ОТ в их мозге (Белова и др., 1985; Попова и др., 1985; Gromova, 1988). Установлено вовлечение 5-ОТ-ергической системы мозга в механизмы генетического контроля как активно-оборонительной агрессии, так и пассивно-оборонительного поведения (Попова, 2004). Сделано заключение, что 5-ОТ<sub>1A</sub>- рецепторы и ферменты метаболизма

5-ОТ мозга вовлечены в реализацию генетического контроля защитно-оборонительного поведения. Предполагается, что экспрессия 5-ОТ<sub>1A</sub>-рецепторов определяет уровень тревожности и страха и, соответственно, предрасположенность к защитно-оборонительному поведению, в то время как предпочитаемая стратегия защитного акта (активно- или пассивно-оборонительная) зависит от генетически детерминированных особенностей метаболизма 5-ОТ в структурах мозга (Попова, 2004). Содержание 5-ОТ в мозге хорошо обучающихся животных достоверно отличается от его содержания у плохо обучающихся. При этом в процессе выработки реакции двустороннего избегания у крыс с высокой способностью к обучению наблюдается снижение, а у крыс с низкой способностью - усиление метаболизма 5-ОТ (Driscoll et al., 1983). В подтверждение сказанному имеются данные и том, что у животных генетических линий, отличающихся способностью к быстрому обучению, содержание 5-ОТ в мозге ниже, чем у медленнообучающихся (Halevey, Stone, 1977). Работами Т.П. Семеновой (1992) показано, что врожденное соотношение активности 5-ОТ и НА-систем мозга крыс линии Вистар определяет уровень их ориентировочно-исследовательской активности и прочность сохранения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Показано, что для высокоактивных животных характерно превалирование активности НА-системы, в то время как для слабоактивных - превалирование 5-ОТ-системы мозга. Анализ сохранения УРПИ, проведенный у этих животных, показал, что способностью к лучшему сохранению навыка обладают те из них, баланс активности МА-ергических систем которых смещен в сторону преобладания 5-ОТ-мозговой системы. Эта же закономерность сохранялась в случае направленного вмешательства в активность этих систем: сохранение УРПИ облегчалось на фоне введения 5-ОТФ и ухудшалось на фоне введения L-ДОФА (Семенова, 1992). Установлено, что чем выше уровень содержания НА в не-

кортексе и ниже в стволовых структурах мозга мышей, тем быстрее происходит у них формирование условного рефлекса активного избегания (Krause et al., 1970).

Таким образом, исходные различия в содержании биогенных аминов в мозге определяют эффективность обучения животных и кроме того, сам процесс обучения сопровождается изменениями содержания 5-ОТ, НА и ДА в мозге. Это дает основание предположить, что путем направленного вмешательства в активность МА-ергических систем мозга можно вызывать направленные воздействия на эффективность процессов обучения и памяти, облегчая или нарушая их. Из всех перечисленных литературных материалов следует, что взаимодействию МА-ергических систем мозга принадлежит существенная роль в процессах обучения и памяти. Исследование взаимодействия МА-ергических систем показало, что оно носит асимметричный характер: изменения функционального состояния КА-ергических механизмов мозга в большой степени влияют на состояние 5-ОТ-ергических механизмов, чем изменения функционального состояния 5-ОТ-ергических систем мозга на состояние КА-ергических (Гецова, Орлова, 1982). Показано, что стимуляция голубого пятна или непосредственное подведение НА к нейронам изменяет их чувствительность к другим нейромедиаторам (Кругликов, 1989). Что же касается холинергической и МА-ергических систем, то предполагается, что в процессах обучения и памяти холинергические механизмы мозга участвуют как в формировании, так и в фиксации временных связей, НА-ергические механизмы мозга в большей степени причастны к формированию временных связей, а 5-ОТ-ергические к их фиксации. Помимо этого Р.И.Кругликов (1989) полагает, что холинергическая система мозга участвует в нейрохимическом обеспечении информационных, а МА-ергические системы - эмоционально-мотивационных компонентов условного рефлекса. Имеется факт большого сходства 5-ОТ-ергических и НА-ергических путей и областей распределения их терми-

налей с результатами биохимических исследований обмена 5-ОТ и НА, свидетельствующими о наличии некоторых общих ферментных систем, участвующих в обмене обоих аминов. Благодаря этому усиление функции одной системы и ее реализации на определенных нейронных структурах должно сказываться на функционировании другой системы. Так, если путем введения в организм больших доз 5-ОТФ повысить синтез 5-ОТ, то это сказывается на уровне НА, содержание которого в мозге уменьшается (Jonsson et al., 1968). По данным Е.А.Громовой (1980), повышение уровня 5-ОТ в головном мозге ускоряет выработку пищевых и замедляет выработку оборонительных условных рефлексов, а повышение содержания НА в головном мозге, напротив, приводит к ускорению выработки оборонительных и замедлению выработки пищевых условных рефлексов. Обе МА-ергические системы находятся в реципрокных отношениях, так что повышение функционального состояния одной из них сопровождается снижением уровня функционального состояния другой. С другой стороны, Е.А.Громова (1980) рассматривает МА-ергическую систему мозга как структурную основу функциональной связи эмоций и памяти. КА-ергические и 5-ОТ-ергические системы мозга являются теми звеньями системы структурно-функциональной организации эмоций и эмоциональной памяти, которые имеют генетически закрепленные анатомические связи с другими отделами ЦНС. Их влияние, в конечном итоге, сводится к положительному или отрицательному возбуждению, что обуславливает быстрое и прочное запоминание эмоционально значимых событий. Формирование эмоционально негативного состояния связывается с преобладанием НА-ергических механизмов, а эмоционально позитивных - с 5-ОТ-ергической системой. Т.П.Семенова (1992) постулирует, что для развития эмоционально положительных или отрицательных состояний необходим различный уровень активации ЦНС: для положительных более низкий, чем для отрицательных.

Иначе говоря, при понижении уровня активации ЦНС, обусловленном превалированием активности 5-ОТ-ергической системы, создаются условия, оптимальные для обучения на эмоционально положительном подкреплении. В случае повышения уровня активации ЦНС за счет превалирования активности НА-ергической нейромедиаторной системы создаются условия, оптимальные для обучения на эмоционально отрицательном подкреплении. Результаты исследований, направленных на изучение роли 5-ОТ и НА-ергических систем в регуляции исследовательского поведения и обучения, вскрывают реципрокность взаимоотношений этих систем и их влияний на указанные формы поведения. Это проявляется в том, что один и тот же эффект на поведение животных может быть получен как при активации одной системы, так и при угнетении активности второй (Громова и др., 1985в).

Таким образом, особенности структурной организации МА-ергических систем мозга обеспечивают в условиях действия стресс-факторов быстрое изменение функционального состояния гипоталамуса, гиппокампа и неокортекса, участвующих в регуляции не только эмоционального поведения, но и процессов обучения и памяти.

### ГЛАВА 3.

---

## РЕГУЛЯЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

---

Исследование проведено на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250-300г. в хронических условиях. Предварительно крыс тестировали на чувствительность к воздействию стрессового акустического раздражителя. С этой целью каждое животное подвергали воздействию звучания электрического звонка (90-120 дБ), который вмонтирован в потолок частично звукоизолированной камеры. Максимальная продолжительность звукового воздействия - 120 сек. У одной части животных в ответ на сильное звуковое раздражение отмечалось появление тремора и манежного бега, переходящего в эпилептоидный судорожный припадок, сопровождающийся иногда вокализацией, у другой части - в ответ на включение звонка появлялась либо короткая ориентировочная реакция, либо поведение существенно не изменялось. В эксперименты брали крыс, у которых при повторных 3-4-кратных воздействиях на них звуком наблюдались эти реакции. Различие в реагировании на акустический стресс раздражитель позволило разделить животных на две группы. Крыс, подверженных судорожной активности, характеризовали как эмоционально-толерантных (ЭТ), а крыс без двигательного возбуждения - как эмоционально-резистентных (ЭР) к действию стрессового воздействия. Крыс содержали в группах по шесть-семь в клетке на стандартном пищевом режиме.

В данном разделе монографии представлены результаты исследований, посвященные изучению особенностей поведения ЭР и ЭТ животных, а также выяснение роли моноаминов мозга в его регуляции.

## Регуляция врожденных форм поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью

Врожденные формы поведения оценивали по показателям ориентировочно-исследовательской активности, определяемой по трем экспериментальным методикам: открытого поля, норковой камеры и метода, характеризующего уровень сенсорного внимания.

Установка "открытого поля" представляла собой площадку, расчерченную на 100 квадратов. 16 квадратов, наиболее удаленных от стенок камеры, представляли собой центр поля. Установка находилась в слабоосвещенной звукоизолированной камере и во время опыта освещалась лампой 200 вт, укрепленной на высоте 1 м над центром поля. Учитывали латентный период выхода из центра поля (сек), число пересеченных квадратов (горизонтальная исследовательская активность), число вставаний на задние лапы (вертикальная исследовательская активность), число почесываний и умываний (grooming), число пересечений центра поля и реакцию застывания (freezing). Такая форма регистрации поведения позволяет оценить не только особенности исследовательской активности животных, но и их способность к адаптации в новой обстановке в условиях умеренного стресса, вызванного большим открытым пространством и ярким освещением.

Изучение ориентировочно-исследовательской активности животных проводили также по методу норковой камеры, в которой отсутствуют стрессирующие раздражители (Бондаренко и др., 1981; Маслова и др., 2001). Установка "норковой камеры" представляла собой площадку, расчерченную на 16 квадратов, имеющих в центре каждого отверстие диаметром 0,5см. Эксперименты проводились при рассеянном слабом освещении. Такая форма регистрации поведения позволяет наблюдать за поведением животных в условиях, приближенных к естественным формам среды оби-

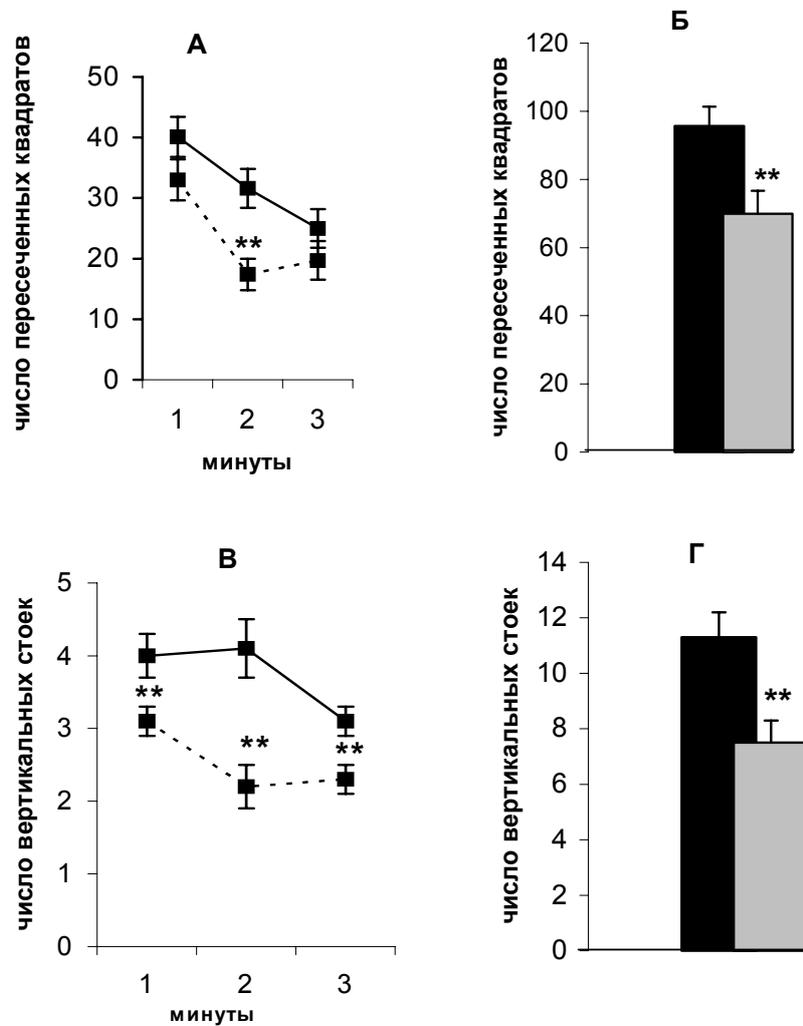
тания. Крысу помещали в центр поля и подсчитывали число пересеченных квадратов, вертикальных стоек и норковых реакций (заглядываний в отверстия).

Наблюдения за животными в открытом поле и в норковой камере проводили в утренние часы и все показатели учитывали как за каждую минуту, так и за весь период тестирования (3 мин).

Определение уровня "сенсорного внимания" проводили по методике Маршалла и Тейтельбаума (Marshall, Teitelbaum, 1977) в модификации Т.П.Семеновой (1992), позволяющей количественно учитывать реакции животных на действие сенсорных стимулов разной модальности: соматосенсорных (тактильных), зрительных, обонятельных.

*Ориентировочно-исследовательское поведение в тесте "открытое поле"*. Сравнительный анализ исследовательского поведения крыс обеих групп выявил особенности их реакций в открытом поле (рис.4). ЭР к стрессу крысы отличаются от ЭТ повышенным уровнем как горизонтальной, так и вертикальной исследовательской активности, что проявляется в увеличении числа пересеченных квадратов и вертикальных стоек. При этом у ЭТ крыс в отличие от ЭР отмечается достоверное снижение числа вставаний на задние лапы как по минутам, так и за весь период наблюдения. Так, число вставаний на задние лапы по минутам у ЭР крыс составляет: 1-я мин -  $4,0 \pm 0,4$ ; 2-я мин -  $4,1 \pm 0,4$ ; 3-я мин -  $3,2 \pm 0,4$ , а за весь период наблюдения -  $11,3 \pm 0,9$ , в то время как у ЭТ животных эти показатели составляли в 1-ю мин -  $3,1 \pm 0,4$ ; во 2-ю мин -  $2,2 \pm 0,3$ ; в 3-ю мин -  $2,2 \pm 2,0$ , а за весь период наблюдения -  $7,5 \pm 0,8$ .

Таким образом, ЭР крысы в открытом поле активнее ЭТ по числу пересеченных квадратов в 1,35 раз ( $p < 0,01$ ) и числу вставаний на задние лапы в 1,52 раза ( $p < 0,01$ ). В литературе имеются данные, свидетельствующие о положительной корреляции между числом пересеченных квадратов и вертикальных стоек (Титов, Каменский, 1980).



**Рис. 4.** Характеристика поведения в открытом поле крыс с различной эмоциональной устойчивостью к акустическому стрессу. Сплошная линия и темные столбики - ЭР к стрессу крысы (n=28); пунктирная линия и светлые столбики - ЭТ крысы (n=30). А, В - данные по минутам тестирования; Б, Г - данные за 3 минуты тестирования. Достоверность различий данных между группами: \*\* -  $p < 0,01$ .

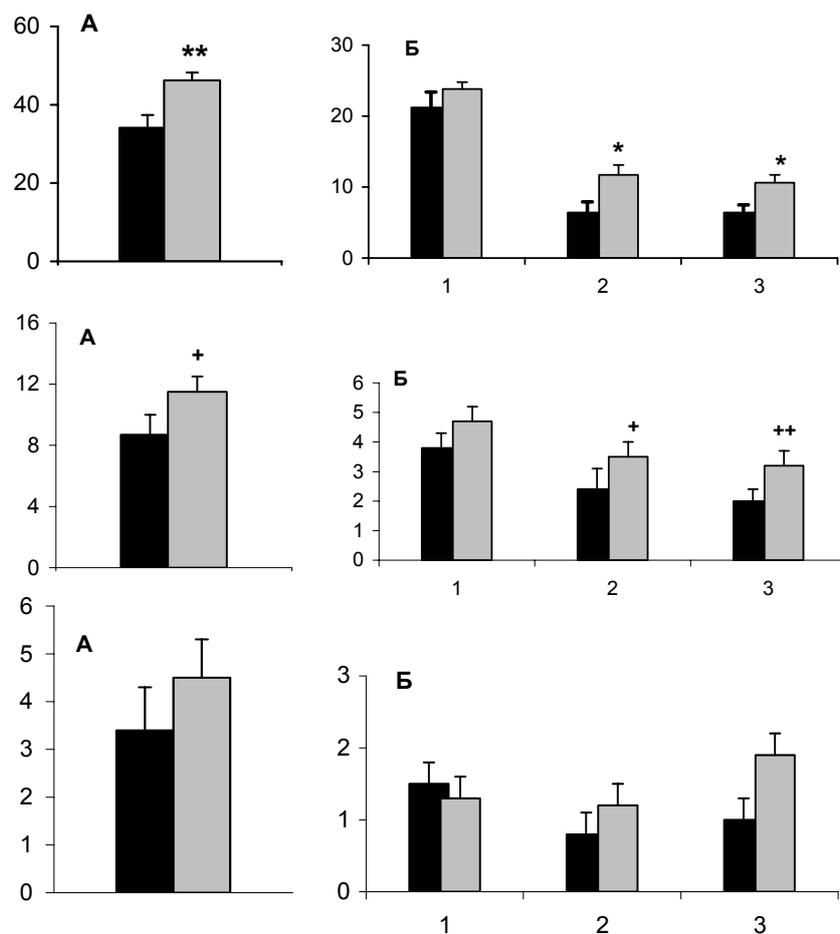
*Ориентировочно - исследовательское поведение в тесте " норковая камера".* В отличие от открытого поля, в норковой камере ЭТ животные характеризуются более высоким уровнем горизонтальной и вертикальной исследовательской активности, что выражается у них достоверным увеличением числа пересеченных квадратов в 1,65 раз ( $p < 0,01$ ), числа вертикальных стоек в 1,38 раз ( $p < 0,05$ ) и тенденцией к увеличению числа норковых реакций по сравнению с ЭР крысами (рис.5).

Таким образом, в открытом поле ЭР животные характеризуются более высокой активностью ориентировочно-исследовательского поведения, в то время как в норковой камере, напротив, ЭТ животные характеризуются более высоким уровнем исследовательского поведения.

*Реактивность к действию сенсорных стимулов различной модальности.* Анализ ориентировочной реакции на соматосенсорные стимулы показал, что у ЭТ крыс она характеризуется тенденцией к снижению по сравнению с ЭР животными: 1,7 и 1,4 условных единиц (усл.ед) соответственно. При этом, изучение индивидуальных характеристик чувствительности различных зон тела на соматосенсорные стимулы у ЭР крыс выявило ослабленную выраженность ее в передней и центральной части спины и живота. У большинства крыс показана идентичная выраженность ориентировочной реакции в идентичных зонах правой и левой сторон тела. Более ослабленный эффект этой реакции был отмечен у ЭТ крыс, причем ослабление ее выявлено как в области головы и передних конечностей, так и в передней и центральной части спины и живота (рис.6).

Ориентировочная реакция на зрительное раздражение у ЭТ - крыс имеет некоторое снижение уровня реактивности по сравнению с У: 2,07 и 1,86 усл.ед. соответственно.

Сопоставление характера проявления ориентировочной реакции на обонятельные раздражения также выявило тенденцию к снижению чувствительности к этим стимулам у ЭТ крыс по сравнению с ЭР: 2,5 и 2,2 усл.ед. соответственно.



**Рис. 5.** Изменения уровня ориентировочно-исследовательской активности ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к акустическому стрессу животных в норковой камере. Верхний ряд - число пересеченных квадратов; средний ряд - число вертикальных стоек; нижний ряд - число норковых реакций. А - за 3 мин. наблюдения; Б - по минутам. Достоверность различий данных между группами: \* -  $p < 0,05$ ; + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,01$ .



## **Регуляция приобретенных форм поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью**

Приобретенные формы поведения характеризовали по способности животных к формированию условнорефлекторных реакций на пищевом и болевом (электрокожном) подкреплениях.

*В качестве модели обучения на пищевом подкреплении* использовали условнорефлекторную двигательную пищедобывательную реакцию (УДПР), выработку которой проводили в экспериментальной камере, имеющей стартовое, центральное и целевое отделения. У животных формировали условнорефлекторную реакцию побежки к полочке, расположенной в целевой камере. Подкреплением служило получение крысой хлебных таблеток весом 50 мг. Условным сигналом начала реакции служило открывание дверцы, разделяющей стартовый и центральный отсеки. О степени выработки навыка судили по изменению общего времени выполнения целенаправленной реакции, а также отдельных ее компонентов.

Во всех опытах с обучением проводили визуальную регистрацию компонентов эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих формирование у крыс условнорефлекторной реакции: числа пассивных выходов из стартовой камеры, пассивных преодолений центрального отсека, пассивных подходов к полке в целевом отсеке, а также числа вертикальных стоек, соответственно, во всех отсеках.

Для оценки особенностей влияния эмоционального состояния на реализацию условного рефлекса использовали методику поведенческого контраста, позволяющего в рамках одной модальности подкрепления формировать эмоционально различные состояния путем резкого увеличения или снижения величины пищевого подкрепления по сравнению с первоначальной, которая использовалась при формировании УДПР (Семенова, Ли, 1982). Преимущество данной методики состоит в том, что она позволяет количественно характеризовать разнонаправленные изменения эмоционального поведения животных по характеру ответа, возникающего

при изменении величины подкрепления. Хотя данная методика не позволяет прямо судить о знаке эмоционального состояния, возникающего в ответ на изменение величины подкрепления, она дает основание для суждения о степени адекватного реагирования животных на это изменение. В частности, относительное изменение времени выполнения крысами побегов в ответ на изменение величины подкрепления позволяет по показателям адаптивной перестройки ответа характеризовать успешность условнорефлекторной деятельности при 10-кратном увеличении или 10-кратном уменьшении величины подкрепляющего стимула. Согласно информационной теории эмоций П.В.Симонова (1981), степень замедления выполнения рефлекторной пищедобывательной реакции при резком уменьшении величины пищевого подкрепления может служить мерой фрустрации (Crespi, 1942) или эмоционально-отрицательного состояния животного, приводящего в определенных условиях к развитию у него невротического состояния (Хананашвили, 1978). В отличие от этого, повышение скорости реакции при резком увеличении величины пищевого подкрепления может рассматриваться как поведенческое проявление эмоционально положительного состояния. По определению автора (Симонов, 1981), положительные эмоции - это состояние, которое животное стремится продлить, повторить или ускорить их наступление, а отрицательные эмоции - состояния, которые оно, напротив, стремится избежать, прервать или задержать их наступление. Отсюда, если при увеличении величины подкрепления животное совершает побежки быстрее, чем до изменения, то есть, если оно стремится ускорить наступление момента вознаграждения, то можно говорить о возникновении у него эмоционально-положительного состояния. Таким образом, исходя из представлений о системной организации поведения, изменение скорости выполнения рефлекторных реакций рассматривается как показатель изменения реактивности животного на предъявляемые стимулы, в основе которого лежит изменение эмоционального состояния животного. Согласно теории функциональных

систем П.К.Анохина, обратная афферентация о параметрах совершившегося поведенческого акта и сопоставление ее с акцептором результатов действия определяет не только успешность приспособительной реакции, но и сопровождающее ее эмоционально-положительное или эмоционально-отрицательное состояния (Анохин, 1980; Судаков, 2002, 2004, 2005). Показано, что неподкрепление или первые подкрепления малым количеством пищи вызывают рассогласование в акцепторе результатов действия и сопровождаются развитием определенной последовательности реакций: появлением пищедобывательной реакции неудовлетворения, которую И.П.Павлов обозначал как “трудное состояние”, переходящее у животных в отрицательную физиологическую реакцию и полным устранением положительного условного рефлекса. Напротив, значительное увеличение пищевого подкрепления в условиях выполнения целенаправленной деятельности оценивается организмом как положительное явление, обеспечивающее ему выигрыш (Анохин, 1980).

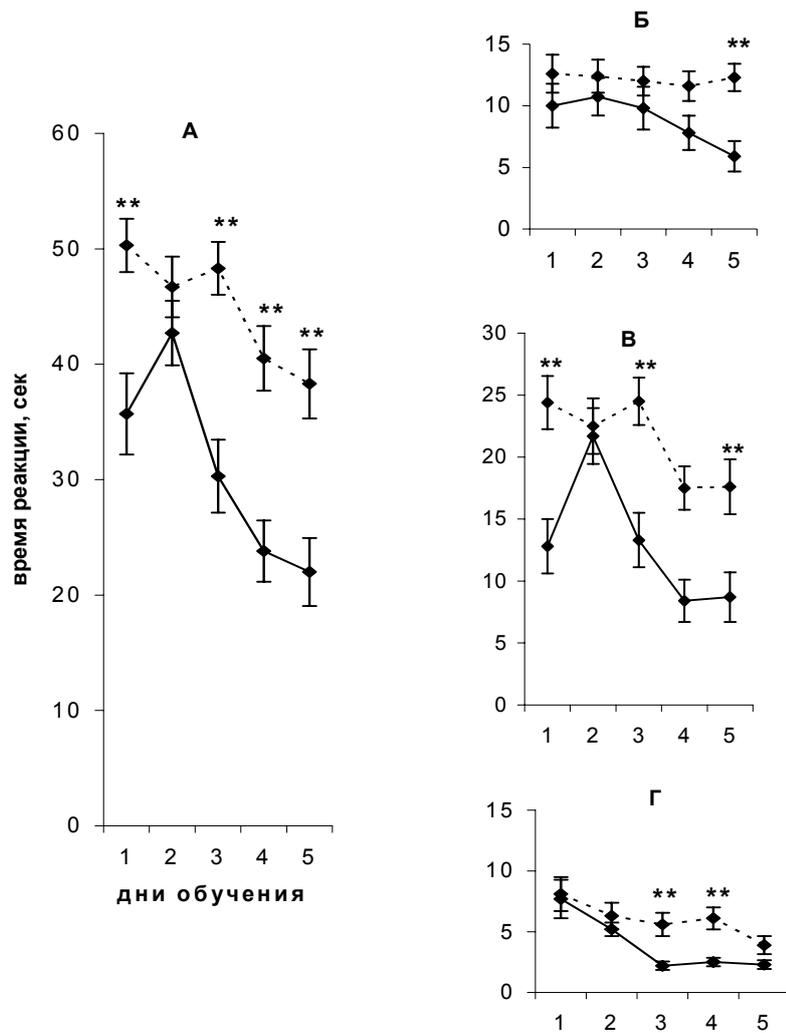
Таким образом, механизмы как положительных, так и отрицательных эмоций содействует одному и тому же процессу - формированию более точной модели в акцепторе результатов действия.

С целью получения эмоционально различных состояний крыс после выработки целенаправленной реакции на пищевом подкреплении (50 мг хлеба) изменяли его величину в сторону увеличения до 500 мг (второй этап) с последующим уменьшением до 50 мг (третий этап). Длительность каждого этапа равнялась 5 дням. Изменение экспериментальной ситуации, связанное с увеличением или уменьшением величины подкрепления, приводило к изменению времени выполнения целенаправленной реакции, уменьшая или увеличивая его. Оценку поведения животных проводили в первый и пятый дни изменения величины подкрепления. Для количественного учета эмоциональной реактивности введен коэффициент дискриминации (Кд) эмоционально-положительных и эмоционально-отрицательных воздействий. Вычисление проводили по формуле:  $K_d = (T^2 - T^1) : T^1$ , где  $T^1$  - время реакции до изме-

нения величины подкрепления,  $T^2$  - время реакции после изменения величины подкрепления. Разность  $T^2 - T^1$ , отнесенная к исходному значению времени выполнения реакции ( $T^1$ ) в абсолютных единицах, достаточно объективно отражает степень изменения данного показателя. По значениям Кд можно судить о степени приспособительной реакции животного: чем больше абсолютное его значение, т.е. чем больше различие в значениях времени выполнения реакции до и после изменения величины подкрепления, тем лучше животное реагирует на это изменение. Знак коэффициента свидетельствует об увеличении (+) или уменьшении (-) данного показателя после изменения величины подкрепления.

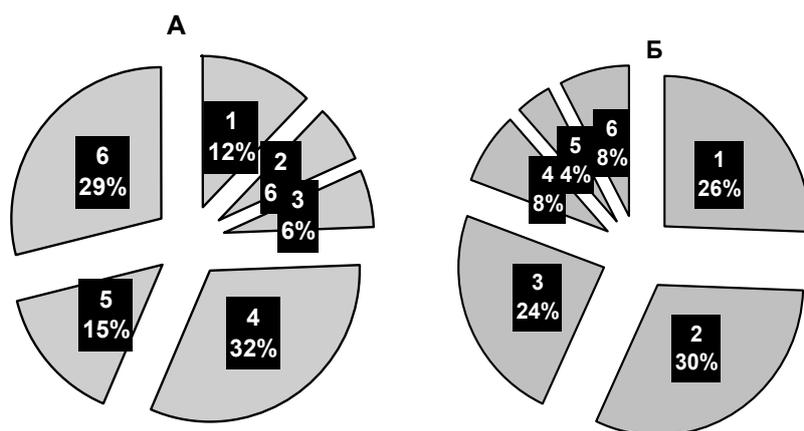
Важным условием в данной методике является то, что первый период обучения не должен быть продолжительным (5 дней по 5 побегов) и к его концу величина времени выполнения реакции должна снижаться не более чем на 30% от начального уровня, так как в случае снижения данного показателя до минимальной величины было бы невозможно дальнейшее сокращение продолжительности побегов при увеличении подкрепления (176). Вторым условием использования данной методики обучения является поддержание у животных постоянного уровня пищевой мотивации, который соответствовал первоначальной потере веса на 10%.

*Формирование и реализация процесса обучения условной реакции на пищевом подкреплении.* В опытах с обучением на пищевом подкреплении выявлено более медленное формирование УДПР у ЭТ крыс (рис.7). Видно, что общее время выполнения реакции у них на всем протяжении обучения было больше по сравнению с ЭР животными. Учет и анализ времени выполнения животными различных компонентов реакции позволил обнаружить разную степень их изменений в ходе обучения: у ЭТ крыс замедлено прохождение центрального и целевого отсеков (рис.7В,Г), что согласно теории функциональной системы свидетельствует о нарушении у животных процессов афферентного синтеза, принятия решения и акцептора результатов действия (Анохин, 1980; Судаков, 2002).



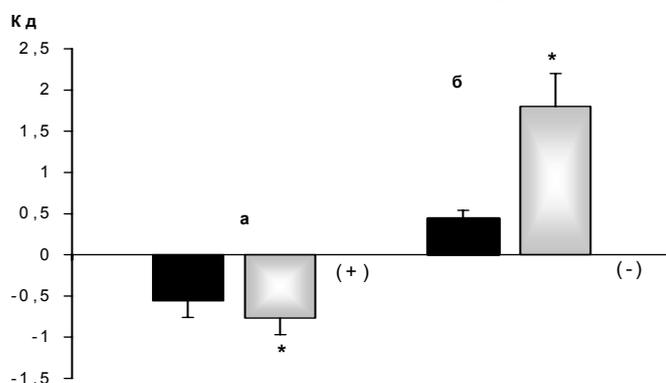
**Рис.7.** Динамика изменения общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) у ЭР (сплошная линия) и ЭТ (пунктирная) к акустическому стрессу крыс. Достоверность различий данных между группами: \*\* -  $p < 0,01$ .

Результаты анализа спектра поведенческих реакций, сопровождающих формирование у крыс условной реакции, показали (рис. 8), что в первый день обучения у ЭР крыс наблюдалось меньшее число пассивных переходов из одной части камеры в другую и большее число вертикальных стоек во всех ее отсеках. В то же время у ЭТ крыс отмечается обратная картина: большее число пассивных переходов из всех отсеков камеры и меньшее число в них вертикальных стоек. Снижение выраженности пассивно выполненных реакций у ЭР крыс по сравнению с ЭТ указывает на ослабление у животных реакций страха перед новой обстановкой.



**Рис. 8.** Спектр эмоционально- поведенческих реакций, сопровождающих формирование условной двигательной пище-добывательной реакции у ЭР (А) и ЭТ (Б) к акустическому стрессу крыс. Цифры на векторах круга указывают на степень выраженности (в %) различных компонентов эмоционального поведения: 1 - пассивный выход из стартовой камеры; 2 – пассивное преодоление центрального отсека; 3 – пассивный подход к полке в целевом отсеке; 4, 5, 6 – вертикальные стойки, соответственно, в стартовом, центральном, целевом отсеках камеры.

*Эмоциональное поведение крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессовым воздействиям.* Между животными обеих групп выявлены различия в характере перестройки условнорефлекторных реакций при эмоционально различных воздействиях, обусловленных изменением величины пищевого подкрепления (рис. 9). Как видно, у ЭТ крыс по сравнению с ЭР отмечается более высокий уровень дискриминации эмоционально-положительного воздействия. Это проявляется в уменьшении времени выполнения реакции и выражается в достоверно значимом увеличении абсолютного значения коэффициента дискриминации по сравнению с ЭР животными (0,77 и 0,56, соответственно, при  $p < 0,01$ ). В то же время, при резком понижении величины пищевого подкрепления у ЭТ крыс отмечается развитие реакции фрустрации, отказ выполнять ранее сформированную целенаправленную пищедобывательную реакцию, что проявляется в увеличении времени выполнения реакции и, следовательно, выражается в достоверно значимом увеличении коэффициента дискриминации по сравнению с ЭР животными (1,8 и 0,44, соответственно, при  $p < 0,01$ ).



**Рис. 9.** Особенности перестройки условной двигательной пищедобывательной реакции при увеличении и уменьшении величины пищевого подкрепления у ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к акустическому стрессу крыс. По оси абсцисс: величина коэффициента дискриминации (Кд) эмоционально-положительного (а) и эмоционально-отрицательного (б) воздействий. Достоверность различий данных между группами: \*-  $p < 0,05$ .

Полученные факты свидетельствуют о существенных различиях в способности к обучению у крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессу. У эмоционально-толерантных животных выявлено понижение способности к формированию УДПР, а также повышенная эмоциональная реактивность.

### **Соотношение уровня серотонина, норадреналина, дофамина и их метаболитов в мозге животных с различной эмоциональной устойчивостью**

Биохимический анализ содержания НА, ДА, 5-ОТ и их метаболитов проводили в трех структурах головного мозга: фронтальной коре, гипоталамусе и каудальном отделе мозгового ствола. Содержание НА, ДА и 5-ОТ проводили по модифицированному методу Шлюмфа с соавт. (Schlumpf et al., 1974), 5-ОИУК-флуоресцентным методом Карзона и Грина (Curzon, Green, 1970), гомованилиновой кислоты (ГВК) – модифицированным методом Хандрич и Дезир (Handrich, Deuzer, 1973). Количество аминов в пробе находили, используя стандартные растворы серотонин-креатина сернокислого, НА, дофамина гидрохлорида, а также 5-ОИУК и ГВК (“Серва”, ФРГ). У части животных уровень содержания биогенных аминов и их метаболитов определяли спектрофлуориметрическим методом А.Б.Когана и Н.В.Нечаевой (1979). Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре типа MPF-4 (“Hitachi”, Япония).

Биохимический анализ содержания КА, 5-ОТ и их метаболитов в неокортексе, гипоталамусе и в каудальном отделе ствола мозга выявил существенные различия в их распределении у ЭР и ЭТ крыс (табл. 1). Главное отличие в распределении биогенных аминов состояло в снижении уровня НА в коре, гипоталамусе и каудальном отделе мозгового ствола у ЭТ животных по сравнению с ЭР и достоверном повышении уровня 5-ОТ в коре и в мозговом стволе. В области гипоталамуса отмечается некоторое снижение уровня

5-ОТ при повышенном содержании 5-ОИУК, что указывает на усиленный обмен 5-ОТ в этой области мозга. Уровень ДА во всех структурах был повышен у ЭТ крыс по сравнению с ЭР. Более высокая концентрация его отмечена в области коры головного мозга и мозгового ствола. В то же время у ЭТ крыс концентрация метаболита ДА в стволе, содержащем основные скопления МА-ергических нейронов, не отличалась от ЭР животных. Эти данные согласуются с результатами исследований А.В.Горбуновой и Т.И.Беловой (1992), показавшие, что наиболее характерным признаком устойчивости к эмоциональному стрессу является высокий уровень содержания НА в гипоталамусе. Более того, в исследованиях Е.А.Громовой с сотр. (1985в) выявлен дефицит НА в структурах мозга ЭТ животных по сравнению с ЭР, сопровождающийся повышенным уровнем ДА в стволе и повышенной интенсивностью обмена 5-ОТ в гипоталамусе.

**Таблица 1**

Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/г) в структурах мозга крыс с различной эмоциональной устойчивостью

Группы	Структуры мозга	НА	ДА	5-ОТ	5-ОИУК	ГВК
ЭР	кора	208±30	218±42	318±33	465±89	31±8
	гипоталамус	228±58	327±58	394±42	613±46	81±33
	ствол	290±27	399±49	378±59	808±50	128±26
ЭТ	кора	166±28	413±64*	439±63*	576±149	127±71**
	гипоталамус	187±18	419±56	317±50	888±62	275±98
	ствол	263±25	569±138*	653±57**	915±60	166±24

Примечание: Достоверность различий данных между группами: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Полученные факты свидетельствуют о том, что имеются существенные отличия в поведении крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессу. По показателям исследовательского поведения в открытом поле, т.е. в условиях действия на животных стресс-стимулов (яркий свет, открытое пространство) и уровня направленного внимания к сенсорным стимулам, более высокие их значения отмечались к ЭР крыс, в то время как по показателям исследовательского поведения в норковой камере (в ситуации, когда действие стрессирующих раздражителей ослаблено) более высокие их значения наблюдаются у ЭТ крыс. Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, показавшие, что ЭР к стрессу животные в тесте “открытого поля” характеризуются коротким латентным периодом начала исследовательской активности, высокой двигательной активностью (большое число пересеченных периферических квадратов и периферических стоек) и низким показателем вегетативного баланса. ЭР к стрессу животные характеризуются пролонгированным латентным периодом начала исследовательской активности, низкой двигательной активностью (малое число пересеченных квадратов и периферических стоек) и высоким показателем вегетативного баланса (Коплик и др., 1995; Коплик, 1997). Полученные нами данные находят также подтверждение и в работах исследователей, выявивших наличие тесной связи между различными показателями поведения в открытом поле и эмоциональной реактивностью в условиях стресса (Abel 1991; Van Borell, Hurnik, 1991).

В опытах же с обучением у ЭТ крыс выявлено понижение способности к формированию условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции. У этих же крыс отмечалась более выраженная способность дискриминировать эмоционально различные воздействия, свидетельствующая о том, что ЭТ животные эмоционально более лабильны.

Представляет интерес сопоставить особенности поведения и обучения крыс с характером содержания биогенных аминов и их метаболитов в различных структурах мозга. Анализ данных, полученных у ЭР и ЭТ крыс к звуковому

раздражителю, выявил различия в распределении биогенных аминов и их метаболитов в исследуемых структурах. Основное различие заключается в том, что ЭР крысы исходно отличались повышенным уровнем содержания НА и пониженным уровнем содержания 5-ОТ, а ЭТ животные – высоким уровнем содержания ДА и 5-ОТ. Наши данные совпадают с данными литературы, где на крысах линии Вистар с высокой и низкой возбудимостью головного мозга, отобранных по признаку наличия или отсутствия аудиогенных судорог, изучали параметры связывания 5-ОТ рецепторов первого типа ( $C_1$ ) в разных структурах мозга (Гопкалов, 1990). Специфичность связывания определяли радиолигандным методом во фракции грубых мембран через 2 недели после тестирования реакции на звук. В качестве меченого лиганда использовали  $^3H$ -5-ОТ. У крыс с высокой возбудимостью показано большое сходство к  $^3H$ -5-ОТ в коре, перегородке, латеральном гипоталамусе, черной субстанции, дорсальном гиппокампе, однако число мест связывания в этих структурах было понижено по сравнению с крысами с низкой возбудимостью. В то же время в вентромедиальном гипоталамусе, ядрах шва, вентральном гиппокампе сродство лиганда к  $C_1$ -рецепторам у крыс с высокой возбудимостью было ниже, при этом число мест связывания в гипоталамусе было выше, в гиппокампе - ниже, чем у крыс с низкой возбудимостью. В голубом пятне не обнаружено различий параметров связывания у крыс с высокой и низкой возбудимостью. Автор полагает, что состояние 5-ОТ рецепторов первого типа является одним из факторов, принимающих участие в генетическом детерминировании уровня аудиогенной возбудимости у крыс. Более того, в литературе выявлена связь между содержанием НА и 5-ОТ в центральных структурах мозга крыс различных линий и устойчивостью к эмоциональному стрессу (Горбунова, Белова, 1992). В частности, показано, что ЭР животные обладают большим содержанием НА в отдельных структурах мозга и меньшим содержанием 5-ГТ (Sudak, Maas, 1969). Такая же связь отмечалась и в наших экспериментах, где у ЭТ крыс с меньшей исследовательской актив-

ностью в открытом поле имело место снижение содержания НА, в то время как повышение содержания НА у ЭР крыс совпадало с увеличением исследовательской активности. Относительно участия 5-ОТ в регуляции гиперактивности единого мнения нет. Существуют данные, указывающие как на способность 5-ОТ вызывать гиперактивность, так и отрицающие этот факт (Geyer et al., 1972). В наших экспериментах повышенный обмен 5-ОТ у ЭТ крыс сопровождается меньшим уровнем двигательной активности. Полученные нами факты подтверждаются результатами наблюдений некоторых исследователей, обнаруживших, что в механизмах регуляции эмоциональной реактивности НА-ергическая система оказывает тормозное, а 5-ОТ - возбуждающее влияние (Кулагин, Болондинский, 1986). В то же время при анализе механизмов двигательной активности показано возбуждающее влияние НА-ергической системы и тормозное - 5-ОТ. При этом выявлена обратная корреляционная связь между эмоциональными реакциями животных и их двигательной активностью (Герштейн, 2001).

На основании вышеизложенного, можно предположить, что отмечаемые в наших экспериментах различия в биохимических изменениях уровня содержания различных МА определяют различия исследовательского поведения у крыс, предрасположенных или нет к судорогам.

Известно, что содержание биогенных аминов в значительной мере определяется активностью ферментов, осуществляющих синтез и распад данных веществ. Результаты наших исследований показали, что высокая концентрация ДА у ЭТ крыс отмечается в мозговом стволе, содержащем скопления нейронов, которые синтезируют ДА и НА. Можно предположить, что снижение НА на фоне повышения ДА у ЭТ крыс объясняется врожденной недостаточностью активности фермента дофамин-бета-гидроксилазы, обеспечивающей переход ДА в НА (Громова и др., 1985в).

Таким образом, наблюдаемые особенности процессов обучения целенаправленной реакции и исследовательского поведения у ЭТ животных обусловлены, очевидно, генети-

чески ослабленной активностью НА-ергической и усилением активности ДА-ергической и 5-ОТ-ергической систем мозга. Другими словами, крысы линии Вистар, различающиеся по степени чувствительности к стрессовым воздействиям и характеризующиеся в норме различным содержанием биогенных аминов в структурах мозга, характеризуются и различиями ориентировочно-исследовательского и эмоционального поведения, а также процессов обучения. Это находит подтверждение и в работах других исследователей (Маркель и др., 1977; Бенешова, 1978; Белова и др. 1985; Герштейн, 2000). Более того, в литературе имеются данные, показавшие важную роль превалирования активности 5-ОТ-ергической системы в создании условий, оптимальных для обучения на эмоционально положительном подкреплении и НА-ергической системы - для процессов обучения на эмоционально отрицательном подкреплении (Семенова, 1992, 1997). В наших экспериментах у ЭТ к стрессу крыс дискриминация эмоционально-отрицательных воздействий сопровождается формированием высокого уровня фрустрации на фоне активации у них ДА-ергической системы мозга. Подтверждением вышесказанному являются данные о повышении у крыс уровня фрустрации на фоне введения им L-ДОФА, непосредственного предшественника синтеза ДА (Семенова, 1992, 1997).

Таким образом, исходное соотношение активности 5-ОТ- и ДА-ергических систем мозга у ЭТ к стрессу животных вызывает заметные изменения в характере адаптивных перестроек поведения в условиях резкого изменения величины пищевого подкрепления.

Обнаружено также, что ЭР животные, в отличие от ЭТ, обладают повышенной исследовательской активностью в незнакомой обстановке, высокой способностью к обучению условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции и характеризуются повышенным уровнем НА и сниженным уровнем ДА и 5-ОТ в мозге. Подобное соотношение физиологических и биохимических характеристик обнаружено у животных генетических линий, отличающих-

ся способностью к быстрому обучению. У таких животных содержание 5-ОТ в мозге было ниже, чем у медленнообучающихся (Howard et al., 1974). В отличие от этого, ЭТ крысы с пониженным уровнем НА в мозге характеризуются повышенной исследовательской активностью в норковой камере, т.е. в ситуации, приближенной к естественным формам среды обитания для данного вида животных. Аналогичные результаты были получены Эллисон и Бреслер (Ellison, Bresler, 1974). Показано, что преобладание активности НА-ергической системы коррелирует с более высоким, а 5-ОТ-ергической системы с более низким уровнем поведенческих показателей активации ЦНС (Семенова и др., 1979). Обнаружено также, что условные рефлексy, показателем которых является скорость их выполнения, формируются тем быстрее и легче, чем выше уровень активации ЦНС (Lat, 1964; Семенова 1997).

Таким образом, исходное содержание биогенных аминов в структурах головного мозга определяет как поведение, так и характер стрессорной реакции (Горбунова, 2000), что обусловлено генетикофункциональной организацией ЦНС (Доведова, Манакова, 2000).

На основании собственных результатов и данных литературы можно предположить, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных с различной эмоциональной реактивностью к стрессу важную роль играет различное генетически детерминированное соотношение активности 5-ОТ-, ДА-, НА-ергических систем мозга.

#### **Формирование и воспроизведение условной реакции пассивного избегания у крыс с различной эмоциональной устойчивостью**

*В качестве модели обучения на болевом подкреплении использовали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) ударов электрического тока. Формирование УРПИ методом Буреша в модификации В.К.Федорова с сотр.*

(1972) проводили в установке, представляющей собой две смежные камеры: большую, освещенную “безопасную” размером  $40 \times 40 \times 35 \text{ см}^3$  и малую, затемненную “наказующую” размером  $10 \times 12 \times 20 \text{ см}^3$ . Пол малой камеры сделан из медных стержней диаметром 2 мм, расстояние между центрами которых 10 мм. Большая и малая камеры соединены круглым проходом диаметром 6 см, который может перекрываться дверцей - задвижкой.

Выработка оборонительного рефлекса основана на инстинктивном стремлении животного находиться в темном помещении. Прочность сформированной реакции характеризовали степенью ее сохранения через 24 часа, на 2-е и 5-е сутки после обучения, что позволяло судить об особенностях сохранения следа памяти. Степень сохранения УРПИ определяли по общему времени нахождения крыс в светлом отсеке (не более 300 с) у одних и тех же животных через 24 часа, на 2-е и 5-е сутки после обучения. Сохранение рефлекса оценивали также и по числу крыс, не заходивших в малую камеру с электрофицированным полом.

Анализировали спектр поведенческих (хаотично-поисковые движения, вставание на задние лапы, груминг) и вегетативных (число болюсов дефекации) показателей, отмечаемых при тестировании УРПИ во все дни экспериментального периода.

Сравнительный анализ обучения животных с различной эмоциональной реактивностью к стрессу выявил особенности сохранения у них УРПИ. Тестирование этой реакции через 24 часа после обучения не выявило достоверных различий в прочности сохранения навыка у крыс обеих групп. Различие в прочности сохранения навыка проявлялось лишь при тестировании на 2-е сутки и 5-е сутки после обучения. Обнаружено, что ЭР крысы по сравнению с ЭТ имели низкие показатели сохранения условнорефлекторной реакции как через 2-е суток после обучения: 16,9% и 20,3 % ( $p < 0,05$ ), так и через 5 суток: 20% и 25,7% ( $p < 0,01$ ), соответственно (табл. 2). Количество заходов в темный отсек в указанные дни тестирования у ЭР крыс было выше по сравнению с ЭТ.

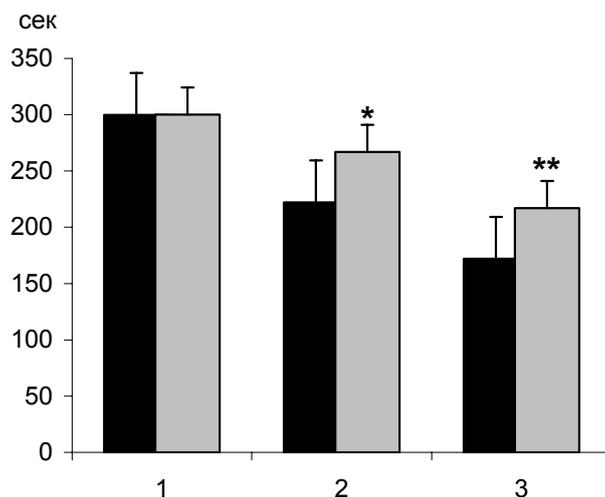
Так, одна часть ЭР крыс по несколько раз заходила и выходила из затемненной камеры, но в конце концов оставалась в ней, другая же часть при помещении в освещенный отсек, развернувшись в сторону затемненной камеры, почти без задержки входила в нее и оставалась там до конца опытов, демонстрируя таким поведением нарушение сохранности сформированного навыка. Общее время пребывания животного в “безопасном” отсеке через 2-суток после обучения составляло у ЭР крыс в среднем  $222,0 \pm 0,6$  сек, а у ЭТ -  $267 \pm 0,9$  сек ( $p < 0,05$ ) (рис. 10). Тестирование УРПИ через 5-суток обучения также показало, что время нахождения в светлом отсеке у ЭР крыс составляло в среднем  $172,6 \pm 0,06$  сек, что достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже общего времени пребывания в светлом отсеке у ЭТ, составляющего в среднем  $217,0 \pm 0,7$  сек.

**Таблица 2**

Сохранение условной реакции пассивного избегания (%) у животных с различной эмоциональной реактивностью к действию стрессового раздражителя

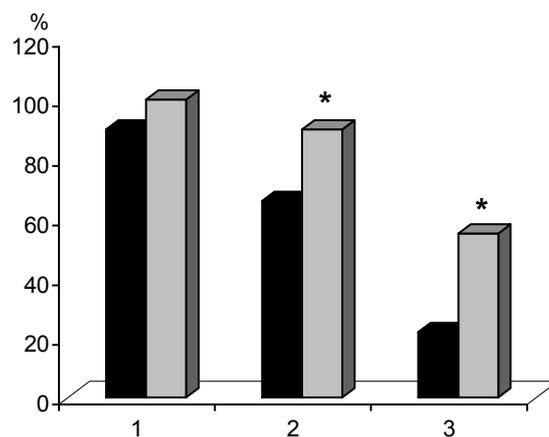
Группы	Сохранение УРПИ	
	через 2-е суток	через 5 суток
ЭР	16,9 %	20,3 % *
ЭТ	20 %	25,7 % **

Примечание: Достоверность различий данных между группами: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .



**Рис.10.** Общее время пребывания в безопасном отсеке после обучения условной реакции пассивного избегания крыс с различной эмоциональной устойчивостью. 1 - через 24 часа; 2 - на 2-е сутки; 3 - на 5-е сутки. Темные столбики - ЭР к стрессу крысы; Светлые столбики - ЭТ крысы. Достоверность различий данных между группами: \* - $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

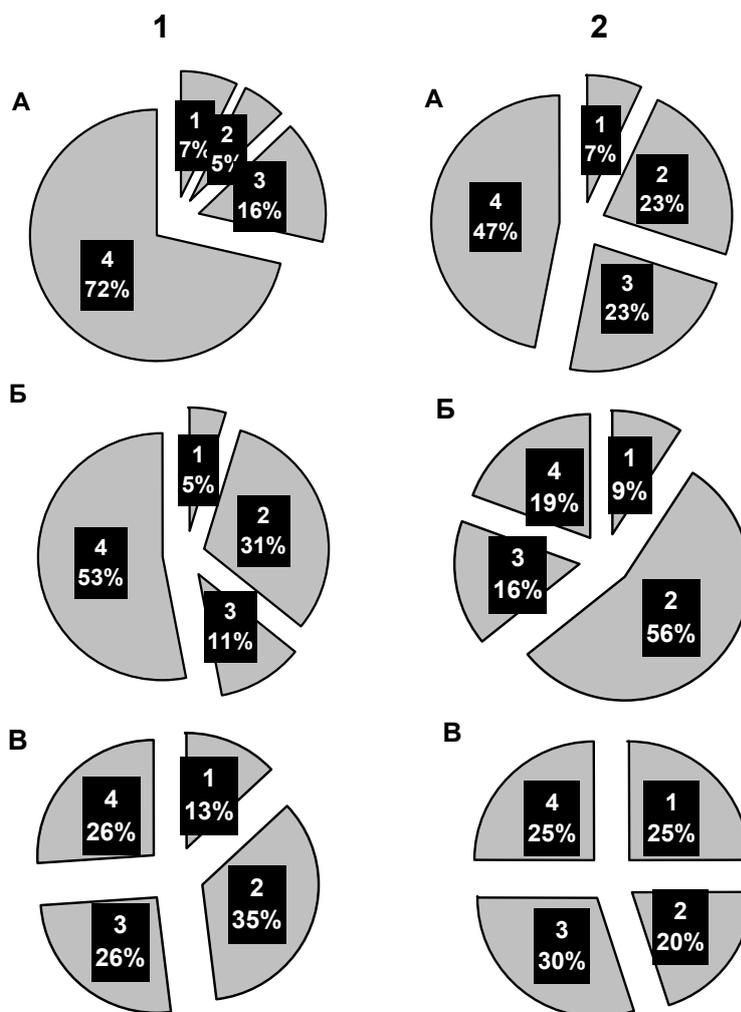
Различия в способности к сохранению УРПИ у крыс обеих групп еще нагляднее выступают при использовании в качестве показателя число животных, сохранивших навык. Число ЭТ крыс, у которых отмечено сохранение условной реакции через 2-е суток после обучения, составляло 90 %, а у ЭР- 66 % ( $p < 0,05$ ). Через 5 суток после обучения эти показатели составляли соответственно: 55 % - у ЭТ и 22 % у ЭР крыс ( $p < 0,05$ ) (рис. 11).



**Рис. 11.** Число крыс (%) с различной эмоциональной устойчивостью, сохранивших условную реакцию пассивного избегания. Условные обозначения те же, что на рис. 10.

Результаты анализа спектра поведенческих и вегетативных показателей, сопровождающих воспроизведение условно-рефлекторных ответов при тестировании УРПИ через разные интервалы времени выявили различия в характере поведения в “безопасном” отсеке животных обеих экспериментальных групп (рис.12). Эти различия наиболее ярко выражены при тестировании УРПИ через 24 часа и 2-е суток после обучения. У эмоционально-толерантных крыс через 24 часа в 23 % случаях отмечались хаотично - поисковые движения, у ЭР - в 5,4 % случаях, уровень же дефекации составлял 47 и 72% соответственно. При тестировании через двое суток уровень поисковой активности у ЭТ крыс составлял 56%, у ЭР - крыс - 31 %, уровень дефекаций составлял 19 и 53 % , соответственно.

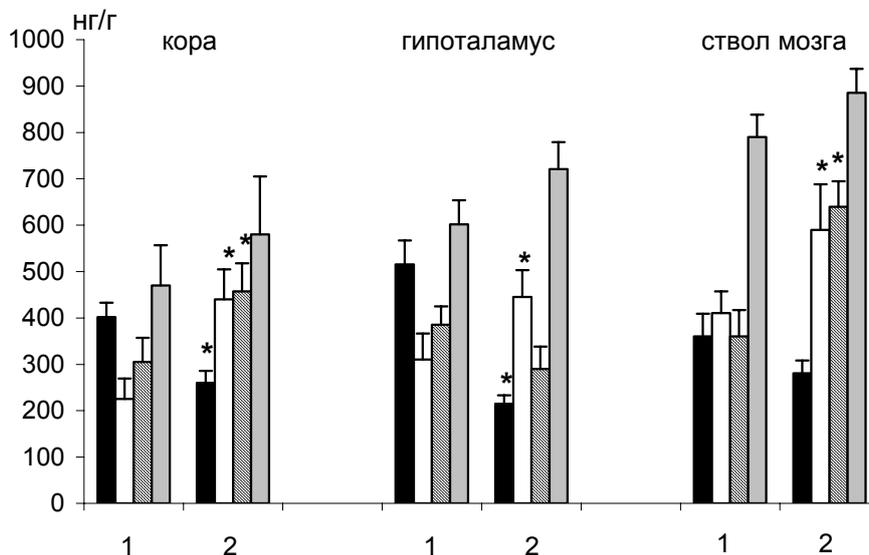
Таким образом, результаты экспериментов выявили в группе ЭТ крыс более высокий процент животных, сохранивших навык через разные сроки после формирования УРПИ, сопровождающийся повышенным уровнем у них поисковой активности и более низким уровнем вегетативного показателя по сравнению с ЭР животными.



**Рис. 12.** Спектр эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих выполнение условной реакции пассивного избегания у ЭР (1) и ЭТ (2) к стрессу крыс. А - через 24 часа; Б – через 2-е суток; В - через 5- суток после обучения условной реакции. Цифры на векторах круга указывают на степень выраженности (%) различных компонентов поведения: 1-груминг реакции, 2-поисковая активность, 3-вертикальные стойки; 4-болусы дефекации.

Представляет интерес сопоставить особенности воспроизведения следовых реакций у крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессовым воздействиям с характером содержания биогенных аминов и их метаболитов в различных структурах мозга (рис. 13). Анализ данных, полученных у крыс обеих групп, выявил различие в их распределении в исследуемых структурах. Основное различие между животными этих групп заключалось в более высокой концентрации ДА и 5-ОТ на уровне мозгового ствола у ЭТ животных по сравнению с ЭР. При этом концентрация метаболита 5-ОТ в этой структуре, содержащей основные скопления МА-нейронов, не отличалась от ЭР крыс. Наряду с этим в области гипоталамуса у ЭТ животных наблюдалось повышенное содержание 5-ОИУК при некотором снижении уровня 5-ОТ, что указывает на усиленный обмен 5-ОТ в этой области мозга. Уровень НА у ЭТ крыс по сравнению с ЭР во всех исследуемых структурах был достоверно ниже, а уровень ДА - достоверно выше. Эти данные согласуются с результатами исследований (Громова и др., 1985в), выявившими дефицит НА в структурах мозга ЭТ к стрессу животных по сравнению с ЭР-крысами, сопровождающийся повышенным уровнем ДА в стволе и повышенной интенсивностью обмена 5-ОТ в гипоталамусе. Результаты экспериментов выявили лучшее сохранение УРПИ у ЭТ крыс во все дни тестирования, характеризующееся увеличением времени пребывания в светлом отсеке установки и повышенным уровнем поведенческих и сниженным уровнем вегетативных показателей. Предполагается, что наблюдаемые особенности сохранения УРПИ у ЭТ крыс, по-видимому, связаны с врожденной ослабленной активностью НА-ергической системы и усилением активности ДА-ергической и 5-ОТ-ергической систем мозга. Обнаружено, что усиление активности 5-ОТ-системы мозга создает условия, оптимальные для воспроизведения УРПИ, тогда как при усилении активности НА-ергической

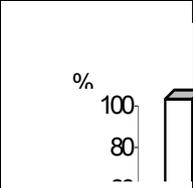
системы процесс воспроизведения ранее сформированной реакции несколько затруднен (Семенова, 1992). Увеличение времени пребывания животных в "безопасном" отсеке при снижении содержания НА в мозге дисульфирамом обнаружено также в исследованиях Р.И. Кругликова (Кругликов, 1989). Согласно его гипотезе, НА играет ведущую роль в процессе формирования, а 5-ОТ - в процессе консолидации и сохранения следов памяти.



**Рис.13.** Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/г) в структурах головного мозга крыс с различной эмоциональной устойчивостью(%). 1 - ЭР крысы; 2 - ЭТ крысы. Достоверность различий данных между группами: \*-  $p < 0,05$ .

■ - НА    □ - ДА    ▨ - 5-ОТ    ▩ - 5-ОИУК

Таким образом, соотношение индивидуальной чувствительности животных к стрессу с различными показателями активности МА-ергических систем мозга позволяет по-но-



вотому оценить характер участия 5-ОТ, НА и ДА в процессах сохранения и воспроизведения УРПИ. Ухудшение процесса сохранения УРПИ у ЭР к стрессу крыс, по-видимому, коррелирует с врожденным повышенным содержанием НА в структурах мозга, а улучшение сохранения условнорефлекторного навыка у ЭТ с врожденным повышенным содержанием ДА и 5-ОТ в мозге. Анализ сохранения УРПИ, проведенный у крыс линии Вистар показал, что лучшей способностью к сохранению навыка обладают те из них, баланс активности МА-ергических систем которых смещен в сторону преобладания 5-ОТ-мозговой системы (Семенова, 1992).

Таким образом, результаты нашего исследования в сопоставлении с данными литературы позволяют прийти к заключению, что крысы, различающиеся по степени эмоциональной устойчивости к стрессу и характеризующиеся в норме различным уровнем содержания биогенных аминов в структурах мозга, характеризуются также и особенностями сохранения и воспроизведения УРПИ.

Дифференцирование в наших экспериментах животных по степени эмоциональной устойчивости к стрессу и характеру соотношения активности МА-ергических систем мозга сделало возможным проведение более глубокого анализа роли этих систем в мнестических процессах и выявление различного характера участия НА, ДА и 5-ОТ в процессах сохранения следов памяти.